

Nichtbindende Wechselwirkungen in der Organokatalyse: Modulierung konformativer Diversität und Reaktivität im MacMillan-Katalysator**

Mareike C. Holland, Shyeni Paul, W. Bernd Schweizer, Klaus Bergander, Christian Mück-Lichtenfeld, Sami Lakhdar,* Herbert Mayr und Ryan Gilmour*

Professor Jack D. Dunitz FRS zum 90. Geburtstag gewidmet.

Organokatalysatoren sind einzigartig sowohl in ihrer strukturellen Nachahmung enzymatischer Systeme als auch in ihrer Wirkungsweise.^[1] Viele Erkenntnisse liefert die Erforschung komplexerer, doch verwandter Biomoleküle und Supramoleküle sowie der nichtkovalenten Wechselwirkungen, die ihre Konformation und Funktion modulieren.^[2] Dadurch ist das Feld der Organokatalyse dazu prädestiniert, von den weiterentwickelten Fachgebieten der supramolekularen Chemie, der bioorganischen Chemie^[3] und der enantioselektiven Katalyse zu profitieren, wodurch innovative Lösungen zu langwierigen Problemen der organischen Chemie gefunden werden können.^[4] Die Parallelen zwischen diesen Gebieten helfen bei der Entwicklung von über wohldefinierte Intermediate ablaufenden, hochselektiven Reaktionen, indem dieselben stabilisierenden Elemente eingesetzt werden, die von Proteinen gut bekannt sind. Berühmte Beispiele hierfür sind CH- π - und π - π -Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrückennetzwerke. Viele dieser Wechselwirkungen sind auch essenziell für auf sekundären Aminen basierende Organokatalysatoren. Ein hervorragendes Beispiel hierfür ist der von Phenylalanin abgeleitete MacMillan-Katalysator (Abbildung 1).^[5] Das durch Kondensation dieses Imidazolidinons mit einem α,β -ungesättigten Aldehyd entstehende Iminiumsalz zeigt die gleichen CH- π -^[6] und π - π -

MacMillans Katalysator der ersten Generation (R = Ph)

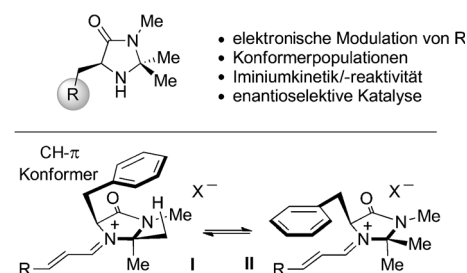


Abbildung 1. Das Imidazolidinon der ersten Generation, publiziert von MacMillan und Mitarbeitern im Jahr 2000.^[5]

Wechselwirkungen,^[7] die auch in Proteinen allgegenwärtig sind. Diese intramolekularen, nichtbindenden Wechselwirkungen wurden spektroskopisch und/oder kristallographisch detektiert und durch Berechnungen für mehrere Iminiumsalze von MacMillan-Derivaten validiert.^[8,9] Besonders bemerkenswert ist die Neigung der Phenylalaninseitenkette, CH- π -Wechselwirkungen mit der *syn*-Methylgruppe des Imidazolidinonrings einzugehen (**I**; Abbildung 1): Derartige Wechselwirkungen sind allgegenwärtig in einer Vielzahl von Enzymstrukturen.^[6] In der Tat ist das Iminiumsalz geometrisch dafür optimiert, diese Wechselwirkung einzugehen und bietet ein nützliches Hilfsmittel für grundlegende, physikalisch-organische Untersuchungen dieser Wechselwirkung.^[10] Darüber hinaus gibt es hinreichende Belege für ein zweites energetisch tiefliegendes Konformer, in dem der Arylring das gebundene Substrat abschirmt (**II**; Abbildung 1).^[11] Welchen Einfluss diese Wechselwirkungen auf Konformation und Reaktivität in organokatalytischen Reaktionen haben, verlangt nach Aufklärung. Hier zeigen wir die Auswirkungen elektronischer Modulation der aromatischen Gruppe auf die Konformation und Reaktivität α,β -ungesättigter Iminiumsalze von MacMillan-Katalysatorderivaten. Die Konformationsanalyse der Grundzustände wird ergänzt durch eine Reaktivitäts- und Katalysestudie, durch die die Bedeutung der Arylgruppe für die Leistung des Katalysators illustriert wird.

