

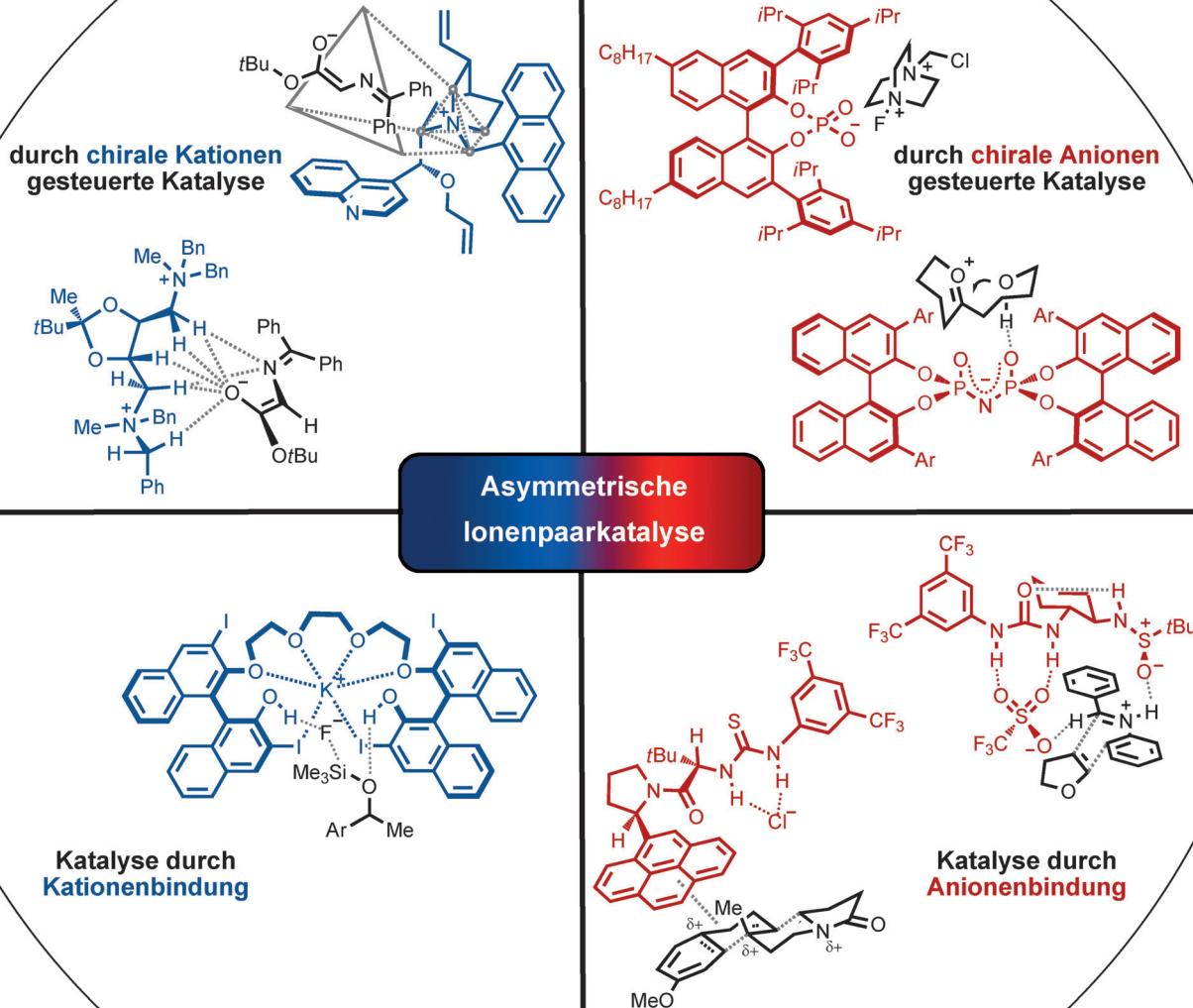
Asymmetrische Ionenpaarkatalyse

Katrien Brak und Eric N. Jacobsen*

Stichwörter:

Anionenbindungskatalyse ·
Asymmetrische Katalyse ·
Chirale Anionen ·
Ionenpaare ·
Phasentransferkatalyse

Im Gedenken an W. S. Knowles



Geladene Intermediate und Reagentien sind in organischen Transformationen ubiquitär. Die Wechselwirkungen dieser ionischen Spezies mit chiralen neutralen, anionischen oder kationischen kleinen Molekülen haben sich zu einer leistungsfähigen Strategie in der katalytischen enantioselektiven Synthese entwickelt. Dieser Aufsatz beschreibt die Entwicklungen in dem aufstrebenden Gebiet der asymmetrischen Ionenpaarkatalyse mit dem Schwerpunkt auf strukturellen und mechanistischen Eigenschaften, die zu der hohen asymmetrischen Induktion dieser Reaktionen beitragen.

1. Einleitung

Sämtliche chemischen Reaktionen gehen mit einem gewissen Maß an Ladungspolarisation einher, und viele archetypische organische Transformationen verlaufen im Übergangszustand über mindestens eine diskrete, geladene Spezies. Die stereochemische Kontrolle einer Reaktion mit geladenen Reagentien und Intermediaten ist ein lang ersehntes Ziel in der organischen Synthese, und die Identifizierung effizienter, katalytischer Methoden hierfür stellt derzeit eine Grenze dieses Gebiets dar. Dieser Aufsatz konzentriert sich auf zwei allgemeine Ansätze, die sich für die asymmetrische Katalyse von Reaktionen herausgebildet haben und zugleich über geladene Intermediate verlaufen: 1) Die Ionenpaarbildung mit einem geladenen, chiralen Katalysator und 2) eine nichtkovalente Bindung an das intermediär vorliegende Ionenpaar durch einen chiralen neutralen Katalysator (Abbildung 1).

Um den Herausforderungen einen Rahmen zu geben, die beim Design von über Ionenpaarmechanismen wirkenden, enantioselektiven Katalysatoren existieren, ist eine kurze Beschreibung der physikalischen, Ionenpaaren zugrundeliegenden Prinzipien angemessen. Das Konzept von Ionenpaaren als eigenständige chemische Substanz wurde 1926 von Bjerrum eingeführt.^[1] Anslyn und Dougherty bieten eine moderne Definition aus einem physikalisch-organischen Lehrbuch:

„Per Definition existiert dann ein Ionenpaar, wenn ein Kation und ein Anion räumlich so dicht beieinander liegen, dass die aus der elektrostatischen Anziehung resultierende Energie größer ist als die thermische Energie (RT), die für deren Trennung zur Verfügung steht. Dies bedeutet, dass die

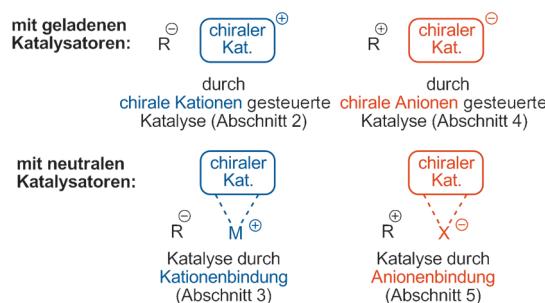


Abbildung 1. Verschiedene Arten der asymmetrischen Ionenpaarkatalyse.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	559
2. Durch chirale Kationen gesteuerte Katalyse	560
3. Katalyse durch Kationenbindung	564
4. Durch chirale Anionen gesteuerte Katalyse	565
5. Anionenbindungskatalyse	576
6. Zusammenfassung und Ausblick	585

Ionen länger assoziiert bleiben als die für die Brownsche Molekularbewegung erforderliche Zeit zur Trennung nicht-wechselwirkender Spezies.^[2]

Das Coulombsche Gesetz [Eq. (1)] beschreibt die anziehende potentielle Energie (E) zwischen zwei Ionen entgegengesetzter Ladung (q_1 und q_2). Die Größenordnung der elektrostatischen Wechselwirkung ist umgekehrt proportional zu dem Abstand zwischen den Ionen (r) und der dielektrischen Konstante des Mediums (ϵ). Starke Ionenpaarwechselwirkungen werden somit bei geringen Anständen und in unpolaren Lösungsmitteln begünstigt.

$$\text{Coulombsches Gesetz: } E = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon\epsilon_0 r} \quad (1)$$

Solvatationseffekte sind von entscheidender Bedeutung für das Verständnis des Verhaltens von Ionenpaaren. Diese können basierend auf dem Ausmaß, in dem die Ionen solvatisiert sind, in drei verschiedene Arten eingeteilt werden (Abbildung 2). Ein Ionenpaar mit einer normalen Solvathülle und keinem Lösungsmittelmolekül zwischen den beiden Ionen wird als Kontaktionenpaar bezeichnet. Werden die Ionen durch eine gemeinsam genutzte Solvathülle getrennt oder haben beide eine eigene Solvathülle, werden sie als Solvens-verbrückte bzw. Solvens-separierte Ionenpaare bezeichnet. Kontaktionenpaare sind in unpolaren Lösungsmitteln mit niedriger Dielektrizitätskonstante energetisch günstig, wohingegen die Solvens-verbrückten und Solvens-separierten Ionenpaare vorherrschend in Lösungsmitteln mit hoher Dielektrizitätskonstante vorliegen.^[3] Die Ionen von Kontaktionenpaaren haben einen stärkeren Einfluss auf ihre Umgebung; daher wird für Reaktionen, in denen die Selektivität weitgehend durch eine Ionenpaarwechselwirkung

[*] Dr. K. Brak, Prof. E. N. Jacobsen
Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University
12 Oxford St, Cambridge MA 02138 (USA)
E-Mail: jacobsen@chemistry.harvard.edu

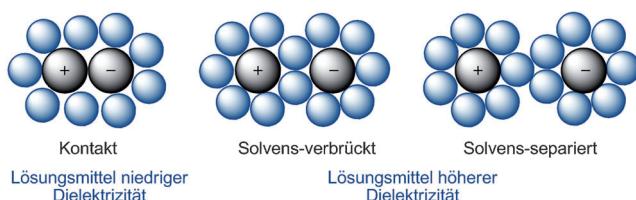


Abbildung 2. Die verschiedenen Arten von Ionenpaaren.

kontrolliert wird, im Allgemeinen in unpolaren Lösungsmitteln eine höhere Selektivität beobachtet.

Das Ziel der asymmetrischen Ionenpaarkatalyse ist die Identifizierung synthetischer chiraler Moleküle, die in Reaktionen diskreter ionischer Spezies hohe Enantioselektivitäten induzieren können. Kleinmolekulare Katalysatoren sind von ihrer Natur her auf eine begrenzte Anzahl an Wechselwirkungen zur Kontrolle der Stereoselektivität angewiesen. In solchen Systemen wird das für eine hohe Stereooinduktion nötige Organisationsniveau der Übergangszustandsstrukturen oft durch hochgradig dirigierende Katalysator-Substrat-Wechselwirkungen erreicht. Beispielsweise handelt es sich bei der kovalenten Iminiumkatalyse und der Lewis-Säure-Katalyse – zwei Methoden, die hauptsächlich auf starken, dirigierenden Wechselwirkungen beruhen – um weitgehend erfolgreiche Vorgehensweisen für die enantioselektive Aktivierung von Carbonylderivaten (Abbildung 3). Wasserstoffbrückendonoratoren beruhen auf Wechselwirkungen, die im Allgemeinen schwächer und von Natur aus weniger dirigierend sind, und dennoch wurde eine wachsende Zahl hocheffizienter chiraler Katalysatoren dieses Typs beschrieben.^[4]

Während kovalente, Lewis-Säure- und Wasserstoffbrückendonoratoren von eindeutigem Nutzen für die enantioselektive Synthese sind, gelingt deren Einsatz in Reaktionen mit geladenen Intermediaten oft nicht direkt. Dies bildet den Zusammenhang, in dem sich die Ionenpaarkatalyse als attraktivste Strategie entwickelt hat. Die Tatsache, dass Ionenpaarwechselwirkungen von Natur aus weniger dirigierend sind als kovalente Wechselwirkungen oder Wasserstoffbrücken, bildet die Grundlage für die Herausforderung, stereoselektive Katalysatoren zu entwerfen, die nach diesem Prinzip operieren. Wie in diesem Aufsatz zusammengefasst, wurden schon verschiedene hohenantioselektive kleinmolekulare Katalysatoren identifiziert, die über den in Abbil-

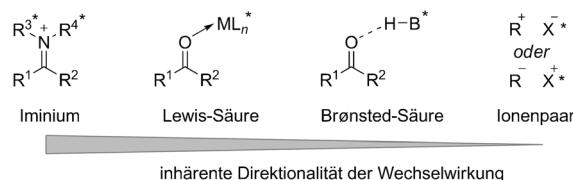


Abbildung 3. Vergleich des dirigierenden Einflusses von Katalysator-Substrat-Wechselwirkungen gängiger asymmetrischer Katalysestrategien ($L_n^* =$ chiraler Ligand; $B^*H =$ chirale Brønsted-Säure; $X^* =$ chirales Gegenion)

dung 1 dargestellten grundlegenden Mechanismus reagieren. Der Erfolg dieser Systeme kann der Tatsache zugeschrieben werden, dass die Katalysatoren sekundäre Strukturelemente enthalten, die die Fähigkeit haben, bestimmte anziehende oder abstoßende Wechselwirkungen in den die Stereoselektivität bestimmenden Übergangsstrukturen zu induzieren, und zwar auf eine Art und Weise, die an diejenige ihrer deutlich komplexeren enzymatischen Pendants erinnert.

Nachfolgend bieten wir eine Analyse der vier in Abbildung 1 definierten Arten der asymmetrischen Ionenpaarkatalyse mit dem Schwerpunkt auf den konzeptionellen und mechanistischen Grundlagen illustrativer Schlüsselreaktionen. Dieses Gebiet hat eine relativ lange Geschichte in der Phasentransferkatalyse mit chiralen kationischen oder Kation-bindenden Katalysatoren.^[5] Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der Ionenpaarkatalyse mit chiralen anionischen^[6] und Anion-bindenden^[7] Katalysatoren um ein wesentlich neueres Arbeitsgebiet, auf dem die Forschung aber innerhalb der letzten fünf Jahre mit rasantem Tempo fortgeschritten ist.^[8] Das Ziel dieses Aufsatzes ist es, diese verschiedenen Aktivierungsarten miteinander zu vergleichen, um die gemeinsamen Eigenschaften zu beleuchten, die hohenantioselektive Transformationen reaktiver geladener Spezies mit kleinmolekularen chiralen Katalysatoren ermöglichen. Das ultimative Ziel hierbei ist es, Designprinzipien für zukünftige Forschungsaktivitäten zur Verfügung zu stellen.

2. Durch chirale Kationen gesteuerte Katalyse

Die Geschichte der Ionenpaarkatalyse als wichtige Methode in der asymmetrischen Synthese kann bis zu der Ver-

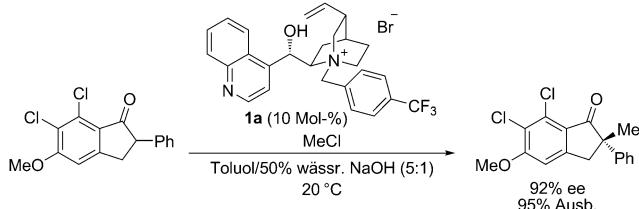


Eric N. Jacobsen, geboren und aufgewachsen in New York City, studierte Chemie an der New York University (B.S. 1982) und promovierte 1986 an der UC Berkeley bei Robert Bergman. Er arbeitete als Postdoktorand mit Barry Sharpless am MIT und begann 1988 seine unabhängige Karriere an der University of Illinois at Urbana-Champaign. 1993 wechselte er an die Harvard University, wo er zurzeit Sheldon Emory Professor of Organic Chemistry und Department Chair ist. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung, mechanistischen Aufklärung und Anwendung neuer katalytischer Prozesse.



Katrien Brak, geboren 1983 in Leuven, Belgien, studierte Chemie am MIT (B.S. 2002) und promovierte an der UC Berkeley bei Prof. Jonathan A. Ellman über nichtpeptidische Cruzain-Inhibitoren und die Entwicklung von Methoden für die asymmetrische Synthese von α -verzweigten Allylaminen. Zurzeit arbeitet sie als NIH-Postdoktorandin im Arbeitskreis von Prof. Eric N. Jacobsen. Ihre Forschung umfasst die Entwicklung enantioselektiver katalytischer Reaktionen von kationischen Intermediaten mithilfe der Anionenbindungskatalyse.

öffentliche von Wissenschaftlern der Firma Merck im Jahr 1984 zur Verwendung eines chiralen quartären Ammoniumsalzes als hocheffizienten und enantioselektiven Phasentransferkatalysator für die *C*-Methylierung von Indanon zurückverfolgt werden (Schema 1).^[5i] Dieses Ergebnis ver-



Schema 1. Erste beschriebene enantioselektive phasentransferkatalysierte Alkylierung von Indanon-Derivaten.

deutlichte erstmals, dass eine hohe Enantioselektivität ausschließlich durch elektrostatische und andere nichtkovalente Wechselwirkungen eines geladenen Intermediats mit einem chiralen ionischen Katalysator erreicht werden kann. Seit dieser bahnbrechenden Entdeckung wurde eine bemerkenswerte Anzahl an Methoden identifiziert, die chirale quartäre Ammonium- und Phosphoniumionenkatalysatoren auszunutzen. Es stellte sich heraus, dass diese Katalysatoren in vielen verschiedenen Reaktionen hohe Enantioselektivitäten induzieren, einschließlich Enolatalkylierungen, Michael-, Aldol-, Mannich- und Darzens-Reaktionen ebenso wie Epoxidierungen und Aziridierungen. Die große Menge an exzellenten Aufsätzen zur chiralen Kation-gesteuerten Katalyse sind Zeugnis für den Erfolg auf diesem Gebiet.^[5a-h]

Da eine umfassende Sekundärliteratur zur asymmetrischen Katalyse mit Oniumionen existiert, wird sich dieser Aufsatz ausschließlich auf ausgewählte Systeme konzentrieren, die mechanistische und konzeptionelle Einblicke in die Grundlage für die Enantioselektivität ergaben.

2.1. Quartäre Ammoniumkationen

Bei quartären Ammoniumsalzen handelt es sich um die größte und am besten untersuchte Klasse an chiralen Phasentransferkatalysatoren (Abbildung 4). Aufbauend auf den

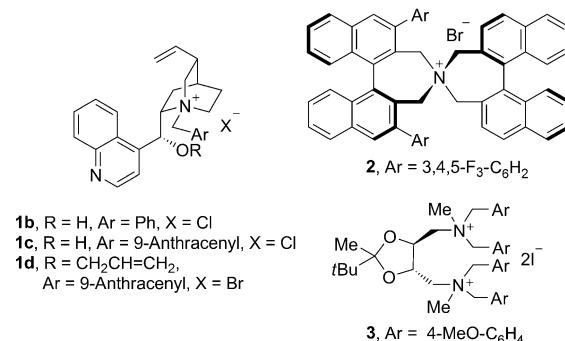
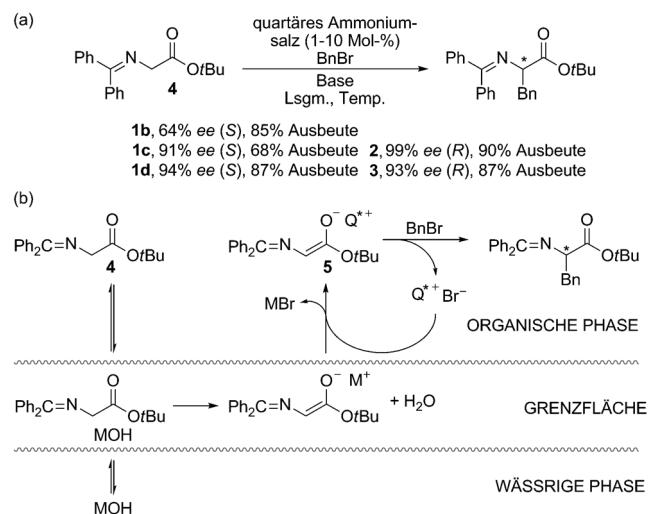


Abbildung 4. Strukturen chiraler Ammonium-Phasentransferkatalysatoren.

Pionierarbeiten der Merck-Forschungsgruppe^[5i] beschrieben O'Donnell und Mitarbeiter ein ähnliches von einem Cinchona-Alkaloid abgeleitetes Ammoniumsalz für die enantioselektive Synthese von α -Aminosäuren unter Phasentransferbedingungen.^[9] *N*-Benzylcinchonidiniumchlorid (**1b**) führte mit moderater Enantioselektivität die Alkylierung des Benzophenonimins des Glycin-*tert*-butylesters **4** herbei (Schema 2a). Diese präparativ nützliche Alkylierung von **4** diente als Benchmark-Reaktion für die Entwicklung neuer enantioselektiver Phasentransferkatalysatoren.



Schema 2. a) Enantioselektive Alkylierung des Glycinesters **4**, katalysiert durch verschiedene quartäre Ammoniumionen und b) der interfaciale Mechanismus für die Phasentransferkatalyse.

Für phasentransferkatalysierte Reaktionen unter Verwendung von Basen wurden zwei allgemeine Mechanismen vorgeschlagen, die sich in der Anordnung des Substrats während der Deprotonierung unterscheiden – entweder auf der Grenzfläche zwischen der wässrigen und der organischen Phase (interfacialer Mechanismus) oder in der organischen Phase (Extraktionsmechanismus).^[10] Merck-Wissenschaftler fanden für Enolatalkylierungsreaktionen experimentelle Belege für den interfacialen Mechanismus (Schema 2b).^[11] Konkret verlief die Alkylierung des Glycinesters **4** über eine α -Deprotonierung des Esters durch ein Metallhydroxid an der wässrigen/organischen Grenzfläche. Das resultierende Metallenolat verbleibt an der Grenzfläche, bis ein Ionenaustausch mit dem chiralen Katalysatorkation (Q^{*+}) das entscheidende lipophile Ionenpaarintermediat **5** erzeugt. Nach Diffusion in die organische Phase reagiert dieses chirale Ionenpaar mit einem Alkylhalogenid, wodurch das optisch aktive monoalkylierte Produkt gebildet und der Katalysator regeneriert wird.

Anhand der Untersuchung der Struktur-Wirkungs/Selektivitäts-Beziehungen von Katalysatoren wurden mehrere hochselektive, von *N*-Alkylcinchona-Alkaloiden abgeleitete Phasentransferkatalysatoren für die Alkylierung der Schiff-Basen von Glycinestern identifiziert. Es wurde eine besonders stark ausgeprägte Abhängigkeit der Katalysatorleistung von der Identität des *N*(1)-Arylmethyl-Substituenten er-

wähnt.^[12] Corey^[13] und Lygo^[14] beschrieben 1997 unabhängig voneinander, dass das Ersetzen der *N*-Benzylgruppe von **1b** durch eine sterisch anspruchsvolle *N*-9-Anthracenylmethylgruppe zu den hocheffizienten und enantioselektiven Katalysatoren **1c,d** führte (Schema 2a). Anschließend machten sich Park und Jew den positiven Einfluss sterisch anspruchsvoller N(1)-Substituenten für die Entwicklung dimerer und trimerer, von Cinchona-Alkaloiden abstammender Katalysatoren zu Nutze, die über das Chinuclidinium-Stickstoffatom miteinander verknüpft sind. Diese multimeren Katalysatoren bieten eine drastisch verbesserte asymmetrische Induktion bei Alkylierungen von **4** im Vergleich zu den weniger sterisch überfrachteten, monomeren Katalysatoren wie **1b**.^[5e]

Die Grundlage für die Enantioselektivität in den durch die *N*-Anthracenylmethylammoniumsalze **1c** und **1d** katalysierten Alkylierung des Glyciderivats **4** wurde von mehreren Forschungsgruppen untersucht. Das quartäre Ammoniumion dieser Katalysatoren kann man sich im Zentrum eines Tetraeders positioniert vorstellen, welcher sich aus den vier Kohlenstoffatomen in Nachbarschaft zu dem Stickstoff-Brückenkopfatom zusammensetzt (Abbildung 5a).^[13] Basierend

den stabilisierenden $R_3N^+-C-H\cdots-O-C=C$ -Wasserstoffbrücken überein, die in mehreren Röntgenstrukturen von Tetrabutylammonium-Enolat-Ionenpaaren beobachtet wurden.^[17] Mithilfe von MP2-Rechnungen mit großen Basisätzen evaluierten Houk und Cannizzaro die Geometrien und Wechselwirkungsenergien solcher Wasserstoffbrücken anhand von $[Me_3NH\cdot CH_2COOMe]$ als Modellionenpaar (Abbildung 5b).^[18] In dem stabilsten entdeckten Komplex steht die das Enolat enthaltende Ebene parallel zu der Tetraederfläche des Trimethylammoniumkations, die durch die Wasserstoffatome der drei parallelen C-H-Bindungen in α -Position zum quartären Stickstoffatom definiert wird. Basierend auf diesem Rechenmodell schlägt Houk einen Mechanismus für die Alkylierungsreaktion vor, in dem das *Z*-Enolat von **4**^[19] parallel zur offenen Fläche des Cinchonidiniums bindet, wodurch die *si*-Fläche für einen elektrophilen Angriff freiliegt (Abbildung 5a).^[20] Diese Anordnung ermöglicht außerdem π - π -Wechselwirkungen zwischen den elektronenreichen Phenylsubstituenten des Enolatsubstrats und der elektronenarmen Anthracenyleinheit des Katalysators. Die hohe Enantioselektivität, die in der durch die Chinuclidiniumsalze **1c,d** katalysierten Alkylierung des Glyciderivats **4** beobachtet wurde, kann somit einem hochgradig geordneten Katalysator-Enolat-Komplex zugeschrieben werden, der hauptsächlich durch $N^+-C-H\cdots X$ -Wasserstoffbrücken und π - π -Wechselwirkungen stabilisiert wird. In diesem Komplex bleibt nur eine Fläche des Nucleophils zugänglich für eine Alkylierung.

