

Die Diarylprolinolsilylether: zehn Jahre später

Bjarke S. Donslund, Tore Kiilerich Johansen, Pernille H. Poulsen,
Kim Søholm Halskov und Karl Anker Jørgensen*

Aminokatalyse · Diarylprolinolsilylether

Organokatalyse

Die asymmetrische Organokatalyse hat seit Beginn dieses Jahrhunderts eine unglaubliche Entwicklung erlebt, die zu einer Vielzahl leistungsfähiger Katalysatortypen führte. Darunter sind die 2005 eingeführten Diarylprolinolsilylether eine der in der Aminokatalyse am häufigsten verwendeten Gruppen. In diesem Kurzaufsatz – zehn Jahre nach Einführung der Diarylprolinolsilylether – wollen wir einen Rückblick wagen. Dabei liegt der Schwerpunkt auf den Möglichkeiten der verschiedenen Aktivierungsmodi, die dieses katalytische System zugänglich macht. Nach einer kurzen Einführung in die Aminokatalyse gehen wir auf die Eigenschaften ein, die Diarylprolinolsilylether zu häufig gewählten Katalysatoren gemacht haben. Des Weiteren werden die Hauptrichtungen der Aktivierung sowie die im Hinblick auf Reaktionsmuster entwickelten Reaktionskonzepte und Kombinationen mit anderen Aktivierungskonzepten beschrieben.

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

Das Leben, wie wir es kennen, beruht auf zahlreichen katalytischen Reaktionen, und diese sind die Ursache für die Asymmetrie in unserem Körper und unserer Kultur.^[1] Die Katalysatoren für diese Reaktionen sind Enzyme, die auch in der Forschung und Industrie mehr als hundert Jahre lang die wichtigsten Katalysatoren waren.^[2]

Wegen der Bedeutung chiraler Moleküle, die durch asymmetrische Katalyse entstehen, sind diese Reaktionen seit Beginn der modernen Chemie von großem Wert. Katalytische asymmetrische Methoden haben sich über die Anwendung von Enzymen hinaus entwickelt, und in den letzten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts beherrschten Übergangsmetallkomplexe das Gebiet.^[3] Seit der Jahrhundertwende hat sich die Organokatalyse als dritte Säule der asymmetrischen Katalyse etabliert.^[4]

Die Entwicklung und Anwendung der Organokatalyse hat sich von der Hochschulforschung auf industrielle Prozesse

sowie von einfachen Funktionalisierungen auf Kaskaden-, Domino- und Tandemreaktionen ausgedehnt und umfasst auch Kombinationen mit anderen Aktivierungskonzepten. Dieser Fortschritt beruht auf der Entwicklung zahlreicher unterschiedlicher katalytischer Systeme, von denen eines – die Diarylprolinolsilylether – den Schwerpunkt dieses Kurzaufsatzen bildet. Diese Katalysatoren wurden 2005 eingeführt und können Aldehyde durch „klassische Aktivierungskonzepte“ aktivieren und die entsprechenden Zwischenstufen in katalytische Prozesse einfügen. Darüber hinaus bildeten sie die Basis für zuvor unbekannte Aktivierungskonzepte für Aldehyde und ermöglichen die Entwicklung einer Reihe neuer asymmetrischer Reaktionen, die eine noch nie da gewesene molekulare Komplexität zugänglich machen. Diese katalytischen Prozesse sind inzwischen Bestandteil der Totalsynthese von optisch aktiven Verbindungen.

1.2. Schwerpunkt des Aufsatzes

Im Folgenden berichten wir über die Erfahrungen, die während der zehnjährigen Entwicklung der Diarylprolinolsilylether als Organokatalysatoren gemacht wurden. In Abschnitt 4 werden die Hauptrichtungen der verschiedenen Aktivierungskonzepte besprochen, wobei der Schwerpunkt auf den jeweils ersten Beispielen für ein gegebenes Reaktionsmuster liegt. In den Abschnitten 5 und 6 gehen wir auf Methodenentwicklungen ein, die auf komplizierteren Systemen beruhen, darunter Kaskaden- und Eintopfreaktionen sowie Kombinationen mit anderen katalytischen Systemen, auch hier mit einem Fokus auf den ersten Projekten auf diesen Gebieten. Abschnitt 7 behandelt neuere Beispiele für

[*] B. S. Donslund, T. K. Johansen, P. H. Poulsen, K. S. Halskov, Prof. Dr. K. A. Jørgensen
Department of Chemistry, Aarhus University
8000 Aarhus C (Dänemark)
E-Mail: kaj@chem.au.dk

nicht vorhergesehene Reaktivitäten. Dieser Kurzaufsatzt ist demnach keine umfassende Aufzählung der vielen Reaktionen und Methoden mit Diarylprolinolsilylethern. Vielmehr hoffen wir, dass eine Betrachtung der Möglichkeiten, die uns von Diarylprolinolsilylether in die Hand gegeben wurden, neue Wege ebnen wird.

2. Die Renaissance der Organokatalyse

Das Jahrtausend begann mit der Entwicklung eines „neuen Gebiets“ der Katalyse – der asymmetrischen Organokatalyse. Asymmetrische Reaktionen mit niedermolekularen organischen Verbindungen als Katalysatoren waren schon vorher beschrieben worden,^[5] aber man hatte das Potenzial des Gebiets vor den Veröffentlichungen der Arbeitsgruppen von List^[6] und MacMillan^[7] nicht erkannt. Diese Arbeiten berichten über die Anwendung der beiden grundlegenden und gut bekannten Arten der Aktivierung von Aldehyden und α,β -ungesättigten Aldehyden als Enamin- und bzw. Iminium-Zwischenstufen, die in Katalysezyklen integriert wurden.^[8] Durch Bildung der Enamin- und Iminium-

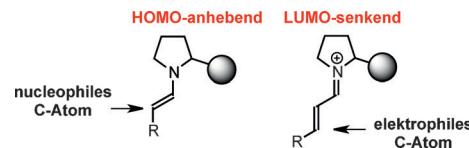


Abbildung 1. Enamin- und Iminiumion-Zwischenstufen.

ion-Zwischenstufen entstehen nukleophile bzw. elektrophile Kohlenstoffatome gemäß den Prinzipien von HOMO-Anhebung und LUMO-Senkung (Abbildung 1).

Man hat nachgewiesen, dass Prolin und Imidazolidinone, die in den ersten Jahren zu den gängigsten Organokatalysatoren gehörten, in katalytischen Reaktionen unter Beteiligung von Enamin- und Iminiumion-Zwischenstufen verwendet werden können. Diese Katalysatoren wurden normalerweise für konzeptionell einfache und grundlegende Reaktionen der Bindungsbildung für eine begrenzte Zahl von funktionellen Gruppen eingesetzt. Reaktionen unter Enaminkatalyse konzentrierten sich zunächst auf die asymmetrische α -Funktionalisierung von Aldehyden durch Addition an polarisierte π -Systeme. Hierzu gehören Aldolreaktionen,^[6,9] Mannich-Reaktionen,^[10] konjugierte Additionen,^[11] α -Aminierungen^[12] und α -Oxygenierungen.^[13] Später entdeckte man die [4+2]-Cycloaddition von Enaminen unter Bildung $\alpha,ipso$ -funktionalisierter Produkte.^[14] Diese Entdeckung zeigte, dass die Aminokatalyse effizient und selektiv genutzt werden kann, um komplexere Strukturen als die mit den ersten Arbeiten erhaltenen aufzubauen.

Interessanterweise hat die Katalyse über Iminiumionen hinsichtlich der Methodenentwicklung einen anderen Weg genommen. Man erkannte schon früh, dass diese Art der Aktivierung verschiedene Reaktionen ermöglichen konnte.



Bjarke S. Donslund (geb. 1988) erhielt seinen B.Sc. 2011, nachdem er als Student unter der Anleitung von Karl Anker Jørgensen Forschungen zu Eintopsynthesen unter Aminokatalyse durchgeführt hatte. 2012 begann er sein Promotionsstudium, dessen Forschungsschwerpunkt die Entwicklung und die Anwendung der enantioselektiven Dienaminkatalyse bilden.



Tore Kiilerich Johansen (geb. 1987) arbeitet seit 2011 unter der Anleitung von Karl Anker Jørgensen an seiner Dissertation. Seine Forschung konzentriert sich vor allem auf die Entwicklung von organokatalytischen [4+2]-Cycloadditionen.



Pernille H. Poulsen (geb. 1988) schloss ihr Studium an der Aarhus University 2011 mit einem B.Sc. in Chemie ab und arbeitet dort in der Gruppe von Karl Anker Jørgensen an ihrer Dissertation. Ihr Hauptforschungsinteresse richtet sich auf die Entwicklung neuer Aktivierungskonzepte in der asymmetrischen Organokatalyse.



Kim Søholm Halskov (geb. 1985) begann sein Promotionsstudium 2011 in der Arbeitsgruppe von Karl Anker Jørgensen. Den Schwerpunkt seiner Forschung bildet die Entwicklung neuer Methoden in der asymmetrischen Organokatalyse und ihre Anwendung in der Synthese.



Karl Anker Jørgensen promovierte 1984 an der Aarhus University. 1985 forschte er als Postdoktorand bei Prof. Roald Hoffmann, Cornell University. Im selben Jahr wurde er Assistant Professor an der Aarhus University, und 1992 wurde er zum Professor berufen. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung, dem Verständnis und der Anwendung der asymmetrischen Katalyse.

So gelang es, α,β -ungesättigte Aldehyde durch eine Iminiumionenkatalyse für asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen mit Dienen unter Bildung α,β -funktionalisierter Produkte zu aktivieren.^[7] Wenig später wurde eine 1,3-dipolare Cycloaddition beschrieben, in der α,β -ungesättigte Aldehyde mit Nitronen umgesetzt wurden.^[15] Die Aktivierung als Iminiumion (Abbildung 1) gleicht dem Aktivierungsmodus bei Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen.^[16]

Auch wenn in den ersten Jahren des neuen Jahrtausends eine eindrucksvolle Entwicklung organokatalytischer Methoden zu beobachten war, ließen die Untersuchungen auch Einschränkungen und Schwierigkeiten erkennen. Das Fehlen eines allgemeinen Katalysatorsystems erforderte für die Entwicklung neuer Reaktionen ein umfangreiches Screening von Reaktionsbedingungen und Katalysatoren. Eine wichtige Aufgabe war demnach die Entdeckung eines generellen Katalysators, der nicht nur wohlbekannte Umwandlungen verbessern, sondern vor allem auch neue Reaktionskonzepte aufdecken konnte.

3. Die Einführung der Diarylprolinolsilylether-Katalysatoren

3.1. Erste Arbeiten und Inspirationsquellen

Inspiriert wurde die Entwicklung der Diarylprolinolsilylether von den beiden verwandten Verbindungen Diarylmethylpyrrolidin und Diarylprolinol, die sich als effiziente Katalysatoren für [4+2]-Cycloadditionen beispielsweise von Enaminen erwiesen hatten.^[14,17] Diese Katalysatoren verhielten sich in Bezug auf Aktivität und Stereoinduktion orthogonal. Die Diarylmethylpyrrolidine ergaben allgemein hohe katalytische Umsätze bei moderater Selektivität, dagegen lieferten die Diarylprolinole gute Ergebnisse bezüglich der Stereokontrolle bei allerdings niedrigen Reaktionsgeschwindigkeiten. Die geringe Stereokontrolle bei den Diarylmethylpyrrolidinen wurde auf vermutlich unzureichende sterische Abschirmung zurückgeführt; der mangelnde katalytische Umsatz bei den Diarylprolinolen war hingegen rätselhafter, und es wurde ein störendes Gleichgewicht unter Bildung einer Oxazolidinspezies nachgewiesen. Mit einer einfachen Silylschutzgruppe ließ sich das Problem umgehen, und so wurden die Diarylprolinolsilylether-Katalysatoren entwickelt (Abbildung 2).^[18]

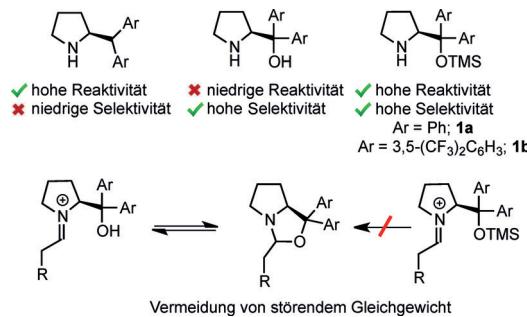


Abbildung 2. Die Diarylprolinolsilylether und ähnliche Katalysatoren. TMS = Trimethylsilyl.