Die kovalente Natur organokatalytischer Intermediate ermöglicht deren Isolierung und Analyse als Teil der Planung einer Reaktion. Dieses Konzept, Reaktionen schrittweise auseinanderzunehmen, wurde mehrfach angewendet.^[12] Um eine Basis für den Beginn unserer Studie zu schaffen, wurden

[*] M. C. Holland, Dr. K. Bergander, Dr. C. Mück-Lichtenfeld, Prof. Dr. R. Gilmour
Organisch Chemisches Institut,
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, Münster (Deutschland)
E-Mail: ryan.gilmour@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/gilmour/>

M. C. Holland, Dr. W. B. Schweizer
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich (Schweiz)
S. Paul, Prof. Dr. H. Mayr
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München (Deutschland)
Dr. S. Lakhdar
Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique, ENSICAEN
6 Boulevard Maréchal Juin, Caen (Frankreich)
E-Mail: sami.lakhdar@ensicaen.fr

[**] Wir bedanken uns für großzügige finanzielle Unterstützung durch die WWU Münster, die DFG (SFB 749) und die ETH Zürich (ETH Independent Investigator Research Award von R.G.).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201301864> zu finden.

zunächst die Iminiumsalze aus den jeweiligen sekundären Aminen und *trans*-Zimtaldehyd synthetisiert und isoliert. Die elektronische Beschaffenheit der Arylgruppe wird durch die zum aromatischen Ring orthogonal stehende Komponente des spurlosen Quadrupolmomenttensors (Q_{zz}) repräsentiert, der für die entsprechenden Toluolderivate (ArCH_3) berechnet wurde (Abbildung 2; $2 \rightarrow 6$, Q_{zz} 3.01 \rightarrow -5.68). Prinzipiell

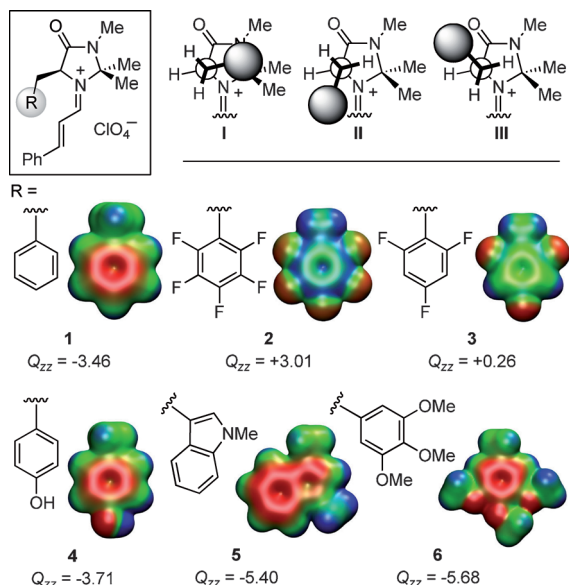


Abbildung 2. Oben: Mögliche energetisch tiefliegende Konformere der α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Iminiumsalze 1–6 (I = CH- π ; II = π - π). Unten: Die zum Arylring orthogonal stehenden Komponenten des spurlosen Quadrupolmomenttensors (Debye-Ångström [DÅ], Q_{zz}), berechnet für die entsprechenden Toluolderivate (ArCH_3). Q_{zz} berechnet mit DFT (TPSS/def2-TZVP). Elektrostatistische Potentialoberflächen (ESP) der Toluolderivate entsprechen 1–4 und 6, und das Methylindolderivat entspricht 5. Isoflächen entsprechen einer Elektronendichte von 0.005 a.u. Farbbereich des elektrostatistischen Potentials: -0.02 (rot) – +0.05 (blau).

