

Durch N-heterocyclische Carbene katalysierte Dominoreaktionen

André Grossmann und Dieter Enders*

Asymmetrische Katalyse · Carbene · Domino-reaktionen · Organokatalyse · Umpolung

Während sich die organokatalytischen Dominoreaktionen (auch Organokaskadenkatalysen genannt) im letzten Jahrzehnt zu einem wichtigen Hilfsmittel in der Synthesechemie entwickelt haben, fand die Anwendung von N-heterocyclischen Carbenen (NHCs) als Katalysatoren in Dominoreaktionen erst in den letzten drei Jahren zunehmend Beachtung. Unter Berücksichtigung der besonderen Aktivierungsmodi der Substrate durch die NHC-Katalysatoren ist eine Unterscheidung zwischen einer einzelnen chemischen Transformation und einer sequenziellen Eintopfreaktion schwierig. Das Ziel dieses Kurzaufsatzes besteht darin, die Domino-, Kaskaden- und Tandemkatalyse in Gegenwart von NHC-Katalysatoren kritisch zu betrachten und jüngste Publikationen auf diesem Gebiet vorzustellen.

1. Einleitung

Die Effizienz natürlicher Prozesse hat Wissenschaftler von jeher fasziniert. In einer einzigen lebenden Zelle werden beispielsweise unzählige verschiedene chemische Verbindungen in vielfältigen parallelen Prozessen mit außergewöhnlicher Selektivität umgewandelt. Durch Übertragung natürlicher Konzepte auf das Labor gelang es Chemikern, die Zahl der Reinigungsschritte zu verringern und die Reaktionszeit, die Herstellungskosten sowie die Abfallmengen zu minimieren.^[1] Es ist daher nicht überraschend, dass das Interesse an diesen bio-inspirierten Eintopfreaktionen in den beiden letzten Jahrzehnten enorm gestiegen ist. Solche Prozesse, die sich durch ihre Atom-,^[2] Stufen-,^[3] Redox-^[4] und Reaktionsgefäßökonomie^[5] auszeichnen, wurden in diesem Kontext als Domino-, Kaskaden- oder Tandemreaktionen bezeichnet (Abbildung 1).

Die Abfolge der konsekutiven Transformationen ist in der Organokatalyse besonders wichtig.^[6] In diesem biomimetischen Ansatz werden kleine organische Moleküle als Katalysatoren unter milden Bedingungen eingesetzt, wobei etwaig vorhandene Metalle nicht aktiv an der Katalyse teilnehmen. Konsequenterweise tolerieren solche Katalysatoren eine Vielfalt funktioneller Gruppen, wodurch die zeitaufwändige

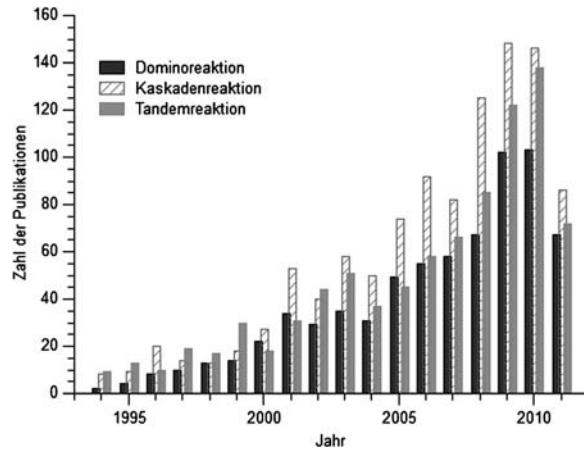
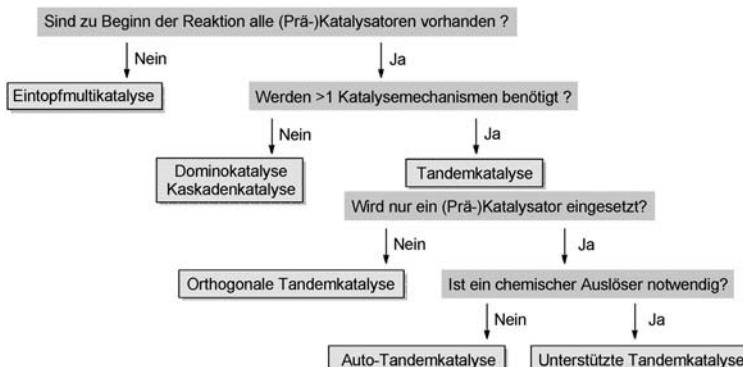


Abbildung 1. Histogramm der jährlichen Publikationen, die das Konzept der Domino-, Kaskaden- oder Tandemreaktion im Titel enthalten.^[9]

Anwendung von Schutzgruppen umgangen werden kann. Zusätzlich zu diesem signifikanten Vorteil können mit Organokatalysatoren die Substrate gezielt über die jeweiligen Aktivierungsmodi angesteuert werden, sodass die Verwendung mehrerer verschiedener Katalysatoren in Eintopfverfahren möglich ist. Aus diesen Gründen wurde der Entwicklung solcher Eintopfreaktionen (oder Organokaskaden) in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit geschenkt.^[7] Interessanterweise wird dieses Gebiet stark von der Sekundär-

[*] Dipl.-Chem. A. Grossmann, Prof. Dr. D. Enders
Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
E-Mail: enders@rwth-aachen.de



Schema 1. Taxonomie der multikatalytischen Eintopftransformationen nach Fogg und dos Santos.^[11a]

amin- und Brønsted-Säure-Katalyse dominiert, während über den Einsatz von Thioharnstoffderivaten oder N-heterocyclischen Carbenen (NHCs) als Katalysatoren relativ selten berichtet wird. Tatsächlich ist es erstaunlich, dass ein Bereich der organischen Chemie wie die NHC-Katalyse, dessen Entwicklung bereits weit fortgeschritten ist^[8] und der auf vielen unkonventionellen Transformationen beruht, erst in den letzten drei Jahren in Organokaskaden Verwendung fand. Angesichts der möglichen Vorteile NHC-katalysierter Dominoreaktionen ist es sinnvoll, dieses junge Gebiet zu diskutieren. In diesem Kurzaufsatz wird zunächst versucht, eine Definition der NHC-Kaskadenreaktionen zu geben. Anschließend werden die neuesten Publikationen zu diesem Thema vorgestellt.

2. NHC-katalysierte Transformationen

Lange bevor Eintopfreaktionen die aktuelle große Aufmerksamkeit erhielten, führten Tietze und Beifuss erstmals die folgende Definition ein: „Unter einer *Domino-Reaktion* [...] verstehen wir zwei oder mehr nacheinander ablaufende Transformationen, in denen unter Bindungsknüpfung oder Fragmentierung die jeweils nachfolgende Reaktion an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt“.^[10] Im Unterschied zu diesem zeitaufgelösten Prozess erfolgt eine Tandemreaktion ortsaufgelöst. Aus diesem Grund wurde dieser Begriff für zwei unabhängige Transformationen an

demselben Substrat angewendet. Im Falle des dritten Begriffs, der Kaskadenreaktionen, rieten die Autoren von der weiteren Verwendung ab, da er bereits in verschiedenen anderen Kontexten verwendet wird.^[10] Ein Jahrzehnt später schlugen Fogg und dos Santos, gefolgt von Chapman und Frost, eine andere Klassifizierung für die entsprechenden katalysierten Transformationen (Dominokatalyse, Kaskadenkatalyse und Tandemkatalyse) vor.^[11] Ihre Taxonomie basiert auf der Anzahl eindeutig unterscheidbarer Mechanismen und der Zahl benötigter Katalysatoren (Schema 1). Hier bedeuten „Dominokatalyse“ und synonym „Kaskadenkatalyse“ eine Sequenz von konsequutiven Transformationen, die alle durch denselben Mechanismus beschrieben werden. Dagegen steht die „Tandemkatalyse“, die mechanistisch unterschiedliche Zwischenstufen enthält. Domino- wie auch Tandemkatalyse sind Sonderfälle der Eintopfreaktionen, bei denen alle Katalysatoren und/oder ihre Vorstufen zu Beginn der Reaktion im Gefäß vorhanden sind.^[12] Werden nun die Definitionen von Tietze und Beifuss mit denen von Fogg und dos Santos verglichen, lässt sich feststellen, dass sie nicht in allen möglichen Fällen kongruent sind und ihre Grenzen haben.

Einer der Hauptnachteile beider Klassifikationen liegt darin, dass sie auf den Begriffen „chemische Reaktion“, „individuelle Transformation“ und/oder „eindeutig unterscheidbarer Mechanismus“ aufbauen. Leider ist es nicht immer trivial, die Grenze zwischen nur einer individuellen Reaktion und einer Sequenz von individuellen Reaktionen zu finden. Des Weiteren haben viele Reaktionen mehrere



Dieter Enders wurde 1946 in Butzbach (Deutschland) geboren. Er studierte Chemie an der Justus-Liebig-Universität Gießen und promovierte 1974 bei Prof. D. Seebach. Nach einem Postdoktorat an der Harvard University bei Prof. E. J. Corey habilitierte er sich 1979 in Gießen. 1980 wechselte er als Professor an die Universität Bonn und 1985 zu seiner aktuellen Position als Professor für Organische Chemie an die RWTH Aachen. Seine Forschungsinteressen sind die asymmetrische Synthese, die Synthese biologisch aktiver Verbindungen und die Organokatalyse. Er ist Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften.

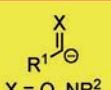
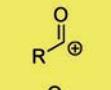
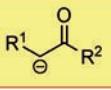


André Grossmann wurde 1984 in Tschutowo (Ukraine) geboren. Er studierte Chemie an der Philipps-Universität Marburg und der Hariot-Watt University Edinburgh und erhielt 2009 sein Chemie-Diplom in Marburg unter der Anleitung von Prof. U. Koert. Als Stipendiat des internationalen Graduiertenkollegs (SeleCa – RWTH Aachen und Osaka University) arbeitet er momentan an seiner Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. D. Enders. Seine Forschungsarbeiten liegen im Bereich der Entwicklung von NHC-Katalysen und ihren Anwendungen in Dominoreaktionen.

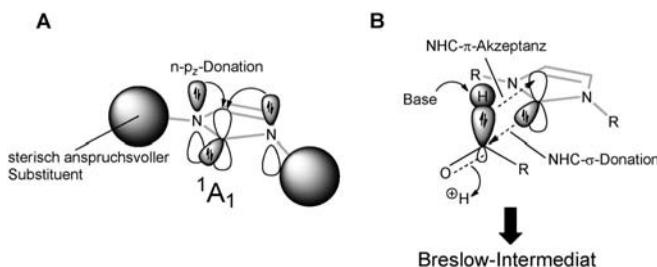
plausible Mechanismen, wobei die wenigsten davon experimentell nachgewiesen wurden. Aus diesem Grund ist eine direkte Verwendung der Systematik von Tietze oder von Fogg schwierig. Um dieses Problem zu umgehen, schlagen wir vor, die NHC-katalysierten Reaktionen anhand eines Satzes einfacher Synthons zu klassifizieren.

