

Dekonstruktion kovalenter Organokatalyse

Mareike C. Holland und Ryan Gilmour*

Konformationsanalyse · Organokatalyse · Physikalisch-organische Chemie · Reaktionsmechanismen · Reaktive Zwischenstufen

Professor François Diederich gewidmet

Die moderne Organokatalyse hat sich zu einem essenziellen Bestandteil der gegenwärtigen organischen Synthese entwickelt. Einer der markantesten Aspekte organokatalytischer Prozesse ist die biomimetische Weise, in welcher der Katalysator das Substrat bindet, wobei oftmals kovalent gebundene Intermediate in einer Art gebildet werden, die an enzymatische Katalyse erinnert. In der Tat geht der Prozess der Intermolekularisierung oft mit Konformationsänderungen des Katalysatorgerüsts einher, was die Analogie zu biologischen Systemen weiter verstärkt. Die Isolierung und Untersuchung dieser Katalyse-Intermediate vereinfachen die rasche Erstellung von Konformations- und Reaktivitätsprofilen, welche die Entwicklung organokatalytischer Reaktionen erleichtern und/oder Reaktionsresultate erklären können. Die Dekonstruktion von kovalent gebundenen Organokatalyse-Intermediaten als Designstrategie gewinnt an Bedeutung, motiviert durch die Fortschritte aus der Untersuchung von Reaktionsintermediaten in der mechanistischen metallorganischen und Enzymkatalyse.

1. Einleitung

Die Natur hat ein enormes Repertoire an Synthesemaschinen entwickelt, um die für das Leben auf der Erde essenziellen Bausteine zusammenzufügen. Perfektioniert über Milliarden von Jahren, laufen diese Prozesse in lebenden Organismen mit unvergleichbar guter Effizienz und Selektivität ab. Folgerichtig bieten Enzyme eine reichhaltige Quelle der Inspiration für die rationale Entwicklung synthetischer, niedermolekularer Katalysatoren. Die Fähigkeit von Enzymen, ihre Funktion durch subtile Veränderungen der strukturellen Flexibilität und Rigidität zu manipulieren, gewährleistet eine einmalige Präzision in der Synthese – ein Verhalten, das Synthesechemiker nachzuahmen versuchen.^[1,2] Enzymatische Merkmale und Struktur motive sind in einer Reihe von funktionellen, kleinen Molekülen zu finden,^[3] aber am offensichtlichsten sind sie wohl in Organokatalysatoren.^[4] Oft operieren diese Katalysatoren zudem über analoge Substrataktivierungsmechanismen,^[5] von der Bildung von Was-

serstoffbrücken bis hin zur der diskreter, kovalent gebundener Intermediate.^[6] Tatsächlich ist es wegen der Struktur-, Konformations- und Reaktivitätsähnlichkeiten zwischen synthetischen, niedermolekularen Verbindungen und ihren natürlichen, makromolekularen Gegenstücken möglich, aus den Studien von biologischen Katalysen praktischen Nutzen für die Entwicklung organokatalytischer Reaktionen zu ziehen.^[7] Beispiele hierfür sind die Art, wie Prolin Carbonylver-

bindungen unter Bildung eines Enamins bindet^[8] (was das Reaktionsverhalten von Typ-I-Aldolasen widerspiegelt^[9]), und die hohe Effizienz, mit der kurze Peptide Reaktanten in katalytischen Transformationen präorganisieren.^[10] Die Aufklärung der entscheidenden Wechselwirkungen, die an den katalytischen Prozessen beteiligt sind, ist ein wesentlicher Bestandteil der Reaktionsentwicklung^[11] und hilft zudem bei der Suche nach neuen Prozessen. Unter den Katalyseforschern können vor allem Organokatalytiker von Fortschritten in der strukturellen Biologie^[12] und der supramolekularen Chemie^[7,13] profitieren, um Orientierungshilfen für die Forschung und neue Katalysatorarchitekturen zu erhalten.

Ein gemeinsames Merkmal vieler biologischer und organokatalytischer Reaktionen ist die Bildung eines (kovalent verknüpften) intermediären [Katalysator-Substrat]-Komplexes (Abbildung 1; [S-Kat*]). Von Fortschritten in spektroskopischen und kristallografischen Techniken unterstützt, bleibt die strukturelle Biologie dank des routinemäßigen Studiums solcher Spezies ein sehr erfolgreiches Gebiet.^[14] Ähnlich wie Biologen diese Techniken nutzen, um das Wechselspiel von Struktur und Funktion in Biomakromolekülen zu untersuchen, haben Organokatalytiker einen synergistischen Ansatz übernommen (Abbildung 1). In diesem Kurzaufsatz werden die Vorzüge der Reaktionsdekonstruktion anhand ausgewählter Beispiele aus der jüngsten Litera-

[*] Dr. M. C. Holland, Prof. Dr. R. Gilmour
Institut für Organische Chemie
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: ryan.gilmour@uni-muenster.de

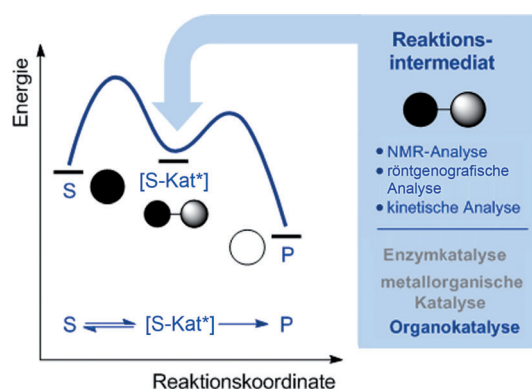


Abbildung 1. Dekonstruktion kovalenter Organokatalyse: Parallelen zu Enzymen und Lektionen aus der strukturellen Biologie. (Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in organokatalytischen Prozessen muss nicht die Bildung des Substrat-Katalysator-Intermediats sein.)

tur aus dem Bereich der Organokatalyse hervorgehoben. Die Analyse katalytischer Zyklen zur Identifikation und Untersuchung reaktiver Intermediate kann eine Reihe von Leitfäden für das Reaktionsdesign liefern und hat sich als hocheffektiv für die mechanistische metallorganische und biologische Katalyse erwiesen. Zudem macht die bioinspirierte Natur vieler Organokatalyse-Intermediate diese zu exzellenten Plattformen für die Untersuchung nichtkovalenter Wechselwirkungen.