3.2. Klärung der stereoinduzierenden Eigenschaften

Ersten Untersuchungen zufolge beruhen die stereoselektiven Eigenschaften der Diarylprolinolsilylether auf der sterischen Abschirmung durch die Substituenten an dem Kohlenstoffatom, das mit dem Stereozentrum im Pyrrolidinring verknüpft ist.^[18a] Mehrere Arbeiten haben zur Klärung der Aufgabe einzelner Komponenten des Katalysators in Bezug auf Aktivierung und Stereoinduktion beigetragen. Zur Feinabstimmung des Systems werden häufig die aromatischen Substituenten oder die Silylether-Schutzgruppe variiert. Die beiden am häufigsten verwendeten Diarylprolinolsilylether haben als aromatische Einheiten $C_6H_5^-$ (**1a**) oder $3,5-(CF_3)_2C_6H_3^-$ (**1b**) sowie eine Trimethylsilyl-Schutzgruppe am Sauerstoffatom (Abbildung 2). In der Arbeit, die Diarylprolinolsilylether als allgemeines Katalysatorsystem einführt, wurde die Wirkung der aromatischen Gruppen auf die asymmetrische α -Sulfonylierung von Aldehyden untersucht.^[18a] Die Verwendung von Katalysatoren mit einer $C_6H_5^-$ (**1a**), $3,5-(CH_3)_2C_6H_3^-$ oder $3,5-(CF_3)_2C_6H_3^-$ -Gruppe (**1b**) als aromatischem Substituenten führte zu der Beobachtung, dass diese Gruppen die Enantioselektivität der Reaktion beeinflussten, denn die drei Katalysatoren lieferten das Produkt mit 77, 90 bzw. 98% ee. Die Autoren wiesen eine annähernd lineare Korrelation zwischen den Taft- E_s -Werten (sterische Substituentenkonstante)^[19] und dem Enantiomerenüberschuss nach. Dieser Befund lässt darauf schließen, dass sich die sterischen und nicht die elektronischen Eigenchaften der aromatischen Substituenten auf die Enantioselektivität der Reaktion auswirken. Die absolute Konfiguration des Produkts lässt vermuten, dass die faciale Diskriminierung durch sterische Abschirmung in den reaktiven Enamin-Zwischenstufen erreicht wurde.

Um weitere Einblicke in den Wirkmechanismus der Enaminkatalyse zu erhalten, wurden die entsprechenden Zwischenstufen von mehreren Arbeitsgruppen mit verschiedenen Methoden untersucht, unter anderem mit Röntgenstrukturanalyse,^[20] NMR-Spektroskopie^[21] und rechnerischen Methoden.^[22] Anlass für diese Untersuchungen war die Beobachtung, dass auch dann sehr hohe Enantioselektivitäten erzielt werden können, wenn in der Lösung mehrere Enamin-Zwischenstufen vorliegen, bei denen die Abschirmung entgegengesetzter Seiten des nukleophilen Systems zu erwarten ist (Abbildung 3). Eine Untersuchung der Verteilung möglicher Enamin-Zwischenstufen und ihrer Reaktivität durch Dichtefunktionaltheorie(DFT)-Rechnungen ergab für zwei Enamin-Zwischenstufen, beide mit *E*-Konfiguration, ähnliche Energien. Allerdings führte das Enamin mit *s-cis*-Konformation wegen höherer sterischer Abstoßung zu einem energiereicherem Übergangszustand als das *s-trans*-Konformer.^[22a] Die Enamine mit *Z*-Konfiguration waren energiereicher. Die Reaktion über das *E-s-trans*-Enamin als Zwischenstufe korrelierte mit der auftretenden Konfiguration im Produkt.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung der aus den Diarylprolinolsilylethern gebildeten Enamin-Zwischenstufen durch Gschwind et al. ergab, dass in Lösung überwiegend das *E-s-trans*-Enamin vorlag.^[21] Außerdem ließ diese Analyse den Einfluss des aromatischen Substituenten auf die Geschwin-

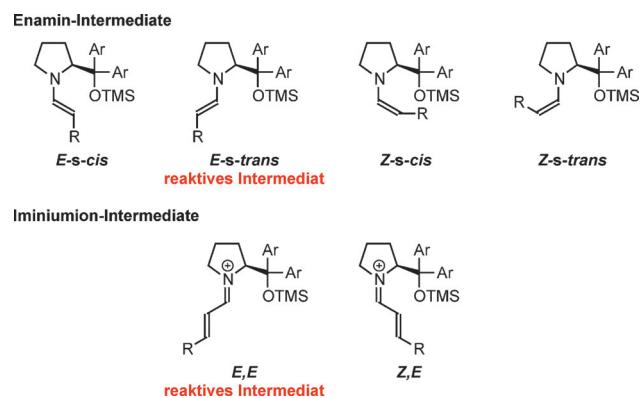


Abbildung 3. Wichtige Enamin- und Iminiumion-Zwischenstufen.

digkeit der Enaminbildung aus dem Organokatalysator und dem Aldehyd erkennen: Mit dem C₆H₅-substituierten Katalysator (**1a**) bildete sich die reaktive Enamin-Zwischenstufe schneller als mit dem 3,5-(CF₃)₂C₆H₃-substituierten (**1b**). Zudem wirkte sich der sterische Anspruch des Katalysators auf das Gleichgewicht zwischen kondensierten und hydrolysierten Substraten aus, was bei dem kleineren phenylsubstituierten Katalysator zu einem höheren Anteil der Enamin-Zwischenstufe in Lösung führte.

Der Wunsch, die Einzelheiten der Enaminkatalyse zu beschreiben und besser zu verstehen, hat Untersuchungen zur Reaktivität dieser Zwischenstufen vorangetrieben. In diesem Zusammenhang haben Mayr et al. die Nukleophilie einer Reihe von Enamin-Zwischenstufen quantifiziert, die sich aus den entsprechenden Aminokatalysatoren ableiten.^[22b] Ein aus dem Katalysator **1a** gebildetes Enamin war mehr als 1000-mal nukleophiler als das entsprechende Enamin aus dem Imidazolidinon-Katalysator der ersten Generation. Die hohe Nukleophilie der Enamin-Zwischenstufe könnte eine Erklärung für die breite Anwendbarkeit der Diarylprolinolsilylether in Enamin-katalysierten Umwandlungen sein.

Die Wirkmechanismen bestimmter Enamin-katalysierter α -Funktionalisierungen wurden ebenfalls untersucht. Insbesondere der Mechanismus der Enamin-katalysierten Addition von Aldehyden an Nitroalkene wurde einer eingehenden Prüfung unterzogen, da er etwas umstritten war. Diese Reaktion wurde von den Arbeitsgruppen von Blackmond, Seebach, Hayashi, Pápai und Pihko auf verschiedene Weise, unter anderem durch NMR-Spektroskopie, Reaktionskalorimetrie, Reaktionskinetik und rechnerische Methoden, untersucht.^[23] Diesen Untersuchungen zufolge entstehen während der Reaktion mehrere klar getrennte Zwischenstufen, darunter ein Cyclobutan und ein 1,2-Oxazin-N-oxid, die sich vermutlich auf die Selektivität und das kinetische Profil der Reaktion auswirken. Diese Arbeiten machen deutlich, dass die grundlegenden Prinzipien der Aminokatalyse zwar auf einfachen Konzepten beruhen, die wirkenden Mechanismen aber kompliziert sein können und dass die Vorstellung, aminokatalytische Umwandlungen seien mechanistisch einfach, trügerisch kann.

Auch die Iminiumion-Zwischenstufen, die aus der Kondensation des Diarylprolinolsilylether-Systems mit α,β -unge-

sättigten Aldehyden resultieren, wurden mit einer Reihe von Methoden untersucht. Beziiglich der Reaktivität stellten Mayr et al. fest, dass das durch Kondensation des Katalysators **1a** mit Zimtaldehyd gebildete Iminiumion etwa zehnmal weniger elektrophil war als das entsprechende Iminiumion aus dem Imidazolidinon-Katalysator der ersten Generation.^[24] Untersuchungen der reaktiven Iminiumion-Zwischenstufen ergaben, dass die sterische Abschirmung der einen Seite des reaktiven Zentrums oder der reaktiven Zentren überwiegend vom Silyl ethersubstituenten herröhrt, wohingegen die Arylsubstituenten vorwiegend „oben“ auf dem Pyrrolidinring positioniert sind und dadurch den Silyl ether in die Nähe der reaktiven Zentren zwingen.^[25] Bei Iminiumionen, die aus dem Katalysator **1b** gebildet wurden, unterstützen die *meta*-Substituenten diese faciale Abschirmung, welche die erhöhte Selektivität mit diesem Katalysator in einigen Reaktionen erklärt, die über Iminiumion-Zwischenstufen verlaufen.

Interessanterweise haben NMR-spektroskopische Untersuchungen ergeben, dass einige Iminiumion-Zwischenstufen als Gleichgewicht der *E,E*- und *Z,E*-Isomere vorliegen (Abbildung 3).^[25a] Obwohl die Reaktionen über diese Isomere vermutlich entgegengesetzte Enantiomere des Produkts liefern und damit zu geringer Stereokontrolle führen würden, tritt oft ausgezeichnete Stereoselektivität auf. Eine plausible Erklärung hierfür ist, dass der nukleophile Angriff am *Z,E*-Isomer der Iminiumion-Zwischenstufe mit einer höheren sterischen Abstoßung im Übergangszustand einhergeht. Demzufolge können hohe Enantioselektivitäten durch bevorzugte Reaktion über das *E,E*-Isomer gemäß dem Curtin-Hammett-Prinzip erreicht werden. Dieses Modell ist in Einklang mit der absoluten Konfiguration der Produkte.