Ein möglicher rationaler Weg zur Klassifizierung der organokatalytischen NHC-Reaktionen basiert auf den katalytischen Aktivierungsmodi der Substrate. Da diese Katalysatoren eine kovalente Bindung mit dem Substrat eingehen, sind in allen Reaktionen NHC-Substrat-Addukte vorhanden. Theoretisch können solche Intermediate auf Synthons zurückgeführt werden, wie sie von Corey eingeführt wurden.^[13] Entsprechend dem aktuellen Stand der Forschung nutzen wir im Folgenden acht solche Synthons für die NHC-Organokatalyse. Zusätzlich werden die Synthons in drei Gruppen entsprechend den NHC-Hauptattributen unterteilt (Schema 2): Ambiphilie, die aus dem σ -Donor- und π -Akzeptorcharakter der N-heterocyclischen Carbene resultiert (Schema 3), moderate Nucleophilie und starke Basizität.^[14]

Die bahnbrechenden Arbeiten von Seebach über das Konzept der Umpolung ermöglichen in der Retrosynthese von Zielmolekülen neue Ansätze jenseits der traditionellen Reaktivitätsmuster.^[15] Heutzutage sind drei Umpolungsarten durch die NHC-Katalyse möglich: die Umpolung der Alde-

NHC-Attribut	Synthon	Typische Reaktionen
Ambiphilie (σ -Donor und π -Akzeptor)	 $n=1 \quad X = CR_2, O, NR$ $n=2, 3 \quad X = NR$	a¹-d¹-Umpolung: - Benzoin-Reaktion - Stetter-Reaktion - Hydroacylierung a³-d³-Umpolung: - Homoenolat-Reaktion - "Michael-Umpolung" Erweiterte Umpolung: - Ringöffnung - Redoxveresterung - Redoxamidierung
Nucleophilie (σ -Donor)	  	Umesterung Morita-Baylis-Hillman-Reaktion "Claisen-Umlagerung" Formale Cycloadditionen: - [2+2], [4+2], ... Cycloadditionen
Basizität		Enolat-Reaktionen: - Aldol-Reaktion - Michael-Addition

Schema 2. Synthonklassifikation der NHC-katalysierten Reaktionen.

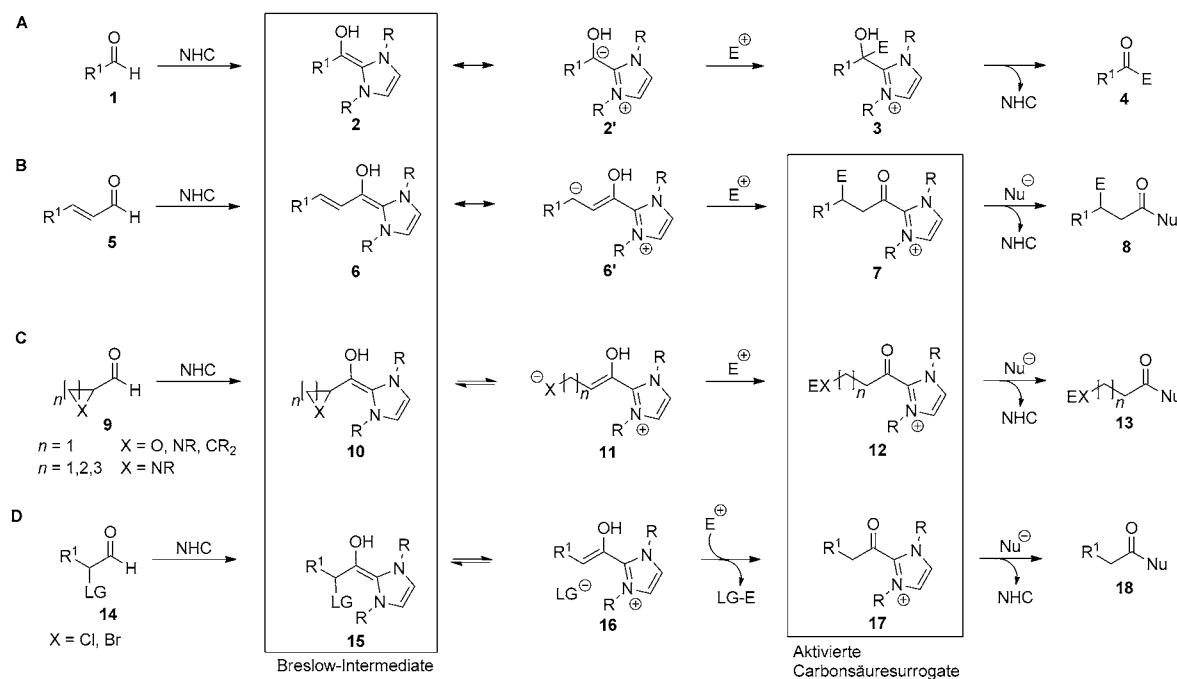


Schema 3. Elektronische Ambiphilie der N-heterocyclischen Carbene:
A) Stabilisierung des Singulettcarbens durch die $n-p_z$ -Donation der N-Substituenten; B) Bildung des Breslow-Intermediats durch σ -Donation und π -Akzeptanz.

hyde zu Acylnucleophilen (a^1-d^1 -Umpolung), die bereits 1943 von Ugai et al. in der Thiazol-2-yliden-katalysierten Benzoin-Reaktion beschrieben wurde,^[16] die konjugierte Umpolung (a^3-d^3 -Umpolung),^[17] die unabhängig von Glorius und Burstein^[18a] sowie von Bode und He^[18b] entwickelt wurde, und die erweiterte Umpolung, manchmal auch als interne Redoxreaktion bezeichnet,^[19] die parallel von Bode et al.^[20a] und Rovis et al.^[20b] publiziert wurde.

Bis heute ist der Mechanismus dieser drei Reaktionsarten nicht vollständig geklärt, jedoch können alle drei Umpolungstypen auf ähnliche Art und Weise formuliert werden (Schema 4).^[21,22] Offensichtlich beginnt der Katalyzyklus mit dem nucleophilen Angriff des σ -Donor-Elektronenpaares an die Carbonylgruppe. Für die a^1-d^1 -Umpolung ist es akzeptiert, dass das Carben-Aldehyd-Addukt das Breslow-Intermediate **2** bildet, wobei es zuerst durch eine externe Base deprotoniert wird; anschließend erfolgt eine π -Rückbindung des vormaligen σ_{CH} -Orbitals zum leeren p_z -Orbital des Carbens (Schema 3B). Nachfolgend reagiert das Intermediat **2** (auch als mesomere zwitterionische Form **2'** gezeichnet) mit verschiedenen Elektrophilen, z.B. mit anderen Carbonylverbindungen in der Benzoin-Reaktion, mit Michael-Akzeptoren in der Stetter-Reaktion, mit aktivierten oder nicht aktivierte Doppel- und Dreifachbindungen, die keine angrenzenden elektronenziehenden Gruppen enthalten, oder mit Alkylhalogeniden. Nach der Reaktion wird das Carben freigesetzt und kann erneut in den Katalyzyklus eintreten (Schema 4A).

Ähnliche Reaktionen können theoretisch in der konjugierten Umpolung und der internen Redoxreaktion erfolgen (Schema 4B–D). Der Unterschied liegt darin, dass nach der Bildung der Breslow-Intermediate **6**, **10** und **15** die negative Ladung entlang der Mehrfachbindung oder durch die Ringöffnung weitergeleitet werden kann, wodurch das Elektrophil an einer anderen Position abgefangen wird. Hierbei werden die aktivierte Carbonsäuresurrogate **7**, **12** bzw. **17** gebildet. Aus diesem Grund müssen anders als bei der a^1-d^1 -Umpolung, wo das Carben in einem spontanen Prozess zurückgewonnen wird, bei der konjugierten Umpolung und der internen Redoxreaktion stöchiometrische Mengen eines weiteren Nucleophils, z.B. eines Alkohols oder eines Amins, zugefügt werden, um den Katalyzyklus zu schließen. Im Vergleich ist die simple Acylumpolung eine einstufige Reaktion mit nur einer gebildeten Bindung, während die konjugierte Umpolung



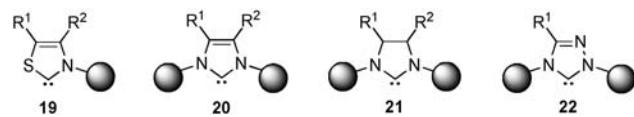
Schema 4. Vergleich der formalen Mechanismen der durch die Ambiphilie des NHC-Katalysators bedingten Reaktionen: A) $\alpha^1\text{-}d^1$ -Umpolung, B) $\alpha^3\text{-}d^3$ -Umpolung, C) erweiterte Umpolung mit Ringöffnung oder C) mit Eliminierung der Abgangsgruppe (LG).

lung und die interne Redoxreaktion zweistufige Reaktionen sind.

Allerdings lässt sich für diesen zweistufigen Mechanismus keine klare Grenze zwischen der individuellen Reaktion und der Dominoreaktion ziehen: Nach der Definition von Tietze und Beifuss wäre ein einzelner Katalysezyklus der konjugierten Umpolung oder der internen Redoxreaktion bereits ein Dominoprozess, da das aktivierte Carbonsäuresurrogat das Ergebnis des vorher abgelaufenen, nucleophilen Additionschrittes ist. Dagegen müsste dieser Vorgang nach Fogg und dos Santos entweder als eine individuelle Reaktion angesehen werden, da beide Schritte zum selben Katalysezyklus gehören, oder aber zu den Dominoreaktionen gezählt werden, falls diese beiden Schritte als unabhängig und mechanistisch unterscheidbar betrachtet werden. In diesem Kurzaufsatzen werden wir diesen Gegensatz vermeiden und uns der Mehrheit der Autoren in der Literatur anschließen, indem wir alle zur konjugierten und erweiterten Umpolung zählenden Reaktionen als individuell ansehen, solange das Elektrophil ein Proton ist. Für alle anderen Elektrophile gilt der Begriff der Dominoreaktion. Zusätzlich wird dieser Begriff auch dann verwendet, wenn ein weiterer bindungsbildender Schritt im Anschluss oder zwischen den beiden Teilschritten eingefügt wird.