Der Einfluss auf die Enantioselektivität bei einer Änderung der elektronischen Eigenschaften der Chinuclidinium-N(1)-Arylmethylsubstituenten wurde erforscht. Park und Mitarbeiter stellten mehrere fluorierte *N*-Benzylcinchonidiniumsalze her und identifizierten das 2',3',4'-Trifluorophenylanalogon **1e** als hohenantioselektiven Katalysator für die Alkylierung des Glycinesters **4** (Abbildung 6).^[21] Der Fluor-

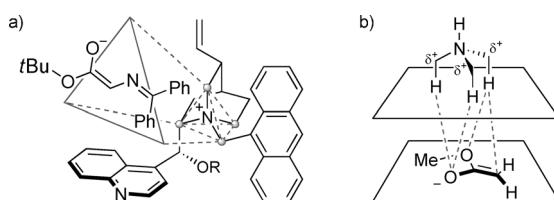


Abbildung 5. a) Tetraedrisches Stereoselektivitätsmodell für von Cinchona-Alkaloiden abgeleitete Katalysatoren und der vorgeschlagene Enolat-Ansatz basierend auf b) der optimalen Geometrie für anziehende $R_3N^+-C-H\cdots X$ -Bindungen im $[Me_3NH\cdot CH_2COOMe]$ -Komplex auf dem MP2/6-311+ + G**-Niveau der Theorie.

auf einer Röntgenstruktur des *p*-Nitrophenoxydsalzes von **1d** schlugen Corey und Mitarbeiter vor, dass drei der Flächen dieses Tetraeders durch die Chinuclidin-, Chinolin- und Anthracenylgruppen blockiert werden. Die verbleibende Fläche bietet allerdings ausreichend Platz, um einen engen Kontakt zwischen dem Enolation und dem Ammoniumkation zu ermöglichen.^[13] Mit der Beobachtung spezifischer interionischer NOE-Korrelationen eines von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteten Ammoniumborhydrid-Ionenpaars in Lösung lieferten Pochapsky und Mitarbeiter experimentelle Hinweise für die bevorzugte Belegung dieser Fläche des Ammoniumions durch das Anion.^[15] Die mit den *N*-Anthracenylmethylkatalysatoren **1c,d** beobachtete und im Vergleich zu dem *N*-Benzylkatalysator **1b** höhere Selektivität ist einer effektiveren Differenzierung der Tetraederflächen zuzuschreiben.

Untersuchungen der Arbeitsgruppen von Reetz und Houk boten einen Einblick in die nichtkovalenten Wechselwirkungen, die hochgradig strukturierte Enolat-Ammonium-Kontaktionenpaarkatalysatoren zur Folge haben. Um zu bestimmen, ob die positive Ladung des Tetraalkylammoniumkations in signifikantem Maße an den α -Kohlenstoffatomen delokalisiert ist, setzten Reetz und Mitarbeiter Molekülorbitalrechnungen ein.^[16] Diese Ladungsverteilung stimmt mit

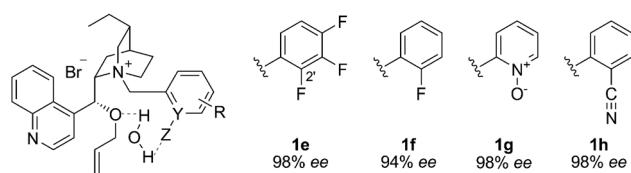


Abbildung 6. Vorgeschlagene interne Wasserstoffbrücke über ein Wassermolekül für die Katalysatoren **1e-h** und die Enantioselektivität der Benzylierung von **4**.

substituent in der 2'-Position der Benzylgruppe erwies sich als besonders wichtig für eine hohe Enantioselektivität. Die Autoren schlugen vor, dass der 2'-F-Substituent an der Ausbildung interner Wasserstoffbrücken über ein Wassermolekül beteiligt ist, was eine rigider Katalysatorkonformation zur Folge hat (Abbildung 6). Dieses Modell wurde durch den Erfolg von Katalysatoren mit 2'-*N*-Oxopyridin- (**1g**) oder 2'-Cyanophenyleinheiten (**1h**) untermauert;^[22] für diese Gruppen wurde zuvor mithilfe einer Serie von Röntgenstrukturen nachgewiesen, dass sie Netzwerke aus internen Wasserstoffbrücken ähnlich denjenigen von Fluorphenylsubstituenten bilden.^[23]

Cinchona-Alkaloide wurden zwar mit großem Erfolg als asymmetrische Phasentransferkatalysatoren eingesetzt, allerdings können diese von Naturstoffen abgeleiteten Gerüste nur begrenzten Strukturmodifikation unterworfen werden. Diese Einschränkung bot einen Anstoß zur Entwicklung vollständig synthetischer Katalysatorstrukturen, die einfacher zu modifizieren und zu variieren sind. Im Hinblick auf dieses Ziel entwickelten die Arbeitsgruppen von Maruoka^[24] und Shibasaki^[25] C_2 -symmetrische quartäre *N*-Spiroammoniumkatalysatoren **2** bzw. von Tartrat abgeleitete zweizentrische Diammoniumsalze **3** (Abbildung 4).^[26] Sorgfältig optimierte Derivate dieser Katalysatoren fördern hohenantioselektiv die Alkylierung des Glycinesters **4** sowie weitere Transformationen (Schema 2a).^[27] Maruoka und Mitarbeiter fanden heraus, dass die sterische und elektronische Beschaffenheit der 3,3'-Binaphthylsubstituenten (Ar) von **2** in der Alkylierung von **4** einen dramatischen Einfluss auf die Reaktivität und die Enantioselektivität hatte.^[27b,28] Insbesondere der Katalysator mit den 3,4,5-Trifluorophenylgruppen stellte sich als optimal heraus; der vorteilhafte Effekt von elektronenarmen aromatischen Substituenten könnte eine Folge anziehender π - π -Wechselwirkungen zwischen dem Katalysator und den Phenylgruppen des Substrats **4** sein. Eine Röntgenstrukturanalyse des PF_6^- -Salzes von **2** zeigte, dass die zwei 3,4,5-Trifluorophenylgruppen eine wohldefinierte Tasche bilden, indem sie zwei Seiten des zentralen Ammoniumkations abschirmen (Abbildung 7). Während bei der mecha-

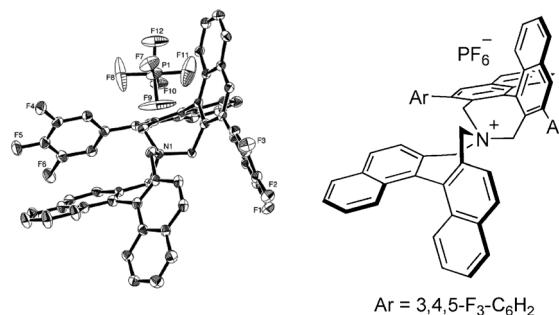


Abbildung 7. Röntgenstruktur des *N*-Spirobinaphthylkatalysators (2)- PF_6^- (übernommen aus Lit. [28]).

nistischen Interpretation von Selektivitätseffekten, die ausschließlich auf Festphasenstrukturen des Katalysators beruhen, für gewöhnlich Vorsicht angebracht ist,^[29] treiben Maruoka und Mitarbeiter den interessanten Vorschlag voran, dass genau diese Tasche eine Bindung des *E*-Enolats von **4** an Konformationen, in denen die *si*-Seite durch die Binaphthyl- und die Trifluorophenyleinheit abgeschirmt ist, begrenzt. Diese Orientierung der Bindung hinterlässt die *re*-Seite zugänglich für Alkylhalogenide, was mit der Richtung der Enantioinduktion in den Alkylierungen von **4** übereinstimmt.

Um Erkenntnisse über die Wechselwirkungen zu gewinnen, die eine organisierte Bindung des von Tartrat abgeleiteten Diammoniumkatalysators an das Enolat von **4** bewirken, führten Shibasaki und Mitarbeiter eine rechnerische Analyse des Komplexes durch.^[25a] Die optimierte Struktur gibt zu erkennen, dass das *Z*-Enolat über ein Netzwerk von

Wasserstoffbrücken zwischen den Methylengruppen neben den Ammoniumstickstoffatomen und dem Enolat mit dem Katalysator assoziiert ist (Abbildung 8). Daher wird angenommen, dass $\text{N}^+-\text{C}-\text{H}\cdots\text{X}$ -Wasserstoffbrücken als wichtigste organisatorische Wechselwirkungen von Enolat-Ionenpaarkomplexen dienen, die sowohl mit den von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteten **1a–h** als auch dem Katalysator **3** gebildet werden.

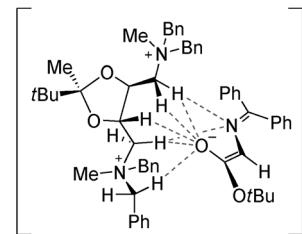


Abbildung 8. Optimierte Struktur eines Ionenpaares aus dem Tartrat-abgeleiteten Diammoniumkatalysators **3** und Enolat auf dem B3LYP/6-31G(d)-Niveau der Theorie.

2.2. Quartäre Phosphoniumkationen

In den letzten Jahren wurden chirale quartäre Phosphoniumsalze als eine neue Art von Oniumsalzen für die asymmetrische Ionenpaarkatalyse identifiziert (Abbildung 9).

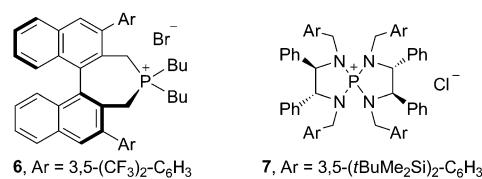
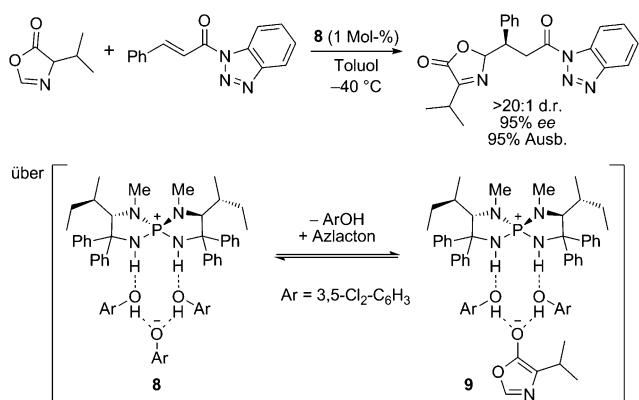


Abbildung 9. Repräsentative Strukturen chiraler Phosphonium-Phasentransfekatalysatoren.

Maruoka und Mitarbeiter zeigten, dass das C_2 -symmetrische Tetraalkylphosphoniumsalz **6** ein effektiver Phasentransferkatalysator für die katalytische enantioselektive Aminierung,^[30] Michael-^[31] und Mannich-Reaktionen ist.^[31] Ooi und Mitarbeiter erreichten die enantioselektive Alkylierung von Azlactonen mit dem *N*-benzylierten D_2 -symmetrischen *P*-Spirotetraaminophosphoniumsalz **7** unter Phasentransferbedingungen.^[32]

Chirale Phosphoniumsalze wurden nicht nur erfolgreich als Phasentransfekatalysatoren eingesetzt, sondern auch als organische Basenkatalysatoren.^[33] In einem der beeindruckendsten Beispiele entwarfen Ooi und Mitarbeiter das *P*-Spirotetraaminophosphoniumphenoxidsalz **8** und demonstrierten dessen Nutzen in der enantioselektiven Addition von Azlactonen an α,β -ungesättigte Acylbenzotriazole (Schema 3).^[33d] Es wird angenommen, dass diese Transformation über eine Deprotonierung des Azlactons durch das Phenoxidegeion des Katalysators verläuft, gefolgt von einer Ionenpaarbildung des resultierenden Enolatnucleophils zu einer supramolekularen Anordnung aus dem chiralen,



Schema 3. Tetraaminophosphoniumsalz **8** als supramolekularer chiraler organischer Basenkatalysator für konjugierte Additionen an Acylbenzotriazole.

kationischen Katalysator und zwei Phenolmolekülen (Schema 3). Eine Röntgenstrukturanalyse des Katalysatorsalzes deutete darauf hin, dass die supramolekulare Anordnung aus dem Aminophosphoniumkation, zwei Phenolen und einem Phenoxidion durch ein zehngliedriges, cyclisches Netzwerk aus Wasserstoffbrücken strukturiert wird. Außerdem gab es deutliche experimentelle Hinweise dafür, dass dieselbe supramolekulare Anordnung unter den Reaktionsbedingungen erzeugt wird. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass die Enantioselektivität durch die Struktur der achiralen phenolischen Komponente beeinflusst wird. Das chirale Ionenpaar **9**, stabilisiert durch eine wohldefinierte Anordnung von Wasserstoffbrücken, wurde als verantwortlich für die beobachtete hohenantioselektive Addition an α,β -ungesättigte Acylbenzotriazole vorgeschlagen.^[34]

Die asymmetrische Katalyse durch Oniumsalze wurde drei Jahrzehnte lang erforscht. Dennoch befinden sich die Aktivitäten auf diesem Gebiet derzeit auf höchstem Niveau, und neue Entdeckungen werden mit bemerkenswerter Geschwindigkeit veröffentlicht. Das intensive Interesse auf diesem Forschungsgebiet kann sowohl der breiten Anwendbarkeit dieser Vorgehensweise zugeschrieben werden, als auch der Entdeckung neuer Klassen an chiralen Oniumionen und der Identifizierung mechanistischer Grundlagen, die die erfolgreichen Katalysatorgerüste beherrschen.

3. Katalyse durch Kationenbindung

Durch Ausnutzen der bestens bekannten Eigenschaften von Polyethern zum Binden von Kationen streben Forscher lange danach, effektive enantioselektive Katalysatoren auszuarbeiten, die über die Bindung eines chiralen Polyethers an das kationische Gegenion des reagierenden Anions wirken (Abbildung 10).

Die Phasentransferkatalyse mit Polyetherverbindungen unterscheidet sich dahingehend von der Katalyse mit Oniumsalzen (Abschnitt 2), dass das ge-

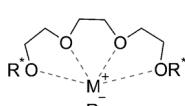
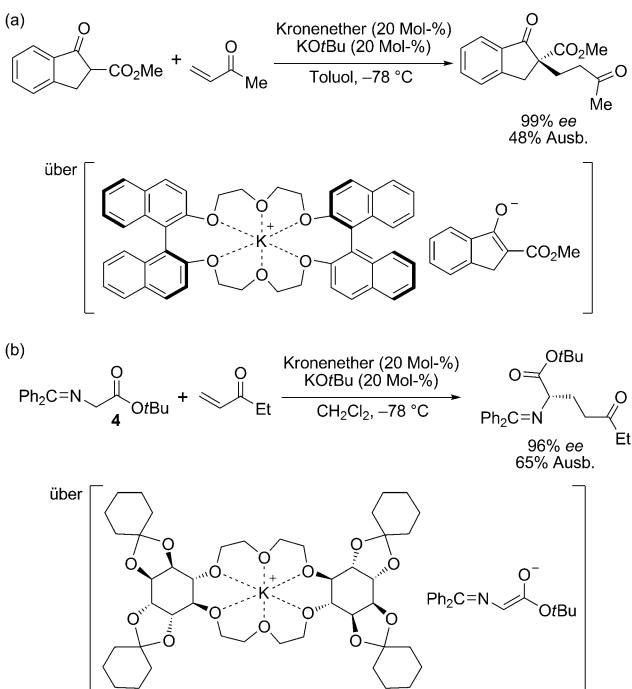


Abbildung 10. Binden von Kationen durch chirale Polyetherkatalysatoren.

samte reagierende Ionenpaar, nicht nur das Anion, in die organische Phase übertragen wird.^[35]

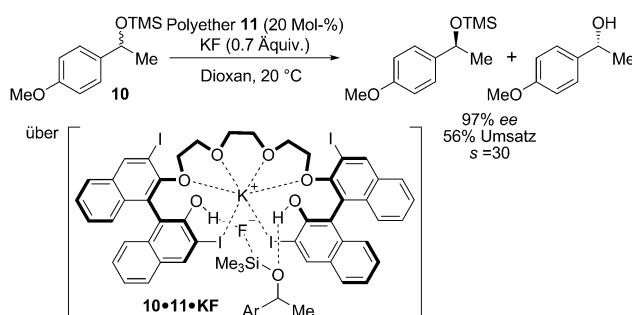
Bis heute wurde der größte Erfolg dieser Vorgehensweise unter Verwendung chiraler Kronenether als asymmetrische Phasentransferkatalysatoren für Michael-Additionen erzielt. Die erste hohenantioselektive Michael-Addition unter Phasentransferkatalyse wurde 1981 von Cram und Sogah durchgeführt. Das Kaliumenolat eines β -Ketoesters wurde unter Verwendung eines auf 1,1'-Bi-2-naphthol (BINOL) basierenden chiralen Kronenethers mit sehr hoher Enantioselektivität an Methylvinylketon addiert (Schema 4a). Erst



Schema 4. Chirale Kronenether als Kation-bindende Phasentransferkatalysatoren für enantioselektive Michael-Additionen.

vor kurzem wurden aus chiralen Kronenethern bestehende Katalysatorstrukturmotive von natürlich vorkommenden Kohlenhydraten abgeleitet. Beispielsweise stellten Akiyama und Mitarbeiter einen von *chiro*-Inositol abstammenden Kronenether her, der die hohenantioselektive Michael-Addition des Kaliumenolats der Schiff-Base von Glycin **4** an Alkylvinylketone ermöglichte (Schema 4b).^[37]

Song und Mitarbeiter evaluierten vor kurzem die Reaktivität und die Selektivität eines auf BINOL basierenden Bis(hydroxy)polyetherkatalysator/KF-Komplexes in der de-silylierenden kinetischen Racematspaltung von Silylethern (Schema 5).^[38] Die Polyetherkatalysatoren wurden so entworfen, dass eine simultane Bindung stattfinden konnte an: 1) das Kaliumkation, durch eine Chelatisierung mit den Ethergruppen; 2) das Fluoridion und den Silylether, durch Bildung von Wasserstoffbrücken mit den terminalen Hydroxygruppen. Der vorgeschlagene kooperative Mechanismus wurde rechnerisch untermauert.^[39] Eine zusätzliche Wechselwirkung zwischen dem Katalysator und dem Ionenpaar wurde durch die Beobachtung nahegelegt, dass nur Kataly-



Schema 5. Bis(hydroxy)polyether-katalysierte desilylierende kinetische Racematspaltung silygeschützter sekundärer Alkohole.

satoren mit Halogensubstituenten in den 3,3'-Positionen der BINOL-Einheiten eine Katalysatoraktivität aufweisen, und dass das Ergebnis der Reaktion deutlich von der Identität des Halogenatoms beeinflusst wird. Eine Röntgenstrukturanalyse eines bromsubstituierten Polyetherkatalysator/KF-Komplexes deutet darauf hin, dass dieser Effekt die Folge einer starken Wechselwirkung zwischen dem Halogensubstituenten und dem Kaliumion ist.

Diese Veröffentlichungen sowie weitere^[35] demonstrieren die konzeptionelle Gültigkeit der Kationenbindungskatalyse unter Verwendung chiraler Kronenether. Anzumerken ist allerdings, dass die Anwendungsbreite dieser Vorgehensweise in der Katalyse bisher begrenzt ist, was vielleicht auf die Schwierigkeiten zurückzuführen ist, die mit der Erschaffung einer hochgradig organisierten chiralen Umgebung um ein reagierendes Anion durch simples Binden eines chiralen Katalysators an das assoziierte Kation in Zusammenhang stehen. In allgemeineren erfolgreichen Strategien der asymmetrischen Ionenpaarkatalyse, wie beispielsweise den in den anderen Abschnitten dieses Aufsatzes beschriebenen, wurden eindeutige sekundäre Wechselwirkungen als entscheidend für das Erreichen hoher Enantioselektivitäten nachgewiesen. Es könnte sich daher als nützlich erweisen, Kationenbindungskatalysatoren zu entwickeln, die zusätzliche Bestandteile mit der Fähigkeit zur Ausbildung bestimmter sterischer und/oder anziehender sekundärer Wechselwirkungen beinhalten. Wie zuvor diskutiert, verdeutlichten Song und Mitarbeiter sehr schön die mögliche Gültigkeit dieser Hypothese anhand ihres Designs des Bis(hydroxy)polyether-Katalysators **11**. Interessant ist, ob zukünftige Arbeiten auf diesem Gebiet ähnlichen Wegen folgen, oder ob sich andere Konzepte zum Erreichen hoher Enantioselektivitäten in der Kationenbindungskatalyse herausbilden werden.

4. Durch chirale Anionen gesteuerte Katalyse

Während die asymmetrische Katalyse von Reaktionen, die über anionische Intermediate mittels Ionenpaarbildung mit chiralen kationischen Katalysatoren ablaufen, eine relativ lange Geschichte hat (Abschnitt 2), gab es bis vor kurzem keine Berichte zu analogen ladungsinvertierten Prozessen. Die erfolgreiche Umsetzung der durch chirale Anionen gesteuerten Ionenpaarkatalyse ist möglicherweise sehr leistungsfähig; diese Strategie bietet eine Plattform für die ab-

solute Stereokontrolle in Reaktionen, die über kationische Intermediate verlaufen, oder die kationische Reagentien oder Katalysatoren ausnutzen. Im folgenden Abschnitt, geordnet nach der Art des anionischen Gegenions, werden die bis heute veröffentlichten, beeindruckenden Fortschritte detailliert beschrieben.

Durch starke Brønsted-Säuren katalysierte Reaktionen, die über Ionenpaare mit einer Wasserstoffbrücke verlaufen, welche direkt an der Aktivierung des reaktiven Intermediats beteiligt ist, werden nicht in diese Diskussion einbezogen (Abbildung 11). Ein Beispiel ist eine neue auf NMR-Spek-

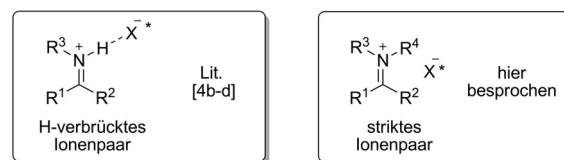


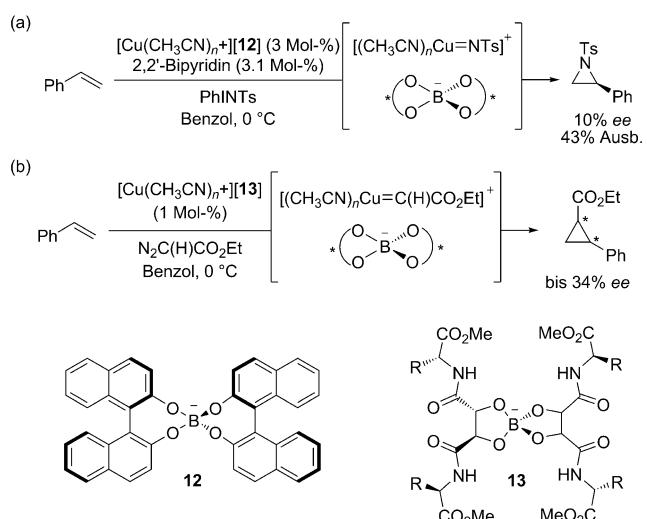
Abbildung 11. Verschiedene Arten der Ionenpaarwechselwirkungen.

troskopie basierende Untersuchung, die belegte, dass in dem Ionenpaar, welches aus der Protonierung von *N*-Aryliminen durch Diphenylphosphorsäure resultiert, noch signifikante Wasserstoffbrücken vorhanden sind.^[40] Solche Wasserstoffbrücken sorgen für eine Ausrichtung der elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen chiralen Katalysatoren und reaktiven Elektrophilen, wodurch sie signifikant zu der molekularen Organisation beitragen, die für die Bevorzugung von einem der diastereomeren Übergangszustände notwendig ist. Diese Art der asymmetrischen Brønsted-Säure-Katalyse war besonders unter Verwendung chiraler Phosphorsäurederivate erfolgreich und wurde im Rahmen mehrerer kürzlich erschienener Aufsätze zur asymmetrischen Katalyse mit Wasserstoffbrückendonoren diskutiert.^[4b-d]

Die folgende Diskussion wird sich auf asymmetrische Katalysesysteme konzentrieren, die über „strikte“ Ionenpaarwechselwirkungen chiraler anionischer Katalysatoren und kationischer Intermediate oder Reagentien wirken. Sofern die Information zur Verfügung steht, wird die Aufmerksamkeit auf die spezifischen nichtkovalenten Wechselwirkungen gerichtet, die der Organisation der Kontaktionenpaare dienen, welche die Unterscheidung der enantiotopen Seiten der geladenen prochiralen Intermediate ermöglicht.

