

Organokatalyse mit neutralen mehrzähnigen Halogenbrücken-donoren**

*Florian Kniep, Stefan H. Jungbauer, Qi Zhang, Sebastian M. Walter, Severin Schindler, Ingo Schnapperelle, Eberhardt Herdtweck und Stefan M. Huber**

In den letzten 15 Jahren sind Wasserstoffbrückendonoren (z.B. Thioharnstoffderivate) in zunehmend komplexeren Reaktionen als nichtkovalente Organokatalysatoren eingesetzt worden.^[1] Trotz der großen strukturellen Vielfalt an gegenwärtig bekannten nichtkovalenten Organokatalysatoren basieren jedoch nahezu alle auf dem gleichen wechselwirkenden Atom: positiv polarisiertem Wasserstoff.

Obwohl schon lange bekannt ist, dass auch Verbindungen mit elektrophilen Halogensubstituenten Addukte mit Lewis-Basen bilden,^[2] wurde die entsprechende Wechselwirkung („Halogenbrücken“)^[3,4] bis in die 1990er Jahre wenig beachtet.^[5] Ein wichtiger Unterschied zwischen diesen beiden nichtkovalenten Wechselwirkungen ist die stets hohe Direktionalität von Halogenbrücken, mit R-X-LB-Winkeln von ca. 180° (X = Cl, Br, I; LB = Lewis-Base).^[3] Untersuchungen zum Einsatz von Halogenbrücken beschäftigten sich bisher überwiegend mit (gezielt aufgebauten) Festkörperstrukturen.^[6] In den letzten Jahren ist jedoch auch eine zunehmende Zahl von Studien in Lösung veröffentlicht worden,^[7] darunter grundlegende Untersuchungen^[8] und Berichte über Anionenrezeptoren.^[9]

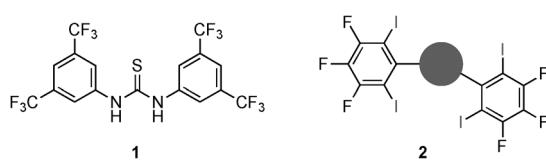
In der Organokatalyse wurde die Beteiligung von Halogenbrücken nur in zwei Fällen postuliert:^[10,11] Bolm et al. berichteten, dass Iodperfluoralkane die Reduktion von Chinolinderivaten katalysieren können.^[10a] Experimentelle Beobachtungen wiesen dabei auf die Mitwirkung von Halogenbrücken hin. Im zweiten Fall wurde berichtet, dass Iodtrichlorid die ringöffnende Polymerisation von L-Lactid katalysiert.^[10b] Die Aufklärung des exakten Wirkungsmechanismus dieser hochreaktiven^[12] Interhalogenverbindung ist allerdings nicht trivial, und in beiden beschriebenen Reaktionen wird die Analyse durch möglicherweise vorhandene Säurespuren weiter erschwert.^[7b]

Eine spezielle Anwendung von Wasserstoffbrückenbasierten Organokatalysatoren beruht auf der Koordination

an Anionen und/oder der Abstraktion letzterer aus organischen Substraten („Anionenbindungsmechanismus“).^[13] Wir konnten kürzlich zeigen, dass auch Halogenbrückendonoren als Aktivatoren in einer exemplarischen Testreaktion für Halogenidabstraktion fungieren können.^[14] Bisher hatten sich allerdings nur dikationische Verbindungen (basierend auf Imidazolium-,^[14a] Pyridinium-^[14b] oder 1,2,3-Triazolium-Grundgerüsten^[14c]) als aktiv erwiesen, und stets mussten stöchiometrische Mengen des Halogenbrückendonors verwendet werden. Da der Einsatz kationischer Verbindungen mit einigen Einschränkungen verbunden ist (unter anderem im Hinblick auf Löslichkeit, Synthese sowie die Gegenwart von Anionen), bestand unser nächstes Ziel darin, *neutrale* Halogenbrückendonoren zu entwickeln und diese als Aktivatoren oder, idealerweise, als Organokatalysatoren einzusetzen.

Gegenwärtig stellen unsere Untersuchungen primär Machbarkeitsstudien dar, um die prinzipielle Möglichkeit Halogenbrücken-basierter Organokatalyse zu demonstrieren. Langfristig erwarten wir, dass sich Halogenbrücken-basierte Organokatalysatoren und Wasserstoffbrückendonoren gegenseitig ergänzen. Halogenbrückendonoren eignen sich möglicherweise besonders für Lewis-Basen, die auf schwereren Elementen basieren (wie Schwefel, Phosphor oder Halogenen), oder für bestimmte Reaktionsbedingungen. Außerdem werden neutrale fluorierte Halogenbrückendonoren wahrscheinlich den Einsatz sehr unpolarer oder fluorierter Lösungsmittel in der Organokatalyse ermöglichen. Schließlich könnte sich auch die hohe Direktionalität der Halogenbrücken als vorteilhaft für zukünftige Halogenbrücken-basierte enantioselektive Umsetzungen erweisen.

