

Asymmetrische Brønsted-Säure-katalysierte Cycloadditionen – effiziente enantioselektive Synthese von Pyrazolidinen, Pyrazolinien und 1,3-Diaminen aus N-Acylhydrazenen und Alkenen**

Magnus Rueping,* Modhu Sudan Maji, Hatice Başpinar Küçük und Iuliana Atodiresei

Professor Dieter Seebach zum 75. Geburtstag gewidmet

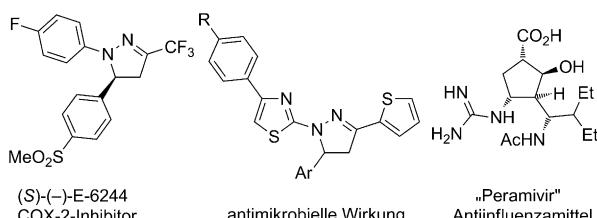
Stickstoffheterocyclen kommen als Strukturmotiv in einer Vielzahl komplexer Naturstoffen vor. Pyrazolin- und Pyrazolidinderivate sind dabei von besonderer Bedeutung, da sie ein breites Spektrum an biologischer Aktivität aufweisen und in der Natur weit verbreitet sind.^[1] Sie werden häufig als Tumortherapeutika, Antidepressiva und Acyltransferasehemmer eingesetzt. Zudem zeigen sie entzündungshemmende, virostatiche und antibakterielle Wirkung.^[2] Diese Strukturen haben dank ihren weitreichenden biologischen Eigenschaften eine Sonderstellung in der Medizinalchemie und Pharmakologie inne und wurden in der letzten Zeit auch in den Materialwissenschaften eingesetzt.^[3] Darüber hinaus können unterschiedlich substituierte enantiomerenreine Pyrazolidinderivate als Ausgangsstoffe für die Synthese von chiralen 1,3-Diaminen durch Spaltung der N-N-Bindung im Pyrazolidin fungieren. Außer als chirale Liganden in der asymmetrischen Synthese^[4] finden 1,3-Diamine auch Anwendung als zytostatische Cisplatinanaloge in der Krebstherapie^[5] und als Grippemittel (Schema 1).^[6]

von Lewis-Brønsted-Säure-Katalysatoren erreicht werden.^[10–14] Wegen der Bedeutung dieser Verbindungsklasse wurde beachtlicher Aufwand zur Entwicklung verbesserter Synthesemethoden betrieben. Heute stehen mehrere effiziente Verfahren zur diastereoselektiven Synthese zur Verfügung.^[10] Im Unterschied dazu ist die enantioselektive Synthese von Pyrazolidinen ausgehend von Hydrazonen eine enorm anspruchsvolle Aufgabe, für die es nur wenige Literaturbeispiele gibt. Kobayashi und Mitarbeiter zeigten, dass chirale Zirconium-Binol-Komplexe effiziente Lewis-Säure-Katalysatoren für die intra- und intermolekularen [3+2]-Cycloaddition von Hydrazonen mit Alkenen sind.^[11] Später beschrieben Leighton und Mitarbeiter eine verwandte intermolekulare Cycloaddition von Enolethern mit Acylhydrazen unter Verwendung von 1,5 Äquivalenten chiraler Silicium-basierter Lewis-Säuren.^[12] Tsogoeva und Zamfir entwickelten einen interessanten Ansatz, bei dem ein von Binol-Phosphat abgeleitetes Silan als Lewis-Säure fungierte.^[13] Die Autoren beschrieben auch ein Beispiel, in dem ein chiraler Phosphorsäurediester verwendet wurde.

Wir beschreiben hier eine allgemeine und hoch enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte Cycloaddition^[15,16] verschiedener Alkene mit *N*-Benzoylhydrazenen, die zu nützlichen, optisch aktiven Pyrazolidinderivaten führt.