4.1. Boratanionen

Die erste Veröffentlichung zur asymmetrischen Katalyse über Ionenpaarbildung mit einem chiralen Anion wurde im Jahr 2000 von Arndtsen und Mitarbeitern erstellt. Achirale kationische Kupferkomplexe mit D_2 -symmetrischen, auf BINOL basierenden chiralen Boratgegenionen **12** wurden als Katalysatoren in einer Serie an Aziridierungs- und Cyclopropanierungsreaktionen eingesetzt (Schema 6a).^[41] Die Ionenpaarbildung zwischen Cu^1 -Intermediaten und dem Boratgegenion **12** wurde anstelle einer kovalenten Wechselwirkung, in der das Borat **1** als anionischer Ligand wirkt, als

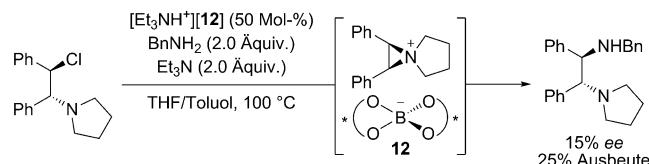


Schema 6. Untersuchung des Proof-of-Concept unter Verwendung chiraler Boratanionen.

Quelle für die Enantioselektivität vorgeschlagen. Bestätigung für eine solche elektrostatische Wechselwirkung bot die Tatsache, dass die Enantioselektivität auf eine Weise auf einen Wechsel des Lösungsmittels reagierte, die mit der bekannten inversen Proportionalität zwischen der Ionenpaarenergie und der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels übereinstimmte: Benzol ($\epsilon=2.3$; 7 % ee), Dichlormethan ($\epsilon=9.1$; 4 % ee) und Acetonitril ($\epsilon=38.8$; < 1 % ee). Die Untersuchung eines Kupferkomplexes, der zur Nachahmung der katalytischen Bedingungen in Gegenwart von 2,2'-Bipyridin und Styrol kristallisiert worden war, offenbarte die Struktur $[(\text{bipy})\text{Cu}(\text{H}_2\text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_5)]^{[12]}$. Dieses Ergebnis impliziert, dass die Boratanionen nicht mit den Bindungen des Olefinsubstrats und der Diiminliganden an das Kupferzentrum wechselwirken und stützt nachdrücklich deren Rolle als Gegenionen. Während die anfänglichen Experimente mit dem Borat **12** Produkte mit $\leq 10\%$ ee ergaben, diente diese Arbeit trotzdem als wichtiges Proof-of-Concept.

Nachfolgende Untersuchungen zur Cyclopropanierung von Styrol unter Verwendung von Kupferkatalysatoren und aus Weinsäure und α -Aminosäuren hergestellten Boratgegenionen (**13**) demonstrierten verbesserte Enantioselektivitäten von bis zu 34 % ee (Schema 6b).^[42] Mithilfe eines von achiralen Glycinmethylestern (**13** mit $\text{R}=\text{H}$) abgeleiteten Boratanions wurden racemische Produkte erhalten, was darauf hindeutet, dass in diesem Fall die α -Aminosäurereste und nicht das Tartratrückgrat entscheidend für die chirale Induktion sind. ^1H NMR- und IR-Untersuchungen von $[\text{Cu}^+][\mathbf{13}]$ -Salzen ließen nur einen einzigen Signalsatz für die Tartrat- und die Aminosäurereste des Katalysators erkennen, was die Idee, dass die Borationen als Gegenionen und nicht als Liganden wirken, weiter untermauert. Diese Untersuchungen mit Kupferboratsalzen lieferten den frühesten Rückhalt für das Konzept zur Asymmetrieeinduktion in metallkatalysierten Reaktionen durch Ionenpaarbildung zwischen kationischen Metallintermediaten und chiralen Anionen.

Auf dem Gebiet der Organokatalyse wurde das Prinzip der stereochemischen Kommunikation zwischen chiralen Anionen und prochiralen kationischen Intermediaten erstmals von Nelson und Mitarbeitern im Zusammenhang mit der asymmetrischen Ringöffnung von *meso*-Aziridiniumkationen demonstriert (Schema 7).^[43] Unter Verwendung von Ammoniumsalzen des Borats **12** wurde eine Enantioselektivität von bis zu 15 % erzielt. In Übereinstimmung mit einer Ionenpaarwechselwirkung gaben ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen Protonen- und Kohlenstoffverschiebungen des Aziridiniums zu erkennen, die linear mit der Menge des vorhandenen Borats variierten. In derselben Untersuchung beobachteten die Autoren keinerlei Aufspaltung der enantiotopen Protonen des Aziridiniumsalzes, was darauf hindeutet, dass zwischen dem *meso*-Kation und dem chiralen anionischen Katalysator keine spezifischen Wechselwirkungen existieren; diese Beobachtung stimmt mit den geringen erreichten Enantioselektivitäten überein. Die Aziridinium-Öffnungsreaktion konnte später hohenantioselektiv durchgeführt werden, indem ein chiraler phosphathaltiger Katalysator verwendet wurde.^[44]



Schema 7. Durch chirale Boratanionen gesteuerte Aziridinium-Öffnungsreaktion.

Ionsalzen des Borats **12** wurde eine Enantioselektivität von bis zu 15 % erzielt. In Übereinstimmung mit einer Ionenpaarwechselwirkung gaben ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen Protonen- und Kohlenstoffverschiebungen des Aziridiniums zu erkennen, die linear mit der Menge des vorhandenen Borats variierten. In derselben Untersuchung beobachteten die Autoren keinerlei Aufspaltung der enantiotopen Protonen des Aziridiniumsalzes, was darauf hindeutet, dass zwischen dem *meso*-Kation und dem chiralen anionischen Katalysator keine spezifischen Wechselwirkungen existieren; diese Beobachtung stimmt mit den geringen erreichten Enantioselektivitäten überein. Die Aziridinium-Öffnungsreaktion konnte später hohenantioselektiv durchgeführt werden, indem ein chiraler phosphathaltiger Katalysator verwendet wurde.^[44]

Auch wenn nur geringe Enantioselektivitäten erzielt werden konnten, stellten die ersten Untersuchungen mit Boratsalzen die Weichen für weitere Studien auf dem Gebiet der chiralen Anion-gesteuerten Ionenpaarkatalyse.

4.2. Phosphatanionen

Seit ihrer Entdeckung durch Akiyama^[45] und Terada^[46] erweisen sich von BINOL abgeleitete Monophosphorsäuren als eine attraktive und vielfältig nutzbare Klasse an enantioselektiven Brønsted-Säure-Katalysatoren für die Wasserstoffbrückenkatalyse.^[4c] Zusätzlich entwickelten sich die konjugierten Basen von Säuren mit dieser privilegierten Struktur zu leistungsfähigen Gegenionen bei der Entwicklung hohenantioselektiver Reaktionen, die über „strikte“ Ionenpaare verlaufen (Abbildung 12).

4.2.1. Reaktionen von Iminiumionen

Im Jahr 2006 publizierten List und Mayer einen Bericht, der einen Meilenstein bildete, da er die erste hohenantioselektive Transformation beschrieb, die zur Asymmetrieeinduktion ausschließlich auf die Chiralität eines anionischen Gegenions angewiesen ist.^[47] Die Entdeckung basierte auf der biomimetischen Transferhydrierung von Enalen unter Verwendung des Hantzsch-Dihydropyridins als Reduktionsmittel

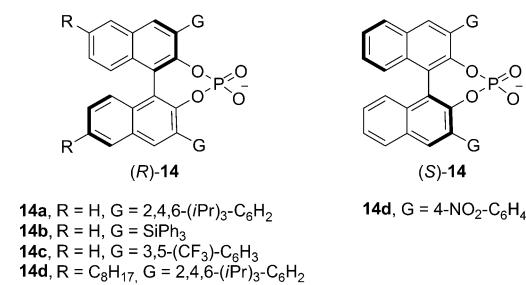
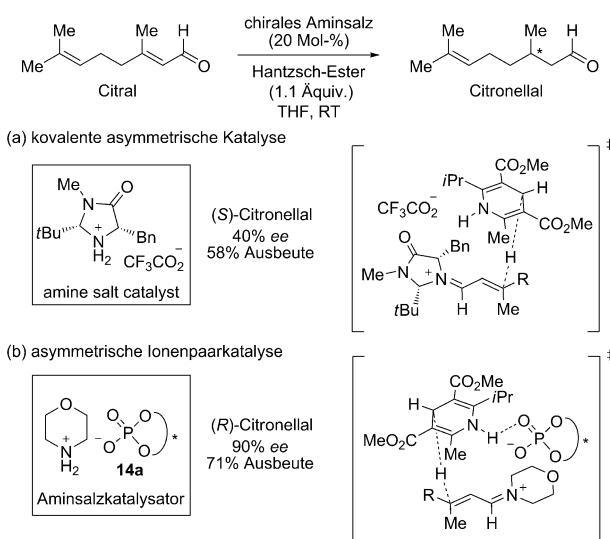


Abbildung 12. Von BINOL abgeleitete Phosphatanionen **14**

und einem chiralen sekundären Amin als Katalysator, was in dem Vorjahr unabhängig voneinander aus den Arbeitskreisen von List und MacMillan beschrieben worden war (Schema 8a).^[48] Diese Reaktion verläuft über einen nichtklassi-

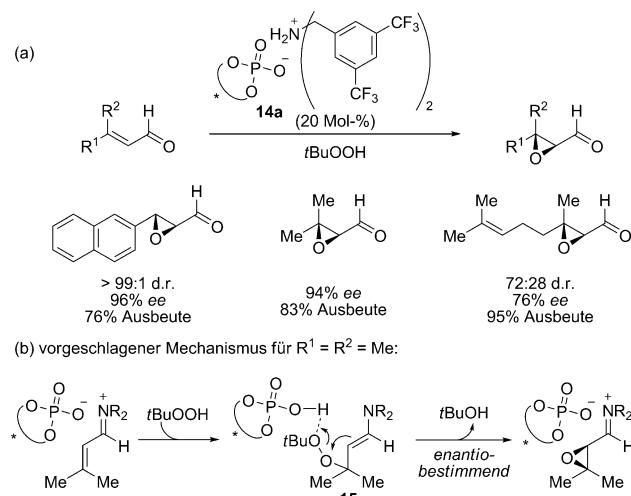


Schema 8. Vergleich von enantioselektiven Transferhydrierungen von Enalen über die Iminiumkatalyse durch a) chirale Ammoniumsalze oder b) auf chiralen Anionen basierende Salze.

schen aminokatalytischen Mechanismus mit einer das LUMO erniedrigenden Aktivierung des α,β -ungesättigten Aldehyds über die reversible Bildung von Iminiumionen. Da die Struktur des Gegenions des Iminiumintermediats einen starken Effekt auf die Ausbeute und die Enantioselektivität der Reaktion ausübt, nahmen List und Mayer an, dass die Quelle der Asymmetrie des Katalysatorsystems dem Gegenion zugeordnet werden kann (Schema 8b). Die erfolgreiche Demonstration dieser Strategie gelang mit dem Morphinolinsalz des sterisch gehinderten chiralen Phosphats **14a**. Unter Verwendung dieses Katalysators wurden β,β -Arylmethyl-disubstituierte Enale mit bis zu 99 % *ee* reduziert.^[47,49] Besonders bemerkenswert ist, dass für alle beschriebenen Substrate mit der Vorgehensweise über Ionenpaarbildung höhere Enantioselektivitäten beobachtet wurden im Vergleich zu der früheren Strategie über kovalente chirale Imine. Untersuchungen auf der Grundlage der Enantioselektivität wurden nicht beschrieben. Eine Wasserstoffbrücke zwischen der N-H-Bindung des Hantzsch-Esters und dem Lewis-basischen

Sauerstoff der Phosphorylgruppe basiert allerdings wahrscheinlich auf theoretischen Untersuchungen, die die Ge- genwart dieser Wechselwirkung in den eng verwandten BINOL-Phosphorsäure-katalysierten Reduktionen von Iminen mit Hantzsch-Dihydropyridinen stützen (Sche- ma 8b).^[50]

List und Wang wendeten dieses neue Verfahren der chiralen Anion-gesteuerten asymmetrischen Iminiumaktivierung nachfolgend auf die Epoxidierung von α,β -ungesättigten Aldehyden an (Schema 9a).^[51] Der beste Katalysator für die



Schema 9. a) Anwendungsbereich und b) Mechanismus für die durch chirale sekundäre Ammoniumphosphatsalze katalysierte Epoxidierung von Enalen.

konjugierte Reduktion, das Morpholinsalz von **14a**, erwies sich als nur mittelmäßig enantioselektiv (54 % ee) in der Epoxidierungsreaktion. Durch Screenen verschiedener Amine wurde ein neues Katalysatorsalz identifiziert, das sich von einem Trifluormethyl-substituierten Dibenzylamin und dem Phosphat **14a** ableitet, und die Epoxidierung von β -Aryl-substituierten Enalen in hohen Ausbeuten (60–95 %) sowie mit hohen Diastereo- (97:3 bis > 99:1) und Enantioselektivitäten (84–96 %) katalysiert. Bemerkenswert ist, dass dieses aus einem sekundären Ammoniumsalz bestehende Katalysatorsystem auch bei der Epoxidierung von β,β -disubstituierten Enalen effektiv ist, einer Substratklasse, für die es sich mit anderen Methoden zur asymmetrischen Epoxidierung als schwierig erwies, hohe Enantioselektivitäten zu erreichen.^[52]

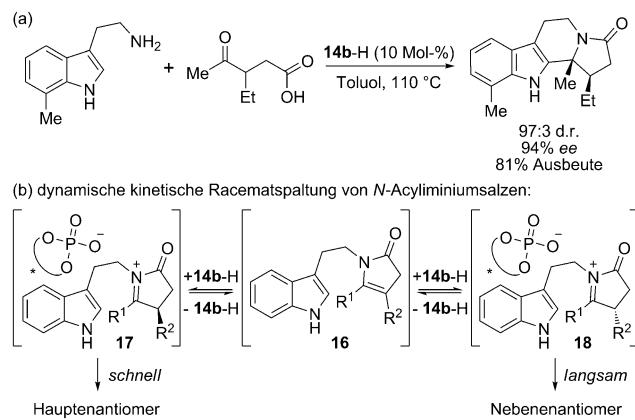
Die Tatsache, dass mit symmetrischen β,β -disubstituierten Enalen hervorragende Enantioselektivitäten erreicht wurden, bietet wertvolle Hinweise bezüglich des Mechanismus der Stereoinduktion in diesen Epoxidierungsreaktionen. Das Intermediat **15**, welches das Ergebnis einer konjugierten Addition von *tert*-Butylhydroperoxid an diese Substratklasse ist, ist achiral, und das Stereozentrum wird erst im Laufe des anschließenden Cyclisierungsschritts gebildet (Schema 9b). Daher ist Enantioselektivität nur dann erreichbar, wenn entweder **15** unter den Einfluss von **14a** in einer chiralen Konformation gebildet wird und rasch cyclisiert, bevor eine achirale Konformation erreicht wird, oder wenn der zweite

Schritt, die Cyclisierung, die Enantioselektivität bestimmt. Im zuletzt genannten Fall muss das chirale Phosphat an dieser Bildung der zweiten C-O-Bindung beteiligt sein. Da das Ausgangsmaterial für die Cyclisierung, das Intermediat **15**, neutral ist, kann eine stereochemische Kommunikation mit dem Katalysator nicht über Ionenpaarbildung stattfinden, sondern muss stattdessen über Wasserstoffbrücken erfolgen. Die Grundlagen für die Stereoinduktion mit unsymmetrischen β,β -disubstituierten Enalen oder Enalen mit einem einzigen β -Substituenten ist ebenfalls unklar, da die Wechselwirkungen bei der Ionenpaarbildung von Iminiumionenintermediaten mit dem chiralen Phosphat nur dann für die beobachtete asymmetrische Induktion relevant ist, wenn die Addition des *tert*-Butylhydroperoxids irreversibel ist. Wenn gleich diese Methode einen wichtigen Fortschritt im Bereich der asymmetrischen Epoxidierungen darstellt, werden zukünftige mechanistische Untersuchungen zeigen, ob sich weitere Auswirkungen auf die Ionenpaarkatalyse ergeben werden.

Sowohl die von List entwickelten Methoden zur Transferhydrierung als auch die zur Epoxidierung wurden erfolgreich auf Ketonsubstrate ausgeweitet.^[53] Außerdem gelang die Epoxidierung von α -verzweigten Enalen.^[54] Aufgrund der erhöhten sterischen Anforderungen des Ketons und α -verzweigter Substrate erwiesen sich Phosphorsäuresalze von primären Aminen als einzigartig effektiv. Während die von Salzen sekundärer Amine katalysierten Reaktionen über „strikte“ quartäre Iminiumphosphat-Ionenpaarintermediate verlaufen, finden Reaktionen von Salzen primärer Amine über Wasserstoffbrücken-gebundene Protioiminiumphosphat-Ionenpaare statt (Abbildung 11). Aus zuvor diskutierten Gründen werden diese Reaktionspfade am besten als Wasserstoffbrückenkatalyse beschrieben und liegen nicht im Rahmen dieses Aufsatzes.

N-Acyliminiumionen sind hochreaktive Elektrophile, die umfassend beim Aufbau verschiedenster N-heterocyclischer Strukturen eingesetzt wurden.^[55] Aufgrund der schwachen Lewis-Basizität von *N*-Acyliminiumionen führt die Entwicklung asymmetrischer Transformationen dieser funktionellen Gruppe durch konventionelle Vorgehensweisen über die Lewis-Säure-Katalyse nicht direkt zum Ziel. Demgegenüber ermöglichte die Einführung der chiralen Anion-gesteuerten Katalyse die Entwicklung mehrerer hohenantioselektiver, durch die Gegenionen kontrollierter Reaktionen von *N*-Acyliminiumionen, die entweder durch chirale Phosphorsäuren (siehe unten) oder Thioharnstoffe gefördert wurden (Abschnitt 5).

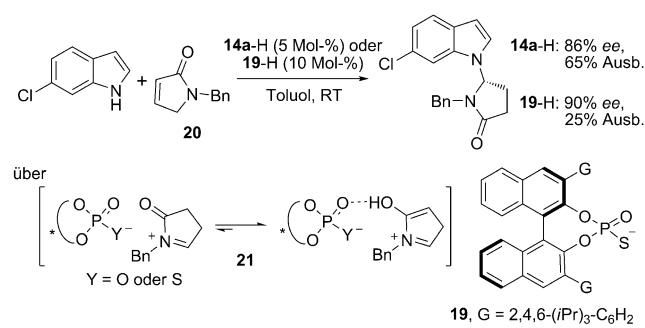
Dixon und Mitarbeiter beschrieben eine enantioselektive Cyclisierungskaskade von *N*-Acyliminiumionen, die über eine chirale phosphorsäurekatalysierte Kondensation von Tryptaminen und Enolactonen^[56] oder Ketosäurederivaten^[57] polycyclische Tetrahydro- β -carbolinprodukte mit 68–99 % ee bildete (Schema 10a). Es wurde vorgeschlagen, dass die Bildung der Cyclisierungsprodukte mit hoher Enantio- und syn-Diastereoselektivität das Ergebnis einer dynamischen kinetischen Racematspaltung des chiralen Iminiumionenintermediates ist. Der vorgeschlagene Mechanismus umfasst eine schnelle und reversible Bildung der diastereomeren *N*-Acyliminiumphosphatsalze **17** und **18** über prochirale cycli-



Schema 10. a) Enantioselektive phosphorsäurekatalysierte Cyclisierungskaskade von *N*-Acyliminiumionen und b) der vorgeschlagene Mechanismus.

sche Enamidintermediate **16** gefolgt von einer geschwindigkeitsbestimmenden Cyclisierung (Schema 10b). Diesen Mechanismus bestätigend konnte im Laufe der frühen Schritte der Reaktion das Enamidintermediate **16** ($R^1, R^2 = -(CH_2)_4-$) isoliert werden. Darüber hinaus wurde das Produkt in nahezu identischer Ausbeute und mit nahezu identischem Enantiomerenüberschuss erhalten, wenn man das Enamid **16** den Reaktionsbedingungen aussetzte oder die Reaktion zwischen dem Tryptamin und dem Ketosäureausgangsmaterial direkt durchführte.

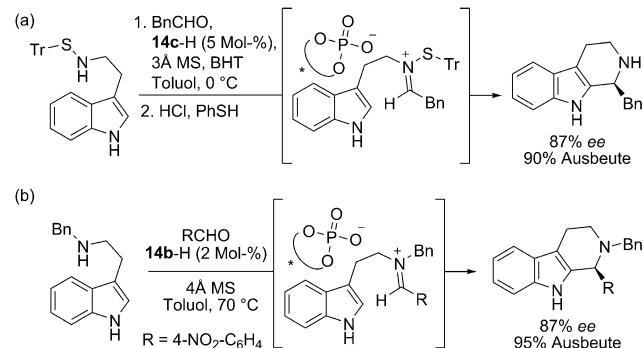
Huang und Mitarbeiter entwickelten eine (Thio)phosphorsäure-katalysierte enantioselektive *N*-Alkylierung von Indolen mit *N*-Acyliminiumionen.^[58] Es wurde vorgeschlagen, dass bei der Behandlung von α,β -ungesättigten γ -Lactamen mit (Thio)phosphorsäurekatalysatoren *in situ* chirale *N*-Acyliminium-Phosphat-Ionenpaare gebildet werden (Schema 11). Die nachfolgende Addition von Indol führte zur enantioselektiven Bildung von *N*-Pyrrolidinindolderivaten. Reaktionen, die durch die Thiophosphorsäure **19-H** katalysiert wurden, verliefen mit höherer Enantioslektivität, aber niedrigerer Ausbeute, als die durch analoge Phosphorsäuren katalysierten Reaktionen. Eine Substitution wurde in den C2- und C3-Positionen des Indols toleriert, und eine Vielzahl an 2,3-anellierten Indolen reagierte in hoher Ausbeute und mit hoher Enantioselektivität unter Verwendung der Thiophosphorsäure **19-H**.



Schema 11. (Thio)phosphorsäurekatalysierte enantioselektive *N*-Alkylierung von Indolen mit cyclischen *N*-Acyliminiumionenintermediaten.

Huang und Mitarbeiter führten mechanistische Voruntersuchungen zum besseren Verständnis des Reaktionsweges und der Rolle der Brønsted-Säure durch. Das beobachtete Fehlen nichtlinearer Katalysatoreffekte lieferte den Beweis für einen monomeren Katalysator sowohl im Ruhezustand als auch im Übergangszustand. Auf der Grundlage von Radiomarkierungsstudien mit Deuterium wurde herausgefunden, dass: 1) die Bildung des *N*-Acyliminiumions reversibel ist, 2) die Brønsted-Säure die Protonenquelle zur Erzeugung des *N*-Acyliminiumions ist, 3) die Bildung des *N*-Acyliminiumions vor der Alkylierung stattfindet und 4) die Indoladdition nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Die stöchiometrische Reaktion der Phosphorsäure **14a**-H mit dem Lactam **20** wurde durch eine FTIR-Untersuchung *in situ* verfolgt und mittels HRMS analysiert. Die massenspektrometrische Analyse gab klar zu erkennen, dass das Ionenpaar **21** gebildet wird, und die FTIR-Daten stimmten am besten mit einem im Grundzustand dominierenden Enolautomer überein. Die Identität des reaktiven Tautomers konnte durch diese Untersuchung allerdings nicht ermittelt werden.

