

# Diarylprolinolether: Erweiterung des Potenzials für die Enamin-/Iminiumionkatalyse\*\*

Claudio Palomo\* und Antonia Mielgo

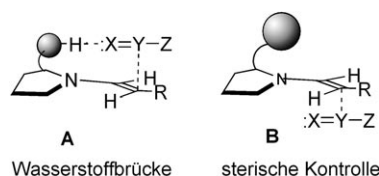
## Stichwörter:

Dominoreaktionen · Enamine · Iminiumionen · Organokatalyse

Die asymmetrische Katalyse liefert den Chemikern neue wirkungsvolle Werkzeuge für die effiziente Synthese komplexer Moleküle.<sup>[1]</sup> Viele Jahre lang war sie eng mit dem Einsatz von chiralen Übergangsmetallkomplexen verbunden;<sup>[2]</sup> vor kurzem allerdings wurden auch Reaktionen als ergänzendes Werkzeug entdeckt, die von metallfreien Verbindungen katalysiert werden – organokatalytische Methoden.<sup>[3]</sup> Auch wenn der Einsatz chiraler Brønsted-Säuren<sup>[4]</sup> und difunktioneller Brønsted-Säuren/Brønsted-Basen als Katalysatoren<sup>[5]</sup> beschrieben wurde, wurde doch vor allem die asymmetrische Katalyse von Umsetzungen an der Carbonylgruppe über Iminiumion-<sup>[6]</sup> und Enamin-Zwischenstufen<sup>[7]</sup> mithilfe chiraler Amine untersucht. Eines der Hauptanliegen der Chemiker ist, einen Organokatalysator zu entwickeln, der breit einsetzbar ist; in vielen Fällen bedeutet dies die mühsame Durchmusterung einer großen Zahl an Katalysatoren, weil nur wenige hinreichend umfassend nutzbar sind.<sup>[8]</sup> Wichtige Beispiele sind die von MacMillan eingeführten Imidazolidinone<sup>[6]</sup> und die Aminosäure Prolin (**1**), die oft als ziemlich breit einsetzbare und effiziente aminbasierte

Katalysatoren beschrieben wurden (siehe Abbildung 2).

Die Enaminkatalyse mithilfe von **1** wurde bei inter- und intramolekularen nucleophilen Additionen an eine Reihe von Elektrophilen genutzt.<sup>[7]</sup> Dazu gehören neben Carbonylverbindungen (C=O)<sup>[9]</sup> auch Imine (C=N) in Mannich-Reaktionen,<sup>[10]</sup> Azodicarboxylate (N=N),<sup>[11]</sup> Nitrosobenzol (O=N)<sup>[12]</sup> und Michael-Acceptoren.<sup>[13]</sup> In diesen Reaktionen wird die Konfiguration der Produkte im Allgemeinen durch eine Wasserstoffbrücke zwischen dem sauren Proton von Prolin und dem eintretenden Elektrophil kontrolliert (**A** in Abbildung 1). Diese Wechselwirkung akti-



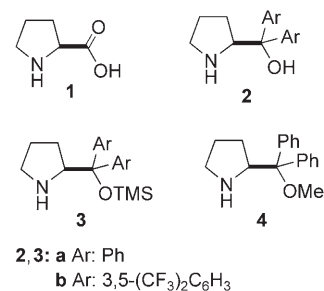
**Abbildung 1.** Funktionsweise der komplementären Pyrrolidin-Katalysatoren: Modell **A**: L-Prolin wirkt durch eine Wasserstoffbrücke; Modell **B**: Diarylprolinolether üben eine sterische Kontrolle aus.

viert das Elektrophil und bewirkt zugleich seine Annäherung von der Oberseite des Enamins. Ähnliches gilt für Katalysatoren, die sich von protonierten Aminen ableiten,<sup>[14]</sup> und allgemein für Katalysatoren, die einen Wasserstoffbrücken-Donor in  $\alpha$ -Stellung zum Pyrrolidin-Stickstoffatom tragen.<sup>[7d,e,15]</sup>

In letzter Zeit wurden weitere Pyrrolidinderivate, die Diarylprolinolether, als potenziell allgemein einsetzbare Enamin-Organokatalysatoren erkannt.

