

Katalytische asymmetrische Halogenfunktionalisierung von Alkenen – eine kritische Betrachtung

Scott E. Denmark,* William E. Kuester und Matthew T. Burk

Alkene · Halogenierung · Homogene Katalyse ·
Lewis-Basen · Synthesemethoden

In memoriam David Y. Gin

Obwohl die Halogenierung von Alkenen seit Jahrhunderten bekannt ist, wurden enantioselektive Varianten dieser Reaktion erst vor kurzem entwickelt. Die in den vergangenen drei Jahren beschriebenen katalytischen enantioselektiven Varianten von Halogenfunktionalisierungen mit den vier gängigen Halogenen sind wichtige Durchbrüche, stellen aber erst die Anfänge eines im Entstehen begriffenen Gebiets dar. Dieser Kurzaufsatzz bietet eine kritische Betrachtung der Herausforderungen, die mit der Entwicklung allgemein anwendbarer und hoch enantioselektiver Halogenfunktionalisierungen einhergehen. Zudem liegt der Schwerpunkt hier anders als bei früheren Übersichten zu diesem Gebiet darauf, die verschiedenen Katalysearten und Strategien zur asymmetrischen Induktion aufzuzeigen.

1. Einleitung

Die elektrophile Funktionalisierung von Alkenen durch Halogene (Berzelius prägte den Begriff 1842 aus dem griechischen *hals* „Salz“ und -gen „herstellen oder bilden“) war bereits in den 1930er Jahren eine klassische Lehrbuchreaktion.^[1] In zahllosen Arbeiten wurden die Faktoren bestimmt, die die Substitution gegenüber der Addition und radikalische (homolytische) gegenüber polaren (heterolytischen) Reaktionen beeinflussen. Eingehende kinetische und stereochemische Untersuchungen stellten diese Reaktionen auf ein solides mechanistisches Fundament.^[2] Es überrascht daher nicht, dass die Planbarkeit und die Anwendbarkeit der Alkenhalogenierung in der Synthese genutzt wurde, als sich die Aufmerksamkeit von Synthesechemikern in der organischen Chemie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts auf immer schwierigere Syntheseziele richtete. Beispielsweise hatte die Halogenierung von Steroiden zu Beginn der Konformationsanalyse sechsgliedriger Ringe große Bedeutung.^[3,4] In der Ära der acyclischen Stereoauswahl, die Mitte der 1970er Jahre begann, entwickelte sich die diastereoselektive Halogenfunktionalisierung außerdem als eine strategisch entscheidende Reaktion.^[5] Als die Entwicklung des Arbeitsge-

biets die Einführung katalytischer enantioselektiver Varianten der wichtigsten Synthesereaktionen erreicht hatte, schien die elektrophile Halogenfunktionalisierung von Alkenen jedoch überraschenderweise in eine evolutionäre Sackgasse geraten zu sein. Vielleicht führte der spektakuläre Erfolg der enantioselektiven Epoxidierung, Dihydroxylierung und später Aziridinierung dazu, dass die asymmetrische Einführung anderer Heteroatome, insbesondere der Halogene, übersehen wurde. Oder vielleicht war es auch nur zu schwierig.

Mögliche Antworten auf dieses Rätsel beginnen sich gerade erst abzuzeichnen. In den vergangenen Jahren hat das Interesse an katalytischen enantioselektiven Halogenfunktionalisierungen einen drastischen Aufschwung erlebt, da sie den Aufbau eines breiten Spektrums von Strukturmotiven ermöglichen, die in Naturstoffen, pharmazeutischen Zielverbindungen und Zwischenstufen vorkommen. Interessanterweise hat die jüngste Serie von Veröffentlichungen zu diesem Thema auch eine beträchtliche Zahl von Übersichten hervorgebracht, die den rasch fortschreitenden Entwicklungsstand aufzeichnen. Einige dieser Übersichten sind umfassend und enthalten sowohl stöchiometrische als auch katalytische enantioselektive Methoden,^[6,7] andere dagegen sind enger gefasst und auf katalytische^[8] oder rein organokatalytische^[9] Methoden konzentriert. Ungeachtet ihres Rahmens sind alle diese Übersichten entweder chronologisch oder nach dem Halogen und dem Nucleophil aufgebaut. Solche Darstellungen dienen zwar der Katalogisierung dieser Umwandlungen, sind aber weniger aufschlussreich für das Verständnis, warum die katalytische asymmetrische Halogenfunktionalisierung so

[*] Prof. Dr. S. E. Denmark, W. E. Kuester, Dr. M. T. Burk
Department of Chemistry, University of Illinois at Urbana-Champaign
Urbana, IL 61801 (USA)
E-Mail: sdenmark@illinois.edu
Homepage: <http://www.scs.illinois.edu/denmark>

weit hinter anderen Methoden zurückblieb, und für die Festlegung vereinheitlichender Konzepte, allgemeiner Strategien und neuer Möglichkeiten für die Katalyse und die Stereokontrolle. Dieser Kurzaufsatz möchte einen anderen Aufbau vorstellen, der die katalytische asymmetrische Halogenfunktionalisierung konzeptionell nach den Katalysearten und den Strategien für die asymmetrische Induktion gliedert.

Zu Beginn ist eine kurze Vorstellung der in diesem Aufsatz verwendeten Nomenklatur angebracht (Abbildung 1). In Analogie zu den Begriffen für geladene und elektronenarme Spezies der Gruppen 15 und 16 werden hyperkoordinierte Kationen ($10\text{-X-}2^+$) der Gruppe 17^[10] als Halonium-Ionen bezeichnet; für cyclische Halonium-Ionen gilt die Standardnomenklatur von Ringverbindungen, beispielsweise -iranum- (3-Ring), -etidium- (4-Ring) oder -olidinium-Ionen (5-Ring). Hypokoordinierte Spezies ($6\text{-X-}0^+$) werden Halenium-Ionen genannt.

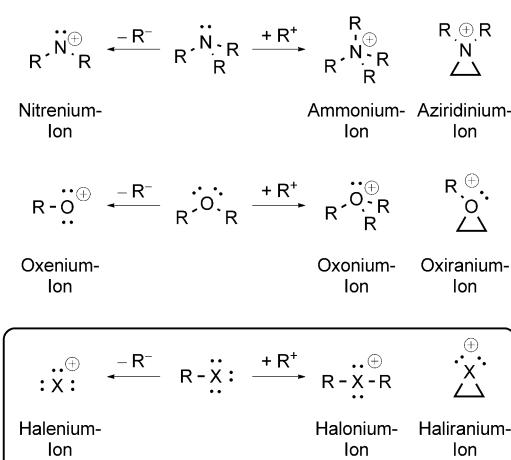


Abbildung 1. Nomenklatur von Halogenkationen.

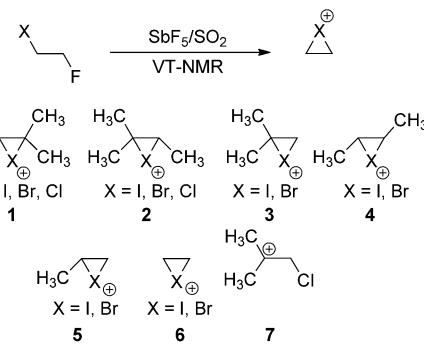
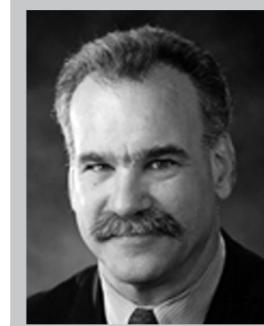
2. Historischer Hintergrund und Entwicklung mechanistischer Kenntnisse

Halogenfunktionalisierungen von Alkenen sind stereospezifische Reaktionen, die in einer 1,2-*anti*-Anordnung von Halogen und Nucleophil resultieren.^[11] Diese Prozesse verlaufen normalerweise über die Bildung eines Alken/Dihalogen- π -Komplexes mit nachfolgender Ionisierung zu einem cyclischen Halonium(Haliranium)-Ion, das durch Nucleophile abgefangen werden kann.^[12] Roberts und Kimball haben als erste die Bildung intermediärer Haliranium-Ionen vorgeschlagen^[13] und erklärten damit die Stereospezifität, die bei der Bromierung und Chlorierung disubstituierter Alkene auftritt. Die erste direkte Beobachtung von Haliranium-Ionen in flüssigem SO_2 gelang Olah et al.,^[14] die nachwiesen, dass alle Iodonium- und Bromonium-Ionen (**1–6**) sowie viele Chloronium-Ionen (**1** und **2**, aber nicht **7**) auf der $^1\text{H-NMR}$ -Zeitskala zwischen -60 und -80°C cyclisch sind (Schema 1), die Fluoranaloga aber nur als acyclische β -Fluorcarbenium-Ionen vorliegen. Demzufolge verlaufen Fluorfunktionalisierungen durch das intermediäre Auftreten acyclischer Kationen nicht stereospezifisch. Mehrere Chloriranium-Ionen

Scott E. Denmark erhielt 1975 seinen B.Sc. am MIT und promovierte 1980 an der ETH Zürich bei Albert Eschenmoser. Im selben Jahr begann seine Laufbahn an der University of Illinois, wo er seit 1991 Reynold C. Fuson-Professor für Chemie ist. Zu seinen Forschungsinteressen zählen die Entwicklung neuer Reaktionen in der Synthese, die Organoelementchemie und die Entstehung der Stereokontrolle in wichtigen C-C-Verknüpfungsreaktionen.

William Kuester erhielt seine M.Sc. 2008 an der Southern Illinois University Edwardsville unter der Anleitung von Dr. Yun Lu. Im Herbst 2010 wechselte in die Forschungsgruppe von Prof. Denmark, wo er an der konfigurativen Stabilität von Iodiranum-Ionen und der katalytischen asymmetrischen Halogencyclisierung forscht.

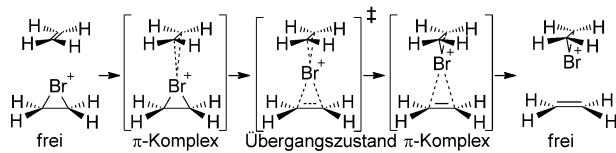
Matthew T. Burk erhielt seinen B.Sc. in Chemie 2006 an der Indiana University, wo er als Student bei Prof. P. Andrew Evans Forschungsarbeiten durchführte. Er setzte sein Studium an der University of Illinois bei Prof. Scott E. Denmark fort, wo er an der Lewis-Basenkatalyse von enantioselektiven Halogencyclisierungen forschte. Er promovierte 2012 und absolviert derzeit ein Postdoktorat bei Prof. Seth Herzon an der Yale University.



Schema 1. Spektroskopisch nachweisbare Haliranium-Ionen. VT-NMR = NMR-Spektroskopie bei variabler Temperatur.

konnten wegen ihrer geringen chemischen Stabilität nicht beobachtet werden.

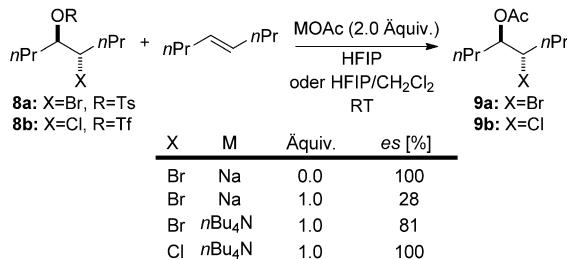
Brown et al. wiesen durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen bei variabler Temperatur nach, dass zwischen Adamantylidenadamantan und den daraus erhaltenen, isolierbaren Bromiranum- und Iodiranum-Ionen ein rascher entarteter Alken-Alken-Transfer stattfindet.^[15] Theoretische Studien sprechen für die Annahme, dass dieser Prozess über



Schema 2. Mechanismus des Alken-Alken-Transfers von Bromenium-Ionen.

einen niederschwelligen assoziativen Austausch am Halogenatom abläuft (Schema 2).^[15a]

Bei der enantioselektiven Halogenfunktionalisierung muss der Alken-Alken-Transfer unterdrückt werden, weil er zur Racemisierung enantiomerengereicherter Haliranium-Ionen führen kann, wenn er schneller abläuft als die nucleophile Abfangreaktion. In einer chiralen Umgebung führt diese Gleichgewichtseinstellung zu racemischen Produkten, selbst wenn die anfängliche Halogenabgabe völlig selektiv verläuft. Von Denmark et al. durchgeführte Acetolyseversuche belegen, dass das aus dem Bromtosylat **8a** erhaltene Bromiranium-Ion in Abwesenheit eines Alkens enantiospezifisch abgefangen werden kann, dagegen nimmt die Enantiospezifität bei Zugabe von 4-Octen zum Reaktionsgemisch beträchtlich ab (Schema 3).^[16] Das Ausmaß dieser Abnahme hängt von den Konzentrationen des Alkens und des Nucleophils sowie von der Art des Gegenions ab. Das analoge Chloriranium-Ion aus **8b** wird unter ähnlichen Reaktionsbedingungen auch in Gegenwart von (*E*)-4-Octen vollkommen enantiospezifisch abgefangen.

