

Auf dem Weg zur Hochleistungs-Lewis-Säure-Organokatalyse**

Lars Ratjen, Manuel van Gemmeren, Fabio Pesciaioli und Benjamin List*

Dem MPI für Kohlenforschung anlässlich des 100-jährigen Bestehens gewidmet

Abstract: Die Kombination von Lewis-Säure-Organokatalyse und interner Aktivierung durch Wasserstoffbrücken wurde verwendet, um neue hochaktive Disulfonimidkatalysatoren zu entwickeln. Die erhöhte Lewis-Acidität wurde durch Aktivitätsvergleiche und theoretische Untersuchungen bestätigt. Schließlich wurde das Potenzial dieser Wasserstoffbrückenaktivierten Disulfonimidkatalysatoren durch deren Verwendung in einer enantioselektiven Reaktion aufgezeigt.

Die Organokatalyse hat in den letzten Jahren ein enormes Wachstum erfahren, aber die Entwicklung hoch effizienter Katalysatoren mit Umsatzzahlen jenseits der 100000 bleibt herausfordernd.^[1] Einen vielversprechenden Lösungsansatz stellt die Säurekatalyse dar. Seit den grundlegenden Entdeckungen von Akiyama und Terada im Jahre 2004 hat sich die Brønsted-Säure-Aktivierung zu einem extrem wichtigen Teilbereich der Organokatalyse entwickelt.^[2,3] Unsere Arbeitsgruppe erforscht aktuell die Lewis-Säure-Organokatalyse, und während sich die Forschung auf diesem Gebiet als herausfordernd erweist,^[4] erwarten wir ein ähnliches Potenzial. Mehrere aktuelle Beiträge zum Thema Lewis-Säure-Organokatalyse^[5–9] haben uns zur Entwicklung von chiralen Disulfonimiden (DSIs) inspiriert, leistungsfähigen und hoch enantioselektiven Lewis-Säure-Vorstufen.^[10] Disulfonimide sind per se Brønsted-Säuren,^[11] werden jedoch nach Protodesilylierung mit siliciumhaltigen Nukleophilen zu Lewis-Säuren.^[12] Im Unterschied zu bekannten chiralen siliciumbasierten Lewis-Säure-Katalysatoren müssen silylierte DSIs nicht vorgeformt werden.^[13] Trotz der Vorteile der Lewis-Säure-Organokatalyse bleiben Katalysatoraktivität und breite Anwendbarkeit eine Einschränkung. Wir arbeiten daher seit einigen Jahren an der Entwicklung einer hocheffizienten Lewis-Säure-Katalyse. Hier stellen wir die Synthese

und Anwendung besonders aktiver DSIs-Katalysatoren vor, welche auf interner Aktivierung durch sekundäre Wechselwirkungen des Katalysatorzentrums mit Alkoholen beruhen.^[14]

Wir erkannten in der Bis-3,5-bis(trifluormethyl)phenylmethanol-Gruppe das Potenzial, Brønsted- oder Lewis-Säuren durch interne Wasserstoffbrücken weiter zu aktivieren.^[14a] Diese Substruktur fand bereits in von Jørgensen, Hayashi^[15] und Maruoka^[16] entwickelten Organokatalysatoren Anwendung, wobei die Rolle dort eher die sterische Abschirmung und Substratorientierung als die interne Aktivierung des Katalysators selbst ist. Daher waren wir daran interessiert, die elektronenarme Biaryl-methanolgruppe an den 3,3'-Positionen des *C*₂-symmetrischen Disulfonimids einzuführen (Abbildung 1).

