

Katalyse mit primären Cinchona-Aminen zur asymmetrischen Funktionalisierung von Carbonylverbindungen

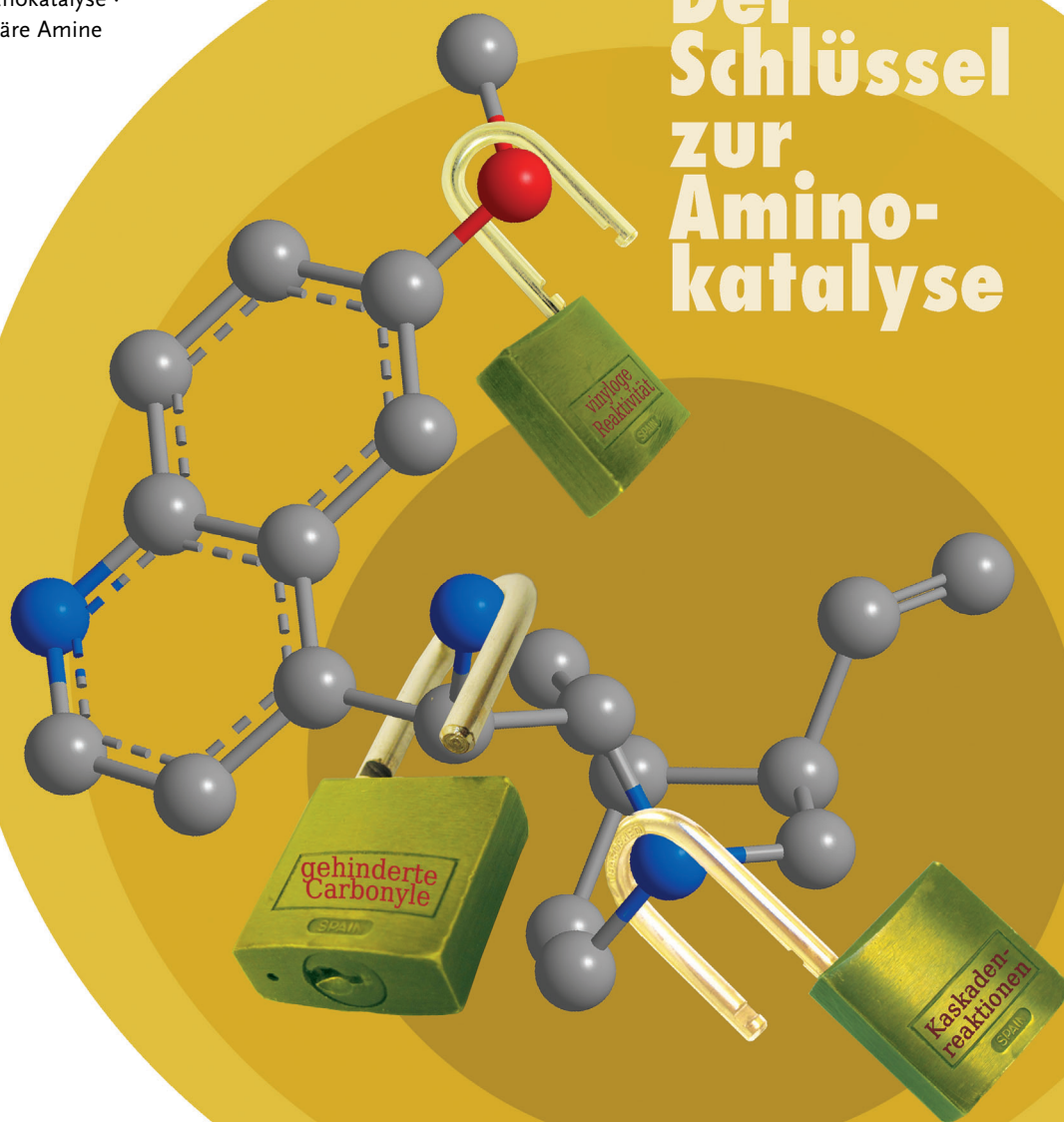
Paolo Melchiorre*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse ·
Carbonylverbindungen ·
Cinchona-Alkaloide ·
Organokatalyse ·
Primäre Amine

In memoriam Hans Wynberg (1922–2011)

Der
Schlüssel
zur
Amino-
katalyse



Die asymmetrische Aminokatalyse verwendet chirale primäre und sekundäre Amine, um asymmetrische Reaktionen zu katalysieren. Methoden dieser Art haben die Funktionalisierung von Carbonylverbindungen stark vereinfacht und bieten zudem hohe Enantioselektivitäten. Jüngste Fortschritte in der Katalyse mit primären Cinchona-Aminen haben neue Synthesemöglichkeiten und konzeptionelle Perspektiven aufgezeigt, um die großen Herausforderungen in der Carbonylchemie, die mit bisherigen Ansätzen nicht gelöst werden konnten, anzugehen. Dieser Aufsatz fasst die wichtigsten Meilensteine bei der Entwicklung dieser Katalysatorklasse im historischen Kontext zusammen.

1. Einführung

Die Funktionalisierung von Carbonylverbindungen gehört zu den wichtigsten klassischen Synthesereaktionen, und tatsächlich wurde die Chemie der Carbonylverbindungen als „Rückgrat der organischen Synthese“ bezeichnet.^[1] Enantioselektive Versionen von Carbonylreaktionen boten historisch einen effektiven Syntheseweg zu wertvollen chiralen Molekülen. Der klassische metallorganische Ansatz wurde in jüngerer Zeit durch die Möglichkeit ergänzt, chirale primäre und sekundäre Amine als effiziente Katalysatoren einzusetzen.^[2] Diese „asymmetrische Aminokatalyse“, die etablierten mechanistischen Mustern folgt und einfache Enamin- und Iminiumion-Zwischenstufen einsetzt,^[3] hat das Repertoire der asymmetrischen Funktionalisierung von Carbonylverbindungen bedeutend erweitert. Ein wichtiger Aspekt dieser Chemie ist, dass die katalytisch aktiven Zwischenprodukte aus unmodifizierten Reagentien durch reversible Kondensation mit den Aminokatalysatoren direkt in situ gebildet werden. Am weitesten verbreitet sind chirale cyclische sekundäre Amine, insbesondere Prolin^[4] und seine Derivate einschließlich Diaryprolinolether,^[5] und von Phenylalanin abgeleitete Imidazolidinone.^[6] Sie wurden als „privilegierte Organokatalysatoren“ oder „Arbeitspferde“^[3a] der enantioselektiven Organokatalyse bezeichnet.^[7] Aufschlussreiche Beiträge befassten sich kürzlich mit den historischen Ursprüngen der durch sekundäre Amine vermittelten Aminokatalyse,^[8] die heute ein zuverlässiges Synthesesystem für die asymmetrische Funktionalisierung von Aldehyden an der α -, β -, γ - oder sogar ε -Position bietet.^[2]

Während der letzten fünf Jahre haben Forscher erkannt, dass chirale primäre Amine neue Möglichkeiten zur Erweiterung des Synthesepotentials der Aminokatalyse bieten.^[9] Vor allem 9-Amino(9-desoxy)-*epi*-Cinchona-Alkaloide – primäre Amine, die leicht aus natürlichen Quellen erhalten werden^[10] – ermöglichten die stereoselektive Funktionalisierung vieler sterisch gehinderter Carbonylverbindungen, die sich mit sekundären Aminen nicht funktionalisieren lassen und sich häufig auch nicht als Substrate für metallbasierte Ansätze eignen. Bemerkenswert ist, wie diese Katalysatorklasse Carbonylverbindungen mit völlig unterschiedlichen strukturellen Eigenschaften und sterischen Anforderungen (z.B. einfache Ketone genauso wie α -verzweigte substituierte Aldehyde und Ketone und deren α,β -ungesättigte Gegenstücke) durch

Aus dem Inhalt

1. Einführung	9887
2. Historischer Hintergrund und mechanistische Betrachtungen	9887
3. Funktionalisierung von Ketonen und einfachen Enonen	9893
4. Funktionalisierung α -substituierter Aldehyde und Enale	9899
5. Neue Richtungen	9901
6. Zusammenfassung	9904

Ausschöpfen der verschiedenen aminokatalytischen Aktivierungsmodi (Iminiumion-, Enamin-, Dienamin-, und Trienamin-Aktivierung,^[11] Abbildung 1) aktivieren kann. Das beständig hohe Ausmaß an Stereokontrolle, das von diesen natürlichen Aminokatalysatoren erreicht wird, bestätigt ihre beeindruckende Vielseitigkeit und Zuverlässigkeit.

Dieser Aufsatz soll keine vollständige Zusammenfassung von Katalysen mit primären Cinchona-Aminem bieten (hierzu sei der Leser auf kürzlich erschienene Übersichten verwiesen),^[9b-d] sondern vielmehr den historischen Kontext der Entwicklung dieser Katalysatorklasse aufzeigen und neue Perspektiven für die Synthese diskutieren. Von besonderem Interesse ist die Fähigkeit der primären Cinchona-Amine, einzigartige mechanistische Reaktionswege zu eröffnen und dadurch das bestehende Reaktionsprofil der Katalyse durch sekundäre Amine zu ergänzen und zu erweitern. Chemiker sind daher in der Lage, die mit der Synthese chiraler Moleküle verbundenen Herausforderungen anzugehen, die mit herkömmlichen Ansätzen nicht bewältigt werden konnten.

2. Historischer Hintergrund und mechanistische Betrachtungen

„If I have seen further it is by standing on the shoulders of giants“

Isaac Newton (1676)^[12]

Es ist lange bekannt, dass in der Natur primäre Amine routinemäßig als Katalysatoren fungieren. Seit den 1960er

[*] Prof. Dr. P. Melchiorre
ICREA – Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats
Passeig Lluís Companys 23, 08010 Barcelona (Spanien)
Prof. Dr. P. Melchiorre
ICIQ – Institute of Chemical Research of Catalonia
Avenida Països Catalans 16, 43007 Tarragona (Spanien)
E-Mail: pmelchiorre@iciq.es
Homepage: <http://www.iciq.es/portal/862/default.aspx>

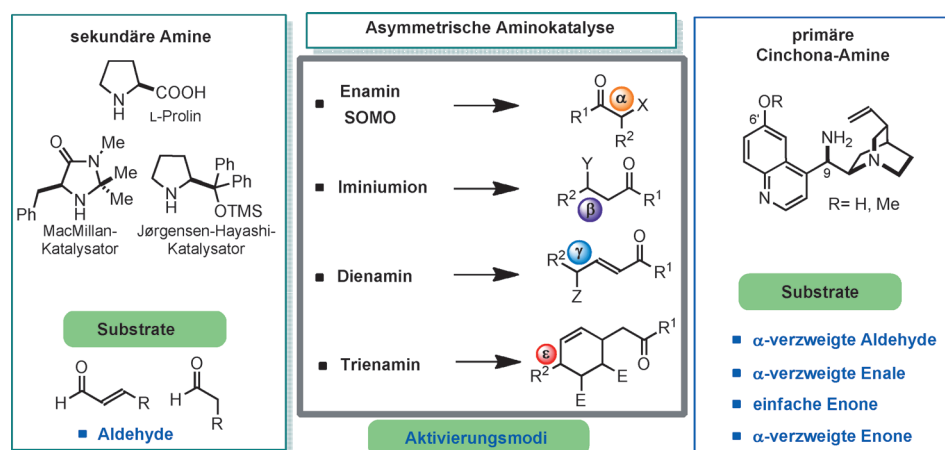
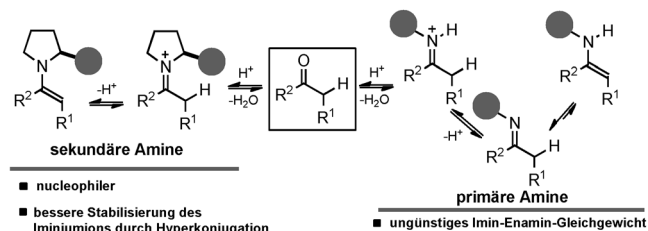


Abbildung 1. Stand des Wissens in der asymmetrischen Aminokatalyse: fünf verschiedene Aktivierungsmodi ermöglichen die direkte, hoch stereoselektive Funktionalisierung unmodifizierter Carbonylverbindungen. Enamin- und SOMO-Aktivierungen (SOMO, einfach besetztes Molekülorbital) bewirken die direkte α -Funktionalisierung gesättigter Carbonyle. Die Iminiumion-Katalyse bietet einen verlässlichen Weg, um Nucleophile enantioselektiv an der β -Position α,β -ungesättigter Enale und Enone einzuführen. Die Dienamin-Katalyse ermöglicht die γ -Funktionalisierung α,β -ungesättigter Carbonyle mit elektrophilen Reagentien. Die Trienamin-Katalyse nutzt die transiente Bildung eines Trienamin-Zwischenprodukts, das in stereoselektiven Diels-Alder-Reaktionen als Dien reagieren kann, um zwei Stereozentren an den Positionen β und ϵ zu bilden. Während sekundäre Amine als Katalysatoren einen besonders effektiven Weg zur Funktionalisierung von Aldehyden realisieren können, bieten die primären Cinchona-Amine die einzigartige Möglichkeit, Reaktionen zwischen sterisch anspruchsvollen Partnern herbeizuführen, womit die Bandbreite an Substraten für die Aminokatalyse stark erweitert wurde. Für weiterführende Diskussionen zu den Mechanismen im Zusammenhang mit den aminokatalytischen Aktivierungsmodi siehe Lit. [2].

Jahren weiß man, dass natürliche Enzyme wie die Acetoacetat-Decarboxylase und die Typ-I-Aldolasen die γ -Aminogruppe von Lysinresten verwenden, um durch Kondensation mit einem Keto-Substrat eine kovalent gebundene reaktive katalytische Spezies (das Iminiumion und sein Enamin-Tautomer) zu bilden.^[13] In den 1930er Jahren veröffentlichten Pedersen^[14] und Westheimer^[15] erste Studien zur Decarboxylierung von Acetoacetat bzw. zur Dealdolisierung des Diacetonalkohols. In diesen Arbeiten wurde gefunden, dass primäre Amine in nicht-enzymatischen Reaktionen mit Iminiumion- und Enamin-Zwischenstufen noch effizienter sein können als die nah verwandten sekundären Amine. In den frühen 1970er Jahren ergaben anfängliche Studien zu intramolekularen Aldolcyclisierungen,^[16] dass auch andere natürliche Aminosäuren als Prolin (z.B. L-Phenylalanin)

klären. Grundlegende Studien von Stork zum präparativen Nutzen von Enaminen als Nucleophile in organischen Umwandlungen^[18] bewiesen die überlegene Effizienz der cyclischen sekundären Amine bei der Bildung stabiler Enamin-Zwischenstufen. Storks Untersuchungen zeigten, dass fünfgliedrige Ringamine (z.B. Pyrrolidin) bereitwilliger Iminiumion- und Enamin-Zwischenstufen mit nicht-gehinderten Carbonylverbindungen bilden als andere Amine, eine Folge der erhöhten Nucleophilie durch die Ringspannung.^[19] Dagegen zeigen die primären Amine verringerte Nucleophilie, eine weniger effektive Stabilisierung der Iminiumion-Zwischenstufen durch Hyperkonjugation^[19,20a] und ein ungünstiges Imin-Enamin-Gleichgewicht.^[20] Im Allgemeinen lagern sich primäre und sekundäre Enamine in das stabilere Imin um (Schema 1).^[20b-d]

Dennoch macht eine genauere Betrachtung der Literatur die Gründe für das kürzlich entdeckte Potential chiraler pri-



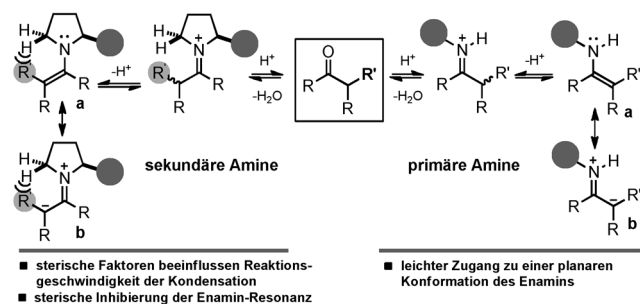
Schema 1. Sekundäre und primäre Amine bei der Kondensation mit sterisch ungehinderten Carbonylverbindungen: Cyclische sekundäre Amine „siegen“.

märer Amine begreiflich, die die klassischen Aktivierungsmodi Prolin-abgeleiteter Katalysatoren mit der einzigartigen Möglichkeit kombinieren, auch sterisch anspruchsvolle Carbonylverbindungen umzusetzen.

2.1. Mechanismen chiraler primärer Amine

Ein faszinierender Aspekt aller Wissenschaften ist, dass das Wissen und die Studien unserer wissenschaftlichen Vorläufer die Grundlage für zukünftige Entwicklungen bilden.^[12] Vorausgehende systematische Studien der grundlegenden Prozesse bei der Bildung von Enamin- und Iminiumion-Zwischenstufen (den Schlüsselspezies der Aminokatalyse) haben in diesem Sinne den konzeptionellen Rahmen geliefert, um die überlegene Fähigkeit primärer Amine bei der Funktionalisierung sterisch anspruchsvoller Carbonyle zu erklären.

Eine erneute Prüfung der umfangreichen Studien von Hine offenbart nützliche Hinweise für einen Vergleich der Reaktivitäten primärer und sekundärer Amine bei der Kondensation mit sterisch gehinderten Aldehyden und Ketonen (Schema 2).^[21] Die Gleichgewichtskonstanten für die Bildung



Schema 2. Sekundäre und primäre Amine bei der Kondensation mit sterisch gehinderten Carbonylverbindungen: primäre Amine „siegen“. Die π -Konjugation des Enaminsystems kann als Resonanz zwischen den beiden Strukturen **a** und **b** dargestellt werden.

des Iminiumions (abgeleitet von den Geschwindigkeitskonstanten bei der Katalyse des Deuteriumaustauschs an deuterierten Carbonylen) zeigen, wie sehr sterische Faktoren die Reaktivität sekundärer Amine bestimmen, während primäre Amine weniger stark von den Struktureigenschaften der Carbonylverbindungen beeinflusst werden. Tatsächlich ist Pyrrolidin – trotz der besonders schnellen Bildung des Iminiumions aus Aceton^[22d] – bei der Kondensation mit einem α -verzweigten Aldehyd wie Isobutyraldehyd weniger effektiv.^[22] Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass sekundäre Enamine viel schneller hydrolysierten (somit reagierten) als die entsprechenden tertiären Enamine.^[23] Dies kann wiederum sterischen Faktoren zugeschrieben werden,^[24] da sperrige Substituenten an der Doppelbindung und dem Stickstoff es dem resultierenden Enamin-System erschweren, eine annähernd planare Konformation anzunehmen: Diese Geometrie wird benötigt, um die Überlappung zwischen dem π -Orbital der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung und dem Orbi-

tal des einsamen Elektronenpaares am Stickstoff zu maximieren.^[23b,c] Die sterische Hemmung der Resonanz innerhalb der Strukturen **a** und **b** (Schema 2) ist bei tertiären Aminen stärker ausgeprägt als bei sekundären, da letztere immer einen kleinen Wasserstoffs substituenten^[22f] am Stickstoff tragen, der die π -Konjugation sichert, das heißt, dass die zwitterionische Struktur **b** entscheidend zur Resonanz des sekundären Enaminsystems beiträgt.