Im Hinblick auf eine Erweiterung der Arten an Iminiumionen, die empfänglich gegenüber einer asymmetrischen Ionenpaarkatalyse sind, beschrieben Hiemstra und Mitarbeiter phosphorsäurekatalysierte enantioselektive Pictet-Spengler-Reaktionen, die über *N*-Sulfonyliminiumionen verlaufen (Schema 12a).^[59] Die höchsten Enantioselektivitäten wurden

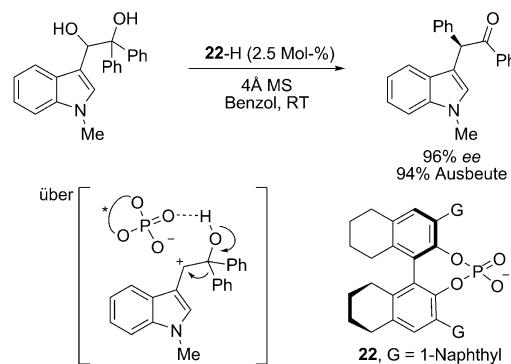


Schema 12. Phosphorsäurekatalysierte Pictet-Spengler-Reaktion, die a) über Sulfonyliminiumionen oder b) Dialkyliminiumionen verläuft.

mit Substraten mit sterisch anspruchsvollen Substituenten an der Sulfenyleinheit erhalten, wobei sich eine Tritylsubstitution (Tr) als optimal erwies. Die labile *N*-Tritylsulfenylgruppe konnte einfach entfernt werden, und eine Cyclisierungs-/Entschützungsmethode im Eintopfverfahren eröffnete einen Zugang zu von Alkyl- oder Arylaldehyden abstammenden Tetrahydro-β-carbolinprodukten mit bis zu 87% ee. In späteren Veröffentlichungen erweiterten Hiemstra und Mitarbeiter die Pictet-Spengler-Methode auch auf *N,N*-Dialkylaminosubstrate (Schema 12 b).^[60] Die Kondensation und Cyclisierung von *N*-Benzyltryptamin mit einer Reihe von Aldehyden verlief in guter Ausbeute und mit bis zu 87% ee. Die Methode wurde erfolgreich auf die präzise Synthese des tricyclischen Indolalkaloids (–)-Arboricin angewendet.^[61]

4.2.2. Reaktionen von Carbokationen

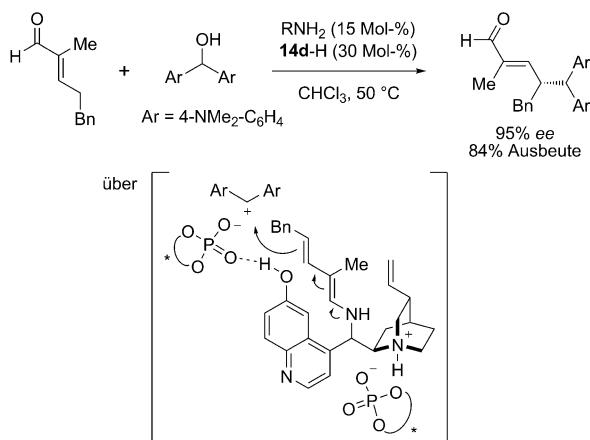
Durch die Anwendung von Strategien zur asymmetrischen Ionenpaarkatalyse wurden mehrere Methoden für die enantioselektive Synthese von 3-substituierten Indolen, einem in Therapeutika und Naturstoffen geläufigen Strukturmotiv, entwickelt. Diese Verfahren beruhen im Allgemeinen auf der Bildung von carbokationischen Intermediaten über eine phosphorsäurevermittelte Dehydrierung von Indolylalkoholen.^[62] Die resultierenden chiralen Indolylcarbokation-Phosphat-Ionenpaare können von verschiedenen Nucleophilen abgefangen werden. Innerhalb dieses mechanistischen Rahmens entdeckten You und Mitarbeiter^[63] eine intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion für die enantioselektive Synthese von Fluorenderivaten, und Gong und Mitarbeiter^[64] entwickelten eine intermolekulare enantioselektive Enamidalkylierungsreaktion. Eine weitere beeindruckende Anwendung dieses Ionenpaarkonzepts, welches von Antilla und Mitarbeitern entwickelt wurde, beinhaltet die erste beschriebene katalytische asymmetrische Pinakol-Umlagerung (Schema 13).^[65] Beständig hohe Enantioselektivitäten wurden unter der Variation des Indol-*N*-Substituenten



Schema 13. Enantioselektive phosphorsäurekatalysierte Pinakol-Umlagerung.

oder der Identität der migrierenden Arylgruppe beobachtet (91–96 % ee, 14 Beispiele). In Reaktionen, in denen eine Migration von anderen Gruppen als Arylgruppen stattfindet, werden allerdings niedrigere Enantioselektivitäten beobachtet. Die Autoren schlugen vor, dass das chirale Phosphat über eine Kombination aus Wasserstoffbrücken und elektrostatischen Wechselwirkungen an das kationische Intermediat bindet (Schema 13).

Durch Einbeziehen der Dienamin- und der Brønsted-Säure-Katalyse entwickelten Melchiorre und Mitarbeiter ein bemerkenswertes System für die enantioselektive δ-Alkylierung von α,β-disubstituierten Enalen (Schema 14).^[66] Ein von Chinidin abgeleiteter primärer Aminkatalysator wurde für die Aktivierung von Enalen zu den entsprechenden nucleophilen Diaminen verwendet. Diese Intermediate gingen δ-Alkylierungen mit dem Benzhydrylcarbokation ein, welches aus der säurekatalysierten Ionisierung von Bis(4-dimethylaminophenyl)methanol stammte. In diesem dualen Katalysatorsystem erwies sich die Enantioselektivität als signifikant höher, wenn die chirale Phosphorsäure **14d**-H (93 % ee) an-

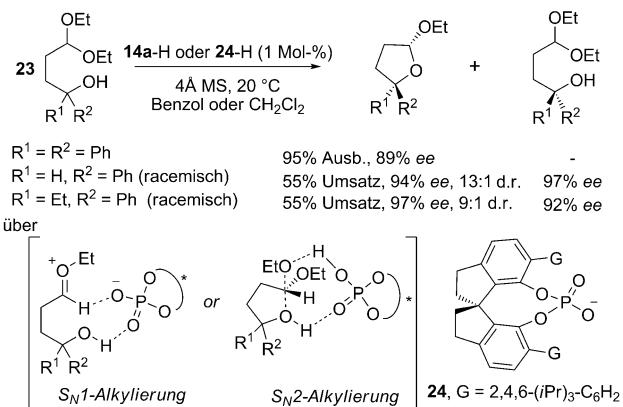


Schema 14. Kooperative Dienamin- und Ionenpaarkatalyse für die δ -Alkylierung α -verzweigter Enale.

stelle von Trifluoressigsäure verwendet wurde (60 % *ee*). Die matched und mismatched Amin/Säurekatalysator-Kombinationen ergaben deutlich unterschiedliche Ergebnisse (93 % Ausbeute, 95 % *ee* vs. 30 % Ausbeute, 21 % *ee*), wobei die Richtung der absoluten Stereochemie im Produkt von der Phosphorsäure bestimmt wird. Die kinetische Ordnung der Brønsted-Säure wurde nicht ermittelt, allerdings wurde ein Amin/Säurekatalysator-Verhältnis von 1:2 als optimal festgestellt. Alkohole, die Vorläufer zu weniger stabilen Carbokationen sind, erwiesen sich als ungeeignete Substrate für die δ -Alkylierung, was mit dem vorgeschlagenen S_N1 -Mechanismus übereinstimmt. Basierend auf diesen experimentellen Beobachtungen wurde ein komplexer Reaktionsverlauf vorgeschlagen, in dem das Phosphat **14d** als Gegenion für die basische Chinuclidineinheit dient und ein weiteres Molekül **14d** als Gegenion für das *in situ* gebildete Benzhydrylkation fungiert. Basierend auf der Bedeutung dieses Substituenten für das Erreichen hoher Reaktivitäten und Diastereoselektivitäten wurde eine stabilisierende Wasserstoffbrücke zwischen dem 6'-OH des von Chinidin abgeleiteten Katalysators und dem Phosphat **14d** vorgeschlagen.

4.2.3. Reaktionen von Oxocarbeniumionen

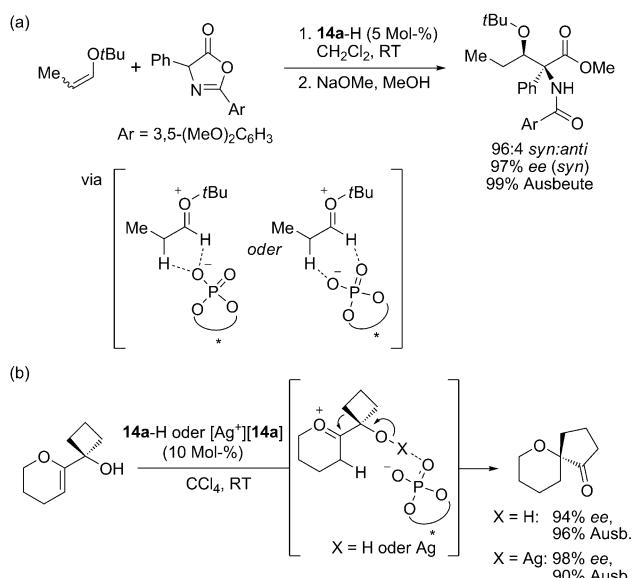
Mehrere Arbeitsgruppen beschrieben effiziente enantioselektive Transformationen, von denen angenommen wird, dass sie über Oxocarbenium-Phosphat-Ionenpaare verlaufen. Basierend auf der Voraussetzung, dass Brønsted-Säuren den Abbau von *O,O*-Acetalen zu Oxocarbeniumintermediaten katalysieren, entwickelten List und Mitarbeiter eine Serie von hohenantioselektiven intramolekularen chiralen phosphorsäurekatalysierten Transacetalisierungsreaktionen. Der Katalysator **14a**-H erwies sich als optimal für die enantioselektive Transacetalisierung achiraler Homoaldol-Ausgangsverbindungen (**23**, $R^1 = R^2$) (Schema 15).^[67] Die hochselektive kinetische Racematspaltung der chiralen Derivate (**23**, $R^1 \neq R^2$) erforderte allerdings die Entwicklung eines neuen 1,1'-Spirobisindanphosphorsäure-Katalysators **24**-H.^[68] Die kinetischen Racematspaltungen wurden mit nur 0.1 Mol-% **24**-H durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurde nicht festgestellt,



Schema 15. Phosphorsäurekatalysierte enantioselektive Transacetalisierungsreaktionen.

ob die Cyclisierung über ein diskretes Oxocarbeniumion in einem S_N1 -Mechanismus für die Ionenpaarkatalyse verläuft oder über eine konzertierte S_N2 -Substitution einer der dia stereotopen Ethoxygruppen (Schema 15).

Oxocarbeniumionintermediate können auch durch Protonierung von Vinyletheren erzeugt werden. Terada und Mitarbeiter benutzten diese Strategie in der Entwicklung einer enantioselektiven direkten Aldolreaktion von Azlactonen mit Oxocarbeniumionen. Die Aktivierung von Vinylether-Substraten wurde mit der Phosphorsäure **14a**-H erreicht, um β -Hydroxy- α -aminoäurederivate mit einem quartären Stereozentrum am α -Kohlenstoffatom in hohen Enantio- und Diastereoselektivitäten zu erzeugen (Schema 16a).^[69] Die intermediäre Bildung eines Oxocarbeniumions wurde experimentell belegt: 1) Identische Reaktionsergebnisse wurden beobachtet, wenn entweder (*E*)- oder (*Z*)-Vinylether verwendet wurden, und 2) Behandeln der *tert*-Butylvinylether



Schema 16. a) Aldolreaktion und b) Semipinakol-Umlagerung von in situ durch Protonierung von Vinyletheren gebildeten Oxocarbeniumionen.

mit einer katalytischen Menge der Phosphorsäure **14a**-H in Gegenwart von Methanol führte zur Bildung von *tert*-Butylmethylacetal.

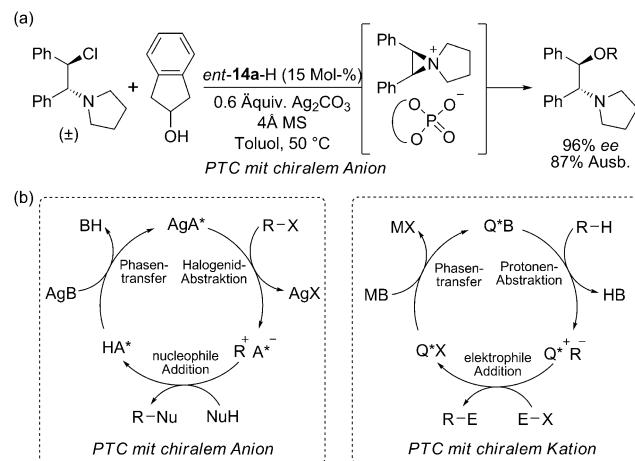
Terada und Mitarbeiter stellten fest, dass eine Variation der elektronischen Eigenschaften des C2-Arylsubstituenten des Azlactons den stereochemischen Ausgang der Aldolreaktion signifikant beeinflusste, wobei elektronenschiebende Methoxysubstituenten in den Positionen 3 und 5 die höchsten Enantio- und Diastereoselektivitäten lieferten. Wechselwirkungen der C2-Arylgruppe mit dem Katalysator **14a** wurden daher als organisatorisches Element in der die Enantioselektivität bestimmenden Übergangsstruktur vorgeschlagen. Die Autoren wiesen außerdem darauf hin, dass C-H···O-Wasserstoffbrücken zwischen den sauren Protonen des Oxocarbeniumions und den die negative Ladung tragenden Zentren des Phosphatgegenions die konformativen Flexibilität des Oxocarbenium-Phosphat-Ionenpaares einschränken (Schema 16a). DFT-Rechnungen der Ladung des Oxocarbeniumions durch eine natürliche Populationsanalyse stützten die berechtigte Erwartung, dass die α -Wasserstoffatome des Oxocarbeniumions die acidesten sind. Eine niedrigere Enantioselektivität wurde mit Analoga beobachtet, in denen das direkt am Carbeniumkohlenstoffatom gebundene Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe oder ein Deuteriumatom ersetzt wurde. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch direkte Wechselwirkungen mit diesem Wasserstoffatom eine wichtige Rolle spielen könnten.

Tu und Mitarbeiter entwickelten eine enantioselektive ringexpandierende Semipinakol-Umlagerung, die einen Zugang zu Spiroethern mit bis zu 98% ee bietet (Schema 16b).^[70] Die Autoren entwickelten diese Reaktion auch unter der Voraussetzung, dass eine Protonierung von Vinyletherausgangsmaterialien durch eine chirale Phosphorsäure zur Bildung eines chiralen Oxocarbenium-Phosphat-Ionenpaarintermediats führen sollte. Durch die Verwendung des Silbersalzes von **14a** als Prækatalysator konnten milde Bedingungen ermittelt werden, die für die meisten Substrate optimal sind. Die Autoren schlagen vor, dass sich durch einen Silber-Protonen-Austausch zwischen dem Silberphosphatprækatalysator und der Alkoholfunktion des Vinylethersubstrats *in situ* ein Phosphorsäurekatalysator bildet.

4.2.4. Phasentransferkatalyse mit chiralen Anionen

Obwohl die Phasentransferkatalyse (PTC) mit chiralen Kationen (PTC) bereits vor mehr als 25 Jahren entdeckt wurde, wurde das erste Beispiel einer PTC mit chiralen Anionen erst 2008 von Toste und Mitarbeitern beschrieben.^[44] In Analogie zur PTC mit chiralen Kationen (Abschnitt 2) überlegten die Autoren, dass ein lipophiler chiraler anionischer Katalysator ein kationisches Reagens aus einer wässrigen oder festen Phase in die organische Phase extrahieren könnte. Ein Ionenpaar bestehend aus dem Kation und dem chiralen anionischen Katalysator würde dann eine chirale Umgebung für die gewünschte enantioselektive Reaktion mit dem Substrat zur Verfügung stellen.

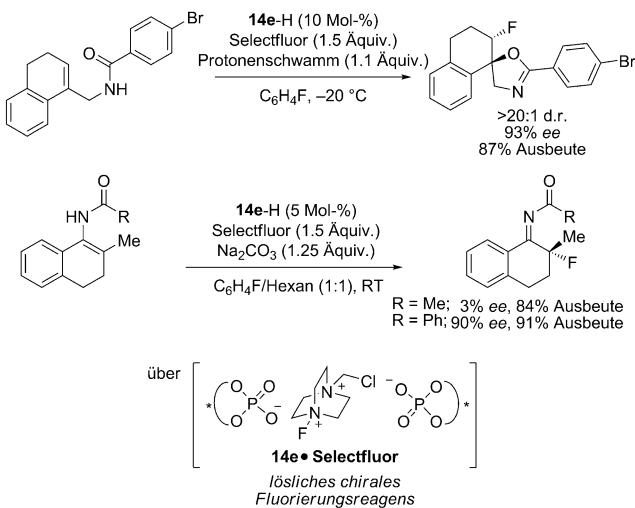
Die erste erfolgreiche Anwendung der PTC führte zur Entwicklung einer neuen Methode für die asymmetrische Synthese von β -Alkoxyaminen (Schema 17a).^[44] Es wird an-



Schema 17. a) Desymmetrisierung von *meso*-Aziridiniumionen mittels chiraler phosphatgesteuerter PTC und b) der vorgeschlagene Katalzyklus für diese Anwendung der PTC mit chiralen Anionen im Vergleich zur PTC mit chiralen Kationen (X = Halogenid, B = basisches Anion, A* = chirales Anion, Q* = chirales Kation, M = Alkalimetall).

genommen, dass diese Reaktion die Extraktion von Ag⁺ aus festem Ag₂CO₃ durch einen chiralen Phosphorsäurekatalysator in die flüssige Phase beinhaltet, und dass das resultierende Silberphosphatsalz zur Erzeugung eines *meso*-Aziridiniumions Chlorid aus dem tertiären β -Chloraminsubstrat abstrahiert (Schema 17b). Unter dem Einfluss des chiralen Phosphatgegenions geht das Aziridiniumion dann eine enantioselektive Ringöffnung durch Alkohole ein. Tatsächlich erfolgt unter optimierten Bedingungen die Addition sterisch gehinderter Alkohole mit sehr hoher Enantioselektivität (90–99% ee). Eine nucleophile Addition sowie Protonentransfer bewirken die Regeneration des Phosphorsäurekatalysators. Kontrollexperimente belegten, dass sowohl der Phosphorsäurekatalysator als auch Ag₂CO₃ für den Ablauf der Reaktion notwendig sind. Die Tatsache, dass Ag₂CO₃ selbst die Reaktion nicht fördert, stimmt mit der Vorstellung überein, dass das Phosphatanion als Phasentransferreagens wirkt. Darüber hinaus führt die Zugabe besser löslicher Silbersalze wie AgOTs zu einer signifikant niedrigeren Enantioselektivität. Die beobachtete Diastereoselektivität deutet stark auf einen zweifachen Inversionsmechanismus hin und schließt einen Mechanismus, der über eine direkte S_N2-Substitution des Organochloridausgangsmaterials verläuft, aus.

Vor kurzem wurde eine zweite Anwendung der PTC mit chiralen Anionen von Toste und Mitarbeitern veröffentlicht. Es wurde eine Strategie für die asymmetrische elektrophile Fluorierung beschrieben, die ein achirales, unlösliches kationisches Fluorierungsreagens und einen chiralen Phosphat-Phasentransferkatalysator nutzt. Die Methode wurde unter der Annahme entwickelt, dass der Ionenaustausch zwischen lipophilen Phosphatanionen mit den Tetrafluorboratanionen von Selectfluor die Bildung eines besser löslichen elektrophilen Fluorierungsreagens zur Folge haben würde (Schema 18). Im Gegensatz zur Mehrheit der zuvor beschriebenen enantioselektiven elektrophilen Fluorierungsmethoden^[71] erlaubt diese Methode eine katalytische Erzeugung des chiralen Fluorierungsreagens.

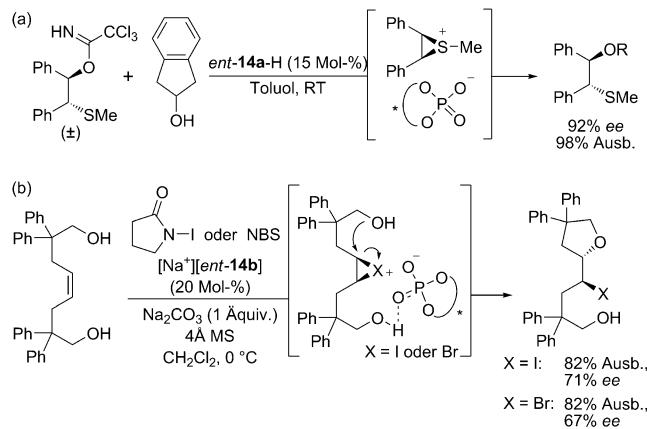


Schema 18. Enantioselektive Fluorcyclisierung von Olefinen und Fluorierung von Enamiden durch PTC mit chiralen Anionen.

Die enantioselektive Fluorcyclisierung von Olefinen^[72] und die Fluorierung von Enamiden^[73] gelangen unter Einsatz der Anionen-PTC-Methode (Schema 18). Es wurde gezeigt, dass bei der Fluorierung von Enamiden die Gegenwart einer *N*-Benzoylgruppe wichtig ist, da mit aliphatischen Acylgruppen signifikant niedrigere Enantioselektivitäten beobachtet wurden (z. B. Acetyl, 3% ee). In Übereinstimmung mit der vorgeschlagenen Rolle des Katalysators als Phasentransferreagens erwiesen sich die hydrophoben Alkylketten am Rückgrat des Katalysators **14e**-H als vorteilhaft für das Erreichen hoher Enantioselektivitäten. Zusätzlich beobachteten die Autoren eine nichtlineare Beziehung zwischen dem Enantiomerenüberschuss des Katalysators und dem Enantiomerenüberschuss des Produkts, was damit übereinstimmt, dass die Reaktion über einen Mechanismus verläuft, in dem beide Tetrafluorboratanionen gegen chirale Phosphationen ausgetauscht werden. Die Entdeckung von zwei verschiedenen Anwendungen der Anionen-PTC innerhalb eines kurzen Zeitraums deutet darauf hin, dass diese Strategie von großem Nutzen bei der Entwicklung enantioselektiver Reaktionen sein könnte, bei denen positiv geladene Reagentien zum Einsatz kommen oder die über kationische Intermediate verlaufen.

4.2.5. Desymmetrisierungsreaktionen von Episulfonium- und Haloniumionen

Toste und Mitarbeiter erweiterten das Konzept chiraler Anionen auch auf die Desymmetrisierung von Episulfoniumionen (Schema 19a).^[44] Um Schwierigkeiten zu vermeiden, die durch das Auffangen von Ag^+ durch die Sulfidprodukte entstehen könnten, wurde eine Alternative zu der Silberhalogenid-Abstraktionsmethode entworfen, die sich als erfolgreich für die Bildung von Aziridiniumionen herausstellte (siehe Abschnitt 4.2.4). Als Abgangsgruppe wurde stattdessen Trichloracetimidat ausgewählt, was die Erzeugung eines Episulfonium-Phosphat-Ionenpaarintermediats über eine direkte Aktivierung durch chirale Phosphorsäure-



Schema 19. Durch chirales Phosphat gesteuerte Desymmetrisierung von a) *meso*-Episulfoniumionen und b) *meso*-Haloniumionen.

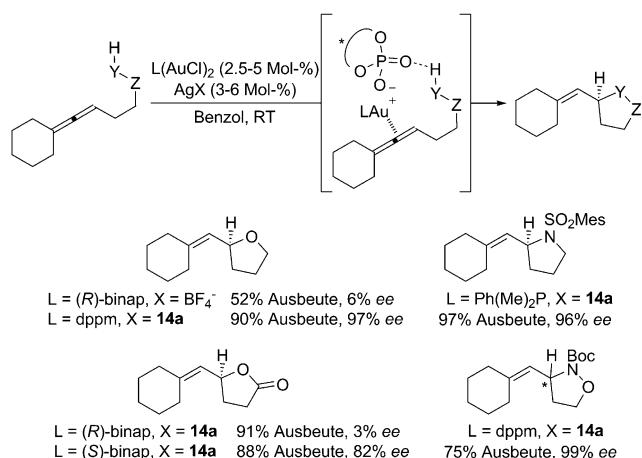
katalysatoren ermöglichte. Dieses putative elektrophile *meso*-Intermediat kann von Alkoholnucleophilen abgefangen werden, um in 90–98% Ausbeute und mit 87–92% *ee* β -Alkoxy sulfidprodukte zu ergeben. Die Enantioselektivität wird wahrscheinlich durch die Bildung eines Ionenpaares aus dem *meso*-Episulfoniumion und dem anionischen Katalysator in dem die Stereoselektivität bestimmenden Ringöffnungsschritt erreicht.

Fröhlich und Mitarbeiter demonstrierten, dass *meso*-Haloniumionen eine weitere Klasse geladener Intermediate repräsentieren, die für die asymmetrische Ionenpaarkatalyse zugänglich sind. Unter Verwendung des Natriumsalzes des Phosphatkatalysators **14b** und *N*-Halogenamiden als Halogenquelle gelang die enantioselektive Halogenveretherung von Endiolsubstraten über die Desymmetrisierung der *meso*-Haloniumionen (Schema 19b).^[74] Dieselbe Enantioselektivität wurde ungeachtet davon beobachtet, ob das **14b**-Na-Salz vorgeformt oder in situ aus dem Phosphorsäurekatalysator und Natriumcarbonat erzeugt wurde. Mit verschiedenen Metallgegenionen wurden kleine Änderungen in der Enantioselektivität beobachtet (Li, 56 % *ee*; Na, 62 % *ee*; K, 46 % *ee*). Die Produkte von Brom- und Iodveretherungen wurden mit bis zu 67 % bzw. 71 % *ee* gebildet.^[75] Die Iodlactonisierung eines Disäuresubstrats ergab allerdings nur ein racemisches Produkt. Die von Toste und Fröhlich entwickelten Desymmetrierungsreaktionen repräsentieren elegante Anwendungen der Ionenpaarkatalyse zur enantioselektiven Desymmetrisierung von kationischen reaktiven *meso*-Intermediaten. Solche Transformationen können mittels konventioneller Lewis-Säure-Katalyse nicht direkt erreicht werden.

