

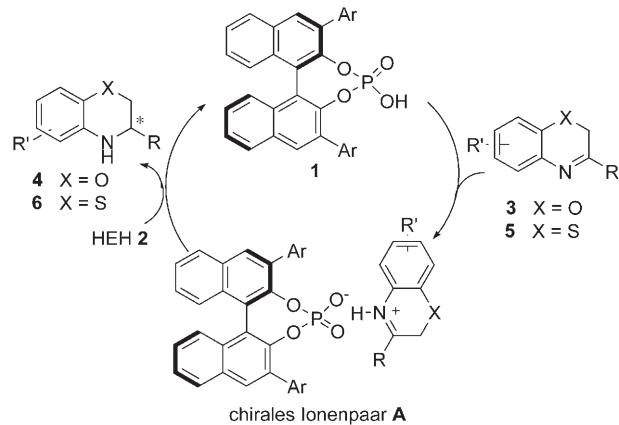
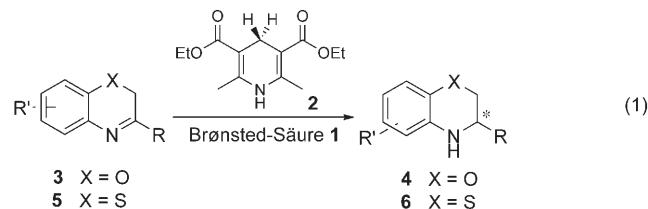
Geringste Katalysatormengen in der Brønsted-Säure-katalysierten Transferhydrierung: enantioselektive Reduktion von Benzoxazinen, Benzthiazinen und Benzoxazinonen**

Magnus Rueping,* Andrey P. Antonchick und Thomas Theissmann

Die asymmetrische Hydrierung von Ketiminen ist noch immer eine große Herausforderung in der organischen Synthese. Obwohl bereits eine Vielzahl enantioselektiver Prozesse basierend auf chiralen Metallkomplexen beschrieben wurde,^[1] sind heute nur wenige Katalysatoren bekannt, die cyclische Iminderivate wie Benzoxazine, Benzthiazine oder Benzoxazinone enantioselektiv hydrieren können.^[2,3] Dies erscheint überraschend, sind doch die entsprechenden Dihydro-2H-benzoxazine, Dihydro-2H-benzothiazine und Dihydro-2H-benzoxazinone wichtige Strukturbausteine, die in vielen Naturstoffen zu finden sind. Darüber hinaus nutzt man diese Heterocyclen als chirale Ausgangsverbindungen bei der Synthese von Medikamenten wie Antidepressiva, Calcium-Antagonisten, Entzündungshemmern sowie schmerzstillenden, antibakteriellen und antimikrobiellen Wirkstoffen.^[4]

In Anbetracht der breiten biologischen Aktivität dieser Verbindungsklasse und der Leistungsfähigkeit der in unserer Arbeitsgruppe entwickelten biomimetischen enantioselektiven Brønsted-Säure-katalysierten Transferhydrierung von Ketiminen^[5,6] und Chinolinen^[7] schien uns der Versuch lohnend, unsere asymmetrische Ionenpaarkatalyse auf die Reduktion von Benzoxazinen und Benzthiazinen zu übertragen. Dies wäre nicht nur das erste Beispiel für eine organokatalytische Hydrierung dieser Substratklasse, sondern böte darüber hinaus einen direkten Zugang zu den enantiomerenreinen Dihydro-2H-benzoxazinen und Dihydro-2H-benzthiazinen [Gl. (1)].

In Anlehnung an die biomimetischen Transferhydrierungen nahmen wir an, dass die Benzoxazine **3** und Benzthiazine **5** durch katalytische Protonierung durch die Brønsted-Säure **1** aktiviert werden (Schema 1). Dabei bildet die Brønsted-Säure mit dem Substrat ein chirales Ionenpaar **A**, das durch nachfolgenden Hydridtransfer vom Hantzsch-Dihydropyridin **2** (HEH) zu den gewünschten Dihydro-2H-benzoxazinen

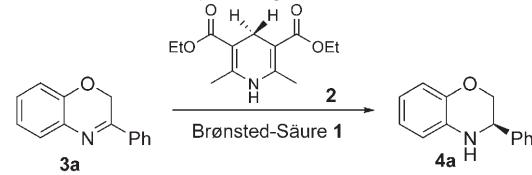


Schema 1. Postulierter Katalysezyklus für die Brønsted-Säure-katalysierte Hydrierung von Benzoxazinen und Benzthiazinen.

