

# Protonierte chirale Katalysatoren: vielseitige Hilfsmittel für die asymmetrische Synthese

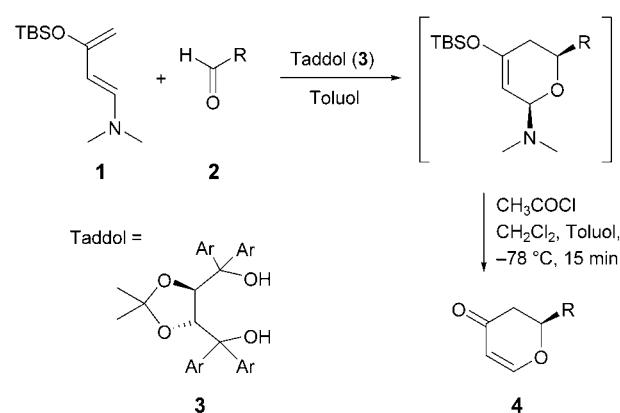
Carsten Bolm,\* Toni Rantanen, Ingo Schiffers und Lorenzo Zani

### Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Brønsted-Säuren · Organo-katalyse · Protonierungen · Wasserstoffbrücken

Die asymmetrische Katalyse organischer Reaktionen ist eines der wichtigsten Forschungsgebiete in der Chemie.<sup>[1]</sup> Obgleich in der asymmetrischen Katalyse viele Jahre lang der Einsatz chiraler Übergangsmetallkomplexe vorherrschte, haben kürzlich Prozesse, die durch metallfreie Spezies katalysiert werden, maßgeblich an Interesse gewonnen.<sup>[2,3]</sup> In vielen Fällen beruht die Wirksamkeit dieser Katalysatoren auf der Bildung streng gerichteter Wasserstoffbrücken.<sup>[4]</sup> Die Substrate werden dabei durch nicht-kovalente Wechselwirkungen aktiviert, wodurch synthetisch wichtige enantioselektive Umsetzungen mit definierten, niedermolekularen, metallfreien Katalysatoren erreicht werden.<sup>[5–7]</sup> Ein besonders schönes Beispiel für dieses Konzept ist die Taddol-katalysierte asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Rawal et al.<sup>[8]</sup> Dort komplexiert ein einfacher chiraler Alkohol eine Carbonylgruppe und beschleunigt den enantioselektiven C-C-Verknüpfungsschritt, sodass das cyclische Produkt mit > 92 % ee gebildet wird (Schema 1).

In der Cycloaddition von Rawal und Mitarbeitern aktiviert ein kleines, ungeladenes (rein) organisches Molekül die Carbonylverbindung und führt zu ausgezeichneten Enantioselektivitäten. Ein grundsätzlich anderes Konzept besteht im Gebrauch einer chiralen Brønsted-Base,<sup>[9]</sup> die selbst katalytisch inaktiv ist und aus der erst durch Zugabe einer



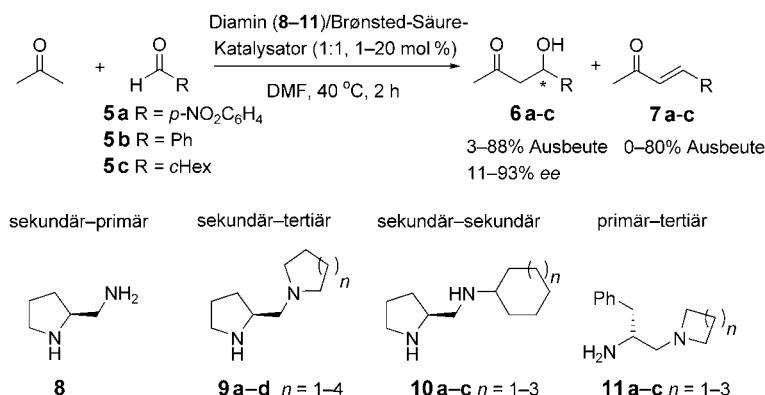
**Schema 1.** Wasserstoffbrücken-Katalyse nach Rawal und Mitarbeitern. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Säure ein aktiver Katalysator entsteht. Weder die Brønsted-Base noch die Säure wirken unabhängig voneinander, doch ihre Kombination führt zu einer kationischen Spezies, einem hoch wirksamen Katalysator mit bemerkenswerter Aktivität und (Stereo)Selektivität.<sup>[10]</sup> Jüngst wurde über einige aufregende Entwicklungen auf diesem Gebiet be-

richtet, und ausgewählte Beispiele sollen in diesem Highlight hervorgehoben werden.