4.2.6. Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen

Im Jahr 2007 beschrieben Toste und Mitarbeiter die erste hohenantioselektive, durch chirale Anionen gesteuerte Übergangsmetallkatalysierte Reaktion.^[76] Es war seit langem bekannt, dass die Entwicklung enantioselektiver Au^{I} -katalysierter Additionen an π -Systeme unter dem Einsatz konventioneller Vorgehensweisen mit chiralen Liganden sehr schwierig ist, was auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass die lineare Koordinationsgeometrie von Gold die chiralen Li-

ganden weit von den Reaktionsstellen entfernt positioniert. Beim Testen der Hypothese, ob die asymmetrische Induktion eines chiralen Gegenions eine Lösung für dieses Problem bieten könnte, fanden die Autoren heraus, dass mit kationischen Goldkomplexen mit einem chiralen Phosphatgegenion eine deutlich höhere Stereoinduktion in der Cyclisierung von Allenolsubstraten erreicht werden kann als mit neutralen Komplexen mit chiralen Phosphinliganden (Schema 20). Die Strategie des chiralen Gegenions erwies sich als hocheffektiv



Schema 20. Durch chirales Phosphat gesteuerte, Au^+ -katalysierte enantioselektive Hydrofunktionalisierung von Allenen.

für eine beeindruckend große Zahl an elektronisch und sterisch unterschiedlichen Nucleophilen, was wegen der wahrscheinlich vorhandenen sekundären stabilisierenden Wasserstoffbrücke zwischen dem Phosphatanion und dem Nucleophil bemerkenswert ist.^[76,77] Für besonders herausfordernde Substrate wie Allencarbonsäureester wurden durch die Kombination chiraler Liganden mit chiralen Gegenionen hohe Enantioinduktionen erzielt. Der additive Effekt der beiden chiralen Komponenten wurde durch die deutlich unterschiedlichen Enantioselektivitäten für die matched- (82 % ee) und die mismatched-Kombinationen (3 % ee) bewiesen.

In Übereinstimmung mit einem Ionenpaarmechanismus wurde für die Au^+ -katalysierten Transformationen ein starker Lösungsmittelleffekt beobachtet, wobei die höchsten Enantioselektivitäten in unpolaren Lösungsmitteln wie Benzol erreicht wurden. Außerdem ist die Rolle des Phosphats als Gegenion eindeutig, da die nur zwei verfügbaren Koordinationsstellen an dem Au^+ -Katalysator vom Substrat und dem Phosphanliganden besetzt sind. Bei dieser Arbeit handelt es sich um einen wichtigen Durchbruch in der asymmetrischen Ionenpaarkatalyse, indem gezeigt wurde, dass chirale Anionen auf eine präparativ nützliche Weise für enantioselektive Übergangsmetallkatalysierte Transformationen eingesetzt werden können.

Im Hinblick auf die immense Anzahl an durch ionische Palladium-, Rhodium-, Iridium- und andere Metallkomplexe katalysierten Reaktionen gibt es auf dem Gebiet der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse ein gewaltiges Potential für die Strategie über chirale Gegenionen.^[78] Die meisten Übergangsmetalle haben allerdings mehr besetzbare Koordi-

nationsstellen als Au^+ . Als Folge hiervon ist es oft schwierig, zu unterscheiden, ob chirale Anionen als Gegenionen oder als anionische Liganden fungieren. Aufgrund dieser Zweideutigkeit wird hier eine signifikante Anzahl neuer Veröffentlichungen zur asymmetrischen Katalyse mit Übergangsmetallen, die mit chiralen Phosphaten assoziiert sind, zitiert, aber nicht näher diskutiert.^[79] Die kooperative Katalyse durch Übergangsmetallkomplexe und chirale Phosphorsäure-Brønsted-Säuren diente als Grundlage für wichtige neue Beiträge auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse.^[80] Die Arbeiten zu diesem Thema, welches genau als Wasserstoffbrückenkatalyse bezeichnet wird, wurden vor kurzem zusammengefasst.^[4c,81] Insbesondere Rueping und Mitarbeiter stellten eine detaillierte Untersuchung von sowohl chiralen Phosphat-Übergangsmetallkomplexen in der Katalyse als auch der Cokatalyse mit chiralen Phosphorsäuren und Übergangsmetallen zur Verfügung.^[82]

Die Ionenpaarbildung wurde auch erfolgreich als Strategie für das Ligandendesign in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse eingesetzt.^[83] Ooi und Mitarbeiter entwickelten eine neue Strategie für den supramolekularen Aufbau chiraler Liganden, die auf elektrostatischen intramolekularen Wechselwirkungen beruhte.^[84] Achirale Ammoniumphosphanliganden wurden für die asymmetrische Palladiumkatalyse mit chiralen Binaphtholatianionen gepaart. Diese Vorgehensweise über die Ionenpaarbildung zum Design von Liganden ermöglicht einen raschen Zugang zu einer großen Anzahl an chiralen Katalysatoren und ist ein vielversprechendes Werkzeug in der Entwicklung metallkatalysierter stereoselektiver Transformationen.

4.3. N-Triflylphosphoramidatianionen

Angespornt durch den Wunsch, Katalysatoren für die Aktivierung einer größeren Substratbreite zu entwickeln, die acider als Phosphorsäuren sind, führten Yamamoto und Nakashima die stark elektronenziehende Triflylamidgruppe in das BINOL-Phosphatgerüst ein (Abbildung 13).^[85] Diese Strategie erwies sich als erfolgreich, da die *N*-Triflylphosphoramidkatalysatoren (**25-H**) erfolgreich zur Aktivierung schwach basischer Elektrophile eingesetzt wurden, die unreaktiv gegenüber Phosphorsäuren sind.^[86]

Rueping und Mitarbeiter beschrieben die asymmetrische Addition von Indolen an *N*-Methylindolium-^[88] und *N*-Acyliminiumionen,^[89] die in situ unter Verwendung der *N*-Triflylphosphoramidkatalysatoren **25-H** erzeugt wurden

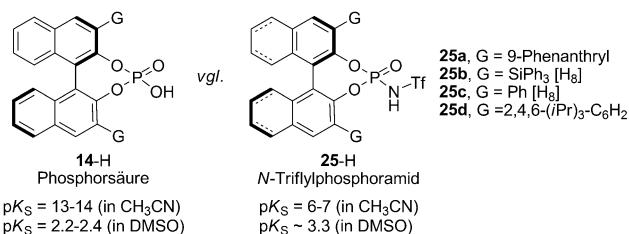
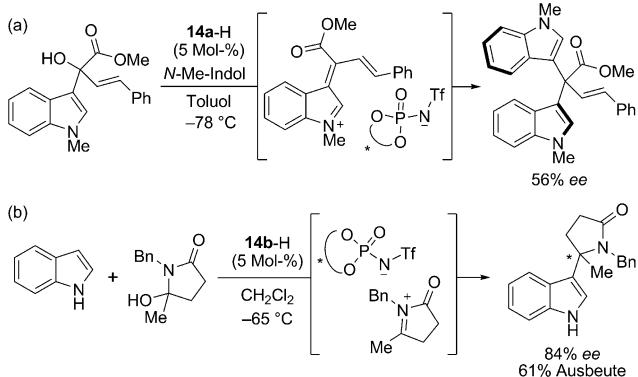


Abbildung 13. Acidität von Phosphorsäure im Vergleich zu *N*-Triflylphosphoramidkatalysatoren.^[86,87]

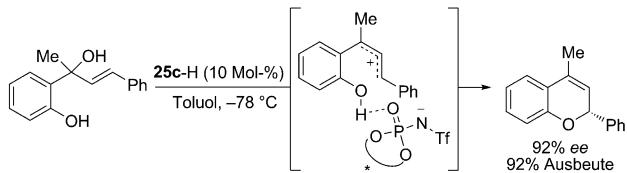
(Schema 21). In beiden Fällen wurde mit den schwächeren Phosphorsäurekatalysatoren **14a**-H keine Produktbildung beobachtet. Die Addition an ein Indolium-N-Triflylphosphoramidat-Ionenpaar, welches durch eine von **25a**-H katalysierte



Schema 21. *N*-Triflylphosphoramid-katalysierte nucleophile Addition an a) *N*-Alkylinolum- und b) *N*-Acyliminiumionen.

Eliminierung eines tertiären Indolylalkohols gebildet wurde, führte in 56% ee zur Bildung eines Bisindols mit axialer Chiralität (Schema 21 a). Diese zufällige Entdeckung regte die Entwicklung einer Alkylierungsreaktion von γ -Hydroxylactamen an (Schema 21 b). Stark elektrophile *N*-Acyliminiumionintermediate, welche durch eine *N*-Triflylphosphoramid-katalysierte Ionisierung des γ -Hydroxylactams erzeugt wurden, gingen nucleophile Additionen durch ein Indol ein, um in guten Ausbeuten und mit moderater Enantioselektivität (bis zu 84% ee) disubstituierte Lactame zu ergeben.

Erst vor kurzem entwickelten Rueping und Mitarbeiter eine organokatalytische asymmetrische allylische Alkylierungsreaktion, die einen Zugang zu biologisch relevanten Chromenen bietet (Schema 22).^[90] Wieder erwiesen sich *N*-

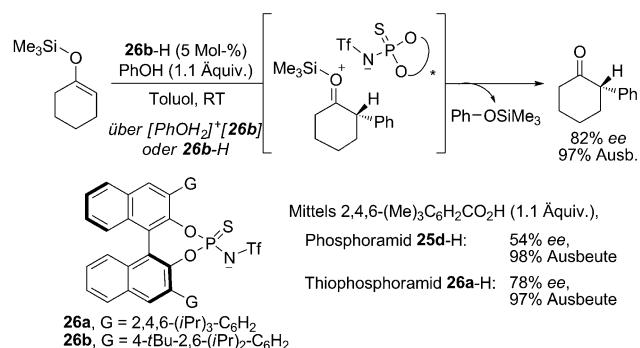


Schema 22. Organokatalytische enantioselektive allylische Alkylierungsreaktion.

Triflylphosphoramidkatalysatoren als reaktiver und enantioselektiver im Vergleich zu Phosphorsäurekatalysatoren. Es wurde vorgeschlagen, dass die Transformation über die Katalyse eines chiralen Kontaktionenpaares verläuft: Die Protolyse des Allylalkohols durch den Brønsted-Säure-Katalysator gefolgt von einem intramolekularen Angriff an dem resultierenden chiralen Allylkation-Phosphoramidat-Ionenpaar. Einen Beweis für diesen S_N1 -Mechanismus bot die Beobachtung, dass bei der Reaktion von enantiomerenreinem Allylalkohol mit einem unspezifischen achiralen Katalysator racemisches Produkt gebildet wird. Ein alternativer, über

eine dynamische kinetische Racematspaltung verlaufender Mechanismus bestehend aus einer enantioselektiven S_N2 -Substitution in Verbindung mit einer raschen Racemisierung des Allylalkohols kann auf der Grundlage dieses Experiments allerdings nicht ausgeschlossen werden. Zusätzlich zu einer Wasserstoffbrücke mit dem Phenol wurde vorgeschlagen, dass eine Kation- π -Wechselwirkung zwischen dem Allylkationintermediat und dem Katalysator eine Rolle bei der Organisation des Ionenpaares spielt.

Die enantioselektive Protonierung von prochiralen Enolsilanen repräsentiert eine attraktive Methode für die Synthese chiraler α -verzweigter Ketone. Bei dem Versuch, einen organokatalytischen Prozess zu entwickeln, konzentrierten sich Yamamoto und Cheon auf das Design neuer stark acider chiraler Brønsted-Säuren (Schema 23).^[91] In



Schema 23. *N*-Triflylthiophosphoramid-katalysierte enantioselektive Protonierung von Silylenolethern.

Gegenwart der geeigneten achiralen, stöchiometrischen Protonenquelle (Phenol) katalysierten *N*-Triflylphosphoramide und *N*-Triflylthiophosphoramide die Transformation auf effiziente Weise und mit hoher Enantioselektivität, wohingegen sich Phosphor- und Thiophosphorsäuren als unreaktiv erwiesen. Die höchste Enantioselektivität wurde mit den acideren *N*-Triflylthiophosphoramid-Katalysatoren erreicht. Es wurden Katalysatorbeladungen von nur 0.1 Mol-% verwendet, ohne negative Auswirkungen auf die Ausbeute oder die Enantioselektivität.

Auf der Grundlage von mechanistischen Voruntersuchungen schlugen Yamamoto und Cheon vor, dass die Protonierungsreaktion über einen zweistufigen Prozess verläuft, wobei die initiale Protonierung des Silylenolethers durch den Katalysator **26b**-H von einer Desilylierung des intermediär vorliegenden chiralen Ionenpaares durch Phenol gefolgt ist (Schema 23). In Abwesenheit des Phenols wurde keine Reaktion beobachtet, auch nicht unter Verwendung einer stöchiometrischen Menge des *N*-Triflylthiophosphoramid-Katalysators. Außerdem fand man heraus, dass die Struktur sowohl des Phenols als auch der Silylgruppe die Enantioselektivität beeinflusst. Diese Ergebnisse können nicht zwischen zwei mechanistischen Szenarien unterscheiden: 1) Die Protonierung bestimmt die Geschwindigkeit sowie die Enantioselektivität und verläuft über einen $[PhOH_2]^+ \cdot \mathbf{26b}$ -Komplex, der durch eine rasche Protonenübertragung zwischen **26b**-H und PhOH erzeugt wird, oder 2) die Protonie-

rung ist reversibel und die Desilylierung ist geschwindigkeits- und *ee*-bestimmend. Das zuletzt genannte Szenario, welches ein eindeutiges Beispiel für eine asymmetrische Ionenpaarkatalyse wäre, erscheint wahrscheinlicher.^[92]

4.4 Nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen kationischen Intermediaten und von BINOL abgeleiteten Phosphaten und Phosphoramidaten

Die in den Abschnitten 4.2 und 4.3 beschriebenen Transformationen demonstrieren die Fähigkeit chiraler BINOL-abgeleiteter Phosphate und verwandter Anionen, hochenantioselektive Reaktionen positiv geladener Intermediate oder Reagentien zu katalysieren. Eine häufig auftretende Gemeinsamkeit zwischen den meisten enantioselektiven Anionen dieser Art ist das Erfordernis sterisch anspruchsvoller 3,3'-Substituenten am BINOL-Gerüst. Geringe Variationen der elektronischen und sterischen Eigenschaften dieser Gruppen haben oft deutliche Auswirkungen auf die Enantioselektivität. Auf der Grundlage von rechnerischen Untersuchungen^[93] und Röntgenstrukturen der über Wasserstoffbrücken gebundenen, von Protioiminium-BINOL abgeleiteten Phosphationenpaaren,^[93,94] wurde angenommen, dass die Bedeutung der 3,3'-Substituenten von ihrer Rolle zur Erstellung einer spezifischen Substraterkennungsstelle stammt. Es wurde vorgeschlagen, dass in diesen Systemen Wasserstoffbrücken^[95] mit der difunktionellen Phosphorsäureeinheit ebenso wie die sterische Abschirmung^[96] und stabilisierende π - π -Wechselwirkungen^[97] mit den 3,3'-Substituenten des Katalysators die konformativen Einschränkungen liefern, die für eine hohe Stereoinduktion notwendig sind. In den „strikten“ Ionenpaarsystemen, die in den Abschnitten 4.2 und 4.3 beschrieben wurden, wurden die Wasserstoffbrücken zwischen dem Phosphat und dem kationischen Elektrophil durch eine elektrostatische Wechselwirkung ersetzt, und dieselben sekundären nichtkovalenten Wechselwirkungen sind wahrscheinlich auch für die Organisation der Substrat-Katalysator-Wechselwirkung in den enantioselektivitätsbestimmenden Übergangsstrukturen von Bedeutung (Abbildung 14). Detaillierte Untersuchungen waren darauf ausgerichtet, die Wechselwirkungen weiter aufzuklären, die eine Garantie für eine hohe asymmetrische Induktion in diesen Systemen bieten, und sollten das Design neuer Katalysatoren und Transformationen ermöglichen.

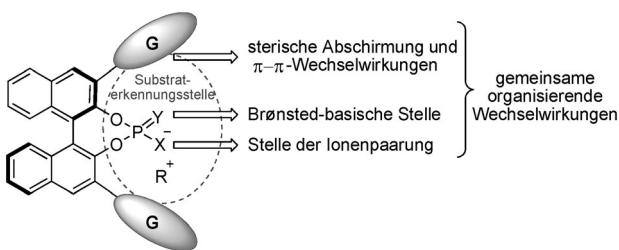
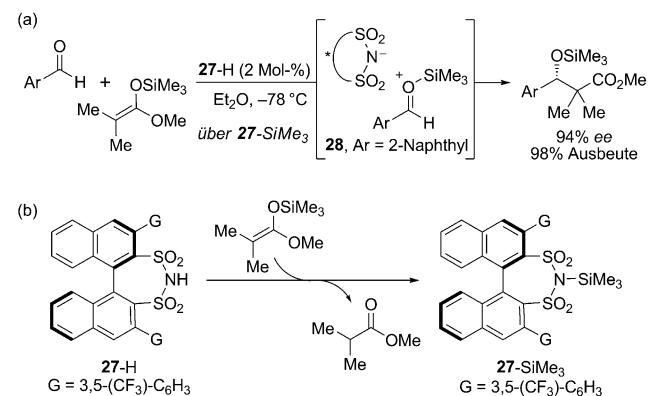


Abbildung 14. Substraterkennungsstelle, die durch die 3,3'-Substituenten (G) chiraler von BINOL abgeleiteter Anionen ($Y=O, S; X=O, NTF$) erschaffen wurde.

4.5. *Disulfonimididanion*

List und Mitarbeiter entdeckten während der Erforschung neuer chiraler Brønsted-Säure-Motive zur Aktivierung einfacher Aldehyde den von Binaphthyl abgeleiteten Disulfonimidkatalysator **27-H**. Die Autoren waren ursprünglich auf diese C_2 -symmetrische Klasse von Katalysatoren aufmerksam geworden, da das acide Proton tiefer innerhalb der asymmetrischen Umgebung untergebracht zu sein scheint als in den entsprechenden von BINOL abgeleiteten Phosphorsäure- und Phosphoramidkatalysatoren. Tatsächlich erfolgte die Katalyse der Mukaiyama-Aldolreaktion von 2-Naphthaldehyd mit einem von Isobutyrat abgeleiteten Ketenacetal nur mit dem Disulfonimidkatalysator **27-H** von mehreren untersuchten chiralen Brønsted-Säure-Katalysatoren. Der Katalysator wies einen relativ breiten Anwendungsbereich auf und lieferte Aldolprodukte aus von Isobutyrat und Acetat abgeleiteten Ketenacetalen in hohen Ausbeuten und mit hoher Enantioselektivität (Schema 24a).^[98]



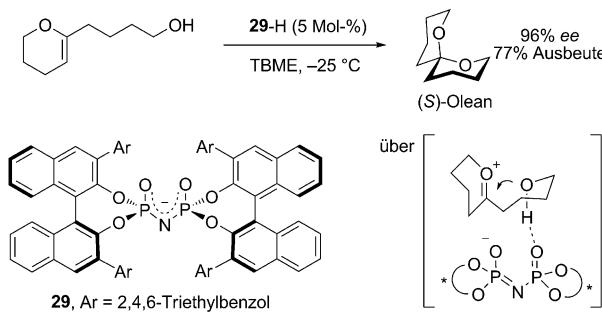
Schema 24. a) Enantioselektive Disulfonimid-katalysierte Mukaiyama-Aldolreaktion und b) die vorgeschlagene In-situ-Silylierung des Katalysators.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung dieser Reaktionen zeigte, dass der Katalysator **27-H** eine rasche Silylierung durch Ketenacetale eingeht (Schema 24b). Die sich daraus ergebende **27-SiMe₃**-Spezies erwies sich als der aktive Katalysator in der Aldolreaktion, wobei die Reaktion sogar in Gegenwart einer gehinderten Base abläuft, die dafür bekannt ist, die Brønsted-Säure-Katalyse zu unterdrücken. Daher wird angenommen, dass die Aldehydaktivierung über eine *O*-Silylierung erfolgt und zwar mittels Reaktionen, die über das Disulfonimid-Oxocarbenium-Ionenpaar **28** verlaufen. Der Katalysator **27-SiMe₃** erweist sich in vielen verschiedenen Reaktionen, die empfänglich gegenüber der Katalyse durch SiR₃NTf₂-artige Lewis-Säuren sind, als vielversprechend für die Induktion der Enantioselektivität.

4.6. Imidodiphosphatanion

Trotz des beeindruckenden Erfolgs, der mit chiralen anionischen Katalysatoren erreicht wurde, ist die Anwendungsbreite vieler der in den vorangehenden Abschnitten

beschriebenen Transformationen durch die Gegenwart sterisch anspruchsvoller Substituenten oder spezifischer zusätzlicher Funktionalitäten am Substrat beschränkt, die für die Organisation der enantioselektivitätsbestimmenden Übergangsstruktur nötig sind. Beispielsweise haben viele der kationischen Intermediate, die erfolgreich einer durch chirale Anionen gesteuerten Katalyse unterworfen wurden, aromatische Gruppen, die an entscheidenden π - π -Wechselwirkungen mit dem Katalysator beteiligt sein können. Im Rahmen einer neuen wichtigen Studie beschrieben List und Coric eine hohenantioselektive Spiroacetalisierung einfacher Hydroxyenolether (Schema 25).^[99] Es wurde vorgeschlagen, dass der



Schema 25. Enantioselektive Spiroacetalisierung, katalysiert durch eine sterisch besonders anspruchsvolle Imidodiphosphorsäure.

neue C_2 -symmetrische Imidodiphosphatkatalysator **29** den Ort der Reaktion auf eine rigide, stark begrenzte Umgebung einschränkt. Interessanterweise hat **29** dasselbe auf Binaphthyl beruhende Rückgrat wie der quartäre Ammoniumphasentransferkatalysator **2**, und diese beiden Katalysatoren können somit als ladungsinvertierte Analoga angesehen werden.

Ein großer Anwendungsbereich wurde in enantioselektiven Spiroacetalisierungen zur Bildung von fünf- und sechsgliedrigen Ringen aus fünf-, sechs- und siebengliedrigen cyclischen Enolethern beobachtet. Eine Röntgenstruktur von **29**-H bestätigte, dass sich die Imidodiphosphatgruppe in einem engen Raum befindet, der von den blockierenden BINOL-Untereinheiten gebildet wird. Es bleibt abzuwarten, ob sich das vorgeschlagene Konzept über den Katalysator auf engstem Raum als nützlich für andere katalytische asymmetrische Reaktionen kleiner, strukturell und funktionell nicht beeinflusster Substrate erweisen wird.^[100]

5. Anionenbindungskatalyse

Die asymmetrische Katalyse durch chirale duale Wasserstoffbrückendonoren ermöglichte die Entwicklung einer bemerkenswerten Anzahl an hohenantioselektiven Transformationen.^[4b] Entdeckungen auf diesem Gebiet konzentrierten sich ursprünglich auf die direkte Aktivierung neutraler Elektrophile durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken (Abbildung 15). In den letzten Jahren wurde diese Chemie auf Reaktionen ausgeweitet, die über Ionenpaarintermediate verlaufen, indem die wohlbekannten Anionenbindungs-

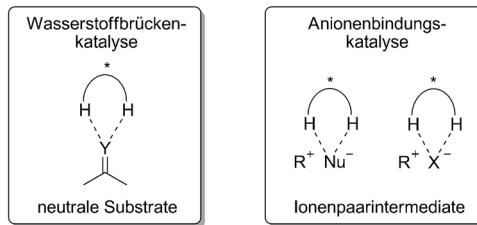
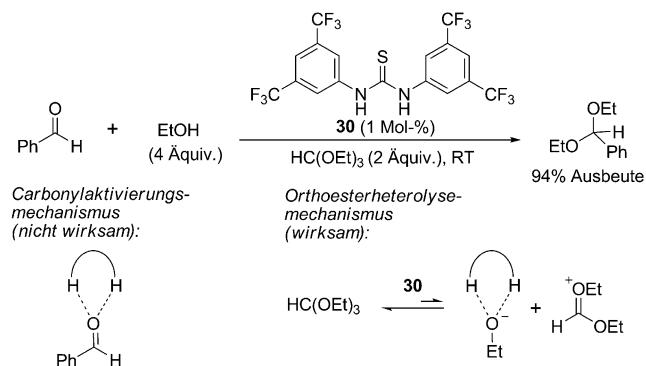


Abbildung 15. Arten der elektrophilen Aktivierung durch duale Wasserstoffbrückendonoren.

eigenschaften von Harnstoffen und Thioharnstoffen ausgenutzt wurden.^[7,101] Dieser Ansatz zur asymmetrischen Ionenpaarkatalyse beruht auf der Bindung neutraler Wasserstoffbrückendonorkatalysatoren an das unreaktive oder reaktive Gegenion kationischer Intermediate in den enantioselektivitätsbestimmenden Übergangsstrukturen (Abbildung 15). Bis heute wurden erfolgreiche Umsetzungen des Anionenbindungsansatzes nur mit (Thio)Harnstoffkatalysatoren dokumentiert. Es ist allerdings sehr wahrscheinlich, dass andere kompetente anionenbindende Wasserstoffbrückendonorkatalysatoren bald zum Einsatz kommen werden.^[102] Bisher wurden zwei verschiedene Arten der Anionenbindungskatalyse aufgedeckt: 1) Die durch (Thio)Harnstoff geförderte Ionisierung von Ionenpaarvorläufern durch die Abstraktion von Anionen und 2) die durch (Thio)Harnstoff kontrollierte Reaktivität von Ionenpaarintermediaten durch die Bindung von Anionen. Die in diesem Abschnitt erörterten Arbeiten, geordnet nach der Art des (Thio)Harnstoff-gebundenen Anions, demonstrieren die Allgemeingültigkeit dieser Konzepte.