1.1. Historischer Überblick über die Organokatalyse

Bis vor kurzem wurde die moderne enantioselektive Katalyse von biologischen und metallorganischen Prozessen dominiert,^[15] aber der rasche Aufstieg der Organokatalyse hat dieses Duo zu einem Trio werden lassen.^[16] Innerhalb kürzester Zeit hat die moderne Organokatalyse Anwendung in allen Bereichen der Synthese, von der Herstellung biologisch wichtiger Verbindungen bis hin zu den Materialwissenschaften, gefunden. Beispiele, die heute als organokatalytische Transformationen beschrieben werden, waren aber bereits in der historischen Literatur vorhanden. Während das wahrscheinlich erste Beispiel die Cyanid-katalysierte Benzoin-kondensation nach Wöhler und Liebig ist,^[17] taucht die Definition „organische Katalysatoren“ erstmals in den Arbeiten von Langenbeck auf.^[18] In den folgenden Jahrzehnten wurden

einzelne, von kleinen organischen Molekülen vermittelte Reaktionen entdeckt. Cinchona-Alkaloide stechen in der Entwicklung dieses Forschungsgebietes besonders hervor, was wegen ihrer Verfügbarkeit in optisch aktiver Form wenig überraschend ist.^[19] Bahnbrechende Beispiele umfassen Bredigs und Fiskes Cinchona-Alkaloid katalysierte Cyanhydrin-Synthese (1912)^[20] sowie Prelogs und Wilhelms mechanistische Studien zu dieser Transformation.^[21] Nach einer Unterbrechung von 50 Jahren publizierte Pracejus die von *O*-Acetylchinin vermittelte Addition von Methanol an Phenylmethylketene (1960),^[22] und darauf folgte Wynbergs erste hochenantioselektive Anwendung von chiralen organischen Basen in der Addition von Thiophenolen an cyclische Enone.^[23] Ähnlich präsent in der Entwicklung der Organokatalyse sind Aminosäuren, besonders Prolin. Genauso wie die Einführung der Chemie von Enaminen durch Stork et al. die klassische Carbonylchemie weiterentwickelt hat,^[8] war auch die Entwicklung einer katalytischen, enantioselektiven Variante ein signifikanter Meilenstein: die heute berühmte Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion^[24] zur Herstellung des Wieland-Miescher-Ketons.^[25] Diese leistungsstarke Methode zur stereoselektiven Bildung von C-C-Bindungen spielt eine wichtige Rolle in einer Reihe von wegweisenden Strategien zur Naturstoffsynthese. Wichtige Beispiele sind die Steroidsynthese durch Woodward et al.^[26] und die Aldolreaktion auf dem Weg zur Dithiadecalinvorstufe von Erythromycin.^[27] Ein weiteres meisterhaftes Beispiel ist die Verwendung von (*S*)-Phenylalanin zur enantioselektiven Cyclodehydrierung eines Trions in der Synthese von Estron durch Danishefsky und Cain.^[28] Das Potenzial von Iminiumion-Intermediaten für die enantioselektive Synthese zeigt sich in den wegweisenden Arbeiten von Baum und Viehe^[29] sowie Jung et al.^[30] Genauso kann die α -Funktionalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden unter Verwendung eines chiralen Amins durch Yamada et al.^[31] als Vorreiter der Dienaminaktivierung gesehen werden,^[32] und die Perfluoralkylierung von Kitazume und Ishikawa^[33] scheint ein entfernter Verwandter der modernen Photoredoxchemie zu sein.^[34] Ein vollständigeres Resümee der Geschichte und Entstehung der Organokatalyse kann an anderer Stelle gefunden werden.^[35] Diese frühen Beispiele lieferten Inspiration für viele der heute weitverbreiteten Reaktionsprinzipien, aber es waren zwei unabhängige Veröffentlichungen aus dem Jahr 2000, die das Potenzial der Organokatalyse erkannten und sie als unentbehrliche Methode für die moderne organische Synthesechemie etablierten: List, Barbas und Lerner zeigten, dass



Ryan Gilmour (geb. 1980) wurde an den Universitäten St Andrews und Cambridge ausgebildet (Promotion bei A. B. Holmes FRS). Nach Postdoc-Aufenthalten am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung (A. Fürstner) und der ETH Zürich (P. H. Seeburger) erhielt er eine Alfred-Werner-Assistenzprofessur (2007). Von 2008 bis 2013 war er Assistenzprofessor für organische Chemie an der ETH Zürich. Seit 2013 hat er die CiM-Professur für organische Chemie und chemische Biologie an der WWU Münster inne.



Mareike C. Holland (geb. 1987) wurde an der ETH Zürich ausgebildet (M.Sc. 2010; Promotion 2014 bei R. Gilmour). Während dieser Zeit war sie Gaststudentin an der Universität Göteborg. Nach einem kurzen Postdoc-Aufenthalt an der WWU Münster erhielt sie ein DAAD-Stipendium (2014) und arbeitet momentan bei Prof. Dr. K. N. Houk an der University of California, Los Angeles.

die asymmetrische Aldolreaktion von Aceton mit simplen Aldehyden von L-Prolin katalysiert werden kann, was die Reaktivität von Typ-I-Aldolasen widerspiegelt (**1**; Abbildung 2).^[36] Die mechanistischen Feinheiten dieser und verwandter Transformationen, die über ein intermediäres Enamin verlaufen, sind immer noch hochaktuell und werden im folgenden Abschnitt diskutiert. Ahrendt et al. publizierten die erste hoehenantioselektive, organokatalytische Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung eines von L-Phenylalanin abgeleiteten Imidazolidinons, womit der Aktivierungsmodus über ein Iminiumion eingeführt wurde (**3**; Abbildung 2).^[37]

2. Untersuchung primärer und sekundärer Katalyse-Intermediate: Bedeutung, Belege und Konsequenzen

Seit diesen wegweisenden Studien ist das Feld der organischen Synthese durch eine Fülle von niedermolekularen

Organokatalysatoren bereichert worden (Abbildung 2, **1–11**). Wichtige Beispiele sind Phasen-Transfer-Katalysatoren wie von Cinchona-Alkaloiden abgeleitete, quartäre Ammoniumsalze (**9**).^[38] Chirale Analoga von Dimethylaminopyridin (DMAP, **5**)^[39] und N-heterocyclischen Carbenen (NHCs; **6**)^[40] haben die Vielfalt der nukleophilen Katalyse vergrößert, während die Einführung von chiralen Thioharnstoffen (**7**)^[41] und Brønsted-Säuren (**8**) wertvolle Gerüste für die Katalyse unter Beteiligung nichtkovalenter Wechselwirkungen zur Verfügung gestellt hat.^[42] Der von Shi und Shu entwickelte Katalysator für Epoxidierungen (**10**),^[43] der zu einer strukturell diversen Klasse von Keton-Organokatalysatoren gehört,^[44] ist ein Beispiel für die Bedeutung von Kohlenhydraten für die enantioselektive Katalyse.

Organokatalysatoren sind im Allgemeinen robuste Materialien. Diese Tatsache vereinfacht nicht nur die Erstellung von Struktur-Reaktions-Profilen vor der Verwendung in der Katalyse, sondern auch die spektroskopische Analyse.^[45] Dementsprechend sind die physikalischen Eigenschaften, von

