

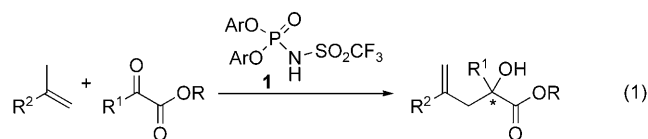
Eine hoch enantioselektive organokatalytische Carbonyl-En-Reaktion mit chiralen, stark aciden Brønsted-Säuren als effizienten Katalysatoren**

Magnus Rueping,* Thomas Theissmann, Alexander Kuenkel und René M. Koenigs

Die asymmetrische Brønsted-Säure-Katalyse hat sich zu einem wichtigen Verfahren in der organischen Synthese entwickelt.^[1] Dabei haben sich vor allem chirale Phosphorsäurediester als erfolgreiche Katalysatoren für hoch enantioselektive Transformationen etabliert. Entscheidend bei solchen Reaktionen ist die Aktivierung des Elektrophils durch eine katalytische Protonierung mit einer chiralen Brønsted-Säure. Dies führt zur Bildung eines intermediären chiralen Ionenpaares, bestehend aus dem aktivierten (protonierten) Elektrophil und dem chiralen Phosphorsäurediester-Anion, das als Gegenion hohe Enantioselektivitäten induzieren kann. Mit Hilfe dieser Strategie wurden bereits einige enantioselektive Transformationen von Aldiminen und Ketiminen verwirklicht.^[2,3] Wir konnten erstmals zeigen, dass neben Iminen^[4] auch Carbonylverbindungen effektiv durch einen chiralen Phosphorsäurediester aktiviert werden.^[5] In diesem Zusammenhang offenbarte sich ferner, dass die im Vergleich zu den chiralen Phosphorsäurediestern acideren *N*-Triflylphosphoramide reaktiver sind und höhere Selektivitäten ergeben, was für die Entwicklung weiterer Brønsted-Säure-katalysierter Carbonylreaktionen von entscheidender Bedeutung ist. Daher scheint es erstaunlich, dass bisher nur vier enantioselektive Reaktionen mit diesen effektiven aciden Säuren verwirklicht wurden. Zu diesen zählen unsere Nazarov-Cyclisierungen,^[5] 1,2- und 1,4-Additionen^[6] sowie zwei weitere Cycloadditionen, die von Yamamoto et al. beschrieben wurden.^[7]

Hier berichten wir erstmals über die Anwendung dieser aciden und reaktiven chiralen *N*-Triflylphosphoramide in einer hoch enantioselektiven organokatalytischen Carbonyl-En-Reaktion. Die Carbonyl-En-Reaktion ist ein wichtiges C-C-Kupplungsverfahren zur Bildung vielseitig verwendbarer Homoallylkohole.^[8] Gute Fortschritte wurden in der Entwicklung von enantioselektiven inter- und intramolekularen Varianten mit verschiedenen Metallkatalysatoren wie chiralen Aluminium-, Titan-, Zink-, Kupfer-, Palladium-, Platin-

und Chromkomplexen gemacht.^[9,10] Eine hoch enantioselektive metallfreie En-Reaktion wurde bisher jedoch noch nicht beschrieben. Clarke et al. nutzten den Schreiner-Katalysator^[11] (1,3-Bis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)thioharnstoff) in der ersten organokatalytischen Carbonyl-En-Reaktion.^[12] Weitere Studien einer asymmetrischen Variante unter Verwendung eines chiralen Thioharnstoffderivats zeigten jedoch nur geringe Reaktivitäten und Selektivitäten.^[13] Angesichts der Relevanz der Carbonyl-En-Reaktion und ihrer Produkte schien uns die Entwicklung einer intermolekularen, hoch enantioselektiven und organokatalytischen En-Reaktion von großer Bedeutung. In Fortführung unserer Studien zur Brønsted-Säure-katalysierten Carbonylaktivierung nahmen wir an, dass die asymmetrische Carbonyl-En-Reaktion mithilfe der stark sauren *N*-Triflylphosphoramide als Katalysatoren möglich sein sollte [Gl. (1)].



