

Katalytische enantioselektive Difluoralkylierung von Aldehyden*

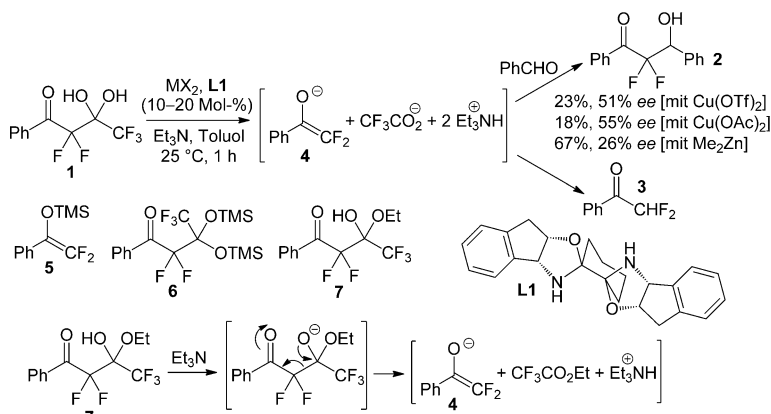
Peng Zhang und Christian Wolf*

Chirale organische Fluorverbindungen sind in den vergangenen Jahren aufgrund ihrer häufig verbesserten Lipophilie, Bioverfügbarkeit und metabolischer Stabilität im Vergleich zu den nichtfluorierten Analoga zunehmend in den Fokus gerückt.^[1] Die Einführung einer Difluormethylengruppe ist besonders interessant, da die hohe Elektronegativität des Fluors zu erhöhten Dipolmomenten, Konformationsänderungen, Hydratisierung von benachbarten Carbonylgruppen und reduzierten pK_a -Werten von aciden funktionellen Gruppen führt.^[2] Es wurde gezeigt, dass stabile Hydrate der *gem*-Difluormethylenketone tetraedrische Zwischenverbindungen der HIV1-Protease und anderer wichtiger proteolytischer Enzyme imitieren und daher wichtiges therapeutisches Potential haben.^[3]

Im starken Gegensatz zum allgemeinen Erfolg bei Trifluormethylierungen mit TMSCF_3 (Ruppert-Prakash-Reagenzien),^[4] sind entsprechende Difluormethylierungen mit dem relativ reaktionsträgen TMSCHF_2 bisher wenig erfolgreich gewesen.^[5] Obwohl Iseki et al. die Synthese von β -Hydroxyestern mit isolierbaren Difluorketensilylacetalen mit ausgezeichneter Enantioselektivität durchgeführt haben,^[6] hat sich die Herstellung von α,α -Difluor- β -hydroxyketonen aus Difluorenolaten und Aldehyden als kompliziert erwiesen. Einige racemische Methoden, die typischerweise $\text{TMSCF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ oder $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$ als Enolatnenvorstufe benutzen, wurden entwickelt.^[7] Die Verwendung von α,α -Difluorenolaten in asymmetrischen Reaktionen mit Aldehyden und Ketonen hat sich jedoch weiterhin als schwierig erwiesen. Die asymmetrische nucleophile Addition eines Zink-Difluorenolat-Komplexes an einige Aldehyde sowie eine Et_2Zn -vermittelte Reformatsky-Reaktion mit Ethyliodfluoracetat und Ketonen wurden nur mit stöchiometrischen Mengen an chiralen Aminoalkoholen realisiert.^[8] Ein katalytisches Protokoll, das die asymmetrische Synthese von α,α -Difluor- β -hydroxyketonen aus aromatischen und aliphatischen Aldehyden ermöglicht, wurde bis heute nicht entwickelt, und wenige Allylalkylierungen mit cyclischen Monofluorenolaten^[9] oder Aldolkondensationen mit Monofluoracetone sind bekannt.^[10]