Im Jahre 2001 beschrieben Yamamoto et al. Kombinationen aus Brønsted-Säuren und Diaminen als Katalysatoren für die direkte asymmetrische Aldolreaktion zwischen Aceton und einigen aromatischen und aliphatischen Aldehyden.<sup>[11]</sup> Angeregt durch frühere Beobachtungen<sup>[12,13]</sup> untersuchten sie Diamine – überwiegend mit Pyrrolidin-Rückgrat – in Kombination mit verschiedenen Sulfonsäuren (Schema 2).

Unter den getesteten Diaminen, die als Brønsted-Basen fungierten, erwiesen sich solche mit einem sekundären und einem tertiären Stickstoffatom, wie **9a–d**, als hervorragende Katalysatoren für



**Schema 2.** Asymmetrische direkte Aldolreaktion nach Yamamoto und Mitarbeitern. DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

[\*] Prof. Dr. C. Bolm, Dipl.-Chem. T. Rantanen, Dr. I. Schiffers, Dipl.-Chem. L. Zani  
Institut für Organische Chemie  
RWTH Aachen  
Landoltweg 1, 52056 Aachen (Deutschland)  
Fax: (+49) 241-8092-391  
E-mail: carsten.bolm@oc.rwth-aachen.de

die direkte Aldolreaktion. Gelegentlich warf jedoch die Bildung der Dehydratisierungsprodukte **7** Probleme auf. Zwar ließ sich dies bei Verwendung der primär-tertiären Diamine **11a–c** vermeiden, doch war die Reaktionsgeschwindigkeit hier weit niedriger als mit den sekundär-tertiären Diaminen. Mit den sekundär-sekundären Diaminen **10a–c** wurden die besten Resultate erzielt, wenngleich wiederum erhebliche Mengen des Nebenprodukts **7** auftraten. Diamin **8** mit einer sekundären und einer primären Aminogruppe erwies sich als völlig unwirksam.

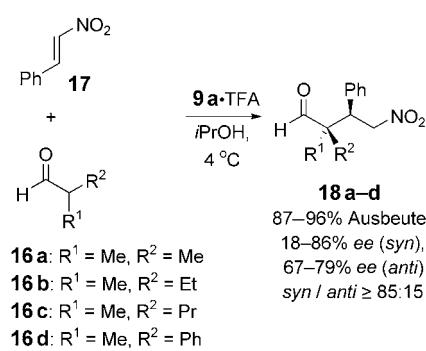
Anfangs wurden verschiedene Sulfonsäuren eingesetzt, doch es zeigte sich, dass Trifluormethansulfonsäure die besten Resultate liefert. Die Säure erfüllt dabei vermutlich zwei Aufgaben: Zum einen beschleunigt sie die Enaminbildung, zum anderen orientiert sie die Substrate über Wasserstoffbrücken (Schema 3). Anstelle die chiralen Diamin/Trifluormethansulfonsäure-Kata-

nich-Reaktionen von Aceton oder Aldehyden mit Aldiminien war Prolin überraschenderweise der beste Katalysator,<sup>[15]</sup> das von Yamamoto et al. verwendete Diamin ergab nur moderate Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse – auch bei Zugabe einer Brønsted-Säure.<sup>[16]</sup>

Dagegen war die Kombination von Diamin **9a** und Trifluoressigsäure in direkten asymmetrischen Aldolreaktionen hoch effizient, bei denen Prolin nur moderate Ausbeuten und Enantioselektivitäten ergab.<sup>[17]</sup> Hervorragende Resultate wurden mit diesem Katalysator in direkten asymmetrischen Aldolreaktionen mit  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten Aldehyden als Aldoldonoren erzielt, die zu  $\beta$ -Hydroxyaldehyden mit einem quartären Kohlenstoff-Stereozentrum führen.<sup>[18]</sup> Der gleiche Katalysator war ebenfalls in der direkten asymmetrischen Michael-Reaktion zwischen Isobutyraldehyd und  $\beta$ -Nitrostyrol erfolgreich (Schema 4).<sup>[19]</sup>

Vergleichbar moderate Enantioselektivitäten und Ausbeuten wurden in 1,4-Additionen von Aceton und verschiedenen Benzylmalonaten an  $\beta$ -Nitrostyrol beobachtet. Interessanterweise katalysiert Prolin auch diese Reaktion, doch werden die Produkte nur mit niedrigen ee-Werten erhalten.<sup>[19]</sup>