wird dieser Wert von elektronenziehenden Substituenten erhöht, wohingegen elektronenschiebende Substituenten den gegensätzlichen Effekt haben. Dies lässt sich anschaulich durch Abbildungen des elektrostatistischen Potentials (ESP-Maps; Abbildung 2) darstellen. Es war uns möglich, Einkristalle eines elektronenarmen (2 ClO_4^- , $\text{R} = \text{C}_6\text{F}_5$) und eines elektronenreichen Iminiumsalzes (4 ClO_4^- , $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$) zu isolieren.

Beim Vergleich der Konformation dieser Verbindungen im Festkörperzustand mit derjenigen von **1**^[9f] werden bereits Auswirkungen der elektronischen Modifikation deutlich. Von den drei möglichen gestaffelten Konformationen in Abbildung 2 (I–III) nimmt das Phenylalaninderivat Konformation I ein, und die gleiche Präferenz wurde für das Tyrosinderivat **4** gefunden ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$; Abbildung 3, rechts).^[13] Das elektronenarme Pentafluorphenylderivat **2** ($\text{R} = \text{C}_6\text{F}_5$) hingegen nimmt Konformation III ein (Abbildung 3, links), in der die Arylgruppe in der Nähe der C=O-Einheit des Imidazolidinons ($\varphi_{\text{CCCC}} = +31^\circ$) positioniert wird.^[14]

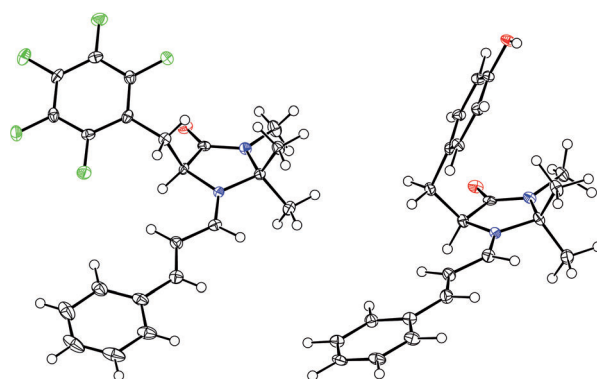


Abbildung 3. Röntgenkristallstruktur der Iminiumsalze **2** (Konformer III) und **4** (Konformer I). Thermische Ellipsoide sind bei 50% Wahrscheinlichkeitsniveau gezeigt. Die ClO_4^- -Gegenionen wurden weggelassen; grau C, grün F, blau N, rot O.^[13,14]

Houk und Mitarbeiter berechneten, dass das gestaffelte Konformer, das III entspricht (Crotonaldehydderivat mit $\text{R} = \text{Me}$, **1**),^[11] energetisch ungünstig ist. Im „Scheibenwischermodell“ (windshield-wiper model) von Seebach, Grimme et al. wurde überdies berechnet, dass dieses Konformer überhaupt kein energetisches Minimum ist.^[15] Unseres Wissens sind bisher keinerlei experimentelle Strukturdaten zu dieser Konformation bekannt.

Eine detaillierte spektroskopische Studie einschließlich einer Konformerpopulationsanalyse wurde als Ergänzung zur kristallographischen Studie durchgeführt. Die Molenbrüche (X_I , X_{II} und X_{III}) der elektronenreichen (**1** und **4–6**) und der elektronenarmen Systeme (**2** und **3**) wurden von den experimentellen ³J-Kopplungskonstanten (ArCH_2 und 5-H) mit der Diez-Altona-Donders-Gleichung^[16] mithilfe von MestReJ v1.1^[17] abgeleitet. Hierfür wurde angenommen, dass nur gestaffelte Rotamere mit Diederwinkeln von 60° zu den ³J-Kopplungskonstanten beitragen (I–III; Tabelle 1). Aus dieser Analyse geht klar hervor, dass elektronenreiche Systeme wie **1** und **4–6** bei Raumtemperatur bevorzugt Konformer I po-