5.1. Alkoxidionen

Im Jahr 2006 entdeckten Schreiner und Kotke eine hocheffiziente achirale thioharnstoffkatalysierte Acetalisierung von aliphatischen und aromatischen Carbonylverbindungen (Schema 26).^[103] Bei der Addition von Ethanol und 1,2-Ethandiol an verschiedene Aldehyde und Ketone war eine große Anwendungsbreite zu beobachten. Die Reaktionen erreichten bei Raumtemperatur und mit Katalysator



Schema 26. Acetalisierung über eine thioharnstoffgestützte Anion-binende Orthoesterhydrolyse.

beladungen von nur 0.01–1 Mol-% vollständigen Umsatz. Die durch den Harnstoff verursachte Reaktionsbeschleunigung war erheblich, da unkatalysierte Reaktionen im Allgemeinen < 1% Produkt unter ansonsten identischen Bedingungen lieferten. Informationen über den Mechanismus wurden anhand von versuchten Thioacetalisierungsreaktionen gesammelt, bei denen keine Thioacetale, sondern Diethylacetale in Anwesenheit des HC(OEt)_3 -Orthoesters entstanden sind. Wenn die Reaktion über eine direkte elektrophile Carbonylaktivierung verlaufen würde (Schema 26), wäre zu erwarten, dass die Bildung des Thioacetals aufgrund der höheren Nucleophilie von Thiolen im Vergleich zu Alkoholen auch in Gegenwart des Orthoesters erfolgen würde. Daher wurde ein alternativer Mechanismus vorgeschlagen, der die Erzeugung eines Alkoxidnucleophils durch eine thioharnstoffgeförderte Heterolyse des Orthoesters über eine Stabilisierung des anfänglich gebildeten Anions umfasst. Dies ähnelt stark den wohlbekannten enzymatischen Mechanismen, in denen die Stabilisierung von hochenergetischen Alkoxidintermediaten durch Wasserstoffbrücken erreicht wird.^[104]

Das Anionenbindungs-Konzept wurde anschließend von Schreiner und Kotke auf die Entwicklung einer säurefreien, thioharnstoffkatalysierten Tetrahydropyranlyierung von Alkoholen übertragen.^[105] Der Thioharnstoff **30** katalysierte mit beeindruckender Effizienz die Acetalisierung von primären, sekundären und tertiären Alkoholen ebenso wie von vielen säureempfindlichen Substraten wie Cyanhydrinen und Oximen (Schema 27a). Es wurde ein Mechanismus vorge-

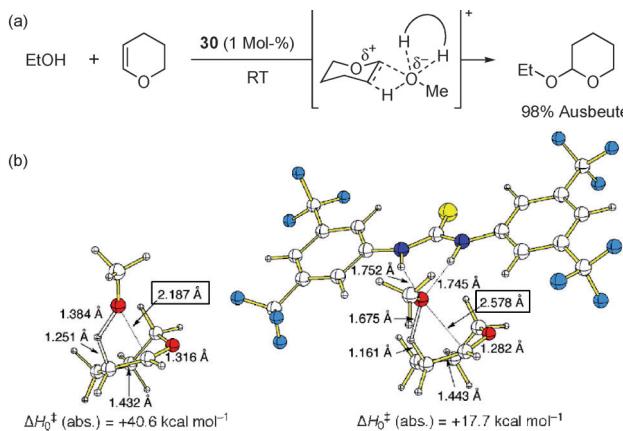
2.187 Å) stützt die Ansicht, dass der Thioharnstoff die Erzeugung des Alkoxidnucleophils durch eine Stabilisierung der sich bildenden negativen Ladung fördert. Während an den von Schreiner beschriebenen Acetalisierungsreaktionen nur achirale Katalysatoren beteiligt waren und diese daher nicht enantioselektiv verliefen, lieferten sie ein wichtiges Proof-of-Concept für die mögliche Nutzung der Anionenbindungs-eigenschaften von Thioharnstoffen in der Katalyse.

5.2. Cyanidanion

α -Aminosäurederivate sind wichtige Bausteine für die Synthese komplexer, biologisch aktiver Moleküle und chiraler Katalysatoren. Die Addition von Cyanwasserstoff an Imine, auch bekannt als Strecker-Reaktion, ist eine der wertvollsten und am weitesten verbreiteten Vorgehensweisen zur Herstellung von α -Aminosäuremotiven. Daher wurde der Entwicklung asymmetrischer Varianten dieser Transformati-on große Aufmerksamkeit gewidmet. Im Rahmen der frühesten Anwendungen von Harnstoff- und Thioharnstoff-derivaten in der asymmetrischen Katalyse entdeckten Jacobsen und Mitarbeiter, dass diese Wasserstoffbrückendono-ren die Hydrocyanierung von verschiedenen Iminsubstraten mit hoher Enantioselektivität fördern können.^[106] Nach wiederholten Versuchen zur Verbesserung und Optimierung des Katalysators wurde der Thioharnstoff **31** als praktischer und breit anwendbarer Katalysator für die Hydrocyanierung von Iminen unter Verwendung von Trimethylsilylcyanid oder Kaliumcyanid als Cyanidquelle identifiziert (Schema 28a).^[107]

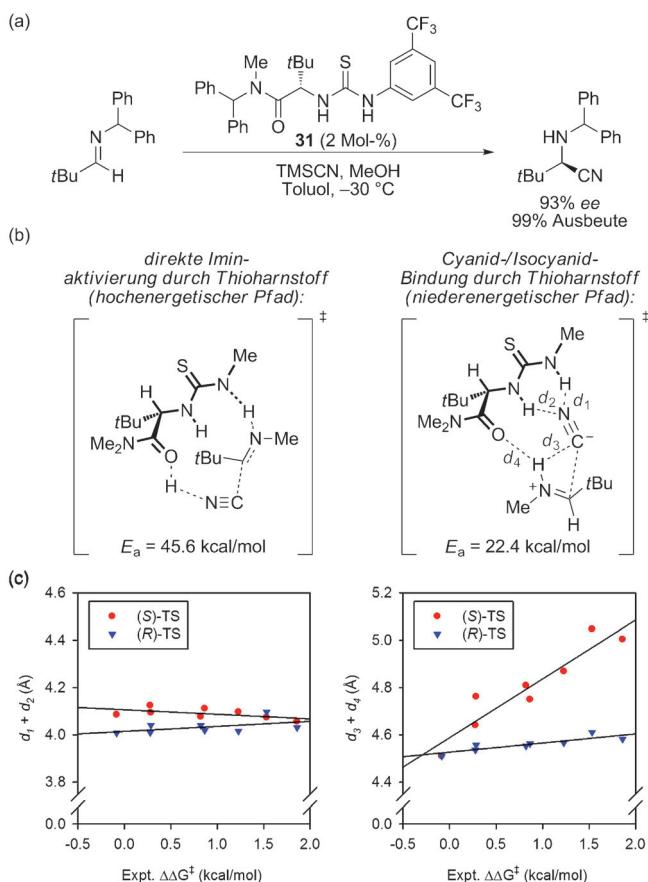
Eine detaillierte Untersuchung des Mechanismus der durch **31** katalysierten Hydrocyanierungen brachte den Nachweis dafür, dass diese Transformation über eine Anionenbindungs-Katalyse erfolgt, und klärte auch die nichtkova-lenten Wechselwirkungen auf, die die Grundlage für die Enantioselektivität bilden.^[108] Hammett-Studien, Katalysatorstruktur-Aktivitäts-Beziehungen, Isotopenmarkierungen und Computeranalysen deuteten auf einen Reaktionsmechanismus hin, der ein katalysatorgebundenes Cyanid-Iminium-Ionenpaar beinhaltet (Schema 28b). In dem vorgeschlagenen Mechanismus erzeugt ein Protonentransfer von thioharnstoffgebundenem HCN (oder HNC) auf das Imin ein katalysatorgebundenes Cyanid-Iminium-Ionenpaar. Eine geschwindigkeits- und enantioselektivitätsbestimmende Umlagerung dieses Ionenpaares führt zur Trennung der geladenen Spezies und resultiert in einem nachfolgenden stereospezifischen Zerfall in das α -Aminonitrilprodukt. Es wird vorgeschlagen, dass der Schlüsselschritt, die Umlagerung des Ionenpaares, über einen Transfer der Wasserstoffbrücke zwi-schen dem Protioiminium-N-H und dem gebundenen Cyanid zur Carbonylgruppe des Katalysatoramids erfolgt. Ein weiterer Beleg für die Richtigkeit des vorgeschlagenen Mechanismus war die starke Korrelation ($P \ll 0.01$) zwischen der experimentellen und der berechneten Enantioselektivität acht verschiedener Thioharnstoffkatalysatoren.

Zur Aufklärung der Grundlage für die Enantioselektivität wurde die Beziehung zwischen der Enantioselektivität und mehreren berechneten Wasserstoffbrückenlängen im Über-gangszustand evaluiert. Beim Auftragen der Summe der



Schema 27. a) Thioharnstoffkatalysierte Tetrahydropyranlyierung von Alkoholen durch Bindung von Anionen und b) ein Vergleich der Übergangsstrukturen der unkatalysierten mit der thioharnstoffkatalysierten Addition von Methanol an Dihydropyran auf dem B3LYP/6-31G(d,p)-Niveau der Theorie (übernommen aus Lit. 105).

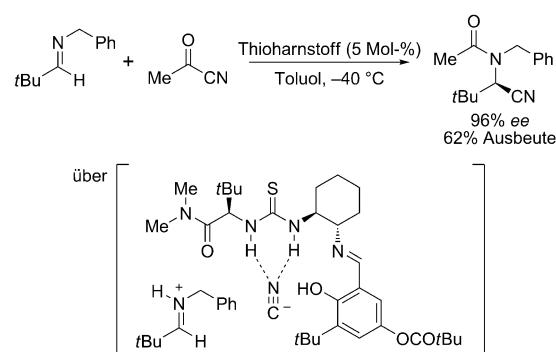
schlagen, in dem einer Protonierung des Dihydropyranolefins eine formal konzertierte, aber in hohem Maße asynchrone Addition des Alkoxids folgt. Gemäß DFT-Rechnungen setzt der Thioharnstoff **30** die Aktivierungsbarriere für den Additionsschritt um ungefähr 20 kcal mol⁻¹ herab (Schema 27b). Die beobachtete Verlängerung der neu gebildeten C–O-Bin-dung in der Übergangsstruktur der thioharnstoffkatalysierten im Vergleich zur unkatalysierten Reaktion (2.587 Å versus



Schema 28. a) Thioharnstoffkatalysierte enantioselektive Strecker-Reaktion, b) möglicher Aktivierungsmechanismus und c) Korrelation ausgewählter, berechneter Wasserstoffbrückenlängen im Übergangszustand mit Enantioselektivitäten für die Hydrocyanierung von *N*-Benzhydrylpivaldimin für acht strukturell unterschiedliche Thioharnstoffkatalysatoren.

Thioharnstoff-Cyanid-Bindungslängen ($d_1 + d_2$) gegen die Enantioselektivität war keine Tendenz zu beobachten (Schema 28c). Somit können die Unterschiede in den beobachteten Enantioselektivitäten nicht aus dem Stabilisierungsgrad des Cyanidnucleophils abgeleitet werden. Allerdings gab es eine positive Korrelation zwischen der Enantioselektivität und den berechneten Längen der stabilisierenden Wasserstoffbrücken des Protioiminium-N-H zum Cyanidanion und zur Amidcarbonylgruppe ($d_3 + d_4$). Diese Beobachtung deutete darauf hin, dass die Enantioselektivität den unterschiedlichen Stabilisierungen des Iminiumkations in den diastereomeren Übergangszuständen der Ionenpaarumlagerung zugeschrieben werden kann.

List und Pan entwickelten eine enantioselektive thioharnstoffkatalysierte Strecker-Reaktion unter Verwendung von Acetylcyanid als Cyanidquelle; dieses Reagens bietet praktische Vorteile gegenüber HCN oder TMSCN (Schema 29).^[109] Für die Acylcyanierung wurden zwei Mechanismen vorgeschlagen: 1) Die Bildung eines *N*-Acyliminiumintermediats gefolgt von der Cyanidaddition oder 2) eine Cyanierung mit Spuren an im Reaktionsgemisch gebildetem HCN gefolgt von einer Acetylierung. In einem Experiment, in dem Acetylcyanid nach der Hydrocyanierung



Schema 29. Thioharnstoffkatalysierte Acylcyanierung von Iminen.

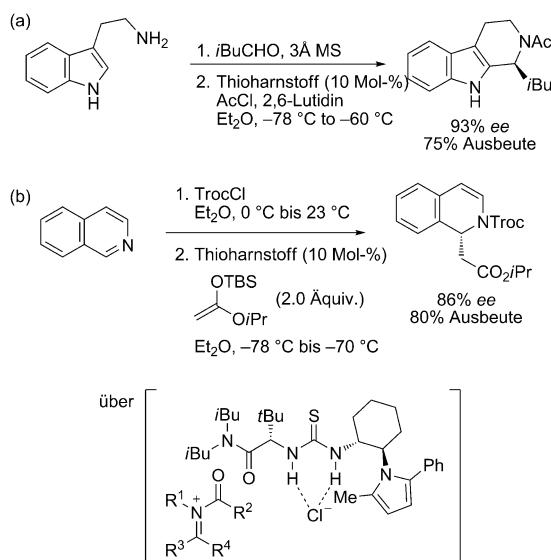
des Imins mit HCN zugefügt wurde, wurde das acetylierte Produkt mit nahezu identischer Enantioselektivität erhalten wie im Eintopfverfahren. Dieses Ergebnis liefert eine Bestätigung dafür, dass die Reaktion über eine Addition von HCN abläuft, wie in den eng verwandten, von Jacobsen und Mitarbeitern entwickelten Strecker-Reaktionen belegt (siehe Anfang dieses Abschnitts).^[108]

5.3. Halogenidionen

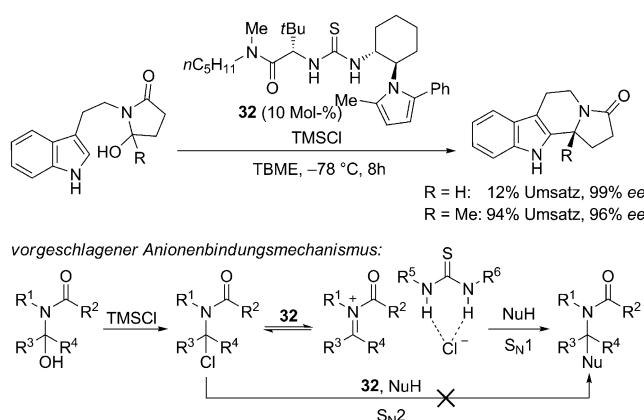
Bei Harnstoffen und Thioharnstoffen handelt es sich um potente Halogenidanionen-bindende Reagentien.^[110] Im Laufe der letzten Jahre wurden durch die Halogenid-bindende Thioharnstoffkatalyse viele verschiedene enantioselektive Reaktionen entwickelt, die über reaktive kationische Intermediate ablaufen.

Die Pictet-Spengler-Reaktion, die Cyclisierung elektronenreicher Arylgruppen an Iminiumelektrophile, ist eine leistungsstarke Methode für die Synthese von Alkaloiden.^[111] Die erste katalytische asymmetrische Variante dieser Reaktion wurde von Jacobsen und Taylor entwickelt, die entdeckten, dass chirale Thioharnstoffe die Cyclisierung von Indolen an *in situ* durch eine Acylierung von Iminen erzeugte *N*-Acyliminiumionen katalysieren (Schema 30a).^[112] Anschließend gelang eine effiziente Totalsynthese von (+)-Yohimbin unter dem Einsatz dieser thioharnstoffkatalysierten Acyl-Pictet-Spengler-Reaktion.^[113] Die Enantiodifferenzierung von prochiralen *N*-Acyliminiumionenintermediaten durch chirale Thioharnstoffe wurde auch erfolgreich in Acyl-Manich-Reaktionen von Isochinolinen verwendet (Schema 30b).^[114] Die Enantioselektivität beider Reaktionen hing stark von der Polarität des Lösungsmittels und der Struktur des Acylierungsreagens ab.

Im Rahmen der Bemühungen, die Anwendungsbreite der thioharnstoffkatalysierten Reaktionen von *N*-Acyliminiumionen zu erweitern und einen Einblick in die Beschaffenheit der Substrat-Katalysator-Wechselwirkungen zu erlangen, wurde eine Acyl-Pictet-Spengler-Cyclisierung von Tryptaminderivaten entwickelt, in der die *N*-Acyliminiumionen *in situ* durch die Dehydrierung von Hydroxylactamen erzeugt werden (Schema 31).^[115] ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen eines Hydroxylactamsubstrats in Gegenwart des Dehydrierungsreagens TMSCl belegten, dass die Bildung des



Schema 30. Thioharnstoffkatalysierte, über *N*-Acyliminiumionen verlaufende a) Acyl-Pictet-Spengler- und b) Acyl-Mannich-Reaktionen.



Schema 31. Pictet-Spengler-Cyclisierung von Hydroxylactamen und der vorgeschlagene Anionenbindungsmechanismus.

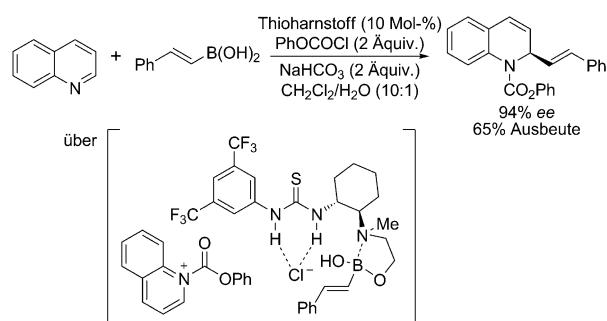
entsprechenden Chlorlactams schnell und irreversibel erfolgt. Die experimentell beobachtete erhöhte Reaktivität von Hydroxylactamderivaten, die durch eine Alkylierung von Imiden erzeugt wurden (R = Me), im Vergleich zu durch Imidreduktion erhaltenen Hydroxylactamen (R = H) deutete auf einen S_N1-Mechanismus hin. Obwohl diese Experimente den Nachweis dafür erbrachten, dass die Reaktion über ein *N*-Acyliminiumion verläuft, war die Art der Katalysatorwechselwirkung in dem enantioselektivitätsbestimmenden Übergangszustand noch nicht ersichtlich.

DFT-Rechnungen konvergierten nicht für alle Strukturen der thioharnstoffgebundenen *N*-Acyliminiumioncarbonylgruppe, es wurde aber eine produktive Wechselwirkung zwischen dem Thioharnstoff und dem α -Chloramid über den α -Chlorsubstituenten beobachtet. Daher wurde vorgeschlagen, dass eine enantioselektive Cyclisierung des Indols über ein chirales thioharnstoffgebundenes *N*-Acyliminium-Chlorid-Ionenpaar verläuft, welches das Resultat einer thioharnstoffinduzierten Dissoziation des Chlorids ist. Weitere Be-

stätigung erfährt das Anionenbindungsmodell durch die stark ausgeprägten Effekte der Halogenidgegenionen (Cl, 97% ee; Br, 68% ee; I, < 5% ee) sowie des Lösungsmittels (TBME, 97% ee; CH₂Cl₂, < 5% ee) auf die Enantioselektivität. Darüber hinaus führte eine Behandlung des Thioharnstoffkatalysators mit einer Chloridquelle zu einer Tieffeldverschiebung der N-H-Protonen des Thioharnstoffs von 0.56 ppm, was mit einer starken Bindung an das Chloridanion übereinstimmt.

Die auf Hydroxylactam basierende Acyl-Pictet-Spengler-Methode wurde unter Verwendung des gleichen Thioharnstoffkatalysators **32** erfolgreich auf die regio- und enantioselektive Cyclisierung von Pyrrolnucleophilen erweitert.^[116] In Übereinstimmung mit dem vorgeschlagenen S_N1-Mechanismus wurde aufgrund der erhöhten Substitution am elektrophilen Zentrum wieder eine Reaktionsbeschleunigung beobachtet. Eine intermolekulare Addition von Indolen an von Hydroxylactamen abgeleitete *N*-Acyliminiumionen wurde durch die Feinabstimmung der Katalysatorstruktur ebenfalls erreicht.^[117] In diesem Fall war ein Ersetzen der Pyrroleinheit des Thioharnstoffkatalysators durch eine Schiff-Base zum Erreichen hoher Enantioselektivitäten nötig. Es wurde vorgeschlagen, dass diese Varianten der auf Hydroxylactam basierenden Acyl-Pictet-Spengler-Methode^[116,117] ebenso wie die zuvor beschriebenen acyclierenden Acyl-Pictet-Spengler-^[112] und Acyl-Mannich-Reaktionen^[114] über einen entsprechenden Anionenbindungsmechanismus verlaufen.

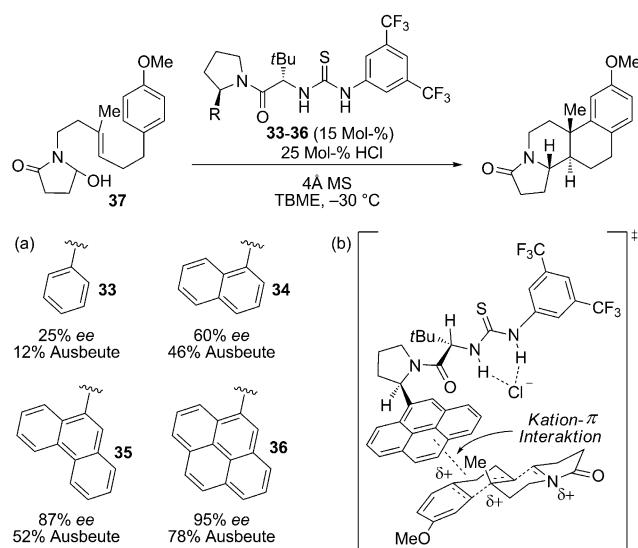
Die erste katalytische asymmetrische Petasis-Reaktion wurde 2007 von Takemoto und Mitarbeitern beschrieben.^[118] Die Autoren entwickelten einen chiralen difunktionellen Thioharnstoff, der die enantioselektive Addition von Vinylboronsäuren an in situ erzeugte *N*-Acylchinoliniumsalze katalysiert (Schema 32). Der 1,2-Aminoalkohol und die Thioharnstoffeinheiten des Katalysators erwiesen sich beide als wichtig für das Erreichen hoher Reaktivitäten und Enantioselektivitäten. Es wurde vorgeschlagen, dass der 1,2-Aminoalkohol die Boronsäure chelatisiert und einen reaktiven „at“-Komplex bildet, wohingegen für den Thioharnstoff eine Kontrolle der *cis/trans*-Isomerenverteilung der *N*-Acylchinoliniumamidbindung durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken an die Carbonylgruppe angenommen wird. Angesichts der zuvor erläuterten mechanistischen Untersuchungen^[115] scheint es allerdings überlegenswert, ob die Thioharnstoffgruppe vielmehr über das Chloridanion mit



Schema 32. Thioharnstoffkatalysierte enantioselektive Petasis-Reaktion von Chinolinen, über *N*-Acylchinoliniumionen verlaufend.

dem *N*-Acylchinoliniumsalz in einem Ionenpaarkatalysemechanismus wechselwirkt (Schema 32).

Jacobsen und Mitarbeiter beschrieben vor kurzem die Entwicklung eines neuen Thioharnstoffkatalysators für die enantioselektive Bicyclisierung von Hydroxylactamen. Es wurde eine deutliche Korrelation zwischen der Größe der aromatischen Gruppe der 2-Arylpyrrolidinkatalysatoren **33–36** und der Katalysatorleistung beobachtet, wobei größere Arene eine verbesserte Reaktivität und Selektivität lieferten (Schema 33a). Das Pyrenyl-substituierte Thioharnstoffderi-



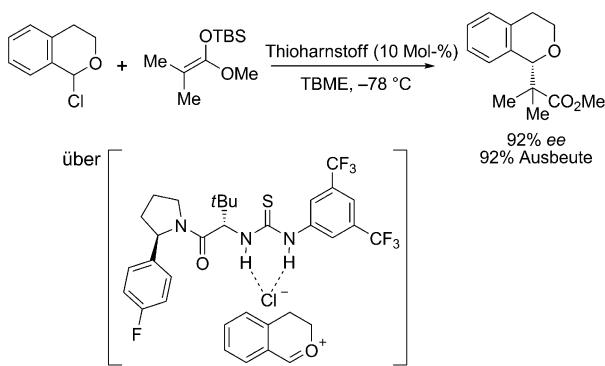
Schema 33. a) Effekt der aromatischen Gruppe des Thioharnstoffkatalysators auf die Effizienz und die Enantioselektivität der Bicyclisierung des Hydroxylactams **37** und b) die vorgeschlagene stabilisierende Kationen- π -Wechselwirkung im dominanten Übergangszustand.

vat **36** katalysierte die Bicyclisierung von Substraten mit verschiedenen endständigen aromatischen Nucleophilen mit 89–95 % ee.^[119] Angesichts der kationischen Beschaffenheit des Substrats und der Abhängigkeit der Enantioselektivität von der Größe der aromatischen Gruppe des Katalysators wurden Experimente unternommen, anhand derer festgestellt werden sollte, ob stabilisierende Kation- π -Wechselwirkungen den stereochemischen Ausgang der Reaktion auf eine Weise steuern, die dem biosynthetischen Vorschlag für Cycloasen ähnelt.^[120]

Es wurde angenommen, dass der Energiegewinn der Wechselwirkungen nichtkovalenter Bindungen sich im Allgemeinen über die Enthalpie äußert.^[121] Eine Eyring-Analyse offenbarte, dass die Enantioselektivität für die Katalysatoren **34–36** tatsächlich enthalpisch kontrolliert wird, und dass das Ausmaß der unterschiedlichen Enthalpien für die größeren Arene ansteigt. Darüber hinaus gibt es eine positive lineare Beziehung der freien Energie zwischen dem Quadrupolmoment sowie der Polarisierbarkeit der Arene und dem Ausmaß der asymmetrischen Induktion. Zusammengefasst stützen diese Daten stark die Ansicht, dass Kation- π -Wechselwirkungen für die unterschiedliche Stabilisierung der diastereomeren Übergangszustände verantwortlich sind (Schema 33b). Diese Arbeit verdeutlicht klar, wie asymmetrische

Induktion anhand der Stabilisierung des überwiegenden Übergangszustands durch anziehende Wechselwirkungen im Gegensatz zur Destabilisierung des untergeordneten Zwischenzustands durch sterische Abstoßung erzielt werden kann.