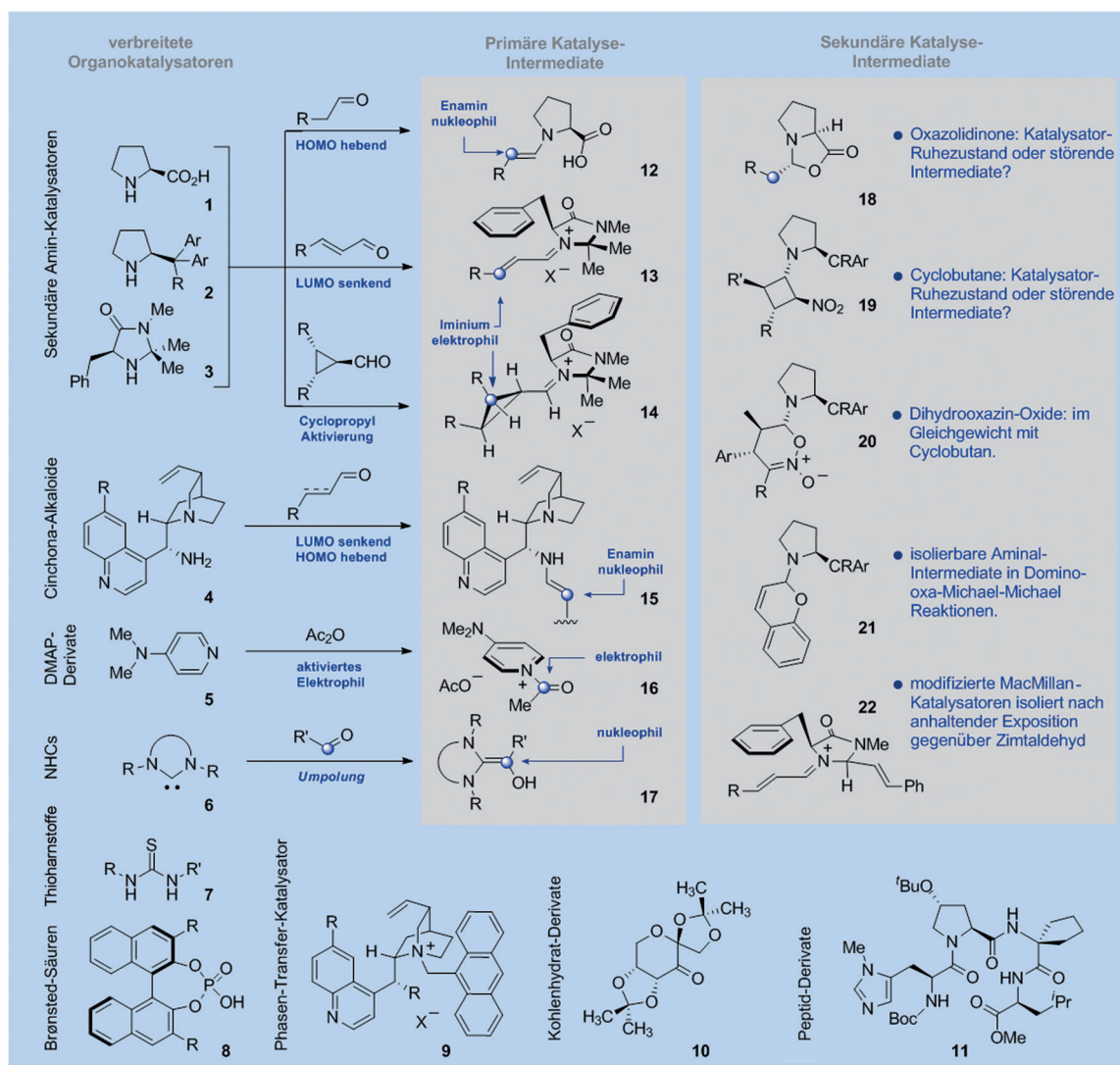


Abbildung 2. Eine Zusammenfassung der Hauptklassen von Organokatalysatoren (**1–11**) sowie der assoziierten primären (**12–17**) und sekundären (**18–22**) katalytischen Spezies und ein Überblick über Aktivierungsmodi.

der Nukleophilie und Basizität^[46] bis hin zu Aciditätsskalen,^[47,48] der meistgenutzten Organokatalysatoren dokumentiert. In anspruchsvolleren Fällen [wie der Carbenkatalyse (NHCs), bei welcher der aktive Katalysator gewöhnlich in situ generiert wird] können nützliche physikalische Werte, die bei der Entwicklung von Richtlinien für künftige Anwendungen helfen, sowohl vom Präkatalysator als auch von der aktiven Form gesammelt werden.^[49] Besonders beachtlich ist der von Mayr und Mitarbeitern entwickelte, quantitative Ansatz zur Organokatalyse auf Basis einer Reihe von Nukleophilie- und Elektrophilieskalen.^[50,51]

Die Vielfalt an operativen Aktivierungsmodi in Organokatalysatorsystemen ist bemerkenswert und reicht von der bereits erwähnten Bildung diskreter kovalent gebundener Intermediate (**12–17**), von denen manche Umpolungs-Reaktivitätsprofile aufweisen (**17**),^[52] bis zur Bildung komplexer Wasserstoffbrückennetzwerke zur Unterstützung von Enantioinduktion durch molekulare Präorganisation (**11**).^[53] Im Unterschied zu organokatalytischen Transformationen unter Beteiligung nichtkovalenter Wechselwirkungen profitieren Prozesse mit kovalenten Wechselwirkungen von der Bildung diskreter, oft stabiler Katalyse-Intermediate (z.B. Enamine,^[54] **12**), die isoliert und charakterisiert werden können. Dies hat zur Röntgenkristallstrukturanalyse von zahlreichen primären katalytischen Verbindungen und Modellsystemen (z.B. **12–17**) geführt, darunter Cinchoniumsalze,^[55] Acylpyridiniumsalze (**16**)^[56] und deren protonierte Analoga.^[57] Intermediate können wichtig für eine effektive Katalyse sein, als Brücke auf dem Weg zu sekundären katalytischen Spezies fungieren oder als Zuschauer oder Katalysatorreservoir wirken. Um ihre Rolle in der Katalyse aufzuklären, wird ein synergistischer, mechanistischer Ansatz benötigt, der aber zunächst die Isolierung der jeweiligen Verbindung voraussetzt. Die Erforschung reaktiver Intermediate bleibt ein dynamischer, wenn auch anspruchsvoller Aspekt der physikalischen organischen Chemie.^[58] Ein detaillierter Überblick würde den Rahmen dieses Kurzaufsatzes sprengen, allerdings ist bereits eine Reihe von hochrelevanten Beispielen publiziert worden.^[59]

In den letzten Jahren ist das Interesse an Organokatalyse-Intermediaten gewachsen. Durch deren Untersuchung konnten verschiedene mechanistische Anomalien beleuchtet und neue Reaktionswege identifiziert werden; außerdem haben sich die Intermediate als wertvolle Plattformen zur Untersuchung von vielen nichtkovalenten Wechselwirkungen erwiesen, wie sie sonst oft in komplexen Biomolekülen gefunden werden. Angeregt durch die offensichtlichen Vorteile einer Untersuchung dieser Verbindungen in der metallorganischen und enzymatischen Katalyse präsentieren wir hier die Idee der „Dekonstruktion kovalenter Organokatalyse“. Zum Verständnis dieses Begriffs ist es hilfreich, die Intermediate, die bei der Kondensation von chiralen sekundären Aminen mit gesättigten und α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen gebildet werden, zu identifizieren.^[60] Durch Kondensati-

on werden primäre Katalyse-Intermediate in Form von Iminiumsalzen (**13**) und/oder Enaminen (**12**) generiert, womit eine Absenkung des niedrigsten unbesetzten Molekülorbitals (LUMO) bzw. eine Anhebung des höchsten besetzten Molekülorbitals (HOMO) einhergeht (Abbildung 2, oben links). Diese Intermediate können mit einer Vielzahl von Nukleophil- und/oder Elektrophilkominationen interagieren.