Wir begannen unsere Studien mit der Untersuchung verschiedener Binol-Phosphorsäure-Katalysatoren. Diese führten allerdings, unabhängig von den verwendeten Reaktionsbedingungen, zu niedrigen Ausbeuten. Dies kann mit der niedrigen Acidität der Phosphorsäuren ($pK_a = 13\text{--}14$ in MeCN) begründet werden. Aktuelle Studien zeigen, dass Binol-basierte *N*-Triflylphosphoramide nicht nur acider ($pK_a = 6\text{--}7$ in MeCN), sondern auch reaktivere Katalysatoren sind.^[17] Unter den verschiedenen getesteten *N*-Triflylphosphoramiden zeigte sich **4** als der beste Katalysator für die [3+2]-Cycloaddition von Hydrazonen mit Cyclopentadien (Tabelle 1). Die Verwendung von Hydrazonen mit verschiedenen Acyloyl-Schutzgruppen **1a**–**3a** hatte einen Einfluss auf die Enantioselektivität (Tabelle 1, Nr. 1–3). Das beste Ergebnis wurde mit dem Benzoyl-geschützten Hydrazon **3a** erzielt, und das Pyrazolidin **7a** wurde in quantitativer Ausbeute und mit hervorragendem Enantiomerenüberschuss isoliert (99%, 92% *ee*; Tabelle 1, Nr. 3).

Zur Optimierung der Reaktion untersuchten wir die Auswirkungen verschiedener Lösungsmittel und Katalysatormengen. Die Reaktion verlief allgemein besser in chlorierten Lösungsmitteln (Tabelle 1, Nr. 3–6), mit 1,2-Dichlo-



Schema 1. Bioaktive Verbindungen auf Basis von Pyrazolinen und 1,3-Diaminen.

Die [3+2]-Cycloaddition von Hydrazonen mit Alkenen bietet einen idealen Zugang zu Pyrazolidinen.^[7–14] Die Cycloaddition kann durch stöchiometrische Mengen achiraler Brønsted-Säuren,^[8] bei starkem Erhitzen^[9] oder beim Zusatz

[*] Prof. Dr. M. Rueping, M. S. Maji, H. B. Küçük, I. Atodiresei
Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
E-Mail: magnus.rueping@rwth-aachen.de

[**] M.S.M. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung, und H.B.K. bedankt sich beim Council of Higher Education of Turkey für ein Stipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201205813> zu finden.

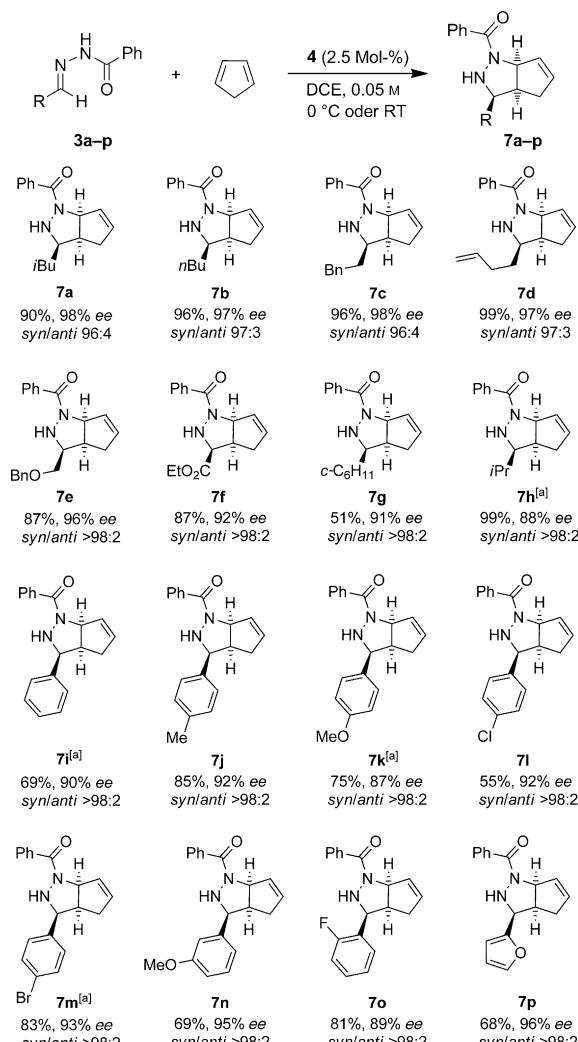
Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]