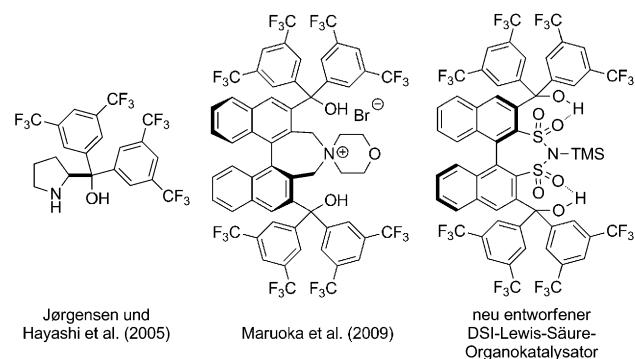


Abbildung 1. Die 3,5-Bis(trifluormethyl)biaryl-methanol-Gruppe als aktiver Element in der Organokatalyse.

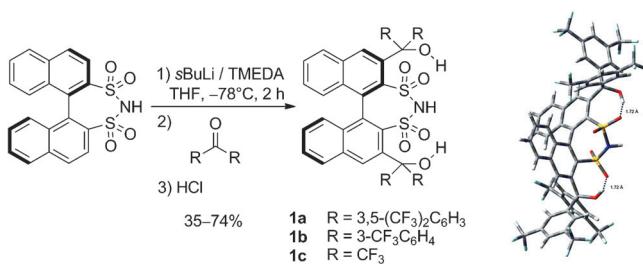
Herkömmliche Synthesewege für 3,3'-substituierte BINOL-abgeleitete chirale Katalysatoren basieren auf übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen.^[17,18] Diese Methoden sind effizient und zuverlässig, aus Sicht der Atomökonomie sind sie aber häufig durch Schutzgruppenoperationen eingeschränkt.^[19] Daher wäre es wünschenswert, neue Synthesewege zu eröffnen, welche vom unsubstituierten Katalysatormolekül ausgehen^[20] und alle weitere Komplexität in einem einzigen Schritt einführen. Diesbezüglich wurde die In-situ-Lithiierung/Halogenierung von unsubstituierten Disulfonimiden von Lee et al. vorgestellt, wobei diese Methode einen praktischen und effizienten Zugang zu Suzuki-Kupplungssubstraten bietet.^[21] Abgesehen von dieser Studie, wurde das Konzept der Lithiierung durch *ortho*-dirigierende Metallierung (DoM) mit nachfolgender Alkylierung zur Synthese neuer chiraler Organokatalysatoren nicht weiter untersucht, obwohl der *ortho*-dirigierende Effekt von z.B.

[*] Dr. L. Ratjen,^[+] M. van Gemmeren,^[+] Dr. F. Pesciaioli, Prof. Dr. B. List
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

[+] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit beigetragen.

[**] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium für M.v.G.) und dem Europäischen Forschungsrat (Programm „High Performance Lewis Acid Organocatalysis, HIPOCAT“) für die großzügige Unterstützung. Wir danken den Mitgliedern unserer analytischen Abteilungen für die hervorragende Unterstützung und M. Leutzsch für NMR-spektroskopische Studien.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201402765> zu finden.



Schema 1. Synthese von (Biaryl)hydroxysäuren **1** und optimierte Struktur (Vakuum) des HYDRA-Katalysators **1a** (BP86/SVP).

SO₂NR₂-oder P(O)(iBu)₂-Gruppen bekannt ist.^[22] Wir fanden heraus, dass die direkte Synthese von (Biaryl)hydroxysäuren (HYDRAs) aus unsubstituierten Disulfonimiden möglich ist.^[23] Diese bis dato unbekannten Verbindungen, z. B. Diol **1a**, wurden in einer Eintopf-Lithierung/Alkylierung mit Bis-[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]methanon als Elektrophil hergestellt (Schema 1).^[24] Auf diese Weise sind die strukturell komplexen Disulfonimide **1** in fünf Schritten aus BINOL synthetisierbar. Bemerkenswerterweise ist die Einführung von Substituenten in die 3,3'-Position ohne Kreuzkupplungen möglich, welche sich bei der Herstellung BINOL-abgeleiteter Organokatalysatoren oft als mühselig erweisen.^[25]