4 bzw. Dihydro-2H-benzthiazinen **6** reagieren sollte und gleichzeitig die chirale Brønsted-Säure **1** regeneriert.

Zunächst widmeten wir uns der Suche nach einem geeigneten chiralen Brønsted-Säure-Katalysator^[5-10] **1** für die Transformation des Benzoxazins **3a** zum Dihydro-2H-benzoxazin **4a** (Tabelle 1). Das beste Ergebnis in Bezug auf Reaktivität, Ausbeute und Selektivität wurde mit dem Brønsted-Säure-Katalysator **1f** erzielt, der das Produkt **4a** mit 96% ee lieferte (Tabelle 1, Nr. 6). Alle anderen Brønsted-Säuren lieferten **4a** mit geringeren Enantioselektivitäten (Nr. 1-5), was mit dem sterischen Anspruch der Katalysatoren korreliert

Tabelle 1: Evaluierung chiraler Brønsted-Säure-Katalysatoren in der enantioselektiven Transferhydrierung von Benzoxazin **3a**.^[a]



Nr.	Ar	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	1a	Phenyl	94
2	1b	4-Biphenyl	96
3	1c	1-Naphthyl	95
4	1d	2-Naphthyl	93
5	1e	3,5-(CF ₃)-Phenyl	94
6	1f	9-Phenanthryl	91

[a] Reaktionsbedingungen: **3a**, **2** (1.25 Äquiv.) und **1** (10 Mol-%) bei 60°C in Benzol. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Säulenchromatographie. [c] Enantioselektivitäten wurden durch HPLC an chiraler Phase bestimmt (Chiralcel OD-H).

[*] Prof. M. Rueping, Dr. A. P. Antonchick, T. Theissmann
Degussa Stiftungsprofessur

Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Max-von-Laue-Straße 7, 60438 Frankfurt am Main (Deutschland)
Fax: (+49) 69-798-29248
E-Mail: m.rueping@chemie.uni-frankfurt.de

[**] Die Autoren danken der Degussa AG für die großzügige Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

und mit den Ergebnissen unserer kürzlich entwickelten Brønsted-Säure-katalysierten Reduktionen^[5,7] und Strecker-Reaktionen^[10] in Einklang ist.

Im nächsten Schritt untersuchten wir den Einfluss der Katalysatorbeladung mit **1f** in der enantioselektiven Transferhydrierung des Benzoxazinons **3a** (Tabelle 2). Beginnend

Tabelle 2: Einfluss der Katalysatorbeladung.^[a]

Nr.	Beladung 1f [%]	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	10	91	96
2	5	95	96
3	2	93	96
4	1	94	96
5	0.1	95	96
6	0.01	90	93

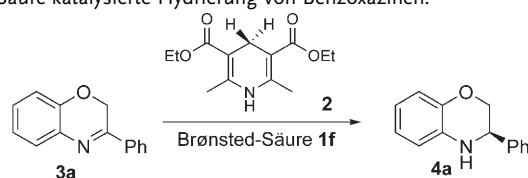
[a] Reaktionsbedingungen: **3a**, **2** (1.25 Äquiv.) und **1f** bei 60 °C in Benzol. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt nach Säulenchromatographie. [c] Enantioselektivitäten wurden durch HPLC an chiraler Phase bestimmt (Chiralcel OD-H).

mit 10 Mol-% **1f** verringerten wir sukzessive die eingesetzte Katalysatormenge bis auf 0.01 Mol-% (Substrat/Katalysator-Verhältnis 10000:1), ohne einen nennenswerten Verlust an Reaktivität und Selektivität zu beobachten (Tabelle 2, Nr. 1–6). Sogar mit 0.01 Mol-% **1f** konnten wir das Dihydro-2H-benzoxazin **4a** in einer bemerkenswerten Ausbeute von 90% und mit 93% ee isolieren (Nr. 6). Dies ist bis dato die niedrigste Katalysatormenge bei einer organokatalytischen enantioselektiven Reaktion.^[11] Im Vergleich zu den enantioselektiven metallkatalysierten Reduktionen von Heterocyclen, in denen üblicherweise 0.5 bis 5 Mol-% des Metallkatalysators eingesetzt werden, benötigen wir hier nur geringste Mengen an Katalysator,^[2,3] was wiederum eindrucksvoll das große Potenzial der Binolphosphat, aber auch der Brønsted-Säure-Katalyse im Allgemeinen unterstreicht.

