

# Die katalytische asymmetrische Abramov-Reaktion\*\*

Joyram Guin, Qinggang Wang, Manuel van Gemmeren und Benjamin List\*

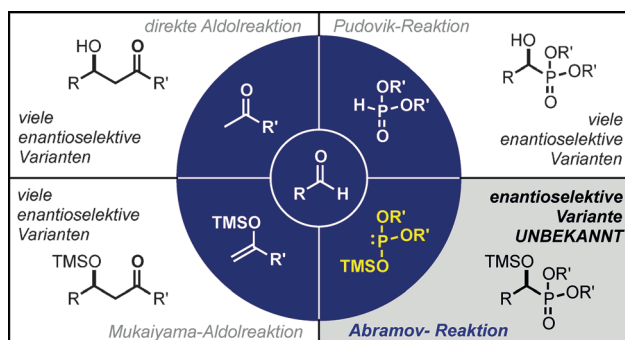
**Abstract:** Die erste katalytische enantioselektive Abramov-Reaktion wird beschrieben. Der Prozess beruht auf der Verwendung chiraler Disulfonimide, welche die mit metallbasierten Katalysatoren verbundenen Schwierigkeiten umgehen. Diverse funktionalisierte  $\alpha$ -Hydroxyphosphonate wurden mit guten Ausbeuten und ausgezeichneten Enantiomerenverhältnissen von bis zu >99:1 synthetisiert. Der Prozess ist skalierbar, und bis zu 1 g Substrat konnte unter milden Bedingungen eingesetzt werden.

Die Hydrophosphonylierung von Aldehyden mit Dialkylphosphiten (Pudovik-Reaktion) ist ein atomökonomischer Zugang zu  $\alpha$ -Hydroxyphosphonaten (Abbildung 1, oben rechts).<sup>[1]</sup> Aufgrund des Potenzials von enantiomerenreinen

tautomer als Nukleophil reagiert. Hier hat es sich als nützlich erwiesen, das Enoläquivalent vorab zu erzeugen, wie es z. B. bei der Mukaiyama-Aldolreaktion von Enolsilanen der Fall ist. Aldolreaktionen und Mukaiyama-Aldolreaktionen sind oft komplementär, und enantioselektive Varianten beider Reaktionen wurden ausgiebig entwickelt (Abbildung 1, links). Interessanterweise zeigen Silylester der Dialkylphosphite, die ursprünglich von Abramov eingeführt wurden,<sup>[7]</sup> eine ausgezeichnete Reaktivität in der Hydrophosphonylierung von Aldehyden.<sup>[8]</sup> Im Gegensatz zu den analogen Mukaiyama-Aldolreaktionen sind enantioselektive Abramov-Reaktionen jedoch völlig unbekannt (Abbildung 1, unten rechts).<sup>[9]</sup> Interessanterweise liefert die Abramov-Reaktion nach Hydrolyse der zunächst resultierenden Silylether dieselben Produkte wie die Pudovik-Reaktion. In Anlehnung an die hier beschriebene Analogie schien es logisch und wünschenswert, eine asymmetrische Abramov-Reaktion zu entwickeln, da dies eine weitere Dimension möglicher Reaktionsbedingungen zur Anwendung von Hydrophosphonylierungen in der Synthese erschließen würde. Darüber hinaus sind die Primärprodukte der Abramov-Reaktion stabile  $\alpha$ -Silyloxyphosphonate, wodurch im Prinzip die direkte Isolierung geschützter  $\alpha$ -Hydroxyphosphonate ermöglicht wird.<sup>[10]</sup>

Wir haben kürzlich chirale Disulfonimide als effektive Katalysatoren für die Aktivierung von Aldehyden in asymmetrischen Mukaiyama-Aldolreaktionen eingeführt.<sup>[11]</sup> Diese Katalysatoren ermöglichen Enantioselektivität auf Basis des Konzepts der asymmetrischen Gegenanionen-vermittelten Katalyse (ACDC).<sup>[12]</sup> Es wurde gezeigt, dass diese Strategie einen allgemeinen Lösungsansatz zum Problem der Hintergrundkatalyse darstellt,<sup>[13]</sup> welche vermutlich die Entwicklung von asymmetrischen Abramov-Reaktionen mit chiralen metallzentrierten Lewis-Säuren verhindert hat.<sup>[14]</sup> Basierend auf diesen Überlegungen wollten wir chirale Disulfonimidkatalyse zur Entwicklung einer enantioselektiven Abramov-Reaktion nutzen und berichten hier von der erfolgreichen Umsetzung dieses Konzepts.