Das zweite Hauptattribut der NHCs ist ihre Nucleophilie. Nach den bahnbrechenden Arbeiten von Wanzlick^[23] und Arduengo^[24] wurde in den letzten Jahrzehnten eine große Zahl von nucleophilen Carbennen publiziert. Andererseits sind die Carbene, die als Lewis-Basen-Organokatalysatoren eingesetzt wurden, in der Regel auf folgende vier allgemeine Strukturen reduziert: Thiazol-2-yliden (**19**), Imidazol-2-yliden (**20**), Imidazolin-2-yliden (**21**) und Triazol-5-yliden (**22**;

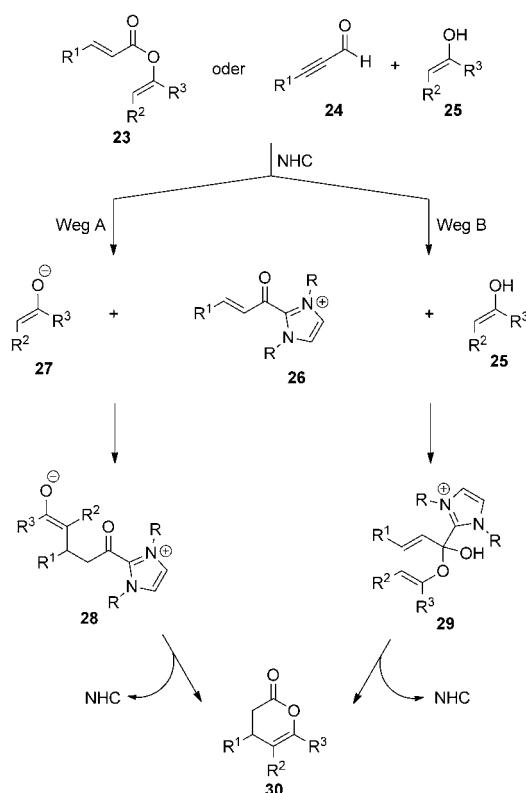
Schema 5). Die Nucleophilie dieser Carbene resultiert aus der hohen Besetzung des Singulettzustandes (${}^1\text{A}_1$) des zweiwertigen Kohlenstoffatoms. Dieser Zustand kann zusätzlich mit α -ständigen Stickstoff- oder Schwefelatomen durch die Verschiebung von Elektronen aus dem freien Elektronenpaar in das leere p_z -Orbital stabilisiert werden (Schema 3 A).^[25] Ein weiterer Vorteil der NHCs ist die Möglichkeit zur Steuerung der elektronischen und sterischen Eigenschaften des Carbzenzentrums durch die N-Substituenten.



Schema 5. Allgemeine Strukturen der in der Organokatalyse verwendeten N-heterocyclischen Carbene.

Vier Arten von NHC-katalysierten Reaktionen können einzigt auf die Nucleophilie der Carbene zurückgeführt werden: die Umesterung, die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion, die Claisen-artige Umlagerung und die formalen Cycloadditionen. Während die Umesterung und die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion eindeutig als einzelne Reaktionen identifiziert werden können, ist es sinnvoll, die Claisen-artige Umlagerung und die formalen Cycloadditionen genauer zu betrachten.

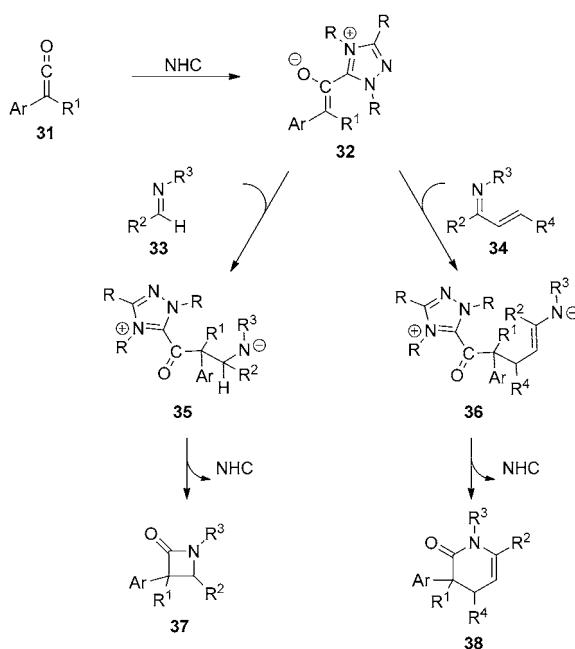
Erste Berichte über Claisen-artige NHC-katalysierte Reaktionen wurden parallel von Lupton et al.^[26] und Bode et al.^[27] publiziert. Interessanterweise postulierten beide Gruppen komplett unterschiedliche Mechanismen für solche Transformationen: Lupton et al. gingen von einem Mecha-



Schema 6. NHC-katalysierte Dihydropyranonsynthese: schrittweise (Weg A) gegenüber Claisen-artiger Umlagerung (Weg B).

nismus ähnlich dem der konjugierten Umpolung aus (Schema 6, Weg A). Das Carben greift die Carbonylgruppe des Esters an, wobei das Enolat **27** freigesetzt wird, das eine 1,4-Addition mit dem Michael-Akzeptor **26** eingeht. Das entstandene, aktivierte Carboxylat **28** spaltet schließlich den Katalysator nach einer intramolekularen Lactonisierung ab. Dagegen nutzten Bode et al. die Inale **24** und die Enolverbindungen **25** in dieser Reaktion. Anhand von kinetischen Untersuchungen schlug diese Gruppe vor, dass anstelle der 1,4-Addition eine 1,2-Addition stattfindet, wobei das Halbacetal **29** gebildet wird (Schema 6, Weg B). Nach einer Coates-Claisen-Umlagerung werden der Katalysator regeneriert und das Dihydropyranon **30** gebildet. Die kinetischen Untersuchungen dieser Gruppe konnten den alternativen Mechanismus allerdings nicht komplett ausschließen. Im Vergleich dieser beiden Mechanismen besteht wieder das Problem der mehrstufigen Reaktionen. Während Luptons Mechanismus ein zweistufiger Prozess aus einer 1,4-Addition und einer Veresterung ist, kann Bodes Version eindeutig als individuelle Reaktion wegen der simultanen Bindungsknüpfung charakterisiert werden. Im vorliegenden Kurzaufsatzt betrachten wir diesen Prozess als individuelle Reaktion.

Die formalen Cycloadditionen sind die vierte Gruppe von Reaktionen, die durch die Nucleophilie der Carbene ermöglicht werden (Schema 7). Ye et al. waren die Ersten, die Ketene **31** mit Aldimin **33**^[28] in Gegenwart von Triazol-5-yliden und in der vinylogen Reaktion mit Ketimin **34**^[29] umgesetzt. Beide Reaktionen starten mit dem nucleophilen Angriff des Carbens am Keten unter Bildung des zwitterio-



Schema 7. Formale Cycloadditionen.

nischen Enolats **32**. Dieses reagiert anschließend nucleophil entweder mit dem Aldimin **33** oder dem Ketimin **34** unter Bildung der aktivierten Carboxylate **35** bzw. **36**. Wie bereits für andere Reaktionen beschrieben, cyclisieren diese Verbindungen in einer intramolekularen Amidierung. Ähnlich zur Claisen-artigen Umlagerung handelt es sich hierbei also auch um einen zweistufigen Prozess, was dieselben Probleme in der Verwendung des Dominobegriffs aufwirft, die bereits diskutiert wurden. In Analogie zu oben werden wir deshalb diese Reaktion als individuelle Transformation betrachten.

Das dritte Hauptattribut der N-heterocyclischen Carbene ist ihre Basizität. Es gibt mehrere theoretische und experimentelle Arbeiten zu diesem Thema, wobei meistens für die konjugierten Säuren der Carbene in DMSO und Wasser ein pK_a -Wert von 21–25 berichtet wurde.^[30] Weniger basisch sind dagegen einige Carbene von Imidazoltyp mit einem aromatischen Substituenten an einem der beiden Stickstoffatome; für die konjugierten Säuren dieser Carbene in DMSO wurde lediglich ein Wert von 16–19 berechnet.^[30b] Erwartungsgemäß gibt es wegen ihrer relativ starken Basizität in der Literatur mehrere Berichte über NHC-katalysierte Aldol-Reaktionen^[31] und Michael-Reaktionen.^[32] Alle diese Verfahren können eindeutig in individuelle Reaktionen und Domino-prozesse aufgeteilt werden. Aus diesem Grund können die oben beschriebenen Definitionen ohne Einschränkung angewendet werden.

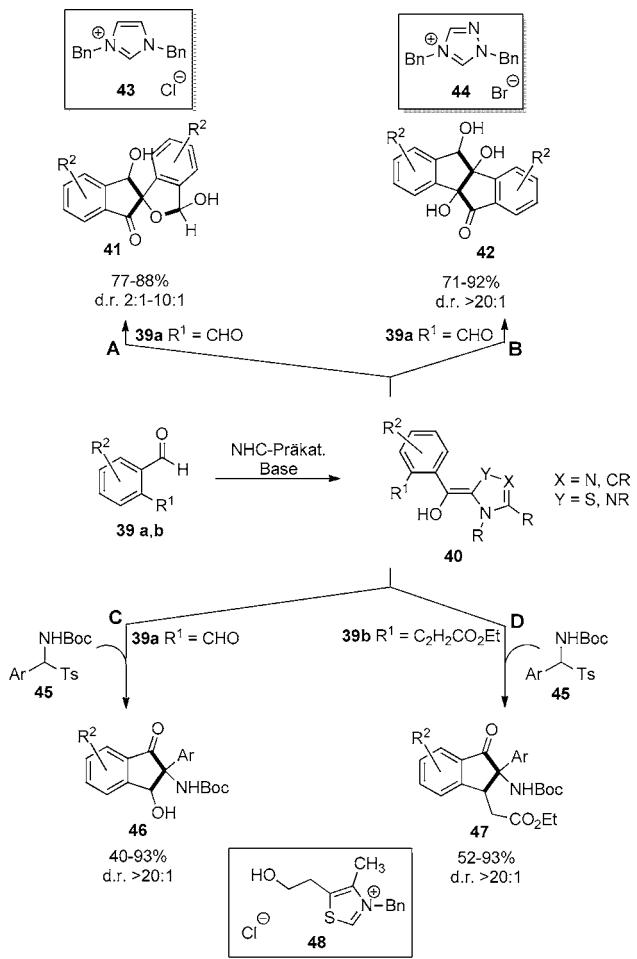
Es ist allgemeine Praxis, die Carbenkatalysatoren durch Deprotonierung der entsprechenden Azoliumsalze mit substoichiometrischen Mengen einer zusätzlichen Base zu generieren. Da die Azoliumsalze dieselben Reaktionen katalysieren und die genaue Rolle des Carbens in diesen Prozessen trotz Kontrollexperimenten nicht eindeutig bestimmt werden kann, versagt Foggs Taxonomie in manchen Fällen, da hierfür die genaue Zahl der Katalysatoren bekannt sein sollte.