In Analogie zum Thioharnstoff-Organokatalysator **1**^[13a] wollten wir mehrzählige Halogen-basierte Lewis-Säuren ohne weitere funktionelle Gruppen entwickeln, um die isolierte Wirkung von Halogenbrücken zu untersuchen. Die Wahl der 2,6-Diiod-3,4,5-trifluorophenylgruppe (Schema 1) als Synthesebaustein beruhte auf mehreren Gründen: a) der Gegenwart von elektronenziehenden Fluorsubstituenten, b) der Tatsache, dass durch Kupplung an andere Arene hohe Rigidität erzeugt werden kann, und c) der Tatsache, dass die



Schema 1. Thioharnstoff-Organokatalysator **1** sowie Syntheseprinzip für neutrale mehrzähnige Halogenbrückendonoren (**2**).

[*] F. Kniep, [+] S. H. Jungbauer, [+] Q. Zhang, S. M. Walter, S. Schindler, I. Schnapperelle, Dr. E. Herdtweck, Dr. S. M. Huber
Department Chemie, Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
E-Mail: stefan.m.huber@tum.de

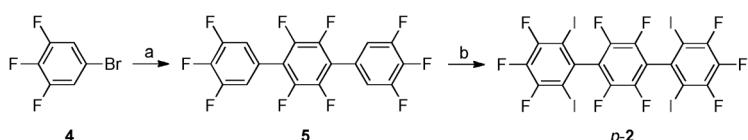
[+] Beide Autoren trugen zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit bei.

[**] Unsere Arbeiten werden vom Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Leonhart Lorenz Stiftung und der Dr. Otto Röhm Gedächtnisstiftung finanziell unterstützt. Wir danken Florian Mayr, Tobias Kapp und Olaf Ackermann für experimentelle Beiträge. Wir danken außerdem Prof. Dr. Thorsten Bach für seine Unterstützung.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201301351> zu finden.

Bildung von Atropisomeren wegen der Symmetrie der Gruppe vermieden werden kann. Orientierende DFT-Rechnungen hatten zudem ergeben, dass *p*- oder *m*-substituiertes Benzol ein idealer Grundkörper sein sollte (siehe Hintergrundinformationen (SI)). Einige wenige mehrzähnige Halogenbrückendonoren sind bereits bekannt, weisen aber entweder nicht die angestrebte Rigidität auf^[8f,9a,b] oder zeigen mit ihren elektrophilen Halogensubstituenten nicht auf ein Zentrum.^[15]

Die Gegenwart mehrerer Iodsubstituenten in den Verbindungen des Typs **2** schränkt den Einsatz von Kreuzkupplungsreaktionen zu ihrer Synthese stark ein. Unser erster erfolgreicher Syntheseweg (Schema 2) bestand aus der zweifachen nukleophilen aromatischen Substitution von Hexafluorbenzol^[16] mit lithiertem **4**, gefolgt von der Iodierung des sehr elektronenarmen Intermediats **5** mit KI/NaIO₄ in konzentrierter Schwefelsäure.^[17] Wegen der schlechten Ausbeute bei der Arylkupplung zu **5** sowie der Tatsache, dass dieser Weg auf die Synthese von *para*-Terphenylderivaten beschränkt ist, musste aber eine alternative Syntheseroute entwickelt werden. Eine Suzuki-Kreuzkupplung^[18] unter anschließender Iodierung der Intermediate mit NIS/HOTf^[19]



Schema 2. Synthese des neutralen Halogenbrückendonors **p-2**. a) $n\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , C_6F_6 (0.5 Äquiv.); b) KI , NaIO_4 , konz. H_2SO_4 , RT; Ausbeuten: 39% (5), 63% (**p-2**).

ermöglichte schließlich die Herstellung der Terphenyle **m-2**, **p-2** und der sechszähnigen Variante **3** in guten Ausbeuten (Schema 3).

