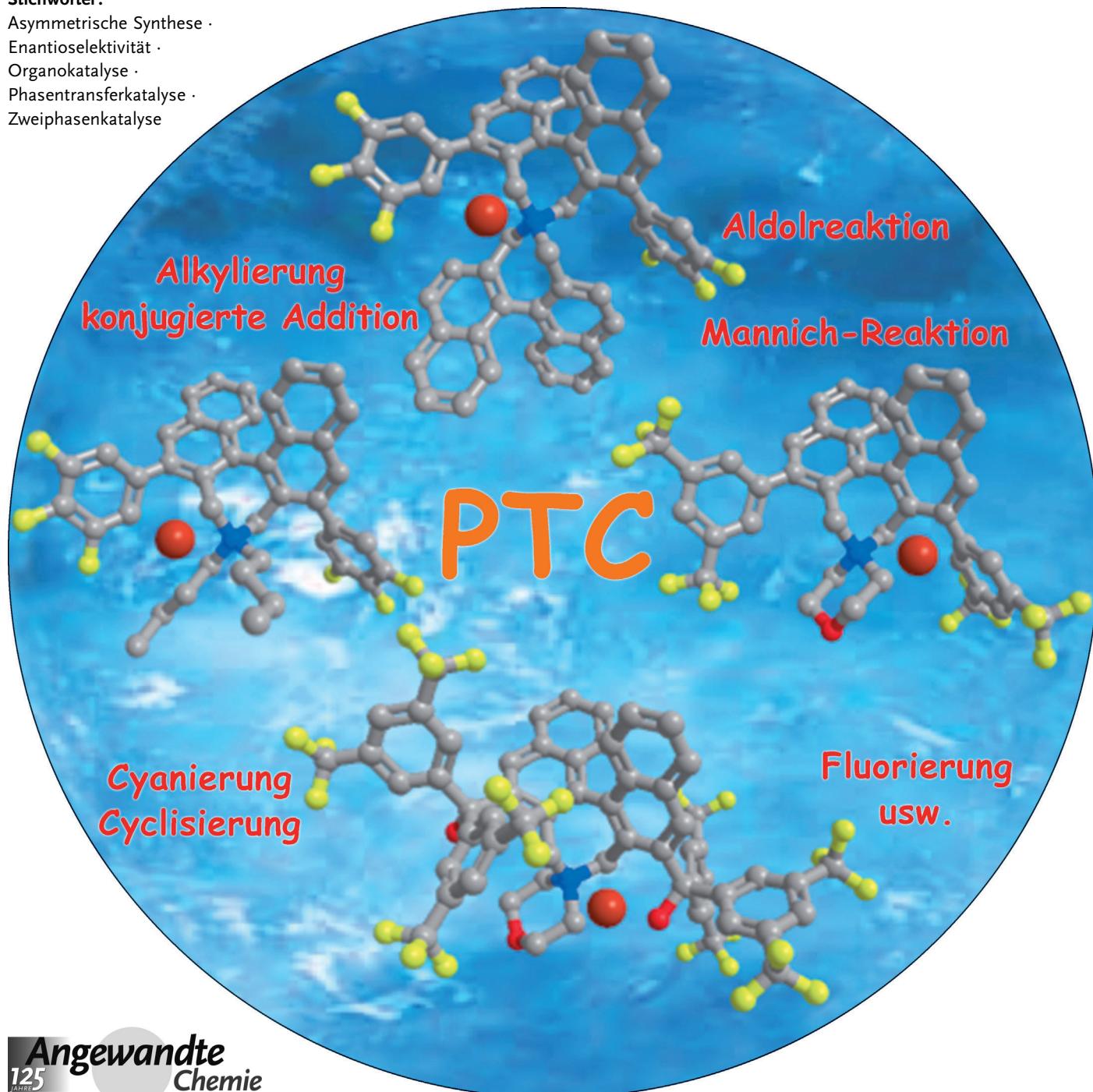


Neue Entwicklungen bei asymmetrischen Phasentransferreaktionen

Seiji Shirakawa und Keiji Maruoka*

Stichwörter:

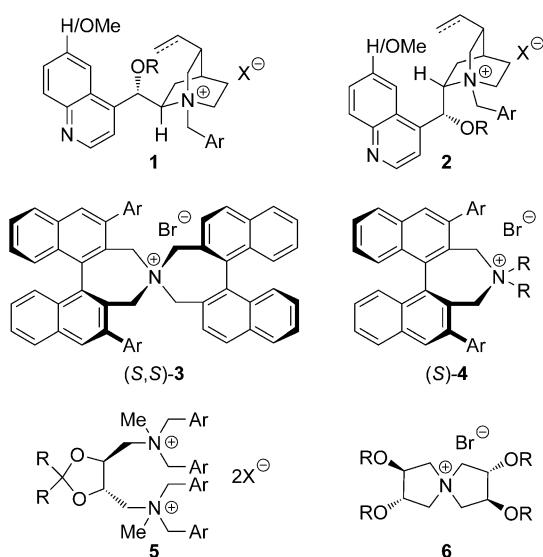
Asymmetrische Synthese ·
Enantioselektivität ·
Organokatalyse ·
Phasentransferkatalyse ·
Zweiphasenkatalyse



Die Phasentransferkatalyse bildet eine effiziente Grundlage zur Einführung praktischer Methoden in die organische Synthese, denn sie bietet mehrere Vorteile wie einfache Handhabung, milde Reaktionsbedingungen, die Eignung für großtechnische Synthesen und ein umweltfreundliches Reaktionssystem. Seit den wegweisenden Arbeiten zu hoch enantioselektiven Alkylierungen mit chiralen Phasentransferkatalysatoren ist dieses Forschungsgebiet im Hinblick auf eine umweltverträgliche, nachhaltige Chemie von Interesse, und in den vergangenen Jahrzehnten, vor allem in den letzten Jahren, wurden zahlreiche asymmetrische, durch chirale Oniumsalze und Kronenether katalysierte Umwandlungen für die Synthese wertvoller organischer Verbindungen entwickelt.

1. Einleitung

Die Phasentransferkatalyse ist in der Industrie und an Hochschulen schon lange als vielseitige Synthesemethode für organische Verbindungen bekannt, die sich durch einfache experimentelle Handhabung, milde Reaktionsbedingungen, kostengünstige und umweltfreundliche Reagentien und Lösungsmittel sowie die Möglichkeit zur Durchführung großtechnischer Synthesen in der Verfahrenschemie auszeichnet.^[1] Vor allem in den vergangenen 20 Jahren wurde die asymmetrische Phasentransferkatalyse mit strukturell definierten nichtracemischen Katalysatoren wissenschaftlich besonders interessant, und die jüngsten Arbeiten resultierten in bemerkenswerten Erfolgen, die verschiedene phasentransferkatalysierte Bindungsbildungen unter milden Bedingungen ermöglichten.^[2] 2007 haben wir über die Fortschritte bei asymmetrischen Phasentransferkatalysen in dieser Zeitschrift in einem Aufsatz berichtet, der die Literatur bis 2005 berücksichtigte.^[3] Darin wurden verschiedene Arten chiraler Phasentransferkatalysatoren vorgestellt, die sich von natürlichen und synthetischen Verbindungen ableiten (Schema 1).



Schema 1. Typische chirale Phasentransferkatalysatoren.

Aus dem Inhalt

| | |
|-----------------------------------------|------|
| 1. Einleitung | 4409 |
| 2. Alkylierung | 4409 |
| 3. Konjugierte Addition | 4423 |
| 4. Mannich-Reaktion | 4430 |
| 5. Aldolreaktionen | 4432 |
| 6. Darzens-Reaktion | 4433 |
| 7. Cyclisierung | 4434 |
| 8. Cyanierung | 4437 |
| 9. Ringöffnung | 4439 |
| 10. Hydroxylierung | 4439 |
| 11. Hydrolyse | 4440 |
| 12. Fluorierung | 4440 |
| 13. Trifluormethylierung | 4441 |
| 14. Zusammenfassung und Ausblick | 4441 |

Das Katalysevermögen dieser Verbindungen wurde anhand der asymmetrischen Alkylierung von *N*-(Diphenylmethylene)glycinester verglichen, die O'Donnell als Vergleichsreaktion entwickelt hatte.^[2,3] Nach dem Erscheinen des Aufsatzes wurden die bevorzugten chiralen Phasentransferkatalysatoren in zahlreichen Umwandlungen eingesetzt, einige von ihnen fanden Verwendung in der effizienten asymmetrischen Synthese biologisch aktiver Verbindungen. Zudem wurden neu entwickelte chirale Phasentransferkatalysatoren hergestellt und in asymmetrischen Reaktionen genutzt. Den Schwerpunkt dieses Aufsatzes bilden die jüngsten, zwischen 2006 und Mitte 2012 beschriebenen Fortschritte bei asymmetrischen Phasentransferreaktionen, die beispielhaft für die Vielfalt der Anwendungen von Phasentransferkatalysatoren in der Synthese sind.

[*] Dr. S. Shirakawa, Prof. Dr. K. Maruoka
 Laboratory of Synthetic Organic Chemistry and Special Laboratory
 of Organocatalytic Chemistry, Department of Chemistry
 Graduate School of Science, Kyoto University
 Sakyo, Kyoto 606-8502 (Japan)
 E-Mail: maruoka@kuchem.kyoto-u.ac.jp

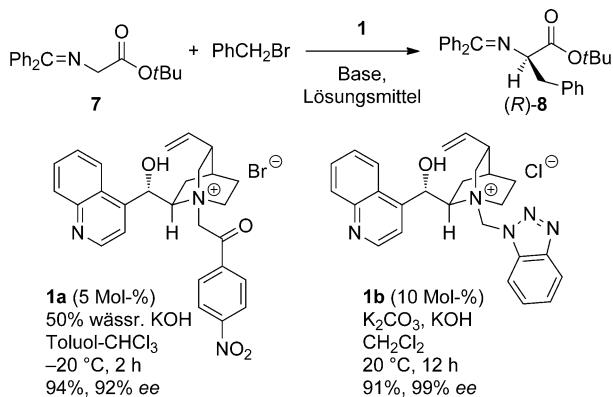
2. Alkylierung

2.1. Bildung von C-C-Bindungen

2.1.1. Asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren

Die Phasentransferalkylierung mit einem chiralen Katalysator und einem prochiralen geschützten Glycinderivat ist eine besonders interessante Synthesemethode für optisch aktive α -Aminosäuren. Daher wurden für diese Reaktion verschiedene Arten chiraler Phasentransferkatalysatoren verwendet und bereits mehrere geeignete Reaktionssysteme entwickelt.^[2,3] Heute gehört diese Reaktion zu den Vergleichsreaktionen, mit denen die Leistungsfähigkeit neuer Phasentransferkatalysatoren geprüft wird.

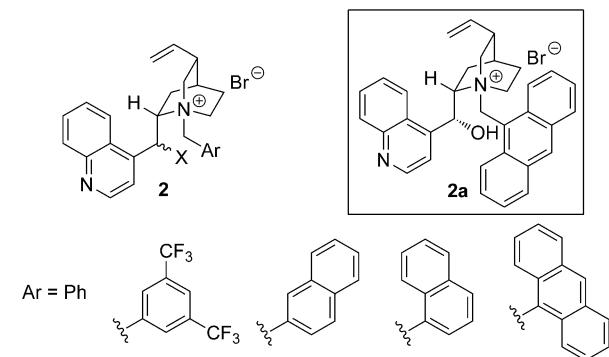
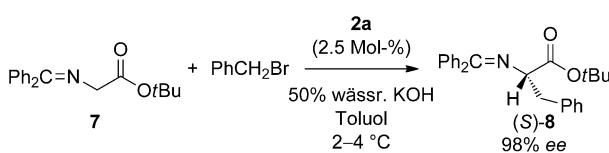
Das erfolgreiche Design der von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteten Phasentransferkatalysatoren^[2] bildete die Grundlage für die Entwicklung der von Cinchonin abgeleiteten Katalysatoren mit einer Arylketon- (**1a**)^[4] und einer Benzotriazoleinheit (**1b**)^[5] (Schema 2). Die Verwendung



Schema 2. Eine neue Klasse von Cinchonin abgeleiteter Katalysatoren.

dieser Katalysatoren in der asymmetrischen Benzylierung von *N*-(Diphenylmethyl)glycin-*tert*-butylester **7** als Vergleichsreaktion führte mit hohen Enantioselektivitäten zu dem Phenylalaninderivat **8**.

Die systematische Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Selektivitäts-Beziehungen der Cinchonidin-Phasentransferkatalysatoren **2** in der asymmetrischen Benzylierung von **7**



Schema 3. Untersuchung der Struktur-Aktivitäts/Selektivitäts-Beziehung für von Cinchonidin abgeleitete Katalysatoren.

durch Denmark et al. ergab für den Lygo-Corey-Katalysator **2a** höhere Enantioselektivität (Schema 3).^[6]

Park et al. beschrieben die Wirkung einer Reihe dimerer und trimerer, von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteter quartärer Ammoniumsalze des Typs **9** auf die asymmetrische Alkylierung von **7** (Schema 4).^[7] Dabei war die dimere Verbindung **9a** einer der wirksamsten Katalysatoren für die Reaktion.

Auf den Molekülstrukturen der von Park et al. beschriebenen Katalysatoren beruht auch eine neue Familie der trimeren und dimeren Katalysatoren **10**^[8] und **11**.^[9] Die asymmetrische Benzylierung von **7** mit diesen Katalysatoren lieferte das Produkt **8** mit mittleren bis guten Enantioselektivitäten (Schema 5).

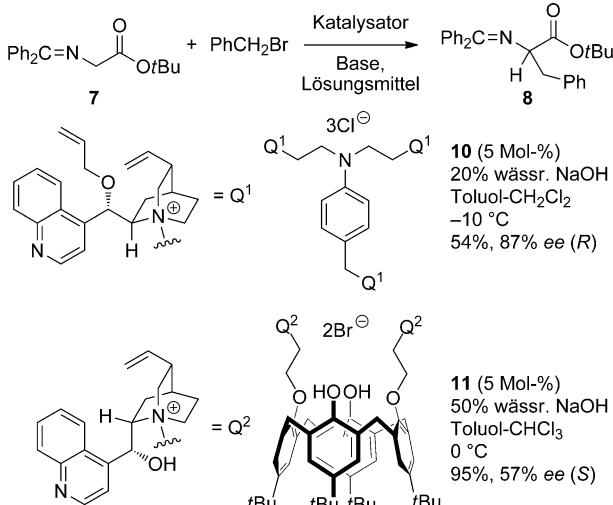
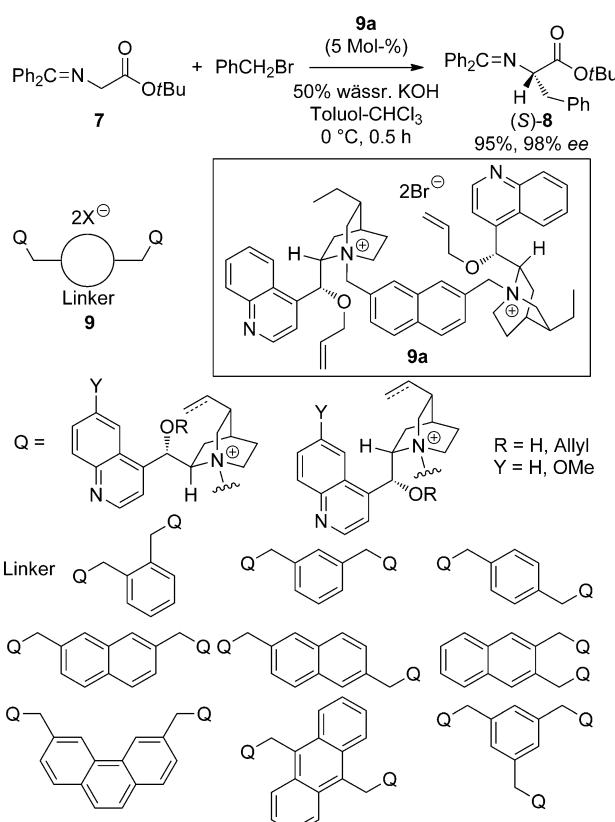
Shimizu et al. nutzten für die Planung eines chiralen Phasentransferkatalysators einen neuen Ansatz und verwendeten das inhärent chirale Calix[4]aren-Gerüst (**12a**).^[10] Die Enantioselektivität für das Produkt **8** ist zwar sehr niedrig, dennoch ist die Reaktion ein wichtiges Beispiel für die Verwendung eines inhärent chiralen Calix[4]arens als chiraler Katalysator (Schema 6).



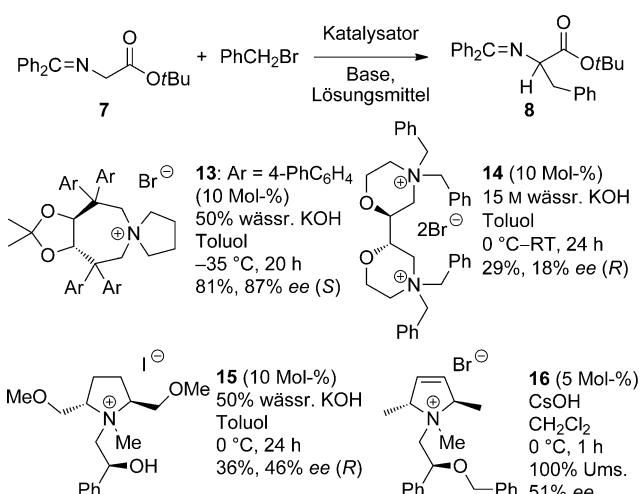
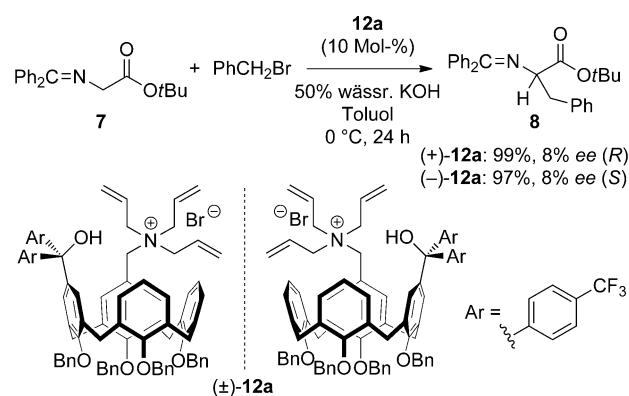
Seiji Shirakawa promovierte 2004 bei Prof. Keiji Maruoka an der Kyoto University und arbeitete danach als Postdoktorand bei Prof. James L. Leighton an der Columbia University (2004–2005) und bei Prof. Shū Kobayashi an der University of Tokyo (2005–2007). 2007 wurde er Assistant Professor an der Nihon University, und seit 2009 ist er Associate Professor an der Kyoto University. Er erhielt den Sanyo Chemical Industries Award in Synthetic Organic Chemistry (Japan, 2009) und den Chemical Society of Japan Presentation Award (2010).



Keiji Maruoka promovierte 1980 bei Prof. Hisashi Yamamoto an der University of Hawaii. Er wurde danach Assistant Professor an der Nagoya University und dort 1990 Associate Professor. 1995 ging er als Full Professor an die Hokkaido University, und seit 2000 ist er Professor an der Kyoto University. Schwerpunkt seiner Forschungsinteressen ist die organische Synthese mit geplanten Organokatalysatoren. Er erhielt den Chemical Society of Japan Award (2007), den Arthur C. Cope Scholar Award (2011), die Medal with Purple Ribbon (2011) und den Humboldt Research Award (2011).



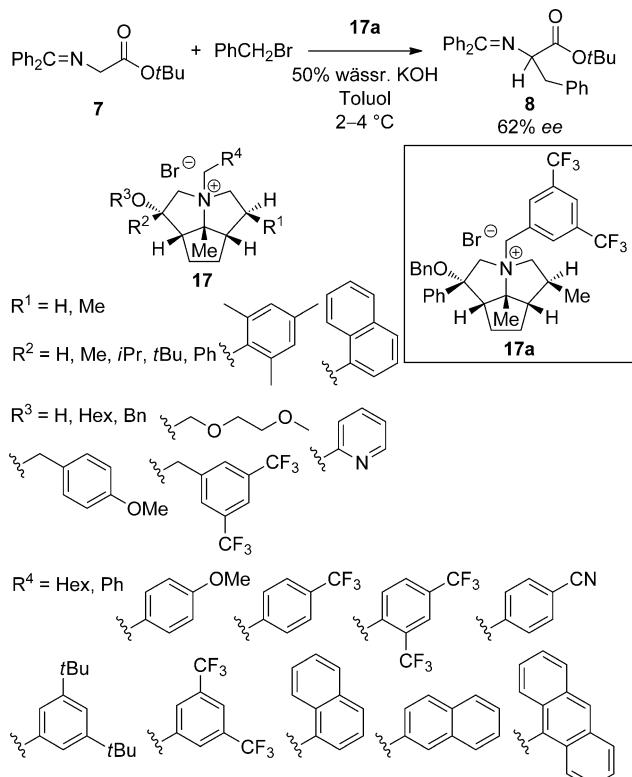
Auch andere Arten quartärer Ammoniumsalze wurden als chirale Phasentransferkatalysatoren entwickelt und in der asymmetrischen Alkylierung von **7** verwendet (Schema 7). So ergab das von Weinsäure abgeleitete N-Spiroderivat **13**^[11] als Katalysator die Alkylierungsprodukte mit guten Enantioselektivitäten, dagegen führten die anderen Katalysatoren **14**,^[12]



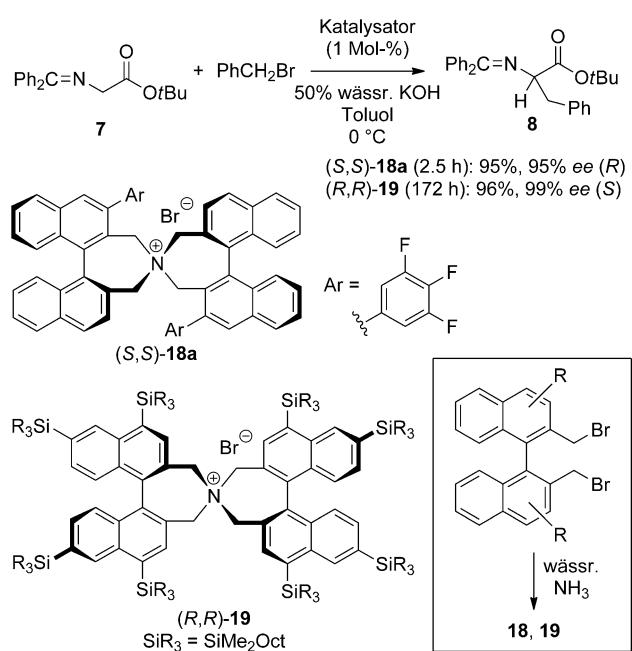
15^[13] und **16**^[14] zu niedrigen bis mittleren Enantioselektivitäten.

Denmark et al. entwickelten neue quartäre Ammoniumsalze des Typs **17** und untersuchten systematisch die Struktur-Aktivitäts/Selektivitäts-Beziehung anhand der Benzylierung von **7** (Schema 8).^[15] Diese Planungsstrategie für den Katalysator ermöglicht die Einführung von vier variablen Gruppen, sodass auf diese Weise mehr als 160 Katalysatoren hergestellt wurden. Diese Katalysatoren verfügen über einen breiten Aktivitätsbereich, wobei die Enantioselektivität etwas geringer war. Die Richtung der Struktur-Aktivitäts/Selektivitäts-Beziehung des Katalysators wurde eingehend besprochen. Diese Information ist für die Entwicklung neuer chiraler Phasentransferkatalysatoren sehr nützlich.

Ausgehend von der Molekülstruktur unserer ersten Katalysatorgeneration, dem Binaphthyl-modifizierten chiralen Phasentransferkatalysator des Typs **3** (Schema 1), der inzwischen als „Maruoka-Katalysator“ bekannt ist,^[2,3] wurden die symmetrischen Katalysatoren **18a**^[16] und **19**^[17] für die hoch enantioselektive Alkylierung von **7** entwickelt (Schema 9). Diese symmetrischen Katalysatoren konnten aus nur einer



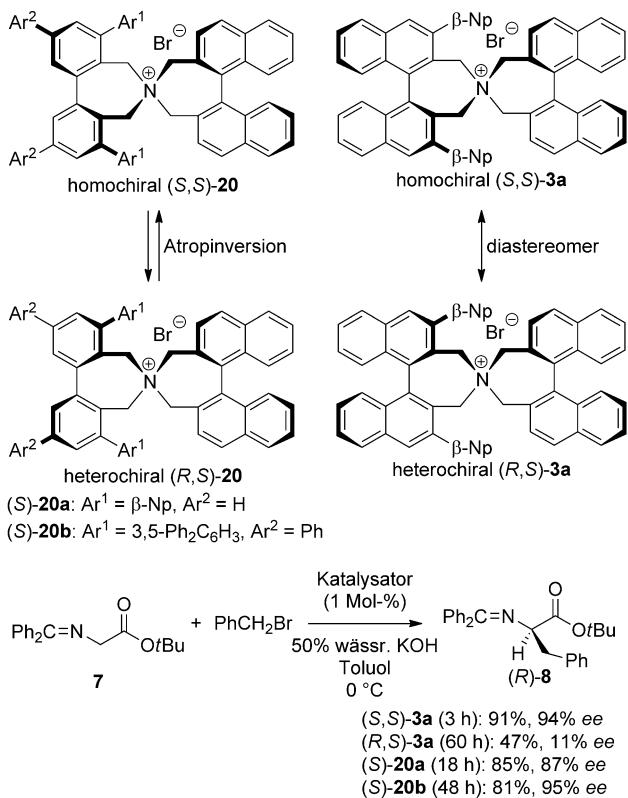
Schema 8. Systematische Untersuchung der Struktur-Aktivitäts/Selektivitäts-Beziehung für die neuen quartären Ammoniumsalze 17.



Schema 9. Symmetrische Binaphthyl-modifizierte Katalysatoren.

Binaphthyl-Untereinheit und wässriger Ammoniaklösung als billigster Stickstoffquelle hergestellt werden.

Die konformativ starre N-Spirostruktur, die durch die beiden chiralen Binaphthyl-Untereinheiten geschaffen wird, ist zwar ein charakteristisches Merkmal von **3**, sie schränkt

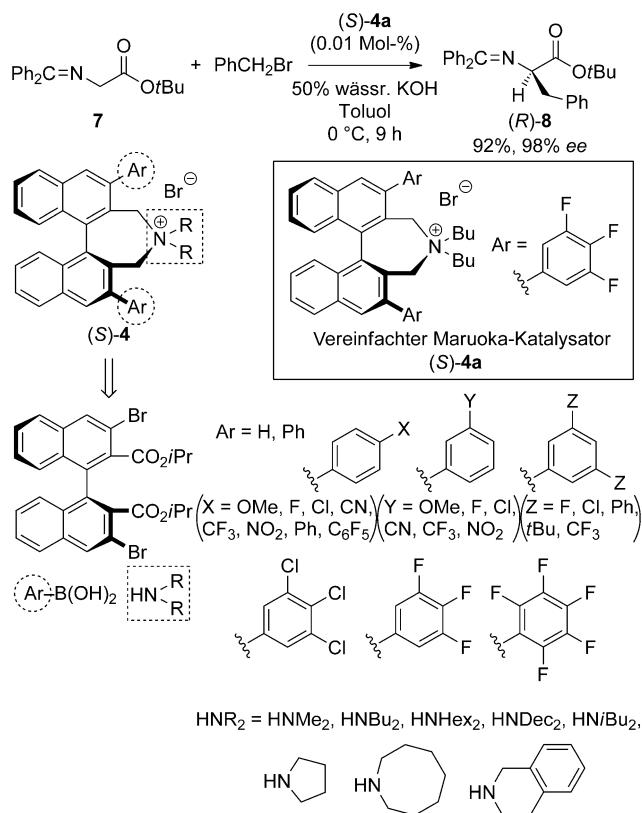


Schema 10. Konformativ flexible chirale Phasentransferkatalysatoren.

aber auch das Design des Katalysators ein, weil die Verwendung von zwei verschiedenen chiralen Binaphthyleinheiten zwingend erforderlich ist. Wir entwickelten daher ein neues C_2 -symmetrisches chirales quartäres Ammoniumbromid **20** mit einer achiralen, konformativ flexiblen Biphenyl-Untereinheit (Schema 10).^[18] Die phasentransferkatalysierte Benzylierung von **7** mit (*S*)-**20a**, das in der 3,3'-Position der beweglichen Biphenyleinheit eine β -Naphthylgruppe trägt, verlief bei 0°C glatt und ergab nach 18 h das entsprechende Alkylierungsprodukt **8** mit 85% Ausbeute und 87% ee (Schema 10). Die auftretende Enantioselektivität könnte auf die deutlich unterschiedliche katalytische Aktivität der rasch äquilibrierenden diastereomeren homo- und heterochiralen Katalysatoren zurückgeführt werden: Das homochirale (*S,S*)-**20a** bewirkt in erster Linie die effiziente asymmetrische Phasentransferkatalyse, bei der **8** mit hohem Enantiomerenüberschuss entsteht, dagegen sind die Reaktivität und Stereoselektivität von heterochiralem (*R,S*)-**20a** niedriger. Für diese Annahme spricht auch, dass die Benzylierung mit 1 Mol-% des konformativ starren heterochiralen (*R,S*)-**3a** unter ähnlichen Bedingungen langsam verlief und auch nach 60 h mit nur 47% Ausbeute und 11% ee zu **8** führte (Schema 10). Dieses besondere Verhalten ermöglicht eine wirksame Strategie für das Moleküldesign chiraler Katalysatoren: Die einfache Binaphthyleinheit kann für die erforderliche Chiralität sorgen, während zusätzliche Strukturanzforderungen für die Feinabstimmung von Reaktivität und Selektivität durch eine leicht zu modifizierende, achirale Biphenylstruktur erfüllt werden können. Dadurch wird die Verwendung von zwei chiralen Einheiten vermieden, was für

die Synthese zahlreicher chiraler Katalysatoren mit unterschiedlichen sterischen und/oder elektronischen Eigenschaften sicherlich von Vorteil ist. Tatsächlich lässt sich ein quartäres Ammoniumbromid mit sterisch anspruchsvollem Substituenten wie (*S*)-**20b** leicht herstellen, und dessen Verwendung als Katalysator in der Benzylierung von **7** lieferte **8** mit 81 % Ausbeute und 95 % ee.