In einer neueren Arbeit untersuchten Hayashi, Seebach et al. die Aufgabe der Silyl etherschutzgruppe von Diarylprolinolsilylethern an einer Reihe von Reaktionen, die über Enamin- und Iminiumion-Zwischenstufen verlaufen.^[26] Bei den Enaminreaktionen wurde ausgezeichnete Enantioselektivität mit dem Katalysator **1a** erzielt, der einen Trimethylsilylsubstituenten trägt. Da dieses Ergebnis kaum zu verbessern war, schien die Verwendung von Katalysatoren mit sperrigeren Silyl ethergruppen in diesen Reaktionen wenig sinnvoll. β -Funktionalisierungsreaktionen über Iminiumion-Zwischenstufen mit dem Katalysator **1a** verliefen im Allgemeinen mit hohen Enantioselektivitäten. Bei mehreren Reaktionen konnten die Enantioselektivitäten durch Verwendung von Katalysatoren mit raumfüllenderen Silyl ethergruppen leicht verbessert werden, allerdings verlängerte sich dann oft die Reaktionszeit. Für konjugierte Additionen, die auf ionischen Wechselwirkungen zwischen dem Reagens und der Iminiumion-Zwischenstufe beruhen, wurde diese Tendenz zur Verbesserung der Enantioselektivität bei einer Änderung des Katalysators nicht nachgewiesen. Außerdem wurden bei einigen Umwandlungen hoch aktiverter Substrate mit dem sperrigeren Katalysator bessere Ausbeuten erzielt, was vermutlich auf die Unterdrückung von Nebenreaktionen zurückzuführen ist. Interessanterweise zeigten Cycloadditionen von Iminiumionen, bei denen die α - wie auch die β -Position des α,β -ungesättigten Aldehyds funktionalisiert ist, nicht die gleiche Tendenz wie die konjugierten Ad-

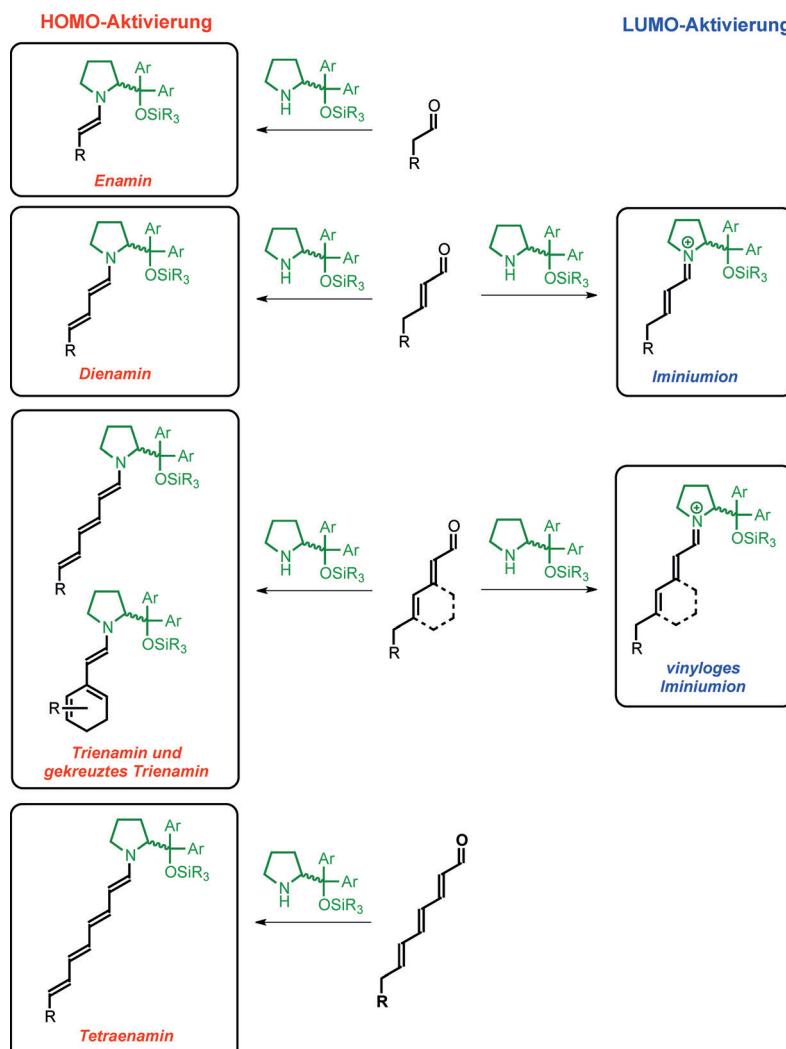


Abbildung 4. Reaktive Zwischenstufen in der Aminokatalyse.

ditionen der Iminiumionen. In diesen Fällen konnten mit dem Katalysator **1a** ausgezeichnete Enantioselektivitäten erzielt werden.

4. Anwendungen der Diarylprolinolsilylether

4.1. Aktivierungskonzepte

Die Diarylprolinolsilylether ermöglichen wichtige Fortschritte bei den gut untersuchten Aktivierungsmodi von Enamin- und Iminiumion-Katalyse und waren auch von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung neuer Aktivierungsarten. Abbildung 4 gibt einen Überblick über die neuen Aktivierungsmodi, die mit der Einführung der Diarylprolinolsilylether zusätzlich zu den zuvor etablierten Konzepten zugänglich wurden.

Bei gesättigten Aldehyden führt die Kondensation mit den Diarylprolinolsilylethern zu Enamin-Zwischenstufen, was eine HOMO-Anhebung darstellt. Die Anwendung des katalytischen Systems auf die Aktivierung α,β -ungesättigter

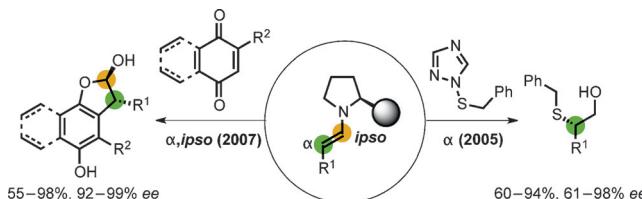
Aldehyde entspricht einem neuen Dienamin-Aktivierungsmodus nach dem Prinzip der HOMO-Anhebung. Auf die gleiche Substratkategorie lässt sich auch das Prinzip der LUMO-Senkung durch Iminiumion-Aktivierung anwenden. Werden 2,4-Dienale in Kombination mit Diarylprolinolsilylethern umgesetzt, sind zwei neue Aktivierungsmodi durch HOMO-Anhebung möglich, die über Trienamin- und gekreuzte Trienamin-Zwischenstufen verlaufen. Die gleichen Substrate konnten auch durch die Strategie der LUMO-Senkung über das vinyloge Iminium als Zwischenstufe aktiviert werden. Zum Schluss ermöglichen die Diarylprolinolsilylether auch die Aktivierung höherer Klassen ungesättigter Aldehyde, darunter solche, die zu Tetraenaminen als linearen oder cyclischen Zwischenstufen führen.

In den folgenden Abschnitten werden diese Aktivierungsarten allgemein beschrieben, wobei der Schwerpunkt auf den Reaktivitätsmustern liegt, die anhand wegweisender Arbeiten besprochen werden. Zu ausführlichen Besprechungen dieser Aktivierungsmodi verweisen wir auf umfassendere Übersichten.^[4,27]

4.2. Aktivierung über HOMO-Anhebung

4.2.1. Enaminkatalyse

Die Diarylprolinolsilylether wurden im Rahmen der Entwicklung der α -Sulfonylierung von Aldehyden eingeführt (Schema 1, rechts).^[28] Dabei wurde ein elektrophiles Schwefelreagens verwendet, das ein Triazol als nukleofuge Gruppe



Schema 1. Ausgewählte Beispiele für die Enaminkatalyse.

trägt. Bei der Umsetzung dieses Reagens mit Aldehyden und dem Katalysator **1b** entstanden die α -sulfinierten Produkte in 60–94 % Ausbeute und mit 61–98 % *ee*. Diese Entwicklung belegte die Komplementarität von Organo- und Metallkatalyse, denn unter Metallkatalyse gelang die entsprechende Umwandlung nicht. Man erkannte rasch die allgemeine Anwendbarkeit der Diarylprolinolsilylether, denn sie wiesen in einer Reihe von α -Funktionalisierungsreaktionen, die mit verschiedenen Katalysatoren entwickelt worden waren, bessere oder gleich gute Effizienz auf.^[18a] Die Verwendung von Diarylprolinolsilylthern ermöglichte ein breites Spektrum enantioselektiver α -Funktionalisierungen von Aldehyden. Unter den C-C-Verknüpfungsreaktionen sind konjugierte Additionen an elektronenarme Alkene,^[18a, 29] Aldol- und^[30] Mannich-Reaktionen^[18a, 31] sowie α -Alkylierungen^[32] und α -Arylierungen^[33] zu nennen. Außerdem wurde eine Vielzahl von Reaktionen zur Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfung entwickelt, unter anderem α -Fluorierung,^[34] α -Bromierung,^[18a] α -Aminierung,^[18a, 35] α -Oxygenierung,^[36] α -Sulfonylierung^[28] und α -Selenylierung.^[37] Eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft der Diarylprolinolsilylether ist ihre Verwendung für α -Funktionalisierungen auf der Basis von Substitutionsreaktionen, die zuvor nur in sehr geringer Zahl beschrieben worden waren.^[38] Somit konnten Enamin-Zwischenstufen nun nicht nur Additionsreaktionen an polarierte π -Systeme, sondern auch Substitutionsreaktionen eingehen. Entscheidend war bei dieser Entwicklung eine sterische Abschirmstrategie,^[9e] die sich allgemein anwenden ließ und nicht wie, beispielsweise, Prolin ein polarisiertes π -System im Reagens zur Aktivierung der funktionellen Gruppe erforderte. Zudem unterdrückte die fehlende Wasserstoffbrücken-Donorposition im Katalysator die Neigung der Aldehyde zur Aldol-Selbstkondensation, was die allgemeine Anwendbarkeit des Katalysators erhöhte.^[39]

Nach der Entwicklung verschiedener Reaktionen zur α -Funktionalisierung von Aldehyden entdeckte man, dass die Diarylprolinolsilylether auch formale, zur α ,*ipso*-Funktionalisierung des Aldehyds führende Cycloadditionen ermöglichen können. Dies zeigte die α -Arylierung von Aldehyden, insbesondere mit der Addition von Enamin-Zwischenstufen an Chinone.^[33] Die nachfolgende Addition des Phenolsauer-

stoffatoms an den Aldehyd führte zum Halbacetal (Schema 1, links). Hierdurch wurde das Methodenrepertoire organokatalytischer Umwandlungen um asymmetrische α ,*ipso*-Funktionalisierungen erweitert, die belegen, dass sich mit der Enaminkatalyse zunehmend komplexe Strukturen selektiv und planbar aufbauen lassen.

Auf der Basis der Entwicklung einer Reihe stereoselektiver Umwandlungen wurde die Enaminkatalyse in speziell entworfenen Synthesen von Zielverbindungen genutzt.^[40] So veranschaulichte die Synthese von Oseltamivir (Tamiflu), ein langfristiges Projekt der Arbeitsgruppe von Hayashi,^[41] die interessanten Merkmale einer Anwendung der Organokatalyse im stereochemisch bestimmenden Schritt einer Totalsynthese. Die Nutzung der Enaminreaktionen ging auch über Hochschulprojekte hinaus; ein Patent beschreibt die Addition von Aldehyden an Nitroalkene als Teil der asymmetrischen Synthese von Aliskiren.^[42]

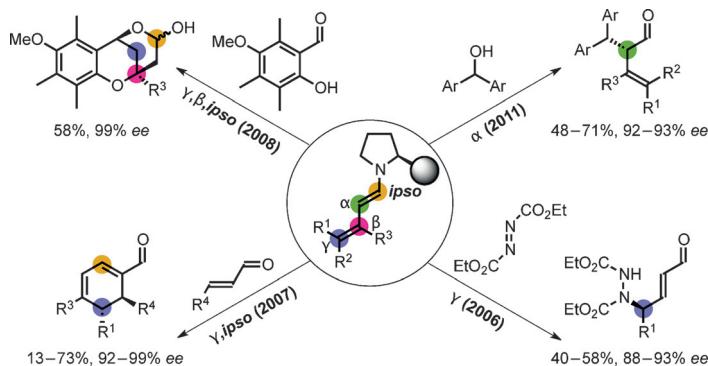
4.2.2. Dienaminkatalyse

2006 wurde ein neues katalytisches Konzept zur Aktivierung α,β -ungesättigter Aldehyde eingeführt.^[43] Unter Verwendung eines Diarylprolinolsilylethers gelang die Dienaminaktivierung, die neue Reaktivitätsformen zugänglich machte. Die Dienamin-Zwischenstufe ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von zwei nukleophilen Positionen, dem α - und dem γ -Kohlenstoffatom, die in Reaktionen mit Elektrophilen konkurrieren können. Außerdem ist das Dienamin ein elektronenreiches Dien, das in [4+2]-Cycloadditionen als 4 π -Elektronenkomponete einsetzbar ist.

