

# Konformative Fluoreffekte in der Organokatalyse: eine neuartige Strategie zum molekularen Design

Lucie E. Zimmer, Christof Sparr und Ryan Gilmour\*

Asymmetrische Katalyse · Fluor · Konformationsanalyse · Organokatalyse · Stereoelektronische Effekte

Professor David O'Hagan gewidmet

**S**trategien zum molekularen Design, die von den intrinsischen stereoelektronischen und elektrostatischen Effekten fluorierter organischer Moleküle profitieren, sind bisher hauptsächlich auf die bioorganische Chemie beschränkt. Bei vielen konformativen Fluoreffekten handelt es sich zwar um akademische Kuriositäten ohne unmittelbare Anwendung, die Renaissance der Organokatalyse bietet allerdings die Möglichkeit zur Erforschung vieler dieser ausführlich beschriebenen Phänomene zur molekularen Präorganisation. In diesem Kurzaufsatz werden Beispiele zur Verbesserung von Katalysatoren durch die Einführung einer aliphatischen C-F-Bindung erläutert, die als eine chemisch inerte dirigierende Gruppe zur Steuerung der Konformation dient.

„Für Forscher jeder Fachrichtung wäre es von Vorteil, die Originalschriften zu diesem Thema zu lesen, da die Wissenschaft in ihrem ursprünglichen Zustand stets am vollständigsten aufgenommen wird.“

James Clerk Maxwell (1831–1879)

## 1. Einleitung

Durch die Vereinigung der visionären Theorien von Robinson<sup>[1]</sup> und Ingold<sup>[2]</sup> mit der Formalisierung der Konformationsanalyse durch Barton<sup>[3]</sup> sind moderne stereoelektronische Theorien aufgestellt worden, die ein leistungsfähiges Mittel zur Rationalisierung des Ausgangs organischer Transformationen bieten.<sup>[4,5]</sup> Die vergangenen 70 Jahre bezeugen explosionsartige Entwicklungen auf diesem Gebiet, im Laufe derer rudimentäre Überlegungen zu elektronischen Strukturen auf molekularer Ebene in logische Gedankengänge umgewandelt wurden, um komplizierte (bio)synthetische Prozesse aufzuklären. Schon in den 1950er Jahren prägte E. J. Corey den Begriff „stereoelektronische Kontrolle“ um zu verdeutlichen, wie wichtig die maximale Überlappung von

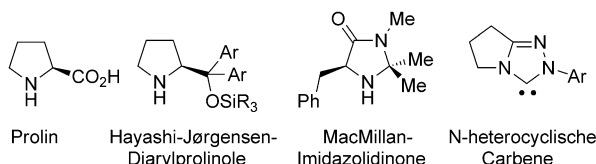
gestörten Molekülorbitalen in Übergangszuständen ist.<sup>[6]</sup> Gleichzeitig formulierten Eschenmoser und Arigoni ihre „biogenetische Isoprenregel“, die sich auf die Fürst-Plattner-Regel berief (*trans*-diaxialer Effekt),<sup>[7]</sup> zur Erklärung des stereochemischen Verlaufs

von 1,5-Dien-Cyclisierungen zu Triterpenoiden.<sup>[8]</sup> Auf diese Arbeiten folgten Fortschritte auf den Gebieten Konformationsanalyse, Reaktionsdesign und Katalysatorentwicklung.<sup>[9]</sup> Infolgedessen wird nun akzeptiert, dass Orbitalsymmetrie und -dynamik eine zentrale Rolle bei der Steuerung der Konformation und der Reaktivität in der organischen Chemie spielen. Während stereoelektronische Erwägungen üblicherweise zur nachträglichen Rationalisierung eines Reaktionsverlaufs eingesetzt wurden, dienen sie mittlerweile auch als Grundlage von Strategien für das logische Design von Reaktionen und funktionellen molekularen Systemen.

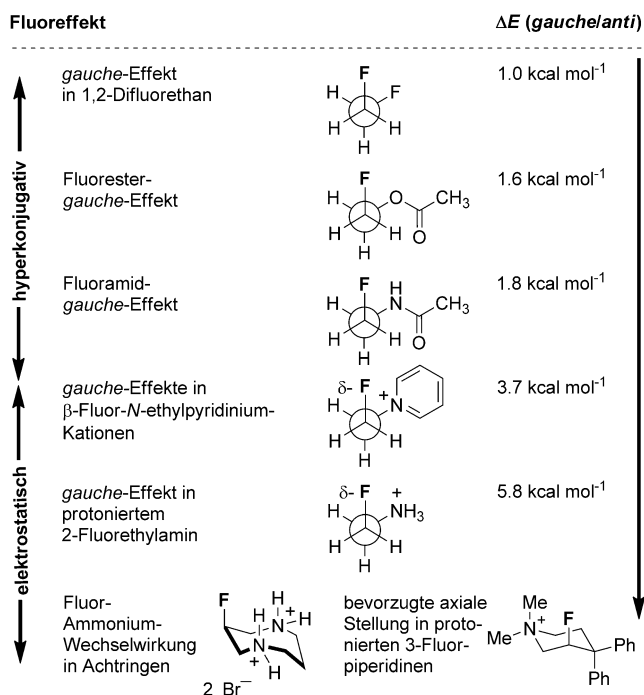
Stereoelektronische und elektrostatische Effekte spielen bei der Steuerung des Verhaltens und der Konformation fluorierter organischer Verbindungen eine besonders herausragende Rolle; diese Beobachtung kann der Elektronegativität von Fluor ( $\chi \approx 4$ ), der Polarisierung der C-F-Bindung und dem niedrig liegenden unbesetzten  $\sigma^*_{\text{C-F}}$ -Orbital zugeschrieben werden, das mit benachbarten  $\sigma$ -Bindungen oder nichtbindenden Elektronenpaaren wechselwirken kann. Wichtig ist außerdem, dass Fluor stabilisierende elektrostatische/Ladung-Dipol-Wechselwirkungen mit benachbarten elektropositiven Zentren eingehen kann. Bis heute sind strategische Anwendungen dieser Effekte zur gezielten Beeinflussung der Molekültopologie außerhalb der pharmazeutischen und biologischen Chemie unbekannt.<sup>[10]</sup> Die Renaissance der Katalyse durch niedermolekulare organische Verbindungen (Organokatalyse) bietet allerdings die Möglichkeit, diese Effekte taktisch für die Präorganisation von Molekülen zu nutzen. Dies ist prinzipiell auf die strukturellen

[\*] Dr. L. E. Zimmer, C. Sparr, Prof. Dr. R. Gilmour  
ETH Zürich, Laboratorium für Organische Chemie  
Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften  
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, CH-8093 Zürich (Schweiz)  
E-Mail: ryan.gilmour@org.chem.ethz.ch  
Homepage: <http://www.gilmour.ethz.ch>

Ähnlichkeiten vieler gängiger Organokatalysatoren (namentlich sekundäre Amine; Schema 1) mit den üblicherweise für die Konformationsanalyse verwendeten fluorierten Gerüsten zurückzuführen (Abbildung 1). Wichtig sind der geringe Van-der-Waals-Radius von Fluor sowie dessen starke Bindung an Kohlenstoff, die es zu einer kleinen, chemisch inerten dirigierenden Gruppe für die Molekültopologie machen. Die Bevorzugung eines intermediär vorliegenden Konformers im Katalysezyklus ist eine komplementäre Strategie zu der herkömmlichen sterischen Steuerung und umgeht viele der unerwünschten Auswirkungen auf die Reaktivität. Hier diskutieren wir Beispiele zur asymmetrischen Katalyse, in denen eine einzige aliphatische C-F-Bindung das Gleichgewicht zwischen mehreren Konformeren zugunsten einer einzigen Spezies verschiebt und dadurch die Enantioinduktion vereinfacht. Wir versuchen keineswegs, eine vollständige Übersicht zu geben,<sup>[11]</sup> sondern wir stellen ausgewählte Beispiele vor, in denen das Design und die Verbesserung von Katalysatoren direkt auf geringen Änderungen in der Ladungsverteilung (Elektrostatik) oder der räumlichen Orientierung besetzter oder unbesetzter Molekülorbitale (Stereo-elektronik) durch die Einführung einer C-F-Bindung beruhen.



**Schema 1.** Von sekundären Aminen abgeleitete Organokatalysatoren.



**Abbildung 1.** Ausgewählte stereoelektronische und elektrostatische Effekte von Fluor.



Im August 2008 wurde er zum Assistenzprofessor für organische Synthesechemie an der ETH Zürich berufen.



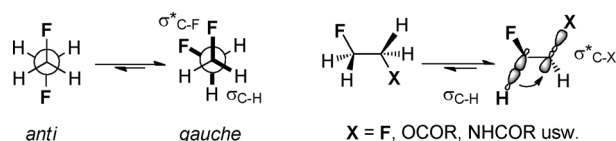
Christof Sparr stammt aus Appenzell (Schweiz). Nach einer Ausbildung bei F. Hoffmann-La Roche AG (Basel) und einem Praktikum an der Zürcher Hochschule Winterthur wechselte er 2005 zum Studium der Chemie an die ETH Zürich, wo er einen Master-Abschluss erlangte. Im August 2008 trat er der Gruppe von Ryan Gilmour bei, in der er auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse arbeitet. Im September 2008 wurde ihm ein Roche Research Foundation Fellowship verliehen, und im Juni 2009 erhielt er ein Novartis-Doktorandenstipendium.



Lucie Zimmer erhielt ihren Master-Abschluss in Chemie von der Ecole Nationale Supérieure de Montpellier (Frankreich). Anschließend promovierte sie an der Université de Montréal (Kanada) unter der Anleitung von Prof. A. B. Charette über enantio- und diastereoselektive Synthesen von 1,2,3-substituierten Cyclopropanen unter Verwendung von gem-Dizinkcarbenoiden. Forschungsaufenthalte führten sie unter anderem an das CNRS Straßburg (Frankreich) und das Ian Wark Institute in Adelaide (Australien). Im Jahr 2010 wechselte sie nach Zürich, wo sie der Gruppe von Ryan Gilmour beitrug und ein ETH-Stipendium erhielt.