Tabelle 1: Konformationsanalyse von 1–6; Berechnung der Molenbrüche X_I , X_{II} und X_{III} bei Raumtemperatur in MeCN.^[a]

Iminiumsalz	Q_{zz}	Molenbrüche			$\Delta\delta_{(\text{syn/anti})}^{13\text{C}}$	
		X_I	X_{II}	X_{III}	¹ H	¹³ C
2	+3.01	0.37	0.16 ^[b]	0.47 ^[b]	-0.13	+0.36
3	+0.26	0.39	0.21 ^[c]	0.40 ^[c]	-0.18	+0.06
1	-3.46	0.75	0.03	0.23	-0.89	-2.77
4	-3.71	0.76	0.04	0.20	-0.78	-2.48
5	-5.40	0.57	0.28	0.15	-0.58	-1.68
6	-5.68	0.65	0.17	0.18	-0.62	-1.87

[a] NMR-Spektren wurden auf einem Agilent-DD2-Spektrometer (500 oder 600 MHz; Raumtemperatur, MeCN) aufgenommen. Die benzyli-schen Protonen wurden durch Kern-Overhauser-Effekt (nOe)-Analyse individuell zugeordnet. [b, c] Aufgrund der Abwesenheit von signifikantem HF-heteronuklearem nOe könnten diese Werte vertauscht sein ($X_{II} + X_{III} \approx 60\%$).

pulieren. Die übrigen 25–40% sind auf **II** und **III** verteilt. Bemerkenswert ist, dass die sehr elektronenreichen Verbindungen **5** und **6** Konformer **II** in größerem Ausmaß populieren (28 bzw. 17%). Dagegen ist **II** beim Stammsystem **1** so gut wie unpopuliert. Wie erwartet populiert das elektronenarme Pentafluorsystem bei Raumtemperatur nicht hauptsächlich Konformer **I**, sondern legt eine weniger differenziertere Verteilung an den Tag, bei der **II** und **III** insgesamt bevorzugt werden (ca. 60%). Diese Neigung wird von System **3** beibehalten. Die gleichen Tendenzen können von den ^1H - und ^{13}C -chemischen Verschiebungen der *gem*-Dimethylgruppe der Imidazolidinonsalze abgeleitet werden (Tabelle 1, rechts). Während große $\Delta\delta(\text{syn/anti})$ -Werte in den ^1H -NMR-Spektren der Iminiumsalze **1** und **4–6** ($\Delta\delta = 0.58\text{--}0.89$ ppm) auf die Abschirmung der *syn*-Methylprotonen in Konformer **I** zurückgeführt werden können, sind die niedrigen $\Delta\delta(\text{syn/anti})$ -Werte für **2** und **3** ein Anzeichen für eine geringe Population von **I** in elektronenarmen Systemen. Ähnliche Schlüsse können aus den ^{13}C -NMR-Spektren gezogen werden.

Um die Auswirkung der elektronischen Modifikation der Arylgruppe auf die elektrophile Reaktivität der Iminiumsalze zu untersuchen, wurde die Reaktion des elektronenärmsten (**2**) und des elektronenreichsten Systems (**6**) mit den Ketenacetalen **7** und **8**, die bereits früher als Referenznukleophile genutzt worden waren, kinetisch untersucht. Vorangehende Arbeiten hatten gezeigt, dass die Reaktionen von Carbokationen und Michael-Akzeptoren mit σ -, n - und π -Nukleophilen Gleichung (1) folgen, in der Elektrophile durch *E* (Elektrophilieparameter) und Nukleophile durch *N* (Nukleophilieparameter) und s_N (Nukleophil-spezifischer Sensibilitätsparameter) beschrieben werden.^[18]