Diese primären katalytischen Verbindungen können sich allerdings auch in sekundäre Intermediate umwandeln, deren Rolle in der Katalyse weniger offensichtlich ist. Beispiele aus der Prolinkatalyse hierfür sind die so genannten parasitischen Oxazolidinone^[61] (**18**) und Dihydrooxazinoxide (**20**) in organokatalytischen Michael-Additionen von Enaminen an Aldehyde bzw. Nitroalkene (Abbildung 3, oben rechts). Es

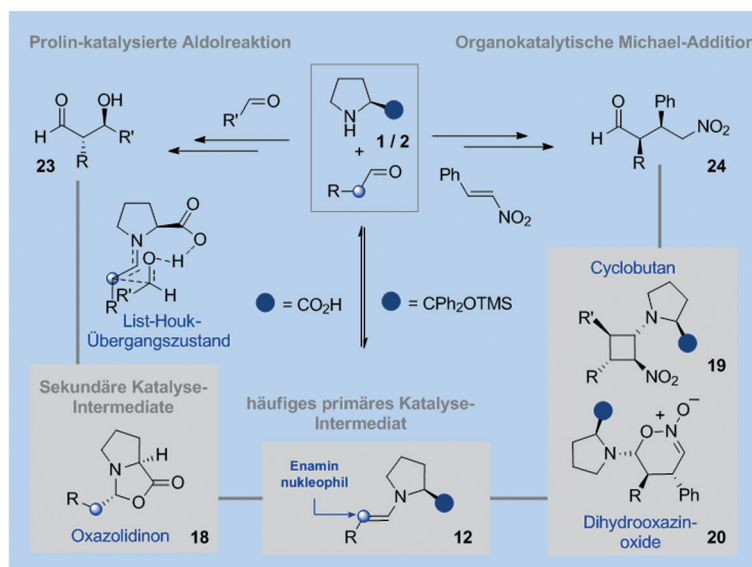


Abbildung 3. Die primären und sekundären Katalyse-Intermediate in der Prolin-katalysierten Aldolreaktion (links) und der organokatalytischen Michael-Addition von Aldehyden an Nitroalkene (rechts).

bleibt ein aktives und weiterhin diskutiertes Forschungsfeld, die Rolle dieser Intermediate in der Katalyse aufzuklären.

2.1. Fallstudien in der Prolin(Enamin)-Katalyse

Die ersten mechanistischen Studien der Prolin-katalysierten Aldolreaktion sowie nachfolgende Induktionsmodelle zur Erklärung der herausragenden Stereoselektivität liegen mehrere Jahrzehnte zurück.^[35] Einige der überzeugendsten Einblicke kommen von Strukturanalysen der primären katalytischen Enamine. In einer bahnbrechenden Publikation diskutierten Dunitz, Eschenmoser et al. (1978),^[62] welche Konsequenzen Modifikationen der Aminstruktur auf den Grad der Pyramidalisierung des Stickstoffatoms haben (die so genannte Dunitz-Pyramidalisierung), wodurch sich wertvolle stereoelektronische Einblicke in die Enaminreaktivität gewinnen und stereochemische Auffälligkeiten beleuchten lassen. Ähnliche Untersuchungen wurden genutzt, um die be-

vorzuzugte Reaktion vieler Pyridoxal-ansa-Verbindungen auf ihrer augenscheinlich stärker gehinderten Seite^[63] sowie die stereochemische Selektivität nukleophiler Additionen gegenüber α,β -ungesättigten Iminiumionen aufzuklären.^[64] Obgleich die ersten Aldol-Induktionsmodelle und kinetischen Analysen^[65] auf dem intermediären, von Prolin abgeleiteten Enamin beruhen, waren lange Zeit keine entsprechenden Strukturdaten verfügbar. Erst 2010 wurde dieses primäre Katalyse-Intermediat durch NMR-Spektroskopie ermittelt.^[66] Dabei wurde entdeckt, dass eine sekundäre katalytische Spezies – das Oxazolidinon (**18**) – in dipolaren aprotischen Lösungsmitteln als Brücke zwischen dem Aldehyd und dem Enamin (**12**) fungiert. Gleichzeitig publizierten List et al. die Röntgenkristallstrukturanalysen einer Reihe von Enaminonen,^[67] wodurch es möglich wurde, die berechneten Strukturen mit dem Festkörperzustand zu vergleichen. Rechnungen haben allgemein eine entscheidende Rolle dabei gespielt, experimentelle Befunde mit postulierten Induktionsmodellen zu korrelieren und rationale Richtlinien für weitergehendes Reaktionsdesign zu liefern.^[68] Relevant für diese spezielle Diskussion ist die jüngste computergestützte Analyse der Prolin-katalysierten Propanal-Eigenaldolreaktion durch Sharma und Sunoj.^[69] Durch Abgleich der Houk-List- und Seebach-Eschenmoser-Modelle für die Erklärung der Stereoselektivität zeigen die Autoren, dass unter den Reaktionsbedingungen eine Konvergenz des Enamin- und des Oxazolidinonwegs wahrscheinlich ist (Abbildung 3), was unterstreicht, wie wertvoll die Synergie von Experiment und Theorie sein kann. Armstrong, Rzepa et al. vermerkten in einer kürzlich erschienenen Analyse des List-Houk-Modells, dass diese augenscheinlich kleinen Systeme selbst zehn Jahre nach dem ersten Bericht immer noch ein anspruchsvolles Forschungsgebiet darstellen, vor allem was die Aufklärung der Rolle von Dispersionswechselwirkungen für die Selektivität angeht.^[70]

Die konzeptuell verwandte organokatalytische Addition linearer Aldehyde an Nitroolefine hat sich als hervorragend geeignet zur Bewertung neuer Katalysatorarchitekturen für die Enaminaktivierung erwiesen. Dies ist größtenteils Seebachs wegweisenden Publikationen zu verdanken, welche die Addition von Enaminen an Nitroalkene detailliert beschreiben und generelle „topologische Regeln“ formulieren.^[71] Über die erste hochstereoselektive, katalytische Variante dieser Transformation unter Verwendung des bekannten Jørgensen-Hayashi-Diarylprolinolderivats **2** wurde 2005 von Hayashi und Mitarbeitern berichtet (Abbildung 3, rechts).^[72, 73] Diese Transformation erinnert an Prolin-katalysierte Aldolreaktionen und war Gegenstand intensiver mechanistischer Studien, um die Rolle der primären und sekundären Spezies zu untersuchen.^[74] Die vom Jørgensen-Hayashi-Katalysator abgeleiteten, linearen Enamine **12** wurden durch Röntgenkristallstrukturanalyse und spektroskopische Verfahren untersucht, wodurch wertvolle Hinweise zur Aufklärung dieser Transformationen erhalten wurden.^[75] Untersuchungen von Seebach, Hayashi et al.^[76] und Blackmond et al.^[77] haben sich vor allem auf sekundäre katalytische Cyclobutanverbindungen konzentriert. Während Blackmond und Mitarbeiter berichten, dass das Cyclobutan **19** hohe Selektivitäten begünstigt, argumentieren Seebach et al., dass

seine Stabilität zur Inhibition des Katalysators führt.^[78] Eine kombinierte experimentelle und theoretische Analyse der Reaktion durch Pihko und Mitarbeiter kam zu der Schlussfolgerung, dass die Dihydrooxazinoxide **20** wichtige Bestandteile des Katalysezyklus sind, während die Cyclobutane als Ruhezustand des Katalysators oder als Reservoir betrachtet werden können (Abbildung 3).^[79]

Bei der Entwicklung einer enantioselektiven organokatalytischen Oxa-Michael-Michael-Tandemreaktion zur Synthese von Chromanen identifizierten Wang und Mitarbeiter ähnliche Aminal-Intermediate.^[80] Zudem wurde gezeigt, dass anhaltende Exposition von bestimmten MacMillan-Imidazolidinonen gegenüber Aldehyden zu Katalysatormodifikationen führt (Abbildung 2, rechts; **22**).^[81] was ein weiteres Beispiel dafür ist, dass mehr als eine katalytisch kompetente Verbindung in situ generiert werden kann.