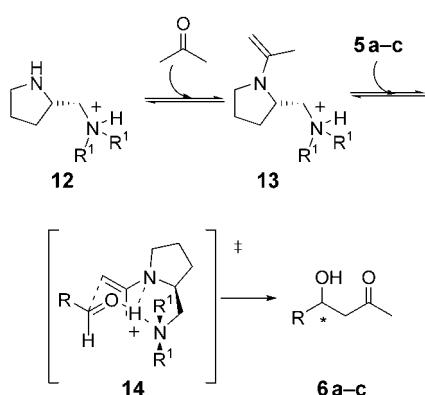
Die direkte asymmetrische Michael-Reaktion wurde auch von Kotsuki et al. untersucht, die Cyclohexanone und  $\beta$ -Nitroolefine als Reaktanten verwendeten und chirale Pyrrolidin-Pyridin-Basen in Kombination mit Brønsted-Säuren als Katalysatoren einführten.<sup>[20]</sup> Vor allem von Styrol abgeleitete Nitroolefin-



**Schema 4.** Organokatalytische direkte Michael-Addition von Aldehyden an  $\beta$ -Nitrostyrol. TFA = Trifluoressigsäure.

nen lieferten dabei hervorragende Ergebnisse. Wurde jedoch Isovaleraldehyd anstelle eines Ketons eingesetzt, so war die Enantioselektivität sehr niedrig.<sup>[21]</sup>

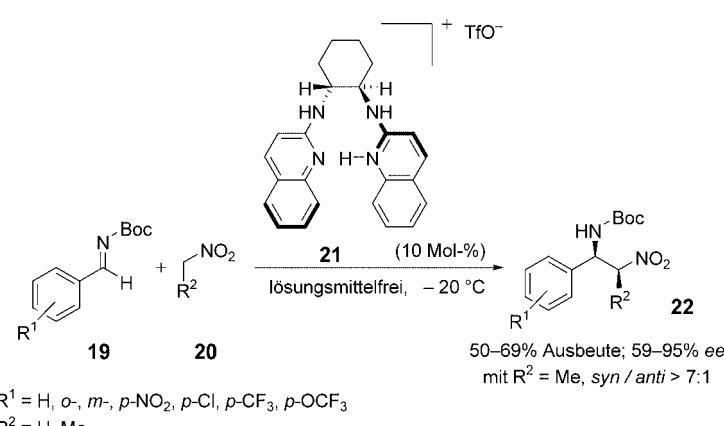
Die vielleicht bemerkenswerteste Anwendung eines protonierten Diaminkatalysators ist die „Katalyse mit einem chiralen Proton“, eine Strategie, über die kürzlich von Johnston und Mitarbeitern berichtet wurde.<sup>[22]</sup> In diesem Ansatz wird ein chiraler Katalysator durch Koordination eines Protons der starken Brønsted-Säure TfOH an ein axial-chirales Diamin (der Brønsted-Base) erzeugt. Das resultierende luftstabile Salz **21** ist ein hervorragender Katalysator für die asymmetrische Aza-Henry-Reaktion und liefert die Produkte **22** in guten Ausbeuten mit Enantioselektivitäten bis zu 95 % ee (Schema 5). Obwohl der Mechanismus noch nicht im Detail beschrieben worden ist, zeigen erste Experimente deutlich, dass das Proton sowohl bei der Aktivierung als auch bei



**Schema 3.** Postulierter Mechanismus der direkten Aldolreaktion unter Verwendung des protonierten Diamins **12** als Katalysator.

lysatoren *in situ* zu erzeugen, wurden später Salze wie  $[9\text{a}-\text{HOTf}]_2$  (**15**) vor der Verwendung isoliert, da dieses neue Protokoll zu leicht höheren Enantioselektivitäten in der direkten Aldolreaktion führte und zugleich der Umgang mit der ätzenden und hygroskopischen Trifluormethansulfonsäure (TfOH) bei der Katalyse vermieden werden konnte.

Barbas III et al. verwendeten Prolin und verschiedene Prolinderivate in asymmetrischen Mannich-Reaktionen sowie in enantioselektiven direkten Aldol- und Michael-Reaktionen. In Man-



**Schema 5.** Ein „Katalysator mit einem chiralen Proton“ in asymmetrischen Aza-Henry-Reaktionen. TfO<sup>-</sup> = Trifluormethansulfonat; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