Wir gingen davon aus, dass die Schwierigkeiten und Einschränkungen, die sich normalerweise mit fluorierten Carbanionen ergeben, durch In-situ-Herstellung des Nucleophils umgangen werden könnten. Einige wenige Protokolle, die eine C-C-Bindungsspaltung eines Pronucleophils mit einer asymmetrischen Katalyse verknüpfen, sind bekannt.^[11] Prager, Ogden und Colby haben gezeigt, dass Hexafluoracetone und seine Pentafluorbutan-1,3-dionderivate Carbanionen erzeugen können, die sich für achirale C-C-Bindungsbildung eignen, sofern 3 bis 4 Äquivalente eines Lithiumsalzes oder Kalium-*tert*-butoxid verwendet werden.^[12] Wir haben kürzlich über die Synthese von pentafluorierten β -Hydroxyketonen in hohen Ausbeuten durch LHMDS-vermittelte Produktion von Difluorenolaten aus einfach herzustellenden 1-Aryl- und 1-Alkyl-2,2,4,4,4-pentafluorbutan-1,3-dionhydraten berichtet.^[13] Allerdings handelt es sich bei allen oben genannten Methoden um nichtkatalytische Prozesse, die racemische Produkte ergeben.

Wir haben nun eine katalytische enantioselektive Methode entwickelt, die es ermöglichte, eine Serie von α,α -Difluor- β -hydroxyketonen aus Aldehyden durch direkte Difluormethylierung mit α,α -Difluorenolaten herzustellen, die sich in situ aus dem trifluormethyl- α,α -difluorierten β -Keto-*gem*-diol **1** und seinen Derivaten erzeugen lassen (Schema 1).



Schema 1. Einleitende Untersuchung der katalytischen Difluormethylierung von Aldehyden.

Die asymmetrische Aldolreaktion zwischen monofluorierten Analoga des *gem*-Diols **1** und nichtenolisierbaren *N*-Benzylisatinen wurde kürzlich von Fang, Wu und Mitarbeitern beschrieben.^[14] Interessanterweise beruht diese Methode auf einer C-C-Bindungsbildung mit anschließender Trifluoracetatpaltung und kommt daher nicht für die Einführung einer CF_2 -Gruppe in Frage. Dagegen erlaubt unsere Methode die Einführung einer Difluormethylengruppe neben dem chiralen

[*] P. Zhang, Dr. C. Wolf

Department of Chemistry, Georgetown University
37th and O Streets, Washington, DC 20057 (USA)
E-Mail: cw27@georgetown.edu
Homepage: <http://www.thewolfgrouponline.com/>

[**] Wir danken dem American Chemical Society Petroleum Research Fund für großzügige Unterstützung (52737-ND1).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201303551> zu finden.

en Zentrum, da das Trifluoracetat *vor* der C-C-Bindungsbildung abgespalten wird.