Abbildung 1 zeigt einen Ausschnitt aus der Kristallstruktur des nichtkovalenten Addukts von **p-2** mit Tris(dimethylamino)cyclopropeniumchlorid.^[20,21] Die kristallographische Elementarzelle enthält zwei Moleküle **p-2** sowie drei Ionenpaare des Chloridsalzes, und folglich werden mehrere Iod-

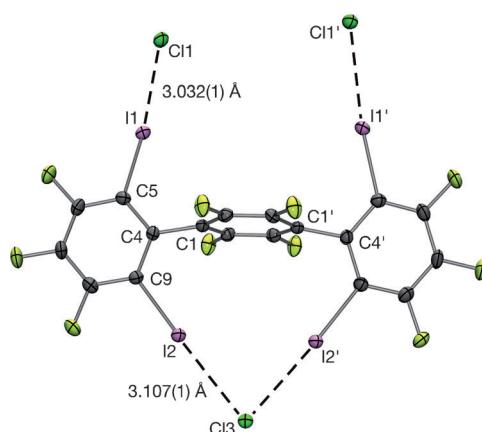
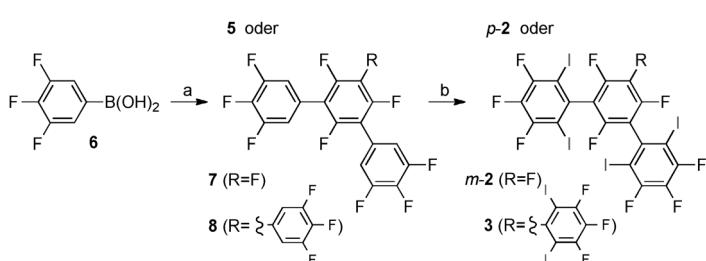


Abbildung 1. Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Addukts von **p-2** mit Tris(dimethylamino)cyclopropeniumchlorid (Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit). Kationen zur besseren Übersicht nicht gezeigt. Die Chloridionen Cl1 bilden zusätzliche Halogenbrücken zu weiteren Molekülen von **p-2**. Ausgewählte Bindungsabstände [Å] und -winkel [°]: C5-I1 2.110(3), C9-I2 2.112(3), I2-I2' 4.112(1) Å, I1-I1' 6.7302(5); C1'-C1-C4 170.54(2), C5-I1-Cl1 173.84(9), C9-I2-Cl3 172.19(9).

Chlor-Kontakte gebildet. Jeder Halogenbrückendonor weist eine zweizähnige Bindung zu Chlorid auf einer Seite des Moleküls auf. Die damit zusammenhängende geringfügige Verzerrung des zentralen Benzolrings führt zu einer Verlängerung der Iod-Iod-Abstände auf der anderen Seite des Moleküls (6.730 gegenüber 4.112 Å in der zweizähnigen Anordnung) und ermöglicht somit nur noch eine einzähnige Bindung an Chlorid auf der zweiten Seite. Alle beobachteten Halogenbrücken zwischen Iod und Chlor sind deutlich kürzer als die Summe der Van-der-Waals-Radien (mittlere I-Cl-Abstände:^[21] 3.10 Å; Summe der Radien:^[22] 3.73 Å)^[23] und zeigen eine hohe Direktionalität (mittlerer C-I-Cl-Winkel: 174°).

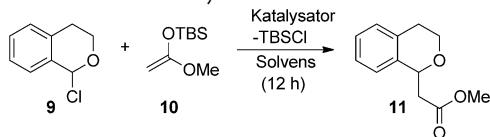
Um zu testen, inwieweit die Halogenbrückendonoren **m-2**, **p-2** und **3** als Organokatalysatoren fungieren können, haben wir die Reaktion von 1-Chlorisochroman (**9**) mit dem Ketensilylacetat **10** (TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl) näher

untersucht (Tabelle 1). Jacobsen et al. hatten zuvor bereits chirale Thioharnstoff-Organokatalysatoren genutzt, um bei dieser Testreaktion für Anionenbindung hohe Enantioselektivitäten zu erzielen.^[24] Wir erwarteten, dass die während der Reaktion freigesetzte Silylgruppe das ebenfalls freigesetzte Chlorid abfangen und dieses damit von einer Inhibition des Halogenbrückendonors abhalten würde, wodurch dessen katalytischer Einsatz möglich sein sollte. Demzufolge wurde die Testreaktion in Gegenwart von 10 Mol-% verschiedener Katalysatorkandidaten in THF durchgeführt (Tabelle 1). Um nichtkovalente Bindungen zu verstärken und gleichzeitig Nebenreaktionen zu unterdrücken, wurde eine Temperatur von -78°C gewählt und die Reaktion nach 12 Stunden durch Zugabe von NaOMe beendet. Bei diesen Reaktionsbedingungen wurde keine Hintergrundreaktion beobachtet (Tabelle 1, Nr. 1).