der Orientierung des Substrats eine Schlüsselrolle spielt.<sup>[23]</sup>

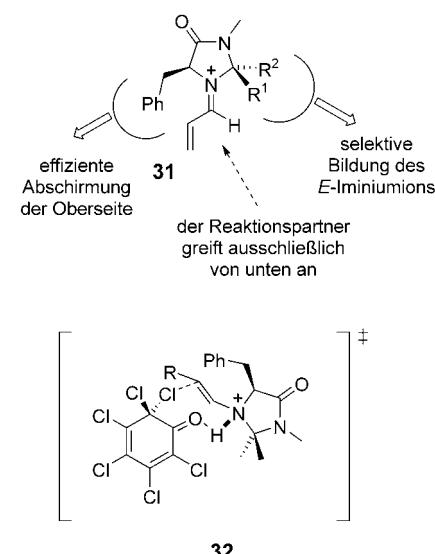
Besonders interessant für Anwendungen in der Synthese sind die Organokatalysatoren von MacMillan und Mitarbeitern. Sie fanden, dass chirale Imidazolidinone in Kombination mit starken Brønsted-Säuren wichtige organische Reaktionen wie Cycloadditionen,<sup>[24]</sup> Friedel-Crafts-Alkylierungen,<sup>[25]</sup> Mukaiyama-Michael-Reaktionen,<sup>[26]</sup>  $\alpha$ -Chlorierungen von Aldehyden,<sup>[27]</sup> Aldehyd-Aldehyd-Kupplungen<sup>[28]</sup> und Hydridreduktionen<sup>[29,30]</sup> katalysieren. Schema 6 zeigt beispielhaft zwei Reaktionen, die durch die Imidazolidinone **25** (20 Mol-%) bzw. **29** (5 Mol-%) katalysiert werden. Die chiralen Imidazolidinone sind in wenigen Schritten aus kommerziell erhältlichen, enantiomerenreinen Aminosäuren einfach zugänglich, und die Addukte mit den Brønsted-Säuren können entweder vor Gebrauch als Salz isoliert oder *in situ* durch Mischen äquimolarer Mengen der beiden Komponenten im Reaktionsmedium hergestellt werden.

Die Mechanismen der oben erwähnten Reaktionen schließen zumeist Iminiumionen **31** ein.<sup>[31]</sup> Hohe Enantioselektivitäten werden dann erreicht, wenn das chirale Imidazolidinon die Bildung nur eines der beiden Iminiumionen-Stereoisomere zulässt. Außerdem muss es eine Seite so effektiv abschirmen, dass der Reaktionspartner nur von der ande-

ren Seite angreifen kann. Interessanterweise hängt beides, katalytische Effizienz und Stereoselektivität, von der verwendeten Brønsted-Säure ab – sowohl das Proton wie auch sein Gegenion spielen also eine entscheidende Rolle bei diesem Prozess.

Für die  $\alpha$ -Chlorierung (Schema 6) schlugen die Autoren einen Enaminartigen Mechanismus vor, ähnlich dem für prolinkatalysierte Reaktionen. In diesem Fall führt die Protonierung des Imidazolidinon-Enamins zu einem höher geordneten Übergangszustand, da eine zusätzliche Wasserstoffbrücke vorliegt (**32**; Abbildung 1).<sup>[27]</sup>

Alle bisher beschriebenen Katalysatoren stammen aus der Kombination einer rein organischen Verbindung mit einer starken Brønsted-Säure. Ein anderes Konzept der Katalysatoraktivierung durch Protonierung wurde von Corey und Mitarbeitern auf der Grundlage ihrer früheren Untersuchungen zu kationischen Super-Lewis-Säure-Katalysatoren für asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen erarbeitet,<sup>[32]</sup> in denen sie Formyl-C–H···O-Wasserstoffbrücken als organisierendes Element identifizierten.<sup>[33]</sup> Die von Prolin abgeleiteten chiralen Oxazaborolidine **33** sind äußerst nützliche Katalysatoren für die asymmetrische Reduktion von Ketonen mit  $\text{BH}_3\text{-THF}$  oder Catecholboran als stöchiometrischem Reduktionsmittel.<sup>[34]</sup> In Diels-Alder-Reaktionen  $\alpha,\beta$ -ungesätti-



**Abbildung 1.** Vorgeschlagene Zwischenstufen in Imidazolidinon/Brønsted-Säure-katalysierten Reaktionen.

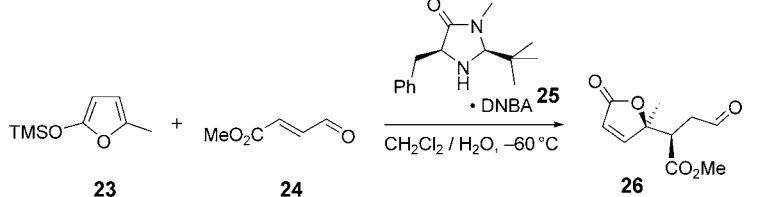
tiger Aldehyde zeigen sie jedoch keine katalytische Aktivität. Wird **33** mit einem Äquivalent wasserfreier Trifluormethansulfonsäure behandelt, so stellt sich ein Gleichgewicht zwischen den am Stickstoffatom protonierten Spezies **34** und **35** ein; letztere weist aufgrund des kationischen Charakters am Boratom eine sehr hohe Lewis-Acidität auf (Schema 7).<sup>[35]</sup>