Zur Vereinfachung der Struktur unseres Katalysators **3** der ersten Generation wählten wir die Grundstruktur **4** als vereinfachten chiralen Phasentransferkatalysator. Da der Katalysator (*S*)-**4** aus drei Komponenten – einem chiralen Binaphthylteil, einer Arylboronsäure ($\text{ArB}(\text{OH})_2$) und einem sekundären Amin (R_2NH) – leicht herzustellen ist (Schema 11), sollte durch entsprechende Modifizierung der

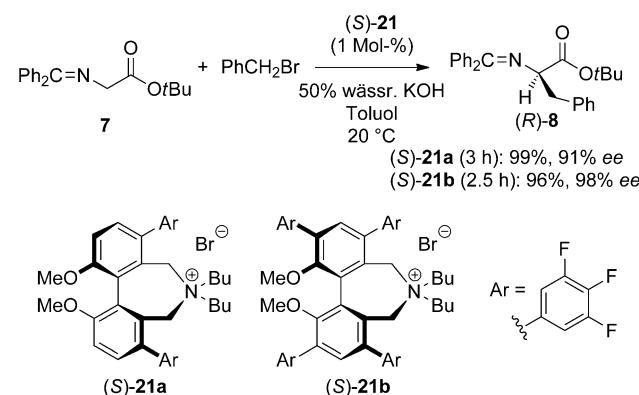


Schema 11. Kombinatorische Planung von vereinfachten Binaphthyl-modifizierten Katalysatoren.

$\text{ArB}(\text{OH})_2$ - und R_2NH -Anteile eine Reihe neuer Katalysatoren zugänglich sein. Wir untersuchten daher unter Anwendung der kombinatorischen Chemie eingehend die Substituenteneffekte von Ar- und R-Gruppen, da die Variation dieser Gruppen die einfache Bildung großer Substanzbibliotheken ermöglichen würde. Dabei entdeckten wir, dass das chirale quartäre Ammoniumbromid **4a** mit einer 3,4,5-Tri-fluorophenylgruppe (als Ar) und flexiblen geradkettigen Alkylgruppen (R) anstelle einer starren Binaphthyleinheit als leistungsfähiger chiraler Phasentransferkatalysator wirkt. Für R = Bu bezeichneten wir diesen als „Vereinfachten Maruoka-Katalysator“. Besonders bemerkenswert ist die asymmetrische Alkylierung des Glycinderivats **7** mit Benzylbromid, die

mit nur 0.01 Mol-% des Vereinfachten Maruoka-Katalysator (*S*)-**4a** unter milden Phasentransferbedingungen glatt und mit ausgezeichneter Enantioselektivität zum Benzylierungsprodukt **8** verlief (Schema 11).^[19]

Die Struktur des hoch effizienten Katalysators **4a** war die Basis zur Herstellung der neuen chiralen Phasentransferkatalysatoren **21** mit konformativ fixiertem Biphenylgerüst. Der Katalysator (*S*)-**21b** zeigte einen ungewöhnlichen Temperatureffekt auf die Enantioselektivität: Die asymmetrische Alkylierung von **7** verlief bei Raumtemperatur (20 °C) mit höherem Enantiomerenüberschuss als bei 0 °C (Schema 12).^[20]



Schema 12. Neue chirale Phasentransferkatalysatoren mit konformativ fixiertem Biphenylgerüst.

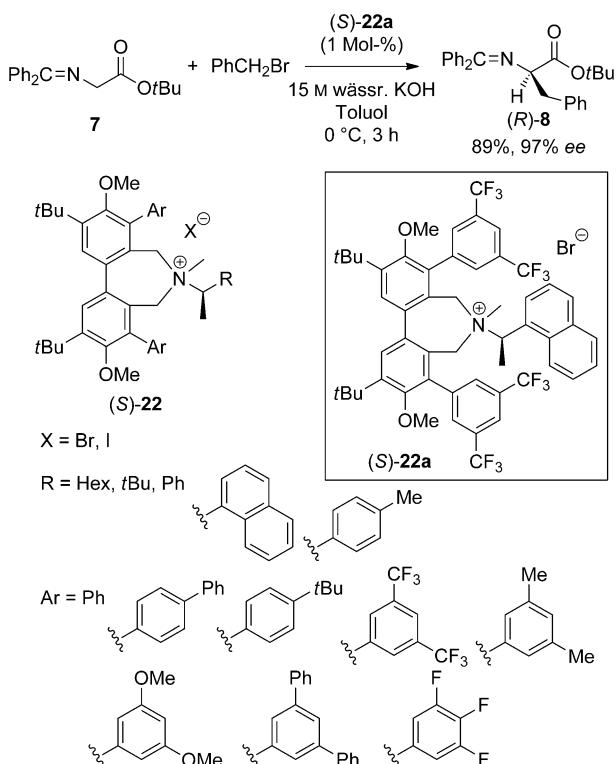
Lygo et al. synthetisierten eine Bibliothek der quartären Ammoniumsalze **22** durch Umsetzung von kommerziell erhältlichen chiralen sekundären Aminen mit einer Reihe konformativ flexibler Biphenyleinheiten. Beim Screening der Substanzbibliothek in der asymmetrischen Benzylierung von **7** wurde der hoch wirksame Katalysator (*S*)-**22a** identifiziert, der eindrucksvolle katalytische Aktivität und Enantioselektivität aufwies (Schema 13).^[21]

Takizawa et al. entwickelten neue spirochirale Kronenether **23** für die asymmetrische Alkylierung von **7**. Diese Katalysatoren vermittelten die asymmetrische Benzylierung in Gegenwart von festem KOH und ergaben das Produkt **8** mit niedrigen bis mittleren Enantioselektivitäten (Schema 14).^[22]

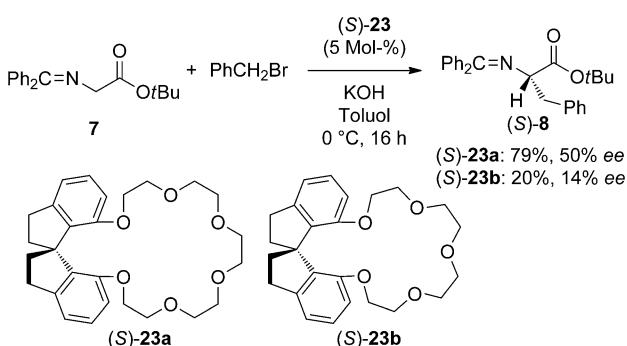
Auch die Bedeutung der Entwicklung trägegebundener Katalysatoren ist erkennbar, da die enantioselektive Synthese von α -Aminosäuren mit leicht zugänglichen und wieder verwendbaren chiralen Katalysatoren klare Vorteile für die großtechnische Synthese bietet.

Auf der Basis der bewährten Struktur des von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteten Katalysators mit einer Pyridin-N-oxid-Einheit^[20] wurden die polymergebundenen Katalysatoren **24a**^[23] und **24b**^[24] hergestellt und in der hoch enantioselektiven Alkylierung von **7** eingesetzt (Schema 15). Außerdem wurde der wasserlösliche, an einen Polyethylenglycol-(PEG)-Träger gebundene dimere Katalysator **25** entwickelt, der die asymmetrische Alkylierung von **7** in wässrigem Medium ohne Verwendung organischer Lösungsmittel bewirkte (Schema 15).^[25]

Itsuno et al. entwickelten den neuen polymeren Katalysator **26**, wobei sie sich an den von Cinchona-Alkaloiden



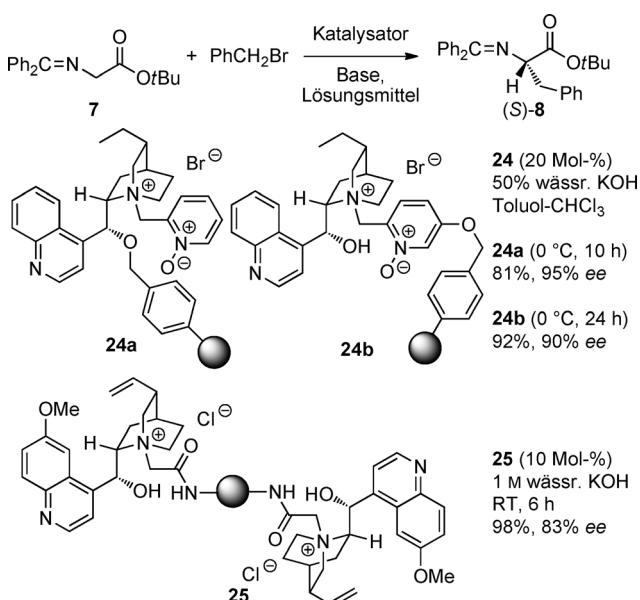
Schema 13. Chirale Phasentransferkatalysatoren mit einem chiralen sekundären Amin und einer Biphenyleinheit.



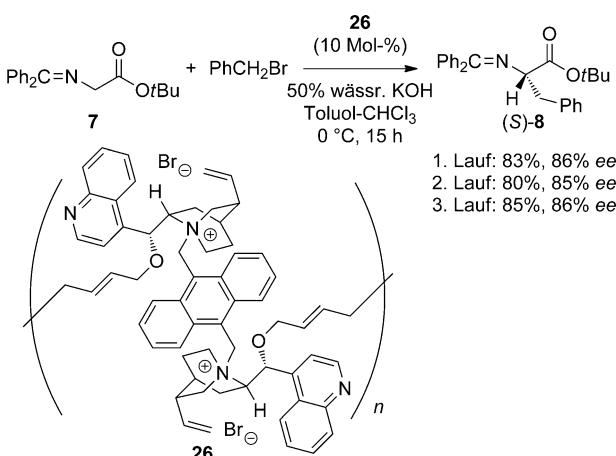
Schema 14. Spirochirale Kronenether.

abgeleiteten dimeren Katalysatoren orientierten (Schema 16).^[26] Der polymere Katalysator wurde in der asymmetrischen Benzylierung von 7 eingesetzt und konnte ohne Reaktivitäts- und Selektivitätsverlust wieder verwendet werden.

Eine neue Art der Immobilisierung durch Ionenbindung an die Sulfonatgruppen eines Polymers haben Itsuno et al. beschrieben. Die trägegebundenen chiralen quartären Ammoniumsalze **27a** und **27b** wurden einfach durch Umsetzung des sulfonierten Polymers mit dem entsprechenden chiralen Ammoniumsalz hergestellt. Die polymeren Katalysatoren wurden in der Alkylierung von 7 eingesetzt und ohne Reaktivitäts- und Selektivitätsverlust wieder verwendet (Schema 17).^[27] Diese Ergebnisse führten auch zur Entwicklung des neuen ionischen chiralen Polymerkatalysators **28**,



Schema 15. Trägergebundene chirale Phasentransferkatalysatoren.

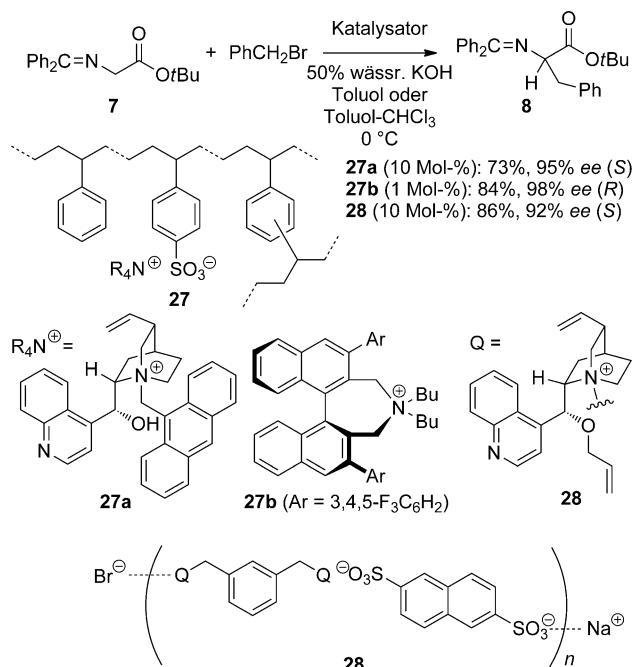
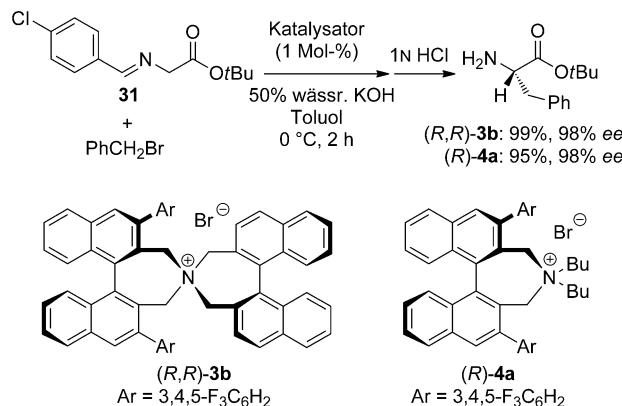
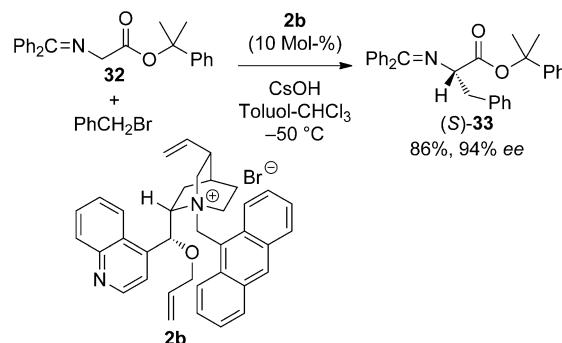
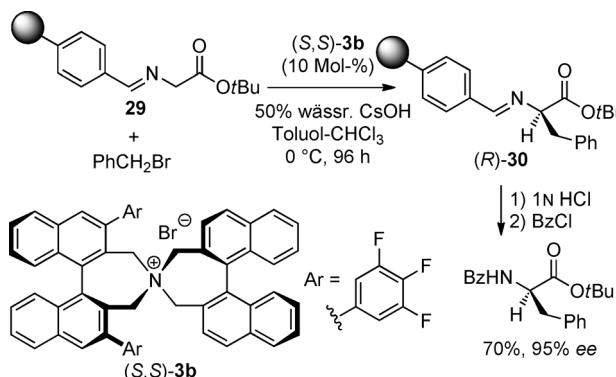


Schema 16. Ein neuartiger polymerer Katalysator.

dessen Hauptkette ein quartäres Ammoniumsulfonat als Wiederholungseinheit enthält (Schema 17).^[28]

Die Festphasensynthese mit polymergebundenen Substraten hat gegenüber der Synthese in der Flüssigphase einige Vorteile, z.B. die leichte Reinigung und die Anwendung in der kombinatorischen Chemie. So verwendeten Park et al. die an ein Merrifield-Harz gebundene Glycin-Schiff-Base **29** für die asymmetrische Alkylierung unter Phasentransferbedingungen. Da sich Estergruppen negativ auf die Enantioselektivität auswirken, wurde ein Aldimin-Linker gewählt und die asymmetrische Alkylierung mit 10 Mol-% (*S,S*)-**3b** durchgeführt. Nach Umsetzung des trägegebundenen Produkts **30** mit verdünnter Salzsäure und Einführung der *N*-Benzoylschutzgruppe konnte der *N*-Benzoyl- α -aminoäure-*tert*-butylester isoliert werden (Schema 18).^[29]

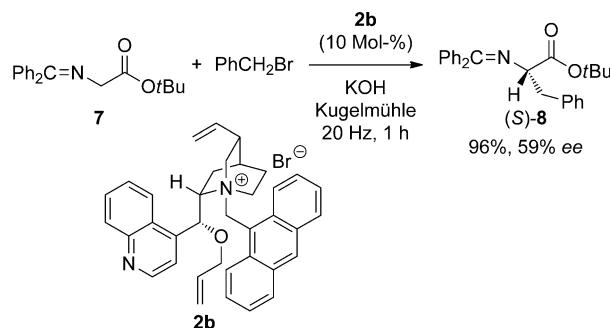
Die selektive Monoalkylierung der Schiff-Base **31** von Glycin-*tert*-butylester gelang mit hoher chemischer Ausbeute und ausgezeichneter Enantioselektivität durch Flüssig-flüssig-

**Scheme 17.** Neue Entwicklungen bei Polymerkatalysatoren.**Scheme 19.** Hoch enantioselektive Monoalkylierung eines Glycin-*tert*-butylesterdimins.**Scheme 20.** Alkylierung des Cumylesters von Glycinbenzophenonimin.**Scheme 18.** Festphasensynthese einer α -Aminosäure. Bz = Benzoyl.

sig-Phasentransferkatalyse mit den Binaphthyl-modifizierten chiralen quartären Ammoniumbromiden **3b** und **4a** unter milden Bedingungen (Schema 19).^[30] Diese Reaktion belegt die Verwendung von **31** als kostengünstigem Substrat zur Herstellung optisch aktiver α -Aminosäurederivate durch chirale Phasentransferkatalyse.

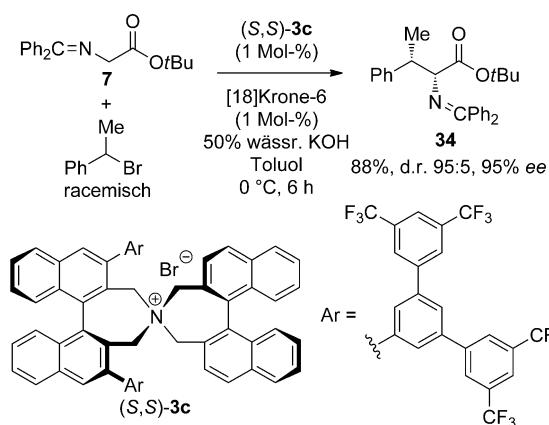
Die enantioselektive Phasentransferalkylierung des Cumylesters von Glycinbenzophenonimin **32** ist eine interessante Alternative zur Umsetzung des analogen *tert*-Butylesters **7** (Schema 20).^[31] Durch Hydrogenolyse lässt sich der Cumylester im Alkylierungsprodukt **33** leicht und ohne Säurebehandlung spalten.

Die asymmetrische Alkylierung von **7** ohne Lösungsmittel in einer Kugelmühle wurde mit dem Katalysator **2b** und in Gegenwart von festem KOH durchgeführt und lieferte das Alkylierungsprodukt mit mittlerer Enantioselektivität (Schema 21).^[32]

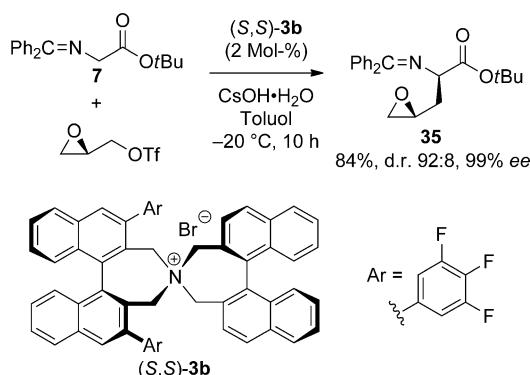
**Scheme 21.** Asymmetrische Phasentransferalkylierung in einer Kugelmühle.

Wir konnten zeigen, dass die Phasentransferkatalyse mit dem chiralen quartären Ammoniumsalz **(S,S)-3c** und 18-Krone-6 eine neue Möglichkeit zur asymmetrischen Alkylierung von **7** bietet, die eine effiziente kinetische Racemat-trennung sekundärer Alkylhalogenide beinhaltet und so einen direkten Zugang zu enantiomerenangereicherten *syn*- β -Alkyl- α -aminoäurederivaten wie **34** ermöglicht (Schema 22).^[33]

Des Weiteren haben wir über die phasentransferkatalysierte asymmetrische Alkylierung von **7** mit Alkylsulfonaten und insbesondere Epoxysulfonaten als bemerkenswerten Beispielen berichtet. Die asymmetrische Reaktion von **7** mit



Schema 22. Kinetische Racemattrennung eines sekundären Alkylhalogenids durch Phasentransferalkylierung.

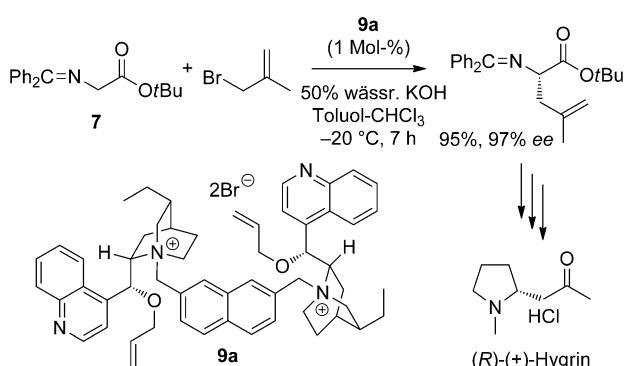


Schema 23. Asymmetrische Alkylierung mit einem Epoxytriflat. Tf = Trifluormethansulfonyl.

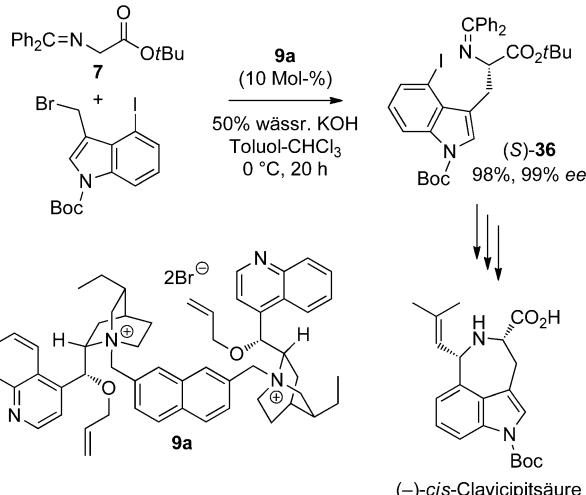
chiralen Epoxytriflaten führte mit hoher Stereoselektivität zu γ,δ -Epoxy- α -aminosäureestern wie **35** (Schema 23).^[34]

In der Totalsynthese des Hydrochlorids von Hygrin verwendeten Park et al. das dimere Dihydrocinchonidiniumsalz **9a** für die wichtige asymmetrische Methallylierung von **7**. Die zwölfstufige Synthese verlief mit 29 % Gesamtausbeute, und die absolute Konfiguration von (+)-Hygrin wurde als *R* bestimmt (Schema 24).^[35]

Park et al. berichteten außerdem über eine enantioselektive Synthese von (*-*)-*cis*-Clavicipitsäure durch asymmetrische Phasentransferalkylierung von **7**.



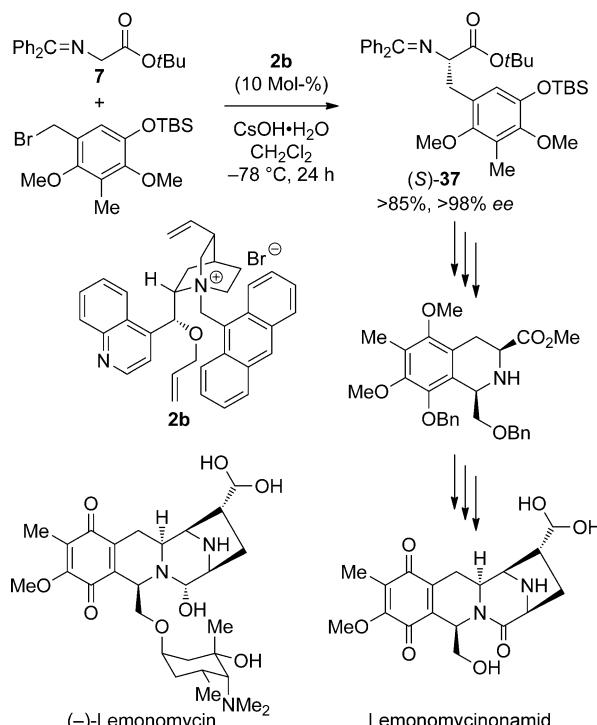
Schema 24. Totalsynthese von (+)-Hygrin.



Schema 25. Enantioselektive Synthese von (*-*)-*cis*-Clavicipitsäure. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

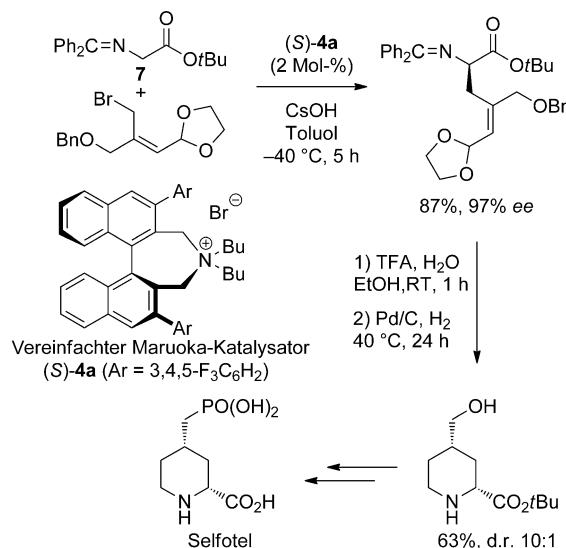
trische Phasentransferalkylierung von **7**. Diese durch **9a** katalysierte Reaktion führte mit hoher Enantioselektivität zu der wichtigen Zwischenstufe **36** (Schema 25).^[36]

Im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Synthese von (*-*)-Lemonomycin beschrieben Zhu et al. eine effiziente asymmetrische Synthese von Lemonomycinonamid (Schema 26).^[37] Durch enantioselektive Alkylierung von **7** mit 5-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2,4-dimethoxy-3-methylbenzylbromid und dem Lygo-Corey-Katalysator **2b** wurde die Schlüsselverbindung **37** mit hoher Enantioselektivität erhalten.



Schema 26. Effiziente asymmetrische Synthese von Lemonomycinonamid. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Ausgehend von dem Glycinderivat **7** gelang die asymmetrische Synthese cyclischer Aminosäuren mit Piperidinstruktur durch asymmetrische Phasentransferalkylierung mit nachfolgender reduktiver Aminierung. Den Nutzen dieser Methode für die Synthese belegt die asymmetrische Synthese von Selfotel (CGS-19755), das ein wirksamer NMDA-Rezeptor-Antagonist ist (Schema 27).^[38]

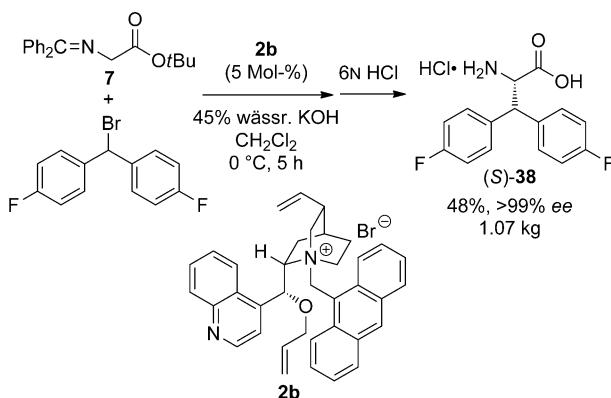


Schema 27. Asymmetrische Synthese von Selfotel. TFA = Trifluoressigsäure.

Bei GlaxoSmithKline wurde der Lygo-Corey-Katalysator **2b** erfolgreich in der asymmetrischen Synthese des potentiellen Wirkstoffs 4-Fluor-β-(4-fluorophenyl)-L-phenylalanin **38** durch Phasentransferalkylierung verwendet (Schema 28).^[39] Dabei erwies sich die Reihenfolge der Zugabe von Katalysator und Base als überaus wichtig für die Reaktionen im Kilogramm-Maßstab.

2.1.2. Asymmetrische Synthese von α,α-Dialkyl-α-aminoäuren

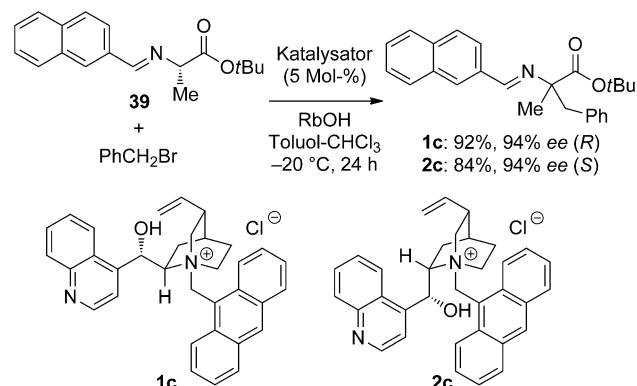
Nichtproteinogene chirale α,α-Dialkyl-α-aminoäuren mit stereochemisch stabilen quartären Kohlenstoffzentren sind wichtige Synthesenziele, weil sie sich als wirksame En-



Schema 28. Synthese der α-Aminoäure **38** im Kilogramm-Maßstab.