### 1.1. Überblick zu stereoelektronischen und elektrostatischen Effekten von Fluor

Der Begriff „stereoelektronischer Effekt“ bezieht sich auf die relative räumliche Ausrichtung und die Überlappung von Orbitalen, aus der sich insgesamt eine Stabilisierung ergibt.<sup>[4,12]</sup> Die hohe Elektronegativität von Fluor und daraus folgend die Hybridisierung und Polarisierung der C<sup>δ+</sup>-F<sup>δ-</sup>-Bindung haben eine Fülle an stereoelektronischen und elektrostatischen Effekten zur Folge.<sup>[13]</sup> Das beste Beispiel hierfür ist der gauche-Effekt von Fluor (Schema 2).<sup>[14]</sup>

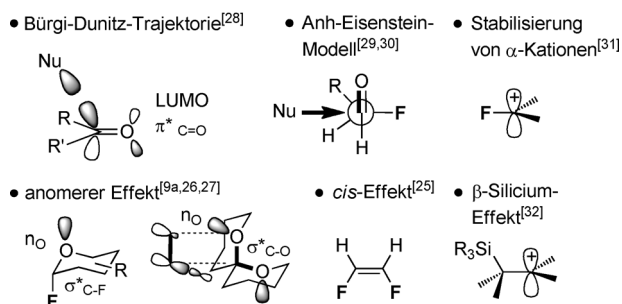


**Schema 2.** Der gauche-Effekt von Fluor.<sup>[14]</sup>

Auf den ersten Blick mag es unlogisch erscheinen, dass in 1,2-Difluorethan die *gauche*- gegenüber der *anti*-Konformation um etwa  $1 \text{ kcal mol}^{-1}$  bevorzugt wird.<sup>[15]</sup> In der Tat sind die *gauche*-Konformere der entsprechenden Dichlor- und Dibromsysteme destabilisiert, was wahrscheinlich auf eine elektronische Abstoßung zurückzuführen ist, aufgrund derer die *anti*-Anordnung bevorzugt wird.<sup>[16]</sup> Eine der überzeugendsten Erklärungen für diese Beobachtung stützt sich auf die hyperkonjugative Abgabe von Elektronen aus dem  $\sigma$ -Orbital einer vicinalen C-H-Bindung in das parallele, niedrig liegende antibindende Orbital der C-F-Bindung ( $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$ ).<sup>[17]</sup> Für eine maximale Überlappung werden in der *gauche*-Konformation die günstigsten  $\sigma$ -Donorbindungen (z.B. C-H) in *anti*-Stellung zu den günstigsten  $\sigma$ -Akzeptorbindungen (z.B. C-F) angeordnet, wodurch sämtliche elektronischen Abstoßungen überkompensiert werden. Daraus folgt, dass die Substitution eines Fluoratoms durch eine elektronenziehende Gruppe X die gleiche konformative Bevorzugung zur Folge hat ( $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma_{\text{C-X}}^*$ ). Passende Beispiele hierfür sind der *gauche*-Effekt von Fluoramiden ( $\text{X} = \text{NHCOR}$ ) und Fluorestern ( $\text{X} = \text{OCOR}$ ; Schema 2).<sup>[18]</sup> Von den zahlreichen bisher beschriebenen *gauche*-Effekten schließen die bedeutsamsten eine elektrostatische Komponente ein, gemäß der sich das Fluoratom proximal zu einem elektropositiven Zentrum befindet, sodass stabilisierende Ladung-Dipol-Wechselwirkungen möglich sind.<sup>[19]</sup> Mit einer Reihe von eindrucksvollen Experimenten konnten O'Hagan und Tozer zeigen, dass sowohl 2-Fluorethylamin als auch 2-Fluorethanol nach der Protonierung eine *gauche*-Konformation bevorzugen.<sup>[20]</sup> Wichtig für spätere Abschnitte dieses Kurzaufsatzes ist das Ergebnis, dass das *gauche*-Konformer von protoniertem 2-Fluorethylamin um  $5.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  stabiler ist als das *anti*-Konformer. Die Stabilisierungsenergie (*gauche/anti*) beträgt nur etwa  $1 \text{ kcal mol}^{-1}$  in der nichtprotonierten Form (Abbildung 1). Dieser Trend gilt für viele verwandte acyclische  $\beta$ -Fluoramin-Derivate einschließlich  $\beta$ -Fluor-*N*-ethylpyridinium-Kationen ( $\Delta E_{(\text{gauche/anti})} \approx 4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).<sup>[21]</sup>

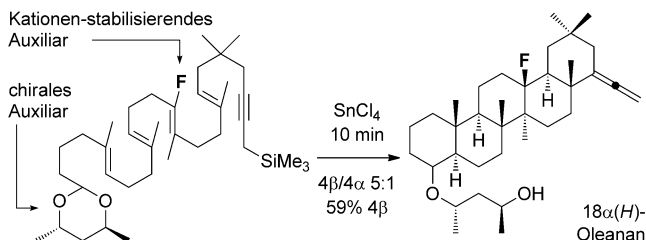
Zusätzlich zu den zuvor erwähnten Untersuchungen an acyclischen  $\beta$ -Fluoramin-Derivaten wurden mehrere cyclische Varianten beschrieben, einschließlich 3-Fluorazetidinium-Kationen und 3-Fluor-1,5-diazacyclooctan-Systemen, in denen die Konformation durch stabilisierende elektrostatische „Through-space“-Wechselwirkungen bestimmt wird.<sup>[22]</sup> Dies stimmt mit den Ergebnissen von Snyder, Lankin und Mitarbeitern betreffend der bevorzugten axialen Stellung in protonierten 3-Fluorpiperidinen überein.<sup>[23,24]</sup>

Ferner sind die hohe Elektronegativität von Fluor, die geringe Polarisierbarkeit und das niedrig liegende  $\sigma_{\text{C-F}}^*$ -Orbital die Ursache für 1) die Abschwächung des verwandten *cis*-Effekts<sup>[25]</sup> und des anomeren Effekts,<sup>[9a,26,27]</sup> 2) die Modulation des Winkels, in dem das HOMO des angreifenden Nucleophils mit dem LUMO ( $\pi_{\text{C=O}}^*$ ) des Carbonylsystems (Bürgi-Dunitz-Trajektorie)<sup>[28]</sup> im Laufe der nucleophilen Addition an  $\alpha$ -Fluorcarbonyl-Verbindungen wechselwirkt (Anh-Eisenstein-1,2-Induktionsmodell),<sup>[29,30]</sup> und 3) eine Stabilisierung von  $\alpha$ -Kationen,<sup>[31]</sup> die komplementär zu dem  $\beta$ -Silicium-Effekt ist (Schema 3).<sup>[32]</sup> Interessanterweise handelt es sich bei der zuletzt genannten Eigenschaft um diejenige, die am häufigsten zur Entwicklung stereoselektiver



**Schema 3.** Ausgewählte Fluoreffekte. LUMO: niedrigstes unbesetztes Molekülorbital.

Reaktionen genutzt wurde.<sup>[33]</sup> Die bahnbrechenden Arbeiten von Johnson et al. zu biomimetischen Polyencyclisierungen verdeutlichen die Fähigkeit von Fluor, diese Transformationen nicht nur voranzutreiben, sondern sie in seiner Rolle als kationenstabilisierendes Auxiliar auch zu steuern.<sup>[34]</sup> Ein klassisches Beispiel hierfür ist die fluorgestützte Pentacyclisierung des (*S,S*)-Acetals zu  $18\alpha(H)$ -Oleanan, die mit 59 % Ausbeute (4 $\beta$ ; 86.5 % *de*) innerhalb von nur 10 min ablief (Schema 4).<sup>[35,36]</sup> Dieses Ergebnis steht in deutlichem Kontrast zu analogen Reaktionen ohne Fluoratom oder andere kationenstabilisierende Auxiliare. Während die Fähigkeit von Fluor zur Stabilisierung von  $\alpha$ -Kationen mittlerweile weitgehend verstanden wird, konnten die anderen (stereochemischen) Eigenschaften dieser funktionellen Gruppe noch nicht besser genutzt werden. Unseres Wissens wurde erst in den späten 1990er Jahren eine aliphatische C-F-Bindung in ein Katalysatorgerüst eingebaut (siehe Abschnitt 2.1.1).



**Schema 4.** Durch einen Fluorsubstituenten unterstützte asymmetrische Pentacyclisierung.<sup>[35]</sup>

## 2. Präorganisation in der asymmetrischen Katalyse mithilfe der C-F-Bindung: $\beta$ -Fluoramin-Derivate

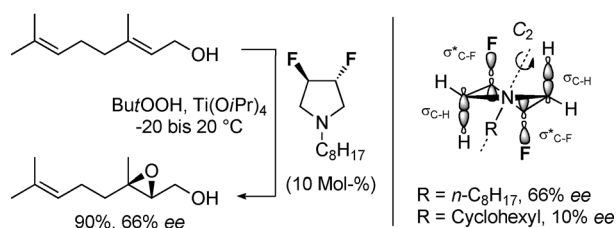
### 2.1. Einstellung der Konformation von cyclischen Systemen mithilfe der C-F-Bindung

Historisch beruhten Strategien zur Stereokontrolle oft auf intermediären cyclischen Spezies, die in hohem Maße vorhersagbare Reaktionsergebnisse gewährleisten können.<sup>[37]</sup> Ein schönes Beispiel hierfür ist die Synthese von Erythronolid A durch Woodward und Mitarbeiter, in der ein *cis*-verknüpftes Dithiadecalin die Konformation festlegt und eine hochdiastereoselektive Synthese der Seco-Säure ermöglicht.<sup>[38]</sup> In Übereinstimmung mit diesen frühen Induktionsstrategien stammen auch die ersten eindeutigen Hinweise für

die Bevorzugung einer Katalysatorkonformation durch einen Fluorsubstituenten aus cyclischen Systemen, namentlich Pyrrolidinderivaten. Um die Rolle des Fluoratoms zu verstehen, müssen wir uns zunächst mit der Pseudorotation von fünfgliedrigen Ringen auseinandersetzen sowie mit den Auswirkungen einer fluktuierenden Konformation auf die produktive enantioselektive Katalyse; hierfür ist Cyclopentan ein passendes Beispiel.<sup>[39]</sup> Die Konkurrenz zwischen Torsionskräften, die auf die Einfachbindungen wirken, und Kräften, die für die Erhaltung der optimalen Tetraedergeometrie der  $sp^3$ -Zentren verantwortlich sind, führt zu einer Konformationsisomerisierung mit niedrigen Umwandlungsbarrieren. Die Energiedifferenzen zwischen den Konformeren sind klein, sodass die Beeinflussung des Konformationsgleichgewichts von zentraler Bedeutung für das Katalysatordesign ist. Fünfgliedrige Heterocyclen wie Pyrrolidin können einfach in enantiomerenangereicherter Form aus Prolin hergestellt werden und sind daher als privilegierte Gerüste für Organokatalysatoren zu betrachten. Ebenso wie Cyclopentan hat Pyrrolidin eine relativ niedrige Pseudorotationsbarriere von etwa  $1.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ,<sup>[40]</sup> und demzufolge muss es strukturell so modifiziert werden, dass die Konformationsisomerisierung angehalten wird. Eine effektive Strategie hierfür beruht auf sterisch anspruchsvollen Systemen wie den Diarylprolinolen (Schema 1). Später werden wir modifizierte 3- und 4-F-Pyrrolidin-Katalysatoren diskutieren, in denen der subtile Austausch einer C-H-Bindung in der strategisch wichtigen vicinalen Stellung zu dem Stickstoffatom gegen eine C-F-Bindung einen signifikanten Effekt auf die Katalysatorleistung hat.