Der ursprüngliche Bericht beschrieb eine direkte γ -Aminierung von α,β -ungesättigten Aldehyden, die mit Diethylazodicarboxylat in Gegenwart des Organokatalysators **1b** über eine Dienamin-Zwischenstufe reagierten (Schema 2, unten rechts). Die γ -Funktionalisierung verlief vollkommen regioselektiv und mit 88–93 % *ee*. Untersuchungen des Mechanismus sprachen für einen Reaktionsweg über eine [4+2]-Cycloaddition zum Hetero-Diels-Alder-Addukt, das unter Bildung des γ -aminierten Aldehyds zerfällt. Diese Art der Aktivierung hatte zunächst jedoch nur begrenzte Anwendungen, da sie auf einem Zerfall des Cycloadditionsprodukts unter Regenerierung des Katalysators beruht.

Dieser Einschränkung widmeten sich zwei Arbeiten, in denen die Dienaktivierung als allgemeine Strategie eingeführt wird, um asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen von α,β -ungesättigten Aldehyden unter γ ,*ipso*-Funktionalisierung zu ermöglichen (Schema 2, unten links). Die Verwendung eines Dienophils, das ein carbocyclisches, zu Eliminierung neigendes Addukt liefert, löste die Schwierigkeiten bezüglich der Freisetzung des Katalysators.^[44] Eine intermolekulare Reaktion zwischen α,β -ungesättigten Aldehyden wurde beschrieben; sie führte in 13–73 % Ausbeute und mit 92–99 % *ee* zu den Dienalen.^[44a]

Eine weitere Methode, die Freisetzung des Katalysators zu erleichtern, nutzt die bei der γ -Funktionalisierung des Dienamins gebildete Iminium-Zwischenstufe. Bei Verwendung eines Elektrophils mit einem eingebauten nukleophilen Zentrum folgte der anfänglichen γ - eine β -Funktionalisierung. Die erste γ,β -Funktionalisierung von α,β -unge-

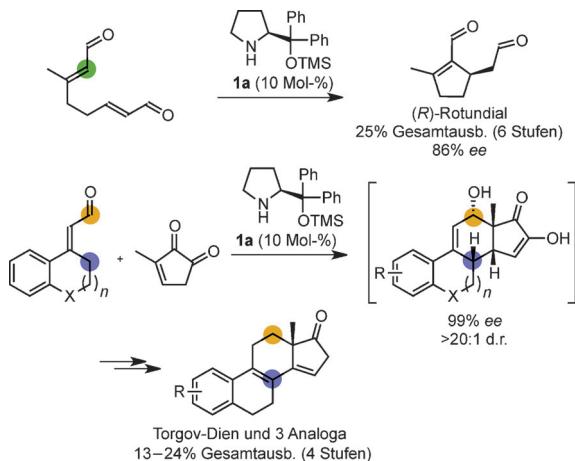


Schema 2. Ausgewählte Beispiele für die Dienaminkatalyse.

sättigten Aldehyden wurde als Teil der Synthese von α -Tocopherol entwickelt (Schema 2, oben links).^[45] In diesem Fall folgte eine Halbacetalbildung an der *ipso*-Position, die mit 99% ee zu einem tricyclischen Produkt führte. In weiteren Arbeiten wurden mehrere Methoden zur γ,β -Funktionalisierung entwickelt.^[46]

Man hat festgestellt, dass Dienamine bevorzugt über die am wenigsten gehinderte Position reagieren. Dies wurde anhand direkter und selektiver γ -Funktionalisierungen von α -verzweigten α,β -ungesättigten Aldehyden nachgewiesen.^[47] Nach dem gleichen Prinzip gelang die selektive α -Funktionalisierung von γ -verzweigten α,β -ungesättigten Aldehyden (92–93 % ee; Schema 2, oben rechts).^[48]

Die neuen Möglichkeiten, die die Dienaminkatalyse bot, wurden in der Synthese interessanter Verbindungen genutzt (Schema 3). Ein Beispiel dafür ist die Synthese des Mückenabwehrmittels (*R*)-Rotundial, wobei die Stereochemie im letzten Syntheseschritt durch Dienaminkatalyse eingeführt wird.^[49] Eine weitere Anwendung der Dienaminaktivierung findet sich bei der enantioselektiven Synthese des Torgov-Diens und seiner Analoga.^[50] Das Torgov-Dien ist eine wichtige Zwischenstufe der Synthese natürlicher Steroide wie (+)-Estron, aus den Analoga lassen sich hingegen neue Steroide synthetisieren.



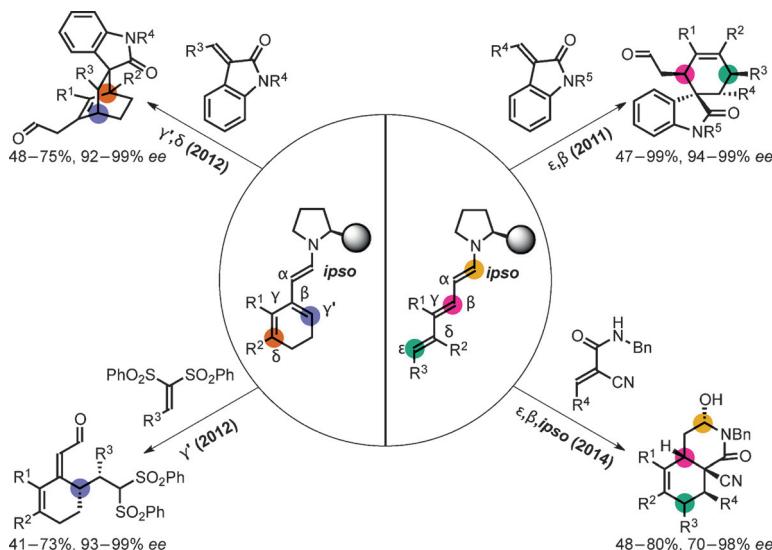
Schema 3. Totalsynthese von (*R*)-Rotundial und Herstellung wichtiger Zwischenstufen zur Synthese von Steroiden mithilfe von Dienaminreaktionen.

4.2.3. Trienaminkatalyse

2011 entdeckte man mit der Trienaminaktivierung eine weitere Art der HOMO-Aktivierung mit Diarylprolinolsilylern.^[51] Die Entwicklung von asymmetrischen organokatalytischen Reaktionen mit Trienamin-Zwischenstufen war ein Beleg dafür, dass Diarylprolinolsilyl ether die Stereoselektivität auch an reaktiven Zentren steuern können, die noch weiter entfernt sind als in jedem bisher bekannten Aktivierungsmodus der Organokatalyse. Trienamine haben mehrere reaktive Zentren sowie mehrere Konformationen mit ähnlicher Energie, die in Bezug auf Regio- und Stereoselektivität zu Schwierigkeiten führen können. Andererseits können die Trienamine aber auch eine Reihe von Reaktivitäten aufweisen. So kann die Addition von Elektrophilen an die α -, γ - oder ϵ -Position mit nachfolgender nukleophiler oder elektrophiler Aktivierung zu zahlreichen Umwandlungen führen. In der ersten Arbeit hierzu wurden 2,4-Dienale und olefinische Oxindole eingesetzt, aus denen durch [4+2]-Cycloaddition über die ϵ,β -Positionen des Trienamins chirale Cyclohexenstrukturen aufgebaut wurden (Schema 4, oben rechts). Dabei entstanden die Produkte mit 94–99 % ee, obwohl der Katalysator die Chiralität über eine Entfernung von sieben Bindungen einführen musste. Außerdem ließ sich mit der Verwendung von 2,4-Dienalen im Unterschied zur Dienaminaktivierung eine mögliche Abfangreaktion des Katalysators im Produkt vermeiden.

Diesem wegweisenden Bericht folgte eine Reihe von Arbeiten zur Trienaminkatalyse. 2012 wurden zwei neue Anwendungen der Trienaktivierung beschrieben (Schema 4, links).^[52] So zeigten cyclische Dienale unerwartete Reaktivität verglichen mit den in früheren Untersuchungen verwendeten acyclischen Aldehyden. Aus cyclischen Dienalen gebildete Trienamine waren in ihrer linearen Form am stabilsten, aber als kreuzkonjugierte Trienamine am reaktivsten. Dies ermöglichte die Bildung bicyclischer Systeme in 48–75 % Ausbeute und mit 92–99 % ee. Des Weiteren reagierten einfache Elektrophile selektiv mit Trienaminen, wie die Addition von Vinylbis(sulfonen) zeigte, die ausschließlich an der γ -Position erfolgt.

Eine vierte Anwendung der Trienamine wurde 2014 entdeckt (Schema 4, unten rechts).^[53] Die Verwendung eines Dienophils mit nukleophiler Position ermöglichte eine [4+2]-Cycloaddition mit Trienaminen mit anschließendem Ring-



Schema 4. Ausgewählte Beispiele für die Trienaminkatalyse über lineare oder gekreuzte Trienamine. Bn = Benzyl.

schluss, was einem $\epsilon,\beta,ipso$ -Reaktivitätsmuster entspricht. Die Verwendung von 2,4-Dienalen und Cyanacrylamiden verdeutlicht das hohe Maß an molekularer Komplexität, das durch Reaktionen der Trienamine erreicht werden kann. In einer Eintopfreaktion wurden fünf Stereozentren und die bicyclischen Strukturen gebildet; die Produkte entstanden mit 70–98 % ee. 2013 wurden auch Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Trienaminen beschrieben,^[54] mit denen die Synthese optisch aktiver Schwefel- oder Stickstoffheterocyclen gelang (Schema 5).

4.2.4. Tetraenaminkatalyse

Mit der Einführung von Tetraenamin-vermittelten Reaktionen wurde die Strategie der HOMO-Anhebung erweitert.^[55] Der erste Bericht zu diesem Aktivierungsmodus beschrieb eine Reaktion, mit der aus einer cyclischen Tetraenamin-Zwischenstufe und olefinischen Oxindolen spirocyclische Verbindungen mit 51–93 % Ausbeute und 68–95 % ee synthetisiert wurden (Schema 6, rechts). Eine weitere Anwendung der Tetraenaminkatalyse ist die von Chen et al. beschriebene Umsetzung linearer Tetraenamine mit olefinischen Oxindolen (Schema 6, links).^[56] Die Reaktion über die ϵ,β -Positionen war die gleiche Reaktivität, die auch oft bei der

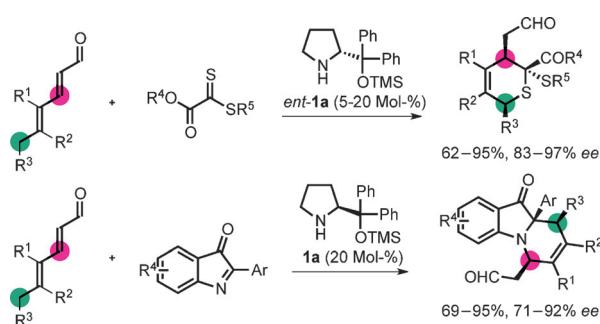
Trienaktivierung bevorzugt wurde, und lieferte die Produkte mit 85–96 % ee.

4.3. Aktivierung über LUMO-Senkung

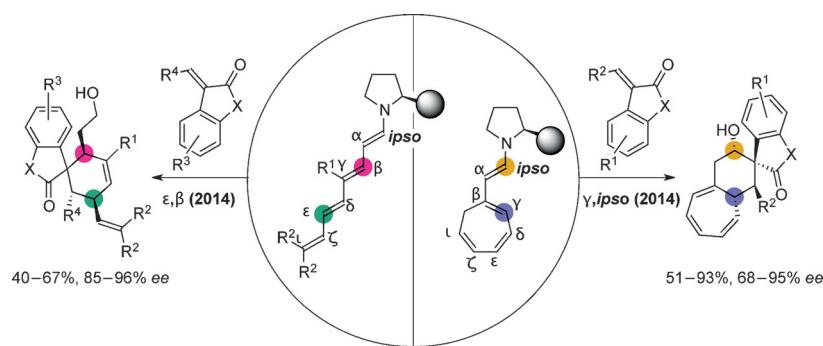
4.3.1. Iminiumionenkatalyse

Schon bald nach der Einführung der Diarylprolinolsilylether in Reaktionen der Enamine erkannte man, dass sie zur Aktivierung von α,β -ungesättigten Aldehyden über Iminium-Zwischenstufen verwendet werden konnten.^[57] Im Unterschied zur Strategie der HOMO-Anhebung, die bei der Enamin-Zwischenstufe genutzt wird, ist die Bildung einer Iminiumion-Zwischenstufe eine LUMO-Senkung, mit der die Reaktivität gegenüber Nukleophilen erleichtert wird.