$$\log k_2 (20^\circ\text{C}) = s_N (E + N) \quad (1)$$

Mit dieser Herangehensweise konnten umfangreiche Elektrophilie- und Nukleophilieskalen, die mehr als 30 Größenordnungen abdecken, erstellt werden. Jüngst war gezeigt worden, dass die Reaktivität Imidazolidinon-abgeleiteter Iminiumsalze Gleichung (1) folgt.^[19] In der hier vorgestellten Arbeit wurde die Kinetik der Reaktion von **2** und **6** mit Silylketenacetalen **7** und **8** photometrisch in CH_2Cl_2 bei 20°C erfasst, indem der Abfall der Absorbanz von **2** und **6** bei 376 bzw. 374 nm beobachtet wurde. Indem die Nukleophile **7** und **8** in großem Überschuss eingesetzt wurden, konnte eine Kinetik pseudo-erster Ordnung erhalten werden. Die Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung k_{obs} (s^{-1}) wurden aus dem exponentiellen Abfall der Iminiumsalze **2** und **6** (Abbildung 4) abgeleitet. Auftragen von k_{obs} gegen die Konzentration des Nukleophils ergab eine lineare Funktion, deren Steigung der Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung k_2 ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) entspricht.

Die Elektrophilieparameter (Tabelle 2) zeigen, dass **2** neunmal reaktiver als **6** ist und damit eine Reaktivität ähnlich jener des Iminiumsalzes des MacMillan-Katalysators der zweiten Generation aufweist (Abbildung 5). Dagegen hatten die drei Methoxysubstituenten am Phenylring kaum Auswirkungen auf die Elektrophilie des Iminiumsystems; **6** zeigte eine Reaktivität ähnlich jener des MacMillan-Katalysators der ersten Generation (Abbildung 5).

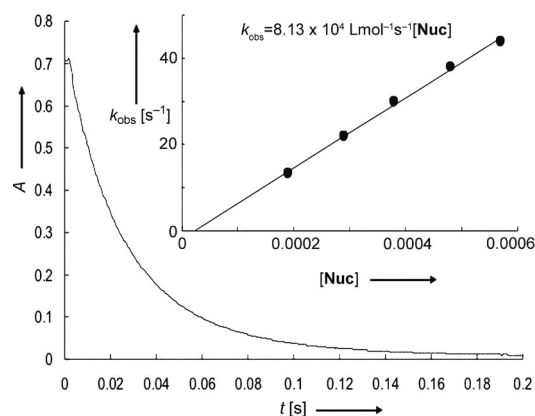
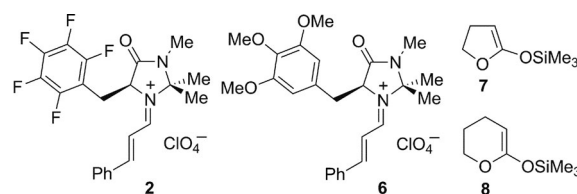


Abbildung 4. Exponentieller Abfall der Absorbanz bei 376 nm während der Reaktion von **6** ClO_4^- ($9.55 \times 10^{-6} \text{ M}$) mit **7** ($5.70 \times 10^{-4} \text{ M}$). Ein-
schiebung: Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung k_2 aus der Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung k_{obs} der Reaktion zwischen **2** ClO_4^- und **7** von der Konzentration des Ketenacetals **7** (20°C in CH_2Cl_2). Nuc = Nukleophil.

Tabelle 2: Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung k_2 der Reaktionen der Iminiumsalze **1**, **2** und **6** mit Ketenacetalen **7** und **8** (20°C , CH_2Cl_2 , Gegenion: ClO_4^-).

	k_2 (7) [$\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$]	k_2 (8) [$\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$]	$E^{[a]}$
1 ^[b]	9.06×10^3	5.23×10^2	$-7.2^{[c]}$
2	8.13×10^4	3.43×10^3	-6.0
6	1.49×10^4	5.78×10^2	-7.0

[a] Der *E*-Parameter für **2** und **6** wurde durch Fehlerquadratminimierung von $\Delta^2 = \sum (\log k_2 - s_N(E+N))^2$ unter Verwendung von k_2 (Tabelle) und den Nukleophilieparametern *N* und s_N bestimmt (für **7**: $N = 12.56$, $s_N = 0.70$; für **8**: $N = 10.61$, $s_N = 0.86$).^[18] [b] OTf⁻-Gegenion. [c] Lit. [19a].