2.2. Warum das Cinchona-Gerüst?

Cinchona-Alkaloide, einfache, natürlich vorkommende organische Moleküle, haben historisch gesehen eine privilegierte Rolle in der asymmetrischen katalytischen Synthese eingenommen.^[25] Die erste organokatalytische enantioselektive Reaktion wurde exakt vor einem Jahrhundert von Bredig und Fiske mit Chinin und Chinidin als chiralen Induktoren durchgeführt.^[26] Etwa 50 Jahre später zeigte Prajescu, dass es möglich ist, bei der asymmetrischen katalytischen Synthese chiraler Moleküle ein hohes Maß an Enantioselektivität zu erreichen, wiederum durch Verwendung eines Cinchona-Derivats als Katalysator.^[27] Mit den bahnbrechenden Studien von Wynberg in den 1970er Jahren begann eine neue Ära für die Verwendung von Cinchona-Derivaten in der asymmetrischen Katalyse. Diese Studien demonstrierten, wie das Brückenkopf-Stickstoffatom im Chinuclidin-Kern für die allgemeine Basenkatalyse nach Brønsted genutzt werden kann.^[28] Dieses privilegierte Molekülgerüst hat auch das Gebiet der asymmetrischen Aminokatalyse beeinflusst: Die Einführung eines primären Aminrestes führte kürzlich zur Identifizierung der 9-*epi*-Aminocinchonaderivate als effektive kovalente Aktivator für sterisch gehinderte Carbonylverbindungen (Abbildung 2).

Was macht das Cinchona-Gerüst zu einem so geeigneten, hoch selektiven und allgemeinen chiralen Katalysator? Wahrscheinlich ist die einfache Verfügbarkeit seit Beginn der asymmetrischen katalytischen Synthese ein Grund dafür, aber es gibt noch weitere Faktoren.

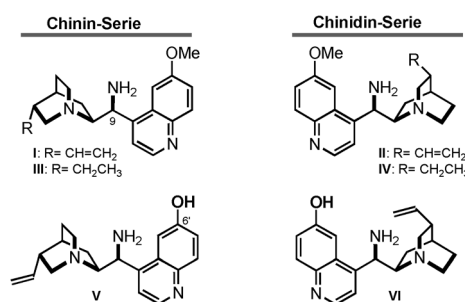


Abbildung 2. 9-Amino-9-desoxy-*epi*-Cinchona-Alkaloide, die sich von (Hydro)Chinin und (Hydro)Chinidin ableiten, bilden ein pseudo-enantiomeres Paar (formal sind sie Diastereomere), was den Zugang zu beiden Antipoden des chiralen Produkts einer Reaktion ermöglicht. Die Hydroxygruppe an der 6'-Position in den Katalysatoren **V–VI** wird aufgrund ihrer verbesserten Fähigkeit zur Bildung von Wasserstoffbrücken genutzt, um Stereoselektivität und katalytische Aktivität zu beeinflussen.

2.2.1. Die Flexibilität des Cinchona-Gerüsts

Cinchona-Alkaloide sind in gelöstem Zustand konformativ sehr flexibel^[29] und liegen daher in Lösung als Konformeren-gemisch vor. Änderungen der dreidimensionalen Struktur können durch verschiedene chemische Stimuli, z. B. den Wechsel des Lösungsmittels^[29a] oder Protonierung der N-Chinuclidin-Einheit, induziert werden.^[30] Da die katalytische Funktion des Cinchona-Gerüsts eng mit seiner räumlichen Struktur verknüpft ist, kann eine Konformationsänderung ein verändertes katalytisches Verhalten verursachen.^[31] Erste Untersuchungen zum konformativen Verhalten desamins **VI** wurden mittels Schwingungscirculardichroismus (VCD; vibrational circular dichroism) und NMR-spektroskopischer Analysen durchgeführt. Diese haben gezeigt, dass die Beschaffenheit des Mediums die Grundzustandskonformationen stark verändert.^[32] Der Grad an Flexibilität der Cinchona-Katalysatoren erklärt ihre große Toleranz gegenüber Substraten unterschiedlicher sterischer Ausrichtung, weil geringfügige strukturelle Modifizierungen genügen, um die dreidimensionale katalytische Anordnung zu verändern und so an viele Reaktanten anzupassen.

2.2.2. Die multifunktionelle Natur des Cinchona-Gerüsts

Ihr multifunktionaler Charakter ist ein Schlüsselfaktor für die erfolgreiche und breite Anwendung der Cinchona-Alkaloide in der asymmetrischen Katalyse.^[25] Eine Diskussion der Vielseitigkeit von Cinchonaderivaten als Katalysatoren in asymmetrischen Umwandlungen würde den Rahmen dieses Aufsatzes übersteigen. Dennoch ist es wichtig, daran zu erinnern, dass zuerst Wynberg 1981 zeigte, dass natürliche Cinchona-Alkaloide als effiziente difunktionelle Katalysatoren fungieren können.^[28a] Über den Chinuclidinrest in einer allgemeinen Basenkatalyse und über die Hydroxygruppe an C9 zur Bildung von Wasserstoffbrücken konnten gleichzeitig elektrophile und nucleophile Reaktanten einer Reaktion aktiviert werden. Dieses multifunktionelle Verhalten beeinflusst und unterstützt auch stark die Katalysatorfunktion der 9-*epi*-Aminocinchonaderivate, wenn sie auf kovalenten Aktivierungsmodi beruht.

In Cinchona-Diaminen übernimmt der primäre Aminorest die Schlüsselfunktion und liefert die notwendige chemische Angriffsstelle für die kovalente Aktivierung der Carbonylverbindungen. Dennoch kann die Anwesenheit des basischen Brückenkopf-Stickstoffatoms im Chinuclidinkern stark zur Katalyse beitragen,^[33] indem es die elektronische Struktur des primären Amins verändert (Abbildung 3).

Generell wird ein saurer Cokatalysator benötigt, um die katalytischen Funktionen der Amine **I–VI** zu verstärken. Dies beruht darauf, dass die Kondensation mit Carbonylen unter sauren Bedingungen stark beschleunigt wird,^[34] ansonsten bleiben sie fast inaktiv gegenüber aminokatalytischen

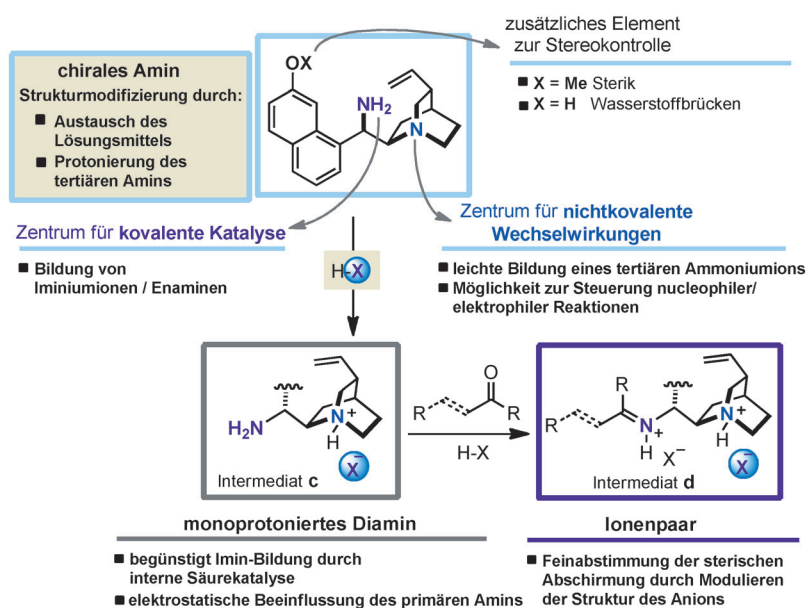


Abbildung 3. Die Multifunktionalität primärer Cinchona-Amine als Katalysatoren; X: Anion, H-X: saurer Cokatalysator.

Umwandlungen. Für die Enamin-Aktivierung enolisierbarer Carbonyle wird häufig eine äquimolare Menge an Säure bezogen auf den Aminokatalysator eingesetzt. Ein doppelter Überschuss wird gewöhnlich für die Iminiumion-vermittelten Transformationen ungesättigter Carbonyle verwendet. Dadurch erfolgt die selektive Protonierung des basischeren tertiären Amins und die nachfolgende Bildung eines monoprotonierten Diamins (Zwischenstufe **c** in Abbildung 3), das wahrscheinlich als aktive Katalysatorspezies die Bildung der kovalenten Zwischenstufe bewirkt.^[35] Die geladene Katalysatorspezies **c** könnte durch interne Säurekatalyse die Geschwindigkeit der Iminbildung stark beeinflussen, da das tertiäre Ammoniumion die Dehydratisierung der intermediären Carbinolamine durch Protonentransfer begünstigen könnte. Diese Möglichkeit wird durch frühere Untersuchungen von Hine und Mitarbeitern gestützt, die nachgewiesen haben, dass für die Kondensation mit Carbonylverbindungen unter sauren Bedingungen ein primär-tertiäres Diamin gegenüber einem primären Amin besser geeignet ist.^[36] Im selben Ausmaß kann das positiv geladene, protonierte tertiäre Amin in **c** die elektronischen Eigenschaften des vicinalen primären Amins ändern. Eine solche elektrostatische Störung kann die Basizität (oder die Protonenaffinität) des primären Aminrestes senken, die Neigung, protoniert zu werden, vermindern und somit dessen nucleophilen Angriff auf die Carbonylverbindung unter sauren Bedingungen erleichtern. Dieser elektrostatische Mechanismus gleicht dem von Westheimer vor über 45 Jahren erstmals vorgeschlagenen Effekt der Mikroumgebung, der in vielen Enzymen wirksam ist (wenn Enamin-Zwischenstufen auftreten), um den pK_a des katalytisch aktiven Lysinrests zu senken.^[37]

Eine Besonderheit der durch Kondensation primärer Cinchona-Amine mit einer Carbonylverbindung gebildeten Iminiumionen ist, dass deren Fähigkeit zur Stereokontrolle durch Modifizierung des Anions fein abgestimmt werden

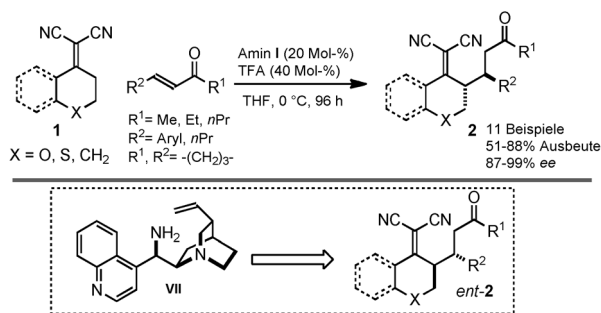
kann (X in der Zwischenstufe **d**, dargestellt in Abbildung 3).^[38] In der Tat haben die Art und die dreidimensionale Struktur des Gegenanions in der Umgebung des tertiären Ammoniumsalzes einen direkten Einfluss auf die Katalyse und können einen maßgeblicheren Einfluss ausüben, als erwartet. Einige der signifikanteren Folgen dieses Gegenanion-Effekts werden im Verlauf dieses Aufsatzes besprochen.

2.3. Die ersten Anwendungen primärer Cinchona-Amine in der Aminokatalyse

2007 führten drei Forschungsgruppen unabhängig voneinander und beinahe gleichzeitig 9-Amino-9-desoxy-*epi*-Cinchona-Alkaloide als effektive Katalysatoren zur stereoselektiven Funktionalisierung sterisch gehinderter Carbonylverbindungen ein. Während Chen et al.^[39] und unsere Gruppe^[40] diese Katalysatorklasse zur Iminiumion-Aktivierung einfacher α,β -ungesättigter Ketone verwendeten, zeigten Connors und Mitarbeiter^[41] das Potential primärer Cinchona-Amine für die Enamin-Aktivierung von Ketonen und α -verzweigten substituierten Aldehyden. Die gleichzeitige Veröffentlichung dieser Studien bildet ein weiteres Beispiel für den wissenschaftlichen Wettbewerb, der die Entwicklung der asymmetrischen Aminokatalyse kennzeichnet. Diese Ergebnisse ließen vermuten, dass das Synthesepotential der Aminokatalyse über die Grenzen der Katalyse durch sekundäre Amine (beschränkt auf die Funktionalisierung ungehinderter Aldehyde und Enale) hinaus erweitert werden könnte. Tatsächlich wurde gezeigt, dass die Katalyse mit primären Cinchona-Aminen die klassischen Aktivierungsmodi Prolin-abgeleiteter Katalysatoren mit einschließt (Enamin- und Iminiumion-Aktivierung) und darüber hinaus die Möglichkeit bietet, Reaktionen zwischen sterisch anspruchsvollen Partnern zu bewirken, die mit gewöhnlichen Methoden nicht funktionalisiert werden können.

2.3.1. Enantioselektive Michael-Additionen einfacher Enone unter Iminiumion-Aktivierung

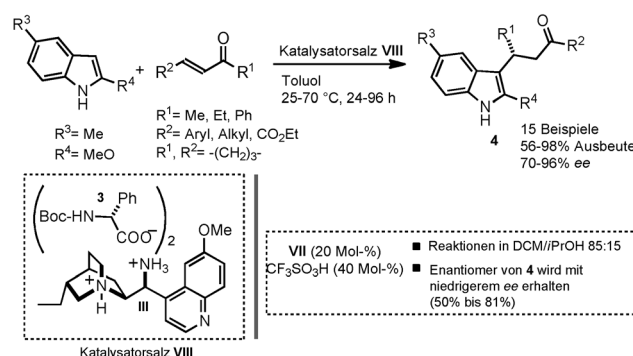
Das Auftauchen primärer Cinchona-Amine als Iminiumion-basierte Katalysatoren in der chemischen Literatur datiert auf Anfang 2007, als Chen und Mitarbeiter die asymmetrische Michael-Addition von α,α -Dicyanoalkenen **1** an einfache Enone beschrieben (Schema 3).^[39a] Die Kombination von 20 Mol-% 9-Amino-9-desoxy-*epi*-chinin **I** mit einem



Schema 3. Iminiumion-Aktivierung α,β -ungesättigter Ketone.

zweifachen Überschuss an Trifluoressigsäure (TFA, 40 Mol-%) ergab die Addukte **2** mit vollständiger *anti*-Diastereoselektivität^[42] und hoher Enantiokontrolle. Bemerkenswert war, dass das Cinchoninderivat **VII** (Mitglied der Chinidin-Reihe) Zugang zum Antipoden von **2** mit ebenfalls hoher Stereoselektivität gewährte. Weitere Merkmale des katalytischen Systems waren die Bandbreite an Enonen, die durch Katalysator **I** erfolgreich aktiviert werden — von verschiedenen substituierten linearen Substraten bis hin zum Cyclohexenon —, und die Beobachtung, dass eine äquimolare Menge des Cokatalysators TFA (1:1-Verhältnis zum Amin) die Enantioselektivität sowie die katalytische Effizienz merklich beeinflusste.

Kurz danach wurde die Fähigkeit des primärenamins **VII**, effizient an α,β -ungesättigte Ketone zu kondensieren, zur asymmetrischen Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen genutzt (Schema 4).^[39b] Vor allem chirale sekundäre Amine



Schema 4. Asymmetrische Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen mit einfachen Enonen.

hatten sich vorher als unzureichend erwiesen, um ein hohes Maß an Stereoselektivität und Reaktivität in dieser präparativ relevanten Umwandlung zu erreichen.^[43] Chen et al. verwendeten den Cinchonin-Katalysator **VII** zusammen mit 2 Äquiv. Trifluormethansulfonsäure, um die chemo- und stereoselektive Addition an β -Alkyl- und Arylenone in guter Ausbeute bei mäßigen Enantiomerenüberschüssen zu katalysieren. Zur gleichen Zeit untersuchte unsere Gruppe die gleiche Umwandlung unter Verwendung des Hydrochinin-abgeleiteten Katalysators **III**.^[40]

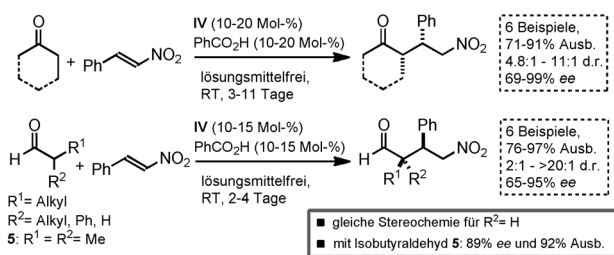
In Einklang mit Chens Studie wurde mit einer starken Säure als Cokatalysator (z.B. TFA) eine moderate Enantioselektivität beobachtet (ca. 60% ee). Das Schlüsselement bei der Entwicklung eines selektiveren Katalysators war die Anwendung einer chiralen Säure. Tatsächlich vermittelte das aus den beiden chiralen Einheiten **III** und D-N-Boc-phenylglycin (**D-3**) gebildete katalytische Ammoniumsalz **VIII** die Friedel-Crafts-Alkylierung mit einem hohen Grad an Stereokontrolle (ee im Bereich von 90%, Schema 4). Interessanterweise wurde die Enantioselektivität nicht durch die Temperatur beeinflusst, weshalb wir die Reaktion thermisch beschleunigen und somit in angemessener Zeit durchführen konnten. Die Fähigkeit, den hohen Grad an Induktion auch unter drastischeren Bedingungen zu erhalten, ist eine weitere nützliche Eigenschaft der Aminocinchona-Katalysatoren.^[42]

Zu dieser Zeit waren nur sporadische Beispiele für asymmetrische Reaktionen sterisch gehinderter, ungesättigter Carbonyle bekannt, die durch speziell für die jeweiligen Transformationen entwickelten primären Aminen katalysiert wurden.^[44] Der Nachweis, dass die gleiche Katalysatorklasse die asymmetrische Michael-Addition zweier unterschiedlicher Kohlenstoff-zentrierter Nucleophile^[39,40] erfolgreich katalysierte, deutete darauf hin, dass primäre Cinchona-Amine ein allgemeines katalytisches System für die Iminiumion-Aktivierung von Enonen werden könnten. Zusätzlich bot die mögliche Anpassung der Stereoselektivität durch einen chiralen sauren Cokatalysator eine vielseitige Strategie, um beständig hohe Enantioselektivitäten zu erreichen. Diese Eigenschaften, zusammen mit der Möglichkeit, eine stereo-kontrollierte konjugierte Addition an α,β -ungesättigten Ketonen (historisch anspruchsvollen Substraten für metall- und organokatalytische Ansätze)^[9] durchzuführen, zog das Interesse vieler Organokatalytiker auf sich. Diese Forschungen resultierten in der Anwendung primärer Cinchona-Amine bei einer Vielzahl hoch enantioselektiver konjugierter Additionen. Abschnitt 3.1 fasst die wichtigsten Fortschritte zusammen, die es auch ermöglichten, das Potential dieser Katalysatorklasse als allgemeine Iminiumion-Aktivatoren bei sterisch gehinderten Carbonylverbindungen besser zu verstehen.