2.2. Iminiumionen-Aktivierung: Möglichkeiten und Einblicke

Diese Beispiele liefern überzeugende Belege, dass sich eine genauere Analyse von Organokatalyse-Intermediaten als hilfreich für die Reaktionsentwicklung herausstellen kann; zusätzliche Hinweise lassen sich im Bereich der Iminiumionen-Aktivierung finden. Eine der bekanntesten Transformationen der letzten Jahre ist die vom Diarylprolinolderivat **2** katalysierte Jørgensen-Epoxidierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit Wasserstoffperoxid (Abbildung 4, links).^[82] Die augenscheinliche Einfachheit des Katalysezyklus ist irreführend, wie kürzlich von Jørgensen und Mitarbeitern gezeigt wurde.^[83] Während die Reaktion wie erwartet über das Iminiumion und Enamin abläuft, wurde gefunden, dass das sekundäre Peroxyhydrat-Intermediat **30** die Reaktion beschleunigt, indem es als Phasentransferkatalysator wirkt. Seebach et al. zeigten in einer strukturellen Studie zum Iminiumsalz, dass die Silylgruppe wahrscheinlich für die Unterscheidung der beiden planaren Seiten des Elektrophils verantwortlich ist und dadurch zu den bemerkenswert hohen Enantioselektivitäten führt.^[45, 64, 73] Durch diese Studien und die scheinbare Labilität der Silylgruppe^[45] motiviert, haben wir einen niedermolekularen Organokatalysator (Abbildung 4, rechts; **31**) mit einem robusten Fluor-substituenten in Benzylposition entwickelt.^[84]

Die grundlegende Idee war, dass das durch Kondensation des Katalysators und des α,β -ungesättigten Aldehyds gebildete, intermediäre β -Fluor-Iminium-Salz **32** von stabilisierenden hyperkonjugativen ($\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{C-F}^*$) und elektrostatischen Wechselwirkungen ($N^+ \cdots F^{\delta-}$) profitieren würde und dadurch die synklinale *endo*-Anordnung bevorzugt würde.^[85]

Die Folge des Fluor-Iminiumionen-*gauche*-Effekts ist, dass eine der abschirmenden Phenylgruppen des Fluor-tragenden Kohlenstoffatoms über die anhängende Iminiumkette positioniert wird, wodurch die Molekülanordnung bereits vor dem Angriff des externen Nukleophils (z. B. H_2O_2) gesteuert wird. Diese Hypothese wurde durch die Isolierung sowie röntgenkristallografische und spektroskopische Analyse einiger primärer Katalyse-Intermediate validiert,^[86] was in der Entwicklung neuartiger niedermolekularer Katalysatoren für enantioselektive Epoxidierungen und Azidierungen münde-

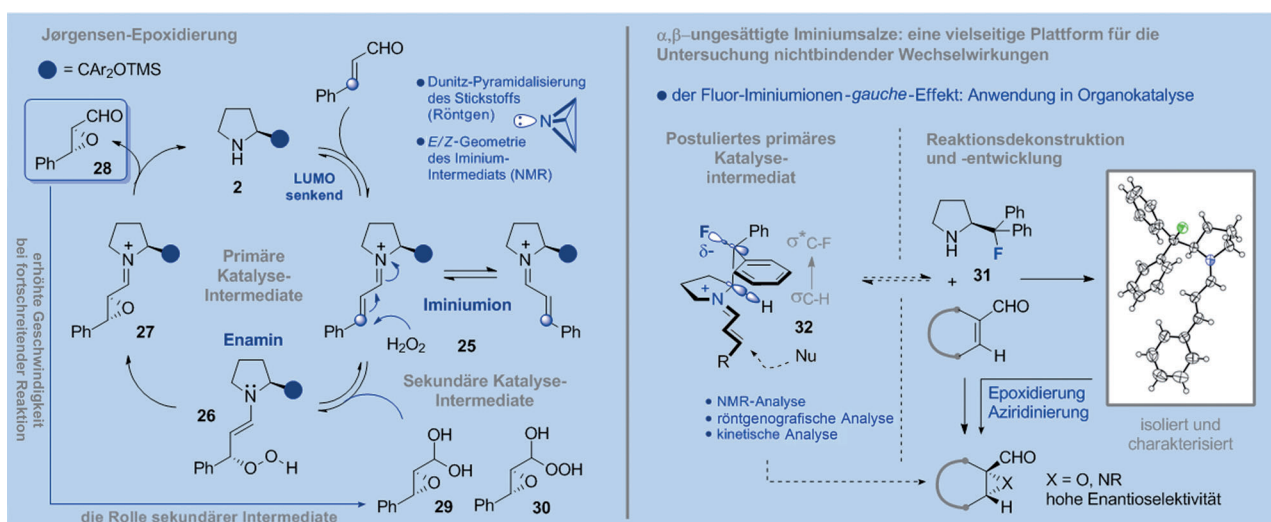


Abbildung 4. Die Jørgensen-Epoxidierung von α,β -ungesättigten Aldehyden: mechanistische Einblicke (links) und Anwendung des Fluor-Iminium-ionen-*gauche*-Effekts für die molekulare Präorganisation (rechts).

te.^[87] Durch dieses Beispiel wird gezeigt, wie wertvoll Iminumstrukturen für die Untersuchung nichtbindender Wechselwirkungen sind: Diese Phänomene können letztlich in das Reaktionsdesign einfließen.

Eine logische Konsequenz dieser ersten Studie war, diesen Fluor-Iminiumionen-*gauche*-Effekt zu nutzen, um den Einfluss der abschirmenden Phenylgruppe auf die Manipulation der Enantioselektivität im vom MacMillan-Oxazolidinon abgeleiteten Iminiumion-Intermediat zu testen (Abbildung 5, oben).^[88] Die strategische Einführung eines konfigurativen definierten Fluorsubstituenten in Benzylposition ermöglicht die Herstellung zweier Diastereomere, die als „Konformeräquivalente“ des primären Katalyse-Intermediats^[89] in der Friedel-Crafts-Alkylierung von *N*-Methylpyrrol fungieren.^[90, 93] Kürzlich wurden von uns eine Konformationsanalyse sowie das Reaktivitäts- und Katalyseverhalten einer Reihe elektronisch modulierter Analoga des MacMillan-Katalysators erster Generation veröffentlicht.^[91] Erstaunlicherweise fanden wir eine klare Korrelation zwischen der elektronischen Natur der aromatischen Abschirmungsgruppe als Funktion der zum aromatischen Ring orthogonal stehenden Komponente (Q_{zz}) des spurlosen Quadrupolmomententensors einerseits und der beobachteten Enantioselektivität dieser Reaktion andererseits. Für alle drei möglichen gestaffelten Konformere der aromatischen Abschirmungsgruppe konnten Strukturinformationen gesammelt und mit den beobachteten Reaktionsunterschieden in Einklang gebracht werden. Infolge eines Vorgangs von Reaktionsdekonstruktion und molekularem Editieren des primären Katalyse-Intermediates war es möglich, wertvolle Einblicke zu gewinnen, vorhandene theoretische Studien zu komplementieren^[92] und Richtlinien für zukünftiges Katalysatordesign zu formulieren.^[93] Wir wendeten den Ansatz der Reaktionsdekonstruktion auch auf die Entwicklung der ersten katalytischen, enantioselektiven Dichlorierung von *meso*-Cyclopropancarbaldehyden an (**38** und **39**; Abbildung 6).^[94] Im Zentrum der Arbeitshypothese stand der Vorschlag, dass ein vermeintliches Cyclopropyl-Iminiumion-Intermediat (**34**, **35**)