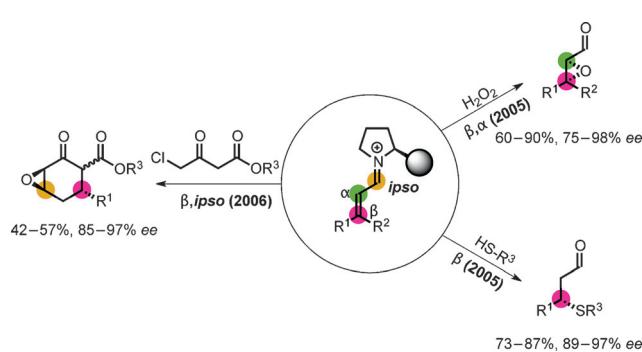
Ausgehend von α,β -ungesättigten Aldehyden und Wasserstoffperoxid gelang die Synthese von α,β -Epoxyaldehyden mit 75–98 % ee (Schema 7, oben rechts). Die β,α -Funktionalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden ist nicht auf die Bildung von Epoxiden beschränkt. Nachfolgende Arbeiten haben die Dreiringsysteme, die auf diese Weise erhalten werden können, um chirale Aziridine^[58] und Cyclopropane^[59] erweitert. Die Methode der β,α -Funktionalisierung wurde auch auf die Synthese mehrerer fünf- und sechsgliedriger Hetero- und Carbocyclen angewendet.^[60] Komplexe Molekülstrukturen haben zwar großen Wert, aber auch grundlegende Methoden für β -Additionen an das Iminium sind gefragt. Die β -Addition von Nukleophilen wurde 2005 mit der Addition verschiedener Thiole an α,β -ungesättigte Aldehyde bekannt (Schema 7, unten rechts).^[61] Der Anwendungsbereich der enantioselektiven β -Funktionalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden wurde später um konjugierte Additionen von Hydrid-,^[62] Kohlenstoff-,^[63] Stickstoff-^[25b, 64] und Sauerstoffnukleophilen^[65] erweitert. Interessanterweise wurde 2006 eine dritte Nutzungsmöglichkeit für die Iminiumion-Aktivierung beschrieben,^[66] die auf der Anellierung von γ -Chlor- β -ketoestern mit α,β -ungesättigten Aldehyden basiert.



Schema 5. Beispiele für heterocyclische, aus Trienen erhältliche Verbindungen.



Schema 6. Beispiele für die Tetraenaminkatalyse.



Schema 7. Ausgewählte Beispiele für die Iminiumionenkatalyse.

Der doppelt nukleophile Charakter der γ -Chlor- β -ketoester ermöglichte nach der anfänglichen β -Funktionalisierung einen Ringschluss an der Carbonylgruppe. Durch Zugabe einer Base wurde das Chlorid abgespalten, und die Epoxycyclohexanone wurden mit 85–97 % ee gebildet (Schema 7, links).

4.3.2. Katalyse durch vinylogie Iminiumionen

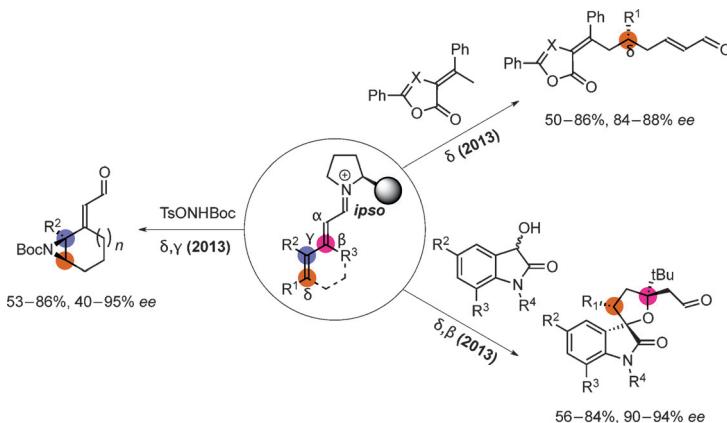
Neue Reaktivitätsmodi auf der Basis einer LUMO-Senkung von Aldehyden wurden erst vor kürzerer Zeit beschrieben. Über die erste erfolgreiche Kombination von

klassischer Aktivierung durch Iminiumionenkatalyse mit dem Vinylogieprinzip wurde 2013 berichtet.^[67] Die Kondensation eines 2,4-Dienals mit einem Diarylproolinolsilylether lieferte als Zwischenstufe ein vinyloges Iminiumion mit drei elektrophilen Positionen.

Zuerst wurde die enantioselektive Addition olefinischer Azlactone an aliphatische 2,4-Dienale vorgestellt (Schema 8, oben rechts). Die Reaktion verlief vollkommen regioselektiv für das entfernte elektrophile Kohlenstoffatom und führte mit 84–88% ee zu den δ -funktionalisierten Produkten.

Wenig später wurde eine zweite Anwendung der vinylogen Iminiumion-Zwischenstufen beschrieben.^[68] Die Umsetzung cyclischer 2,4-Dienale mit einem geschützten Hydroxylamin, das am Stickstoffatom eine Abgangsgruppe trug, führte zur Aziridinierung der entfernten Aldehydposition (Schema 8, links). Diese Methode lieferte die Produkte in 53–86% Ausbeute und mit 40–95% ee.

Die Enaleinheit, die durch den nukleophilen Angriff am δ -Kohlenstoffatom einer vinylogen Iminiumion-Zwischenstufe entsteht, wurde auch in einer weiteren Methode genutzt.^[69] Bei Verwendung eines Nukleophils mit einem nukleophilen Kohlenstoffatom und einem nukleophilen Sauerstoffatom erfolgte nach der 1,6-Addition eine 1,4-Addition (Schema 8, unten rechts). Auf diese Weise gelang die δ,β -Funktionalisierung des Aldehyds, die in 56–84% Ausbeute und mit 90–94% ee zu den Produkten führte.

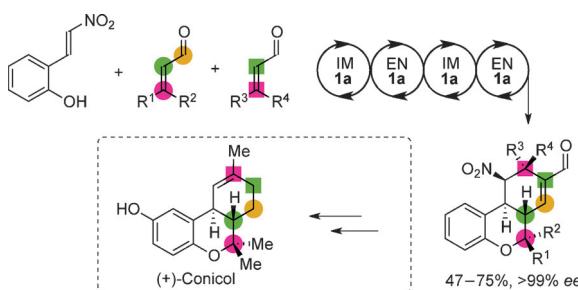


Schema 8. Beispiele für die Katalyse durch vinylogie Iminiumionen. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Ts = *para*-Toluolsulfonyl.

5. Mehrkomponenten- und Eintopfreaktionen

Das Diarylprolinolsilylether-System hat sich als unübertroffen bei der Aktivierung durch HOMO-Anhebung wie auch durch LUMO-Senkung erwiesen, und diese breite Effizienz wurde bei der Entwicklung zahlreicher Kaskadenreaktionen genutzt. Kombinationen der zuvor beschriebenen Aktivierungsarten haben strukturell komplexe chirale Verbindungen leicht zugänglich gemacht, und diese werden oft mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten erhalten. Eine strikte Einteilung der Fülle bisher beschriebener Kaskaden- und Eintopfreaktionen in Gruppen ist nicht leicht. Daher stellen wir hier einige wegweisende Arbeiten kurz vor, die beispielhaft für die Synthesemöglichkeiten von Mehrkomponenten-Reaktionssequenzen mit diesem Katalysesystem sind.

Bei der Besprechung von Aktivierungsmodi, mit denen mehrere Positionen von Aldehyden, α,β -ungesättigten Aldehyden und 2,4-Dienalen gleichzeitig funktionalisiert werden, wurden bereits einige Beispiele für Zweikomponenten-Kaskadenreaktionen vorgestellt (siehe Abschnitt 4). 2005 wurde eine Dreikomponenten-Doppelkaskadenreaktion beschrieben.^[61] Sie umfasst eine Iminium/Enamin-Sequenz, mit der α,β -ungesättigte Aldehyde über einen Kaskadenprozess aus Thio-Michael-Reaktion und Aminierung doppelt funktionalisiert werden. Binnen eines Jahres berichteten Enders et al. über die erste Dreikomponenten-Tripelkaskadenreaktion, die enantiomerenangereicherte Cyclohexenderivate durch zwei sequenzielle Michael-Reaktionen mit anschließender Aldolkondensation bildete.^[70] Hong et al. entwickelten das Konzept noch weiter und beschrieben die erste Dreikomponenten-Vierfachkaskadenreaktion mit dem Katalysator **1a** (Schema 9).^[71] Diese führte sequenziell über eine Oxa-Mi-



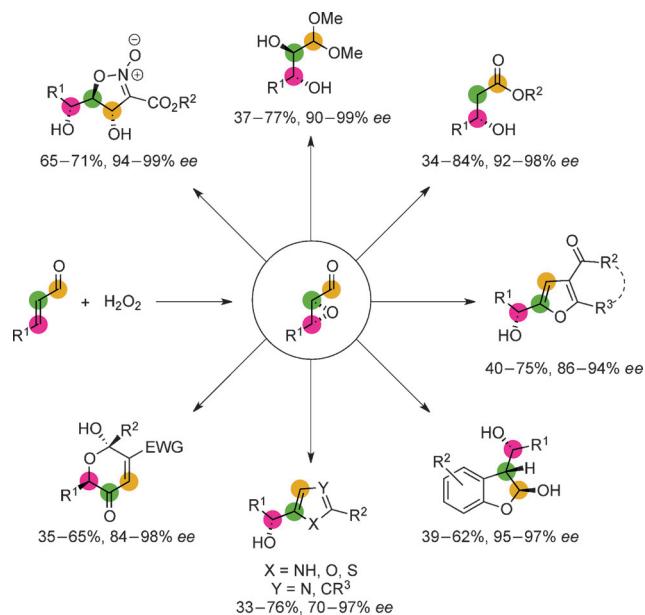
Schema 9. Asymmetrische Vierfachkaskadenreaktion zu Tetrahydro-6H-benzo[c]chromenen und Anwendung in der Synthese von (+)-Conicol. IM = Iminiumion, EN = Enamin.

chael-Reaktion, zwei Michael-Reaktionen und eine Aldolkondensation mit > 99 % ee zu Tetrahydro-6H-benzo[c]chromenen mit fünf benachbarten Stereozentren. Im Verlauf dieser Reaktion wurden eine C-O- und drei C-C-Bindungen geknüpft, und die erhaltenen Produkte erwiesen sich später als nützlich für die Synthese des Naturstoffs (+)-Conicol.^[72]

Diese Beispiele sind ein Beleg für die strukturell komplexen und interessanten enantiomerenangereicherten Ver-

bindungen, die unter Verwendung von Diarylprolinolsilylethern und sorgfältig gewählten Substrattypen rasch aufgebaut werden können. Die komplizierteren Kaskadensequenzen beruhen natürlich auf organokatalytischen Basisreaktionen wie der Michael-Addition an Nitroalkene. Auf diese „symbiotische“ Weise profitieren die Methoden zur Herstellung komplizierter Verbindungen von den Hauptreaktionen zur α - und β -Funktionalisierung, während deren Anwendung in der fortgeschrittenen Synthese Arbeiten zu diesen Basisreaktionen sowohl überprüft als auch rechtfertigt.