Am wichtigsten ist hier, dass diese Katalysatoren die Konfiguration des Produkts mithilfe der sterischen Hinderung kontrollieren, die auf den Substituenten in  $\alpha$ -Stellung zum Pyrrolidin-Stickstoffatom zurückzuführen ist (**B** in Abbildung 1). Dadurch wird die Annäherung des Elektrophils auf die Unterseite des Enamins dirigiert, sodass die Produkte die entgegengesetzte Konfiguration wie die mit L-Prolin als Katalysator erhaltenen Produkte haben.

(S)-2,2-Diphenylprolinol (**2a**; Abbildung 2) ergibt zwar Reaktionen mit



**Abbildung 2.** Entwickelte Organokatalysatoren.

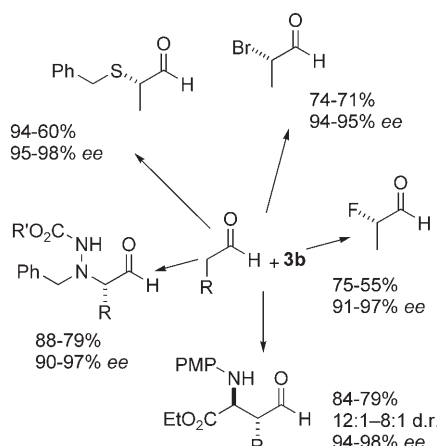
guter Stereokontrolle, doch sind die Wechselzahlen niedrig. Dies wurde hauptsächlich auf die Bildung relativ stabiler und wenig reaktiver Halbaminale zurückgeführt, durch die ein nennenswerter Anteil des Katalysators dem Katalysezyklus entzogen wird. Um die Halbaminale-Bildung zu umgehen, wurden die Trimethylsilyl(TMS)-Ether **3** und der Methylether **4** entwickelt.

Die Diarylprolinolsilylether **3** wurden erfolgreich zur  $\alpha$ -Funktionalisierung von Aldehyden eingesetzt, unter anderem für die Knüpfung von C-X-Bindungen (X = F, Br, S), für  $\alpha$ -Amino-

[\*] Prof. Dr. C. Palomo, Dr. A. Mielgo  
Departamento de Química Orgánica I  
Facultad de Química  
Universidad del País Vasco  
Apdo. 1072  
20080 San Sebastián (Spanien)  
Fax: (+34) 943-015-270  
E-Mail: Claudio.palomo@ehu.es

[\*\*] Die Arbeiten wurden durch die Baskische Universität(UPV/EHU) und das Ministerio de Educación y Ciencia (MEC, Spanien) gefördert.

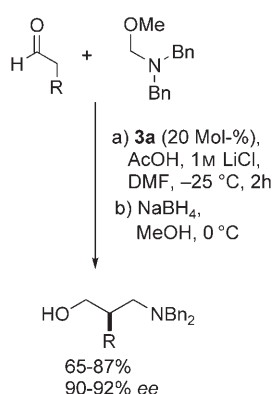
nierungen und für Mannich-Reaktionen (Schema 1).<sup>[7d,e,16]</sup> Alle Reaktionen laufen mit guten bis sehr guten Ausbeuten und ausgezeichneter Enantioselektivität ab. Besonders bemerkenswert ist die



**Schema 1.** Beispiele für die  $\alpha$ -Funktionalisierung von Aldehyden mit **3b** als Katalysator. PMP = *p*-Methoxyphenyl.