Schema 3. Alternative Synthese neutraler Halogenbrückendonoren. a) $1,4\text{-C}_6\text{F}_4\text{I}_2$ (0.5 Äquiv.) oder $1,3\text{-C}_6\text{F}_4\text{I}_2$ (0.5 Äquiv.), XPhos (5 Mol-%), $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (1 Mol-%), Na_2CO_3 (5), $1,3,5\text{-C}_6\text{F}_3\text{I}_3$ (0.11 Äquiv.), XPhos (1 Mol-%), $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (0.1 Mol-%), Na_2CO_3 (0.33 Äquiv.) (8), Toluol/THF/H₂O, 95°C; b) N-Iodosuccinimid (NIS; 13 Äquiv.) (**p-2**, **m-2**) oder NIS (20 Äquiv.) (**3**), HOTf, 0°C→RT; Ausbeuten: 87% (5), 86% (7), 90% (8) (alle bezogen auf die Polyfluorpolyiodarene), 80% (**p-2**), 80% (**m-2**), 69% (**3**). $\text{dba} = \text{Dibenzylidenacetone}$, HOTf = Trifluormethansulfonsäure, XPhos = 2-(2,4,6-*i*Pr₃C₆H₂)C₆H₄PCy₂.

Tabelle 1: Reaktion von 1-Chlorisochroman (**9**) mit Ketensilylacetal **10** in Gegenwart verschiedener Katalysatorkandidaten.



Nr.	Kat.	[Äquiv.] ^[a]	Solvans	T [°C]	Ausb. [%] ^[b]
1	–	–	THF	–78	≤ 5
2	–	–	MTBE	–78	≤ 5
3	C ₆ F ₃ I ₃ ^[c]	0.1	THF	–78	≤ 5
4	HOTf	0.01	THF	–78	14
5	HOTf	0.1	THF	–78	27
6	5	0.1	THF	–78	≤ 5
7	5	0.1	THF	–40	≤ 5
8	5	0.1	MTBE	–78	≤ 5
9	8	0.1	THF	–78	≤ 5
10	8	0.1	MTBE	–78	≤ 5
11	<i>m</i> - 2	0.1	THF	–78	14
12	<i>m</i> - 2	0.1	MTBE	–78	17
13	<i>p</i> - 2	0.1	THF	–78	37
14	<i>p</i> - 2	0.1	THF	–40	52
15	<i>p</i> - 2	0.1	MTBE	–78	27
16	<i>p</i> - 2	0.1	MTBE	–40	48
17	3	0.1	THF	–78	91
18	3	0.1	MTBE	–78	88
19	1	0.1	THF	–78	12
20	1	0.1	MTBE	–78	17

[a] Äquivalente an Katalysator (bezogen auf **9**). [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [c] 1,3,5-Triiod-2,4,6-trifluorbenzol.

Ein exemplarischer starker – aber einzhäniger – Halogenbrückendonator, 1,3,5-Triiod-2,4,6-trifluorbenzol^[23] bewirkte ebenfalls keine Produktbildung (Tabelle 1, Nr. 3). Da stabilisierende Wechselwirkungen zwischen (Perfluor)arylgruppen und dem Substrat oder dem Nukleophil postuliert worden waren,^[24] testeten wir auch die nichtiodierten Vergleichsverbindungen **5** und **8** auf ihre katalytische Aktivität, beobachteten aber erneut keinen Umsatz (Tabelle 1, Nr. 6 bzw. 9). Im Unterschied zu diesen fluorierten Grundkörpern wurde für die analogen iodierten Halogenbrückendonoren *p*-**2** und **3** jedoch die Bildung des Esters **11** beobachtet: nach 12 Stunden bei tiefer Temperatur wurde das Produkt im Fall von *p*-**2** in 37 % und im Fall der dreizähnigen Variante **3** in 91 % Ausbeute isoliert (Tabelle 1, Nr. 13 bzw. 17). Diese Ausbeuten des Esters **11** sprechen eindeutig für einen katalytischen Prozess, da die Halogenbrückendonoren nur in 10 Mol-% zugegeben worden waren. In Gegenwart des zweizähnigen Halogenbrückendonors *m*-**2** wurde nur eine Produktausbeute von 14 % erreicht (Tabelle 1, Nr. 11). Da die katalytische Aktivität entscheidend von der Zahl (und der relativen Orientierung) der Iodsubstituenten abhängt, während die nichtiodierten Grundkörper inaktiv sind, ist die vorliegende Katalyse mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Wirkung von Halogenbrücken zurückzuführen. Beim Einsatz von 20 Mol-% **3** als Katalysator wurde bereits in weniger als sechs Stunden quantitative Produktbildung beobachtet. Kein Produkt wurde aber gebildet, wenn 10 Mol-% Halogenbrückendonor **3** und 20 Mol-% NBu₄Cl in der gleichen Reaktion eingesetzt wurden. Dieser Befund bestätigt, dass die

Wirkungsweise des Katalysators auf der Bindung von Anionen beruht.^[24]

