

Modulation der Acidität – hoch acide Brønsted-Säuren in der asymmetrischen Katalyse

Magnus Rueping,* Boris J. Nachtsheim,* Winai Ieawsuwan und Iuliana Atodiresei

Asymmetrische Katalyse · Brønsted-Säuren · Organokatalyse · Supersaure Systeme

Professor Dieter Enders
zum 65. Geburtstag gewidmet

Chirale, hoch acide Brønsted-Säuren haben sich als metallfreie Katalysatoren in der organischen Synthese etabliert und konnten mittlerweile in einer Vielzahl enantioselektiver C-C- und C-X-Bindungsknüpfungen eingesetzt werden. Die hohe Acidität dieser neuen Katalysatoren macht sie zu nützlichen Hilfsmitteln für die Aktivierung verschiedener Imine, Carbonyle und weiterer schwach basischer Substrate. Durch die Bildung chiraler Kontaktionenpaare ergeben sich völlig neue Aktivierungsmöglichkeiten für die asymmetrische Katalyse. Dieser Kurzaufsatz gibt einen Überblick über das rationale Design dieser neuen Organokatalysatoren und beschreibt verschiedene, kürzlich erschienene Anwendungen.

1. Einleitung

Von Binol (1,1'-Bi-2-naphthol) abgeleitete Brønsted-Säuren haben eine breite Anwendung als metallfreie Katalysatoren gefunden.^[1] Insbesondere die 2004 von Akiyama et al. und Terada et al. beschriebenen Phosphorsäurediester des Binols (Binol-Phosphate, BPs)^[2,3] haben einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung chiraler Brønsted-Säuren geleistet, und ihre Vielseitigkeit konnte in den darauf folgenden Jahren anhand einer Vielzahl asymmetrischer C-C- und C-X-Bindungsknüpfungen demonstriert werden.^[4]

Wegen der vergleichsweise geringen Acidität von Diarylphosphorsäurediestern konnten BPs lediglich für die Aktivierung basischer, insbesondere stickstoffhaltiger Elektrophile wie Aldimine, Ketimine oder Aziridine eingesetzt werden. Die Aktivierung wenig basischer Substrate, in erster Linie Carbonylverbindungen, blieb weiterhin eine Domäne von Lewis-Säuren. Dabei sind starke organische Brønsted-Säuren ohne Drehsinn bereits seit längerem bekannt. Diese

kleinen, „supersauren“, organischen Moleküle zeigen oft eine vergleichbare oder gar höhere Reaktivität als viele Lewis-Säuren und anorganische Brønsted-Säuren (Abbildung 1).^[5]

Aufbauend auf diesem Prinzip wurden starke chirale Brønsted-Säuren erstmals von Yamamoto und Mitarbeitern entwickelt. Der Gruppe gelang die Einführung eines stark elektronenziehenden Triflylamids in ein bestehendes BP-Grundgerüst. Die so erhaltenen *N*-Triflylphosphoramide (NTPAs) zeigten eine hohe Reaktivität gegenüber zuvor durch chirale BPs nicht aktivierbaren Substraten.^[6]

Dieser Kurzaufsatz soll einen Überblick über das Design, Strukturaspekte und die Anwendung von NTPAs als wertvolle chirale Brønsted-Säuren liefern und fasst die auf diesem Themengebiet erschienenen Arbeiten seit 2006 zusammen.

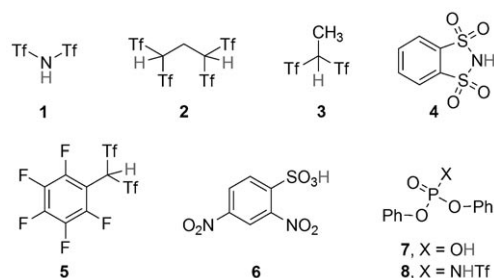


Abbildung 1. Beispiele hoch acider organischer Brønsted-Säuren. Tf = Trifluormethansulfonat.

2. Der Ursprung Binol-abgeleiteter *N*-Triflylphosphoramide

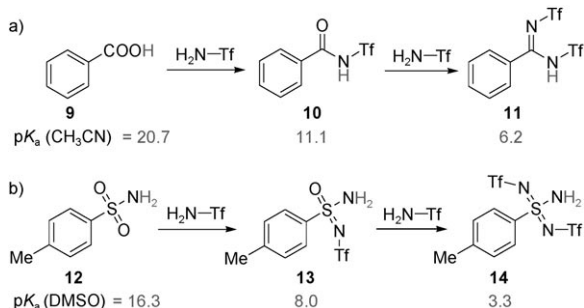
2.1. Wie erhöht man die Acidität einer bekannten organischen Brønsted-Säure?

Der wohl einfachste Ansatz für die Entwicklung einer stark aciden Brønsted-Säure besteht darin, auf eine bereits

[*] Prof. Dr. M. Rueping, Dr. W. Ieawsuwan, Dr. I. Atodiresei

Institut für Organische Chemie
RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+94) 241-80-92665
E-Mail: magnus.rueping@rwth-aachen.de
Prof. Dr. B. J. Nachtsheim
Institut für Organische Chemie
Eberhard Karls Universität Tübingen (Deutschland)
Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen
E-Mail: boris.nachtsheim@uni.tuebingen.de

bekannte und nur mäßig acide organische Brønsted-Säure und deren Grundgerüst zurückzugreifen und sie mit stark elektronenziehenden Gruppen zu modifizieren. Der hierdurch erzielbare Effekt wird an zwei in Schema 1 gezeigten



Schema 1. Einfluss elektronenziehender Gruppen auf den pK_a -Wert von Brønsted-Säuren.

Beispielen verdeutlicht.^[7,8] Benzoesäure (**9**) hat in Acetonitril einen pK_a -Wert von 20.7. Das entsprechende Triflylamid **10** hat einen pK_a -Wert von 11.1 und ist somit neun Zehnerpotenzen acider als Benzoesäure selbst. Kondensation von **10** mit einem weiteren Äquivalent Triflylamid führt zur doppelt triflierten Spezies **11**. Diese hat nun erneut einen drastisch verringerten pK_a -Wert von 6.2 und ist damit um mehr als 14 Zehnerpotenzen acider als Benzoesäure (Schema 1a). Ein ähnlicher Trend konnte für *p*-Toluolsulfonamid (**12**) beobachtet werden. Hier verringert sich der pK_a -Wert von 16.3 durch einfache Triflierung um acht Zehnerpotenzen auf 8 (**13**) und durch doppelte Triflierung um 13 Zehnerpotenzen auf 3.3 (**14**; Schema 1b).

Die Idee, den pK_a -Wert einer bereits bekannten chiralen Brønsted-Säure durch die Einführung einer elektronenziehenden Gruppe zu senken, wurde in einer ähnlichen Weise auf die BPs **15** angewendet (Abbildung 2).

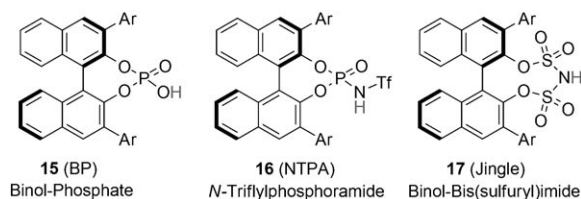


Abbildung 2. Strukturvergleich Binol-abgeleiteter Brønsted-Säuren.

BPs wurden erstmals von den Gruppen um Terada und Akiyama in deren wegweisenden Beiträgen aus dem Jahre 2004 anhand einer organokatalytischen Aktivierung von Aldiminen vorgestellt. Die beschriebenen BPs haben geschätzte pK_a -Werte zwischen 1 und 2 (13–14 in Acetonitril).^[2,3,9] Wegen dieser pK_a -Werte ist der Aktivierungsbereich dieser BPs auf vergleichsweise basische Elektrophile wie Imine beschränkt. Um dieses dennoch sehr erfolgreiche BP-Grundgerüst für die Aktivierung wenig basischer Elektrophile, insbesondere Carbonylverbindungen, nutzen zu können, wurden die davon abgeleiteten *N*-Triflylphosphoramide

(NTPAs) in einem rationalen Ansatz entwickelt. NTPAs haben einen geschätzten pK_a -Wert von 6–7 in Acetonitril und sind somit um einige Zehnerpotenzen acider als die entsprechenden BPs.^[9] Eine erst jüngst entwickelte Klasse starker chiraler Brønsted-Säuren sind die ebenfalls von Binol abgeleiteten Bis(sulfonyl)imide (Jingles) mit einem geschätzten pK_a -Wert in Acetonitril von 5 (Abbildung 2, rechts).^[9,10] In naher Zukunft sind weitere interessante Entwicklungen in diesem Forschungsbereich zu erwarten. Abbildung 3 fasst alle innerhalb dieses Kurzaufsatzes diskutierten BPs und NTPAs sowie ihre Derivate zusammen.

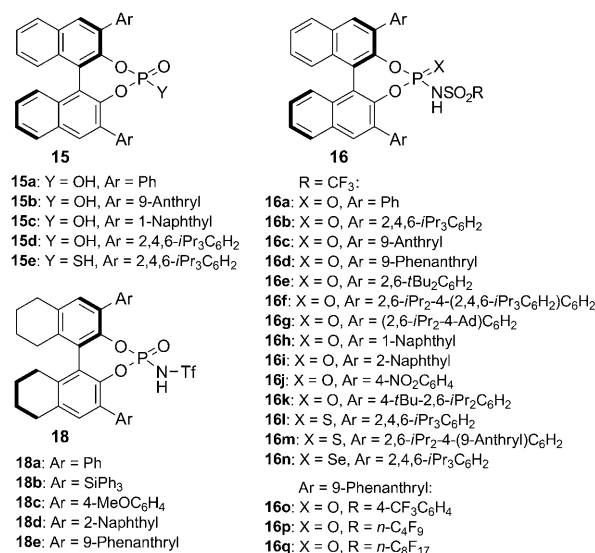


Abbildung 3. Binol-Phosphate (BPs), *N*-Triflylphosphoramide (NTPAs) und deren Derivate, die in diesem Kurzaufsatz diskutiert werden. Ad = Adamantyl.

2.2. Metall-Liganden oder Brønsted-Säuren

Beim Betrachten der zentralen Phosphoramideinheit der NTPAs fällt sofort die Strukturähnlichkeit zu 1,3-Diketonen auf, die ihrerseits bekannt für eine vergleichsweise hohe Affinität zu verschiedensten Übergangsmetallkationen sind (Abbildung 4). Weiterhin ist der Einsatz von BPs als chirale Gegenionen oder „non-innocent ligands“ in der Brønsted-Säure-assistierten Metallkatalyse gut beschrieben.^[11] Daher ist es äußerst wichtig, Metallverunreinigungen bei NTPA-katalysierten Reaktionen völlig ausschließen zu können. Hierzu wurden kürzlich von unserer Gruppe systematische

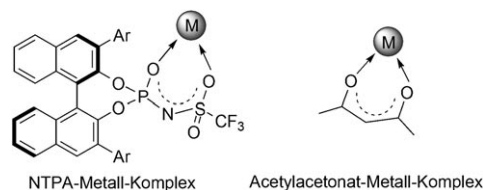


Abbildung 4. Strukturähnlichkeit der koordinierenden funktionellen Gruppen von NTPAs und Acetylacetonat.

Untersuchungen durchgeführt, die im folgenden Absatz kurz erläutert werden sollen.^[12]

Zunächst wurden von uns Kristallisationsexperimente durchgeführt, um die räumliche Struktur des Katalysators besser verstehen zu können. Allerdings lieferten diese ersten Kristallisationsexperimente nicht die freie Brønsted-Säure **18c**, sondern das entsprechende Calcium(II)-Salz (Abbildung 5a). Da der Reaktionsmischung weder in einem der Syntheseschritte noch in der späteren Aufarbeitung des Ka-

talysators Calcium(II)-Salze zugesetzt wurden, überraschte uns dieser Befund. Höchstwahrscheinlich stammt das Calcium aus dem Kieselgel der abschließenden Flash-Chromatographie. Ein einfacher Waschschritt mit 5N HCl nach chromatographischer Reinigung führte jedoch zur Freisetzung des freien H₈-NTPA **18c** (Abbildung 5b).

Die gereinigten NTPAs wurden mit Totalröntgenfluoreszenz (TXRF) und energiedispersiver Röntgenspektroskopie (EDX) untersucht. Bei beiden Methoden handelt es sich um hochempfindliche Röntgenfluoreszenzmethoden, die uns einen Einblick in die Elementzusammensetzung unserer Proben lieferten. Wir konnten weder mit EDX noch mit der deutlich empfindlicheren TXRF Calcium- oder Übergangsmetallverunreinigungen in unseren gereinigten Proben detektieren.^[12,13] Allerdings können die Calciumsalze ebenfalls in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt werden.