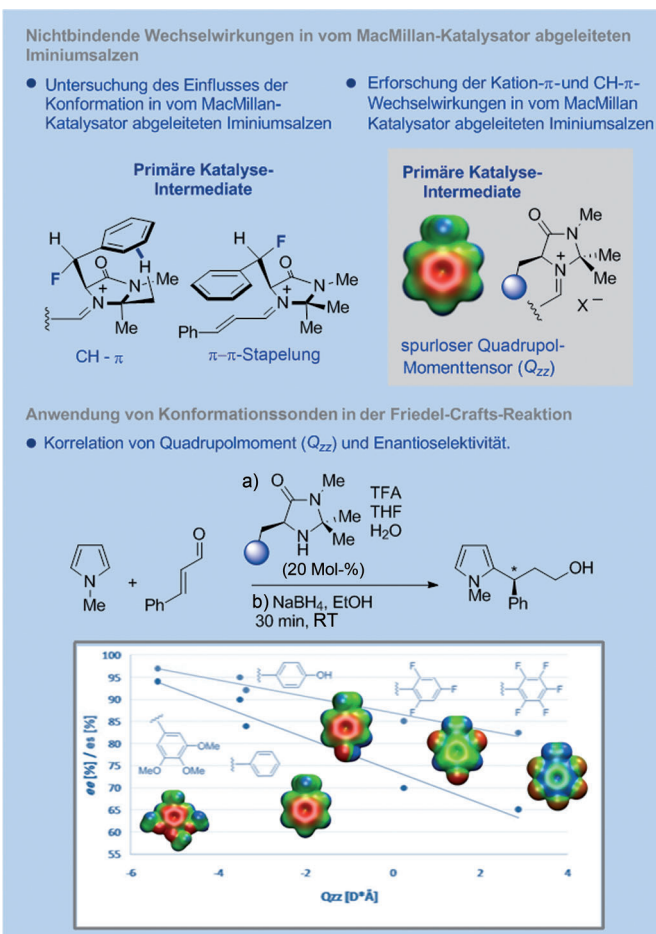


Abbildung 5. Nichtbindende Wechselwirkungen in vom MacMillan-Katalysator abgeleiteten Iminiumsätzen. Oben links: Kontrolle über die räumliche Struktur mithilfe des Fluor-Iminiumionen-*gauche*-Effekts sowie von CH- π - und π - π -Wechselwirkungen. Oben rechts und unten: Die Auswirkungen von elektronischer Modulation des Arens auf die Katalysatorstruktur und -leistung. Unten: Korrelation des Quadrupolmoments (Q_z) und der Enantioselektivität.

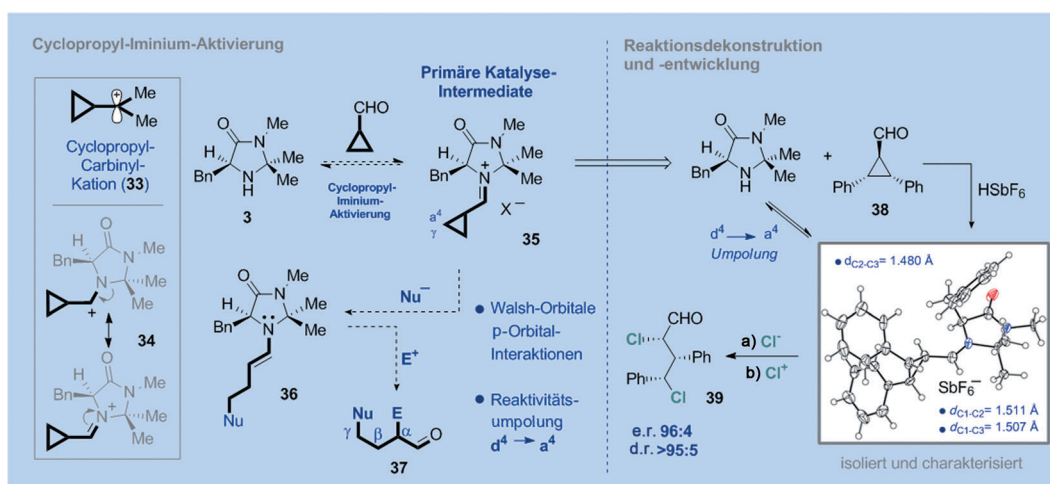


Abbildung 6. Reaktivitätsumpolung bei der Cyclopropyl-Iminium-Aktivierung: Nutzung der Ähnlichkeiten zwischen dem Cyclopropyl-Carbinylium-Kation und dem postulierten primären Katalyse-Intermediat. Bn = Benzyl, Nu = Nukleophil.

ähnliche Merkmale wie das Cyclopropyl-Carbinylium-Kation (33), z.B. die zweigeteilte Geometrie der Cyclopropan- und Iminiumreste, haben würde. Letztlich würde dies zu einer formalen Umpolung der γ -Position von herkömmlichen Dienaminen ($d^4 \rightarrow a^4$; 36 \rightarrow 37) des Substrates führen und die derzeitige Abhängigkeit von linearen Carbonylstrukturen mit variierenden Graden an Ungesättigtheit umgehen. Infolgedessen wurde das Iminiumsalz isoliert, wodurch eine Strukturanalyse und Erforschung von ersten (stöchiometrischen) Additionsreaktionen ermöglicht wurden. Dieser Ansatz des Reaktionsdesigns vereinfachte die erste Validierung der unterliegenden physikalisch-organischen Prinzipien der

Cyclopropyl-Iminium-Aktivierung und förderte Katalysestudien.