Um das Verhalten der modifizierten Imidazolidinone in einer Katalysereaktion zu testen, wurde die Friedel-Crafts-Reaktion von *N*-Methylpyrrol (**9**) mit *trans*-Zimtaldehyd (**10**) untersucht (Abbildung 6).^[20] Hierfür wurden nur die Benzyl-derivate getestet, da in diesem Fall die Substituenteneffekte direkt vergleichbar sind. Die Reaktionen wurden in THF/ H_2O bei Raumtemperatur unter Verwendung von 20 Mol-% Katalysator durchgeführt, und die Enantioselektivitäten wurden für die entsprechenden Alkohole (**11**) nach In-situ-Reduktion bestimmt. Um Gegenioneneinflüsse auszuschließen, wurden durchweg die Trifluoracetatsalze verwendet.^[21]

Alle Katalysatoren zeigten sich hochaktiv, sodass die Reaktionen binnen drei Stunden vollständig waren. Es wurde eine direkte Korrelation zwischen dem Quadrupolmoment der Arylgruppe Q_{ZZ} und der Enantioselektivität (e_s) der Reaktion beobachtet (Abbildung 6, unten). Während die

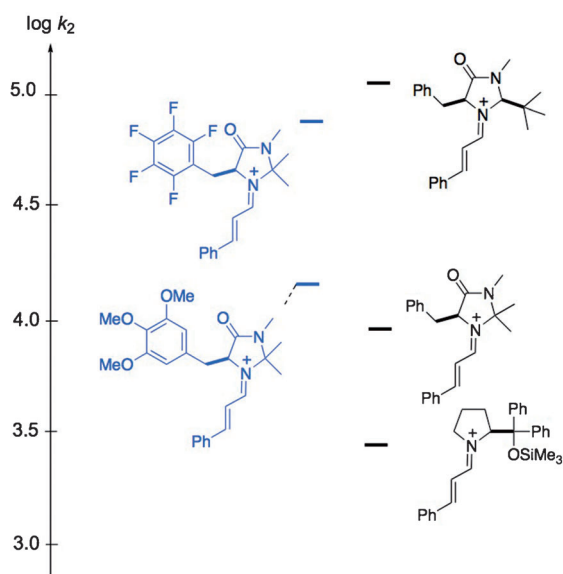


Abbildung 5. Vergleich der relativen Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung der Reaktion der Iminiumionen **2** und **6** mit Ketenacetal **7** in CH_2Cl_2 bei 20°C . Der k_2 -Wert der Reaktion des Iminiums des MacMillan-Katalysators der zweiten Generation mit Ketenacetal **7** wurde aus Lit. [19b] entnommen.