3. NTPA-katalysierte Cycloadditionen

3.1. Die erste Anwendung eines chiralen NTPA in einer Diels-Alder-Reaktion

Asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen α,β -ungesättigter Ketone sind eine anspruchsvolle Aufgabe für die asymmetrische Synthese, da sich die beiden freien Elektronenpaare am Sauerstoffatom in einer ähnlichen sterischen und elektronischen Umgebung befinden und schlecht durch eine aktivierende Lewis-Säure unterschieden werden können. Dementsprechend sind Beispiele, in denen chirale Lewis-Säuren für die Aktivierung simpler Enon-Dienophile genutzt werden konnten, äußerst selten.^[14] In den wenigen erfolgreichen Arbeiten wurden Chinone oder chelatisierende Ketone als Dienophile eingesetzt.^[15] Die jüngsten Entwicklungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Brønsted-Säurekatalyse führten zu metallfreien Methoden für die enantioselektive Diels-Alder-Reaktion.

Das erste Beispiel für eine Brønsted-säurekatalysierte enantioselektive Diels-Alder-Reaktion mit ungesättigten Diketonen als Dienophile wurde von Göbel und Mitarbeitern beschrieben. Als Katalysator fungierte hier ein chirales Amidiniumsalz, das die gewünschten Produkte in guten Selektivitäten lieferte.^[16] Eine effizientere Methode wurde wenig später von Yamamoto und Nakashima am Beispiel einer Reaktion von Ethylvinylketon mit verschiedensten Dienen beschrieben.^[6] In dieser Arbeit wurden erste Versuche mit dem bereits zuvor beschriebenen BP *ent*-**15a** durchgeführt. Allerdings bildete sich hierbei wegen mangelnder Reaktivität des Katalysators nicht das gewünschte Bicyclo[2.2.1]hept-5-en **19** (Schema 2). Wurde statt des BP das deutlich acidere NTPA *ent*-**16a** als Katalysator verwendet, konnte **19** in einer exzellenten Ausbeute von 91 %, aber nur mit einem geringen Enantiomerenüberschuss von 9 % *ee* isoliert werden. Die Enantioselektivität ließ sich durch die Einführung sterisch anspruchsvoller Gruppen in 3,3'-Position des Binolgerüsts auf 32 % *ee* verbessern.

Darauf folgend wurde eine ähnliche Diels-Alder-Reaktion von Ethylvinylketonen mit Siloxydienen **20** (R' = Me, SiR₃ = Triisopropylsilyl (TIPS)) untersucht (Schema 3).

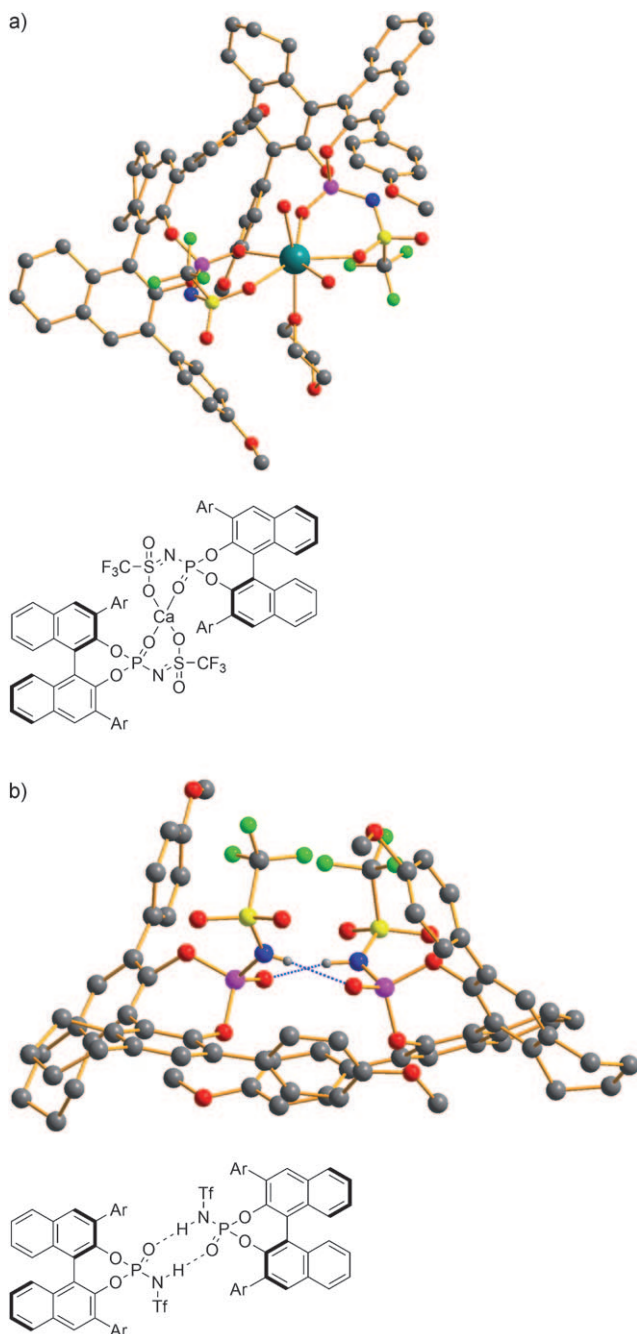
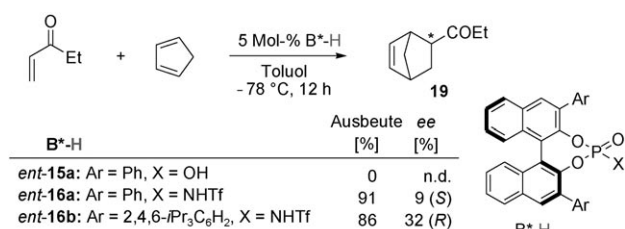
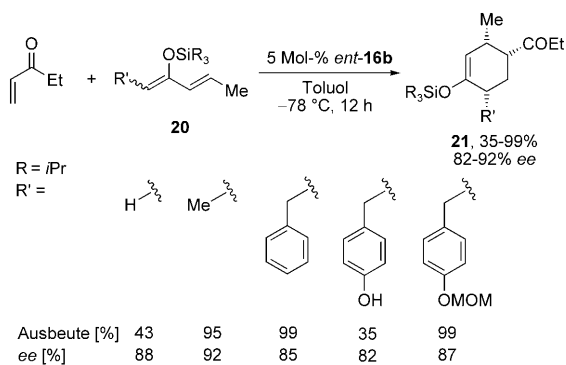


Abbildung 5. a) Molekülstruktur des Calciumsalzes des H₈-NTPA **18c** im Kristall; Ar = 4-MeOC₆H₄. b) Molekülstruktur der freien Säure (H₈-NTPA) **18c** im Kristall (Wasserstoffatome sind nicht gezeigt; Ausnahme: H-Brücken); Ar = 4-MeOC₆H₄. Dunkelgrau C, hellgrau H, cyan Ca, grün F, blau N, rot O, pink P, gelb S.



Schema 2. Die erste Anwendung von NTPAs in einer Diels-Alder-Reaktion. n.d. = nicht detektiert.



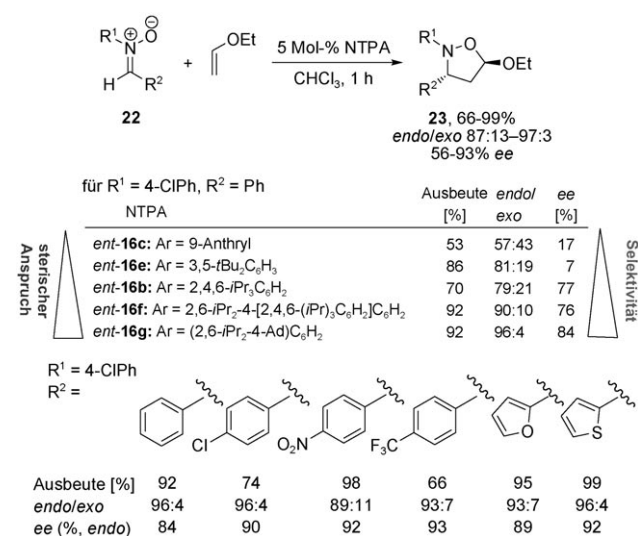
Schema 3. Substratbandbreite der NTPA-katalysierten Diels-Alder-Reaktion. MOM = Methoxymethyl.

Während hier das zuvor eingesetzte 3,3'-phenylierte NTPA **16a** nur schlechte Ausbeuten von unter 10 % ergab, konnte mit 5 Mol-% des sterisch anspruchsvollen 3,3'-2,4,6-*i*-Pr₃C₆H₂-substituierten NTPA **ent-16b** das gewünschte Produkt **21** in 95 % Ausbeute und mit einem hervorragenden Enantiomerenüberschuss von 92 % *ee* isoliert werden. Die niedrigen Ausbeuten mit **ent-16a** erklären sich die Autoren über eine Desaktivierung des Katalysators durch unerwünschte N-Silylierung des NTPA.^[17] Der hohe sterische Anspruch der 3,3'-Arylreste schützt vermutlich den Katalysator **ent-16b** vor einer ähnlichen Nebenreaktion.

Unter optimierten Reaktionsbedingungen konnten nun verschiedene Alkyl- und Benzyl-substituierte Triisopropylsilyldiene **20** in dieser Reaktion eingesetzt werden. Bemerkenswerterweise war diese Brønsted-säurekatalysierten Reaktion ebenfalls prinzipiell mit säurelabilen funktionellen Gruppen verträglich. Während die Selektivität nicht signifikant beeinflusst wurde, waren die Ausbeuten an isoliertem Produkt deutlich von der Stabilität des eingesetzten Substrats abhängig. So führte der Einsatz reaktiverer *tert*-Butyldimethylsilyl(TBS)-Enolether **20b** (SiR₃ = TBS, R' = Me) oder unsubstituierter Siloxydiene **20c** (SiR₃ = TIPS, R' = H) zu verminderten Ausbeuten aufgrund von Substratprotonierung und Katalysatordesaktivierung. Dieselben Autoren zeigen allerdings wenig später, dass – im Unterschied zu dieser Beobachtung – manche N-silylierten Triflylamide, besonders Squaramide, eine gewisse Reaktivität behalten und beispielsweise in Brønsted-säurekatalysierten Mukaiyama-Al-dolreaktionen eingesetzt werden können.^[18]

3.2. 1,3-Dipolare Cycloadditionen von Nitronen und Ethylvinylether

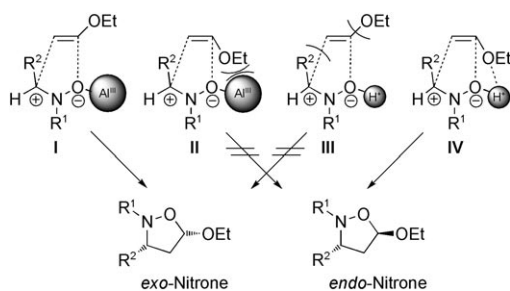
Die Effizienz von NTPAs als Brønsted-Säurekatalysatoren wurde anschließend anhand einer 1,3-dipolaren Cycloaddition von Nitronen mit Ethylvinylethern untersucht.^[19] Erneut zeigten Katalysatoren mit sterisch anspruchsvollen Resten in 3,3'-Position die besten Ausbeuten und Selektivitäten. So konnte das Isoxazolidin **23a** (R¹ = 4-ClPh, R² = Ph) in guten Ausbeuten sowie mit einer hohen *endo*-Selektivität und einer sehr guten Enantioselektivität isoliert werden, wenn das verwendete NTPA (**16g**) einen Adamantylrest in *para*-Position der 3,3'-Phenylgruppe trägt (Schema 4; 92 %, *endo/exo* 96:4, 84 % *ee*).



Schema 4. Säurekatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen mit Ethylvinylethern; Substratbandbreite und Einfluss verschiedener Katalysatoren auf die Selektivität.

Unter optimierten Reaktionsbedingungen wurde schließlich der chemische Anwendungsbereich dieser Reaktion untersucht. Im Allgemeinen wurden die gewünschten Isoxazolidine in guten bis sehr guten Ausbeuten sowie mit einer hohen *endo*-Selektivität und guten Enantioselektivitäten (84–92 % *ee*) erhalten, wenn die eingesetzten Nitronen elektronenziehende Gruppen am Rest R² enthalten. Nitronen des Typs **22**, in denen die beiden Reste R¹ und R² aus einem unsubstituierten Phenylring bestehen, zeigen signifikant geringere Enantioselektivitäten, während die hohe *endo*-Selektivität bei der Reaktion mit Ethylvinylether und *tert*-Butylvinylether erhalten bleibt (70 bzw. 56 % *ee*).