Wir begannen mit spektroskopischen NMR- und React-IR-Untersuchungen des Einflusses von Additiven, Basen, Lösungsmitteln und anderer Reaktionsparameter auf den Reaktionsverlauf und fanden schließlich heraus, dass die katalytische Bindungsspaltung des *gem*-Diols **1** und die anschließende C-C-Bindungsbildung mit Aldehyden tatsächlich in Gegenwart von 10–20 Mol-% Magnesium-, Kupfer- und Zinkverbindungen möglich ist (siehe Hintergrundinformationen). Wir fuhren dann mit dem Testen von chiralen Metalkomplexen fort, um zu bestimmen, ob diese Reaktion auch zu praktischen Enantiomerenüberschüssen führen kann. Die Reaktion zwischen der pronucleophilen Verbindung **1** und Benzaldehyd in Gegenwart von 10 Mol-% Kupfer(II)-triflat oder Kupfer(II)-acetat und Bisoxazolidinligand **L1** gab das erwünschte Produkt **2** mit bis zu 55 % *ee* innerhalb 1 h.^[15] Obwohl das *gem*-Diol **1** vollständig verbraucht wurde, waren die Ausbeuten in der Regel geringer als 30 %, was auf eine dominante Nebenreaktion, die zu 2,2-Difluor-1-phenylethanon (**3**) führt, zurückzuführen ist. Wir verwendeten daraufhin das enantiomerenangereicherte Aldolprodukt **2** in unserem Reaktionsprotokoll, um zu testen, ob die C-C-Bindungsspaltung reversibel ist. Allerdings fanden wir weder ein Anzeichen für die Racemisierung des Aldolprodukts **2** noch für die Bildung des Difluoracetophenons **3**. Die gleiche Untersuchung mit **3** bestätigte, dass die Protonierung des intermediären Enolats **4** irreversibel unter den verwendeten Reaktionsbedingungen ist. Offensichtlich entsteht das Nebenprodukt **3** mittels Protonierung des Enolats **4** durch das ebenfalls gebildete Et₃NH⁺ (Schema 1). Wir versuchten daher, die Bildung des Triethylammoniumsalzes durch das Einsetzen des Silylenolethers **5** und des TMS-Derivats **6** in Kombination mit TBAF und CsF zu vermeiden, und wir testeten typische Mukaiyama-Aldolreaktionsbedingungen mit dem Katalysator Ti(O*i*Pr)₄. Trotz aller Bemühungen erhielten wir das Aldolreaktionsprodukt **2** weiterhin in geringer Ausbeute und mit mäßigem Enantiomerenüberschuss. Diese Ergebnisse belegen die weiter oben diskutierten Schwierigkeiten mit der Herstellung des α,α-Difluor-β-hydroxyketons **2** und seinen Derivaten mithilfe von **5** und anderen isolierten Difluoreno-laten.^[5,7,8] Das Austauschen des *gem*-Diols **1** durch das Halbketal **7**, das die Produktion von Triethylammonium bei gleichbleibendem In-situ-Enolatbildungsmechanismus eindämmt, ergab auch keine besseren Resultate. Das Testen einer Vielzahl an organischen und anorganischen Basen in verschiedenen Lösungsmitteln ergab dann, dass das Aldolprodukt **2** mit 67 % Ausbeute und 26 % *ee* erhalten wird, wenn Me₂Zn in Toluol verwendet wird. An dieser Stelle entschieden wir uns, einige Bisoxazolinliganden zu testen. Obwohl die Ergebnisse in Gegenwart katalytischer Mengen von Kupfer(II)-triflat und den Liganden **L2–L9** beträchtlich variierten, waren die Resultate mit **L10–L12** erstaunlich vielversprechend (Abbildung 1). Erfreulicherweise fanden wir, dass die Verbindung **2** in fast quantitativer Ausbeute und mit 61–68 % *ee* innerhalb 1 h erhalten wird, wenn diese Liganden in THF als Lösungsmittel eingesetzt werden.

Anhand der vielen publizierten Einkristallröntgenstrukturen von Cu^{II}-Bisoxazolin-komplexen kann man annehmen,

