



# Die katalytische asymmetrische $\alpha$ -Benzylierung von Aldehyden\*\*

Benjamin List,\* Ilijā Čorić, Oleksandr O. Grygorenko, Philip S. J. Kaib, Igor Komarov, Anna Lee, Markus Leutzsch, Subhas Chandra Pan, Andrey V. Tymtsunik und Manuel van Gemmeren

Professor Johann Mulzer gewidmet

**Abstract:** Die erste aminokatalytische  $\alpha$ -Alkylierung  $\alpha$ -verzweigter Aldehyde mit Benzylbromiden als Alkylierungsmittel wurde entwickelt. Unter Verwendung eines sterisch anspruchsvollen, von Prolin abgeleiteten Katalysators reagieren racemische  $\alpha$ -verzweigte Aldehyde mit Alkylierungsmitteln in einem DYKAT-Prozess und ergeben mit guten Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten  $\alpha$ -alkylierte Aldehyde mit quartären Stereozentren.

Asymmetrische  $S_N2$ - $\alpha$ -Alkylierungen von Carbonylverbindungen mit Alkylhalogeniden sind leistungsfähige Umwandlungen, welche üblicherweise die Verwendung von chiralen Auxiliaren oder Phasentransferkatalyse erfordern.<sup>[1]</sup> Kürzlich hat die Organokatalyse dieses Forschungsfeld jedoch signifikant vorangetrieben, indem neue Strategien für die direkte katalytische asymmetrische  $\alpha$ -Alkylierung von Aldehyden entwickelt wurden.<sup>[2]</sup> Beispielsweise beschrieb unsere Gruppe eine intramolekulare  $\alpha$ -Alkylierung von Halogenaldehyden unter Verwendung von Enaminkatalyse mit Prolin.<sup>[3]</sup> Später entwickelten andere Gruppen weitere aminokatalytische Methoden zur asymmetrischen  $\alpha$ -Alkylierung von Aldehyden, darunter Strategien die Enaminkatalyse mit radikalischen oder kationischen ( $S_N1$ ) Reaktionsmechanismen kombinieren.<sup>[4–13]</sup> Trotz dieser unbestreitbaren Fortschritte ist die intermolekulare  $S_N2$ - $\alpha$ -Alkylierung von Aldehyden mit einfachen Alkylhalogeniden als langjährige Herausforderung für die Enaminkatalyse bestehen geblieben (Schema 1).<sup>[2]</sup>

Hier berichten wir über die Entwicklung der ersten katalytischen enantioselektiven  $\alpha$ -Benzylierung von  $\alpha$ -verzweigten Aldehyden. Wir haben ein neues bicyclisches Prolinanalogon entwickelt, welches diese Reaktion katalysiert und Aldehyde mit einem quartären  $\alpha$ -Stereozentrum in hoher Enantioselektivität liefert.



**Schema 1.** Die katalytische asymmetrische  $\alpha$ -Alkylierung von Aldehyden: Eine Herausforderung für die Enaminkatalyse.

Eine der Hauptschwierigkeiten bei der Entwicklung einer aminokatalytischen intermolekularen  $\alpha$ -Alkylierung von Aldehyden mit  $S_N2$ -artig reagierenden Alkylierungsmitteln ist die Tendenz der inhärent Lewis-basischen Aminkatalysatoren, eine N-Alkylierung zu durchlaufen. Dieser Prozess ist normalerweise irreversibel und führt zur vollständigen Desaktivierung des Aminkatalysators, es sei denn, es werden  $S_N1$ -fähige benzhydrylartige Alkylierungsmittel verwendet. Die unproduktive Katalysatoralkylierung wird durch die stöchiometrische Base noch verstärkt, welche zugesetzt wird, um die starke Säure zu neutralisieren, die bei der  $\alpha$ -Alkylierung frei wird und im Prinzip selbst alkyliert werden kann. Weitere Komplikationen sind die Tendenz von Aldehyden zur Selbstkondensation und Racemisierung.