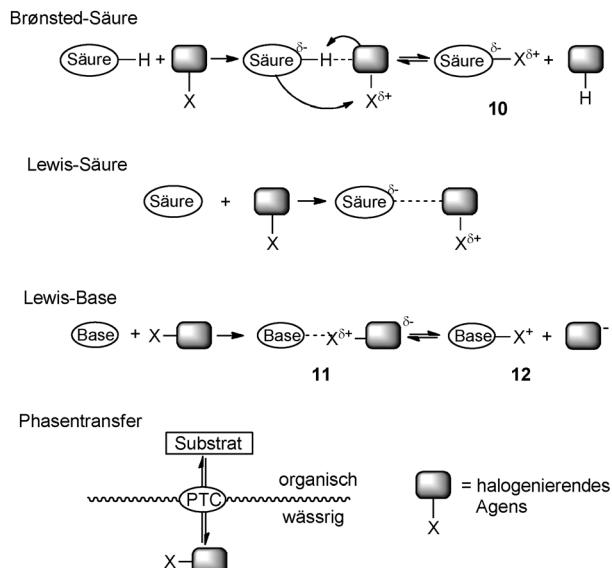


Schema 3. Abnahme der Enantiospezifität in der Acetolyse durch Alken-Alken-Transfer. HFIP = Hexafluorisopropylalkohol, Tf = Trifluormethansulfonyl, Ts = 4-Toluolsulfonyl, es = $(ee_{\text{Produkt}}/ee_{\text{Ausgangsverbindungen}}) \times 100\%$.

3. Methoden der katalytischen enantioselektiven Halogenfunktionalisierung: Katalyse versus Enantioselektivität

In den vergangenen Jahren wurden viele verschiedene Methoden zur katalytischen enantioselektiven Halogenfunktionalisierung beschrieben. Eine gründliche Analyse erfordert eine Unterscheidung zwischen den Katalysemethoden und den Strategien zum Erhalt von Enantioselektivität, auch wenn es zwischen diesen beiden Komponenten erhebliche Überschneidungen gibt.

Die Katalyse von Halogenfunktionalisierungen lässt sich mit Brønsted-Säuren, Lewis-Säuren, Lewis-Basen und Pha-



Schema 4. Allgemeine Strategien zur Katalyse der Halogenfunktionalisierung.

sentransferkatalysatoren bewirken (Schema 4). Brønsted- und Lewis-Säuren verstärken die Elektrophilie von Halogenquellen durch Bindung und Abziehen von Elektronendichte. Außerdem kann die Protonierung von N-Halogenimiden zu einem Halogentransfer auf die konjugierte Base der Brønsted-Säure führen, sodass ein elektrophileres Reagens (**10**) entsteht.^[17] Lewis-Basen aktivieren Halogenquellen vermutlich durch die Bildung eines polarisierten Komplexes (**11**) im Gleichgewicht mit einer hoch reaktiven kationischen Halogenspezies (**12**), was dem allgemeinen Aktivierungsmechanismus von Lewis-Basen durch Lewis-Säuren entspricht.^[18]

Die genannten Katalysestrategien haben ein gemeinsames Merkmal: Die unkatalysierte und daher unselektive Halogenfunktionalisierung wird unterdrückt, indem eine Halogenquelle mit ausreichend niedriger Reaktivität gewählt wird, sodass sie nicht mit dem Substrat reagiert, bevor sie durch den Katalysator aktiviert wurde. Dagegen erfordert die Phasentransferkatalyse keine Aktivierung der Halogenquelle durch den Katalysator, sondern die Halogenquelle und das Substrat sind in verschiedenen Phasen räumlich voneinander getrennt, bis sie durch den Katalysator zusammengebracht werden (Schema 4).

Da die enantioselektive Durchführung von Halogenfunktionalisierungen schwieriger ist als ihre Katalyse, orientiert sich der Aufbau dieses Aufsatzes an den Strategien, durch die Enantioselektivität erzielt wird. Bei der Brom- und Iodfunktionalisierung muss jede erfolgreiche Strategie eine Assoziation zwischen dem chiralen Katalysator und dem intermediären Haliranium-Ion aufrechterhalten. In diesem Fall führt die Racemisierung des Haliranium-Ions zu diastereomeren Ionenpaaren, die unterschiedliche Stabilitäten und Reaktivitäten haben können. Die vorhandenen Arbeiten auf diesem Gebiet lassen sich anhand der Taktiken, die zur Aufrechterhaltung der Assoziation zwischen dem Katalysator und dem Haliranium-Ion verwendet werden, in vier Katego-

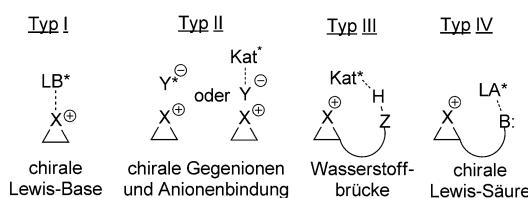


Abbildung 2. Einteilung der Methoden zur Aufrechterhaltung der Assozierung zwischen Katalysator und Haliranum-Ion. LA = Lewis-Säure, LB = Lewis-Base.

rien einteilen (Typ I–IV, Abbildung 2).^[19] Dieses Klassifikationsschema führt zu Mehrdeutigkeiten, denn viele erfolgreiche Reaktionen nutzen mehr als eine dieser Taktiken, und häufig sind mehrere Mechanismen in Einklang mit den Ergebnissen. Dennoch bietet dieses Schema ein nützliches Gerüst, um zu analysieren, was auf diesem sich rasch entwickelnden Gebiet bekannt, was unbekannt und was möglich ist.

Die erste Maßnahme zur Aufrechterhaltung einer chiralen Umgebung ist die Assozierung des intermediären Haliranum-Ions (Lewis-saures Heteroatom) an eine chirale Lewis-Base (Typ I; Abbildung 2), vorausgesetzt die Lewis-Base dissoziert nicht vor der nucleophilen Abfangreaktion des Haliranum-Ions. Die wenigen katalytischen enantioselektiven Methoden, die allein durch Komplexierung mit einer Lewis-Base ablaufen, lassen darauf schließen, dass diese Strategie in Verbindung mit anderen Steuerungselementen am wirksamsten ist.

Die zweite Taktik ist eine Variante der ersten, wobei zwischen dem Katalysator und dem Lewis-sauren Haliranum-Ion anstelle der dativen eine Coulomb-Wechselwirkung besteht (Typ IIa; Abbildung 2). Die Bildung eines Ionenpaares mit einem chiralen Anion ist ein deutlicher Vorteil, weil das Prinzip der Elektroneutralität und die Stärke der Coulomb-Wechselwirkungen die kontinuierliche Assozierung solcher Ionenpaare in unpolaren Medien sicherstellen. Die Anionenbindung, bei der ein Lewis- oder Brønsted-acider chiraler Katalysator an das aus der Halogenquelle erhältene achirale Gegenion bindet, kann als Untergruppe der Strategie über chirale Ionenpaare klassifiziert werden (Typ IIb).

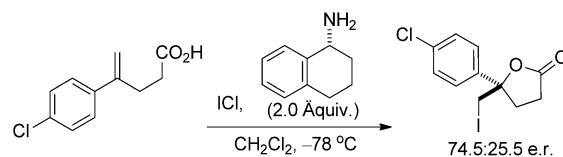
Die beiden nächsten Methoden unterscheiden sich von den beiden ersten dadurch, dass sich der Ort der Assozierung des chiralen Katalysators an einer sekundären Position des Substrats und nicht am Haliranum-Ion befindet. Die meisten bisher beschriebenen asymmetrischen Halogenfunktionalisierungen nutzen Wasserstoffbrücken zwischen dem Katalysator und dem Substrat, um die Nähe zum intermediären Haliranum-Ion aufrechtzuerhalten (Typ III; Abbildung 2). Dies wird häufig dadurch erreicht, dass in das Substrat Wasserstoffbrückendonoren wie Alkohole, Carbonsäuren oder Sulfonamide und in den Katalysator Wasserstoffbrückendektonoren, z.B. Phosphorylgruppen, tertiäre oder heteroaromatische Amine, eingebaut werden (Typ IIIa). Da Amine auch starke Brønsted- und Lewis-Basen sind, haben sie in einigen Systemen eine Doppelaufgabe. Als weitere Möglichkeit kann der Katalysator Wasserstoffbrückendonoren in

Form von Harnstoffen, Sulfonamiden oder Thiocarbamaten enthalten (Typ IIIb).

Schließlich kann die Wechselwirkung einer Lewis-basischen Position am Substrat mit einer chiralen Lewis-Säure für die chirale Umgebung sorgen, die für die aktivierte Abfangreaktion des Haliranum-Ions benötigt wird (Typ IV; Abbildung 2). Die Lewis-Säure kann entweder das Nucleophil (Typ IVa) oder das Elektrophil (Typ IVb) aktivieren.

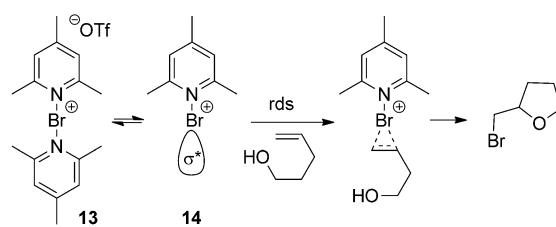
4. Typ I: Katalyse durch chirale Lewis-Basen

In einigen der ersten Arbeiten zur enantioselektiven Halogencyclisierung durch die Arbeitsgruppen von Grossman,^[20] Brown^[21] und Wirth^[22] wurden vorab hergestellte Halogen/Amin-Komplexe verwendet (Schema 5).^[22a] Diese



Schema 5. Iodlactonisierung mit einem Amin/ICl-Komplex in stöchiometrischer Menge.

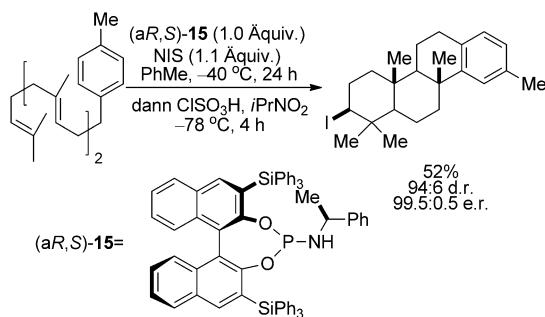
Umsetzungen ergaben zwar in keinem Fall mehr als 75:25 e.r., sie lieferten aber wertvolle Einblicke in den Mechanismus der Halogencyclisierung. So fand vor dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion von Bis(pyridinohalogenium)triflaten (Schema 6) mit Alkenolen die reversible Dissoziation eines Aminliganden statt, bei der die monokoordi-



Schema 6. Mechanismus der $(\text{Collidinium})_2\text{Br}^+$ -vermittelten Brometherung. rds = Geschwindigkeitsbestimmender Schritt.

nierte Zwischenverbindung **14** mit einem zugänglichen $(\text{N}-\text{Br})-\sigma^*$ -Orbital gebildet wurde.^[23] Das zweifach koordinierte Reagens **13** ist koordinativ gesättigt und reagiert nicht mit Alkenen. Schon das einfache Fehlen zugänglicher Orbitale lässt darauf schließen, dass dieses Prädissoziationsgleichgewicht wahrscheinlich allen zweifach koordinierten Halogen(I)-Quellen gemeinsam ist, ebenso wie die Annäherung von der endständigen Seite her, die durch die Geometrie des $(\text{N}-\text{Br})-\sigma^*$ -Orbitals bestimmt wird.^[24] Diese Überlegungen haben naheliegende Auswirkungen auf die Beschreibung sinnvoller Reaktionsmechanismen.

Die erste und einzige hoch enantioselektive Methode zur Halogenfunktionalisierung mit der stöchiometrischen Menge



Schema 7. Phosphoramidit-vermittelte Iodcarbocyclisierung.

einer chiralen Lewis-Base ist die von Ishihara et al. entwickelte Polyencarbocyclisierung mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) (Schema 7).^[25] Das chirale Phosphoramidit (*aR,S*-15) wird in stöchiometrischer Menge eingesetzt, wobei die Autoren aber nicht deutlich machen, ob dies für die Reaktivität oder die Selektivität erforderlich ist. Substochiometrische Mengen ähnlicher Phosphoramidite sind in Dichlormethan effiziente Katalysatoren, allerdings werden nur racemische Produkte erhalten.

Die Autoren vermuten, dass in Toluol ein engeres Ionenpaar entsteht, in dem Wasserstoffbrücken zwischen dem Succinimid-Gegenion und der Phosphoramid-NH-Einheit die Rotation um die P-N-Bindung einschränken und so zu höherer Enantioselektivität auf Kosten geringerer Reaktivität führen. Die auftretende Enantioselektivität wird mit einem stereochemischen Modell erklärt, in dem die reaktive Position in drei Abschnitte unterteilt ist (Abbildung 3). In der bevorzugten Konformation befindet sich die raumfüllende *gem*-Dimethylgruppe in dem am wenigsten gehinderten Abschnitt rechts oben, und das Wasserstoffatom besetzt den sterisch am stärksten gehinderten Abschnitt links oben.