2.3.2. Enamin-Aktivierung enolisierbarer Carbonylverbindungen

Parallel zu den Studien zur Iminiumion-Aktivierung von Enonen wurde auch gezeigt, dass primäre Cinchona-Amine ein großes Potential für die α -Funktionalisierung enolisierbarer gehinderter Carbonyle haben.^[41] Speziell der von 9-*epi*-Hydrochinidin abgeleitete Katalysator **IV** bewährte sich in der Michael-Addition von Nitroalkenen über die Enamin-Aktivierung linearer und cyclischer Ketone sowie linearer und α -verzweigter Aldehyde (Schema 5). Diese C-C-Bindungsbildung diente historisch als Referenz zur Bewertung der Effizienz neuer sekundärer^[45] und primärer^[46] Aminokatalysatoren.

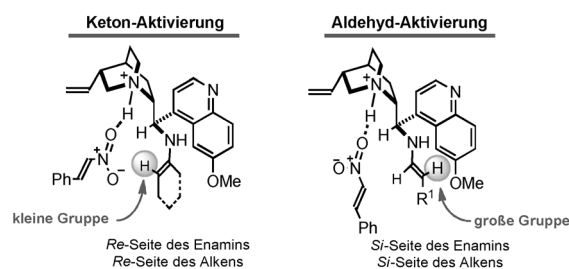
Unter lösungsmittelfreien Bedingungen und mit einer äquimolaren Menge Benzoesäure entstanden die entsprechenden Produkte mit hoher *syn*-Diastereoselektivität und Enantiokontrolle. Das primäre Amin-Katalysator mit der natürlichen absoluten Konfiguration an C9 führte zu schlechten Ergebnissen hinsichtlich Selektivität und Reaktivität. Dieser allgemeine Trend bestätigte sich später auch in anderen Umwandlungen mit primären Cinchona-Aminen als Katalysatoren.^[47] Interessant war, dass Katalysator **IV** in Enamin-katalysierten Reaktionen mit Isobutyraldehyd **5** die höchste Stereokontrolle bot, die bis dahin beschrieben wurde.



Schema 5. Enamin-Aktivierung von Ketonen und Aldehyden.

Dieses Substrat diente als Modell für die bahnbrechenden Studien von Hine, mit denen die höhere Reaktivität von primären gegenüber sekundären Aminen bei der Kondensation mit sterisch gehinderten Aldehyden nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 2.1).^[22]

Interessanterweise führten Aldehyde und Ketone zu den entsprechenden Michael-Addukten mit übereinstimmender *syn*-Diastereoselektivität, aber entgegengesetzter absoluter Konfiguration. Diese Beobachtung und die Notwendigkeit eines sauren Cokatalysators für einen effizienten Reaktionsverlauf veranlasste die Autoren, einen difunktionellen Aktivierungsmodus vorzuschlagen, demnach der protonierte Chinuclidinrest die Nitroalkene durch Wasserstoffbrückenbildung aktiviert und das primäre Amin in die Enamin-Bildung eingebunden ist (Schema 6). Das stereochemische Ergebnis, das auf der Grundlage des klassischen acyclischen



Schema 6. Umkehrung der absoluten Konfiguration in Enamin-katalysierten Reaktionen mit Ketonen und Aldehyden. Die „like“-Topizität der Michael-Reaktion wird konserviert, während die faciale Selektivität des Enamins (das die absolute Stereochemie des gesamten Prozesses bestimmt) entgegengesetzt ist. Der Vinylrest erhielt die höchste Priorität.

synklinalen Übergangszustandsmodells nach Seebach erklärt wurde,^[48] lieferte erste Hinweise für das einzigartige Potential der primären Cinchona-Amine, Carbonylverbindungen mit völlig unterschiedlichen sterischen Ansprüchen zu erkennen. Das Erreichen hoher Stereokontrolle in Enamin-Reaktionen ist eng mit der Fähigkeit des Katalysators verbunden, die beiden Enamin-Rotationsisomere, die eine maximale Überlappung zwischen dem einsamen Elektronenpaar des Stickstoffatoms und dem π -Orbital des angrenzenden C=C-Systems erlauben, sterisch zu differenzieren (siehe auch Schema 2 und Diskussion in Abschnitt 2.1). Bei der Aktivierung von Ketonen erkennt der Katalysator das vinyliche Proton des Enamins als die weniger gehinderte Gruppe. Bei Enaminen aus Aldehyden dagegen ist der Substituent an der Doppelbindung das konfigurationsbestimmende Element.^[49] Das primäre Cinchona-Amin scheint seine flexible Struktur zur Kontrolle der Konfiguration und π -facialen Differenzierung der kovalenten Zwischenstufe anpassen zu können. Dies ist ein entscheidender Faktor für das Erreichen hoher Enantioselektivitäten in aminokatalytischen Reaktionen, die über Enamine und Iminiumionen verlaufen.

2.4. Konsequenzen

Die anfänglichen Studien zeigten das große Potential primärer Cinchona-Amine, das Repertoire aminokatalyti-

scher Reaktionen erweitern zu können. Vor allem drei Eigenschaften waren interessant: 1) die Fähigkeit, sowohl (α,β -ungesättigte) Ketone als auch α -substituierte Aldehyde zu aktivieren, dabei 2) ein konstant hohes Niveau an Stereokontrolle zu gewährleisten und 3) die Verwendung divergenter, mechanistisch unverwandter Carbonyl-Aktivierungsmodi, entweder über elektrophile Iminiumionen oder nucleophile Enamine. Dies bildete die Grundlage für die Entwicklung asymmetrischer Funktionalisierungen sterisch gehinderter Carbonyle, die vorher unzugänglich waren.

Der wahrscheinlich wichtigste Faktor, der den Fortschritt auf diesem Gebiet vorantrieb, war die Möglichkeit der Verwendung einer einzigen Katalysatorklasse. Eine Analogie ist bei der Katalyse durch sekundäre Amine zu finden, wo die unglaublich hohe Effizienz der „privilegierten“ Aminokatalysatoren die Strategie als zuverlässige und leistungsstarke Synthesemethode für die chemo- und enantioselektive Funktionalisierung nicht-gehinderter Aldehyde festigte. Tatsächlich bildet ein vielseitiger und einfach verfügbarer Katalysator, der konstant hohe Grade an Enantioselektivität sicherstellt, einen wichtigen Startpunkt für die Entwicklung neuer asymmetrischer Prozesse. Da ein umfangreiches Screening nach Katalysatoren bei der Suche nach den optimalen Reaktionsbedingungen entfällt, können sich die Forscher auf die Sondierung neuer Reaktionsmuster und die Entwicklung herausfordernder und unkonventioneller Umwandlungen konzentrieren. Dies geschah bei primären Cinchona-Aminen zunächst auf dem Gebiet der α - und β -Funktionalisierung von Ketonen und Enonen über Enamin- und Iminiumion-Aktivierung.

3. Funktionalisierung von Ketonen und einfachen Enonen

3.1. Iminiumion-Aktivierung einfacher Enone

Seit der Einführung 2007 wurden die primären Cinchona-Amine **I–IV** sukzessive zur Katalyse zahlreicher asymmetrischer Umwandlungen α,β -ungesättigter Ketone eingesetzt, einschließlich konjugierter Additionen mit verschiedenen Nucleophilen und Cycloadditionen. Die Möglichkeit der Funktionalisierung von Substraten, die über Katalyse mit chiralen sekundären Aminen^[50] nahezu unerreichbar waren, lieferte den Anstoß für das schnelle Wachstum auf diesem Feld.

3.1.1. Konjugierte Additionen

Der Schlüssel zur Entwicklung der Reaktionen war die generelle Effizienz der Cinchona-Katalysatoren bei der Aktivierung α,β -ungesättigter Ketone über Iminiumion-Bildung, wobei unabhängig vom verwendeten Nucleophil konstant hohe Enantioselektivitäten erzielt wurden. Daraus resultierten hoch chemo- und stereoselektive Additionen von C-,^[51] N-,^[52] O-^[53] und S-Nucleophilen^[54] an Enone (Abbildung 4).

Viele klassische Kohlenstoffnucleophile wurden in C-C-Kupplungen auf dem Weg zur Synthese nützlicher chiraler Bausteine verwendet, was die Vielseitigkeit und den Nutzen

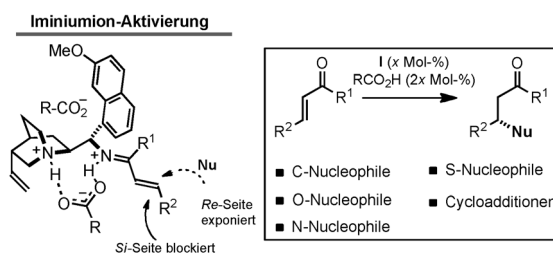
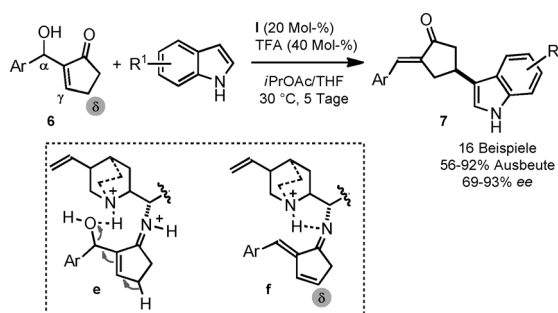


Abbildung 4. Stereoselektivitätsmodell für die Iminiumion-Aktivierung von Enonen mit 9-Amino-9-desoxy-epi-chinin **I**; RCO_2H : saurer Cokatalysator.

Cinchona-basierter Methoden aufzeigt.^[51] Wichtiger noch ist, dass die Zuverlässigkeit des Iminiumion-basierten Systems die Entwicklung neuartiger und unkonventioneller Funktionalisierungen von Enonen nach sich zog. Ein Beispiel ist die enantioselektive Reaktion der vom Cyclopent-2-enon abgeleiteten Morita-Baylis-Hillman(MBH)-Alkohole **6** mit Indolen.^[55] Wie in Schema 7 gezeigt, führte die Verwendung von 9-

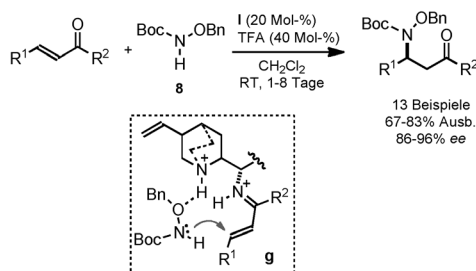


Schema 7. Eine unerwartete δ -selektive Substitution bei MBH-Alkoholen.

Amino-9-desoxy-epi-chinin **I** in Anwesenheit eines doppelten Überschusses an TFA in einer unerwarteten, bisher einzigartigen δ -Regioselektivität zu den Produkten **7**. Die Alkoholderivate **6** sind generell bei der konjugierten Addition oder allylischen Substitution mit Nucleophilen beteiligt, um α - bzw. γ -substituierte Produkte zu erhalten. Das primäre Cinchona-Amin **I** lenkt die Reaktion hin zu einem spezifischen δ -selektiven Reaktionspfad. Die Notwendigkeit eines sauren Cokatalysators (sonst bleibt das System komplett inaktiv) spricht für die Bildung der Iminium-Zwischenstufe **e**, die den Dehydratisierungsvorgang durch Bildung von Wasserstoffbrücken mit dem protonierten Chinuclidinrest fördert. Das folgende Zwischenprodukt **f**, dessen transiente Bildung durch ESI-MS-Analysen bestätigt wurde, wird anschließend durch das Indol selektiv an der δ -Position angegriffen, während das Cinchona-Gerüst eine Seite der Butadien-Zwischenstufe effektiv abschirmt. Der Ursprung der Regioselektivität dieser Sequenz aus Dehydratisierung und konjugierter Addition wurde noch nicht vollständig aufgeklärt (sowohl elektronische als auch sterische Effekte scheinen wichtig zu sein). Dennoch bestätigt dieses Beispiel, welches einzigartige Reaktionsprofil primäre Cinchona-Amine ermöglichen. Indirekt lieferte diese Chemie einen Hinweis

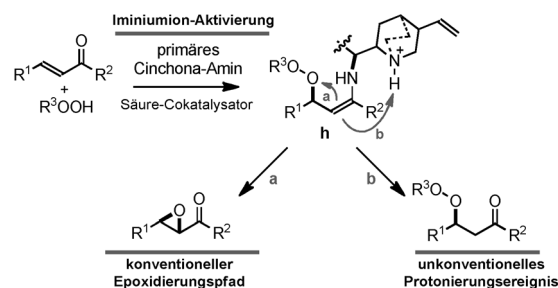
auf eine mögliche Kondensation (also Iminiumion-Aktivierung) von Katalysator **I** mit α -substituierten α,β -ungesättigten Ketonen (für die Realisierung dieses Ziels siehe Abschnitt 5.3).

Mit ihrer intrinsisch reversiblen Natur lieferte die Entwicklung einer asymmetrischen konjugierten Addition von Enonen mit Stickstoff-Nucleophilen (Aza-Michael-Reaktionen) eine exzellente Testreaktion, um die katalytische Effizienz primärer Cinchona-Amine in präparativ nützlichen, aber herausfordernden Umsetzungen zu testen.^[56] Die Anwendung der Iminium-Katalyse zur asymmetrischen β -Aminierung ungesättigter Carbonyle ist ein schwieriges Ziel, da neben der bereits vorhandenen Stereoselektivität zusätzlich noch Chemoselektivität gefordert wird. Es müssen zwei geeignete Aminkomponenten identifiziert werden, die nebeneinander existieren können, während sie selektiv entweder als Nucleophil für die 1,4-Addition (ohne mit der Carbonylgruppe ein Iminiumprodukt zu bilden) oder als Iminium-Katalysator fungieren. Wiederum ergab die Kombination aus Amin **I** und 2 Äquiv. TFA ein leistungsfähiges Katalysatorsystem für die direkte Aza-Michael-Addition von Boc-geschütztem (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl) *N*-Benzyloxyamin **8** an mehrere Enone. Die entsprechenden β -Aminoketone wurden mit guter Ausbeute und hoher Enantioselektivität erhalten (Schema 8).^[52] Der Schlüssel zum Erfolg war ein difunktionaler Aktivierungsmechanismus, bei dem das Nucleophil **8** synergistisch durch H-Brücken-Wechselwirkungen mit dem protonierten Chinuclidinrest (Zwischenprodukt **g**) aktiviert wurde.



Schema 8. Difunktionelle Katalyse der Aza-Michael-Reaktion.

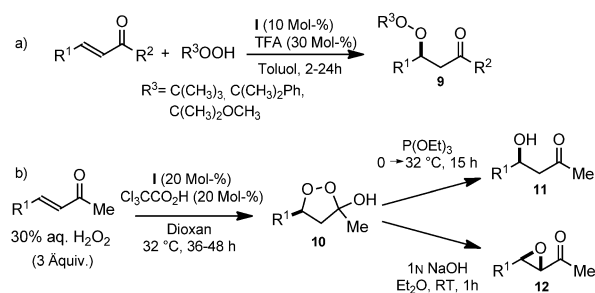
Die katalytische enantioselektive Oxa-Michael-Reaktion, insbesondere die Peroxidation von Enonen, wurde unabhängig und beinahe gleichzeitig von den Arbeitsgruppen von Deng und List entwickelt.^[53a,b] Diese Chemie demonstrierte eindrucksvoll die Hauptaspekte der Katalyse mit primären Cinchona-Aminen: die Möglichkeit, die Reaktion hin zu unkonventionellen und bisher unzugänglichen Reaktionswegen zu lenken. Wie in Schema 9 beschrieben, lenkt der Cinchona-Katalysator über eine Iminium-Aktivierung die stereoselektive nucleophile Addition des Hydroperoxids an das Enon, um das entsprechende Enamin-Zwischenprodukt **h** zu bilden. Die herkömmliche Reaktion wäre eine intramolekulare nucleophile Substitution, die, gemäß dem klassischen Reaktionsweg zur Bildung enantiomerenangereicherter Epoxide, die schwache Peroxidbindung spaltet.^[57] Der Cinchona-Katalysator hingegen hat die ungewöhnliche Fähig-



Schema 9. Unkonventionelle Peroxidation durch einen primären Cinchonamin-Katalysator: Reaktionsweg b.

keit, die Reaktion in Richtung des Peroxidationsweges zu lenken (b in Schema 9). Der Hauptgrund ist wahrscheinlich die durch das Cinchona-Gerüst in die Enamin-Zwischenstufe **h** eingebrachte konformative Starrheit, sodass die für den intramolekularen nucleophilen Angriff auf den elektrophilen Sauerstoff benötigte geometrische Anordnung nicht mehr möglich ist. Während der Epoxidierungsweg stark gehemmt ist, kann das protonierte Chinuclidin als Protonenquelle dienen, um den Reaktionskanal selektiv hin zur Peroxidation zu lenken.

Dieser außergewöhnlichen Reaktivität folgend, entwickelten Deng und Mitarbeiter die Alkylperoxidation von linearen Enonen zu den entsprechenden chiralen Ketoalkylperoxiden **9** mit einer Kombination des Chininderivats **I**, TFA und verschiedenen Hydroperoxiden wie *tert*-Butyl-, Cumol- und α -Methoxyisopropylhydroperoxid (Schema 10a).^[53a] List



Schema 10. a) Alkylperoxidation und b) Hydroperoxidation linearer Enone.

et al. machten sich den unterbrochenen Epoxidationsweg zunutze, um eine Hydroperoxidationsreaktion zu entwickeln. Aliphatische ungesättigte Ketone werden in Gegenwart von Wasserstoffperoxid von einer katalytischen Menge **I** und Trichloressigsäure mit hoher Enantioselektivität in die entsprechenden Peroxyhalbketale **10** überführt (Schema 10b).^[53b] Eine durch $P(OEt_3)$ vermittelte In-situ-Reduktion der Peroxide **10** oder basische Aufarbeitung gewährten direkten Zugang zu den enantiomerenangereicherten β -Hydroxyketonen **11** bzw. Epoxiden **12**.

3.1.2. Cycloadditionen

Asymmetrische katalytische Diels-Alder-Reaktionen – und pericyclische Reaktionen generell – wurden intensiv erforscht, da sie einen leistungsfähigen und atomökonomischen

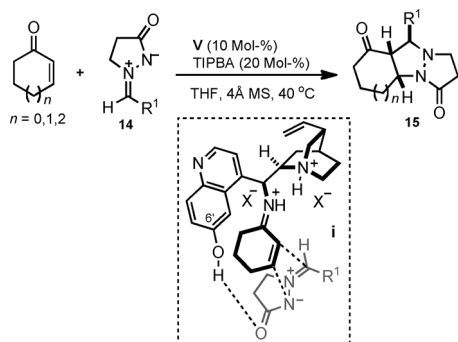
Weg zur Synthese chiraler cyclischer Verbindungen bieten.^[58] Es ist wahrscheinlich kein Zufall, dass die Iminiumion-Aktivierung erfunden wurde, um asymmetrische [4+2]-Cycloadditionen durchzuführen: Tatsächlich zeigte die LUMO-absenkende Aktivierung, die es α,β -ungesättigten Aldehyden ermöglicht, als effiziente Dienophile in einem hoch enantioselektiven pericyclischen Reaktionsweg zu operieren, zum ersten Mal das Potential der von sekundären Aminen vermittelten Iminiumion-Katalyse.^[6] Der Umfang der asymmetrischen katalytischen Diels-Alder-Reaktion wurde stark erweitert, dennoch waren einfache, acyclische α,β -ungesättigte Ketone lange Zeit als Dienophile schwer einsetzbar. Obwohl die auf sekundären Aminen basierende Iminiumkatalyse erste Lösungen für dieses Problem bot,^[50a] erweiterten erst primäre Cinchona-Amine die Anwendbarkeit der Iminium-katalysierten Diels-Alder-Reaktion von Enonen enorm. Es stellte sich heraus, dass 9-Amino-9-desoxyepichinin **I** in Kombination mit TFA die Umwandlung von 2-Pyron **13** und einer Reihe von β -Aryl-, β -Alkyl- und unsubstituierten Enonen in die entsprechenden Cycloaddukte mit mäßiger bis hoher *exo*-Selektivität und hervorragender Enantioselektivität katalysierte (Schema 11).^[59] Bemerkenswerterweise folgt



Schema 11. Diels-Alder-Reaktion einfacher Enone.

die Reaktion in Abwesenheit einer Säure einem anderen Weg hin zum entsprechenden Michael-Addukt, was die Bedeutung des sauren Kokatalysators für die Modulierung der Katalysatoraktivität sowie die Selektivität des Prozesses bestätigt.