$\alpha,\beta$ -Ungesättigte Carbonylverbindungen werden effizient von diesen protonierten Oxazaborolidinen aktiviert, sodass sogar wenig reaktive Diene wie Butadien und 1,3-Cyclohexadien bereits bei tiefen Temperaturen schnell und mit hohen Enantioselektivitäten zu den Cycloadditionsprodukten umgesetzt werden (Schema 8).<sup>[36]</sup>

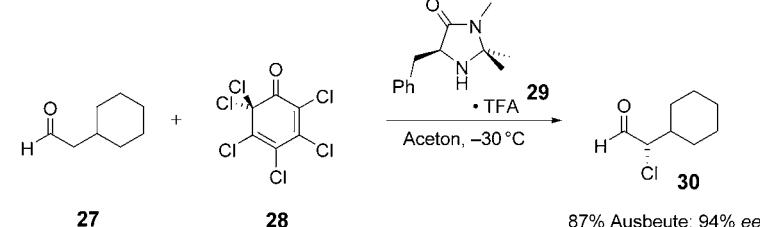
Der Arylsubstituent am Bor ist von entscheidender Bedeutung für die Enantioselektivität; die besten Ergebnisse werden mit Katalysatoren beobachtet, die dort eine *o*-Tolyl-Gruppe tragen. Die Autoren schlagen eine Übergangszustandsvorstufe **46** vor, in der der koordinierte Aldehyd über eine Formyl-C–H···O-Wasserstoffbrücke und über  $\pi$ -Donor-Acceptor-Wechselwirkungen zwischen der elektronenarmen  $\alpha,\beta$ -Enaleinheit und der *cis*-Arylgruppe des Oxazaborolidinrings fixiert wird (Abbildung 2).

Dieses Modell ist in Einklang mit dem stereochemischen Resultat der Katalysen und der Beobachtung, dass ein

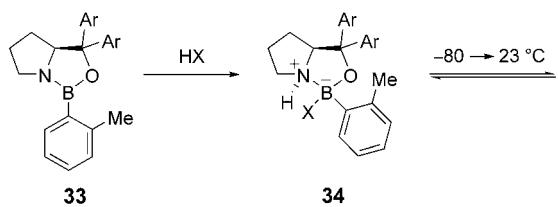
### Mukaiyama-Michael-Reaktion



### $\alpha$ -Chlorierung von Aldehyden

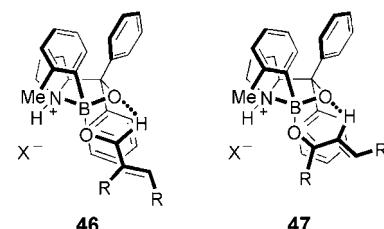


**Schema 6.** Zwei repräsentative Anwendungen der chiralen Organokatalysatoren von MacMillan und Mitarbeitern. TMS = Trimethylsilyl; DNBA = 2,4-Dinitrobenzoësäure.

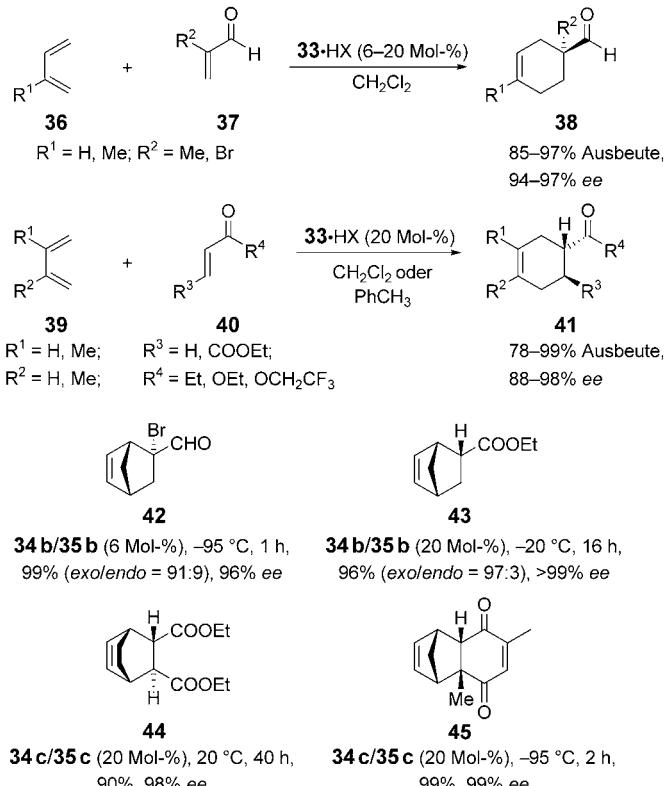


- a: Ar = Phenyl, X = TfO  
b: Ar = 3,5-Dimethylphenyl, X = TfO  
c: Ar = Phenyl, X = Tf<sub>2</sub>N  
d: Ar = 3,5-Dimethylphenyl, X = Tf<sub>2</sub>N