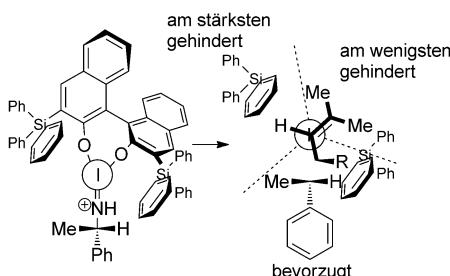


Abbildung 3. Von Ishihara vorgeschlagenes stereochemisches Modell für die Phosphoramidit-vermittelte Iodcarbocyclisierung.

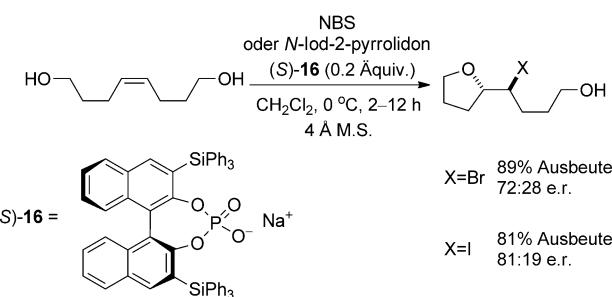
Dieses Modell beruht auf der Annahme, dass die Enantioselektivität kinetisch kontrolliert ist, was in Anbetracht des schwachen Nucleophils, das zum Abfangen des Iodiranium-Ions verwendet wird, sehr unwahrscheinlich ist.^[26] Zudem weist die Bildung eines tetracyclischen Produkts aus einem Trien sehr stark darauf hin, dass die Bildung des Iodiranium-Ions reversibel ist. Die hohe Selektivität und die benötigte stöchiometrische Menge des Phosphoramidits lassen sich daher am besten mit einem Typ-I-Mechanismus erklären, bei

dem der reaktivere Iodiranum/Katalysator-Komplex im stereochemisch bestimmenden Schritt abgefangen wird.

5. Typ II: Katalyse durch Bildung chiraler Ionenpaare

Die Bildung chiraler Ionenpaare gehört zu den erfolgreichsten Methoden für enantioselektive Halogenfunktionalisierungen. Mehrere neuere Fortschritte belegen den besonderen Nutzen Binol-abgeleiteter Phosphate als chirale Gegenionen in vielfältigen katalytischen Reaktionen.^[27]

Die erste Anwendung chiraler Phosphat-Gegenanionen in Halogenfunktionalisierungsreaktionen durch Hennecke et al. war die Desymmetrisierung der *meso*-Haliranum-Ionen, die aus 1,8-Oct-4-endiolen in Gegenwart des chiralen Natriumphosphats (*S*-16) gebildet wurden (Schema 8).^[28]



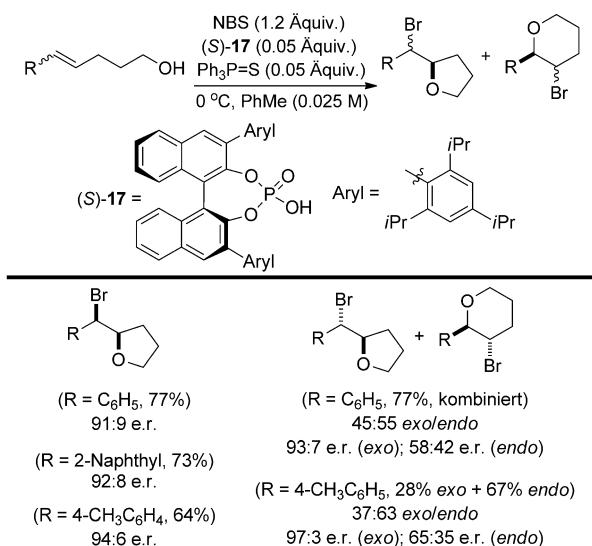
Schema 8. Enantioselektive Desymmetrisierung von *meso*-Haliranum-Ionen durch Ionenpaarbildung mit einem chiralen Phosphat-Gegenion. M.S. = Molekularsieb.

Auch wenn die erzielten Enantioselektivitäten nur mäßig sind und der Anwendungsbereich durch die Symmetriebedingungen der *meso*-Zwischenstufe eingeschränkt ist, sind diese Reaktionen ein ausgezeichneter Beweis für das Konzept. Da das Haliranum-Ion achiral (*meso*) ist, beweist das Auftreten von Enantioselektivität, dass das Phosphat (*S*-16) während der nucleophilen Abfangreaktion an die Haliranum-Zwischenstufe assoziiert ist, denn es muss enantiotope elektrophile Positionen unterscheiden. Die Autoren vermuten, dass (*S*-16) die Reaktionen katalysiert, indem es als anionische Lewis-Base möglicherweise unter Beteiligung eines intermedien Phosphathypoiodits wirkt.

Die Arbeitsgruppen von Denmark^[30] und Shi^[31] entwickelten ungefähr zeitgleich enantioselektive, durch (*S*-17) (TRIP^[29]; Schema 9) katalysierte Bromcycloetherbildungen mit *N*-Bromsuccinimid (NBS). Obwohl bei diesen Untersuchungen die gleiche chirale Säure verwendet wurde, sind mehrere wichtige Unterschiede anzumerken.

In dem von Denmark verwendeten System wird (*S*-17) zusammen mit dem Cokatalysator Triphenylphosphinsulfid eingesetzt (Schema 9), und das Substratspektrum ist auf 5-Aryl-4-pentenole beschränkt.^[30] Alkohole mit *Z*-konfigurierten Doppelbindungen ergeben fast ausschließlich das Produkt der *exo*-Cyclisierung mit guter bis hoher Enantioselektivität, dagegen liefern Alkohole mit *E*-konfigurierten

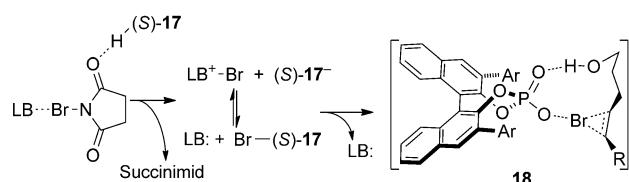
Halogenierungen



Schema 9. Anwendungsbereich der mit einer chiralen Phosphorsäure und einer achiralen Lewis-Base cokatalysierten Bromcycloetherbildung.

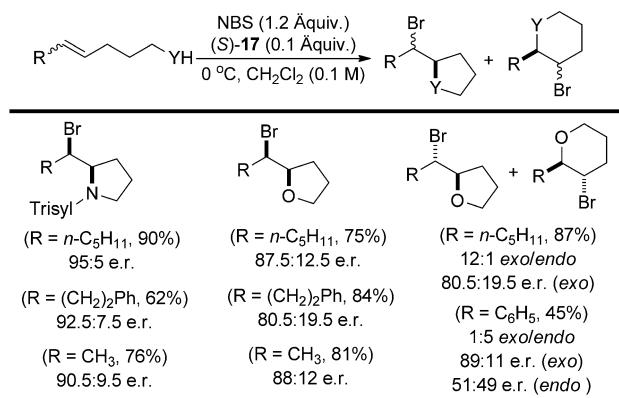
Doppelbindungen Gemische aus enantiomerenangereicherten *exo*-Cyclisierungsprodukten und nahezu racemischen *endo*-Cyclisierungsprodukten.

Man nimmt an, dass die gemeinsame Aktivierung von NBS durch die Brønsted-Säure (*S*)-**17** und die Lewis-Base Ph₃P=S ein Phosphathypobromit bildet, das über den durch Wasserstoffbrücken gebundenen Übergangszustand **18** ein Bromatom auf das Substrat überträgt, sodass ein chirales Bromonium-Phosphat-Ionenpaar beteiligt ist (Schema 10). Dieses System verdeutlicht somit die Unklarheit bei der Bestimmung der Steuerungsmerkmale, denn es weist Eigenschaften von Typ-I-, Typ-II- und Typ-IIIa-Wechselwirkungen auf.



Schema 10. Vorgeschlagener Mechanismus der Aktivierung und Freisetzung des Halogens in der durch eine chirale Phosphorsäure und eine achirale Lewis-Base cokatalysierten Bromcycloetherbildung.

Shi et al. setzten (*S*)-**17** dagegen als einzigen Katalysator ein (Schema 11).^[31] Sie erhielten bei der Bromcycloetherbildung einer Reihe nicht konjugierter Alkenole mittlere bis gute Enantioselektivitäten, sodass überwiegend oder ausschließlich *exo*-Cyclisierungsprodukte (Bromfurane) entstanden. Das einzige Beispiel für ein konjugiertes Alken er gab vorwiegend das *endo*-Cyclisierungsprodukt mit geringfügiger Enantioselektivität, obwohl das Nebenprodukt der *exo*-Cyclisierung ganz ähnlich wie bei dem von Denmark verwendeten System enantiomerenangereichert war. Die



Schema 11. Anwendungsbereich von Bromcyclofunktionalisierungen mit einem chiralen Phosphorsäurekatalysator. Trisyl = 2,4,6-Tri-isopropylbenzolsulfonyl.

Bromcyclisierung analoger Sulfonamide verlief mit höherer Regio- und Enantioselektivität. Die Autoren erklären die auftretende Selektivität anhand eines Modells, in dem das Substrat als Wasserstoffbrückendonor und NBS als Wasserstoffbrückenakzeptor gegenüber dem Katalysator wirken, womit diese Reaktion als Typ-III-Prozess einzuordnen ist (Abbildung 4).

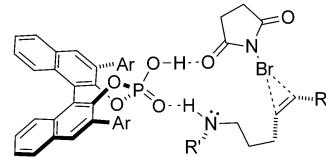
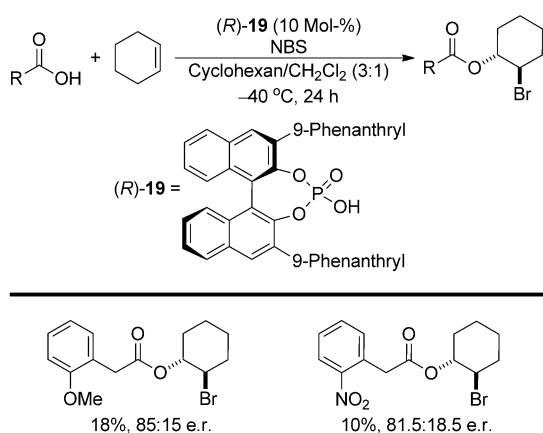


Abbildung 4. Vorgeschlagenes Modell für die Enantioselektivität bei Bromfunktionalisierungen mit einem chiralen Phosphorsäurekatalysator.

In Anbetracht der Ähnlichkeiten zwischen den von Denmark und Shi verwendeten Systemen ist es unwahrscheinlich, dass die Enantioselektion nach zwei verschiedenen Mechanismen abläuft; demzufolge ist vermutlich einer der Vorschläge (oder beide) falsch. Ein wichtiger Unterschied zwischen den vorgeschlagenen Reaktionswegen ist das Vorhandensein bzw. Fehlen von Succinimid in der Struktur des Übergangszustands. Daher könnten ähnliche Versuche, wie sie von Borhan et al. durchgeführt wurden^[32] (siehe Schema 22), zur Unterscheidung dieser Hypothesen beitragen.

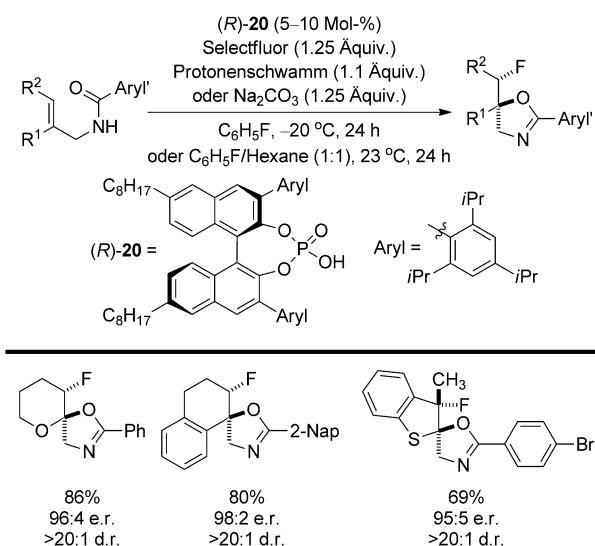
Im Prinzip sollte die durch Ionenpaarung mit einem chiralen Phosphat gebildete nichtdissoziierende chirale Umgebung die Entwicklung enantioselektiver Halogenfunktionalisierungen auch in solchen Fällen ermöglichen, in denen die nucleophile Abfangreaktion relativ langsam abläuft. Versuche, eine intermolekulare Bromveresterung mit NBS und dem Katalysator (*R*)-**19** zu entwickeln, ließen jedoch ein gravierendes Problem erkennen, das wahrscheinlich aus der langsamen Abfangreaktion des Bromonium-Ions resultiert (Schema 12). Der Katalysator (*R*)-**19** vermittelt die Bromveresterung von Cyclohexen in günstigen Fällen mit mittlerer, aber vielversprechender Enantioselektivität.^[33] Leider ist die



Schema 12. Intermolekulare Bromveresterung.