Wir waren an den strukturellen und katalytischen Eigenschaften der neuen Katalysatoren **1** interessiert und wählten **1a** für weitere Untersuchungen. Wie bereits erwähnt, bietet die Gegenwart mehrerer Lewis-Akzeptoren die Möglichkeit zur Bildung von Wasserstoffbrücken. Da der lipophile Charakter von **1a** keine Kristallisation zuließ, untersuchten wir die Struktur auf der Grundlage von molekulärer Modellierung (Optimierung mit BP86/SVP) und NOESY-¹H-NMR-Spektroskopie genauer.^[26] Die optimierte Struktur (Schema 1) zeigt, dass die (Biaryl)hydroxygruppen tatsächlich ein intramolekulares Wasserstoffbrückennetzwerk er-

möglichen (siehe die Hintergrundinformationen). Die Wasserstoffbrücken zwischen den Alkoholfunktionen und den Lewis-basischen Atomen wurden mit einer Länge von 1.72 Å berechnet. Dies führt zu einer starren diastereotopen Orientierung der Arylgruppen, welche auch durch die Untersuchung des NOE-Effektes mithilfe von NMR-Spektroskopie bestätigt wurde.^[27] Entsprechend erwarteten wir auch einen Einfluss dieser Wasserstoffbrücken auf die katalytische Aktivität über Brønsted-Säure-assistierter Lewis-Säure-Aktivierung.^[14a]

Um diese Hypothese zu beleuchten, wählten wir die Mukaiyama-Aldolreaktion von Benzophenon, einem schwierigen Substrat für Lewis-Säure-katalysierte Aldolreaktionen, als Modellreaktion aus.^[28] Zunächst verglichen wir den neu synthetisierten Katalysator DSI-**1a** und sein achirales Analogon DSI-**2** mit unserem bisher besten Disulfonimid **3**, und zwar unter Bedingungen, unter welchen **3** das Substrat nur teilweise umsetzte (Bedingungen 1, Tabelle 1). Als weitere Referenz untersuchten wir Triflimid (HNTf₂) und DSI-**4**, das O-methylierte Analogon von **2**. Erfreulicherweise gaben die neuen HYDRA-Katalysatoren unter diesen Bedingungen vollen Umsatz, ebenso Triflimid und Katalysator **4**. Nun modifizierten wir die Reaktionsbedingungen weiter, um herauszufinden, wann die untersuchten Katalysatoren das Substrat nur teilweise umsetzen. Die Hypothese, dass freie OH-Gruppen für die starke Aktivität verantwortlich sind, wird durch die Beobachtung gestützt, dass DSI-**4** nur 48 % Ausbeute ergab (NMR-spektroskopisch bestimmt), wobei sowohl Triflimid als auch **1a** und **2** bei Einsatz von 1 Mol-% Katalysator unter diesen Bedingungen vollen Umsatz ergaben (Bedingungen 2). Nach weiterer Verringerung der Katalysatormenge, Reaktionszeit und Temperatur (Bedingungen 3 und 4) bestimmten wir mit DSI-**1a** NMR-spektroskopisch eine Ausbeute von 88 %, während Triflimid und der Katalysator **2** weiterhin vollen Umsatz gaben. Die Aktivitätsgrenze von DSI-**2** wurde erreicht, als wir mit 0.5 Mol-% Katalysator

Tabelle 1: Vergleich von HYDRA-Katalysatoren mit Triflimid in der Mukaiyama-Aldolreaktion von Benzophenon.^[a,b]

The figure shows the Mukaiyama-Aldol reaction conditions and yields for various catalysts. The reaction scheme shows benzophenone reacting with methyl vinyl ketone under different conditions to form an aldol product. Catalysts DS1-1a, DS1-2, DS1-3, DS1-4, and Triflimid (HNTf₂) are compared across five sets of conditions (1-5). DS1-1a shows the highest overall yield, reaching 88% under condition 4.