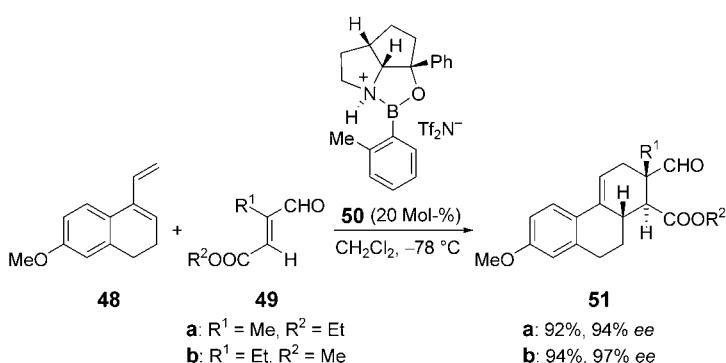
**Schema 7.** Oxazaborolidine und entsprechende protonierte Spezies.



**Abbildung 2.** Bevorzugte Koordination von Enalen und anderen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen an protonierte Oxazaborolidine.



**Schema 8.** Protonierte Oxazaborolidine als Katalysatoren für Cycloadditionen.



**Schema 9.** Einsatz eines Oxazaborolidinium-Katalysators in Steroidsynthesen.

Katalysator mit ( $\text{Ar} =$ ) 3,5-Dimethylphenyl-Gruppen bessere  $ee$ -Werte liefert als der Katalysator mit unsubstitui-

ierten Phenylgruppen. Die entgegengesetzte Stereoselektivität in Reaktionen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern und  $\alpha,\beta$ -

Enonen schrieben die Autoren einer Koordination über eine Wasserstoffbrücke zwischen dem  $\alpha$ -olefinischen Wasserstoffatom und dem Oxazaborolidin-Sauerstoffatom zu (**47**, Abbildung 2), die für Moleküle ohne Formyl-Wasserstoffatom bevorzugt ist.<sup>[37]</sup>

Es ist interessant, dass ein einfacher Wechsel des Gegenions von Triflat ( $\text{TfO}^-$ ) zu Triflimid ( $\text{Tf}_2\text{N}^-$ ) den Katalysator erheblich stabilisiert, ohne dessen Leistungsfähigkeit einzuschränken.<sup>[38]</sup> Die erhöhte thermische Stabilität verbessert die Wirksamkeit in enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen, mit der Folge, dass auch weniger reaktive Diene wie 2,3-Dimethylbutadien mit Dienophilen umgesetzt werden, die sich in Gegenwart der Triflat-Katalysatoren als unreaktiv erwiesen.

Die präparativen Möglichkeiten dieses neuen Katalysatorsystems wurden eindrucksvoll in Synthesen der Steroide Estron und Desogestrel,<sup>[39]</sup> einem bedeutenden oralen Kontrazeptivum der dritten Generation, demonstriert. In diesem Fall führte Oxazaborolidinium-triflimid **50** als der effektivste Katalysator zu den Schlüsselintermediaten **51** mit 94–97%  $ee$  in 92–94% Ausbeute (Schema 9). Es ist damit zurzeit eine der effizientesten Synthesemethoden auf diesem Gebiet.<sup>[40]</sup>

In einer umfassenden Studie wurde gezeigt, dass die von den Oxazaborolidiniumsalzen katalysierten Diels-Alder-Reaktionen zwischen unsymmetrischen 1,3-Dienen und substituierten 1,4-Chinonen stets nur ein einziges, hoch enantiomerenangereichertes Regiosomerkomplex liefern.<sup>[35c, 41]</sup> Die Enantioselektivität, die Selektivität der Orientierung (welche Enden von Dien und Dienophil miteinander verknüpft werden) und die Seitenselektivität (nur eine der beiden