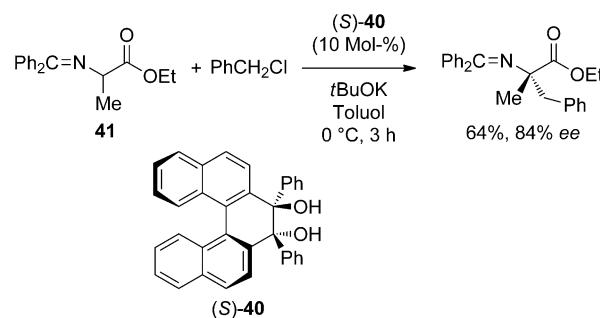
zyminhinhibitoren erwiesen haben und für die Klärung enzymatischer Mechanismen unverzichtbar sind. Dementsprechend wurden zahlreiche Untersuchungen zur Entwicklung wirklich effizienter Synthesemethoden durchgeführt, wozu die Phasentransferkatalyse einzigartige Beiträge geleistet hat.^[2,3]

Auf der Grundlage der früheren Arbeit von Jew und Park^[40] berichteten Nájera et al. über die asymmetrische Alkylierung des 2-Naphthylaldimin-Alanin-*tert*-butylesters **39** mit den von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteten quartären Ammoniumsalzen **1c** und **2c** als Katalysatoren. Die Alkylierungen von **39** verliefen in Gegenwart der starken Base Rubidiumhydroxid (RbOH) bei -20 °C mit den höchsten Enantioselektivitäten (Schema 29).^[41]



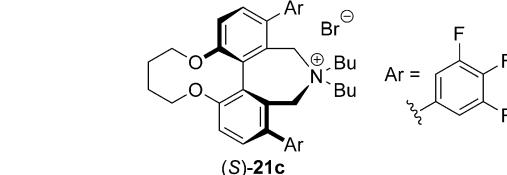
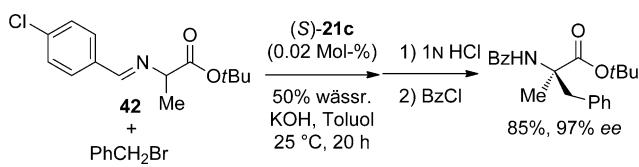
Schema 29. Asymmetrische Alkylierung des Alaninderivats **39** mit von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteten Katalysatoren.

Kitamura et al. entwickelten das Binaphthyl-modifizierte Diol **40** als Katalysator für die asymmetrische Benzylierung des *N*-(Diphenylmethylen)alaninesters **41** in Gegenwart von Natrium-*tert*-butoxid. Bei dieser Reaktion waren die Verwendung von Benzylchlorid und seine langsame Zugabe ausschlaggebend für das Erreichen hoher Enantioselektivität (Schema 30).^[42]



Schema 30. Ein Binaphthyl-modifiziertes Diol als Katalysator.

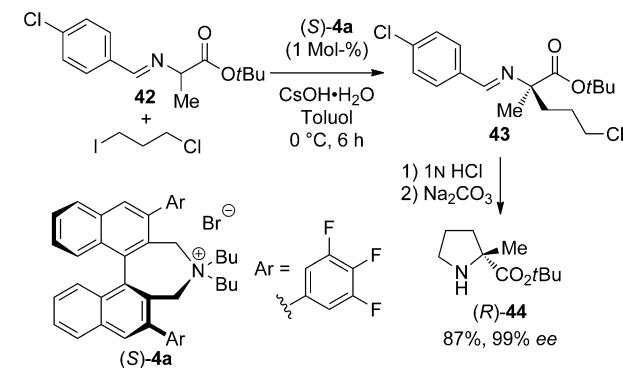
Wir haben für die asymmetrische Alkylierung des Alaninderivats **42** den sehr wirksamen chiralen Phasentransferkatalysator (*S*)-**21c** mit konformativ fixierter Biphenylstruktur entwickelt (Schema 31).^[43] Eine bemerkenswerte Eigenschaft des Katalysatorsystems sind die milden Reaktionsbe-



Schema 31. Zweckmäßige Synthese einer α,α -Dialkyl- α -aminoäure unter milden Reaktionsbedingungen mit geringer Katalysatormenge.

dingungen (KOH als Base, Raumtemperatur) bei äußerst wenig Katalysator (0.02 Mol-%).

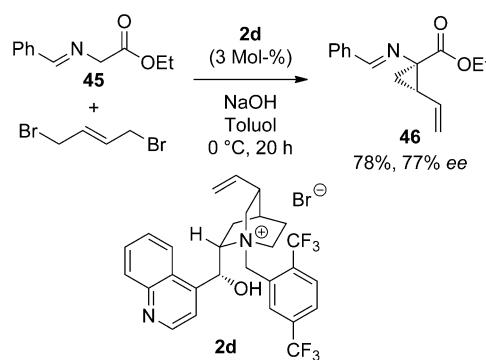
Die asymmetrische Synthese verschiedener cyclischer α -Aminosäurederivate mit tetrasubstituiertem α -Kohlenstoffatom gelang durch phasentransferkatalysierte *C*-Alkylierung von α -Alkylaminosäurederivaten und nachfolgende intramolekulare *N*-Alkylierung. Beispielsweise wurde durch Umsetzung von **42** mit einem Dihalogenalkan unter Phasentransferbedingungen in Gegenwart des Vereinfachten Maruoka-Katalysators **(S)-4a** das zugehörige alkylierte Produkt **43** erhalten. Die Hydrolyse des Imins und anschließende Umsetzung mit Na₂CO₃ erleichterten den intramolekularen Ringschluss zu dem α -Methylprolin-*tert*-butylester **44**, der mit ausgezeichneter Enantioselektivität erhalten wurde (Schema 32).^[44]



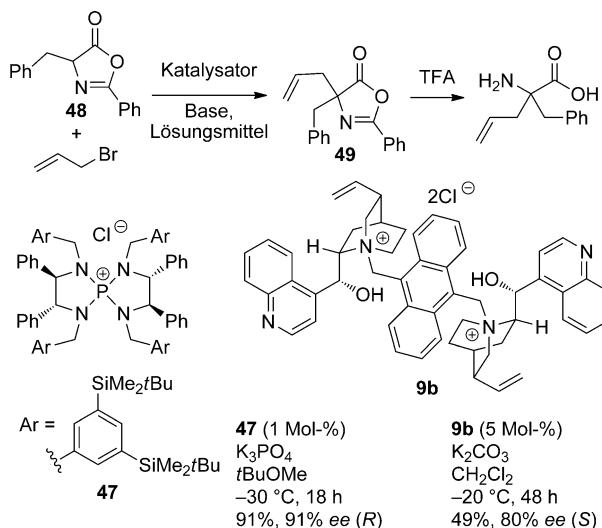
Schema 32. Asymmetrische Synthese eines cyclischen α -Alkylaminosäurederivats.

Eine Arbeitsgruppe bei Merck berichtete über eine kurze asymmetrische Synthese des 1-Amino-2-vinylcyclopropancarbonsäurederivats **46**, das eine wichtige Zwischenverbindung in der Herstellung vieler Hepatitis-C-Virus-Inhibitoren ist. Die stereoselektive Cyclopropanierung des Glycidinerivats **45** erfolgte durch Umsetzung mit *trans*-1,4-Dibrom-2-butene in Gegenwart des Katalysators **2d** (Schema 33).^[45]

Ooi et al. gelang der Nachweis, dass das P-spirochirale Tetraaminophosphoniumsalz **47** die hoch enantioselektive Alkylierung von Azlactonen wie **48**, die sich von α -Amino-



Schema 33. Asymmetrische Synthese einer 1-Amino-2-vinylcyclopropancarbonsäure.

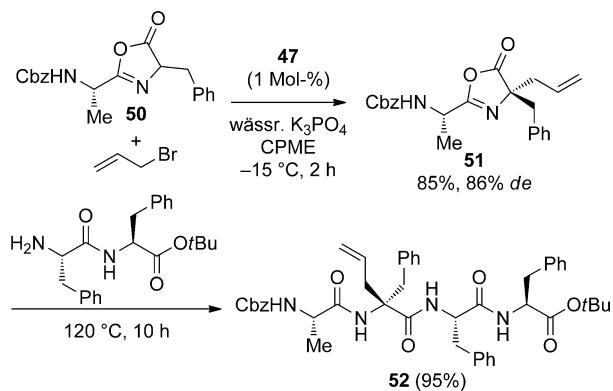


Schema 34. Asymmetrische Alkylierung eines Azlactons.

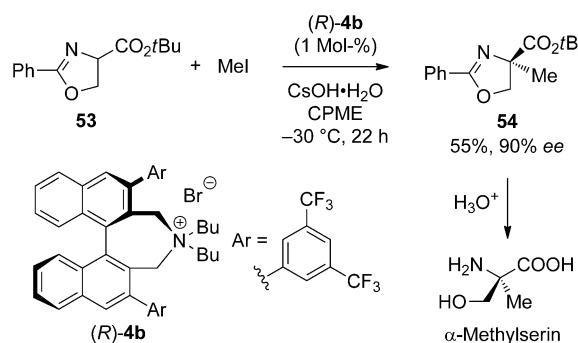
säuren ableiten, effizient katalysieren kann. Das erhaltene alkylierte Azlacton **49** lässt sich durch saure Hydrolyse leicht in die entsprechende α,α -Dialkyl- α -aminoäure überführen (Schema 34).^[46] Dieser Bericht veranlasste Nájera et al. zu einer Arbeit über die Alkylierung in Gegenwart des dimeren Cinchonidiniumsalzes **9b** (Schema 34).^[47]

Auf der Basis der in Schema 34 gezeigten Synthesestrategie für α,α -Dialkyl- α -aminoäuren aus Azlactonen entwickelten Ooi et al. eine neue Methode zur Synthese von Peptiden mit quartären stereogenen Kohlenstoffzentren. Die stereoselektive Alkylierung des von einem Diptid abgeleiteten *C*-terminalen Azlactons **50** mit dem chiralen Tetraaminophosphoniumsalz **47** als Phasentransferkatalysator verlief hocheffizient zum alkylierten Azlactonprodukt **51**, das direkt für eine Peptidverknüpfung zu größeren Peptiden wie **52** eingesetzt werden konnte (Schema 35).^[48] Zum Erreichen hoher chemischer Ausbeuten und hoher Selektivität ist Cyclopentylmethylether (CPME) das Lösungsmittel der Wahl.

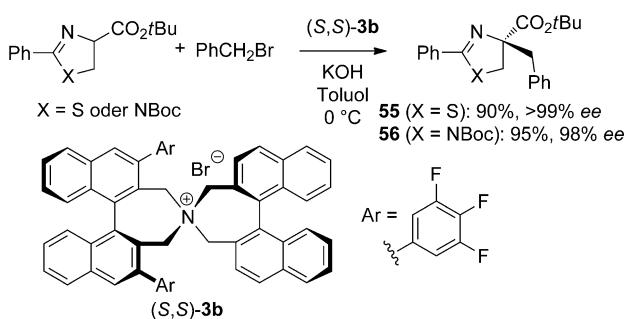
Die frühere Arbeit von Jew und Park^[49] veranlasste uns, über die hoch enantioselektive Methylierung des Phenyloxazolin-*tert*-butylesters **53** zu berichten, die in Gegenwart des Katalysators **(R)-4b** das α -Methylserinderivat **54** lieferte (Schema 36).^[50]



Schema 35. Asymmetrische Quarternisierung eines Peptidgerüsts. Cbz = Benzylloxycarbonyl.



Schema 36. Asymmetrische Synthese von α -Methylserin.



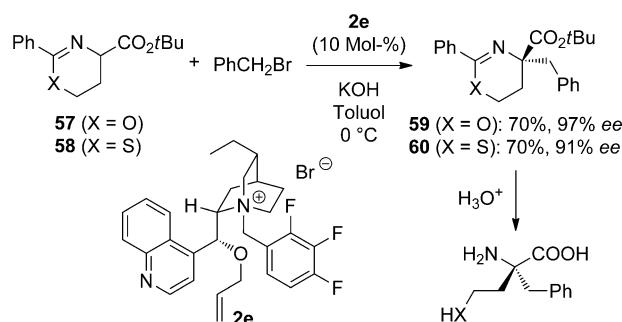
Schema 37. Asymmetrische Synthese eines α -Alkylcysteins und einer α -Alkyl- α,β -diaminopropionsäure.

Die in Schema 36 gezeigte Synthesestrategie für α -Alkylserine wurde auch auf die asymmetrische Synthese von α -Alkylcysteinderivaten wie **55**^[51] und α -Alkyl- α,β -diaminopropionsäurederivaten wie **56**^[52] angewendet (Schema 37).

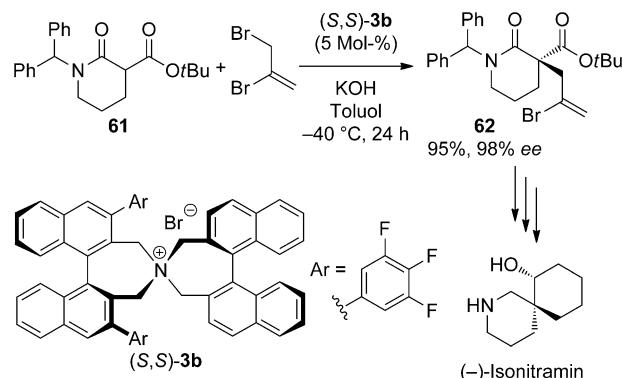
Des Weiteren synthetisierten Park et al. nach dieser Methode aus den Sechsringverbindungen **57** und **58** und dem Katalysator **2e** α -Alkylhomoserin- und α -Alkylhomocysteinderivate wie **59** und **60** (Schema 38).^[53]

2.1.3. Weitere Alkylierungen

Park et al. beschrieben die hoch enantioselektive Alkylierung des α -tert-Butoxycarbonyllactams **61** mit dem Kata-



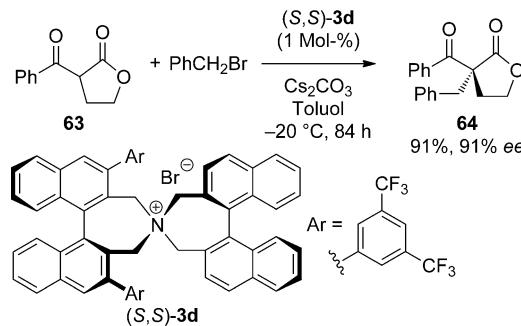
Schema 38. Asymmetrische Synthese eines α -Alkylhomoserins und eines α -Alkylhomocysteins.



Schema 39. Asymmetrische Alkylierung eines α -tert-Butoxycarbonyllactams.

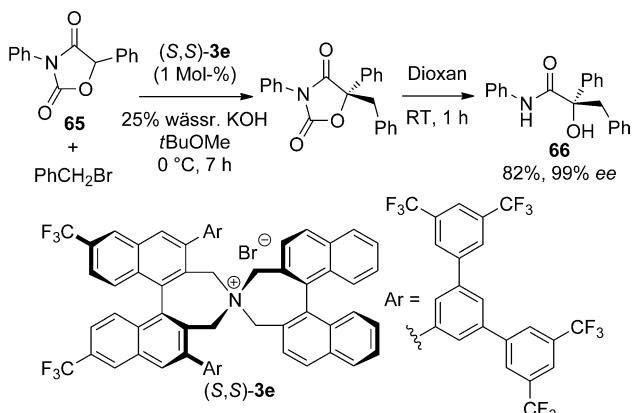
lysator (*S,S*)-**3b** zum Aufbau eines β -quartären chiralen Pyridinsystems. Mit dieser Methode gelang die enantioselektive Synthese von **62**, einer wichtigen Zwischenverbindung in der Totalsynthese von (*-*)-Isonitramin (Schema 39).^[54]

Das α -Acyl- γ -butyrolacton **63** reagierte in Gegenwart des Katalysators (*S,S*)-**3d** hoch enantioselektiv zum α -alkylierten Ketolacton **64**, das ein wertvoller chiraler Synthesebaustein in der organischen Synthese ist (Schema 40).^[55]



Schema 40. Asymmetrische Alkylierung eines α -Acyl- γ -butyrolactons.

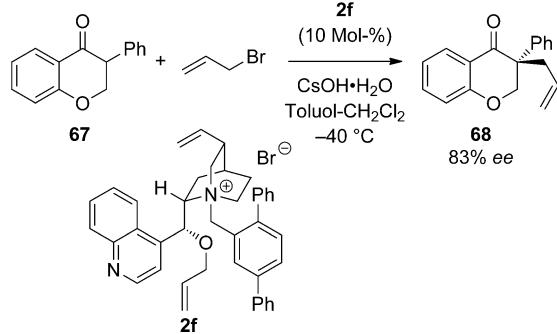
Wir berichteten über die durch (*S,S*)-**3e** katalysierte, hoch enantioselektive Alkylierung von 3,5-Diaryloxazolidin-2,4-dionen wie **65** unter milden Phasentransferbedingungen. Diese Methode machte eine Reihe von α -Hydroxy- β -arylcardsäurederivaten, z.B. **66**, leicht, in hohen Ausbeuten



Schema 41. Asymmetrische Synthese einer *tert*- α -Hydroxy- β -arylcarnoatsäure.

und mit guten Enantiomerenüberschüssen zugänglich (Schema 41).^[56]

Scheidt et al. haben die asymmetrische Alkylierung von Isoflavanon (**67**) mit dem von Cinchonidin abgeleiteten Katalysator **2f** beschrieben, die mit guter Enantioselektivität zu dem alkylierten Isoflavanon **68** mit quartärem Kohlenstoffzentrum führt (Schema 42).^[57]

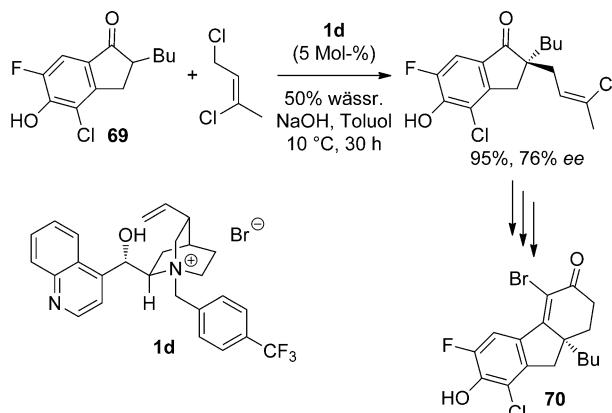


Schema 42. Asymmetrische Alkylierung von Isoflavanon.

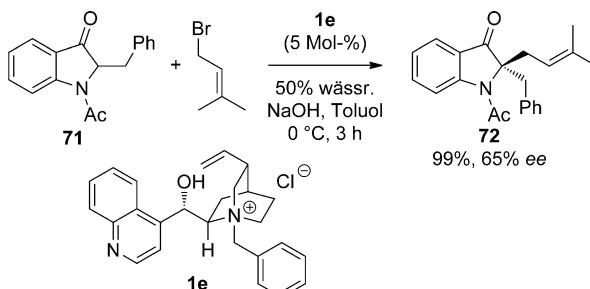
Einer Arbeitsgruppe bei Merck gelang eine effiziente asymmetrische Synthese des Östrogenrezeptor- β -Modulators **70** durch asymmetrische Alkylierung des Indanonderivats **69** mit dem Katalysator **1d** (Schema 43).^[58] Die achtstufige Synthese aus käuflichem 2-Fluoranol verlief mit 34% Ausbeute.

Kawasaki et al. berichteten über die asymmetrische Alkylierung des 2-substituierten Indolin-3-ons **71** mit dem Katalysator **1e**, bei der das 2,2-disubstituierte Indolin-3-on **72** mit mittlerer Enantioselektivität erhalten wurde (Schema 44).^[59]

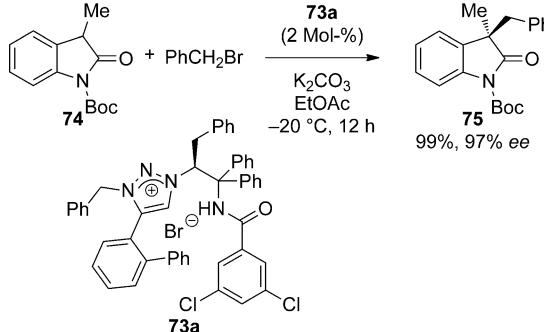
Das neue chirale 1,2,3-Triazoliumsalz **73a** wurde von Ooi et al. entwickelt und als Phasentransferkatalysator in der asymmetrischen Alkylierung von 3-substituierten Oxindolen wie **74** eingesetzt. Die Umsetzungen zu den Alkylierungsprodukten, z. B. **75**, verliefen hoch enantioselektiv, wobei die Amidgruppe des Katalysators **73a** für das Erreichen hoher Enantioselektivität ausschlaggebend war (Schema 45).^[60]



Schema 43. Asymmetrische Synthese des Östrogenrezeptor- β -Modulators **70**.



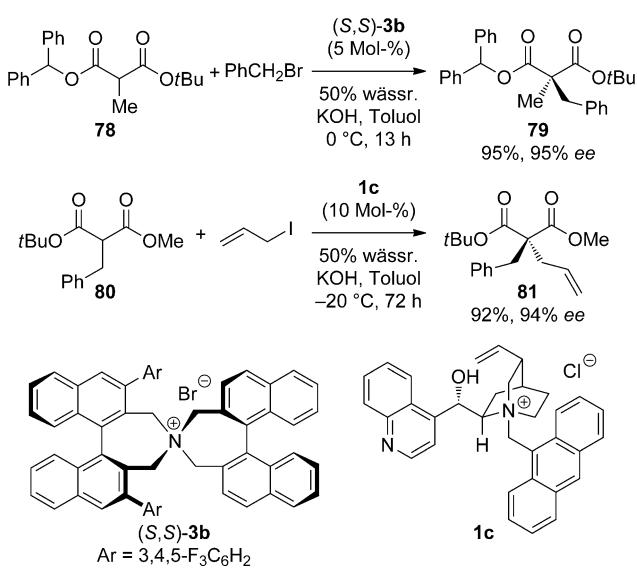
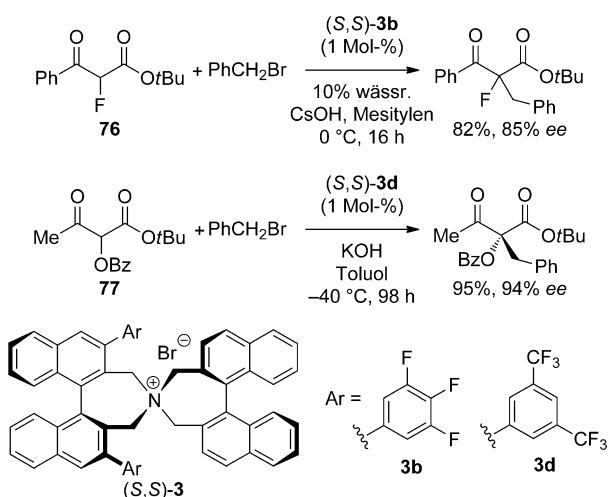
Schema 44. Asymmetrische Alkylierung eines 2-substituierten Indolin-3-ons.



Schema 45. Ein neuer chiraler 1,2,3-Triazoliumkatalysator.

Als komplementäre Methode zur asymmetrischen Fluorierung und Hydroxylierung von α -Alkyl- β -ketostenen konnte die hoch enantioselektive Alkylierung der α -Fluor- und α -Benzoyloxy- β -ketester **76**^[61] und **77**^[62] mit den N-spirochiralen Ammoniumsalzen (*S,S*)-**3b** und **3d** als Katalysatoren realisiert werden (Schema 46).

Park und Itoh berichteten unabhängig voneinander über die asymmetrische Alkylierung α -substituierter Malonsäureester, die auf der Unterscheidung von zwei verschiedenen Estergruppen beruhte (Schema 47). Park erhielt durch Umsetzung des Malonsäureesters **78** mit dem Binaphthyl-modifizierten Katalysator (*S,S*)-**3b** das α,α -Dialkylmalonat **79** mit hoher Enantioselektivität.^[63] Itoh setzte hingegen den Ma-

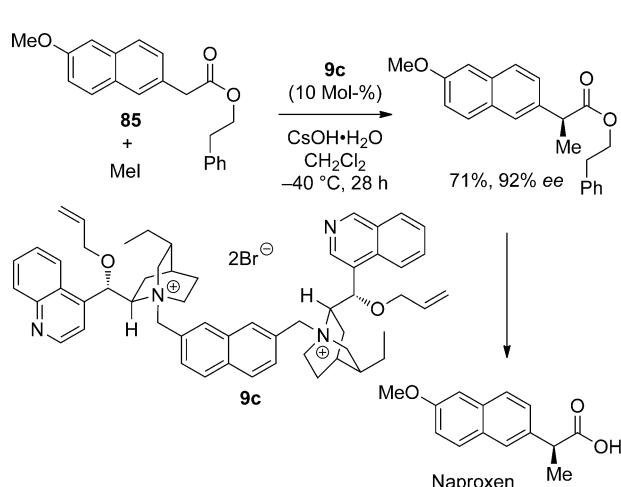
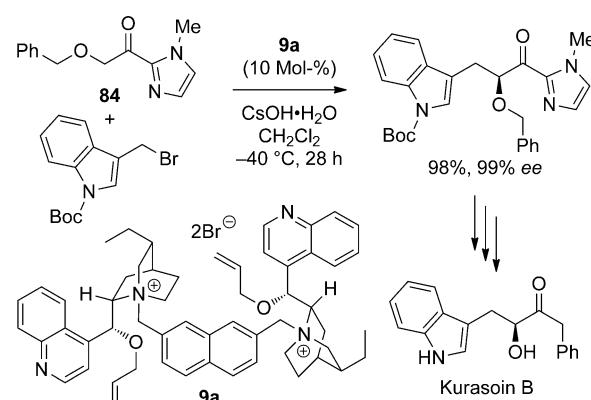
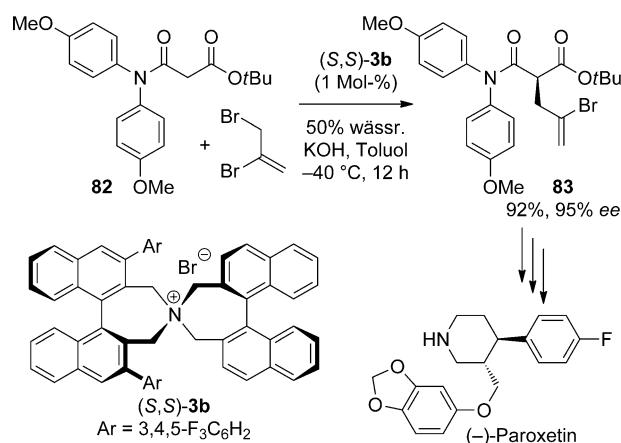


Ionsäureester **80** mit dem von Cinchonin abgeleiteten Katalysator **1c** zum Alkylierungsprodukt **81** um.^[64]

Weiterhin beschrieben Park et al. die hoch enantioselektive Monoalkylierung eines Malonamidesters am Beispiel des Substrats **82**. Mit dieser Methode konnte die wichtige Zwischenverbindung **83** in der Synthese von (-)-Paroxetin enantioselektiv hergestellt werden (Schema 48).^[65]

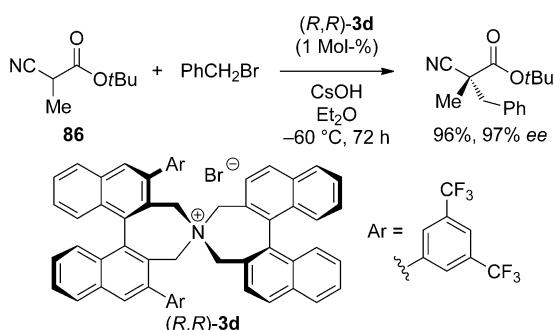
Die von Andrus et al. beschriebene Alkylierung des 2-Acylimidazols **84** mit dem dimeren Dihydrocinchonidinium-Katalysator **9a** verlief ebenfalls mit hoher Enantioselektivität. Diese Methode wurde in der enantioselektiven Synthese von Kurasoin B genutzt (Schema 49).^[66]

Außerdem berichteten Andrus et al. über die enantioselektive Alkylierung von Arylacetaten wie **85**, die in der effizienten Synthese von Naproxen Anwendung fand (Schema 50).^[67]

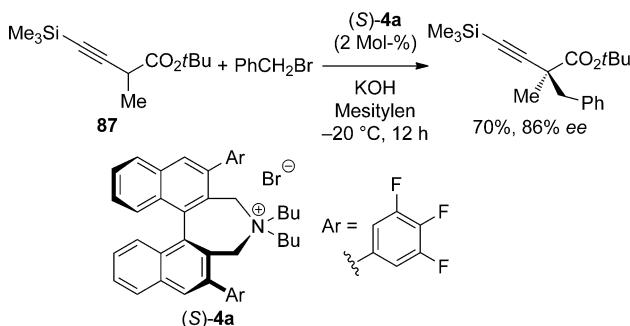


Eine Arbeit von Itoh et al. beschreibt die hoch enantioselektive Alkylierung von Cyanacetaten wie **86** in Gegenwart des N-spirochiralen Ammoniumsalzes **(S,S)-3d** (Schema 51).^[68]

Wie wir zeigen konnten, lassen sich α -Alkyl- α -alkinylester, z. B. **87**, unter Phasentransferbedingungen hoch enantioselektiv alkylieren, wobei α -chirale Alkine mit einem quar-



Schema 51. Asymmetrische Alkylierung eines Cyanacetats.