2.3. NHC-Katalyse und das Breslow-Intermediat

N-Heterocyclische Carbene (NHCs, 6) steuern wegen ihrer Strukturparallelen und Reaktivitätsähnlichkeiten zum Koenzym Thiamin (Vitamin B₁; 40, 41) zusätzliche Diversität zur nukleophilen Organokatalyse bei. Charakteristischerweise verlaufen Reaktionen, die von NHCs vermittelt werden, über intermediäre Acylanionäquivalente ab, die besser

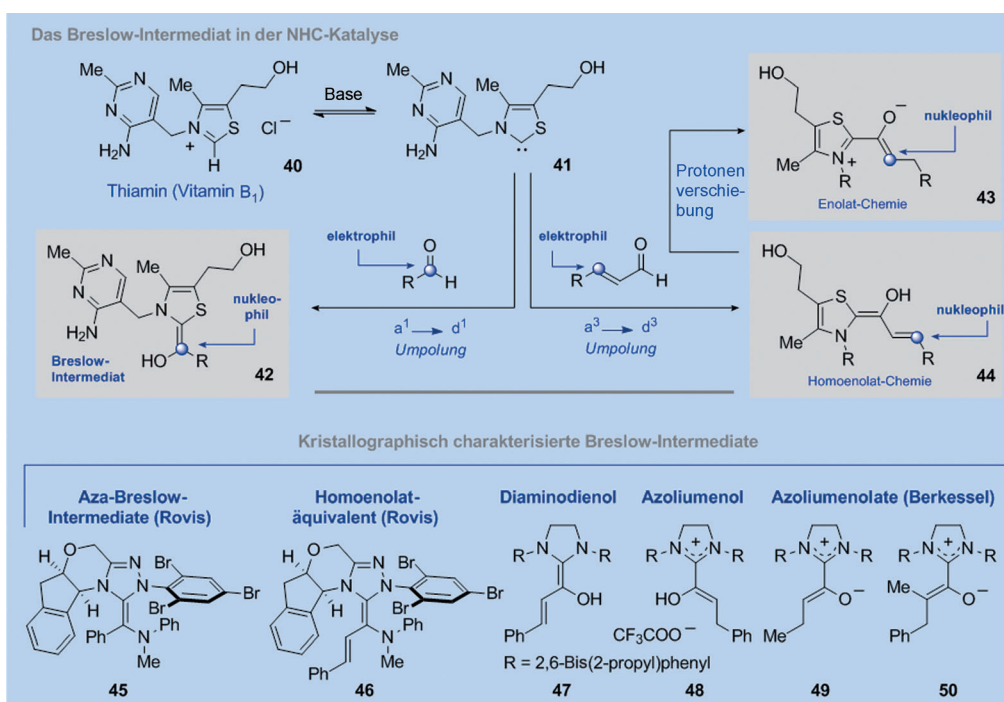


Abbildung 7. Das Breslow-Intermediat, generiert während NHC-vermittelter katalytischer Prozesse (oben), und isolierte Analoga, publiziert von Berkessel und Rovis et al. (45–50).

als Breslow-Intermediate bekannt sind (Abbildung 7, oben).^[95]

Obgleich diese und verwandte Intermediate für mechanistische Arbeiten *in situ* generiert werden können,^[49,96] bleibt ihre Isolierung anspruchsvoll.^[97] Jüngst zeigten die Forschungen von Berkessel, Teles und Mitarbeitern erste Erfolge in der NMR-spektroskopischen Charakterisierung der Ketoform dieser wichtigen primären Katalyse-Intermediate und in der anschließenden Analyse verwandter 2,2-Diaminoenole (**47**).^[98] Ein herausstechendes Ergebnis dieser auf die Isolierung des kurzlebigen Breslow-Intermediats gerichteten Studie war, dass ein bisher unbekanntes spirocyclisches Orthoamid als katalytischer Ruhezustand während der Benzoinkondensation von aliphatischen Aldehyden identifiziert werden konnte.

2013 wurde von der gleichen Gruppe ein eleganter und umfassender Bericht über zahlreiche Strukturen in Lösung und im festen Zustand veröffentlicht, die von Diaminoenolen über Homoenoate bis hin zu Azoliumenolate reichen (Abbildung 7 unten; **47–50**).^[99] Gleichzeitig und unabhängig davon publizierten Rovis und Mitarbeiter dynamische NMR-spektroskopische und Röntgenstrukturanalysen von isolierbaren Analoga des Breslow-Intermediats, die von Triazolylden-Carbenen abgeleitet waren (**45** und **46**). Diese stabilen Analoga fungieren nicht nur als wertvolle Modellsysteme für Reaktivitätsstudien über das Acylanion, sondern ermöglichen auch die Zusammenstellung nützlicher physikalischer Messwerte, z.B. Oxidationspotentiale, die das Design neuartiger oxidativer NHC-katalysierter Transformationen unterstützen werden.^[100]

3. Schlussfolgerungen

Auch wenn dieser Kurzaufsatz bei weitem nicht das ganze Gebiet abdeckt, unterstreichen die gewählten Beispiele doch die Bedeutung genauer Studien von Organokatalyse-Intermediaten sowohl im Kontext des Reaktionsdesigns als auch im weiteren Feld der physikalisch-organischen Chemie. Die fokussierte Studie von reaktiven Intermediaten durch Reaktionsdekonstruktion ist ein intuitiver Schritt, um mechanistische Unstimmigkeiten und unerwartete Befunde aufzuklären sowie neue Reaktivitätsmodi zu identifizieren. Überdies bieten viele dieser kovalent gebundenen Intermediate ideale Plattformen, von denen ausgehend nichtkovalente Wechselwirkungen untersucht werden können, was sie wichtig für die Grundlagenforschung im weiteren Sinne macht.

Wir danken für großzügige finanzielle Unterstützung durch die Westfälische Wilhelms-Universität Münster und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 858 und DFG EXC 1003 „Cells in Motion“ – Cluster of Excellence, Münster).

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3862–3871
Angew. Chem. **2015**, *127*, 3934–3943

- [1] A. Eschenmoser, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3011–3050.
[2] J. R. Knowles, *Nature* **1991**, *350*, 121–124.

- [3] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 146–153.
[4] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
[5] *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
[6] Introduction: Organocatalysis. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (special edition), 5413–5883.
[7] S. Kamioka, D. Ajami, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 541–544.
[8] G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029–2030.
[9] W. J. Rutter, *Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol.* **1964**, *23*, 1248–1257.
[10] E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812.
[11] R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20678–2068.
[12] M. Congreve, C. W. Murray, T. L. Blundell, *Drug Discovery Today* **2005**, *10*, 895–907.
[13] J.-M. Lehn, *Science* **1993**, *260*, 1762–1763.
[14] B. R. Szymczyna, R. E. Taurog, M. J. Young, J. C. Snyder, J. E. Johnson, J. R. Williamson, *Structure* **2009**, *17*, 499–507.
[15] *Asymmetric catalysis on industrial scale: challenges, approaches and solutions* (Hrsg.: H. U. Blaser, E. Schmidt), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
[16] S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189.
[17] F. Wöhler, J. Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249–287.
[18] a) W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1928**, *41*, 740–745; b) W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1932**, *45*, 97–99; c) *Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten*, 2. Aufl. (Hrsg.: W. Langenbeck), Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, **1949**.
[19] P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748–9770; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9886–9909.
[20] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7–23.
[21] V. Prelog, H. Wilhelm, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1634–1660.
[22] H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9–22.
[23] a) R. Helder, R. Arends, W. Bolt, H. Hiemstra, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *25*, 2181–2182; b) H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417–430.
[24] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497; *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493.
[25] P. Wieland, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2215–2228.
[26] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223–4251.
[27] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. RajanBabu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3213.
[28] S. Danishefsky, P. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4975–4983.
[29] J. S. Baum, H. G. Viehe, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 183–187.
[30] M. E. Jung, W. D. Vaccaro, K. R. Buszek, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1893–1896.
[31] a) S. Yamada, M. Shibasaki, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 377–380; b) S. Yamada, M. Shibasaki, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 381–384.
[32] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973–12980.