In weiteren Experimenten wurde der Lösungsmitteleinfluss in der enantioselektiven Transferhydrierung untersucht, da frühere Studien große Lösungsmittelleffekte auf die Reaktivität und Selektivität gezeigt hatten (Tabelle 3).^[5,7,10] Die besten Resultate wurden in chlorierten Lösungsmitteln bei Raumtemperatur erzielt (Nr. 2 und 3), gefolgt von Toluol und Benzol (Nr. 4 und 5) und Tetrahydrofuran (Nr. 6).

Unter den optimierten Bedingungen wurde der Substratbereich der Brønsted-Säure-katalysierten Reduktion durch Umsetzung der 3-Aryl-substituierten Benzoxazine **3a–f** getestet (Tabelle 4). Dabei wurden die 3-Aryldihydro-2H-benzoxazine **4a–f** – mit elektronenziehenden als auch -schiebenden Substituenten – in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten isoliert (>98% ee, Nr. 1–6).

Tabelle 3: Einfluss des Lösungsmittels auf die enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte Hydrierung von Benzoxazinen.^[a]



Nr.	Lösungsmittel	Ausb. [%] ^[c]	ee [%] ^[d]
1	CCl ₄	93	95
2	CHCl ₃ ^[b]	95	98
3	CH ₂ Cl ₂ ^[b]	95	97
4	PhH	91	96
5	PhMe	96	96
6	THF	88	96

[a] Reaktionsbedingungen: **3a**, **2** (1.25 Äquiv.) und **1f** bei 60 °C. [b] Reaktion bei Raumtemperatur. [c] Ausbeuten an isoliertem Produkt nach Säulenchromatographie. [d] Enantioselektivitäten wurden durch HPLC an chiraler Phase bestimmt (Chiralcel OD-H).

Tabelle 4: Substratbereich der enantioselektiven Brønsted-Säure-katalysierten Transferhydrierung von Benzoxazinen.^[a]

Nr.	Dihydrobenzoxazin 4	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	4a	95	98
2	4b	93	>99
3	4c	94	98
4	4d	93	98
5	4e	92	98
6	4f	95	>99

[a] Reaktionsbedingungen: **3**, **2** (1.25 Äquiv.) und **1f** (0.1 Mol-%)^[12] in CHCl₃ bei Raumtemperatur. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt nach Säulenchromatographie. [c] Enantioselektivitäten wurden durch HPLC an chiraler Phase bestimmt (Chiralcel OD-H).

Im weiteren Verlauf wurde untersucht, ob die Transferhydrierung auf Benzthiazine **5** übertragen werden kann [siehe Gl. (1)]. Erfreulicherweise verläuft die Reduktion auch in diesem Fall mit hohen Selektivitäten und ohne Reaktivitätsverlust (Tabelle 5). Die 3-Aryldihydro-2H-benzthiazine **6a–f** konnten ebenfalls in exzellenten Enantioselektivitäten (93–99% ee, Nr. 1–6) isoliert werden. Diese organokatalytische Hydrierung ist die erste enantioselektive Reduktion von Benzthiazinen und bietet außerdem Vorteile gegenüber Re-

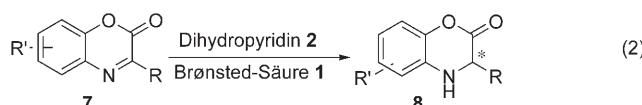
Tabelle 5: Substratbereich der enantioselektiven Brønsted-Säure-katalysierten Hydrierung von Benzthiazinen [siehe Gl. (1)].^[a]

Nr.	Dihydrobenzothiazin 6	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1		87	>99
2		50	96
3		78	94
4		51	94
5		70	>99
6		54	93

[a] Reaktionsbedingungen: Benzthiazin **5**, **2** (1.25 Äquiv.) und **1f** (1 Mol-%) in CHCl₃ bei Raumtemperatur. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt nach Säulenchromatographie. [c] Enantioselektivitäten wurden durch HPLC an chiraler Phase bestimmt (Chiralcel OD-H).

aktionen mit Metallkatalysatoren, die durch schwefelhaltige Substrate oft vergiftet werden.