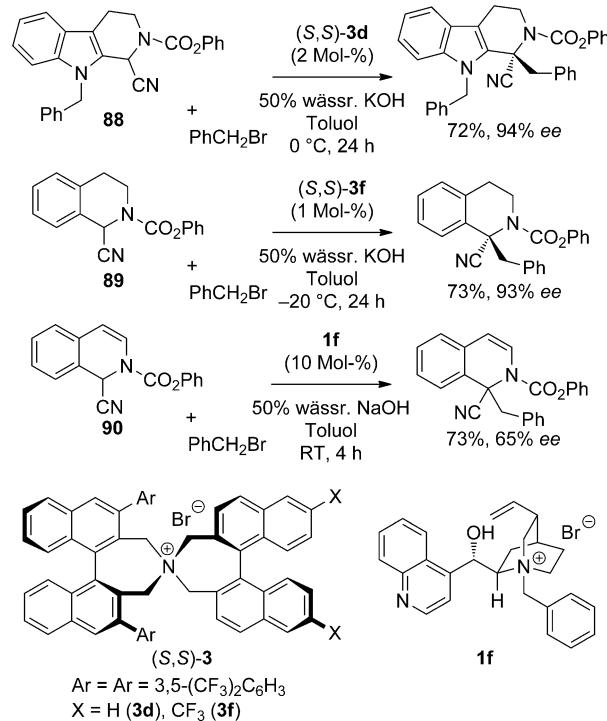
Schema 52. Asymmetrische Alkylierung eines α -Alkyl- α -alkinylesters.

tären reinen Kohlenstoffzentrum erhalten werden. Die eingehende Untersuchung dieser Reaktion ergab, dass vor der Alkylierung ein Allenylester gebildet wird (Schema 52).^[69]

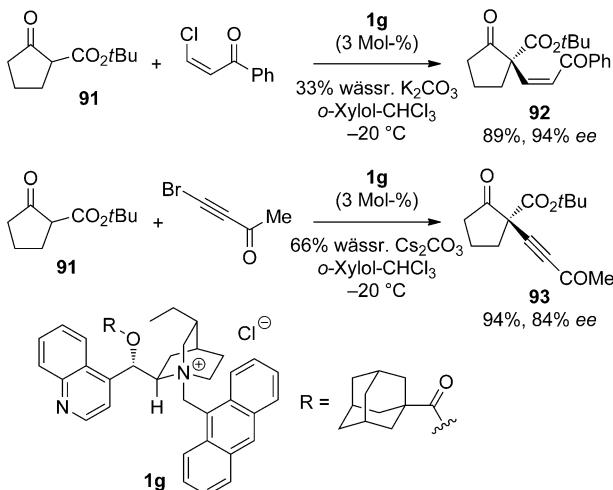
Die effiziente katalytische asymmetrische Synthese 1,1-disubstituierter Tetrahydro-β-carboline gelang durch asymmetrische Alkylierung des 1-Cyantetrahydro-β-carbolins **88** mit dem Binaphthyl-modifizierten N-spirochiralen Phasentransferkatalysator (*S,S*)-**3d**.^[70] Die Reaktion ist ein nützliches Beispiel für die bisher schwierigen hoch enantioselektiven Alkylierungen am α -Kohlenstoffatom der Cyanogruppe unter Phasentransferbedingungen. Sie wurde auch auf die Alkylierung des 1-Cyantetrahydroisochinolins **89** angewendet, die mit hoher Enantioselektivität zu 1,1-disubstituierten Tetrahydroisochinolinen führte.^[71] Weiterhin berichteten Rozwadowska et al. über die asymmetrische Alkylierung des Dihydroisochinolins **90** mit einem von Cinchonin abgeleiteten Katalysator (Schema 53).^[72]

2.1.4. Alkenylierung und Alkinylierung

Jørgensen et al. beschrieben die asymmetrische Alkenylierung von β-Ketoestern wie **91** mit dem von Dihydrocinchonin abgeleiteten Phasentransferkatalysator **1g**, der eine 1-Adamantoylgruppe enthält. Als Vinylquellen dienten aktivierte β-Halogenalkene, die an der Substitutionsreaktion über eine Additions-Eliminierungssequenz mitwirken. Auf diese Weise konnte mit einem (*Z*)-Vinylhalogenid eine Z-konfigurierte Doppelbindung in das Produkt **92** eingeführt werden (Schema 54).^[73] Mit der gleichen Methode gelang auch die asymmetrische Alkinylierung von β-Ketoestern, die das Alkinylierungsprodukt **93** lieferte.^[74]



Schema 53. Asymmetrische Synthese von 1,1-disubstituierten Tetrahydro-β-carolin- und Isochinolinderivaten.

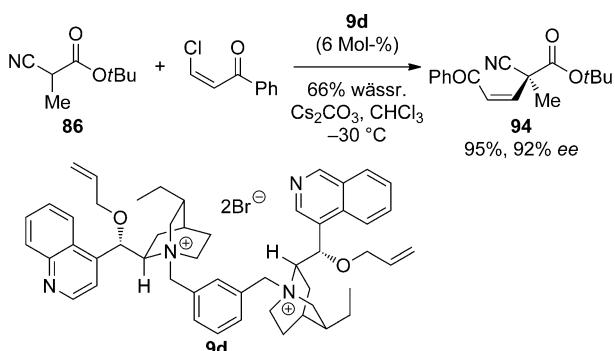
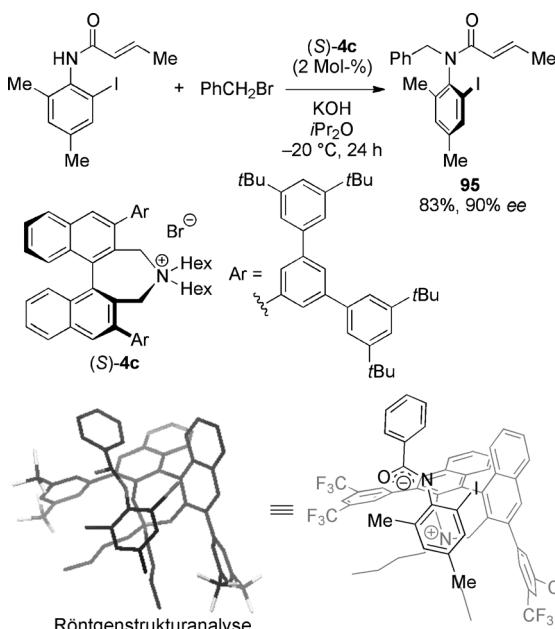


Schema 54. Asymmetrische Alkenylierung und Alkinylierung eines β-Ketoesters.

Des Weiteren berichteten Jørgensen et al. über die asymmetrische Alkenylierung von Cyanacetaten, z. B. **86**, mit dem dimeren Katalysator **9d**, die mit hoher Ausbeute und Enantioselektivität zu **94** führte (Schema 55).^[75]

2.2. Bildung von C-N-Bindungen

Die asymmetrische Synthese axial-chiraler *o*-Iodanolide wie **95**, die als chirale Synthesebausteine von Nutzen sind, gelang durch *N*-Alkylierung unter Phasentransferkatalyse mit

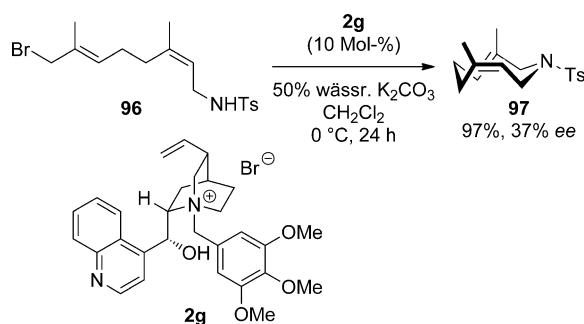
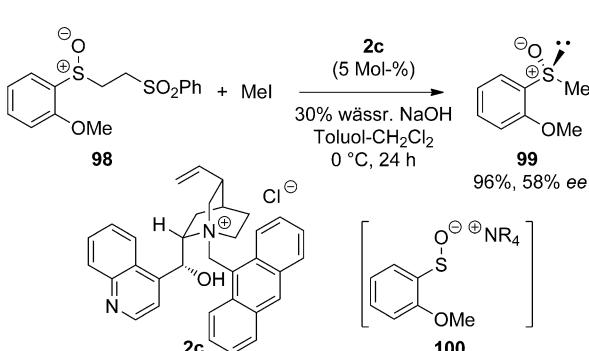
**Scheme 55.** Asymmetrische Alkenylierung eines Cyanacetats.**Scheme 56.** Katalytische asymmetrische Synthese eines axial-chiralen *o*-iodanilids und Kristallstrukturanalyse des Ammoniumanilids.

dem chiralen quartären Ammoniumsalz (*S*)-**4c** (Schema 56).^[76] Die Struktur des Übergangszustands der Reaktion wird anhand der Kristallstrukturanalyse des Ammoniumanilids diskutiert.

Tomooka et al. untersuchten die enantioselektive Synthese des planar-chiralen Stickstoffheterocyclus **97** mit dem von Cinchonidin abgeleiteten chiralen Phasentransferkatalysator **2g** (Schema 57).^[77] Die intramolekulare seitenselektive Cyclisierung lieferte **97** mit mittlerer Enantioselektivität.

2.3. Bildung von C-S-Bindungen

Perrio et al. berichteten über einen konzeptionell neuen Zugang zu chiralen Sulfoxiden durch asymmetrische Phasentransferalkylierung mit dem Katalysator **2c**. Beispielsweise wurde *o*-Anisylmethylsulfoxid (**99**) durch asymmetrische Methylierung von **98** über die Zwischenstufe **100** mit mittlerer Enantioselektivität erhalten (Schema 58).^[78]

**Scheme 57.** Katalytische asymmetrische Synthese einer planar-chiralen Organostickstoffverbindung.**Scheme 58.** Asymmetrische Synthese eines chiralen Sulfoxids.

3. Konjugierte Addition

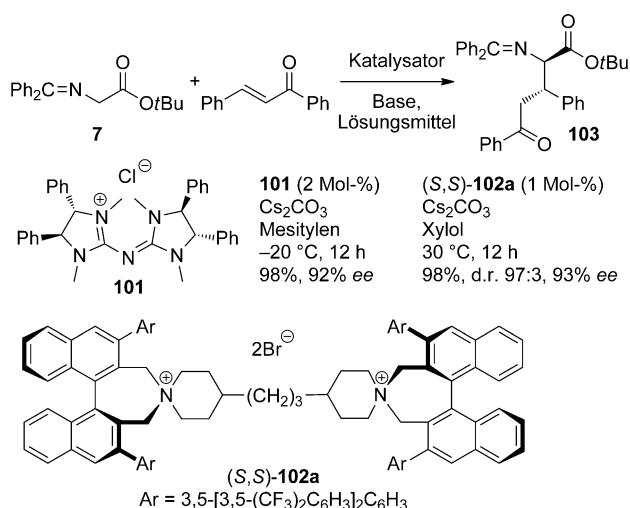
3.1. Bildung von C-C-Bindungen

3.1.1. Asymmetrische Synthese von α -Aminosäurederivaten

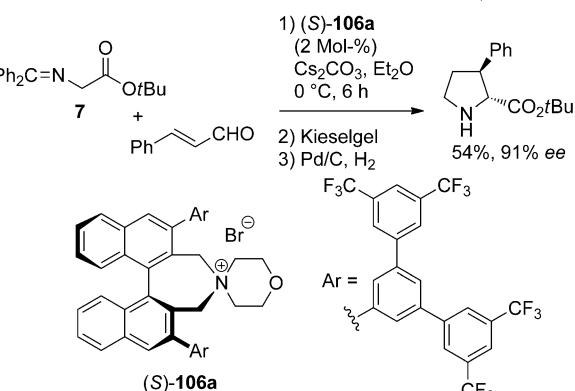
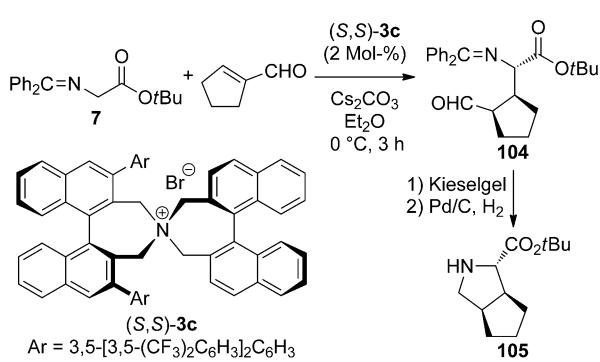
Durch enantioselektive konjugierte Addition von Glycinderivaten unter chiraler Phasentransferkatalyse wurden verschiedene funktionalisierte α -Alkyl- α -aminosäuren synthetisiert.

Tan et al. entwickelten den neuen chiralen Pentanidium-katalysator **101** und verwendeten ihn erfolgreich in der enantioselektiven konjugierten Addition von Glycinbenzophenonimin-*tert*-butylester (**7**) an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen (Schema 59).^[79] Diese effiziente Reaktion ergab das Produkt **103** als einziges Diastereomer mit hoher Enantioselektivität. Auch Ma et al. gelang mit dem neu entwickelten Binaphthyl-modifizierten Bisammoniumsalz **102a** in der gleichen Reaktion eine hoch enantioselektive konjugierte Addition (Schema 59).^[80]

Die effiziente asymmetrische Synthese der bicyclischen Aminosäure **105**, die eine Kernstruktur des Hepatitis-C-Virus-Protease-Inhibitors Telaprevir ist, gelang durch phasentransferkatalysierte stereoselektive konjugierte Addition von **7** an Cyclopent-1-enkarbaldehyd (Schema 60).^[81a] Durch Hydrolyse des Addukts **104** und nachfolgende intramolekulare Iminbildung wurde eine Vorstufe erhalten, deren katalytische Hydrierung die gewünschte bicyclische Aminosäure **105** lieferte. Diese Methode lässt sich auch auf die asymmetrische Synthese 3-substituierter Proline anwenden.^[81b]



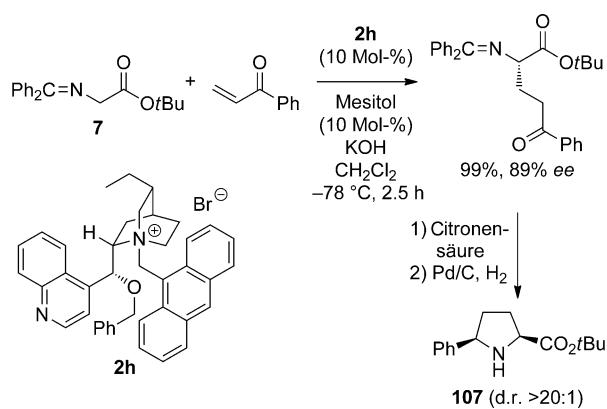
Schema 59. Enantioselektive konjugierte Addition von Glycinbenzophenonimin-tert-butylester an eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung.



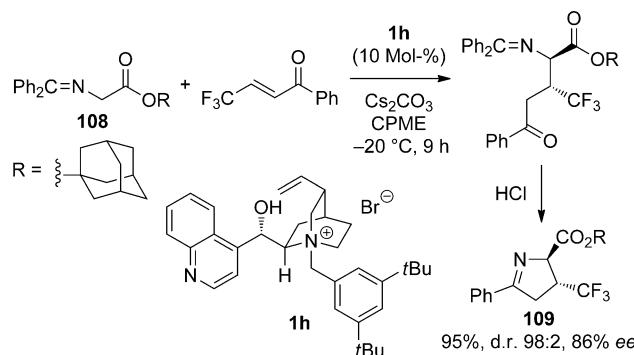
Schema 60. Effiziente asymmetrische Synthese cyclischer Aminosäuren.

Lygo et al. beschrieben für die enantioselektive Synthese von *cis*-5-substituierten Prolinestern, z.B. **107**, eine hoch stereoselektive dreistufige Sequenz aus asymmetrischer konjugierter Addition von **7** an ein Vinylketon mit dem Katalysator **2h**, anschließendem säurekatalysierten Iminaustausch und katalytischer Hydrierung (Schema 61).^[82]

Die gleiche Strategie nutzten Shibata et al. für die asymmetrische Synthese von β -Trifluormethylpyrrolincarboxylaten



Schema 61. Asymmetrische Synthese eines *cis*-5-substituierten Prolin.

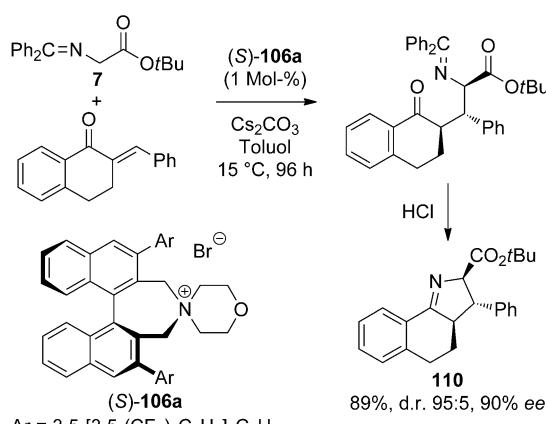


Schema 62. Asymmetrische Synthese eines β -Trifluormethylpyrrolincarboxylats.

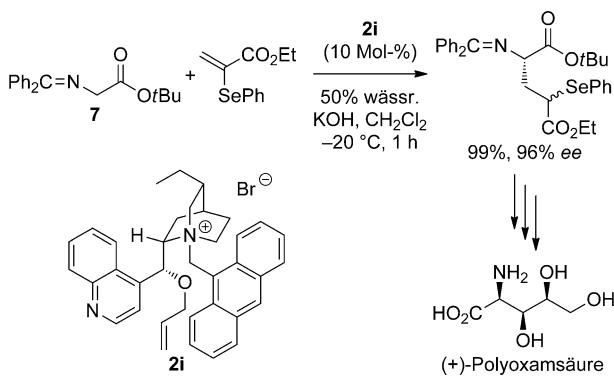
ten wie **109**. Durch Verwendung des raumfüllenden Adamantylglycinats **108** und des Katalysators **1h** wurde das Produkt mit hoher Stereoselektivität erhalten (Schema 62).^[83]

Auch die asymmetrische Synthese tricyclischer Verbindungen wie **110** mit drei benachbarte Chiralitätszentren erfolgte nach dieser Methode. Der chirale Phasentransferkatalysator **(S)-106a** lieferte das gewünschte Produkt mit hoher Stereoselektivität (Schema 63).^[84]

Park et al. beschrieben eine effiziente enantioselektive Synthese von (+)-Polyoxamsäure durch konjugierte Addition

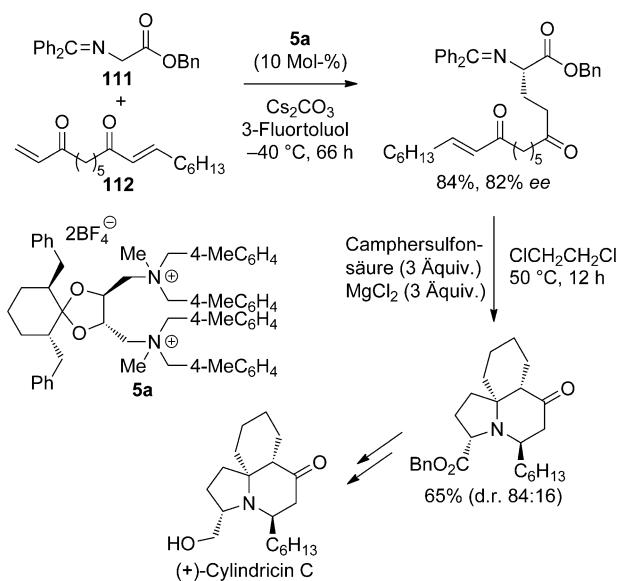


Schema 63. Asymmetrische Synthese einer tricyclischen Verbindung.

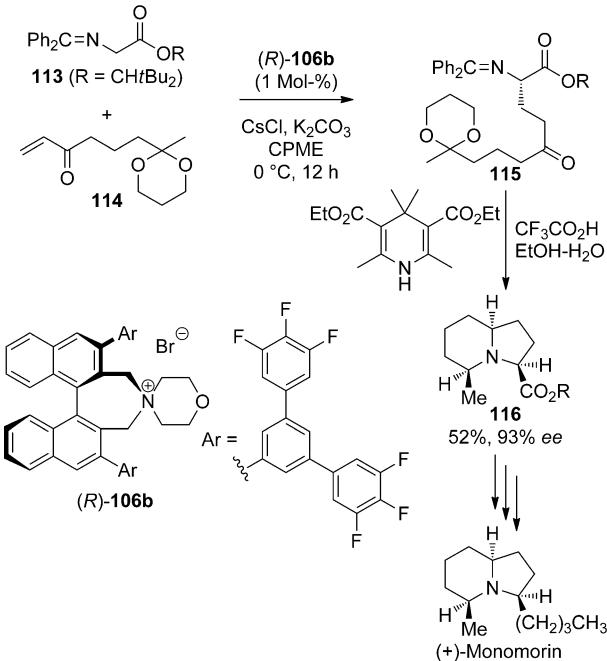
**Scheme 64.** Enantioselective Synthese von (+)-Polyoxamsäure.

von **7** mit dem Phasentransferkatalysator **2i**. Die siebenstufige Synthese von (+)-Polyoxamsäure verlief mit 46% Gesamtausbeute (Schema 64).^[85]

Shibasaki et al. gelang die kurze Totalsynthese von (+)-Cylindricin C durch asymmetrische konjugierte Addition des Glycinesters **111** mit dem von Weinsäure abgeleiteten Bisammoniumsalz **5a** als Phasentransferkatalysator. Der Michael-Akzeptor **112** war so geplant, dass er die für die nachfolgende säurekatalysierte Tandemcyclisierung benötigten funktionellen Gruppen bereits enthält (Schema 65).^[86]

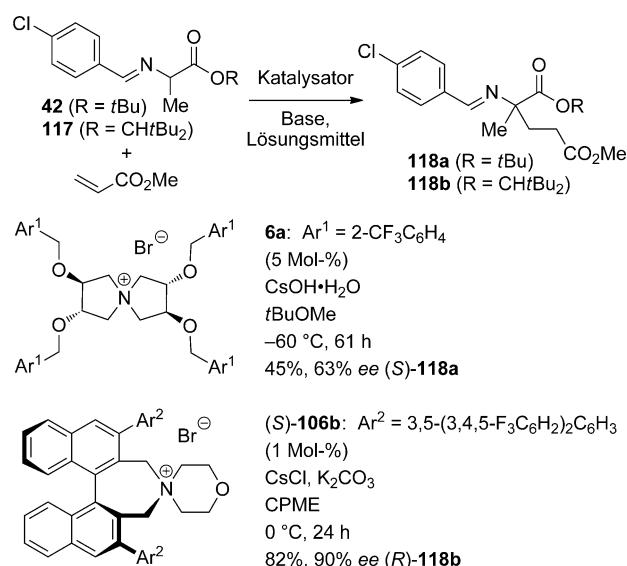
**Scheme 65.** Kurze Synthese von (+)-Cylindricin C.

Wir berichteten über die effiziente asymmetrische Synthese von Verbindungen mit Pyrrolidin-, Hexahydropyrrolizin- und Octahydropyrrolizinstrukturen durch asymmetrische konjugierte Addition von Glycinestern. So reagierte der Glycinester **113** mit dem α,β -Enon **114** in Gegenwart des Phasentransferkatalysators (*R*)-**106b** zu dem entsprechenden konjugierten Addukt **115**, das in einer Eintopfreaktion mit dem Hantzsch-Ester und Trifluoressigsäure in wässrigem Ethanol unter intramolekularer reduktiver Aminierung, anschließender Hydrolyse des Acetals und reduktiver Aminie-

**Scheme 66.** Effiziente enantioselektive Synthese von (+)-Monomorin.

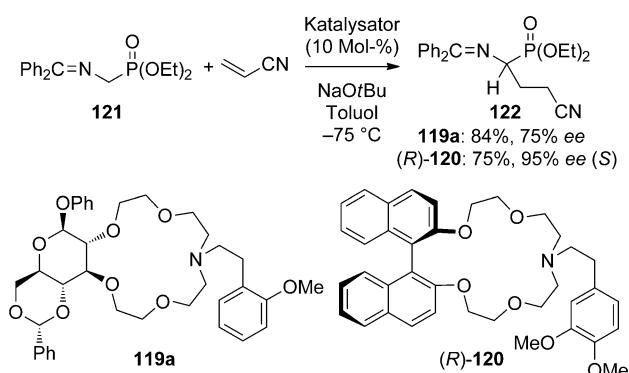
rung das Octahydropyrrolizin **116** mit ausgezeichneter Enantioselektivität ergab. Dieses Produkt wurde in drei weiteren Schritten in (+)-Monomorin überführt (Schema 66).^[87]

Arai et al. und unsere Arbeitsgruppe haben unabhängig voneinander über die katalytische asymmetrische konjugierte Addition von Alaninderivaten an Methylacrylat berichtet (Schema 67). Arai untersuchte die Reaktion des Alanin-*tert*-butylesters **42** in Gegenwart des von Weinsäure abgeleiteten N-Spiro-Phasentransferkatalysators **6a**, die das zugehörige α,α -Dialkyl- α -aminosäurederivat **118a** mit mittlerer Enantioselektivität lieferte.^[88] Wir erhielten aus dem Alaninester

**Scheme 67.** Asymmetrische konjugierte Addition von Alaninderivaten.

117 mit dem Katalysator (*S*)-**106b** das Produkt **118b** mit hoher Enantioselektivität. Für die effiziente Durchführung dieser Reaktion war die Kombination der Basen K_2CO_3 sowie CsCl in katalytischer Menge essentiell.^[89]

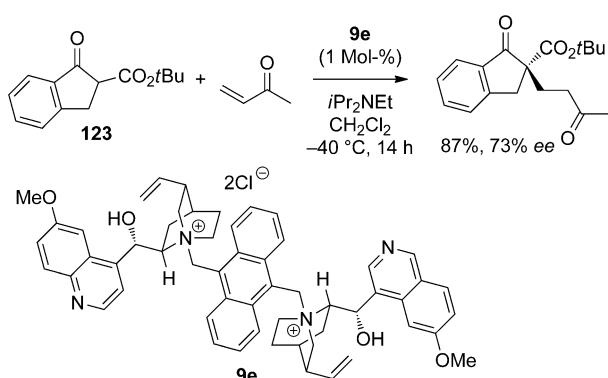
Jászay et al. untersuchten die asymmetrische konjugierte Addition des α -Aminophosphonatderivats **121** an Acrylnitril, die durch die chiralen Azakronenether **119a**^[90] und **120**^[91] in Gegenwart von Natrium-*tert*-butoxid katalysiert wurde. Der Binaphthyl-modifizierte Azakronenether **120** erwies sich als besonders wirksam und lieferte das Addukt **122** mit hoher Enantioselektivität (Schema 68).



Schema 68. Asymmetrische konjugierte Addition eines α -Aminophosphonats.

3.1.2. Weitere konjugierte Additionen

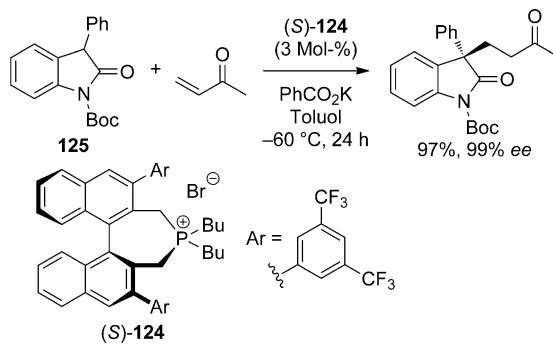
Nájera et al. berichteten über die asymmetrische konjugierte Addition des β -Ketoesters **123** an Methylvinylketon in Gegenwart des dimeren Katalysators **9e**. Bei dieser Reaktion wurde Diisopropylethylamin als Base verwendet (Schema 69).^[92]



Schema 69. Asymmetrische konjugierte Addition eines β -Ketoesters.

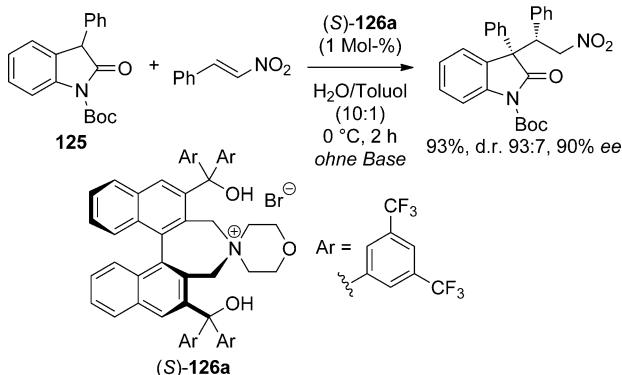
Im Gegensatz zu der breiten Verwendung von chiralen quartären Tetraalkylammoniumsalzen als Phasentransferkatalysatoren in der asymmetrischen Synthese galten chirale quartäre Tetraalkylphosphoniumsalze nicht als verlässliche Phasentransferkatalysatoren, weil sie unter basischen Bedingungen die entsprechenden Ylide bilden. Tatsächlich sind

katalytische asymmetrische Synthesen mit chiralen quartären Tetraalkylphosphoniumsalzen als Phasentransferkatalysatoren noch kaum untersucht. Wir konnten eine sehr effiziente konjugierte Addition des 3-Phenoxyindols **125** an Methylvinylketon entwickeln, die in Gegenwart des chiralen Phosphoniumsalzes (*S*)-**124** und mit Kaliumbenzoat als relativ milder Base unter Phasentransferbedingungen mit außerordentlich hoher Enantioselektivität verläuft (Schema 70).^[93]



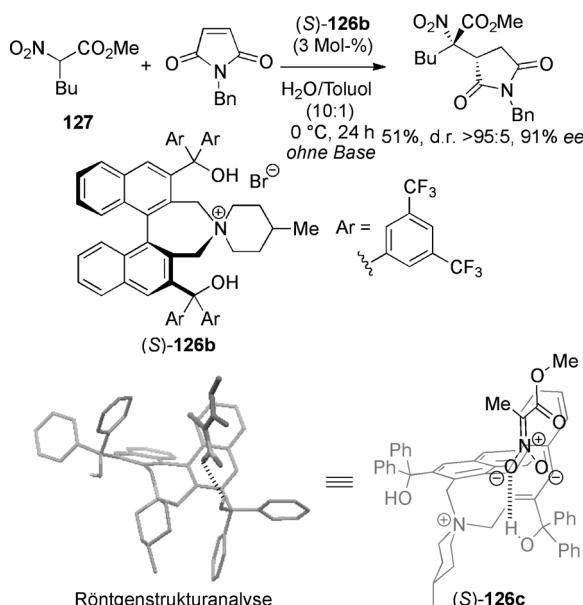
Schema 70. Ein chirales Tetraalkylphosphoniumsalz als Phasentransferkatalysator für die asymmetrische konjugierte Addition eines 3-Phenoxyindols.