Pericyclische Reaktionen waren die Grundlage für eine wichtige Weiterentwicklung der Katalyse durch primäre Cinchona-Amine. 2007 führten Chen und Mitarbeiter die 6'-Hydroxy-9-amino-Derivate **V** und **VI** ein (siehe Abbildung 2 und Schema 12).^[60] Diese multifunktionellen chiralen Katalysatoren haben nachfolgende Entwicklungen zur Funktionalisierung sterisch anspruchsvoller Kohlenstoffverbindungen stark beeinflusst (siehe Abschnitte 3.1.3 und 5). Bei Studien zur dipolaren [3+2]-Cycloaddition cyclischer Enone mit Azomethin-iminen **14** (Schema 12) fanden Chen et al., dass

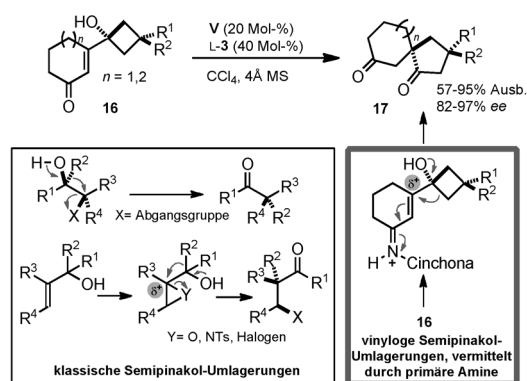


Schema 12. Der multifunktionelle Katalysator **V**; TIPBA: 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäure, X = Gegenanion.

der im Allgemeinen selektive Katalysator **I** das gewünschte tricyclische Produkt **15** mit mäßiger Enantioselektivität ergab (ca. 50% *ee*). Die Autoren vermuteten, dass sie mit einem difunktionellen Katalysator, der gleichzeitig beide Reaktionspartner der Cycloaddition aktivieren kann, höhere Stereokontrolle erreichen könnten. Dieser kooperative Effekt wurde mit 6'-Hydroxy-9-amino-9-desoxy-*epi*-chinin **V** experimentell realisiert. Infolge des Hydroxyrests an der 6'-Position des Chinolinrings beteiligte sich **V** an produktiven Wasserstoffbrückenwechselwirkungen mit dem Dipol **14** (Zwischenstufe **i**, Schema 12), was die Umwandlung letztendlich auf einen hoch stereoselektiven Pfad lenkte (*ee* bis zu 95%).^[60]

3.1.3. Bedeutung der 6'-Hydroxy-9-amino-Derivate

Bald nach seiner Einführung wurde der multifunktionelle Katalysator **V** verwendet, um eine konzeptionell neuartige Strategie zu entwerfen: Durch asymmetrische vinyloge α -Ketol-Umlagerung über Semipinacol-artige 1,2-Kohlenstoff-Verschiebung, katalysiert durch Amin **V** und L-N-Boc-Phenylglycin (**L-3**), wurde eine Reihe spirocyclischer Diketone **17** mit quartären Kohlenstoff-Stereozentren (Schema 13)^[61] aufgebaut.



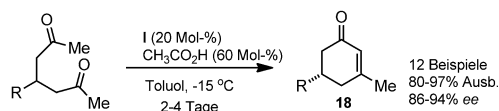
Schema 13. Eine neue vinyloge α -Ketol-Umlagerung.

Diese Methode bot einen stereokontrollierten Zugang zu schwer herzustellenden, sterisch anspruchsvollen cyclischen Strukturen. Wichtiger noch ist, dass diese Studie die klassische 1,2-sigmatrope Verschiebung der Semipinacol-Umlagerung^[61b] um eine beispiellose vinyloge Variante erweiterte. Die Iminium-Aktivierung der geplanten α -Hydroxy-Enone **16** führte zu einem elektronenarmen elektrophilen Zentrum neben dem tertiären Hydroxyrest, das in der Lage war, die 1,2-Kohlenstoff-Verschiebung anzutreiben. Die beiden Hauptmerkmale dieser Studie, die asymmetrische Synthese spirocyclischer Verbindungen und das Konzept der Vinylogie,^[62] wurden oft mit primären Cinchona-Aminen assoziiert (siehe Abschnitte 3.3.2, 5.1 und 5.2).

3.2. Enamin-Aktivierung von Ketonen

Eine charakteristische Eigenschaft primärer Cinchona-Amine ist ihre Fähigkeit, sowohl an Enamin- als auch Imi-

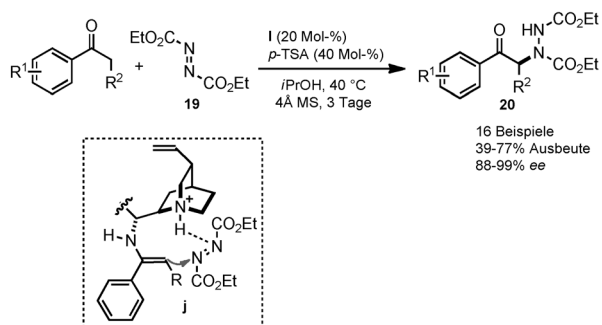
niumion-Aktivierungen sterisch gehinderter Carbonyle mitzuwirken. Nach der ersten Beschreibung der Enamin-katalysierten Michael-Addition an Nitroalkene (Abschnitt 2.3.2) wurde das Chinin-Derivat **I** erfolgreich in einer weiteren fundamentalen C-C-Bindungsbildungsreaktion eingesetzt: in der enantioselektiven intramolekularen Aldolreaktion.^[63] List et al. untersuchten nochmals speziell die Cyclodehydratisierung von 4-substituierten 2,6-Heptandionen zu Cyclohexenonen **18**, eine Aldolreaktion, die einen Katalysator benötigt, um enantiotopie Gruppen zu differenzieren (Schema 14).^[63a] Obwohl diese Umwandlung schon früher intensiv



Schema 14. Intramolekulare Aldolreaktion durch Enamin-Katalyse.

erforscht wurde, blieb eine hoch enantioselektive Variante lange unerreicht. Weder mit Prolin^[64a,b] als Katalysator noch mit dem Aldolase-Antikörper 38C2^[64c] ließ sich ein hohes Maß an Stereokontrolle erreichen. Die Verwirklichung dieser Reaktion demonstriert eindrucksvoll, wie primäre Cinchona-Amine – und Aminokatalysatoren allgemein – das Repertoire der Synthesechemie für die asymmetrische Funktionalisierung unmodifizierter Carbonylverbindungen erweitert haben.

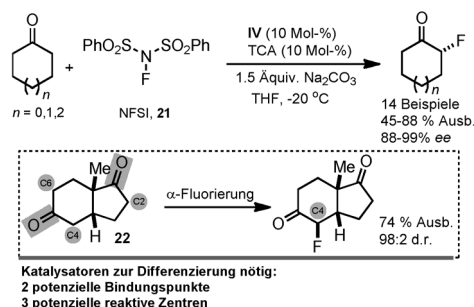
Die Entwicklung der direkten α -Aminierung aromatischer Ketone zeigte ein weiteres Mal die Vielseitigkeit primärer Cinchona-Amine auf (Schema 15).^[65] Die Verwendung



Schema 15. Direkte α -Aminierung von Arylketonen; *p*-TSA: *p*-Toluolsulfonsäure.

von Diethylazodicarboxylat (DEAD, **19**) als elektrophile Stickstoffquelle und Amin **I** führte mit hoher Enantioselektivität zu den α -heteroatom funktionalisierten Ketone **20**. Zusätzlich deutete diese Studie darauf hin, dass sterisch gehinderte Arylketone, im Allgemeinen ungeeignete Substrate für Aminokatalysen, effizient funktionalisiert werden können. Mechanistisch wurde vermutet, dass das Azodicarboxylat durch Wasserstoffbrückenbildung mit dem protonierten Chinuclidinrest (Zwischenstufe **j**) für den Enamin-Angriff aktiviert wird, eine häufig bei Enamin-vermittelten Umwandlungen mit Cinchona-Aminokatalysatoren angeführte Begründung.

Kürzlich beschrieben MacMillan und Mitarbeiter die chemo- und enantioselektive α -Fluorierung cyclischer Ketone mit dem Hydrochinidin-Derivat **IV** als Katalysator und *N*-Fluordibenzolsulfonimid (NFSI, **21**) als milder elektrophiler Fluor-Quelle (Schema 16).^[66] Einige Aspekte dieser

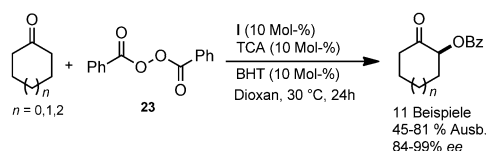


Schema 16. α -Fluorierung cyclischer Ketone; TCA: Trichloressigsäure.

Studie verdienen besondere Beachtung. Mechanistisch wurde bewiesen, dass die Enamin-Katalyse durch primäre Cinchona-Amine nicht auf Additionsreaktionen beschränkt ist, sondern auch Synthetepotential für nucleophile Substitutionen aufweist. Seit 2005, als Forschern die α -Fluorierung von Aldehyden mit chiralen sekundären Aminokatalysatoren gelang, hatte man nach einer entsprechenden α -Fluorierung von Ketonen gesucht.^[67] Das Interesse an dieser Umwandlung kann man nachvollziehen, wenn man die charakteristischen physikalischen Eigenschaften betrachtet (eine Konsequenz aus der starken Elektronegativität und dem kleinen Van-der-Waals-Radius des Fluoratoms), die sterisch definierte Organofluoride für die pharmazeutische, agrochemische und Polymerindustrie sehr wertvoll machen.^[68]

Der methodische Ansatz zur Lösung des „Ketonfluorierungsproblems“ bietet näheren Einblick in die katalytischen Eigenschaften primärer Cinchona-Amine. Das optimale katalytische System wurde durch Hochdurchsatzanalyse einer großen und vielseitigen Auswahl an katalytischen Strukturen, einschließlich primärer und sekundärer Amine, identifiziert. Ein Robotersystem wurde verwendet, das rund 400 Reaktionen im kleinen Maßstab automatisiert ausführen kann. Eine Bibliothek von 250 neuartigen und bekannten Organokatalysatoren wurde untersucht, unter denen sich der Cinchona-Katalysator **IV** als einzigartig leistungsfähig erwies. Bemerkenswerterweise zeigt das katalytische System eine eindrucksvolle Carbonyl-Chemospezifität sowie Selektivität für die α -Carbonyl-Position bei der Fluorierung cyclischer Ketone, die bereits stereogene Zentren aufweisen. Ein anschauliches Beispiel ist die diastereoselektive Fluorierung des hydrierten Hajos-Parrish-Ketons **22**, das selektiv an C4 reagiert (Schema 16).

Die Fähigkeit primärer Cinchona-Amine, asymmetrische nucleophile Substitutionen und α -Heteroatom-Funktionalisierungen von Carbonylen zu katalysieren, wurde weiterhin genutzt, um die α -Benzoyloxylierung cyclischer Ketone zu entwickeln (Schema 17).^[69] Die Methode verwendet wasserfreies Benzoylperoxid **23** und 10 Mol-% des Radikalinhibitors 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (BHT), um mögliche



Schema 17. α -Oxygenierung cyclischer Ketone.

Benzoylradikal-Nebenreaktionen zu verhindern, und liefert präparativ wichtige, chirale α -oxygenierte Ketone mit hoher optischer Reinheit.

3.3. Kaskadenreaktionen

Enantioselektive Kaskadenkatalyse ist eine wirksame Synthesestrategie für den stereoselektiven Aufbau komplexer Molekülstrukturen.^[70] Dieser Ansatz ermöglicht die effiziente Herstellung komplexer Moleküle mit mehreren Stereozentren aus einfachen Vorstufen.^[71] Primäre Cinchona-Amine eignen sich perfekt für die Kaskadenkatalyse, da sie die Fähigkeit haben, Ketone (auch α,β -ungesättigte) durch die Bildung eines Enamins und/oder Iminiums zu aktivieren und so die Möglichkeit bieten, orthogonale Aktivierungsmodi zu wirkungsvolleren Reaktionssequenzen zusammenzuschließen.

3.3.1. Iminiumion/Enamin-Tandemsequenzen

Der anfängliche Ansatz zur Entwicklung aminokatalysierter Dominoreaktionen basierte auf der konjugierten Addition eines Nucleophils an α,β -ungesättigte Ketone, gefolgt von der α -Funktionalisierung der resultierenden gesättigten Ketone. In dieser wohldefinierten Sequenz hat das Cinchona-Amin in beiden Schritten eine aktive Funktion: Zunächst bildet es das aktivierte Iminiumion **k** und später das elektronenreiche Enamin-Zwischenprodukt **I** (Abbildung 5). Diese Tandemsequenz bot den Rahmen für die Entwicklung präparativ einfacher Umwandlungen von Enonen, z.B. asymmetrische Epoxidierungen,^[72] Aziridinierungen^[73] und Cyclopropanierungen.^[74] Der Schlüssel zum Erfolg war die Identifizierung passender Verbindungen, die zuerst unter Iminiumion-Katalyse als Nucleophile agieren, um eine stereoselektive Addition zu ermöglichen, und dann elektrophil werden, um die Enamin-katalysierte Cyclisierung zu vermitteln.

Über diesen Kaskadenansatz gelang mit Cinchona-Aminen als Katalysator die direkte, hoch enantioselektive Epoxidierung und Aziridinierung cyclischer Enone, einer bis dahin schwierigen Substratklasse für diese wichtige Transformation.^[75] Cyclische Enone werden ohne weiteres durch Behandlung mit Wasserstoffperoxid und einer Kombination von Amin **I** und TFA mit exzellenter Enantioselektivität epoxidiert.^[72] Benzyltosyloxycarbat **24** und *tert*-Butyltosyloxycarbat **25** wurden in *N*-Cbz- bzw. *N*-Boc-geschützte *trans*-Ketoaziridine überführt, wobei ein Salz aus dem Hydrochininderivat **III** und *D*-*N*-Boc-phenylglycin **D-3** als Katalysator fungierte.^[73b] Beide Strategien zeichnen sich durch eine hohe Kontrolle über die relative und absolute Konfigu-

Iminium-Enamin-Sequenz

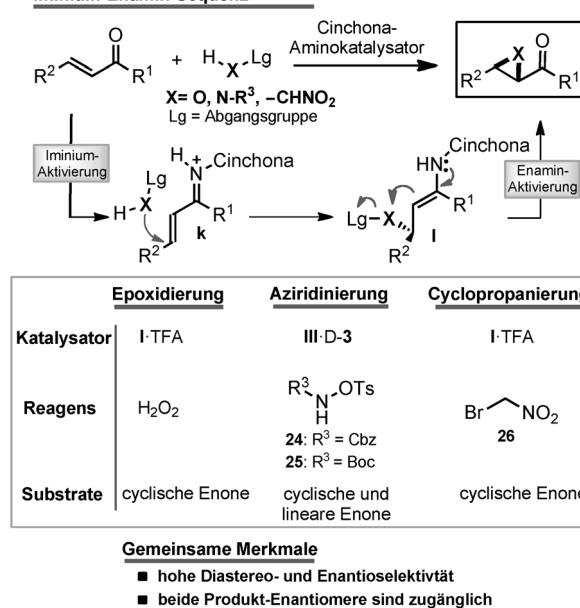
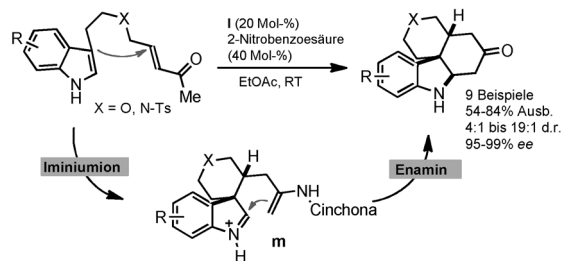


Abbildung 5. Iminiumion/Enamin-Kaskaden von Enonen zu Epoxiden, Aziridinen und Cyclopropanen.

ration aus, allerdings konnte lediglich die Aziridinierung auf α,β -ungesättigte Ketone übertragen werden (siehe Abschnitt 3.1.1 für den unkonventionellen Peroxidationsweg, der beim Versuch beobachtet wurde, lineare Enone zu epoxidieren).^[73a] Die asymmetrische Cyclopropanierung wurde in Gegenwart von Chininderivat **I** und TFA mit Bromnitromethan **26** als Reagens durchgeführt.^[74] Auch hier war der Umfang auf cyclische Ketone beschränkt, die mit hohen Ausbeuten und Stereoselektivitäten in die entsprechenden Nitrocyclopropane umgewandelt wurden.

Eine leicht abgewandelte Iminiumion/Enamin-Kaskadensequenz mit dem primären Chininamin **I** als Katalysator wurde kürzlich für die direkte Synthese komplexer tetracyclischer Indoline entwickelt (Schema 18).^[76] Die Kaskade beinhaltet eine intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung des Indolylenons, um ein elektrophiles spirocyclisches Indolenein-Zwischenprodukt **m** zu gewinnen, das dann durch das in situ gebildete Enamin abgefangen wird. Bemerkenswert ist, dass das Enamin **m** im Cyclisierungsschritt (eine Mannich-Reaktion) das weniger substituierte Isomer ist, während die Reaktion in Abbildung 5 vom internen Enamin **I**, das eine



Schema 18. Michael-Mannich-Kaskade zu hoch kondensierten Indolinen; Ts: Tosyl.

dreifach substituierte Doppelbindung aufweist, bestimmt wird.