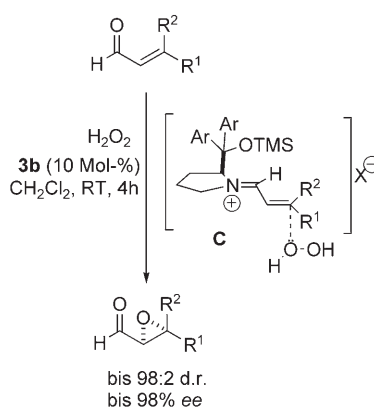
Mannich-Reaktion mit Glyoxylatimininen, die sich als hoch diastereoselektiv für die *anti*-Konfiguration herausstellte.<sup>[16]</sup> Es gibt nur zwei andere Veröffentlichungen, in denen Katalysatoren für *anti*-Mannich-Reaktionen mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität vorgestellt wurden: Barbas III et al. nutzten (3*R*,5*R*)-5-Methylpyrrolidin-3-carbonsäure<sup>[17]</sup> und Maruoka et al. ein axial chirales Aminosulfonamid.<sup>[18]</sup> Damit sind diese Reaktionen komplementär zu den Umsetzungen mit L-Prolin, bei denen hohe *syn*-Diastereoselektivitäten beobachtet wurden.<sup>[10]</sup> Gellman und Chi haben jüngst die  $\alpha$ -Aminomethylierung von Aldehyden durch eine katalytische asymmetrische Mannich-Reaktion beschrieben, an der ein von Formaldehyd abgeleitetes Iminium-Elektrophil beteiligt war und die von **3a** als Organokatalysator zusammen mit Essigsäure und LiCl vermittelt wurde (Schema 2).<sup>[19]</sup> Die erwarteten Addukte wurden in situ mit guten Ausbeuten und ausgezeichneter Enantioselektivität zu den  $\gamma$ -Aminoalkoholen reduziert.

Diarylprolinolsilylether wurden auch als Organokatalysatoren für die Epoxidierung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde getestet. Jørgensen et al. konnten zeigen, dass **3b** diese Reaktion in Gegenwart von Wasserstoffperoxid als



**Schema 2.** Enantioselective Aminomethylierung von Aldehyden mit **3a** als Katalysator.

Oxidationsmittel katalysiert (Schema 3).<sup>[20]</sup> Die Reaktion verläuft über die Iminiumion-Zwischenstufe **C**, die we-

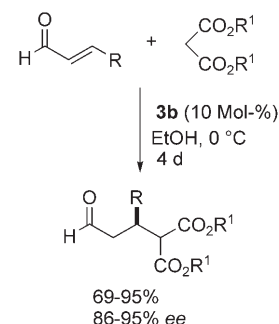


**Schema 3.** Epoxidierung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde mit **3b** als Katalysator.

gen des Raumanspruchs des  $\alpha$ -Substituenten ebenfalls die Annäherung des Reagens von der gegenüberliegenden Seite erzwingt. Der nucleophile Angriff des entstandenen Enamin-Kohlenstoffatoms auf das elektrophile Peroxid-Sauerstoffatom und die Hydrolyse des Iminiumzwischenprodukts liefern schließlich das Epoxid. Auch andere Oxidationsmittel können in solchen Reaktionen eingesetzt werden. So beschrieb Lattanzi die Epoxidierung von  $\alpha,\beta$ -Enonen mit *tert*-Butylhydroperoxid und **2a** als Katalysator, allerdings mit mäßiger Enantioselektivität.<sup>[21]</sup>

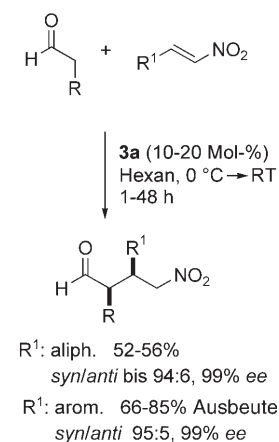
Asymmetrische konjugierte Additionen unter Knüpfung von C-C-Bindungen sind eine weitere wichtige Herausforderung in der organischen Synthese. Die enantioselective Version

dieses Prozesses<sup>[22]</sup> wurde ebenfalls mit Diarylprolinolethern sowohl nach der Enamin- als auch nach der Iminiumion-Strategie untersucht. Ein aktuelles Beispiel dazu ist die durch **3b** katalysierte konjugierte Addition von Malonaten an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde (Schema 4),<sup>[23]</sup> bei der die Addukte durch