C=C-Einheiten des Chinons reagierte stimmten mit dem vorgeschlagenen Mechanismus überein und ermöglichen es den Autoren, mit einem von ihnen entwickelten Satz von Auswahlregeln die Struktur und die absolute Konfiguration des Hauptprodukts zuverlässig vorherzusagen. Auf dieser Grundlage entwickelten Corey und Mitarbeiter enantioselektive Versionen für eine Reihe klassischer Naturstoffsynthesen, und sie berichteten in einem eindrucksvollen Beitrag über den Einsatz der Oxazaborolidinium-Katalysatoren in Sarett's Totalsynthese von Cortison, Kendes Dendrobin-Synthese, der (+)-Myrocin-C-Synthese und der Synthese einer hoch enantiomerenangereicherten (+)-Hirsutens- und (-)-Coriolin-Vorstufe (**45** in Schema 8).<sup>[42]</sup> Kürzlich zeigten sie, dass Oxazaborolidiniumionen auch enantioselektive Cyanosilylierungen katalysieren, bei denen Cyanhydrine in sehr guten Ausbeuten mit 90–97% ee erhalten werden. Auch in dieser Anwendung ließen sich die Absolutkonfigurationen der Produkte mit dem vorgeschlagenen Mechanismus korrekt voraussagen.<sup>[43,44]</sup>

Wir haben den Einsatz neuer chiraler Katalysatoren beschrieben, die sich bereits in der asymmetrischen Synthese bewährt haben. Durch Kombination katalytisch inaktiver (neutraler) Verbindungen mit starken Brønsted-Säuren werden kationische Spezies gebildet, die eine große Bandbreite leistungsfähiger Transformationen hoch enantioselektiv katalysieren. Das Konzept ist noch relativ wenig erforscht, und wir rechnen daher mit einer großen Anzahl weiterer Anwendungen solcher kationischer Verbindungen und sagen protontierten chiralen Katalysatoren eine viel versprechende Zukunft voraus.<sup>[45]</sup>

- [1] a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; c) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**; d) *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] Wichtige Übersichten: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; b) B. List, *Synlett* **2001**, 1675; c) E. R.

- Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481; d) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573; e) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- [3] Zwei wichtige Zeitschriften haben kürzlich Themenhefte zur Organokatalyse herausgegeben: a) *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*(8); b) *Adv. Synth. Cat.* **2004**, *346*(9–10).
- [4] a) T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48; b) G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University, New York, **1997**; c) M. Meot-Ner (Mautner), *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 213.
- [5] Ausgewählte Beispiele: a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315; b) E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157; c) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012; d) T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625; e) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Take moto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.
- [6] Zur Anwendung chiraler Brønsted-Säure-artiger Katalysatoren: a) N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356; c) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yakota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566; d) D. Uraguchi, K. Sarimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11805.
- [7] Übersichten: a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289; b) M. Oestreich, *Nachr. Chem.* **2004**, *52*, 35; c) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062, zit. Lit.
- [8] a) Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, *424*, 146; aktuelle Fortschritte auf diesem Gebiet: b) A. N. Thadani, A. R. Stankovic, V. H. Rawal, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5846; c) A. K. Unni, N. Takenaka, H. Yamamoto, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336.
- [9] Nach der von Brønsted 1923 vorgeschlagenen Definition sind Basen Stoffe, die zu einer Anlagerung von Wasserstoffionen fähig sind: J. N. Brønsted, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1923**, *42*, 718.
- [10] Dieses Szenario entspricht einer „ligandenbeschleunigten Katalyse“ (LAC). Durch Kombination des Protons (von der Brønsted-Säure stammend) und des (katalytisch inaktiven) chiralen Moleküls resultiert eine Gleichgewichtsmischung, in der ein aktiver Katalysator – bestehend aus einem an einen chiralen Liganden gebundenem Proton – gebildet wird. Eine Übersicht über LAC bietet: D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.
- [11] a) S. Saito, M. Nakadai, H. Yamamoto, *Synlett* **2001**, 1245; b) M. Nakadai, S. Saito, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8167; c) S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570.
- [12] Lit. [11c] gibt einen ausgezeichneten Hintergrund über die aktuellen Studien und hebt die vielen Beiträge anderer Arbeitsgruppen hervor, die letztlich zur Entwicklung der bekannten asymmetrischen Säure-Base-Katalysatoren führten. Für weitere Details sei auf diese Übersicht verwiesen.
- [13] In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass Göbel und Mitarbeiter schon im Jahr 2000 über eine von einem chiralen Amidiniumion katalysierte enantioselektive Diels-Alder-Reaktion berichteten (T. Schuster, M. Bauch, G. Dürner, M. W. Göbel, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 179). In der Folge wurde die Anwendbarkeit eines  $C_2$ -symmetrischen Bis(amidinium)-Katalysators demonstriert (S. B. Tsogoeva, G. Dürner, M. Bolte, M. W. Göbel, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1661). In beiden Studien waren jedoch die Umsatzzahlen der Katalysatoren sowie die Enantioselektivitäten niedrig oder bestenfalls moderat.
- [14] Die Salze wurden hergestellt, indem man erst Diamin **9a** mit einem Überschuss (>2 Äquiv.) TfOH versetzte und das resultierende Diammoniumsalz dann mit einer äquimolaren Menge an Diamin **9a** zur gewünschten Amin-Säure-Mischung **15** umsetzte. Jede Abweichung von diesem Verhältnis verringerte die Reaktionsgeschwindigkeit. Beispielsweise zeigte ein Salz mit einem Amin/Säure-Verhältnis von 1:2 keine katalytische Aktivität.
- [15] a) W. Notz, F. Tanaka, S.-I. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624; b) N. S. Chowdari, J. T. Suri, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2507.
- [16] W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199.
- [17] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- [18] N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2474; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420.
- [19] N. Mase, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527.
- [20] T. Ishii, S. Fujioka, Y. Sekiguchi, H. Kotoku, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558.
- [21] Ein protoniertes chirales Pyrrolidin ist auch in katalytischen asymmetrischen Epoxidierungen verwendet worden. Dort scheint es jedoch nur das Peroxy-