Diese Methode ist komplementär zu einer ähnlichen, bereits beschriebenen 1,3-dipolaren Cycloaddition mit hoher *exo*-Selektivität, bei der ein chiraler Al-Binol-Komplex als Lewis-Säurekatalysator eingesetzt wurde.^[20] Zur Erklärung der unterschiedlichen *endo/exo*-Präferenzen bei dieser Reaktion wurden verschiedene Übergangszustände (ÜZ) zwischen der Lewis- und der Brønsted-säurekatalysierten Cycloaddition vorgeschlagen (Schema 5). Für die Lewis-säurekatalysierte Cycloaddition ist der *endo*-ÜZ (**II**) wegen einer

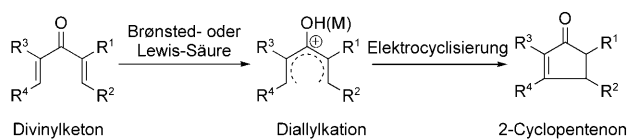


Schema 5. Übergangszustände für die Lewis- und Brønsted-säurekatalysierte [3+2]-Cycloaddition von Nitronen.

abstoßenden Wechselwirkung zwischen der Ethoxygruppe des Ethylvinylethers und der sterisch anspruchsvollen Lewis-Säure Al^{III} äußerst ungünstig. Für die Brønsted-säurekatalysierte Cycloaddition tritt diese abstoßende Wechselwirkung nicht auf (ÜZ IV). Hier wird der *endo*-ÜZ wahrscheinlich durch eine Wasserstoffbrücke zwischen Katalysator und Substrat stabilisiert und dadurch das *endo*-Produkt erhalten.

3.3. Nazarov-Cyclisierung von Divinylketonen zu hoch substituierten Cyclopentenonen

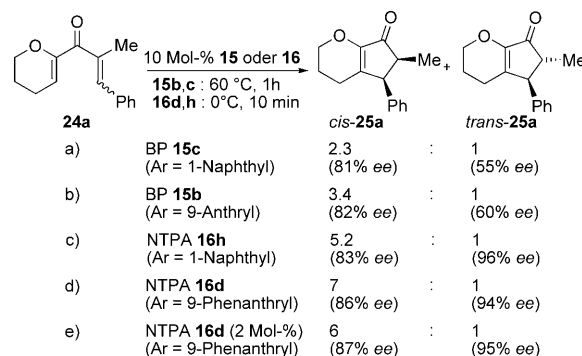
Die Nazarov-Cyclisierung – die 4π -Elektrocyclisierung von Vinylallylketonen oder Divinylketonen zu den entsprechenden 2-Cyclopentenonen – ist eine der vielseitigsten Methoden zum Aufbau hoch substituierter Fünfringe (Schema 6).^[21]



Schema 6. Grundlegender Mechanismus der Lewis- und Brønsted-säurekatalysierten Nazarov-Cyclisierung.

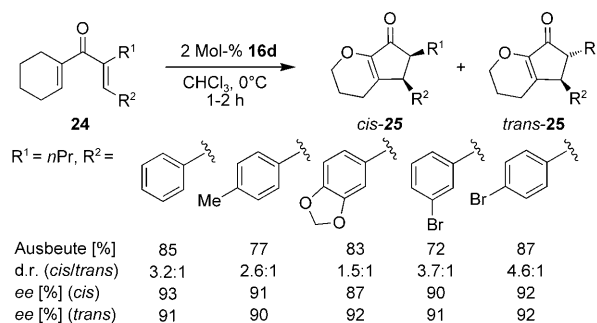
Inspiziert durch das mögliche Auftreten eines Carbokations als reaktives Intermediat, haben wir eine asymmetrische Variante dieser Reaktion entwickelt, bei der eine Brønsted-Säure als Katalysator verwendet werden sollte.^[22] Mit 10 Mol-% des chiralen BP **15b** konnte die Nazarov-Cyclisierung des Divinylketons **24a** bei 60 °C ausgeführt werden. Dabei wurde eine 3.4:1-Mischung aus *cis*- und *trans*-Cyclopentenon **25a** und **25b** mit vielversprechenden Enantioselektivitäten von 82 bzw. 60 % *ee* erhalten. Zur weiteren Herabsetzung der Reaktionstemperatur war allerdings eine reaktivere Brønsted-Säure nötig. Daraufhin wurde diese Reaktion mit verschiedenen 3,3'-Aryl-substituierten NTPAs untersucht. Insbesondere das 3,3'-Phenanthryl-substituierte NTPA **16d** erwies sich bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C als äußerst effizient, mit einer Reaktionszeit von 10 min und einem verbesserten Diastereomerenverhältnis von nunmehr 7:1. Während die Enantioselektivität der Bildung des *cis*-Cyclopentenons *cis*-**25a** ähnlich zur Selektivität bei Verwendung des BP war, erhöhte sich der Enantiomerenüberschuss des *trans*-Isomers

trans-**25b** signifikant (Schema 7; Einträge (c) und (d) gegenüber (a) und (b)). Weiterhin konnte die Katalysatorbeladung auf 2 Mol-% herabgesetzt werden, ohne dabei die Selektivitäten signifikant zu beeinflussen (d.r. 6:1, 87 bzw. 95 % *ee*; Schema 7e).



Schema 7. Vergleich von BPs und NTPAs in der asymmetrischen Nazarov-Cyclisierung.

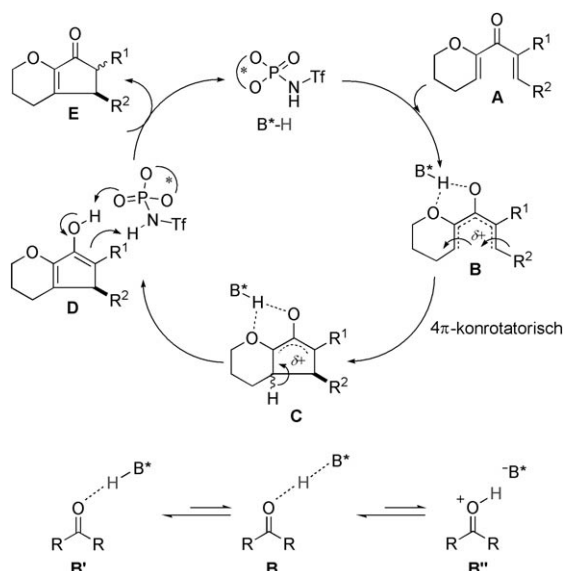
Unter den optimierten Reaktionsbedingungen konnten verschiedenste Divinylketone für diese Reaktionen eingesetzt werden (Schema 8). Die Methode toleriert sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende funktionelle Gruppen am Arylrest R^2 . Zusätzlich werden Dialkylsubstituierte Dienone toleriert ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alkyl}$).



Schema 8. Substratbandbreite der Brønsted-säurekatalysierten Nazarov-Cyclisierung.

Das *cis*-Isomer konnte ohne Verlust der Enantioselektivität durch einfaches Rühren von *cis*-**25a** in basischem Aluminiumoxid in das thermodynamisch stabilere *trans*-Isomer überführt werden. Anders als mit den bereits bekannten Lewis-säurekatalysierten Methoden, die das *trans*-Isomer als Hauptdiastereomer liefern,^[23,24] sind mit NTPAs beide Diastereomere in hohen Enantioselektivitäten verfügbar.

Der postulierte Mechanismus der säurekatalysierten Nazarov-Cyclisierung ist in Schema 9 dargestellt: Zunächst erfolgt eine Aktivierung des Divinylketons **A** durch das NTPA (B^*-H). Es kommt zur Bildung eines Divinylkations **B**, das durch das chirale Gegenion B^* stabilisiert wird. Eine nun folgende, konrotatorische 4π -Elektrocyclisierung führt zu einem Oxyallylkation **C**, das nach Deprotonierung in das Enolat **D** übergeht. Eine Protonierung von **D** führt schließlich



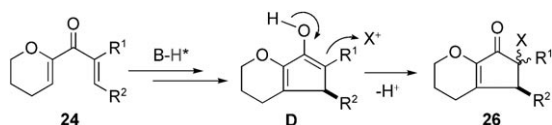
Schema 9. Mechanismus der asymmetrischen Brønsted-säurekatalysierten Nazarov-Cyclisierung.

zum gewünschten Cyclopentenon **E** und setzt dabei die chirale Brønsted-Säure B^*-H wieder frei (Schema 9). Zwei enantiodiskriminierende Schritte sind innerhalb dieses Katalysezyklus denkbar: Elektrocyclisierung des Oxyallylkations **C** und die erneute Protonierung des Enolats **D**. Während die chirale Brønsted-Säure an dem ersten enantiodiskriminierenden Schritt zwingend beteiligt sein muss, ist nicht klar, ob das zweite Chiralitätszentrum schließlich durch das erste Stereozentrum induziert wird oder ob die chirale Brønsted-Säure erneut an diesem Schritt chiralitätsinduzierend wirkt.

3.4. Eine Kaskade aus Nazarov-Cyclisierung und Bromierung

Entsprechend dem in Schema 9 vorgeschlagenen Mechanismus sollte es möglich sein, das in situ erzeugte Enolat **D** mit anderen Elektrophilen als einem Proton abzufangen. Wir glauben daher, dass eine Reihe von Kaskaden aus Nazarov-Cyclisierung und elektrophilem Abfangen dieser Methode folgen wird. Besonders die Halogenierung von **D** wäre eine sehr nützliche Reaktion, da die so erhaltenen, α -halogenierten Ketone vielseitige Strukturmodule für die Synthese von Naturstoffen und Pharmazeutika bilden.

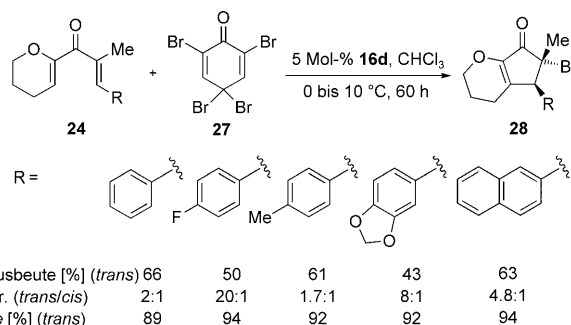
In diesem Zusammenhang wurde von uns eine Kaskade aus Nazarov-Cyclisierung und Bromierung entwickelt (Schema 10).^[25] Dazu wurden verschiedene Halogenierungsreagentien wie Selectfluor, *N*-Fluorbenzolsulfonimid, *N*-Chlorsuccinimid und *N*-Bromsuccinimid untersucht. Wäh-



Schema 10. Grundlegende Idee einer Kaskade aus Nazarov-Cyclisierung und Halogenierung.

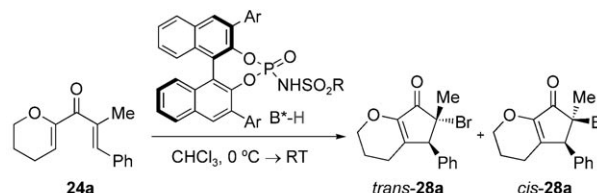
rend die beiden Fluorierungsmittel keine befriedigenden Reaktivitäten lieferten, konnten die halogenierten Cyclopentenone bei Verwendung der beiden halogenierten Succinimide in moderaten Ausbeuten (15 %) und mit hohen Enantioselektivitäten (bis zu 92 % *ee*) isoliert werden.

Mit 2,4,4,6-Tetrabromcyclohexa-2,5-dion (**27**) als Bromierungsreagens konnten schließlich verschiedene 3-substituierte Divinylketone **24** für diese Cyclisierungs-Bromierungskaskade verwendet werden. Mit 5 Mol-% des 3,3'-Phenanthryl-substituierten NTPA **16d** wurden die gewünschten Bromcyclopentenone **28** in Ausbeuten von bis zu 66 % und mit hohen Enantioselektivitäten von bis zu 94 % *ee* isoliert (Schema 11). Analog zur bereits zuvor beschriebenen Nazarov-Cyclisierung wurden sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Substituenten *R* des Divinylketons toleriert.



Schema 11. Substratbandbreite der NTPA-katalysierten Kaskade aus Nazarov-Cyclisierung und Bromierung.

Zusätzlich wurde der Einfluss des fluorierten Rests *R* (Schema 12) des NTPA sowohl auf die Reaktivität als auch auf die Selektivität dieser Reaktion näher untersucht. Wenn statt des CF_3 -substituierten NTPA **16d** die perfluorierten Derivate **16p** und **16q** eingesetzt wurden, blieben Ausbeuten und Selektivitäten nahezu konstant. Im Unterschied dazu ergab das 4- $CF_3C_6H_4$ -substituierte Derivat **16o** eine drastisch verminderte Ausbeute, wogegen sich die Enantioselektivität nur leicht verringerte (von 90 auf 88 % *ee*). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass *R* zwar einen signifikanten Einfluss



B*-H	Ar	R	<i>trans/cis</i>	Ausbeute [%]		<i>ee</i> [%]
				<i>trans</i>	<i>trans</i>	
16o	9-Phenanthryl	R = 4- $CF_3C_6H_4$	4:1	5		88
16p	9-Phenanthryl	R = <i>n</i> - C_4F_9	3:1	37		94
16q	9-Phenanthryl	R = <i>n</i> - C_8F_{17}	2.8:1	40		93
16d	9-Phenanthryl	R = CF_3	2.3:1	44		90

Schema 12. Einfluss des Sulfonylsubstituenten *R* auf die asymmetrische Kaskade aus Nazarov-Cyclisierung und Bromierung.