Nr.	R	Lösungs- mittel	T [°C]	4 [Mol-%]	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
					5a–7a	
1	NO ₂ , 1a	CH ₂ Cl ₂	RT	5	95	73
2	CF ₃ , 2a	CH ₂ Cl ₂	RT	5	44	77
3	H, 3a	CH ₂ Cl ₂	RT	5	99	92
4	H, 3a	Toluol	RT	5	99	81
5	H, 3a	CHCl ₃	RT	5	99	91
6	H, 3a	(CH ₂ Cl) ₂	RT	5	99	95
7	H, 3a	(CH ₂ Cl) ₂	RT	2.5	99	95
8	H, 3a	(CH ₂ Cl) ₂	RT	1	94	93
9	H, 3a	(CH ₂ Cl) ₂	0	5	99	98
10 ^[d]	H, 3a	(CH ₂ Cl) ₂	0	2.5	90	98
11 ^[e]	H, 3a	CH ₂ Cl ₂	RT	0	0	—

[a] Wenn nicht anders beschrieben, wurden die Reaktionen 18 h mit 5 Mol-% Katalysator in 0.05 M Hydrazone-Lösung mit den in der Tabelle angegebenen Lösungsmitteln und Temperaturen durchgeführt; **5a**: R=NO₂, **6a**: R=CF₃, **7a**: R=H. [b] Das *syn*-Produkt wurde zusammen mit dem *anti*-Diastereomer im Verhältnis 96:4 isoliert, wie mit ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen wurde. [c] Die Enantiomerenüberschüsse wurde durch HPLC an chiraler Phase bestimmt. [d] 48 h Reaktionszeit. [e] Ohne Katalysator.

rethan als bestem Lösungsmittel bezüglich Ausbeute und Selektivität (99%, 95% ee; Tabelle 1, Nr. 6). Des Weiteren konnte die Reaktion mit nur 2.5 Mol-% Katalysator bei Raumtemperatur durchgeführt werden, ohne die Ausbeute oder die Enantioselektivität (Tabelle 1, Nr. 7) zu beeinflussen. Die Katalysatorkonzentration ließ sich sogar auf 1 Mol-% verringern, und das Produkt **7a** wurde mit nur geringfügig niedrigeren Werten für Ausbeute und Enantiomerenüberschuss isoliert (94%, 93% ee; Tabelle 1, Nr. 8). Zuletzt wurden die Auswirkungen der Temperatur auf die Reaktion untersucht. Wenn die Reaktion bei 0°C mit 5 Mol-% Katalysator ablief, wurde das Cycloaddukt **7a** in quantitativer Ausbeute und mit einer verbesserten Enantioselektivität von 98% ee isoliert (Tabelle 1, Nr. 9). Bei Verringerung der Katalysatorkonzentration auf 2.5 Mol-% bei 0°C wurde das Produkt mit gleicher Enantioselektivität gebildet (Tabelle 1, Nr. 10). Daher nutzten wir diese Bedingungen für reaktive Hydrazone. Für weniger reaktive Hydrazone wurden die Bedingungen in Tabelle 1, Nr. 7 verwendet.

Um die Anwendungsbreite dieses neu entwickelten Verfahrens zu untersuchen, stellten wir mehrere Hydrazone ausgehend von aliphatischen, aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden her und testeten diese unter den optimierten Reaktionsbedingungen. Die Ergebnisse sind in Schema 2 zusammengefasst. Die Reaktion lief allgemein mit hervorragender Diastereoselektivität ab, und das *syn*-Hauptdiastereomer wurde zusammen mit seinem *anti*-Neubendiastereomer isoliert. Zunächst wurden mehrere von aliphatischen Aldehyden abgeleitete Hydrazone getestet. Her-



Schema 2: Substratspektrum der organokatalytischen, enantioselektiven [3+2]-Cycloaddition mit Cyclopentadien. Das Diastereomerenverhältnis wurde mithilfe von ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt, wenn das Nebendiastereomer im ¹H-NMR-Spektrum sichtbar war; ansonsten wurde es als >98:2 angegeben. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch HPLC bestimmt. [a] Die Reaktion wurde mit 5 Mol-% Katalysator durchgeführt.