Die Verwendung quartärer Ammoniumsalze als Phasentransferkatalysatoren erfordert zwar nach allgemeiner Ansicht die Zugabe einer Base, wir entdeckten aber, dass die konjugierte Addition des 3-Phenoxyindols **125** an β -Nitrostyrol auch ohne Basenzusatz in Gegenwart des chiralen difunktionellen Ammoniumbromids (*S*)-**126a** in stark wasserhaltigem Lösungsmittel unter neutralen Bedingungen glatt und mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität abließ (Schema 71).^[94]



Schema 71. Asymmetrische konjugierte Addition eines 3-Phenoxyindols unter neutralen Phasentransferbedingungen.

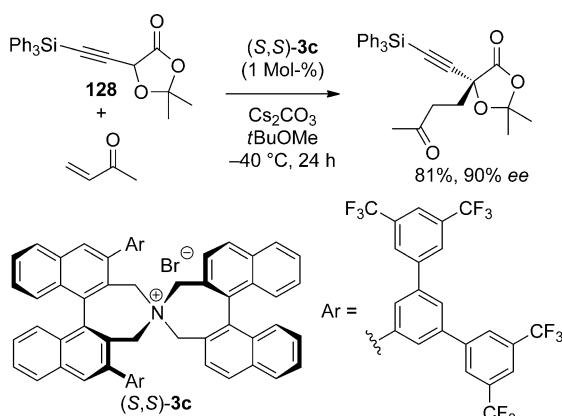
Das interessante basenfreie neutrale Phasentransfersystem konnte auf die hoch stereoselektive konjugierte Addition α -substituierter Nitroacetate wie **127** an Maleinimide in Gegenwart des chiralen difunktionellen Ammoniumbromids (*S*)-**126b** angewendet werden (Schema 72).^[95] Die Reaktion läuft unter normalen Phasentransferbedingungen in wässriger



Scheme 72. Asymmetrische konjugierte Addition eines α -substituierten Nitroacetats unter neutralen Phasentransferbedingungen und röntgenographische Kristallstruktur von (S)-126c.

basischer Lösung, beispielsweise wässriger KOH, K_2CO_3 und $PhCO_2K$, sowie unter homogenen wasserfreien Reaktionsbedingungen nicht gut ab. Die hoch enantioselektive konjugierte Addition wird demnach nur erreicht, wenn die Reaktion basenfrei unter neutralen Phasentransferbedingungen durchgeführt wird. Im Zusammenhang mit dieser Untersuchung wollten wir anhand der kristallographischen Analyse des Ammoniumnitronats (S)-126c Einblicke in die Struktur der Zwischenstufe gewinnen (Schema 72). In der Kristallstruktur sind vor allem die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Hydroxygruppe in der Binaphthyleinheit und dem anionischen Sauerstoffatom der Nitrogruppe eindeutig zu erkennen.

Des Weiteren haben wir die hoch enantioselektive konjugierte Addition des 5-(Triphenylsilyl)ethinyl-1,3-dioxolan-4-ons 128 an Methylvinylketon mit dem Phasentransferkatalysator (S,S)-3c beschrieben (Schema 73).^[69b]



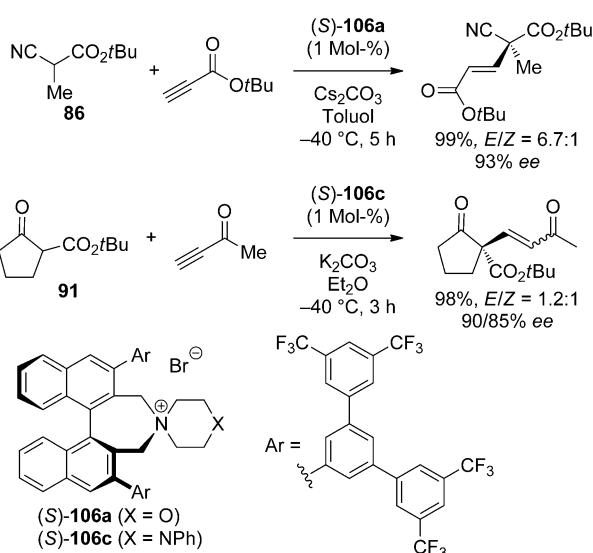
Scheme 73. Asymmetrische konjugierte Addition eines 5-(Triphenylsilyl)ethinyl-1,3-dioxolan-4-ons.

Auch die asymmetrische konjugierte Addition des 1-Cyantetrahydroisoquinolins 89 an Vinylsulfon mit dem Katalysator (S,S)-3c, bei der das entsprechende 1,1-disubstituierte Tetrahydroisoquinolin entsteht, wurde von unserer Arbeitsgruppe entwickelt (Schema 74).^[71]



Scheme 74. Asymmetrische konjugierte Addition eines 1-Cyantetrahydroisoquinolins.

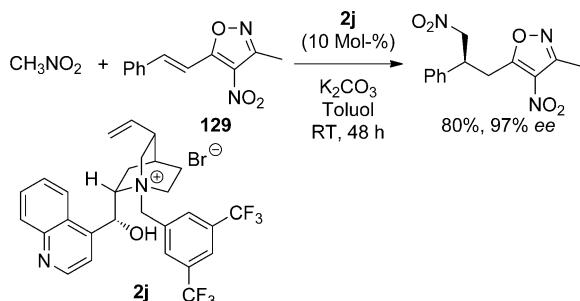
Die asymmetrische konjugierte Addition α -substituierter Cyanacetate an Alkinester unter Phasentransferbedingungen ist eine Herausforderung, weil die Stereochemie des Produkts schwer zu steuern ist. Wir haben hoch enantioselektive konjugierte Additionen von α -Alkyl- α -cyanacetaten, z. B. 86, an Alkinester mit dem Katalysator (S)-106a entwickelt (Schema 75).^[96] Bei dieser asymmetrischen Umsetzung wird



Scheme 75. Asymmetrische konjugierte Addition an einen Alkinester und ein Alkinketon.

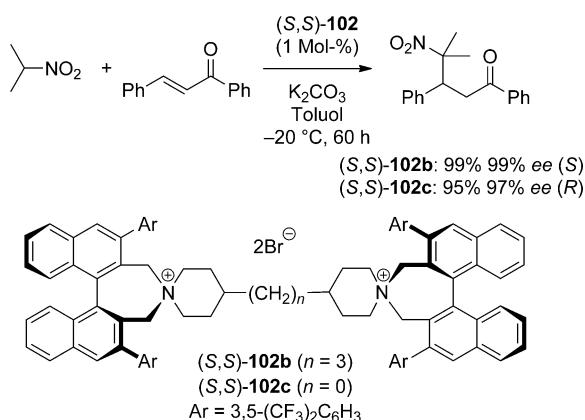
ein quartäres reines Kohlenstoffzentrum mit hoher Enantiomerenreinheit aufgebaut. Die Reaktion wurde auch auf die durch (S)-106c katalysierte enantioselektive konjugierte Addition von β -Ketoestern wie 91 an Alkinketone angewendet (Schema 75).^[97]

4-Nitro-5-styrylisoxazole, z. B. 129, wurden als maskierte α,β -ungesättigte Carbonsäuren in der asymmetrischen konjugierten Addition von Nitroalkanen eingesetzt. Die 4-Nitroisoxazoleinheit aktiviert das konjugierte Alken und wirkt als latente Carboxylatgruppe. Die Umsetzung mit dem von Cinchonidin abgeleiteten Katalysator 2j verlief bei Raumtemperatur mit hoher Enantioselektivität (Schema 76).^[98]



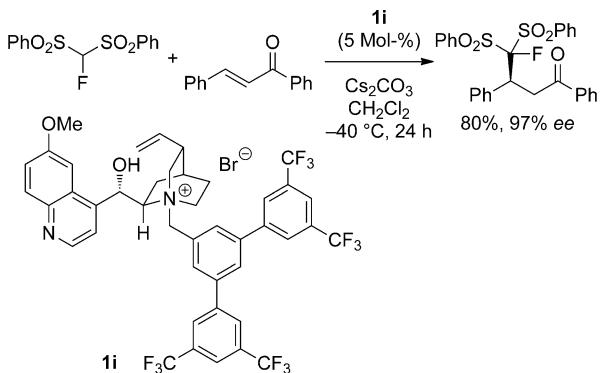
Schema 76. Asymmetrische konjugierte Addition an ein 4-Nitro-5-styrylisoxazol.

Bei Verwendung der quartären N-Spiroammoniumsalze (*S,S*)-**102b** und (*S,S*)-**102c**, deren Alkylketten unterschiedlich lang sind, als Phasentransferkatalysatoren in der konjugierten Addition von 2-Nitropropan an Chalcon trat eine interessante Umkehr der Enantioselektivität auf (Schema 77).^[99]



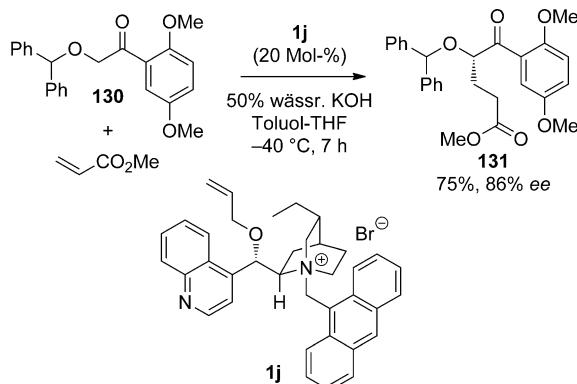
Schema 77. Umkehr der Enantioselektivität durch Anpassung der konformativen Beweglichkeit des Katalysators.

Shibata et al. berichteten über die hoch enantioselektive konjugierte Addition von 1-Fluorbis(phenylsulfonyl)methan als das Syntheseäquivalent einer Monofluormethidspezies an Chalcon, die durch das Chinidinderivat **1i** mit sterisch anspruchsvollem Substituenten katalysiert wird (Schema 78).^[100]



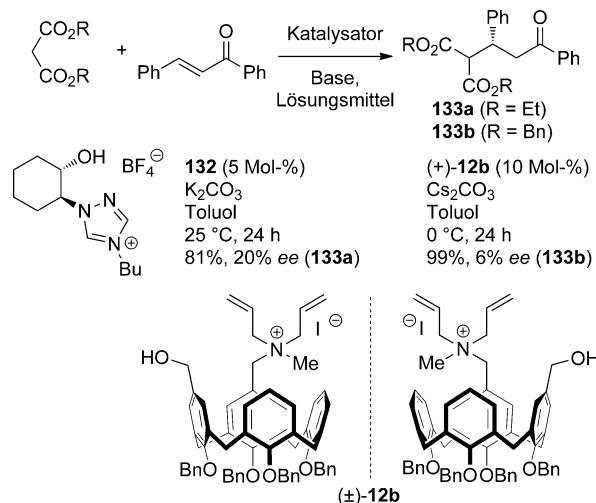
Schema 78. Asymmetrische konjugierte Addition von 1-Fluorbis(phenylsulfonyl)methan an Chalcon.

Andrus und Ye beschrieben die phasentransferkatalysierte asymmetrische konjugierte Addition mit dem Substrat Diphenylmethoxy-2,5-dimethoxyacetophenon (**130**). Die Umsetzung mit dem Katalysator **1j** lieferte das Addukt **131** mit guter Enantioselektivität (Schema 79).^[101]



Schema 79. Asymmetrische konjugierte Addition von Diphenylmethoxy-2,5-dimethoxyacetophenon.

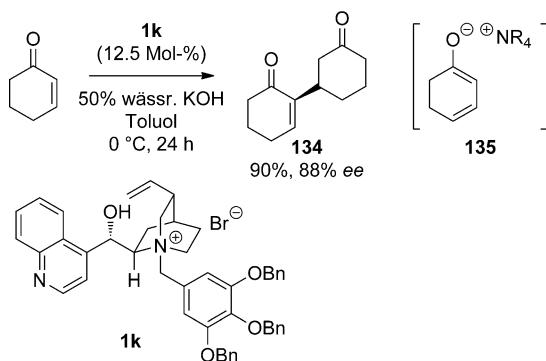
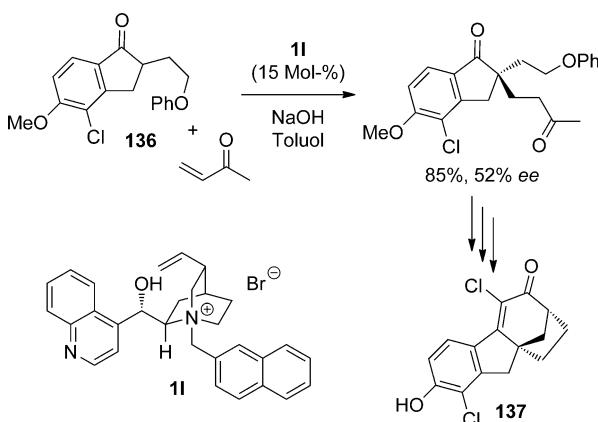
Die Verwendung der neuartigen chiralen Phasentransferkatalysatoren **132**^[102] und **12b**^[103] in der asymmetrischen konjugierten Addition von Malonaten an Chalcon lieferte die Produkte **133** mit niedrigen Enantioselektivitäten (Schema 80).



Schema 80. Neuartige chirale Phasentransferkatalysatoren für die asymmetrische konjugierte Addition.

Bella et al. berichteten über die asymmetrische Dimerisierung von Cyclohexenon mit dem von Cinchonin abgeleiteten Katalysator **1k**. Die Reaktion zum Dimerisierungsprodukt **134** über die Zwischenstufe **135** verlief mit guter Enantioselektivität (Schema 81).^[104]

Eine Arbeitsgruppe bei Merck beschrieb die technische asymmetrische Synthese des selektiven Östrogenrezeptor- β -Agonisten **137** durch konjugierte Addition des Indanonderivats **136** in Gegenwart des Katalysators **11** (Schema 82).^[105]

**Scheme 81.** Asymmetrische Dimerisierung von Cyclohexenon.**Scheme 82.** Zweckmäßige asymmetrische Synthese des selektiven Östrogenrezeptor-β-Agonisten **137**.

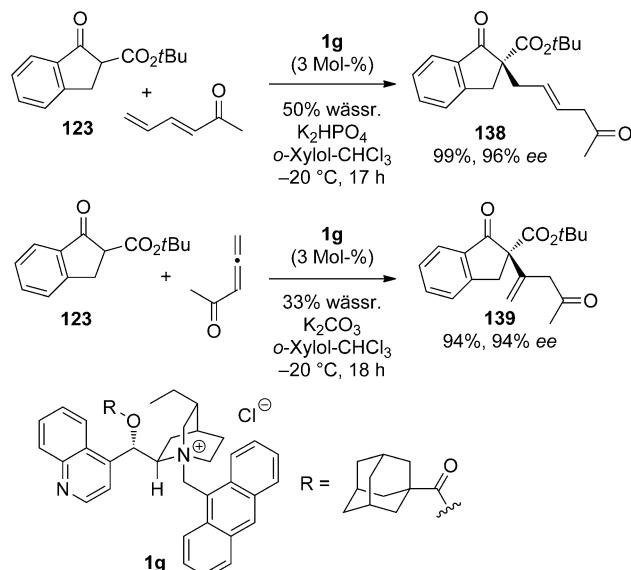
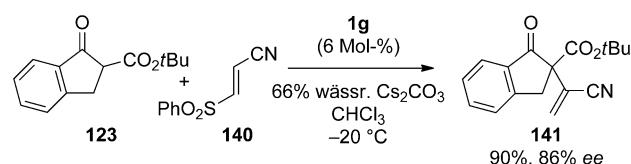
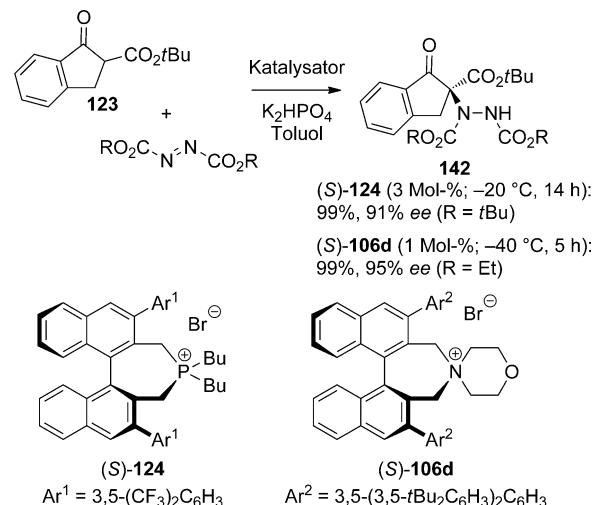
Die Schwierigkeit hierbei war die Maßstabsvergrößerung der asymmetrischen Phasentransferreaktion auf 44 Mol (14 kg).

Die asymmetrische 1,6-Addition von β-Ketoestern wie **123** an Diene mit elektronenziehendem Substituenten haben Jørgensen et al. beschrieben. Die Umsetzung mit dem Katalysator **1g** lieferte das 1,6-Addukt **138** mit hoher Enantioselektivität (Schema 83).^[106] In einer anderen Arbeit wurde über die hoch enantioselektive konjugierte Addition von β-Ketoestern an elektronenarme Allene zu Addukten wie **139** berichtet (Schema 83).^[107]

Weiterhin beschrieben Jørgensen et al. die asymmetrische konjugierte Addition des β-Ketoesters **123** an die Verbindung **140**, die ein Sulfon als Abgangsgruppe trägt. Die Umsetzung mit dem Katalysator **1g** führte unter Addition und anschließender Eliminierung des Sulfons zum Produkt **141** (Schema 84).^[108]

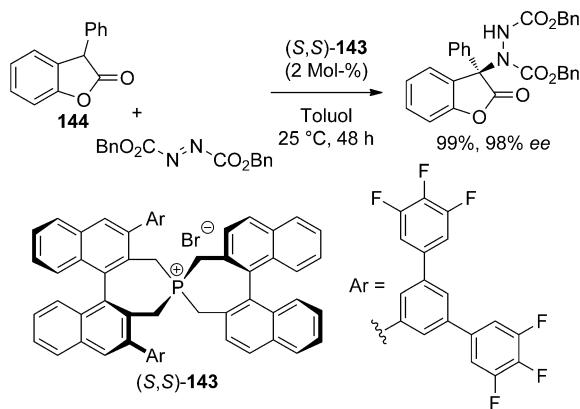
3.2. Bildung von C-N-Bindungen

Die durch quartäre Phosphonium- (**124**)^[109] oder Ammoniumsalze (**106d**)^[110] katalysierte Aminierung von β-Ketoestern wie **123** mit einem Azodicarboxylat als Elektrophil führte hoch enantioselektiv zu den Aminierungsprodukten **142** (Schema 85).^[111]

**Scheme 83.** Asymmetrische konjugierte Additionen eines β-Ketoesters an Dien- und Allencarbonylverbindungen.**Scheme 84.** Asymmetrische konjugierte Additions-Eliminierungs-Stra tegie.**Scheme 85.** Asymmetrische Aminierung eines β-Ketoesters.

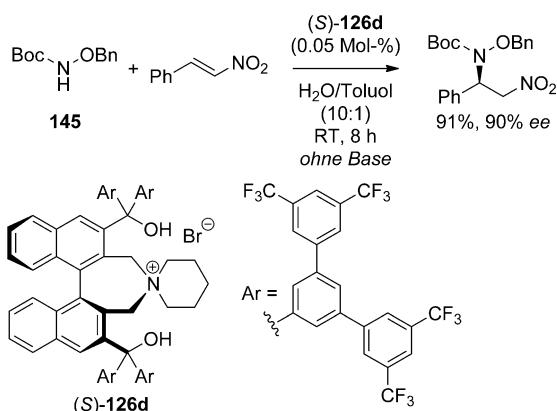
Ma et al. berichteten über die hoch enantioselektive Aminierung von Benzofuranen, z.B. **144**, die unter basenfreien homogenen Bedingungen durch das quartäre Phosphoniumsalz (*S,S*)-**143** katalysiert wurde (Schema 86).^[111]

Uns gelang die Entwicklung einer hoch effizienten katalytischen asymmetrischen Aminierung von Nitroalkenen unter neutralen Phasentransferbedingungen in Gegenwart des chiralen difunktionellen Tetraalkylammoniumbromids



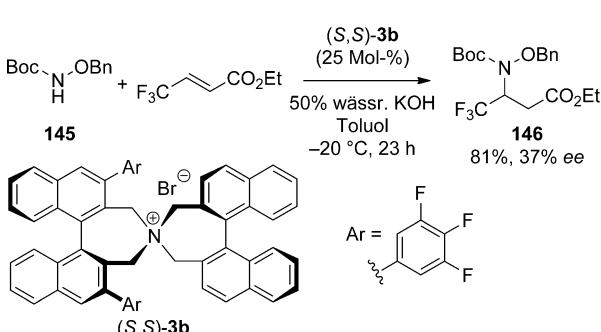
Schema 86. Asymmetrische Aminierung eines Benzofuranons.

(S)-126d in einem stark wasserhaltigen Solvens. Bei Zusatz von nur 0.05 Mol-% Katalysator verlief die Reaktion mit *tert*-Butylbenzyloxycarbamat (145) als Nucleophil mit hoher Ausbeute und Enantioselektivität (Schema 87).^[112]



Schema 87. Asymmetrische Aminierung eines Nitroalkens.

Gröger et al. beschrieben eine ähnliche asymmetrische Aminierung mit *tert*-Butylbenzyloxycarbamat (145) und dem Katalysator (S,S)-3b unter basischen Bedingungen, die das gewünschte Aminierungsprodukt 146 mit mittlerer Enantioselektivität lieferte (Schema 88).^[113]

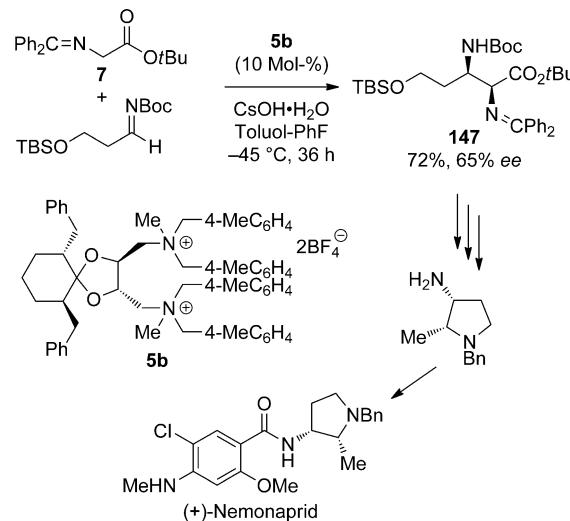


Schema 88. Asymmetrische konjugierte Aminierung.

4. Mannich-Reaktion

4.1. Bildung von C-C-Bindungen

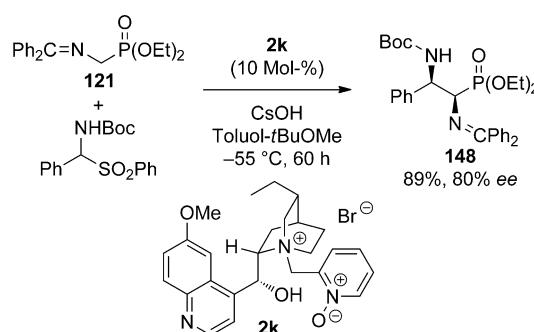
Shibasaki et al. untersuchten die asymmetrische Mannich-Reaktion von Glycinbenzophenonimin-*tert*-butylester (7) mit *N*-*tert*-Butoxycarbonyl(*N*-Boc)-iminen und dem von Weinsäure abgeleiteten Bisammoniumsalz 5b als Katalysator. Mit dieser Methode konnte die wichtige Zwischenverbindung 147 in der Synthese von (+)-Nemonaprid enantioselektiv hergestellt werden (Schema 89).^[86b]



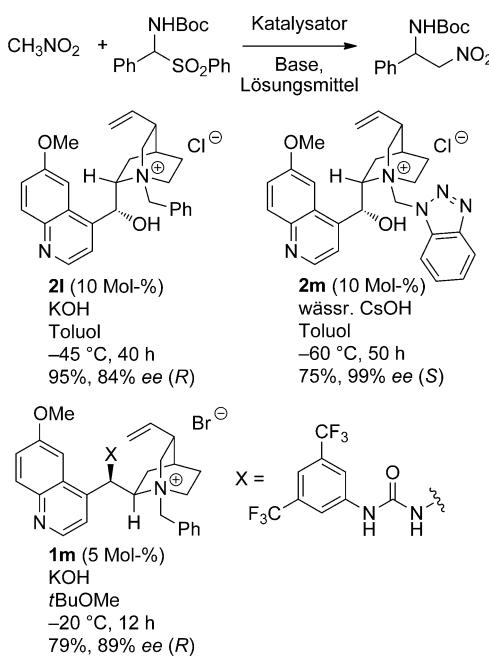
Schema 89. Asymmetrische Mannich-Reaktion von Glycinbenzophenonimin-*tert*-butylester.

Die asymmetrische Mannich-Reaktion des α -Aminophosphonatderivats 121 mit in situ aus α -Amidosulfonen erhaltenen *N*-Boc-Iminen haben Bernardi et al. beschrieben. Die Umsetzung mit dem Katalysator 2k lieferte α,β -Diaminophosphonsäurederivate wie 148 mit guten Enantioselektivitäten (Schema 90).^[114]

Bernardi^[115] und Palomo^[116] berichteten unabhängig voneinander über phasentransferkatalysierte Aza-Henry-Reaktionen aromatischer und aliphatischer Imine, die aus α -Amidosulfonen in situ als reaktive *N*-Carbamoylimine er-



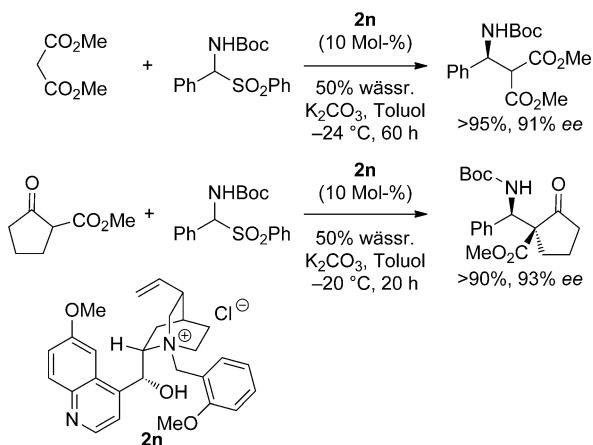
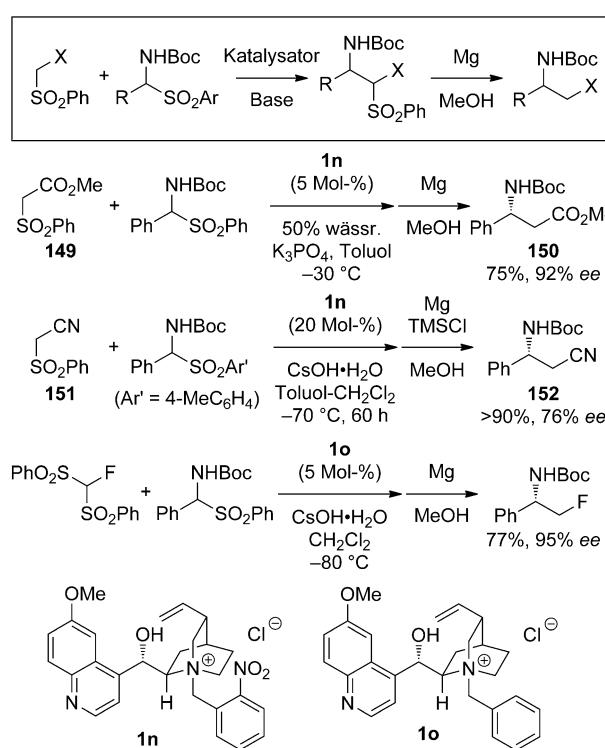
Schema 90. Asymmetrische Mannich-Reaktion eines α -Aminophosphonats.

**Schema 91.** Asymmetrische Aza-Henry-Reaktion.

halten wurden (Schema 91). Die ungeschützte Hydroxygruppe des *N*-Benzylchininiumchlorids **2l** war ausschlaggebend für den Erhalt hoher Enantioselektivitäten. Auf der Grundlage dieser Arbeiten wurden auch die von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteten Phasentransferkatalysatoren **2m**^[117] und **1m**^[118] in der Reaktion verwendet und ergaben die Produkte mit hohen Enantioselektivitäten (Schema 91).