Nach der Untersuchung einiger mehr oder weniger erfolgloser Strategien in den letzten Jahren nahmen wir an, dass eine direkte asymmetrische Aldehydalkylierung realisierbar sein sollte, wenn einerseits  $\alpha$ -verzweigte Aldehyde, welche stabile Produkte ergeben, und andererseits ein organisches Säure-Base-Puffersystem anstelle von nur einer Base verwendet würden. Wir erwarteten, dass ein solches Reaktionsmedium 1) die Enaminbildung mittels milder Säurekatalyse beschleunigen, 2) die als Nebenprodukt entstehende Säure neutralisieren und 3) die basenvermittelte Katalysatoralkylierung unterdrücken würde. Es ist bereits gezeigt worden, dass ähnliche Mischungen aus Säure und Base in verwandten  $S_N1$ -Alkylierungen von Vorteil sein können.<sup>[12]</sup>

In der Tat konnte das gewünschte Produkt **4a** erstmals detektiert werden, als wir Hydratropaldehyd (**1a**) mit Benzylbromid (**2a**) in Gegenwart von (*S*)-Prolin (**3a**, 50 Mol-%) und einer Kombination von *p*-Anissäure und Hünig-Base (Diisopropylethylamin, *iPr*<sub>2</sub>NEt) zur Reaktion brachten (Tabelle 1, Nr. 1). In Abwesenheit des Puffers oder mit Säure oder Base allein wurde grundsätzlich kein Produkt beobachtet. Obwohl sowohl Ausbeute (12%) als auch Enantioselektivität (51:49 e.r.) schlecht waren und immer noch eine signifikante Menge an N-benzyliertem (*S*)-Prolin gebildet wurde, ermutigte uns dieses Resultat zu weiteren Untersuchungen. Wir starteten eine weit angelegte Untersuchung von Aminkatalysatoren, um Ausbeute und Enantioselektivität zu

[\*] Prof. Dr. B. List, Dr. I. Čorić, P. S. J. Kaib, Dr. A. Lee, M. Leutzsch, Dr. S. Chandra Pan, M. van Gemmeren  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)  
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

Dr. O. O. Grygorenko, Prof. Dr. I. Komarov, A. V. Tymtsunik  
Taras Shevchenko National University of Kyiv  
Volodymyrska street 60, Kyiv (Ukraine)

[\*\*] Großzügige Unterstützung durch die Max-Planck-Gesellschaft und den Fonds der Chemischen Industrie wird dankend anerkannt. Wir danken auch den Mitarbeitern unserer HPLC- und GC-Abteilungen für deren Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201306037> zu finden.

**Tabelle 1:** Untersuchung potenzieller Katalysatoren.<sup>[a]</sup>

Nr.	Katalysator	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>	e.r. <sup>[c]</sup>
1		12	51:49
2		10	51:49
3		n.r.	–
4		n.r.	–
5		65	80:20
6		52	60:40
7		46	79.5:20.5
8		55	86.5:13.5
9		n.r.	–
10		20	62.5:37.5
11		22	90.5:9.5
12		25	93.5:6.5

[a] Reaktionen wurden mit Aldehyd **1a** (0.1 mmol), Benzylbromid **2a** (0.3 mmol), Katalysator **3** (0.05 mmol), *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0.3 mmol), *p*-Anissäure (0.3 mmol) und 4 Å MS (80 mg) in Chloroform (0.5 mL) bei 50 °C für 120 h durchgeführt. [b] Bestimmt mittels GC-MS unter Verwendung von *n*-Dodecan als internem Standard. [c] Bestimmt mittels GC Analyse mit einer chiralen stationären Phase. n.r.: keine Reaktion.

verbessern. Wir untersuchten verschiedenste Organokatalysatoren; ausgewählte Beispiele sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Im Gegensatz zu unseren vorherigen Beobachtungen bei der intramolekularen Variante führte die Verwendung von (*S*)- $\alpha$ -Methylprolin **3b** als Katalysator nicht zu verbesserter Ausbeute oder Enantioselektivität (Tabelle 1, Nr. 2).