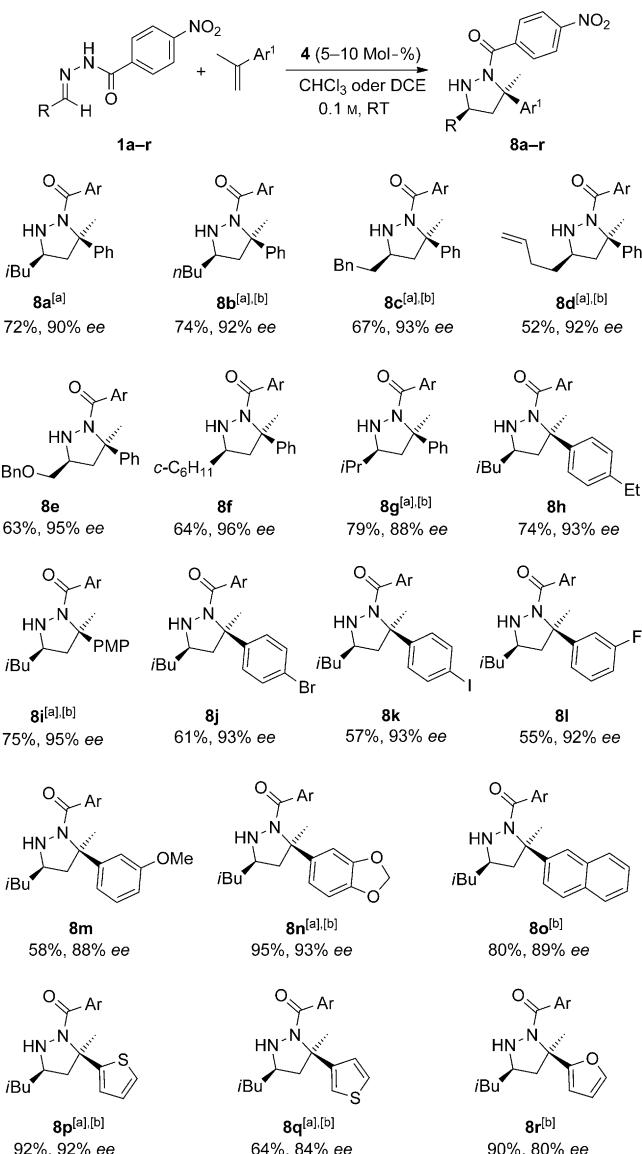
vorragende Ergebnisse wurden mit den α -Methylen-substituierten Hydrazonen **3a–e** erzielt, und die Produkte **7a–e** wurden mit exzellenten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen isoliert (87–99%, 96–98% ee; Schema 2). Das von Ethylglyoxalat abgeleitete Hydrazon **3f** reagierte ebenfalls, und das Cycloaddukt **7f** wurde in einer Ausbeute von 87% bei 92% ee als einzelnes Diastereomer isoliert. Die Hydrazone **3g,h** mit einem über ein sekundäres Kohlenstoffzentrum angeknüpften Alkylsubstituenten waren ebenfalls als Substrate für die Reaktion geeignet, und die Produkte **7g,h** wurden wiederum in guten bis sehr guten Ausbeuten und mit entsprechenden ee-Werten isoliert. Als nächstes konzentrierten wir uns auf einige von aromatischen Aldehyden abgeleitete Hydrazone **3i–p**. Diese erwiesen sich ebenfalls als Substrate für unsere Cycloaddition. Das Cycloaddukt **7i** wurde bei der Reaktion des von Benzaldehyd abgeleiteten