#### 2.1.1. Marsons $C_2$ -symmetrisches fluoriertes Pyrrolidin zur Epoxidierung

Die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung von Allylkoholen repräsentiert noch immer die am weitesten verbreitete Standardmethode zur Synthese optisch aktiver Epoxide, was im Wesentlichen auf die einfache Durchführung und die enzymähnliche Leistungsfähigkeit zurückzuführen ist.<sup>[41]</sup> Deshalb überrascht es nicht, dass zahlreiche Varianten dieser Transformation entwickelt wurden. Ein wichtiger Beitrag, insbesondere im Hinblick auf diesen Kurzaufsatz, ist die Verwendung enantiomerenreiner  $C_2$ -symmetrischer vicinaler Difluoride in Kombination mit  $[\text{Ti}(\text{OiPr})_4]$  durch Marson und Melling (Schema 5).<sup>[42]</sup> Während der Stickstoffsubstituent eindeutig die Enantioselektivität der Epoxidierung beeinflusst (66 % ee für  $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$  und 10 % ee für Cyclohexyl), wird die einzige stereochemische Information von dem konfigu-



**Schema 5.** Marsons  $C_2$ -symmetrischer Difluorpyrrolidinkatalysator.<sup>[42]</sup>

rativ festgelegten vicinalen Difluormotiv ( $\beta$ -Fluoramin) durch dessen Einfluss auf die Konformation des Pyrrolidinderivats weitergegeben. In acyclischen, vicinal mehrfach fluorierten Systemen wie 1,2-Difluorethan<sup>[43]</sup> wird eine *gauche*-Anordnung bevorzugt, doch diese Konformation ist in 3,4-Pyrrolidinen schwer zu erreichen. Dennoch sind stabilisierende hyperkonjugative Wechselwirkungen ( $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$ ) möglich, wenn das Fluoratom in einer quasi-axialen Stellung vorliegt und somit die Ringverdrillung der  $C_2$ -symmetrischen Spezies verstärkt;<sup>[44]</sup> dies entspricht einem ( $\text{F} \cdots \text{N}$ )-*gauche*-Effekt. Wenngleich bisher kein endgültiger Beleg für die genaue Rolle der Fluoratome erbracht werden konnte, ist dies ein eindrucksvolles Beispiel für eine Enantioinduktion, die ausschließlich auf der Übertragung der chiralen Information von konfiguratativ festgelegten fluorierten Zentren durch den Pyrrolidinderivat beruht.

Während dieses  $C_2$ -symmetrische difluorierte Pyrrolidin klassischen Designprinzipien der asymmetrischen Induktion entspricht,<sup>[44]</sup> wurden vor kurzem viele weitere  $C_1$ -symmetrische Fluorpyrrolidin-Katalysatoren mit  $\beta$ -Fluoramino-Funktion für die asymmetrische Organokatalyse beschrieben. Im folgenden Abschnitt werden die Entwicklung und die Anwendungen einiger dieser  $C_1$ -symmetrischen Katalysatoren<sup>[45,46]</sup> diskutiert.

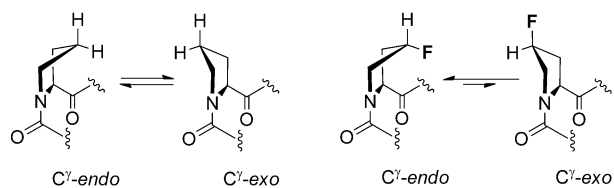
#### 2.1.2. Das Konformationsverhalten von 4-Fluorprolin

4-Fluorprolin hat sich zu einem besonders wertvollen Baustein im molekularen Design entwickelt. Die frühen NMR-Untersuchungen von Gerig und McLeod an protoniertem *cis*- und *trans*-4-Fluorprolin in Lösung belegen die überwiegende Existenz eines Konformers, in dem das F-Atom der C-F-Bindung eine quasi-axiale Stellung einnimmt und somit in *gauche*-Anordnung zur C-N-Bindung vorliegt.<sup>[47]</sup> Dieses Motiv wird auch in 4-Fluorprolin-Derivaten mit einem elektronenarmen Stickstoffzentrum gefunden, zum Beispiel in Peptiden. Dies wird anhand der Festkörperstruktur von *tert*-Butoxycarbonyl-4(*S*)-fluorprolin verdeutlicht.<sup>[48]</sup> Eines der spektakulärsten Beispiele für die Strukturkontrolle durch Fluorsubstituenten ist der Einbau von 4-Fluorprolin in Kollagenstränge durch Raines und Mitarbeiter, was zu Hyperstabilität führt.<sup>[18c,f,49]</sup> Bei dem aus der maximalen  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ -Überlappung resultierenden Fluoramid-*gauche*-Effekt handelt es sich um das erste Beispiel für einen stereoelektronischen Effekt, der die Stabilität von Proteinkonformationen moduliert (Schema 6, oben) – ein überzeugendes Argument dafür, Fluoreffekte in den Designprozess einzubeziehen.<sup>[49,50]</sup>

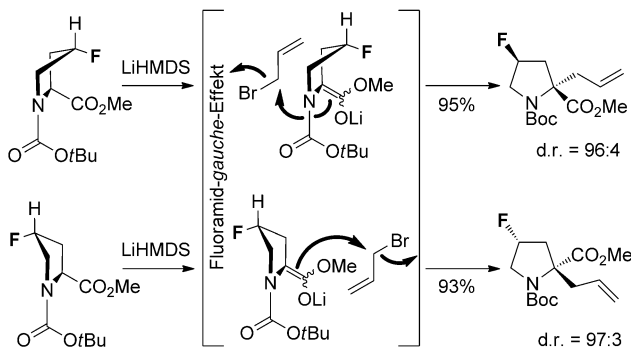
Ein weiteres Beispiel für die Konformationskontrolle in cyclischen Systemen durch Fluorsubstituenten ist die hochdiastereoselektive Alkylierung von 4-Fluorprolinmethylestern, die von Filosa et al. beschrieben wurde (Schema 6, unten).<sup>[51]</sup> Während die Autoren sich zur Erklärung der hohen *anti*-Selektivität auf die Bildung eines cyclischen Übergangszustands berufen, in dem Fluor chelatisierend an Lithium bindet,<sup>[52]</sup> geht ein alternativer Erklärungsansatz davon aus, dass die Konformation des Rings durch einen Fluoramid-*gauche*-Effekt gesteuert wird.<sup>[18]</sup> Infolgedessen erfolgt die Alkylierung von der sterisch weniger gehinderten konvexen Seite. Anzumerken ist, dass die Stereoselektivität analoger



Kollagen und fluoriertes Kollagen:



diastereoselektive Alkylierung von 4-Fluorprolinmethylestern:

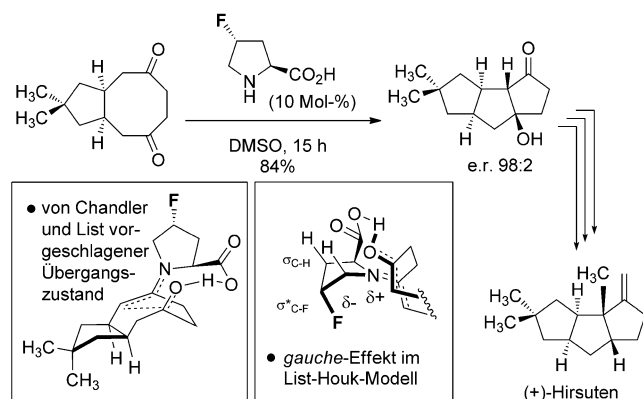


**Schema 6.** Beispiele für die Begünstigung einer Ringkonformation von Prolinderivaten durch Fluorsubstituenten. Oben: Das von Raines und Mitarbeitern entwickelte fluoridierte Kollagengerüst.<sup>[49]</sup> Unten: Die hochdiastereoselektive Alkylierung von 4-Fluorprolinmethylestern.<sup>[51]</sup> LiHMDS = Lithiumbis(trimethylsilyl)amid.

Reaktionen mit substituierten 4-Hydroxyderivaten von der Substitution des Stickstoffatoms und vom Alkylierungsreagens abhängt.<sup>[53]</sup>

### 2.1.3. Katalytische asymmetrische transannulare Aldolisierungen

Nur wenige Jahre später verwendeten Chandler und List *trans*-4-Fluorprolin in organokatalytischen transannularen Aldolisierungen von 1,4-Cyclooctadionen unter milden Bedingungen. Tatsächlich erwies sich diese Transformation als so leistungsfähig, dass sie den Schlüsselschritt der kürzesten bisher beschriebenen Synthese von (+)-Hirsuten bildete (Schema 7).<sup>[54]</sup> Die beeindruckende relative und absolute Stereoselektivität (98:2 e.r.) wird durch ein Übergangszu-



**Schema 7.** Transannulare Aldolisierung von Chandler und List.<sup>[54]</sup>

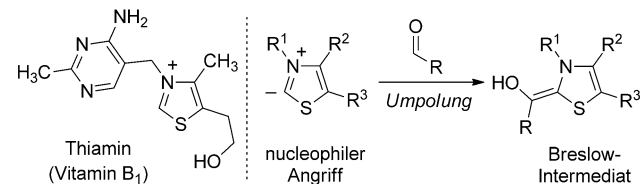
standsmodell verständlich, das auf einem Netzwerk aus Wasserstoffbrücken beruht und mit früheren theoretischen Untersuchungen zu prolincatalysierten Aldolisierungen von Houk, List und Mitarbeitern übereinstimmt.<sup>[55]</sup>