In der Folge versuchten wir, die hier beschriebene Methode zur Hydrierung von Benzoxazinonen **7** anzuwenden, um auf diese Weise zu den synthetisch wertvollen cyclischen Aryl-substituierten Aminosäurederivaten **8** zu gelangen [Gl. (2)].



Die Synthese von cyclischen Alkyl-substituierten Dihydrobenzoxazinonen wurde bereits beschrieben, wobei die Produkte entweder durch Reduktion des entsprechenden Benzoxazinons oder ausgehend von chiralen Aminosäuren als Vorstufen erhalten wurden.^[13] Unser Interesse richtete sich aber auf die enantioselektiven Hydrierung von Aryl-substituierten Benzoxazinonen, die zu den entsprechenden Arylglycinen führen sollte. Ein einfacher Zugang zu diesen Produkten wäre wünschenswert und zudem auch viel schwieriger zu gestalten. Zu diesem Zweck wendeten wir die hier beschriebene organokatalytische Hydrierung in unveränderter Form auf mehrere 3-Aryl-substituierte Benzoxazinone **7a-g** an (Tabelle 6). Die Umsetzungen verliefen durchweg erfolgreich, ganz gleich ob cyclische Arylglycine mit elektronenziehenden oder -schiebenden Substituenten (**8a-f**, Nr. 1–6) oder Heteroarylglycine (**8g**, Nr. 7) synthetisiert wurden.

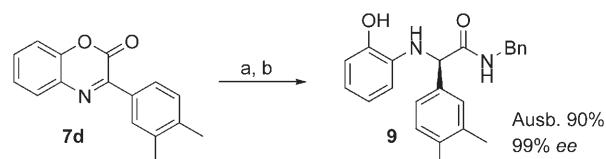
Tabelle 6: Substratbereich der enantioselektiven Brønsted-Säure-katalysierten Hydrierung von Benzoxazinonen.^[a]

Nr.	Dihydrobenzoxazinon 8	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1		85	98
2		92	>99
3		91	>99
4		90 ^[d]	>99
5		55 ^[d]	96
6		90	98
7		81	90

[a] Reaktionsbedingungen: **7**, **2** (1.25 Äquiv.) und **1f** (1 Mol-%) in CHCl₃ bei Raumtemperatur. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt nach Säulenchromatographie. [c] Enantioselektivitäten wurden durch HPLC an chiraler Phase bestimmt (Chiralcel OD-H). [d] Ausbeute des geöffneten Aminosäureamids nach Produktisolierung.

siert wurden. Alle Produkte wurden in guten Ausbeuten und mit sehr guten Enantioselektivitäten (90–99 % ee) isoliert.

Um die cyclischen Arylglycine racemisierungsfrei in die offenkettigen, linearen Arylglycine zu überführen, mussten die Reaktionsbedingungen optimiert werden. Es zeigte sich, dass die Umsetzung von Dihydrobenzoxazinonen mit Pyridin-2-ol in Gegenwart von primären Aminen zu den gewünschten Aminosäureamiden ohne Verlust an Enantioselektivität führte. Zum Beispiel konnte unter diesen Reaktionsbedingungen das cyclische Arylglycin **8d** racemisierungsfrei zum Amid **9** umgesetzt werden (Schema 2).



Schema 2: Synthese des Arylglycinamids **9**: a) **7d**, **2** (1.25 Äquiv.), **1f** (1 Mol-%), CHCl₃; b) Pyridin-2-ol (3 Äquiv.), Benzylamin (5 Äquiv.), THF, 12 h, RT.