Bei derartigen Testreaktionen können Säurespuren oftmals sehr schwer eindeutig ausgeschlossen werden, da sie auch durch eine nichtwahrnehmbare Zersetzung des Halogenbrückendonors entstehen könnten. Zum Ausschluss versteckter Säurekatalyse^[25] haben wir die Reaktion in Gegenwart von 1 oder 10 Mol-% an HOTf durchgeführt (Tabelle 1, Nr. 4 bzw. 5). Das Produkt wurde allerdings nur in 14 bzw. 27 % Ausbeute erhalten und damit in deutlich geringerer Menge als beim Einsatz von **3** unter den gleichen Bedingungen. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass die Halogenbrückendonoren durch Säulenchromatographie mit Pentan als Eluent gereinigt werden. Außerdem konnten durch säulenchromatographische Aufarbeitung mehr als 95 % des Katalysators **3** aus der Reaktionsmischung wiedergewonnen werden, und eine Lösung von **3** in [D₈]THF zeigt selbst nach zehn Tagen bei Raumtemperatur keine messbaren Hinweise auf eine Zersetzung. Somit ist bei der vorliegenden Testreaktion selbst die Gegenwart von 1 Mol-% Säure (entweder als Verunreinigung oder durch Zersetzung des Halogenbrückendonors) sehr unwahrscheinlich. Dies ist ein weiterer starker Hinweis darauf, dass Halogenbrücken am katalytischen Prozess entscheidend beteiligt sind.

Auch wenn der dreizähnige Halogenbrückendonor **3** eine höhere katalytische Aktivität zeigt als die zweizähnigen Verbindungen *m/p*-**2** (Abbildung 2), sind diese dennoch ein besserer Ausgangspunkt für die zukünftige Synthese chiraler Halogenbrückendonoren. Deshalb wurde die Testreaktion

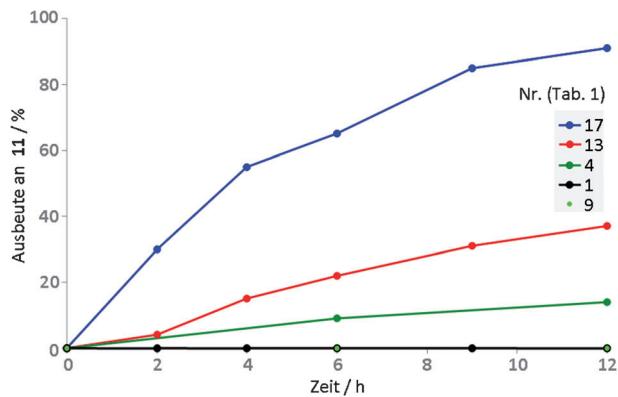


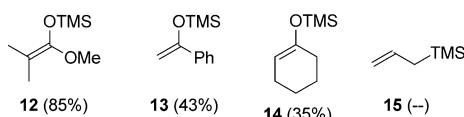
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf einiger der in Tabelle 1 beschriebenen Reaktionen.

mit 10 Mol-% *p*-**2** auch bei einer höheren Temperatur (–40 °C) durchgeführt, um eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit zu erreichen. Hierbei wurde der Ester **11** ohne weitere Nebenprodukte in 52 % Ausbeute erhalten, während ohne Katalysator (oder mit 10 Mol-% **5**) erneut keine Hintergrundreaktion beobachtet wurde.

Zum Vergleich mit einem typischen Wasserstoffbrückendonator haben wir die Reaktion auch mit 10 Mol-% des Thiophenol-Derivats **1** (Schema 1) durchgeführt, allerdings nur 12 % Produkt erhalten (Tabelle 1, Nr. 19). Da bei der bereits beschriebenen Katalyse^[24] Methyl-*tert*-butylether (MTBE) als Lösungsmittel eingesetzt wurde, haben wir alle bisher diskutierten

tierten Experimente zusätzlich in diesem Ether durchgeführt, um Solvenseffekte auszuschließen; dabei wurden aber ähnliche Trends wie in THF beobachtet (siehe Tabelle 1).^[26] Dies scheint darauf hinzuweisen, dass bei der vorliegenden Testreaktion der katalytische Effekt durch Halogenbrückendonoren zumindest mit demjenigen (mehr oder weniger) reiner Wasserstoffbrückendonoren vergleichbar sein sollte.

In weiteren orientierenden Experimenten wurde das Nukleophil **10** bei der Reaktion mit 1-Chlorisochroman durch das Ketensilylacetal **12**, die Silylenolether **13** und **14** sowie durch Allyltrimethylsilan (**15**) ersetzt (in Gegenwart von 10 Mol-% **3** als Katalysator). Die Ausbeuten der entsprechenden isolierten Produkte (Schema 4) stimmen qualitativ mit dem von Mayr et al. entwickelten Nukleophilie-Index *N*^[27] der Verbindungen **12** (9.00), **13** (6.22) und **14** (5.21)



Schema 4. Weitere Nukleophile für die Reaktion mit 1-Chlorisochroman (**9**) sowie Ausbeuten der jeweiligen Produkte in Gegenwart von 10 Mol-% **3** (nach 12 h in THF bei -78°C). TMS = Trimethylsilyl.