3.3.2. Enamin/Iminiumion-Tandemsequenzen

Die Chemie der Iminiumion-Zwischenstufe **k** (Abbildung 5) ist hauptsächlich charakterisiert durch die erhöhte Anfälligkeit des β -Kohlenstoffs gegen nucleophile Angriffe infolge der niedrigeren Energie des LUMO- π -Systems. Diese Reaktivität wurde ausgiebig erforscht, und die Befunde bildeten die Grundlage für einen Großteil der oben beschriebenen Reaktionen, einschließlich der in Abbildung 5 und Schema 18 dargestellten Kaskadenreaktionen. Eine Überprüfung der Reaktivitätsprofile des Iminiumions **k** eröffnete neue Möglichkeiten für die Gestaltung von Kaskadenreaktionen von Enonen. Die Zwischenstufe **k**, die durch Protonierung des Imin-Vorstufe (in situ durch Kondensation des Katalysators mit dem α,β -ungesättigten Keton erzeugt) mit einem geeigneten sauren Cokatalysator gebildet wird, bedingt eine erhöhte Acidität des α -Protons (Abbildung 6). Die

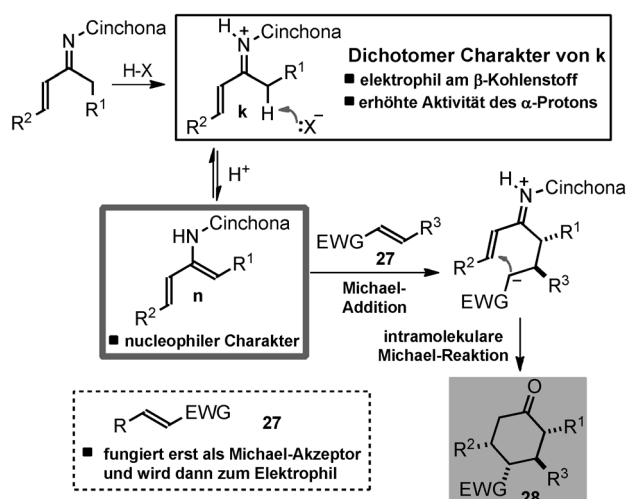
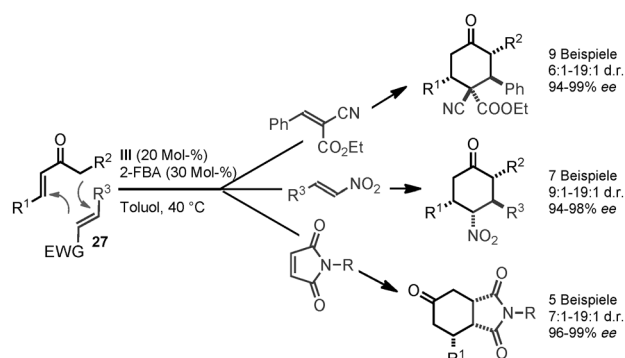


Abbildung 6. Entwurf für eine Enamin/Iminiumion-Kaskadensequenz; EWG: elektronenziehende Gruppe.

konjugierte Base des sauren Cokatalysators kann möglicherweise eine Tautomerisierung zum kreuzkonjugierten Dienamin **n**, das nucleophilen Charakter aufweist, bewirken.^[77] Dies könnte das intrinsische elektrophile Verhalten des Iminiumions **k** verschieben und die Reaktion in Richtung einer nucleophilen α -Alkylierung lenken. Für die erfolgreiche Implementierung neuartiger Kaskadenreaktionen mit Enonen waren zwei Faktoren unabdingbar: 1) die Identifizierung eines passenden sauren Cokatalysators, der das Gleichgewicht zwischen Iminiumion **k** und dem nucleophilen kreuzkonjugierten Dienamin-Intermediat **n** beschleunigt; 2) die Identifizierung einer geeigneten Verbindung **27**, die zuerst als Michael-Akzeptor wirken kann, um das Dienamin **n** abzufangen, und danach nucleophil wird, um so selektiv an einer intramolekularen Iminiumion-katalysierten konjugierten Addition teilzunehmen und das cyclische Produkt vom Typ **28** zu liefern (Abbildung 6). Dieser Kaskaden-Entwurf verwen-

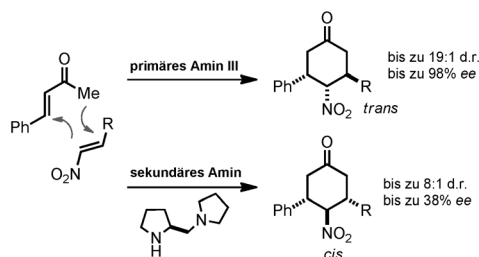
det einen gespiegelten Reaktionsweg bezogen auf die in Abbildung 5 bereits beschriebene Chemie, indem die α,β -ungesättigten Ketone hier in einer wohldefinierten Enamin/Iminiumion-Tandemsequenz aktiviert werden.

Dieses Reaktivitätsmodell wurde mit dem primären Cinchona-Amin **III** und 2-Fluorbenzoesäure (2-FBA) als Cokatalysator erfolgreich realisiert und an einer Reihe elektrophiler Verbindungen vom Typ **27** getestet. Die Methode bietet einen einstufigen Zugang zu komplexen Cyclohexangerüsten mit drei oder vier Stereozentren in hoher optischer Reinheit (Schema 19).^[78] Abhängig von den Reaktionspartnern wurden Cyclohexanone mit quartären Kohlenstoff-Stereozentren und bicyclische Gerüste hoch effizient synthetisiert.



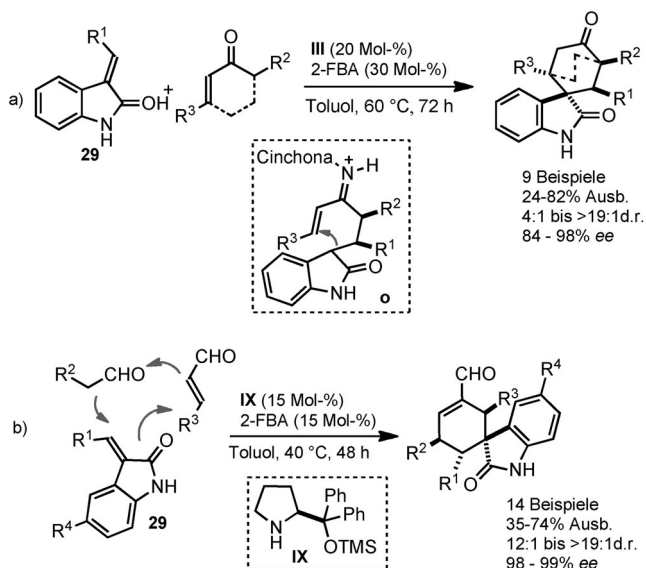
Schema 19. Organokaskade mit Enonen: Kombinationen mit Cyano-cinnamaten, Nitroalkenen und Maleimiden.

Dass primäre Cinchona-Amine einzigartige Reaktivitätsprofile vermitteln können, ist sehr bemerkenswert – vor allem deshalb, weil mit chiralen sekundären Aminen in der gleichen Umwandlung ein anderes stereochemisches Ergebnis und geringe Enantioselektivität erzielt wurde (Schema 20).^[77a,79]



Schema 20. Das unterschiedliche Verhalten eines primären Cinchona-Amins und eines Prolin-Derivats.

Die doppelte Michael-Additions-Kaskadensequenz von Enonen wurde für die einstufige, hoch stereoselektive Synthese komplexer spirocyclischer Oxindole ausgehend von einfachen Vorstufen verwendet (Schema 21 a). Sowohl lineare als auch cyclische Enone wurden in Gegenwart des Katalysators **III** und 2-Fluorbenzoesäure in ihre entsprechenden komplexen Produkte überführt. Mittelpunkt dieser Studie war die Gestaltung eines passenden Michael-Akzep-



Schema 21. Komplementäre Organokaskaden zum Aufbau spirocyclischer Oxindole: a) das chirale primäre Amin **III** aktiviert Enone selektiv zu einer doppelten konjugierten Addition über eine Enamin/Iminiumion-Aktivierungssequenz; b) das chirale sekundäre Amin **IX** fördert eine dreifache Organokaskade über Enamin/Iminiumion/Enamin-Aktivierung von Aldehyden.

tors **29**, der den Oxindolrest enthält, der, nach der ersten konjugierten Addition, die nucleophile Zwischenstufe **o** liefert. Der zweite intramolekulare konjugierte Additionsschritt ergibt mit hoher Genauigkeit direkt das Spiro-Stereozentrum.^[80]

Der Spirooxindol-Kern kommt in vielen natürlichen sowie medizinisch relevanten Verbindungen vor, und seine stereokontrollierte Synthese – besonders der Einbau des aufwendigen quartären Spiro-Stereozentrums – ist eine große präparative Herausforderung.^[81] Bemerkenswertweise wurde eine komplementäre Organokaskadenstrategie entwickelt, die auf einer Aktivierung von Aldehydverbindungen durch sekundäre Amin-Katalyse basiert. Dies führte mit sehr hoher Stereokontrolle zu ähnlichen Spirocyclohexenoxindolen (Schema 21b).^[80, 82] Die in Schema 21 beschriebenen komplementären Ansätze beruhen auf mechanistisch verschiedenen Dominosequenzen. Sie unterstreichen das Potential der Organokaskadenkatalyse, herausfordernde Syntheseprobleme mit ganz verschiedenen Taktiken anzugehen. Diese Studie demonstrierte klar, wie primäre Amine die beeindruckende Effizienz chiraler sekundäre Amine erreichen und sogar ergänzen können.

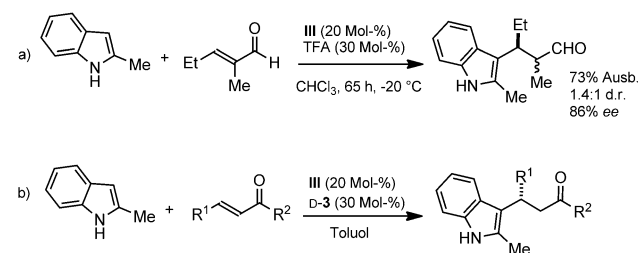
4. Funktionalisierung α -substituierter Aldehyde und Enale

Das Potential primärer Cinchona-Amine, α -verzweigte Aldehyde unter Enamin-Aktivierung zu funktionalisieren, wurde früh durch Untersuchungen von McCooney und Connon erkannt (Abschnitt 2.3.2).^[41] Die Vielseitigkeit dieser Katalysatorklasse ermöglichte es, die schwierige Aufgabe der

Iminiumion-Aktivierung α,β -disubstituierter Enale erfolgreich zu verwirklichen.

4.1. Iminiumion-Aktivierung α,β -disubstituierter Enale

α -Verzweigte α,β -ungesättigte Aldehyde galten lange Zeit als schwierige Substrate für die asymmetrische Katalyse. Weder mit metallbasierten Methoden noch mit der asymmetrischen Aminokatalyse gelang es, diese sterisch gehinderte Molekülklasse stereoselektiv zu funktionalisieren.^[83] Primäre Cinchona-Amine besitzen die einzigartige Fähigkeit, mit gehinderten Enonen Iminiumionen bilden und dabei eine hohe geometrische Kontrolle und faciale Diskriminierung zu erzwingen. 2009 gab es erste Versuche, diese Fähigkeit auf die schwierige Klasse der α,β -disubstituierten Enale zu übertragen.^[84] Einleitende Studien offenbarten, dass das TFA-Salz des Chinin-basiertenamins **I** die Friedel-Crafts-Alkylierung von 2-Methyl-1*H*-indol mit (*E*)-2-Methylpent-2-enal mit guter Enantioselektivität katalysierte. Dies deutete an, dass eine selektive π -seitige Abschirmung der Iminium-Zwischenstufe wirksam war (Schema 22a). Die geringe Stereokontrolle wies jedoch darauf hin, dass der folgende Enamin-basierte Protonierungsschritt der Kontrolle durch den Katalysator entglitt.



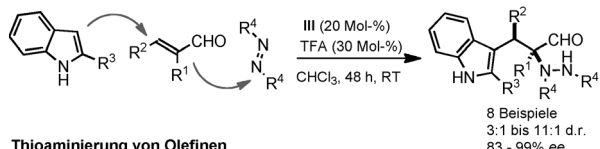
Schema 22. a) Iminium-Aktivierung α -verzweigter Enale in der Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen; b) entgegengesetztes stereochemisches Ergebnis mit Enonen.

Dieses Ergebnis untermauerte die einzigartige Fähigkeit der primären Cinchona-Amine, Carbonylverbindungen mit völlig unterschiedlichen sterischen Anforderungen zu erkennen. Bemerkenswerterweise glich die beobachtete entgegengesetzte absolute Konfiguration des β -Stereozentrums in der Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen mit Enonen und α -verzweigten Enalen unter Katalyse des gleichen Chinin-abgeleiteten Katalysators **III** (Schema 22a,b und Schema 4) genau dem enantiodivergenten stereochemischen Ergebnis der Michael-Addition von Aldehyden und Ketonen an Nitroalkenen unter Enamin-Aktivierung (Schema 6 und Diskussion darin). Es scheint, dass die flexible Cinchona-Amin-Struktur die Kontrolle der Konfiguration und die π -faciale Diskriminierung unter Ausnutzung verschiedener stereodirigierender Elemente sichern kann – unabhängig von der sterischen Ausrichtung der kovalenten Iminium-Zwischenstufe.

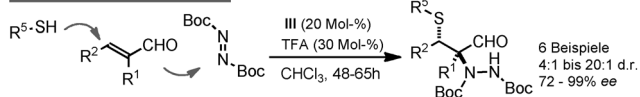
Das Problem der mäßigen Kontrolle über die relative Konfiguration in der durch **III** katalysierten Michael-Addition an Enale (Schema 22a) wurde durch die Entwicklung

einer Drei-Komponenten-Kaskadenreaktion umgangen, da die Verwendung eines stärker gehinderten Elektrophils (bezogen auf ein Proton) allgemein höhere Diastereokontrolle ermöglicht. Daraufhin wurden erfolgreich zwei Organokaskadenreaktionen, die zwei intermolekulare und stereoselektive Schritte vereinen, entwickelt (Schema 23).^[84] Die Aryl-

Arylaminierung von Olefinen



Thioaminierung von Olefinen



Schema 23. Organokaskadenkatalyse mit α -verzweigten α,β -ungesättigten Aldehyden: Friedel-Crafts/Aminierungs-Strategie und Sulfa-Michael/Aminierungs-Strategie.

Aminierung und Thioaminierung von Alkenen folgt einem definierten Michael-Additions-Aminierungspfad über eine Iminiumion/Enamin-Sequenz, wobei das Indol oder Thiol als Nucleophil und das Azodicarboxylat als Elektrophil fungieren. Diese Chemie bietet mit hoher optischer Reinheit einen direkten Zugang zu wertvollen Vorstufen von α -Aminosäuren, die zwei benachbarte Stereozentren enthalten.

Die gleiche Iminiumion/Enamin-Tandemsequenz diene nacheinander zur enantioselektiven Epoxidierung α -monosubstituierter und α,β -disubstituierter Enale.^[85] Beide Substratklassen waren für die asymmetrische Epoxidierungskatalyse lange unzugänglich. Diese Studie führte interessante Neuerungen ein, und als das beste katalytische System wurde die Kombination von Amin **I** mit 2 Äquivalenten der chiralen Phosphorsäure-Derivate **30** und **31** ermittelt (Abbildung 7). Ein drastischer Fall von chiraler Induktion wurde bei Verwendung des (*R*)-Enantiomers der Phosphorsäuren beobachtet. Zudem war die chirale Säure hauptsächlich verant-

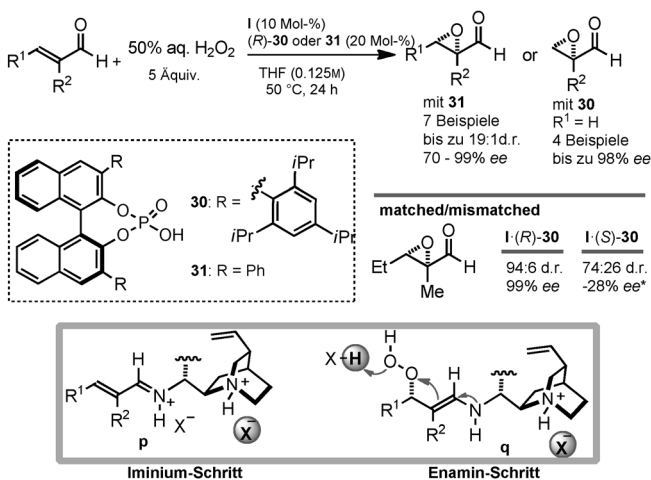


Abbildung 7. Epoxidierung α -verzweigter Enale; X: Phosphat-Anion, *: das entgegengesetzte Enantiomer wurde gebildet.

wortlich für die hohe Stereokontrolle, die bei der Epoxidierung α -monosubstituierter Enale erreicht wurde.

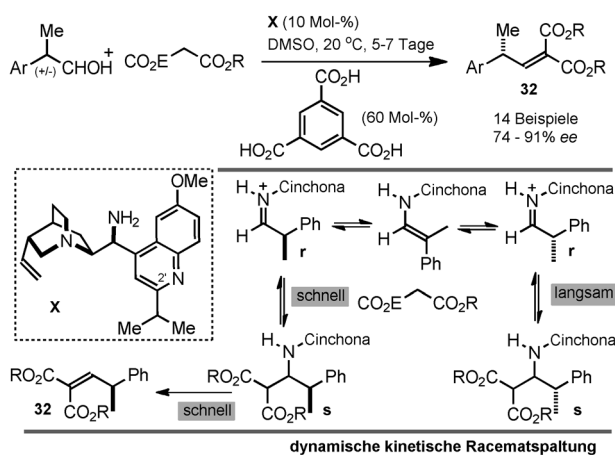
Alle Belege stützen die Auffassung, dass die chirale Phosphorsäure in Kooperation mit dem primären Cinchona-Amin eine zusätzliche Enantiodiskriminierung bewirkt, sowohl im Iminiumion-Schritt, wo es als chirales Gegenanion dient (Zwischenstufe **p**), als auch in der Enamin-getriebenen Cyclisierung als Brønsted-Säure (Zwischenstufe **q**). Diese Studie zeigte erstmals die besondere Effizienz und Kompatibilität primärer Cinchona-Amine und Phosphorsäuren, eine günstige Kombination, die mit der Funktionalisierung sterisch gehinderter Carbonyle weitere präparativ bedeutsame Anwendungen gefunden hat (Abschnitt 5).

Interessanterweise konnte der Cinchona-Katalysator α -unsubstituierte Enale – die idealen Substrate für chirale sekundäre Aminokatalyse – nicht wirksam aktivieren und lieferte die entsprechenden Epoxide mit geringer Reaktivität und Stereokontrolle. Diese Beschränkung des Cinchona-Katalysators, die auch in anderen Umwandlungen beobachtet wurde, unterstreicht abermals die Komplementarität zwischen Katalysen mit primären und sekundären Aminen.

4.2. Enamin-Aktivierung α -verzweigter Aldehyde

Die asymmetrische Organokatalyse hat dazu beigetragen, viele grundlegende C-C-Bindungsbildungsreaktionen neu zu definieren. Zum Beispiel wurden hoch stereoselektive aminokatalytische Varianten der Aldol-, Mannich-, Michael- und Diels-Alder-Reaktionen entwickelt. Im Fall der traditionsreiche Knoevenagel-Kondensation^[86] konnten allerdings erst mit Einführung der primären Cinchona-Amine ein asymmetrisches katalytisches Verfahren entworfen werden. Diese Umwandlung, die vor über einem Jahrhundert die historischen Grundlagen für die Entwicklung der Aminokatalyse legte,^[8a] war zuvor niemals enantioselektiv durchgeführt worden. Um dieses Ziel zu erreichen, untersuchten List et al. die dynamische kinetische Racematspaltung racemischer α -verzweigter Aldehyde mit einem Cinchona-Amin als Katalysator (Schema 24).^[86b] Dieses System nutzt die Fähigkeit des Cinchona-Katalysators zur Bildung einer kovalenten Zwischenstufe, um dann eine stetige Racemisierung über Iminiumion/Enamin-Tautomerisierung, der Grundlage für die gegenseitige Umwandlung, voranzutreiben. Die Enantioselectivität dieses Prozesses resultiert aus den unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten, mit denen die intermediären diastereomeren Iminiumionen **r** in die Mannich-Addukte **s** überführt werden. In den Fällen, in denen **s** reversibel gebildet wird, spiegelt die Stereoselektivität die unterschiedliche Kinetik der Dehydratisierung wider, die zum Knoevenagel-Produkt **32** führt.