Im Unterschied zu den isolierten Kaskadensequenzen beziehen sich Eintopffunktionalisierungen auf Reaktionen, bei denen nach der ersten Reaktion neue Reagentien in das Reaktionsgefäß gegeben werden. Diese Vorgehensweise eignet sich gut zur Diversifizierung der Produktreihe von mehreren Diarylprolinolsilylether-katalysierten Reaktionen. Als Ausgangspunkt für Eintopffunktionalisierungen wird häufig die Epoxidierung von α,β -ungesättigten Aldehyden genutzt. Aus dem gemeinsamen enantiomerenangereicherten α,β -Epoxyaldehyd, der über eine Iminium/Enamin-Kaskadenreaktion gebildet wird, ist ein breites Spektrum interessanter chiraler Synthesebausteine zugänglich (Schema 10).^[73]



Schema 10. Anwendung von in situ gebildeten α,β -Epoxyaldehyden in verschiedenen Eintopfsequenzen.

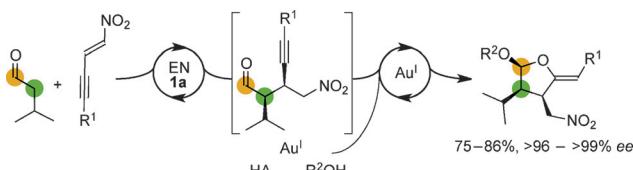
In vielen dieser Arbeiten wurden auch Eintopfsequenzen entwickelt, die durch stereoselektive organokatalytische Aziridinierung eingeleitet werden, was den Anwendungsbereich dieser Reaktionen noch erweitert. Die organokatalytische Bildung der Epoxidzwischenstufe sowie die Kompatibilität des Systems mit den verschiedenen, später zugefügten Reagenzien belegen die Anwendbarkeit der Aminokatalyse in der Diversitäts-orientierten Synthese.

6. Kombinationen mit anderen katalytischen Systemen

6.1. Kombinationen mit Metallkatalysatoren

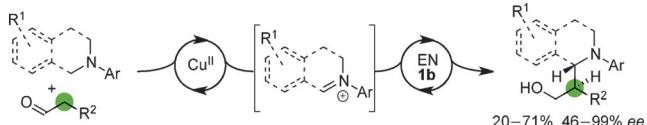
Das Gebiet der Übergangsmetallkatalyse wurde über mehrere Jahrzehnte umfassend entwickelt, mit einer Vielzahl an wichtigen Umwandlungen.^[3] Mit einer Kombination aus metall- und aminokatalytischer Aktivierung sollte es möglich sein, noch nie da gewesene Reaktivität und Selektivität zu erreichen. Bei der Entwicklung von dualen katalytischen Systemen sind allerdings einige Punkte zu beachten: Wasser ist ein inhärenter Bestandteil von aminokatalytischen Reaktionen, was bei der Wahl des Metallkatalysators berücksichtigt werden sollte. Außerdem kann das aliphatische Amin selbst, das eine relativ harte Lewis-Base ist, stark an die hart Lewis-sauren Metalle koordinieren und damit möglicherweise jegliche Reaktivität blockieren.

Dieses Problem lässt mit der sequenziellen dualen Katalyse umgehen, wobei die Reaktionsbedingungen nach dem ersten katalytischen Schritt in einer Eintopfreaktion geändert werden. Diese Art der kombinierten Katalyse nutzten Alexakis et al. zur Herstellung von Tetrahydrofuranylethern durch Enaminkatalyse mit anschließender goldkatalysierter Acetalisierungs-/Cyclisierungssequenz (Schema 11).^[74] Um die Desaktivierung des Au^I-Katalysators zu vermeiden, wurde eine starke Brønsted-Säure zugegeben, die den Diarylprolinolsilylether nach dem ersten Schritt protonierte. Diese Eintopfmethode lieferte cyclische Acetale in 75 bis 86% Ausbeute und mit 96 bis >99% ee.



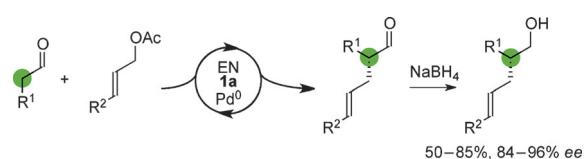
Schema 11. Beispiel für eine sequenzielle duale Katalyse.

In Relaisprozessen werden alle Substrate und Katalysatoren zu Beginn zugegeben, aber die beiden Katalysezyklen wirken unabhängig voneinander. Ein Beispiel hierfür ist die oxidative, gekreuzt dehydrierende Kupplung von tertiären Aminen und Aldehyden, über die Chi et al. berichteten (Schema 12).^[75] Zunächst lieferte die Cu^{II}-katalysierte Oxidation des tertiären Amins eine reaktive Iminiumspezies, die anschließend mit einem aus dem Aminokatalysator und dem Aldehyd gebildeten Enamin reagierte. Die folgende Reduktion ergab die α -funktionalisierten Produkte in 20–71% Ausbeute und mit 46–99% ee.



Schema 12. Beispiel für ein katalytisches Relaisystem.

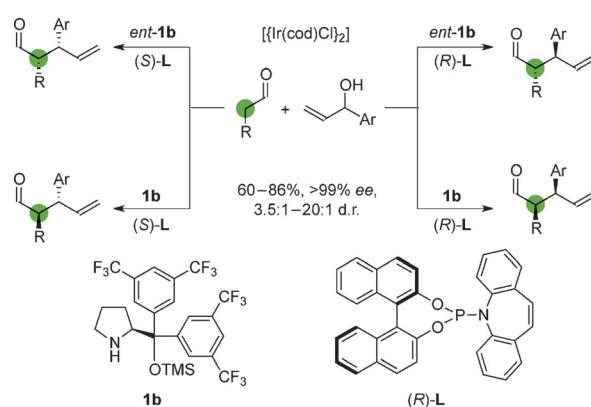
Der erste Bericht über eine synergistische duale Katalyse mit einem sekundären Amin und einem Übergangsmetall, bei der die beiden Katalysezyklen ineinander greifen, stammt von Córdova und Ibrahim.^[76] In dieser Arbeit wurde die α -Allylierung von Aldehyden mit einem kombinierten katalytischen System aus Pyrrolidin und [Pd(PPh₃)₄] beschrieben. Aus dem Allylacetat entstand ein aktiviertes η^3 - π -Allylpalladium-Elektrophil, das von einem aus dem Aldehyd und Pyrrolidin gebildeten Enamin an der sterisch am wenigsten gehinderten Position nukleophil angegriffen wurde. Die gleiche Arbeitsgruppe erweiterte die Methode später um eine stereoselektive Variante unter Verwendung des Diarylprolinolsilylethers **1a**, wobei die α -allylierten Produkte in 55–85% Ausbeute und mit 84–96% ee erhalten wurden (Schema 13).^[77]



Schema 13. Synergistische/kooperative duale Katalyse zur enantioselektiven α -Allylierung von Aldehyden.

Nach diesen ersten Berichten führte die Kombination aus der Enaminaktivierung von Aldehyden und der Aktivierung passender Elektrophile durch Übergangsmetalle zu einer Reihe von asymmetrischen α -Funktionalisierungen, die mit nur einem der Katalysesysteme nur schwer zu erreichen wären. Dazu gehören unter anderem Alkylierungen^[78] und Propargylierungen.^[79]

Die Arbeitsgruppe von Carreira berichtete über eine stereodivergente α -Allylierung (Schema 14).^[80] Mit einem Iridiumkatalysator und einem chiralen Phosphoramiditliganden gelangen die Aktivierung von Allylalkoholen und die durch **1b** katalysierte enantioselektive Reaktion mit linearen Aldehyden. Dieses System ermöglicht die Synthese jedes der vier Stereoisomere mit ausgezeichneten Stereoselektivitäten (>99% ee, 3.5:1–>20:1 d.r.), indem die passende Kombina-



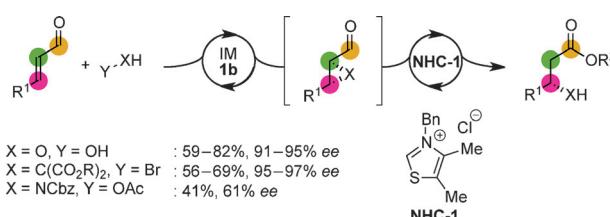
Schema 14. Stereodivergente α -Allylierung durch synergistische duale Katalyse. cod = Cycloocta-1,5-dien.

tion der Enantiomere des Diarylprolinolsilylether-Katalysators und des Phosphoramiditliganden gewählt wird.

Córdova et al. entwickelten auch kombinatorische Methoden und nutzten die Iminiumionaktivierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit Diarylprolinolsilylethern und die kupfervermittelte Aktivierung von Bor-, Kohlenstoff- und Siliciumnukleophilen für enantioselektive β -Funktionalisierungen.^[81]

6.2. Kombinationen mit N-heterocyclischen Carbenkatalysatoren

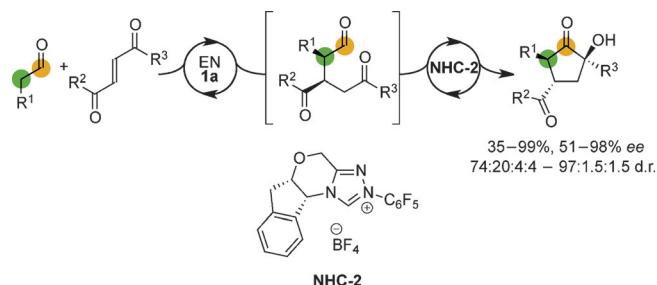
N-Heterocyclische Carbene (NHCs) können mit Aldehyden unter Bildung einer Breslow-Zwischenstufe reagieren und so zu nukleophiler Umpolungsreaktivität an der *ipso*-Position führen. Diese Reaktivität ergänzt die α -Reaktivität von Enaminen, und die NHC-Katalyse ist ein gut untersuchtes Gebiet in der Organokatalyse.^[82] Es sind mehrere Methoden bekannt, bei denen Kombinationen aus Diarylprolinolsilylethern und NHC-Katalysatoren zur Herstellung interessanter enantiomerenangereicherter Verbindungen genutzt werden. Der erste Bericht, von Córdova und Zhao, beschrieb die sequenzielle Synthese/Eintopfsynthese von β -Hydroxy-, β -Malono- und β -Aminoestern (Schema 15).^[73a]



Schema 15. Sequenzielle Iminiumion- und NHC-katalysierte Bildung von β -funktionalisierten Estern.

Im Anschluss an die stereoselektive Iminiumion-vermittelte Bildung einer dreigliedrigen cyclischen Zwischenstufe ermöglichte die Zugabe des Thiazoliumsalzes **NHC-1** die Ringöffnung und Veresterung zu den enantiomerenangereichten β -funktionalisierten Estern. Später führte eine überarbeitete Methode mit anderen NHC-Katalysatoren und Bedingungen zu Verbesserungen von Effizienz, Anwendungsbereich und Selektivität, besonders bei den β -Aminoestern.^[73c]

In einem Beispiel für kombinatorische Relaiskatalyse berichteten Rovis und Ozboya über interessante kooperative Effekte bei der Verwendung von **1a** und dem chiralen **NHC-2** in einer Michael-/Benzoin-Reaktionskaskade (Schema 16).^[83] Wurde die durch Enaminkatalyse gebildete Zwischenstufe isoliert und anschließend unter NHC-Katalyse umgesetzt, wurden niedrigere Diastereoselektivitäten erhalten als bei der kombinatorischen Umsetzung. Die Autoren konnten zeigen, dass ein Diastereomer der Zwischenstufe durch **NHC-2** rasch in das Endprodukt überführt wird, und vermuteten, dass **1a** die Epimerisierung des α -Zentrums der Zwischenstufe vermittelt, was den kooperativen Effekt erklären würde.