überein.^[28] Bei der Reaktion mit dem Allylsilan **15** (1.68)^[29] wurde kein Produkt gebildet. Zwar sind sicherlich noch weitere mechanistische Studien zur Halogenbrückenkatalyse notwendig, wir weisen aber darauf hin, dass die Addition des Nukleophils an einen intermediär auftretenden Oxocarbenium-Chlorid-Thioharnstoff-Komplex bei der Wasserstoffbrückensubstituierten Katalyse als geschwindigkeitsbestimmender Schritt postuliert wurde.^[24]

Abschließend wollten wir die Stärke der Bindung der neutralen mehrzähnigen Halogenbrückendonoren an Halogenide mithilfe isothermer Titrationskalorimetrie bestimmen.^[8e,f] Während die Befunde der Titration von **3** mit Tetrabutylammoniumchlorid und -bromid wegen einer ungewöhnlichen Form der Isotherme bisher nicht interpretiert werden konnten, wurden für die Lewis-Säuren **m-2** und **p-2** 1:1-Addukte mit beiden Anionen ermittelt (siehe Stöchiometriekoeffizienten *N* in Tabelle 2).

Beide Lewis-Säuren scheinen etwas stärker an Chlorid als an Bromid zu binden, und die Komplexe von **p-2** sind etwas stabiler als diejenigen von **m-2** (für beide Anionen). Anders als bei unseren dikationischen Imidazolium-basierten Halogenbrückendonoren^[8e] liefert der Entropieterm $T\Delta S^0$ im Fall der neutralen Halogen-basierten Lewis-Säuren nur einen geringen Beitrag zur gesamten freien Bindungsenthalpie ΔG^0 . Bei der Messstemperatur von 30°C bindet der Thioharnstoff **1** etwas stärker an beide Anionen als **m-2** und **p-2**.^[30] Die Bindungsenthalpie ΔH^0 ist im Fall des Wasserstoffbrückendonors **1** deutlich geringer als bei **m-2** und **p-2**, während der Entropieterm wesentlich ausgeprägter ist.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die neutralen mehrzähnigen Halogenbrückendonoren **m/p-2** und **3** die Reaktion von 1-Chlorisochroman mit Ketensilylacetalen und Silylenolethern zu katalysieren vermögen. Unseres Wissens

Tabelle 2: Thermodynamische Daten für die Bindung zweier Halogenbrücken-basierter (**m-2**, **p-2**) und einer Wasserstoffbrücken-basierten Lewis-Säure(**1**) an Halogenide bei 30°C in THF (ermittelt durch isotherme Titrationskalorimetrie).

LA ^[a]	LB ^[b]	K^c	ΔG^0 ^[d]	ΔH^0	$T\Delta S^0$	N^e
		[mol $^{-1}$]	[kJ mol $^{-1}$]	[kJ mol $^{-1}$]	[kJ mol $^{-1}$]	
m-2	Cl $^-$	1.8×10^4	-24.7	-22.4	2.4	1.3
m-2	Br $^-$	1.3×10^4	-23.9	-27.7	-3.8	1.2
p-2	Cl $^-$	7.5×10^4	-28.3	-27.6	0.7	1.2
p-2	Br $^-$	6.2×10^4	-27.8	-33.0	-5.1	1.0
1	Cl $^-$	2.9×10^5	-31.7	-18.4	13.3	1.2
1	Br $^-$	2.9×10^5	-31.7	-19.2	12.5	0.8

[a] Lewis-Säure (Katalysator). [b] Lewis-Base (Anion als Tetrabutylammoniumsalz). [c] Gleichgewichtskonstante. [d] ΔG^0 weicht in einigen Fällen durch Rundungseffekte geringfügig von $\Delta H^0 - T\Delta S^0$ ab. [e] Stöchiometriekoeffizient.

ist dies der erste Fall, in dem die organokatalytische Aktivität mit der Gegenwart (sowie der Zahl und relativen Orientierung) der Iodsubstituenten verknüpft ist. Da versteckte Säurekatalyse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, liegen insgesamt starke Hinweise für eine Halogenbrücken-basierte Organokatalyse vor. Außerdem ist die hier vorgestellte Testreaktion auch das erste Beispiel einer Halogenbrücken-induzierten C-C-Verknüpfung.