Daher starteten unsere Untersuchungen der Brønsted-Säure-katalysierten En-Reaktion mit der Kombination verschiedener Alkene und Carbonylakzeptoren. Es zeigte sich, dass die intermolekulare Carbonyl-En-Reaktion tatsächlich katalysiert werden kann, wenn beispielsweise unterschiedliche Glyoxalat- und Pyruvatderivate verwendet werden. Die α -Hydroxyester, die wichtige chirale Bausteine in der Naturstoffsynthese darstellen, konnten in guten Ausbeuten isoliert werden. In weiteren Studien konzentrierten wir uns auf die Entwicklung einer asymmetrischen Variante unter Verwendung der chiralen *N*-Triflylphosphoramide **1a–j** als Katalysatoren und des α,α,α -Trifluorpyruvats **3a** als Carbonylakzeptor (Tabelle 1).

Die Reaktion führt zu den α -Trifluormethylestern **4**, die aufgrund ihrer elektronischen Struktur verbesserte pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen können, was eine große Bedeutung für die Synthese von Pharmazeutika und Pflanzenschutzmitteln hat.^[14,15]

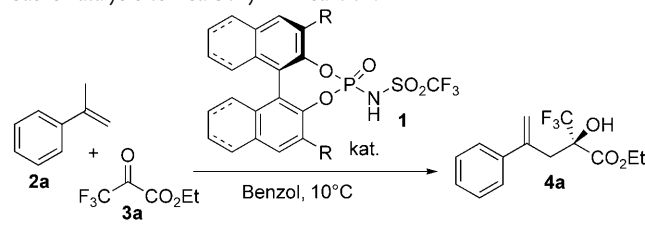
Tatsächlich führte die asymmetrische En-Reaktion von α -Methylstyrol **2a** mit Trifluorpyruvat **3a** unter Katalyse durch die chiralen *N*-Triflylphosphoramide **1a–j** zu dem gewünschten enantiomerenangereicherten α -Hydroxyester **4a**. Das beste Ergebnis in Hinblick auf Reaktivität, Ausbeute und Selektivität erzielte der Katalysator **1j**, wobei das gewünschte

[*] Prof. Dr. M. Rueping, T. Theissmann, A. Kuenkel, R. M. Koenigs
Degussa Stiftungsprofessur
Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie
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

[**] Wir danken Evonik Degussa und der DFG (Schwerpunktprogramm Organokatalyse) für finanzielle Unterstützung sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Stipendium für A.K.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200802139> zu finden.

Tabelle 1: *N*-Triflylphosphoramide in der enantioselektiven Brønsted-Säure katalysierten Carbonyl-En-Reaktion.



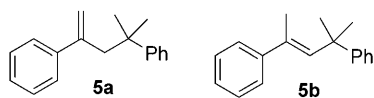
Nr. ^[a]	Kat.	R	t [h]	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	1a	Phenyl	25	41	53
2	1b	2-Naphthyl	23	63	81
3	1c	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	26	32	36
4	1d	Phenanthryl	23	52	28
5	1e	Anthracenyl	38	24	26
6	1f	Biphenyl	25	61	77
7	1g	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	13	70	86
8	1h	[H ₈]-SiPh ₂ Me	26	34	56
9	1i	[H ₈]-SiPh ₃	38	15	07
10	1j	[H ₈]- <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	34	86	94

[a] Reaktionsbedingungen: Styrol **2**, Trifluorpyruvat **3** (2.0 Äquiv.) und Katalysator **1a–j** (5 Mol-%) in 2 mL Benzol. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt nach chromatographischer Reinigung. [c] Mit HPLC an chiraler Phase bestimmt.

Produkt **4a** mit 94 % *ee* isoliert werden konnte. Weitere Optimierungen der Reaktion konzentrierten sich auf die Temperatur und das Lösungsmittel, da diese sich als wichtige Parameter für Brønsted-Säure-katalysierte Reaktionen erwiesen hatten.

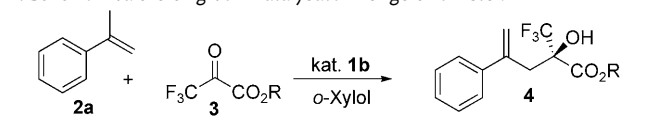
Die *N*-Triflylamid-katalysierte En-Reaktion kann in verschiedenen unpolaren, aprotischen Lösungsmitteln bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt werden. Als die beste Wahl erwiesen sich aromatische Lösungsmittel. In *o*-Xylol wurden bei 10°C ausgezeichnete Enantiomerenüberschüsse von 96 % *ee* erhalten. (siehe die Hintergrundinformationen).^[16]

Interessanterweise wurde in halogenierten Lösungsmitteln eine Dimerisierung von Methylstyrol beobachtet. Als Hauptprodukt wurde eine Mischung von **5a** und **5b** isoliert, was nicht nur wiederum die hohe Acidität der *N*-Triflylphosphoramid-Katalysatoren unterstreicht, sondern auch vielfältige Möglichkeiten für neue Brønsted-Säure-katalysierte C-H-Aktivierungen und C-C-Verknüpfungen eröffnet.