Bedingungen ^[a]	DSI-3	DSI-4	DSI-1a	DSI-2	HNTf ₂
1 Katalysator (5 Mol-%), RT, 2 h	35 %	> 98 %	> 98 %	> 98 %	> 98 %
2 Katalysator (1 Mol-%), RT, 2 h	–	48% ^[c]	> 98 %	> 98 %	> 98 %
3 Katalysator (0.5 Mol-%), RT, 0.5 h	–	–	> 98 %	> 98 %	> 98 %
4 Katalysator (0.5 Mol-%), 0°C, 0.5 h	–	–	88% ^[c]	> 98 %	> 98 %
5 Katalysator (0.5 Mol-%), 0°C, 5 min	–	–	–	68% ^[c]	> 98 %
Relative katalytische Aktivität	1	7	400	1900	–

[a] Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mM-Maßstab bei 0.2 M-Konzentration durchgeführt. [b] Prozentangaben sind Ausbeuten mit dem jeweiligen Katalysator, ermittelt durch ¹H-NMR mit Triphenylmethan als internem Standard, addiert nach Beendigung der Reaktion durch Zugabe konzentrierter NaHCO₃-Lösung. [c] Mittelwert aus drei Reaktionen.

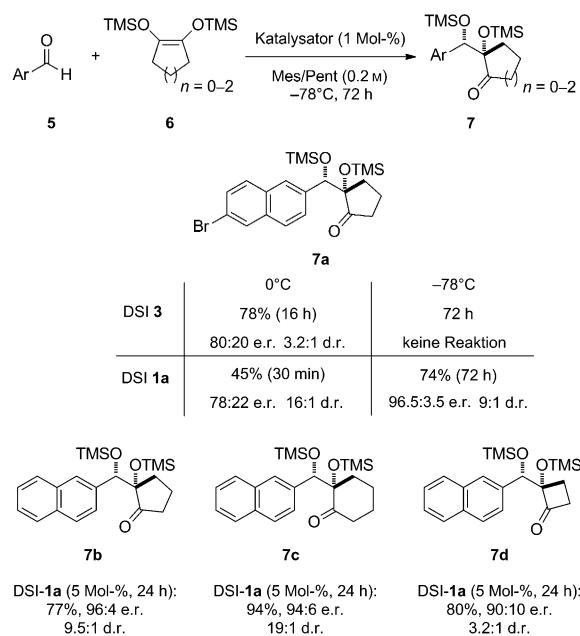
bei 0°C in 5 Minuten Reaktionszeit 68 % Umsatz erreichten (Bedingungen 5).^[29,30] Aus diesen Resultaten konnten wir ungefähre relative Katalysatoraktivitäten bestimmen. Die Ergebnisse führen vor Augen, dass unsere neu entwickelten Disulfonimide **1** und **2** um mehrere Größenordnungen aktiver sind als das 3,3'-arylierte Gegenstück **3** oder die Variante **4** ohne H-Brücken-Aktivierung.^[31] Um die beeindruckende Aktivität unseres neuen Katalysatormotivs besser zu veranschaulichen, entschieden wir uns dazu, die Lewis-Azidität zu quantifizieren. Um dies zu realisieren, waren wir an der Methode der Hilt-Arbeitsgruppe interessiert. Hierbei werden ²H-NMR-Verschiebungen verwendet, um die Stärke organischer Lewis-Säuren zu ermitteln, wobei gezeigt wurde, dass diese gut mit der beobachteten Katalyseaktivität der Lewis-Säuren übereinstimmen.^[32] Jedoch erwies sich diese Methode als ungeeignet für unser Katalysatorsystem. Während wir die erwarteten Verschiebungen der Deuteriumsignale qualitativ ermittelten konnten, wurde eine Quantifizierung der Ergebnisse durch starke Linienverbreiterung und die Instabilität unserer silylierten Katalysatoren in Abwesenheit von Elektrophilen unmöglich.^[33]

Daher richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf andere etablierte Methoden zur Quantifizierung von Lewis-Aziditäten, insbesondere die theoretische Ermittlung der Fluoridionenaffinität (FIA) durch einen isodesmischen theoretischen Ansatz. Dieser wurde erstmals von Christe und Dixon für anorganische Lewis-Säuren beschrieben und erfolgreich zur Charakterisierung von Lewis-Supersäuren verwendet.^[34] Da diese Methode aber nicht ausgiebig zur Untersuchung von siliciumbasierten Lewis-Säuren verwendet wurde, berechneten wir ebenfalls die FIA-Werte für einige übliche organische Silylspesies als Referenz (Tabelle 2).^[35,36]