Hydrazons **3i** in einer Ausbeute von 69 % und mit 90 % *ee* isoliert. Hydrazone mit sowohl elektronschiebenden als auch ziehenden Substituenten am Benzolring reagierten effizient, und die Produkte **7j–o** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten isoliert werden. Das Substrat **3p** mit einem heteroaromatischen Ring lässt sich ebenfalls in das entsprechende Addukt **7p** überführen. Die absolute Konfiguration von Produkt **7l** wurde durch Kristallstrukturanalyse als *S,S,S* identifiziert (siehe Hintergrundinformationen (SI)).^[22]

Um die Anwendbarkeit unserer neu entwickelten Methode in der Synthese aufzuzeigen, haben wir eine Reaktion im 0.3-g-Maßstab mit nur 1 Mol-% Katalysator durchgeführt. Nach einem Tag wurde das Produkt **7a** in einer Ausbeute von 95 % und mit 93 % *ee* isoliert. Dies demonstriert die Skalierbarkeit der Methode.

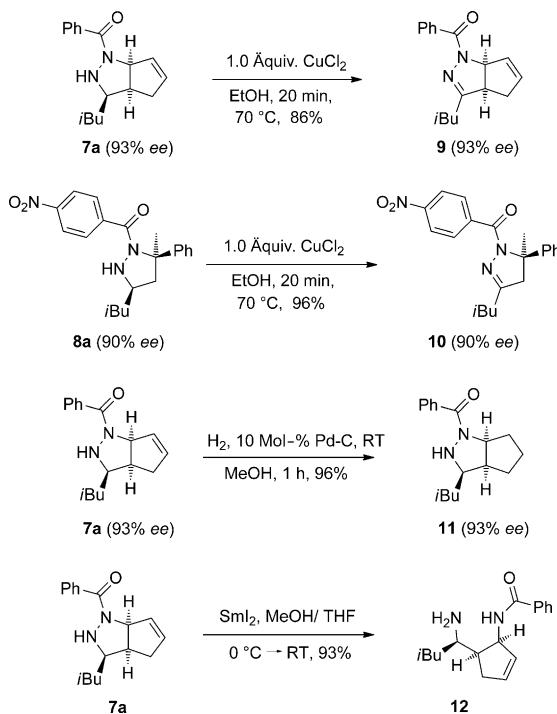
Nachdem ein breites Substratspektrum von Hydrazonen in der Reaktion mit Cyclopentadien angewendet worden war, richtete sich unsere Aufmerksamkeit auf unterschiedliche Alkene für die [3+2]-Cycloaddition mit Hydrazonen, und wir untersuchten die Verwendung von α -Methylstyrol (Schema 3). Nach unserem Wissen ist die asymmetrische [3+2]-Cycloaddition von α -Methylstyrol mit Hydrazonen bisher nicht beschrieben worden, obwohl sie zu wichtigen Pyrazolidinderivaten mit quartären und tertiären Stereozentren in 3- und 5-Position führt. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen fanden wir, dass α -Methylstyrol und Analoga ebenfalls als Substrate für unsere Cycloaddition geeignet sind, und wir konnten das Produkt **8a** in einer Ausbeute von 72 % und mit 90 % *ee* als einzelnes Diastereomer isolieren (Schema 3). Allgemein konnten sowohl verschiedene Alkyl-, Aryl- und Heteroaryl-substituierte Styrolderivate als auch *para*-Nitrobenzoyl-geschützte Hydrazone bei dieser neuen Brønsted-Säure-katalysierten [3+2]-Cycloaddition eingesetzt werden, und die gewünschten Pyrazolidine **8a–r** wurden in guten Ausbeuten und mit hervorragenden Enantioselektivitäten erhalten. Die absolute Konfiguration der Produkte **8j** und **8p** wurde durch Kristallstrukturanalyse als *R,R* bestimmt (siehe SI).^[22]