Es gibt somit Argumente, einige der NHC-katalysierten Reaktionen wegen ihrer mehrstufigen Mechanismen als Dominoprosesse zu betrachten, obwohl sie üblicherweise in der Literatur als individuelle Reaktionen behandelt werden. In Schema 2 haben wir acht Synthons vorgeschlagen, auf deren Basis nun weitere eindeutig als Dominoprosesse identifizierbare NHC-Reaktionen diskutiert werden. Es sollte erwähnt werden, dass es mehrere Publikationen gibt, die neuartige Reaktionswege über die Oxidation des Substrat-Carben-Adduktes beschreiben.^[33] Obwohl solche Reaktionen strenggenommen ebenfalls als Dominoprosesse bezeichnet werden sollten, haben wir sie aus Gründen der Übersichtlichkeit ausgelassen.

3. NHC-Dominoreaktionen

Aus dem Satz der acht Reaktionstypen, die durch die Synthons in Schema 2 klassifiziert sind, ist die Kombination aus einem Umpolungsschritt und einem Folgeschritt, der die Basizität der Carbene nutzt, in NHC-katalysierten Dominoreaktionen am häufigsten anzutreffen. Kürzlich demonstrierten mehrere Forschungsgruppen eine $\alpha^1\text{-d}^1$ -Umpolung mit anschließender Aldol- oder Michael-Addition. Da das Nucleophil für den zweiten Schritt aus der Umpolung hervorgeht, sollten alle diese Beispiele nach Tietze als Dominoprosesse bezeichnet werden. Dagegen spricht man nach Foggs Taxonomie von einem Auto-Tandemprozess, wenn das Carben auch tatsächlich beide Schritte katalysiert, oder von einer orthogonalen Tandemreaktion, wenn die zur Deprotonierung des Carbens zugesetzte Base für den Folgeschritt (die Aldol- oder die Michael-Addition) verantwortlich ist. Wie bereits erwähnt, ist die Rolle des Katalysators schwer festzustellen, sodass die Verwendung der Definition nach Tietze hier sinnvoller scheint.

Das erste Beispiel, das wir hier vorstellen wollen, wurde von Cheng et al. beschrieben. Diese Gruppe zeigte, dass Phthalaldehyde **39a** zu mehrfach hydroxylierten Spiroindanonen **41** dimerisieren können (Schema 8A).^[34] Mechanistisch entspricht diese Reaktion einer Sequenz aus Benzoin- und Aldol-Addition sowie Halbacetalisierung. Hierbei wurde der Carbenkatalysator aus dem Imidazoliumsalz **43** generiert und lieferte das gewünschte Produkt in guten Ausbeuten (77–88%). Diese Methode war für neutrale und elektronenarme Arene anwendbar, versagte aber bei elektronenreichen Substraten. Alle Produkte waren zwischen der Hydroxygruppe des Indanonrings und dem Sauerstoffatom des Tetrahydrofuranrings *cis*-konfiguriert, was durch die gute Stereokontrolle des Carben-katalysierten Schrittes bedingt ist. Die Acetalisierung war dagegen thermodynamisch kontrolliert, sodass zwei Diastereomere im Verhältnis 2:1–10:1 erhalten wurden. Interessanterweise entdeckte dieselbe Gruppe, dass der Austausch des Imidazoliumsalzes **43** gegen das Triazoliumsalz **44** den Reaktionsweg verändert (Schema 8B): Anstelle der Acetalisierung fand nun eine zweite Benzoin-Reaktion statt. Die verknüpften Indanone **42** wurden in sehr guten Ausbeuten (71–92%) für alle publizierten Beispiele erhalten. Die Konfiguration der drei Hydroxygruppen war *all-cis*.



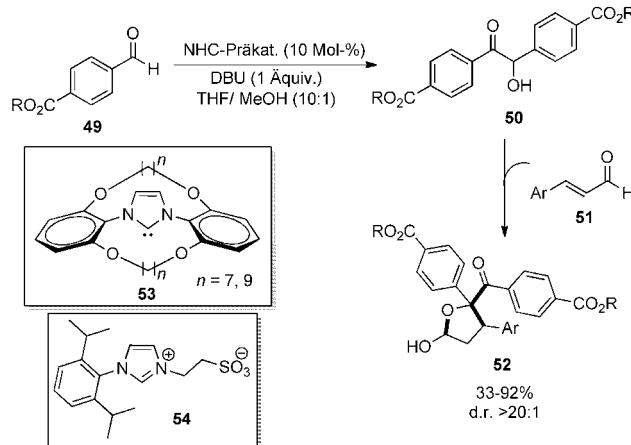
Schema 8. Sequenzen: A) Benzoin-Addition/Aldol-Addition/Halbacetalisierung; B) Benzoin-/Aldol-/Benzoin-Addition; C) Aza-Benzoin-/Aldol-Addition; D) Aza-Benzoin-/Michael-Addition; die durch die Dominosequenz entstandenen Bindungen sind fett hervorgehoben. Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl, Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

Parallel berichteten Ye und Sun über die Dominoreaktion aus Aza-Benzoin- und Aldol-Addition der Phthalaldehyd **39a** mit Iminen (Schema 8C).^[35] Das Imin musste *in situ* aus dem Tosylcarbamid **45** erzeugt werden. Nach der Deprotonierung des Thiazoliumsalzes **48** entstand der Katalysator, der die Aminohydroxyindanone **46** in moderaten bis guten Ausbeuten (40–93%) aus einer großen Zahl von (hetero)aromatischen Aldiminien bildete. Das Bemerkenswerte dabei ist, dass nur ein Diastereomer beobachtet wurde, wobei die Hydroxygruppe und die Carbamatgruppe *cis*-ständig waren.

In einer weiteren unabhängigen Publikation beschrieben You et al., dass der *ortho*-Formylzimtsäureethylester **39b** anstelle des Phthalaldehyds **39a** in einer ähnlichen Sequenz aus Aza-Benzoin- und Michael-Reaktion verwendet werden kann (Schema 8D).^[36] Dieselbe Katalysatorvorstufe **48** ermöglichte nach Deprotonierung diese Reaktion für eine breite Palette von Aldiminien und verschiedenen substituierten Enoaten **39b** zu den Indanonen **47** in moderaten bis guten Ausbeuten (52–93%) und exzellenten Diastereoselektivitäten. Das einzige beobachtete Diastereomer war zwischen der Carbamatgruppe und dem Alkylrest *cis*-konfiguriert. Die

Produkte ließen sich darüber hinaus in pharmazeutisch interessante, tricyclische Pyrrolidinone umwandeln.

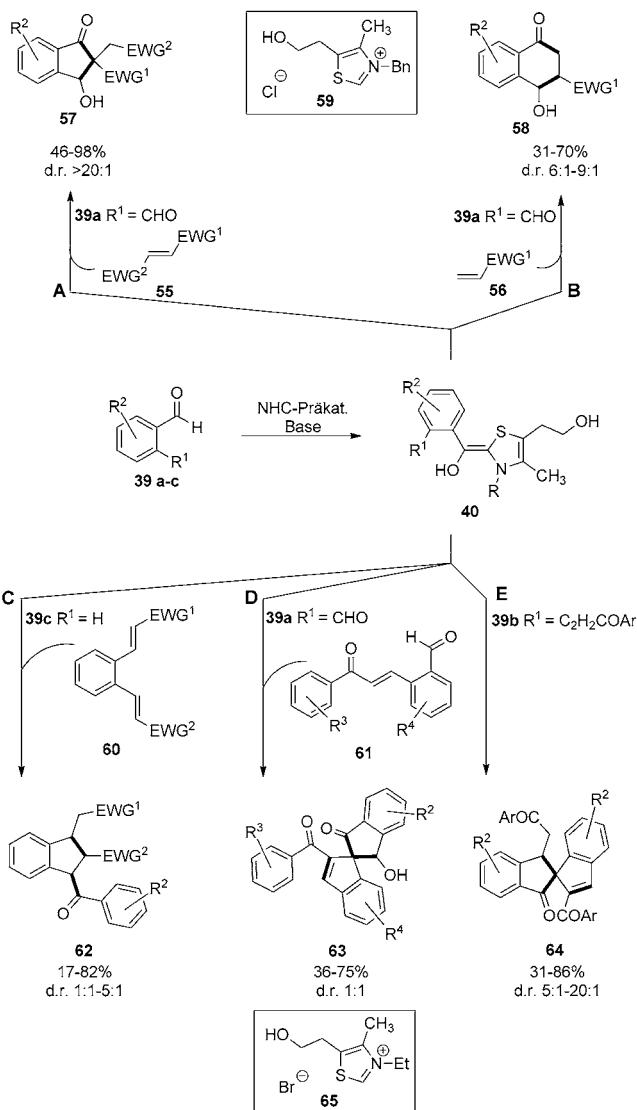
Ein weiteres Beispiel der $\alpha^1\text{-}\delta^1$ -Umpolung mit anschließender Enolatchemie wurde zuerst von der Gruppe um Lüning und später von Yoshida et al. demonstriert (Schema 9).^[37,38] Hierbei gingen die aromatischen Aldehyde **49** zuerst eine Benzoin-Reaktion ein. Anschließend reagierten die α -Hydroxyketone **50** mit Derivaten der Zimtaldehyde **51**



Schema 9. Sequenz aus Benzoin- und Michael-Addition sowie Halbacetalisierung; die durch die Dominosequenz entstandenen Bindungen sind fett hervorgehoben. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

in einer Michael-Addition. Schließlich cyclisierten die Michael-Addukte zu Halbacetalen **52**. Lüning et al. schlugen den makrocyclischen Katalysator **53** für diese Reaktion vor, während Yoshida et al. das Imidazoliumsalz **54** als Prækatalysator verwendeten. **54** erwies sich als deutlich aktiver und erhöhte die Ausbeuten der entsprechenden Tetrahydrofurane **52** von 42 auf bis zu 92 %. Die Autoren schrieben die gesteigerte Reaktivität der Sulfonatgruppe am Katalysator zu, die möglicherweise mit dem Benzoin-Zwischenprodukt **50** wechselwirkt. Die Diastereoselektivität dieses Prozesses war sehr hoch, sodass lediglich ein Diastereomer isoliert wurde. Da unter den Reaktionsbedingungen die Halbacetalisierung unter thermodynamischer Kontrolle stattfinden sollte, kann die hohe Selektivität nur durch ein günstiges Substituentenmuster erklärt werden. Die Substratbandbreite der Reaktion ist groß bezüglich der Aldehydkomponente **51**, allerdings auf die Alkyl-*para*-formylbenzoate **49** beschränkt.