Ausbeute der Produkte niedrig, weil die Abfangreaktion des Bromonium-Ions durch das chirale Phosphat-Anion mit der Abfangreaktion durch die Carbonsäure konkurriert, sodass der Katalysator deaktiviert wird.

Ein eindeutiges Beispiel für die Typ-II-Stereokontrolle ist die von Toste et al. beschriebene enantioselektive Fluorecyclisierung (Schema 13).^[34] Diese Vorgehensweise macht sich die Unlöslichkeit von dikationischem Selectfluor in unpolaren

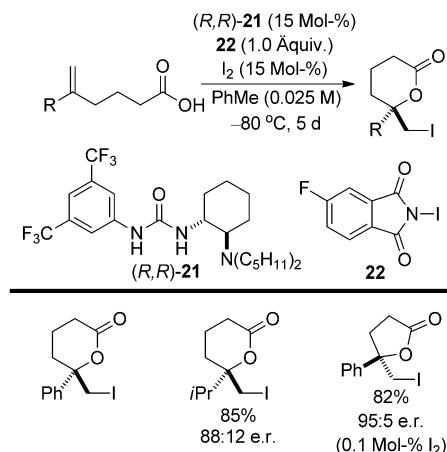


Schema 13. Enantioselektive Fluorecyclisierung unter Phasentransferkatalyse mit einem chiralen Phosphat.

Solventien zunutze. Für die Phasentransferkatalyse zwischen fester und flüssiger Phase sorgt die solubilisierende Wirkung des Ionenaustauschs mit dem Katalysator (R)-20, einem besser löslichen Analogon von (R)-17. Die Methode ist auf eine Reihe von Chromenen und Dihydronaphthalinen anwendbar. In einem Beispiel für ein nichtkonjugiertes, nichtaktiviertes Alken wird ein anderer Katalysator beschrieben. Die Untersuchung nichtlinearer Effekte^[35] ergab, dass die wirksame Spezies mindestens zwei chirale Phosphat-Gegen-

ionen in der die Stereochemie bestimmenden Übergangsstruktur hat. Alle Substrate enthalten Kationen stabilisierende Gruppen, die die Bildung des kurzlebigen intermedien β-Fluorcarbenium-Ions unterstützen.

Ein besonderes Beispiel für die Typ-IIb-Stereoselektion ist die Iodlactonisierung von δ,ε-ungesättigten Carbonsäuren mit dem Aminoharnstoffkatalysator (R,R)-21 und N-Iodfluorphthalimid, für die Veitch und Jacobsen die von ihnen entwickelte Strategie der Anionenbindung verwendeten (22; Schema 14).^[36] Konjugierte wie auch nichtkonjugierte Alkene

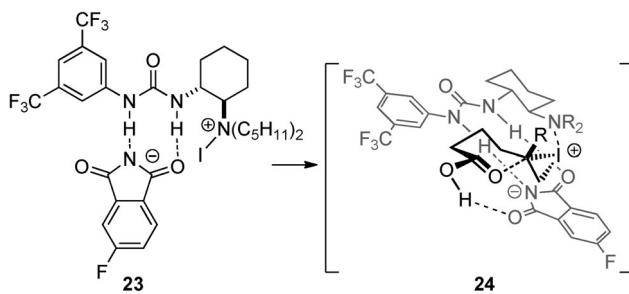


Schema 14. Anwendungsbereich der Iodlactonisierung mit dem Aminoharnstoffkatalysator (R,R)-21.

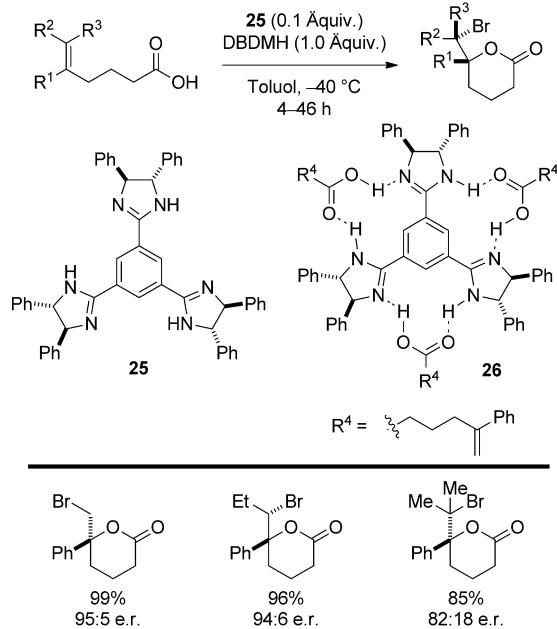
sind als Substrate für dieses System geeignet, allerdings führt die Konjugation mit elektronenreichen Arenen zu niedriger Enantioselektivität. Auch die Iodlactonisierung von δ,ε-ungesättigten Carbonsäuren (mit 0.1 Mol-% I2) verläuft mit hoher Enantioselektivität, obwohl das Butyrolacton gegenüber den Valerolactonen aus ungeklärten Gründen die umgekehrte absolute Konfiguration hat. Das zugesetzte Iod kann mehrere Aufgaben haben, seine Hauptwirkung ist aber vermutlich die Bildung eines aktivierte Komplexes mit N-Iodfluorphthalimid.

Aufgrund von NMR-Messungen des Katalysator/Reagens-Komplexes und der Isolierung von Abbauprodukten des Katalysators nehmen die Autoren an, dass der Harnstoff an 22 bindet und das tertiäre Amin als Lewis-Base wirkt, sodass 23 entsteht (Schema 15). Das erhaltene Iodammonium-Ion gibt das Iodinen-Ion an das Alken ab, während das Fluorophthalimid, das noch über eine Wasserstoffbrücke an den Harnstoff gebunden ist, den Protonentransfer von der Carbonsäure unterstützen kann (Übergangsstruktur 24). Damit enthält der Mechanismus der Stereoinduktion Typ-I- und Typ-IIIa-Eigenschaften.

Das C3-symmetrische Trisimidazolin 25 katalysiert die Bromlactonisierung von 1,1-disubstituierten,^[37] trisubstituierten und tetrasubstituierten^[38] Alkenen in Gegenwart von 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH; Schema 16). Alle Beispiele sind 5-arylsubstituierte Hexensäuren (R¹), aber terminal (R²/R³) können sowohl aromatische als auch aliphatische Substituenten gebunden sein. Interessanterweise



Schema 15. Vermutetes Schlüsselintermediat und Übergangszustand der Cyclisierung für die Aminoharnstoff-katalysierte Iodlactonisierung.



Schema 16. Bromlactonisierung mit einem C₃-symmetrischen Tris-imidazolinylbenzolkatalysator.

liefern die Di- und Monoimidazolinyl-substituierten Aren-katalysatoren sukzessive niedrigere Enantioselektivitäten, was darauf schließen lässt, dass die C₃-Symmetrie für die Selektivität erforderlich ist. Fujioka et al. postulieren den intermediären Komplex 26, der vermutlich eine konformative Verzerrung im Substrat erzwingt. Die Entstehung der Katalyse könnte damit erklärt werden, dass eine formale Deprotonierung des Carbonsäurerests zur Bildung eines chiralen Imidazolinium/Carboxylat-Ionenpaares führt. Die Abfangreaktion des sich über diastereomorphe Übergangsstrukturen rasch ineinander umwandelnde Bromiranium-Ions mit dem Carboxylat-Anion wird durch das chirale Kation gesteuert. Demnach gehört dieses System zum Typ IIa, weil die Ionenpaarung sowohl für die Katalyse als auch für die Stereoinduktion herangezogen wird. Der Komplex 26 konnte zwar ¹H-NMR-spektroskopisch in einem 3:1-Gemisch aus Säure und Katalysator nachgewiesen werden, dennoch ist seine kinetische Bedeutung nicht sicher. Die Autoren können daher nicht ausschließen, dass ein Imidazolin das Bromiranium-Elektrophil als Lewis-Base aktiviert (Typ-I-Assoziierung),

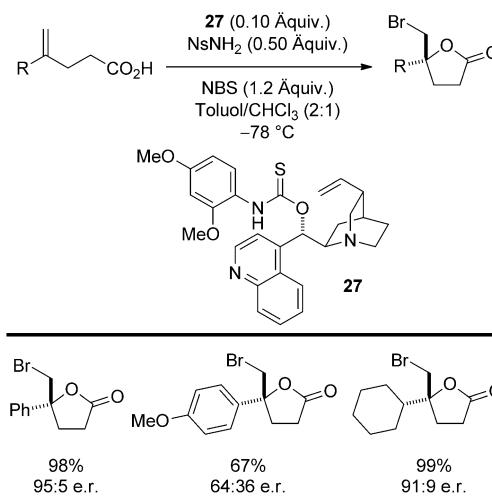
während ein anderes Imidazolin das Nucleophil durch Wasserstoffbrückenbindung (Typ IIIa) oder Deprotonierung und Bildung eines chiralen Ionenpaares (Typ IIa) aktiviert und dirigiert.

6. Typ III: Wasserstoffbrücken – Katalyse oder Stereoinduktion?

Alle Beispiele des Typs III enthalten ein Lewis-basisches Heteroatom (N, O, S), das in vielen Fällen vermutlich an der Katalyse beteiligt ist, indem es einen kinetisch aktiven Halogenium-Ion-Komplex (8-X-1)⁺ bildet. Da diese Verbindungen selbst aber keine hohen Enantioselektivitäten liefern,^[30] sind sekundäre organisierende Wechselwirkungen erforderlich, um 1) die Assoziierung des chiralen Haliranum-Ions an den Katalysator aufrechtzuerhalten oder 2) die nucleophile Gruppe für die selektive Abfangreaktion des Haliranum-Ions zu aktivieren/auszurichten. Die Stereoinduktion (Typ IIIa oder IIIb) aller folgenden Reaktionen wird mit einer Form der Wasserstoffbrückenbindung erklärt, und an ihrer Katalyse ist das Lewis-basische Atom beteiligt.

6.1. Lewis-basische Katalyse mit Schwefel

Schwefelhaltige funktionelle Gruppen gehören zu den wirksamsten Lewis-basischen Katalysatoren zur Aktivierung von Brom- und Iodquellen.^[30] Die katalytische Aktivität von Schwefel wird in enantioselektiven Bromcyclisierungen verwendet, die auf der Fähigkeit der Cinchona-abgeleiteten O-Thiocarbamatkatalysatoren 27 zur Bildung von Wasserstoffbrücken beruhen. Diese Katalysatoren wurden in der Cyclisierung von 1,1-disubstituierten^[40] (Schema 17) und 1,2-di-substituierten^[41,42] Alkenen zu Halogenlactonen, der Cyclisierung ungesättigter Amide zu 3-Brompyrrolidinen^[43] und der Cyclisierung von 2-Vinylbenzoësäuren zu 3,4-Dihydro-isocumarinen eingesetzt.^[44] Alle genannten Umwandlungen verlaufen im Allgemeinen mit hohen Enantioselektivitäten.



Schema 17. Enantioselektive Bromlactonisierung mit dem Cinchonin-abgeleiteten Thiocarbamatkatalysator 27.

Aufgrund der bekannten Reaktivität schwefelhaltiger Katalysatoren^[39] gehen Yeung et al. davon aus, dass das Schwefelatom des Thiocarbamats als Lewis-Base wirkt und NBS durch Bindung des Bromatoms aktiviert. Die genaue Art dieser Wechselwirkung, d.h. ein hyperkoordinierter Bromatomen (10-Br-2) wie in **28** oder ein ionisierter Komplex wie **29** (Abbildung 5), ist nicht spezifiziert. Außerdem vermuten die Autoren eine Wasserstoffbrücke zwischen der Thiocarbamat-NH-Einheit und dem Sauerstoffatom des Succinimids (**30**). Dieser Komplex soll dann das Alken elektrophil angreifen, und danach dirigiert das Stickstoffatom des Chinuclidins das angehängte Nucleophil so, dass es das Bromiranum-Ion abfängt.