Nachdem wir die Reaktionsbedingungen mit 2-Naphthaldehyd und käuflichem Diethyl(trimethylsilyl)phosphit (**2a**) als Modellsystem optimiert hatten (siehe die Hintergrundinformationen), konnten wir in der Tat das Hydrophosphonylierungsprodukt **3** in ausgezeichneter Ausbeute und Enantioselektivität erhalten (Tabelle 1, Eintrag 1).<sup>[15]</sup> Wir untersuchten auch einige weitere substituierte Silylphosphite in dieser Reaktion. Diese Reagentien waren entweder käuflich oder konnten einfach in einer einstufigen Silylierung der entsprechenden Phosphonate mit TMSCl (Trimethylsilylchlorid) in Gegenwart von Et<sub>3</sub>N oder mit TBSCl (*tert*-Butyldimethylsilylchlorid) und LDA (Lithiumdiisopropylamid) hergestellt werden.<sup>[10,12a,b,16]</sup> Substituenten an den Phosphitnukleophilen hatten einen großen Einfluss auf die Reaktivität und Enantioselektivität. Das sterisch weniger anspruchsvolle



**Abbildung 1.** Analogie zwischen Aldolreaktionen/Mukaiyama-Aldolreaktionen und den entsprechenden Pudovik-/Abramov-Reaktionen.

$\alpha$ -Hydroxyphosphonaten in Hinblick auf deren biologische Aktivität und präparativen Nutzen<sup>[2]</sup> wurde ein beträchtlicher Aufwand betrieben, um enantioselektive Varianten dieser Reaktion zu entwickeln.<sup>[3]</sup> Hieraus resultierte eine Reihe von hocheffizienten Katalysatorsystemen auf Basis von chiralen organischen Basen<sup>[4]</sup> oder metallzentrierten Lewis-Säuren.<sup>[5]</sup> Dialkylphosphite stehen im Gleichgewicht mit der dominanten, aber unreaktiven Dialkylphosphonatform, woraus in manchen Fällen eine träge Reaktion und die Notwendigkeit eines Basenzusatzes zur Beschleunigung der Reaktion resultieren.<sup>[6]</sup> Diese Situation ist analog zur Aldolreaktion, bei der ein Enol und nicht das üblicherweise dominante Carbonyl-

[\*] Dr. J. Guin, Dr. Q. Wang, M. van Gemmeren, 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

[\*\*] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft, dem Europäischen Forschungsrat („High Performance Lewis Acid Organocatalysis, HIPOCAT“ an B.L.) und der Alexander von Humboldt-Stiftung (Stipendium an J.G.) für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201409411> zu finden.

**Tabelle 1:** Phosphitspektrum der Disulfonimid-katalysierten enantioselektiven Abramov-Reaktion.

(S)-**1a** (5 Mol-%)  
Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
-78 °C, Et<sub>2</sub>O;  
dann TFA, RT

**4-8**

Eintrag <sup>[a]</sup>	Phosphit	Produkt	Ausb. [%]	e.r. <sup>[b]</sup>
1			98	98:2
2			97	96.5:3.5
3			96	98.5:1.5
4		keine Reaktion	–	–
5 <sup>[c]</sup>			66	80.5:19.5
6			70	75:25
7 <sup>[d]</sup>		 d.r. <sup>[e]</sup> = 1.25:1	96 <sup>[f]</sup>	96.5:3.5 96.5:3.5
8 <sup>[d]</sup>		 d.r. <sup>[e]</sup> = 1.5:1	95 <sup>[f]</sup>	96:4 (Hauptdiast.) 97:3 (Nebendiast.)
9		keine Reaktion	–	–

[a] Wenn nicht anders angegeben wurden alle Reaktionen für 4 d im Maßstab 0.1 mm mit 3–5 Äquiv. Phosphit und 5 Mol-% Katalysator (S)-**1a** durchgeführt. [b] Mittels HPLC an einer chiralen stationären Phase bestimmt. [c] Bei –20 °C. [d] Die Reaktionen wurden für 4 d im Maßstab 0.125–0.2 mm mit 3.0 Äquiv. Phosphit und 5 Mol-% Katalysator (S)-**1a** durchgeführt. [e] Das Diastereomerenverhältnis (d.r.) wurde mittels <sup>1</sup>H- und <sup>31</sup>P-NMR-Analyse bestimmt. [f] Kombinierte Ausbeute beider Diastereomere.