Eine interessante aus dieser Untersuchung hervorgehende Beobachtung ist die mit geringerer Ausbeute verlaufende und weniger selektive Aldolisierung von 1,5-Cyclononadion bei Verwendung von *cis*-4-F-Pro (50 % Umsatz, e.r. 79:21) anstelle *trans*-4-F-Pro (75 % Umsatz, e.r. 90:10). In diesem Fall ergibt sich die optimale Präorganisation des Übergangszustands, und folglich auch die hohe asymmetrische Induktion, wahrscheinlich aus der Konformation des intermediären  $\beta$ -Fluoriminiumions/-enamins (Schema 7, unten, Mitte). Wegen der Dichotomie des Iminium-/Enamin-Intermediats können zwar stereoelektronische Effekte ( $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-F}$ ) beteiligt sein, die im Laufe des Prozesses auf das Stickstoffatom übergehende positive Ladung fügt dem *gauche*-Effekt der Fluoriminiumionen ( $N^+ \cdots F^{\delta-}$ ) aber wahrscheinlich eine elektrostatische Komponente hinzu<sup>[18g]</sup> und verfestigt somit den fünfgliedrigen Ring und schwächt möglicherweise das erforderliche Wasserstoffbrücken-Netzwerk. Der Aufbau dieses Netzwerks wäre unter Verwendung von *cis*-4-F-Prolin und verwandten 4-O-Derivaten vermutlich eine Herausforderung: Dieses Ergebnis ergänzt vorliegende Literaturbeispiele zum steuernden Einfluss von Fluorsubstituenten in diastereoselektiven Alkylierungen von 4-Fluorprolinen.<sup>[51,53]</sup> Der Einfluss des 4-Fluorsubstituenten auf die Enantioselektivität fügt der gegenwärtigen Diskussion über den Mechanismus prolincatalysierter Aldolreaktionen einen weiteren Grad an Komplexität zu.<sup>[56]</sup>

### 2.1.4. N-heterocyclische Carbene: Organokatalysatoren par excellence

N-heterocyclische Carbene (NHCs) sind als Liganden in einer Vielzahl an hochaktiven Metathesekatalysatoren bekannt. Ihre Effektivität hängt dort von verschiedenen stereoelektronischen Nuancen ab, zum Beispiel von ihrer Fähigkeit, als  $\sigma$ -Donor- und als  $\pi$ -Akzeptor zu wirken.<sup>[57]</sup> Allerdings müssen NHCs nicht an ein Metallzentrum gebunden sein, sondern sie dienen auch als elegante nucleophile Organokatalysatoren<sup>[58]</sup> für zahlreiche enantioselektive Transformationen, in denen ihre strukturelle Ähnlichkeit und vergleichbare Reaktivität zu dem Coenzym Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>, Schema 8) genutzt werden.<sup>[59]</sup>

Frühe Arbeiten zur Struktur und Reaktivität natürlicher Thiazoliumsalze von Breslow<sup>[59]</sup> und Ukai et al.<sup>[60]</sup> nebst den neueren Fortschritten von Enders und Mitarbeitern<sup>[58a,c,61]</sup> gestalteten zweifellos das Gebiet der nucleophilen Carbene in

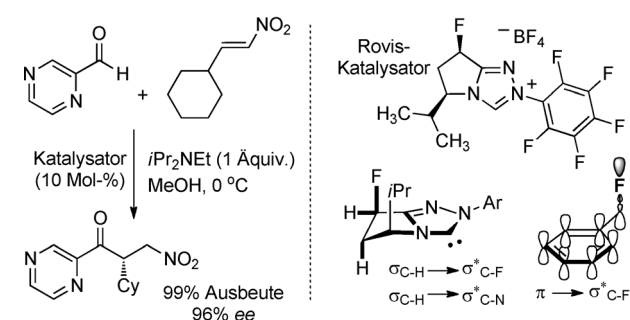


**Schema 8.** Das Coenzym Thiamin und das Breslow-Intermediat.

der asymmetrischen Katalyse. Bereits in den 1950er Jahren beschrieb Breslow<sup>[59]</sup> eine Benzoinkondensation, die durch Thiazoliumsalze katalysiert wurde, und formulierte einen Reaktionsmechanismus, der heute noch gebräuchlich ist. Das entscheidende Element ist dabei ein intermediäres Acylanion-Äquivalent (Breslow-Intermediat, Schema 8), das die später von Seebach formalisierte „Umpolung“ vorwegnimmt.<sup>[62]</sup>

### 2.1.5. Fluorwechselwirkungen beim Design von NHCs: Der Rovis-Stetter-Katalysator

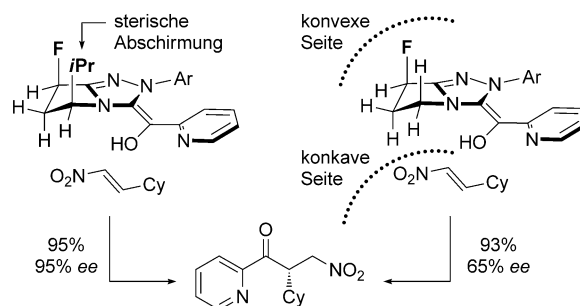
Die vor kurzem von Rovis und Mitarbeitern beschriebene intermolekulare Stetter-Reaktion ist ein eindrucksvolles Beispiel für eine NHC-Katalyse, die auf einem einzigen konfigurativen festgelegten fluorierten Zentrum beruht. Das fluorierte Stereozentrum befindet sich an einem Ring, der an einen Triazoliumring anelliert ist (Schema 9).<sup>[63,64]</sup>



Schema 9. Der Rovis-Stetter-Katalysator.<sup>[63]</sup> Cy = Cyclohexyl.

Funktionalisierte bicyclische Triazoliumsalze sind wirksame Katalysatoren für die Stetter-Reaktion von heterocyclischen Aldehyden mit Nitroolefinen. In diesem Beispiel hatte die steigende sterische Befrachtung in der Nähe des reaktiven Zentrums allerdings einen nachteiligen Effekt auf die Leistung, wobei ein optimales Verhältnis von Abschirmung und Umsatz mit Isopropylderivaten beobachtet wurde. Eine weitere Verbesserung des Katalysators gelang auf elektronischem Wege: Durch die Fluorierung des Rückgrats konnten bemerkenswerte Ergebnisse erzielt werden. Die fluorierten Katalysatoren erwiesen sich als hocheffizient und ergaben die gewünschten Produkte mit hervorragenden Ausbeuten und über 90% ee. Verblüffenderweise belegte eine Röntgenstrukturanalyse der NHC-Vorstufe die unerwartete quasi-axiale Orientierung des Isopropyl- und des Fluorsubstituenten. Dieses Resultat begründen die Autoren mit stereoelektronischen Effekten ( $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$  und  $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma_{\text{C-N}}^*$ ), die durch eine Fülle an Literaturdaten zu den Vorzugskonformationen von  $\beta$ -Fluoramin-Derivaten gestützt werden (siehe Abschnitt 1.1 und Lit. [14–24]). In einer tiefgehenden Diskussion warnen die Autoren vor einer Überbewertung der Festkörperstrukturen des Präkatalysators und diskutieren die Möglichkeit einer  $\pi \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$ -Hyperkonjugation (Schema 9, unten),<sup>[65]</sup> wenngleich letztere als hauptsächliche Wechselwirkung weitgehend ausgeschlossen wird. Dies ist ein besonders aufschlussreiches Beispiel, da das Entfernen der

Isopropylgruppe eine relativ geringe Änderung der Seitendifferenzierung zur Folge hat. Das Fluoratom erhöht wahrscheinlich die Verdrillung des anellierten Fünfrings und schafft somit ein weniger bewegliches Kernstück, das unabhängig vom sterischen Einfluss des Isopropylsubstituenten und des Fluoratoms eine asymmetrische Induktion durch die  $C^{\gamma}$ -*exo*-Ringkonformation gewährleistet (Schema 10; siehe auch Schema 6 oben). Bemerkenswerterweise ändert sich die Richtung der Enantioinduktion nach dem Entfernen der Isopropylgruppe nicht. Man könnte erwarten, dass sich das Nitroolefin dem Breslow-Intermediat von der weniger gehinderten „konvexen“ Seite nähern würde und nicht, wie beobachtet, von der konkaven Seite. Verblüffenderweise handelt es sich bei allen in dieser Untersuchung beschriebenen Substraten um aromatische Aldehyde mit Heteroatomsubstituenten. Dieses bemerkenswerte Beispiel für eine asymmetrische Katalyse, in der eine konfigurativen festgelegte C-F-Bindung die einzige Quelle stereochemischer Information ist, spiegelt sehr gut die Grundaussage dieses Kurzaufsatzes wider.



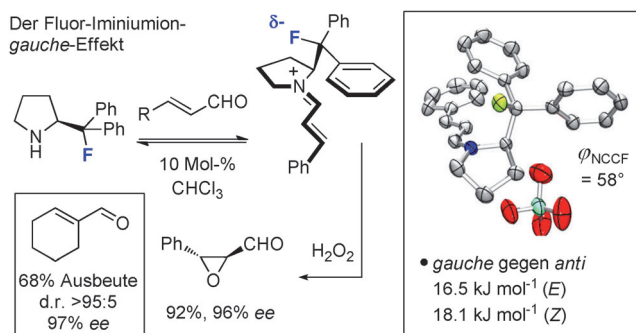
Schema 10. Die durch Rovis untersuchte Stetter-Reaktion.<sup>[63]</sup>

Insgesamt liefern die eindrucksvollen Beispiele von Marson, List, Rovis und Mitarbeitern zur Stereokontrolle in cyclischen Systemen, die durch konfigurativen festgelegte C-F-Bindungen in einem  $\beta$ -Fluoramin-Gerüst erreicht wird, ein überzeugendes Argument dafür, die strategische Positionierung von C-F-Bindungen in das Design von Katalysatoren einzubeziehen. Im folgenden Abschnitt wird die Konformationskontrolle in acyclischen Systemen mithilfe einer C-F-Bindung diskutiert – ein Gebiet, dem bis heute noch weniger Aufmerksamkeit gewidmet wurde.