Bezüglich des Mechanismus nehmen wir an, dass im ersten Schritt der enantioselektiven Transferhydrierung das cyclische Imin durch den Brønsted-Säure-Katalysator **1f**

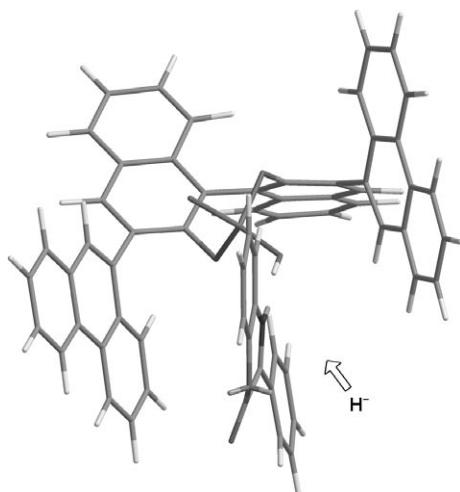


Abbildung 1. Modell des stereochemischen Verlaufs der Brønsted-Säure-katalysierten enantioselektiven Hydrid-Addition.

protoniert wird, wodurch sich ein chirales Ionenpaar **A** bildet, das die asymmetrische Induktion und die beobachtete absolute Konfiguration am stereogenen Zentrum erklärt (Schema 1).^[14] Anhand des in Abbildung 1 gezeigten Modells, das sich von der Kristallstruktur des Katalysators **1f** und des Arylglycins **8a** ableitet, lässt sich diese Aktivierung verdeutlichen. Die Bildung des chiralen Ionenpaares^[5,7,10] [**(1f)**⁻·**(8)**⁺] führt zu einem bevorzugten Angriff des Hydrids von der *Si*-Seite, da die *Re*-Seite durch den großen Phenanthrylsubstituenten des Katalysators effektiv abgeschirmt wird.

Zusammenfassend haben wir eine hoch effiziente Brønsted-Säure-katalysierte Transferhydrierung von Benzoxazinen, Benzthiazinen und Benzoxazinonen entwickelt. Diese Methode ist die erste metallfreie Reduktion von Aryl-substituierten Benzoxazinen und Benzthiazinen und liefert die entsprechenden Dihydro-2H-benzoxazine und Dihydro-2H-benzthiazine in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten (93–99 % ee). Darüber hinaus konnten wir nachweisen, dass unsere Methode auch zur enantioselektiven Synthese von cyclischen und linearen Aryl- und Heteroarylglycinen genutzt werden kann. Die hier vorgestellten enantioselektiven Hydrierungen erweitern den Anwendungsbereich von Brønsted-Säure-katalysierten Reaktionen und unterstreichen das große Potenzial der Binolphosphat als Katalysatoren. Besondere Eigenschaften unserer Ionenpaar-katalysierten Reduktion sind die milden Reaktionsbedingungen, die einfache und praktikable Handhabung sowie der breite Substratbereich, der selbst schwefelhaltige Verbindungen einschließt.

Weiter ist hervorzuheben, dass das vorliegende Syntheseprotokoll ein Absenken der Katalysatorbeladung auf 0.01 Mol-% **1f** ermöglicht, ohne dass ein nennenswerter Verlust an Selektivität und Reaktivität eintritt. Dies ist die geringste Katalysatormenge, die bislang in einer organokatalytischen Reaktion eingesetzt wurde und das erste Beispiel dafür, dass die organokatalytische Reaktionsführung mit den enantioselektiven Übergangsmetallkatalysierten Hydrierungen konkurrenzfähig ist. Laufende Untersuchungen richten sich auf

die Synthese anderer Katalysatoren und auf weitere Brønsted-Säure-katalysierte Reaktionen.