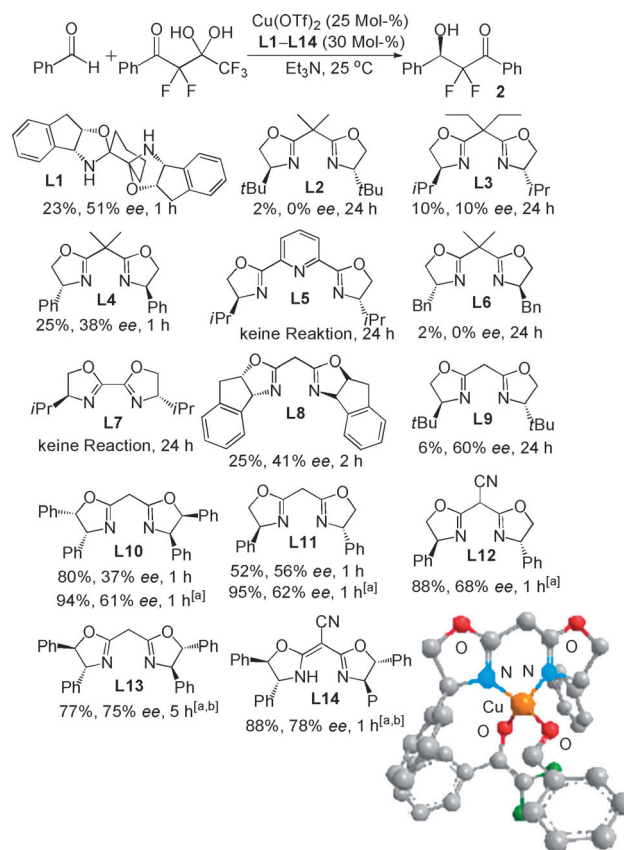
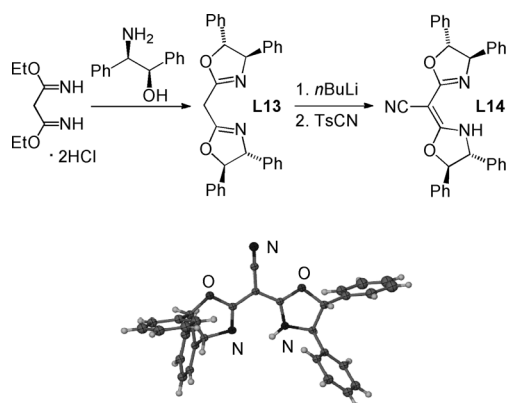


Abbildung 1. Reaktionsergebnisse mit verschiedenen chiralen Liganden sowie MOPAC-Simulation des Cu^{II}-L11-Komplexes mit gebundenem Substrat und Enolatanion (zur besseren Übersicht sind die Wasserstoffatome nicht abgebildet). Reaktionsbedingungen: Diol (0.2 mmol), Cu(OTf)₂ (25 Mol-%), Ligand (30 Mol-%), PhCHO (2 Äquiv.), Et₃N (2 Äquiv.) in Toluol, 25 °C. a) THF, b) Cu(OTf)₂ (10 Mol-%), Ligand (12 Mol-%).

dass der Übergangszustand der Reaktion einer verzerrt quadratisch-planaren Struktur nahekommt, obwohl die Bildung eines quadratisch-pyramidalen Komplexes durch Koordination eines Gegenanions auch möglich ist.^[16] Die MOPAC-Computersimulation des Cu^{II}-L11-Komplexes mit angelagertem Benzaldehyd und Enolat **4** bestätigte einen verzerrt quadratisch-planaren Cu^{II}-Komplex und stimmt mit dem experimentell bestimmten stereochemischen Reaktionsausgang überein (durch NMR-Analyse mit einem Mosher-Ester verifiziert; siehe Abbildung 1 und Hintergrundinformationen). Bei genauerer Betrachtung der Resultate in Abbildung 1 fällt auf, dass die Reaktionszeit in Gegenwart von anionischen Liganden mit gut delokalisierte negativer Ladung im Kohlenstoffgerüst, wie im Fall des Semicorrins **L12**, auf 1 h reduziert werden kann. Man kann generell annehmen, dass Pfaltz' Semicorrine die Dissoziation des Aldolproduktes vom Kupferzentrum erleichtern, ohne dabei die Lewis-Acidität des Metallkomplexes wesentlich zu beeinträchtigen.^[17] Es lag daher auf der Hand, mit diesen aktiveren Katalysatoren bei geringeren Reaktionstemperaturen zu arbeiten. Wir erhofften uns davon eine Verbesserung der Chiralitätsinduktion, ohne dass die Ausbeuten durch die konkurrierende Proto-

nierung des intermediären Enolats **4** zum Nebenprodukt **3** nennenswert beeinträchtigt würden.