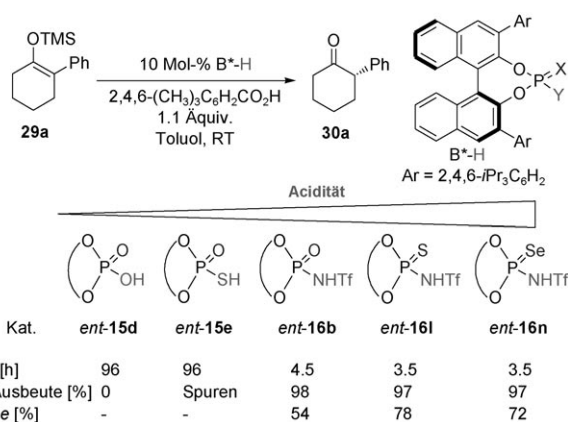
auf die Reaktivität des Katalysators hat, aber die Enantioselectivität dieser Reaktion nicht wesentlich beeinflusst.

4. Asymmetrische Protonierung von Enolderivaten

4.1. Enantioselective Protonierung von Silylenolethern

Die enantioselective Protonierung prochiraler Enole eröffnet einen vielversprechenden Zugang zu chiralen, α -substituierten Carbonylverbindungen.^[26] In den letzten 20 Jahren wurden verschiedenste Methoden für diese Transformation entwickelt, bei denen unter anderem Enzyme, katalytische Antikörper oder chirale Protonenquellen zum Einsatz kamen. Eine weitere Entwicklung ist die Kombination aus einer chiralen Brønsted-Säure wie Binol und einer achiralen Lewis-Säure wie TiCl_4 oder SnCl_4 , die zu einer Senkung des $\text{p}K_{\text{a}}$ -Werts der Säure führt (Lewis-säureassistierte Brønsted-Säurekatalyse, LBA). Mit diesem Ansatz lassen sich prochirale Silylenolether in die entsprechenden α -alkylierten Ketone überführen.^[27]

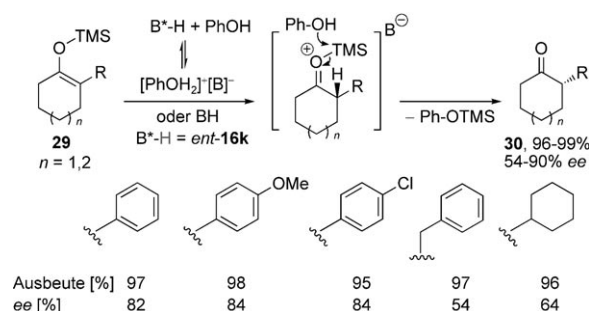
Hier wäre eine chirale Brønsted-Säure wünschenswert, die ohne die Hilfe einer Lewis-Säure bereits stark genug ist, um Silylenolether zu protonieren. Kürzlich wurde das erste Beispiel einer solchen Reaktion, also die enantioselective Protonierung von Silylenolethern durch reine Brønsted-Säuren, von Yamamoto und Cheon erstmals beschrieben.^[28] Die Autoren untersuchten zunächst die Protonierung des Trimethylsilyl(TMS)-geschützten Silylenolethers **29a** mit verschiedenen chiralen Brønsted-Säuren in Gegenwart stöchiometrischer Mengen einer achiralen Protonenquelle. Als gewünschtes Produkt sollte das enantiomerenangereicherte 2-Phenylcyclohexanon **30a** erhalten werden (Schema 13). Während BP *ent*-**15d** und dessen Thioderivat *ent*-**15e** keine katalytische Aktivität zeigten, führte diese Reaktion bei Verwendung des NTPA *ent*-**16b** zum Erfolg. Nach kurzer Reaktionszeit konnte das gewünschte Reaktionsprodukt in exzellenten Ausbeuten und mit vielversprechenden Enantioselectivitäten isoliert werden (4.5 h, 98 %, 54 % *ee*). Um die Acidität von *ent*-**16b** weiter zu erhöhen, führten die Autoren höhere Homologe des Sauerstoffs, z.B. Schwefel und



Schema 13. BP-katalysierte enantioselective Protonierung von Silylenolethern.

Selen, in das Phosphoramidatgerüst ein. Es ist bereits bekannt, dass die Substitution von Sauerstoff durch Schwefel oder Selen die Acidität einer Säure wegen besserer Stabilisierung des konjugierten Anions erhöhen kann. Als Beispiel seien die $\text{p}K_{\text{a}}$ -Werte von Phenol, Thiophenol und Selenophenol genannt, die in DMSO bei 18.0 (PhOH), 10.3 (PhSH) und 7.1 (PhSeH) liegen. So konnte mit den entsprechenden *N*-Triflyl-substituierten Thio- und Selenophosphoramiden *ent*-**16l** und *ent*-**16n** das gewünschte Cyclohexanon **30a** in quantitativer Ausbeute und mit guten Enantioselectivitäten von 78 bzw. 72 % *ee* isoliert werden (Schema 13).

Eine weitere Verbesserung der Enantioselectivität gelang durch die Verwendung des sterisch äußerst anspruchsvollen 3,3'-4-*t*Bu-2,6-*i*Pr₂C₆H₂-substituierten NTPA *ent*-**16k** (Schema 14). Bei weiterer Untersuchung des Substratbereichs



Schema 14. Substratbreite der enantioselectiven Protonierung von Silylenolethern mit Phenol als stöchiometrischem Brønsted-Säureadditiv.

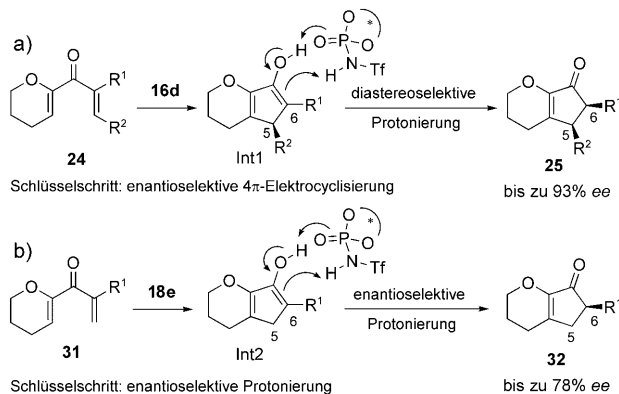
wurde Phenol anstelle von Benzoesäure als stöchiometrische Protonenquelle genutzt. Hierbei wird angenommen, dass Phenol in der Lage ist, das auftretende TMS-Kation effizienter abzufangen als Benzoesäure, und damit einer Vergiftung des Katalysators durch das TMS-Kation zuvorkommt. Zwar wurden in der Regel 5 Mol-% des NTPA verwendet, allerdings konnte diese Transformation auch mit einer deutlich geringeren Katalysatorbeladung durchgeführt werden: Mit 0.05 Mol-% des NTPA *ent*-**16k** verlief die Reaktion ohne signifikante Verluste an Enantiomerenüberschuss und nur mit leicht sinkenden Ausbeuten (die Ausbeute verringerte sich von 99 auf 80 % für *n*=2, R=Ph).

Die Reaktion ist verträglich mit verschiedensten elektronenreichen und elektronenarmen aromatischen Substituenten R. Zusätzlich konnten Benzyl- und Cyclohexyl-substituierte Derivate protoniert werden, wenngleich die Enantiomerenüberschüsse dabei leicht geringer ausfielen (54 bzw. 64 % *ee*). In jedem Fall demonstriert die enantioselective Protonierung von Silylenolethern die vielfältigen Möglichkeiten, die sich mit hoch aciden chiralen NTPAs in enantioselectiven Reaktionen bieten.

4.2. Asymmetrische Nazarov-Cyclisierung/Protonierung

Im vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus der Brønsted-säurekatalysierten Nazarov-Cyclisierung (Schema 9)

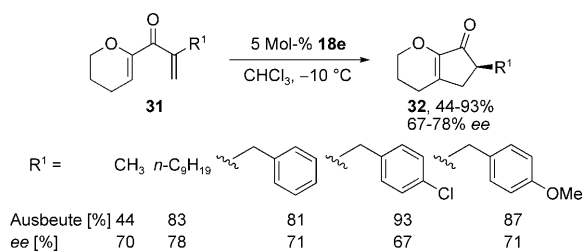
besteht der letzte Schritt des Katalysezyklus aus der Protonierung eines prochiralen Enolderivats. Im Falle der Nazarov-Cyclisierung von disubstituierten Divinylketonen **24** ist der Schlüsselschritt eine säurekatalysierte 4 π -Elektrocyclisierung. Das resultierende Intermediat Int1 wird anschließend durch eine diastereoselektive kinetische Protonierung in das gewünschte *cis*-Cyclopentenon **25** überführt (Schema 15a).



Schema 15. Vergleich der Nazarov-Cyclisierung von a) disubstituierten Divinylketonen **24** und b) substituierten Divinylketonen **31**.

Betrachtet man vor diesem Hintergrund das substituierte Divinylketon **31**, so fällt auf, dass das aus der 4 π -Elektrocyclisierung resultierende Intermediat Int2 nun keine diastereodiskriminierende Gruppe R^2 mehr enthält. Kann in diesem Fall dennoch das 6-substituierte Cyclopentenon **32** enantioselectiv synthetisiert werden, dann muss zwangsläufig der enantiodiskriminierende Schritt die Brønsted-säurekatalysierte Protonierung von Int2 sein (Schema 15b).^[29]

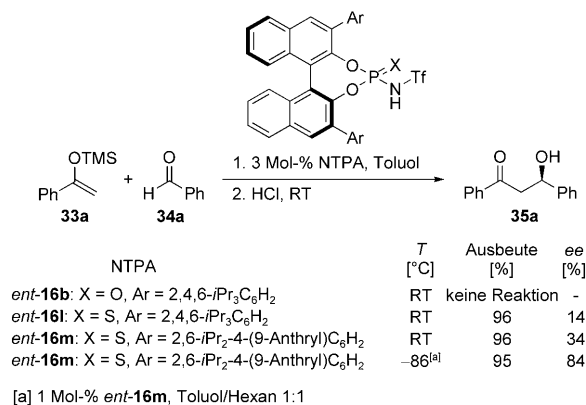
Zur Überprüfung dieser Annahme wurde eine Reihe substituierten Divinylketone **31** synthetisiert und in der Nazarov-Reaktion eingesetzt. Mit 5 Mol-% des 9-Phenanthryl-substituierten H_8 -NTPA **18e** konnte diese Reaktion durchgeführt werden. Verschiedene Alkyl- und Benzylreste wurden toleriert und lieferten die gewünschten Cyclopentenone **32** in bis zu 93% Ausbeute und mit 78% *ee* (Schema 16).



Schema 16. Substratbandbreite der asymmetrischen Nazarov-Cyclisierung/Protonierung.

5. Brønsted-säurekatalysierte Mukaiyama-Aldolreaktion von Silylenolethern

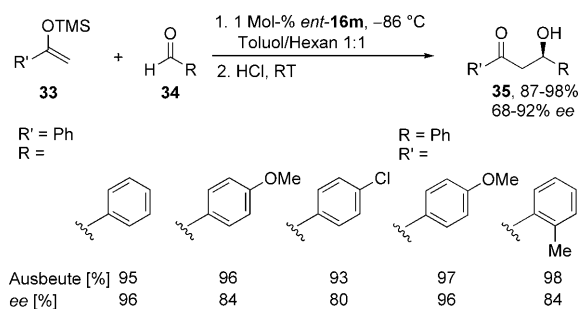
Die Mukaiyama-Aldolreaktion ist eine nützliche Methode zum Aufbau enantiomerenangereicherter β -Hydroxyketone und war bis vor kurzem eine Domäne der Lewis-Säureaktivierung.^[30] Zwar wurden bereits einige Brønsted-Säuren und Wasserstoffbrückendonoren für diese Reaktion beschrieben, allerdings mussten in diesen Fällen in der Regel hoch reaktive Substrate wie Silylketenacetale verwendet werden. Stabilere, allerdings auch deutlich unreaktivere Silylenolether kamen bisher nicht als Nucleophile für die Brønsted-säurekatalysierte Mukaiyama-Aldolreaktion zum Einsatz. Kürzlich entwickelten Yamamoto und Cheon eine hoch enantioselective Synthese von β -Hydroxyketonen ausgehend von Silylenolethern und aromatischen Aldehyden.^[31] Während NTPAs nicht reaktiv genug waren, um diese Reaktion effizient zu katalysieren, zeigte das deutlich acidere Thioderivat *ent*-**16l** (Ar = 2,4,6-*i*-Pr₃C₆H₂) eine hohe Reaktivität. Mit diesem Katalysator konnte das β -Hydroxyketon **35a** ausgehend vom Silylenolether **33a** und Benzaldehyd (**34a**) in guten Ausbeuten und mit vielversprechenden Enantioselectivitäten isoliert werden (96%, 14% *ee*). Sterisch anspruchsvolle 2,6-*i*-Pr₂-4-(9-Anthryl)C₆H₂-Reste in 3,3'-Position des Katalysators und eine gleichzeitige Verringerung der Reaktionstemperatur waren essenziell für die Steigerung der Enantioselectivität auf einen sehr guten Wert von 84% *ee* (Schema 17).