Wir untersuchten dann die katalytische enantioselektive En-Reaktion in Gegenwart verschiedener Mengen der *N*-Triflylphosphoramid **1** (Tabelle 2). Beginnend mit 10 Mol-% der chiralen Brønsted-Säure **1g** konnten wir die Katalysatormenge ohne erheblichen Verlust an Enantioselektivität auf 0.1 Mol-% reduzieren (Tabelle 2, Nr. 1–5). Das beste Ergebnis hinsichtlich der Reaktivität und Selektivität wurde jedoch

Tabelle 2: Evaluierung von Katalysatormenge und Ester.

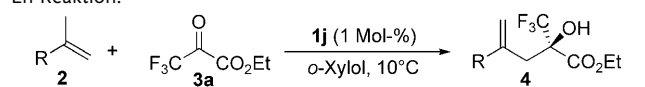


Nr. ^[a]	Kat. (Mol-%)	R	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	1g (10)	Me (3b)	74	84
2	1g (5)	Me (3b)	83	84
3	1g (2)	Me (3b)	66	84
4	1g (1)	Me (3b)	82	88
5	1g (0.1)	Me (3b)	46	81
6	1g (1)	Et (3a)	86	93
7	1j (1)	Et (3a)	76	96

[a] Reaktionsbedingungen: Styrol **2** (0.20 mmol), Trifluorpyruvat **3a** oder **3b** (2.0 Äquiv.) und Katalysator **1** in 2 mL *o*-Xylol. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt nach chromatographischer Reinigung. [c] Mit HPLC an chiraler Phase bestimmt.

mit 1 Mol-% des chiralen Katalysators **1j** unter Verwendung des Ethylesters **3a** erhalten (Tabelle 2, Nr. 7). Unter den optimierten Reaktionsbedingungen untersuchten wir anschließend die Substratbreite der neuen, durch *N*-Triflylphosphoramid katalysierten enantioselektiven En-Reaktion (Tabelle 3). Im Allgemeinen kann ein breites Spektrum an Styrol-

Tabelle 3: Substratspektrum der Brønsted-Säure-katalysierten Carbonyl-En-Reaktion.



Nr. ^[a]	R	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	Ph (2a)	76	96
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ (2b)	69	92
3	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ (2c)	92	96
4	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄ (2d)	91	96
5	<i>p</i> -EtC ₆ H ₄ (2e)	96	95
6	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ (2f)	88	92
7	2-Naphthyl (2g)	95	95
8	Biphenyl (2h)	87	97
9	<i>p</i> -tBuC ₆ H ₄ (2i)	83	94
10	<i>m,p</i> -Me ₂ C ₆ H ₃ (2j)	92	92
11	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ (2k)	87	96
12	Tetralinyl (2l)	96	95
13	Indanyl (2m)	93	95
14	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ (2n)	55	93
15	<i>p</i> -iPrC ₆ H ₄ ^[d] (2o)	85	92
16	<i>p</i> -IC ₆ H ₄ ^[d] (2p)	89	97
17	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ ^[d] (2q)	71	93

[a] Reaktionsbedingungen: Styrol **2**, Trifluorpyruvat **3a** (2.0 Äquiv.) und Katalysator **1j** (1 Mol-%) in einer 0.25 M *o*-Xylol-Lösung. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt nach chromatographischer Reinigung. [c] Mit HPLC oder GC an chiraler Phase bestimmt. [d] Mit Katalysator **1g** bei –20°C.

derivaten **2a–q**, mit elektronenziehenden und -schiebenden Substituenten, eingesetzt werden. Die α-Hydroxyester **4a–q** werden in guten Ausbeuten und mit hervorragenden Enantiomerenüberschüssen (92–97 % *ee*) isoliert.^[17]