Die Resultate stimmen gut mit den qualitativen Tendenzen der Aktivitäten der Silicium-Lewis-Säuren überein. Die relativen Abstufungen von Trimethylsilylchlorid, -iodid, -triflat und -triflimid waren wie erwartet (Tabelle 2, Nr. 1, 2, 4 und 6).^[37] Die Platzierung von TMS-*o*-Benzoldisulfonimid und des TMS-Addukts von DSI-**3** stimmen ebenfalls mit den Reaktivitäten aus früheren Studien überein (Nr. 3 und 5).^[10] Auch die theoretische Einordnung unseres neuen Lewis-Säure-Katalysators **TMS-1** als azider als TMS-Triflimid

weicht nur leicht von unseren experimentellen Beobachtungen ab (Nr. 6 und 7). Man sollte jedoch erwähnen, dass die Unterschiede für unsere berechneten FIA-Werte unter Berücksichtigung der Solvatisierung in Dichlormethan lediglich bei 2.9 kcal mol⁻¹ liegen. Eine solch geringe Differenz kann potenziell durch sterische Effekte mit größeren Elektrophilen aufgewogen werden. Andererseits ist der große Reaktivitätsunterschied zu anderen silylierten Lewis-Säuren, wie z. B. TMS-**3** und TMS-Triflat, durch die Unterschiede in der FIA von ca. 10 kcal mol⁻¹ (mit und ohne Solvatisierung) recht klar wiedergegeben.

Nachdem wir die außergewöhnliche Aktivität unserer neuen Katalysatoren studiert hatten, waren wir an ihrer Anwendung in enantioselektiver Katalyse interessiert, insbesondere in Reaktionen die mit anderen chiralen Katalysatoren nur schwer realisierbar sind. Ein Beispiel ist die Mukaiyama-Aldolreaktion mit 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cycloalkenen, welche durch die Abwesenheit einer starken Polarisierung der C-C-Doppelbindung im Vergleich zu analogen Silylenolethern nicht besonders nukleophil sind.^[38] Daher wählten wir die Addition von Nukleophil **6** an Aldehyd **5** als Testreaktion für den Vergleich der Disulfonimid-Katalysatoren **1** und **3** aus (Schema 2).



Schema 2. Erste enantioselektive Mukaiyama-Aldolreaktion mit 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cycloalkenen.

Tabelle 2: Fluoridionenaffinität (FIA) der Disulfonimidkatalysatoren und Referenzsubstanzen aus BP86/SVP-Rechnungen mit und ohne Solvatisierung.^[35]

Nr.	Silicium-Lewis-Säure	ΔH [kcal mol ⁻¹]	FIA		katalytische Aktivität (qualitativ)
			ΔU in CH_2Cl_2 [kcal mol ⁻¹]	$\left[\text{X}-\overset{\text{Si}}{\underset{\text{F}}{\text{---}}} \right]^\ominus$	
1	TMS-Cl	56.2	52.2		gering
2	TMS-I	79.2	72.5		
3	TMS- <i>o</i> -Benzoldisulfonimid	81.7	65.3		mittel
4	TMS-OTf	82.8	68.0		
5	TMS- 3	93.7	69.3		
6	TMS-NTf ₂	96.2	76.2		hoch
7	TMS- 1	109.9	79.1		