## 2.2. Einstellung der Konformation von acyclischen Systemen mithilfe der C-F-Bindung: Rotation um eine exocyclische Bindung

### 2.2.1. Ein dynamischer gauche-Effekt von Fluoriminiumionen

Zu Beginn des Jahres 2009 beschrieb unsere Arbeitsgruppe einen neuen fluorierten Organokatalysator zur enantioselektiven Epoxidierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden.<sup>[18a]</sup> Das wichtigste Ziel des Katalysatordesigns war es, ein konformativ dynamisches Ensemble zu erschaffen, das durch die Bindung eines Substrats aktiviert wird, ähnlich dem

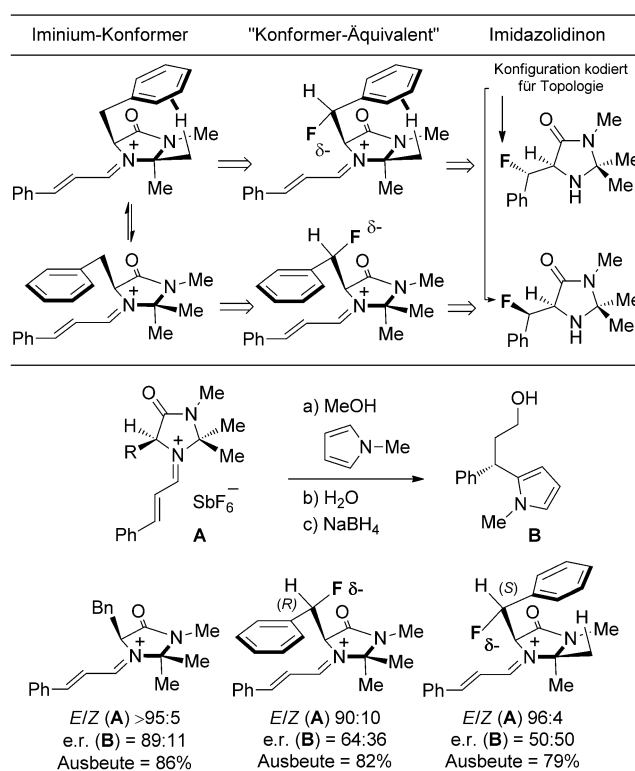


**Schema 11.** Ein fluorierter Organokatalysator zur stereoselektiven Epoxidierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden.<sup>[18g]</sup>

„Induced-Fit“-Mechanismus bei enzymatischen Prozessen (Schema 11). Wir gingen von einem sekundären  $\beta$ -Fluoramin aus, das durch Kondensation mit einem Aldehyd eine geladene Iminiumspezies bildet, in der das Fluoratom durch einen dynamischen elektrostatischen *gauche*-Effekt in *syn-clinal-endo*-Stellung oberhalb des Pyrrolidinringsystem angeordnet wird ( $\phi_{\text{NCCF}} = 58^\circ$  im Festkörper), sodass stabilisierende „Through-space“-Wechselwirkungen eine deutliche Energiedifferenz zwischen den Konformeren bei der Rotation um die zentrale C-C-Bindung ergeben würden. Die Folge dieser Ladung-Dipol-Wechselwirkung ist die sterische Abschirmung einer Seite des  $\pi$ -Systems (durch Ph), wodurch ein Nucleophil auf die entgegengesetzte *Si*-Seite geleitet wird. Dieser Ansatz zur Verstärkung der asymmetrischen Induktion wurde sowohl experimentell als auch rechnerisch verifiziert und stellt eine leistungsfähige Methode zum Chiralitätstransfer von dem sekundären Amin auf das reaktive Zentrum des Iminiums dar. Das Potenzial dieses Konzepts für Synthesen wurde anhand der leicht ausführbaren stereoselektiven Epoxidierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden<sup>[66]</sup> unter Verwendung von (*S*)-2-(Fluordiphenylmethyl)pyrrolidin veranschaulicht.<sup>[67]</sup> Die erzielten Enantioinduktionen lagen höher als mit dem entsprechenden nichtfluorierten Katalysator (96% *ee* bzw. 85% *ee* für *trans*-Zimtaldehyd) und bestätigten somit diese Strategie zur Präorganisation der transienten Intermediate, die für den durch sekundäre Amine katalysierten Prozess von zentraler Bedeutung sind.<sup>[68]</sup>

#### 2.2.2. Konformeräquivalente in mechanistischen Untersuchungen: der *gauche*-Effekt von Fluoriminiumionen

Stabilisierende hyperkonjugative ( $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$ ) und/oder elektrostatische ( $\text{N}^+ \cdots \text{F}^-$ ) Wechselwirkungen machen die C-F-Bindung zu einer hervorragenden dirigierenden Gruppe für die Molekültopologie. Nachdem diese kleine inerte Gruppe genutzt werden konnte, um die Topologie von Iminiumionen gezielt vorzugeben, wurde sie nun auch in konformative Sonden integriert, mit deren Hilfe die maßgeblichen Wechselwirkungen für den Chiralitätstransfer in Iminiumion-vermittelten Reaktionen untersucht wurden. Die leistungsfähigen MacMillan-Imidazolidinone haben das Gebiet der Carbonylreaktivität stark beeinflusst,<sup>[69]</sup> doch die genaue Art und Weise der Enantioinduktion durch die dirigierende Phenylgruppe muss noch aufgeklärt werden.<sup>[70]</sup> Aufbauend auf un-



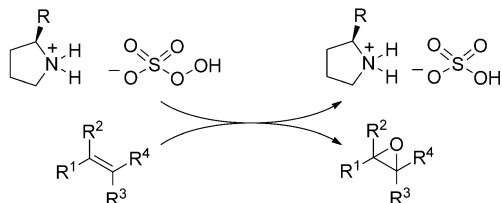
**Schema 12.** Erzeugung von Konformeräquivalenten mithilfe der C-F-Bindung.<sup>[71]</sup>

seren früheren Untersuchungen zum *gauche*-Effekt von Fluoriminiumionen erschien es sinnvoll, ein Fluoratom in der Benzylposition des MacMillan-Imidazolidinons einzuführen, um den Einfluss der beiden vermuteten Konformere zu untersuchen und somit die Ursache der hervorragenden Stereokontrolle aufzuklären. Weil die Konfiguration des fluorierten benzylichen Stereozentrums jeweils für eine bestimmte Topologie kodiert, wirken die beiden Diastereomere als „Konformeräquivalente“ (Schema 12).<sup>[71]</sup> Spektroskopische Untersuchungen der diastereomeren fluorierten Iminiumsalze zeigten unterschiedliche *E/Z*-Selektivitäten: Das *E/Z*-Verhältnis des Ph-*exo*-Konformeräquivalents war deutlich niedriger als das des Ph-*endo*-Konformeräquivalents. Außerdem wurden bei einer Behandlung der Iminiumsalze mit *N*-Methylpyrrol unterschiedliche Enantioselektivitäten beobachtet. Diese Beobachtung stützt die Vermutung, dass im Ph-*endo*-Konformer durch die Minimierung der Allylspannung eine hohe geometrische Kontrolle gesichert wird, wohingegen das Ph-*exo*-Konformer in dieser Reaktion durch eine Abschirmung des  $\pi$ -Systems eine hohe Enantioinduktion gewährleistet.

#### 2.2.3. Die asymmetrische Epoxidierung von Stilbenen durch 2-(Fluordiphenylmethyl)pyrrolidin

Im Jahr 2003 beschrieben Aggarwal und Mitarbeiter eine elegante mechanistische Untersuchung über aminkatalysierte Alkenepoxidierungen mit Oxon.<sup>[72,73]</sup> Die Epoxidierung von 1-Phenylcyclohexen verläuft mit 46% *ee* in Gegenwart von

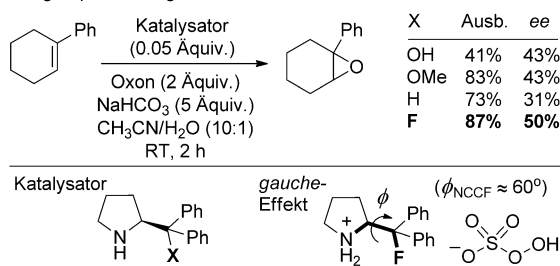
nur 10 Mol-% an (*S*)-2-(Diphenylmethyl)pyrrolidin. Das chirale Amin wirkt als Phasentransferkatalysator und aktiviert zusätzlich das Oxon durch die Bildung von Wasserstoffbrücken für einen elektrophilen Angriff. Darüber hinaus impliziert diese Untersuchung das Vorliegen eines intermediären geladenen Pyrrolidiniumperoxymonosulfats als aktive oxidierende Spezies (Schema 13).



**Schema 13.** Aminkatalysierte Oxidation von Alkenen.<sup>[72]</sup>

Im Jahr 2005 zeigten Yang und Mitarbeiter, dass die Einführung eines Fluorsubstituenten in vicinaler Stellung zu dem Pyrrolidinstickstoffatom die Enantioselectivität der Epoxidierung von 1-Phenylcyclohexen von 31 auf 50 % *ee* erhöht (Schema 14).<sup>[74]</sup> Ferner konnten durch die Funktionalisierung der 4-Position des aromatischen Rings bis zu 61 % *ee* (4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) erzielt werden. Die Substitution des benzylichen Wasserstoffatoms durch eine OH- oder eine OMe-Gruppe verbesserte ebenfalls die Enantioselectivität, wenn auch in geringerem Ausmaß (bis zu 43 % *ee*). Der Grund für diese höhere Leistung des fluorierten Katalysators ist in dessen Konformation zu finden. Yang und Mitarbeiter berufen sich auf eine stabilisierende Ladung-Dipol-Wechselwirkung (*gauche*-Effekt) in dem Pyrrolidiniumperoxymonosulfat-Intermediat, welche die Molekültopologie maßgeblich mitbestimmt. Infolge des *gauche*-Effekts von Fluorammoniumionen<sup>[17]</sup> wird einer der aromatischen Ringe in der Nähe der reaktiven Peroxygruppe angeordnet, wodurch die Seitendiskriminierung verbessert wird.<sup>[75]</sup> Angesichts der verschiedenen Varianten der Pyrrolidiniumperoxymonosulfat-Spezies könnte eine detailliertere Diskussion allerdings nur rein spekulativ sein. Neben der Absicherung der mechanistischen Ergebnisse Aggarwals repräsentiert diese Arbeit ein eindrucksvolles Beispiel für einen Fluoreffekt, der die Katalysatorleistung verbessert.