Eingegangen am 10. Mai 2006,
veränderte Fassung am 19. Juli 2006
Online veröffentlicht am 20. September 2006

Stichwörter: Binolphosphat · Brønsted-Säuren · Enantioselektive Hydrierungen · Hantzsch-Dihydropyridin · Ionenpaarkatalyse

- [1] Übersichten: a) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008; b) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998; c) H. U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103; d) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029; e) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, Kap. 1; f) T. Ohkuma, R. Noyori in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Suppl. 1 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **2004**, S. 43; g) H. Nishiyama, K. Itoh in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, Kap. 2; aktuelle Beispiele für hoch enantioselektive metallkatalysierte Hydrierungen von Iminen: h) R. Kadyrov, T. H. Riermeier, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5472; i) C. Moessner, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7736; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7564; j) Q. Yang, G. Shang, W. Gao, J. Deng, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3916; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3832; effiziente organokatalytische enantioselektive Hydrosilylierungen von Ketimenen: k) A. V. Malkov, A. J. P. S. Liddon, P. Ramirez-Lopez, L. Bendova, D. Haigh, P. Kocovsky, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1432; l) A. V. Malkov, A. Mariani, K. N. MacDougall, P. Kocovsky, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2253; m) F. Iwasaki, O. Omonura, K. Mishima, T. Kanematsu, T. Maki, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2525.
- [2] Zu metallkatalysierten Reduktionen von Benzoxazinen: a) R. Noyori, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 380; b) K. Satoh, M. Inenaga, K. Kanai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2657; c) Y.-G. Zhou, P.-Y. Yang, X.-W. Han, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1679.
- [3] Eine Übersicht zu Reduktionen von heteroaromatischen Verbindungen: a) F. Glorius, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4171; metallkatalysierte enantioselektive Reduktionen von Chinolinen: b) W.-B. Wang, S.-M. Lu, P.-Y. Yang, X.-W. Han, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536; c) S.-M. Lu, X. W. Han, Y.-G. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 909; d) P.-Y. Yang, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1145; e) L. Xu, K. H. Lam, J. Ji, J. Wu, Q.-H. Fan, W.-H. Lo, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.* **2005**, 1390; f) M. T. Reetz, X. Li, *Chem. Commun.* **2006**, 2159.
- [4] a) K. S. Brown, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2451; b) A. Belattar, J. E. Saxton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 679; c) *Antibiotics and Antiviral Compounds* (Hrsg.: K. Krohn, H. A. Kirst, H. Maag), VCH, Weinheim, **1993**; d) *Pharmaceutical Substances*, 4. Aufl. (Hrsg.: A. Kleemann, J. Engel, B. Kutschner, D. Reichert), Thieme, Stuttgart, New York, **2001**; e) B. Achari, S. B. Mandal, P. K. Dutta, C. Chowdhury, *Synlett* **2004**, 2449; f) J. Ilas, P. S. Anderluh, M. S. Dolenc, D. Kikelj, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7325.
- [5] a) M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367; b) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781.
- [6] Zur nachfolgenden Optimierung dieser Synthesemethode, siehe: a) S. Hofmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**,

117, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424; b) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.

[7] a) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Synlett* **2006**, 1071; b) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683.

[8] a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289; b) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062; c) C. Bolm, T. Rantanen, I. Schiffers, L. Zani, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758.

[9] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356; c) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804; d) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583; e) T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523; f) G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696; g) M. Terada, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Synlett* **2006**, *13*; h) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, *141*; i) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1087; j) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254.

[10] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617.

[11] Für organokatalytische Reaktionen mit Katalysatormengen unter 0.5 Mol-%, siehe: a) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012; b) S. Saaby, M. Bella, A. K. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8120; c) S. Shirakawa, K. Yamamoto, M. Kitamura, T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 631; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 625; d) M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549; siehe außerdem Lit. [9j] (erschienen während der Erstellung dieses Manuskripts).

[12] Die Verwendung von 0.01 Mol-% des Katalysators führte zu einem Verlust von 3 bis 6% ee. Daher beschreiben wir hier die Reaktionen mit 0.1 Mol-% **1f**. Zum Vergleich: Metallkatalysierte Reduktionen von Heterocyclen benötigen gewöhnlich 0.5–5 Mol-% Katalysator.^[2,3]

[13] Ein Beispiel ist die kürzlich von MacMillan und Mitarbeitern beschriebene Synthese von 3-Methyl-2H-benzoxazinon mit 10 Mol-% Katalysator.^[6b]

[14] Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Produkte basiert auf einer Kristallstrukturanalyse von **8g** und dem Vergleich der experimentell bestimmten Drehwerte.