Das erhaltene Cycloadditionsprodukt kann zu präparativ nützlichen Produkten weiter funktionalisiert werden. Um dies zu illustrieren, haben wir mehrere Funktionalisierungsreaktionen auf die Produkte **7a** und **8a** als Modellsysteme angewendet. Wie in Schema 4 gezeigt, ist die Oxidation der C-N-Bindung interessant, da Verbindungen mit Pyrazolinstruktur vielfältige biologische Aktivität aufweisen.^[1,2] **7a** lässt sich gut mit stöchiometrischen Mengen an Kupfer(II)-chlorid oxidieren, und Produkt **9** wurde ohne Verlust an Enantiomerenreinheit isoliert.^[18] Auf ähnliche Weise wurde auch Pyrazolidin **8a** zu **10** oxidiert.^[19] Die Hydrierung gelang ebenfalls problemlos, und Produkt **11** wurde in 96 % Ausbeute und mit unverändertem Enantiomerenüberschuss isoliert. Abschließend konzentrierten wir uns auf die wichtigere N-N-Bindungsspaltung, da diese zu nützlichen 1,3-Diaminen führt. Setzt man eine Methanol-Lösung von **7a** mit SmI_2 bei Raumtemperatur um, wird die N-N-Bindung schonend gespalten, und Produkt **12**, das eine ähnliche Kernstruktur wie das Virostatikum Peramivir (Schema 1) aufweist, lässt sich isolieren.^[20,21]



Schema 3. Substratspektrum der organokatalytischen enantioselektiven [3+2]-Cycloaddition mit α -Methylstyrol. Ar = 4-NO₂-Ph. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch HPLC bestimmt. Bn = Benzyl, PMP = *p*-Methoxyphenyl. [a] Reaktionen wurden mit 5 Mol-% Katalysator durchgeführt. [b] Reaktionen wurden bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt (siehe SI).

Zusammenfassend haben wir eine allgemeine, metallfreie, hoch enantioselektive Cycloaddition von Hydrazonen und Alkenen entwickelt, die zu Pyrazolidin- und Pyrazolinderivaten führt, die wegen ihrer biologischen Aktivität bedeutend sind. Im Unterschied zu den deutlich weniger aciden Binol-Phosphorsäurediestern haben sich die *N*-Triflylphosphoramid-Brønsted-Säuren als sehr effektive Katalysatoren für die hoch enantioselektive Cycloaddition erwiesen. Die Reaktion kann mit einer großen Bandbreite an Hydrazonen und Alkenen bei guten Ausbeuten und hervorragenden Diastereo- und Enantioselektivitäten durchgeführt werden. Es ist hervorzuheben, dass die erhaltenen, optisch aktiven Pyrazolidine auf unterschiedliche Weise chemisch modifiziert



Schema 4. Derivatisierung des [3+2]-Cycloadditionsprodukts.

werden können, was unter anderem die enantioselektive Synthese wichtiger 1,3-Diamine ermöglicht.

Eingegangen am 23. Juli 2012
Online veröffentlicht am 19. November 2012

Stichwörter: Heterocyclen · Hydrazone · Ionenpaare · Homogene Katalyse · Wasserstoffbrücken

- [1] L. C. Behr, R. Fusco, C. H. Jarboe, *Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings, The Chemistry of Heterocyclic Compounds* 22, Interscience Publishers, New York, 1967.
- [2] a) A. Gürspı, S. Demirayak, G. Capan, K. Erol, K. Vural, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 359–364; b) Y. J. Prasad, A. L. Rao, L. Prasanna, K. Murali, P. R. Kumar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5030–5034; c) T.-S. Jeong, K. S. Kim, S.-J. An, K.-H. Cho, S. Lee, W. S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2715–2717; d) A. Özdemir, G. Turan-Zitouni, Z. A. Kaplancıklı, G. Revial, K. Güven, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 403–409; e) Z. Brzozowski, F. Saczewski, M. Gdaniec, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1053–1064; f) Z. Özdemir, H. B. Kandilci, B. Gumusel, U. Calis, A. A. Bilgin, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 373–379; g) X. Zhang, X. Li, G. F. Allan, T. Sbriscia, O. Linton, S. G. Lundeen, Z. Sui, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3857–3869; h) M. E. Camacho, J. Leon, A. Entrena, G. Velasco, M. D. Carrion, G. Escames, A. Vivo, D. Acuna-Castroviejo, M. A. Gallo, A. Espinosa, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5641–5650; i) J. R. Goodell, F. Puig-Basagoiti, B. M. Forshey, P.-Y. Shi, D. M. Ferguson, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2127–2137.
- [3] a) X. C. Gao, H. Cao, L. Q. Zhang, B. W. Zhang, Y. Cao, C. H. Huang, *J. Mater. Chem.* **1999**, *9*, 1077–1080; b) H. B. Fu, J. N. Yao, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1434–1439; c) S. W. Oh, D. R. Zhang, Y. S. Kang, *Mater. Sci. Eng. C* **2004**, *24*, 131–134.