Eingegangen am 15. Februar 2013,
veränderte Fassung am 28. März 2013
Online veröffentlicht am 6. Mai 2013

Stichwörter: Anionen · Halogenbrücken · Nichtkovalente Wechselwirkungen · Organokatalyse · Rezeptoren

- [1] Siehe beispielsweise: a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289; b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520; c) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713; d) J. P. Malerich, K. Hagiwara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14416.
- [2] a) O. Hassel, C. Rømming, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1962**, 16, 1; b) H. A. Bent, *Chem. Rev.* **1968**, 68, 587; c) R. Weiss, G.-E. Miess, A. Haller, W. Reinhardt, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 102; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 103; d) A. C. Legon, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2686.
- [3] Übersichtsartikel: a) P. Metrangolo, F. Meyer, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6114; b) M. Fournigou, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2009**, 13, 36; c) A. C. Legon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 12, 7736; d) Y. Lu, Y. Wang, W. Zhu, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 12, 4543.
- [4] Zum „ σ -hole“: a) P. Politzer, J. S. Murray, T. Clark, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 12, 7748; b) T. Clark, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2013**, 3, 13; c) S. M. Huber, E. Jimenez-Izal, J. M. Ugalde, I. Infante, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7708.
- [5] Ausgewählte neuere Publikationen: a) N. L. Kilah, M. D. Wise, C. J. Serpell, A. L. Thompson, N. G. White, K. E. Christensen, P. D. Beer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11893; b) A. V. Jentzsch, D. Emery, J. Mareda, P. Metrangolo, G. Resnati, S. Matile, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 11879; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11675; c) L. A. Hardegger, B. Kuhn, B. Spinnler, L. Anselm, R. Ecabert, M. Stihle, B. Gsell, R. Thoma, J. Diez, J. Benz, J.-M. Plancher, G. Hartmann, D. W. Banner, W. Haap, F. Diederich,