Imidazolidinonkatalysatoren wie **3c**<sup>[14]</sup> und Prolinoleter **3d**<sup>[15]</sup> stellten sich als unfähig heraus, die Reaktion zu katalysieren (Nr. 3 und 4). (*S*)-Prolinderivat **3e** und die primären Aminosäuren **3f–h** gaben mäßige Ausbeuten aber vielversprechende Enantioselektivitäten (Nr. 5–8). Ein primärer Aminkatalysator mit Cinchona-Alkaloidgerüst (**3i**) stellte sich als inaktiv heraus (Nr. 9). Dieser Katalysator reagiert schnell mit Benzylbromid, und N-benzylierte Amine konnten mittels GC-MS detektiert werden. In einer theoretischen Studie wurden azabicyclische Prolinanaloge als selektivere Katalysatoren im Vergleich zu einfacherem Prolin für Aldolreaktionen vorhergesagt, da sie für eine bessere Vororientierung des Übergangszustands sorgen und wir nahmen an, dass dies auch in unserer  $\alpha$ -Alkylierung von Vorteil sein könnte.<sup>[16]</sup> In der Tat erhielten wir äußerst interessante Resultate, als wir die sterisch anspruchsvolleren sekundären Aminkatalysatoren **3j–l** untersuchten (Nr. 10–12). Eine hohe Enantioselektivität (93.5:6.5 e.r.) wurde in Gegenwart des Katalysators **3l** beobachtet, auch wenn das Produkt in mäßiger Ausbeute erhalten wurde (Eintrag 12). Die Aminosäure **3l** wurde von Komarov und Mitarbeitern 2006 entwickelt,<sup>[17]</sup> war aber zuvor noch nicht in der asymmetrischen Katalyse untersucht worden.

Nach diesem faszinierenden Befund waren wir neugierig, ob ein echter Katalysatorumsatz durch Optimieren der Reaktionsbedingungen erreicht werden könnte. In früheren Untersuchungen hatten wir gefunden, dass die verwendete Base einen deutlichen Einfluss auf sowohl die Reaktivität als auch die Enantioselektivität der Aldehyd  $\alpha$ -Alkylierung hat. Dementsprechend untersuchten wir verschiedene Basen, wovon ausgewählte Beispiele in Tabelle 2 zusammengefasst sind.

Nach einer ausgedehnten Untersuchung verschiedener Basen (siehe die Hintergrundinformationen für weitere Details) fanden wir, dass die Verwendung von Guanidinen von Vorteil ist (Tabelle 2, Nr. 4–7). Insbesondere ergab 1,1,3,3-

**Tabelle 2:** Einfluss der Base.<sup>[a]</sup>

Nr.	Base	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>	e.r. <sup>[c]</sup>
1	DMAP	30	65:35
2	Imidazol	33	61:39
3	DBU	20	79:21
4	1,3-Diphenylguanidin	60	88:12
5	1,3-Di( <i>o</i> -tolyl)guanidin	63	90:10
6	1,1,3,3-Tetramethylguanidin	80	95.5:4.5
7	2',2'-(Naphthalin-1,8-diyi)-bis(1,1,3,3-tetramethylguanidin)	80	53:47

[a] Reaktionsbedingungen: Aldehyd **1a** (0.1 mmol), Benzylbromid **2a** (0.5 mmol), Katalysator **3l** (0.03 mmol), *p*-Anissäure (0.5 mmol), Base (0.5 mmol) und 4 Å MS (80 mg) in Chloroform (0.5 mL) bei 50 °C für 144 h. [b] Bestimmt mittels GC-MS unter Verwendung von *n*-Dodecan als internem Standard. [c] Bestimmt mittels GC Analyse mit einer chiralen stationären Phase. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

Tetramethylguanidin nicht nur Umsatz sondern verbesserte auch die Enantioselektivität auf e.r. > 95:5 (Nr. 6).