Yangs Epoxidierung

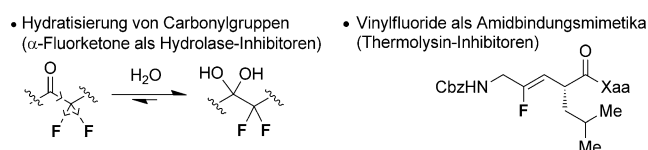


**Schema 14.** Oxidation von 1-Phenylcyclohexen durch Oxon in Gegenwart eines auf Fluorpyrrolidin basierenden chiralen Katalysators.<sup>[74]</sup>

### 3. Andere Anwendungen der C-F-Bindung in der Katalyse

An dieser Stelle erscheint es sinnvoll, weitere Eigenschaften fluorierter organischer Moleküle zu erwähnen, für die eine entscheidende Rolle bei der Beeinflussung der Katalysatorleistung nachgewiesen werden konnte. Viele dieser Effekte erinnern an die Rolle von Fluorsubstituenten bei der Entwicklung von Wirkstoffen.

Beispiele umfassen 1) die Hydratisierung von  $\alpha$ -Fluor-carbonylgruppen, wie anhand vieler Übergangszustandsinhibitoren vorgestellt wurde<sup>[76]</sup> (Abschnitt 3.1), 2) den Einsatz von Vinylfluoriden als Mimetika für die Amidbindung<sup>[77]</sup> (Abschnitt 3.2) und 3) die Modulation benachbarter Funktionalitäten (Abschnitt 3.3) durch die Einführung von Fluorsubstituenten (Schema 15).<sup>[78]</sup>

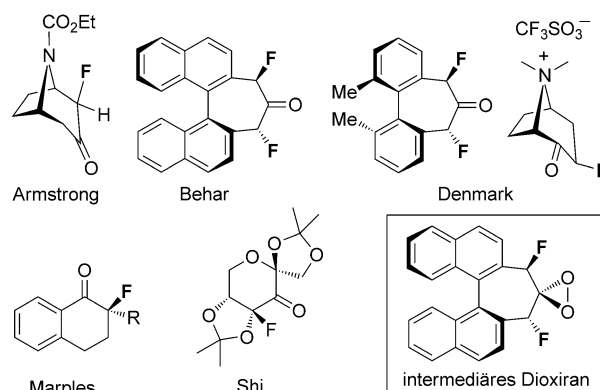


**Schema 15.** Die Aufgabe von Fluorsubstituenten beim Design von Hydrolaseinhibitoren (links) und Vinylfluorid als Amidmimetikum (rechts).<sup>[76–78]</sup> Cbz = Carbobenzyloxy.

#### 3.1. $\alpha$ -Fluorketone zur asymmetrischen Epoxidierung von Olefinen

Von Ketonen abstammende Dioxirane spielen eine herausragende Rolle bei der Entwicklung katalytischer Methoden zur enantioselectiven Epoxidierung nichtfunktionalisierter Alkene.<sup>[79]</sup> Erwähnenswert sind die aktivierenden Effekte von  $\alpha$ -Fluorketonen, die von Mello, Curci und Mitarbeitern beobachtet wurden.<sup>[80]</sup> dabei handelt es sich um ein wesentliches Designmerkmal zahlreicher Epoxidierungskatalysatoren (Schema 16).<sup>[81–87]</sup>

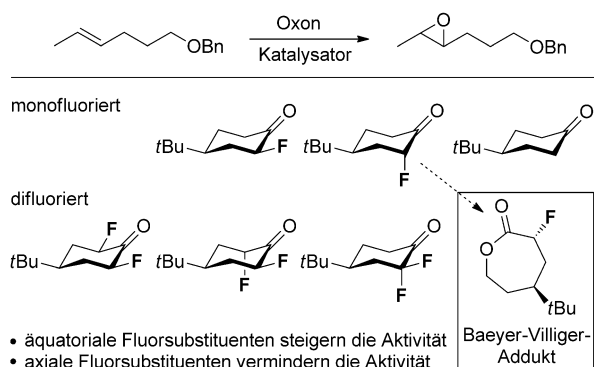
Der stark elektronenziehende Fluorsubstituent macht das Carbonylkohlenstoffatom von  $\alpha$ -Fluorketonen in hohem Maße elektrophil, und demzufolge bilden diese Spezies sehr



**Schema 16.** Beispiele für fluorierte Ketone als Katalysatoren für die asymmetrische Epoxidierung.<sup>[81–87]</sup>



einfach stabile Hydrate. Erwartungsgemäß stellen  $\alpha$ -Fluor-ketone bei gleichzeitigem Einsatz von Oxon einige der effizientesten Katalysatoren zur Epoxidierung nichtaktivierter Olefine dar. Zusätzlich zu einer Erhöhung der Elektrophilie der Carbonylgruppe, und damit einem vereinfachten Angriff eines Cooxidationsmittels, modulieren Fluorsubstituenten nachweislich die Reaktivität des Dioxiranintermediats. Dies wurde beispielhaft von Denmark et al. in einer systematischen Untersuchung zur Epoxidierung unter Verwendung konformativ festgelegter 4-*tert*-Butyl-2-fluorcyclohexanone gezeigt (Schema 17).<sup>[82b]</sup>

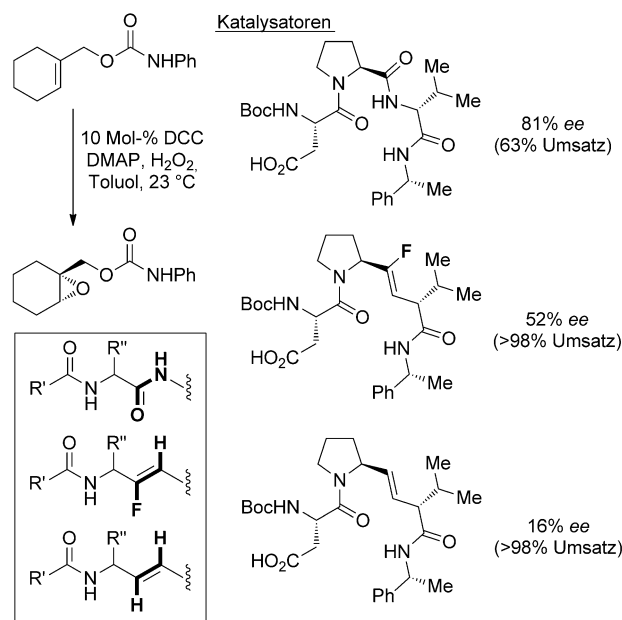


**Schema 17.** Denmarks und Matsushis Fluorcyclohexanonkatalysatoren.<sup>[82b]</sup> Bn = Benzyl.

Verblüffenderweise hatte die Ausrichtung des Fluorsubstituenten einen direkten Einfluss auf die Effizienz der Katalyse. Während äquatorial angeordnete Fluorsubstituenten die katalytische Aktivität in Bezug auf 4-*tert*-Butyl-2-fluorcyclohexanone verbesserten, schwächten axial angeordnete Substituenten diese angeblich. Ketone mit axialen Fluorsubstituenten konnten eine Baeyer-Villiger-Oxidation eingehen, wohingegen die anderen in dieser Untersuchung eingesetzten Ketone unter analogen Reaktionsbedingungen stabil waren. Die Autoren schließen daraus, dass eine effiziente Katalyse für eine vereinfachte Dioxiranbildung eine geeignete elektrophile Carbonylgruppe sowie einen einfachen Sauerstofftransfer erfordert und außerdem der Katalysator nicht durch einen konkurrierenden Baeyer-Villiger-Prozess verbraucht werden darf. Diese Untersuchung demonstriert, dass der Fluorsubstituent eine wichtige stereoelektronische Kontrolle ausübt, die von der Konfiguration abhängt. Aus einer theoretischen Analyse von Armstrong, Houk und Mitarbeitern zur Elektronik des Übergangszustands konnte gefolgert werden, dass derjenige Übergangszustand bevorzugt wird, in dem sich das Fluoratom in *anti*-Stellung zu dem Dioxiran-Sauerstoffatom befindet, das in dem Keton des Katalysators erhalten bleibt.<sup>[88]</sup> Dies erfordert eine Anordnung des Fluoratoms in *syn*-Position zu dem Alken. In diesem eindrucksvollen Beispiel wird durch die Konfiguration des Fluorsubstituenten nicht nur die Bildung des Dioxirans vereinfacht und dessen Reaktivität erhöht, sondern auch die Enantioinduktion beeinflusst.

### 3.2. Vergleich eines Epoxidierungskatalysators auf Aspartatbasis mit einem isosteren Fluoralkenalkatalysator

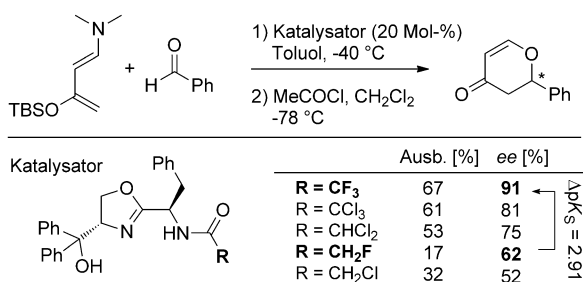
Miller und Mitarbeiter untersuchten Vinylfluoride als Bioisostere von Amidinen, um einen leistungsfähigen Katalysator für die stereoselektive Epoxidierung trisubstituierter olefinischer Carbamate zu erzeugen (Schema 18).<sup>[89]</sup> Ein direkter Vergleich der Epoxidierung unter Verwendung des Ausgangs-peptids mit Aspartatrest, des Fluorolefins und seines Alkenisosters offenbarte eine eindeutige Richtung: Der nichtfluorierte Katalysator, der bei Raumtemperatur ein 3.5:1-Konformerengemisch bildete, ergab das Epoxid mit nur 16% *ee* und blieb damit weit hinter der Leistung des Ausgangs-peptids zurück (81% *ee*). Das Fluorolefin war konformativ robuster als das Alkenisoster (10:1-Konformerengemisch bei 23°C) und lag bezüglich der Enantioselectivität zwischen den anderen beiden Systemen (52% *ee*; Schema 18). In dieser eleganten Untersuchung erforschten Miller und Mitarbeiter die Faktoren, die die Konformation und die Leistung von Epoxidierungskatalysatoren auf Aspartatbasis bestimmten, indem sie die Amideinheit des Ausgangs-peptids durch eine Fluorolefineinheit simulierten.