Dimethyl-substituierte Silylphosphit lieferte das entsprechende Produkt **4** mit hoher Enantioselectivität (Eintrag 2). Effiziente Produktbildung konnte auch mit dem sterisch anspruchsvollen Diisopropyl(trimethylsilyl)phosphit (**2c**) beobachtet werden (Eintrag 3), und das entsprechende Phosphonat **5** wurde mit einem ausgezeichneten Enantiomerenverhältnis von 98.5:1.5 erhalten. Das noch sperrigere *tert*-Butyl-substituierte Silylphosphit **2d** jedoch lieferte keinerlei Produkt (Eintrag 4). Phenyl-substituiertes Phosphit **2e** stellte sich als wenig reaktiv heraus und lieferte das gewünschte Produkt bei –20 °C mit mäßiger Enantioselectivität (Eintrag 5). Unter Verwendung des TBS-substituierten Phosphits **2f** wurde eine signifikante Verschlechterung der Reaktions-

effizienz beobachtet (Eintrag 6). Silylphosphite mit zwei nicht identischen Alkoxy substituenten wurden ebenfalls untersucht.

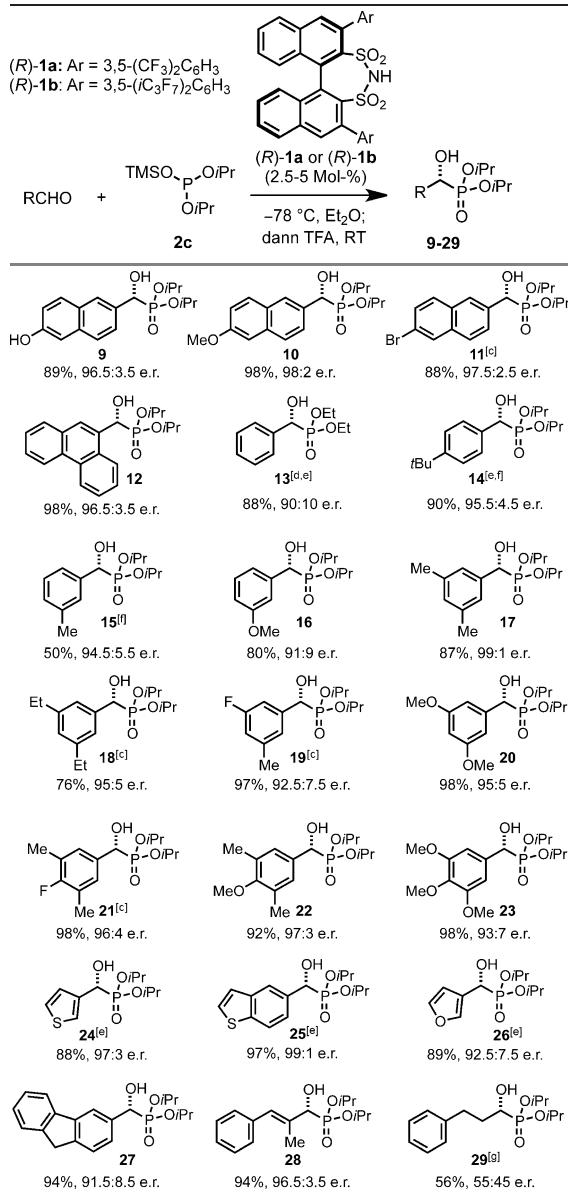
Die entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxyphosphonate mit *P*-Stereozentren wurden in guten Ausbeuten und Enantioselectivitäten erhalten.<sup>[17]</sup> Es wurde jedoch nur eine schlechte Diastereoselectivität erzielt, selbst als sterisch sehr verschiedene Substituenten verwendet wurden (Einträge 7 und 8). Wichtigerweise zeigten Kontrollexperimente, dass die Reaktion in der Tat die Verwendung von silylierten Nukleophilen voraussetzt, und es trat keinerlei Reaktion auf, als das entsprechende Dialkylphosphit unter identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt wurde (Eintrag 9).