Bemerkenswerterweise erbrachte das veränderte primäre Cinchona-Amin **X**, das an Position 2' des Chinolinrings substituiert ist, eine leicht höhere Stereoselektivität gegenüber dem Chinin-Analogon **I** (88 % gegenüber 91 % ee). Die modifizierte Katalysatorklasse vom Typ **X** könnte in künftigen Untersuchungen zur Feineinstellung der Stereoselektivität bei Cinchona-Amin-katalysierten Reaktionen eingesetzt werden.



Scheme 24. Eine alte Reaktion wiederaufgegriffen: die Knoevenagel-Kondensation.

5. Neue Richtungen

Der Fortschritt auf dem Gebiet der primären Cinchona-Amine wurden von vorangehenden Studien zu chiralen sekundären Aminen stark beeinflusst.^[2] In nur fünf Jahren hat dieser Ansatz beinahe die Effizienz und Verlässlichkeit der Aminokatalyse durch Prolin-Derivate erreicht und bietet die einzigartige Möglichkeit, Reaktionen zwischen sterisch anspruchsvollen Carbonylen herbeizuführen. Kürzliche Befunde lassen vermuten, dass die Funktion primärer Cinchona-Amine nicht auf die Erweiterung des Substratbereichs mittels etablierter Aktivierungsmodi beschränkt ist. Vielmehr könnte dieser Ansatz die Grenzen der Carbonyl-Funktionalisierung neu definieren und gänzlich neue Möglichkeiten bereitstellen, um bisher schwer fassbare Synthesprobleme anzugehen.

5.1. Dienamin-Katalyse

Die direkte, katalytische und stereoselektive Funktionalisierung von Carbonylverbindungen an der γ -Position bedeutet eine Herausforderung für die asymmetrische Synthese. Von den wenigen verwendbaren Ansätzen ist das Konzept der vinylogenen Nucleophilie das vielversprechendste (Abbildung 8).^[62] Aber das Design asymmetrischer katalytischer Varianten ist nicht einfach. Bei jedem Zugang zu vinylogenen Reaktionen kommt die Herausforderung der facienalen Selektivität zum schon bestehenden Problem der Stereoselektivität. Organische Chemiker versuchen dieses regiochemische Problem klassisch durch die Herstellung vorgeformter stabi-

vinylogene Nucleophilie, induziert durch Dienamin-Katalyse

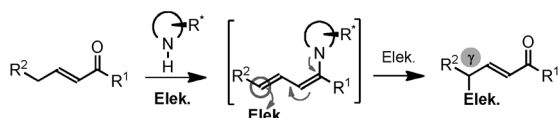
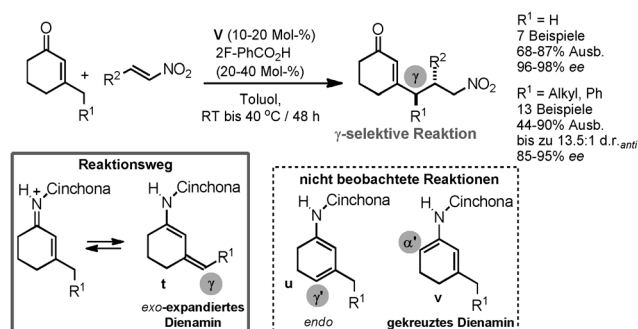


Abbildung 8. Dienamin-Katalyse und das Konzept der Vinylogie; Elec: Elektrophil.

ler Dienolat-Äquivalente zu lösen. Logischerweise würde dieser Ansatz durch Vermeiden der stöchiometrischen Voraktivierung der vinylogenen nucleophilen Komponenten verbessert. Jedoch sind Beispiele für direkte, katalytische und asymmetrische vinyloge Reaktionen selten.^[87] Die sekundäre Amin-Katalyse lieferte kürzlich ein möglicherweise durchgängiges Reaktivitätsmodell für die Entwicklung direkter vinylogener Prozesse: die Dienamin-Katalyse. Diese wurde 2006 von Jørgensen et al.^[88a] eingeführt, um die direkte, enantioselektive γ -Aminierung von α,β -ungesättigten Aldehyden zu bewirken, und nutzt die Fähigkeit chiraler Amin-Katalysatoren, durch Kondensation mit γ -enolisierbaren ungesättigten Carbonylen ein nucleophiles Dienamin-Intermediat zu bilden (Abbildung 8).

Überraschenderweise wurde die Dienamin-Katalyse seither wenig zur asymmetrischen Synthese angewendet,^[88b-d] wahrscheinlich, weil ursprünglich angenommen wurde, dass die γ -Aminierung von Enalen einem spezifischen [4+2]-Cycloadditionspfad folgt,^[88a] anstelle einem allgemeineren nucleophilen Additionsweg.^[89] Kürzlich hat die Katalyse mit primären Cinchona-Aminen diesen Ansatz stark aufgewertet, da durch selektive Aktivierung unmodifizierter cyclischer α,β -ungesättigter Ketone die vinyloge Nucleophilie im Rahmen von Michael-Additionsreaktionen begünstigt wird (Schema 25).



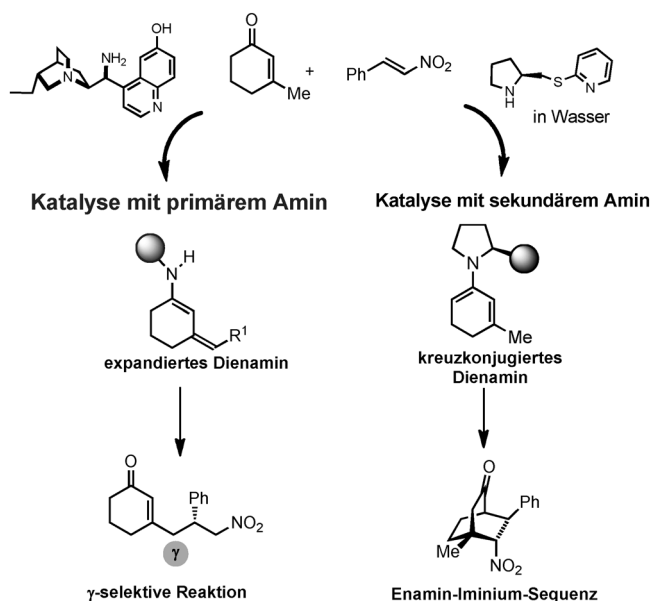
Scheme 25. Vinyloge Michael-Addition.

Speziell das multifunktionelle 6'-Hydroxy-9-aminochinin-Derivat **V** (Abschnitt 3.1.3) katalysierte die beispiellose, direkte, vinyloge Michael-Addition β -substituierter Cyclohexenon-Derivate zu Nitroalkenen durch Dienamin-Katalyse.^[90] Katalysator **V** sicherte eine vollständige γ -faciale Selektivität und erzeugte die beiden Stereozentren an den γ - und δ -Positionen des Carbonylrests mit hoher Genauigkeit. Bemerkenswerterweise kann **V** seine inhärente stereochemische Information übertragen, obwohl das sich bildende Stereozentrum an der δ -Position mehrere Atome von der Katalysatorbindungsstelle innerhalb der kovalenten Dienamin-Zwischenstufe entfernt ist.

Wesentlich zum Erfolg der Chinon-Katalysatoren hat ihre Fähigkeit beigetragen, leicht mit einem Enon-Substrat unter Bildung einer Iminiumion-Zwischenstufe zu kondensieren und dann selektiv das exocyclisch erweiterte Dienamin **t** zu bilden, anstelle des *endo*-Addukts **u** oder des kreuzkonjugierten Dienamins **v** (dieses Zwischenprodukt wird bevorzugt mit acyclischen Enonen gebildet, siehe Abschnitt 3.2.3 und

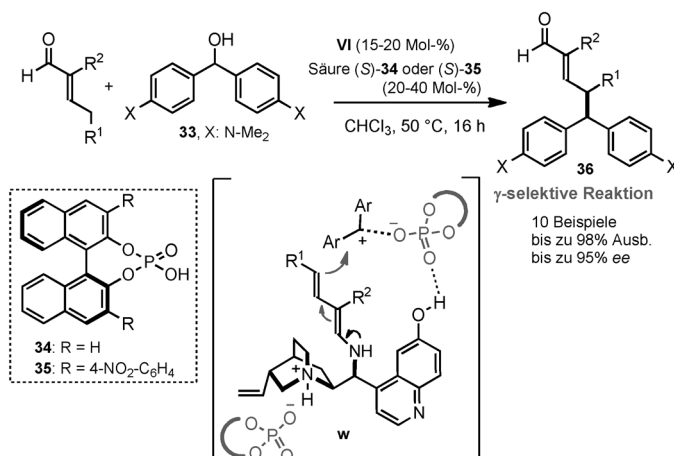
Abbildung 6). Die Fähigkeit des Katalysator **V** (kombiniert mit einem sauren Cokatalysator), das Iminium-Dienamin-Gleichgewicht zu stören, führte zusammen mit thermodynamischen Faktoren,^[91] die die regioselektive Bildung der exocyclischen Dienamin-Zwischenstufe **t** bestimmen, zu einem exklusiv γ -facialen Reaktionsweg.

Primäre Amine können einzigartige mechanistische Reaktionswege vermitteln. So wurde kürzlich gezeigt, dass sich ein chirales sekundäres Amin und ein primäres Cinchona-Amin völlig unterschiedlich verhalten, wenn sie der gleichen Reagenstkombination, nämlich β -Methylcyclohexanon und Nitrostyrol, ausgesetzt werden. Im einen Fall wurde eine Diels-Alder-Reaktion,^[92] in anderen ein vinyloger Reaktionsweg^[90] beobachtet (Schema 26).



Schema 26. Vergleich der Katalysen mit primären und sekundären Aminen.

Die logische Erweiterung der Dienamin-Katalyse für die γ -Funktionalisierung von Carbonylen war deren Anwendung auf nucleophile Substitutionsreaktionen. Das 6'-Hydroxy-9-aminochinidin **VI** wurde genutzt, um die direkte asymmetrische γ -Alkylierung α -substituierter linearer α,β -ungesättigter Aldehyde mit Bis(4-dimethylaminophenyl)methanol **33** über eine S_N1 -Reaktion zu katalysieren (Schema 27).^[93] Diese neue Umwandlung wurde über einen verflochtenen Aktivierungsweg, der Dienamin-Katalyse und Brønsted-Säurekatalyse vereint, erreicht. Die Kombination von Amin **VI** mit den chiralen Phosphorsäuren **34** oder **35** führte mit hoher optischer Reinheit zur γ -alkylierten Verbindung **36** als einzigem Reaktionsprodukt. Mechanistisch induziert die Phosphorsäure die Bildung eines chiralen Kontaktionenpaares (das reaktive carbokationische Alkylierungsagens) aus Alkohol **33**,^[94] das sich synergistisch an einer passenden Kombination mit der chiralen kovalenten Dienamin-Zwischenstufe (entstanden aus der Kondensation des primären Amins **VI** mit einem Enal) beteiligt. Somit wirkt ein kooperatives katalytisches System, in dem sowohl elektrophile als auch nucleophile



Schema 27. Vinyloge Substitution bei der γ -Alkylierung (S_N1 -Typ) α -verzweigter Enale.

chirale Zwischenstufen über ein Netzwerk aus nichtkovalenten Wechselwirkungen miteinander reagieren (Zwischenprodukt **w**).

Es wurde gezeigt, dass die Dienamin-Katalyse nicht auf cyclische Gerüste begrenzt ist, sondern auch interessantes Synthesepotential für die Funktionalisierung acyclischer, sterisch gehinderter ungesättigter Carbonylverbindungen aufweist. Zudem verlief die Alkylierung α -unverzweigter Enale unter primärer Amin-Katalyse mit perfekter γ -facialer Selektivität, aber sehr geringer Stereokontrolle (< 10% ee).^[95] Dies beruht wohl auf einer geringen Kontrolle der *E/Z*-Geometrie der Dienamin-Zwischenstufe. Daraus entstand die interessante Vorstellung, dass α -verzweigte Enale, die sehr schwierige Substrate für die Enamin- und Iminium-Katalyse sind, die strukturellen Eigenschaften haben (nämlich den α -Substituenten), um die Geometrie des Dienamins zu beeinflussen – eine notwendige Voraussetzung für die Bildung eines stereogenen Zentrums an der γ -Position.

5.2. Trienamin-Katalyse

Im vorigen Abschnitt wurde beschrieben, wie die HOMO-erhöhende Aktivierungsstrategie bei enolisierbaren α,β -ungesättigten Carbonylen zu einer Dienamin-Zwischenstufe führt (Abbildung 8), deren intrinsische vinyloge Nucleophilie für die direkte asymmetrische Funktionalisierung unmodifizierter Carbonyle an der γ -Position verwendet werden kann. Neuere Befunde haben gezeigt, dass der HOMO-erhöhende elektronische Effekt auch auf polykonjugierte Enale und Enone vom Typ **37** übertragen werden kann und daraus die In-situ-Bildung von Trienamin-Zwischenstufen resultiert (Spezies **x** in Abbildung 9).^[11,96] Diese kovalenten Spezies können ohne weiteres als aktivierte chirale Diene an Diels-Alder-Reaktionen teilnehmen und somit eine Reihe elektronenarmer Dienophile abfangen. Die Reaktion ermöglicht den raschen Aufbau stereochemisch kompakter Cyclohexenylringe **38** mit hoher Stereokontrolle. Bemerkenswerte Eigenschaften der Methode sind 1) die perfekte Regioselektivität, wonach die beiden neuen Kohlen-

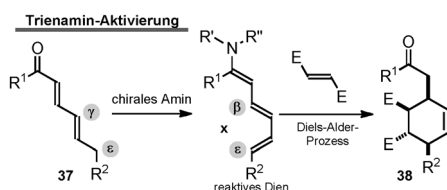
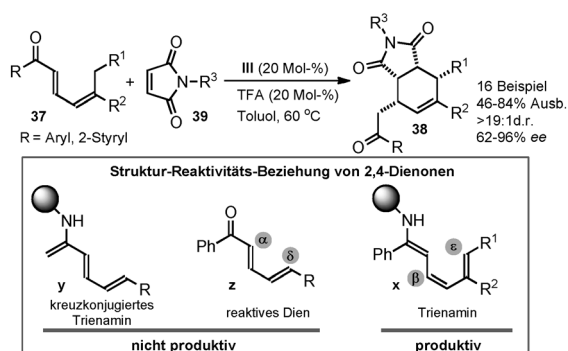


Abbildung 9. Die weitergehende Kombination des Vinylogie-Prinzips mit dem Ansatz der HOMO-erhöhenden Aktivierung führt zur Strategie der Trienamin-Aktivierung; E: elektronenziehende Gruppe.

stoff-Kohlenstoff-Bindungen ausschließlich an der β - und ε -Position des ursprünglichen Carbonyls **37** entstehen, und 2) die beeindruckende Fähigkeit der Aminokatalysatoren, ihre inhärente stereochemische Information weiterzugeben, wenn das neue Stereozentrum an der ε -Position entsteht, d. h. sechs Atome von der Bindungsstelle des Katalysators innerhalb der kovalenten Trienamin-Zwischenstufe entfernt.

Die Durchführbarkeit der Trienamin-Aktivierung wurde in einem gemeinsamen Projekt der Arbeitsgruppen von Chen und Jørgensen nachgewiesen.^[11a] Wieder bot die Effizienz chiraler sekundärer Amine bei der Aktivierung aldehydischer Substrate die Grundlage zur Entwicklung asymmetrischer Diels-Alder-Prozesse basierend auf der transienten Bildung erweiterter konjugierter Trienamin-Zwischenstufen vom Typ **x** ($R^1 = H$, Abbildung 9).^[11] Chen und Mitarbeiter konnten durch Verwendung des primären Chinon-Amins **III** die Trienamin-Aktivierung auch auf 2,4-Dienone ausdehnen.^[96] Dies war keine triviale Leistung: Aufbauend auf experimentellen Beobachtungen war eine logische und durchdachte Gestaltung der Dienone notwendig, um die Reaktion in Richtung eines produktiven, pericyclischen Reaktionswegs zu lenken, der vom Trienamin-Zwischenprodukt **x** eingeleitet wird (Schema 28). Tatsächlich war die Anwesenheit einer Arylgruppe ($R = Ph$ in **37**) anstelle eines enolisierbaren Methylsubstituenten an der α -Position des Carbonyls erforderlich, um die störende Bildung des kreuzkonjugierten Trienamin-Zwischenprodukts **y**, das die Reaktivität vollständig hemmt, zu unterdrücken. Anschließend sollte ein γ,γ -disubstituiertes Modell ($R^2 = Me$ in **37**) eine unkatalytische Diels-Alder-Reaktion des Dienons **z**, das ein reaktives, zwischen den α - und δ -Kohlenstoffen konjugiertes Dien ist,



Schema 28. Herausforderungen, die sich aus der Trienamin-Aktivierung von 2,4-Dienonen ergeben. Der gefüllte Kreis stellt das Katalysatorgerüst dar.

verhindern und so eine Amin-katalysierte β,ε -regioselektive Cyclisierung sichern.

Die Diels-Alder-Reaktion der Maleimide **39** mit einer großen Auswahl an strukturell verschiedenen Dienonen **37** über Trienamin-Aktivierung durch den primären Aminokatalysator **III** lieferte die entsprechenden cyclischen Verbindungen **38** in hoher optischer Reinheit (Schema 28). Die Reaktion wurde auch auf völlig verschiedene Dienophilklassen wie Methylenindolinone, olefinische Cyanoacetate oder Nitroalkene (Ergebnisse nicht in Schema 28 gezeigt) ausgedehnt, unter Wahrung eines sehr hohen Niveaus an Regio-, Stereo- und *endo*-Selektivität.^[96]

5.3. Iminiumion-Aktivierung von α,β -disubstituierten Enonen etc.

Die einzigartige Einsatzmöglichkeit der primären Cinchona-Amine zur hoch stereoselektiven Funktionalisierung sterisch gehinderter Substrate wurde kürzlich einer der strengsten Prüfungen unterzogen, nämlich der Aktivierung α,β -disubstituierter ungesättigter Ketone. Diese Carbonylklasse hat sich bisher noch jedem katalytischen Ansatz entzogen.^[97] Neben den inhärenten Problemen bei der Bildung sterisch gehinderter Iminiumionen muss der Katalysator zwischen zwei sterisch gehinderten Carbonylsubstituenten differenzieren. Da konjugierte Additionen an lineare α -verzweigte Enone durch eine Additions-Protonierungs-Sequenz zwei benachbarte Stereozentren erzeugen, muss die Planung einer stereokontrollierten Reaktion zusätzlich die Diastereo- und Enantioselektivität berücksichtigen. Dazu (Abbildung 10) muss der Aminokatalysator: 1) mit dem sterisch

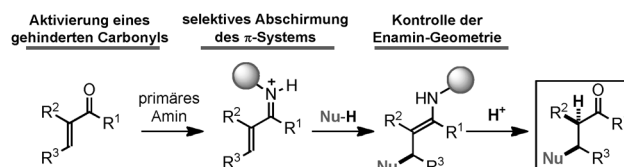
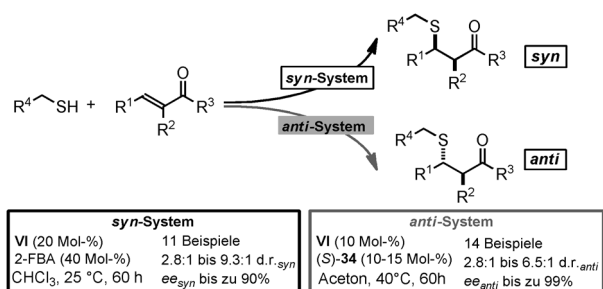


Abbildung 10. Herausforderungen, die sich aus der Iminiumion-Aktivierung α -verzweigter Enone ergeben.

stark gehinderten Keto-Rest kondensieren und gleichzeitig 2) eine Seite der Iminium-Zwischenstufe abschirmen, um das β -Stereozentrum verlässlich zu bilden. Schließlich ist 3) strenge Kontrolle der Geometrie des transient gebildeten Enamins notwendig, um eine katalysatorgeleitete Protonierung sicherzustellen.