Es ist bekannt, dass die Wahl des Carbenkatalysators den Reaktionsweg bestimmt. Durch einfachen Wechsel des Katalysators kann daher die Benzoin-Reaktion unterdrückt werden, sodass die gleichen Substrate eine Stetter-Reaktion eingehen. Es gibt eine Reihe von Arbeiten über die Kombination der Stetter-Reaktion mit nachfolgenden Aldol- oder Michael-Reaktionen (Schema 10). Kürzlich berichteten Ye und Sun über die Synthese der Hydroxyindanone **57** durch Reaktion der Phthalaldehyde **39a** mit den Michael-Akzeptoren **55**, die zwei elektronenziehende Gruppen tragen (Schema 10A).^[39] Die Reaktion verlief glatt unter Verwendung des Thiazolium-Prækatalysators **59**. Wie im Falle der



Schema 10. Sequenzen: A) Stetter-/Aldol-Reaktion, B) Stetter-/Aldol-Reaktion, C) Stetter-/Michael-Reaktion, D) Stetter-/Aldol-/Aldol-Reaktion, E) Stetter-/Aldol-/Michael-Reaktion; die durch die Dominosequenz entstandenen Bindungen sind fett hervorgehoben. EWG = elektronenziehende Gruppe.

anderen, oben beschriebenen Indanone zeichnete sich die Synthese von **57** durch eine sehr hohe Diastereoselektivität aus, und nur ein Diastereomer konnte beobachtet werden. Auch hier war die Hydroxygruppe *cis*-ständig zur elektronenziehenden Gruppe am Ring. Hohe Diastereoselektivität in Kombination mit hohen Ausbeuten (46–98 %) weist diese Methode als nützlich für die Herstellung pharmazeutisch relevanter Verbindungen aus. Es ist erwähnenswert, dass lediglich das Indanon **57** und kein Tetralon **58** beobachtet wurde.

Die Hydroxytetralone **58** sind dagegen zugänglich, wenn der Michael-Akzeptor nur eine elektronenziehende Gruppe trägt (Schema 10B).^[40] Derselbe Prækatalysator **59** führte nach Deprotonierung zu den Hydroxytetralonen **58** in moderaten Ausbeuten (31–70 %) und Diastereomerverhältnissen (d.r. 6:1–9:1). Das Hauptdiastereomer war *trans*-konfiguriert.

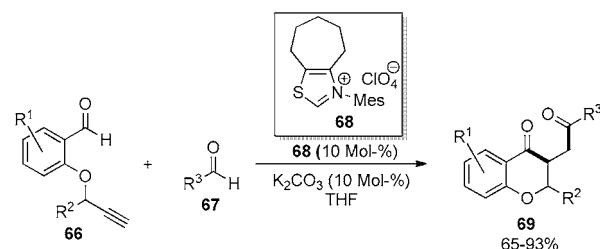
guriert. Interessanterweise wechselte die Konfiguration des Hauptdiastereomers zu *cis*, wenn dieser Prozess schrittweise anstelle des Eintopfverfahrens durchgeführt wurde. Die Autoren sahen dies als Hinweis dafür, dass das Carben tatsächlich beide Schritte katalysiert.

Sánchez-Larios und Gravel hatten bereits 2009 die Dominosequenz aus Stetter- und Michael-Reaktion zur Synthese der Indane **62** (Schema 10C) publiziert.^[41] Dabei reagieren substituierte Benzaldehyde **39c** mit dem doppelten Michael-Akzeptor **60**. Beim Testen mehrerer Imidazolium-, Triazolium- und Thiazolium-Präkatalysatoren zeigte lediglich das deprotonierte Thiazoliumsalz **65** eine katalytische Aktivität. Die Ausbeuten variierten stark in Abhängigkeit von den Substituenten und lagen bei 17–82%, wobei elektronenarme Michael-Akzeptoren die besten Ergebnisse lieferten; aliphatische Aldehyde führten dagegen zur einer signifikant niedrigeren Ausbeute (15–32%). Anders als bei anderen oben beschriebenen Methoden zur Indansynthese war die Diastereoselektivität dieses Prozesses moderat (Diastereomerenverhältnis <5:1). Das Hauptdiastereomer wies eine Benzoylegruppe in *trans*-Stellung zur elektronenziehenden Gruppe am Ring auf. In Experimenten unter basischen Bedingungen konnte die moderate Diastereoselektivität auf eine Epimerisierung zurückgeführt werden. Die Reaktion unterliegt somit der kinetischen Kontrolle.

Darüber hinaus berichteten Gravel et al. über eine Dominosequenz aus einer Stetter-Reaktion und zwei Aldol-Reaktionen der Phthalaldehyde **39a** mit *ortho*-Formylchalconen **61** unter Verwendung des Thiazolium-Präkatalysators **65** (Schema 10D).^[42,43] Die pharmazeutisch relevanten Spirobisindane **63** waren bei dieser Methode in moderaten Ausbeuten (36–75%) zugänglich. Die Produkte wurden als 1:1-Gemisch von Diastereomeren erhalten, die sich in der Konfiguration der α -ständigen Hydroxygruppe unterschieden. Dennoch ist der Aufbau eines quartären Stereozentrums und dreier C-C-Bindungen in einer Eintopfreaktion von großer Bedeutung als neue Methode in der organischen Chemie, was unter anderem durch die Synthese des Spirogerüstes von Fredericamycin A demonstriert wurde.^[42]

Des Weiteren entwickelten Gravel et al. die Dimerisierung der *ortho*-Formylchalcone **39b** zu Spirobisindanen **64** durch eine Sequenz aus Stetter-, Aldol- und Michael-Reaktion (Schema 10E).^[42,43] Dieser Prozess lieferte deutlich bessere Ausbeuten (31–86%) und Diastereoselektivitäten (bis zu 20:1) als der obige. Diese Reaktion funktionierte ebenfalls mit Zimtsäurealkylthioestern, versagte dagegen bei normalen Estern, Sulfonen oder Nitrilen.

Kürzlich beschrieb die Gruppe um Glorius, dass außer den Michael-Akzeptoren in der Stetter-Reaktion auch Doppel- und Dreifachbindungen, die keine elektronenziehende Gruppen tragen, unter Zuhilfenahme der NHC-Katalyse hydroacyliert werden können.^[44] Diese Hydroacylierung konnte weiterhin mit einer klassischen Stetter-Reaktion in einem Dominoprozess kombiniert werden (Schema 11).^[44b] Je nachdem, welche Klassifizierung verwendet wird, ist es ein Domino- (Tietze et al.) oder ein Auto-Tandemprozess (Fogg et al.), da beide Schritte eindeutig von derselben Verbindung katalysiert werden. Die Reaktion verlief gut für verschiedene substituierte Derivate der Salicylaldehyde **66** und eine große

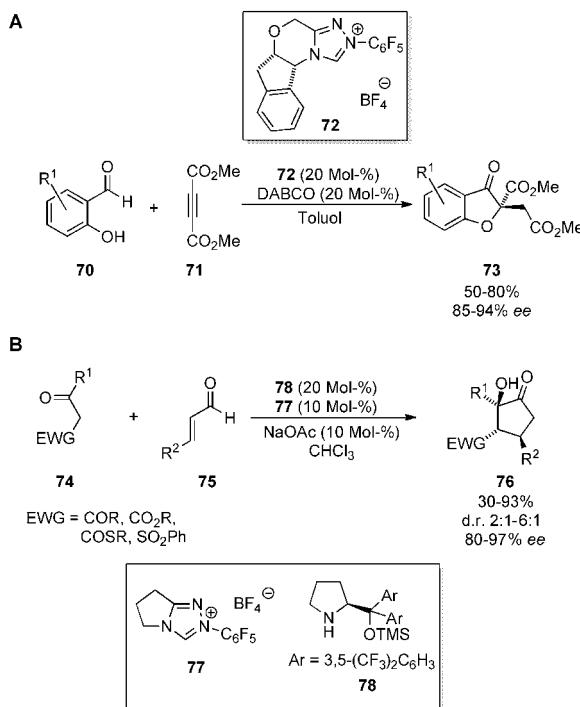


Schema 11. Dominosequenz aus Hydroacylierung und Stetter-Reaktion; die durch die Dominosequenz entstandenen Bindungen sind fett hervorgehoben. Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl.

Zahl aromatischer und aliphatischer Aldehyde **67**, wobei die aromatischen eine höhere Aktivität als die aliphatischen aufwiesen. Die besten Ergebnisse lieferte der Thiazolium-Präkatalysator **68**, in dessen Gegenwart mögliche Benzoin- und Stetter-Nebenreaktionen unterdrückt wurden.

Die Multikatalyse ist eine wichtige Weiterentwicklung der Synthesekemie, um die Zahl der möglichen Kombinationen von Reaktionen für Eintopfprozesse zu erhöhen und um ungewöhnliche Selektivitäten zu erzielen. Zwei Hauptbereiche können prinzipiell bei bikatalytischen Reaktionen unterschieden werden: die duale Katalyse,^[45] wo zwei Katalysatoren in zwei getrennten Katalyzyklen wirken, und die kooperative Katalyse,^[46,47] wo beide Katalysatoren entweder miteinander oder simultan mit demselben Substratmolekül wechselwirken. Die duale Katalyse wurde bereits bei Eintopfverfahren aus Michael- und Stetter-Reaktion sowie aus Michael-Reaktion und Benzoin-Reaktion eingesetzt, wobei solche Prozesse wegen mehrerer vorhandener Katalysatoren im Reaktionsgefäß entweder als Domino- oder als orthogonale Tandemreaktionen klassifiziert werden können (Schema 1). Die Reaktion der Salicylaldehyde **70** mit aktivierten Alkinen **71** in der Gegenwart von DABCO, die von Rovis et al. publiziert wurde, ist ein solches Beispiel (Schema 12A).^[45d] Nach der Amin-vermittelten Michael-Addition katalysierte das aus der Vorstufe **72** generierte Carben die asymmetrische Stetter-Reaktion, wobei Benzofuranone **73** gebildet wurden. Die Reaktion verlief gut für verschiedene substituierte Salicylaldehyde **70** mit symmetrischen Alkinen **71**, sodass die Benzofuranone **73** in moderaten bis guten Ausbeuten (50–80%) und mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen (85–94%) erhalten wurden. Die Enantioselektivität konnte sogar noch weiter gesteigert werden, wenn Catechol beigegeben wurde. Für unsymmetrische Alkine waren sowohl die Ausbeuten (26–60%) als auch die Enantiomerenüberschüsse (12–86%) signifikant geringer. Im Eintopfverfahren zeigte diese Reaktion höhere Enantioselektivitäten, aber geringere Ausbeuten als bei schrittweisem Vorgehen. Die Autoren spekulierten, dass die erhöhte Selektivität auf Spuren von Nebenprodukten zurückzuführen sei, die beim schrittweisen Verfahren durch die Reinigung des Michael-Adduktes abgetrennt werden.