Nachdem wir die Variation des Silylphosphits untersucht hatten, wandten wir uns der Verwendung verschiedener Aldehyde mit Phosphit **2c** zu (Tabelle 2). Substituierte 2-Naphthaldehyd mit verschiedenen funktionellen Gruppen durchliefen die Reaktion effizient und lieferten die entsprechenden Phosphonate **9–11** in guten Ausbeuten (88–98 %) und ausgezeichneten Enantioselectivitäten (e.r. = 96:4–98:2). Das Phosphonat **12** wurde mit ähnlicher Effizienz und Selektivität ausgehend vom entsprechenden Phenanthren-carbaldehyd erhalten. Benzaldehyd sowie *para*- und *meta*-substituierte Benzaldehydderivate lieferten die entsprechenden Produkte **13–16** in guten Ausbeuten (50–90 %) und guten bis sehr guten Enantioselectivitäten (e.r. = 90:10–95:5). 3,5-Di-substituierte Benzaldehyde mit elektronisch neutralen, elektronenziehenden sowie -donierenden Substituenten ergaben die entsprechenden Produkte **17–20** in guten Ausbeuten (76–98 %) und mit guten bis exzellenten Enantioselectivitäten (e.r. = 92:8–99:1). Ähnlich konnten auch trisubstituierte Benzaldehyde in unserer Reaktion eingesetzt werden und lieferten die entsprechenden Phosphonate **21–23** in ausgezeichneten Ausbeuten (92–98 %) und hohen Enantioselectivitäten (e.r. 93:7–97:3). Heteroaromatische Aldehyde wie Thiophen-3-carbaldehyd, Benzo[*b*]thiophen-5-carbaldehyd und Furan-3-carbaldehyd wurden effizient zu den entsprechenden Phosphonaten **24–26** umgesetzt. Die Phosphonylierung von 9*H*-Fluoren-2-carbaldehyd zu Produkt **27** konnte mit guter Ausbeute und Stereoselectivität erreicht werden. Ein konjugierter aromatischer Aldehyd wurde ebenso mit ausgezeichneter Ausbeute und einem Enantiomerenverhältnis von 96.5:3.5 zum entsprechenden Phosphonat **28** umgesetzt. Aliphatische Aldehyde stellten sich als schwierige Substrate für unsere Reaktion heraus. Unter leicht modifizierten Bedingungen konnte Hydrozimtaldehyd mit mäßiger Ausbeute und einem enttäuschend geringen Enantiomerenverhältnis von 55:45 zum Phosphonat **29** umgesetzt werden.<sup>[18]</sup>

(*R*)-Absolutkonfigurationen konnten für Verbindung **11** mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse und für Verbindungen **13** und **16** durch Vergleich der optischen Aktivität mit Literaturdaten bestimmt werden (siehe die Hintergrundinformationen).<sup>[5c]</sup> Die Absolutkonfigurationen aller anderen Verbindungen wurden über deren Analogie zugewiesen.

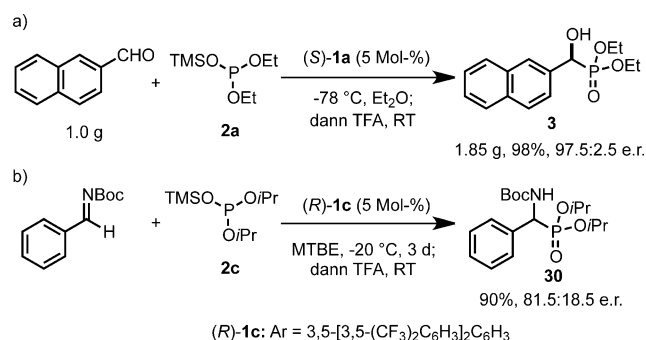
Um den praktischen Nutzen unserer Methode zu illustrieren, wurde ein Experiment im Grammaßstab durchgeführt. Phosphit **2a** wurde mit 1 g 2-Naphthaldehyd umgesetzt und ergab in 98 % Ausbeute 1.85 g des entsprechenden Phosphonats **3** mit einem Enantiomerenverhältnis von