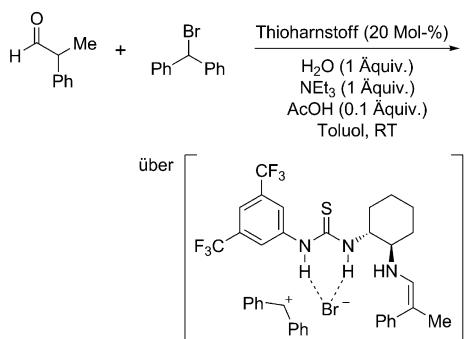
Das Prinzip der asymmetrischen Wasserstoffbrücken-katalyse durch Bindung von Anionen wurde erfolgreich auf Transformationen mit verschiedenen kationischen Spezies neben den von Iminiumionen angewendet. Beispielsweise wurde die asymmetrische thioharnstoffkatalysierte Addition von Silylketenacetalen an 1-Chlorisochromane mit Ausbeuten von 70–95 % und Enantioselektivitäten von 74–95 % erreicht (Schema 34).^[122] Die Additionsreaktion verläuft über



Schema 34. Enantioselektive thioharnstoffkatalysierte Addition von Silylketenacetalen an Oxocarbeniumionen.

eine dynamische kinetische Racematspaltung, da die Produkte in > 50 % Ausbeute isoliert werden und die Enantioselektivität im Laufe der Reaktion konstant bleibt. Es wird angenommen, dass die Racemisierung des Chlorether-Ausgangsmaterials über eine In-situ-Erzeugung von Oxocarbeniumionen durch eine thioharnstoffvermittelte Chlorid-dissociation abläuft. Bestätigung für die Chloridbindungskatalyse bietet die Tatsache, dass ein Zusatz von 10 Mol-% *n*Bu₄NCl zur vollständigen Inhibition der Reaktion führte. Die Gegenwart und die Konfiguration einer Arylgruppe in der Amidkomponente des Katalysators hatten einen großen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit und die Enantioselektivität, was darauf hindeuten könnte, dass diese Gruppe an stabilisierenden Wechselwirkungen im geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustand beteiligt ist (Schema 34).

Die asymmetrische Anionenbindungskatalyse wurde auch in Reaktionen eingesetzt, die über Carbokationen verlaufen, welche nicht durch ein Heteroatom stabilisiert werden. Es wurde festgestellt, dass ein primärer Aminothioharnstoff die enantioselektive α -Alkylierung α -verzweigter Aldehyde mit symmetrischen Diarylbrommethanen katalysiert (Schema 35).^[123] Mehrere Experimente zur Aufklärung des Mechanismus dieser Reaktion wurden durchgeführt. Für die Benzhydrylprotonen wurde ein normaler sekundärer kinetischer Isotopeneffekt beobachtet, was darauf hindeutet, dass der elektrophile Kohlenstoff im geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustand eine Rehybridisierung von sp^3 zu sp^2 eingeht. Eine Hammett-Analyse stimmte ebenfalls mit der Entwicklung einer positiven Ladung am Benzhyd-



Schema 35. Enantioselektive katalytische S_N1 -Alkylierung von Aldehyden mit Benzhydrylkationen.

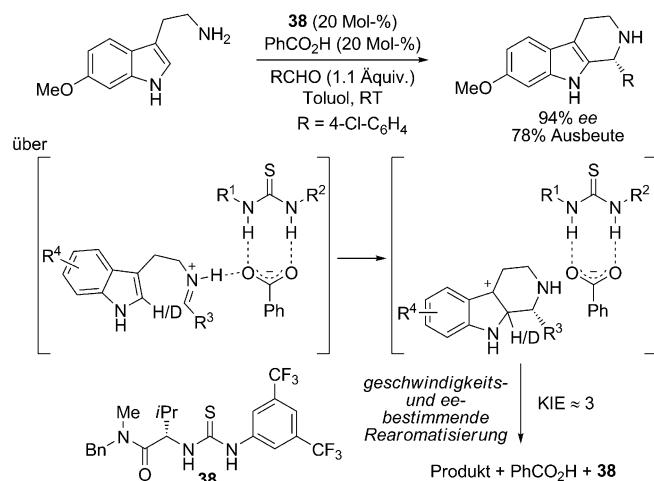
rylkohlenstoff im Übergangszustand überein ($\rho = -1.95$). Zusätzlich belegte ein Konkurrenzexperiment, dass unter den katalytischen Bedingungen in Gegenwart einer äquimolaren Menge an Benzylbromid ausschließlich die Alkylierung von Bromdiphenylmethan stattfindet. Die Ergebnisse dieser drei Experimente deuten stark darauf hin, dass die Alkylierung über ein diskretes katalysatorassoziiertes Benzhydrylkation in einem S_N1 -Substitutionsmechanismus verläuft (Schema 35). Interessanterweise verlief die Reaktion der enantiomerenreichenen Diarylchloromethane zu 95% stereospezifisch. Im Zusammenhang mit den vorangegangenen Experimenten betrachtet, bedeutet dieses Ergebnis, dass die Addition des katalysatorassoziierten Enamins an das Ionenpaarintermediat schneller ist als die Racemisierung des Ionenpaares.

Die asymmetrische Chlorid-bindende Wasserstoffbrückenkatalyse wurde erfolgreich auf verschiedene Klassen von Elektrophilen angewendet. In Kombination mit neuen Fortschritten mit Bromid-^[123] und Fluorid-bindenden Systemen^[124] (siehe Abschnitt 5.5) gibt es eindeutig ein großes Potential für die asymmetrische Ionenpaarkatalyse unter Verwendung von Halogenid-Gegenionen.

5.4. Carboxylatanionen

Auf Harnstoff und Thioharnstoff basierende Verbindungen sind hervorragende synthetische Rezeptoren für Y-förmige, coplanare Anionen wie Carboxylate.^[125] Die Topologie dieser Anionenklasse erlaubt die Ausbildung von Wasserstoffbrücken auf eine zweizähnige Weise. Vielleicht ist es auf diese gespannte Geometrie zurückzuführen, dass die Carboxylat-Bindung durch chirale Thioharnstoffkatalysatoren mit besonders großem Erfolg in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt wurde.

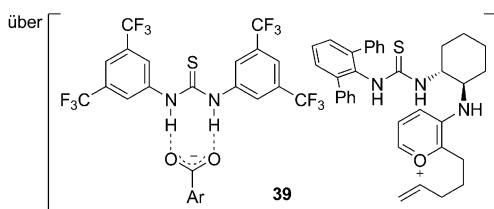
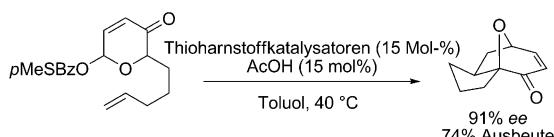
Unter Verwendung eines chiralen dualen Thioharnstoff/Benzoesäure-Katalysatorsystems^[126] entwickelten Jacobsen und Mitarbeiter milde und von der Durchführung her einfache Vorschriften für enantioselektive Pictet-Spengler-^[127] und Iso-Pictet-Spengler-Reaktionen^[128] (Schema 36). Das Ein-topfverfahren ergibt direkt ungeschützte Tetrahydro- β -carbolin- und Tetrahydro- γ -carbolin-Produkte aus Tryptamin und Aldehydderivaten. Es wurde vorgeschlagen, dass die Bildung eines Benzoat-Iminiumion-Salzes durch den Thio-



Schema 36. Thioharnstoffkatalysierte enantioselektive Protio-Pictet-Spengler-Reaktion mit geschwindigkeitsbestimmender Rearomatisierung.

harnstoffkatalysator über Wasserstoffbrücken vereinfacht wird (Schema 36). Eine Cyclisierung gefolgt von einer Rearomatisierung des an den Thioharnstoff gebundenen Benzoat-Indolylkation-Ionenpaares ergibt dann die Tetrahydrocarbolinprodukte. Anzumerken ist, dass sich, basierend auf dem beobachteten primären kinetischen Isotopeneffekt ($KIE = 2.9\text{--}3.3$) mit einem 2-Deuterotryptaminderivat, die Rearomatisierung als geschwindigkeitsbestimmend erwies.^[129] Daher wurde angenommen, dass diese Katalyse durch den Thioharnstoff eine Stabilisierung der wichtigsten Ionenpaarintermediate erfährt und eine assoziative Bindung an das Benzoat im enantioselektivitätsbestimmenden abschließenden Deprotonierungsschritt beinhaltet. Dies scheint neuartige Reaktionswege in der asymmetrischen Ionenpaarkatalyse darzustellen, in denen der chirale Katalysator-Anion-Komplex im Schlüsselschritt als Brønsted-Base wirkt. Andere vor kurzem entwickelte, enantioselektive katalytische Pictet-Spengler-Reaktionen,^[130] von denen derzeit angenommen wird, dass sie über Mechanismen der Wasserstoffbrückenkatalyse verlaufen, könnten ebenfalls über eine geschwindigkeitsbestimmende Rearomatisierung erfolgen, in der ebenfalls Ionenpaarwechselwirkungen eine Schlüsselrolle beim Erreichen der Enantioselektivität in diesen Systemen spielen würden.

Ein duales Katalysatorsystem, welches aus einem chiralen primären Aminothioharnstoff und einem achiralen Thioharnstoff **30** besteht, förderte enantioselektive intramolekulare Oxidopyrylium-basierte [5+2]-Cycloadditionen und bot damit einen Zugang zu wertvollen chiralen 8-Oxabicyclo-[3.2.1]octan-Bausteinen (Schema 37).^[131] Zwischen den Thioharnstoffkatalysatoren wurde ein bemerkenswerter kooperativer Effekt beobachtet, mit einer signifikanten Verbesserung von sowohl der Reaktivität als auch der Enantioselektivität in Gegenwart des achiralen Thioharnstoffs **30** (32% Ausbeute, 72% ee vs. 72% Ausbeute, 91% ee). Zur Aufklärung der Rollen der verschiedenen Komponenten im Thioharnstoffkatalysatorsystem wurden etliche Untersuchungen zur Katalysatorstruktur-Aktivitäts-Beziehung

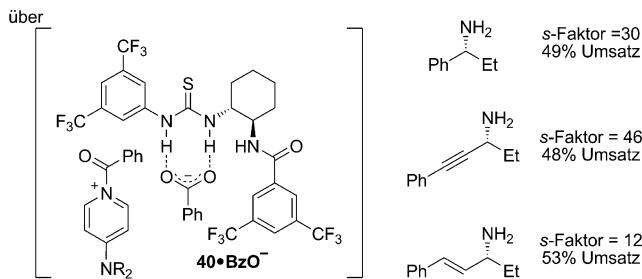
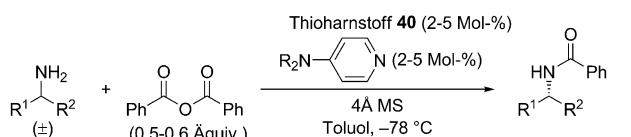


Schema 37. Enantioselektive Oxidopyriliump-basierte [5+2]-Cycloaddition über die Anion-bindende/Enamin-Cokatalyse.

durchgeführt. Ein chiraler Aminokatalysator ohne die Thioharnstoffgruppe konnte die Reaktion in guter Ausbeute und mit bis zu 87 % *ee* ausführen, allerdings nur in Gegenwart des Thioharnstoffs **30**. Ein tertiärer Aminothioharnstoff erwies sich dagegen als unreaktiv, und zwar unabhängig davon, ob der Thioharnstoff **30** vorhanden war. Basierend auf diesen Experimenten wurde ein Enamin-Katalysemechanismus vorgeschlagen. Zusätzliche Bestätigung für ein Amionopyriliump- anstatt eines Oxido- oder Amidopyriliumpintermediats bot die Korrelation der rechnerischen Grenzorbitalvorhersagen mit den beobachteten experimentellen Trends. Demnach beinhaltet der vorgeschlagene Mechanismus die Konensation des primären Aminothioharnstoffs mit dem Keton des Pyranonsubstrats, um nach einer Tautomerisierung ein Dienamin zu bilden, gefolgt von einer Benzoatabspaltung durch den achiralen Thioharnstoff **30** zur Erzeugung des reaktiven Aminopyriliump-Benzoat-Ionenpaares **39**, welches bereit für eine Cycloaddition ist.

Katalytische asymmetrische Acyltransferreaktionen beruhen im Allgemeinen auf der Verwendung chiraler Varianten nucleophiler Katalysatoren wie Derivaten von 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP).^[132] Seidel und Mitarbeiter entwarfen einen alternativen Zugang, indem sie die Anionenbindungeigenschaften von Thioharnstoffen nutzten. Sie schlussfolgerten, dass ein achirales Acylpyridiniumsalz, welches *in situ* aus einem Dialkylaminopyridinkatalysator und einem Acylierungsreagens gebildet wurde, durch Binden eines chiralen Thioharnstoffkatalysators an das assoziierte Anion chiral gemacht werden könnte (Schema 38). Die Autoren erwarteten, dass aufgrund der höheren Reaktivität und/oder Konzentration des katalysatorgebundenen Ionenpaares im Verhältnis zum ungebundenen Ionenpaar die Katalyse erreicht werden könne.

Bei Aminen handelt es sich aufgrund ihrer inhärenten Nucleophilie um notorisch schwierige Substrate für die asymmetrische nucleophile Katalyse. Seidels chirale Vorgehensweise über die Thioharnstoff-Dialkylaminopyridin-Cokatalyse ermöglichte jedoch eine acylierende kinetische Racematspaltung von benzylischen,^[133] propargylychen^[133b] und allylischen^[134] Aminen mit Selektivitätsfaktoren von bis zu 67 (Schema 38). Außerdem gelang die Desymmetrisierung von *meso*-Diaminen durch eine enantioselektive Monoacylierung.^[135] Bemerkenswerterweise können alle diese Varia-

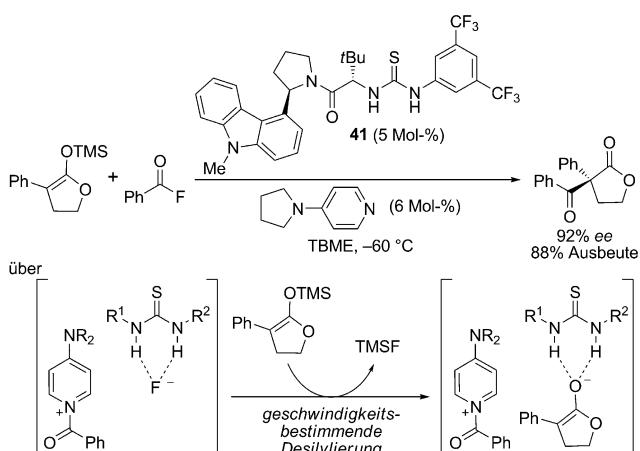


Schema 38. Acylierende kinetische Racematspaltung primärer Amine über einen Anionenbindungsansatz zur nucleophilen Katalyse.

tionen unter nahezu identischen Reaktionsbedingungen mit demselben Thioharnstoffkatalysator durchgeführt werden. Wie zu erwarten, erwies sich die Beschaffenheit des Carboxylatanions als wichtig, wobei Benzoat zu den besten Ergebnissen führte. Kontrollexperimente belegten, dass sowohl der nucleophile Dialkylaminopyridinkatalysator als auch der Anionen-bindende Thioharnstoff-Cokatalysator für einen hohen Umsatz und eine hohe Enantioselektivität erforderlich waren. Unter den Standardreaktionsbedingungen wurde mit Dialkylaminopyridin allein kein Umsatz beobachtet. Mit nur dem Thioharnstoffkatalysator war jedoch eine geringe Acylierung zu beobachten. Interessanterweise ergab die Reaktion, die allein durch den Thioharnstoff gefördert wurde, was vermutlich über eine direkte Aktivierung des Anhydrid-Acylierungsreagens durch Wasserstoffbrücken erfolgt, nur racemisches Produkt.

5.5. Enolatanionen

Die asymmetrische Anion-bindende/nucleophile Cokatalyse wurde von Jacobsen und Mitarbeitern erfolgreich auf die C-Acylierung von Enolatäquivalenten angewendet. Unter Verwendung des chiralen Arylpyrrolidin-basierten Thioharnstoffkatalysators **41** in Kombination mit 4-Pyrrolidinopyridin wurde die enantioselektive Acylierung von Silylketenacetalen mit Acylfluoriden zur Erzeugung nützlicher α,α -disubstituierter Butyrolactonprodukte entwickelt (Schema 39).^[124] Es war eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Beschaffenheit des Acylierungsreagens zu beobachten, wobei Benzoylfluorid deutlich reaktiver und selektiver war, als Benzoesäureanhydrid. Bei dieser Reaktion handelt es sich um das erste Beispiel einer Anionenbindungskatalyse mit Fluorid. Die hervorragenden Wasserstoffbrückenakzeptoreigenschaften und die Siliciumaffinität des Fluorids spielen wahrscheinlich eine wichtige Rolle dabei, diese Transformationen zu ermöglichen. Wichtige Einblicke in den Mechanismus wurden durch Experimente gewonnen, in denen die Silylgruppe des Silylketenacetals variiert wurden. Die Größe der Silylgruppe beeinflusste die Reaktionsgeschwindigkeit beträchtlich, hatte aber keine Auswirkung auf die Enantio-



Schema 39. Enantioselektive Acylierung von Silylketenacetalen über einen Anionenbindungsansatz zur nucleophilen Katalyse.

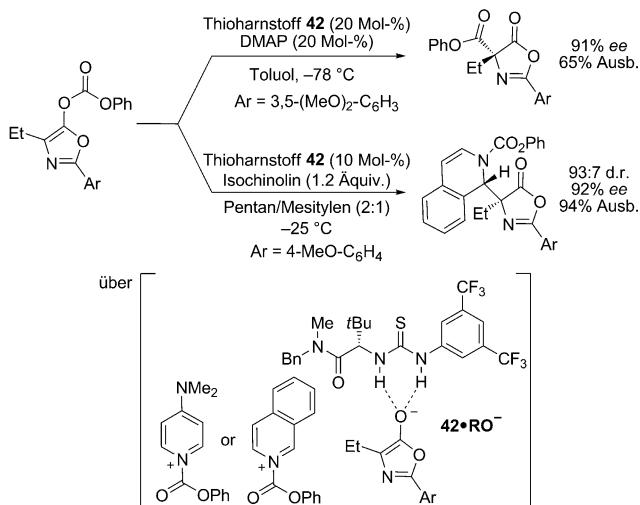
selektivität. In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, der die Bildung eines an den Thioharnstoff gebundenen Acylpyridinium-Fluorid-Ionenpaares einschließt, gefolgt von einer geschwindigkeitsbestimmenden Desilylierung des Silylketenacetals mit einer anschließenden enantioselektivitätsbestimmenden Acylierung über ein an den Thioharnstoff gebundenes Acylpyridinium-Enolat-Ionenpaar (Schema 39).

Der duale Katalysatoransatz wurde auch von Seidel und Mitarbeitern auf Reaktionen erweitert, die über an den Thioharnstoff gebundene Acylpyridinium-Enolat-Ionenpaarintermediate verlaufen (Schema 40).^[136] Eine chirale durch Thioharnstoff-DMAP cokatalysierte asymmetrische Steglich-Reaktion, d.h. eine Umlagerung von *O*-acylierten Azlactonen zu den entsprechenden *C*-acylierten Produkten, ergibt in 49–65% Ausbeute und mit 87–91% ee *α,α*-disubstituierte Aminosäurederivate. Durch Ersetzen des nucleophilen DMAP-Cokatalysators mit Isochinolin gelang Seidel und

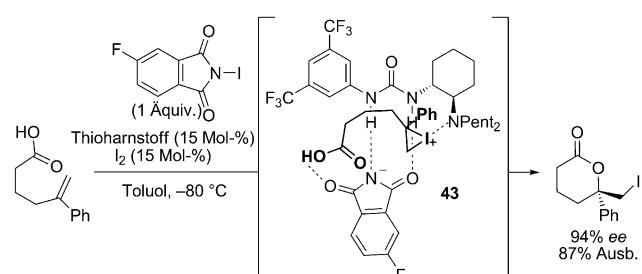
Mitarbeitern der Einbau des nucleophilen Gerüsts in das Produkt; die von Azlactonen abgeleiteten Enolate addierten an die 1-Position des Isochinolinrings im Gegensatz zur Acylgruppe des Acylisochinoliniumions. Diese Transformation führte zu einer effizienten Synthese von *α,β*-Diamino-säurederivaten in 81–95% Ausbeute und mit hoher Enantio- und Diastereokontrolle (Schema 40). Der optimale Thioharnstoffkatalysator **42** für sowohl die Azlactonadditions- als auch die Umlagerungsreaktionen ähnelt strukturell dem von Jacobsen und Mitarbeitern identifizierten, optimalen Katalysator **41** für eine Reaktion, von der ebenfalls angenommen wird, dass sie über ein an den Thioharnstoff gebundenes Enolat verläuft. Anzumerken ist, dass die faciale Selektivität der Azlactonaddition an Isochinoline der Azlactonumlagerungsreaktion entgegengesetzt ist, was darauf hindeutet, dass deutlich unterschiedliche sekundäre Wechselwirkungen in den entsprechenden Thioharnstoff-gebundenen Ionenpaarintermediaten eine Rolle spielen müssen. Die Veröffentlichungen der Arbeitsgruppen von Seidel^[133–136] und Jacobsen^[124] demonstrieren die Leistungsfähigkeit des Bindens von Anionen in der asymmetrischen nucleophilen Katalyse und geben eine breite Anwendbarkeit dieser Strategie zu erkennen.

5.6. Imidatanionen

Die Entwicklung katalytischer enantioselektiver Iodlactonisierungen erwies sich aufgrund der inhärenten Schwierigkeiten bei der Kontrolle der Stereoselektivität in der Bildung und Reaktion von Iodoniumionen als besondere Herausforderung. Angespornt durch den Erfolg von (Thio)Harnstoffkatalysatoren bei der Durchführung enantioselektiver Reaktionen eines breiten Spektrums kationischer Intermediate entwickelten Jacobsen und Veit eine durch einen tertiären Aminoharnstoff katalysierte enantioselektive Iodlactonisierung (Schema 41).^[137] ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen des Aminoharnstoffkatalysators in Gegenwart des Iodierungsreagens deuteten auf ein in situ gebildetes *N*-Iododerivat des Katalysators hin. Es wurde angenommen, dass diese Spezies eine Reaktion mit dem Hexansäuresubstrat eingeht, um ein an den Thioharnstoff gebundenes Imidat-Iodonium-Ionenpaarintermediat **43** zu bilden. Basierend auf den Reaktivitätsunterschieden, die mit Substraten beobachtet wurden, die fünf-, sechs- oder sieben-gliedrige Lactonprodukte bildeten ($5 > 6 \gg 7$), wurde der nachfolgende Schritt als geschwindigkeits- und enantio-



Schema 40. Dualer Katalyseansatz für die enantioselektive Steglich-Umlagerung und die Addition von *O*-acylierten Azlactonen an Isochinoline.



Schema 41. Harnstoffkatalysierte enantioselektive Iodlactonisierung.

selektivitätsbestimmend vorgeschlagen. Das Ausmaß der Enantioinduktion hing von Struktur des Imidats ab, was darauf hindeutet, dass dieses direkt am enantioselektivitätsbestimmenden Schritt beteiligt ist. Rechnerische Voruntersuchungen des mutmaßlichen Intermediats **43** stützen eine tertiäre Amino-Iodonium-Wechselwirkung und eine Deprotonierung der Carbonsäure durch das harnstoffgebundene Phthalimid in der enantioselektivitätsbestimmenden Cyclisierung.