Wir untersuchten auch verschiedene Säuren als Zusätze und fanden, dass *p*-Anissäure grundsätzlich die besten Ergebnisse lieferte (siehe die Hintergrundinformationen). Es ist bemerkenswert, dass eine deutliche Verbesserung von Ausbeute und Enantioselektivität erreicht wurde, wenn wir einen Überschuss von Tetramethylguanidin, *p*-Anissäure und Benzylbromid (jeweils 5 Äquivalente) unter den optimierten Reaktionsbedingungen einsetzten.<sup>[18]</sup>

Nachdem ein geeigneter Katalysator gefunden und die besten Reaktionsbedingungen etabliert waren, untersuchten wir als nächstes die Anwendungsbreite unserer katalytischen asymmetrischen  $\alpha$ -Alkylierung von  $\alpha$ -verzweigten Aldehyden (Tabelle 3). Es stellte sich heraus, dass die Reaktion sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche aromatische Substrate toleriert. Die gewünschten Produkte wurden in moderaten bis guten Ausbeuten (55–82 %) und hohen Enantioselektivitäten (e.r. bis zu 98.5:1.5) erhalten.  $\alpha$ -Verzweigte Aldehyde mit *meta*- oder *para*-Substituenten am aromatischen Rest geben die entsprechenden Alkylierungsprodukte mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Nr. 2–11 und 17). Im Allgemeinen läuft die Reaktion bei 50 °C langsam ab. Mit Aldehyd **1d** und Elektrophil **2j**, konnte die Reaktion jedoch bei geringerer Temperatur durchgeführt werden (Nr. 5–7 und 14–16). In beiden Fällen wurden ausgezeichnete Enantioselektivitäten erzielt (bis zu 98.5:1.5 e.r. mit **1d** und 97.5:2.5 e.r. mit **2j**). Leider ergaben aliphatische Aldehyde unter unseren Reaktionsbedingungen keine Alkylierungsprodukte. Wir setzten auch lineare Aldehyde als Substrate ein, konnten jedoch keine gewünschten Produkte isolieren. Eine GC-MS-Analyse des Reaktionsgemisches zeigte, dass die Bildung von Produkten aus der doppelten Alkylierung und Selbstkondensation dominiert.

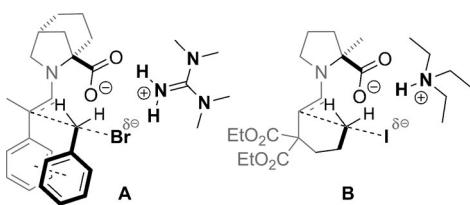
Die Absolutkonfiguration des Produkts **4a** wurde durch Vergleich der optischen Aktivität mit dem Literaturwert als *R* bestimmt.<sup>[19]</sup> Diese Absolutkonfiguration ist mit dem vorgeschlagenen Übergangszustandsmodell **A** konsistent (Schema 2). In unseren vorangegangenen DFT-Studien zur asymmetrischen intramolekularen  $\alpha$ -Alkylierung von Aldehyden haben wir gezeigt,<sup>[20]</sup> dass die basenunterstützte Reaktion leichter ist und eine andere Stereoselektivität aufweist. Im entsprechenden Übergangszustand **B**, ist die zugesetzte Base als Trialkylammoniumcarboxylat anwesend, welches die Abgangsgruppe in der  $S_N2$ -artigen nucleophilen Substitution aktiviert, indem sie die sich ausbildende negative Ladung am Halogenid elektrostatisch stabilisiert. Auf Basis dieser Studie

schlagen wir einen analogen Übergangszustand **A** für die intermolekulare  $\alpha$ -Alkylierung von  $\alpha$ -verzweigten Aldehyden