Dieselbe Gruppe nahm an, dass aktivierte Ketone **74** mit den Enalen **75** in Gegenwart des dualen Katalysesystems aus sekundärem Amin (**78**)/NHC (Vorstufe **77**) eine Sequenz aus Michael- und Benzoin-Reaktion eingehen würden (Sche-



Schema 12. Sequenzen: A) Oxa-Michael-/Stetter-Reaktion, B) Michael-Benzoin-Reaktion. DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, TMS = Trimethylsilyl.

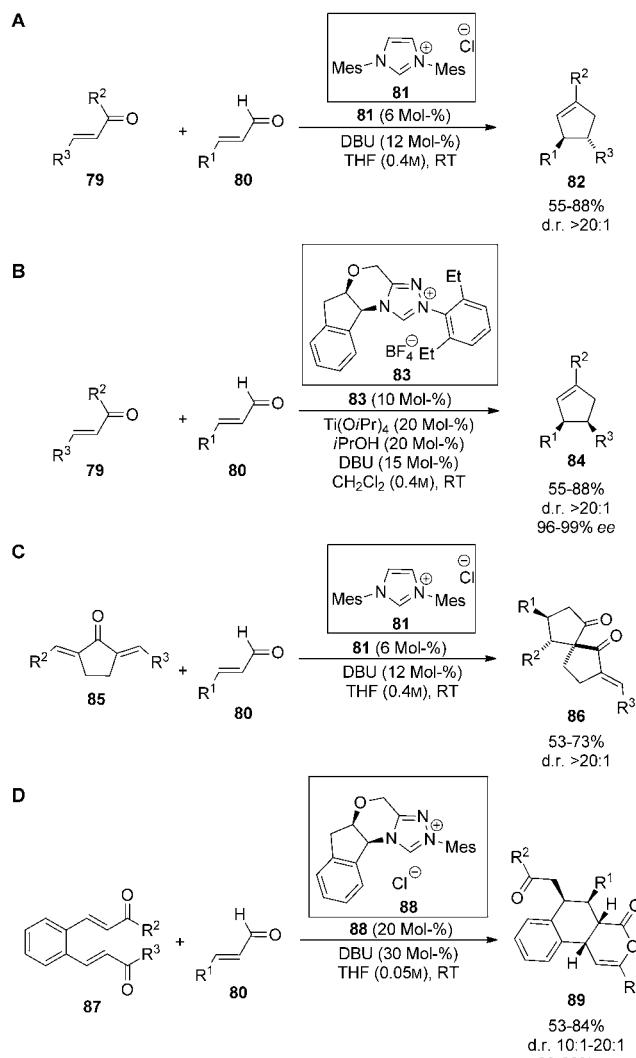
ma 12B).^[45a] Dieses Mal ist das chirale Amin **78** für die asymmetrische Induktion verantwortlich. Die mehrfach substituierten Cyclopentanone **76** wurden in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (30–93 %) und mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen (80–97 %) erhalten. Sowohl aliphatische als auch aromatische Aldehyde **75** konnten eingesetzt werden, wobei lediglich die verzweigten aliphatischen Substrate niedrige Ausbeuten lieferten. Darüber hinaus wurde eine breite Palette von aliphatischen, cyclischen und acyclischen Ketonen **74** toleriert; diese mussten allerdings durch eine α -ständige Ester- oder Thioester- oder eine zweite Ketofunktion aktiviert werden. Interessanterweise konnte über gaschromatographische Experimente nachgewiesen werden, dass beide Katalysatoren parallel arbeiten und die Konzentration des Michael-Addukt über die gesamte Reaktionsdauer gering bleibt. Dieses Fließgleichgewicht („steady state“) ist ein zusätzliches Argument dafür, diese Reaktion als einen Dominoprozess nach Tietze zu bezeichnen.^[1] Als einziger Nachteil dieser Methode können die moderaten Diastereomerieverhältnisse (d.r. 2:1–6:1) des Hauptisomers bezüglich der Summe der Nebenisomere angesehen werden. Aus der Röntgenkristallstruktur von **76** kann geschlossen werden, dass sowohl die Michael- als auch die Benzoin-Reaktion bevorzugt *trans*-selektiv verlaufen. Kürzlich publizierte unsere Gruppe eine Erweiterung dieser Methode auf β -Oxosulfone **74** (EWG = SO₂Ph).^[48] Diese Substrate bildeten die präparativ nützlichen Cyclopentanone in vergleichbar guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten, wie sie von Rovis et al. berichtet wurden. Überraschenderweise wurde nur noch ein Diastereomer beobachtet, wenn Acetophenonderi-

vate **74** mit einer aromatischen Gruppe als R¹ in dieser Reaktion eingesetzt wurden. Des Weiteren lag das Produkt in einer anderen Konfiguration als von Rovis et al. berichtet vor, da die Benzoin-Reaktion nun *cis*-selektiv verlief. Zur Aufklärung dieses Vorgangs wurde diese Reaktion im NMR-Röhrchen durchgeführt, sodass die Diastereomerenüberschüsse des intermedial gebildeten Michael-Adduktes im Verlauf der Reaktion bestimmt werden konnten. Es zeigte sich, dass das Michael-Addukt epimerisierte, was in einem Kontrollversuch auf einen basenvermittelten Protonenaustausch zurückgeführt werden konnte. Somit wird die hohe Diastereoselektivität vom Carbenkatalysator bestimmt, der eines der beiden Michael-Addukt-Diastereomere bevorzugt, während das andere Isomer epimerisiert. Dieser Befund ist für die weitere Entwicklung dieser Reaktion relevant, da durch Wahl des geeigneten Carbens die Diastereoselektivität auch für andere Substrate optimiert oder eines der Unter- schuss-Diastereomere angesteuert werden könnte.

Entsprechend den Klassifizierungen aus Abschnitt 2 ist jede Reaktionssequenz aus einer konjugierten Umpolung und einem weiteren C-C-verknüpfenden Schritt ein Dominoprozess. Im letzten Jahrzehnt erschienen relativ viele Publikationen, die sich diesem Thema widmen und die genannte Bedingung erfüllen.^[17] Aus diesem Grund werden hier nur diejenigen Reaktionen vorgestellt, die zwei oder mehr C-C-Bindungen in einem Eintopfverfahren bilden. Eines der ersten Beispiele dieser Art wurde bereits 2006 von Nair et al. publiziert (Schema 13A).^[49] Diese Gruppe beobachtete die Reaktion der Zimtaldehyde **80** mit den Chalconen **79** in Gegenwart des Carbens, das aus dem Imidazoliumsalz **81** erzeugt wurde. Die sperrigen Substituenten am Stickstoffatom unterdrückten die Benzoin- und die Stetter-Reaktion, sodass bevorzugt die konjugierte Umpolung stattfand, die über die Folgereaktionen schließlich zu den Cyclopentenen **82** in moderaten bis guten Ausbeuten (55–88 %) für eine Reihe von aromatischen Substraten führte. Es wurde nur ein Diastereomer beobachtet, und die Reste R¹ und R³ waren *trans*-ständig.

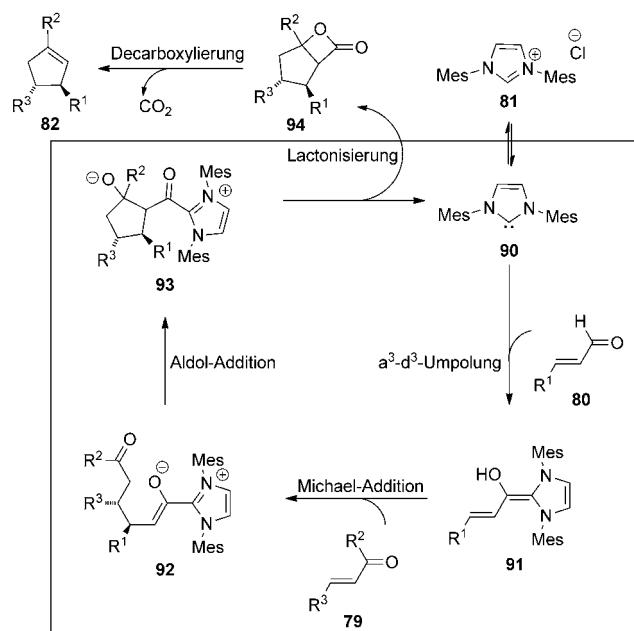
Nach dem aktuellen Stand der Forschung wird für diese unerwartete Reaktion folgender Mechanismus postuliert (Schema 14): Nach der a³-d³-Umpolung des Enals **80** durch den Katalysator **90** greift das Breslow-Intermediat **91** *trans*-selektiv das Chalcon **79** an. Das so gebildete Addukt **92** führt in einer intramolekularen Aldol-Reaktion zum aktivierte Carbonsäuresurrogat **93**, das anschließend das bicyclische β -Lacton **94** bildet. Die Ringspannung von **94** sorgt schließlich dafür, dass das Cyclopenten **82** durch eine Decarboxylierung entsteht. Somit besteht dieser Dominoprozess aus einer Sequenz von a³-d³-Umpolung, Michael-Addition, Aldol-Addition, Lactonisierung und Decarboxylierung.