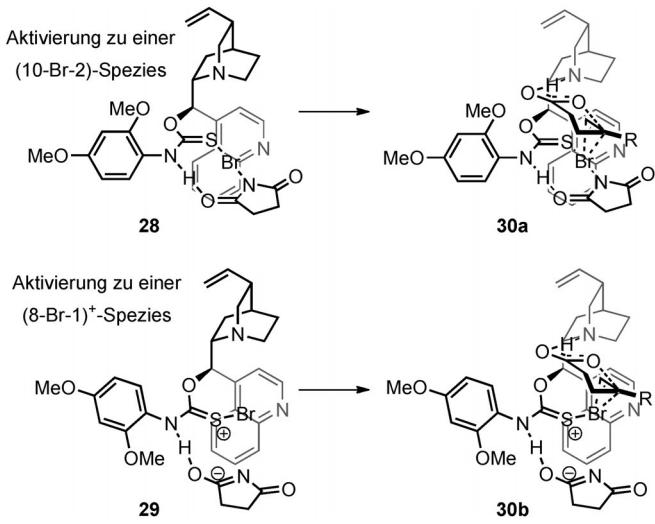
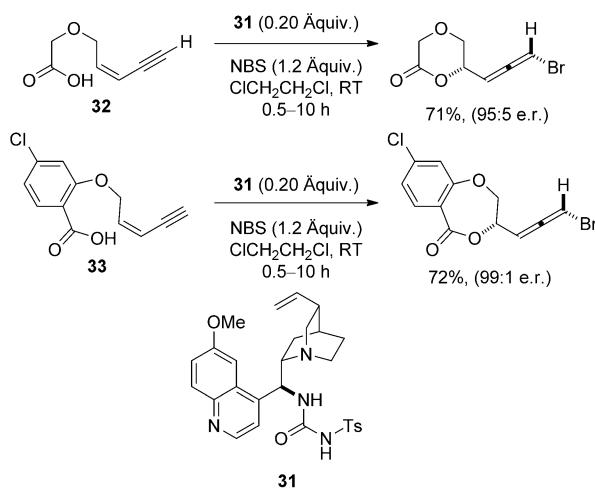


Abbildung 5. Mögliche Modelle für die Aktivierung und asymmetrische Induktion durch den Katalysator **27**.

Es ist zwar sehr wahrscheinlich, dass die Aktivierung eine oder mehrere dieser Wechselwirkungen beinhaltet, aber es wurden keine mechanistischen Untersuchungen zum Aufbau des Übergangszustands durchgeführt. Damit dieses Modell aber mit den Ergebnissen von Neverov und Brown (Schema 6) in Einklang ist,^[23] muss der Thiobromoniumkomplex **28** vor dem Angriff durch das Alken durch Ionisierung vom Succinimidat dissoziieren, um das entsprechende (S-Br)-σ*-Orbital wie in **30b** zu exponieren. In diesem Fall bleibt das Succinimidat wahrscheinlich durch Wasserstoffbrücken ähnlich wie in den von Ishihara et al.^[25] (Abbildung 3) sowie Veitch und Jacobsen^[36] (Schema 15) vorgeschlagenen Modellen an den Katalysator/Substrat-Komplex koordiniert.

6.2. Lewis-basische Katalyse mit Stickstoff

Die Lewis-basische Katalyse der Bromlactonisierung (mit NBS) konjugierter Z-Enine mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) führt mit guter Ausbeute zu racemischen Bromallenen.^[45] Tang et al. entwickelten eine enantioselektive Variante mit dem Cinchona-abgeleiteten Tosylharnstoff **31**, der die hoch selektive Bromlactonisierung der 1,3-Enine



Schema 18. Bromlactonisierung von (Z)-1,3-Eninen mit dem von Chinin abgeleiteten Harnstoff **31** als Katalysator.

32 und der 1,3-Eninylbenzoësäuren **33** bewirkte (Schema 18).^[46] Mit der gleichen, durch einen Linker modifizierten Katalysatorklasse gelang die Chlorlactonisierung einfacher Alkene mit mittleren bis hohen Enantioselektivitäten.^[47]

Trotz ihrer eigenen Beobachtungen bezüglich der Katalyse durch DABCO schlagen die Autoren vor, dass der Katalysator **31** NBS durch Wasserstoffbrücken zwischen den NH-Gruppen des Harnstoffs und dem Sauerstoffatom des Succinimids für den elektrophilen Angriff auf ein Alken aktiviert. Das Nucleophil soll durch Brønsted-Säure/Base-Wechselwirkungen mit dem Stickstoffatom des Chinuclidins dirigiert werden (**34**; Abbildung 6).^[47] Diese Hypothese beruht auf zwei Beobachtungen: Zum einen hängt die Enantioselektivität von der Halogenquelle ab, was auf einen Assoziierungsmechanismus schließen lässt. Zum anderen verringerte sich die Enantioselektivität ohne Änderung der

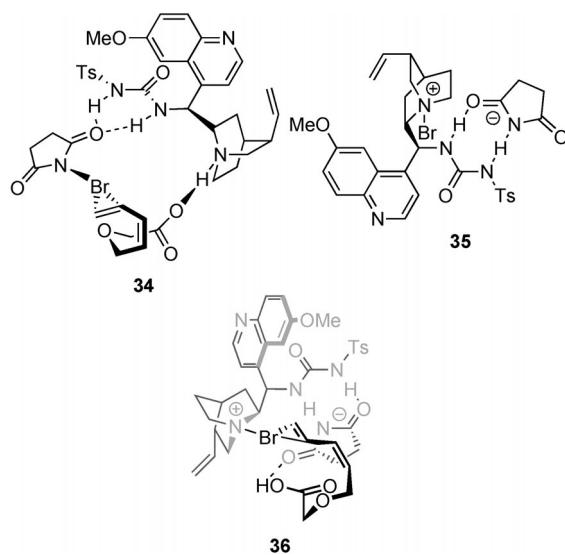


Abbildung 6. Mögliche Zwischenstufen der Bromlactonisierung von (Z)-1,3-Eninen.

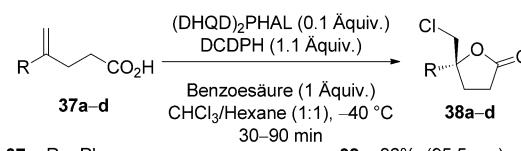
Ausbeute von 95:5 auf 77:23, wenn **31** (0.2 Äquiv.) und NBS (1.2 Äquiv.) vor der Zugabe von **32** 20 min inkubiert wurden. Bei einer Inkubationszeit von 4 h sank das Enantiomerenverhältnis auf 63:37. Aus diesen Versuchen folgerten die Autoren, dass die Reaktion zwischen dem Katalysator und NBS nicht Teil des enantioselektiven Reaktionswegs ist.

Die erste Beobachtung ist in Einklang mit mehreren anderen Beispielen für Halogencyclisierungen,^[36,48] die eine ähnliche Abhängigkeit von der Wechselwirkung mit einem Anion beschreiben. In diesen Berichten wird als Mechanismus eine Halogenionisierung herangezogen, bei dem ein achirales Anion, normalerweise das konjugierte Anion der Haloniumquelle, durch Ionenpaarung an den Katalysator assoziiert wird und so das Stereokontrollvermögen des Katalysators moduliert.

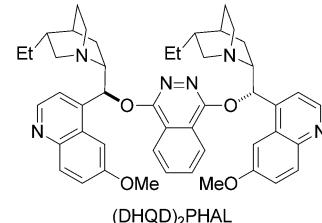
Eine andere, in Anbetracht der Ähnlichkeit von **31** mit dem von Veitch und Jacobsen als Katalysator verwendeten tertiären Aminoharnstoff^[36] (siehe Schema 15) wahrscheinlichere Interpretation ist aber, dass der Katalysator durch nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms von Chinuclidin auf das Bromatom als Lewis-basischer Aktivator von NBS dient. Danach bindet der Katalysator das Succinimidat durch Wasserstoffbrücken mit dem Harnstoff (**35**; Abbildung 6). Dieses Intermediat würde danach ein Alken elektrophil angreifen, wobei das Nucleophil durch Wasserstoffbrücken mit dem Succinimidat dirigiert wird (**36**). Diese Hypothese ist in Einklang mit der zweiten Beobachtung, wonach das aktive N-Bromenium-Intermediat in Abwesenheit des Substrats in eine Spezies überführt wird, die aktiv bleibt, aber weniger selektiv ist (z.B. Bromierung der Vinylgruppe im Katalysator). In Gegenwart des Substrats wird die Selbstreaktion der intermediären N-Bromeniumverbindung unterdrückt, sodass die Selektivität erhalten bleibt. Diese Interpretation wäre ein weiteres Beispiel für einen kombinierten Typ-I-/Typ-IIIa-Mechanismus.

Die kommerziell erhältlichen, dimeren Cinchona-Alkaloidderivate $(DHQD)_2PHAL$ und $(DHQD)_2PYR$ wurden als Katalysatoren in Fluor-, Chlor- und Bromfunktionalisierungen eingesetzt. Diese Katalysatoren reagieren wahrscheinlich nach einem normalen Typ-IIIa-Mechanismus, da sie in erster Linie Wasserstoffbrückenakzeptoren sind und mit Substraten wirken, die Wasserstoffbrückendonorgruppen tragen (Carbonsäuren, Amide, Alkohole und/oder Sulfonamide). Beispielsweise katalysiert $(DHQD)_2PHAL$ die Chlorlactonisierung der 1,1-disubstituierten Alkene **37** mit 1,3-Dichlor-5,5-diphenylhydantoin (DCDPH) als stöchiometrischer Chloreniumquelle in Gegenwart von Benzoesäure (Schema 19).^[49] So entstehen die Butyrolactone **38** aus elektronenarmen und elektroneutralen arylsubstituierten Alkenen mit hoher Enantioselektivität; mit elektronenreichen Styrolen und aliphatischen Alkenen als Substraten ist die Selektivität niedriger.

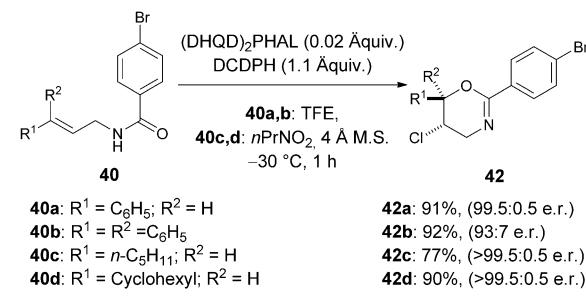
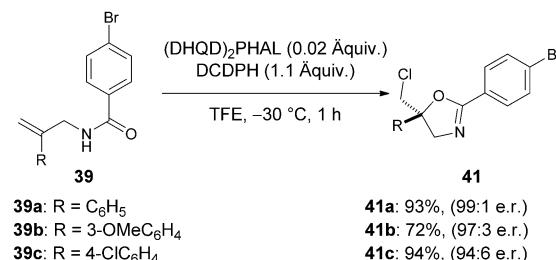
$(DHQD)_2PHAL$ bewirkt auch die katalytische enantioselektive Bildung der 1,3-Oxazoline **41a–c** und 1,3-Oxazine **42a–d** aus ungesättigten Amiden (Schema 20).^[50] Die arylsubstituierten allylischen Benzamide **39a–c** und **40a,b** cyclisieren in 2,2,2-Trifluorethanol mit hoher Enantioselektivität. Bei einem Wechsel des Lösungsmittels zu 1-Nitropropan und der Zugabe von Molekularsieb werden auch die alkylsubsti-



37a–d
38a–d



Schema 19. Katalytische asymmetrische Chlorlactonisierung mit $(DHQD)_2PHAL$.

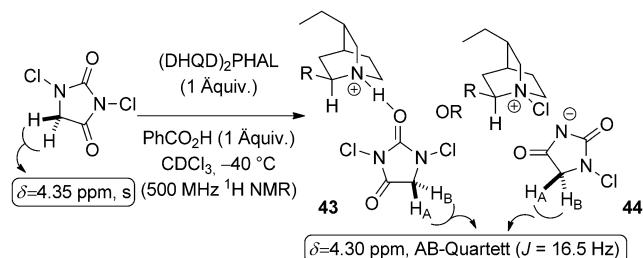


Schema 20. Katalytische asymmetrische Bildung chiraler Oxazoline und 4,5-Dihydrooxazine.

tuierten Produkte **42c** und **42d** mit hoher Enantiomerenreinheit erhalten. Die saure Hydrolyse der Imidateinheit in **41** und **42** liefert schließlich die entsprechenden Aminoalkohole ohne Änderung der Enantiomerenzusammensetzung.