Schema 17. Brønsted-säurekatalysierte Mukaiyama-Aldolreaktion.

Außer Benzaldehyd konnte auch eine Reihe weiterer elektronenreicher und elektronenarmer aromatischer Aldehyde sowie heteroaromatischer Aldehyde wie 2-Thienylaldehyd für diese Reaktion verwendet werden. Auch diverse Silylenolether ließen sich unter diesen Bedingungen zur Reaktion bringen (Schema 18).

In einem ähnlichen Ansatz verwendeten List und Mitarbeiter ein chirales Disulfonimid als potenziell hoch aciden Brønsted-Säurekatalysator. In diesem Fall stellte sich allerdings heraus, dass eine Lewis-Säure, die in situ durch Silylierung des Disulfonimids generiert wurde, die eigentliche katalytisch aktive Spezies in diesem System war.^[32] Um zu überprüfen, ob in der von Yamamoto und Cheon entwickel-



Schema 18. Substratbandbreite der Brønsted-säurekatalysierten Mukaiyama-Aldolreaktion.

ten Mukaiyama-Aldolreaktion die zunächst postulierte Brønsted-Säure die aktive Spezies ist oder nicht, führten die Autoren einige ihrer Experimente in Gegenwart des Protonenfängers 2,6-Di(*tert*-butyl)pyridin (DTBP) durch. Erstaunlicherweise inhibierte DTBP die Mukaiyama-Aldolreaktion von **33a** mit Benzaldehyd (**34a**) bei -86°C , aber nicht bei Raumtemperatur. Dieser Befund lässt stark auf einen temperaturabhängigen Mechanismus schließen, bei dem ein Brønsted-säurekatalysierter Reaktionspfad bei tiefen Temperaturen dominiert.

6. Enantioselektive säurekatalysierte Friedel-Crafts-Alkylierungen

6.1. 1,4-Addition von Indolen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

Das Potenzial von Brønsted-Säuren für die Aktivierung von Carbonylverbindungen wie Enonen für verschiedene C-Nucleophile wurde von uns eingehend untersucht.^[33,34] Wegen der Häufigkeit von Indol als Grundgerüst in vielen Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen wurden bei diesen Untersuchungen Indolderivate als nucleophile Reaktionspartner bevorzugt. Chalcone und β,γ -ungesättigte α -Ketoester wurden als vielseitige elektrophile Substrate ausgewählt. Da sich BPs als nicht reaktiv genug herausstellten, wurden erneut NTPAs als hoch acide Brønsted-Säuren für diese Zwecke genutzt.

Die beiden zu aktivierenden Substratfamilien – ungesättigte α -Ketoester und Chalcone – wirken auf den ersten Blick recht ähnlich, allerdings ist das Vorhandensein einer zweiten Carbonylgruppe besonders für enantioselektive Transformationen essenziell (Abbildung 6). Bei α -Ketoestern fixiert

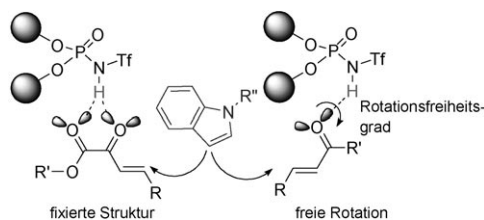
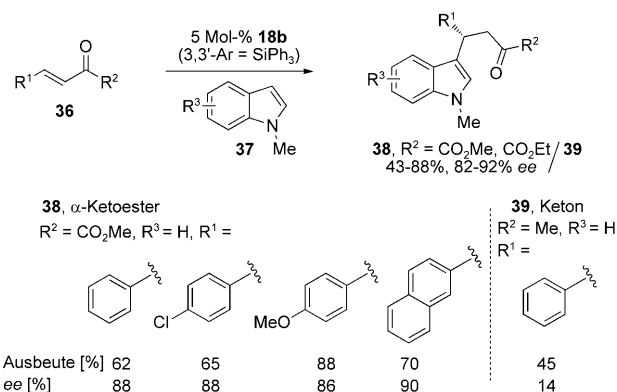


Abbildung 6. Vergleich der säurekatalysierten Aktivierung von ungesättigten α -Ketoestern und Chalconen.

diese zweite koordinierende funktionelle Gruppe das System in einer starren Konformation, während bei Chalconen ein zusätzlicher Rotationsfreiheitsgrad auftritt. Dennoch wurde versucht, sowohl α -Ketoester als auch Chalcone für nucleophile Additionen zu aktivieren. Während γ -arylierte α -Ketoester **38** in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten von bis zu 92% *ee* isoliert werden konnten, wurde das entsprechende β -arylierte Keton **39** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$) nur in einer moderaten Ausbeute von 45% und mit einem niedrigen Enantiomerenüberschuss von 14% *ee* isoliert (Schema 19).



Schema 19. Substratbandbreite der NTPA-katalysierten 1,4-Addition von *N*-Methylindol mit β,γ -ungesättigten α -Ketoestern und Chalconen.

Weitere Studien zeigten, dass die Form des Katalysators essenziell für die Bildung des gewünschten 1,4-Additionsprodukts ist. Das 3,3'-silylierte H_8 -NTPA **18b** war der einzige Katalysator, der das gewünschte Produkt **38** einer 1,4-Addition in befriedigenden Ausbeuten lieferte. Alle anderen untersuchten Katalysatoren, wie das 3,3'-phenanthrylierte NTPA **16d**, ergaben ein atropisomeres Bisindol **40** als Hauptprodukt dieser Reaktion (Abbildung 7). Diese Befunde können bis jetzt nur durch sterische Modelle der beiden Katalysatoren erklärt werden: Die 3,3'-Si-C-Bindung in **18b** ist länger als die entsprechende C-C-Bindung in **16d**. Des Weiteren haben die 3,3'-Substituenten in **18b** eine sphärische Form und die 3,3'-Arylgruppen in **16d** eine planare. Daher ist im Falle des Katalysators **18b** die Carbonylgruppe, die durch das *N*-Methylindol in einer 1,2-Addition angegriffen werden muss, durch den sterisch anspruchsvollen und nah am aciden Zentrum des Katalysators befindlichen Triphenylsilylrest abgeschirmt, während der Phenanthryl-substituierte Katalysator **16d** diese 1,2-Addition aus sterischen Gründen gegenüber einer 1,4-Addition bevorzugt.

Zur Aufklärung des Mechanismus der Bisindolbildung wurde *rac*-**41a** synthetisiert und unter den etablierten Reaktionsbedingungen mit *N*-Methylindol zur Reaktion gebracht (5 Mol-% **16d**, Indol **37a**, Toluol, -78°C , Schema 20). Bei diesem Experiment wurde Bisindol **40a** in einem Enantiomerenverhältnis von 78:22 erhalten. Dieser Befund lässt vermuten, dass **41a** eine säurekatalysierte nucleophile Substitution zu **40a** über die Bildung eines chiralen Ionenpaares $\text{I}^+ \text{16d}^-$ eingeht.

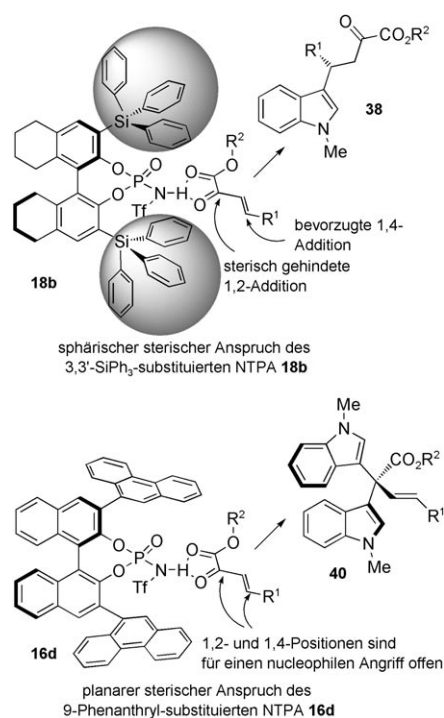
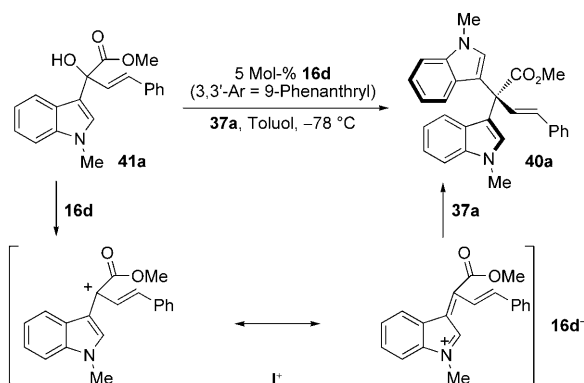
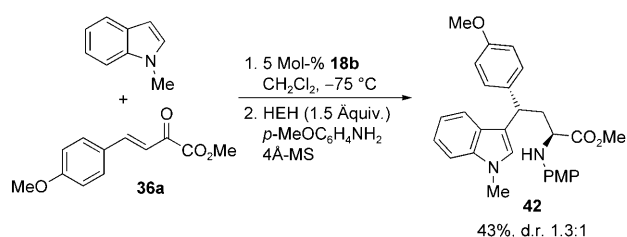


Abbildung 7. Sterische Gründe für die bevorzugte 1,4-Addition mit dem 3,3'-silylierten NTPA **18b**.



Schema 20. Brønsted-säurekatalysierte Bildung eines Bisindols.

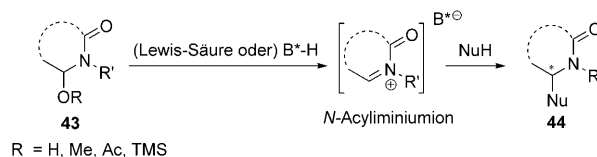
Weiterhin konnte eine Eintopfprozedur zur Synthese von geschützten α -Aminosäuren durch eine Brønsted-säurekatalysierte Friedel-Crafts-Alkylierung und eine anschließende reduktive Aminierung entwickelt werden (Schema 21).



Schema 21. Sequenz aus Friedel-Crafts-Alkylierung und reduktiver Aminierung. HEH = Hantzsch-Ester.

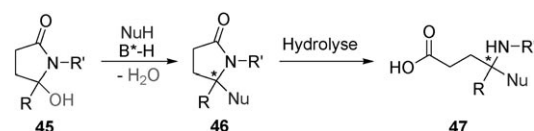
6.2. Die säurekatalysierte Herstellung von *N*-Acyliminiumionen

Die Erzeugung von *N*-Acyliminiumionen und deren Weiterreaktion mit Nucleophilen ist eine interessante Methode für die enantioselektive Synthese von α -chiralen Aminen und Amiden. Zahlreiche entsprechende Lewis- und Brønsted-säurekatalysierte Methoden sind mittlerweile bekannt. Dabei werden häufig geschützte N,O-Acetale als Vorstufen für das in situ erzeugte reaktive *N*-Acyliminiumion verwendet (Schema 22).^[35]



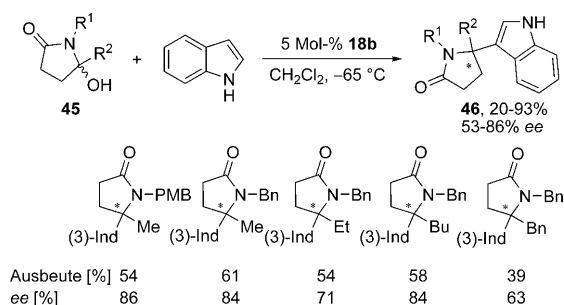
Schema 22. Säurekatalysierte Bildung von *N*-Acyliminiumionen. Nu = Nucleophil.