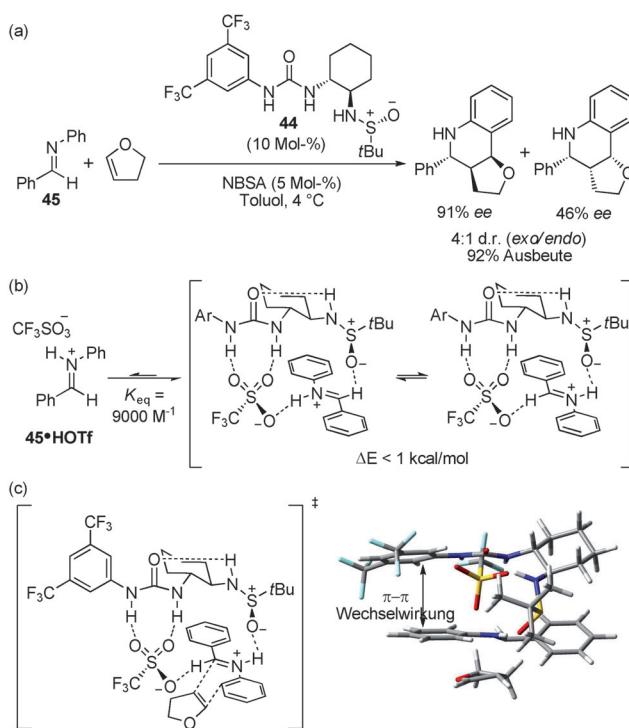
5.7. Sulfonatanionen

Jacobsen und Mitarbeiter demonstrierten, dass die Anionenbindungskatalyse als Strategie zur Induktion von Enantioselektivität in Reaktionen verwendet werden kann, die über spezifische Säure-Mechanismen ablaufen.^[138] Die Kombination aus einer achiralen Sulfonsäure und einem chiralen difunktionellen Sulfonamidoharnstoff **44** erwies sich als optimal für die Förderung einer hohen enantioselektiven [4+2]-Cycloaddition von *N*-Aryliminen an elektronenreiche Olefine, was auch als Povarov-Reaktion bekannt ist (Schema 42a). Untersuchungen der Struktur-Reaktivitäts/Selektivitäts-Beziehungen bewiesen die Bedeutung von sowohl der Harnstoff- als auch der Sulfonamidgruppen des Katalysators. Eine kinetische Analyse der Reaktion offenbarte eine Abhängigkeit erster Ordnung von der Trifluormethansulfon-

säure (TfOH) und eine Abhängigkeit nullter Ordnung vom Imin **45**, was mit einer unter den Reaktionsbedingungen quantitativen Protonierung des Imins **45** durch Trifluormethansulfonsäure (TfOH) und einem Protioiminiumtriflat **45-HOTf** als Ruhezustand des Sulfonsäurekatalysators übereinstimmt. Für die Wechselwirkungen zwischen dem Harnstoffkatalysator **44** mit dem Salz **45-HOTf** wurde eine große Bindungskonstante bestimmt ($K = 9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$). Rechnerische und ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen des ternären Komplexes (**44-45-HOTf**) beleuchten die Eigenschaften der Bindungswechselwirkungen. Es wurde eine dynamische Struktur aufgeklärt, die aus einem über eine Kombination aus elektrostatischen Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken mit dem Protioiminiumion assoziierten Harnstoff-Sulfonatanion-Komplex besteht (Schema 42b).

Ein Vergleich der Kinetik der durch HOTf/Harnstoff **44** cokatalysierten Reaktion im Verhältnis zu der durch HOTf allein katalysierten Reaktion deckte auf, dass der Harnstoff eine *Verringerung* der Reaktionsgeschwindigkeit auf einen Bruchteil induzierte. Es wurde gefolgt, dass **44** eher der Stabilisierung des Protioiminiumtriflat-Grundzustands dient als der des Cycloadditionsübergangszustands. Dennoch wurde der racemische Reaktionsweg unterdrückt, und eine hohe Enantioselektivität wurde deswegen noch erreicht, weil das hohe Assoziationsgleichgewicht zwischen dem Harnstoffkatalysator und dem Protioiminiumintermediat gewährleistet, dass das Iminiumion nur in Assoziation mit dem chiralen Harnstoff eine Cycloaddition eingeht. Zusätzliche Untersuchungen führten zu der vorgeschlagenen Grundlage für die Enantioselektivität: Eine stabilisierende π - π -Wechselwirkung zwischen der (Bis)trifluormethylphenylgruppe des Katalysators und dem Anilinaren des Imins. Die anziehende Wechselwirkung ist in der berechneten Übergangsstruktur offensichtlich und führt zu dem Hauptenantiomeren, fehlt aber in dem konkurrierenden diastereomeren Übergangszustand (Schema 42c). Eine sorgfältige Untersuchung der harnstoffkatalysierten Povarov-Reaktion offenbarte somit, dass ein Netzwerk aus schwachen, nichtkovalenten Wechselwirkungen kooperativ zur Abschwächung der Reaktivität eines hochreaktiven Intermediats ebenso wie zur Beeinflussung einer hohen enantioselektiven Reaktion dienen kann.

Detaillierte mechanistische Untersuchungen wie diese lieferten einen wertvollen Einblick dahingehend, wie das stereochemische Ergebnis von Reaktionen ausschließlich durch nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen einem neutralen Katalysator und einem Ionenpaarintermediat kontrolliert werden kann. Anhand einiger mechanistischer Beispiele für die Anionenbindungskatalyse wurde etabliert, dass hohe Enantioselektivitäten über eine Stabilisierung des dominanten Übergangszustands durch anziehende nichtkovalente Wechselwirkungen erzielt werden.^[139] Die kleinen Moleküle, die diesen Katalysemodus erzielen, wurden mit Enzymen verglichen, da diese Art der Aktivierung ubiquitär in den Katalysatoren der Natur beobachtbar sind.^[140] Diese „enzymartige“ Grundlage für die Katalyse steht im Gegensatz zu der Mehrheit stereochemischer Modelle für kleinmolekulare Katalysatoren, einschließlich den von BINOL abgeleiteten Phosphatanionen aus den Abschnitten 4.2–4.4, die zumeist eine *Destabilisierung* der konkurrierenden



Schema 42. a) Durch Harnstoff/starke Brønsted-Säure cokatalysierte enantioselektive Povarov-Reaktion (NBSA = *o*-Nitrobenzolsulfonsäure). b, c) Bezüglich der Energie und Geometrie minimierte Strukturen b) der Katalysator-Substrat-Wechselwirkungen im Grundzustand ($\text{Ar} = 3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$) und c) der Übergangszustandsstruktur der Cycloaddition, die zum Hauptenantiomeren des Produkts führt; B3LYP/6-31G(d)-Niveau der Theorie.

Übergangsstrukturen durch abstoßende sterische Wechselwirkungen hervorrufen.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Durch Ausnutzen von Ionenpaarwechselwirkungen wurden mehrere leistungsfähige Vorgehensweisen für die asymmetrische Katalyse von Transformationen entwickelt, an denen geladene Intermediate oder Reagentien beteiligt sind. In diesem Aufsatz haben wir versucht zu zeigen, dass auch dann, wenn die elektrostatischen Anziehungskräfte zwei entgegengesetzt geladener Spezies nur schwach dirigierend wirken, die für eine hohe Stereoinduktion erforderliche konformative Einschränkung durch sekundäre nichtkovalente zusammenwirkende Wechselwirkungen erreicht werden kann. Zusätzlich zu destabilisierenden sterischen Wechselwirkungen erwiesen sich anziehende sekundäre Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken, π - π - und Kation- π -Wechselwirkungen als wichtig für die Organisation der die Enantioselektivität bestimmenden Übergangszustände. Wir erwarten, dass zukünftige Katalysatorenentwicklungen auch andere bekannte anziehende nichtkovalente Wechselwirkungen ausnutzen werden, wie die Bindung von Halogenen oder Anion- π -Wechselwirkungen.^[141]

Die hohenantioselektive Phasentransferkatalyse mit chiralen kationischen und Kation-bindenden Katalysatoren wurde erstmals in den 1980er Jahren demonstriert, und noch immer werden mit beeindruckender Geschwindigkeit wichtige Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt. Erst vor kurzem wurden ladungsinvertierte Strategien bekannt, die anionische und Anion-bindende Katalysatoren umfassen, und diese Gebiete bilden den Fokus einer Explosion der aktuellen Forschungstätigkeiten. Gegenwärtig wurden enantioselektive katalytische Reaktionen, an denen verschiedenste kationische Intermediate beteiligt sind, überwiegend unter Verwendung von Katalysatoren von einer oder nur zwei Strukturklassen entwickelt: Binaphthol abgeleitete Phosphate und verwandte, auf P^V basierende Anionen in der durch chirale Anionen gesteuerten Katalyse und chirale Harnstoff- und Thioharnstoffkatalysatoren in der Anionenbindungskatalyse. Weitere Erforschungen dieser und eng verwandter Systeme werden unzweifelhaft zur Entdeckung interessanter und nützlicher neuer enantioselektiver Transformationen und Konzepte in der stereoselektiven Katalyse führen, besonders dann, wenn neuartige Katalysatorstrukturen identifiziert werden.

Die verschiedenen Klassen der in diesem Aufsatz beschriebenen asymmetrischen Ionenpaarkatalysatoren beruhen auf Netzwerken aus nichtkovalenten Wechselwirkungen zum Erreichen der energetischen Differenzierung der Selektivitätsbestimmenden Übergangsstrukturen. Aufgrund der oftmals schwachen und nichtdirigierenden Beschaffenheit solcher nichtkovalenten Wechselwirkungen ist eine Bestimmung der Grundlage für die Katalyse und die Enantioselektivität im Allgemeinen eine große Herausforderung. Die wachsende Leistungsfähigkeit von Computermethoden ermöglicht die Untersuchung nichtkovalenten Wechselwirkungen solcher Reaktionen mit erhöhter Genauigkeit.^[142] In

Kombination mit experimentellen Untersuchungen werden solche Analysen die Aufklärung von enantioselektivitätskontrollierenden Faktoren vereinfachen. Ein besseres Verständnis der asymmetrischen Ionenpaarmechanismen wird neue Möglichkeiten für diese wichtige Katalyseart eröffnen.

Diese Arbeit wurde durch die NIH (GM43214) sowie ein Postdoktorandenstipendium für K.B. (GM090477) gefördert.

Eingegangen am 10. Juli 2012

Online veröffentlicht am 28. November 2012

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] a) N. Bjerrum, *K. Dan. Videsk. Selesk. Math.-Fys. Medd.* **1926**, 7, 3; b) M. Szwarc, *Acc. Chem. Res.* **1969**, 2, 87–96.
- [2] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, **2006**.
- [3] a) S. Winstein, E. Clippinger, A. H. Fainberg, G. C. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2597–2598; b) H. Sadek, R. M. Fuoss, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5897–5901.
- [4] 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) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; d) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744–5758.
- [5] a) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 506–517; b) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 518–525; c) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656–5682; d) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4300–4345; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4222–4266; e) S.-s. Jew, H.-g. Park, *Chem. Commun.* **2009**, 7090–7103; f) K. Maruoka, *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, Wiley-VCH, New York, **2008**; g) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2010**; h) T. Ooi, K. Maruoka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 526–533; i) U.-H. Dolling, P. Davis, E. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446–447.
- [6] a) J. Lacour, D. Moraleda, *Chem. Commun.* **2009**, 7073–7089; b) G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta* **2008**, 41, 31–39.
- [7] Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187–1198.
- [8] Für einen neuen Übersichtsartikel zu chiralen Anionen in der asymmetrischen Katalyse siehe: R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, 4, 603–614.
- [9] M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2353–2355.
- [10] M. Rabinovitz, Y. Cohen, M. Halpern, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 958–968; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 960–970.
- [11] D. L. Hughes, U.-H. Dolling, K. M. Ryan, E. F. Schoenwaldt, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4745–4752.
- [12] S. E. Denmark, R. C. Weintraub, *Heterocycles* **2010**, 82, 1527–1540.
- [13] E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414–12415.
- [14] B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8595–8598.
- [15] C. Hofstetter, P. S. Wilkinson, T. C. Pochapsky, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8794–8800.
- [16] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1026–1030; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 994–998.
- [17] a) M. T. Reetz, S. Hütte, R. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9339–9340; b) M. T. Reetz, S. Hütte, R. Goddard, C. Robyr, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 382–384.
- [18] C. E. Cannizzaro, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7163–7169.

- [19] K. B. Lipkowitz, M. W. Cavanaugh, B. Baker, M. J. O'Donnell, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5181–5192.
- [20] Für ein alternatives, qualitatives Modell, das auf einer senkrechten Assoziation des Enolats mit der tetraedrischen Fläche beruht, siehe Lit [13].
- [21] S.-s. Jew, M.-S. Yoo, B.-S. Jeong, Y. I. Park, H.-g. Park, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4245–4248.
- [22] M.-S. Yoo, B.-S. Jeong, J.-H. Lee, H.-g. Park, S.-s. Jew, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1129–1131.
- [23] V. R. Thalladi, H. Weiss, D. Blaeser, R. Boese, A. Nangia, G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8702–8710.
- [24] K. Maruoka, T. Ooi, T. Kano, *Chem. Commun.* **2007**, 1487–1495.
- [25] a) T. Ohshima, T. Shibuguchi, Y. Fukuta, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7743–7754; b) A. Okada, T. Shibuguchi, T. Ohshima, H. Masu, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4640–4643; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564–4567.
- [26] Darüber hinaus wurden weitere auf Binaphthyl basierende chirale quartäre Ammoniumkatalysatoren entwickelt, siehe: a) T. Ooi, Y. Uematsu, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1621–1624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1551–1554; b) M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1573–1575; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549–1551.
- [27] a) T. Shibuguchi, Y. Fukuta, Y. Akachi, A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539–9543; b) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519–6520.
- [28] T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139–5151.
- [29] J. Halpern, *Science* **1982**, *217*, 401–407.
- [30] R. He, X. Wang, T. Hashimoto, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9608–9610; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9466–9468.
- [31] R. He, C. Ding, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4629–4631; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4559–4561.
- [32] D. Uraguchi, Y. Asai, T. Ooi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 747–751; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 733–737.
- [33] a) D. Uraguchi, T. Ito, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3836–3837; b) D. Uraguchi, S. Sakaki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392–12393; c) D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14088–14089; d) D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *Science* **2009**, *326*, 120–123.
- [34] Für Beispiele weiterer kationischer Phasentransferkatalysatoren, die hauptsächlich über Wasserstoffbrücken mit Anionen wechselwirken, siehe: a) T. Kita, A. Georgieva, Y. Hashimoto, T. Nakata, K. Nagasawa, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2956–2958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832–2834; b) K. Ohmatsu, M. Kiyokawa, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1307–1309.
- [35] Für eine umfassende Übersicht zur PTC mit Polyetherkatalysatoren, ebenso wie anderen Metallkationen-komplexierenden Agentien wie TADDOL, NOBIN und Metall(salen)komplexen, siehe Lit. [5d,f].
- [36] D. J. Cram, G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 625–628.
- [37] T. Akiyama, M. Hara, K. Fuchibe, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *Chem. Commun.* **2003**, 1734–1735.
- [38] H. Yan, H. B. Jang, J.-W. Lee, H. K. Kim, S. W. Lee, J. W. Yang, C. E. Song, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9099–9101; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8915–8917.
- [39] W. J. Lee, H. Yan, H. B. Jang, H. K. Kim, S.-W. Park, S. Lee, D. Y. Chi, C. E. Song, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7819–7822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7683–7686.
- [40] M. Fleischmann, D. Drettwan, E. Sugiono, M. Rueping, R. M. Gschwind, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6488–6493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6364–6369.
- [41] D. B. Llewellyn, D. Adamson, B. A. Arndtsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4165–4168.
- [42] D. B. Llewellyn, B. A. Arndtsen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1789–1799.
- [43] C. Carter, S. Fletcher, A. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1995–2004.
- [44] G. L. Hamilton, T. Kanai, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14984–14986.
- [45] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568.
- [46] D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.
- [47] S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299–4301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193–4195.
- [48] a) J. W. Yang, M. T. H. Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 110–112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108–110; b) S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32–33.
- [49] M. Stadler, B. List, *Synlett* **2008**, 597–599.
- [50] L. Simón, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8741–8747.
- [51] X. Wang, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1135–1138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1119–1122.
- [52] a) M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965; b) C. Sparr, W. B. Schweizer, H. M. Senn, R. Gilmour, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3111–3114; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3065–3068.
- [53] a) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368–13369; b) J. Zhou, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7498–7499; c) X. Wang, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6070–6071.
- [54] O. Lifchits, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10227–10229.
- [55] B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628.
- [56] M. E. Muratore, C. A. Holloway, A. W. Pilling, R. I. Storer, G. Trevitt, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10796–10797.
- [57] C. A. Holloway, M. E. Muratore, R. I. Storer, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4720–4723.
- [58] Y. Xie, Y. Zhao, B. Qian, L. Yang, C. Xia, H. Huang, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5800–5804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5682–5686.
- [59] M. J. Wanner, R. N. S. van der Haas, K. R. de Cuba, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7629–7631; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7485–7487.
- [60] N. V. Sewgobind, M. J. Wanner, S. Ingemann, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6405–6408.
- [61] M. J. Wanner, R. N. A. Boots, B. Eradus, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2579–2581.
- [62] Außerdem wurden Indolyl-N-tosylamine als Vorläufer für Carbokationen verwendet: F.-L. Sun, X.-J. Zheng, Q. Gu, Q.-L. He, S.-L. You, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 47–50.
- [63] F.-L. Sun, M. Zeng, Q. Gu, S.-L. You, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8709–8712.
- [64] Q.-X. Guo, Y.-G. Peng, J.-W. Zhang, L. Song, Z. Feng, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4620–4623.
- [65] T. Liang, Z. Zhang, J. C. Antilla, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9928–9930; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9734–9736.
- [66] G. Bergonzini, S. Vera, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9879–9882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9685–9688.
- [67] I. Čorić, S. Vellalath, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8536–8637.
- [68] I. Čorić, S. Müller, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370–17373.

- [69] M. Terada, H. Tanaka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3430–3431.
- [70] Q.-W. Zhang, C.-A. Fan, H.-J. Zhang, Y.-Q. Tu, Y.-M. Zhao, P. Gu, Z.-M. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8724–8726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8572–8574.
- [71] a) Y. Takeuchi, E. Suzuki, N. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10728–10729; b) D. Cahard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, N. Roques, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3699–3701; c) T. Ishimaru, N. Shibata, T. Horikawa, N. Yasuda, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4225–4229; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4157–4161; d) O. Lozano, G. Blessley, T. M. 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.
- [72] V. Rauniar, A. D. Lackner, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Science* **2011**, *334*, 1681–1684.
- [73] a) R. J. Phipps, K. Hiramatsu, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8376–8379; b) außerdem wurde eine phosphorsäurekatalysierte Bromierung von Encarbamaten beschrieben, die über eine asymmetrische Ionenpaarkatalyse verlaufen kann: A. Alix, C. Lalli, P. Retailleau, G. Masson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10389–10392.
- [74] U. Hennecke, C. H. Muller, R. Frolich, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 860–863.
- [75] Weitere Berichte zu chiralen phosphorsäurekatalysierten Bromcycloetherungen, die über eine Ionenpaarkatalyse verlaufen können: a) D. Huang, H. Wang, F. Xue, H. Guan, L. Li, X. Peng, Y. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6350–6353; b) S. E. Denmark, M. T. Burk, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 256–259.
- [76] G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496–499.
- [77] R. L. LaLonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 608–611; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598–601.
- [78] Für einen Übersichtsartikel zu den Effekten achiraler Gege-
nionen auf chirale ionische Übergangsmetallkomplexe, siehe:
A. Macchioni, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2039–2073.
- [79] Beispiele zur Übergangsmetallkatalyse mit chiralen Phosphaten: a) H. Alper, N. Hamel, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2803–2804; b) S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336–11337; c) B. Zhao, H. Du, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8392–8395; d) R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibusaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10275–10277; e) S. Liao, B. List, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 638–641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 628–631; f) V. Rauniar, Z. J. Wang, H. E. Burks, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8486–8489; g) G. Jiang, R. Halder, Y. Fang, B. List, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9926–9929; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9752–9755; h) G. Jiang, B. List, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9643–9646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9471–9474; i) G. Jiang, B. List, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10022–10024; j) J. R. Zbieg, E. Yamaguchi, E. L. McInturff, M. J. Krische, *Science* **2012**, *336*, 324–327.
- [80] Beispiele zur kooperativen Übergangsmetall- und Brønsted-Säure-Katalyse: a) V. Komanduri, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16448–16449; b) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027–7030; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903–6906; c) W. Hu, X. Xu, J. Zhou, W.-J. Liu, H. Huang, J. Hu, L. Yang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7782–7783; d) C. Li, C. Wang, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14450–14451; e) C. Li, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6967–6969.
- [81] Z. Yu, W. Jin, Q. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6060–6072.
- [82] M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresei, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350–9365.
- [83] J. Meeuwissen, J. N. H. Reek, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 615–621.
- [84] K. Ohmatsu, M. Ito, T. Kunieda, T. Ooi, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 473–477.
- [85] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626–9627.
- [86] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6838–6853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6706–6720.
- [87] P. Christ, A. G. Lindsay, S. S. Vormittag, J.-M. Neudorfl, A. Berkessel, A. C. O'Donoghue, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8524–8528.
- [88] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth, M. Bolte, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 603–606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593–596.
- [89] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Synlett* **2010**, 119–122.
- [90] M. Rueping, U. Uria, M.-Y. Lin, I. Atodiresei, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732–3735.
- [91] C. H. Cheon, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9246–9247.
- [92] Ein weiteres Beispiel für die asymmetrische Ionenpaarkatalyse mit geschwindigkeits- und ee-bestimmender Desilylierung: M. Sickert, C. Schneider, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3687–3690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3631–3634.
- [93] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86.
- [94] M. Sickert, F. Abels, M. Lang, J. Sieler, C. Birkemeyer, C. Schneider, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2806–2818.
- [95] M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097–4112.
- [96] a) I. D. Gridnev, M. Kouchi, K. Sorimachi, M. Terada, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 497–500; b) L. Simón, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1775–1788.
- [97] M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756–6764.
- [98] a) P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4427–4430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366; b) L. Ratjen, P. García-García, F. Lay, M. E. Beck, B. List, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 780–784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 754–758.
- [99] I. Čorić, B. List, *Nature* **2012**, *483*, 315–319.
- [100] S. Liao, E. J. Corey, W. Qinggang, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10765–10768.
- [101] a) F. P. Schmidtchen, M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609–1646; b) G. W. Bates, M. E. Light, M. Albrecht, P. A. Gale, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8921–8927.
- [102] a) A. A. Rodriguez, H. Yoo, J. W. Ziller, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6830–6833; b) B. P. Hay, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3700–3708.
- [103] M. Kotke, P. R. Schreiner, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 434–439.
- [104] D. J. Tantillo, K. N. Houk, *J. Comput. Chem.* **2002**, *23*, 84–95.
- [105] M. Kotke, P. R. Schreiner, *Synthesis* **2007**, 779–790.
- [106] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902; b) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336–1338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279–1281; c) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867–870.
- [107] S. J. Zuend, M. P. Coughlin, M. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Nature* **2009**, *461*, 968–971.
- [108] S. J. Zuend, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15358–15374.
- [109] C. S. Pan, B. List, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 430–437.
- [110] a) D. A. Jose, A. Singh, A. Das, B. Ganguly, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3695–3698; b) S. Nishizawa, P. Buhlmann, M. Iwao, Y. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6483–6486; c) A. Al-lerhand, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1233–1237.
- [111] J. Stöckigt, A. P. Antonchick, F. Wu, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8692–8719; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8538–8564.

- [112] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558–10559.
- [113] D. J. Mergott, S. J. Zuend, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 745–748.
- [114] M. S. Taylor, N. Tokunaga, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6858–6862; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700–6704.
- [115] I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404–13405.
- [116] I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1577–1580.
- [117] E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6446–6449; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6328–6331.
- [118] Y. Yamaoka, H. Miyabe, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6686–6687.
- [119] R. R. Knowles, S. Lin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5030–5032.
- [120] R. Thoma, T. Schulz-Gasch, B. D'Arcy, J. Benz, J. Aebi, H. Dehmlow, M. Hennig, M. Stihle, A. Ruf, *Nature* **2004**, *432*, 118–122.
- [121] C. T. Calderone, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6262–6267.
- [122] S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198–7199.
- [123] A. R. Brown, W.-H. Kuo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286–9288.
- [124] J. A. Birrell, J.-N. Desrosiers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13872–13875.
- [125] T. R. Kelly, M. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072–7080.
- [126] Eine nichtstereoselektive Anwendung dieses Prinzips: T. Weil, M. Kotke, C. M. Kleiner, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1513–1516.
- [127] R. S. Klausen, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 887–890.
- [128] Y. Lee, R. S. Klausen, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5564–5567.
- [129] R. S. Klausen, A. M. Hyde, E. N. Jacobsen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [130] J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086–1087.
- [131] N. Z. Burns, M. R. Witten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14578–14581.
- [132] G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542–547.
- [133] a) K. C. De, E. G. Klauber, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17060–17061; b) E. G. Klauber, K. C. De, T. K. Shah, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13624–13626; c) N. Mittal, D. X. Sun, D. Seidel, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3084–3087.
- [134] E. G. Klauber, N. Mittal, T. K. Shah, D. Seidel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2464–2467.
- [135] K. C. De, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14538–14541.
- [136] K. C. De, N. Mittal, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16802–16805.
- [137] G. E. Veitch, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7490–7493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7332–7335.
- [138] H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science* **2010**, *327*, 986–990.
- [139] R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20678–20685.
- [140] a) L. Pauling, *Chem. Eng. News* **1946**, *24*, 1377; b) W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw Hill, New York, **1989**.
- [141] M. G. Chudzinski, C. A. McClary, M. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10559–10567.
- [142] K. N. Houk, P. H.-Y. Cheong, *Nature* **2008**, *455*, 309–313.