Das multifunktionelle 6'-Hydroxy-9-aminochinidin-Derivat **VI** erfüllte alle Anforderungen mit der Katalyse der stereoselektiven Sulfa-Michael-Addition (SMA) verschiedener Alkylthiole an lineare α -verzweigte Enone (Schema 29).^[32a] Das katalytische Potential der primären Cinchona-Amine reichte noch weiter, ein unbewältigtes Problem der asymmetrischen katalytischen Synthese betreffend: Modulierung der erzwungenen Richtung der Diastereoselektivität unter Verwendung eines einzigen Katalysators durch relativ einfache Änderungen der Reaktionsbedingungen.^[98] Tatsächlich verschiebt eine überlegte Wahl der Säureadditive und Re-



Schema 29. Wechsel der Diastereoselektivität innerhalb der SMA von α -verzweigten Enonen; 2-FBA: 2-Fluorbenzoesäure.

aktionsmedien die Richtung der Diastereoselektion des Katalysators, wodurch entweder die *syn*- oder *anti*-Produkte mit hoher Enantioselektivität entstehen.

Dieses Potential wurde genutzt, um alle möglichen stereoisomeren Produkte **42** aus der SMA-Reaktion zu erhalten (Abbildung 11). Die Kombination aus *ortho*-Fluorbenzoe-

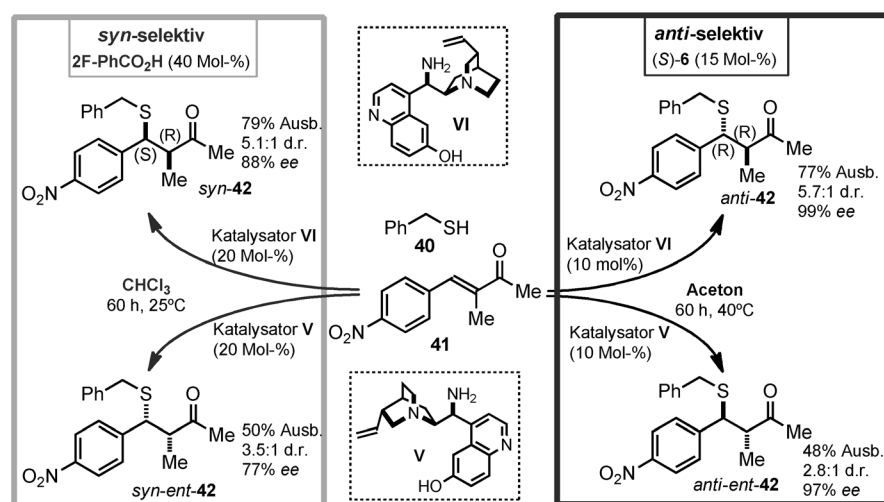


Abbildung 11. Zugangswege zu allen Stereoisomeren aus der SMA-Reaktion unter Verwendung eines einzigen chiralen Katalysators.

säure und Katalysator **VI** lieferte ein *syn*-selektives Ergebnis der SMA von Benzylthiol **40** an Enon **41** in Chloroform. In Aceton wechselte (*S*)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diylhydrogenphosphat **34** die Induktion des Katalysators hin zur *anti*-Selektivität. Der gleiche säurebedingte Diastereoselektivitätswechsel wurde mit dem von Chinin abgeleiteten quasi-enantiomeren Katalysator **V** beobachtet.

In dieser Studie wurden alle einzigartigen Eigenschaften primärer Cinchona-Amine, einschließlich der Flexibilität des Cinchona-Gerüsts und der modularen Natur der Ionenpaar-Anordnung, die beide über externe Stimuli wie verschiedene Säuren und Lösungsmittel beeinflusst werden können, synergistisch kombiniert.^[99] Mit Blick in die Zukunft könnte das Wissen, wie eine solche synergistische Kooperation induziert (und eventuell programmiert) werden kann, die Herstellung eines chiralen Katalysators ermöglichen, dessen katalytische Funktion als Antwort auf einen externen chemischen Sti-

mus wechselt, und damit das Potential primärer Cinchona-Amine in der Katalyse drastisch erweitern.

6. Zusammenfassung

In diesem Aufsatz wurde geschildert, wie primäre Cinchona-Amine das Potential der asymmetrischen Aminokatalyse erweitert haben (und wahrscheinlich auch künftig noch erweitern werden). Eine Hauptmotivation für diese Forschungen war der Wunsch, die intrinsischen Grenzen der Katalyse durch chirale sekundäre Amine zu überwinden, die auf die Funktionalisierung sterisch ungehinderter Aldehydverbindungen beschränkt ist. Frühe Untersuchungen wurden stark von vorausgegangenen Studien zur sekundären Aminokatalyse beeinflusst und zeigten, dass primäre Amine die klassischen Aktivierungsmodi umfassten sowie die Möglichkeit boten, Reaktionen zwischen sterisch anspruchsvollen Partnern zu erzielen. Dies führte zu aufregenderen Ergebnissen als ursprünglich erhofft, da eine einzige Katalysatorklasse – die Cinchona-Amine – verschiedene Carbonylverbindungen, die durch völlig unterschiedliche strukturelle Eigenschaften und sterische Anforderungen charakterisiert sind, effektiv aktivieren können und dabei konstant hohe Grade an Stereokontrolle erreichen. Somit ist man der Verwirklichung des „Traums“ vom allgemeinen Aminokatalysator, der praktisch jedwede Klasse von Carbonylverbindungen aktivieren kann, näher gekommen.

Die Zuverlässigkeit und beeindruckende Vielseitigkeit der Cinchona-Amine bietet genügend Motivation für ehrgeizigere Ziele: die Entwicklung eines universellen und stabilen Katalysesystems, das chirale Moleküle zugänglich macht, die bisherigen Ansätzen verschlossen blieben. Dennoch ist klar, dass für weitere methodische Innovationen ein tieferes Verständnis der komplexen Mechanismen, die mit den vielstufigen Reaktionen innerhalb der primären Aminokatalyse verbunden sind, benötigt wird. Der Mangel an Informationen über das aktive Konformer primärer Cinchona-Amine steht in scharfem Kontrast zu den ausführlichen experimentellen Studien zur Reaktivität dieser Katalysatorklasse. Es wird erwartet, dass das „Handwerkszeug“ der klassischen physikalisch-organischen Chemie entscheidend dazu beitragen wird, die Reaktionsmechanismen und Elemente der Stereokontrolle aufzuklären.^[100] Um das Potential dieser von der Natur inspirierten Katalysatorklasse voll auszuschöpfen, wird es daher ausschlaggebend sein, Berechnungsmethoden, spektroskopische Messungen und Röntgenkristallographie zu kombinieren, um die reaktiven Zwischenstufen in Katalysen mit primären Cinchona-Aminen nachzuweisen, zu analysieren und zu charakterisieren.

Diese Arbeit wurde vom Institute of Chemical Research of Catalonia Foundation (ICIQ) und dem European Research

Council (ERC Starting grant agreement no. 278541 – ORGA-NAUT) gefördert. Grace Fox danke ich für das Korrekturlesen des Manuskripts sowie all meinen früheren und gegenwärtigen Studenten und Postdoktoranden für ihre unschätzbare Hilfe und großen Enthusiasmus. Questa è l'occasione per il mio grazie ad Armando, Fabio, Patrizia, Andrea e Giorgio, ed anche a Niccolò, Anita e Lorna.

Eingegangen am 21. Dezember 2011

Online veröffentlicht am 15. August 2012

Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim

- [1] R. E. Ireland, *Organic Synthesis*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, **1969**.
- [2] Frühere Übersichten zur Aminokatalyse: a) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2009**, 2178–2189; b) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232–6265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171; c) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569; d) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87. Für eine Diskussion der Mechanismen bei α -, β - und γ -Funktionalisierungen von Aldehyden und Enalen durch sekundäre Amine, siehe: e) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632–649.
- [3] Zur Charakterisierung kovalenter reaktiver Zwischenstufen in der Organokatalyse, gebildet durch Kondensation chiraler sekundärer Amine mit Aldehyden siehe: a) D. Seebach, U. Groselj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1999–2034; b) D. Seebach, R. Gilmour, U. Groselj, G. Deniau, C. Sparr, M.-O. Ebert, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 603–634; c) M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5117–5123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997–5003; d) M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1793–1803.
- [4] a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396; b) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590; c) M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science* **2002**, *298*, 1904–1905.
- [5] a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797; b) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215; c) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304. Für eine Übersicht zur Bedeutung von Diarylprolinolethern bei der Aminokatalyse siehe: d) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248–264.
- [6] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244. Siehe auch Lit. [2d].
- [7] Die beeindruckenden Entwicklungen der Aminokatalyse haben eine Renaissance der Katalyse durch kleine organische, chirale Moleküle (Organokatalyse) ausgelöst, siehe z. B.: a) E. N. Jacobsen, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20618–20619; b) *Enantioselective Organocatalysis* (Hrsg.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; c) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [8] a) B. List, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1774–1779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730–1734; b) C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 44–50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47.
- [9] Eine Übersicht über Katalysen mit primären Aminen: a) L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 1807–1821. Übersichten mit Hauptaugenmerk auf den Ursachen (und Koinkidenzen) für die Entwicklung primärer Cinchona-Amine: b) L. Jiang, Y.-C. Chen, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 354–365; c) G. Bartoli, P. Melchiorre, *Synlett* **2008**, 1759–1771; d) Y.-C. Chen, *Synlett* **2008**, 1919–1930.
- [10] Die Katalysatoren können in beiden pseudoenantiomeren Formen in einem einzigen Schritt durch eine Mitsunobu-Reaktion der OH-Gruppe der leicht zugänglichen, natürlich vorkommenden Cinchona-Alkaloide hergestellt werden. Für die erste Synthese von 9-Amino(9-desoxy)-*epi*-Cinchona-Alkaloiden siehe: H. Brunner, J. Bügler, B. Nuber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1699–1702.
- [11] Als letzte unter den aminokatalytischen Aktivierungsmodi wurde die Trienamin-Katalyse kürzlich durch ein gemeinschaftliches Projekt zwischen den Gruppen um Chen und Jørgensen entdeckt. Die Aktivierungsstrategie nutzt die Kondensation eines chiralen sekundären Amins mit 2,4-Dienalen, um ein Trienamin-Zwischenprodukt zu bilden, das mit verschiedenen Dienophilen in hoch stereoselektiven Diels-Alder-Reaktionen interagieren kann: a) Z.-J. Jia, H. Jiang, J.-L. Li, B. Gschwend, Q.-Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y.-C. Chen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053–5061. Für andere Beispiele, die auf Trienamin-Zwischenstufen basieren, siehe: b) H. Jiang, B. Gschwend, L. Albrecht, S. G. Hansen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9032–9036; c) Z.-J. Jia, Q. Zhou, Q.-Q. Zhou, P.-Q. Chen, Y.-C. Chen, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8797–8800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8638–8641; d) Y. Liu, M. Nappi, E. Arceo, S. Vera, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15212–15218.
- [12] Dies ist ein Auszug aus einem Brief, den Isaac Newton 1676 an Robert Hooke schrieb. Es ist eine treffende Bemerkung zu der Frage, ob die Wissenschaft – und die Zivilisation als Ganzes – eine Serie von inkrementellen Fortschritten ist, jeder auf den vorherigen aufbauend.
- [13] a) G. A. Hamilton, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6332–6333; b) R. A. Laursen, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3426–3430; c) C. Y. Lai, N. Nakai, D. Chang, *Science* **1974**, *183*, 1204–1206; d) A. Heine, G. DeSantis, J. G. Luz, M. Mitchell, C.-H. Wong, *Science* **2001**, *294*, 369–374, zit. Lit.
- [14] a) K. J. Pedersen, *J. Phys. Chem.* **1934**, *38*, 559–571; b) K. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 595–571.
- [15] a) F. H. Westheimer, H. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 90–94; b) F. H. Westheimer, W. A. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3283–3286.
- [16] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621; c) N. Cohen, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 412–417, zit. Lit.; d) S. Danishefsky, P. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5282–5283.
- [17] Die grundlegenden Beiträge von List, Lerner und Barbas sowie MacMillan et al. (Lit. [4a] bzw. [6]), beide 2000 veröffentlicht, wiesen auf das Potential cyclischer sekundärer Amine hin, die asymmetrische Funktionalisierung von Carbonylverbindungen effizient zu katalysieren. Der „Goldrausch“ der asymmetrischen Aminokatalyse begann. Siehe Lit. [2].
- [18] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222.
- [19] a) P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1920–2050; b) *Chemistry of Enamines* (Hrsg.: Z. Rappaport), Wiley, Chichester, **1994**.
- [20] a) J. Hine, R. A. Evangelista, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1649–1655. Enamine sind gewöhnlich nur stabil, wenn das Stickstoffatom keinen Wasserstoff trägt; andernfalls herrscht die Imin-Form vor, siehe: b) B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2873–2882; c) R. A. Clark, D. C. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7257–7261; d) D. R. Boyd, W. B. Jennings, L. C. Waring, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 992–995.

- [21] J. Hine, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 1–7, zit. Lit.
- [22] Untersuchungen zur Iminiumion-Bildung bei primären Aminen: a) J. Hine, B. C. Menon, J. H. Jensen, J. Mulders, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3367–3373; b) J. Hine, F. A. Via, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 190–194; siehe auch: c) F. Tanaka, R. Thayumanavan, N. Mase, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 325–328. Untersuchungen zur Iminiumion-Bildung bei sekundären Aminen: d) J. Hine, J. Mulders, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2200–2205; e) J. Hine, R. C. Dempsey, R. A. Evangelista, E. T. Jarvi, J. M. Wilson, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1593–1599. Zur konformativen Isomerisierung von Iminen, die von Isobutyraldehyd und primären Aminen abgeleitet sind: f) J. Hine, C. H. Yeh, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2669–2676.
- [23] a) B. Capon, Z.-P. Wu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2317–2324, zit. Lit.; b) F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375–413 (dort S. 392); c) J. E. Anderson, D. Casarini, L. Lunazzi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3141–3144.
- [24] Einer der wichtigsten Faktoren für die Bestimmung der physikalischen und chemischen Eigenschaften von Enaminen ist die Fähigkeit des Systems, den Stickstoff-Substituenten coplanar zur Doppelbindung zu platzieren, was eine wesentliche Voraussetzung für die Maximierung der Konjugation zwischen dem einsamen Elektronenpaar des Stickstoffs und dem π -C=C-System ist. Daher kann ein großer struktureller Unterschied zwischen sekundären und tertiären Enaminen erwartet werden, wenn letztere durch die Substituenten am Stickstoff und an der Doppelbindung gehindert werden.
- [25] a) C. E. Song, *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; b) T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 1229–1279; c) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.
- [26] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7–23.
- [27] H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9–22.
- [28] a) H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417–430; b) H. Wynberg, *Top. Stereochem.* **1986**, *16*, 87–129.
- [29] a) T. Bürgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12920–12926; b) G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069–8076; c) A. Urakawa, D. M. Meier, H. Rüegger, A. Baiker, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 7250–7255.
- [30] R. A. Olsen, D. Borchardt, L. Mink, A. Agarwal, L. J. Mueller, F. Zaera, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15594–15595.
- [31] Es wurde bereits gezeigt, wie direkt sich die Änderung der Lösungsmittelpolarität auf die Fähigkeit eines Cinchona-Katalysators auswirkt, eine bevorzugte Händigkeit in dem während einer asymmetrischen Umwandlung gebildeten Produkt zu induzieren: M. Aune, A. Gogoll, O. Matsson, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1356–1364.
- [32] Siehe die Supplementary Informationen, S. S28–S45 in: a) X. Tian, C. Cassani, Y. Liu, A. Moran, A. Urakawa, P. Galzerano, E. Arceo, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17934–17941. Siehe auch: b) H. Brunner, P. Schmidt, M. Prommesberger, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1501–1512.
- [33] Primäre Cinchona-Amine wurden in Abwesenheit von Säuren und als freie Basen verwendet, um asymmetrische Transformationen unter allgemeiner Basenkatalyse zu katalysieren: a) B. Tan, P. J. Chua, Y. Li, G. Zhong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2437–2440; b) B. Tan, X. Zhang, P. J. Chua, G. Zhong, *Chem. Commun.* **2009**, 779–781. Demnach sind die Katalysatoren **I–VI** durch ihr dichotomes katalytisches Verhalten charakterisiert. Dies rührt daher, dass sie ihre katalytische Funktion sowohl durch kovalent- als auch nichtkovalent-basierte Organokatalyse ausüben können.
- [34] a) G. J. S. Evans, K. White, J. A. Platts, N. C. O. Tomkinson, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2616–2627; b) W. P. Jenks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology, Section B, Part 1*, McGraw-Hill, New York, Kap. 10, **1969**.
- [35] Viele Autoren haben einen difunktionellen Aktivierungsmodus für die primären Cinchona-Amine vorgeschlagen, worin der nicht-protonierte Chinuclidinrest die Annäherung der Reagentien an die kovalent gebundene Zwischenstufe über nicht-kovalente Wechselwirkungen unterstützt (allgemeine Brønsted-Basen-Aktivierung). Obwohl denkbar, wird dieser Katalysemechanismus wahrscheinlich nicht unter den sauren Bedingungen wirken können, unter denen aminokatalytische Reaktionen normalerweise ablaufen.
- [36] a) J. Hine, M. S. Cholod, W. K. Chess, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4270–4276; b) J. Hine, F. A. Via, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1972–1978; c) J. M. Sayer, B. Pinsky, A. Schonbrunn, W. Washtien, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7998–8009. Siehe auch Lit. [21].
- [37] a) S. Warren, B. Zerner, F. H. Westheimer, *Biochemistry* **1966**, *5*, 817–823; b) F. C. Kokesh, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7270–7274; c) F. H. Westheimer, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3–20; d) M.-H. Ho, J.-F. Ménétret, H. Tsuruta, K. N. Allen, *Science* **2009**, *459*, 393–397.
- [38] Die Grundlagen, um den Einfluss chiraler Gegenanionen auf die Reaktivität und Stereoselektivität der Iminium-Katalyse zu erklären, wurden von List und Mitarbeitern etabliert. Sie führten kürzlich die asymmetrische Gegenion-vermittelte Katalyse (ACDC) als effiziente Strategie für enantioselektive Umwandlungen ein, die über kationische Spezies, eingeschlossen Iminiumion-Zwischenstufen, verlaufen: a) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299–4301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193–4195; b) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368–13369.
- [39] a) J.-W. Xie, W. Chen, R. Li, M. Zeng, W. Du, L. Yue, Y.-C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J.-G. Deng, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 393–396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 389–392; b) W. Chen, W. Du, L. Yue, R. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816–821.
- [40] G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, F. Pesciaoli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403–1405.
- [41] S. H. McCooley, S. J. Connon, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599–602.
- [42] Die hohe Diastereoselektivität dieser Umwandlung ist eher dem besonderen Nucleophil **1** zuzuschreiben, als der allgemeinen Eigenschaft der primären Cinchona-Amine. Im Allgemeinen erreichen diese Katalysatoren eine konstant hohe Enantioselektivität, aber geringe Diastereokontrolle, wenn sie die konjugierte Addition von prochiralen Kohlenstoff-Nucleophilen an α,β -ungesättigte Ketone katalysieren. Eine weitere Besonderheit der Aminocinchona-Katalysatoren ist die Fähigkeit, auch unter drastischen Bedingungen (Temperatur und Druck) ein hohes Maß an Induktion zu erhalten, siehe: a) P. Kwiatkowski, K. Dudziński, D. Łyżwa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3624–3627; b) S. Fustero, C. del Pozo, C. Mulet, R. Lazaro, M. Sánchez-Roselló, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14267–14272.
- [43] a) D.-P. Li, Y.-C. Guo, Y. Ding, W.-J. Xiao, *Chem. Commun.* **2006**, 799–801. Überblick über katalytische asymmetrische Friedel-Crafts-Alkylierungen: b) *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations* (Hrsg.: M. Bandini, A. Umani-Ronchi), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [44] Iminium-Aktivierung α -substituierter Acroleine: a) K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10504–10505. Aktivierung α,β -ungesättigter Ketone: b) H. Kim, C. Yen, P. Preston, J. Chin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5239–5242; c) S. B. Tsogoeva, S. B. Jagtap, *Synlett* **2004**, 2624–2626. Siehe auch Lit. [38b].
- [45] Ausgewählte Beispiele: a) B. List, P. Pojarliev, J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423–2425; b) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737–3740; c) O. Andrey, A. Alexakis, A. Tomassini, G. Bernardinelli, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1147–1168. Siehe auch Lit. [5b].