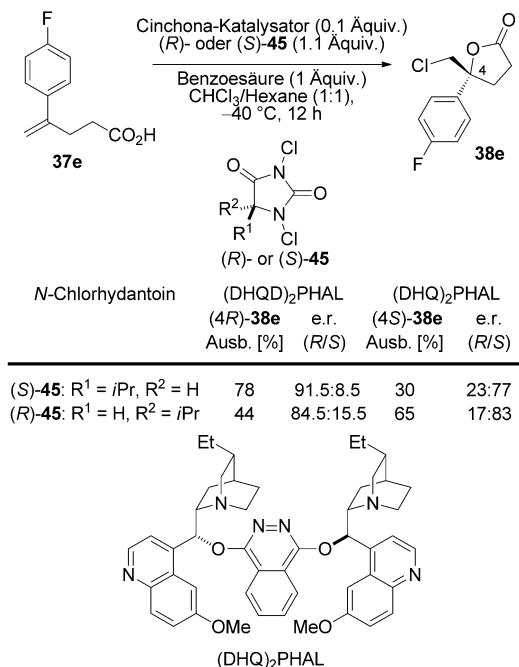
Mit einer Reihe von Versuchen wurde Aufschluss über die Wechselwirkungen erhalten, die die Enantioselektivität dieser Cyclisierungen bestimmen. Der erste dieser Versuche belegt, dass eine enge Assoziation des Hydantoins an den Chinuclidinrest des Dihydrochinidin-Dimers zu der hohen Selektivität dieser Reaktionen beiträgt. Ein erhöhter sterischer Bedarf der C5-Position des Hydantoins steigert die Selektivität der Reaktion.^[49] Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass das Hydantoin während der Bildung des Chloriranum-Ions an den Katalysator assoziiert bleiben muss. Weiterhin wurde ¹H-NMR-spektroskopisch ein Komplex aus 1,3-Dichlorhydantoin (DCH) und $(DHQD)_2PHAL$

nachgewiesen, nachdem DCH mit 1.0 Äquivalenten des Katalysators und 2.0 Äquivalenten der Benzoësäure in CDCl_3 bei -40°C versetzt worden war (Schema 21). Die enantiotopen Protonen von DCH ($\delta = 4.35 \text{ ppm}$, s) werden diastereotop und erscheinen im Komplex (**43** oder **44**) als AB-Quartett bei höherem Feld ($\delta = 4.30 \text{ ppm}$, $J_{AB} = 16.5 \text{ Hz}$).^[49]



Schema 21. Nachweis des Hydantoin/Katalysator-Komplexes und vermutete Arten der Bindung.

Der jüngste Hinweis auf das intermediäre Auftreten dieses Komplexes stammt aus einer Untersuchung, bei der jedes Enantiomer von 5-Isopropyl-1,3-dichlorhydantoin (**45**) mit $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ und mit dem pseudoenantiomeren $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ umgesetzt wurde (Schema 22).^[52] Mit $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ als Katalysator lieferte (*S*)-**45** das Lacton (*4R*)-**38e** mit 78% Ausbeute und 91.5:8.5 e.r. Wurde dagegen (*R*)-**45** als Chloreniumquelle verwendet, sanken die Ausbeute und der e.r.-Wert auf 44% bzw. 84.5:15.5, was für ein matched/mismatched-Paar spricht. Diese Tendenzen kehren sich mit $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ um, und auch die Differenzen werden

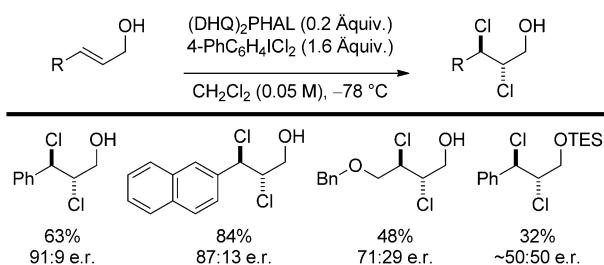


Schema 22. Enantioselektive Chlorlactonisierungen mit dem chiralen Dichlorhydantoin **45**.

kleiner, weil $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ ein weniger selektiver und effizienter Katalysator ist.

Anhand dieser Ergebnisse werden zwei verschiedene mechanistische Modelle vorgeschlagen (Schema 21). Das erste Modell enthält den wasserstoffverbrückten Komplex **43** zwischen dem protonierten Chinuclidin und dem Hydantoin. Der zweite Vorschlag postuliert die Ionenpaarbildung zwischen einem *N*-Chlorchinuclidinium-Ion und der konjugierten Base des Hydantoin (**44**). Da die Lactonisierungsreaktion die stöchiometrische Menge einer Brønsted-Säure erfordert, schlussfolgern die Autoren, dass der erste Komplex, **43**, die relevante Zwischenverbindung ist. Die Cyclisierung ungesättigter Amide erfolgt allerdings ohne eine Brønsted-Säure (Schema 20), daher ist es wahrscheinlich, dass beide Umwandlungen über den Komplex **44** ablaufen.

Die gleichen Cinchona-Alkaloide wurden auch als Lewis-basische Katalysatoren in Dichlorierungsreaktionen eingesetzt. Nicolaou et al. berichteten, dass $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ die 1,2-Dichlorierung von Allylalkoholen mit Arylioddichloriden mit mittleren bis guten Enantioselektivitäten katalysiert (Schema 23).^[51] Dabei tritt die gleiche Seitenselektivität auf wie bei



Schema 23. Katalytische Dichlorierung von Allylalkoholen. TES = Triethylsilyl.

der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung, bei der $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ als Ligand verwendet wird. Daher schlagen die Autoren ein ähnliches Modell vor wie für die Sharpless-Dihydroxylierung,^[52] bei dem durch nucleophilen Angriff eines Stickstoffatoms von Chinuclidin auf das Arylioddichlorid ein aktiviertes Chlorenium-Ion entsteht. Da sich das Schützen des Allylalkohols nachteilig auf die Enantioselektivität auswirkt, vermuten die Autoren eine Wasserstoffbrückenbindung mit der Phthalazineinheit, die die Seitenselektivität des Angriffs auf das Chlorenium-Ion bestimmt (Abbildung 7).

Dimere Cinchona-Alkaloide wurden auch in enantioselektiven Fluorcyclisierungen und in Halonium-induzierten

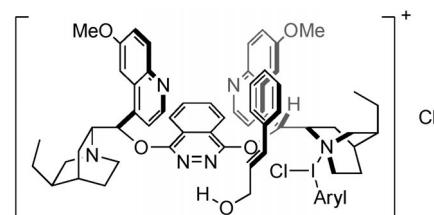
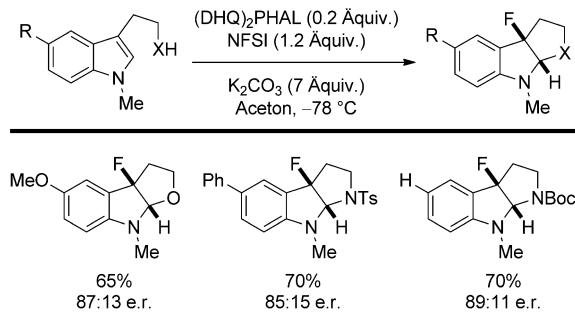


Abbildung 7. Vorgeschlagenes Modell für die Selektivität der Dichlorierung.

Halogenierungen

Semipinakol-Umlagerungen eingesetzt. Gouverneur et al.^[53] entwickelten eine enantioselektive Fluorcyclisierung von Indolen mit Selectfluor und einer stöchiometrischen Menge $(DHQ)_2PHAL$. Die gleiche Umwandlung lässt sich auch katalytisch mit $(DHQ)_2PHAL$ (0.2 Äquiv.) und *N*-Fluorphenylsulfonimid (NFSI) mit ähnlichen Enantioselektivitäten durchführen (Schema 24).

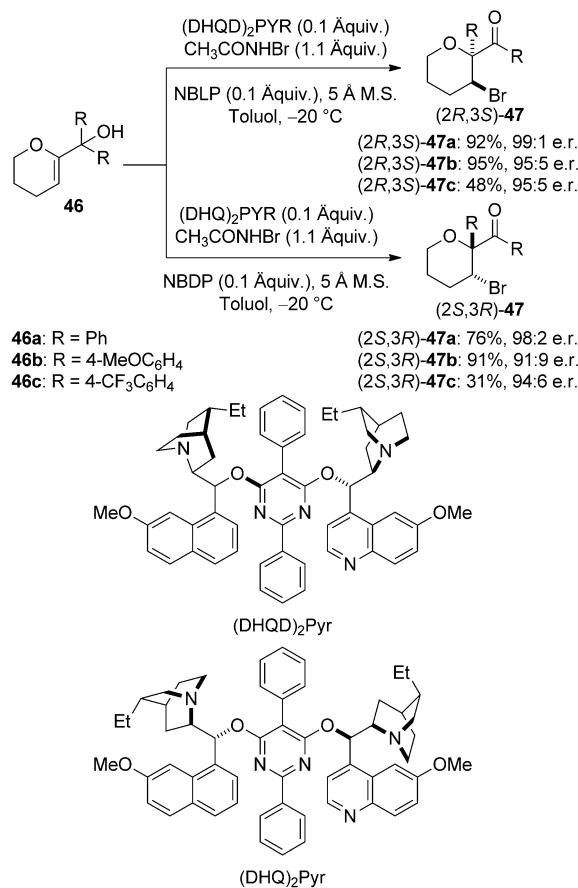


Schema 24. $(DHQ)_2PHAL$ -katalysierte Fluorcyclisierung von Indolen.
Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

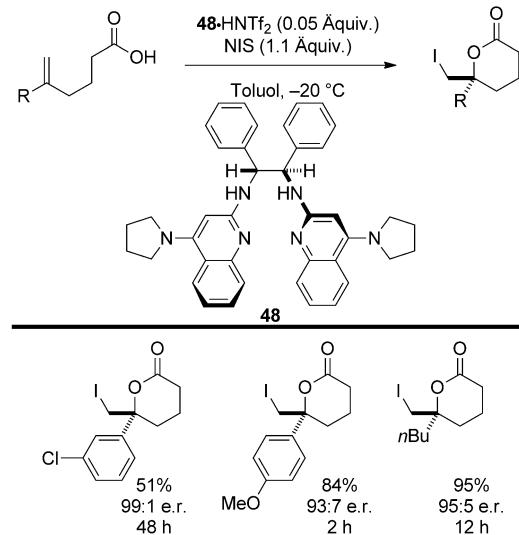
Bei der brominduzierten Semipinakol-Umlagerung der tertiären Allylalkohole **46** in die Bromketone **47** mit *N*-Bromacetamid sind durch Umsetzung mit $(DHQD)_2PYR$ (0.1 Äquiv.) und *N*-Boc-L-Phenylglycin (NBPL, 0.1 Äquiv.) oder mit $(DHQ)_2PYR$ (0.1 Äquiv.) und *N*-Boc-D-Phenylglycin (NBDP, 0.1 Äquiv.) beide enantiomeren Umlagerungsprodukte zugänglich (Schema 25).^[54] Bei Verwendung von 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (DCDMH) als Halogenquelle muss die Reaktion bei $-50^{\circ}C$ durchgeführt werden und ergibt etwas niedrigere Enantioselektivität und deutlich geringere Ausbeute.

Für keine dieser Umwandlungen ist der Mechanismus oder der Ursprung der asymmetrischen Induktion bekannt. Wie bei den vorherigen Beispielen der Katalyse durch dimere Cinchona-Alkaloide ist es möglich, wenn nicht wahrscheinlich, dass durch nucleophilen Angriff eines der Chinuclidin-Stickstoffatome des Katalysators auf die Halogenquelle ein koordiniertes Halonium-Ion entsteht und dass dieser Komplex das Halonium-Ion auf das Alken überträgt. Das Fehlen mechanistischer Angaben lässt nur wenig andere Vermutungen zu, z.B. über den Ursprung der enantiotopen Seitenselektivität oder die Diastereoselektivität bei der Fluorcyclisierung.

Schließlich liefert die durch Stilben-bis(4-pyrrolidinyl-chinolinyl)bisamidin-hydrogencentriflimid, **48**-HNTf₂ (Stilb-PBAM-HNTf₂), katalysierte Iodlactonisierung von 5-substituierten 5-Hexensäuren mit NIS die zugehörigen Iodlactone mit hoher Enantioselektivität und mittlerer bis hoher Ausbeute (Schema 26).^[48] Interessanterweise verläuft die Cyclisierung der analogen Pentensäure zum Butyrolacton unter den gleichen Bedingungen mit deutlich geringerer Selektivität. Der Anwendungsbereich der Cyclisierung ist eng (nur 1,1-disubstituierte Alkene), aber die Reaktionsbedingungen sind kaum empfindlich gegenüber den elektronischen Eigenschaften der Styrylsubstrate. Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt dagegen stark von den elektronischen Eigen-



Schema 25. Enantioselektive brominduzierte Semipinakol-Umlagerung.



Schema 26. Asymmetrische Iodlactonisierung mit dem Katalysator **48**-HNTf₂.

schaften der Alkensubstituenten ab. Darüber hinaus erwähnen die Autoren eine Abhängigkeit der Enantioselektivität und der Effizienz von der konjugierten Base der Brønsted-Säure. Sie vermuten, dass NIS durch eine Brønsted-Säure aktiviert wird und das Nucleophil durch eine Brønsted-Base

aktiviert und dirigiert wird. Es gibt jedoch mehrere basische Positionen am Katalysator, wovon jede im stereochemisch bestimmenden Schritt wirksam sein kann.