**Tabelle 2:** Aldehydspektrum der Disulfonimid-katalysierten enantioselektiven Abramov-Reaktion.<sup>[a,b]</sup>



[a] Wenn nicht anders angegeben wurden alle Reaktionen für 4 d im Maßstab 0.2 mm mit 5.0 Äquiv. **2c** und 5 Mol-% Katalysator (*R*)-**1a** durchgeführt. [b] Enantiomerenverhältnisse (e.r.) wurden mittels HPLC an einer chiralen stationären Phase bestimmt. [c] Bei –50 °C. [d] Phosphit **2a** wurde verwendet. [e] Die Reaktionen wurden für 4 d im Maßstab 0.125–0.15 mm mit 5.0 Äquiv. Phosphit und 2.5 Mol-% Katalysator (*R*)-**1b** durchgeführt. [f] 5 d Reaktionszeit. [g] Die Reaktion wurden für 10 d bei –10 °C und mit 10 Mol-% Katalysator (*R*)-**1a** durchgeführt.

2.5:97.5 (Schema 1 a). Zudem rechneten wir damit, dass sich unser Protokoll für die enantioselektive Abramov-Reaktion auch auf N-Boc-substituierte Imine anwenden lässt, welche aufgrund ihrer Hydrolyseempfindlichkeit nicht mit den Reaktionsbedingungen der meisten enantioselektiven Pudovik-Reaktionen kompatibel sind.<sup>[19]</sup> Tatsächlich konnten wir in einem Vorversuch die Hydrophosphonylierung eines Benzaldehyd-abgeleiteten N-Boc-Imins in hoher Ausbeute und mit vielversprechender Enantioselektivität erreichen. Das



**Schema 1.** a) Anwendung der enantioselektiven Disulfonimid-katalysierten Abramov-Reaktion im Grammmaßstab und b) erste Befunde zur analogen Hydrophosphonylierung von N-Boc-Iminen. TFA = Trifluoressigsäure, MTBE = Methyl-*tert*-butylether.

Produkt **30** wurde mit einem Enantiomerenverhältnis von 81.5:18.5 erhalten (Schema 1 b). Dieses erste Resultat unterstreicht den Nutzen enantioselektiver Protokolle für komplementäre Reaktionen wie etwa der Pudovik- und Abramov-Reaktion.

Zusammenfassend haben wir die erste katalytische enantioselektive Abramov-Reaktion entwickelt. Unser Ansatz ist komplementär zu vorherigen Methoden zur Synthese enantiomerenangereicherter  $\alpha$ -Hydroxyphosphonate, inklusive der Pudovik-Reaktion. Die erfolgreiche Entwicklung der Methode beruht auf unseren kürzlich eingeführten chiralen Disulfonimid-silyl-Lewis-Säure-Präkatalysatoren, die es ermöglichen, viele der mit metallbasierten Katalysatoren auftretenden Schwierigkeiten zu umgehen. Verschieden substituierte Silylphosphite und aromatische Aldehyde wurden verwendet, um die funktionalisierten Phosphonate sauber, effizient und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten zu erhalten. Unser Ansatz bietet eine skalierbares, mildes und basenfreies Protokoll zur asymmetrischen Hydrophosphonylierung von Aldehyden, das in Fällen eingesetzt werden könnte, in denen sich Substrate mit den für die zuvor bekannten Methoden benötigten Bedingungen als inkompatibel erweisen. Zudem konnten wir zeigen, dass unser Ansatz auf die asymmetrische Silylphosphonylierung von N-Boc-Iminen erweitert werden kann. Die Entwicklung verbesserter Katalysatoren, vor allem für die schwierigen aliphatischen Aldehyde und Ketone, und die Anwendung der Methode auf die Synthese bioaktiver Verbindungen sind Gegenstand derzeitiger Untersuchungen.