- [4] Anwendung von 1,3-Diaminen in der asymmetrischen Katalyse:
a) W. P. Hems, M. Groarke, A. Zanotti-Gerosa, G. A. Grasa, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1340–1347; b) K. Kodama, K. Sugawara, T. Hirose, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13584–13592; c) T. Kano, Y. Yamaguchi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1870–1872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1838–1840; d) Y. Yamashita, K. Odashima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2803–2806; e) Y. Yamashita, Y. Emura, K. Odashima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 209–213; f) E. Vedejs, A. W. Kruger, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2792–2793; g) D. Pini, A. Mastantuono, G. Uccello-Barretta, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9613–9624; h) Q. J. Yao, Z. M. A. Judeh, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4086–4092.
- [5] a) J. E. Shurig, W. T. Brandner, J. B. Huflutalen, G. J. Doyle, J. A. Gylys, *Cisplatin*, Academic Press, New York, **1980**, S. 227; b) W. L. Armarego, T. Kobayashi, *J. Chem. Soc.* **1970**, 1597–1600.
- [6] a) C. M. Bromba, J. W. Mason, G. M. Brant, T. Chan, M. D. Lunke, M. Petric, M. J. Boulanger, J. E. Wulff, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 7137–7141; b) D. M. Andrews, P. C. Cherry, D. C. Humber, P. S. Jones, S. P. Kelling, P. F. Martin, C. D. Shaw, S. Swanson, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 563–574; c) P. Chand, P. L. Kotian, A. Dehghni, Y.-E. Kattan, T.-H. Lin, T. L. Hutchison, Y. S. Babu, S. Bantia, A. J. Elliott, J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4379–4392.
- [7] a) K.-D. Hesse, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *743*, 50–56; b) G. Le Fevre, S. Sinbandhit, J. Hamelin, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1821–1824; c) B. Fouchet, M. Joucla, J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1333–1336; d) T. Shimizu, Y. Hayashi, Y. Kitora, K. Teramura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 2450–2455; e) T. Shimizu, Y. Hayashi, M. Miki, K. Teramura, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2277–2285; f) L. O. Davis, W. F. M. Daniel, S. L. Tobey, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 522–525.
- [8] Kürzlich erschienene Übersichtsartikel: a) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235–3285; b) V. Nair, T. D. Suja, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12247–12275.
- [9] a) R. Grigg, J. Kemp, N. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2827–2830; b) G. Le Fevre, J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1757–1760; c) B. B. Snider, R. S. E. Conn, S. Sealson, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 218–221; d) R. Grigg, M. Dowling, M. W. Jordan, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5873–5886; e) V. V. Khau, M. J. Martinelli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4323–4326.
- [10] Lewis-Säure-katalysierte [3+2]-Cycloadditionen mit Hydrazonen: a) S. Kobayashi, R. Hirabayashi, H. Shimizu, H. Ishitani, Y. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3351–3354; b) E. Frank, Z. Mucsi, I. Zupko, B. Rethy, G. Falkay, G. Schneider, J. Wolfling, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3894–3904; c) A. Zamfir, S. Schenker, W. Bauer, T. Clark, S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *3706*–3709; d) H. Xie, J. Zhu, Z. Chen, S. Li, Y. Wu, *Synthesis* **2011**, *2767*–2774.
- [11] a) S. Kobayashi, H. Shimizu, Y. Yamashita, H. Ishitani, J. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13678–13679; b) Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11279–11282.
- [12] S. Shirakawa, P. J. Lombardi, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9974–9975.
- [13] A. Zamfir, S. B. Tsogoeva, *Synthesis* **2011**, 1988–1992.
- [14] Beispiele für katalytisch-asymmetrische Synthesen von Pyrazolinen und Pyrazolidinen: a) R. L. LaLonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 608–611; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598–601; b) T. Hashimoto, Y. Maeda, M. Omote, H. Nakatsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4076–4077; c) T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3551–3554; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3489–3492; d) M. Fernández, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 371–376; e) T. Hashimoto, H. Kimura, Y. Kawamata, K. Maruoka, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 642–646; f) L. Deiana, G.-L. Zhao, H. Leijon-