- Angew. Chem.* **2011**, *123*, 329; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 314; d) A.-C. C. Carlsson, J. Gräfenstein, A. Budnjo, J. L. Lau-
rila, J. Bergquist, A. Karim, R. Kleinmaier, U. Brath, M. Erdélyi,
J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 5706; e) K. Raatikainen, K. Riss-
anan, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1235; f) L. Meazza, J. A. Foster, K.
Fucke, P. Metrangolo, G. Resnati, J. W. Steed, *Nat. Chem.* **2013**,
5, 42.
- [6] Ausgewählte neuere Übersichtsartikel: a) K. Rissanen, *Cryst-EngComm* **2008**, *10*, 1107; b) L. Brammer, G. M. Espallargas, S.
Libri, *CrystEngComm* **2008**, *10*, 1712; c) R. Bertani, P. Sgar-
bossa, A. Venzo, F. Lelj, M. Amati, G. Resnati, T. Pilati, P.
Metrangolo, G. Terraneo, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 677;
d) G. Cavallo, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, M. Sansotera,
G. Terraneo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3772.
- [7] a) M. Erdélyi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3547; b) T. M. Beale,
M. G. Chudzinski, M. G. Sarwar, M. S. Taylor, *Chem. Soc. Rev.*
2013, *42*, 1667.
- [8] a) P. Metrangolo, W. Panzeri, F. Recupero, G. Resnati, *J. Fluorine Chem.* **2002**, *114*, 27; b) S. Libri, N. A. Jasim, R. N. Perutz, L.
Brammer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7842; c) M. G. Sarwar, B.
Dragišić, L. J. Salsberg, C. Gouliaras, M. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*
2010, *132*, 1646; d) M. Cametti, K. Raatikainen, P. Met-
rangolo, T. Pilati, G. Terraneo, G. Resnati, *Org. Biomol. Chem.*
2012, *10*, 1329; e) S. M. Walter, F. Kniep, L. Rout, F. P.
Schmidtchen, E. Herdtweck, S. M. Huber, *J. Am. Chem. Soc.*
2012, *134*, 8507; f) M. G. Sarwar, B. Dragišić, E. Dimitrijević,
M. S. Taylor, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2050.
- [9] a) A. Mele, P. Metrangolo, H. Neukirch, T. Pilati, G. Resnati, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14972; b) M. G. Sarwar, B. Dragišić,
S. Sagoo, M. S. Taylor, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1674; c) E. Dimitrijević, P. Kvak, M. S.
Taylor, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9025; d) A. Caballero, N. G.
White, P. D. Beer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1885; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1845; e) F. Zapata, A. Caballero, N. G. White,
T. D. W. Claridge, P. J. Costa, V. Félix, P. D. Beer, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11533.
- [10] a) A. Bruckmann, M. A. Pena, C. Bolm, *Synlett* **2008**, 900; b) O.
Coulembier, F. Meyer, P. Dubois, *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 434.
- [11] Einsatz von elementarem Iod in der Synthese und Katalyse
(sowie mögliche Beteiligung von HI): a) H. Togo, S. Iida, *Synlett*
2006, 2159; b) M. Jereb, D. Vrazic, M. Zupan, *Tetrahedron* **2011**,
67, 1355.
- [12] K. H. Boswijk, E. H. Wiebenga, *Acta Crystallogr.* **1954**, *7*, 417.
- [13] Übersichtsartikel: a) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.*
2009, *38*, 1187; b) S. Beckendorf, S. Asmus, O. G. Mancheño,
ChemCatChem **2012**, *4*, 926; c) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 540; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518; d) K.
Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534.
- [14] a) S. M. Walter, F. Kniep, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7325; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7187;
b) F. Kniep, S. M. Walter, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1306; c) F. Kniep, L. Rout, S. M. Walter, H. K. V.
Bensch, S. H. Jungbauer, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9299.
- [15] G. B. Deacon, R. N. M. Smith, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 1587.
- [16] Ein nichtfluoriertes Grundgerüst würde bevorzugt iodiert werden.
- [17] L. Kraszkiewicz, M. Sosnowski, L. Skulski, *Synthesis* **2006**, 1195.
- [18] J. F. Tannaci, M. Noji, J. L. McBee, T. D. Tilley, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7895.
- [19] G. A. Olah, Q. Wang, G. Sandford, G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3194.
- [20] a) Z. Yoshida, Y. Tawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2573; b) R.
Weiss, T. Brenner, F. Hampel, A. Wolski, *Angew. Chem.* **1995**,
107, 481; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 439.
- [21] Kristallstruktur von *p*-**2**: Farbloses Fragment, $3[(C_{18}F_{10}I_4)_x]$,
 $5[(C_9H_{18}N_3)_y]$, $5[(Cl)_z]$, Kristalldimensionen $0.05 \times 0.15 \times$
 0.51 mm^3 ; $M_r = 3759.91$; monoklin, Raumgruppe *C2/c* (Nr. 15),
 $a = 7.7361(2)$ Å, $b = 52.0535(16)$ Å, $c = 30.3246(9)$ Å, $\beta =$
 $96.9665(12)^\circ$; $V = 12121.3(6)$ Å 3 ; $Z = 4$; $\mu(\text{Mo}_K) = 3.273 \text{ mm}^{-1}$;
 $\rho_{\text{ber.}} = 2.060 \text{ g cm}^{-3}$; Winkelbereich $0 = 0.78 - 25.45^\circ$; gesammelte
Daten: 89343; Unabhängige Daten [$I_o > 2\sigma(I_o)$]/alle Daten/ $R_{\text{int.}}$:
10962/11219/0.038; Daten/Restraints/Parameter: 11219/0/742;
 R_1 [$I_o > 2\sigma(I_o)$]/alle Daten]: 0.0244/0.0252; $wR2$ [$I_o > 2\sigma(I_o)$]/alle
Daten]: 0.0541/0.0546; GOF = 1.205; $\Delta\rho_{\text{max/min}} = 1.32 / -0.80 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$.
Weitere detaillierte Informationen finden sich in den Hintergrundinformationen. CCDC 924128 (*p*-**2**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt und können kostenfrei abgerufen werden unter www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif oder unter https://www.ccdc.cam.ac.uk/services/structure_deposit/.
- [22] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.
- [23] Vergleiche die mittleren I-Cl-Abstände in den Komplexen von NBu_4Cl mit einzähnigem $1,4-C_6F_4I_2$ von 3.03 Å (A. Abate, S.
Biella, G. Cavallo, F. Meyer, H. Neukirch, P. Metrangolo, T.
Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*,
1171) und mit $1,3,5-C_6F_3I_3$ von 3.19 Å (S. Triguero, R. Llusar, V.
Polo, M. Fourmigué, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 2241).
- [24] S. A. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*
2008, *130*, 7198.
- [25] T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*,
9353.
- [26] Über schlechte Ausbeuten bei der Katalyse dieser Reaktion mit
Thioharnstoff **1** wurde bereits berichtet: Gemäß Lit. [24] ist eine
Amidseitenkette essenziell für hohe Ausbeuten. Für Thioharn-
stoff **1** ist bei höheren Temperaturen eine bessere katalytische
Aktivität zu erwarten (bei -40°C wurde eine Ausbeute an Ester
11 von 28 % erhalten).
- [27] H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66.
- [28] H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B.
Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500.
- [29] J. Ammer, C. Nolte, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*,
13902.
- [30] Dies steht scheinbar im Widerspruch zur beobachteten katalytischen Reaktivität bei -78°C . Bei dieser Temperatur wird für
Thioharnstoff **1** jedoch ein extrapoliertes ΔG° -Wert von ca.
 -27 kJ mol^{-1} erhalten (bei konstantem ΔS°). Selbstassoziation
von ähnlichen Thioharnstoffderivaten bei tiefer Temperatur:
P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217.