Eingegangen am 23. September 2014  
Online veröffentlicht am 13. November 2014

**Stichwörter:** Abramov-Reaktion · Disulfonimide · Hydrophosphonylierungen · Organokatalyse ·  $\alpha$ -Hydroxyphosphonate

- [1] a) A. N. Pudovik, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1950**, 73, 499–502; b) A. N. Pudovik, Y. O. Z. Kitaev, *Zh. Obshch. Khim.* **1952**, 22, 467–473; c) A. N. Pudovik, I. V. Kononova, *Synthesis* **1979**, 81–96; d) D. Enders, A. Saint-Dizier, M.-I. Lannou, A. Lenzen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 29–49.



- [2] a) A. Kraszewski, J. Stawinski, *Pure. Appl. Chem.* **2007**, *79*, 2217–2227; b) J. Stawinski, A. Kraszewski, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 952–960; c) B. Stowasser, K.-H. Budt, L. Jian-Qi, A. Peyman, D. Ruppert, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625–6628; d) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5587–5590; e) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5591–5594.
- [3] Aktuelle Aufsätze zu katalytischen enantioselektiven Hydrophosphonylierungen: a) D. Zhao, R. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2095–2108; b) P. Merino, E. Marqués-López, R. P. Herrera, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1195–1208. Für aktuelle organokatalytische Beispiele, siehe: c) J. V. Alegre-Requena, E. Marqués-López, P. J. S. Miguel, R. P. Herrera, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1258–1264. Für einen allgemeineren Artikel über katalytische Methoden zur Gewinnung von Organophosphorverbindungen, siehe: d) O. I. Kolodiazhnyi, V. P. Kukhar, A. O. Kolodiazhna, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 865–922.
- [4] a) F. Wang, X. Liu, X. Cui, Y. Xiong, X. Zhou, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 589–592; b) D. Uruguchi, T. Ito, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3836–3837; c) A. A. Smaardijk, S. Noorda, F. van Bolhuis, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 493–496; d) H. Wynberg, A. A. Smaardijk, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5899–5900; für einen alternativen Zugang zu dieser Produktklasse, siehe: e) S. Samanta, S. Perera, C.-G. Zhao, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1101–1106.
- [5] Für ausgewählte Beispiele metallkatalysierter enantioselektiver Pudovik-Reaktionen, siehe: a) P. Muthupandi, G. Sekar, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5347–5352; b) K. Suyama, Y. Sakai, K. Matsumoto, B. Saito, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 797–799; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 809–811; c) X. Zhou, X. Liu, X. Yang, D. Shang, J. Xin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 392–394; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 398–400; d) F. Yang, D. Zhao, J. Lan, P. Xi, L. Yang, S. Xiang, J. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5646–5649; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5728–5731; e) S. Gou, X. Zhou, J. Wang, X. Liu, X. Feng, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2864–2870; f) J. P. Abell, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10521–10523; g) B. Saito, H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1978–1986; h) B. Saito, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4600–4602; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4676–4678; i) T. D. Nixon, S. Dalgarno, C. V. Ward, M. Jiang, M. A. Halcrow, C. Kilner, M. Thornton-Pett, T. P. Kee, *C. R. Chim.* **2004**, *7*, 809–821; j) T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1527–1534; k) H. Sasai, M. Bougauchi, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2717–2720; l) T. Arai, M. Bougauchi, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2926–2927; m) N. P. Rath, C. D. Spilling, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 227–230; n) T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1779–1782.
- [6] a) W. J. Pietro, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3594–3595; b) G. O. Doak, L. D. Freedman, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 31–44.
- [7] a) V. S. Abramov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1950**, *73*, 487–489; b) V. S. Abramov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1954**, *95*, 991–992; c) L. Woźniak, J. Chojnowski, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2465–2524.