Später entwickelte die Gruppe um Bode eine enantioselektive Version dieser Reaktion unter Verwendung des tetracyclischen NHC-Präkatalysators **88**, die jedoch auf die 4-Oxo-2-butenoate (**79**: R³ = CO₂Me) als Substrate beschränkt war.^[50] Zwar waren die Enantiomerenüberschüsse (96–99 %) exzellent, allerdings lag das Diastereomerenverhältnis für einige Beispiele im moderaten Bereich (4:1–20:1). Das Hauptdiastereomer war dieses Mal *cis*-konfiguriert, wobei keine chromatographische Trennung der Diastereomere



Schema 13. A) Synthese von Cyclopentenen **82** durch eine Sequenz aus α^3 - d^3 -Umpolung, Michael-Addition, Aldol-Addition, Lactonisierung und Decarboxylierung; B) asymmetrische Synthese von **84**; C) Spiroanelliierung unter Bildung von **86** durch eine α^3 - d^3 -Umpolung und Claisen-Umlagerung; D) Synthese von **89** durch eine Sequenz aus einer α^3 - d^3 -Umpolung, zwei Michael-Additionen und einer Lactonisierung.

möglich war. Wenige Jahre später berichteten Scheidt et al. über eine verbesserte Vorschrift für diese Reaktion (Schema 13B).^[46a] Die besten Ergebnisse lieferte der Präkatalysator **83** mit aromatischen Substraten. Die Ausbeuten lagen im selben Bereich, wie sie in der Originalpublikation von Nair et al. berichtet wurden, wobei analog zu Bode et al. keine Einschränkungen in der Substratbreite mehr vorhanden waren. Die Enantiomerenüberschüsse waren weiterhin für alle gezeigten Beispiele exzellent (98–99%). Interessanterweise konnte die Diastereoselektivität dahingehend optimiert werden, dass das *trans*-konfigurierte Unterschussdiastereomer nicht mehr detektiert werden konnte. Dies gelang durch den Einsatz eines zweiten chelatisierenden Titankatalysators, ein beeindruckendes Beispiel für die kooperative Katalyse, in der ein N-heterocyclisches Carben in Gegenwart einer Lewis-Säure eingesetzt wird.



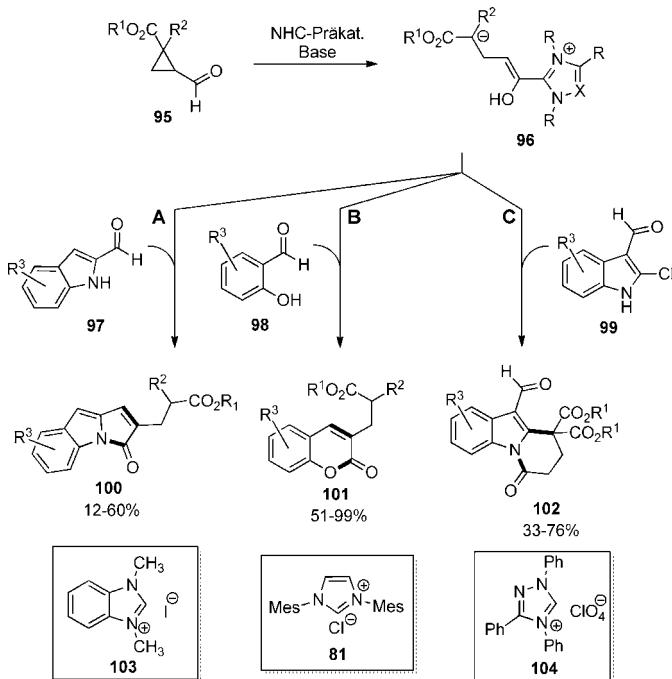
Schema 14. Mechanismus der Dominosequenz aus α^3 - d^3 -Umpolung, Michael-Addition, Aldol-Addition, Lactonisierung und Decarboxylierung.

Der Mechanismus in Schema 14 ist nicht immer zwingend, wenn das Chalconederivat **79** einen weiteren Michael-Akzeptor trägt. Nair et al. konnten zeigen, dass die Dominosequenz nach der α^3 - d^3 -Umpolung und Michael-Addition unterbrochen werden kann, sodass eine Claisen-artige Reaktion zwischen der Ketogruppe und dem aktivierte Carbonsäuresubstrat **92** stattfindet.^[51] Anstelle der Cyclopentene **82** entstanden die spiroanellierten Verbindungen **86**, obwohl der selbe Katalysator und ähnliche Reaktionsbedingungen eingesetzt wurden (Schema 13C). Die Ausbeuten waren nur moderat bis gut (53–73%), erwähnenswert ist jedoch die Bildung des quartären Zentrums unter kompletter Stereokontrolle.

Erst kürzlich berichteten Chi et al. über die Verwendung der Benzodienone **87** in einer Dominosequenz aus einer α^3 - d^3 -Umpolung, zwei Michael-Additionen und einer Veresterung (Schema 13D).^[52] Solche Verbindungen reagierten gut mit den Zimtaldehyden **80** in Gegenwart des vom Aminoindanol abgeleiteten Präkatalysators **88**, wobei tricyclische Lactone **89** in moderaten bis guten Ausbeuten (53–84%) für eine ganze Reihe unterschiedlich substituierter aromatischer Substrate erhalten wurden. Des Weiteren wurden gute Diastereomerenverhältnisse (10:1–20:1) und exzellente Enantioselektivitäten (bis zu 99%) erreicht. Bei unsymmetrischen Benzodienonen **87** wurde eine exzellente Regioselektivität festgestellt, solange die beiden Michael-Akzeptoren unterschiedliche elektronische Eigenschaften aufwiesen. Andernfalls lag das Regiosomerenverhältnis bei niedrigen Werten um 2:1. Besonders die Möglichkeit zum Aufbau von vier aufeinander folgenden Stereozentren illustriert die Bedeutung dieser Methode.

Während die konjugierte Umpolung ein Nucleophil in β -Position zur Carbonylgruppe generiert, ermöglicht es die

Ringöffnung von Cyclopropanen,^[53d] Oxiranen,^[53a,20a] Aziridinen,^[53a] Azetidinen^[53b,c] und Azolidinen,^[53e] die Nucleophile in γ , δ - und ϵ -Positionen zu erzeugen. Wang und Mitarbeiter publizierten die Aldol-Kondensation der Indol-2-carbaldehyde **97** (Schema 15 A)^[54] oder der Salicylaldehyde **98** (Schema 15 B)^[55] mit Nucleophilen, die durch die Ringöffnung des Formylcyclopropan **95** generiert wurden. Der Katalyzyklus wurde anschließend durch eine intramolekulare

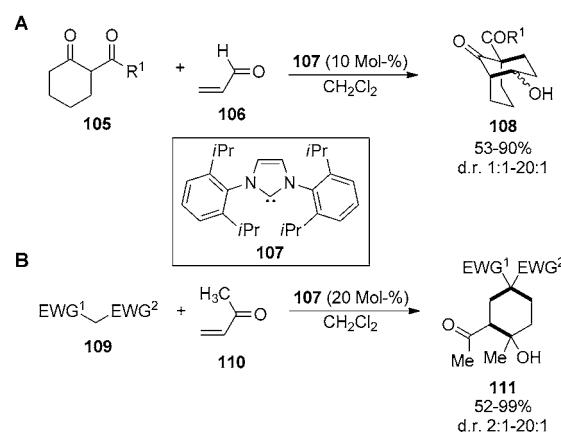


Schema 15. Sequenzen: A) Ringöffnung/Aldol-Kondensation/Redox-Amidierung, B) Ringöffnung/Aldol-Kondensation/Redox-Veresterung, C) Ringöffnung/nucleophile aromatische Substitution/Redox-Amidierung; die durch die Dominosequenz entstandenen Bindungen sind fett hervorgehoben.

Redox-Amidierung bzw. Redox-Veresterung geschlossen. Die anellierten Produkte **100** wurden in moderaten (12–60 %) und die Cumarine **101** in exzellenten Ausbeuten (bis 99%) gebildet. Auch wenn die Imidazoliumsalze **103** bzw. **81** bei dieser Reaktion in substöchiometrischen Mengen eingesetzt werden mussten, ist diese Synthese pharmazeutisch relevanter Pyrrolo-[1,2-*a*]-indole **100** und der Cumarine **101** erwähnenswert.

Dieselbe Gruppe führte die Reaktion des Cyclopropan **95** mit dem 2-Chlorindol-3-carbaldehyd **99** durch (Schema 15 C).^[56] Anstatt eine Aldol-Kondensation einzugehen, griff das Intermediat **96** den Chlorsubstituenten am aromatischen Ring in einer nucleophilen aromatischen Substitution an. Nach einer intramolekularen Redox-Amidierung entstanden die entsprechenden Hydroxyrido-[1,2-*a*]-indole **102** in moderaten Ausbeuten (33–76 %), wobei das Triazoliumsalz **104** als Präkatalysator eingesetzt wurde. Das Gerüst der bioaktiven Indolalkaloide ist somit über diese Dominosequenz aus Ringöffnung, nucleophiler aromatischer Substitution und Redox-Amidierung zugänglich.

Die letzte Gruppe von Dominoreaktionen, die wir in diesem Kurzaufsatz präsentieren wollen, sind diejenigen, die alleine aus der Basizität des Carbens hervorgehen. Rodriguez et al. zeigten, dass das Carben **107** die Michael-Addition von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit α - β -ungesättigten Nitrilen katalysieren kann.^[57] Kurz darauf berichtete diese Gruppe von einer Dominosequenz aus Michael- und Aldol-Reaktion (Schema 16 A) sowie Michael-, Michael- und Aldol-Reaktion (Schema 16 B).^[58] Gute bis exzellente Ausbeuten (52–99 %) wurden in beiden Prozessen erreicht, wobei das Diastereomererhältnis in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster stark variierte (1:1–20:1). Erstaunlicherweise zeigte der Carbenkatalysator **107** unter einer Reihe von Basen, die normalerweise für solche Reaktionen eingesetzt werden, als einziger katalytische Aktivität. Die Autoren machten die Lewis-Acidität des Imidazoliumsalzes für die gesteigerte Reaktivität in diesem Prozess verantwortlich.



Schema 16. Sequenzen: A) Michael-/Aldol-Reaktion, B) Michael-/Michael-/Aldol-Reaktion; die durch die Dominosequenz entstandenen Bindungen sind fett hervorgehoben.

4. Zusammenfassung

In diesem Kurzaufsatz haben wir versucht zu demonstrieren, dass NHC-katalysierte Dominoreaktionen sich zu einem schnell wachsenden Teilgebiet der asymmetrischen Katalyse entwickelt haben. Obwohl die Begriffe Domino-, Kaskaden- und Tandemreaktion in der Literatur oft genannt werden, ist ihre akkurate Verwendung für die NHC-katalysierten Reaktionen schwierig. Ein Satz von acht Synthons wurde hier herangezogen, um zwischen einer individuellen Reaktion und einem Dominoprozess zu unterscheiden. Die aufgeführten Organokaskaden wurden nach Tietze und Fogg klassifiziert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden Eintopfprozesse mit nur einem C-C-bildenden Schritt ausgelassen.