Mit 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cyclopenten **6a** verglichen wir beide Katalysatoren bei 0°C, wobei Disulfonimid **3** annehmbare Umsätze (78 % Ausbeute nach 16 h) jedoch nur mäßige Enantio- und Diastereoselektivitäten erzielte. Bemerkenswerterweise konnte mit Katalysator **1a** nach nur 30 min unter identischen Bedingungen eine Ausbeute von 45 % erzielt werden. Während eine vergleichbare Enantioselektivität beobachtet wurde, war die Diastereoselektivität in diesem Falle deutlich besser. Die außerordentliche Aktivität von Disulfonimid **1a** erlaubte uns jedoch, die Tempe-

ratur der Reaktion deutlich zu senken, und somit unter optimierten Bedingungen das gewünschte Produkt **7a** in guten Enantio- und Diastereoselektivitäten zu erhalten, während Katalysator **3** unter diesen Bedingungen inaktiv blieb.^[39,40] Mit Naphthaldehyd als Modellsubstrat setzten wir Nukleophile **6** verschiedener Ringgröße ein und konnten so die Addukte **7b-d** in guter bis ausgezeichneter Ausbeute und Stereoselektivität erhalten.

Zusammenfassend haben wir ein neues Motiv für hoch effiziente Lewis- und potenzielle Brønsted-Säure-Organokatalyse entwickelt, welche wir (Biaryl)hydroxysäuren (HYDRAs) genannt haben. Die Synthese dieser Katalysatoren basiert auf einer einzigen (DoM-)Lithierung/Alkylierung zur Einführung der 3,3'-Substituenten und ermöglicht somit den Aufbau von Katalysatorbibliotheken in einem einzigen Reaktionsschritt. Diese HYDRA-Disulfonimid-Katalysatoren sind außergewöhnlich aktive Lewis-Säure-Vorstufen; sie katalysieren Mukaiyama-Aldolreaktionen mit Aktivitäten, die bisher in der Lewis-Säure-Organokatalyse unbekannt waren. Die beobachteten Aktivitäten konnten durch die Berechnung von FIAs der katalytisch aktiven Spezies und deren Vergleich mit bekannten silylierten Lewis-Säuren eingeordnet werden. Ebenso konnten wir das Potenzial dieser Katalysatoren als neue Leitstrukturen in der asymmetrischen Gegenanion-vermittelten Katalyse (ACDC) aufzeigen,^[41] indem wir den Katalysator **1a** in der enantioselektiven Mukaiyama-Aldolreaktion von wenig reaktiven 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cycloalkenen verwendeten. Wir glauben, dass unsere HYDRA-Katalysatoren ein großes Potenzial haben und erforschen momentan weitere Anwendungen dieser effizienten Katalysatoren.

Eingegangen am 24. Februar 2014
Online veröffentlicht am 5. Mai 2014

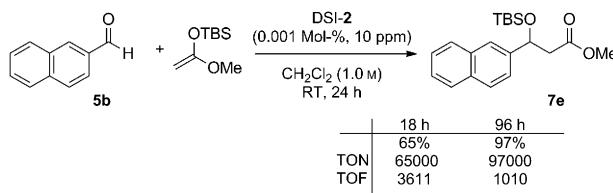
Stichwörter: Disulfonimide · Katalysatorentwicklung · Lewis-Säure · Organokatalyse · Silylum-Ionen

- [1] a) *Asymmetric Synthesis – The Essentials*, 2. Aufl. (Hrsg.: M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2010**.
- [2] Übersichtsartikel zu Brønsted- und/oder Lewis-Säure-Katalyse:
a) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095–1120; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *348*, 999–1010; c) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743; d) M. North, D. L. Usanov, C. Young, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5146–5226; e) S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626–2704.
- [3] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokoto, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.
- [4] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724.
- [5] B. Mathieu, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5497–5550.
- [6] A. Ishii, O. Kotera, T. Saeki, K. Mikami, *Synlett* **1997**, 1145–1146.
- [7] A. Hasegawa, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5909–5911; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5731–5733.
- [8] S. E. Denmark, T. Wynn, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405–13407.