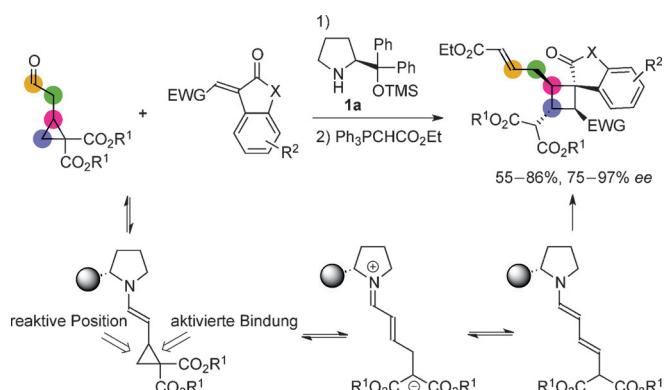


Schema 16. Kombination von **1a** mit einem chiralen NHC zur Bildung chiralster Cyclopantanone.

7. „Unerwartete Entwicklungen“

In diesem Abschnitt gehen wir auf einige kürzlich veröffentlichte Umwandlungen ein, die entweder als unerwartet in Bezug auf die Reaktivität oder als unerwartete Entwicklung gegenüber der ursprünglichen Aufgabe von Diarylprolinolsilylether-Katalysatoren betrachtet werden können.

Vor kurzem wurde die Cyclopropylaktivierung durch eine HOMO-Anhebung über Enamine beschrieben (Schema 17).^[84] Dieser Arbeit zufolge kann der Diphenyl-

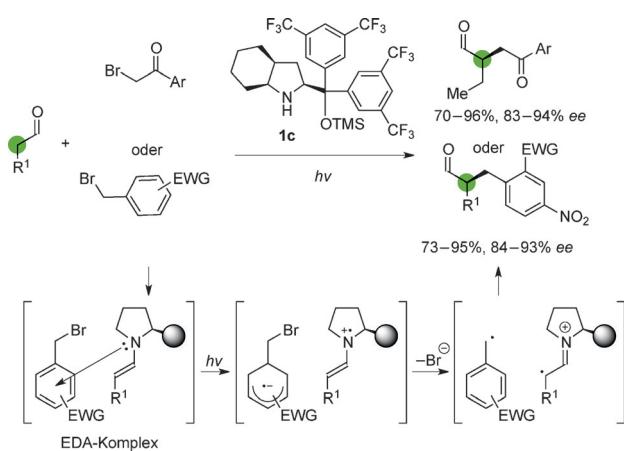


Schema 17. Enamin-vermittelte Aktivierung von Cyclopropanederivaten führt zu stereoselektiven [2+2]-Cycloadditionen. EWG = elektronenziehende Gruppe.

prolinolsilylether **1a** Acetaldehydcyclopropane öffnen und die stereoselektive Bildung von Spirocyclobutanoxindolen erleichtern. Das auftretende γ,β -Reaktivitätsmuster war unvorhergesehen. Erwartet wurde eine Reaktion durch [3+2]-Cycloaddition über die β,δ -Positionen, da das Aufbrechen der Cyclopropanbindung diese Positionen zu reaktiven Zentren machen würde. Statt der erwarteten Cyclopantanstrukturen entstanden aber Cyclobutane, möglicherweise über eine [2+2]-Cycloaddition unter Beteiligung einer Dienamin-Zwischenstufe.

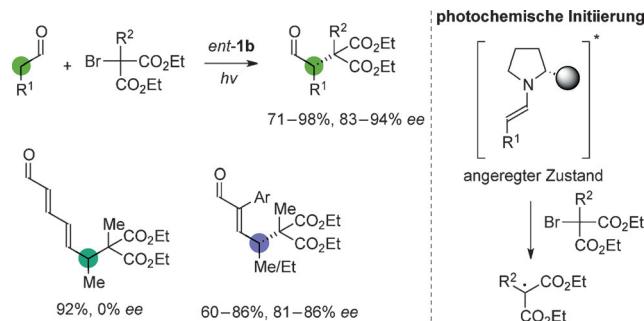
Die Diarylprolinolsilylether wurden ursprünglich zur α -Funktionalisierung einfacher Aldehyde entwickelt. Trotzdem lassen sich die kürzlich von Melchiorre et al. entwickelten α -Funktionalisierungen von Aldehyden als unerwartet hinsichtlich des Aktivierungsmodus klassifizieren.^[85] 2013 wurde über die stereoselektive α -Funktionalisierung von Aldehyden mit Benzyl- und Benzoylbromidderivaten unter Verwendung

von Diarylprolinolsilylethern und Bestrahlung mit sichtbarem Licht berichtet (Schema 18). Interessant ist dieses System, weil es anders als vorherige Kombinationen aus Aminokatalyse und Photoreaktionen keinen Photosensibilisator erforderte. Die Autoren lieferten vielmehr Hinweise auf die Bildung eines Elektronen-Donor-Akzeptor(EDA)-Komplexes zwischen dem Enamin und dem Elektrophil, aus dem nach Übertragung eines Elektrons (single electron transfer, SET) ein chirales Radikalionenpaar entstand, das zur Produktbildung führte.



Schema 18. Katalytische asymmetrische α -Benzylierung und α -Benzoylierung von Aldehyden unter Bestrahlung mit Licht.

Einem neueren Bericht der gleichen Arbeitsgruppe folge lassen sich mit dem Diarylprolinolsilylether **1b** gebildete Enamine direkt durch Licht anregen (Schema 19). Die Autoren nahmen an, dass die angeregte Enaminspezies unter SET zu Brommalonaten reagieren kann, die unter Abspaltung von Bromid mit dem Enamin im Grundzustand reagieren können. Auf diese Weise wurden α -alkylierte Produkte mit hohen Enantioselektivitäten (83–94% ee) erhalten. Weiterhin wurden die stereoselektive γ -Alkylierung von α,β -ungesättigten Aldehyden und die racemische ϵ -Alkylierung von 2,4-Dienalen beschrieben, die zeigen, dass die direkte Anregung durch Licht bei den Dienamin- wie auch den Trienaminverbindungen möglich ist. Die ϵ -Alkylierung verlief zwar nicht enantioselektiv, bemerkenswerterweise aber vollkommen regioselektiv.



Schema 19. Direkte Photoanregung eines Enamins, die zur Aktivierung des Elektrophils für die Reaktion mit der Enamin-Zwischenstufe im Grundzustand führt.

Es überrascht, dass die Aktivierbarkeit der Enamin-Zwischenstufe durch Sonnenlicht nicht früher entdeckt worden ist, zumal dieses katalytische System bereits in Hunderten von Untersuchungen Anwendung gefunden hat. Angesichts solcher Befunde stellt sich die Frage, welche anderen unerwarteten Entwicklungen die Zukunft für die Diarylprolinolsilylether bereithalten mag.

8. Ausblick

Seit ihrer ersten Verwendung vor zehn Jahren haben die Diarylprolinolsilylether eine herausragende Rolle für die Organokatalyse erlangt, die in diesem Zeitraum eine gewaltige Entwicklung erlebt hat. In diesem Kurzaufsatz haben wir auf die Entwicklungen zurückgeblickt, die mit diesen Katalysatoren erreicht wurden. Wir haben gezeigt, wie sie als neue Katalysatoren in Erscheinung traten, die beispiellose Allgemeingültigkeit in bekannten Reaktionen bieten und sehr viele neue enantioselektive Umwandlungen ermöglichen, indem die bekannten Aktivierungsmodi der Enamin- und Iminium-Ion-Katalyse genutzt werden. Darüber hinaus wurde deutlich gemacht, wie diese Katalysatoren neue Arten der Aktivierung in der Organokatalyse eröffneten, beispielsweise über Dienamin-, Trienamin-, gekreuzte Trienamin-, Tetraenamin- und vinyloge Iminium-Zwischenstufen. Die Robustheit dieser Katalysatoren hat nicht nur zur Entwicklung von Mehrkomponenten- und Eintopfreaktionen geführt, sondern ermöglichte auch Kombinationen mit anderen katalytischen Systemen wie NHCs und Übergangsmetallen, wodurch Umwandlungen erzielt werden konnten, die mit nur einem Katalysesystem unmöglich waren. Mechanistische Untersuchungen spielen bei der Entwicklung neuer Methoden eine entscheidende Rolle für ein besseres Verständnis der Grundprinzipien und bieten damit eine verbesserte Basis für weitere Entwicklungen. Demzufolge wurden die wichtigsten mechanistischen Untersuchungen bezüglich der Diarylprolinolsilylether ebenfalls vorgestellt. Schließlich wurden Beispiele besprochen, in denen die Verwendung von Diarylprolinolsilylethern zu unerwarteten Reaktionen führte. Diese Arbeiten machen deutlich, dass die Diarylprolinolsilylether weiterhin wichtige Anwärter für die Entwicklung neuer katalytischer Aktivierungskonzepte sind und daher – hoffentlich – ihre Beliebtheit in naher Zukunft wahrscheinlich nicht verlieren werden. Wir sind gespannt, auf welchem Gebiet oder in welcher Kombination die vielen kreativen und innovativen Wissenschaftler in diesem Forschungsbereich die Diarylprolinolsilylether als nächstes einsetzen werden.

Danksagung

Diese Arbeit wurde von der Aarhus University, FNU und der Carlsberg Foundation gefördert.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13860–13874
Angew. Chem. **2015**, *127*, 14066–14081

- [1] C. McManus, *Right Hand, Left Hand, The Origin of Asymmetry in Brains, Bodies, Atoms and Culture*, Harvard University Press, Harvard, **2002**.
- [2] a) G. I. Likhtenshtein, *New Trends in Enzyme Catalysis and Biomimetic Chemical Reactions*, Springer, New York, **2003**; b) *Enzyme Catalysis in Organic synthesis* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [3] a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; b) L. S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, University Science Books, **1999**; c) J. F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, **2009**.
- [4] Beispiele: a) *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications* (Hrsg.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**; b) *Asymmetric Organocatalysis* (Hrsg.: B. List), Springer, Berlin, **2009**.
- [5] Ausgewählte Beispiele: a) E. Knoevenagel, *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 2596–2619; b) F. H. Westheimer, H. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 90–94; c) K. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 595–601; d) W. Langenbeck, R. Sauerbier, *Chem. Ber.* **1937**, *70*, 1540–1541; e) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497; *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; f) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621; g) M. Yamaguchi, N. Yokota, T. Minami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1088–1089.
- [6] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [7] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [8] Eine ähnliche Arbeit mit der stöchiometrischen Menge des vorher gebildeten Enamins: G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmulskovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222.
- [9] a) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387; b) B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573–575; c) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799; d) C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2785–2788; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2891–2894; e) I. K. Mangion, A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722–6724; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6890–6892.
- [10] a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337; b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833; c) Y. Hayashi, W. Tsuboi, M. Shoji, N. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11208–11209; d) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677–3680; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3805–3808; e) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624–9634; f) I. Ibrahim, J. Casas, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6528–6531; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6690–6693; g) D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou, G. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4079–4083; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4147–4151.
- [11] a) B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423–2425; b) J. M. Betancort, K. Sakthivel, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441–4444; c) P. Melchiorre, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151–4157; d) M. T. H. Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958–3960; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4048–4050; e) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Tamura, H. Yamaguchi, R. Masui, M. Shoji, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16028–16029.
- [12] a) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790–1793; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1868–1871; b) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656–5657; c) N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254–6255; d) H. Vogt, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2003**, 2448–2449.
- [13] a) G. Zhong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247–4250; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4379–4382; b) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808–10809; c) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1112–1115; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1132–1135.
- [14] a) K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498–1501; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1536–1539; b) T. C. Wabnitz, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 828–834.
- [15] W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875.
- [16] Übersicht zu asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen mit einem chiralen Lewis-Säure-Katalysator: a) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007–1019; Übersicht zu asymmetrischen 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit einem chiralen Lewis-Säure-Katalysator: b) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863–910.
- [17] Beispiel: T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951–6954; siehe auch Lit. [11c].
- [18] Eingehende Diskussionen über die Entwicklung von Diarylprolinolsilylthern als Katalysatoren: a) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304; b) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, Ł. Albrecht, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248–264.
- [19] R. W. Taft, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4231–4238.
- [20] a) D. Seebach, U. Grošelj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1999–2034; b) U. Grošelj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225–1259.
- [21] a) M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7065–7074; b) M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1793–1803.
- [22] a) P. Dinér, A. Kjærsgaard, M. A. Lie, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 122–127; b) S. Lakhdar, B. Maji, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5739–5742; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5837–5840.
- [23] a) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8822–8825; b) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6741–6750; c) K. Patora-Komisarska, M. Benohoud, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 719–745; d) D. Seebach, X. Sun, C. Sparr, M.-O. Ebert, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1064–1078; e) G. Sahoo, H. Rahaman, Á. Madarász, I. Pápai, M. Melarto, A. Valkonen, P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13144–13148; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13321–13325; f) D. Seebach, X. Sun, M.-O. Ebert, W. B. Schweizer, N. Pukayastha, A. K. Beck, J. Duschmalé, H. Wennemers, *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 799–852; Highlight: g) C. Moberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2160–2162; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2214–2216.
- [24] S. Lakhdar, T. Tokuyasu, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8723–8726; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8851–8854.
- [25] a) D. Seebach, R. Gilmour, U. Grošelj, G. Deniau, C. Sparr, M.-O. Ebert, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 603–633; theoretische Studien zu Iminiumion-Zwischenstufen: b) P. Dinér, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983–1987; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2029–2033; c) I. Ibrahim, P. Hammer, J. Vesely, R. Rios, L. Eriksson, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1875–1884; Strukturbestimmung durch Röntgenanalyse siehe Lit. [20].