- [46] a) S. B. Tsogoeva, S. Wei, *Chem. Commun.* **2006**, 1451–1453; b) H. Huang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170–7171; c) M. P. Lalonde, Y. Chen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6514–6518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6366–6370.
- [47] Für primäre Cinchona-Amine sowie andere allgemeine und effektive Katalysatoren, wie den Cinchona-*epi*-C9-(thio)harnstoff-Katalysator, lieferte die natürliche Konfiguration am C9 stets schwächere Ergebnisse im Vergleich zu den 9-Epimeren. Für eine Übersicht zur Anwendung der Cinchona-Thioharnstoff-Katalysatoren siehe: S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 2499–2510.
- [48] In diesem Übergangszustand reagiert das thermodynamisch stabile *E*-Enamin mit *E*-Nitroolefinen zu einer synklinalen Anordnung, in der die eigentlichen Donor- und Akzeptoratome nahe beieinander liegen: a) D. Seebach, J. Goliński, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1413–1423; b) D. Seebach, A. K. Beck, J. Golinski, J. N. Hay, T. Laube, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 162–172.
- [49] Im Fall des Ketons kann das Enamin eine *Z*-Konfiguration annehmen, um sterische Wechselwirkungen zu minimieren. Allerdings würde diese Geometrie zu einem *anti*-diastereoselektiven Reaktionsweg führen, ein stereochemisches Ergebnis, das mit anderen chiralen primären Aminokatalysatoren erreicht wurde, siehe Lit. [46a,b]. Die faszinierende Fähigkeit der primären Cinchona-Amine, *syn*-Diastereoselektivität herbeizuführen (obwohl nicht erklärbar), bildet ein weiteres Beispiel für die einzigartigen Reaktionsprofile, die sie vermitteln können.
- [50] Eine Diskussion der Schwierigkeiten, die mit der Iminium-Aktivierung von Enonen durch chirale sekundäre Amine verbunden sind: a) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458–2460; für andere Anwendungen chiraler sekundärer Amine siehe: b) J. B. Tuttle, S. G. Ouellet, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12662–12663; c) N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331–8338; d) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1292–1297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272–1277.
- [51] Für eine umfangreiche Liste der Carba-Michael-Reaktionen siehe Lit. [9b–d]. Ausgewählte Beispiele: a) J.-W. Xie, L. Yue, W. Chen, W. Du, J. Zhu, J.-G. Deng, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413–415; b) M. W. Paixão, N. Holub, C. Vila, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7474–7478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7338–7342; c) C. Liu, Y. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2278–2281.
- [52] X. Lu, L. Deng, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7824–7827; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7710–7713. Siehe auch Lit. [73a].
- [53] a) X. Lu, Y. Liu, B. Sun, B. Cindric, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8134–8135; b) C. M. Reisinger, X. Wang, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8232–8235; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8112–8115; c) A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, F. Pescioli, P. Ricci, L. Sambri, P. Melchiorre, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5492–5495.
- [54] P. Ricci, A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, P. Melchiorre, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 49–53.
- [55] Z. Qiao, Z. Shafiq, L. Liu, Z.-B. Yu, Q.-Y. Zheng, D. Wang, Y.-J. Chen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7452–7456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7294–7298.
- [56] Die Aza-Michael-Addition von Enalen unter Iminium-Aktivierung wurde von MacMillan et al. entwickelt: a) Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328–9329. Für einen metallbasierten Ansatz mit Enonen siehe: b) M. S. Taylor, D. N. Zalatan, A. M. Lerchner, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313–1317.
- [57] Die Epoxidierung von Enalen über eine Iminium/Enamin-Tandemsequenz und mit einem chiralen sekundären Amin ist eine gängige, enantioselektive Methode: M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965.
- [58] a) E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724–1741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650–1667; b) „Catalytic Asymmetric Diels–Alder Reactions“: Y. Hayashi in *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Kobayashi, K. A. Jørgensen), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [59] R. P. Singh, K. Bartelson, Y. Wang, H. Su, X. Lu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2422–2423.
- [60] W. Chen, W. Du, Y. Duan, Y. Wu, S.-Y. Yang, Y.-C. Chen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7811–7814; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7667–7670.
- [61] a) E. Zhang, C.-A. Fan, Y.-Q. Tu, F.-M. Zhang, Y.-L. Son, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14626–14627; eine Übersicht zu Semipinacol-Umlagerungen: b) B. Wang, Y.-Q. Tu, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1207–1222.
- [62] Das Vinylogie-Prinzip wurde 1935 von Fuson formuliert, und zwar als die Übertragung elektronischer Effekte über ein konjugiertes π -System: R. C. Fuson, *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1–27. Im Zusammenhang mit der Aminokatalyse gilt dieses Prinzip für die Verwendung von γ -enolisierbaren α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen als Vorstufen nucleophiler Dienolat-Äquivalente, die die gewöhnliche Reaktivität dieser Verbindungsklasse formell umkehren (vinyloge Nucleophilie).
- [63] a) J. Zhou, V. Wakchaure, P. Kraft, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7768–7771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7656–7658. Für intramolekulare Aldolreaktionen, die von primären Cinchona-Aminen katalysiert werden, siehe: b) B.-L. Zheng, Q.-Z. Liu, C.-S. Guo, X.-L. Wang, L. He, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2913–2915; c) P. Li, J. Zhao, F. Li, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5616–5619. Für Aldolreaktionen unter Enamin-Aktivierung durch primäre Amine siehe: d) S. Pizzarello, A. L. Weber, *Science* **2004**, *303*, 1151; e) S. S. V. Ramasastry, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288–289. Siehe auch Lit. [16d].
- [64] a) C. Agami, H. Sevestre, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1385–1386; b) C. Agami, N. Platzer, H. Sevestre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, *2*, 358–360; c) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 59–61.
- [65] a) T.-Y. Liu, H.-L. Cui, Y. Zhang, K. Jiang, W. Du, Z.-Q. He, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3671–3674; für die bahnbrechende Prolin-katalysierte α -Aminierung von Aldehyden siehe: b) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1868–1871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790–1793; c) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656–5657; für Prolin-katalysierte α -Aminierung von Ketonen siehe: d) N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254–6255.
- [66] P. Kwiatkowski, T. D. Beeson, J. C. Conrad, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1738–1741.
- [67] a) M. Marigo, D. Fielenbach, A. Brautnant, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3769–3772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703–3706; b) D. D. Steiner, N. Mase, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3772–3776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3706–3710; c) T. D. Beeson, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826–8828. Das beste Ergebnis für die α -Fluorierung von Cyclohexanon mittels chiraler sekundärer Amine (4-Hydroxyprolin) lieferte 56% Ausbeute und 34% *ee*, siehe: d) D. Enders, M. R. M. Hüttl, *Synlett* **2005**, 991–993.
- [68] a) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 15–24; b) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886; c) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369.
- [69] a) O. Lifchits, N. Demoulin, B. List, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9854–9857; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9680–9683; für

- den wesentlichen Beitrag zur α -Benzoyloxylierung von Aldehyden unter sekundärer Aminokatalyse: b) T. Kano, H. Mii, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3450–3451. Eine aktuelle Übersicht zur organokatalytischen asymmetrischen α -Oxygenierung von Carbonylen: c) T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin, *Molecules* **2010**, *15*, 917–958.
- [70] Übersichten zu Kaskadenreaktionen: a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) E. J. Sorensen, H. M. L. Davies, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2969–3276 (Sonderheft „Rapid Formation of Molecular Complexity in Organic Synthesis“); Übersichten zu Organokaskadenreaktionen: c) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167–178; d) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590–1601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581; e) A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, 1477–1489.
- [71] Zusätzlich zur Bildung multipler Stereozentren in einem einstufigen Prozess ermöglicht die Kombination mehrerer asymmetrischer Umwandlungen in einer Kaskadensequenz einen erhöhten Enantiomerenüberschuss beim endgültigen Produkt, verglichen mit den entsprechenden getrennt durchgeführten Umwandlungen. Das Horeau-Prinzip liefert die mathematische Grundlage zur Erklärung der Enantiomerenanreicherung, die bei den aufeinanderfolgenden Kaskadenzyklen beobachtet wird. J. P. Vigneron, M. Dhaenens, A. Horeau, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1055–1059.
- [72] X. Wang, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6070–6071.
- [73] a) F. Pesciaoli, F. De Vincentiis, P. Galzerano, G. Bencivenni, G. Bartoli, A. Mazzanti, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8831–8834; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8703–8706; b) F. De Vincentiis, G. Bencivenni, F. Pesciaoli, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Galzerano, P. Melchiorre, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1652–1656.
- [74] J. Lv, J. Zhang, Z. Lin, Y. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 972–9779.
- [75] a) *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Yudin), Wiley-VCH, New York, **2006**. Für eine präparativ wichtige Anwendung der Cinchona-Amin-katalysierten Epoxidierung und Aziridinierung siehe: b) H. Jiang, N. Holub, K. A. Jørgensen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20630–20635.
- [76] a) Q. Cai, C. Zheng, J.-W. Zhang, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8824–8828; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8665–8669; eine Organokaskadenkatalyse, der auf dem Abfangen der Indoliniumion-Zwischenstufe basiert: b) J. F. Austin, S. G. Kim, C. J. Sinz, W. J. Xiao, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5482–5487.
- [77] Die Anwendung sekundärer Aminen zur Katalyse stereoselektiver Diels-Alder-Reaktionen von Enonen (als Diene) über die transiente Bildung des Dienamins **n** wurde von Barbas et al. eingeführt. Das Zwischenprodukt **n** ist deshalb als „Barbas-Dienamin“ bekannt. a) R. Thayumanavan, B. Dhevalapally, K. Sakthivel, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3817–3820; b) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4365–4369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233–4237. See also: c) Y. Yamamoto, N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5962–5963; d) H. Sundén, R. Rios, Y. Xu, L. Eriksson, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2549–2555.
- [78] L.-Y. Wu, G. Bencivenni, M. Mancinelli, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7332–7335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7196–7199.
- [79] Überzeugende Beweise für entweder eine [4+2]-Cycloaddition oder eine schrittweise doppelte Michael-Addition wurden noch nicht geliefert.
- [80] G. Bencivenni, L.-Y. Wu, A. Mazzanti, B. Giannichi, F. Pesciaoli, M.-P. Song, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7336–7339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7200–7203.
- [81] a) S. Kotha, A. C. Deb, K. Lahiri, E. Manivannan, *Synthesis* **2009**, 165–193, zit. Lit.; b) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8902–8912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748–8758.
- [82] Der auf sekundären Aminen basierende Ansatz stützt sich auf spektakuläre Studien zur dreifachen Organokaskade: a) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861–863. Für einen anderen Zugang zu Spirooxindolen mittels Cinchona-Aminkatalyse siehe: b) L.-L. Wang, L. Peng, J.-F. Bai, Q.-C. Huang, X.-Y. Xu, L.-X. Wang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8064–8066.
- [83] Die Iminiumion-Aktivierung von α -Acyloxyacroleinen durch chirale primäre Amine wurde genutzt, um eine stereoselektive Diels-Alder-Reaktion zu entwickeln, siehe Lit. [44a]. Ein aktuelleres Beispiel: a) T. Kano, Y. Tanaka, K. Osawa, T. Yurino, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **2009**, 1956–1958. Die metallvermittelte Aktivierung α -verzweigter ungesättigter Verbindungen basiert im Allgemeinen auf der Verwendung zweizählig chelatbildender Carbonyle; siehe z.B.: b) M. P. Sibi, J. Coulomb, L. M. Stanley, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10061–10063; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9913–9915, zit. Lit.
- [84] P. Galzerano, F. Pesciaoli, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8032–8034; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7892–7894.
- [85] O. Lifchits, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10227–10229.
- [86] a) E. Knoevenagel, *Chem. Dtsch. Ber. Ges.* **1894**, *27*, 2345–2346; b) A. Lee, A. Michrowska, S. Sulzer-Mosse, B. List, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1745–1748; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1707–1710.
- [87] Übersichten zu vinylogenen Prozessen: a) G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929–1972; b) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, Jr., G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4760–4777; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682–4698. Eine katalytische asymmetrische γ -Funktionalisierung von Furanonen über eine direkte vinyloge Michael-Addition: c) B. M. Trost, J. Hütche, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572–4573. Eine potentiell allgemeine Methode, die auf einer nucleophilen Phosphin-Katalyse beruht: d) Y. Fujiwara, J. Sun, G. C. Fu, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2196–2198, zit. Lit.
- [88] a) S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973–12980. Weitere Beispiele zur Dienamin-Katalyse durch sekundäre Amine: b) R. M. de Figueiredo, R. Fröhlich, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1472–1475; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1450–1453; c) K. Liu, A. Chougnet, W.-D. Woggon, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5911–5913; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5827–5829. Übersicht: d) D. B. Ramachary, Y. V. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 865–887.
- [89] Ein Hauptproblem der Dienamin-Katalyse durch sekundäre Amine ist die faciale Selektivität: Prolin und dessen Derivate können γ -enolisierbare ungesättigte Aldehyde hin zur Bildung eines Dienamin-Zwischenprodukts aktivieren, fördern aber in Anwesenheit geeigneter Elektrophile im Allgemeinen einen α -facialen Alkylierungsschritt über Enamin-Katalyse: a) N. Utsumi, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1910–1912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1878–1880; b) B. Han, Y.-C. Xiao, Z.-Q. He, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4660–4663.
- [90] G. Bencivenni, P. Galzerano, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20642–20647.
- [91] Die regiokontrollierte Bildung des erweiterten Dienamins **t** wird von verwandten Studien zur Enolisierung bestätigt, die

zeigen, dass unter bestimmten Bedingungen die selektive Bildung des thermodynamischen exocyclischen Enolats vom Typ **t** stark favorisiert wird gegenüber dem *endo*-Isomer und dem kinetischen kreuzkonjugierten Dienolat. Dieses inhärente Verhalten β -substituierter Cyclohexenone hat in der direkten, vinylogenen Aldolreaktion Anwendung gefunden: S. Saito, M. Shiozawa, M. Ito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 813–814. Analog zur Arbeit von Yamamoto, kann die durch Amin **V** induzierte vollständige γ -faciale Selektivität auf sterische Effekte des Katalysators, die eine Deprotonierung der Base an der α' -Position verhindern, zurückgeführt werden, während für die Bildung des reaktiven *exo*-Dienamins **t** thermodynamische Faktoren verantwortlich sind.

- [92] a) D.-Q. Xu, A.-B. Xia, S.-P. Luo, J. Tang, S. Zhang, J.-R. Jiang, Z.-Y. Xu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3879–3882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3821–3824. Siehe auch: b) G. N. Stowe, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2085–2087.
- [93] G. Bergonzini, S. Vera, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9879–9882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9685–9688.
- [94] Die In-situ-Bildung des stabilisierten Benzhydryl-Carbokations aus **33** unter sauren Bedingungen wurde zur α -Alkylierung von Aldehyden über Enamin-Katalyse genutzt: a) P. G. Cozzi, F. Benfatti, L. Zoli, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1339–1342; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1313–1316; verwandte Untersuchungen: b) R. R. Shaikh, A. Mazzanti, M. Petrini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8835–8838; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8707–8710; c) A. R. Brown, W.-H. Kuo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286–9288.
- [95] Chirale sekundäre Aminkatalyse wurde zur γ -Alkylierung α -unverzweigter Enale verwendet: J. Stiller, E. Marqués-López, R. P. Herrera, R. Fröhlich, C. Strohmann, M. Christmann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 70–73.
- [96] X.-F. Xiong, Q. Zhou, J. Gu, L. Dong, T.-Y. Liu, Y.-C. Chen, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4477–4480; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4401–4404.
- [97] Asymmetrische Tandem-Sulfa-Michael/Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion α -verzweigter Enone mit einem chiraler Auxiliär: a) K. Nishide, M. Ozeki, H. Kunishige, Y. Shigeta, P. K. Patra, Y. Hagimoto, M. Node, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4653–4655; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4515–4517. Übersicht zu Sulfa-Michael-Reaktionen: b) D. Enders, K. Lüttgen, A. Narine, *Synthesis* **2007**, 959–980.
- [98] Für Strategien, die zwei spezifische cyclische Aminokatalysatoren einsetzen, um in Tandemreaktionen die erzwungene Richtung der Enantio- und Diastereoinduktion modular kontrollieren zu können, siehe: a) B. Simmons, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4413–4417; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349–4353; b) Y. Chi, S. T. Scroggins, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6322–6323.
- [99] Weitere ausführliche Untersuchungen werden benötigt, um den Ursprung des wechselnden diastereomeren Verhaltens zu verstehen. Aktuelle Beobachtungen^[32] sind im Einklang mit der Tatsache, dass die konformative Flexibilität von Amin **VI** und die Verwendung strukturell unterschiedlicher Gegenanionen unterschiedliche chirale Umgebungen vorgeben, in denen die enantioselektive SMA-Reaktion stattfinden kann.
- [100] R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20678–20685.