Es ist naheliegend, dass starke organische Brønsted-Säuren wie NTPAs ebenfalls in der Lage sein sollten, *N*-Acyliminiumionen aus N,O-Acetalen in situ zu erzeugen. γ -Hydroxylactame des Typs **45** sind in diesem Zusammenhang von großem Interesse für die Synthese, da die Hydrolyse der enantiomerenangereicherten γ -Lactame **46** einen direkten Zugang zu γ,γ' -substituierten γ -Aminosäuren **47** eröffnet (Schema 23). Hoch substituierte γ -Aminosäuren sind ein häufiges Strukturmotiv in pharmazeutischen Wirkstoffen mit neuroleptischer Aktivität, z. B. in Pregabalin.



Schema 23. Substitution und Hydrolyse von γ -Hydroxylactamen.

Mit 5 Mol-% des 3,3'-silylierten NTPA **18b** und verschiedenen Indolen als Nucleophilen konnte die Substitution von γ -Hydroxylactamen katalysiert werden.^[36] Die gewünschten Indol-substituierten γ -Lactame **46** wurden mit guten Enantioselektivitäten von bis zu 86 % *ee* isoliert. Da die meisten der Ausbeuten an isoliertem Produkt etwa 50 % betragen, kann in diesem Fall eine selektive Erkennung eines der beiden Enantiomere des als Racemat eingesetzten **45** durch die chirale Brønsted-Säure angenommen werden. Die Substrate **45** konnten sowohl an der Schutzgruppe des Stickstoffatoms (R^1) als auch an der C5-Position des γ -Lactams (R^2) variiert werden. Hier wurden verschiedene Alkyl- und Benzylreste toleriert (Schema 24). Sekundäre Alkohole reagierten dagegen mit signifikant geringeren Ausbeuten und Selektivitäten ($R^2 = H$, $R^1 = Bn$; 39 %, 25 % *ee*).

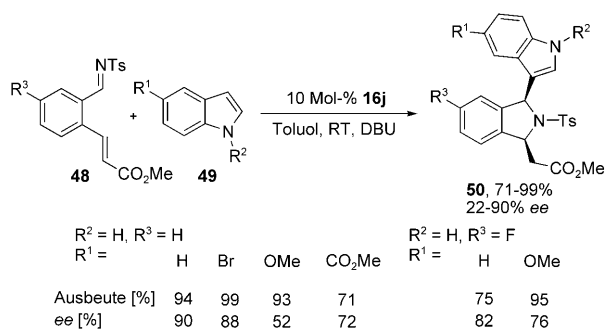


Schema 24. Substratbandbreite der NTPA-katalysierten Substitution von γ -Hydroxylactamen **45**. Bn = Benzyl, (3)-Ind = (3)-Indolyl, PMB = *para*-Methoxybenzyl.

6.3. Asymmetrische Isoindolinsynthese über stereoablative kinetische Racematspaltung

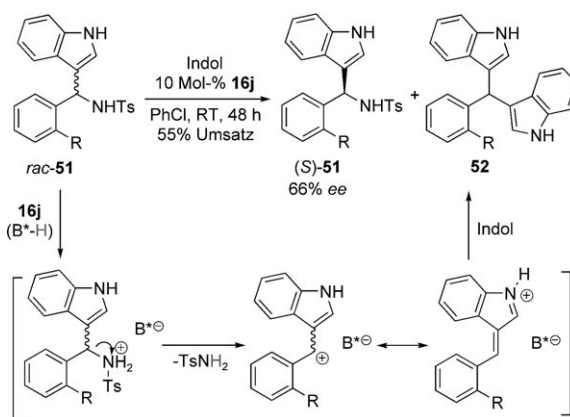
Enders und Mitarbeiter entwickelten eine säurekatalysierte Dominosequenz aus Aza-Friedel-Crafts-Alkylierung und Aza-Michael-Addition, mit der enantiomerenangereicherte Isoindoline ausgehend von ε -Iminoenoaten aufgebaut werden konnten.^[37] Zwar waren BPs bereits für die Friedel-Crafts-Reaktion von Indolen mit verschiedenen Iminen beschrieben worden, jedoch wurde in diesem Fall keine Aktivität beobachtet. Allerdings gelang diese Reaktion mit den stärker aciden NTPAs. Die Reaktion zeigte perfekte Regio-selektivität, da keine Friedel-Crafts-1,4-Addition des Indols an den α,β -ungesättigten Carbonsäureester erfolgte. Offensichtlich ist das Imin deutlich reaktiver als das entsprechende Enolat. Bei dieser Reaktion scheinen elektronische Effekte und das Substitutionsmuster des 3,3'-Substituenten des Katalysators einen großen Einfluss auf die Selektivität zu haben. Die sterisch anspruchsvollen 3,3'-SiPh₃- und 4-Biphenyl-substituierten NTPAs zeigten deutlich geringere Selektivitäten als das 4-NO₂C₆H₄-substituierte NTPA **16j**. Für die anschließende 1,4-Addition wurde 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en (DBU) verwendet. Die gewünschten Isoindoline wurden schließlich in guten bis sehr guten Ausbeuten und mit bis zu 90 % *ee* isoliert (Schema 25).

Wie wir in Abschnitt 6.1 bereits beschrieben hatten,^[34] wurde ein Bisindol **52** als häufigstes Nebenprodukt beobachtet. Dieses Bisindol resultiert aus einer säurekatalysierten nucleophilen Substitution des in situ gebildeten Tosylamins.



Schema 25. Substratbandbreite der NTPA-katalysierten Isoindolinsynthese. Ts = Toluol-4-sulfonyl.

Interessanterweise wurde mit steigender Reaktionsdauer mehr des unerwünschten Bisindols **52** gebildet, während sich die Ausbeute des Isoindolins **50** bei gleichzeitig steigender Enantioselektivität von **50** verringerte. Dieser Befund lässt auf eine stereoablative kinetische Racematspaltung während des säurekatalysierten Reaktionsschritts schließen. Zur Überprüfung dieser Annahme wurde *rac*-**51** synthetisiert und mit Indol in Gegenwart des Katalysators **16j** umgesetzt. Wurde die Reaktion vorzeitig abgebrochen, konnte enantiomerenangereichertes (*S*)-**51** mit 66 % *ee* reisoliert werden, und Bisindol **52** wurde beobachtet (Schema 26). Weiterhin



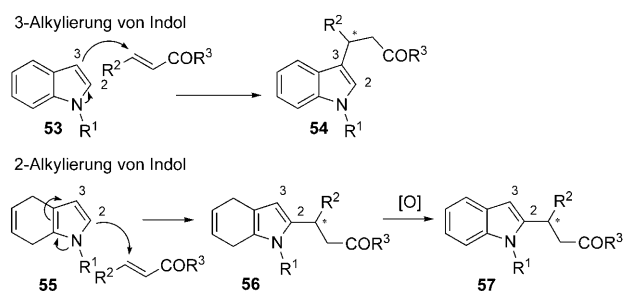
Schema 26. Brønsted-säureinduzierte kinetische Racematspaltung von *rac*-**51**.

stoppt die Reaktion bei 55 % Umsatz. Diese Befunde deuten stark auf eine enantioselektive Erkennung von **51** durch das chirale NTPA und eine anschließende Reaktion dieses Enantiomers mit dem zweiten Äquivalent Bisindol hin.

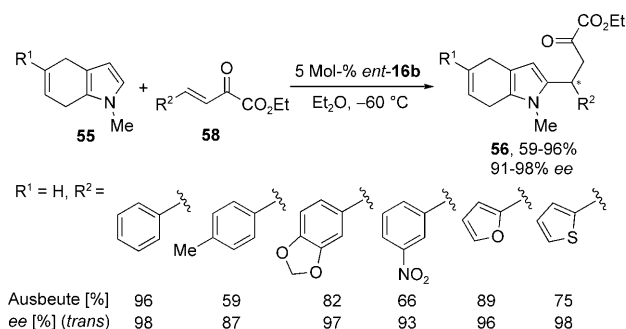
6.4. 1,4-Addition von Dihydroindolen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

Immer wenn Indolderivate **53** als Nucleophile in Friedel-Crafts-Transformationen oder in Michael-Additionen genutzt werden, wird die C3-Position des Indolgerüsts in nahezu perfekter Regioselektivität funktionalisiert, was zu 3-alkylierten Indolen **54** führt.^[38] Die Alkylierung von C2 ist hingegen eine deutlich schwierigere Aufgabe. 4,7-Dihydroindole **55** werden im Allgemeinen bevorzugt in C2-Position alkyliert, was zu 2-alkylierten 4,7-Dihydroindolen **56** als häufigstem Regioisomer führt. Ein darauf folgender Oxidationsschritt würde die gewünschten 2-substituierten Indole **57** liefern (Schema 27).

Vor diesem Hintergrund haben You und Mitarbeiter eine elegante NTPA-katalysierte Synthese von C2-alkylierten Indolen ausgehend von 4,7-Dihydroindolen **55** entwickelt.^[39] Mit 5 Mol-% des 2,4,6-*i*Pr₃C₆H₂-substituierten NTPA *ent*-**16b** konnten die gewünschten, 2-alkylierten Dihydroindole **56** in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten von bis zu 98 % *ee* isoliert werden (Schema 28). Das Produkt der Friedel-Crafts-Alkylierung konnte durch Oxidation mit



Schema 27. Ansätze zur Herstellung von 2- und 3-alkylierten Indolen **57** bzw. **54**.

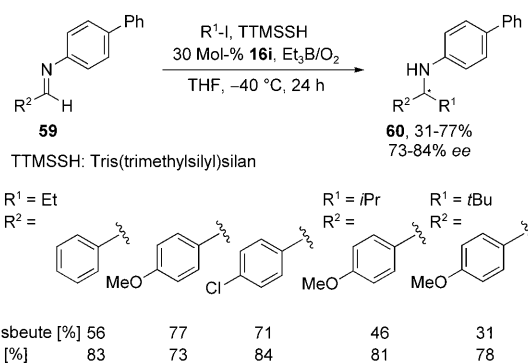


Schema 28. Substratbandbreite der NTPA-katalysierten Alkylierung von 4,7-Dihydroindol.

p-Benzochinon mit 59 % Ausbeute in das entsprechende Indol **57** überführt werden (Ausbeute über beide Schritte). Der Enantiomerenüberschuss blieb dabei erhalten. Dieses Beispiel war der erste organokatalytischen Zugang zu 2-substituierten Indolen. Zuvor hatte man diese äußerst nützliche Reaktion nur mit den Lewis-Säuren Zr^{IV} und Sc^{III} durchführen können.

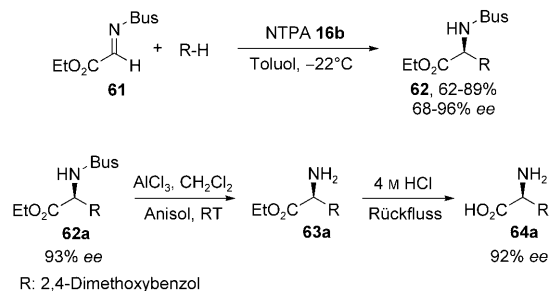
7. NTPA-katalysierte Aktivierung von Aldiminen

Wie bereits in Abschnitt 2.1 erwähnt, wurden NTPAs ursprünglich als starke Brønsted-Säuren für die Aktivierung schwach basischer Elektrophile wie Carbonylverbindungen entworfen. Allerdings fanden sich in letzter Zeit immer mehr Beispiele, bei denen NTPAs auch für die Aktivierung stark basischer Aldimine erfolgreicher eingesetzt werden konnten als die entsprechenden BPs. Kim und Lee entwickelten eine radikalische Addition von Alkylidioden an *N*-Arylimine (Schema 29).^[40] Das 2-Naphthyl-substituierte NTPA **16i** ergab dabei deutlich höhere Ausbeuten und Enantioselektivitäten als das vergleichbare BP. Zwar war eine hohe Katalysatorbeladung von 30 Mol-% nötig, um eine ausreichende Reaktivität zu erreichen, allerdings konnten verschiedene Arylaldimine **59** in moderaten Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten von 84 % *ee* zu den gewünschten, sekundären Aminen **60** umgesetzt werden. Die Ausbeuten an *i*Pr- und *t*Bu-substituierten Aminen waren wegen einer unerwünschten Ethylierung durch den verwendeten Radikalstarter Et₃B niedrig.



Schema 29. NTPA-katalysierte radikalische Addition von Alkylidioden an Imine.

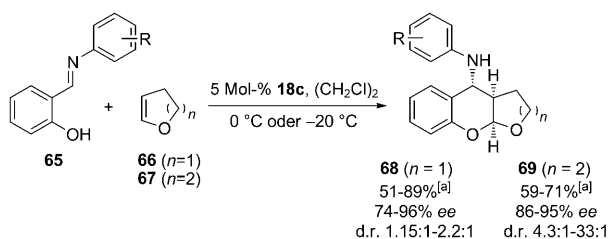
Eine NTPA-katalysierte Friedel-Crafts-Reaktion von Arenen mit Glyoxylatimininen **61** wurde von Enders und Mitarbeitern beschrieben.^[41] Mit nur 1 Mol-% des NTPA **16b** konnten nützliche Arylglycine **62** in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten von bis zu 96 % *ee* isoliert werden (Schema 30). Auch elektronenreiche Arene wie



Schema 30. Enantioselektive Synthese von Arylglycinen durch eine säurekatalysierte Friedel-Crafts-Alkylierung von Glyoxylatimininen. Bus = *tert*-Butylsulfonfyl.