Bernardi und Ricci et al. haben durch **2n** katalysierte hoch enantioselektive Mannich-Reaktionen von Malonaten und β -Ketoestern mit *in situ* hergestellten *N*-Boc-Iminen beschrieben (Schema 92).^[119]

Da die Sulfonylgruppe aufgrund ihrer stark elektronenziehenden Eigenschaft ein Carbanion an der α -Position stabilisieren kann, wurden α -substituierte Sulfone zur Bildung verschiedener nucleophiler Spezies eingesetzt. Zudem lässt

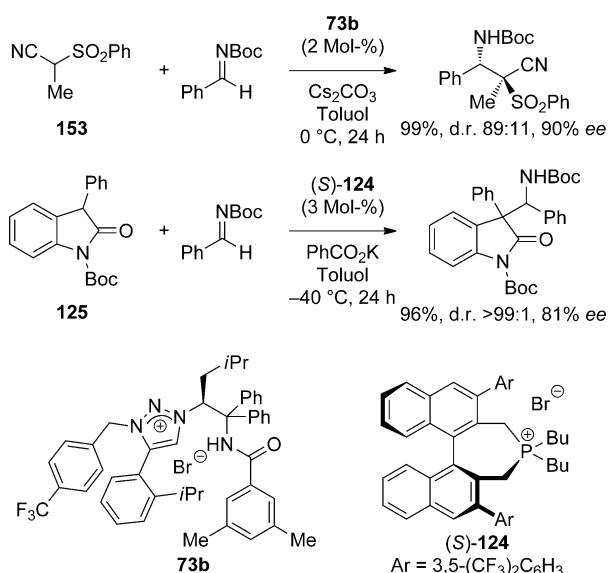
**Schema 92.** Asymmetrische Mannich-Reaktionen mit Malonsäure- und β -Ketoestern.**Schema 93.** Asymmetrische Mannich-Reaktionen mit α -substituierten Sulfonen.

sich die Sulfonylgruppe der durch nucleophile Addition mit α -substituierten Sulfonen erhaltenen Produkte leicht abspalten. Auf dieser Synthesestrategie beruht die von Bernardi und Ricci et al. entwickelte asymmetrische Mannich-Reaktion des Sulfonylacetats **149** zu β -Aminoestern (Schema 93).^[120] Beispielsweise führte die phasentransferkatalysierte Reaktion des Sulfonylacetats **149** mit dem *in situ* hergestellten *N*-Boc-Imin von Benzaldehyd und dem Katalysator **1n** zu dem entsprechenden Mannich-Produkt. Aus diesem Rohprodukt wurde anschließend durch Umsetzung mit Magnesiumpulver in Methanol der β -Aminoester **150** hoch enantioselektiv erhalten. Palomo et al. verwendeten das Sulfonylacetonitril **151** als Syntheseäquivalent von Acetonitril zur Herstellung von **152** (Schema 93).^[121] Die gleiche Synthesestrategie nutzten Shibata und Toru et al. für eine hoch enantioselektive Monofluormethylierung mit 1-Fluorbis(phenylsulfonyl)methan und dem Katalysator **1o** (Schema 93).^[122]

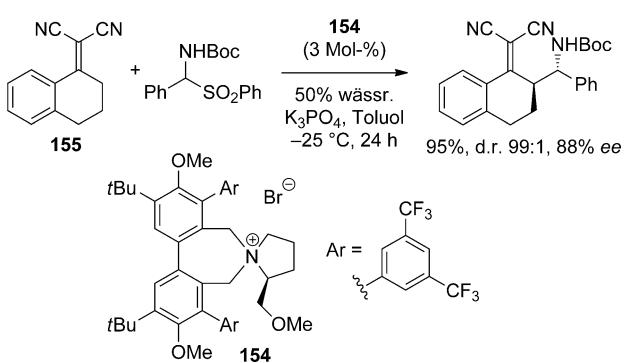
Des Weiteren sind hoch enantioselektive Mannich-Reaktionen von α -substituierten Cyansulfonen wie **153**^[123] und 3-substituierten Oxindolen, z. B. **125**, bekannt, die durch **73b** bzw. (*S*)-**124** katalysiert werden (Schema 94).^[93]

Jørgensen et al. berichteten über die asymmetrische vinyloge Mannich-Reaktion von Dicyanalkylidenen mit *in situ* hergestellten *N*-Boc-Iminen wie **155** und dem Phasentransferkatalysator **154** (Schema 95).^[124]

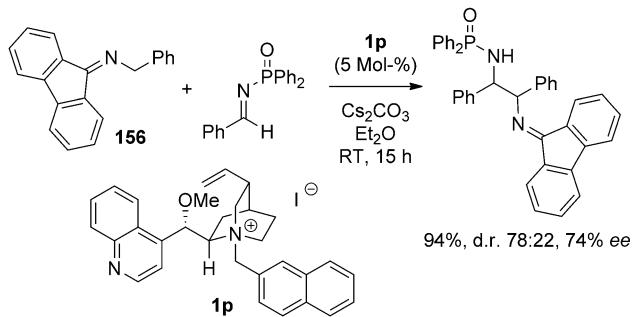
Kobayashi et al. untersuchten die asymmetrische Mannich-Reaktion eines Aminoalkanderivats mit *N*-Diphenylphosphanylimin. Das als 9-Fluorenylinden geschützte und aktivierte Aminoalkan **156** reagierte in Gegenwart des Katalysators **1p** mit mittlerer Stereoselektivität zum Produkt (Schema 96).^[125]



Schema 94. Asymmetrische Mannich-Reaktionen mit einem α -substituierten Cyansulfon und einem 3-substituierten Oxindol.



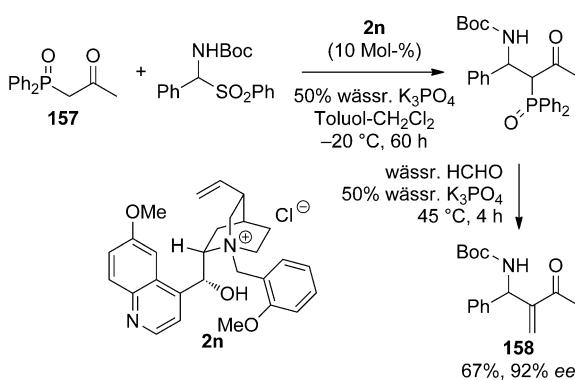
Schema 95. Asymmetrische vinyloge Mannich-Reaktion.



Schema 96. Asymmetrische Mannich-Reaktion eines Aminoalkans.

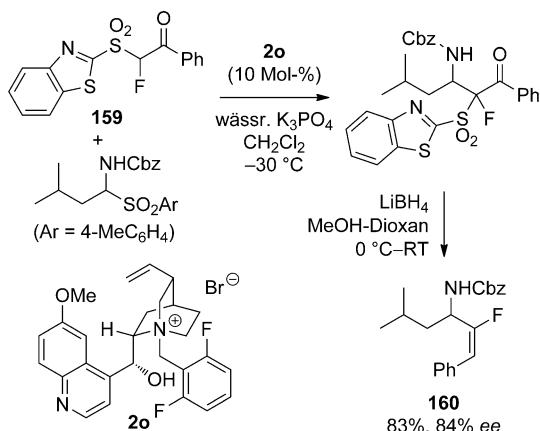
Optisch aktive β -Amino- α -methylenderivate (Azamorita-Baylis-Hillman-Addukte), z.B. **158**, wurden in einer Eintopfreaktion durch enantioselektive Mannich-Reaktion von **157** in Gegenwart des Katalysators **2n** und nachfolgende Horner-Olefinition hergestellt (Schema 97).^[126]

Jørgensen et al. berichteten über eine asymmetrische Monofluorvinylierung durch enantioselektive Mannich-Reaktion des α -Fluor- β -ketobenzothiazolsulfons **159** mit in situ



Schema 97. Asymmetrische Synthese eines β -Amino- α -methylenderivats.

hergestelltem *N*-Benzylloxycarbonyl(*N*-Cbz)-Imin in Gegenwart des Katalysators **2o**. Die Reduktion des Mannich-Produkts mit LiBH₄ führte mit guter Enantioselektivität zu *E*-**160** (Schema 98).^[127]



Schema 98. Asymmetrische Monofluorvinylierung.

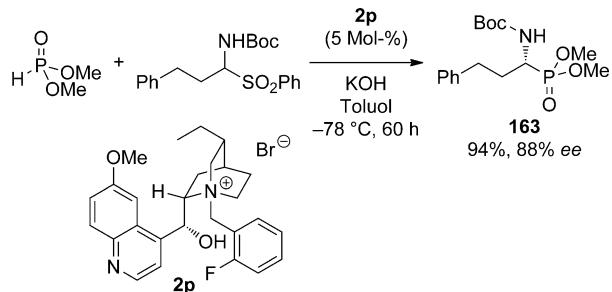
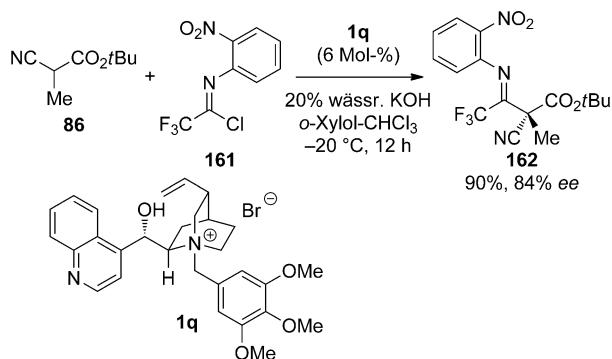
Weiterhin haben Jørgensen et al. die enantioselektive Substitution von α -Alkyl- α -cyanacetaten durch das Imidoylchlorid **161** beschrieben. Dieses reagierte beispielsweise mit dem α -Methyl- α -cyanacetat **86** in Gegenwart des Phasentransferkatalysators **1q** mit guter Enantioselektivität zu dem optisch aktiven Ketimin **162** (Schema 99).^[128]

4.2. Bildung von C-P-Bindungen

Bernardi und Ricci et al. synthetisierten α -Aminophosphonatderivate wie **163** durch asymmetrische Hydrophosphonylierung von in situ hergestellten *N*-Boc-Iminen in Gegenwart des Katalysators **2p** (Schema 100).^[129]

5. Aldolreaktionen

Phasentransferkatalysierte enantioselektive direkte Aldolreaktionen von Glycindonoren mit Aldehydakzeptoren

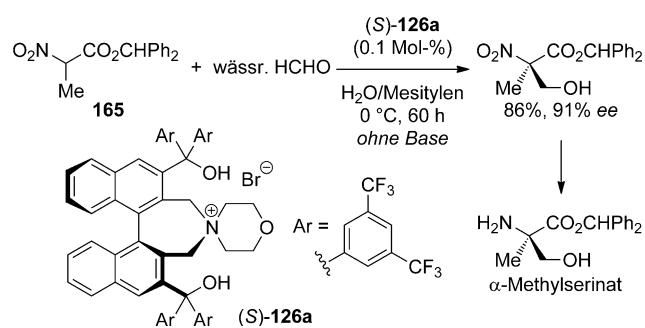
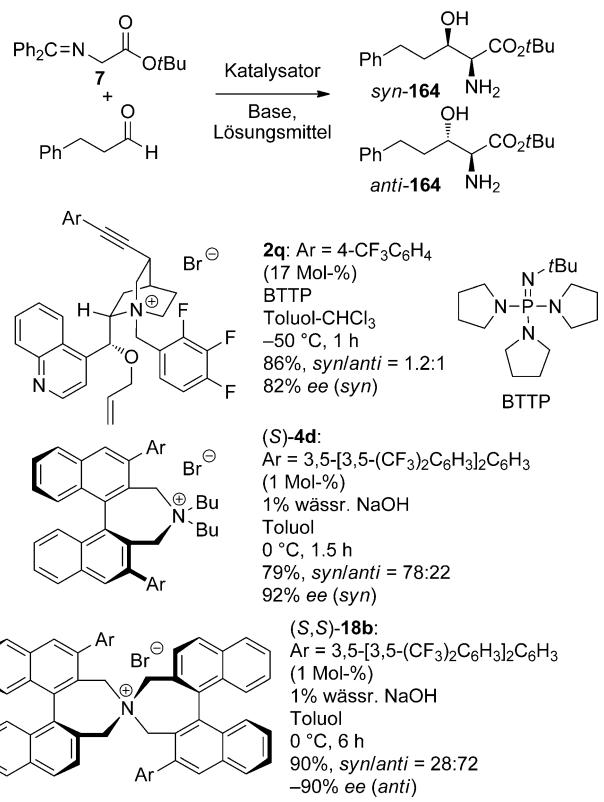


sind eine ideale Methode zum gleichzeitigen Aufbau der Primärstruktur und der Stereochemie von β -Hydroxy- α -aminoäuren, die vor allem aus pharmazeutischer Sicht äußerst wichtige chirale Einheiten sind.

Castle et al. synthetisierten das neue, von einem Cinchona-Alkaloid abgeleitete quartäre Ammoniumsalz **2q** und untersuchten seine Wirksamkeit in der Herstellung von β -Hydroxy- α -aminoäuren durch asymmetrische Aldolreaktion des Glycinderivats **7**. In Gegenwart der organischen Base BTTP lieferte die Reaktion unter homogenen Bedingungen mit mittlerer Diastereoselektivität und guter Enantioselektivität das *syn*-Aldolprodukt **164** (Schema 101).^[130]

Wir untersuchten die Wirkung des vereinfachten Katalysators (*S*)-**4d** in der asymmetrischen Aldolreaktion von **7**, die *syn*-selektiv und mit hoher Enantioselektivität zu dem Produkt **164** führte (Schema 101).^[19b] Dieses Ergebnis ergänzt die früher beschriebene *anti*-selektive asymmetrische Aldolreaktion mit dem Spiroderivat (*S,S*)-**3c**, einem Katalysator der ersten Generation.^[131] Der symmetrische Katalysator (*S,S*)-**18b** wurde ebenfalls in der direkten Aldolreaktion von **7** verwendet und lieferte das *anti*-Produkt **164** hoch enantioselektiv (Schema 101).^[16]

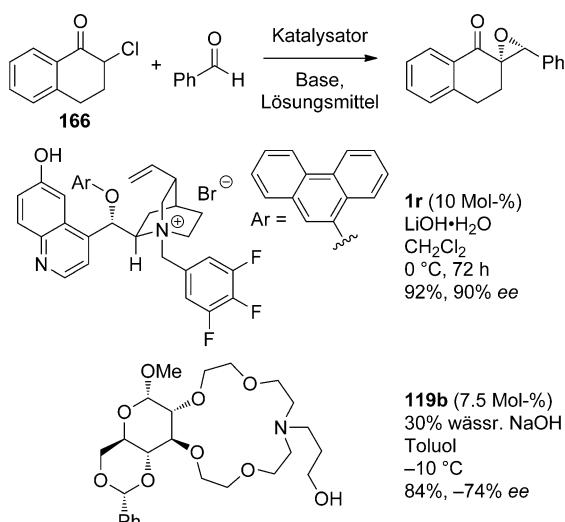
Des Weiteren haben wir die bisher schwierige, hoch enantioselektive Aldolreaktion α -substituierter Nitroacetate wie **165** mit wässrigem Formaldehyd beschrieben. Diese Reaktion ermöglicht die Synthese von α -Alkylserinen unter basenfreien neutralen Phasentransferbedingungen mit nur 0.1 Mol-% des Katalysators (*S*)-**126a** (Schema 102).^[132]



6. Darzens-Reaktion

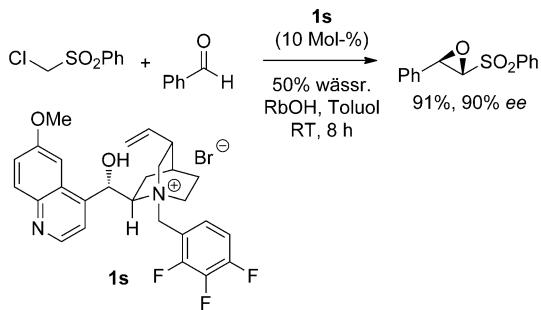
Die Darzens-Reaktion gehört zu den effizientesten Synthesemethoden für α,β -Epoxycarbonyl- und ähnliche Verbindungen.

Deng et al. haben die hoch enantioselektive Darzens-Reaktion von α -Chlorketonen, z. B. **166**, mit Aldehyden und dem Katalysator **1r** beschrieben, wobei die 9-Phenanthryncarbonyl- und die 6'-Hydroxygruppe des Katalysators für die hohe Enantioselektivität ausschlaggebend waren (Schema 103).^[133] Auch Bakó et al. berichteten über die asymmetrische Darzens-Reaktion mit dem chiralen Azakronenether **119b**, die das Produkt mit mittlerer Enantioselektivität ergab (Schema 103).^[134]



Schema 103. Asymmetrische Darzens-Reaktion eines α -Chlorketons mit einem Aldehyd.

Die von Jew und Jeong beschriebene Darzens-Reaktion von Chlormethylphenylsulfon mit Aldehyden verläuft in Gegenwart des Katalysators **1s** hoch enantioselektiv (Schema 104).^[135]



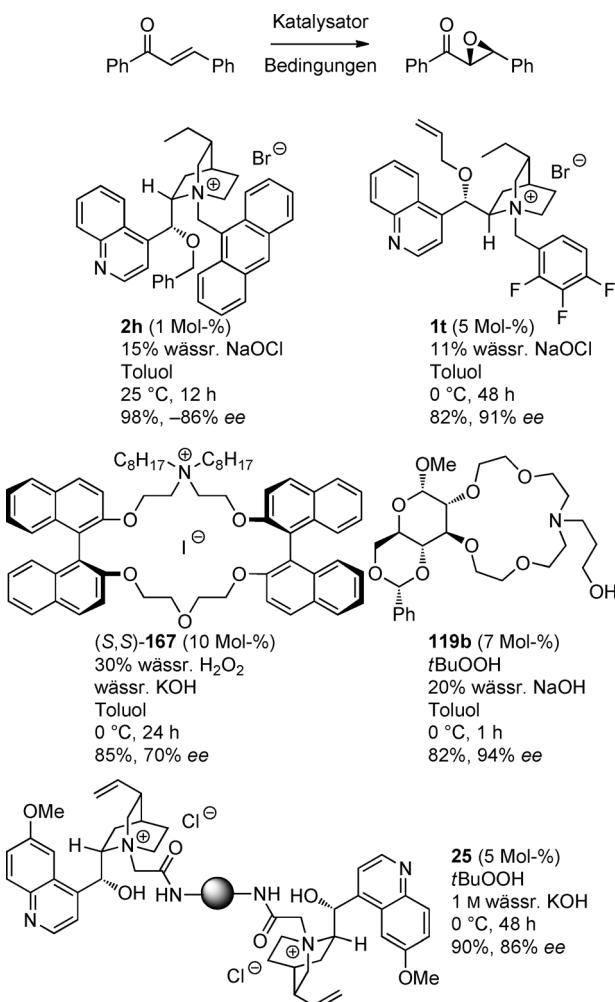
Schema 104. Asymmetrische Darzens-Reaktion von Chlormethylphenylsulfon mit einem Aldehyd.

7. Cyclisierung

7.1. Epoxidierung

Die katalytische asymmetrische Epoxidierung elektronenärmer Alkene, insbesondere α,β -ungesättigter Ketone, war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, die zur Entwicklung einer Reihe nützlicher Methoden führten. Darunter nimmt die chirale Phasentransferkatalyse eine besondere Stellung ein, weil sie praktische Vorteile hat und die hoch enantioselektive Epoxidierung von *trans*- α,β -ungesättigten Ketonen, insbesondere von Chalconen ermöglicht.

Lygo et al. berichteten über die asymmetrische Epoxidierung α,β -ungesättigter Ketone mit wässrigem NaOCl in Gegenwart des Katalysators **2h** unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur (Schema 105).^[136] Eine hoch enantioselektive Epoxidierung von Chalconen mit dem Katalysator **1t** haben Park und Jeong et al. beschrieben.^[137] Hori et al.

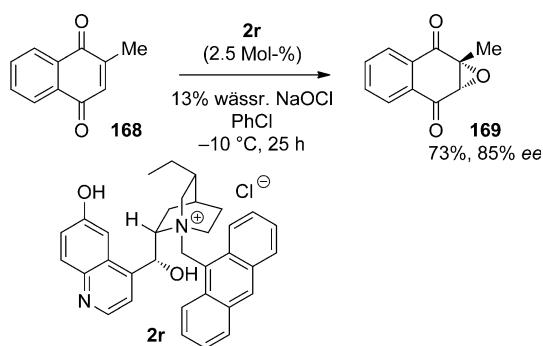
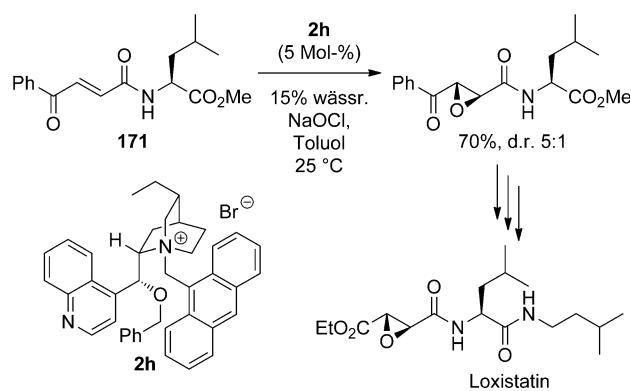
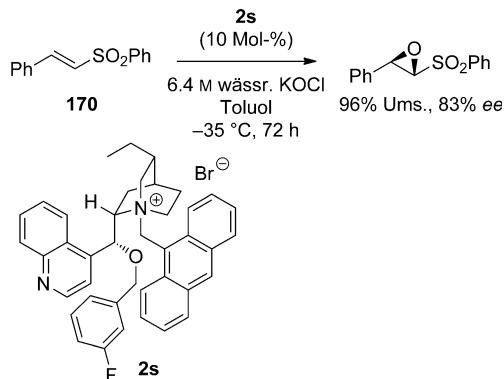
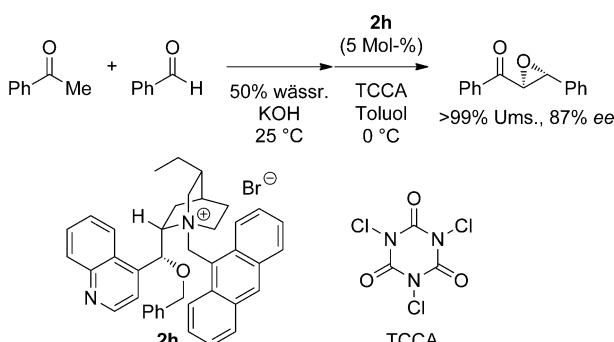


Schema 105. Asymmetrische Epoxidierung von Chalconen.

entwickelten den Phasentransferkatalysator (*S,S*)-**167** mit einer quartären Ammoniumsalz- und einer Kronenethereinheit.^[138] Die Leistung dieses Katalysators wurde anhand der asymmetrischen Epoxidierung α,β -ungesättigter Ketone untersucht, die die entsprechenden Epoxide mit mittleren Enantioselektivitäten lieferte. Für die asymmetrische Epoxidierung von Chalconen verwendeten Bakó et al. den chiralen Azakronenether **119b**,^[139] und Wang et al. nutzten für diese Reaktion den trägegebundenen Katalysator **25**.^[140]

Anders als bei den *trans*-Enonsubstraten ist die Enantiokontrolle der Epoxidierung von *cis*-Enonen noch immer eine schwierige Aufgabe, und erfolgreiche Beispiele sind auf die Epoxidierung von Naphthochinonen beschränkt. So beschrieben Berkessel et al. die durch **2r** katalysierte asymmetrische Epoxidierung des Naphthochinons **168**, die das Produkt **169** mit quartärem Kohlenstoffzentrum mit guter Enantioselektivität ergab (Schema 106).^[141]

Eine Arbeitsgruppe bei Pfizer berichtete über die skalimische asymmetrische Epoxidierung α,β -ungesättigter Sulfone wie **170**. Neben mehreren anderen Parametern wurde auch der Effekt der Ethergruppe im Dihydrocinchonidiniumsalz untersucht, die den (3-Fluorophenyl)methylether **2s** als optimalen Katalysator ergab (Schema 107).^[142]

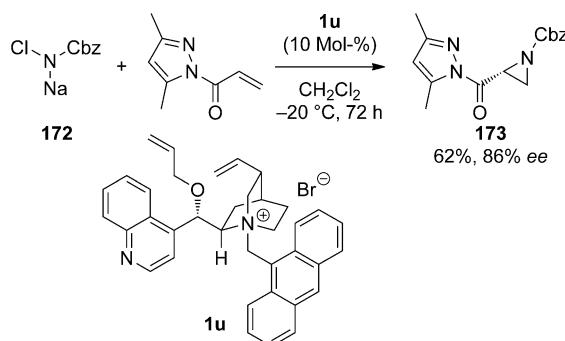
**Scheme 106.** Asymmetrische Epoxidierung eines Naphthochinons.**Scheme 109.** Stereoselektive Synthese von Loxistatin.**Scheme 107.** Asymmetrische Epoxidierung eines α,β -ungesättigten Sulfons.**Scheme 108.** Eintopfreaktion aus Claisen-Schmidt-Kondensation und asymmetrischer Epoxidierung.

Liang et al. entwickelten eine Eintopfreaktion aus Claisen-Schmidt-Kondensation und asymmetrischer Epoxidierung (Schema 108).^[143] Mit dieser Methode kann aus einem Aldehyd und einem Keton unter milden Bedingungen einfach ein α,β -Epoxyketon mit hoher Enantioselektivität erhalten werden.

Lygo et al. nutzten in der stereoselektiven Synthese von Loxistatin als Schlüsselschritt die chirale phasentransferkatalysierte Epoxidierung des Enons **171**, das einen Leucinester trägt. Das Diastereomerenverhältnis hing sehr stark von dem verwendeten Katalysator ab, mit **2h** wurde mittlere Diastereoselektivität erzielt (Schema 109).^[144]

7.2. Aziridinierung

Chirale Aziridine wurden als Auxiliargruppen, Liganden und Synthesebausteine zur Herstellung biologisch wirksamer Verbindungen eingesetzt. Minakata et al. beschrieben eine Methode zur asymmetrischen Aziridinierung eines elektronenarmen Alkens mit dem *N*-Chlor-*N*-natriumcarbamat **172**. In Gegenwart des von Cinchonin abgeleiteten Katalysators **1u** führte die Reaktion mit guter Enantioselektivität zu dem Produkt **173** (Schema 110).^[145]

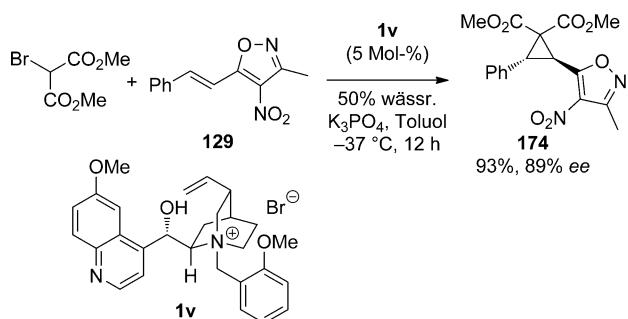
**Scheme 110.** Asymmetrische Aziridinierung eines elektronenarmen Alkens.

7.3. Cyclopropanierung

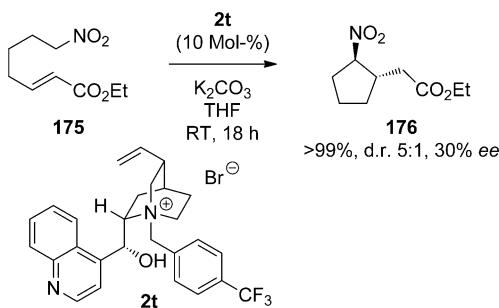
Adamo et al. berichteten über die asymmetrische Cyclopropanierung von 4-Nitro-5-styrylisoxazolen, z. B. **129**, mit 2-Brommalonat und dem Katalysator **1v**, die das hoch substituierte Cyclopropan **174** mit hoher Enantioselektivität ergab (Schema 111).^[146]

7.4. Weitere Cyclisierungen

Cobb et al. synthetisierten den fünfgliedrigen cyclischen γ -Nitroester **176** durch intramolekulare enantioselektive konjugierte Addition von **175**. In Gegenwart des Katalysators **2t** verlief die Reaktion effizient und mit mittlerer Enantioselektivität (Schema 112).^[147]

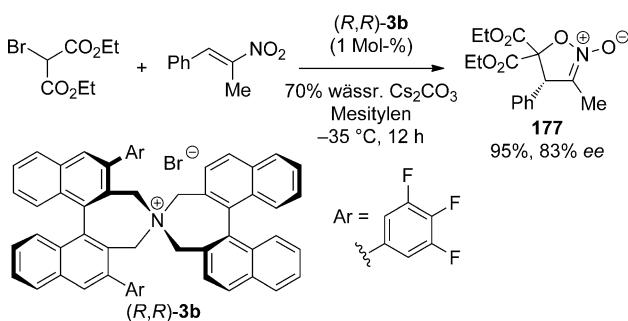


Schema 111. Asymmetrische Cyclopropanierung eines 4-Nitro-5-styryl-isoxazols.



Schema 112. Intramolekulare enantioselektive konjugierte Addition.