**Schema 18.** Fluoralkenisostere von Miller und Mitarbeitern zur mechanistischen Untersuchung einer peptidkatalysierten Epoxidierung. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; DCC = *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

### 3.3. Modulation der Acidität von Wasserstoffbrückenkatalysatoren

Die hohe Elektronegativität von Fluor führt zu ausgeprägten induktiven Effekten, die einen direkten Einfluss auf die Eigenschaften benachbarter funktioneller Gruppen haben können. Jensen und Sigman erforschten diesen Effekt beim Design eines Wasserstoffbrückenkatalysators für die asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Rawal-Dien und Benzaldehyd (Schema 19).<sup>[90]</sup> Basierend auf



**Schema 19.** Die von Jensen und Sigman beschriebene asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion des Rawal-Diens mit Benzaldehyd.<sup>[90]</sup>  
TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

der Annahme, dass ein aciderer Katalysator als überlegener Wasserstoffbrückendonator das Substrat besser aktivieren würde, wurde eine Reihe halogener Acetamidkatalysatoren untersucht. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese begünstigte der acider Trifluormethylkatalysator die Reaktion durch eine hervorragende Enantioinduktion und eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit. Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen der Leistung des Katalysators und der Acidität ermittelt werden. Dies verdeutlicht, dass Katalysatoren nach der Einführung von Fluorsubstituenten als bessere Wasserstoffbrückendonoren wirken können.

#### 4. Zusammenfassung

Die intrinsischen stereoelektronischen und elektrostatischen Effekte fluorierter organischer Moleküle wurden bislang fast ausschließlich in der bioorganischen Chemie genutzt. Die aktuelle Renaissance der Organokatalyse bietet allerdings einmalige Anwendungsmöglichkeiten für viele dieser gut beschriebenen Phänomene bei der Präorganisation wichtiger transients Intermediate. Die in diesem Kurzaufsatz hervorgehobenen Beispiele liefern überzeugende Argumente für die Einbindung von Fluoreffekten in das molekulare Design, entweder als Hauptcharakteristikum oder als Teil eines synergistischen Ansatzes.

Wir bedanken uns für die finanzielle Unterstützung durch das Alfred-Werner-Legat (Assistenzprofessur für R.G.), die Roche Research Foundation und die Novartis AG (Doktorandenstipendien für C.S.) sowie die ETH Zurich (Postdoktorandenstipendium für L.Z.). Wir danken Prof. Dr. Jack D. Dunitz und Prof. Dr. Dieter Seebach für ihre hilfreichen Anmerkungen und ihre kontinuierliche Unterstützung unseres Forschungsprogramms.

Eingegangen am 22. März 2011

Online veröffentlicht am 4. Oktober 2011

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] J. Allan, A. E. Oxford, R. Robinson, J. C. Smith, *J. Chem. Soc.* **1926**, 129, 401–411; R. Robinson, *Outline of an Electrochemical (Electronic) Theory of the Course of Organic Reactions*, Institute of Chemistry, London, **1932**; R. Robinson, *Memoirs of a Minor*

*Prophet, 70 Years of Organic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1976**, S. 184–228.

- [2] C. Ingold, *Chem. Rev.* **1934**, 15, 225–274; C. K. Ingold in *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Cornell University Press, Ithaca, **1969**; K. T. Leffek in *Sir Christopher Ingold, A Major Prophet of Organic Chemistry*, Nova Lion Press, Victoria, BC, **1996**; J. H. Ridd, *Chem. World* **2008**, 50–53.
- [3] D. H. R. Barton, *Experimentia* **1950**, 6, 316–320; D. H. R. Barton, *Science* **1970**, 169, 539–544; S. V. Ley, R. M. Myers, *Biogr. Mem. Fellows R. Soc.* **2002**, 48, 1–23.
- [4] K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata, H. Shingu, *J. Chem. Phys.* **1954**, 22, 1433–1442; K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 57–64; I. Fleming in *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, Chichester, **1976**; P. Deslongchamps in *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry* (Hrsg.: J. E. Baldwin), Franklin Book Co. Inc., Pergamon, Oxford, **1983**; E. M. Burgess, C. L. Liotta, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1703–1708; A. J. Kirby in *Stereoelectronic Effects* (Hrsg.: S. G. Davies), Oxford University Press, Oxford, **1996**.
- [5] Historischer Überblick: M. J. S. Dewar, *The Electronic Theory of Organic Chemistry*, Oxford University Press, London, **1949**; L. Pauling, *Modern Structural Chemistry*, Nobel Lecture, **1954**; J. W. Baker, *Electronic Theories of Organic Chemistry. An Introductory Treatment*, Oxford University Press, New York, **1958**; G. I. Brown, *An Introduction to Electronic Theories of Organic Chemistry*, Longmans, Green, London, **1958**; F. Serratos, *J. Chem. Educ.* **1962**, 39, 641–643.
- [6] E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 175–179; E. J. Corey, *Experimentia* **1954**, 9, 329; E. J. Corey, R. A. Sreen, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6269–6278; E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2917–2919.
- [7] A. Fürst, P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 275–283.
- [8] A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 1890–1904; englische Übersetzung: A. Eschenmoser, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 3011–3048. Den Lesern wird außerdem der folgende Artikel empfohlen: G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5068–5077.
- [9] Weitere relevante Veröffentlichungen: a) J. J. Irwin, T.-K. Ha, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1805–1817; b) A. Eschenmoser, D. Felix, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 708–713; c) J. Schreiber, D. Felix, A. Eschenmoser, M. Winter, F. Gautschi, K. H. Schulte-Elte, E. Sundt, G. Ohloff, J. Kalovoda, H. Kaufmann, P. Wieland, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 2101–2108; d) A. Eschenmoser, C. E. Winter, *Science* **1977**, 196, 1410–1420 (Fußnote 11); e) P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 215–222; f) C. D. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 476–482.
- [10] L. Hunter, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, DOI: 10.3762/bjoc.6.38.
- [11] Wir danken Professor Jack D. Dunitz dafür, uns auf folgendes Zitat aufmerksam gemacht zu haben: „Ich schließe mich vollständig dem Bedauern darüber an, ... dass Wissenschaftler nicht noch perfekter wissen, was bereits getan wurde oder was ihre Kollegen tun; ich fürchte aber, dass dieses Unglück unvermeidbar ist. Es ist sicherlich unmöglich für jedermann, der einen Teil seiner Zeit chemischen Experimenten widmen möchte, all die Bücher und Veröffentlichungen zu lesen, die im Zusammenhang mit seinen Bestrebungen publiziert wurden. Deren Anzahl ist schlicht immens, und die Mühe, die damit verbunden ist, die wenigen experimentellen und theoretischen Wahrheiten auszusortieren, welche oftmals von einer großen Menge an uninteressanten Belangen, Phantasiegebilden und Fehlern bloßgestellt werden, ist von solchem Ausmaß, dass die meisten Personen, die versuchen, das Experiment nachzuvollziehen, schnell dazu verleitet werden, beim Lesen eine Auswahl zu treffen und dadurch unabsichtlich manchmal die wirklich wichtigen Dinge übersehen.“ M. Faraday, *Experimental Researches in Chemistry and Physics*, Taylor and Francis, London, **1853**, S. 212 (übersetzt aus dem Englischen).

- [12] P. Müller, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1077–1184; G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193–2222.
- [13] Eine hervorragende Übersicht: D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319, zit. Lit.
- [14] S. Wolfe, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 102–111.
- [15] J. R. Durig, J. Liu, T. S. Little, V. F. Kalashinsky, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 8224–8233.
- [16] K. Tanabe, *Spectrochim. Acta Part A* **1972**, *28*, 407–424.
- [17] D. Y. Buissonneaud, T. Van Mourik, D. O'Hagan, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2169–2202; siehe Lit. [13]. Siehe auch die Untersuchungen zur Bananenbindung („bent bond“) von Wiberg: K. B. Wiberg, M. A. Murcko, K. E. Laidig, P. J. MacDougall, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 6956–6969; K. B. Wiberg, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 229–234.
- [18] Ausgewählte Beispiele: a) D. O'Hagan, C. Bilton, J. A. K. Howard, L. Knight, D. J. Tozer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 605–607; b) C. R. S. Briggs, D. O'Hagan, J. A. K. Howard, D. S. Yufit, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *119*, 9–13; c) J. A. Hodges, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9263–9264; d) C. R. S. Briggs, M. J. Allen, D. O'Hagan, D. J. Tozer, A. M. Z. Slawin, A. E. Goeta, J. A. K. Howard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 732–740; e) D. Shoulders, J. A. Hodges, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8112–8113; f) J. A. Hodges, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15923–15932; g) C. Sparr, W. B. Schweizer, H. M. Senn, R. Gilmour, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3111–3114; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3065–3068; h) C. Bucher, C. Sparr, W. B. Schweizer, R. Gilmour, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7637–7647; i) S. Paul, W. B. Schweizer, M.-O. Ebert, R. Gilmour, *Organometallics* **2010**, *29*, 4424–4427.
- [19] K. B. Wiberg, *J. Chem. Educ.* **1996**, *73*, 1089–1095.
- [20] Siehe Lit. [18d].
- [21] N. E. J. Gooseman, D. O'Hagan, M. J. G. Peach, A. M. Z. Slawin, D. J. Tozer, R. J. Young, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6008–6012; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5904–5908.
- [22] N. E. J. Gooseman, D. O'Hagan, A. M. Z. Slawin, A. M. Teale, D. J. Tozer, R. J. Young, *Chem. Commun.* **2006**, 3190–3192.
- [23] A. Sun, D. C. Lankin, K. Hardcastle, J. P. Snyder, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1579–1591. Siehe auch a) D. C. Lankin, N. S. Chandrakumar, S. N. Rao, D. P. Spangler, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3356–3357; b) J. P. Snyder, N. S. Chandrakumar, H. Sato, D. C. Lankin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 544–545; c) D. C. Lankin, G. L. Grunewald, F. A. Romero, I. Y. Oren, J. P. Snyder, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3557–3560.
- [24] Ausgewählte Beispiele für stabilisierende elektrostatische „Through-space“-Wechselwirkungen: a) M. Miljković, D. Yeagley, P. Deslongchamps, Y. L. Dory, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7597–7604; b) D. M. Smith, K. A. Woerpel, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1195–1201; c) L. Svensson, B. D. Johnston, J.-H. Gu, B. Patrick, B. M. Pinto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10769–10775; d) M. G. Szczepina, B. D. Johnston, Y. Yuan, B. Svensson, B. M. Pinto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12458–12469; e) J. Antoinette, C. Romero, S. A. Tabacco, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 168–169; f) L. Ayala, C. G. Lucero, J. Antoinette, C. Romero, S. A. Tabacco, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521–15528; g) C. H. Larsen, B. H. Ridgeway, J. T. Shaw, D. M. Smith, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879–10884; h) G. Baghdasarian, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6851–6858; i) M. T. Yang, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 545–553; j) J. R. Krumper, W. A. Salamant, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8039–8050.
- [25] N. C. Craig, E. A. Entemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3047–3050.
- [26] A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, New York, **1982**.
- [27] F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827–856.
- [28] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065–5067; H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J.-M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563–1572.
- [29] N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61–70.
- [30] a) S. S. Wong, M. N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 456–458; b) S. S. Wong, M. N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 327–330; c) D. O'Hagan, H. Rzepa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 3–4; d) C. F. Bridge, D. O'Hagan, K. A. Reynolds, K. K. Wallace, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2329–2330; e) D. O'Hagan, H. Rzepa, *Chem. Commun.* **1997**, 645–652; f) A. Deleuze, C. Menozzi, M. Sollogoub, P. Sinaÿ, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6848–6851; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6680–6683; g) C. Bucher, R. Gilmour, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8906–8910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8724–8728.
- [31] R. E. Banks, J. C. Tatlow, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 227–346.
- [32] I. Fleming, A. Barbero, D. Walter, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063–2192.
- [33] „Current Fluoroorganic Chemistry“: J. Ichikawa, *ACS Symp. Ser.* **2007**, *949*, 155–168.
- [34] W. S. Johnson, B. Chenera, F. S. Tham, R. K. Kullnig, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 493–497; W. S. Johnson, V. R. Fletcher, B. Chenera, W. R. Bartlett, F. S. Tham, R. K. Kullnig, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 497–504; W. S. Johnson, R. A. Buchanan, W. R. Bartlett, F. S. Tham, R. K. Kullnig, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 504–515; W. S. Johnson, M. S. Plummer, S. P. Reddy, W. R. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 515.
- [35] P. V. Fish, W. S. Johnson, G. S. Jones, F. S. Tham, R. K. Kullnig, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6150–6152.
- [36] Siehe auch: M. C. de la Torre, M. A. Sierra, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 162–184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 160–181; R. A. Yoder, J. N. Johnson, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730–4756; E. M. Carreira, L. Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 187–188.
- [37] F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375–413; eine hervorragende Übersicht zur Konformationskontrolle in acyclischen Systemen: R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2134–2150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2054–2070.
- [38] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Hegg, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3213.
- [39] J. E. Kilpatrick, K. S. Pitzer, R. Spitzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2483–2488; J. P. McCullough, *J. Chem. Phys.* **1958**, *28*, 966–967; B. Fuchs, *Top. Stereochem.* **1978**, *10*, 1–94.
- [40] C. Pfaffert, H. Oberhammer, J. E. Boggs, W. Caminati, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2305–2309.
- [41] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- [42] a) C. M. Marson, R. C. Melling, *Chem. Commun.* **1998**, 1223–1224; b) C. M. Marson, R. C. Melling, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9771–9779.
- [43] a) L. Hunter, P. Kirsch, A. M. Z. Slawin, D. O'Hagan, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5565–5568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5457–5460; b) D. Farran, A. M. Z. Slawin, P. Kirsch, D. O'Hagan, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7168–7171; c) L. Hunter, P. Kirsch, J. T. G. Hamilton, D. O'Hagan, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3105–3108; d) L. Hunter, D. O'Hagan, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2843–2848.