**Tabelle 3:** Substratspektrum.<sup>[a]</sup>

Nr.	Substrat <b>1</b>	Produkt <b>4</b>	Ausbeute [%]	e.r. <sup>[b]</sup>
1			80	95.5:4.5
2			82	95:5
3			77	95:5
4				
5 <sup>[c]</sup>			70	92:8
6 <sup>[d]</sup>			65	95:5
7 <sup>[e]</sup>			60	97.5:2.5
8			72	90:10
9			71	91:9
10			70	86:14
11			68	84:16
12			80	94:6
13				
14 <sup>[c]</sup>			75	93.5:6.5
15 <sup>[f]</sup>			65	95:5
16 <sup>[d]</sup>			55	97.5:2.5
17			65	88:12

[a] Reaktionsbedingungen: Aldehyd (0.5 mmol), Benzylbromid(derivat) (2.5 mmol), Katalysator **3l** (0.15 mmol), *p*-Anissäure (2.5 mmol), Tetramethylguanidin (2.5 mmol) und 4 Å MS (400 mg) in Chloroform (2.5 mL) bei 50 °C für 144 h. [b] Bestimmt mittels GC Analyse mit einer chiralen stationären Phase. [c] Bei Raumtemperatur. [d] Bei 0 °C für 168 h. [e] Bei –15 °C für 168 h. [f] Bei 20 °C für 168 h.



**Schema 2.** Vorgeschlagener Übergangszustand der intermolekularen  $\alpha$ -Alkylierung (**A**). Berechneter Übergangszustand der intramolekularen  $\alpha$ -Alkylierung (**B**).

vor, welcher möglicherweise durch  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen weiter stabilisiert wird.<sup>[21]</sup>

Zusammenfassend haben wir die erste katalytische asymmetrische  $\alpha$ -Alkylierung von  $\alpha$ -verzweigten Aldehyden unter Verwendung einfacher Alkylierungsmittel über Enaminkatalyse entwickelt. Racemische  $\alpha$ -verzweigte Aldehyde können in einer dynamischen kinetischen asymmetrischen Umwandlung (DYKAT) zu enantiomerenangereicherten Produkten mit einem e.r. von bis zu 98.5:1.5 umgesetzt werden. Unsere Reaktion zeichnet sich durch einen neuen, sterisch anspruchsvollen von Prolin abgeleiteten Katalysator aus, der leicht in beiden enantiomeren Formen zugänglich ist und in weiteren schwierigen asymmetrischen Transformationen von Nutzen sein könnte.

## Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die katalytische asymmetrische  $\alpha$ -Alkylierung von  $\alpha$ -verzweigten Aldehyden: Katalysator **31** (0.15 mmol, 0.3 Äquiv.) und *p*-Anisäure (2.5 mmol, 5 Äquiv.) wurden in CHCl<sub>3</sub> (0.2 M) gelöst, und 4 Å Molekularsieb (400 mg) wurde zugesetzt. Der Ausgangsaldehyd (0.5 mmol, 1 Äquiv.) wurde hinzugefügt, gefolgt vom Alkylierungsmittel (2.5 mmol, 5 Äquiv.). Schließlich wurde Tetramethylguanidin (2.5 mmol, 5 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde bei der optimierten Temperatur gerührt und nach 144 h auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser geschüttet und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter verminderter Druck eingeeengt. Aufreinigung durch Säulenchromatographie über Kieselgel (*n*-Pentan/*t*BuOMe, 95:5 bis 85:15) ergab die Verbindungen **4a–4k**.