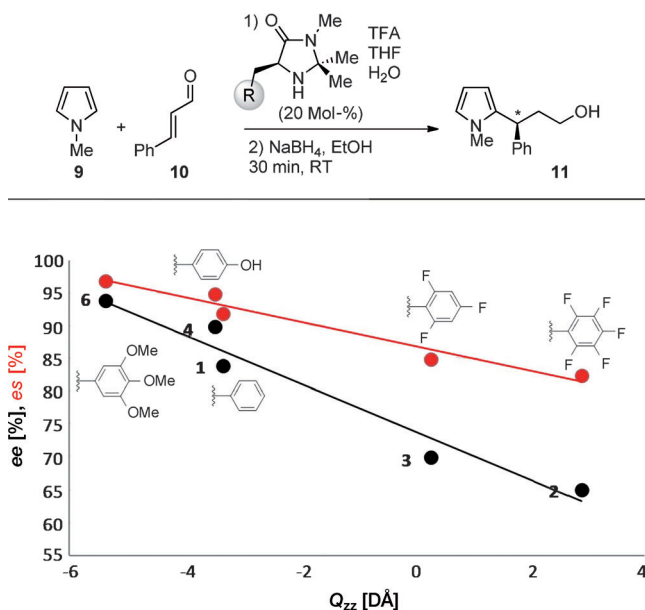


Abbildung 6. Oben: Organokatalytische Friedel-Crafts-Alkylierung von *N*-Methylpyrrol (**9**) und *trans*-Zimtaldehyd (**10**). Unten: Korrelation der zum aromatischen Ring der ArCH_3 -Derivate orthogonal stehenden Komponenten des spurlosen Quadrupolmomententensors (Q_{zz}) mit Enantiomerenüberschuss (ee) und Enantioselektivität (es). TFA = Tri-fluoroesigsäure.

elektronenarmen Systeme ($\text{R} = \text{C}_6\text{F}_5$ und $\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_3$, zugehörig zu **2** bzw. **3**) mäßige Enantiokontrolle aufwiesen (65 bzw. 70% ee), zeigte das elektronenreichere System (**1**) verbesserte Selektivität ($\text{R} = \text{Ph}$, 84% ee). Überdies lieferte das Tyrosinderivat den Zielalkohol **11** in 90% ee . Besonders hervorzuheben ist das Trimethoxyanalogon, mit dem es

möglich war, die Reaktion binnen drei Stunden bei Raumtemperatur mit 94% ee durchzuführen, statt, wie zuvor beschrieben, in 42 h bei -30°C (93% ee).^[20]

Hier haben wir gezeigt, dass die elektronische Modulation der Abschirmungsgruppe des MacMillan-Katalysators (als Funktion von Q_{zz}) die Konformerpopulation des Grundzustandes des entsprechenden α,β -ungesättigten Iminiumsalzes beeinflusst. Zusätzlich wurde gefunden, dass die Veränderung der Arylgruppe die Reaktivität moduliert. Während das Iminiumsalz **6** ähnliche Reaktivität wie das Stammsystem aufwies, war das Pentafluorphenylderivat etwa neunmal so reaktiv und zeigte sich somit vergleichbar mit dem MacMillan-Katalysator der zweiten Generation.^[22, 19b] Abschließend wurde die Leistung der Imidazolidinone in der Friedel-Crafts-Reaktion von *N*-Methylpyrrol mit *trans*-Zimtaldehyd (Abbildung 6) untersucht. Es wurde eine direkte lineare Korrelation zwischen der zum aromatischen Ring orthogonal stehenden Komponente (Q_{zz}) des spurlosen Quadrupolmomententensors und der Enantioselektivität dieser Reaktion ermittelt. Unter Verwendung des elektronenreichen 3,4,5-Trimethoxyderivats war es möglich, die Reaktion mit vergleichbarer Enantioselektivität bei Raumtemperatur innerhalb von 3 h, statt wie original berichtet bei -30°C in 42 h, durchzuführen. Diese orientierende Studie hat gezeigt, dass die elektronische Modifikation der Abschirmungsgruppe des Imidazolidinons eine Reihe praktischer Vorteile für zukünftige Katalysatorentwicklungen hat. Systeme, die dazu prädestiniert sind, $\text{CH}-\pi$ -Wechselwirkungen einzugehen oder mit der Iminiumkette zu wechselwirken, verbessern die Enantioselektivität. Dieser Trend könnte eine Folge der Tatsache sein, dass elektronenreiche Gruppen eine gesteigerte Fähigkeit haben, stabilisierende Kation- π -artige Wechselwirkungen^[23] im enantiobestimmenden Übergangszustand einzugehen. Eine aktuelle, theoretische Studie auf MP2-Niveau zeigt, dass diese Wechselwirkungen wichtig für die Stabilisierung des Konformers **II** sind.^[24] Wir denken, dass eine detaillierte Untersuchung dieser kurzlebigen, nichtkovalenten Wechselwirkungen dazu beitragen wird, Reaktionsresultate vorherzusagen und Anleitungen für zukünftige Katalysatorentwicklungen zu formulieren.