- [9] M. Barbero, S. Cadamuro, S. Dughera, P. Venturello, *Synthesis* **2008**, 3625–3632.
- [10] a) M. Mahlau, P. García-García, B. List, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16283–16287; b) J. Guin, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8989–8993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8859–8863; c) 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; d) 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; e) S. Gandhi, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2633–2636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2573–2576.
- [11] L.-Y. Chen, H. He, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7141–7147.
- [12] Ähnliche frühere Beobachtungen bei analogen Verbindungen:
a) A. Blaschette, E. Wieland, T. Hamann, R. K. Harris, *Z. Naturforsch.* **1992**, *47*, 1693–1700; b) T. Hamann, A. Blaschette, P. G. Jones, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1998**, *624*, 147–151; c) G. Simchen, S. Jonas, *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 506–512.
- [13] Dieser Vorteil wurde mit Triflimid ebenfalls untersucht: a) K. Ishihara, Y. Hiraiwa, H. Yamamoto, *Chem. Commun.* **2002**, 1564–1565; b) Y. Hiraiwa, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1837–1844.
- [14] a) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1958–1977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924–1942; b) S. S. So, J. A. Burkett, A. E. Mattson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 716–719.
- [15] a) M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965; b) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797; c) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215.
- [16] R. He, S. Shirakawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16620–16621.
- [17] Die Synthese dieser Verbindungen basiert auf Lit. [10] und [21].
- [18] Sämtliche Synthesen basieren auf den grundlegenden Untersuchungen in Lit. [3].
- [19] Eine repräsentative und detaillierte Methode zur Synthese BINOL-abgeleiteter chiraler Phosphorsäuren (am Beispiel TRIP): M. Klüssmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett* **2010**, 2189–2192.
- [20] Das unsubstituierte chirale Phosphat ist kommerziell erhältlich und wurde erstmals als chirales Trennungsreagens beschrieben: J. Jacques, C. Fouquey, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4617–4620; das unsubstituierte Disulfonimid wurde neben den Berichten in Lit. [10] ebenfalls unter dem Namen BINBAM beschrieben: M. Treskow, J. Neudörfl, R. Giernoth, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3693–3697.
- [21] H. He, L.-Y. Chen, W.-Y. Wong, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4181–4184.
- [22] a) S. L. MacNeil, O. B. Familoni, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3662–3670; b) M. Gray, B. J. Chapell, J. Felding, N. J. Taylor, V. Snieckus, *Synlett* **1998**, 422–424.
- [23] Wir haben ebenfalls die analoge Phosphorsäure synthetisiert, für Details siehe die Hintergrundinformationen.
- [24] Ähnliche Ansätze zur Substitution an BINOL-Derivaten wurden bereits früher beschrieben: a) Q. Wang, X. Chen, L. Tao, L. Wang, D. Xiao, X.-Q. Yu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 97–101; b) D. Sälinger, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6688–6703.
- [25] Eine Reihe weiterer Disulfonimide mit verschiedenen Aryl-Gruppen konnte ebenfalls zugänglich gemacht werden. Die finale Protonierung führte jedoch zur Zersetzung dieser Moleküle, möglicherweise durch Ringöffnungen oder andere Prozesse. Für Details zur Synthese und Charakterisierung dieser

Disulfonimid-(Salze) und Zersetzungprodukte, siehe die Hintergrundinformationen.

- [26] Weitere Details zu den NMR-Studien finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [27] Ein hervorragender Übersichtsartikel erklärt die speziellen strukturellen Aspekte von Diarylmethanolsubstituenten: M. Braun, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2600–2612; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2550–2562.
- [28] a) M. Hatano, E. Takagi, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4527–4530; b) M. Hatano, S. Suzuki, E. Takagi, K. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3171–3174.
- [29] Der geringe aber offensichtliche Unterschied der Aktivität von Katalysator **1** und **4** ist in guter Übereinstimmung zum Fall der BINOL- und H₈-BINOL-Phosphorsäuren, wobei die 1,1'-Biphenyl-substituierte H₈-BINOL-Phosphorsäure ebenfalls aktiver war, als das 1,1'-Binaphthol-abgeleitete Analogon. Beispiele: a) X.-H. Chen, X.-Y. Xu, H. Liu, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802–14803; b) Q.-X. Guo, H. Liu, C. Guo, S.-W. Luo, Y. Gu, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790–3791.
- [30] Wir haben ebenfalls die Katalyse der Mukaiyama-Aldolreaktion mit 2-Naphthaldehyd (**5b**) mit geringen Katalysatormengen durchgeführt. Unter Verwendung des Biphenyl-abgeleiteten Katalysators **2** konnte die Reaktion mit nur 10 ppm Katalysator durchgeführt werden. Nach 18 Stunden wurde das Aldolprodukt **7e** in 65% Ausbeute erhalten (NMR-spektroskopisch bestimmt). Nach 96 Stunden war die Reaktion abgeschlossen (97% Ausbeute; NMR-spektroskopisch bestimmt).