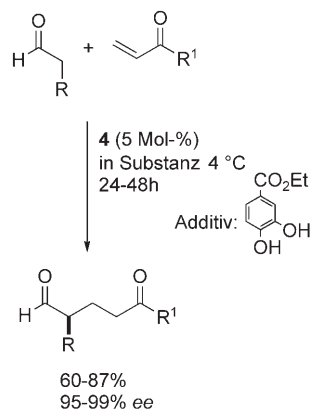


**Schema 4.** Konjugierte Addition von Malonaten an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde mit **3b** als Katalysator.

Iminiumion-Aktivierung in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten entstehen. Hayashi et al. wiederum beschrieben die Michael-Addition von Aldehyden an Nitroalkene mit **3a** als Katalysator (Schema 5).<sup>[24]</sup> In diesem Fall wird der Enamin-Weg verfolgt, der mit Nitrostyrolen erfolgreicher ist als mit  $\beta$ -alkylsubstituierten Nitroalkenen, mit denen nur mäßige Ausbeuten erzielt werden. Gellman und Chi<sup>[25]</sup> wiederum zeigten die Nützlichkeit von Diphenylprolinolmethylether **4** zur konjugierten Addition von Aldehyden an Vinylketone (Schema 6). Optimale Ergebnisse wur-



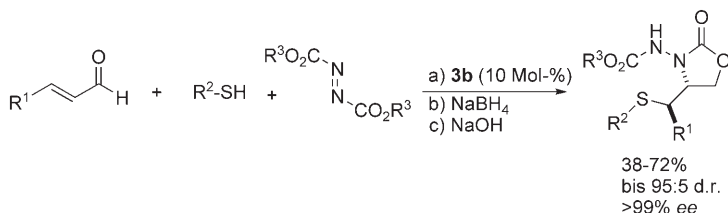
**Schema 5.** Konjugierte Addition von Aldehyden an Nitroalkene mit **3a** als Katalysator.



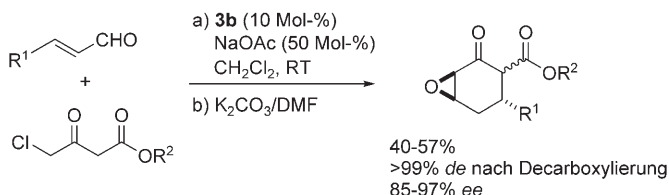
**Schema 6.** Konjugierte Addition von Aldehyden an Vinylketone mit **4** als Katalysator.

den mit einem Catecholderivat als Co-katalysator erhalten, der offenbar das Enon als Wasserstoffbrücken-Donor an das Carbonylsauerstoffatom elektrophil aktiviert.

Katalytische und stereoselektive Domino- oder Kaskadenreaktionen sind besonders interessante Methoden, denn mit ihrer Hilfe lassen sich komplexe organische Moleküle mit mehreren stereogenen Zentren in einer Eintopfsynthese herstellen.<sup>[26]</sup> Besonders sekundäre Amine, die zur Enamin- und zur Iminiumion-Katalyse fähig sind, sind gute Kandidaten für die Entwicklung solcher Prozesse.<sup>[7c,27]</sup> Vier wichtige Veröffentlichungen zu diesem Thema, in denen über die Verwendung von Diarylprolinolsilylethern als Katalysatoren berichtet wird, sind in letzter Zeit erschienen. In der Veröffentlichung von Jørgensen et al.<sup>[28]</sup> wurde die bahnbrechende Mehrkomponenten-Domino-reaktion aus konjugierter Thioladdition/elektrophiler Aminierung vorgestellt; nach In-situ-Reduktion und -Cyclisierung der entstehenden Addukte erhält man in guten Ausbeuten und mit > 99% ee Zugang zu hoch funktionalisierten Oxazolidinonen (Schema 7). Hier folgt einer Iminiumion-Aktivierung, um die konjugierte Addition des Thiols an den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd zu beschleunigen, die Enamin-Aktivierung, um die Aminierung zu erreichen. Die zweite Veröffentlichung derselben Arbeitsgruppe beschreibt die als Eintopfreaktion durchgeführte Michael-Addition, Aldol- und  $S_N2$ -Reaktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden und  $\gamma$ -Chlor- $\beta$ -ketoestern in Gegenwart von