Im Hinblick auf den Reaktionsmechanismus und die Katalysatorstruktur konnten wir geeignete Einkristalle des

tatsächlichen *N*-Triflylphosphoramid-Katalysators **1j** erhalten. Bisher waren nur Kristallstrukturen der Calciumsalze dieser stark aciden Brønsted-Säuren bekannt. In diesen wenig reaktiven Komplexen liegt das Calciumion typischerweise chelatisiert vor, und das Phosphoramid/Calcium-Verhältnis beträgt 2:1.^[18]

Unsere Untersuchungen zeigen jedoch eindeutig, dass bei ausreichender Ansäuerung des Calciumkomplexes das komplett protonierte, hoch reaktive *N*-Triflylphosphoramid entsteht. Dies konnten wir durch Totalreflexions-Röntgenfluoreszenzanalysen (TXRF) sowie durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse von **1j** (Abbildung 1) nachweisen. Folglich ist

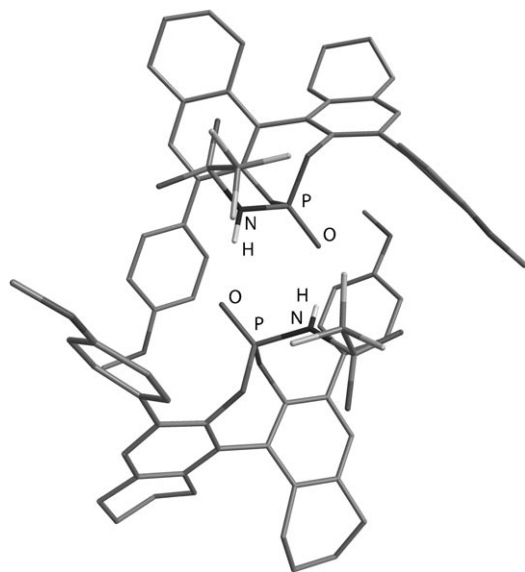


Abbildung 1. Molekülstruktur des Triflylphosphoramid-Katalysators **1j**.

auszuschließen, dass Calciumkomplexe in solchen Reaktionen als Katalysatoren wirken.

Im Kristall liegt die Brønsted-Säure **1j** als Dimer vor, in dem das protonierte Stickstoffatom eine Wasserstoffbrücke zum Lewis-basischen Sauerstoffatom des zweiten Phosphoramids bildet. Dagegen wurden durch DOSY-Messungen (diffusion-ordered spectroscopy) in Lösung keine Dimerstrukturen beobachtet, was darauf hinweist, dass der eigentliche Katalysator in unseren Reaktionen das Monomer des protonierten chiralen *N*-Triflylphosphoramids ist.

Zusammenfassend haben wir hier über die Entwicklung einer hoch enantioselektiven organokatalytischen Carbonyl-En-Reaktion berichtet, die eine Reihe substituierter α -Hydroxyester in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen ergibt (92–97% *ee*). Diese effiziente Reaktion kann nicht nur unter milden Bedingungen mit nur 1 Mol-% einer luftstabilen, sehr reaktiven Brønsted-Säure als Katalysator ausgeführt werden, sondern sie bietet zudem einen direkten und schnellen Zugang zu optisch aktiven Produkten, die ausgehend von leicht zugänglichen Startmaterialien gebildet werden und quartäre Stereozentren enthalten können.

Darüber hinaus haben wir erstmals die Struktur dieser chiralen Brønsted-Säuren beschrieben und gezeigt, dass der

eigentliche Katalysator in den sehr effizienten organokatalytischen nichtkovalenten Carbonylaktivierungen das protonierte *N*-Triflylphosphoramid ist. Dies wiederum ist äußerst hilfreich in Hinblick auf die Entwicklung weiterer enantio-selektiver Brønsted-Säure-katalysierter Reaktionen.