Eingegangen am 5. März 2013,
veränderte Fassung am 4. April 2013
Online veröffentlicht am 21. Juni 2013

Stichwörter: Fluor · Imidazolidinon · Kinetik · Konformationsanalyse · Organokatalyse

- [1] *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] a) J. R. Knowles, *Nature* **1991**, 350, 121–124; b) R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, 107, 20678–20685.
- [3] J.-M. Lehn, *Science* **1993**, 260, 1762–1763.
- [4] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304–308.
- [5] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243–4244.

- [6] a) M. Brandl, M. S. Weiss, A. Jabs, J. Sühnel, R. Hilgenfeld, *J. Mol. Biol.* **2001**, 307, 357–377; b) O. Takahashi, Y. Kohono, M. Nishio, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6049–6076.
- [7] G. B. McGaughey, M. Gagné, A. K. Rappé, *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 15458–15463.
- [8] Röntgenstruktur des MacMillan-Katalysator der ersten Generation: J. C. Burley, R. Gilmour, T. J. Prior, G. M. Day, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2008**, 64, o10–o14.
- [9] Ausgewählte Beispiele: a) D. Seebach, U. Großelj, M. D. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 1999–2034; b) U. Großelj, W. B. Schweizer, M.-O. Ebert, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2009**, 92, 1–13; c) J. B. Brazier, G. Evans, T. J. K. Gibbs, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, J. A. Platts, N. C. O. Tomkinson, *Org. Lett.* **2009**, 11, 133–136; d) D. Seebach, R. Gilmour, U. Großelj, G. Deniau, C. Sparr, M.-O. Ebert, A. K. Beck, L. B. McCusker, D. Sisak, *Helv. Chim. Acta* **2010**, 93, 603–634; e) C. Sparr, R. Gilmour, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 6670–6673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6520–6523; f) C. Sparr, R. Gilmour, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8541–8545; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8391–8395; g) hervorragende Übersicht zu theoretischen Untersuchungen in der Organokatalyse: P. H.-Y. Cheong, C. Y. Legault, J. M. Um, N. Çelebi-Ölçüm, K. N. Houk, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 5042–5137, zit. Lit.
- [10] M. Nishio, M. Hirota, Y. Umezawa, *The CH/π Interaction: Evidence, Nature and Consequences*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [11] R. Gordillo, J. Carter, K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1175–1185.
- [12] Beispiele aus unserer Forschungsgruppe: C. Sparr, W. B. Schweizer, H. M. Senn, R. Gilmour, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3111–3114; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3065–3068; Lit. [9f, 11].
- [13] CCDC 925388 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.
- [14] CCDC 925387 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.
- [15] D. Seebach, U. Großelj, W. B. Schweizer, S. Grimme, C. Mück-Lichtenfeld, *Helv. Chim. Acta* **2010**, 93, 1–16.
- [16] a) C. Altona in *Encyclopedia of NMR* (Hrsg.: D. M. Grant, R. Morris), Wiley, New York, **1996**; b) E. Díez, J. San-Fabián, J. Guilleme, C. Altona, L. A. Donders, *Mol. Phys.* **1989**, 68, 49–63.
- [17] A. Navarro-Vazquez, J. C. Cobas, F. J. Sardina, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, 44, 1680–1685.
- [18] H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9500–9512.
- [19] a) S. Lakhdar, T. Tokuyasu, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8851–8854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8723–8726; b) S. Lakhdar, J. Ammer, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 10127–10130; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9953–9956; c) H. Mayr, S. Lakhdar, B. Maji, A. R. Ofial, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1458–1478.
- [20] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370–4371.
- [21] S. Lakhdar, H. Mayr, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1866–1868.
- [22] J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172–1173.
- [23] a) J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1303–1324; b) J. P. Gallivan, D. A. Dougherty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 9459–9464; c) L. M. Salonen, M. Ellermann, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 4908–4944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4808–4842.
- [24] Y. Mori, S. Yamada, *Molecules* **2012**, 17, 2161–2168.