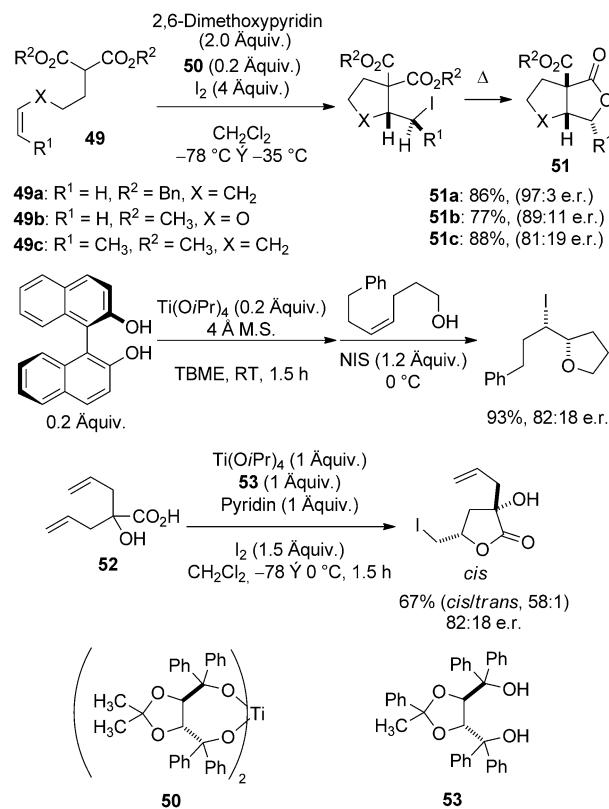
7. Typ IV: durch Lewis-Säure katalysierte oder dirigierte Halogencyclisierung

Durch Lewis-Säuren katalysierte asymmetrische Halogenfunktionalisierungen umfassen zwei verschiedene Strategien, je nachdem ob die Lewis-Säure das Nucleophil (Typ I-Va) oder das Elektrophil (Typ IVb) aktiviert. Bei enantioselektiven Cyclisierungen wurde das Nucleophil ausschließlich durch Titankomplexe aktiviert, dagegen erfolgte die Aktivierung der Halogenquelle normalerweise durch Co^{II} /Salen- oder Cr^{III}Cl /Salen-Komplexe.

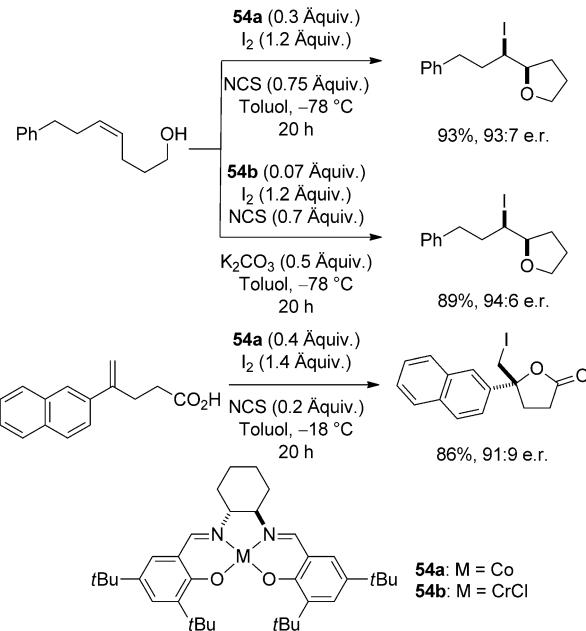
Die Aktivierung stabilisierter Kohlenstoffnucleophile durch Lewis-Säuren auf der Basis von Titan für einen Angriff auf beliebige Elektrophile ist eine gut untersuchte Methode,^[55] und die Verwendung chiraler Liganden, mit denen sich diese Umwandlungen enantioselektiv durchführen lassen, ist ähnlich gut dokumentiert.^[56] Daher überrascht es nicht, dass die Reaktion mit einem Iodiranum-Ion als Elektrophil hoch enantioselektiv abläuft. Genau diese Umwandlung beschreiben Taguchi et al. in Berichten zur Iodcarbocyclisierung der ungesättigten Malonate **49** mit dem zuvor hergestellten Titan/Taddol-Komplex **50**.^[57,58] Nach der enantioselektiven Abfangreaktion des Iodonium-Ions entstehen durch nucleophilen Austausch von Iodid durch eine der diastereotopen Estergruppen die kondensierten Butyrolactone **51** (Schema 27). Mit einer Carboxygruppe als Nucleophil (wie in **52**) nimmt die Enantioselektivität jedoch auch in Gegenwart der stöchiometrischen Menge eines (*in situ* aus **53** gebildeten) chiralen Titankomplexes erheblich ab.^[59] Bei dieser Methode wandeln sich die Iodiranum-Ionen wahrscheinlich ineinander um, das stereochemisch bestimmende Ereignis ist aber die Abfangreaktion durch ein chiral modifiziertes Nucleophil, das das schneller agierende Ion auswählen kann (diastereomorphe Gruppenselektivität).^[60] Ein *in situ* gebildeter Titan-Binol-Komplex kann auch die Iodveretherung mit angemessener Selektivität vermitteln.^[61]

In Typ-IVb-Reaktionen aktiviert die Lewis-Säure eine Halogenquelle für den Angriff durch ein Alken. Diese Art der Katalyse wurde mit Salen-Komplexen von Cobalt(II) und Chrom(III) enantioselektiv durchgeführt. Kang et al. berichteten, dass der Co^{II} /Salen-Komplex **54a** die Iodveretherung (*Z*)-5-substituierter 5-Pentenole mit sehr hoher Ausbeute und guter Enantioselektivität katalysiert (Schema 28).^[62] Mit dem Cr^{III}Cl /Salen-Komplex **54b** als Katalysator gelingt die Cyclisierung der gleichen Substrate mit gleicher oder höherer Enantioselektivität, aber einem Viertel der Beladung von **54a**.^[63] Gao et al. haben **54a** in der Iodlactonisierung von 4-substituierten 5-Pentensäuren verwendet, die mit hoher Ausbeute und mittlerer bis guter Enantioselektivität verläuft.^[64]

Für die Aktivierung des Iods werden zwei Reaktionswege vorgeschlagen. Der erste postuliert, dass *N*-Chlorsuccinimid (NCS) mit I_2 langsam unter Freisetzung von ICl reagiert, das durch Komplexierung mit dem Lewis-sauren Katalysator



Schema 27. Enantioselektive Titan-vermittelte Iodcyclisierungen.



Schema 28. Co^{II} /Salen- und Cr^{III}Cl /Salen-katalysierte Halogencyclisierungen.

weiter aktiviert wird. Bei diesem Mechanismus ist die langsame Bildung von ICl möglicherweise notwendig, um den unkatalysierten racemischen Reaktionsweg zu minimieren. In dem anderen Reaktionsweg wird Cr^{III} durch NCS in einen höheren Oxidationszustand überführt, der seine Lewis-Aci-

dität steigt. Der oxidierte Chromkomplex aktiviert danach direkt das Iod für die Iodcyclisierungsreaktion. Beide Vorschläge erklären, warum die Reaktion mit weniger als einem Äquivalent NCS abläuft, und jeder kann zu einem aktivierte Komplex von $[I][\text{Salen}-\text{CrCl}_n]$ führen. Das vorgeschlagene Modell für die Enantioselektivität beinhaltet eine schräge Seitenannäherung von rechts (Abbildung 8), die das axiale Proton des Cyclohexanrings umgeht. Die Seitenselektivität der Abfangreaktion wird durch eine ungünstige Wechselwirkung zwischen der Hydroxypropylgruppe des Pentenols und der *tert*-Butylgruppe des Salenliganden beeinflusst.

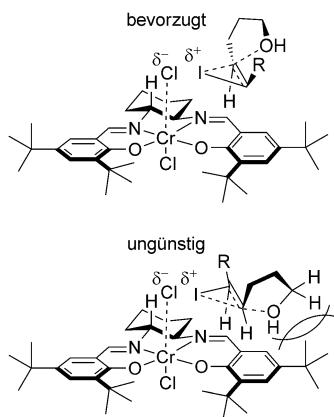
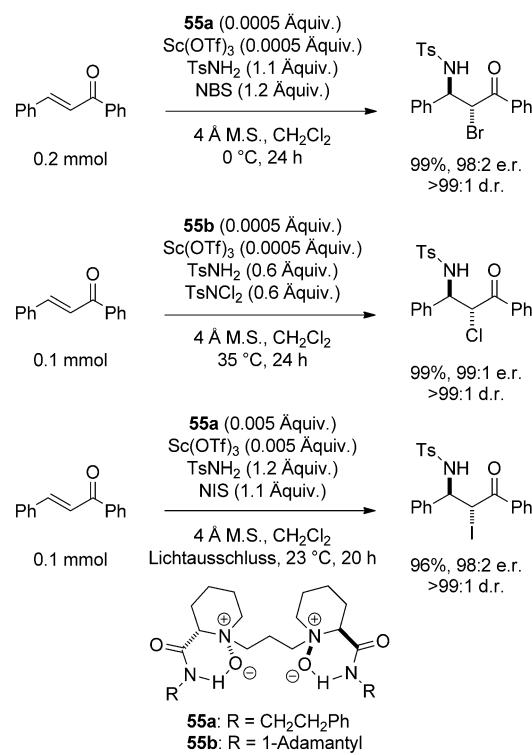


Abbildung 8. Vorgeschlagenes Modell für die Enantioselektivität der $\text{Cr}^{\text{III}}/\text{Salen}$ -katalysierten Iodcyclisierung.

Ein weiteres Beispiel für die Typ-IVb-Stereoselektion ist die von Feng et al. beschriebene Scandium-katalysierte enantioselektive Halogenaminierung von Chalconen und α,β -ungesättigten γ -Ketoestern.^[65] Diese Umwandlung führt bei sehr niedrigen Beladungen des Liganden **55** mit hohen Ausbeuten und im Allgemeinen sehr hohen Enantioselektivitäten zu β -Sulfonamido- α -halogencarbonylverbindungen (Schema 29).

Die *anti*-Anordnung der Substituenten wird damit erklärt, dass ein vermutetes Haliranum-Ion, das aus dem elektrophilen Angriff von NBS auf das elektronenarme Enon stammt, unter Inversion geöffnet wird. Die Autoren stellen das Modell eines organisierten Übergangszustands auf, in dem ein über das Carbonyl-Sauerstoffatom an Scandium gebundenes Enon durch das ähnlich koordinierte NBS elektrophil angegriffen wird. Diese Erklärung beruht auf einem Kontrollversuch, der bei Abwesenheit des Halogenelektrons kein Produkt ergab. Das Ergebnis ist aber in Einklang mit einer reversiblen konjuguierten Addition von TsNH_2 oder *in situ* gebildetem TsNHBr ^[65a] an das aktivierte Chalcon, der eine elektrophile Abfangreaktion des Enolats mit NBS folgt. Außerdem ist dieser Mechanismus für die Reaktion wahrscheinlicher, wenn man den üblichen Aktivierungsmodus von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen durch Lewis-Säuren (Senkung des LUMO) berücksichtigt. Die Bildung eines Haliranum-Ions ist unter bestimmten Reaktionsbedingungen begünstigt. Eine flüchtige Molekülorbitalanalyse legt nahe, dass die HOMO-LUMO-Überlappung mit steigender Elek-

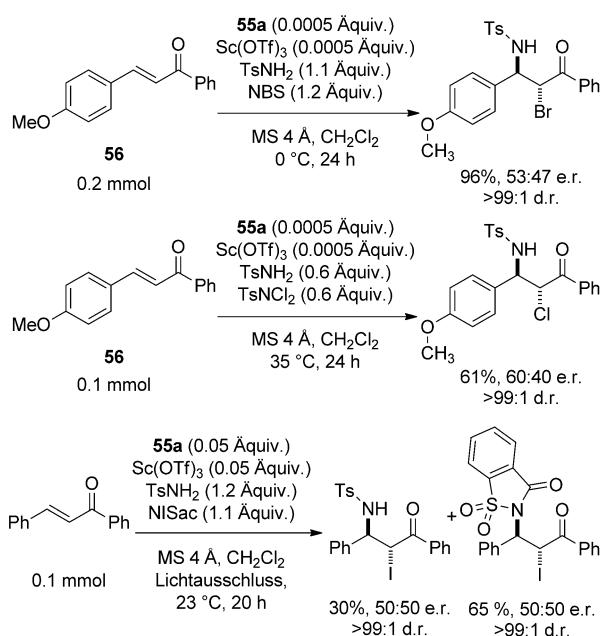


Schema 29. Scandium-katalysierte asymmetrische Halogenaminierung von Chalconen.

tronendichte am Alken und wachsendem Dipolmoment der X-R-Bindung der Halogenquelle zunehmen sollte. Wird das 4-Methoxy-substituierte Chalcon **56** unter den Bedingungen der Brom-^[65a] und der Chloraminierung^[65b] umgesetzt, ist die Enantioselektivität deutlich niedriger als bei allen anderen Substraten (Schema 30). Zudem werden mit dem stark elektrophilen Iodierungsreagens *N*-Iodsaccharin (NISac) als Haloniumquelle racemische Produkte erhalten.^[65c] Diese Ergebnisse sind ein starker Hinweis darauf, dass der katalysierte Reaktionsweg nicht über ein Haliranum-Ion als Zwischenstufe verläuft. Ohne überzeugendere Kontrollversuche und eine Interpretation der Ergebnisse, die durch gesichertes theoretisches und empirisches chemisches Wissen begründet ist, kann die konjugierte Addition als möglicher Mechanismus nicht ausgeschlossen werden und ist angesichts der Lewis-aciden Eigenschaft des Katalysators der wahrscheinlichste Reaktionsweg.