- monosulfat-Ion zu tragen und zu aktivieren, eine zusätzliche Wechselwirkung mit dem Olefinsubstrat wurde nicht beschrieben. V. K. Aggarwal, C. Lopin, F. Sandrinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7596, zit. Lit.
- [22] B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418.
- [23] Die Autoren berichten, dass der chirale Ligand alleine ein Ergebnis liefert, das vergleichbar mit der unkatalysierten Reaktion ist (weniger als 5% Ausbeute nach fünf Tagen bei  $-20^{\circ}\text{C}$ ).
- [24] a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243; b) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874; c) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458.
- [25] a) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370; b) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172; c) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894.
- [26] S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192.
- [27] M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108.
- [28] I. K. Mangion, A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6890; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722.
- [29] S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.
- [30] Nach den Berichten von MacMillan wurden Imidazolidinone auch von anderen Arbeitsgruppen eingesetzt. Beispiele: a) [4+3]-Cycloadditionen: M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058; b) intramolekulare Michael-Reaktionen: M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958; c) Transferhydrierungen: J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108.
- [31] Es wird angenommen, dass die Aktivierung der ungesättigten Carbonylverbindung von einer Herabsetzung des LUMOs durch Umsetzung des Substrats zum weit reaktiveren Iminiumion hervorruht.
- [32] a) Y. Hayashi, J. J. Rohde, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5502; b) E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650.
- [33] E. J. Corey, T. W. Lee, *Chem. Commun.* **2001**, 1321.
- [34] Übersicht: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.
- [35] a) E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808; b) D. H. Ryu, T. W. Lee, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992; c) D. H. Ryu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388.
- [36] Trifluormethansulfonsäure eignete sich weit besser für die Erzeugung eines aktiven Diels-Alder-Katalysators als die schwächere Methansulfonsäure.
- [37] Hinweise für diese Hypothese stammen von Röntgenstrukturanalysen der  $\text{BF}_3$ -Komplexe von Zimtsäuremethylester, Benzylidenacetone und Dibenzylidenacetone, in denen der geringe Abstand zwischen dem  $\alpha$ -olefinischen Wasserstoffatom und dem nächsten Fluoratom solch eine anziehende Wechselwirkung nahelegt.
- [38] Katalysator **35a** ist zu instabil, um oberhalb von  $4^{\circ}\text{C}$  verwendet zu werden, wohingegen **35c** auch gut bei  $25^{\circ}\text{C}$  reagiert; siehe Lit. [35c].
- [39] In diesem Zusammenhang ist wiederum eine stereoselektive Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt in der Synthese des Steroidgerüsts von Norgestrel nach Göbel und Mitarbeitern zu erwähnen (Lit. [13]).
- [40] Q.-Y. Hu, P. D. Rege, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5984.
- [41] D. H. Ryu, G. Zhou, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800.
- [42] Q.-Y. Hu, G. Zhou, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13708.
- [43] D. H. Ryu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8106.
- [44] Eine aktuelle Erweiterung dieser Studie zeigt die Kombination eines von einem Alkaloid abgeleiteten Liganden und einer starken Brønsted-Säure: J. Huang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5027.
- [45] Protonen können die Konformation chiraler Liganden neu ausrichten; ein aktuelles Beispiel: M. Düggeli, T. Christen, A. von Zelewsky, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 185.