- [8] Für unkatalysierte diastereoselektive Hydrophosphonylierungen von chiralen Aldehyden mit Silylphosphiten, siehe: a) A. Bongini, R. Camerini, M. Panunzio, E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3485–3504; b) E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, M. Panunzio, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2127–2130; c) V. Sum, C. A. Baird, T. P. Kee, M. Thornton-Pett, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 3183–3200; d) N. Greene, T. P. Kee, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1651–1657. Für eine stöchiometrische  $\text{TiCl}_4$ -vermittelte diastereoselektive Hydrophosphonylierung von chiralen Aldehyden mit Silylphosphiten, siehe: e) T. Yokomatsu, Y. Yoshida, S. Shibuya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7930–7933. Für eine durch N-heterocyclische Carbene katalysierte Hydrophosphonylierung von Aldehyden mit Silylphosphiten, siehe: f) Z.-H. Cai, G.-F. Du, L. He, C.-Z. Gu, B. Dai, *Synthesis* **2011**, 2073–2078.
- [9] Für eine verwandte asymmetrische Hydrophosphonylierung von Aldehyden mit Trialkylphosphiten, die durch eine chirale Lewis-Base als Katalysator und stöchiometrische Mengen  $\text{SiCl}_4$  vermittelt wird und das Produkt mit bis zu 76:24 e.r. liefert, siehe: K. Nakanishi, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6415–6419.
- [10] D. A. Evans, K. M. Hurst, J. M. Takacs, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3467–3477.
- [11] a) P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4427–4430; b) L. Ratjen, P. García-García, F. Lay, M. E. Beck, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 754–758; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 780–784.
- [12] Arbeiten zur ACDC: a) R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603–614; b) K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534–561; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 558–588; c) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518–533; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 540–556.
- [13] Aktueller Aufsatz zur Katalyse mit chiralen, enantiomerenreinen Disulfonimiden: a) M. van Gemmeren, F. Lay, B. List, *Alldrichimica Acta* **2014**, *47*, 3–13. Für eine kinetische Studie zum Mechanismus Disulfonimid-katalysierter Reaktionen, siehe: b) Z. Zhang, B. List, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 957–960.
- [14] Für frühe Untersuchungen, welche das Problem der Hintergrundkatalyse durch Silyliumionen mit Silicium-haltigen Nukleophilen aufzeigen, siehe: a) E. M. Carreira, R. A. Singer, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4323–4326; b) S. E. Denmark, C.-T. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4327–4330; c) T. K. Hollis, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570–4581; d) C.-T. Chen, S.-D. Chao, K.-C. Yen, C.-H. Chen, I.-C. Chou, S.-W. Hon, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11341–11342.
- [15] Es sollte angemerkt werden, dass die Reaktionsbedingungen zur Maximierung des Enantiomerenverhältnisses optimiert wurden. Kürzere Reaktionszeiten sind mit leichtem Verlust an Enantioselektivität möglich, wenn die Reaktion bei höheren Temperaturen oder mit höheren Katalysatorbeladungen durchgeführt wird. Ebenso konnte die Reaktion bei leichtem Verlust an Enantioselektivität mit nur 2.0 Äquivalenten (Trimethyl)silylphosphit durchgeführt werden. Für Details siehe die Hintergrundinformationen.
- [16] K. Afarinkia, C. W. Rees, J. I. G. Cadogan, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7175–7196.
- [17] O. I. Kolodiazhnyi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1–46.
- [18] In einer unserer vorangegangenen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass die schlechten Ergebnisse, die mit aliphatischen Aldehyden erzielt wurden, auf die Bildung von Enolsilanen unter den Reaktionsbedingungen und die deutlich geringere Reaktivität dieser Substrate, welche die Verwendung suboptimaler Reaktionsbedingungen erzwingt, zurückgeführt werden können. M. Mahlau, P. García-García, B. List, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16283–16287.
- [19] Für seltene Beispiele von enantioselektiven Pudovik-Reaktionen mit N-Boc-Iminen, siehe: a) D. Pettersen, M. Marcolini, L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, V. Sgarzani, A. Ricci, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6269–6272; b) J. George, B. Sridhar, B. V. S. Reddy, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1595–1602. Für ein Beispiel, das die In-situ-Bildung der N-Boc-Imine nutzt, siehe: c) F. Fini, G. Micheletti, L. Bernardi, D. Pettersen, M. Fochi, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2008**, 4345–4347. Für nicht-enantioselektive Reaktionen mit Silyldialkylphosphiten, siehe d) M. Hatano, S. Suzuki, E. Takagi, K. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3171–3174; e) C. Zhuhua, F. Yecheng, D. Guangfen, H. Lin, *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1658–1662.