Anisol, 1,3-Dimethoxybenzol, 1-Methoxynaphthalin oder *S*-Methylthiophenole können in dieser Reaktion eingesetzt werden. Durch AlCl₃-vermittelte Entschützung des Amins und anschließende Esterhydrolyse wurde das Arylglycin **62a** ohne Verlust an Enantiomerenüberschuss in das freie Aminosäurederivat **64a** überführt.

Eine asymmetrische Domino-Mannich-Ketalisierung von *ortho*-Hydroxybenzaldehyden **65** mit 2,3-Dihydro-2*H*-furan (**66**, *n* = 1) oder 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (**67**, *n* = 2) wurde von uns entwickelt (Schema 31).^[42] Die gewünschten Furanobenzopyrane **68** wurden mit exzellenten Enantioselektivitäten von bis zu 96 % *ee*, allerdings mit niedrigen Diastereoselektivitäten isoliert. Verbesserte Diastereomerenverhältnisse wurden für Pyranobenzopyrane **69** erhalten. Diese Methode komplementiert die von Akiyama und Mitarbeitern beschriebene Brønsted-säurekatalysierte Aza-Diels-Alder-Reaktion mit inerschem Elektronenbedarf von *N*-(2-Hydroxyphenyl)aldehyden mit Dihydropyranen, die einen Zugang zu Tetrahydrochinolinen eröffnet.^[43] Hier wird angenommen, dass die Reaktion einen Übergangszustand durchläuft, in



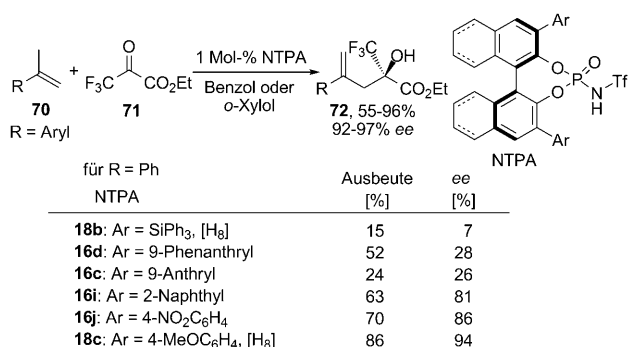
[a] Die Ausbeuten entsprechen der Mischung aus beiden Diastereomeren.

Schema 31. Asymmetrische Mannich-Ketalisierung zur Synthese von Aminobenzopyranen.

dem das BP gleichzeitig als Wasserstoffbrückendonator und als Wasserstoffbrückenakzeptor fungiert.

8. Organokatalytische Carbonyl-En-Reaktion

Die asymmetrische En-Reaktion mit Carbonyl-Enophilen ist eine interessante Methode zur Synthese von Homoallylalkoholen.^[44] Da chirale Brønsted-Säuren bereits mit Erfolg für die Aktivierung von α -Ketoestern eingesetzt worden waren, wurde eine Aktivierung hoch reaktiver Trifluormethylpyruvate als elektrophile Komponenten in Carbonyl-En-Reaktionen untersucht.^[45] Mit α -Methylstyrol als Nucleophil gelang schließlich die Entwicklung der ersten enantioselektiven Carbonyl-En-Reaktion (Schema 32). Mit nur 1 Mol-%

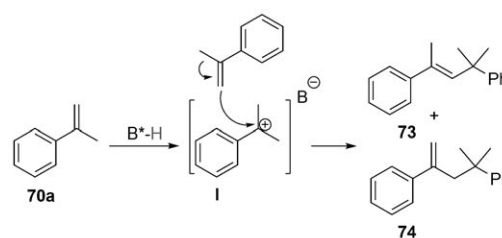


Schema 32. Brønsted-säurekatalysierte Carbonyl-En-Reaktion.

des 3,3'-(4-MeOC₆H₄)-substituierten H₈-NTPA **18c** konnten äußerst nützliche Homoallylalkohole **72** in bis zu 96 % Ausbeute und mit 97 % ee erhalten werden. Diese Reaktion ist deshalb so interessant, weil sie effizient enantiomerenangereicherte, fluoridierte α -Hydroxyester liefert. Außerdem wurde hier eine bemerkenswerte Katalysator-Reaktivitäts- und Katalysator-Selektivitäts-Beziehung beobachtet: Während das sterisch anspruchsvolle 3,3'-SiPh₃-substituierte H₈-NTPA **18b** und das 9-Phenanthryl-substituierte NTPA **16d** bei dieser Reaktion nur geringe Ausbeuten und Selektivitäten ergaben (7 bzw. 28 % ee), lieferten das 3,3'-(4-NO₂C₆H₄)-substituierte NTPA **16j** und das 3,3'-(4-MeOC₆H₄)-substituierte H₈-NTPA **18c** hohe Ausbeuten und exzellente Enantioselektivitäten. Die Ähnlichkeit zwischen den beiden Substituenten besteht in der starken π -Konjugation entlang des aromatischen Sys-

tems durch die elektronenschiebende 4-Methoxygruppe und die elektronenziehende Nitrogruppe. Eine genaue Erklärung für diese merkwürdige Selektivitätsbeziehung kann derzeit nicht gegeben werden.

Kinetische Studien haben ergeben, dass die Katalysatorkonzentration keinen Einfluss auf die Reaktionskinetik hat, was einer spezifischen Säurekatalyse entspricht. Erwähnenswert ist auch eine Nebenreaktion in chlorierten Lösungsmitteln: Mit α -Methylstyrol wurden in chlorierten Lösungsmitteln die beiden Produkte **73** und **74** beobachtet (Schema 33).

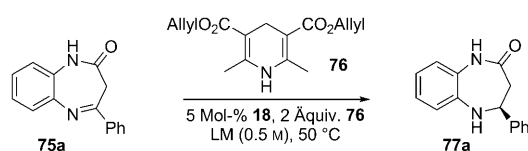


Schema 33. Häufige Nebenprodukte der NTPA-katalysierten Carbonyl-En-Reaktion.

Beide Nebenprodukte sind ein Resultat der Dimerisierung von Methylstyrol. Diese Beobachtung bestätigt erneut die sehr hohe Acidität von NTPAs und verdeutlicht einmal mehr deren Potenzial bei der Generierung von carbokationischen Intermediaten **I** aus einfachen Alkenen. Dieser Befund ist wichtig für die zukünftige Entwicklung neuer Brønsted-säurekatalysierter C-C-Bindungsknüpfungen.

9. Reduktion von Iminen

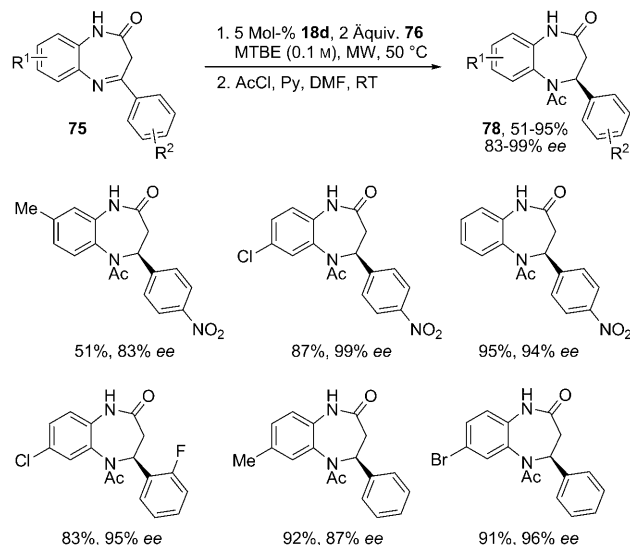
Benzodiazepine zählen zu einer privilegierten Strukturklasse in der medizinischen Chemie und finden breite Verwendung bei der Behandlung von Angstneurosen und Schlafstörungen. Bisher wurden chirale Verbindungen mit einem [1,5]-Benzodiazepin-2-on-Grundgerüst durch Spaltung des Racemats mit D-(+)-3-Bromcampher-8-sulfonsäure erhalten. Die erste enantioselektive katalytische Reaktion, die ausgehend von cyclischen Iminen zu 4-substituierten 4,5-Dihydro-1*H*-[1,5]-Benzodiazepin-2(3*H*)-onen führt, wurde kürzlich von uns beschrieben.^[46] Im Unterschied zu BPs, die nur eine geringe katalytische Aktivität bei der Reduktion der eingesetzten cyclischen Imine zeigten, ergaben verschiedene H₈-NTPAs vielversprechende Resultate (Schema 34). Bei 50 °C in THF wurden vergleichbare Selektivitäten mit H₈-NTPAs, die 2-Naphthyl-, Phenyl- oder 4-MeOC₆H₅-Gruppen in 3,3'-Position tragen, erzielt. Eine weitere Verbesserung der Selektivität wurde schließlich mit Methyl-*tert*-butylether (MTBE) als Lösungsmittel und unter Mikrowellenbestrahlung erzielt. Unter diesen optimierten Reaktionsbedingungen konnte eine Reihe cyclischer Imine reduziert und anschließend acyliert werden. Die gewünschten Produkte **78** wurden in moderaten Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten isoliert (Schema 35).



NTPA	Lösungsmittel (LM)	ee [%]
18d : Ar = 2-Naphthyl [H ₈]	THF	68
18a : Ar = Ph [H ₈]	THF	63
18c : Ar = 4-MeOC ₆ H ₄ [H ₈]	THF	64
18d : Ar = 2-Naphthyl [H ₈]	MTBE	87
18d : Ar = 2-Naphthyl [H ₈]	MTBE ^[a]	90

[a] 0.1 M, Mikrowellen

Schema 34. NTPAs in der enantioselektiven Reduktion von 1,5-Benzodiazepin-2-onen.

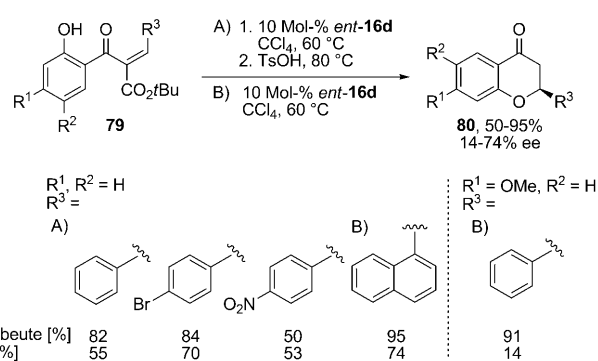


Schema 35. Substratbandbreite der NTPA-katalysierten enantioselektiven Reduktion von cyclischen Iminen. MW = Mikrowellen, Py = Pyridin.

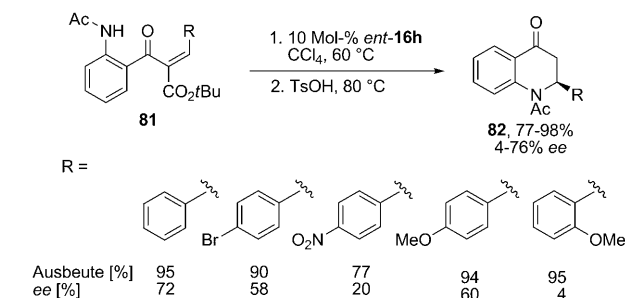
10. 1,4-Additionen

Kürzlich wurden NTPA-katalysierte asymmetrische Oxa- und Aza-Michael-Additionen an aktivierte α,β -ungesättigte Ketone beschrieben.^[47,48] Für die Addition von O-Nucleophilen haben sich unpolare Lösungsmittel und sterisch anspruchsvolle *tert*-Butylester als Substrate als vorteilhaft für die asymmetrische Induktion herausgestellt. Unter optimierten Reaktionsbedingungen konnten Substrate **79** mit verschiedenen Arylgruppen cyclisiert und anschließend decarboxyliert werden. Die gewünschten Flavanone **80** wurden in moderaten Ausbeuten und mit bis zu 74 % ee isoliert (Schema 36).^[47]

2-Aryl-2,3-dihydrochinolin-4-one **82** wurden in einer ähnlichen Aza-Michael-Addition ausgehend von **81** erhalten (Schema 37).^[48] Die Ausbeuten waren dabei durchweg sehr gut, während die Enantioselektivitäten abhängig von den elektronischen Eigenschaften des Arylsubstituenten R stark schwankten.