Wir entschlossen uns daher, die Ligandenstruktur etwas weiter zu modifizieren, und synthetisierten die Liganden **L13** und **L14** (Schema 2).^[18] Die Veränderung der relativen Kon-



Schema 2. Synthese und Einkristallröntgenstruktur von **L14**.

figuration der benachbarten Phenylringe in **L10** hin zum *anti*-Derivat **L13** führte zu einer erhöhten Enantioselektivität, und die Einführung einer Cyanogruppe an der Methylenbrücke verbesserte die katalytische Aktivität und die Reaktionsausbeute. Mit dem neuen Liganden **L14** waren wir daher in der Lage, die Katalysatorbeladung auf 5 Mol-% zu reduzieren, und wir erhielten das Aldolprodukt **2** und die analogen Verbindungen **8–10** in bis zu 98 % Ausbeute und 92 % *ee*, wenn mit 1.2 Äquivalenten Benzaldehyd bei 10 °C gearbeitet wurde (Tabelle 1, Nr. 1–4).^[19]

Tabelle 1: Anwendungsbereich der enantioselektiven Aldolreaktion.^[a]

$\text{R}^1\text{CHO} + \text{R}^2\text{CHO} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, 10 } ^\circ\text{C}]{\text{Cu}(\text{OTf})_2 (5 \text{ Mol-\%}), \text{L14} (6 \text{ Mol-\%}), \text{CF}_3\text{THF}} \text{R}^1\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{R}^2$					
Nr.	Aldehyd	Produkt	<i>t</i> [h]	Ausb. [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
1			2.5	97	83
2			5	96	91
3			5	98	92
4			1	88	77
5			3	99	82
6			2	90	79
7			6	88	78
8			6	92	81

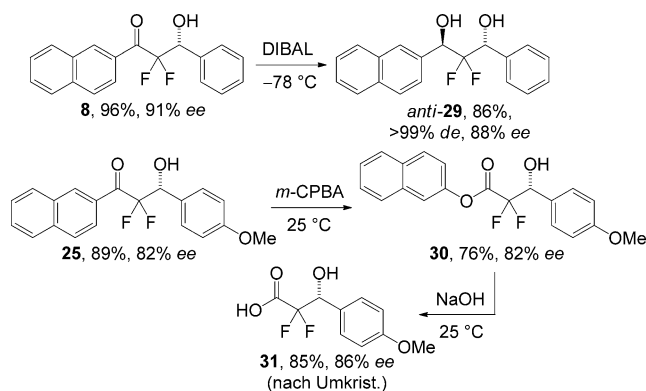
Tabelle 1: (Fortsetzung)

Nr.	Aldehyd	Produkt	<i>t</i> [h]	Ausb. [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
9			7	90	82
10			2	93	80
11			6	86	76
12			23	90	76
13			6	85	84
14			11	79	87
15			4	92	85
16			5	91	80
17			7	88	73
18			8	94	88
19			8	89	82
20			7	88	82
21			3	87 ^[d]	79
22			3	90 ^[d]	77

[a] Reaktionsbedingungen: Diol (0.4 mmol), Cu(OTf)₂ (5 Mol-%), **L14** (6 Mol-%), Aldehyd (1.2 Äquiv.), Et₃N (2 Äquiv.) in 2 mL THF. [b] Ausbeute des isolierten Produkts. [c] Bestimmt mit chiraler HPLC. [d] Diol (0.2 mmol), Cu(OTf)₂ (20 Mol-%), **L14** (24 Mol-%), Et₃N (2 Äquiv.), Aldehyd (2 Äquiv.) 25 °C.

Im Anschluss testeten wir eine Reihe von Aldehyden, um den Anwendungsbereich der Reaktion zu bestimmen. Im Allgemeinen wurden hohe Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse mit elektronreichen und elektronenarmen Substraten erhalten (Tabelle 1, Nr. 5–9). Von Bedeutung ist, dass unsere Methode die Gegenwart von Aminen, Ketonen, Estern und anderen Funktionsgruppen toleriert (Nr. 10–12 und 15) und dass die Reaktion mit sterisch gehinderten Aldehyden zu den Produkten **19** und **20** mit 79–85 % Ausbeute und 84–87 % *ee* verlief (Nr. 13 und 14). Weiter ist erwähnenswert, dass die Kupfer-katalysierte Aldolreaktion zwischen dem 2-Naphthyl-substituierten geminalen Diol und verschiedenen Aldehyden, einschließlich enolisierbarer Substrate wie Cyclohexancarboxaldehyd und 3-Phenylpropional, die entsprechenden Produkte **24–28** in bis zu 94 % Ausbeute und 88 % *ee* ergab (Nr. 18–22).