- [33] T. Kitazume, N. Ishikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5186–5191.
- [34] P. V. Pham, D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6119–6122; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6243–6246.
- [35] C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 44–50.
- [36] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [37] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [38] a) U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446–447; b) E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415.
- [39] a) J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230–7231; b) R. P. Wurz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570–5595.
- [40] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655.
- [41] P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289–296.
- [42] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594; b) D. Uruguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.
- [43] L. Shu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8807–8810.
- [44] S. E. Denmark, Z. Wu, *Synlett* **1999**, 847–859.
- [45] M. H. Haindl, M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 5941–5943.
- [46] B. Maji, C. Joannesse, T. A. Nigst, A. D. Smith, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5104–5112.
- [47] a) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217–220; b) G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724–1727.
- [48] a) K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11569–11572; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11783–11786; b) M. Fleischmann, D. Drettwan, E. Sugiono, M. Rueping, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6364–6369; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6488–6493.
- [49] a) A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363; b) B. Maji, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6915–6919; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7047–7052; c) R. S. Massey, C. J. Collett, A. G. Lindsay, A. D. Smith, A. C. O'Donoghue, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20421–20432.
- [50] H. Mayr, S. Lakhdar, B. Maji, A. R. Ofial, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1458–1478.
- [51] Datenbank: <http://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank/>.
- [52] D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239–258; *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259–278.
- [53] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573.
- [54] S. Lakhdar, B. Maji, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5739–5742; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5837–5840.
- [55] E.-M. Tanzer, W. B. Schweizer, M.-O. Ebert, R. Gilmour, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2006–2013.
- [56] a) B. Tao, J. C. Ruble, D. A. Hoic, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091–5092; b) V. Lutz, J. Glatthaar, C. Würtele, M. Serafin, H. Hausmann, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8548–8557.
- [57] Y. P. Rey, L. E. Zimmer, C. Sparr, E.-M. Tanzer, W. B. Schweizer, H. M. Senn, S. Lakhdar, R. Gilmour, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1202–1211.
- [58] *Reactive Intermediate Chemistry* (Hrsg.: R. A. Moss, M. S. Platz, M. Jones, Jr.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [59] Ausgewählte Beispiele: a) *Carbocation Chemistry* (Hrsg.: G. A. Olah, G. K. S. Prakash), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) P. R. Schreiner, H. P. Reisenauer, K. W. Sattelmeyer, W. D. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12156–12157; c) G. A. Olah, G. K. S. Prakash, G. Rasul, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9168–9172; d) P. R. Schreiner, H. P. Reisenauer, J. Romanski, G. Mloston, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8133–8136; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8277–8280; e) G. K. S. Prakash, F. Wang, N. Shao, T. Mathew, G. Rasul, R. Haiges, T. Stewart, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5358–5362; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5462–5466; f) P. R. Schreiner, H. P. Reisenauer, J. Romanski, G. Mloston, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7240–7241; g) U. H. Brinker, A. A. Bespokoev, H. P. Reisenauer, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3800–3807; h) H. P. Reisenauer, J. Romanski, G. Mloston, P. R. Schreiner, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9467–9469; i) G. K. S. Prakash, F. Wang, Z. Zhang, R. Haiges, M. Rahm, K. O. Christe, T. Mathew, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11575–11578; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11759–11762; j) N. Santschi, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11414–11415; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11598–11599.
- [60] G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87.
- [61] D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikoszovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425–471.
- [62] K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3108–3135.
- [63] J. T. Koh, L. Delaude, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11234–11240.
- [64] D. Seebach, R. Gilmour, U. Groselj, G. Deniau, C. Sparr, M.-O. Ebert, A. K. Beck, L. B. McCusker, D. Šisak, T. Uchimar, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 603–634.
- [65] N. Zotova, L. J. Broadbelt, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3934–3937.
- [66] M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997–5003; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5117–5123.
- [67] D. A. Bock, C. W. Lehmann, B. List, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20636–20641.
- [68] a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273–11283; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911–12912; c) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558–569.
- [69] A. K. Sharma, R. B. Sunoj, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6373–6377; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6517–6521.
- [70] A. Armstrong, R. A. Boto, P. Dingwall, J. Contrera-García, M. J. Harvey, N. J. Mason, H. S. Rzepa, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2057–2071.
- [71] D. Seebach, J. Golinski, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1413–1423.
- [72] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284–4287.
- [73] K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248–264.
- [74] D. Seebach, X. Sun, M.-O. Ebert, W. B. Schweizer, N. Purkayastha, A. K. Beck, J. Duschmalé, H. Wennemers, T. Mukaiyama, M. Benohoud, Y. Hayashi, M. Reiher, *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 799–852.
- [75] a) D. Seebach, U. Groselj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1999–2034; b) U. Groselj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchimar, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225–1259; c) M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1793–1803.
- [76] K. Patora-Komisarska, M. Benohoud, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 719–745.
- [77] a) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8822–8825; b) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6741–6750; c) Be-

- richtigung: J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14264.
- [78] Exzellente Diskussion: C. Moberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2160–2162; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2214–2216.
- [79] G. Sahoo, H. Rahaman, A. Madarász, I. Pápai, M. Melarto, A. Valkonen, P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13144–13148; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13321–13325.
- [80] L. Zu, S. Zhang, H. Xie, W. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1627–1630.
- [81] U. Groselj, W. B. Schweizer, M.-O. Ebert, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1–13.
- [82] M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965.
- [83] R. L. Davis, K. L. Jensen, B. Gschwend, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 64–67.
- [84] C. Sparr, W. B. Schweizer, H. M. Senn, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3065–3068; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3111–3114.
- [85] L. E. Zimmer, C. Sparr, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11860–11871; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12062–12074.
- [86] E.-M. Tanzer, L. E. Zimmer, W. B. Schweizer, R. Gilmour, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11334–11342.
- [87] I. G. Molnár, E.-M. Tanzer, C. Daniliuc, R. Gilmour, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 794–800.
- [88] a) 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; b) siehe auch: J. C. Burley, R. Gilmour, T. J. Prior, G. M. Day, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2008**, *64*, o10–o14.
- [89] C. Sparr, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6520–6523; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6670–6673.
- [90] a) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371; b) S. Lakhdar, H. Mayr, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1866–1868.
- [91] M. C. Holland, S. Paul, W. B. Schweizer, K. Bergander, C. Mück-Lichtenfeld, S. Lakhdar, H. Mayr, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7967–7971; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8125–8129.
- [92] R. Gordillo, J. Carter, K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1175–1185.
- [93] F. An, S. Paul, J. Ammer, A. R. Ofial, P. Mayer, S. Lakhdar, H. Mayr, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 550–555.
- [94] C. Sparr, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8391–8395; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8541–8545.
- [95] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719–3726.
- [96] J. Mahatthananchai, J. W. Bode, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 696–707.
- [97] Frühes Beispiel: a) D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J. P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021–1023; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1119–1122; b) Lit. [49].
- [98] a) A. Berkessel, S. Elfert, K. Etzenbach-Effers, J. H. Teles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7120–7124; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7275–7279; b) A. Berkessel, S. Elfert, V. R. Yatham, J.-M. Neudörfl, N. E. Schlörer, J. H. Teles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12370–12374; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12537–12541.
- [99] A. Berkessel, V. R. Yatham, S. Elfert, J.-M. Neudörfl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11158–11162; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11364–11369.
- [100] D. A. DiRocco, K. M. Oberg, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6143–6145.

Eingegangen am 11. September 2014
Online veröffentlicht am 20. Februar 2015