- [31] Für nähere Erläuterungen zur Berechnung der relativen Katalysatoraktivitäten, siehe die Hintergrundinformationen.
- [32] G. Hilt, A. Nödling, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7071–7075.
- [33] Die Linienverbreiterung entsteht womöglich durch N,O-Tautomerie in der Disulfonimidstruktur des silylierten Katalysators in Kombination mit der möglichen Di- und Trisilylierung durch Transfer der Trimethylsilylgruppe auf die aktivierenden OH-Funktionen.

- [34] a) K. O. Christe, D. A. Dixon, D. McLemore, W. W. Wilson, J. A. Sheehy, J. A. Boatz, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 151–153; b) L. O. Müller, D. Himmel, J. Stauffer, G. Steinfeld, J. Slattery, G. Santiso-Quinones, V. Brecht, I. Krossing, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7772–7776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7659–7663; c) I. Krossing, I. Raabe, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5017–5030.
- [35] Für Details zu den Berechnungen, siehe die Hintergrundinformationen. Es sollte erwähnt werden, dass FIAs eine thermodynamische Eigenschaft zur Charakterisierung von Lewis-Aziditäten dieser Spezies sind. Daher konnte eine quantitative Korrelation der katalytischen Aktivitäten nicht erwartet werden, da Aspekte wie Sterik und Folgeschritte im Katalysezyklus (außer Substrataktivierung) nicht berücksichtigt werden.
- [36] Eine aktuelle Anwendung der Fluoridionen-Affinität zur Charakterisierung von Si-basierten Lewis-Säuren: K. Müther, P. Hrobárik, V. Hrobáriková, M. Kaupp, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16579–16594.
- [37] Für relative Lewis-Aziditäten von TMS-Triflat und TMS-Triflimid, siehe Lit. [5] und B. Mathieu, L. de Fays, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9561–9564.
- [38] a) J. Bufreindt, M. Patz, M. Müller, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3629–3634. Anwendungen von 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cycloalkenen als Nukleophile in nichtenantioselektiven Reaktionen: b) G. Pattenden, S. Teague, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1403–1404; c) E. Nakamura, M. Shimizu, I. Kuwajima, J. Sakata, K. Yokoyama, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 932–945; d) J.-i. Shimada, K. Hashimoto, B. H. Kim, E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1759–1773; e) T. J. Jenkins, D. J. Burnell, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1485–1491; f) F. Gao, D. J. Burnell, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 356–359; g) S. N. Crane, D. J. Burnell, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1352–1355; h) W.-D. Z. Li, X.-X. Zhang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3485–3488.
- [39] Die Absolutkonfiguration des Produktes wurde anhand der Kristallstrukturanalyse des entsprechenden Acetonids ermittelt, siehe die Hintergrundinformationen für Details.
- [40] Wir haben ebenfalls die anderen neu synthetisierten Katalysatoren in dieser Reaktion getestet. Für die entsprechende Testreihe, siehe die Hintergrundinformationen.
- [41] Für ausgewählte Übersichtsartikel über ACDC, siehe: a) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 540–556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518–533; b) R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603–614; c) M. Mahlau, B. List, *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 630–638; d) L. Ratjen, S. Müller, B. List, *Nachr. Chem.* **2010**, *58*, 640–646.