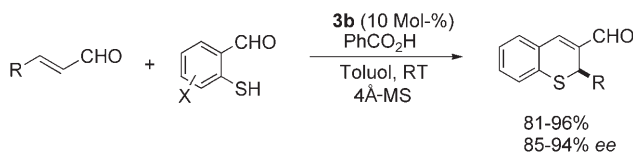
**Schema 7.** Domino-Additions-Aminierungs-Reaktion  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde mit **3b** als Katalysator.



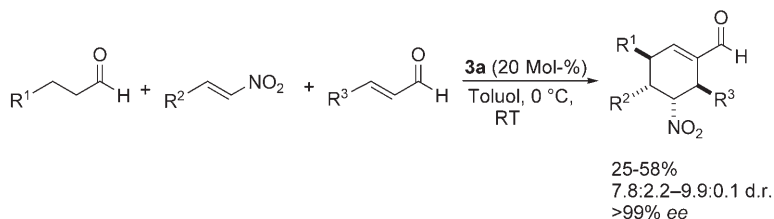
**Schema 8.** Michael-Addition, Aldol- und  $S_N2$ -Reaktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden und  $\gamma$ -Chlor- $\beta$ -ketoestern als Eintopfreaktion mit **3b** als Katalysator.

NaOAc und die anschließende Behandlung mit  $K_2CO_3$  (Schema 8). Die Kombination von aufeinanderfolgender Iminiumion- und Enamin-Aktivierung liefert Epoxycyclohexanon-Derivate mit bis zu vier stereogenen Zentren und sehr guten Diastereo- und Enantiomerenüberschüssen.<sup>[29]</sup> Der dritte Beitrag stammt von Wang et al.<sup>[30]</sup> Sie beschreiben die organokatalytische asymmetrische Michael-Addition/Aldoldehydratisierung mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden und 2-Sulfanylbenzaldehyden in Gegenwart von Benzoesäure durch Iminiumion-/Enamin-Aktivierung; die Addukte fallen in ausgezeichneten Ausbeuten und mit sehr guten Enantioselektivitäten an (Schema 9). Die

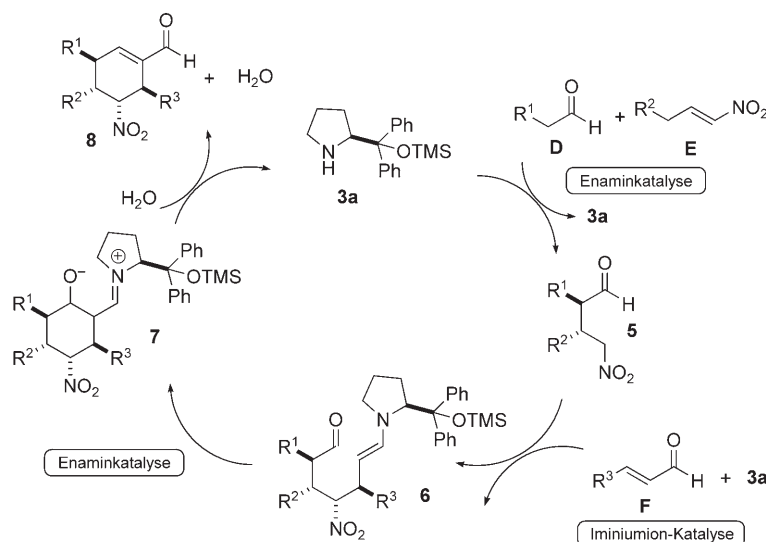
vierte Veröffentlichung, von Enders et al., ist ein elegantes Beispiel für die Kontrolle von vier stereogenen Zentren in der organokatalytischen Dreifachkaskadenreaktion eines linearen Aldehyds, eines Nitroalkens und eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds mit dem Katalysator **3a** zu einem tetrasubstituierten Cyclohexencarbaldehyd mit hoher Diastereoselektivität und nahezu vollständiger Enantiokontrolle (Schema 10).<sup>[31]</sup> Im Unterschied zu den Arbeiten von Jørgensen und Wang beginnt der Katalysezyklus hier mit der Enamin-Aktivierung des linearen Aldehyds **D** (Abbildung 3), der sich dann selektiv in einer Michael-Reaktion an das Nitroalken **E** addiert; der Mechanismus ist