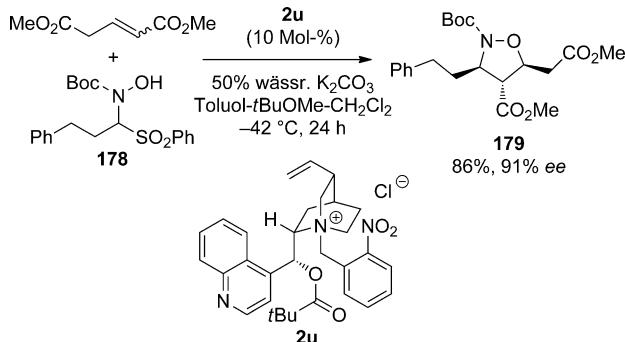
Die katalytische asymmetrische Synthese von Isoxazolin-N-oxiden wie **177** gelang durch phasentransferkatalysierte konjugierte Addition von Brommalonat an Nitroalkene mit anschließender *O*-alkylierender Ringschlussreaktion. Die höchste Enantioselektivität der untersuchten Binaphthyl-modifizierten quartären Ammoniumsalze wurde mit dem Katalysator **3b** erhalten (Schema 113).^[148]



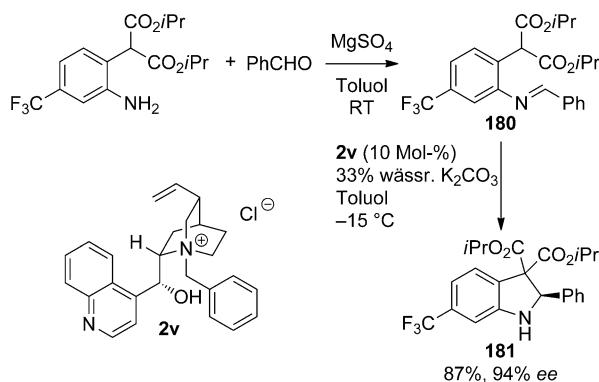
Schema 113. Asymmetrische Synthese eines Isoxazolin-N-oxids.

Fini und Bernardi et al. entwickelten die asymmetrische [3+2]-Cycloaddition des *in situ* aus **178** gebildeten Nitrons an Glutaconsäureester, die in Gegenwart des Katalysators **2u** hoch enantioselektiv zu dem Isoxazolidin **179** führte (Schema 114).^[149]

Smith et al. haben eine katalytische asymmetrische 6π-Elektrocyclisierung unter Phasentransferbedingungen beschrieben. Die Umsetzung des *in situ* hergestellten *N*-Arylimins **180** mit K₂CO₃ und dem Katalysator **2v** lieferte das



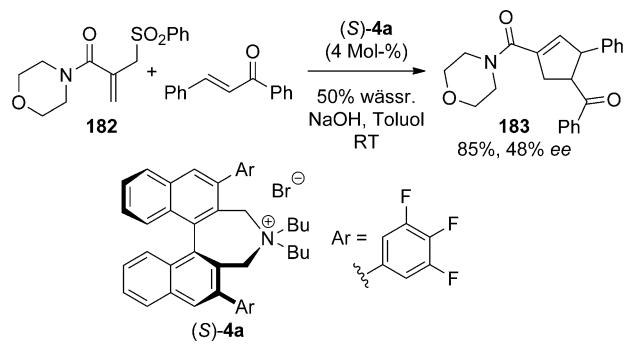
Schema 114. Asymmetrische [3+2]-Cycloaddition eines Nitrons.



Schema 115. Asymmetrische 6π-Elektrocyclisierung.

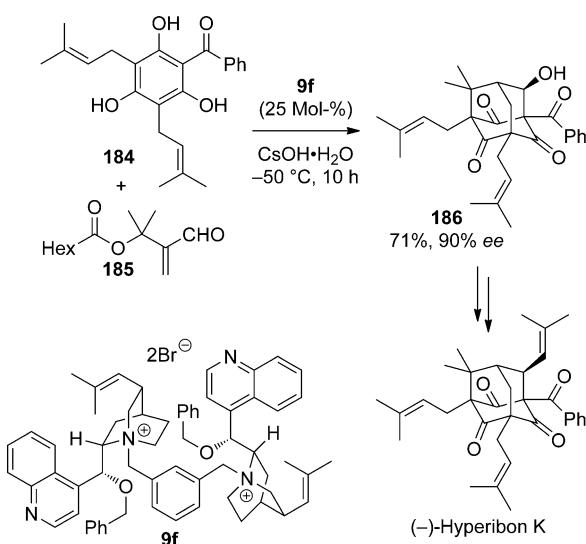
Cyclisierungsprodukt **181** in guter Ausbeute und mit hoher Enantioselektivität (Schema 115).^[150]

Brière et al. berichteten über die asymmetrische [3+2]-Cycloaddition zwischen dem Allylsulfon **182** und Chalcon unter Phasentransferbedingungen. Die mit dem Vereinfachten Maruoka-Katalysator (*S*)-**4a** durchgeführte Reaktion lieferte das Produkt **183** mit mittlerer Enantioselektivität (Schema 116).^[151]



Schema 116. Asymmetrische [3+2]-Cycloaddition eines Allylsulfons.

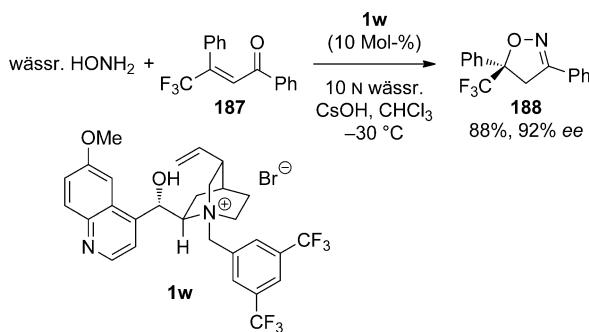
Porco, Jr. et al. gelang eine asymmetrische Totalsynthese von Hyperibon K durch enantioselektive alkylierende Desaromatisierung-Anellierung der Verbindung **184** mit dem α-Acetoxyenal **185**. Die Reaktion führte in Gegenwart des dimeren Katalysator **9f** hoch enantioselektiv zu dem Ada-



Schema 117. Asymmetrische Totalsynthese von Hyperion K.

mantanderivat **186**, das in zwei weitere Schritten in (*-*)-Hyperion K überführt wurde (Schema 117).^[152]

Shibata et al. berichteten über die asymmetrische Synthese des Trifluormethyl-substituierten 2-Isoxazolins **188** durch enantioselektive konjugierte Addition von Hydroxylamin an das Enon **187** in Gegenwart des Katalysators **1w** und nachfolgende intramolekulare Iminbildung (Schema 118).^[153]

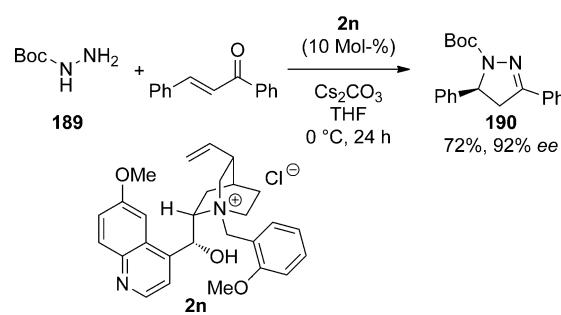


Schema 118. Asymmetrische Synthese eines Trifluormethyl-substituierten 2-Isoxazolins.

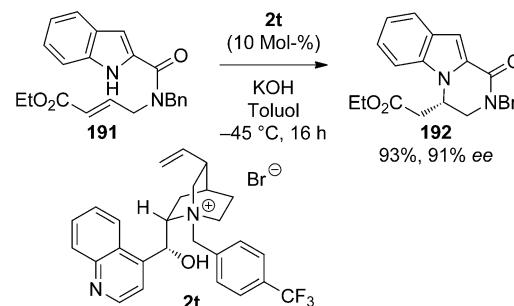
Brière et al. entwickelten eine direkte enantioselektive Synthesemethode für 3,5-Diarylpyrazoline, z.B. **190**, durch phasentransferkatalysierte konjugierte Addition des *N*-Boc-Hydrazins **189** an Chalcone mit dem Katalysator **2n** und anschließende intramolekulare Bildung des Imins (Schema 119).^[154]

Einen hoch enantioselektiven Zugang zu tricyclischen Indolderivaten wie **192** durch phasentransferkatalysierte intramolekulare konjugierte Addition des Stickstoffatoms von **191** in Gegenwart des Katalysators **2t** haben Bandini et al. beschrieben (Schema 120).^[155]

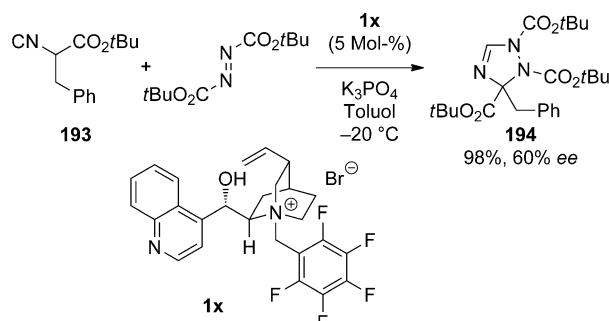
Jørgensen et al. berichteten über die asymmetrische Synthese von 1,2,4-Triazolinen, z.B. **194**, aus Isocyanestern und einem Azodicarboxylat. So lieferte die Reaktion des Isocyanesters **193** mit Di-*tert*-butylazodicarboxylat in Ge-



Schema 119. Asymmetrische Synthese eines 3,5-Diarylpyrazolins.



Schema 120. Asymmetrische intramolekulare azakonjugierte Addition.



Schema 121. Asymmetrische Synthese eines 1,2,4-Triazolins.

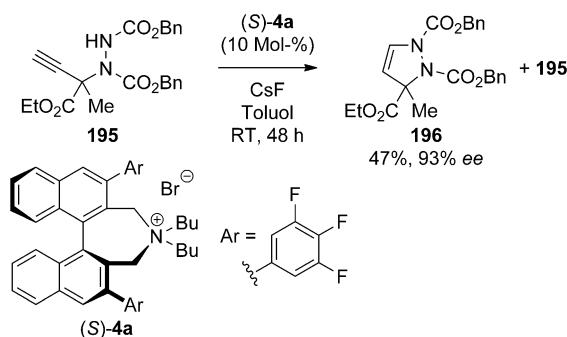
genwart des Phasentransfekatalysators **1x** das 1,2,4-Triazolin **194** mit hoher Ausbeute und mittlerer Enantioselektivität (Schema 121).^[156]

Lepore et al. gelang die kinetische Racemattrennung von β -Alkinylhydrazins durch phasentransfekatalysierte Cyclisierung. Beispielsweise wurde durch Umsetzung des racemischen β -Alkinylhydrazins **195** mit CsF in Gegenwart des Vereinfachten Maruoka-Katalysators (*S*)-**4a** das Azaprolin **196** mit hoher Enantioselektivität erhalten (Schema 122).^[157] Dabei wurde die Hälfte des Substrats **195** hoch enantiomerangereichert zurückgewonnen.

8. Cyanierung

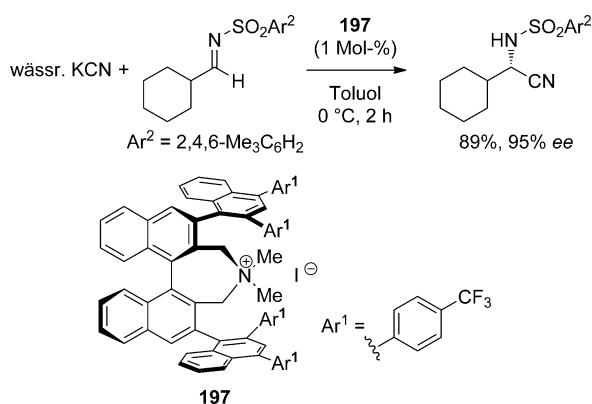
8.1. Strecker-Reaktion

Die katalytische asymmetrische Cyanierung von Iminen, die Strecker-Reaktion, ist eine der direktesten und brauch-



Schema 122. Kinetische Racemattrennung eines β -Alkinylhydrazins.

barsten Methoden für die asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren und ihren Derivaten. Zahlreiche neuere Arbeiten auf diesem Gebiet resultierten in hoch effizienten und allgemeinen Methoden, auch wenn die Verwendung entweder eines Alkylmetallcyanids oder wasserfreien Cyanwasserstoffs bei normalerweise niedriger Temperatur unvermeidbar ist. In diesem Zusammenhang berichteten wir über das erste Beispiel einer phasentransferkatalysierten hoch enantioselektiven Strecker-Reaktion von Aldimin mit wässrigem KCN, für die das chirale quartäre Ammoniumsalz **197** mit einem Tetranaphthylgerüst als bemerkenswert effizienter Katalysator entwickelt wurde (Schema 123).^[158]

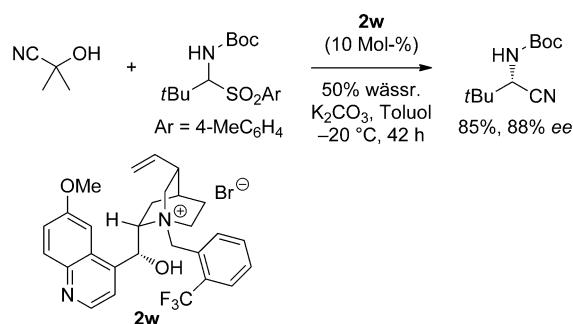


Schema 123. Asymmetrische Strecker-Reaktion eines Aldimins mit wässrigem KCN.

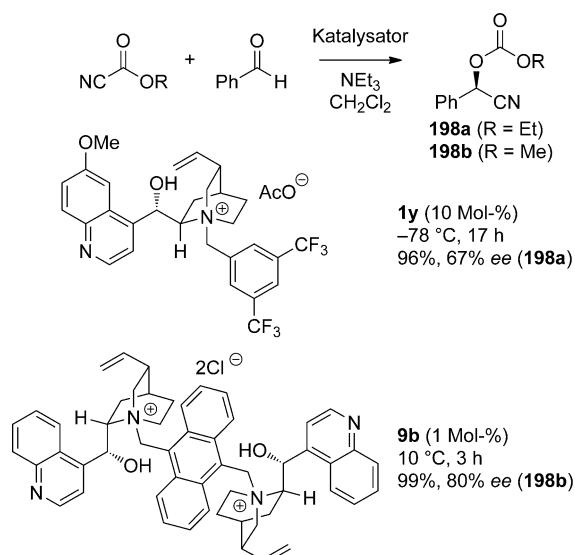
Herrera und Rich et al. verwendeten Acetoncyanhydrin als Cyanidquelle für die Strecker-Reaktion mit dem Phasentransferkatalysator **2w**. Als Zwischenstufe der Reaktion wurde die konjugierte Base von Acetoncyanhydrin vermutet, da bei der Verwendung von Kaliumcyanid als Cyanidquelle niedrigere Enantioselektivität resultierte (Schema 124).^[159]

8.2. Cyanierung von Aldehyden

Die enantioselektive Cyanoformylierung von Aldehyden haben Feng et al. beschrieben. So reagierte Ethylcyanformiat mit Aldehyden in Gegenwart von Triethylamin und dem von



Schema 124. Asymmetrische Strecker-Reaktion mit Acetoncyanhydrin.



Schema 125. Asymmetrische Cyanoformylierung eines Aldehyds.

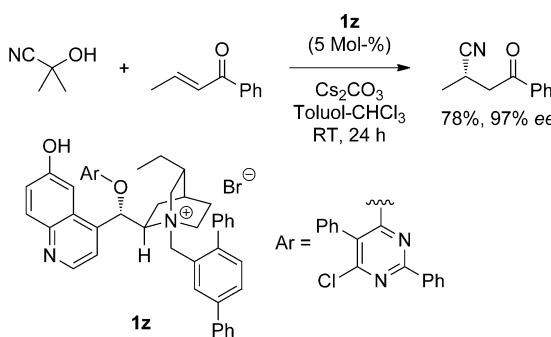
Chinidin abgeleiteten Katalysator **1y** mit mittlerer Enantioselektivität zu dem Cyanoformylierungsprodukt **198a** (Schema 125).^[160] Über eine ähnliche Reaktion mit Methylcyanformiat und dem dimeren Katalysator **9b** berichteten auch Chinchilla und Nájera et al. (Schema 125).^[161]

8.3. Konjugierte Cyanierung

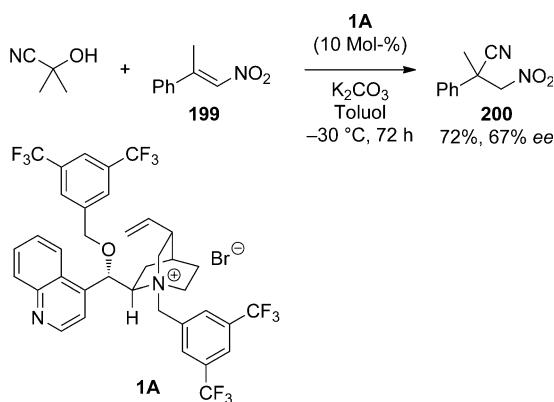
Deng et al. entwickelten eine hoch enantioselektive konjugierte Cyanierung α,β -ungesättigter Ketone, die durch das Ammoniumsalz **1z** mit einer 6-Chlor-2,5-diphenylpyrimidin-4-yl-Einheit katalysiert wurde (Schema 126).^[162] Dabei ist die Hydroxygruppe der 6'-Position ausschlaggebend für die hohe Enantioselektivität.

Fochi und Ricci et al. berichteten über die asymmetrische konjugierte Cyanierung β,β -disubstituierter Nitroalkene wie **199**, das mit Acetoncyanhydrin in Gegenwart des Katalysators **1A** mit mittlerer Enantioselektivität zu dem Produkt **200** reagierte (Schema 127).^[163]

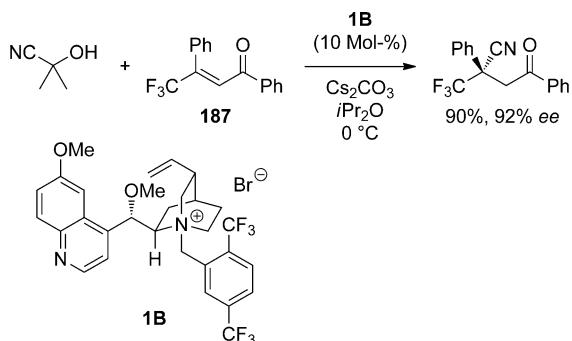
Hohe Enantioselektivität erzielten Shibata et al. bei der konjugierten Cyanierung von β -Aryl- β -trifluormethyl-substituierten Enonen wie **187** in Gegenwart des Katalysators **1B** (Schema 128).^[164]



Schema 126. Asymmetrische konjugierte Cyanierung eines α,β -unge-sättigten Ketons.



Schema 127. Asymmetrische konjugierte Cyanierung eines β,β -disubsti-tuierten Nitroalkens.

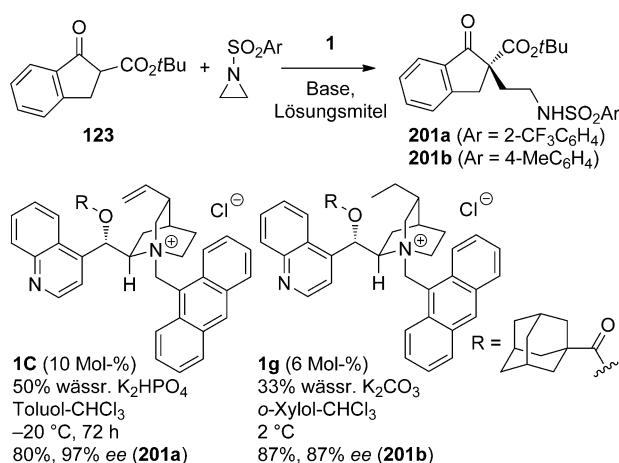


Schema 128. Asymmetrische konjugierte Cyanierung eines β -Aryl- β -tri-fluormethyl-substituierten Enons.

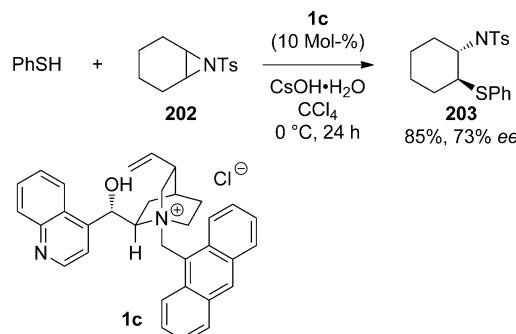
9. Ringöffnung

Dixon^[165] und Jørgensen^[166] beschrieben unabhängig voneinander die asymmetrische Ringöffnung von Aziridinen mit β -Ketoestern (Schema 129). So lieferte die durch **1C** oder **1g** phasentransferkatalysierte Reaktion des β -Ketoesters **123** mit *N*-Sulfonylaziridin das Produkt **201** mit hoher Enantioselektivität.

Hou et al. berichteten über die asymmetrische Desymmetrisierung von *meso*-Aziridinen mit Thiolen unter Phasentransferbedingungen. Thiophenol reagierte mit dem *N*-Tosylaziridin **202** unter Katalyse durch das von Cinchonidin



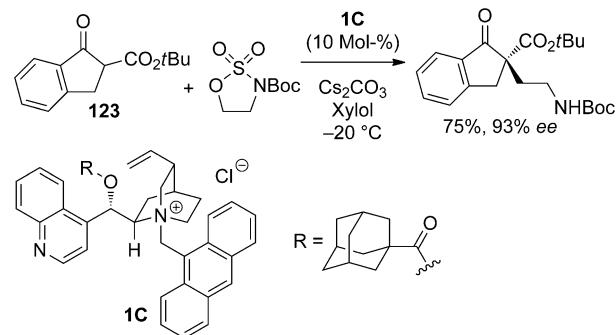
Schema 129. Asymmetrische Ringöffnung eines Aziridins.



Schema 130. Asymmetrische Desymmetrisierung eines *meso*-Aziridins.
Ts = 4-Toluolsulfonyl.

abgeleitete Ammoniumsalz **1f** mit mittlerer Enantioselektivität zu dem Produkt **203** (Schema 130).^[167]

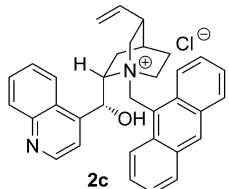
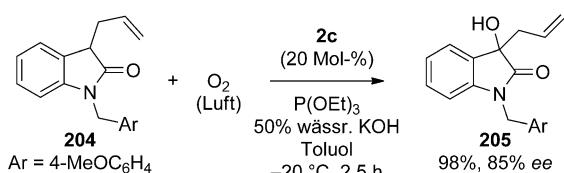
Des Weiteren wird in einer Arbeit von Dixon et al. über die Ringöffnung eines cyclischen Sulfamidats mit β -Ketoestern wie **123** berichtet, die in Gegenwart des Katalysators **1C** hoch enantioselektiv abläuft (Schema 131).^[168]



Schema 131. Asymmetrische Ringöffnung eines cyclischen Sulfamidats.

10. Hydroxylierung

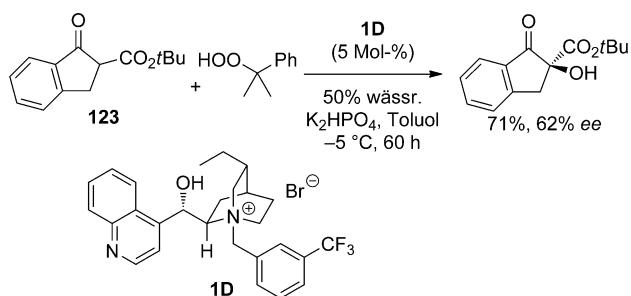
Itoh et al. gelang die asymmetrische Hydroxylierung 3-substituierter Oxindole mit molekularem Sauerstoff als



Schema 132. Asymmetrische Hydroxylierung eines 3-substituierten Oxindols.

Oxidationsmittel. So reagierte das Oxindol **204** in Gegenwart des Katalysators **2c** mit Luftsauerstoff enantioselektiv zu dem Hydroxylierungsprodukt **205** (Schema 132).^[169]

Meng et al. berichteten über die asymmetrische Hydroxylierung von β -Ketoestern wie **123** mit Cumenshydroperoxid unter Phasentransferbedingungen mit dem Katalysator **1D** (Schema 133).^[170]

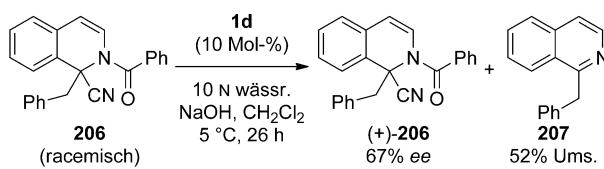


Schema 133. Asymmetrische Hydroxylierung eines β -Ketoesters.

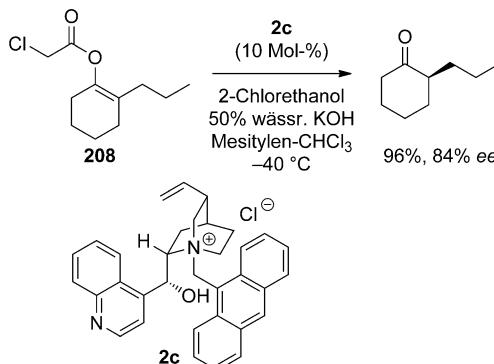
11. Hydrolyse

Die enantioselektive Hydrolyse der benzylierten Reissert-Verbindung **206** unter Phasentransferbedingungen wurde von Jørgensen et al. beschrieben. Bei der Umsetzung der racemischen Verbindung **206** mit wässriger NaOH-Lösung und dem von Cinchonin abgeleiteten Ammoniumsalz **1d** als Katalysator wurde die Benzoylgruppe des Stickstoffatoms von **206** enantioselektiv hydrolysiert. Die Hälfte der Ausgangsverbindung wurde in enantiomerenreicherer Form unter Bildung des 1-Benzylisoquinolins **207** durch Hydrolyse zurückgewonnen (Schema 134).^[171]

Die asymmetrische Hydrolyse von Enolestern wie **208** mit wässriger KOH und dem Phasentransferkatalysator **2c** haben Tokunaga et al. beschrieben. Der Mechanismus der Reaktion wurde diskutiert und als enantioselektiver Schritt die Protionierung des Ammoniumenolats vorgeschlagen (Schema 135).^[172]



Schema 134. Enantioselektive Hydrolyse einer racemischen benzylierten Reissert-Verbindung.



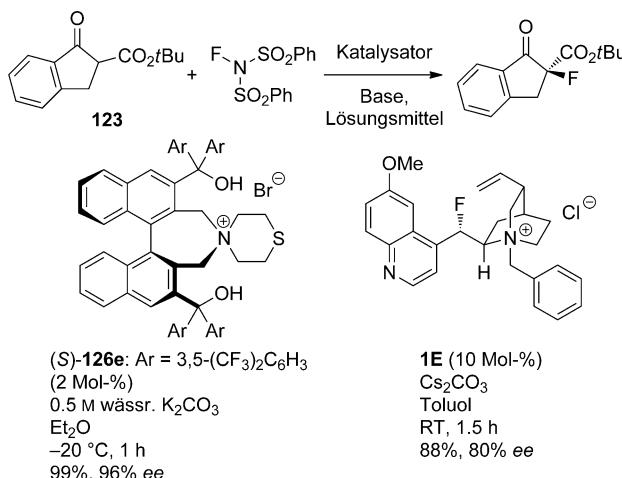
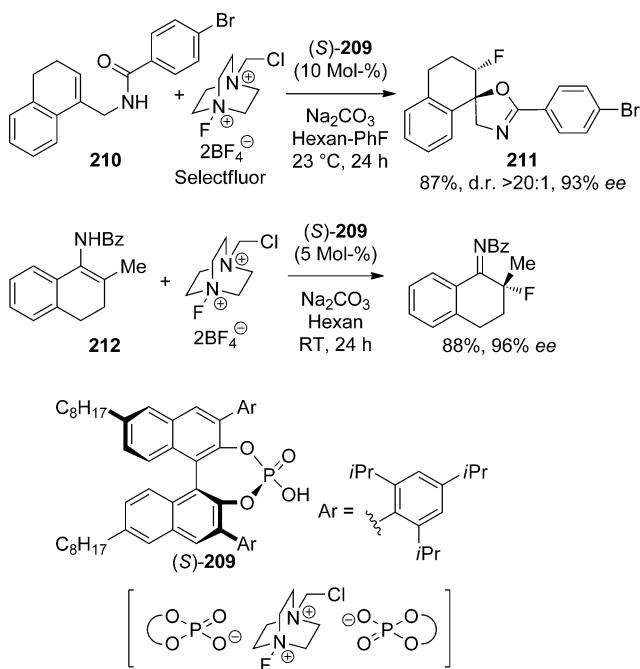
Schema 135. Asymmetrische Hydrolyse eines Enolesters.

12. Fluorierung

Organischen fluorhaltigen Verbindungen gilt besonderes Interesse, weil sie wegen der einzigartigen Eigenschaften der Kohlenstoff-Fluor-Bindung häufig andere Eigenschaften haben als die Stammverbindungen. Der Austausch eines Wasserstoffatoms in biologisch aktiven Verbindungen gegen ein Fluoratom ist heute eine in der medizinischen Chemie häufig verwendete Strategie, daher ist eine effiziente Methode zum direkten enantioselektiven Aufbau eines fluorierten chiralen Kohlenstoffzentrums äußerst wichtig.