- [44] Ausgewählte Diskussionen: a) H. B. Kagan, T.-P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433; b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; c) Y. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691–1693; d) A. Pfaltz, W. J. Drury III, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5723–5726.
- [45] Eine Übersicht zu C<sub>1</sub>-symmetrischen Phosphinoxazolen: G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336–345.
- [46] a) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769–1772; b) P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 614–615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566–568; c) G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149–3150; d) A. Pfaltz, *Acta Chim. Scand.* **1996**, *50*, 189–194; e) M. J. M. Williams, *Synlett* **1996**, 705–710.
- [47] J. T. Gerig, R. S. McLeod, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5725–5729. Siehe auch Lit. [20].
- [48] M. Doi, Y. Nishi, N. Kiritoshi, T. Iwata, M. Nago, H. Nakano, S. Uchiyama, T. Nakazawa, T. Wakamiyad, Y. Kobayashi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8453–8459.
- [49] S. K. Holmgren, K. M. Taylor, L. E. Bretscher, R. T. Raines, *Nature* **1998**, *392*, 666–667. Siehe auch: a) L. E. Bretscher, C. L. Jenkins, K. M. Taylor, M. L. DeRider, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 777–778; b) M. Doi, Y. Nishi, S. Uchiyama, Y. Nishiuchi, T. Nakazawa, T. Ohkubo, Y. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9922–9923; c) W. Kim, K. I. Hardcastle, V. P. Conticello, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8321–8325; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8141–8145.
- [50] M. C. Yoder, K. Kumar, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 335–341.
- [51] R. Filosa, C. Holder, Y. P. Auberson, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8929–8932.
- [52] T. Yamazaki, M. Ando, T. Kitazume, T. Kubota, M. Omura, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 905–908.
- [53] S. Nagumo, M. Mizukami, N. Akutsu, A. Nishida, N. Kawahara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3209–3212.
- [54] C. L. Chandler, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6737–6739.
- [55] S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475–2479.
- [56] Der Mechanismus von prolinalysierten Reaktionen ist Gegenstand vieler Spekulationen: a) H. Iwamura, D. H. Wells, Jr., S. P. Mathew, M. Klusmann, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16312–16313; b) D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikoszovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425–471; c) A. Armstrong, Y. Bhonoah, A. J. P. White, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5041–5048; d) T. Kanzian, S. Lakhdar, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9717–9720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9526–9529.
- [57] S. Díez-González, S. Nolan, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874–883; J. Huang, H.-J. Schanz, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 2370–2375; X. Cattoën, H. Gornitzka, D. Bourissou, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1342–1343; M. Poyatos, J. A. Mata, E. Peris, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3677–3707.
- [58] a) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534–541; b) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046–3058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000; c) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655.
- [59] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719–3726.
- [60] T. Ukai, R. Tanaka, T. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 296–300.
- [61] D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1119–1122; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021–1023; J. H. Teles, J. P. Melder, K. Ebel, R. Schneider, E. Geher, W. Harder, S. Brode, D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 61–83; D. Enders, K. Breuer, J. Runsink, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899–1902.
- [62] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239–258.
- [63] D. A. DiRocco, K. M. Oberg, D. M. Dalton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10872–10874.
- [64] Verwandte Untersuchungen: a) D. Enders, J. Han, A. Henseler, *Chem. Commun.* **2008**, 3989–3991; b) D. Enders, J. Han, *Synthesis* **2008**, 3864–3868; c) Q. Liu, S. Perreault, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14066–14067; d) Q. Liu, T. Rovis, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2856–2859; e) T. Jousseau, N. E. Wurz, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1446–1450; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1410–1414.
- [65] T. Schaefer, R. W. Schurko, R. Sebastian, F. E. Hruska, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 816–825.
- [66] M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965.
- [67] C. Sparr, E.-M. Tanzer, J. Bachmann, R. Gilmour, *Synthesis* **2010**, 1394–1397.
- [68] Bei dieser Arbeit handelt es sich um die erste enantioselektive organokatalytische Epoxidierung eines  $\alpha$ -verzweigten Enals. Siehe auch: a) O. Lifchits, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10227–10229; b) B. P. Bondzic, T. Urushima, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5434–5437.
- [69] Bahnbrechende Beispiele: a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244; b) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875; c) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371; d) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173.
- [70] a) R. Gordillo, J. Carter, K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1175–1185; b) R. Gordillo, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3543–3553; c) D. Seebach, U. Großel, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1999–2034; d) U. Großel, W. B. Schweizer, M.-O. Ebert, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1–13; e) J. B. Brazier, G. Evans, T. J. K. Gibbs, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, J. A. Platts, N. C. O. Tomkinson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 133–136; f) D. Seebach, U. Großel, W. B. Schweizer, S. Grimme, C. Mück-Lichtenfeld, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1–16.
- [71] C. Sparr, R. Gilmour, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6670–6673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6520–6523.
- [72] V. K. Aggarwal, C. Lopin, F. Sandrinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7596–7601.
- [73] Siehe auch: M. F. A. Adamo, V. K. Aggarwal, M. A. Sage, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8317–8318.
- [74] C.-Y. Ho, Y.-C. Chen, M.-K. Wong, D. Yang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 898–906.
- [75] Kristallstruktur von (S)-2-(Fluordiphenylmethyl)pyrrolidiniumchlorid: A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2000**, *56*, e467–e468. Siehe auch Lit. [18g].
- [76] a) D. B. Berkowitz, K. R. Karururichi, R. de La Salud-Bea, D. L. Nelson, C. D. McCune, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 731–742; b) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369.
- [77] P. A. Bartlett, A. Otake, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3107–3111.
- [78] B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3–11.
- [79] a) W. Adam, R. Curci, J. O. Edwards, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 205–211; b) R. W. Murray, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187–1201.
- [80] a) R. Mello, M. Fiorentino, O. Sciacovelli, R. Curci, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3890–3891; b) R. Mello, M. Fiorentino, C. Fusco, R. Curci, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6749–6757.
- [81] a) A. Armstrong, B. R. Hayter, *Chem. Commun.* **1998**, 621–622; b) A. Armstrong, G. Ahmed, B. Dominguez-Fernandez, B. R. Hayter, J. S. Wailes, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8610–8617; c) G. Sartori, A. Armstrong, R. Maggi, A. Mazzacani, R. Sartorio, F. Bigi, B. Dominguez-Fernandez, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3232–3237.



- [82] a) S. E. Denmark, Z. Wu, C. M. Crudden, H. Matsuhashi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8288–8289; b) S. E. Denmark, H. Matsuhashi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3479–3486; c) eine Übersicht zur Entwicklung von Fluorketonen für Epoxidierungen: S. E. Denmark, Z. Wu, *Synlett* **1999**, 847–859.
- [83] a) D. Yang, M. K. Wong, Y. C. Yip, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887–3889; b) D. Yang, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497–505.
- [84] D. S. Brown, B. A. Marples, P. Smith, L. Walton, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3587–3606.
- [85] a) Y. Tu, Z.-X. Wang, M. Frohn, M. He, H. Yu, Y. Tang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8475; b) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488–496.
- [86] A. Solladié-Cavallo, L. Bouérat, L. Jierry, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4557–4560.
- [87] C. J. Stearman, V. Behar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1943–1946.
- [88] A. Armstrong, I. Washington, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6297–6298.
- [89] C. E. Jakobsche, G. Peris, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6809–6813; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6707–6711.
- [90] K. H. Jensen, M. S. Sigman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4832–4834; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4748–4750.
-