**Schema 9.** Michael-Addition/Aldoldehydratisierungs-Kaskadenreaktion mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden und 2-Sulfanylbenzaldehyden mit **3b** als Katalysator.



**Schema 10.** Drei-Komponenten-Kaskadenreaktion mit **3a** als Katalysator.



**Abbildung 3.** Vorgeschlagener Katalysezyklus einer Dreifachkaskadenreaktion zu substituierten Cyclohexenen.

analog zu dem von Hayashi et al. vorgeschlagenen (siehe Schema 5). Die anschließende Hydrolyse setzt den Katalysator frei, der nun das Iminiumion des α,β-ungesättigten Aldehyds **F** bildet, worauf die konjugierte Addition mit dem Nitroalkan **5** abläuft.<sup>[32]</sup> Der dritte Schritt, die Enamin-Aktivierung des resultierenden Enamin-Zwischenprodukts **6**, führt zu einer intramolekularen Aldolkondensation über Verbindung **7**. Die Hydrolyse schließt den Katalysezyklus ab und setzt den tetrasubstituierten Cyclohexencarbaldehyd **8** frei. Bemerkenswert ist, dass bei allen vier beschriebenen Kaskadenprozessen einer der Schritte eine konjugierte Addition ist.<sup>[33]</sup>

Diese Zusammenstellung belegt, dass Diarylprolinolether wesentlich dazu beigetragen haben, die Leistungsfähigkeit der Aminokatalyse bei asymmetrischen C-C- und C-X-Bindungsbildungsreaktionen zu verbessern. Die Effizienz dieser Katalysatoren beruht auf dem Prinzip der „sterisch kontrollierten Annäherung“, und sie haben zum Verständnis des Mechanismus der Reaktanten-Aktivierung und der Stereoselektivität der Reaktionen beigetragen. Dennoch befindet sich die Aminokatalyse noch am Anfang ihrer Entwicklung, und neue leistungsfähige enantioselektive Transformationen, darunter Mehrkomponenten-Domino-Reaktionen, warten noch auf ihre Entdeckung.<sup>[34]</sup> Zudem muss noch die Wie-

dergewinnung der Katalysatoren gelöst und die Katalysatorbeladung reduziert werden.

- [1] Ein Übersichtsartikel über die Kunst und Wissenschaft der Totalsynthese: K. C. Nicolau, D. Vourloumis, N. Winsinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [2] Maßgebliche Literaturstellen hierzu: a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**; b) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* (Hrsg.: R. Noyori), Wiley, New York, **1994**; c) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**; d) *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; e) H. Gröger, J. Wilken, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 545–548; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 529–532; f) siehe auch Sonderheft *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 323–440.
- [3] Allgemeine Übersichtsartikel zur Organokatalyse: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; b) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481; c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; d) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719; e) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, **2005**; siehe auch Sonderhefte über Organokatalyse:

- f) *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*; g) *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346.
- [4] Aktuelle Übersichtsartikel: a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289–296; b) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2110–2113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062–2064; c) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010; d) S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4013–4016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909–3912.
- [5] Aktuelle Übersichtsartikel: a) P. M. Pihko, *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 398–403; b) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306; c) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; d) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427.
- [6] G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87.
- [7] Übersichtsartikel: a) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590; b) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548–557; c) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824; d) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011; e) G. Guillena, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1465–1492.
- [8] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.
- [9] a) B. List, A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396; b) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267; c) A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2204–2206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152–2154.
- [10] Übersichtsartikel: a) M. M. B. Marques, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 356–360; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 348–352; b) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102–112.
- [11] Übersichtsartikel: a) R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1005–1008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975–978; Übersichtsartikel über die elektrophile α-Aminierung von Carbonylverbindungen: b) C. Greck, B. Drouillard, C. Thomassigny, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1377–1385.
- [12] Übersichtsartikel: a) P. Merino, T. Tejero, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3055–3058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2995–2997; b) H. Yamamoto, N. Nomiyama, *Chem. Commun.* **2005**, 3514–3525.
- [13] a) B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423–2425; b) D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, 26–28; c) P. Kotrusz, S. Toma, H.-G. Schmalz, A. Adler, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1577–1583.



- [14] C. Bolm, T. Rantanen, I. Schiffrs, L. Zani, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1788–1793; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758–1763.
- [15] Einige offensichtliche Ausnahmen sind die Additionen konjugierter Carbonylverbindungen an Nitroalkene, die durch protonierte Amine und verwandte Verbindungen als Katalysatoren vermittelt werden. Einige Beispiele finden sich in: a) J. Wang, H. Li, B. Lou, L. Zu, H. Guo, W. Wang, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4321–4332; b) T. Ishi, S. Fujioka, Y. Sekiguchi, H. Kotsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558–9559; c) N. Mase, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527–2530; siehe auch Lit. [13].
- [16] a) J. Frazén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjaersgard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304; b) I. Ibrahim, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2006**, 1760–1762.
- [17] S. Mitsumori, H. Zhang, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040–1041.
- [18] T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408–16409.
- [19] Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6804–6805.
- [20] a) M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965; b) W. Zhuang, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3883–3885; siehe auch: c) H. Sundén, I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 99–103.
- [21] A. Lattanzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 339–346.
- [22] M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033–8062.
- [23] S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4411–4415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305–4309.
- [24] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayasi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215. Die Verwendung eines rezyklierbaren fluorigen Diphenylprolinolsilyl ethers in der gleichen Reaktion ist beschrieben in: L. Zu, H. Li, J. Wang, X. Yu, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5131–5134.
- [25] Y. Chi, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253–4256.
- [26] Einige Übersichtsartikel: a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; b) J.-C. Wasilke, S. J. Obreg, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001–1020; c) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602–1634.
- [27] a) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036–15037; b) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053; c) D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5323–5331.
- [28] M. Marigo, T. Schulte, J. Franzén, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710–15711.
- [29] M. Marigo, S. Bertelsen, A. Landa, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5475–5479.
- [30] W. Wang, H. Li, J. Wang, L. Zu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10354–10355.
- [31] D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861–863.
- [32] Eine Iminiumion-Strategie zur konjugierten Addition von Nitroalkanen findet sich bei: A. Prieto, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3897–3900.
- [33] Katalytische asymmetrische Tandem-Transformationen, die durch konjugierte Additionen ausgelöst werden, sind beschrieben in: H. C. Guo, J. A. Ma, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 362–375; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354–366.
- [34] *Anmerkung bei der Korrektur* (30. Oktober 2006): Inzwischen sind weitere Veröffentlichungen zu diesem Thema erschienen: a) Eine durch **3b** katalysierte asymmetrische  $\gamma$ -Aminierung von Aldehyden beschreiben S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Diner, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973–12980; b) eine durch **3a** begünstigte Tandem-Oxa-Michael-Addition/Aldolreaktion von Salicylaldehyden mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden findet sich in T. Govender, L. Hojabri, F. M. Moghaddam, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1763–1767; c) eine durch **3a** katalysierte direkte asymmetrische reduktive Reaktion vom Mannich-Typ mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden schildern G.-L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7417–7421; d) einen **3a**-basierten wiederverwendbaren dendritischen Katalysator für die Michael-Addition einer Vielzahl nicht-modifizierter Aldehyde an Nitrostyrole beschreiben Y. Li, X.-Y. Liu, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2034–2039.