8. Zusammenfassung und Ausblick

In den letzten drei Jahren hat die Entwicklung katalytischer enantioselektiver Varianten der Halogenfunktionalisierung von Alkenen mit den vier üblichen Halogenen bedeutende Fortschritte zu verzeichnen. Allerdings hat das Gebiet in jeder Hinsicht gerade erst begonnen, Gestalt anzunehmen. Um ein anhaltendes Interesse zu wecken, kommen mehrere Faktoren zusammen: die Bedeutung stereochemisch definierter halogenierter Verbindungen in Naturstoffen und nichtnatürlichen Produkten, die Vielseitigkeit der



Schema 30. Ausgewählte Cyclisierungen, die gegen den vorgeschlagenen Mechanismus über Haliranum-Ionen sprechen.

gut untersuchten Reaktivität von Kohlenstoff-Halogen-Bindungen und die Gelegenheiten, neue Mechanismen von Katalyse und Stereoinduktion zu entdecken.

Es bleiben noch viele wichtige Herausforderungen. So werden offensichtlich enantioselektive Varianten der einfachen Dichlorierung und Dibromierung in vielen Anordnungen benötigt. Darüber hinaus müssen neue Kombinationen aus bekannten katalytischen und die Stereochemie kontrollierenden Methoden entwickelt und neue Mechanismen für diese Komponenten entdeckt oder erfunden werden, damit Halogenfunktionalisierungen auf strategischem Niveau die Allgemeingültigkeit und Planbarkeit erreichen, die beispielsweise für die Dihydroxylierung charakteristisch ist. Das Problem der konfigurativen Labilität von Bromiranum- und Iodiranum-Ionen muss auf neuen Wegen gelöst werden. Die konfigurative Stabilität von Chloriranum-Ionen bietet große Chancen für neue Arten der Stereokontrolle, gleichzeitig müssen aber Strategien zur Beherrschung der Hyperreaktivität dieser Spezies erarbeitet werden. Fluorfunktionalisierungen sind sogar noch weniger verstanden, doch die Produkte haben signifikante Bedeutung.

Wie bei allen neu aufkommenden Unternehmungen durchläuft dieses Gebiet den typischen Zeitraum lebhafter Aktivität, es ist so reich an Entdeckungen und Geheimnissen wie arm an Leitlinien und Wissen. Es ist eine aufregende Zeit, wenn sich rasch neue Ergebnisse häufen, während die Grundlagen nur langsam Gestalt annehmen. Für die erfolgreiche Entwicklung des Gebiets sind (mindestens) zwei verschiedene Tätigkeiten und Forscher erforderlich: die Forscher, deren Begabung für Entdeckungen sie frei von den Einschränkungen bestehender Lehrmeinungen auf Neuland führt, und die Kartographen, die Klarheit in die Unordnung bringen und diese Entdeckungen in Pläne einordnen, die zur

Aufnahme dieses Gebiets in das größere Bauwerk der organischen Synthesechemie führen.^[66]

Wir danken den National Institutes of Health für großzügige finanzielle Förderung (GM085235).

Eingegangen am 5. Juni 2012

Online veröffentlicht am 25. September 2012

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] H. Gilman, *Organic Chemistry: An Advanced Treatise*, Vol. 1, Wiley, New York, **1938**, S. 36–43.
- [2] C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, **1953**, S. 658–670.
- [3] a) D. H. R. Barton, *Experientia* **1950**, 6, 316–320; b) L. F. Fieser, M. Fieser, *Steroids*, Reinhold, New York, **1959**, S. 26–41.
- [4] Nebenbei ist interessant, dass Dibromcholesterol bereits 1868 beschrieben wurde! J. Wislicenus, W. Moldenhauer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1868**, 146, 175–180.
- [5] a) A. N. French, S. Bissmire, T. Wirth, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 354–362; b) P. A. Bartlett in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. Morrison), Academic Press, Orlando, **1983**, S. 411–454; c) P. A. Bartlett, D. P. Richardson, J. Myerson, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2317–2327.
- [6] A. Castellanos, S. P. Fletcher, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5766–5776.
- [7] S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks, *Aldrichimica Acta* **2011**, 44, 27–40 (enthält Beispiele für racemische Katalyse).
- [8] U. Hennecke, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 456–465.
- [9] C. K. Tan, Z. Ling, Y.-Y. Yeung, *Synlett* **2011**, 1335–1339.
- [10] C. W. Perkins, J. C. Martin, A. J. Ardengo, W. Lau, A. Alegria, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7753–7759.
- [11] a) G. H. Schmid, D. G. Garratt in *The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*, Teil 2 (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1977**, S. 725–912; b) G. H. Schmid in *The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*, Vol. 2, Teil 1 (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1989**, S. 679–731.
- [12] a) D. Lenoir, C. Chiappe, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1036–1044; b) G. Bellucci, C. Chiappe, R. Bianchini, D. Lenoir, R. Herges, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12001–12002.
- [13] I. Roberts, G. E. Kimball, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 947–948.
- [14] a) G. A. Olah, J. M. Bollinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4744–4752; b) G. A. Olah, J. M. Bollinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 947–953; c) G. A. Olah, J. M. Bollinger, J. Brinich, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2587–2594.
- [15] a) R. S. Brown, R. W. Nagorski, A. J. Bennet, R. E. D. McClung, G. H. M. Aarts, M. Klobukowski, R. McDonald, B. D. Santarsiero, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2448–2456; b) A. A. Neverov, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 962–968; c) R. S. Brown, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 131–137.
- [16] S. E. Denmark, M. T. Burk, A. J. Hoover, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1232–1233.
- [17] a) G. A. Olah, Q. Wang, G. Sandford, G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3194–3195; b) G. K. S. Prakash, T. Mathew, D. Hoole, P. M. Esteves, Q. Wang, G. Rasul, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15770–15776.
- [18] a) V. Gutmann, *Coord. Chem. Rev.* **1975**, 15, 207–237; b) V. Gutmann, *The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions*, Plenum, New York, **1978**; c) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1584–1663; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1560–1638.
- [19] Bei Chlor- und Fluorfunktionalisierungen findet der rasche Alken-Alken-Transfer nicht statt, daher muss die Wechselwirkung zwischen dem Katalysator und dem Haliranum-Ion nicht aufrechterhalten werden. Sie können aber in das gleiche Klassifizierungsschema aufgenommen werden, weil zur Steuerung der

- anfänglichen Freisetzung des Halonium-Ions einige der gleichen Taktiken angewendet werden.
- [20] R. B. Grossman, R. J. Trupp, *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 1233–1237.
- [21] a) X.-L. Cui, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5653–5658; b) R. S. Brown, A. A. Neverov, C. T. Liu, C. I. Maxwell in *Recent Developments in Carbocation and Onium Ion Chemistry* (Hrsg.: K. Laali), American Chemical Society, Washington, **2007**, S. 458–476.
- [22] a) J. Haas, S. Piguel, T. Wirth, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 297–300; b) J. Haas, S. Bissmire, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5777–5785.
- [23] A. A. Neverov, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5977–5982.
- [24] Das trifft auf stärkere Nucleophile als Alkene möglicherweise nicht zu, aber diese Reaktionen gehen über den Rahmen dieses Kurzaufsatzes hinaus. Siehe: A. A. Neverov, H. X. Feng, K. Hamilton, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3802–3810.
- [25] A. Sakakura, A. Ukai, K. Ishihara, *Nature* **2007**, *445*, 900–903.
- [26] A. R. Chamberlin, R. L. Mulholland, S. D. Kahn, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 672–677.
- [27] Allgemeine Übersichten zur Katalyse mit chiralen Brønsted-Säuren und zu chiralen Ionenpaaren: a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743; c) *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. M. Pihko), Wiley-Interscience, Weinheim, **2009**; d) M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresei, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350–9365; e) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; f) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6838–6853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6706–6720; g) S. Schenker, A. Zamfir, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2209–2222.
- [28] U. Hennecke, C. H. Müller, R. Fröhlich, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 860–863.
- [29] a) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590–7593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427; b) G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 31–39; c) M. Klussmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett* **2010**, 2189–2192.
- [30] S. E. Denmark, M. T. Burk, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 256–259.
- [31] D. Huang, H. Wang, F. Xue, H. Guan, L. Li, X. Peng, Y. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6350–6353.
- [32] R. Yousefi, D. C. Whitehead, J. M. Mueller, R. J. Staples, B. Borhan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 608–611.
- [33] G.-x. Li, Q.-q. Fu, X.-m. Zhang, J. Jiang, Z. Tang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 245–251.
- [34] V. Rauniar, A. D. Lackner, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Science* **2011**, *334*, 1681–1684.
- [35] a) C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088–3127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922–2959; b) D. R. Fenwick, H. B. Kagan, *Top. Stereochem.* **1999**, *22*, 257–296; c) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 464–503; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456–494.
- [36] G. E. Veitch, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7490–7493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7332–7335.
- [37] K. Murai, T. Matsushita, A. Nakamura, S. Fukushima, M. Shimura, H. Fujioka, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9360–9363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9174–9177.
- [38] K. Murai, A. Nakamura, T. Matsushita, M. Shimura, H. Fujioka, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8448–8453. Dies ist die einzige beschriebene Methode für die enantioselektive Halogenfunktionalisierung eines tetrasubstituierten Alkens.
- [39] S. E. Denmark, M. T. Burk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20655–20660.
- [40] L. Zhou, C. K. Tan, X. Jiang, F. Chen, Y.-Y. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15474–15476.
- [41] C. K. Tan, L. Zhou, Y.-Y. Yeung, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2738–2741.
- [42] C. K. Tan, C. Le, Y.-Y. Yeung, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5793–5795.
- [43] J. Chen, L. Zhou, Y.-Y. Yeung, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3808–3811.
- [44] J. Chen, L. Zhou, C. K. Tan, Y.-Y. Yeung, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 999–1009.
- [45] W. Zhang, H. Xu, H. Xu, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3832–3833.
- [46] W. Zhang, S. Zheng, N. Liu, J. B. Werness, I. A. Guzei, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3664–3665.
- [47] W. Zhang, N. Liu, C. M. Schienebeck, K. Decloux, S. Zheng, J. B. Werness, W. Tang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7296–7305.
- [48] M. C. Dobish, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6068–6071.
- [49] D. C. Whitehead, R. Yousefi, A. Jaganathan, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3298–3300.
- [50] A. Jaganathan, A. Garzan, D. C. Whitehead, R. J. Staples, B. Borhan, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2641–2644; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2593–2596.
- [51] K. C. Nicolaou, N. L. Simmons, Y. Ying, P. M. Heretsch, J. S. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8134–8137.
- [52] a) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547; b) E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11038–11053.
- [53] O. Lozano, G. Blessley, T. Martinez del Campo, A. L. Thompson, G. T. Giuffredi, M. Bettati, M. Walker, R. Borman, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8255–8259; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8105–8109.
- [54] Z.-M. Chen, Q.-W. Zhang, Z. H. Chen, H. Li, Y.-Q. Tu, F.-M. Zhang, J.-M. Tian, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8818–8821.
- [55] H. Urabe, F. Sato in *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: H. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 653–798.
- [56] K. Mikami, M. Terada in *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: H. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 799–848.
- [57] T. Inoue, O. Kitagawa, O. Ochiai, M. Shiro, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9333–9336.
- [58] T. Inoue, O. Kitagawa, A. Saito, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7384–7389.
- [59] O. Kitagawa, T. Hanano, K. Tanabe, M. Shiro, T. Taguchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1005–1007.
- [60] Y. Izumi, A. Tai, *Stereo-Differentiating Reactions—The Nature of Asymmetric Reactions*, Academic Press, New York, **1977**, Kap. 2.
- [61] S. H. Kang, C. M. Park, S. B. Lee, M. Kim, *Synlett* **2004**, 1279–1281.
- [62] S. H. Kang, S. B. Lee, C. M. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15748–15749.
- [63] H. Y. Kwon, C. M. Park, S. B. Lee, J.-H. Youn, S. H. Kang, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1023–1028.
- [64] Z. Ning, R. Jin, J. Ding, L. Gao, *Synlett* **2009**, 2291–2294.
- [65] a) Y. Cai, X. Liu, Y. Hui, J. Jiang, W. Wang, W. Chen, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6296–6300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6160–6164; b) Y. Cai, X. Liu, J. Jiang, W. Chen, L. Lin, X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5636–5639; c) Y. Cai, X. Liu, J. Li, W. Chen, W. Wang, L. Lin, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14916–14921.
- [66] Anmerkung bei der Korrektur. Die folgenden Veröffentlichungen über enantioselektive Halogenfunktionalisierungen sind nach Einreichung dieses Manuskriptes erschienen: a) Y.-M. Wang, J. Wu, C. Hoong, V. Rauniar, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12928–12931; b) X. Jiang, C. K. Tan, L. Zhou, Y.-Y. Yeung, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7891–7895; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7771–7775; c) D. H. Paull, C. Fang, J. R. Donald, A. D. Pansick, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11128–11131.