- marck, J. Sun, C. W. Lehmann, A. Córdova, *ChemistryOpen* **2012**, *1*, 134–139.
- [15] Übersichtsartikel: a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010; c) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; d) H. Yamamoto, N. Payette, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. M. Pihko) Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 73–140; e) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097–4112; f) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; g) M. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 101–119; h) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262–5276; i) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456; j) M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2010**, 852–865; k) M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539–4549.
- [16] Brønsted-Säure-katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen: a) P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2445–2447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411–2413; b) X.-H. Chen, W.-Q. Zhang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652–5653; c) W.-J. Liu, X.-H. Chen, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5357–5360; d) J. Yu, L. He, X.-H. Chen, J. Song, W.-J. Chen, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4946–4949; e) X.-H. Chen, Q. Wei, S.-W. Luo, H. Xiao, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819–13825; f) L. He, X.-H. Chen, D.-N. Wang, S.-W. Luo, W.-Q. Zhang, J. Yu, L. Ren, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13504–13518.
- [17] a) S. A. Yamamoto, D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626–9627; b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6838–6853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6706–6720; c) M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2143–2146; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097–2100; d) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth, M. Bolte, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 603–606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593–596; e) M. Rueping, T. Theissmann, A. Kuenkel, R. M. Koenigs, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6903–6906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6798–6801; f) D. Enders, A. A. Narine, F. Toulgoat, T. Bisschops, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5744–5748; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5661–5665; g) M. Zeng, Q. Kang, Q.-L. He, S.-L. You, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2169–2173; h) M. Rueping, W. Ieawsuwan, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 78–84; i) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116–13126; j) M. Rueping, M.-Y. Lin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4169–4172; k) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Synlett* **2010**, 119–122; l) M. Rueping, E. Merino, R. M. Koenigs, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2629–2634; m) C. H. Cheon, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2476–2479; n) M. Rueping, U. Urias, M.-Y. Lin, I. Atodiresei, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732–3735; o) T. Hashimoto, H. Nakatsu, K. Yamamoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9730–9733; p) M. Rueping, W. Ieawsuwan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11450–11452.
- [18] M. A. Badawy, S. A. El-Bahaie, A. M. Kadry, Y. A. Ibrahim, *Heterocycles* **1988**, *27*, 7–10.
- [19] Enantioselektive Synthese von 3,5-disubstituierten Pyrazolinen: a) S. Müller, B. List, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 10160–10163; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9975–9978; b) O. Mahé, I. Dez, V. Levacher, J.-F. Brière, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7226–7229; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7072–7075; c) O. Mahé, I. Dez, V. Levacher, J.-F. Brière, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3946–3954; d) J.-R. Chen, W.-R. Dong, M. Candy, F.-F. Pan, M. Jörres, C. Bolm, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6924–6927.
- [20] M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266–6267.
- [21] Übersichten zur organokatalytischen Synthese von Naturstoffen und Wirkstoffen: a) E. Marqués-López, R. P. Herrera, M. Christmann, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1138; b) R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575.
- [22] CCDC 909012 (**71**), 909013 (**8j**) und 909014 (**8p**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.