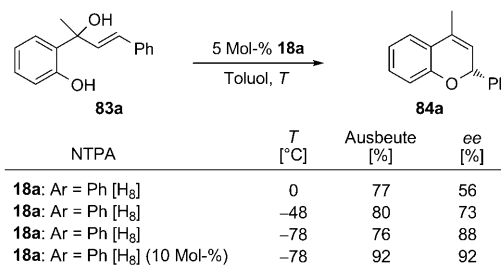
Schema 36. NTPA-katalysierte intramolekulare Oxa-Michael-Addition.



Schema 37. NTPA-katalysierte intramolekulare Aza-Michael-Addition.

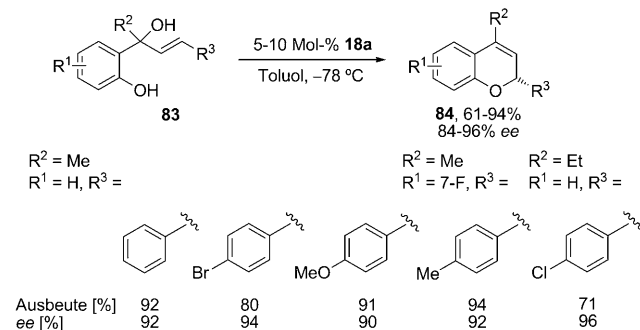
11. Asymmetrische allylische Alkylierung

Die asymmetrische allylische Alkylierung ist eine weit verbreitete Methode zum Aufbau von C-C- und C-X-Bindungen und wird häufig für die Synthese komplexer organischer Moleküle eingesetzt.^[49] Während metallkatalysierte Methoden dieses Typs bereits intensiv untersucht wurden, sind metallfreie Versionen nur wenig erforscht.^[50] Eine asymmetrische allylische Alkylierung mit NTPAs als Brønsted-Säurekatalysatoren wurde kürzlich beschrieben.^[51] Der Test verschiedener BPs und NTPAs zeigte, dass NTPAs vielversprechende Katalysatoren für die enantioselektive Synthese von 2H-Chromen **84a** ausgehend vom Phenolderivat **83a** sind (Schema 38). Das 3,3'-Phenyl-substituierte H₈-NTPA **18a** ergab hierbei die besten Ausbeuten und Selektivitäten. Eine weitere Verbesserung wurde durch die Herabsetzung der Reaktionstemperatur und durch eine Erhöhung der Katalysatorbeladung erreicht.



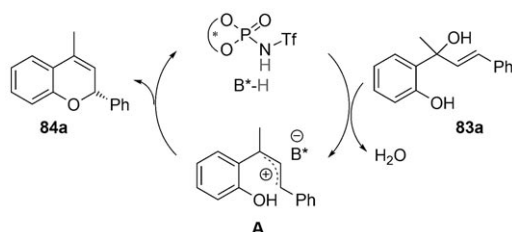
Schema 38. Einfluss von Temperatur und Katalysatorbeladung auf die Selektivität der allylischen Alkylierung.

Unter optimierten Reaktionsbedingungen konnte eine große Vielfalt an Phenolderivaten **83** alkyliert werden. Die entsprechenden Chromene **84** wurden in sehr hohen Ausbeuten und mit bis zu 96 % *ee* isoliert (Schema 39). Die Reaktion ist verträglich mit verschiedenen Alkylsubstituenten R^2 und unterschiedlich substituierten Phenol- und Phenylgruppen (R^1 und R^3).



Schema 39. Substratbandbreite der NTPA-katalysierten allylischen Alkylierung.

Es wird angenommen, dass im ersten Teilschritt dieser Reaktion eine Protonierung des Allylalkohols erfolgt. Nach Eliminierung von Wasser bildet das entstandene Carbokation ein chirales Kontaktionenpaar **A** mit dem NTPA-Anion B^* . Deprotonierung der phenolischen Hydroxygruppe durch den Katalysator und ein anschließender intramolekularer Angriff des O-Nucleophils ergeben schließlich das gewünschte Produkt **84a** unter Regeneration des Katalysators B^*H (Schema 40).



Schema 40. Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus für die enantioselective allylische Alkylierung.

12. Zusammenfassung und Ausblick

Dieser Kurzaufsatz beschreibt die Entwicklung und Anwendungen von NTPAs als hoch aciden Brønsted-Säuren in der Katalyse. Die Einführung eines Triflylamids in bereits gut untersuchten BPs führt zu einer signifikanten Herabsetzung des pK_a -Werts und erweitert damit die Substratbandbreite von protonierten Iminen über Carbonylverbindungen bis hin zu einfachen Alkenen durch die Erzeugung von Carbokationen (Abbildung 8).

Die Struktur dieser Katalysatoren ermöglicht eine leichte Abstimmung ihrer sterischen und elektronischen Eigenschaften, wodurch die Katalysatorstrukturen schnell an

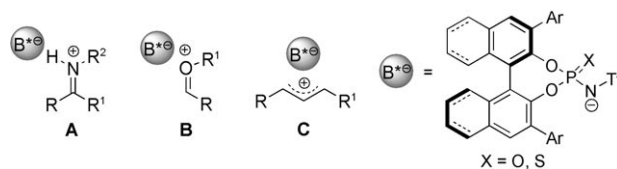


Abbildung 8. Aktivierungsszenarien NTPA-katalysierter enantioselectiver Reaktionen.

zahlreiche Anwendungen angepasst werden können. Unter Verwendung chiraler NTPAs konnte mittlerweile eine Vielzahl an Verfahren zum enantioselectiven Aufbau von C-C- und C-X-Bindungen entwickelt werden. So wurden NTPAs bei asymmetrischen Cycloadditionen, Nazarov-Cyclisierungen, 1,4-Additionen, nucleophilen Substitutionen, asymmetrischen Protonierungen, Reduktionen und En-Reaktionen eingesetzt. Wir dürfen erwarten, dass dieses Forschungsfeld in naher Zukunft noch weitere spannende Entwicklungen beinhalten wird. Allerdings sind noch weitere Verbesserungen des NTPA-Gerüsts notwendig, um höhere Aciditäten, verbesserte Selektivitäten, niedrigere Katalysatorbeladungen und mildere Reaktionsbedingungen zu erreichen.

Wir danken der DFG für die finanzielle Unterstützung (Schwerpunktprogramm Organokatalyse)

Eingegangen am 9. Januar 2011
Online veröffentlicht am 15. Juni 2011

- [1] Übersichtsartikel über Brønsted-Säurekatalyse: a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744–5758; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999–1010; c) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520–1543; d) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713–5743; e) H. Yamamoto, N. Payette in *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. M. Pihko), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 73–140; f) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 395–456.
- [2] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1592–1594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566–1568.
- [3] D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356–5357.
- [4] Übersichtsartikel über Binol-Phosphate: a) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097–4112; b) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; c) M. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, 83, 101–119; d) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 5262–5276.
- [5] Kürzlich erschienene Übersichtsartikel: a) H. Yamamoto, M. B. Boxer, *Chimia* **2007**, 61, 279–281; b) H. Yamamoto, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2008**, 84, 134–146; c) H. Yamamoto, *Tetrahedron* **2007**, 63, 8377–8412.
- [6] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626–9627.
- [7] I. A. Koppel, J. Koppel, I. Leito, I. Koppel, M. Mishima, L. M. Yagupolskii, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 229–232.
- [8] L. M. Yagupolskii, V. N. Petrik, N. V. Kondratenko, L. Soovali, I. Kaljurand, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 1950–1955.
- [9] Die genaue Bestimmung der pK_a -Werte von NTPA ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

- [10] A. Berkessel, P. Christ, N. Leconte, J.-M. Neudörfl, M. Schäfer, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5165–5170.
- [11] a) M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresei, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350–9365; b) Z. H. Shao, H. B. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745–2755; c) J. Lacour, D. Moraleda, *Chem. Commun.* **2009**, 7073–7089.
- [12] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116–13126.
- [13] Ishihara und Mitarbeiter berichteten kürzlich über die katalytische Aktivität von chiralen Calciumphosphaten in Mannich-Reaktionen von Aldiminen mit 1,3-Diketonen: a) M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3911–3914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823–3826; weitere Anwendungen: b) F. Drouet, C. Lalli, H. Liu, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 94–97; c) Z. Zhang, W. Zheng, J. C. Antilla, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1167–1170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1135–1138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1135–1138.
- [14] R. S. Singh, T. Harada, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3433–3435, zit. Lit.
- [15] a) E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724–1741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650–1667; b) D. A. Evans, J. S. Johnson in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 1178–1235.
- [16] a) T. Schuster, M. Bauch, G. Dürner, M. W. Göbel, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 179–181; b) S. B. Tsogoeva, G. Dürner, M. Bolte, M. W. Göbel, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1661–1664.
- [17] Eine Studie über die Anwendung von silylierten Bis(tri-*tert*-butyl)amiden (TMSNTf₂) als Katalysatoren in Diels-Alder-Reaktionen: B. Mathieu, L. Ghosez, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8219–8226.
- [18] C. H. Cheon, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4257–4264.
- [19] P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2445–2447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411–2413.
- [20] K. B. Simonsen, P. Bayon, R. G. Hazell, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3845–3853.
- [21] a) M. A. Tius, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193–2206; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6479–6517; c) A. J. Frontier, C. Collison, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7577–7606.
- [22] M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2143–2146; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097–2100.
- [23] G. X. Liang, S. N. Gradl, D. Trauner, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4931–4934.
- [24] V. K. Aggarwal, A. J. Beffield, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5075–5078.
- [25] W. Ieawsuwan, Dissertation, Frankfurt **2009**.
- [26] J. T. Mohr, A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 359–369.
- [27] C. H. Cheon, T. Imahori, H. Yamamoto, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6980–6982, zit. Lit.
- [28] C. H. Cheon, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9246–9247.
- [29] M. Rueping, W. Ieawsuwan, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 78–84.
- [30] M. B. Boxer, B. J. Albert, H. Yamamoto, *Aldrichimica ACTA* **2009**, *42*, 3–15.
- [31] C. H. Cheon, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2476–2479.
- [32] a) P. García-García, F. Lay, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4427–4430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366; Anwendung von chiralen Disulfonimiden in asymmetrischen vinylogenen und bisvinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktionen: b) L. Ratjen, P. García-García, F. Lay, M. E. Beck, B. List, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 780–784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 754–758.
- [33] Ein allgemeiner Übersichtsartikel über aktuelle Entwicklungen der katalytischen Friedel-Crafts-Alkylierung: a) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 6; Übersichtsartikel über chirale Brønsted-Säuren in Friedel-Crafts-Alkylierungen: b) S.-L. You, Q. Cai, M. Zeng, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190–2201.
- [34] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth, M. Bolte, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 603–606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593–596.
- [35] a) W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817–3856; b) B. E. Maryanoff, H. C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628; c) A. Yazici, S. G. Pyne, *Synthesis* **2009**, 339–368; d) A. Yazici, S. G. Pyne, *Synthesis* **2009**, 513–541.
- [36] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Synlett* **2010**, 119–122.
- [37] D. Enders, A. A. Narine, F. Toulgoat, T. Bisschops, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5744–5748; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5661–5665.
- [38] Übersichtsartikel über asymmetrische Friedel-Crafts-Alkylierungen von Indolen: a) M. Bandini, A. Melloni, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Synlett* **2005**, 1199–1222; b) M. Zeng, S. L. You, *Synlett* **2010**, 1289–1301.
- [39] M. Zeng, Q. Kang, Q. L. He, S. L. You, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2169–2173.
- [40] S. Lee, S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3345–3348.
- [41] D. Enders, M. Seppelt, T. Beck, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1413–1418.
- [42] M. Rueping, M. Y. Lin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4169–4172.
- [43] T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070–13071.
- [44] K. Mikami, M. Terada in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 1143–1176.
- [45] M. Rueping, T. Theissmann, A. Kuenkel, R. M. Koenigs, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6903–6906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6798–6801.
- [46] M. Rueping, E. Merino, R. M. Koenigs, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2629–2634.
- [47] Z. Feng, M. Zeng, Q.-L. Xu, S.-L. You, *Chin. Sci. Bull.* **2010**, *55*, 1723–1725.
- [48] Z. Feng, Q.-L. Xu, L.-X. Dai, S.-L. You, *Heterocycles* **2010**, *80*, 765–771.
- [49] a) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2944; b) B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813–5837; c) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 264–303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258–297; d) B. M. Trost, T. Zhang, J. D. Sieber, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 427–440.
- [50] Erst kürzlich wurden enantioselektive organokatalytische Versionen mit chiralen Aminen oder Phosphinen als nucleophilen Katalysatoren entwickelt. Diese Methoden sind sehr nützlich, da sie ohne toxische Metalle auskommen, sind aber derzeit noch auf Morita-Baylis-Hillman-Carbonate als elektrophile Substrate beschränkt. Die Entwicklung allgemeingültigerer Verfahren ist daher wünschenswert.
- [51] M. Rueping, U. Uria, M.-Y. Lin, I. Atodiresei, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732–3735.