Die hier beschriebene Aldolreaktion ermöglicht einen einzigartigen Zugang zu wichtigen chiralen Bausteinen, einschließlich 2,2-Difluor-1,3-propanolen.^[20] Zum Beispiel ergibt die Reduktion des Hydroxyketons **8** mit DIBAL das *anti*-Diol **29** in hohen Ausbeuten und mit exzellenter Diastereoselektivität (Schema 3).^[13] Dies ermöglicht einen praktischen



Schema 3. Herstellung eines repräsentativen *anti*-2,2-Difluor-1,3-diols und einer 2,2-Difluor-3-hydroxycarbonsäure.

Zugang zu C₁- und C₂-symmetrischen *anti*-1,3-Diol-Motiven, die in zahlreichen Naturstoffen vorkommen und auch von pharmazeutischem Interesse sind. Ferner fanden wir, dass die Baeyer-Villiger-Oxidation und anschließende milde Hydrolyse einen asymmetrischen Zugang zu 2,2-Difluor-3-hydroxycarbonsäuren ermöglicht, die sehr wichtige Ausgangsstoffe für die Synthese einiger enzymatischer Inhibitoren und biologischer Wirkstoffe sind.^[21] Die Oxidation von **25** mit *m*-CPBA zum entsprechenden 2-Naphthoat **30** und alkalische Hydrolyse ergab 2,2-Difluor-3-hydroxycarbonsäure **31** in 85% Ausbeute und 86% *ee*.

Zusammengefasst haben wir eine praktische Methode für die katalytische enantioselektive Addition von α,α -Difluorenolaten an Aldehyde mittels 5 Mol-% Kupfer(II)-triflat und einem neuen Bisoxazolinliganden, der einfach in zwei Stufen hergestellt werden kann, entwickelt. Hohe Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse wurden mit einer weiten Auswahl an Pronucleophilen und Aldehyden, einschließlich aliphatischen Substraten, unter milden Bedingungen und in kurzen Reaktionszeiten erzielt. Die Nützlichkeit dieser Reaktion konnte mit der stereoselektiven Reduktion und der Baeyer-Villiger-Oxidation eines α,α -Difluor- β -hydroxyketons zum *anti*-2,2-Difluor-1,3-propanol oder der entsprechenden 2,2-Difluor-3-hydroxycarbonsäure belegt werden. Weitere Untersuchungen an katalytischen Reaktionen zwischen α,α -Difluorenolaten und anderen Elektrophilen werden zurzeit in unseren Laboratorien durchgeführt.

Experimentelles

Der Ligand **L14** (11.6 mg, 0.024 mmol) und Cu(OTf)₂ (7.2 mg, 0.020 mmol) wurden in 1 mL wasserfreiem THF unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gelöst und gerührt. Nach 1 min wurde 1-(2-Naphthyl)-2,2,4,4,4-pentafluorbutan-1,3-dion-hydrat (128.0 mg, 0.4 mmol) zugegeben, und die Lösung wurde eine weitere