Wir haben die hoch enantioselektive Fluorierung von β -Ketoestern, z. B. **123**, mit *N*-Fluorbenzolsulfonimid und dem chiralen difunktionellen Ammoniumbromid **126e** als Katalysator unter milden Phasentransferbedingungen entwickelt (Schema 136).^[173] Die gleiche Reaktion wurde auch mit dem 9-fluorierten, von Chinidin abgeleiteten Katalysator **1E** untersucht (Schema 136).^[174]

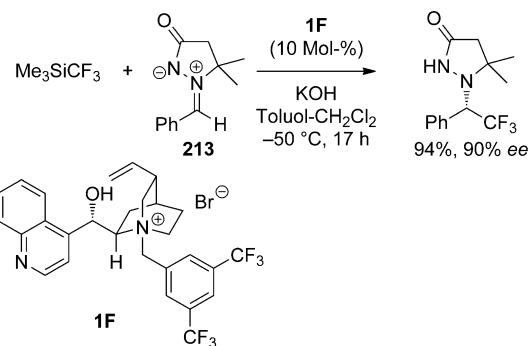
Toste et al. beschrieben ein neues Konzept der anionischen Phasentransferkatalyse, wobei ein chiraler Phosphatkatalysator für die asymmetrischen Fluorierung von Alkenen eingesetzt wird. Als Fluorierungsmittel wurde das vielseitige kationische Selectfluor verwendet, das in unpolaren organischen Solventien normalerweise unlöslich ist. Die Autoren vermuteten, dass lipophile, sperrige chirale Phosphatanionen, beispielsweise die konjugierte Base von (*S*)-**209**, die mit Selectfluor assoziierten Tetrafluorboratanionen ersetzen und so das Reagens in Lösung bringen könnten. Das resultierende chirale Ionenpaar könnte danach die asymmetrische Flu-

**Schema 136.** Asymmetrische Fluorierung eines β -Ketoesters.**Schema 137.** Das neue Konzept des anionischen Phasentransferkatalysators.

rierung eines organischen Substrats in Lösung vermitteln (Schema 137). Auf der Basis dieser Hypothese wurde die asymmetrische Fluorcyclisierung von **210** mit dem Katalysator **(S)-209** und Natriumcarbonat untersucht, die mit hoher Enantioselektivität zu dem gewünschten Produkt **211** führte (Schema 137).^[175] Das Reaktionssystem wurde auch auf die hoch enantioselektive Fluorierung von Enamiden wie **212** angewendet (Schema 137).^[176]

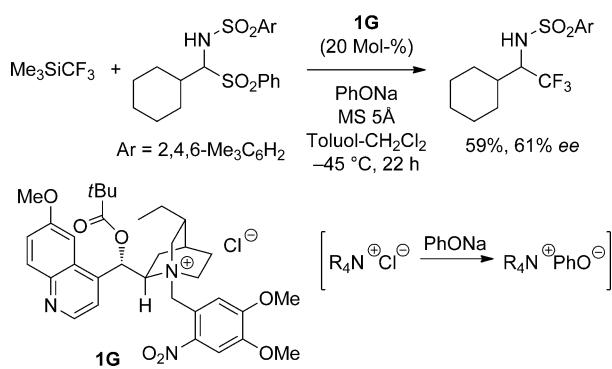
13. Trifluormethylierung

Shibata et al. haben die durch den Katalysator **1F** vermittelte hoch enantioselektive Trifluormethylierung von

**Schema 138.** Asymmetrische Trifluormethylierung eines Azomethinimins.

Azomethiniminen wie **213** mit Trimethyl(trifluormethyl)silan beschrieben (Schema 138).^[177]

Weiterhin berichteten Bernardi et al. über die asymmetrische Trifluormethylierung eines in situ gebildeten Imins, wobei aus dem Ammoniumchlorid **1G** und Natriumphenoxyd das entsprechende Ammoniumphenoxyd als katalytisch aktive Verbindung entsteht (Schema 139).^[178]

**Schema 139.** In-situ-Bildung von Ammoniumphenoxyden.

14. Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Aufsatz wurden die jüngsten Fortschritte auf dem Gebiet asymmetrischer Phasentransferreaktionen in den Jahren 2006 bis Mitte 2012 zusammengefasst. Die Struktur-Aktivitäts/Selektivitäts-Beziehung des Katalysators wurde für mehrere chirale quartäre Ammoniumsalze anhand der asymmetrischen Alkylierung eines Glyciderivats systematisch untersucht. Durch gezieltes Sammeln solcher Erkenntnisse könnte die Katalysatorentwicklung sogar noch rationeller werden, sodass sich selektive chemische Synthesen zuverlässig und zweckmäßig durchführen ließen. Es wurde ein breites Spektrum hoch enantioselektiver Umwandlungen vorgestellt, die überwiegend durch quartäre, von Cinchona-Alkaloiden oder Binaphthyl abgeleitete Ammoniumsalze katalysiert werden. Einige dieser Umwandlungen wurden auf die asymmetrische Synthese von biologisch aktiven Verbindungen, darunter Naturstoffen, angewendet. Die praktische Anwendbarkeit asymmetrischer Phasentransferreaktionen, die in der Industrie und an Hochschulen allgemein anerkannt

ist, zeigt sich vor allem in der großtechnischen Wirkstoffherstellung in pharmazeutischen Firmen. In den kommenden Jahrzehnten werden zweifellos weitere industrielle Anwendungen folgen. Es wurden mehrere neue Katalysatortypen entwickelt und erfolgreich in hoch enantioselektiven Umwandlungen eingesetzt. Im Hinblick auf das Design und die Entwicklung konzeptionell neuer Katalysatoren sowie die Kenntnis des Zusammenhangs zwischen der Struktur des Katalysators und seiner Fähigkeit zur Stereokontrolle sollten die Arbeiten fortgesetzt werden. Ein weiteres interessantes Ergebnis ist das von uns entdeckte, bisher unbekannte basisfreie neutrale Phasentransfersystem für asymmetrische konjugierte Additionen und Aldolreaktionen. Diese Reaktionen in einem wasserreichen zweiphasigen Solvens wurden durch ein chirales difunktionelles Ammoniumbromid unter neutralen Bedingungen effizient katalysiert. Derzeit werden weitere Untersuchungen der neutralen Phasentransferreaktion mit einem chiralen difunktionellen Ammoniumbromid zur Herstellung wichtiger Verbindungen durchgeführt. In asymmetrischen Fluorierungen wurde das neue Konzept der anionischen Phasentransferkatalyse mit einem chiralen Phosphat angewendet. Die Entwicklung konzeptionell neuer Reaktionssysteme und Reaktionsarten eröffnet weitere Möglichkeiten für die asymmetrische Phasentransferkatalyse.

Unseren Kollegen an der Universität Kyoto, deren Namen im Literaturverzeichnis genannt sind, danken wir für ihre persönliche und wissenschaftliche Mitarbeit. Wir danken der JSPS und dem MEXT (Japan) für die Unterstützung durch ein Grant-in-Aid for Scientific Research.

Eingegangen am 23. August 2012

Online veröffentlicht am 28. Februar 2013

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] Übersichten zur Phasentransferkatalyse: a) E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **1993**; b) C. M. Starks, C. L. Liotta, M. Halpern, *Phase-Transfer Catalysis*, Chapman & Hall, New York, **1994**; c) *Handbook of Phase-Transfer Catalysis* (Hrsg.: Y. Sasson, R. Neumann), Blackie Academic & Professional, London, **1997**; d) *Phase-Transfer Catalysis (ACS Symposium Series 659)* (Hrsg.: M. E. Halpern), American Chemical Society, Washington, DC, **1997**.
- [2] Übersichten zur asymmetrischen Phasentransferkatalyse: a) M. J. O'Donnell in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), Chemie, New York, **1993**, Kap. 8, S. 389; b) T. Shioiri in *Handbook of Phase-Transfer Catalysis* (Hrsg.: Y. Sasson, R. Neumann), Blackie Academic & Professional, London, **1997**, Kap. 14, S. 462; c) A. Nelson, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1583; d) T. Shioiri, S. Arai, *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vogtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 123; e) M. J. O'Donnell in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, Kap. 10, S. 727; f) M. J. O'Donnell, *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 3; g) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013; h) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506; i) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518; j) J. Vachon, J. Lacour, *Chimia* **2006**, *60*, 266; k) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656; l) T. Ooi, K. Maruoka, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 77; m) K. Maruoka, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 679; n) *Asymmetric Phase Transfer Catalysis* (Hrsg.: K. Maruoka), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; o) S.-s. Jew, H.-g. Park, *Chem. Commun.* **2009**, 7090; p) S. Shirakawa, K. Maruoka, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, Hoboken, **2010**, Kap. 2C, S. 95; q) K. Maruoka, *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 254.
- [3] T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222.
- [4] a) J. Lv, L. Zhang, L. Liu, Y. Wang, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1354; b) X. Wang, J. Lv, L. Liu, Y. Wang, Y. Wu, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *276*, 102.
- [5] W. He, Q. Wang, Q. Wang, B. Zhang, X. Sun, S. Zhang, *Synlett* **2009**, 1311.
- [6] S. E. Denmark, R. C. Weintraub, *Heterocycles* **2011**, *82*, 1527.
- [7] J.-H. Lee, M.-S. Yoo, J.-H. Jung, S.-s. Jew, H.-g. Park, B.-S. Jeong, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7906; siehe auch Lit. [2o].
- [8] A. Siva, E. Murugan, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *248*, 1.
- [9] S. Bozkurt, M. Durmaz, M. Yilmaz, A. Sirit, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 618.
- [10] S. Shirakawa, S. Shimizu, *New J. Chem.* **2010**, *34*, 1217.
- [11] M. Waser, K. Gratzer, R. Herchl, N. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 251.
- [12] K. Lippur, T. Kanger, K. Kriis, T. Kailas, A.-M. Müürisepp, T. Pehk, M. Lopp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 137.
- [13] T. Ishikawa, K. Nagata, S. Kani, M. Matsuo, D. Sano, T. Kanemitsu, M. Miyazaki, T. Itoh, *Heterocycles* **2011**, *83*, 2577.
- [14] G. N. Grover, W. E. Kowtoniuk, D. K. MacFarland, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 57.
- [15] a) S. E. Denmark, N. D. Gould, L. M. Wolf, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4260; b) S. E. Denmark, N. D. Gould, L. M. Wolf, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4337.
- [16] T. Kano, Q. Lan, X. Wang, K. Maruoka, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 556.
- [17] S. Shirakawa, M. Ueda, Y. Tanaka, T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1276.
- [18] a) T. Ooi, Y. Uematsu, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1621; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1551; b) T. Ooi, Y. Uematsu, M. Kameda, K. Maruoka, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11425.
- [19] a) M. Kitamura, Y. Arimura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2026; b) M. Kitamura, S. Shirakawa, Y. Arimura, X. Wang, K. Maruoka, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1702.
- [20] a) Y.-G. Wang, K. Maruoka, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 628; b) Y.-G. Wang, M. Ueda, X. Wang, Z. Han, K. Maruoka, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6042.
- [21] a) B. Lygo, B. Allbutt, D. J. Beaumont, U. Butt, J. A. R. Gilks, *Synlett* **2009**, 675; b) B. Lygo, U. Butt, M. Cormack, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4968.
- [22] K. Yonezawa, M. L. Patil, H. Sasai, S. Takizawa, *Heterocycles* **2005**, *66*, 639.
- [23] Q. Shi, Y.-J. Lee, M.-J. Kim, M.-K. Park, K. Lee, H. Song, M. Cheng, B.-S. Jeong, H.-g. Park, S.-s. Jew, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1380.
- [24] Q. Shi, Y.-J. Lee, H. Song, M. Cheng, S.-s. Jew, H.-g. Park, B.-S. Jeong, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 436.
- [25] X. Wang, L. Yin, T. Yang, Y. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 108.
- [26] S. Itsuno, D. K. Paul, M. Ishimoto, N. Haraguchi, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 86.
- [27] Y. Arakawa, N. Haraguchi, S. Itsuno, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8356; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8232.
- [28] a) S. Itsuno, D. K. Paul, M. A. Salam, N. Haraguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2864; b) M. M. Parvez, N. Haraguchi, S. Itsuno, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2870.
- [29] M.-J. Kim, S.-s. Jew, H.-g. Park, B.-S. Jeong, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2490.

- [30] T. Ooi, Y. Arimura, Y. Hiraiwa, L. M. Yuan, T. Kano, T. Inoue, J. Matsumoto, K. Maruoka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 603.
- [31] T. Respondek, E. Cueny, J. J. Kodanko, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 150.
- [32] P. Nun, V. Pérez, M. Calmès, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3773.
- [33] T. Ooi, D. Kato, K. Inamura, K. Ohmatsu, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3945.
- [34] S. Arimitsu, D. Kato, K. Maruoka, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1115.
- [35] J.-H. Lee, B.-S. Jeong, J.-M. Ku, S.-s. Jew, H.-g. Park, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6690.
- [36] J.-M. Ku, B.-S. Jeong, S.-s. Jew, H.-g. Park, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8115.
- [37] Y.-C. Wu, G. Bernadat, G. Masson, C. Couturier, T. Schlama, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2046.
- [38] T. Kano, T. Kumano, R. Sakamoto, K. Maruoka, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 499.
- [39] D. E. Patterson, S. Xie, L. A. Jones, M. H. Osterhout, C. G. Henry, T. D. Roper, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 624.
- [40] S.-s. Jew, B.-S. Jeong, J.-H. Lee, M.-S. Yoo, Y.-J. Lee, B.-s. Park, M. G. Kim, H.-g. Park, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4514.
- [41] R. Chinchilla, C. Nájera, F. J. Ortega, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 6034.
- [42] M. Kitamura, D. Kitahara, T. Okauchi, *Synlett* **2010**, 2097.
- [43] Y. Kubota, S. Shirakawa, T. Inoue, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3739.
- [44] a) Y.-G. Wang, H. Mii, T. Kano, K. Maruoka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3795; b) T. Kano, R. Sakamoto, H. Mii, Y.-G. Wang, K. Maruoka, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4900.
- [45] K. M. Belyk, B. Xiang, P. G. Bulger, W. R. Leonard, Jr., J. Balsells, J. Yin, C.-y. Chen, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 692.
- [46] D. Uraguchi, Y. Asai, Y. Seto, T. Ooi, *Synlett* **2009**, 658.
- [47] S. Tarí, A. Avila, R. Chinchilla, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 176.
- [48] D. Uraguchi, Y. Asai, T. Ooi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 733.
- [49] S.-s. Jew, Y.-J. Lee, J. Lee, M. J. Kang, B.-S. Jeong, J.-H. Lee, M.-S. Yoo, M.-J. Kim, S.-h. Choi, J.-M. Ku, H.-g. Park, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2436; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2382.
- [50] K. Nakayama, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5461.
- [51] T.-S. Kim, Y.-J. Lee, B.-S. Jeong, H.-g. Park, S.-s. Jew, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8276.
- [52] Y. Park, S. Kang, Y. J. Lee, T.-S. Kim, B.-S. Jeong, H.-g. Park, S.-s. Jew, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3738.
- [53] T.-S. Kim, Y.-J. Lee, K. Lee, B.-S. Jeong, H.-g. Park, S.-s. Jew, *Synlett* **2009**, 671.
- [54] a) Y. Park, Y. J. Lee, S. Hong, M.-h. Kim, M. Lee, T.-S. Kim, J. K. Lee, S.-s. Jew, H.-g. Park, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3313; b) Y. Park, Y. J. Lee, S. Hong, M. Lee, H.-g. Park, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 852.
- [55] T. Ooi, T. Miki, K. Fukumoto, K. Maruoka, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1539.
- [56] T. Ooi, K. Fukumoto, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3923; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3839.
- [57] A. E. Nibbs, A.-L. Baize, R. M. Herter, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4010.
- [58] a) M. A. Huffman, J. D. Rosen, R. N. Farr, J. E. Lynch, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4459; siehe auch: b) A. Bhattacharya, T. Vasques, T. Ramirez, R. E. Plata, J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5581.
- [59] K. Higuchi, K. Masuda, T. Koseki, M. Hatori, M. Sakamoto, T. Kawasaki, *Heterocycles* **2007**, *73*, 641.
- [60] K. Ohmatsu, M. Kiyokawa, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1307.
- [61] C. Ding, K. Maruoka, *Synlett* **2009**, 664.
- [62] a) T. Hashimoto, K. Sasaki, K. Fukumoto, Y. Murase, T. Ooi, K. Maruoka, *Synlett* **2009**, 661; b) T. Hashimoto, K. Sasaki, K. Fukumoto, Y. Murase, N. Abe, T. Ooi, K. Maruoka, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 562.
- [63] S. Hong, J. Lee, M. Kim, Y. Park, C. Park, M.-h. Kim, S.-s. Jew, H.-g. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4924.
- [64] T. Kanemitsu, S. Koga, D. Nagano, M. Miyazaki, K. Nagata, T. Itoh, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1331.
- [65] a) M.-h. Kim, S.-h. Choi, Y.-J. Lee, J. Lee, K. Nahm, B.-S. Jeong, H.-g. Park, S.-s. Jew, *Chem. Commun.* **2009**, 782; b) M.-h. Kim, Y. Park, B.-S. Jeong, H.-g. Park, S.-s. Jew, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2826.
- [66] a) M. B. Andrus, M. A. Christiansen, E. J. Hicken, M. J. Gainer, D. K. Bedke, K. C. Harper, S. R. Mikkelsen, D. S. Dodson, D. T. Harris, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4865; b) M. A. Christiansen, A. W. Butler, A. R. Hill, M. B. Andrus, *Synlett* **2009**, 653; siehe auch: c) M. B. Andrus, E. J. Hicken, J. C. Stephens, D. K. Bedke, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8651.
- [67] M. B. Andrus, K. C. Harper, M. A. Christiansen, M. A. Binkley, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4541.
- [68] a) K. Nagata, D. Sano, T. Itoh, *Synlett* **2007**, 547; b) K. Nagata, D. Sano, Y. Shimizu, M. Miyazaki, T. Kanemitsu, T. Itoh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2530.
- [69] a) T. Hashimoto, K. Sakata, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5114; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5014; b) T. Hashimoto, K. Fukumoto, N. Abe, K. Sakata, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7593; c) T. Hashimoto, K. Sakata, K. Maruoka, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1653.
- [70] S. Shirakawa, K. Liu, H. Ito, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1515.
- [71] S. Shirakawa, K. Liu, H. Ito, T. N. Le, K. Maruoka, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2614.
- [72] D. Brózda, K. Hoffman, M. D. Rozwadowska, *Heterocycles* **2006**, *67*, 119.
- [73] T. B. Poulsen, L. Bernardi, M. Bell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6551.
- [74] a) T. B. Poulsen, L. Bernardi, J. Alemán, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 441; siehe auch: b) S. Kobbelgaard, M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4980.
- [75] M. Bell, T. B. Poulsen, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3053.
- [76] S. Shirakawa, K. Liu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 916.
- [77] K. Tomooka, K. Uehara, R. Nishikawa, M. Suzuki, K. Igawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9232.
- [78] F. Gelat, J. Jayashankaran, J.-F. Lohier, A.-C. Gaumont, S. Perrio, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3170.
- [79] T. Ma, X. Fu, C. W. Kee, L. Zong, Y. Pan, K.-W. Huang, C.-H. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2828.
- [80] M.-Q. Hua, L. Wang, H.-F. Cui, J. Nie, X.-L. Zhang, J.-A. Ma, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1631.
- [81] a) S. Shirakawa, Y. Liu, A. Usui, K. Maruoka, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 980; b) Y. Liu, A. Usui, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 180.
- [82] a) B. Lygo, C. Beynon, M. C. McLeod, C.-E. Roy, C. E. Wade, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8832; siehe auch: b) B. Lygo, C. Beynon, C. Lumley, M. C. McLeod, C. E. Wade, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3363.
- [83] H. Kawai, Y. Sugita, E. Tokunaga, H. Sato, M. Shiro, N. Shibata, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3632.
- [84] J. Nie, M.-Q. Hua, H.-Y. Xiong, Y. Zheng, J.-A. Ma, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4209.
- [85] a) Y.-J. Lee, Y. Park, M.-h. Kim, S.-s. Jew, H.-g. Park, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 740; siehe auch: b) S. Kang, Q. Shi, M. W. Ha, J.-M. Ku, M. Cheng, B.-S. Jeong, H.-g. Park, S.-s. Jew, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4326.
- [86] a) T. Shibuguchi, H. Mihara, A. Kuramochi, S. Sakuraba, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4751; *Angew.*

- Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4635; b) T. Shibuguchi, H. Mihara, A. Kuramochi, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 794.
- [87] Y.-G. Wang, T. Kumano, T. Kano, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2027.
- [88] S. Arai, F. Takahashi, R. Tsuji, A. Nishida, *Heterocycles* **2006**, *67*, 495.
- [89] T. Kano, T. Kumano, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2023.
- [90] Z. Jászay, T. S. Pham, G. Németh, P. Bakó, I. Petneházy, L. Töke, *Synlett* **2009**, 1429.
- [91] T. S. Pham, J. B. Czirok, L. Balázs, K. Pál, M. Kubinyi, I. Bitter, Z. Jászay, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 480.
- [92] S. Tarí, R. Chinchilla, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2651.
- [93] R. He, C. Ding, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4559.
- [94] R. He, S. Shirakawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16620.
- [95] S. Shirakawa, S. J. Terao, R. He, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10557.
- [96] a) X. Wang, M. Kitamura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1038; b) Q. Lan, X. Wang, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4675.
- [97] Q. Lan, X. Wang, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 684.
- [98] A. Baschieri, L. Bernardi, A. Ricci, S. Suresh, M. F. A. Adamo, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9506; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9342.
- [99] M.-Q. Hua, H.-F. Cui, L. Wang, J. Nie, J.-A. Ma, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2772.
- [100] T. Furukawa, N. Shibata, S. Mizuta, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8171; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8051.
- [101] M. B. Andrus, Z. Ye, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 534.
- [102] N. Ríos-Lombardía, R. Porcar, E. Bustó, I. Alfonso, J. Montejo-Bernardo, S. García-Granda, V. Gotor, S. V. Luis, E. García-Verdugo, V. Gotor-Fernández, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1921.
- [103] S. Shirakawa, S. Shimizu, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1916.
- [104] R. Ceccarelli, S. Insogna, M. Bella, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4281.
- [105] J. P. Scott, M. S. Ashwood, K. M. J. Brands, S. E. Brewer, C. J. Cowden, U.-H. Dolling, K. M. Emerson, A. D. Gibb, A. Goodyear, S. F. Oliver, G. W. Stewart, D. J. Wallace, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 723.
- [106] L. Bernardi, J. López-Cantarero, B. Niess, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5772.
- [107] P. Elsner, L. Bernardi, G. D. Salla, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4897.
- [108] J. Alemán, E. Reyes, B. Richter, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2007**, 3291.
- [109] a) R. He, X. Wang, T. Hashimoto, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9608; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9466; b) R. He, K. Maruoka, *Synthesis* **2009**, 2289.
- [110] Q. Lan, X. Wang, R. He, C. Ding, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3280.
- [111] C.-L. Zhu, F.-G. Zhang, W. Meng, J. Nie, D. Cahard, J.-A. Ma, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5991; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5869.
- [112] L. Wang, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5439; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5327.
- [113] M. Weiß, S. Borchert, E. Rémond, S. Jugé, H. Gröger, *Heteroat. Chem.* **2012**, *23*, 202.
- [114] R. D. Momo, F. Fini, L. Bernardi, A. Ricci, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2283.
- [115] F. Fini, V. Sgarzani, D. Pettersen, R. P. Herrera, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8189; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975.
- [116] a) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, R. López, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622; b) E. Gomez-Bengoa, A. Linden, R. López, I. Múgica-Mendiola, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955.
- [117] Y. Wei, W. He, Y. Liu, P. Liu, S. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 704.
- [118] K. M. Johnson, M. S. Rattley, F. Sladojevich, D. M. Barber, M. G. Nuñez, A. M. Goldys, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2492.
- [119] a) F. Fini, L. Bernardi, R. P. Herrera, D. Pettersen, A. Ricci, V. Sgarzani, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2043; b) O. Marianacci, G. Micheletti, L. Bernardi, F. Fini, M. Fochi, D. Pettersen, V. Sgarzani, A. Ricci, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8338.
- [120] C. Cassani, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5694.
- [121] P. B. González, R. Lopez, C. Palomo, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3920.
- [122] S. Mizuta, N. Shibata, Y. Goto, T. Furukawa, S. Nakamura, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394.
- [123] K. Ohmatsu, A. Goto, T. Ooi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7913.
- [124] B. Niess, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2007**, 1620.
- [125] Y.-J. Chen, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3244.
- [126] S. Mazzotta, L. Gramigna, L. Bernardi, A. Ricci, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 687.
- [127] C. B. Jacobsen, M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, E. Fisker, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7398.
- [128] S. Santoro, T. B. Poulsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2007**, 5155.
- [129] F. Fini, G. Micheletti, L. Bernardi, D. Pettersen, M. Fochi, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2008**, 4345.
- [130] B. Ma, J. L. Parkinson, S. L. Castle, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2083.
- [131] a) T. Ooi, M. Taniguchi, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4542; b) T. Ooi, M. Kameda, M. Taniguchi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9685.
- [132] S. Shirakawa, K. Ota, S. J. Terao, K. Maruoka, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5753.
- [133] Y. Liu, B. A. Provencher, K. J. Bartelson, L. Deng, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1301.
- [134] a) P. Bakó, Z. Rapi, G. Keglevich, T. Szabó, P. L. Sóti, T. Vigh, A. Grün, T. Holczauber, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1473; b) Z. Rapi, T. Szabó, G. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, P. Bakó, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1189; c) Z. Rapi, P. Bakó, G. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, A. Botyánszki, T. Holczbauer, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 489.
- [135] J.-M. Ku, M.-S. Yoo, H.-g. Park, S.-s. Jew, B.-S. Jeong, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8099.
- [136] B. Lygo, S. D. Gardiner, M. C. McLeod, D. C. M. To, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2283.
- [137] M.-S. Yoo, D.-G. Kim, M. W. Ha, S.-s. Jew, H.-g. Park, B.-S. Jeong, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5601.
- [138] K. Hori, M. Tamura, K. Tani, N. Nishiwaki, M. Ariga, Y. Tohda, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3115.
- [139] A. Makó, Z. Rapi, G. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, L. Hegedűs, P. Bakó, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 919.
- [140] J. Lv, X. Wang, J. Liu, L. Zhang, Y. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 330.
- [141] A. Berkessel, M. Guixà, F. Schmidt, J. M. Neudörfl, J. Lex, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4483.
- [142] R. L. Dorow, S. A. Tymonko, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2493.
- [143] Y. Wang, J. Ye, X. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1033.
- [144] B. Lygo, S. D. Gardiner, D. C. M. To, *Synlett* **2006**, 2063.
- [145] a) S. Minakata, Y. Murakami, R. Tsuruoka, S. Kitanaka, M. Komatsu, *Chem. Commun.* **2008**, 6363; b) Y. Murakami, Y. Takeda, S. Minakata, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6277.

- [146] C. D. Fiandra, L. Piras, F. Fini, P. Disetti, M. Moccia, M. F. A. Adamo, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3863.
- [147] W. J. Nodes, K. Shankland, S. Rajkumar, A. J. A. Cobb, *Synlett* **2010**, 3011.
- [148] a) T. Kano, A. Yamamoto, S. Song, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4358; b) T. Kano, A. Yamamoto, S. Song, K. Maruoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, 84, 1057.
- [149] C. Gioia, F. Fini, A. Mazzanti, L. Bernardi, A. Ricci, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9614.
- [150] a) E. E. Maciver, S. Thompson, M. D. Smith, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 10164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9979; b) E. E. Maciver, P. C. Knipe, A. P. Cridland, A. L. Thompson, M. D. Smith, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 537.
- [151] V. Gembus, S. Postikova, V. Levacher, J.-F. Brière, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4194.
- [152] J. Qi, A. B. Beeler, Q. Zhang, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13642.
- [153] K. Matoba, H. Kawai, T. Furukawa, A. Kusuda, E. Tokunaga, S. Nakamura, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5898; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5762.
- [154] a) O. Mahé, I. Dez, V. Levacher, J.-F. Brière, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 7226; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7072; b) O. Mahé, I. Dez, V. Levacher, J.-F. Brière, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3946.
- [155] a) M. Bandini, A. Eichholzer, M. Tragni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3238; b) M. Bandini, A. Bottoni, A. Eichholzer, G. P. Mischion, M. Stenta, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12462.
- [156] D. Monge, K. L. Jensen, I. Marín, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2011**, 13, 328.
- [157] P. Maity, S. D. Lepore, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8488; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8338.
- [158] a) T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2548; b) T. Ooi, Y. Uematsu, J. Fujimoto, K. Fukumoto, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1337.
- [159] R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, F. Fini, D. Pettersen, A. Ricci, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9869.
- [160] D. Peng, H. Zhou, X. Liu, L. Wang, S. Chen, X. Feng, *Synlett* **2007**, 2448.
- [161] a) R. Chinchilla, C. Nájera, F. J. Ortega, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 265; b) R. Chinchilla, C. Nájera, F. J. Ortega, S. Tarí, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2279.
- [162] B. A. Provencher, K. J. Bartelson, Y. Liu, B. M. Foxman, L. Deng, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 10753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10565.
- [163] L. Bernardi, F. Fini, M. Fochi, A. Ricci, *Synlett* **2008**, 1857.
- [164] H. Kawai, S. Okusu, E. Tokunaga, H. Sato, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 5043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4959.
- [165] T. A. Moss, D. R. Fenwick, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10076.
- [166] M. W. Paixão, M. Nielsen, C. B. Jacobsen, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3467.
- [167] Z.-B. Luo, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 443.
- [168] T. A. Moss, B. Alonso, D. R. Fenwick, D. J. Dixon, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 578; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 568.
- [169] D. Sano, K. Nagata, T. Itoh, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1593.
- [170] M. Lian, Z. Li, J. Du, Q. Meng, Z. Gao, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6525.
- [171] K. Frisch, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2966.
- [172] E. Yamamoto, A. Nagai, A. Hamasaki, M. Tokunaga, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7178.
- [173] X. Wang, Q. Lan, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 321.
- [174] E.-M. Tanzer, W. B. Schweizer, M.-O. Ebert, R. Gilmour, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 2006.
- [175] V. Rauniar, A. D. Lackner, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Science* **2011**, 334, 1681.
- [176] R. J. Phipps, K. Hiramatsu, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8376.
- [177] H. Kawai, A. Kusuda, S. Nakamura, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6442; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6324.
- [178] L. Bernardi, E. Indrigo, S. Pollicino, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1428.