Eingegangen am 11. Juli 2013,  
veränderte Fassung am 6. August 2013  
Online veröffentlicht am 24. November 2013

**Stichwörter:** DYKAT · Enaminkatalyse · Organokatalyse ·  $\alpha$ -Alkylierung ·  $\alpha$ -verzweigte Aldehyde

- [1] a) D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933–2960; b) R. Schmierer, G. Grotemeier, G. Helmchen, A. Selim, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 209–211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 207–208; c) D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739; d) D. Enders, H. Eichenauer, U. Baus, H. Schubert, K. A. M. Kremer, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1345–1359; e) W. Oppolzer, R. Moretti, S. Thomi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5603–5606; f) M. Imai, A. Hagihara, H. Kawasaki, K. Manabe, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8829–8830. Eine Übersicht zur Phasentransferkatalyse: g) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656–5682.
- [2] Übersichten zur organokatalytischen  $\alpha$ -Alkylierung von Aldehyden: a) A.-N. Alba, M. Viciano, R. Rios, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 437–439; b) P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1386–1389; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360–1363; c) J. Vesely, R. Rios, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 942–953.
- [3] N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450–451.

- [4] Ausgewählte Beispiele: a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582–585; b) C. H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 398–399; c) J. E. Wilson, A. D. Casarez, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11332–11334; d) H.-W. Shih, M. N. Vender Wal, R. L. Grange, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600–13603.
- [5] R. R. Shaikh, A. Mazzanti, M. Petrini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8835–8838; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8707–8710.
- [6] a) P. G. Cozzi, F. Benfatti, L. Zoli, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1339–1342; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1313–1316; b) F. Benfatti, E. Benedetto, P. G. Cozzi, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2047–2052.
- [7] a) R. Rios, H. Sundén, J. Vesely, G.-L. Zhao, P. Dziedzic, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028–1032; b) I. Ibrahim, G.-L. Zhao, R. Rios, J. Vesely, H. Sundén, P. Dziedzic, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7867–7879.
- [8] X. Companyó, A.-N. Alba, F. Cárdenas, A. Moyano, R. Rios, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3075–3080.
- [9] H. Xie, L. Zu, H. Li, J. Wang, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886–10894.
- [10] E. Gómez-Bengoa, A. Landa, A. Lizarraga, A. Mielgo, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 353–357.
- [11] D. Enders, C. Wang, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7649–7653; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7539–7542.
- [12] A. R. Brown, W.-H. Kuo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286–9288.
- [13] A. Gualandi, D. Petrucciello, E. Emer, P. G. Cozzi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3614–3616.
- [14] G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87.
- [15] a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797; b) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215.
- [16] C. B. Shinisha, R. B. Sunoj, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1287–1294.
- [17] O. O. Grygorenko, O. S. Artamonov, G. V. Palamarchuk, R. I. Zubatyuk, O. V. Shishkin, I. V. Komarov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 252–258.
- [18] Houk, Blackmond und Mitarbeiter haben den positiven Effekt eines Puffers auf Reaktionen gezeigt, die durch Prolin(derivate) katalysiert werden: J. E. Hein, J. Burs, Y.-h. Lam, M. Hughes, K. N. Houk, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5644–5647. Unsere eigenen NMR-spektroskopischen Messungen zeigen, dass der Puffer sowohl bei der Solvatisierung des Katalysators als auch der Enaminbildung behilflich ist, was die von uns vorgeschlagenen Rollen von Säure und Base in der Reaktion unterstützt. Für Details, siehe die Hintergrundinformationen, Kapitel 7.
- [19] L. A. Paquette, J. P. Gilday, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4972–4978.
- [20] A. Fu, B. List, W. Thiel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 320–326.
- [21] Während der Begutachtung dieses Manuskripts wies ein Gutachter auf die Möglichkeit eines Radikalmechanismus hin. Um diese Möglichkeit zu untersuchen, führten wir ein Experiment in der Gegenwart von TEMPO durch, welches einen solchen Reaktionsweg unterdrücken sollte. Solch eine Unterdrückung der Reaktion wurde nicht beobachtet. Für Details, siehe die Hintergrundinformationen.