Minute gerührt, dann wurden 0.48 mmol des jeweiligen Aldehyds (1.2 Äquivalente) in 0.5 mL THF hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann mithilfe von 0.5 mL THF in einen ummantelten Reaktionskolben überführt, auf 10 °C abgekühlt und 10 min gerührt. Schließlich wurde Triethylamin (2 Äquivalente) zugegeben. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand direkt auf eine Kielselgelsäule geladen. Die chromatographische Aufarbeitung (EtOAc/Hexan 1:10) ergab 120 mg (0.38 mmol, 96%, 92% *ee*) des Produkts **8** in Form eines weißen kristallinen Feststoffs. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.11 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 5.37 (ddd, *J* = 4.5, 4.5, 18.5 Hz, 1 H), 7.36–7.45 (m, 3 H), 7.51–7.57 (m, 3 H), 7.63 (ddd, *J* = 1.2, 1.2, 7.5 Hz, 1 H), 7.87 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.61 ppm (s 1 H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 73.5 (dd, *J*_{C-F} = 22.7, 28.1 Hz), 115.9 (dd, *J*_{C-F} = 257.0, 264.7 Hz), 124.7, 127.1, 127.8, 128.1, 128.3, 128.6, 129.0, 129.5, 130.2, 132.2, 133.3, 134.8, 136.1, 190.7 ppm (dd, *J*_{C-F} = 29.4, 31.6 Hz). Der Enantiomerenüberschuss wurde durch HPLC an Chiralpak AS mit IPA/Hexan (10:90) als mobiler Phase ermittelt. C₁₉H₁₄F₂O₂: ber. C 73.07, H 4.52; gef. C 73.04, H 4.68.

Eingegangen am 25. April 2013

Online veröffentlicht am 18. Juni 2013

Stichwörter: Aldolreaktion · Asymmetrische Katalyse · Fluorenolat-Ionen · Reaktive Zwischenverbindungen · Spaltungsreaktionen

- [1] a) J. Nie, H. C. Guo, D. Cahard, J. A. Ma, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455–529; b) H. A. Schenck, P. W. Lenkowski, I. Choudhury-Mukherjee, S. H. Ko, J. P. Stables, M. K. Patel, M. L. Brown, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 979–993; c) R. Betageri, Y. Zhang, R. M. Zindell, D. Kuzmich, T. M. Kirrane, J. Bentzien, M. Cardozo, A. J. Capolino, T. N. Fadra, R. M. Nelson, Z. Paw, D. T. Shih, C. K. Shih, L. Zuvela-Jelaska, G. Nabozny, D. S. Thomson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4761–4769; d) S. Caron, N. M. Do, J. E. Sieser, P. Arpin, E. Vazquez, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 1015–1024; e) J. W. Corbett, S. S. Ko, J. D. Rodgers, L. A. Gearhart, N. A. Magnus, L. T. Bachelier, S. Diamond, S. Jeffrey, R. M. Klabe, B. C. Cordova, S. Garber, K. Logue, G. L. Trainor, P. S. Anderson, S. K. Erickson-Viitanen, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2019–2030.
- [2] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.
- [3] a) G. Lowe, D. Nurse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 815b–817; b) R. Chen, D. G. Gorenstein, W. P. Kennedy, G. Lowe, D. Nurse, R. M. Schultz, *Biochemistry* **1979**, *18*, 921–926; c) D. O. Shah, K. Lai, D. G. Gorenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4272–4273; d) B. Imperiali, R. H. Abeles, *Biochemistry* **1986**, *25*, 3760–3767; e) A. S. Balnaves, T. Gelbrich, M. B. Hursthouse, M. E. Light, M. J. Palmer, J. M. Percy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2525–2535.
- [4] a) J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119–6146; b) S. Mizuta, N. Shibata, S. Akiti, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3707–3710; c) L. Bernardi, E. Indrigo, S. Pollicino, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1428–1430.
- [5] J. Hu, W. Zhang, F. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 7465–7478.
- [6] K. Iseki, Y. Kuroki, D. Asada, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1447–1448.
- [7] a) G. K. S. Prakash, A. J. Hu, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921–930; b) T. Hagiwara, T. Fuchikami, *Synlett* **1995**, 717–718; c) A. K. Yudin, G. K. S. Prakash, D. Deffieux, M. Bradley, R. Bau, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1572–1581; d) G. K. S. Prakash, J. Hu, T. Mathew, G. A. Olah, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5374–5377; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5216–5219; e) G. K. S. Prakash, Y. Wang, J. Hu, G. A. Olah, *J. Fluorine*