Wir danken der DFG für die finanzielle Unterstützung (Stipendium für A.G., Internationales Graduiertenkolleg „Selectivity in Chemo- and Biocatalysis“ – SeleCa).

Eingegangen am 1. August 2011
Online veröffentlicht am 25. November 2011

- [1] Diskussion der Vorteile von Eintopfreaktionen und von Dominoreaktionen in der Natur: a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; b) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke in *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [2] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [3] P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49.
- [4] N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2896–2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854–2867.
- [5] a) P. A. Clarke, S. Santos, W. H. C. Martin, *Green Chem.* **2007**, *9*, 438–440; b) kürzlich erschienenes Highlight: C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3685–3687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605–3607.
- [6] Ausgewählte Übersichtsartikel zur Organokatalyse: a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; c) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; d) A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, 1477–1489; e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267–9331; f) Sonderheft zur Organokatalyse: B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413–5883; g) R. Marcia de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575–2600; h) D. Enders, A. A. Narine, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7857–7870; i) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carloni, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232–6265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171; j) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716–4739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660; k) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308; l) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189; m) M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis* **2009**, 1583–1614; n) P. Merino, E. Marquéz-López, T. Tejero, R. P. Herrera, *Synthesis* **2010**, 1–26; o) T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 1229–1279; p) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; q) M. Rüping, B. J. Nachtsheim, W. Leawsuwan, I. Atodiressei, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6838–6853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6706–6720; r) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632–649.
- [7] Ausgewählte Übersichtsartikel zu organokatalytischen Dominoreaktionen: a) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590–1601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581; b) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037–2046; c) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167–178.
- [8] Ausgewählte Übersichtsartikel zur NHC-Organokatalyse: a) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534–541; b) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655; c) N. Marion, S. Díes-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046–3058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000; d) K. Zeitzer in *Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings ‘Organocatalysis’* (Hrsg.: M. T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann), Springer, Berlin, **2008**, S. 183–206; e) E. M. Phillips, A. Chan, K. A. Scheidt, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 55–66; f) J. L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 77–144; g) P.-C. Chiang, J. W. Bode, *RSC Catalysis Series*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2010**, S. 399–435; h) P. Hoyos, J. Sinisterra, F. Molinari, A. R. Alcántara, P. D. María, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 288–299; i) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 786–791; j) C. D. Campbell, K. B. Ling, A. D. Smith in *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis, Catalysis by Metal Complexes 32* (Hrsg.: C. S. J. Cazin), Springer, Berlin, **2011**, S. 263–297; k) A. T. Biju, N. Kuhl, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2011**, DOI: 10.1021/ar2000716.
- [9] Die Daten wurden mit SciFinder Scholar im Juni 2011 gesammelt und analysiert.
- [10] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163.
- [11] a) D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365–2379; b) C. J. Chapman, C. G. Frost, *Synthesis* **2007**, 1–21.
- [12] Übersichtsartikel zu organokatalytischen Mehrkomponentenreaktionen: G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 693–700.
- [13] E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1967**, *14*, 19–37.
- [14] Kürzlich erschienene Publikation zur Basizität und Nucleophilie von NHCs: B. Maji, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7047–7052; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6915–6919.
- [15] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239–258.
- [16] T. Ugai, S. Tanaka, S. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 296–300.
- [17] Übersichtsartikel zur konjugierten Umpolung mit NHCs: a) V. Nair, S. Vellalath, B. P. Babu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691–2698; b) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336–5346.
- [18] Bahnbrechende Arbeiten zur konjugierten Umpolung: a) C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6331–6334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205–6208; b) M. He, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131–3134.
- [19] Kurze Übersicht zur erweiterten Umpolung mit NHCs: H. U. Vora, T. Rovis, *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 3–11.
- [20] Erste Arbeiten zur erweiterten Umpolung mit NHCs: a) K. Y. Chow, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8126–8127; b) N. T. Reynolds, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9518–9519.
- [21] Es sollte erwähnt werden, dass die konjugierte Umpolung als eine Art Spezialfall der erweiterten Umpolung betrachtet werden kann. Da allerdings beide Reaktionsarten in der Literatur normalerweise getrennt behandelt werden, werden sie auch in diesem Kurzaufsatz separat diskutiert.
- [22] Während der Abfassung dieses Manuskripts erschien eine neuartige a^3 - d^3 -Umpolung mit einem deutlich verschiedenen mechanistischen Verlauf: a) S. Matsuoka, Y. Ota, A. Washio, A. Katada, K. Ichioka, K. Takagi, M. Suzuki, *Org. Lett.* **2011**, *14*, 3722–3725; b) A. T. Biju, M. Padmanaban, N. E. Wurz, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8562–8565; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8412–8415.
- [23] H.-W. Wanzlick, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 129–134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 75–80.
- [24] A. J. Arduengo, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913–921.
- [25] Publikationen zu stabilen Carbenen: a) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39–91; b) W. Kirmse, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1799–1801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1767–1769.
- [26] S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14176–14177.
- [27] J. Kaeobamrungr, J. Mahatthananchai, P. Zheng, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8810–8812.
- [28] Y.-R. Zhang, L. He, X. Wu, P.-L. Shao, S. Ye, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 277–280.
- [29] T.-J. Jian, P.-L. Shao, S. Ye, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2381–2383.
- [30] Publikationen zu den pK_a -Werten der konjugierten Säuren von NHCs: a) Y.-J. Kim, A. Streitwieser, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5757–5761; b) A. M. Magill, K. J. Cavell, B. F. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8717–8724; c) T. L. Amyes, S. T. Diver,

- J. P. Richard, F. M. Rivas, K. Toth, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4366–4374; d) Y. Chu, H. Deng, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7790–7793; e) E. M. Higgins, J. A. Sherwood, A. G. Lindsay, J. Armstrong, R. S. Massey, R. W. Alder, A. C. O'Donoghue, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1559–1561.
- [31] G.-F. Du, L. He, C.-Z. Gu, B. Dai, *Synlett* **2010**, 2513–2517.
- [32] a) E. M. Phillips, M. Riedrich, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13179–13181; b) T.-K.-T. Truong, V.-T. Giang, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5277–5282; c) S. R. Roy, A. K. Chakraborti, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3866–3869; d) J. M. O'Brien, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7712–7715; e) H. Kim, S. R. Byeon, M. G. D. Leed, J. Hong, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2468–2470; f) Q. Kang, Y. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6715–6720.
- [33] a) S. De Sarkar, A. Studer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1992–1995; b) S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1190–1191; c) S. De Sarkar, A. Studer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9452–9455; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9266–9269; d) B. Maji, S. Vedachalan, X. Ge, S. Cai, X.-W. Liu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3016–3023; e) P.-C. Chiang, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2422–2425; f) S. Iwahana, H. Iida, E. Yashima, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8009–8013; g) Z.-Q. Zhu, X.-L. Zheng, N.-F. Jiang, X. Wan, J.-C. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8670–8672.
- [34] Y. Cheng, J.-H. Peng, Y.-J. Li, X.-Y. Shi, M.-S. Tang, T.-Y. Tan, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1844–1851.
- [35] F.-G. Sun, S. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3632–3635.
- [36] K.-J. Wu, G.-Q. Li, Y. Li, L.-X. Dai, S.-L. You, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 493–495.
- [37] O. Winkelmann, C. Näther, U. Lüning, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 553–556.
- [38] M. Yoshida, N. Terai, K. Shishido, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8922–8927.
- [39] F.-G. Sun, S. Ye, *Synlett* **2011**, 1005–1009.
- [40] F.-G. Sun, X.-L. Huang, S. Ye, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 273–276.
- [41] E. Sánchez-Larios, M. Gravel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7536–7539.
- [42] E. Sánchez-Larios, J. M. Holmes, C. L. Daschner, M. Gravel, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5772–5775.
- [43] E. Sánchez-Larios, J. M. Holmes, C. L. Daschner, M. Gravel, *Synthesis* **2011**, 1896–1904.
- [44] a) K. Hirano, A. T. Biju, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14190–14191; b) A. T. Biju, N. E. Wurz, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5970–5971; c) A. T. Biju, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9955–9958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9761–9764; d) I. Piel, M. Steinmetz, K. Hirano, R. Fröhlich, S. Grimme, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5087–5091; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4983–4987; e) D. A. DiRocco, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8130–8132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7982–7983.
- [45] Publikationen zur dualen Katalyse mit NHCs: a) S. P. Lathrop, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13628–13630; b) B. Hong, N. S. Dange, C. Hsu, J. Liao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4812–4815; c) Z. Chen, X. Yu, J. Wu, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6356–6358; d) C. M. Filloux, S. P. Lathrop, T. Rovis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20666–20671; e) B. Hong, N. S. Dange, C. Hsu, J. Liao, G. Lee, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1338–1341.
- [46] Publikationen zur kooperativen Katalyse mit NHCs: a) B. Cardinal-David, D. E. A. Raup, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5345–5347; b) D. E. A. Raup, B. Cardinal-David, D. Holte, K. A. Scheidt, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 766–771; c) N. T. Patil, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1797–1799; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1759–1761; d) D. T. Cohen, B. Cardinal-David, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1716–1720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1678–1682.
- [47] Kurzer Übersichtsartikel zur Multikatalyse in Eintopfreaktionen: J. M. Lee, Y. Na, H. Han, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 302–312.
- [48] D. Enders, A. Grossmann, H. Huang, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4298–4301.
- [49] V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, E. Suresh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8736–8737.
- [50] P. C. Chiang, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520–3521.
- [51] V. Nair, B. P. Babu, S. Vellalath, E. Suresh, *Chem. Commun.* **2008**, 747–749.
- [52] X. Fang, K. Jiang, C. Xing, L. Hao, Y. R. Chi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1950–1953; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1910–1913.
- [53] Ausgewählte Beispiele zu Ringöffnungsreaktionen mit NHCs: a) H. U. Vora, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13796–13797; b) G.-Q. Li, Y. Li, L.-X. Dai, S.-L. You, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3519–3521; c) B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M. P. Ruiz, *Chem. Commun.* **2007**, 4788–4790; d) J. Vesely, G.-L. Zhao, A. Bartoszewicz, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4209–4212; e) K. Thai, L. Wang, T. Dudding, F. Bilodeau, M. Gravel, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5708–5711.
- [54] L. Li, D. Du, J. Ren, Z. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 614–618.
- [55] D. Du, Z. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4949–4954.
- [56] D. Du, L. Li, Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4379–4382.
- [57] T. Boddaert, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1744–1748 (erratum: T. Boddaert, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2541).
- [58] T. Boddaert, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2266–2271.