Eingegangen am 7. Mai 2008

Online veröffentlicht am 24. Juli 2008

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Brønsted-Säuren · Carbonyl-En-Reaktionen · Ionenpaare · Organokatalyse

- [1] Übersichten: 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. Schiffrs, L. Zani, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1758; d) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520.
- [2] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999; b) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744; c) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713.
- [3] Beispiele für die Anwendung chiraler Phosphorsäurediester: 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) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7424; d) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 84; e) M. Terada, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Synlett* **2006**, 133; f) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2254; g) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4193; h) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4796; i) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626; j) S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13074; k) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13368; l) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13070; m) H. Liu, L.-F. Cun, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2006**, 8, 6023; n) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 292; o) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1484; p) G. Li, Y. Liang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5830; q) J. Zhou, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7498; r) E. B. Rowland, G. B. Rowland, E. Rivera-Otero, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12084; s) M. J. Wanner, R. N. S. van der Haas, K. R. de Cuba, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7485; t) J. Jiang, J. Yu, X.-X. Sun, Q.-Q. Rao, L.-Z. Gong, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2458; u) S. Xu, Z. Wang, X. Zhang, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2840; v) M. Sickert, C. Schneider, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3631.
- [4] Beispiele: 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; c) M. Rueping, T. Theissmann, A. P. Antonchick, *Synlett* **2006**, 1071; d) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3683; e) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6751; f) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2617; g) M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7832; h) M. Rueping, E.

- Sugiono, T. Theissmann, A. Kuenkel, A. Köckritz, A. Pews Davtyan, N. Nemati, M. Beller, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1065; i) M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2007**, 1441; j) M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 759; k) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562; l) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903; m) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1731; n) M. Rueping, T. Theissmann, S. Raja, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1001; o) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2008**, *10.1002/ange.200802139*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *10.1002/anie.200802139*.
- [5] M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097.
- [6] M. Rueping, B. N. Nachtsheim, S. M. Moreth, M. Bolte, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 603; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593.
- [7] a) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626; b) P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2445; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411.
- [8] Allgemeine Übersichten zur En-Reaktion: a) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 597; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 556; b) W. Oppolzer, V. Sniekus, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 476; c) B. Snider, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 426.
- [9] Übersichten zur enantioselektiven En-Reaktion: a) K. Mikami, M. Terada in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, Kap. 32.3; b) D. J. Berrisford, C. Bolm, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1862; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1717; c) K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021.
- [10] Beispiele für enantioselektive intermolekulare Carbonyl-En-Reaktionen von Glyoxalaten und Pyruvaten: a) K. Aikawa, S. Kainuma, M. Hatano, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 183; b) K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1940; c) K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949; d) K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039; e) S. Pandiaraju, G. Chen, A. Lough, A. K. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3850; f) G. Manickam, G. Sundararajan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2913; g) S. Kezuka, T. Ikeno, T. Yamada, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1937; h) J. Hao, M. Hatano, K. Mikami, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4059; i) J. H. Koh, A. O. Larsen, M. R. Gagne, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1233; j) D. A. Evans, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, S. W. Tregay, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824; k) D. A. Evans, S. W. Tregay, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7936; l) D. A. Evans, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8006; m) S. Doherty, J. G. Knight, C. H. Smyth, R. W. Harrington, W. Clegg, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9751; n) S. Doherty, J. G. Knight, C. H. Smyth, R. W. Harrington, W. Clegg, *Organometallics* **2007**, *26*, 5961.
- [11] a) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217; b) A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407; c) M. Kotke, P. R. Schreiner, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 434; d) C. M. Kleiner, P. R. Schreiner, *Chem. Commun.* **2006**, 4315.
- [12] M. L. Clarke, C. E. S. Jones, M. B. France, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 24.
- [13] Die besten Enantiomerenüberschüsse in nur einem Beispiel beliefen sich auf 33 % *ee* bei sehr moderaten Ausbeuten.
- [14] Bis heute sind über 150 fluorhaltige Medikamente auf dem Markt; das sind mehr als 20 % aller Pharmazeutika und 30 % aller vermarkteten Agrochemikalien.
- [15] Übersichten zu fluorierten Pharmazeutika: a) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881; b) J. Bégué, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, J. Legros, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 562; c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320; d) Themenheft: *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1445–1566.
- [16] Die enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte En-Reaktion mit Methylpyruvat oder Methylglyoxalat resultierte bisher in niedrigeren Reaktivitäten bzw. Selektivitäten.
- [17] Detaillierte Versuchsbeschreibungen sowie die komplette Charakterisierung aller Produkte sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [18] Eine detaillierte Beschreibung zur effizienten Katalysatorsynthese, zu den Strukturuntersuchungen mit TXRF- und DOSY-Messungen sowie verschiedenen Kristallstrukturanalysen von Phosphoramid-Calcium-Komplexen und den freien *N*-Triflylphosphoramiden ist in Vorbereitung.