- Chem.* **2005**, *126*, 1361–1367; f) C. Ni, J. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8273–8277; g) Ref. [5]; h) T. Poisson, M.-C. Belhomme, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9277–9285; i) Y. Zhao, B. Gao, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5790–5793. Racemische Diels-Alder-Reaktionen mit Silyldifluoreno-*lethern*: j) H. Amii, T. Kobayashi, H. Terasawa, K. Uneyama, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3103–3105. Asymmetrische Additionen an nichtenolisierbare Imine oder Oxindole: k) W. Kashikura, K. Mori, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1860–1863; l) Y.-L. Liu, J. Zhou, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1919–1921. Die enantioselektive Aldolreaktion zwischen Difluormethylphenylsulfonen und nichtenolisierbaren Aldehyden wurde mit nur mäßigem Enantiomerenüberschuss realisiert: m) C. Ni, F. Wang, J. Hu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 21.
- [8] a) R. J. Kloetzing, T. Thaler, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1125–1128; b) M. Fornalczyk, K. Singh, A. M. Stuart, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3332–3342.
- [9] a) J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7084–7087; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924–6927; b) M. Nakamura, A. Hajra, K. Endo, E. Nakamura, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7414–7417; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7248–7251; c) E. Bélanger, K. Cantin, O. Messe, M. Tremblay, J.-F. Paquin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1034–1035.
- [10] a) T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2768–2779; b) X.-Y. Xu, Y.-Z. Wang, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4247–4249; c) G. Guillena, M. del Carmen Hita, C. Najera, S. F. Viozquez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5933–5943.
- [11] a) D. Magdziak, G. Lalic, H. M. Lee, K. C. Fortner, A. D. Aloise, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7284–7285; b) J. A. Keith, D. C. Behenna, J. T. Mohr, S. Ma, S. C. Marinescu, J. Oxgaard, B. M. Stoltz, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11876–11877; c) B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11852–11853; d) L. Yin, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9610–9611.
- [12] a) J. H. Prager, P. H. Ogden, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2100–2102; b) C. Han, E. H. Kim, D. A. Colby, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5802–5805; c) M. V. Rioski, A. D. Hart, D. A. Colby, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 208–211.
- [13] P. Zhang, C. Wolf, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8840–8844.
- [14] I. Saidalimu, X. Fang, X.-P. He, J. Liang, X. Yang, F. Wu, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5676–5680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5566–5570.
- [15] Anwendungen von Bisoxazolidinliganden in der asymmetrischen Katalyse: a) C. Wolf, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10996–10997; b) S. Liu, C. Wolf, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2965–2968; c) S. Liu, C. Wolf, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1831–1834; d) K. Y. Spangler, C. Wolf, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4724–4727; e) H. Xu, C. Wolf, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8026–8028; f) H. Xu, C. Wolf, *Synlett* **2010**, 2765–2770; g) C. Wolf, P. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 760–766; h) H. Xu, C. Wolf, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3339–3350; i) C. Wolf, M. Moskowicz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6372–6376; j) H. Xu, C. Wolf, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12457–12460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12249–12252.
- [16] G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561–3651.
- [17] a) A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339–345; b) K. A. Nolin, R. W. Ahn, Y. Kobayashi, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9555–9562.
- [18] CCDC 918033 (**L14**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [19] Die NMR-spektroskopische Analyse des Mosher-Esters zeigte, dass die Bildung des (*R*)-Enantiomers bevorzugt ist, wenn **L14** als Ligand verwendet wird (siehe Hintergrundinformationen).
- [20] Lit [7d].
- [21] a) S. Kobayashi, H. Tanaka, H. Amii, K. Uneyama, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1547–1552; b) O. Jiménez, M. P. Bosch, A. Guerrero, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10883–10885.