- [26] Y. Hayashi, D. Okamura, T. Yamazaki, Y. Ameda, H. Gotoh, S. Tsuzuki, T. Uchimaru, D. Seebach, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17077–17088.
- [27] Beispiele: a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569; b) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470; c) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308; d) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922–948; e) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189; f) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167–178; g) P. H. Y. Cheong, C. Y. Legault, J. M. Um, N. Celebi-Ölcüm, K. N. Houk, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042–5137; h) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748–9770; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9886–9909; i) J.-L. Li, T.-Y. Liu, Y.-C. Chen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1491–1500; j) R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1821–1849; k) H. Jiang, Ł. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287–2300; l) I. D. Jurberg, I. Chatterjee, R. Tannert, P. Melchiorre, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4869–4883; m) C. M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390–2431; n) Z. Du, Z. Shao, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1337–1378; o) A. Gualandi, L. Mengozzi, C. M. Wilson, P. G. Cozzi, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 984–995.
- [28] M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804–807.
- [29] Beispiele: a) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284–4287; b) S. Sulzer-Mossé, M. Tissot, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3749–3752; c) G.-L. Zhao, Y. Xu, H. Sundén, L. Eriksson, M. Sayah, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2007**, 734–735; d) Q. Zhu, Y. Lu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4803–4806; e) N. T. Vo, R. D. M. Pace, F. O'Hara, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 404–405.
- [30] a) R. K. Boeckman, Jr., J. R. Miller, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4544–4547; b) R. K. Boeckman, Jr., K. F. Biegasiewicz, D. J. Tusch, J. R. Miller, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4030–4045.
- [31] a) Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6804–6805; b) I. Ibrahim, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 683–688.
- [32] a) J. Xiao, K. Zhao, T.-P. Lo, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3548–3550; α -Alkylierung mit einem ähnlichen Katalysator: b) L. Caruana, F. Kniep, T. K. Johansen, P. H. Poulsen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15929–15932.
- [33] J. Alemán, S. Cabrera, E. Maerten, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5520–5523; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5616–5619.
- [34] M. Marigo, D. Fielenbach, A. Braunton, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703–3706; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3769–3772.
- [35] C. Palomo, S. Vera, I. Velilla, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8054–8056; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8200–8202.
- [36] I. Ibrahim, G.-L. Zhao, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4659–4663.
- [37] M. Tiecco, A. Carbone, S. Sternativo, F. Marini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6882–6885; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7006–7009.
- [38] a) N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450–451; b) N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790–4791.
- [39] P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carbone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232–6265.
- [40] a) M. Waser in *Asymmetric Organocatalysis in Natural Product Syntheses*, Springer, Wien, **2012**; b) R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575–2600; c) E. Marqués-López, R. P. Herrera, M. Christmann, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1138–1167.
- [41] a) H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304–1307; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1330–1333; b) T. Mukaiyama, H. Ishikawa, H. Koshino, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17789–17800.
- [42] G. Sedelmeier, (Novartis AG), WO-A1 119804, **2008**.
- [43] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973–12980.
- [44] a) B. C. Hong, M.-F. Wu, H.-C. Tseng, G.-F. Huang, C.-F. Su, J.-H. Liao, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8459–8471; b) R. M. de Figueiredo, R. Fröhlich, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1450–1453; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1472–1475.
- [45] K. Liu, A. Chouquet, W.-D. Woggon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5827–5829; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5911–5913.
- [46] Beispiele für Diels-Alder-Reaktionen von Dienaminen mit inversem Elektronenbedarf: a) B. Han, Z.-Q. He, J.-L. Li, R. Li, K. Jiang, T.-Y. Liu, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5474–5477; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5582–5585; b) J.-L. Li, T.-R. Kang, S.-L. Zhou, R. Li, L. Wu, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6418–6420; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6562–6564.
- [47] G. Bergonzini, S. Vera, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9685–9688; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9879–9882.
- [48] J. Stiller, E. Marqués-López, R. P. Herrera, R. Fröhlich, C. Strohmann, M. Christmann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 70–73.
- [49] E. Marqués-López, R. P. Herrera, T. Marks, W. C. Jacobs, D. Könning, R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4116–4119.
- [50] K. S. Halskov, B. S. Donslund, S. Barfusser, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4137–4141; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4221–4225.
- [51] Z.-J. Jia, H. Jiang, J.-L. Li, B. Gschwend, Q.-Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y.-C. Chen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053–5061.
- [52] K. S. Halskov, T. K. Johansen, R. L. Davis, M. Steurer, F. Jensen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12943–12946.
- [53] C. V. Gómez, D. C. Cruz, R. Mose, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6035–6038.
- [54] a) H. Jiang, D. C. Cruz, Y. Li, V. H. Lauridsen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5200–5207; b) J.-X. Liu, Q.-Q. Zhou, J.-G. Deng, Y.-C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8175–8178.
- [55] J. Stiller, P. H. Poulsen, D. C. Cruz, J. Dourado, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2052–2056.
- [56] Q.-Q. Zhou, Y.-C. Xiao, X. Yuan, Y.-C. Chen, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 545–549.
- [57] M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965.
- [58] Beispiele: a) J. Vesely, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, R. Rios, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778–781; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 792–795; b) H. Arai, N. Sugaya, N. Sasaki, K. Makino, S. Lectard, Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3329–3332; c) L. Deiana, P. Dziedzic, G.-L. Zhao, J. Vesely, I. Ibrahim, R. Rios, J. Sun, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7904–7917.
- [59] Beispiele: a) Y.-H. Zhao, G. Zhao, W.-G. Cao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2462–2467; b) R. Rios, H. Sundén, J. Vesely, G.-L. Zhao, P. Dziedzic, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028–1032; c) V. Terrasson, A. van der Lee, R. M. de Figueiredo, J. M. Campagne, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7875–7880.
- [60] Beispiele: a) R. Rios, H. Sundén, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8547–8551; b) T. Govender, L. Hojabri, F. M. Moghaddam, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1763–1767; c) S. Brandau, E. Maerten, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14986–

- 14991; d) H. Li, L. Zu, H. Xie, J. Wang, W. Jiang, W. Wang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1833–1835; e) H. Sundén, R. Rios, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 827–832; f) L. Zu, H. Li, H. Xie, J. Wang, W. Jiang, Y. Tang, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3732–3734; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3806–3808; g) J. Wang, H. Li, H. Xie, L. Zu, X. Shen, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9050–9053; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9208–9211.
- [61] M. Marigo, T. Schulte, J. Franzén, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710–15711.
- [62] G.-L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7417–7421.
- [63] S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305–4309; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4411–4415.
- [64] H. Jiang, J. B. Nielsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9068–9075.
- [65] S. Bertelsen, P. Dinér, R. L. Johansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1536–1537.
- [66] M. Marigo, S. Bertelsen, A. Landa, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5475–5479.
- [67] L. Dell'Amico, Ł. Albrecht, T. Naicker, P. H. Poulsen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8063–8070.
- [68] K. S. Halskov, T. Naicker, M. E. Jensen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6382–6384.
- [69] M. Silvi, I. Chatterjee, Y. Liu, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10780–10783; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10980–10983.
- [70] D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861–863.
- [71] P. Kotame, B.-C. Hong, J.-H. Liao, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 704–707.
- [72] B.-C. Hong, P. Kotame, C.-W. Tsai, J.-H. Liao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 776–778.
- [73] a) G.-L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5976–5980; b) H. Jiang, P. Elsner, K. L. Jensen, A. Falcicchio, V. Marcos, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6844–6848; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6976–6980; c) Ł. Albrecht, H. Jiang, G. Dickmeiss, B. Gschwend, S. G. Hansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9188–9196; d) Ł. Albrecht, L. K. Ransborg, B. Gschwend, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17886–17893; e) H. Jiang, B. Gschwend, Ł. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5052–5055; f) Ł. Albrecht, L. K. Ransborg, A. Albrecht, L. Lykke, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13240–13246; g) Ł. Albrecht, L. K. Ransborg, V. Lauridsen, M. Overgaard, T. Zweifel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12496–12500; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12704–12708; h) L. K. Ransborg, Ł. Albrecht, C. F. Weise, J. R. Bak, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 724–727; i) L. K. Ransborg, L. Lykke, N. Hammer, L. Næsborg, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7604–7606.
- [74] S. Belot, K. A. Vogt, C. Besnard, N. Krause, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8923–8926; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9085–9088.
- [75] J. Zhang, B. Tiwari, C. Xing, X. Chen, Y. R. Chi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3649–3652; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3709–3712.
- [76] I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952–1956; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1986–1990.
- [77] S. Afewerki, I. Ibrahim, J. Rydfjord, P. Breistein, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2972–2977.
- [78] J. Xiao, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1716–1719.
- [79] M. Ikeda, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7289–7293; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7447–7451.
- [80] S. Krautwald, M. A. Schafroth, D. Sarlah, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3020–3023.
- [81] a) I. Ibrahim, P. Breistein, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12036–12041; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12242–12247; b) S. Afewerki, P. Breistein, K. Pirtillä, L. Deiana, P. Dziedzic, I. Ibrahim, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8784–8788; c) I. Ibrahim, S. Santoro, F. Himo, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 245–252.
- [82] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655.
- [83] K. E. Ozboya, T. Rovis, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1835–1838.
- [84] K. S. Halskov, F. Kniep, V. H. Lauridsen, E. H. Iversen, B. S. Donslund, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1685–1691.
- [85] a) E. Arceo, I. D. Jurberg, A. Álvarez-Fernández, P. Melchiorre, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 750–756; b) M. Silvi, E. Arceo, I. D. Jurberg, C. Cassani, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6120–6123.

Eingegangen am 29. April 2015,
veränderte Fassung am 22. Juli 2015
Online veröffentlicht am 1. Oktober 2015
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld