

Homogene Katalyse

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201600547
 Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201600547

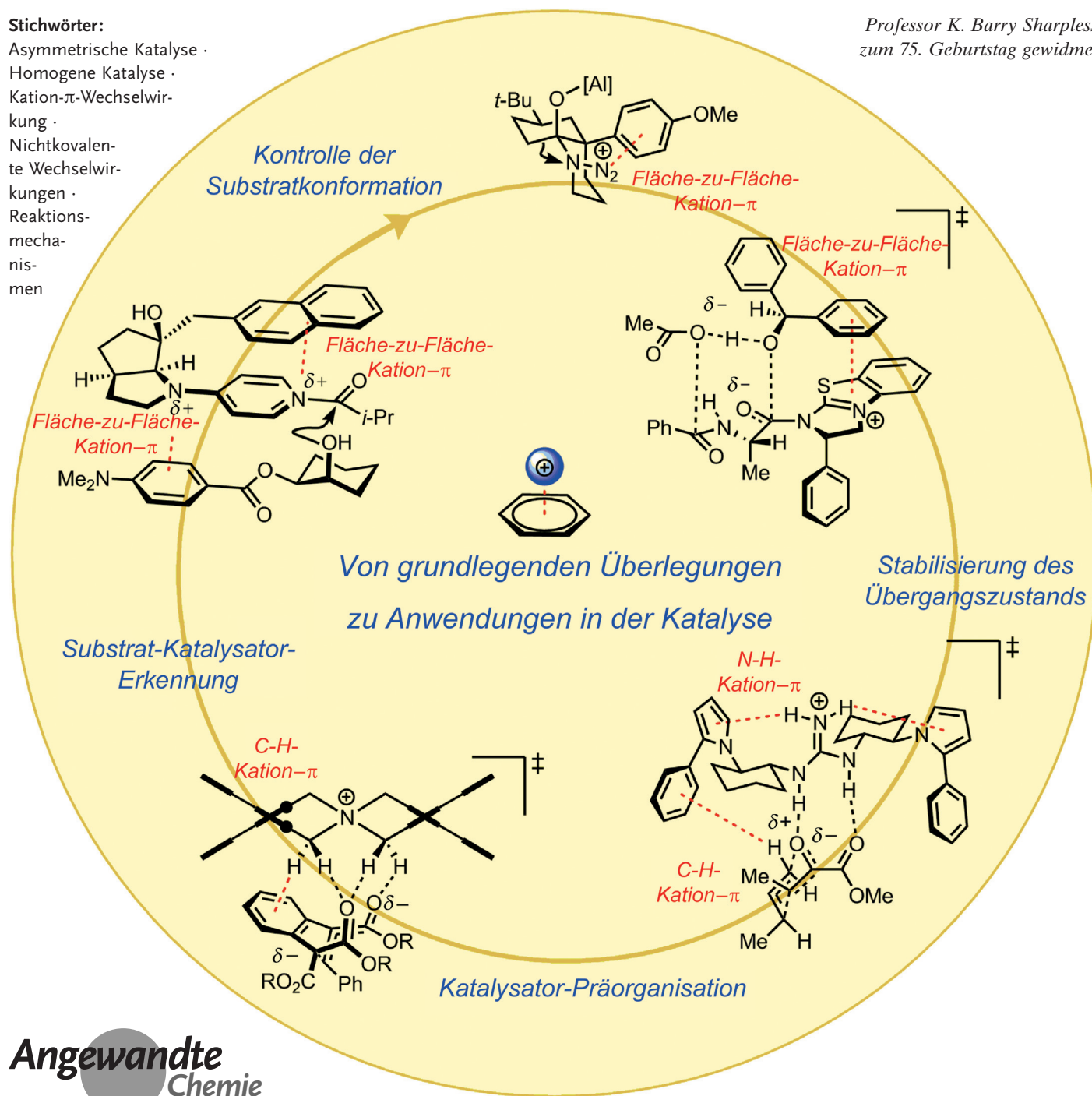
Die Kation- π -Wechselwirkung in der Katalyse mit niedermolekularen Verbindungen

C. Rose Kennedy⁺, Song Lin⁺ und Eric N. Jacobsen*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse ·
 Homogene Katalyse ·
 Kation- π -Wechselwirkung ·
 Nichtkovalente Wechselwirkungen ·
 Reaktionsmechanismen

Professor K. Barry Sharpless
 zum 75. Geburtstag gewidmet



Die Katalyse durch niedermolekulare Verbindungen (≤ 1000 Da, 10^{-9} m), die Substrate durch attraktive nichtkovalente Wechselwirkungen binden und aktivieren können, ist ein wichtiger Ansatz in der organischen und metallorganischen Chemie geworden. Zwar sind die kanonischen nichtkovalenten Wechselwirkungen, einschließlich Wasserstoffbrücken, Ionenpaarbindung und π -Stapelung, die Hauptstützen der Katalysatorentwicklung, jedoch wurde die Kation- π -Wechselwirkung seit ihrer Entdeckung in den 1980ern zu wenig genutzt. Wie Wasserstoffbrücken zeigen auch die Kation- π -Wechselwirkungen typische Bindungsaffinitäten von einigen kcal mol^{-1} mit einer erheblichen Direktionalität. Diese Eigenschaften machen sie zu einem interessanten Designelement für niedermolekulare Katalysatoren, und in den letzten Jahren wurde, beflügelt durch die Forschung in der molekularen Erkennung und Strukturbiologie, immer mehr Nutzen aus ihnen gezogen. Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über die Anwendung der Kation- π -Wechselwirkung in der Katalyse.

Aus dem Inhalt

| | |
|---|-------|
| 1. Einleitung | 12785 |
| 2. Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Substrat und Substrat | 12787 |
| 3. Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Katalysator und Katalysator | 12789 |
| 4. Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Katalysator und Substrat | 12794 |
| 5. Zusammenfassung und Ausblick | 12810 |

1. Einleitung

Die Kation- π -Wechselwirkung ist eine nichtkovalente Anziehungskraft zwischen einem elektronenreichen π -System (z.B. Benzol, Ethylen, Acetylen) und einem nahen Kation (z.B. Na^+ , NBu_4^+ ; Abbildung 1).^[1] Seit ihrer Entdeckung in den 1980er Jahren^[2] wurde mit experimentellen und theoretischen Methoden versucht, diese Wechselwirkung zu quantifizieren sowie ihre Grundlagen und Stärke, sowohl in der Gas- als auch in kondensierter Phase, zu verstehen.^[3] In

diesem Zusammenhang war die Entdeckung, dass ein Benzolmolekül bei der Bindung von K^+ in der Gasphase Wasser verdrängen kann, besonders bemerkenswert. Die Assoziationsenthalpie von K^+ und Benzol ist 19 kcal mol^{-1} , während die von K^+ und Wasser 18 kcal mol^{-1} beträgt.^[2a,4]

Die thermodynamischen Eigenschaften dieser attraktiven Wechselwirkung wurden auch in Lösung untersucht.^[5] Die Stärke der Kation- π -Wechselwirkungen ist zwar gegenüber derjenigen in der Gasphase abgeschwächt, hat aber eine vergleichbare Größenordnung wie andere sehr wichtige, starke nichtkovalente Wechselwirkungen, einschließlich Wasserstoffbrücken und Ionenpaarbindungen.^[6] Ein wesentlicher Teil der Bindungsenergie wird der elektrostatischen Wechselwirkung zwischen einem Kation und einer elektronenreichen π -Fläche zugeschrieben,^[7] wobei auch Dispersions- und Ladungsübertragungsanteile eine Rolle spielen.^[8] Darüber hinaus zeigt die Kation- π -Wechselwirkung eine hohe Richtungsabhängigkeit, bei der die Position des Kations direkt über dem Schwerpunkt des π -Systems energetisch deutlich bevorzugt ist. Dadurch werden die Ladungs- und Orbitalwechselwirkungen maximiert.^[5f,9]

Die Auswirkungen dieser wegweisenden Studien im Bereich der Strukturbiologie traten schnell und prägnant ein. Eine Vielzahl von Beispielen für die Kation- π -Wechselwirkung in biologischen Makromolekülen, z.B. proteinbasierten

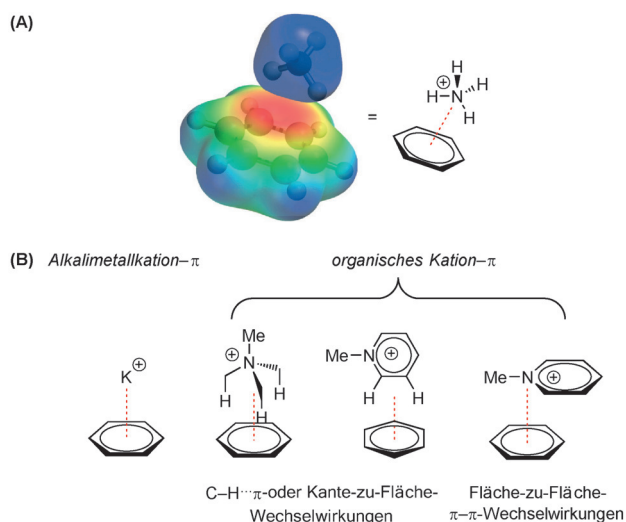


Abbildung 1. Die Kation- π -Wechselwirkung. A) Die molekulare elektrostatische Potentialoberfläche (negatives Potential in Rot, positives in Blau) zeigt die elektrostatische Basis für eine Kation- π -Wechselwirkung zwischen Benzol und einem Ammonium-Kation. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [1c]. Copyright 2013 American Chemical Society. B) Beispiele verschiedener Wechselwirkungsarten, die für niedermolekulare Systeme möglich sind, die Kation- π -Wechselwirkungen eingehen (rot gestrichelte Linien).

[*] C. R. Kennedy,^[†] Prof. Dr. E. N. Jacobsen
Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University
12 Oxford St, Cambridge MA 02138 (USA)
E-Mail: jacobsen@chemistry.harvard.edu
Dr. S. Lin^[†]

Department of Chemistry, University of California, Berkeley

535 Latimer Hall, Berkeley, CA 94720 (USA)

[†] Diese Autoren trugen gleichermaßen zu dieser Arbeit bei.

Die ORCID-Identifikationsnummern der Autoren dieses Artikels sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201600547> zu finden.

Rezeptoren und Enzymen, wurde dokumentiert.^[10] Diese noch nicht abgeschlossenen Arbeiten liefern einen Großteil des Gefüges für das Verständnis der strukturellen und funktionalen Aufgaben von Kation- π -Wechselwirkungen, da diese Wechselwirkungen in der Regel entweder für a) die Kontrolle der Proteinkonformation zur Erzeugung einer Ligand- oder Substratbindungstasche (wie in Abbildung 2 A)^[11] oder b) die Erkennung und Bindung eines Ligand- oder Substratmoleküls an einem solchen aktiven Zentrum (wie in Abbildung 2 B)^[12] verantwortlich sind. Im zweiten Fall können die Kation- π -Wechselwirkungen, an denen ein Enzym beteiligt ist, auch den Übergangszustand gegenüber dem ruhenden Grundzustand des Vorläufers stabilisieren, was eine Beschleunigung der Reaktion und die kinetische Kontrolle der Selektivität bei einer chemischen Umsetzung bewirkt (Abbildung 2 C).^[13]

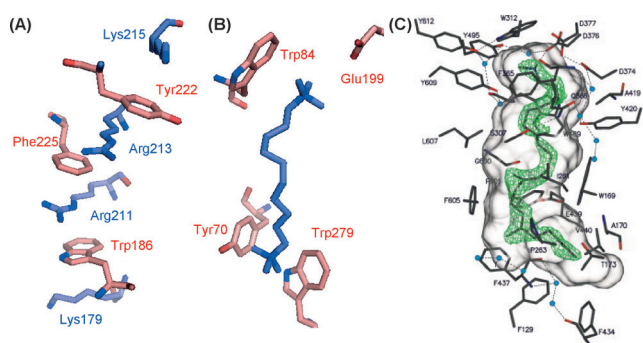


Abbildung 2. Beispiele für Kation- π -Wechselwirkungen in biologischen Systemen. A) Erweiterte Kation- π -Wechselwirkungen im extrazellulären Bereich des menschlichen Wachstumshormonrezeptors (Lit. [11e]). B) Kristallstruktur der Acetylcholin-Esterase, die an ein Bis-,Quat-Salz gebunden ist (Lit. [12a]). C) Kristallstruktur der Squalen-Hopon-Cyclase, die an ein Übergangszustandsanalogon der kationischen Polycyclisierung von Squalen gebunden ist. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [13e]. Copyright 2004 Elsevier.

Die grundlegenden Untersuchungen zur Thermodynamik der Kation- π -Wechselwirkung wie auch die zunehmende Dokumentation ihrer Bedeutung in biologischen Systemen haben dazu beigetragen, das Potenzial dieser Wechselwirkung für die Anwendung als Designelement in der Synthesechemie aufzuzeigen.^[14] Es wurde schnell erkannt, dass die komple-

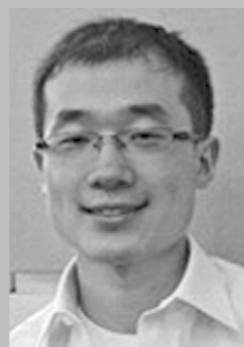
mentäre Stärke und Richtungsabhängigkeit der Kation- π -Wechselwirkung die Selbstorganisation niedermolekularer Verbindungen vorantreiben kann, und so haben Forscher versucht, diese attraktive Wechselwirkung für die molekulare Erkennung,^[15] das Kristall-Engineering^[16] und die Materialentwicklung^[17] zu nutzen. Infolgedessen haben sich viele der frühen Einblicke in die Feinheiten der Kation- π -Wechselwirkung aus Arbeiten auf diesen Gebieten ergeben (Schema 1).^[18]

Die genaue Charakterisierung der Kation- π -Wechselwirkung in enzymatischen Prozessen und der molekularen Erkennung schuf die Voraussetzungen für das mechanistische Verstehen und die Entwicklung von niedermolekularen Katalysatoren für die organische Synthese.^[1,13] In diesem Aufsatz analysieren wir die wachsende Bedeutung der Kation- π -Wechselwirkung bei der Katalyse mit niedermolekularen Verbindungen, wobei wir besonderes Augenmerk auf die Aufklärung der Mechanismen legen wollen, durch die solche Wechselwirkungen die Reaktivität und/oder Selektivität von Reaktionen beeinflussen. Der gut bekannte Bereich der kationischen Übergangsmetall- π -Komplexe wird hier nicht mit eingeschlossen,^[19] weil die Übergangsmetall- π -Wechselwirkung einen erheblichen kovalenten Charakter aufweist, was sie deutlich von der nichtkovalenten Kation- π -Wechselwirkung unterscheidet. Die hier beschriebenen Systeme sind auf Basis der Funktion der Kation- π -Wechselwirkung(en) in drei Kategorien eingeteilt:

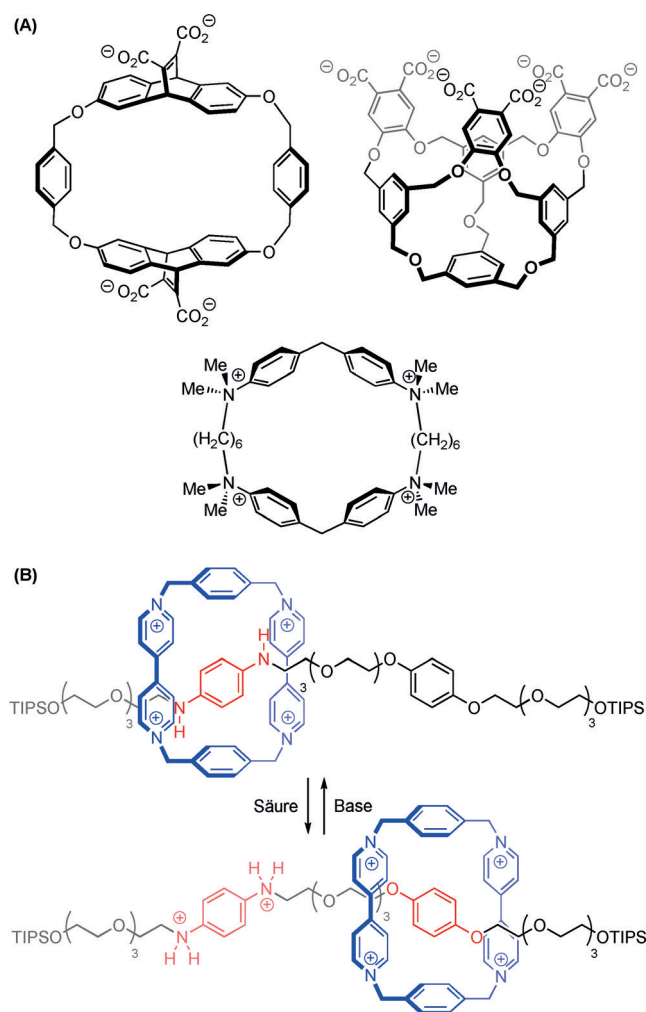
1. Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Substrat und Substrat ermöglichen die Organisation der reagierenden Komponenten. Diese Wechselwirkungen können intermolekular auftreten und die verschiedenen Reaktionspartner relativ zueinander anordnen oder intramolekular die Substratkonformation festlegen. In diesem Szenario ist der Katalysator nicht direkt an der Kation- π -Wechselwirkung beteiligt.
2. Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Katalysator und Katalysator kontrollieren die Katalysatorkonformation. Die intramolekulare Kation- π -Wechselwirkung zwischen verschiedenen Motiven innerhalb eines Katalysators kann helfen, die spezifische dreidimensionale Struktur zu definieren, die für die Katalysatorfunktion verantwortlich ist. Die kationische Komponente einer solchen Wechselwirkung kann zur Katalysatorstruktur gehören oder aus der Bildung eines kovalenten Addukts mit dem Substrat re-



C. Rose Kennedy wuchs in Tucson (USA) auf. Sie erhielt ihren B.S. von der University of Rochester, wo sie bei Prof. Alison Frontier forschte. Derzeit promoviert sie an der Harvard University bei Prof. Eric Jacobsen. Ihre Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die Entwicklung und mechanistische Untersuchung enantioselektiver Methoden, die auf dem kooperativen Wirken von niedermolekularen organischen Katalysatoren und Alkalimetall-Salzen beruhen.



Song Lin ist in Tianjin (China) aufgewachsen. Er erhielt seinen B.S. 2008 von der Peking University bei Prof. Zhang-Jie Shi. 2013 promovierte er an der Harvard University. Seine Arbeit unter der Anleitung von Prof. Eric Jacobsen konzentrierte sich auf die Entwicklung und das mechanistische Verständnis von enantioselektiven Reaktionen, die durch multifunktionale, niedermolekulare organische Verbindungen katalysiert werden. Derzeit ist er Postdoktorand bei Prof. Christopher Chang an der UC Berkeley.



Schema 1. Kation- π -Wechselwirkungen in der molekularen Erkennung. A) Ausgewählte niedermolekulare Kationenakzeptoren (Lit. [15a–c]). B) Ein schaltbares molekulares Shuttle, das auf Kation- π -Wechselwirkungen beruht (Lit. [15d]). TIPS = Triisopropylsilyl.

sultieren. Im Allgemeinen sind diese Intra-Katalysator-Kation- π -Wechselwirkungen analog zu denen, die die Tertiärstruktur biologischer Makromoleküle beeinflussen, wie bereits oben erwähnt wurde.



Eric N. Jacobsen wurde in New York City (USA) geboren. Er erhielt 1982 seinen B.S. von der New York University unter Anleitung von Prof. Yorke Rhodes und promovierte 1986 an der UC Berkeley bei Prof. Robert Bergman. Nach seinem Postdoktorat bei Prof. Barry Sharpless am MIT begann er 1988 seine unabhängige Karriere an der University of Illinois at Urbana-Champaign. 1993 wechselte er zur Harvard University, wo er derzeit Sheldon Emory Professor für organische Chemie ist. Seine Forschungsinteressen liegen in der Entdeckung, der mechanistischen Aufklärung und der Anwendung neuer katalytischer Prozesse.

3. Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Katalysator und Substrat verbessern die Assoziation eines Katalysators mit seinem Substrat. Diese intermolekularen Wechselwirkungen können im Grundzustand eines Reaktionspartner-Katalysator-Komplexes vorkommen oder der bevorzugten Stabilisierung der Übergangsstruktur einer Reaktion dienen. Diese Wechselwirkungen können zusätzlich als solche kategorisiert werden, in denen der Katalysator als a) der π -Akzeptor (d. h. das Kation) oder b) der π -Donor fungiert. Die Kation- π -Wechselwirkungen dieser Art sind wiederum analog zu den Wechselwirkungen mit aktiven Zentren von Enzymen, die in biologischen Systemen gefunden werden.

2. Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Substrat und Substrat

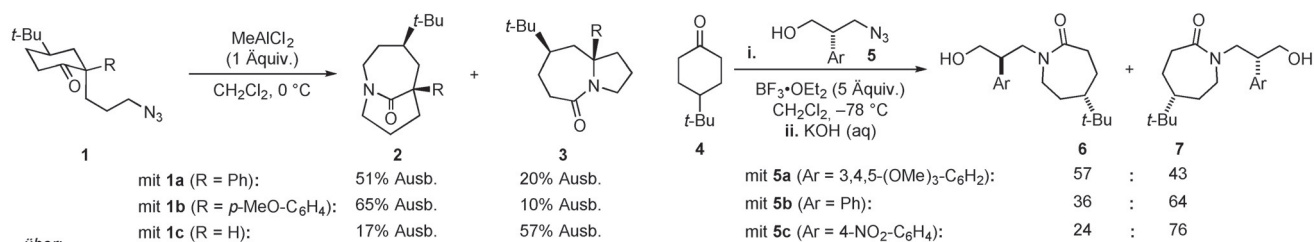
Niedermolekulare organische Verbindungen mit einer kationischen Komponente und einem neutralen Arylrest neigen dazu, im festen Zustand so zu packen, dass sich die beiden Motive in enger räumlicher Nähe zueinander befinden.^[20] Die Kation- π -Wechselwirkung, die eine solche Packung bestimmt, kann entweder zwischen benachbarten Molekülen oder in einer intramolekularen Art und Weise auftreten. Diese Art der Präorganisation wurde genutzt, um die regioselektive Bindungsbildung in Festphasenreaktionen zu ermöglichen.^[21] Ähnliche Prinzipien können auch für Reaktionen in Lösung konstruiert werden, aber die Kation- π -Wechselwirkung, die die selektive Substratpräorganisation steuert, muss sich effizient gegen die Solvatisierungseffekte durchsetzen. Dieser Abschnitt beschreibt die Anwendung dieser Methode für Reaktionen in der Lösungsphase, die von niedermolekularen Verbindungen katalysiert oder gefördert werden.

2.1. Intramolekulare Kation- π -Wechselwirkungen

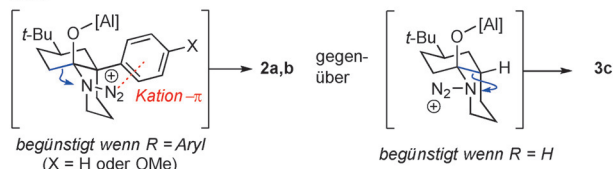
2.1.1. Lewis-Säure-geförderte regioselektive Schmidt-Anellierungen

Verbrückte bicyclische Lactame mit Brückenkopf-Stickstoffatomen sind wegen der außergewöhnlichen Reaktivität der verzerrten Amidfunktion von beträchtlichem strukturellem und Syntheseinteresse.^[22] In einem eleganten Ansatz zur Herstellung dieser Struktur motive haben Aubé et al. eine Lewis-Säure-geförderte Methode für die intramolekulare Schmidt-Reaktion von Alkylazid-substituierten Cyclohexanonen (**1**) entwickelt.^[23] Wie in Schema 2 gezeigt wird, folgt auf die Alkylazid-Addition an die aktivierte Carbonyl-Gruppe eine C-C-Bindungsmigration zu einem der beiden konstitutionellen Isomere: dem verbrückten bicyclischen Lactam **2** oder dem anellierten bicyclischen Lactam **3**.

Bei 4-*tert*-Butyl-substituierten Cyclohexanonen, die über eine geschlossene *trans*-Decalin-Konformation reagieren, konnte die Regioselektivität der Bindungsmigration durch eine sorgfältige Substratanpassung gesteuert werden. Ein π -System in der α -Position (wie in **1a** und **1b**) ist geeignet positioniert, um die Zwischenstufe zu stabilisieren, wobei das



über:

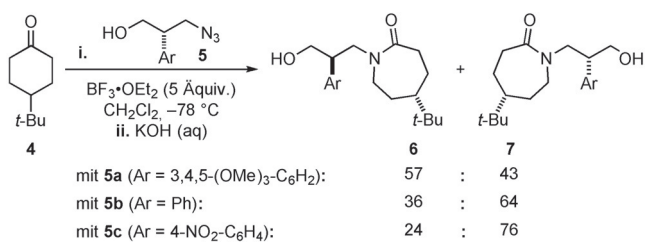


Schema 2. Lewis-Säure-geförderte regioselektive Schmidt-Anellierungen. Blaue Pfeile zeigen die C-C-Bindungsmigration; die rot gestrichelte Linie zeigt die Kation- π -Wechselwirkung.

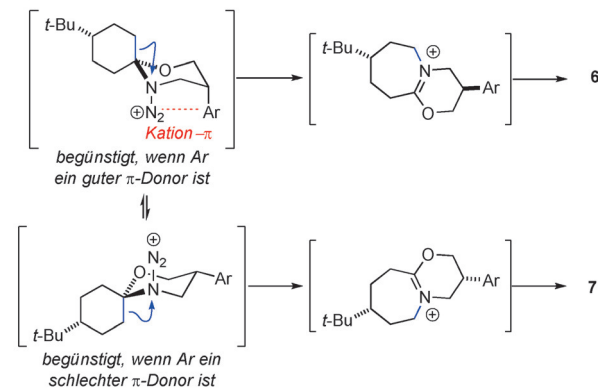
Diazonium-Kation über eine Kation- π -Wechselwirkung in die axiale Position gebracht wird. Eine vicinale C-C-Bindungsmigration aus dieser Konformation liefert das gewünschte verbrückte Produkt **2**. Das unsubstituierte Ausgangsmaterial **1c**, das diese Kation- π -Wechselwirkung nicht eingehen kann, liefert überwiegend das anellierte Nebenprodukt **3**. Die computergestützte Untersuchung dieses Systems mithilfe der Dichtefunktionaltheorie (DFT) bestätigt die Bedeutung solcher Kation- π -Wechselwirkungen für die Kontrolle der Regioselektivität im Bindungsmigrationschritt.^[24]

2.1.2. Lewis-Säure-geförderte diastereoselektive Schmidt-Ringerweiterungen

Aubé und Mitarbeiter haben diese Strategie mit einer detaillierten Untersuchung der Lewis-Säure-geförderten diastereoselektiven Schmidt-Ringerweiterung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon (**4**) zu den siebengliedrigen Lactamen **6** und **7** erweitert (Schema 3).^[25] In dieser Umwandlung wird durch die Kondensation von **4** mit dem chiralen Hydroxyalkylazid **5** eine Oxocarbeniumion-Zwischenstufe gebildet, die vom internen Azid nucleophil angegriffen wird und eines der beiden diastereomeren Diazoniumion-Zwischenprodukte bildet. Nur in einem dieser Zwischenprodukte befindet sich das Diazoniumion in einer Position, in der es mit der Aryl-Gruppe eine Kation- π -Wechselwirkung eingehen kann. Diese Wechselwirkung stabilisiert das Diazoniumion in der sonst ungünstigen axialen Konformation, von der ausgehend eine C-C-Bindungsmigration das Diastereomer **6** liefert. Die Ringerweiterung ausgehend von der äquatorialen Position ergibt dagegen das Diastereomer **7**. Die vorgeschlagene Rolle dieser attraktiven Wechselwirkung bei der Stereodifferenzierung wird durch die Beobachtung bekräftigt, dass das Diastereomerenverhältnis des Produktes von der Arensubstitution abhängt, wobei mit den elektronenreichsten Arenen die höchsten **6/7**-Verhältnisse erreicht werden.



über:



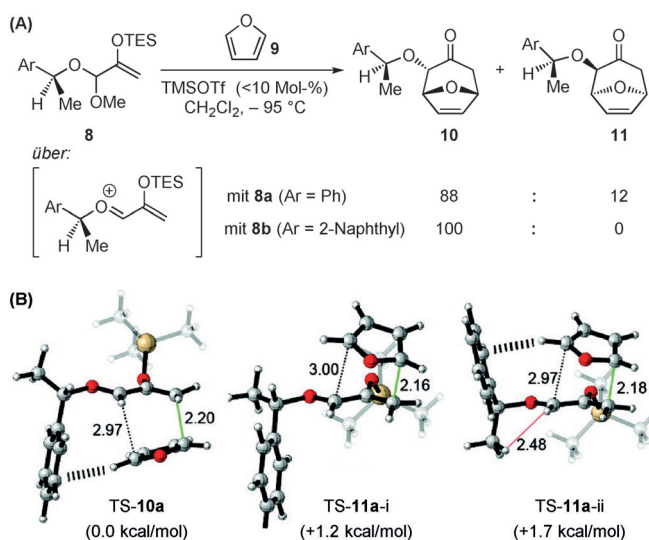
Schema 3. Lewis-Säure-geförderte diastereoselektive Schmidt-Ringerweiterung. Blaue Pfeile zeigen die C-C-Bindungsmigration. Die rot gestrichelte Linie zeigt die Kation- π -Wechselwirkung.

2.2. Intermolekulare Kation- π -Wechselwirkungen

2.2.1. Lewis-Säure-katalysierte diastereoselektive [4+3]-Cycloadditionen

Lewis-Säure-katalysierte [4+3]-Cycloadditionen von Alkoxy-substituierten Siloxyallyl-Kationen mit elektronenreichen 1,3-Dienen, wie Furan, werden schon lange für die effiziente Bildung substituierter [3.2.1]-tricyclischer Gerüste mit guter Regio- und Stereoselektivität verwendet.^[26] Hoffmann und Mitarbeiter haben gezeigt, dass chirale 2-Arylethyl-Auxiliare in Cycloadditionen einen hohen Grad an Stereokontrolle ausüben und enantiomerenreine 2-Alkoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one liefern können (Schema 4A).^[27] Zum Beispiel wird bei der Lewis-Säure-katalysierten Cycloaddition von Furan (**9**) mit dem Acetal **8a**, das ein 1-Phenylethanol-Auxiliar trägt, eine Mischung der *endo*-Cycloaddukte **10a** und **11a** mit 88:12 d.r. erhalten. Die Verwendung eines 1-(2-Naphthyl)ethanol-Auxiliars mit einer verlängerten Aryl-Gruppe (wie in **8b**) liefert **10b** als einziges Diastereomer.

Rechnungen haben weitere Hinweise auf den Ursprung der beobachteten Diastereoselektivität geliefert (Schema 4B).^[28] Beim energieärmsten berechneten Übergangszustand (TS-**10a**) ist das chirale Auxiliar so ausgerichtet, dass ein Fläche-zu-Kante-Kontakt zwischen dem Phenyl-Ring und dem hereinkommenden Furan möglich ist (ca. 3 Å). Dieser Kontakt ermöglicht eine attraktive Kation- π -Wechselwirkung zwischen der π -Fläche des Auxiliars und der positiven Teilladung, die sich im ersten Übergangszustand der schrittweisen Addition an die 2-Position des Furan-Nucleophils bildet. In den beiden niederenergetischsten Übergangszuständen, die zum Nebendiastereomer **11a** führen, ist diese



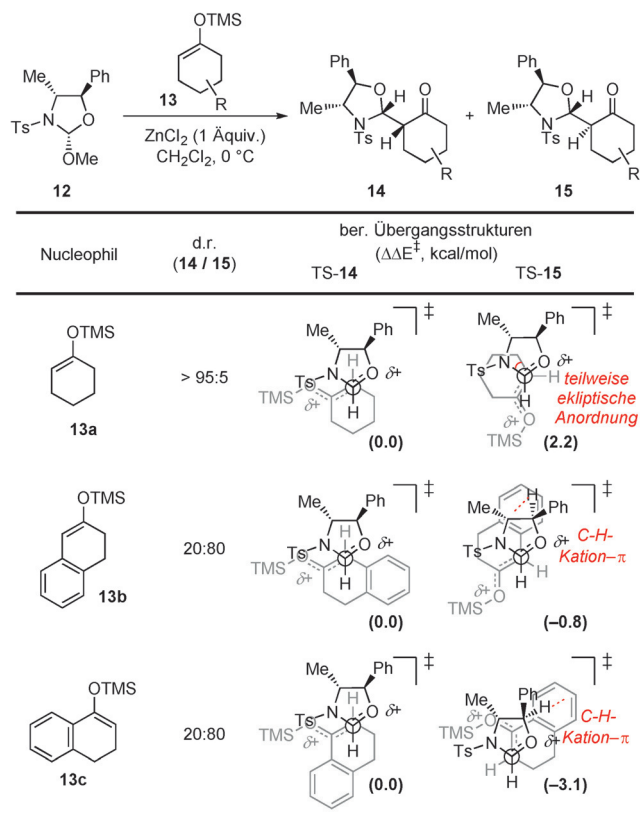
Schema 4. A) Lewis-Säure-katalysierte [4+3]-Cycloaddition und B) ein stereochemisches Modell für die beobachtete Diastereoselektivität. Die schwarz gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen, während die rote Linie die sterische Abstoßung zeigt. Die schwarz und grün gepunkteten Linien zeigen die sich bildenden C-C-Bindungen, und die Bindungslängen sind in Å angegeben. Die unterschiedlichen Aktivierungsenthalpien sind in kcal mol⁻¹ angegeben (B3LYP/6-31G-(d)). grau C, weiß H, rot O, gold Si. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [28a]. Copyright 2010 American Chemical Society. OTf = Trifluormethansulfonsäure, TES = Triethylsilyl, TMS = Trimethylsilyl.

Kation- π -Stabilisierung entweder nicht vorhanden (TS-11a-i) oder wird von einer repulsiven sterischen Wechselwirkung begleitet (TS-11a-ii). Darüber hinaus reproduziert dieses Berechnungsmodell die verbesserte Diastereoselektivität, die experimentell mit dem 1-(2-Naphthyl)ethanol-Auxiliar beobachtet wird und die verstärkte Kation- π -Wechselwirkung widerspiegelt, die aus der gestiegenen Ausdehnung des π -Donors resultiert.

2.2.2. Lewis-Säure-katalysierte, diastereoselektive Additionen von Silylenolethern an ein chirales Oxazoliniumion

Lewis-Säure-katalysierte nucleophile Additionen an enantiomerenangereicherte Oxazoliniumionen sind eine effiziente Methode für die formale stereoselektive Formylierung von Silylenolethern und Allylsilanen.^[29] Während der Entwicklung von geeigneten Bedingungen für diese Reaktion haben Hoppe und Mitarbeiter gefunden, dass ein von Pseudoephedrin abgeleitetes Oxazolidin (**12**) mit Silylenolethern zu α -substituierten Ketonen reagiert. Interessanterweise werden arylsubstituierte Silylenolether mit entgegengesetzter Diastereoselektivität zu derjenigen bei den einfacheren aliphatischen Verbindungen alkylert (**14** gegenüber **15**; Schema 5).^[29c]

Während die diastereoselektive Bildung von **14a** einfach aufgrund der sterischen Abstoßung zwischen dem Nucleophil und dem Elektrophil im Übergangszustand des Nebenprodukts erklärt werden kann, hat die rechnerische Analyse einen Einblick in die Gründe für die Selektivität bei Verwendung von arylierten Substraten gegeben.^[30] Rechenmo-



Schema 5. Lewis-Säure-geförderte diastereoselektive Additionen von Silylenolethern an chirale Oxazoliniumionen und berechnete stereochemische Modelle für die beobachtete Diastereoselektivität. Die gestrichelten Linien zeigen die attraktiven Kation- π -Wechselwirkungen, während die durchgehende rote Kurve den Diederwinkel zeigt, der zur repulsiven sterischen Wechselwirkung führt. Die schwarz und grau gepunkteten Linien zeigen den Bruch und die Bildung von Bindungen. Die unterschiedlichen Aktivierungsenergien sind in kcal mol⁻¹ angegeben (M06-2X/6-311 + G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)).

delle mit Dichtefunktionalen, die in Hinblick auf die Dispersionswechselwirkungen korrigiert wurden, sagen die korrekte Diastereoselektivität für beide Silylenolether-Klassen voraus (z. B. **13a–c**). Die niederenergetischsten berechneten Übergangsstrukturen bei der Bildung der aromatischen Verbindungen **15b** und **15c** zeigen Van-der-Waals-Kontakte (2.71–2.92 Å) zwischen den Substrataränen und der α -C-H-Bindung des Oxazoliniumions, die eine positive Teilladung trägt. Diese Kation- π -Wechselwirkungen heben die Deformationsenergie auf, die zur Vermeidung sterischer Wechselwirkungen in der gestapelten Übergangsstruktur auftritt. Folglich wird die beobachtete Umkehrung der Diastereoselektivität bei Reaktionen mit den Silylenolethern **13b,c** auf die stabilisierenden Kation- π -Wechselwirkungen in der Übergangsstruktur zurückgeführt.

3. Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Katalysator und Katalysator

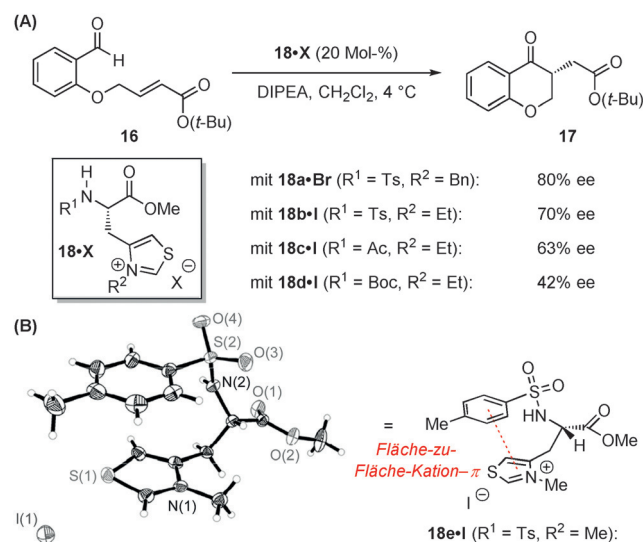
Wie bereits in Abschnitt 1 erwähnt, haben Strukturbioologen gefunden, dass Beweise für Kation- π -Wechselwirkun-

gen in den Strukturen der Protein Data Bank allgegenwärtig sind. Wenn z.B. eine kationische Aminosäure-Seitenkette (z.B. Lys, Arg) nahe einer Aryl-Seitenkette (z.B. Phe, Tyr, Trp) positioniert ist, ist die globale Proteinstruktur oft verzerrt, um eine effiziente Kation- π -Wechselwirkung zwischen diesen Resten zu ermöglichen.^[1,11] Zusammen mit Wasserstoffbrücken, Salzbrücken, hydrophobem Packen und Disulfidbindungen spielen solche Kation- π -Wechselwirkungen eine große Rolle bei der Bestimmung der Tertiär- und Quartärstrukturen von Proteinen, die wiederum deren Funktionen bestimmen. Die räumliche Anordnung von niedermolekularen Katalysatoren kann auf ähnliche Weise durch Kation- π -Wechselwirkungen zwischen bestimmten funktionellen Gruppen im Katalysatorgerüst gelenkt werden.^[31] Die kationische Komponente einer solchen Wechselwirkung kann zur Katalysatorstruktur gehören oder in situ aus der Bildung eines kovalenten Addukts mit einem Substrat resultieren. Dieser Abschnitt behandelt mehrere Fälle, in denen eine oder mehrere intramolekulare Kation- π -Wechselwirkungen die Konformation eines aktiven Zentrums eines Katalysators verändern, um die Reaktivität und/oder Selektivität zu beeinflussen.

3.1. Native kationische Katalysatoren

3.1.1. Peptidische Thiazolium-Katalysatoren für Stetter-Reaktionen

Miller und Mitarbeiter haben eine Familie kurzer peptidischer Thiazolium-Katalysatoren für die asymmetrische Stetter-Cyclisierung von Enoaten aus Salicylaldehyd (**16**) untersucht (Schema 6 A).^[32] Einfache β -Thiazolylalanin-Derivate waren unter den effizientesten Katalysatoren, wobei der Katalysator **18a** das Cyclisierungsprodukt **17** mit bis zu



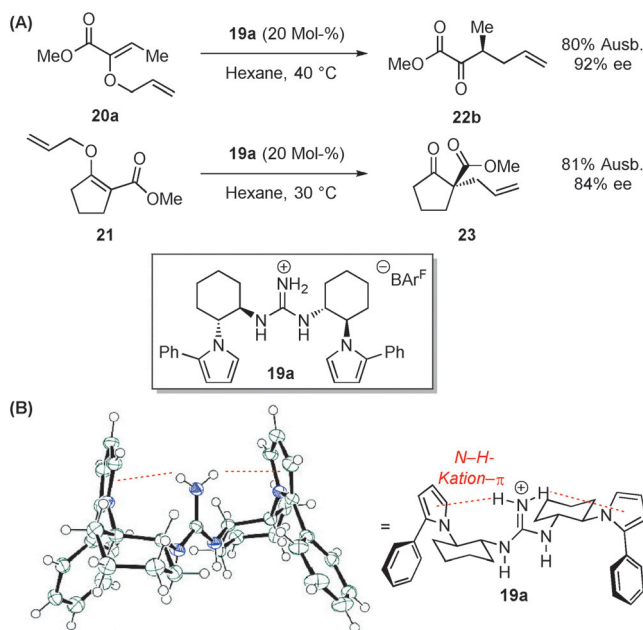
Schema 6. A) Die asymmetrische Stetter-Reaktion, die durch β -Thiazolylalanin-Derivate katalysiert wird. B) Die Röntgenkristallstruktur und die Liniendarstellung eines solchen Katalysators. Die rot gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen. Wiedergabe mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry aus Lit. [32]. DIPEA = *N,N*-Diisopropylethylamin.

80% *ee* lieferte. Umfangreiche Untersuchungen zu den Auswirkungen der Katalysatorstruktur ergaben, dass die Enantioselectivität sehr stark von der Art des *N*-Substituenten im Katalysator abhängt. Wenn die *p*-Toluolsulfonsäure(Ts)-Gruppe von Katalysator **18b** durch eine Acetyl(Ac)- (Katalysator **18c**) oder *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Gruppe (Katalysator **18d**) ersetzt wird, erfolgt die Cyclisierung mit deutlich geringerer Enantioselectivität.

Die röntgenkristallographische Analyse von **18e** zeigte, dass eine intramolekulare Kation- π -Wechselwirkung zwischen dem Aryl-Ring des Ts-Substituenten und dem Thiazoliumion eine gefaltete Konformation begünstigt (Schema 6 B). Es wird angenommen, dass diese Konformation im kationischen Breslow-Zwischenprodukt, das am C-C-bindungs bildenden Schlüsselschritt des katalytischen Zyklus beteiligt ist, beibehalten wird. Dementsprechend wird die effiziente Enantioinduktion auf das stereochemisch gut definierte Umfeld zurückgeführt, das durch diese Kation- π -Wechselwirkung erzeugt wird.

3.1.2. Guanidiniumion-Katalysatoren für Claisen-Umlagerungen

Jacobsen und Mitarbeiter haben eine Reihe von C_2 -symmetrischen Guanidiniumion-Katalysatoren **19** für enantioselective Claisen-Umlagerungen von α - und β -Ketoestern wie **20** bzw. **21** beschrieben (Schema 7 A).^[33] Sowohl die Röntgenstrukturanalyse und ROESY-Untersuchungen in Lösung als auch Gasphasenrechnungen lassen darauf schließen, dass bei der Konformation des Katalysators im Grundzustand die Guanidinium-NH₂-Wasserstoffatome in engem Kontakt mit den π -Flächen des nahen Pyrrol-Rings stehen (3.23 Å in der

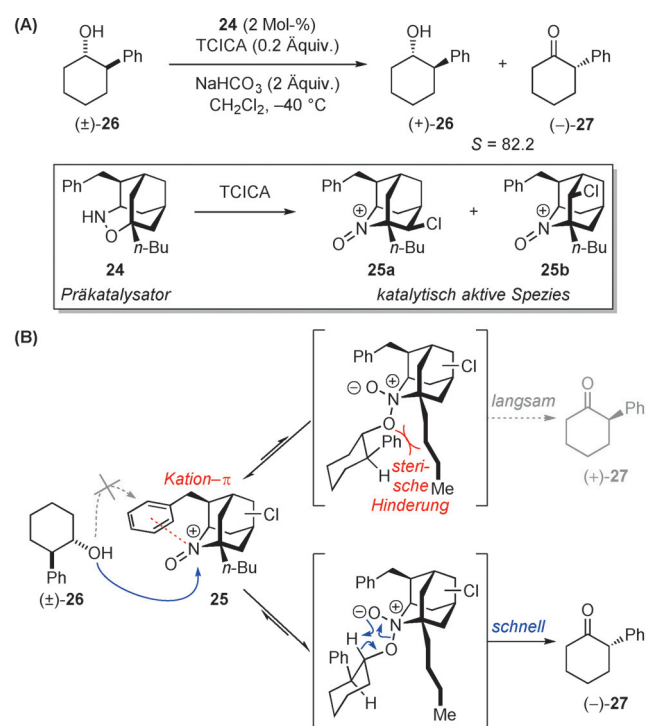


Schema 7. a) Guanidiniumion-katalysierte asymmetrische Claisen-Umlagerungen. B) Röntgenstruktur und Liniendarstellung des Guanidiniumion-Katalysators. Die rot gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen. Lösungsmittelmoleküle sind nicht dargestellt. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [33c]. Copyright 2011 American Chemical Society.

berechneten Struktur, 3.22 und 3.19 Å in der Kristallstruktur; Schema 7B). Diese Kation- π -Wechselwirkungen sorgen für eine starrere Katalysatorkonformation und positionieren die Aryl-Substituenten des Pyrrols so, dass sie an den stereodifferenzierenden Wechselwirkungen im Umlagerungs-Übergangszustand beteiligt sind. Die Art dieser Sekundärwechselwirkungen wird in Abschnitt 4.2.6 besprochen.

3.1.3. Oxoammoniumion-Katalysatoren für Alkoholoxidationen

Iwabuchi und Mitarbeiter haben eine Methode entwickelt, die mit einem von Adamantan abgeleiteten Alkoxyamin-Präkatalysator **24** die hoch stereoselektive oxidative kinetische Racematspaltung (OKR) von nichtaktivierten sekundären Alkoholen ermöglicht (Schema 8A).^[34] Diese Me-



Schema 8. A) Alkoxyamin-katalysierte kinetische Racematspaltung des sekundären Alkohols **26** und B) ein stereochemisches Modell für die beobachtete Enantiodiskriminierung. Die rot gestrichelte Linie zeigt die attraktive Kation- π -Wechselwirkung, während die roten Linien die repulsive sterische Wechselwirkung zeigen. TCICA = Trichlorisocyanursäure.

thode basiert auf früheren Arbeiten, die die gleiche Art von Präkatalysatoren für einfache Oxidationen und die kinetische Racematspaltung aktivierter Alkohole nutzten.^[35] Mithilfe einer sorgfältigen spektroskopischen Analyse und unabhängiger Isolationsexperimente wurde die aktive Katalysator-spezies als ein Paar chlorierter Oxoammoniumionen (**25a** und **25b**) identifiziert, die durch die Reaktion von **24** mit Trichlorisocyanursäure (TCICA) entstehen.

Im vorgeschlagenen Mechanismus geht der Benzyl-Substituent in einem der aktiven Katalysatoren (**25a** oder **25b**) eine intramolekulare Kation- π -Wechselwirkung mit dem Oxoammoniumion ein. Dadurch wird bei der reversiblen

Addition des Alkohol-Substrats **26** an die freiliegende Fläche für die Bildung des kovalenten Addukts eine Seite abgeschirmt (Schema 8B). Bei der nachfolgenden Oxy-Cope-Eliminierung wird durch die unterschiedlichen sterischen Wechselwirkungen mit der α -Alkyl-Gruppe eine Stereodifferenzierung mit einem Selektivitätsfaktor von $S = 296$ erreicht. In diesem Beispiel wird angenommen, dass die Kation- π -Wechselwirkung eine entscheidende Rolle für den gesamten Prozess der kinetischen Racematspaltung spielt, indem sie die diastereoselektive Bildung des anfänglichen Zwischenprodukts erzwingt.

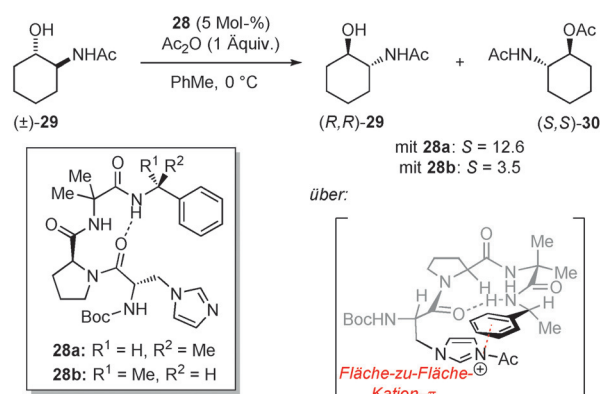
3.2. Am Ring gebildete kationische Katalysatorzustände

3.2.1. Nucleophile Katalysatoren für Acylübertragungen

Nucleophile Heterocyklen und insbesondere Pyridin-Derivate wurden als effiziente Katalysatoren für eine Reihe von Acylübertragungen umfassend untersucht.^[36] Im allgemein anerkannten Mechanismus erfolgt vor der Acylübertragung auf ein Substratmolekül eine N-Acylierung dieser nucleophilen Katalysatoren, wodurch hoch elektrophile, kationische, kovalente Addukte gebildet werden. Prinzipiell könnten π -donierende Gruppen in die Gerüste dieser Katalysatoren eingebaut werden, um die Kation- π -Stabilisierung spezifischer Konformationen des acylierten Zwischenprodukts zu erlauben, wodurch möglicherweise eine verbesserte Reaktivität oder Selektivität erreicht wird. Die Umsetzbarkeit dieser Strategie wurde für mehrere Systeme aufgezeigt, wie im Folgenden beschrieben wird.

3.2.1.1. Peptidische N-Alkylimidazol-Katalysatoren

Inspiziert durch die katalytische Effizienz von *N*-Methylimidazol (NMI) bei Alkoholacylierungen haben Miller und Mitarbeiter versucht, strukturanaloge chirale Peptid-Katalysatoren für asymmetrische Acylierungen zu entwickeln. Hierfür fanden sie den von β -Imidazolyalanin abgeleiteten Tripeptid-Katalysator **28a** für die kinetische Racematspaltung von Acetamid-substituierten sekundären Alkoholen wie **29** (Schema 9).^[37] Die C-terminale α -Methylben-



Schema 9. Die Tripeptid-katalysierte acylierende kinetische Racematspaltung von Acetamid-substituierten sekundären Alkoholen. Die rot gestrichelte Linie zeigt eine mutmaßliche Kation- π -Wechselwirkung. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

zylamid-Einheit wurde eingebaut, um eine intramolekulare Kation- π -Wechselwirkung mit dem geladenen Acylimidazolium-Zwischenprodukt zu ermöglichen. Im Einklang mit der vermuteten Rolle wurde gefunden, dass der Selektivitätsfaktor bei der kinetischen Racematspaltung des sekundären Modellalkohols **29** sehr empfindlich auf die Konfiguration der α -Methylbenzylamid-Einheit reagiert; der diastereomere Katalysator **28b** liefert das acylierte Produkt **30** mit einer deutlich geringeren Stereoselektivität ($S=3.5$ mit **28b** gegenüber $S=12.6$ mit **28a**). Auch wenn die genaue mechanistische Rolle der α -Methylbenzylamid-Gruppe nicht bekannt ist, dient ihre vermutete Beteiligung an der Kation- π -Wechselwirkung als Grundlage für weitere Katalysatorentwicklungen.^[37b]

3.2.1.2. Chirale Aminopyridin-Katalysatoren

Fuji und Mitarbeiter haben einen Naphthyl-substituierten Pyrrolidinopyridin-Katalysator für die acylierende kinetische Racematspaltung von sekundären Alkoholen beschrieben (Schema 10 A).^[38] Kern-Overhauser-Effekt(nOe)-Experi-

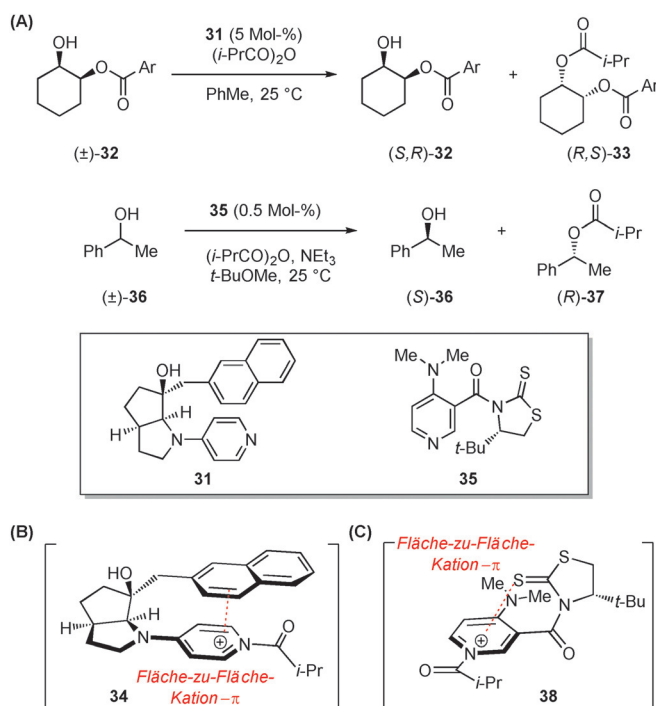
ralen Thiazolidinthion-funktionalisierten *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin(DMAP)-Katalysators (**35**) bei der acylierenden kinetischen Racematspaltung von sekundären Benzylalkoholen **36** (Schema 10 A).^[39] Die Röntgenstrukturanalyse, die NMR-Charakterisierung und die UV/Vis-spektroskopischen Untersuchungen lassen alle darauf schließen, dass **35** aufgrund der Acylierung auch eine Konformationsänderung durchläuft, die durch die intramolekulare Kation- π -Wechselwirkung zwischen der Thiocarbonyl-Gruppe und dem Pyridiniumion gelenkt wird (Schema 10 C).^[40] Rechnerische Studien (MP2) bestätigen die Rolle der Kation- π -Wechselwirkung für die konformationsändernden Eigenschaften der Katalysatoren **31** und **35**.^[41]

In beiden Fällen steuert die chirale Umgebung, die durch die Kation- π -Wechselwirkung bestimmt wird, die π -faciale Reaktivität des *N*-Acylpyridinium-Zwischenprodukts bei der enantioselektiven Übertragung der Acyl-Gruppe auf die Alkohol-Substrate. Die unterschiedliche Erkennung der enantiomeren Substrate wird mutmaßlich durch zusätzliche intermolekulare Kation- π -Wechselwirkungen zwischen der Aryl-Gruppe am Substrat und dem Pyridiniumion unterstützt, worauf in Abschnitt 4.1.3 genauer eingegangen wird. Ähnliche Katalysebedingungen ermöglichen die acylierende dynamische kinetische Racematspaltung von Halbaminen,^[42] und ein analoges chirales Pyridin-Auxiliar wurde erfolgreich in zweistufigen enantioselektiven Cyclopropanierungen eingesetzt.^[43]

3.2.2. Sekundäramin-Katalysatoren für die Aktivierung von Enalen

Seit ihrer Einführung durch MacMillan und Mitarbeiter wurden chirale Imidazolidinon-Derivate wie **39** und **40** (siehe Abbildung 3 A) häufig zur Förderung von katalytischen enantioselektiven Umwandlungen von α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen über Iminiumion-Zwischenstufen eingesetzt (Schema 11 A).^[44] Die Gruppen von MacMillan,^[45] Houk^[46] und Yamada^[47] haben diese katalytischen Systeme unabhängig voneinander rechnerisch untersucht, um die scheinbar allgemeine Grundlage der Enantioinduktion in einem breiten Reaktionsspektrum aufzuklären. Molekülmechanik und DFT wurden genutzt, um die möglichen Grundzustandsstrukturen des bevorzugten *E*-Iminium-Addukts (**41a**) zu beurteilen, und drei niederenergetische Konformationen wurden identifiziert, die sich in ihren Ph-C-C-N-Diederwinkeln unterscheiden (Abbildung 3).

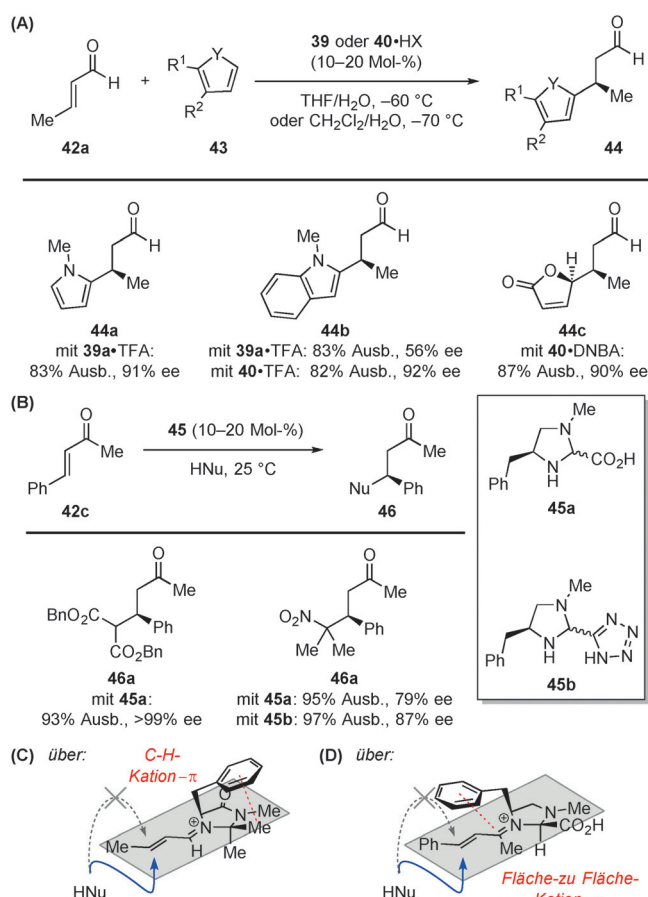
Die Konformationen **41a-i** und **41a-ii**, bei denen sich der Phenyl-Ring über der Region des Iminiums befindet, die eine positive Ladung trägt, machen wahrscheinlich 85 % aller möglichen Spezies bei 25 °C aus.^[46a] Die weitere Ab-initio-(MP2)-Energie-Zersetzungsanalyse prognostiziert, dass die elektrostatischen und Polarisierungsterme die attraktiven Wechselwirkungen zwischen dem Phenyl-Ring und dem Iminium-Kation dominieren.^[47] Die Konformation **41a-iii**, in der der Phenyl-Ring schräg zur Fläche des Iminiums steht, kann nicht an solchen stabilisierenden Wechselwirkungen teilhaben und hat dementsprechend eine deutlich höhere Energie. Die Iminiumionen, die vom *tert*-Butyl-substituierten Katalysator **40** abgeleitet sind, zeigen ähnliche Konforma-



Schema 10. A) Die durch chirale Pyridine katalysierte acylierende kinetische Racematspaltung sekundärer Alkohole. B,C) Liniendarstellung der gestapelten Konformationen, die von den *N*-Acylpyridinium-Katalysatoraddukten eingenommen wird. Die rot gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen.

mente mit dem ursprünglichen (**31**) und dem acylierten Katalysator (**34**) haben gezeigt, dass die Acylierung eine Konformationsänderung bewirkt, die durch eine intramolekulare Kation- π -Wechselwirkung zwischen der Naphthyl-Gruppe und dem Pyridiniumion gesteuert wird (Schema 10 B).

Yamada et al. untersuchten eine verwandte Strategie mit einer Konformationsänderung unter Verwendung eines chi-



Schema 11. A) Ausgewählte Imidazolidinon- und B) Imidazolin-katalysierte Michael-Reaktionen. C,D) Stereochemische Modelle für die stereoselektive nucleophile Addition an die aktivierten Iminiumion-Zwischenstufen. Die rot gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen. Die blauen Pfeile zeigen die günstigsten Bahnen für die Annäherung des Nucleophils und die grau gestrichelten Pfeile die sterisch blockierten Bahnen. TFA = Trifluoressigsäure, DNBA = 3,5-Dinitrobenzoesäure.

tionspräferenzen. Mit beiden Katalysatoren ermöglicht die Kation- π -Wechselwirkung eine effiziente Abschirmung der *Si*-Seite des Iminiumion-Zwischenprodukts durch den Phenyl-Ring, wodurch die nucleophile Addition an die *Re*-Seite des Elektrophils bevorzugt wird (Schema 11 C). Diese faciale Bevorzugung und die Erhaltung der Kation- π -Wechselwirkung im C-C-bindungsbildenden Schritt werden in den berechneten Übergangszustandsenergien widerspiegelt.

Jørgensen und Mitarbeiter haben verwandte Imidazolin-Katalysatoren (**45a,b**) für konjugierte Additionen an α,β -ungesättigte Ketone eingeführt (Schema 11 B).^[48] Beruhend auf Rechenmodellen (PM3) schlugen die Autoren vor, dass die Enantiokontrolle mit diesen Katalysatoren durch Kation- π -Wechselwirkungen erreicht wird, die den oben beschriebenen entsprechen. Der Benzyl-Substituent des Imidazolin-Katalysators schirmt die *Re*-Seite des Iminiumion-Zwischenprodukts ab, wodurch die Nitronat- oder Enolataddition von der *Si*-Seite des Elektrophils erfolgt (Schema 11 D).

Um dieses stereochemische Modell genau zu prüfen, haben Gilmour et al. eine Reihe von Imidazolidinon-Kata-

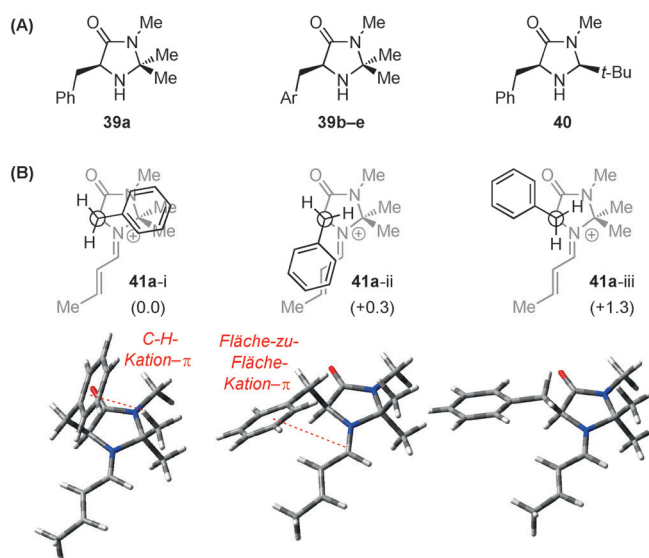
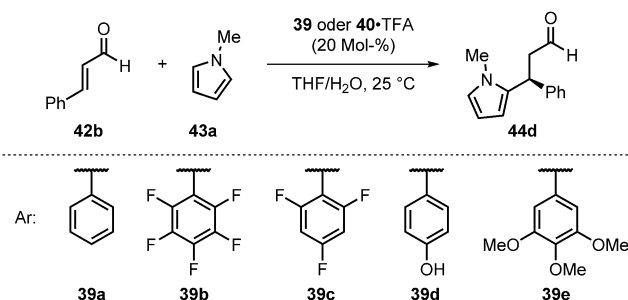


Abbildung 3. A) Ausgewählte chirale Imidazolidinon-Katalysatoren. B) Konformation der Iminiumion-Zwischenstufe mit der niedrigsten Energie, die aus **39a** und Crotonaldehyd gebildet wird. Die relativen Energien (kcal mol^{-1}), die mit DFT-Rechnungen (B3LYP/6-31 g(d)) vorhergesagt wurden, sind in Klammern angegeben. Die rot gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen. Grau C, weiß H, blau N, rot O.

lysatoren (**39a-e**) untersucht, die sich nur durch ihre Aryl-Substituenten unterscheiden.^[49] In einer Modellreaktion, der konjugierten Addition von *N*-Methylpyrrol an Zimtaldehyd (**42b**), wurde gefunden, dass die beobachtete Enantioselektivität eine starke Abhängigkeit vom Quadrupolmoment (Q_{zz}) des Arens zeigt (Schema 12, Tabelle 1). Eine Rönt-



Schema 12. Asymmetrische konjugierte Addition, die durch chirale Imidazolidinone mit elektronisch variierenden Aryl-Substituenten katalysiert wird.

genstrukturanalyse und DFT-Rechnungen zeigten außerdem, dass die Grundzustandsverteilung der Iminiumion-Konformationen (**41x-i-iii** mit $x = \text{a-e}$) durch die elektronischen Eigenschaften der Aryl-Gruppe beeinflusst wird. Katalysatoren mit elektronenreichen Aryl-Substituenten bevorzugen die Konformere **41x-i** und **41x-ii**, während Katalysatoren mit elektronenarmen Arenen eine Präferenz für das gespreizte Konformer **41x-iii** haben. Insgesamt bieten diese Ergebnisse überzeugende Belege dafür, dass die attraktiven Kation- π -

Tabelle 1: Enantioselektivitäten in Abhängigkeit von den elektronischen Eigenschaften der Aryl-Gruppe am Katalysator.

| Nr. | Kat. ^[a] | Q_{ZZ} | Iminiumion-Molenbruch: | | | $ee^{[b]}$ [%] |
|-----|---------------------|----------|------------------------|---------|----------|----------------|
| | | | 41 x-i | 41 x-ii | 41 x-iii | |
| 1 | 39b | +3.01 | 0.37 | 0.16 | 0.47 | 65 |
| 2 | 39c | +0.28 | 0.39 | 0.21 | 0.40 | 70 |
| 3 | 39a | -3.46 | 0.75 | 0.03 | 0.23 | 84 |
| 4 | 39d | -3.71 | 0.76 | 0.04 | 0.20 | 90 |
| 5 | 39e | -5.68 | 0.65 | 0.17 | 0.18 | 94 |
| 6 | 40 | -3.46 | – | – | – | 85 |

[a] Das Katalysator-Substitutionsmuster ist in Schema 12 dargestellt. [b] Enantiomerenüberschuss von **44d**, das durch die Reaktion in Schema 12 gebildet wird.

Wechselwirkungen eine wichtige Rolle für die stereochemische Anordnung des reaktiven Iminiumion-Zwischenprodukts spielen und dadurch eine hochselektive nucleophile Addition ermöglichen.

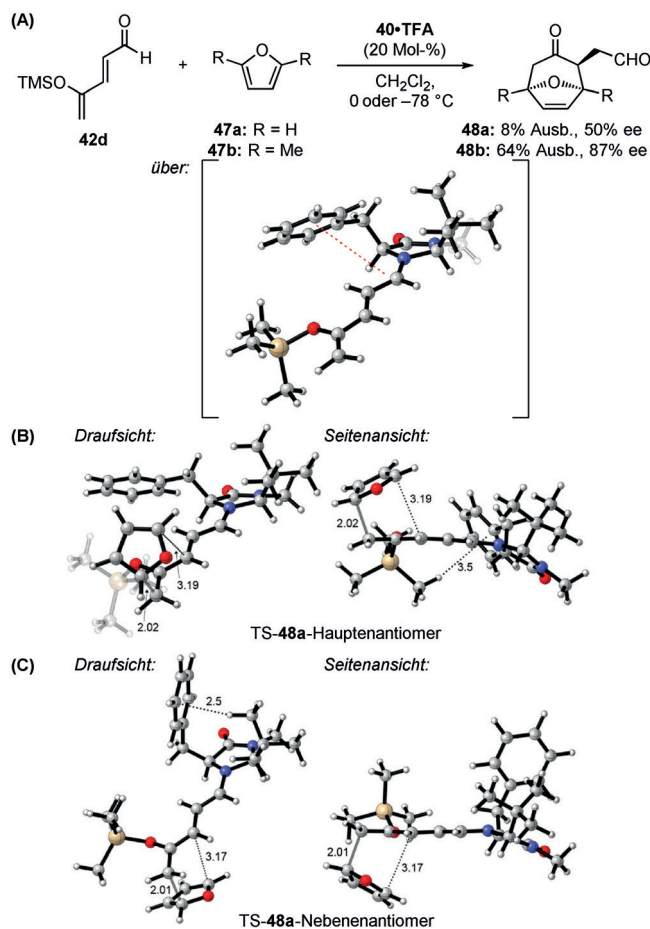
Unabhängig davon haben Harmata und Mitarbeiter eine Methode für die formale [4+3]-Cycloaddition von 4-Trialkylsilyloxy-pentadienal **42d** mit Furan-Nucleophilen **47** entwickelt (Schema 13).^[50] Erstaunlicherweise ist die beobachtete Richtung der Enantioinduktion mit Katalysator **40** entgegengesetzt zur Induktion, die anhand der Analyse von MacMillans [4+2]- und konjugierten Additionssystemen erwartet worden wäre.^[51] Darum wurden weitere Rechnungen angestellt, um diese Abweichung von den bekannten Modellen zu verstehen.^[52]

DFT-Rechnungen haben niederenergetische Iminiumion-Konformationen identifiziert, die analog zu **41 x-i-iii** sind und in denen aufgrund intramolekularer Kation- π -Wechselwirkungen die Positionierung des Phenyl-Rings über dem Iminiumion bevorzugt ist. Da die C-C-Bindungsbildung, die die Enantioselektivität bestimmt, jedoch an der entferntesten δ -Position des konjugierten Iminiums auftritt, wurde angenommen, dass sich das Furan-Nucleophil sowohl der *Si*- als auch der *Re*-Seite ohne sterische Hinderung nähern kann. Die Annäherung des Furans erfordert jedoch eine Rotation der Trimethylsilyl-Gruppe aus der Ebene des Iminiums heraus. Während die Rotation zur *Re*-Seite (Furan-Annäherung an der entgegengesetzten *Si*-Seite) nur eine minimale Neuordnung der Benzyl- und *tert*-Butyl-Gruppen im Übergangszustand erfordert (Schema 13B), verursacht die Rotation zur *Si*-Seite eine deutliche Verzerrung (Schema 13C). Die Energie für diese Verzerrung des Übergangszustands aus der Kation- π -stabilisierten Grundzustandsgeometrie wurde für den Chiralitätstransfer in diesem ungewöhnlichen System verantwortlich gemacht. Dieses Beispiel ist eine weitere Veranschaulichung der weitreichenden und subtilen Effekte, die Kation- π -Wechselwirkungen auf die Katalysatorkonformation ausüben können.

4. Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Katalysator und Substrat

Die Bedeutung der Kation- π -Wechselwirkungen für Substraterkennung und die Stabilisierung von Übergangszuständen in der enzymatischen Katalyse wurde in zahlreichen

Studien belegt.^[10] In einem wichtigen Beispiel wird mit einer dichten Anordnung von Kation- π -Wechselwirkungen im aktiven Zentrum einer Squalen-Hopen-Cyclase die Ladungsverteilung im Übergangszustand der kationischen Polycyclisierung stabilisiert, die entscheidend für die Steroidbiosynthese ist.^[13] Die Squalen-Hopen-Cyclase und viele andere Enzyme erreichen eine bemerkenswerte Beschleunigung der Reaktion und



Schema 13. A) Imidazolidinon-katalysierte [4+3]-Cycloaddition und die niederenergetischste berechnete Iminiumion-Konformation. Die niederenergetischsten berechneten Übergangsstrukturen (M06-2X/6-311 + G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)) auf dem Weg zu den B) Haupt- und C) Nebenantisomeren von **48**. Die rot gestrichelte Linie zeigt die Kation- π -Wechselwirkung, und die schwarz gestrichelten Linien zeigen andere nichtkovalente Wechselwirkungen. Die blauen grauen Linien zeigen sich bildende Bindungen. Grau C, weiß H, blau N, rot O, gold Si. Die wichtigsten Abstände sind in Å angegeben. Wiedergabe aus Lit. [52].

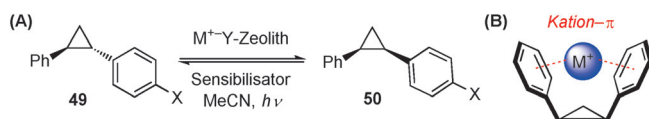
sehr präzise Stereokontrolle durch die kooperative Wirkung von mehreren Aminosäureresten, die viele geladene oder aromatische Einheiten enthalten und das aktive Zentrum auskleiden. Die Aufklärung der Wechselwirkungen zwischen

Substrat und aktivem Zentrum in enzymatischen Systemen hat den Weg für die Verwendung der Kation- π -Wechselwirkung als Designelement für die Katalyse mit niedermolekularen Verbindungen geebnet. Dieser Abschnitt bespricht die wichtigsten Katalysesysteme, bei denen Kation- π -Wechselwirkungen vermutlich oder nachweislich eine Schlüsselrolle für das Ergebnis der Reaktion spielen.

4.1. Substrat- π -Donoren

4.1.1. Die Alkalimetall-kontrollierte diastereoselektive Photoisomerisierung von Diphenylcyclopropan

Trans- und *cis*-Diphenylcyclopropan (**49a** und **50a**) können in Gegenwart eines Acetanisol-Sensibilisators photoisomerisieren und eine thermodynamische Mischung der beiden Diastereomere (55:45 *trans/cis*) bilden.^[53] Ramamurthy und Mitarbeiter haben angenommen, dass die Zugabe von Alkalimetall-Kationen zur Reaktionsmischung die Gleichgewichtsverteilung zugunsten des *cis*-Isomers (**50a**) stören könnte, das vermutlich in der konkaven Anordnung seiner Phenyl-Ringe das Kation stärker binden würde. Sie haben demonstriert, dass die Zugabe freier Alkalimetall-Kationen zum Reaktionsmedium über einen trockenen metallausgetauschten Zeolith einen erheblichen Einfluss auf die Diastereomerenzusammensetzung im photostationären Zustand ausübt (Schema 14, Tabelle 2).^[54] Wenngleich alle Alkalimetall-Kationen (Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ und Cs^+) die Bildung



Schema 14. A) Alkalimetall-Kationen-geförderte diastereoselektive Photoisomerisierung von Diarylcyclopropanen. B) Schematische Darstellung der Kation- π -Wechselwirkungen, die die Bildung des *cis*-Isomers begünstigen. Die rot gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen.

Tabelle 2: Störung des photostationären Zustandes von Diarylcyclopropanen mit Alkalimetall-Kationen.

| Nr. | Substrat ^[a] | X | M ⁺ | $E_{\text{int}}^{\text{[b]}}$ [kcal mol ⁻¹] | 49/50 ^[c] |
|-----|-------------------------|-----|----------------|--|----------------------|
| 1 | 49/50a | H | keines | n.a. | 44:55 |
| 2 | | | Li^+ | −75.8 | 91:9 |
| 3 | | | Na^+ | −53.9 | 92:8 |
| 4 | | | K^+ | −32.6 | 88:12 |
| 5 | | | Rb^+ | −28.2 | 85:15 |
| 6 | | | Cs^+ | −22.7 | 65:35 |
| 7 | 49/50b | OMe | Na^+ | −53.7 | n.d. |
| 8 | 49/50c | CN | keines | n.a. | 45:55 |
| 9 | | | Na^+ | −43 | 44:46 |

[a] Die Substratstruktur und das Substitutionsmuster sind in Schema 14 wiedergegeben. [b] E_{int} ist die berechnete Wechselwirkungsenergie zwischen **50** und M^+ , die mit MP2/6-31g*/Hay-Wadt-ECP (K, Rb, Cs) berechnet wurde. [c] Das Isomerenverhältnis im photostationären Zustand.

des *cis*-Isomers **50a** begünstigen, werden mit den kleineren Ionen (Li^+ und Na^+), die im Allgemeinen stärkere Kation- π -Wechselwirkungen eingehen, die höchsten Diastereomerenverhältnisse erreicht.

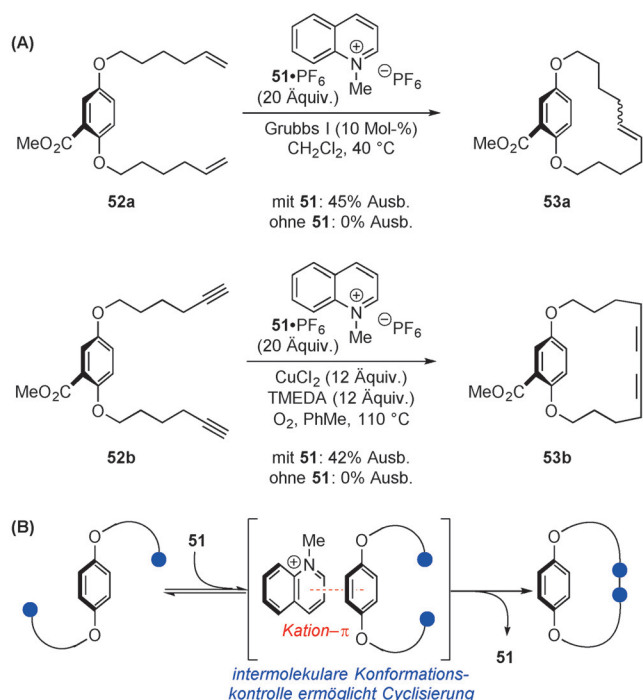
Die entscheidende Rolle der Kation- π -Wechselwirkung bei der Stereokontrolle der Photoisomerisierung wurde zusätzlich durch Kontrollexperimente mit monosubstituierten Diarylcyclopropanen (**49/50b,c**) belegt. Übereinstimmend mit früheren Untersuchungen^[7] wurde gefunden, dass die berechneten Kationbindungsenergien für das *p*-Methoxy-substituierte **50b** ähnlich denen des ursprünglichen Diphenylcyclopropan **50a** sind. Es wurde jedoch berechnet, dass das *p*-Cyan-substituierte **50c** ein viel schwächerer π -Donor ist. Dadurch ist seine Fähigkeit, sich an einer formgebenden Kation- π -Wechselwirkung mit den Metallionen zu beteiligen, beeinträchtigt. Dementsprechend zeigt das photostationäre Diastereomerenverhältnis, das mit **50c** in Gegenwart von Na^+ (44:56 *trans/cis*) erhalten wird, nur geringe Abweichungen von dem Verhältnis, das in Abwesenheit eines Templates (45:55 *trans/cis*) erhalten wird. Dies hebt die Bedeutung der elektronischen Effekte auf das π -System bei solchen Wechselwirkungen hervor.

4.1.2. Cyclisierungen mit Kation-Templaten

Große und mittelgroße Ringe sind in Naturstoffen und Pharmazeutika weit verbreitet. Die Cyclisierungsreaktionen zur Bildung dieser Struktureinheiten sind jedoch wegen der erheblichen Entropie- und Enthalpiekosten für das Zusammenführen der weit voneinander entfernten funktionellen Gruppen im Allgemeinen sehr anspruchsvoll.^[55] Die Bildung einiger kleiner Ringe kann wegen der für die Bindungsbildung erforderlichen präzisen stereoelektronischen Ausrichtung gleichermaßen schwierig sein. In jedem dieser Fälle kann die Nutzung attraktiver Wechselwirkungen zur Präorganisation der reaktiven funktionellen Gruppen theoretisch die Entropiebarriere der Cyclisierung herabsetzen und die stereoelektronische Ausrichtung steuern, die für eine selektive Bindungsbildung erforderlich ist. In Hinblick darauf wurde die Kation- π -Wechselwirkung als Designelement verwendet, um verschiedene anspruchsvolle Cyclisierungen zu realisieren.

4.1.2.1. Chinoliniumion-geförderte Makrocyclisierungen

Eine elegante Anwendung der Kation- π -Wechselwirkungen zur Vereinfachung von Cyclisierungsreaktionen haben Collins und Mitarbeiter vorgestellt, die Pyridinium-Salze als intramolekulare Konformationskontrollelemente für die Makrocyclisierung von Hydrochinon-Derivaten (**52**) untersucht haben.^[56] Während in Abwesenheit eines Templates keine Cyclisierung festzustellen ist, führt die Zugabe des Chinolinium-Salzes **51** zum Reaktionsmedium zu Kation- π -Wechselwirkungen, die eine Substratkonformation erzwingen, die eine Ringschlussmetathese oder eine intramolekulare Glaser-Hay-Kupplung ermöglicht (Schema 15). Diese Strategie der intermolekularen Konformationskontrolle erlaubt die Herstellung von Cyclophanen **53** in 40–60% Ausbeute sogar bei relativ hohen Konzentrationen. Auf ähnliche

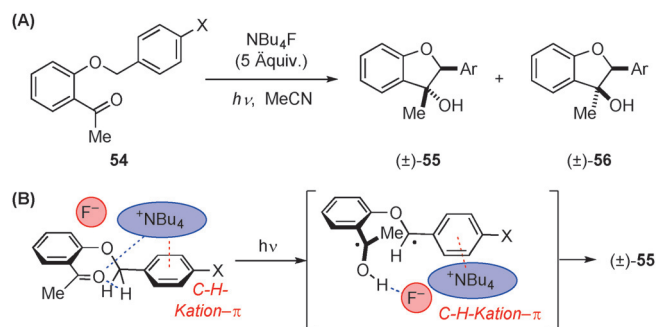


Schema 15. A) Pyridiniumion-geförderte Makrocyclisierungen durch B) Konformationskontrolle, die durch die Kation- π -Wechselwirkung ermöglicht wird. Die rot gestrichelte Linie zeigt eine Kation- π -Wechselwirkung. Die blauen Kreise zeigen die reaktiven funktionellen Gruppen. TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin.

Weise wurden Pyridinium- und Tetraalkylammonium-Salze als Template für die Produktion von hochaffinen makrocyclischen Wirten bei der Synthese dynamisch-kombinatorischer Bibliotheken verwendet.^[57]

4.1.2.2. Norrish-Yang-Cyclisierungen mit Tetrabutylammonium-Template

In einem verwandten Ansatz haben Yamada et al. eine Methode für die diastereoselektive, Tetraalkylammonium-templatete Norrish-Yang-Cyclisierung von 2-Benzoyloxyacylbenzolen **54** zu *trans*-Dihydrobenzofuranolen **55** erreicht.^[58] Ohne Additive liefert die photochemische Cyclisierung von **54a** in Trifluortoluol ausschließlich *cis*-Dihydrobenzofuranol **56a**. In Gegenwart eines Überschusses des Tetraalkylammonium-Salzes wird diese Diastereoselektivität jedoch umgedreht, und das *trans*-Dihydrobenzofuranol wird mit einem **55a/56a**-Diastereomerenverhältnis von 93:7 erhalten. Des Weiteren hängt die Stereoselektivität von den π -Donoreigenschaften der Substrat-Benzyl-Gruppe (wie in den Ausgangsverbindungen **54a–d**) ab, wobei die höchsten *trans/cis*-Verhältnisse mit den elektronenreichsten Substraten erhalten werden (Schema 16A, Tabelle 3). Der hohe Grad an Diastereomerenkontrolle wurde auf den kooperativen Effekt mehrerer attraktiver Wechselwirkungen zwischen dem Substrat und dem Ammoniumion, einschließlich einer Kation- π -Wechselwirkung mit dem Benzyl-Substituenten und einer Lewis-Säure/Base-Wechselwirkung mit dem Carbonyl-Sauerstoffatom, zurückgeführt (Schema 16B). Die Bedeutung



Schema 16. A) Tetrabutylammonium-templatete Norrish-Yang-Cyclisierung. B) Modell für die beobachtete Diastereoselektivität. Die rot gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen; blau gestrichelte Linien zeigen andere nichtkovalente Wechselwirkungen.

Tabelle 3: Die Tetrabutylammonium-templatete Norrish-Yang-Cyclisierung.

| Nr. | Substrat ^[a] | X | Lösungsmittel | NBu ₄ F [Äquiv.] | Umsatz ^[b] [%] | d.r. (55/56) |
|-----|-------------------------|-----------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|
| 1 | 54a | H | PhCF ₃ | 0 | 17 ^[c] | 0:100 ^[c] |
| 2 | | | | 5 | 93 ^[c] | 93:7 ^[c] |
| 3 | | | MeCN | 0 | 35 ^[c] | 17:83 ^[c] |
| 4 | | | | 5 | 96 ^[c] | 84:16 ^[c] |
| 5 | 54b | Me | MeCN | 0 | 35 | 20:80 |
| 6 | | | | 5 | 84 | 93:7 |
| 7 | 54c | OMe | MeCN | 0 | 70 | 11:89 |
| 8 | | | | 5 | 99 | 94:6 |
| 9 | 54d | CF ₃ | MeCN | 0 | 33 | 23:77 |
| 10 | | | | 5 | 6 | 59:41 |

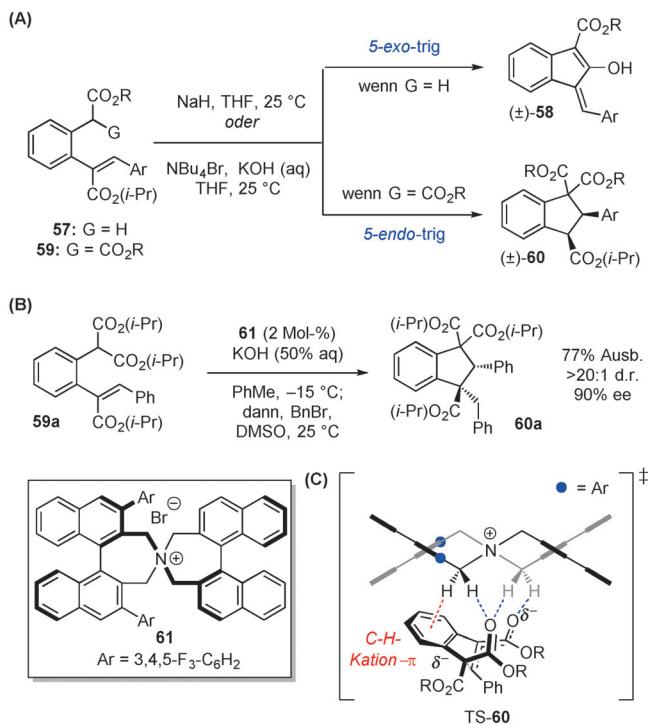
[a] Die Substratstruktur und das Substitutionsmuster sind in Schema 16 wiedergegeben. [b] Umsatz von **54** nach 24 h. [c] Nach 10 h.

dieser attraktiven Wechselwirkungen wurde zusätzlich durch Grundzustandsberechnungen untermauert, die darauf hinweisen, dass die Tetrabutylammonium-Komplexierung die reaktive Substratkonformation begünstigt, die zu einer H-Abstraktion und weiter zur Bildung von *trans*-Dihydrobenzofuranol **55a** führt.

4.1.2.3. Durch chirale Ammoniumionen katalysierte 5-endo-trig-Cyclisierungen

Die Baldwin-Regeln für Ringschlussreaktionen beschreiben die kinetische Bevorzugung, mit der verschiedene Cyclisierungsmodi aufgrund der stereoelektronischen Zwänge der Bindungsbildung zwischen den reagierenden funktionellen Gruppen auftreten.^[59] Auf Basis dieser Richtlinien wird die 5-endo-trig-Cyclisierung in der Regel als sehr ungünstig angesehen.^[60] Paton, Smith und Mitarbeiter haben kürzlich bei der Synthese substituierter Indane **60** ungewöhnliche intramolekulare 5-endo-trig-Michael-Reaktionen beobachtet, die durch Tetraalkylammonium-Salze ermöglicht wurden.^[61] Wenn einfache α -Benzylester **57** in Gegenwart von achiralen Tetraalkylammonium-Ionen mit Base behandelt werden, tritt eine Dieckmann-Cyclisierung zum üblichen 5-*exo*-trig-Pro-

dukt **58** auf. Wenn jedoch α -Benzylmalonate **59** den gleichen Bedingungen ausgesetzt werden, erfolgt ausschließlich die 5-*endo*-trig-Cyclisierung (Schema 17A). Die mehrfach substituierten Indan-Derivate **60**, die durch die Wirkung dieser chiralen Tetraalkylammonium-Katalysatoren **61** entstehen, werden mit hoher Enantio- und Diastereoselektivität erhalten (Schema 17B).



Schema 17. A) 5-*Exo*-trig- und 5-*endo*-trig-Cyclisierungen. B) Eine durch chirale Ammoniumionen katalysierte intramolekulare 5-*endo*-trig-Michael-Reaktion. C) Die niederenergetischste berechnete Übergangsstruktur auf dem Weg zu **60** (B97D/6-31G(d)). Die rot gestrichelte Linie zeigt eine Kation- π -Wechselwirkung, blau gestrichelte Linien zeigen die Wasserstoffbrücken. Die grau und schwarz gestrichelten Linien zeigen den Bruch oder die Bildung von Bindungen.

Rechnerische Studien in Hinblick auf den Ursprung der Stereoinduktion haben gezeigt, dass die niederenergetischste Übergangsstruktur auf dem Weg zum Hauptprodukt durch drei Schlüsselwechselwirkungen charakterisiert ist, die die Ausrichtung des engen Ionenpaares festlegen (Schema 17C). Die teilweise positiven α -C-H-Bindungen des Ammoniumions bilden eine Kation- π -Wechselwirkung mit dem Aryl-Linker des Substrats und zwei nichtklassische Wasserstoffbrücken mit den Carbonyl-Sauerstoffatomen des Malonats und des Michael-Akzeptors. Es wurde vorgeschlagen, dass diese kooperativen, attraktiven Wechselwirkungen, die in den Übergangsstrukturen der Nebenprodukte größtenteils nicht vorhanden sind, der Übergangszustandsstabilisierung zugrundeliegen, die für die Stereoinduktion verantwortlich ist. Im Einklang mit diesem Modell erfolgt die Cyclisierung bei Substraten mit elektronenziehenden Substituenten am Aryl-Linker mit geringerer Enantioselektivität.

4.1.3. Heterocyclen-katalysierte Acylübertragungen

4.1.3.1. Durch chirale Pyridine katalysierte kinetische Racematspaltungen

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 besprochen, haben Fuji und Mitarbeiter einen Naphthyl-substituierten Pyrrolidinopyridin-Katalysator **31** für die acylierende kinetische Racematspaltung von Benzoat-substituierten sekundären Alkoholen beschrieben.^[38] Bei den Substraten **32a–d** hängt die Enantioselektivität mit den elektronendonierenden Eigenschaften des Benzoat-Substituenten zusammen, sodass bei Alkoholen mit der elektronenreichsten Gruppe (**32d**) die Acylierung mit einem Selektivitätsfaktor von $S = 12.3$ erfolgt (Abbildung 4A). Die Unterscheidung zwischen den Enantiomeren

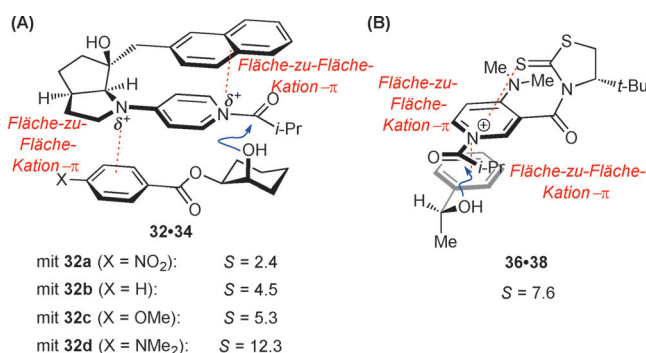
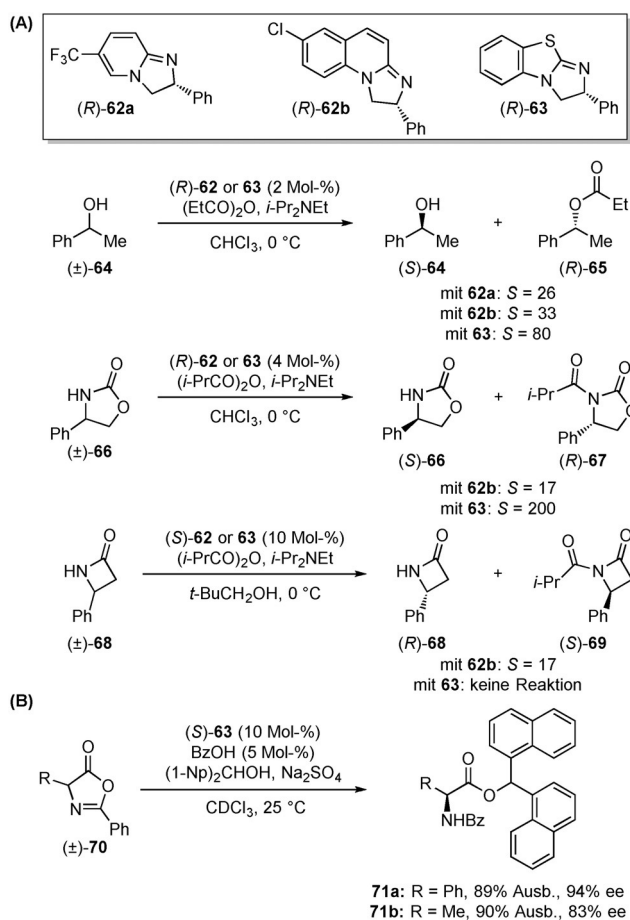


Abbildung 4. Chirale 4-Aminopyridin-Katalysator-Substrat-Komplexe im Verlauf der Alkoholacylierung. Die rot gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen. Die blauen Pfeile zeigen die bevorzugten Bahnen für die Annäherung des Nucleophils.

des Substrates wurde daher einer intermolekularen Kation- π -Wechselwirkung zwischen der dirigierenden Benzoat-Gruppe und der kationischen Acyl-Katalysator-Zwischenstufe **34** zugeschrieben, die auf der Seite auftritt, die der intramolekularen Kation- π -Wechselwirkung gegenüber liegt, die die Katalysatorkonformation steuert. Yamada et al. schlugen vor, dass eine ähnliche Kation- π -Wechselwirkung zwischen dem sekundären Benzylalkohol **36** und dem acylierten Derivat **38** des DMAP-Katalysators den reaktiven Komplex ordnet und so die Unterscheidung zwischen den Substratenantiomeren mit Selektivitätsfaktoren von bis zu $S = 30$ ermöglicht (Abbildung 4B).^[39]

4.1.3.2. Kinetische Racematspaltungen, die durch chirale Amidine und Isothioharnstoff katalysiert werden

In Anlehnung an das Modularitäts- und Reaktivitätsprofil von Imidazopyridin-Derivaten haben Birman et al. eine Familie strukturell analoger chiraler Amidin- und Isothioharnstoff-Katalysatoren, **62** bzw. **63**, für stereoselektive Acylübertragungen hergestellt. Die Wirksamkeit dieser Katalysatoren wurde anhand der acylierenden kinetischen Racematspaltung sekundärer Alkohole,^[62] Oxazolidinone^[63] und Lactame gezeigt (Schema 18A).^[64] Diese Katalysatoren wurden auch für die dynamische kinetische Racematspaltung (DKR) von Azlactonen in Synthesen von natürlichen und



Schema 18. Amidin- und Isothioharnstoff-katalysierte acylierende kinetische Racematspaltungen.

nichtnatürlichen α -Aminosäureestern verwendet (Schema 18B).^[65]

Bei jeder dieser Umsetzungen spielt die π -Donorfunktionalität am Acylakzeptor eine wichtige Rolle bei der Kontrolle von Reaktivität und Stereoselektivität. Dies lässt darauf schließen, dass die Kation- π -Wechselwirkungen mit dem acylierten Zwischenprodukt im katalytischen Mechanismus wichtig sind. Um diese Hypothese zu untersuchen, wurden DFT-Rechnungen in Hinblick auf die Grundlage der Stereoselektivität der kinetischen Racematspaltung von Alkoholen und Lactamen durchgeführt (Abbildung 5).^[64,66] In der niederenergetischsten Übergangsstruktur, die für das schnell reagierende Enantiomer von Oxazolidinon **66** gefunden wurde, wird der Phenyl-Ring des Substrats laut Voraussage eine Kation- π -Wechselwirkung mit der Thiazolium-Einheit des Isothioharnstoff-Katalysators **63** eingehen, wodurch die Reaktion über eine gestapelte Konformation bevorzugt wird. Diese allgemeine Anordnung wurde auch für Reaktionen mit dem Amidin-Katalysator **62** und verschiedenen repräsentativen Substraten, einschließlich 1-Phenylethanol (**64**), 4-Phenylloxazolidinon (**66**) und 4-Phenylazetidinon (**68**), gefunden.

Die Grundlage für die erhaltene absolute Konfiguration in der DKR der Azlactone erforderte weitere Untersuchungen (Abbildung 6).^[67] Für die niederenergetischsten diastereomeren Haupt- und Neben-Übergangsstrukturen auf dem

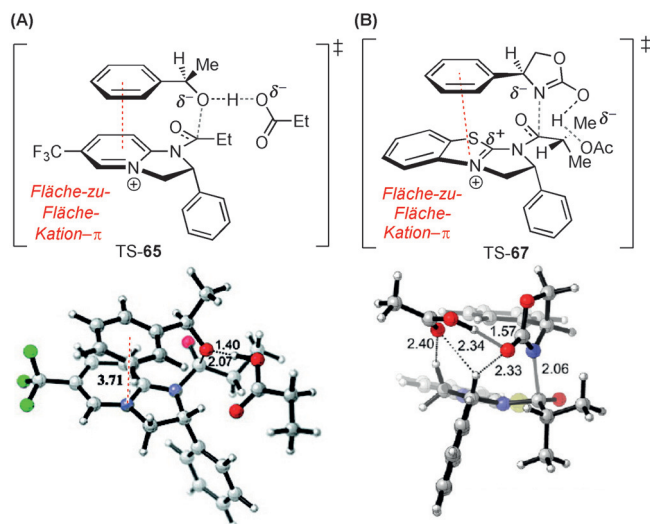
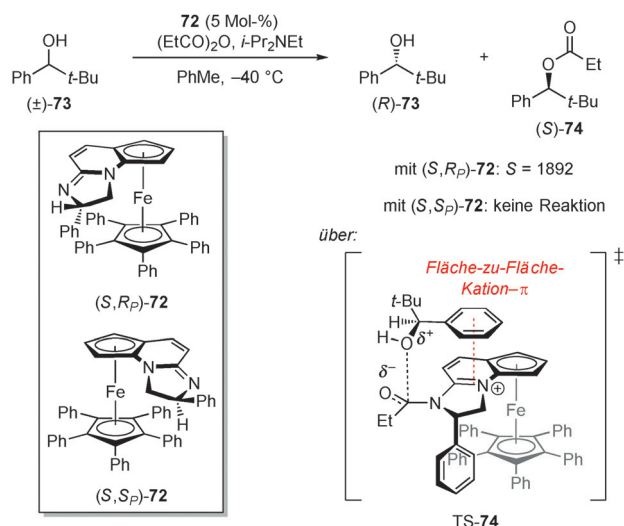


Abbildung 5. Die niederenergetischsten berechneten Übergangsstrukturen für die Acylierung des schnell reagierenden *R*-Enantiomers A) von Alkohol **64** (B3LYP/6-31G(d)/CPCM(CHCl₃)) und B) von Oxazolidinon **66** (M06-2X/6-31G(d)/SMD(CHCl₃)). Die rot gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen. Die schwarz gestrichelten Linien zeigen andere nichtkovalente Wechselwirkungen. Graue Linien weisen auf den Bruch oder die Bildung von Bindungen hin. Die wichtigsten Abstände sind in Å angegeben. grau C, weiß H, blau N, rot O, grün F, gelb S. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [64] und [66]. Copyright 2008 und 2012 American Chemical Society.

Weg zu **71a** und **71b** wurde gefunden, dass starke Kation- π -Wechselwirkungen zwischen der Benzhydryl-Gruppe des Acylakzeptors und dem acylierten Katalysator (ca. 3.3 Å) die Ausrichtung der Katalysator-Substrat-Komplexe bewirken (Schema 19B). Diese Anordnung ermöglicht die Ausrichtung der C-C-Bindungsbildung durch zusätzliche stereodifferenzierende Wechselwirkungen, einschließlich Wasserstoffbrücken, π - π -Stapelung und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen mit einem verbrückenden Carboxylat.



Schema 19. Acylierende kinetische Racematspaltung sekundärer Benzylalkohole durch Amidinium-Katalysatoren mit aufeinander abgestimmten planaren und zentralen Chiralitätselementen.

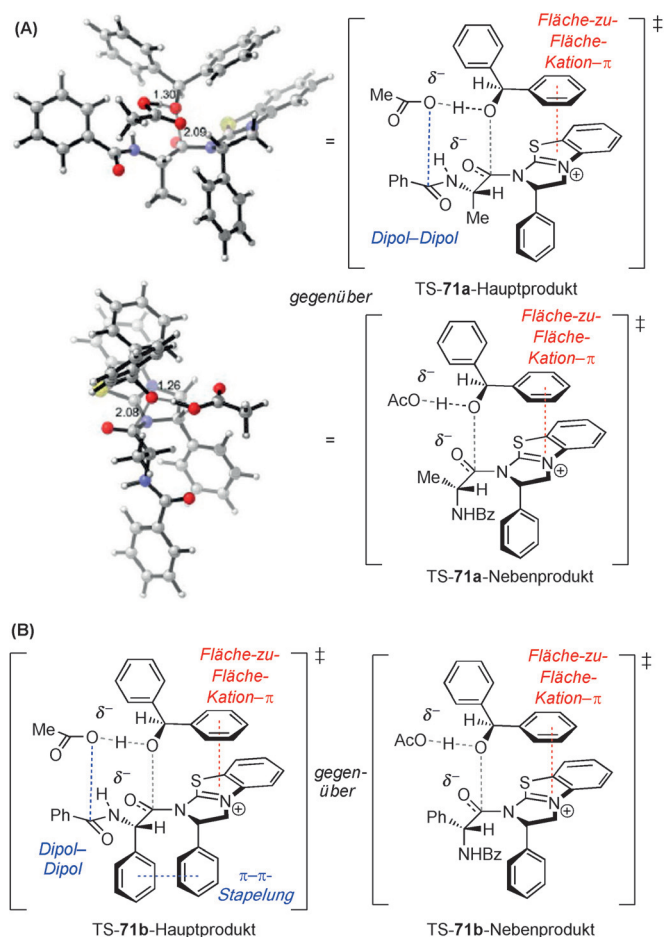


Abbildung 6. A) Die niederenergetischsten berechneten Übergangsstrukturen für die Acylierung des schnell reagierenden S-Enantiomers (oben) und des langsam reagierenden R-Enantiomers (unten) des Substrats **70a** und B) des Substrats **70b** (M06-2X/6-311 + G(d,p)/SMD-(CHCl₃)/M06-2X/6-31G(d)/SMD(CHCl₃)). Die rot gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen; die blau gestrichelten Linien zeigen andere nichtkovalente Wechselwirkungen. Die grau und schwarz gestrichelten Linien zeigen den Bruch oder die Bildung von Bindungen. Die wichtigsten Abstände sind in Å angegeben. grau C, weiß H, blau N, rot O, gelb S. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [67]. Copyright 2012 American Chemical Society.

Fossey und Mitarbeiter haben später die Erkenntnisse der Arbeiten von Fu^[36] und Birman^[62,66] kombiniert und einen Ferrocen-Amidin-Katalysator **72** für die acylierende kinetische Racematspaltung von sekundären Benzylalkoholen entwickelt, der Elemente planarer und zentraler Chiralität aufweist (Schema 19).^[68] Die mit diesem Katalysatorsystem beobachtete Stereoselektivität hängt von der passenden Anordnung der Pentaphenylferrocen-Fläche und eines zweiten α -Aryl-Substituenten ab, der die Unterseite des Katalysators abschirmt. Die Autoren schlugen vor, dass diese Anordnung dazu führt, dass die Acylierung über eine vollständig gestapelte Konformation verlaufen muss. Wenn das unpassende Katalysatorstereoisomer verwendet wird, schließt der α -Aryl-Substituent eine Bildung dieser gestapelten Anordnung aus, und die Reaktion findet nicht statt. Diese Effekte unterstreichen die Bedeutung der vermuteten Kation- π -Wechselwirkung bei der Substraterkennung, die für beeindruckende Selektivitätsfaktoren von bis zu $S=1892$ verantwortlich ist.

selwirkung bei der Substraterkennung, die für beeindruckende Selektivitätsfaktoren von bis zu $S=1892$ verantwortlich ist.

4.1.4. Pyridiniumion-katalysierte Decarboxylierungen

Das Mandelylthiamin (**75**) ist ein einfaches Analogon des ersten kovalenten Zwischenprodukts, das bei der Synthese von Benzaldehyd und CO₂ von dem Thiamindiphosphat-(TDP)-abhängigen Enzym Benzoylformiat-Decarboxylase gebildet wird. **75** wird in Wasser bei pH 5–7 decarboxyliert, allerdings ist die Geschwindigkeitskonstante (k_{kat}) dieser Reaktion sechs Größenordnungen kleiner als die des enzymkatalysierten Prozesses. Darüber hinaus fragmentiert das direkte Produkt der Decarboxylierung sehr leicht unter Verlust der Pyrimidin-Seitenkette. Zwar verringern etliche Brønsted-Säure-Additive den Fragmentierungsgrad, jedoch ist die konjugierte Säure von Pyridin sowohl bezüglich der Beschleunigung der Decarboxylierung als auch bezüglich der effizienten Unterdrückung der Fragmentierung besonders wirksam (Schema 20 A).^[69]

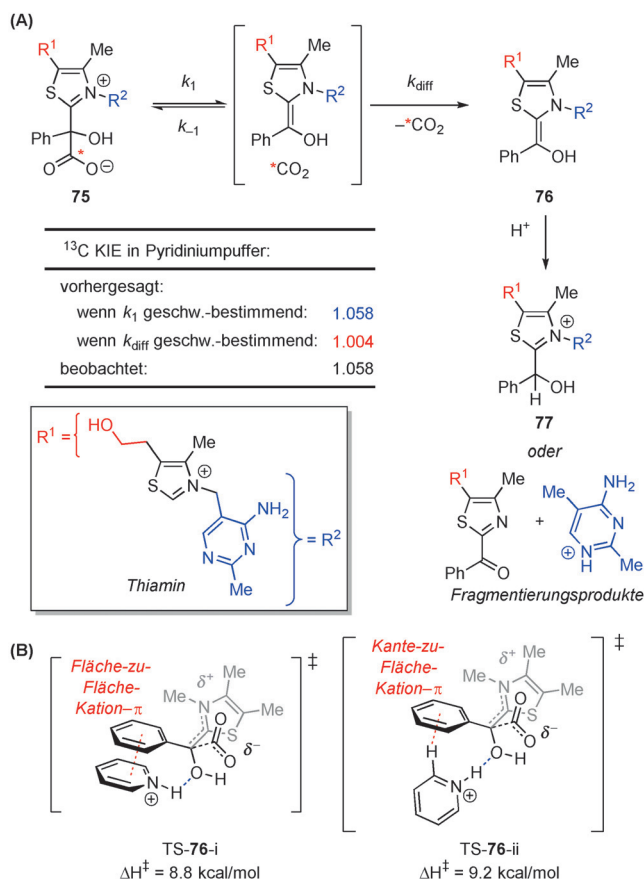
Im Bemühen, den starken Einfluss des einfachen Pyridinium-Katalysators auf das Reaktionsprofil zu verstehen, haben Singleton und Gonzalez-James versucht, die mechanistischen Eigenschaften der Umwandlung aufzuklären.^[70] Die Analyse der ¹³C-Isotopeneffekte zeigte, dass, im Unterschied zu ersten Vorschlägen, sowohl bei der katalysierten als auch bei der unkatalysierten Reaktion die irreversible Decarboxylierung von **75** der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Die schnelle CO₂-Diffusion und nachfolgende Protonierung liefert in der Synthese von Benzaldehyd und freiem Thiamin die Zwischenprodukte **76** und **77**.

Die rechnerische Analyse (DFT und MP2) spricht dafür, dass sowohl die Fläche-zu-Fläche- als auch die Kante-zu-Fläche-Komplexierung des Pyridinium-Katalysators und des Mandelylthiamins stark begünstigt sind.^[8] Darüber hinaus stabilisiert diese Kation- π -Wechselwirkung, zusammen mit der Wasserstoffbrücke zum entstehenden Enolat, den Übergangszustand der Decarboxylierung und liefert, in Übereinstimmung mit den experimentellen Messungen, die berechnete Beschleunigung der Reaktion (Schema 20 B). Die Rechnungen sagen auch voraus, dass diese kooperative Wechselwirkung für die effiziente Stabilisierung des Übergangszustandes entscheidend ist. Dies ist in Einklang mit der experimentellen Beobachtung, dass mit *N*-Alkylpyridiniumionen oder neutralen Brønsted-Säuren keine Beschleunigung der Reaktion erfolgt.

4.2. Katalysator- π -Donoren

4.2.1. Cyclophan-katalysierte Alkylübertragungen

Als Teil ihrer wegweisenden Untersuchungen zur Thermodynamik von Kation- π -Wechselwirkungen in Lösung haben Dougherty und Mitarbeiter eine Reihe wasserlöslicher Cyclophan-Wirtmoleküle **78** entwickelt (Abbildung 7).^[1,71] Diese Wirte zeichnen sich durch ihre hydrophoben, mit Arenen ausgekleideten Kavitäten aus und erkennen und desolvatisieren kationische Spezies, wie Chinolinium- (**51**) und



Schema 20. A) Die Übereinstimmung zwischen den vorhergesagten und experimentellen kinetischen ^{13}C -Isotopeneffekten zeigt, dass die C-C-Bindungsspaltung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Decarboxylierungsmechanismus ist. B) An den beiden niederenergetischsten berechneten Übergangsstrukturen für die Decarboxylierung von Mandylthiamin in Gegenwart eines Pyridinium-Katalysators sind Kation- π -Wechselwirkungen zwischen der Phenyl-Gruppe und dem Pyridiniumion beteiligt. Die rot gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen; die blau gestrichelten Linien zeigen die Wasserstoffbrücken. Die vorhergesagten KIEs und Aktivierungsenthalpien wurden mit M06-2X/6-31G**/PCM(Wasser) berechnet.

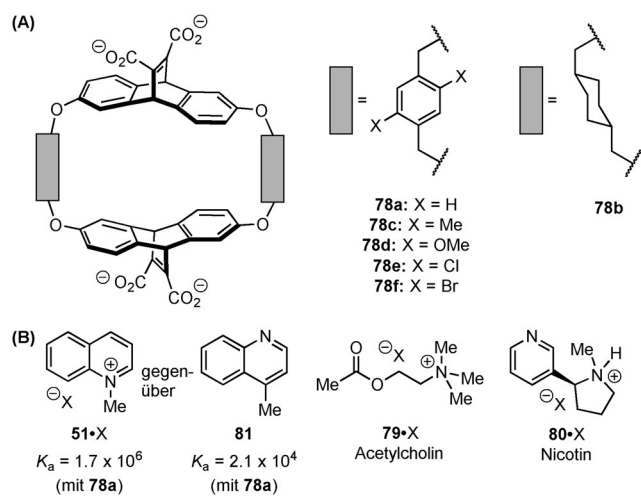
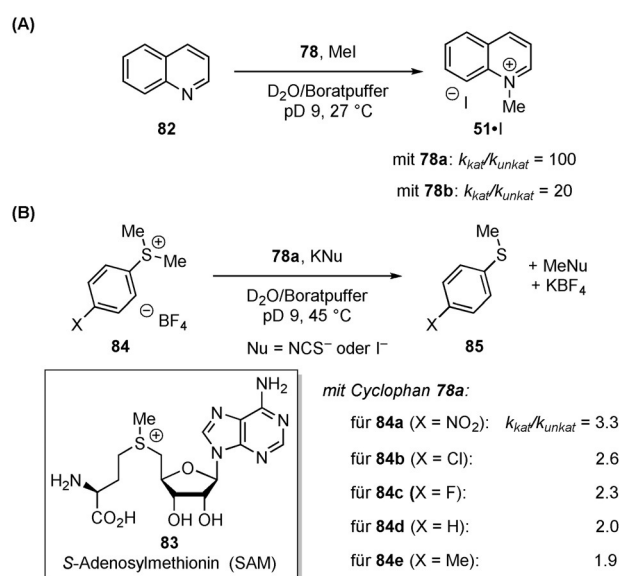


Abbildung 7. Typische A) Cyclophan-Wirte und B) niedermolekulare Gäste.

Ammoniumionen (**79** und **80**), sogar in wässrigen Medien.^[5a,15a] Darüber hinaus zeigen die Wirtmoleküle eine ausgeprägte energetische Präferenz für die Bindung positiv geladener Gäste gegenüber den isostrukturellen neutralen Analoga (d.h. **51** gegenüber **81**). Dies lässt darauf schließen, dass die Kation- π -Wechselwirkung bei der Erkennung eine zentrale Rolle spielt.

Nach der Bewertung der Thermodynamik der Gastkomplexierung mit den Cyclophan-Wirten **78** haben Dougherty und Mitarbeiter versucht, die Grundzustandsbindung in eine Übergangzustandsstabilisierung zu übersetzen, wobei sie die Kation- π -Wechselwirkungen zur Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit und/oder Selektivität nutzten. Dabei haben sie gefunden, dass das Cyclophan **78a** bei der N-Alkylierung von Chinolin (**82**) mit Methyljodid in einem wässrigen Puffer eine merkliche Beschleunigung der Reaktion ($k_{kat}/k_{unkat} = 100$) bewirkt (Schema 21 A).^[8a,72] Die durch das



Schema 21. Durch Cyclophan **78** katalysierte Methylübertragungen.

Wirtmolekül verursachte Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit könnte grundsätzlich einfach mit der durch den hydrophoben Effekt begründeten Desolvatisierung erklärt werden. Das Cyclophan **78b** mit Cyclohexyldimethylen- statt *p*-Xylyl-Linkern zeigte jedoch eine fünffach niedrigere katalytische Aktivität ($k_{kat}/k_{unkat} = 20$). Aufgrund der Bedeutung der π -Donierungseigenschaften für die Katalyse wurde auch vorgeschlagen, dass die stabilisierenden Kation- π -Wechselwirkungen zwischen den π -Flächen im Cyclophan und der positiven Ladung, die sich im Alkylierungsübergangszustand bildet, zur Erhöhung der Geschwindigkeit beitragen könnten. Die Bindungsenergie des Übergangszustandes wurde aus der Beschleunigung der Reaktion (k_{kat}/k_{unkat}) berechnet, um einen Vergleich mit der Bindungsaffinität für *N*-Methylchinoliniumionen **51-X** zu ermöglichen. Bemerkenswerterweise haben die Autoren beobachtet, dass die Cyclophan-Wirte für den Übergangszustand mit nur einer positiven Teilladung eine größere Bindungsaffinität zeigen als für das Produkt, das eine ganze positive Ladung trägt.

Dougherty und Mitarbeiter haben die Anwendung dieser Cyclophan-Katalysatoren auch auf biomimetische Methylübertragungen mit Sulfonium-Elektrophilen erweitert (Schema 21 B).^[8,13,73] Diese Elektrophile ähneln dem weitverbreiteten Cofaktor *S*-Adenosylmethionin (SAM, **83**), der in biologischen Systemen häufig an Kation- π -Wechselwirkungen beteiligt ist. Die Demethylierung von Sulfonium **84** durch ein anionisches Nucleophil unter Bildung von Sulfid **85** erfordert eine Nettoabnahme der Formalladung. Daher könnte man erwarten, dass ein Katalysator, der die positive Ladung stabilisiert, bei dieser Reaktion ineffizient ist, weil er das Startmaterial in Grundzustand besser binden könnte als die geschwindigkeitsbestimmende Übergangsstruktur. Es wurde jedoch gefunden, dass das Cyclophan **78a** die Reaktion um den Faktor 3 beschleunigt. Zur Erklärung dieser Beobachtung haben die Autoren vorgeschlagen, dass ein Zusammenspiel von elektrostatischen^[7] und Polarisierbarkeitseffekten die Gesamtstärke der Kation- π -Wechselwirkungen bestimmt.^[8] Da Übergangsstrukturen in der Regel längere Bindungen und diffusere Ladungsverteilungen als die Grundzustände der Ausgangsmaterialien und Produkte aufweisen, sind sie im Endeffekt auch besser polarisierbar. Diese erhöhte Polarisierbarkeit des Übergangszustands gleicht den geringeren kationischen Charakter bei der Sulfonium-Demethylierung aus, und ermöglicht es dem Cyclophan-Wirt, die Reaktion durch die engere Bindung zum Übergangszustand als zum Grundzustand der Vorstufe voranzutreiben, was effektiv eine Herabsetzung der Aktivierungsenergie bedeutet.

Die Gültigkeit dieser Hypothese wurde durch eine Hammett-Analyse der Demethylierungsgeschwindigkeit von substituierten Sulfoniumionen **84a–e**, sowohl in Gegenwart als auch in Abwesenheit des Cyclophan-Wirtes **78a**, untersucht. Auch wenn k_{kat} und k_{unkat} beide mit der Einführung von elektronenziehenden Substituenten (zunehmendes σ) auf dem Sulfoniumion ansteigen, ist der Anstieg (ρ) in Gegenwart des Cyclophan-Wirts größer. Somit verstärkt der Wirt den Substituenteneffekt auf die Reaktionsgeschwindigkeit; die größte Beschleunigung wird mit elektronenarmen Substraten beobachtet, die über frühe, stark kationische Übergangszustände reagieren.^[8a] Darüber hinaus zeigen die substituierten Cyclophane **78a,c–f**, die ein breites Spektrum an Polarisierbarkeiten umfassen, einen deutlichen Substituenteneffekt bei der Desalkylierung von **84a** (Tabelle 4).^[8b] Wenngleich die Wirte **78a,c–f** nur geringe Unterschiede in den Grundzustandsbindungsaffinitäten (ΔG_a) aufweisen, korreliert die substitutionsabhängige Beschleunigung der Reaktion ($k_{\text{kat}}/k_{\text{unkat}}$) gut mit der Polarisierbarkeit der substituierten Linker (Tabelle 4). Zusammengefasst liefern diese Ergebnisse überzeugende Belege dafür, dass die Kation- π -Wechselwirkungen wesentlich zur Katalyse beitragen, wobei die unterschiedliche Stabilisierung des Übergangszustands gegenüber dem Grundzustand sowohl von der elektrostatischen Anziehung als auch von der Polarisierbarkeit des π -Donors und des π -Akzeptors abhängt.

Tabelle 4: Der Zusammenhang zwischen Polarisierbarkeit, Bindung und Katalyse der Sulfoniumion-Demethylierung.

| Nr. | Wirt | Polarisierbarkeit ^[a] | $-\Delta G_a^{[b]}$ [kcal mol ⁻¹] | $k_{\text{kat}}/k_{\text{unkat}}$ | $-\Delta\Delta G^\ddagger^{[c]}$ [kcal mol ⁻¹] |
|-----|------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|---|
| 1 | 78a | 10.3 (PhH) | 5.7 | 4.9 | 1.0 |
| 2 | 78c | 12.3 (PhMe) | 5.2 | 6.4 | 1.2 |
| 3 | 78d | 13.1 (PhOMe) | 4.6 | 9.7 | 1.4 |
| 4 | 78e | 14.1 (PhCl) | 5.8 | 9.8 | 1.4 |
| 5 | 78f | 14.7 (PhBr) | 5.6 | 12.0 | 1.6 |

[a] Die Polarisierbarkeit des entsprechenden Arens mit dem gleichen Substituenten (in Klammern angegeben). [b] ΔG_a : freie Assoziationsenergie bei 298 K. [c] $\Delta\Delta G^\ddagger$: unterschiedliche freie Aktivierungsenthalpie zwischen der katalysierten und unkatalysierten Reaktion bei 319 K. Siehe Schema 21 B.

4.2.2. Durch supramolekulare Aggregate vermittelte Reaktionen

Die Entwicklung von Wirten, die als molekulare Gefäße für Reaktionspartner fungieren, ist seit langem ein Ziel der supramolekularen Chemie. Unter Nutzung des hydrophoben Effekts zur Bindung niedermolekularer Gäste können diese supramolekularen Wirte eine einzigartige chemische Mikroumgebung erzeugen, die sich von der umgebenden Lösung unterscheidet. Dadurch können Reaktionen mit höherer Geschwindigkeit oder veränderter Selektivität durchgeführt werden. Die Geschwindigkeits- und Selektivitätserhöhung in solchen Systemen ist grundsätzlich an die Art der steifen Bindungskavität geknüpft, die eine strenge Größenunterscheidung bewirkt und möglicherweise die effektive Molarität der Reaktanten erhöht, wodurch wiederum die Entropiekosten der Reaktion deutlich reduziert werden. Zusätzlich spielen die Kation- π -Wechselwirkungen mit den Aryl-Gruppen in den Bindungskavitäten vieler Wirte eine entscheidende Rolle bei der Bestimmung der Stärke, Orientierung und Selektivität der Gastbindungsereignisse. Elegante Demonstrationen des katalytischen Potenzials solcher supramolekularen Aggregate sind reichlich vorhanden.^[74]

4.2.2.1. Kation- π -Wechselwirkungen bei Gastverkapselungen

Als Teil eines größeren Programmes zur Entwicklung supramolekularer Aggregate für die Untersuchung von Wirt-Gast-Chemie haben Raymond und Mitarbeiter eine Reihe tetraedrischer molekularer Gefäße (M_4L_6 , **86**) entwickelt, die sich durch Kombination von dreiwertigen Metallionen ($M = \text{Ga}^{3+}, \text{Al}^{3+}, \text{In}^{3+}$ oder Fe^{3+}) und Naphthalin-verbrückten biszweizähligen Brenzcatechin-Liganden bilden (Abbildung 8A).^[75] Diese dodekaanionischen supramolekularen Gerüste sind in Wasser löslich, obwohl sie eine zentrale Arenausgekleidete hydrophobe Kavität von 0.35–0.5 nm³ enthalten (Abbildung 8B). Diese supramolekularen Cluster bilden eine Reihe positiv geladener organischer und metallorganischer Verbindungen mit hoher Affinität (Abbildung 8C–E). Zum Beispiel werden Phosphoniumionen, Ammoniumionen und Iminiumionen geeigneter Größe mit Assoziationskonstanten von bis zu 10⁵ M⁻¹ in wässrigen Lösungen verkapselt.^[76] Darüber hinaus ergab die kristallographische Analyse eines im Cluster verkapselten Benzyltrimethylammoniumions ($\text{BnNMe}_3^+ \subset \text{86a}$) einen engen Kontakt (3.63 Å) zwischen

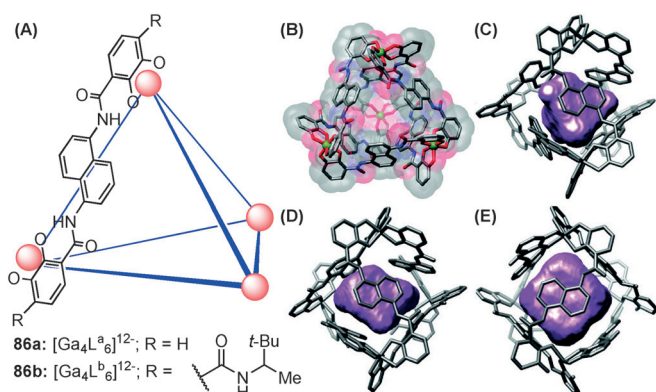


Abbildung 8. A) Darstellung des $[\text{M}_4\text{L}_6]^{12-}$ -Aggregats mit einem explizit gezeigten Molekül des Liganden L^a . B) Kalottenmodell von **86a**. Die Kristallstrukturen zeigen C) NEt_4^+ , D) BnNMe_3^+ und E) $[\text{Cp}^*_2\text{Co}]^+$ -Ionen ($\text{Cp}^* = \text{Pentamethylcyclopentadienyl}$), die in Ga_4L_6 (**86a**) verkapselt sind. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [77]. Copyright 2009 American Chemical Society.

dem Kation und den Naphthalinwänden des Clusters, was nahelegt, dass die Kation- π -Wechselwirkungen wahrscheinlich zur Gesamtbindungsstärke beitragen (Abbildung 8D).^[77]

Die Rolle der Kation- π -Wechselwirkung bei der Bindung von Gästen wurde quantitativ durch den Gleichgewichts-isotopeneffekt (equilibrium isotope effect, EIE) an einer Reihe von Benzyltrimethylphosphonium-Isotopologen (**87-d_n**) untersucht (Abbildung 9).^[78] Der Wirt **86a** zeigt eine größere Affinität für das protonierte Isotopolog **87-d₀** als für das deuterierte Isotopolog (d. h. $K_{d_0}/K_{d_n} \geq 1$; Tabelle 5), und die

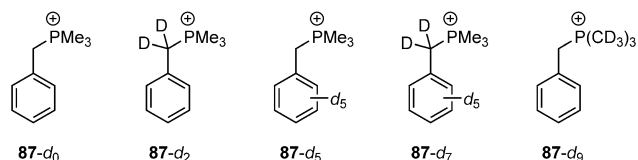


Abbildung 9. Isotopologe des Benzyltrimethylphosphoniumions.

Tabelle 5: EIE-Werte für die Bindung des Gastes **87-d_n** im Inneren des Wirts **86a**.

| Nr. | Isotopolog ^[a] | EIE (K_{d_0}/K_{d_n}) ^[b] | EIE pro D ^[c] |
|-----|---------------------------|--|--------------------------|
| 1 | 87-d₂ | 1.07(1) | 1.034(6) |
| 2 | 87-d₅ | 1.00(2) | 1.000(3) |
| 3 | 87-d₇ | 1.103(7) | 1.014(1) |
| 4 | 87-d₉ | 1.14(1) | 1.015(1) |

[a] Siehe Abbildung 9. [b] Gemessen in D_2O bei 298 K. [c] EIE pro D = $(K_{d_0}/K_{d_n})^{1/n}$.

Van't-Hoff-Analyse deutet darauf hin, dass die unterschiedliche Bindungsaffinität enthalpisch bestimmt wird. Diese EIE-Werte ergeben sich aus Änderungen der Schwingungskonstanten und Nullpunktenergien der Gäste, die wiederum daraus resultieren, dass die attraktiven Wechselwirkungen bei

Bindung an den Wirt diese C-H/D-Bindungen schwächen. Darüber hinaus werden an den Methyl- und Benzyl-C-H/D-Positionen größere EIEs pro Deuterium beobachtet als an den aromatischen Positionen. Da die Methyl- und Benzyl-C-H/D-Bindungen einen erheblichen Anteil der Nettoladung des Phosphoniumions tragen, während dies bei den aromatischen C-H/D-Bindungen nicht der Fall ist, sind diese EIEs in Einklang mit spezifischen, enthalpisch stabilisierten Kation- π -Wechselwirkungen zwischen diesen Bindungen und den Arenen in der Wirkkavität. Die DFT-berechneten EIE-Werte stimmen gut mit den experimentellen Werten überein und bestätigen diese Interpretation zusätzlich.

Unabhängig davon haben MacGillivray und Atwood ein kugelförmiges molekulares Gefäß (**89a**) vorgestellt, das aus sechs Calix[4]resorcinaren-Untereinheiten **88** besteht, die sich in wassergesättigten, nichtpolaren Medien durch Wasserstoffbrücken selbstorganisieren (Abbildung 10A).^[79]

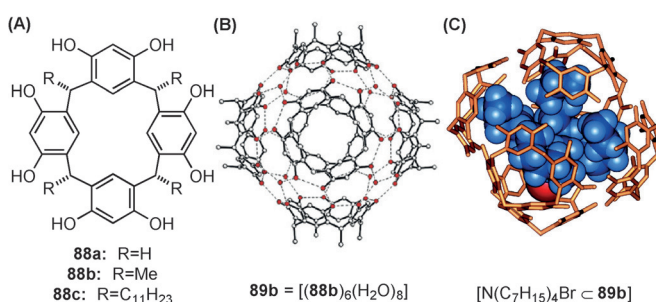


Abbildung 10. A) Eine Calix[4]resorcinaren-Untereinheit. B) Die Kristallstruktur von **89b**, das aus sechs Calix[4]resorcinaren-Untereinheiten und acht Wassermolekülen besteht. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [80c]. Copyright 2004 American Chemical Society. C) Die energie-minimierte Struktur von Tetraheptylammoniumbromid, verkapselt in **88b**. Die Methyl-Substituenten sind nicht dargestellt. Wiedergabe aus Lit. [80a].

Dieses neutrale supramolekulare Gerüst und seine alkylsubstituierten Derivate (**89b,c**) bilden mit Arenen ausgekleidete hydrophobe Kavitäten mit Volumina von ca. 1.4 nm³ (Abbildung 10B) und sind sowohl im festen Zustand als auch in wassergesättigtem Chloroform stabil.^[80] Rebek und Mitarbeiter haben später gezeigt, dass **89b,c** kationische Gäste, wie Tetraalkylammoniumionen, mit hoher Affinität bindet (Abbildung 10C). Diese bevorzugte Kationverkapselung wurde der Kombination von enthalpisch stabilisierenden Kation- π -Wechselwirkungen zwischen den Gästen und den aromatischen Wänden der Kapsel sowie der Entropiestabilisierung durch die Freisetzung von verkapselten Lösungsmittelmolekülen zugeschrieben.^[80b,c]

Nachfolgende Studien zeigten, dass die phenolischen Reste von **89c** als Brønsted-Säuren (pK_a 5.5–6) fungieren und neutrale, basische Gäste als ihre kationischen konjugierten Säuren binden.^[81] Zum Beispiel wird Triethylamin in der konjugierten Base von **89c** als dimeres Ammoniumion (d. h. $[\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HNEt}_3]^+$) verkapselt. Tiefenbacher und Zhang schreiben diese Erhöhung der Acidität relativ zu der von freiem Resorcin ($\text{pK}_a \approx 9$) der energetischen Bevorzugung für die Verkapselung kationischer Gäste zu, die auf der Bildung von

stabilisierenden Kation- π -Wechselwirkungen mit Arenen in der zentralen Kavität beruht. Wegen ihrer Fähigkeit zur Stabilisierung kationischer Spezies sind die Aggregate **86** und **89** für die Katalyse von Reaktionen von Interesse, an denen kationische Substrate und/oder Zwischenprodukte beteiligt sind.

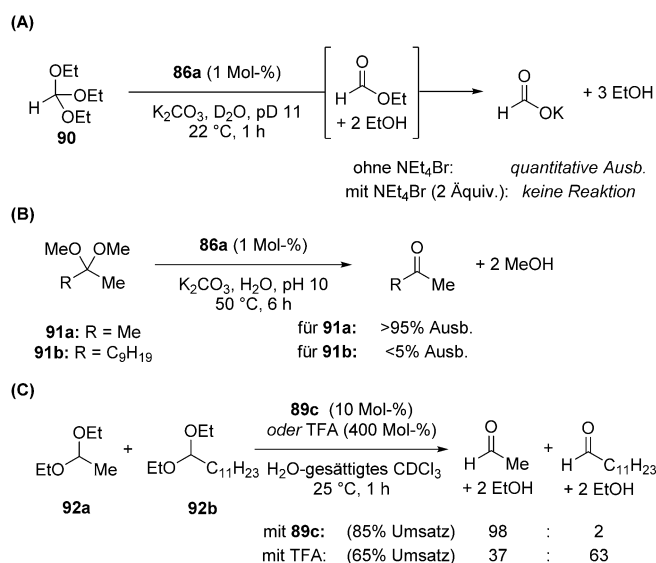
4.2.2.2. Durch supramolekulare Gefäße vermittelte Säurekatalysen

Orthoformiate und Acetale sind im Allgemeinen stabil in neutralen und basischen Medien, werden aber in saurer Lösung schnell hydrolysiert. Inspiriert durch die Beobachtung, dass **86a** die Basizität von verkapselten Gästen um bis zu 4.5 pK_a-Einheiten erhöhen kann, haben Pluth et al. den Komplex als Katalysator für die Hydrolyse von Orthoformiaten und Acetalen verwendet (Schema 22 A,B).^[82] In Ge-

wart unreaktiver Orthoformiate keine Änderung auftritt.^[82b] Diese Tieffeldverschiebung ist der Nachweis für eine spezifische Wechselwirkung zwischen dem Substrat und dem molekularen Gefäß; diese Wechselwirkung bildet einen Komplex von **86a** mit dem neutralen Substrat (**89** oder **90** **86a**). Die entsprechenden kationischen, protonierten Zwischenprodukte sind spektroskopisch nicht nachweisbar, die Autoren haben allerdings vorgeschlagen, dass die stabilisierende Wechselwirkung durch die Entwicklung einer positiven Ladung verstärkt werden würde und so zu einer Beschleunigung der geschwindigkeitsbestimmenden Protonierung (wie bei der Orthoformiathydrolyse) oder Nucleophiladdition (wie bei der Acetalhydrolyse) beitragen würde.

Die von Resorcinarinen abgeleitete Kapsel **89c** wurde auch als guter Katalysator für die Acetalhydrolyse^[81] und die Hydratisierung von Isonitrilen^[83] in wassergesättigter Chloroformlösung verwendet (Schema 22 C). Wie schon mit **86a** beobachtet, wurden die durch **89c** katalysierten Reaktionen durch zugefügtes Tetrabutylammoniumbromid inhibiert und weisen eine deutliche Größenselektivität auf. Es wurde gezeigt, dass die unterschiedlichen Geschwindigkeiten von Substrateintritt und -austritt die selektive Hydrolyse eines Acetals in Gegenwart eines anderen ermöglichen. Die selektive, aber dennoch effiziente Reaktivität, die unter milden Bedingungen beobachtet wird, wurde auf eine Brønsted-Säurekatalyse durch die Phenolreste der Kapsel und auf die stabilisierenden Kation- π -Wechselwirkungen mit den resultierenden kationischen Zwischenprodukten und den Übergangsstrukturen zurückgeführt.

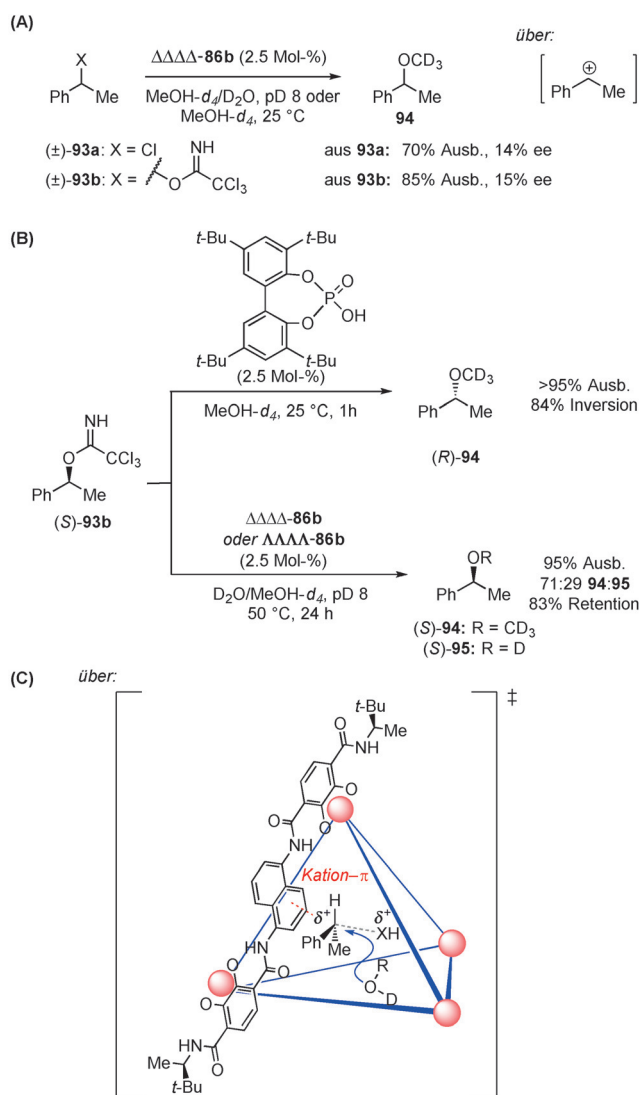
In einer Erweiterung der Brønsted-Säurekatalyse mit diesen supramolekularen Aggregaten wurde von Zhao et al. gezeigt, dass das tetraedrische Aggregat **86b** die Solvolyse von sekundären benzyllischen Trichloracetimidaten wie **93b** und Chloriden wie **93a** katalysiert.^[84] Die Bildung des enantiomerenangereicherten Produktes aus racemischem **93** wurde, wenn auch mit nur sehr geringer Stereinduktion, in Gegenwart eines einzigen Enantiomers der Kapsel (entweder $\Delta\Delta\Delta\Delta$ -**86b** oder $\Lambda\Lambda\Lambda\Lambda$ -**86b**) erreicht (Schema 23 A). Da die Art der Abgangsgruppe (Trichloracetimidat oder Chlorid) für den Grad der Enantiomerenanreicherung bedeutungslos war, schlugen die Autoren vor, dass beide Substrate über das gleiche Zwischenprodukt reagieren, vermutlich das sekundäre benzyllische Carbokation. Sie fanden jedoch auch, dass die Reaktion eines einzelnen Enantiomers der Substrate **93a** oder **93b** in Gegenwart eines der beiden Enantiomere von **86b** die Solvolyseprodukte (**94** und **95**) überwiegend unter Konfigurationserhalt liefert (Schema 23 B). Während sekundäre benzyllische Elektrophile typischerweise in einer S_N2-Solvolyse unter Konfigurationsumkehr reagieren, haben die Autoren vorgeschlagen, dass ein S_N1-Mechanismus für das ungewöhnliche stereochemische Ergebnis verantwortlich sein könnte. Sie vermuteten, dass in der Übergangsstruktur eine Kation- π -Wechselwirkung zwischen den Naphthalinwänden der Kavität und der sich entwickelnden positiven Ladung am benzyllischen Kohlenstoffatom die Ionisationsbarriere herabsetzt (Schema 23 C). Die Aufrechterhaltung dieser Wechselwirkung mit dem resultierenden Carbokation-Zwischenprodukt würde eine seiner Seiten abschirmen und so die nachfolgende, schnelle Nucleophiladdition auf derjenigen



Schema 22. Die durch ein supramolekulares Gefäß vermittelte Hydrolyse von säurelabilen funktionellen Gruppen.

genwart von **86a** erfolgt die schnelle Hydrolyse von Triethylorthoformiat (**90**) und Dimethoxypropan (**91a**) sogar unter basischen Bedingungen unter Bildung der entsprechenden Formiatester, die außerhalb des molekularen Gefäßes leicht zu Formiat bzw. Aceton hydrolysiert werden. Diese Reaktionen werden durch Tetrabutylammoniumbromid inhibiert, das dafür bekannt ist, die Kavität von **86a** zu blockieren. Des Weiteren zeigt die Substratbandbreite eine deutliche Größenabhängigkeit, und nur ausreichend kompakte Substrate werden hydrolysiert. Diese Beobachtungen sind in Einklang mit der Annahme, dass die Reaktion ausschließlich in der inneren Kavität des Wirtes erfolgt.

Zur Aufklärung des Katalysemechanismus wurde diese Reaktion mit ¹H-NMR-Spektroskopie verfolgt. Die Analyse zeigte, dass sich die Signale der Naphthalinprotonen am verbrückenden Liganden von **86a** in Gegenwart von reaktiven Substraten ins Tieffeld verschieben, während in Gegen-



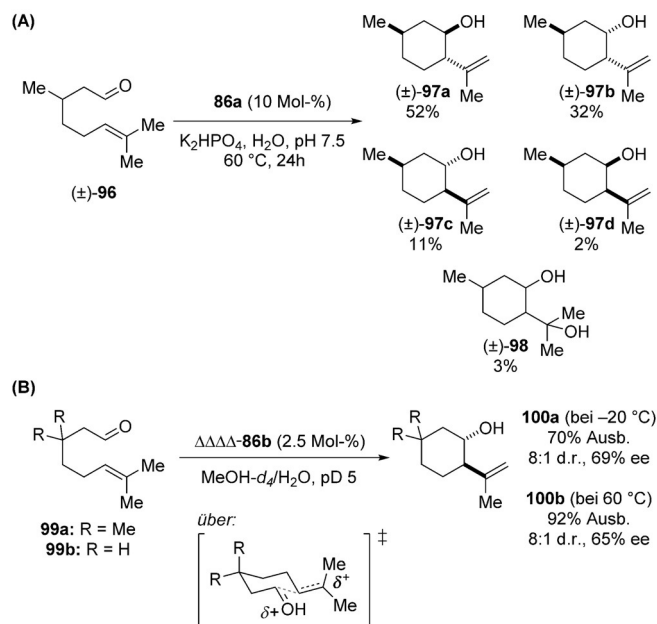
Schema 23. Die durch ein supramolekulares Gefäß katalysierte Solvolysen von sekundären benzylichen Trichloracetimidaten und Chloriden unter Konfigurationserhalt. Die rot gestrichelte Linie zeigt eine Kation- π -Wechselwirkung; die grau gestrichelte Linie zeigt die brechende Bindung. Der blaue Pfeil stellt die Bahn dar, die für das Nucleophil im nachfolgenden Bindungsbildungsschritt zur Verfügung steht.

Seite erzwingen, auf der die Abgangsgruppe das Molekül verlassen hat, wodurch das Produkt mit einem Netto-Konfigurationserhalt gebildet wird. Diese Arbeit bietet ein überzeugendes Beispiel für den Einfluss, den stabilisierende Kation- π -Wechselwirkungen auf den Ausgang von Reaktionen haben können.

4.2.2.3. Durch supramolekulare Gefäße katalysierte Cyclisierungen

Inspiriert durch die Kopf-Schwanz-Terpen-Cyclaseenzyme, die über Netzwerke von Kation- π - und anderen nicht-kovalenten Wechselwirkungen eine sehr gute Kontrolle über die C-C-Bindungsbildung aus kationischen Zwischenprodukten ausüben, haben Hart-Cooper et al. versucht, die Brønsted-Säurekatalyse, die durch **86** ermöglicht wird, auf die

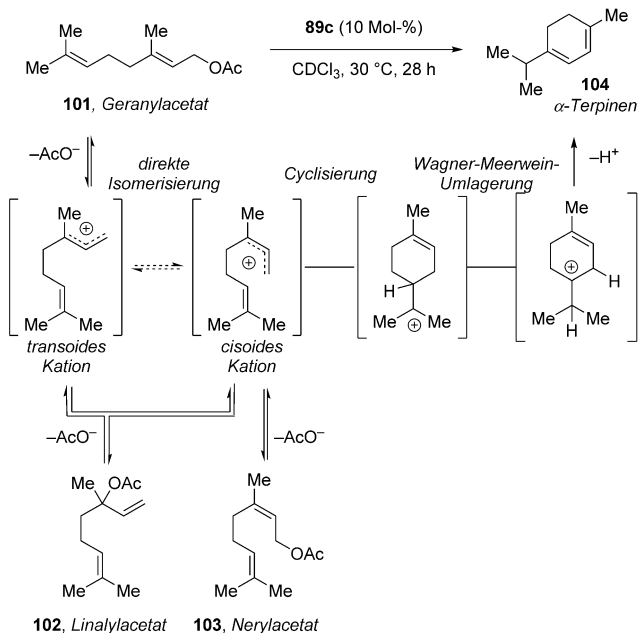
Prins-Cyclisierung von Citronellal und verwandten Substraten anzuwenden.^[85] Es wurde gefunden, dass das Aggregat **86a** die Prins-Cyclisierung von Citronellal (**96**) zu Isopulegol (**97a**) und seinen Stereoisomeren **97b–d** katalysiert (Schema 24 A). Im Unterschied zur säurekatalysierten Reaktion in



Schema 24. Durch supramolekulare Gefäße katalysierte Prins-Cyclisierungen.

Abwesenheit von **86** liefert die Reaktion in der hydrophoben Kavität des Katalysators eher die cyclischen Eliminierungsprodukte **97** als ihre hydratisierten Analoga **98**. Darüber hinaus ermöglicht die Verwendung des enantiomerenreinen Aggregats **86b** die enantioselektive Prins-Cyclisierung von achiralen Citronellal-Analoga (**99a,b**) mit bis zu 69% ee (Schema 24 B).^[85b,c] Es wird angenommen, dass die Enantioinduktion auf Wechselwirkungen zwischen der kationischen Übergangsstruktur des C-C-Bindungsbildungsschritts und dem Naphthalin-Abstandhalter des chiralen Aggregats beruht.

Tiefenbacher und Zhang wurden auf ähnliche Weise durch die Schwanz-Kopf-Terpencyclaseenzyme inspiriert, die hexamere Resorcinaren-Kapsel **89c** auf die Cyclisierung von Monoterpenen, einschließlich Geraniol, Nerol und Linalool und ihre Acetate (**101–103**), anzuwenden.^[86] Die Schwanz-Kopf-Terpencyclisierung ist typisch für enzymkatalysierte Reaktionen, jedoch ist diese Reaktivitätsvariante mit synthetischen Systemen schwer zu reproduzieren. Bemerkenswerterweise konnten die Autoren zeigen, dass das Aggregat **89c** die durchgehende Cyclisierung von Geranylacetat (**101**) effizient katalysiert und selektiv α -Terpinen (**104**) erzeugt (Schema 25). Um die lange Lebensdauer des intermediären α -Terpinyl-Kations zu erklären, die eine 1,2-Wagner-Meerwein-Umlagerung ermöglicht, berufen sich die Autoren auf die stabilisierenden Kation- π -Wechselwirkungen zwischen dem Zwischenprodukt und den aromatischen Wänden der



Schema 25. Die durch ein supramolekulares Gefäß katalysierte Schwanz-Kopf-Terpencyclisierung.

Kapsel. Sie schlagen auch vor, dass analoge stabilisierende Kation- π -Wechselwirkungen in der Übergangsstruktur für die Herabsetzung der Aktivierungsbarriere der direkten Isomerisierung des transoiden allylichen Kation-Zwischenprodukts in die cisoid Form verantwortlich sind. Diese Wechselwirkungen ermöglichen die Cyclisierung direkt aus Geranylacetat, wodurch das Linalylacetat-Zwischenprodukt umgangen wird, das bis vor kurzem als notwendig erachtet wurde. Die unterschiedlichen Produktverteilungen und Reaktionsgeschwindigkeiten, die mit Geranyl-, Neryl- und Linalylacetaten unter identischen Reaktionsbedingungen beobachtet werden, sind mit diesem Vorschlag in Einklang. Dieser Katalysemechanismus entspricht ungefähr dem Mechanismus, der von Terpencyclaseenzymen genutzt wird, die die Reaktionsprodukte durch selektive Stabilisierung von kationischen Zwischenprodukten und Übergangsstrukturen durch mehrfache Wechselwirkungen mit den Arylresten des aktiven Zentrums steuern.^[87]

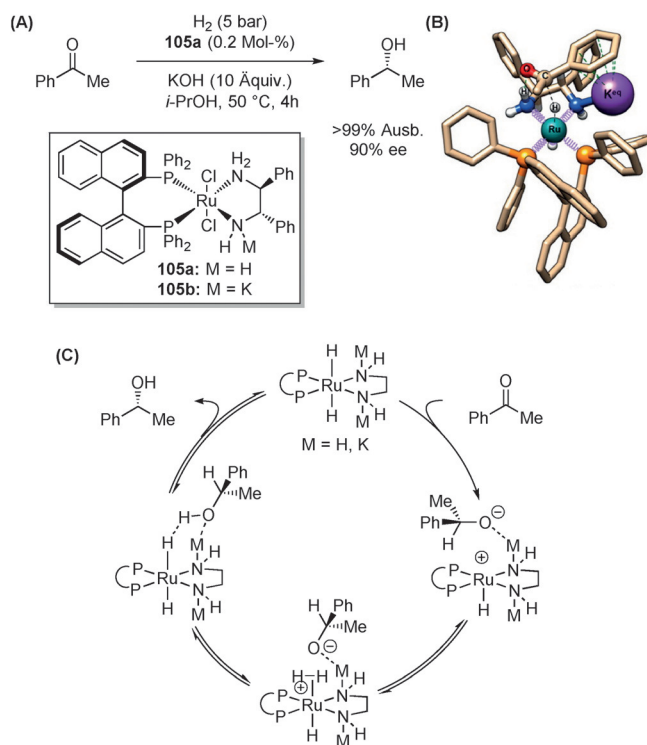
4.2.2.4. Umwandlungen, die durch verkapselte Übergangsmetalle katalysiert werden

In einer Zusammenarbeit haben die Gruppen von Raymond, Bergman und Toste die Verwendung der supramolekularen Aggregate **86a** und **86b** für die Bindung kationischer Organometallkomplexe untersucht, die eine Reihe von Umwandlungen katalysieren können.^[74g,88] Die genaue Beschaffenheit der Wechselwirkungen zwischen den kationischen Organometallkomplexen und der Kavität des supramolekularen Wirtes muss zwar noch weiter untersucht werden, allerdings bieten diese verkapselten Katalysatorsysteme, die sowohl eine enthalpische als auch eine entropische Über-

gangszustands-Stabilisierung ermöglichen, verlockende Möglichkeiten für zukünftige Entwicklungen.

4.2.3. Alkalimetall-Kation-geförderte, Ru-katalysierte, asymmetrische Hydrierungen

Seit der bahnbrechenden Veröffentlichung von Noyori et al.^[89] hat sich die asymmetrische, Ru-katalysierte Ketonhydrierung zu einer leistungsfähigen und praktischen Methode für die Herstellung enantiomerenangereicherter, chiraler, sekundärer Alkohole entwickelt (Schema 26 A). Diese



Schema 26. A) Die Ru-katalysierte Hydrierung von Acetophenon. B) Die niederenergetischste berechnete Übergangsstruktur (ω B97X-D/SDD(Ru)/6-31G*(C,H,N,O,P,K)/SMD(Propan-2-ol)) für die geschwindigkeits- und selektivitätsbestimmende C-H-Bindungsbildung, die durch den Amidato-Komplex **105b** katalysiert wird. Die vorgeschlagene Kation- π -Wechselwirkung wird durch grün gestrichelte Linien dargestellt. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [91]. Copyright 2014 American Chemical Society. C) Der überarbeitete Katalysezyklus.

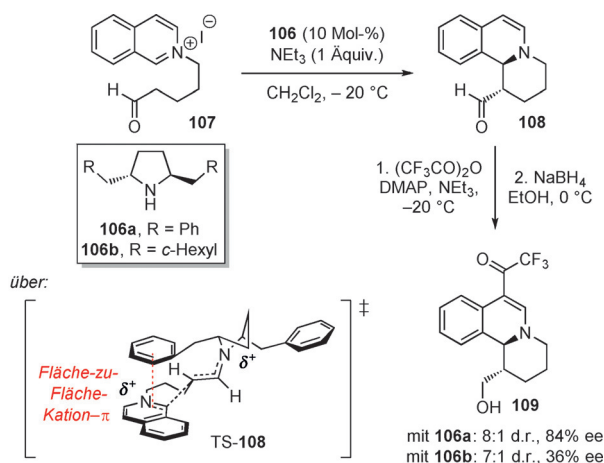
Reaktionen erfordern üblicherweise überstöchiometrische Mengen eines Alkalimetallhydroxid- oder Alkalimetallalkoxid-Additivs, um optimale Geschwindigkeiten zu erreichen. Ursprünglichen Vorschlägen zufolge dient das Alkoxid zur Neutralisation von HCl, das während der Aktivierung des Ruthenium-Präkatalysators gebildet wird, oder zur Beschleunigung der Deprotonierung eines mutmaßlichen $\eta^2\text{-H}_2$ -Ru-Komplexes. Hartmann und Chen zeigten jedoch, dass das Lewis-saure Alkalimetall-Kation auch für einen schnellen Umsatz wichtig ist.^[90] Dennoch blieb seine genaue Rolle im katalytischen Zyklus unklar.

In einer aktuellen Arbeit zur Aufklärung der Rolle des Metallalkoxids haben Dub et al. eine Abwandlung des derzeit

akzeptierten Mechanismus vorgeschlagen, wodurch er mit mehreren vorhergehenden experimentellen Untersuchungen und den Rechnungen der Autoren in Einklang gebracht werden soll.^[91] Entsprechend einer Reaktionskoordinatenanalyse für die enantioselektive Reduktion von Acetophenon mit *trans*-[RuH₂][(S)-BINAP][(S,S)-DPEN]] (**105a**; mit BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthalin und DPEN = 1,2-Diphenyl-1,2-diaminoethan) wurde berechnet, dass die Außensphären-Hydridübertragung der geschwindigkeits- und enantioselektivitätsbestimmende Schritt ist. Die durch einen großen Überschuss Kalium-*tert*-butoxid verursachte Geschwindigkeitserhöhung wurde der Bildung des Kaliumamidato-Ru-Komplexes **105b** im Gleichgewicht zugeschrieben, der durch Kation- π -Wechselwirkungen zwischen dem Alkalimetall-Gegenkation und den Aryl-Gruppen, sowohl an den DPEN- als auch an den BINAP-Liganden, stabilisiert wird (Schema 26B). Die Reaktion über diesen Kalium-Amidato-Komplex verringert die Energiebarriere der geschwindigkeitsbestimmenden Hydridübertragung um 1–2 kcal mol⁻¹ und die der nachfolgenden H-H-Bindungsspaltung um 10 kcal mol⁻¹ (Schema 26C). Im Einklang mit der Bedeutung der Kation- π -Wechselwirkung wurde gefunden, dass die experimentell bestimmte katalytische Aktivität von der Identität des Kations ($K^+ > Na^+ \approx Rb^+ > Li^+$) abhängt,^[90] was wiederum mit der relativen Stärke der Metallkation- π -Wechselwirkungen in wässriger Lösung ($K^+ > Rb^+ > Na^+ > Li^+$) übereinstimmt.^[1a]

4.2.4. Pyrrolidin-katalysierte Mannich-Anellierungen

Jørgensen und Mitarbeiter haben eine Mannich-Anellierungsstrategie für die enantio- und diastereoselektive Herstellung von 1,2-Dihydroisochinolininen wie **108** entwickelt (Schema 27).^[92] Das katalytisch wirkende, C₂-symmetrische sekundäre Amin **106a** aktiviert 2-(5-Oxopentyl)isochinolinium-Derivate wie **107** über eine Enamin-Bildung, wodurch die

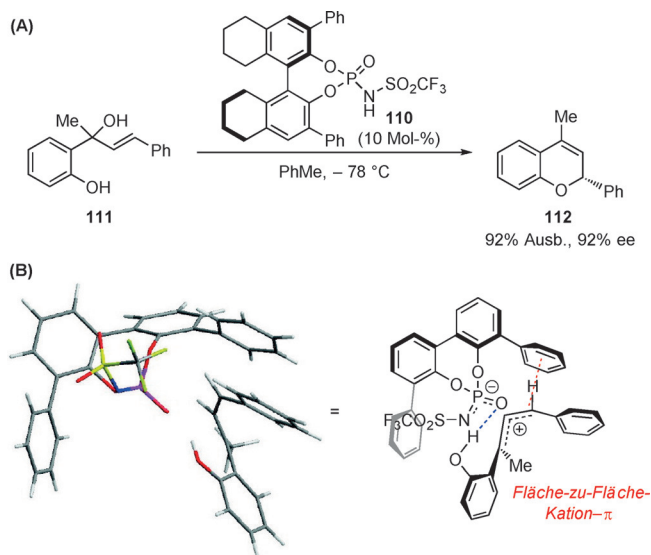


Schema 27. Die durch ein chirales Pyrrolidin katalysierte asymmetrische Mannich-Reaktion mit einem stereochemischen Modell für die Übergangsstruktur, die zum Hauptprodukt führt. Die rot gestrichelte Linie zeigt eine Kation- π -Wechselwirkung. Die schwarz gestrichelten Linien zeigen den Bruch oder die Bildung von Bindungen. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

Cyclisierung an den *N*-Alkylisochinolinium-Kern ausgelöst wird. Bei diesem Verfahren sind die Benzyl-Gruppen am Amin-Katalysator für eine gute Stereoinduktion unerlässlich. Der Katalysator **106b**, der Cyclohexylmethylen-Einheiten statt der Benzyl-Gruppen trägt, liefert **109** mit einer ähnlichen Diastereoselektivität, aber einer deutlich reduzierten Enantioselektivität. Zur Erklärung dieser Beobachtung haben Jørgensen und Mitarbeiter ein stereochemisches Modell vorgeschlagen, in dem eine attraktive Kation- π -Wechselwirkung zwischen der Benzyl-Gruppe des Katalysators und dem Isochinolinium-Kation den Reaktionsverlauf über eine gestapelte Konformation begünstigt. Diese Konformation legt die *Si*-Seite des Isochinoliniums selektiv frei und ermöglicht so dem Enamin die Addition unter Bildung von (S,S)-**108**, gemäß der experimentell bestimmten absoluten Konfiguration.

4.2.5. Phosphoramid-katalysierte allylische Veretherungen

Das Erzielen einer hohen Enantioinduktion bei Reaktionen über eine unstabilisierte carbokationische Zwischenstufe ist eine große Herausforderung in der selektiven Katalyse. Die kinetische Unterscheidung diastereomerer Reaktionen, an denen solche hochreaktiven Elektrophile beteiligt sind, ist wegen der sehr frühen Übergangszustände auf dem Weg zu stabilen Produkten sehr schwierig. Um die Reaktivität solcher Carbokationen nutzbar zu machen, haben Rueping und Mitarbeiter einen chiralen Phosphoramid-Brønsted-Säure-Katalysator **110** für die S_N1'-Substitution von tertiären benzyllischen Zimtalkoholen (z. B. **111**) zur Bildung enantio-merenangereicherter 2-Arylchromene wie **112** verwendet (Schema 28).^[93]



Schema 28. A) Phosphoramid-katalysierte Veretherung von Allylalkoholen mit B) einem stereochemischen Modell der carbokationischen Zwischenstufe auf dem Weg zum Hauptprodukt **112**. Die rot gestrichelte Linie zeigt eine Kation- π -Wechselwirkung und die blau gestrichelte Linie eine Wasserstoffbrücke. Die Cyclohexyl-Ringe des Katalysators **110** sind nicht dargestellt. grau C, weiß H, blau N, rot O, violett P, gelb S. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [93]. Copyright 2011 American Chemical Society.

In diesem Beispiel einer asymmetrischen Ionenpaar-Katalyse wird vorgeschlagen, dass die chirale Säure die Verbindung **111** protoniert und somit die Dehydratisierung und die Bildung eines Allyl-Kations initiiert. Dieses Elektrophil wird durch elektrostatische Wechselwirkungen mit dem chiralen Phosphoramid-Gegenion stabilisiert, das anschließend die Cyclisierung zu **112** mit einem guten Enantiomerenüberschuss lenkt. Insbesondere die asymmetrische Induktion ist sehr stark von den Substituenten an den 3,3'-Positionen des BINOL-Gerüsts (BINOL = 1,1'-Binaphthalin-2,2'-diol) abhängig, denn nur Katalysatoren mit Phenyl-Gruppen an diesen Stellen katalysieren die Cyclisierung mit guter Enantiokontrolle. Die Autoren postulieren, dass dieser Effekt auf einer enantiobestimmenden Kation- π -Wechselwirkung zwischen den Phenyl-Substituenten und dem Allyl-Kation beruht, die das Substrat für die hoch enantiokontrollierte Addition des Phenol-Nucleophils entsprechend positioniert.

4.2.6. Guanidiniumion-katalysierte Claisen-Umlagerungen

Im ersten bekannten Schritt des Shikimisäure-Wegs für die Biosynthese aromatischer Aminosäuren katalysiert die Chorismat-Mutase die Claisen-Umlagerung von Chorismat zu Prephenat mit sehr guter Enantioselektivität und bemerkenswerter Geschwindigkeit (bis zu $k_{\text{kat}}/k_{\text{unkat}} = 10^6$).^[94] Die Kristallstrukturen vieler Organismenvarianten dieses Enzyms mit gebundenen Übergangszustandsanaloga bieten stichhaltige Beweise dafür, dass die Aminosäure-Seitenketten, die das aktive Zentrum auskleiden, das Chorismat mit einem Netzwerk attraktiver nichtkovalenter Wechselwirkungen binden, die kooperativ den Übergangszustand der sigmatropen Umlagerung stabilisieren (Abbildung 11 A).^[94a,b] Die H-Bindungswechselwirkungen sind zwar dominant, im Fall der Chorismat-Mutase aus *Bacillus subtilis* (BsCM) gibt es aber Belege für eine zusätzliche Kation- π -Wechselwirkung des aktiven Zentrums.^[95] In Anlehnung an diesen enzymatischen Mechanismus hat die Gruppe von Jacobsen eine Reihe C_2 -symmetrischer Guanidiniumion-Katalysatoren **19** für Claisen-Umlagerungen von α - und β -Ketoestern **20** und **21** entwickelt, die bereits in Abschnitt 3.1.2 diskutiert wurden.^[33a,b] Die kristallographische und rechnerische Analyse lässt darauf schließen, dass die Kation- π -Wechselwirkungen zwischen den Guanidinium-NH₂-Wasserstoffatomen und den anhängenden Pyrrol-Ringen die Katalysatorkonformation im Grundzustand steuern und somit den Raum um den Wasserstoffbrückendonator mit Aryl-Gruppen auskleiden.^[33c]

Des Weiteren haben NMR-Titrationsexperimente und Rechnungen gezeigt, dass der Katalysator **19a** den α -Ketoester **20** durch eine zweifache Wasserstoffbrücken-Wechselwirkung der Ether- und Ester-Sauerstoffatome bindet. Diese stabilisierenden Wechselwirkungen werden im polarisierten Übergangszustand verstärkt, wenn sich die negative Teilladung am Enol-Fragment erhöht. Dementsprechend sammelt das Allyl-Fragment eine erhebliche positive Teilladung an, die an einer Kation- π -Wechselwirkung mit den Phenyl-Ringen des Katalysators teilnehmen kann. DFT-Rechnungen deuten darauf hin, dass diese attraktive Kation- π -Wechselwirkung nur in einem der beiden diastereomeren Über-

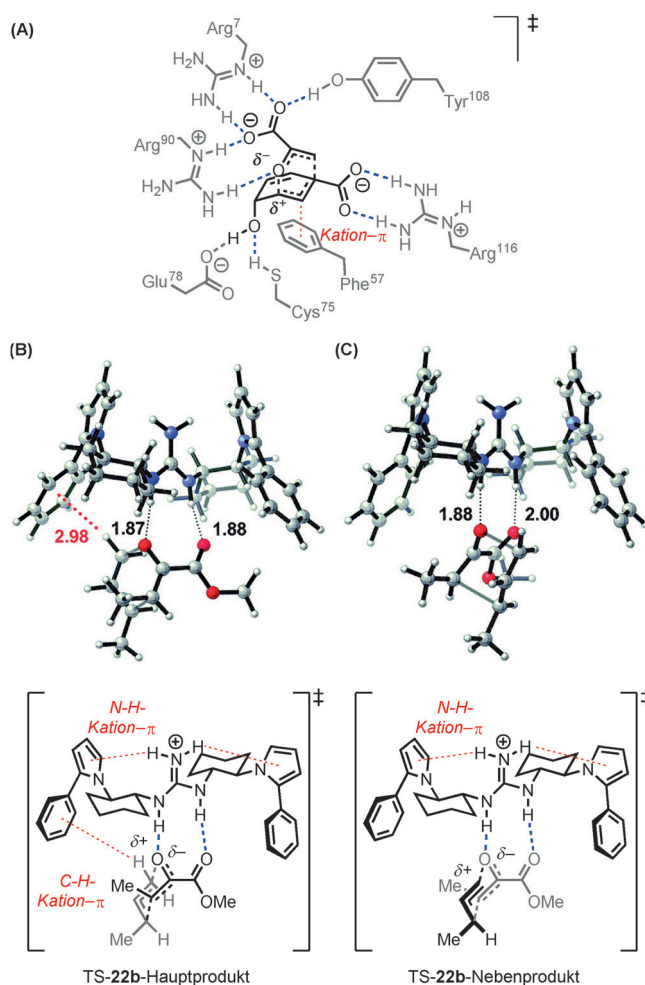
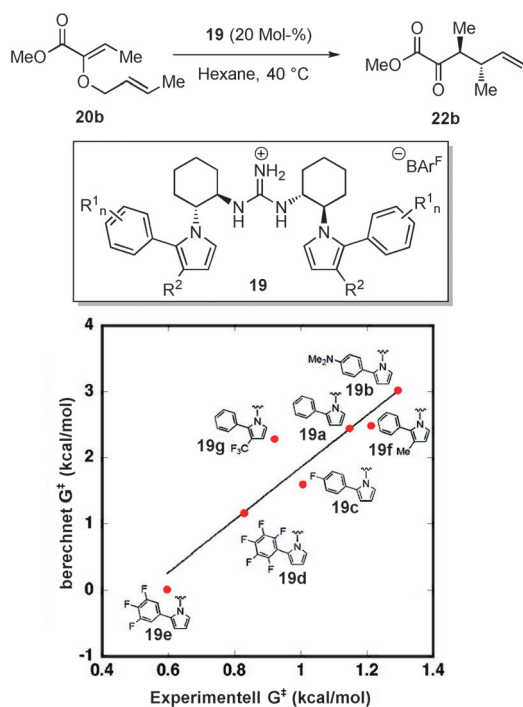


Abbildung 11. A) Darstellung der aktiven BsCM-Bindungsstelle für den Übergangszustand der Claisen-Umlagerung, der von der Kristallstruktur des an ein Übergangszustandsanalog gebundenen Enzyms abgeleitet wurde. Die berechneten B) Haupt- und C) Nebenprodukt-Übergangsstrukturen der Guanidinium **22a**-katalysierten Claisen-Umlagerung. Berechnet mit B3LYP/6-31G(d). Die rot gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen und die blau gestrichelten Linien die Wasserstoffbrücken. Schwarz oder grau gestrichelte Linien weisen auf die Bildung oder den Bruch von Bindungen hin. grau C, weiß H, blau N, rot O. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [33c]. Copyright 2011 American Chemical Society.

gangszustände auftritt und daher für die Enantiodifferenzierung verantwortlich ist (Abbildung 11 B,C).

Diese Erkenntnis hat nachfolgend die Entwicklung eines enantioselektiveren Katalysators **19b** mit elektronenreichen Aryl-Gruppen bewirkt, die eine bessere Kation- π -Stabilisierung im enantiobestimmenden Übergangszustand bieten. Der experimentell beobachtete Zusammenhang zwischen der Katalysatorsubstitution (Katalysatoren **19a–g**) und der Enantioselektivität wurde mit DFT-Rechnungen reproduziert, was in Einklang mit dem mechanistischen Modell ist (Schema 29). Die kooperative Wirkung des kationischen Wasserstoffbrückendonors und dem elektronenreichen π -Donor ist somit direkt analog zu dem Mechanismus, mit dem

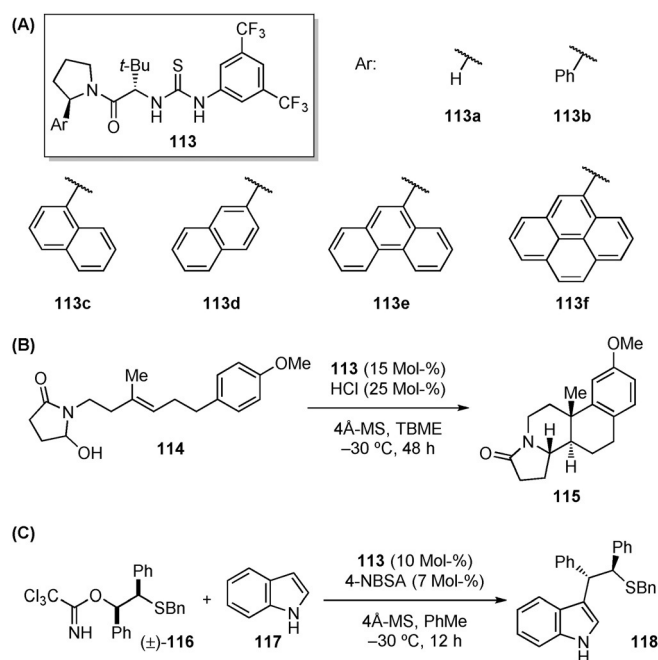


Scheme 29. Guanidiniumion-katalysierte asymmetrische Claisen-Umlagerungen. Die relativen freien Aktivierungsenthalpien wurden entsprechend der klassischen Übergangszustandstheorie ($\Delta\Delta G^\ddagger = -RT \ln([[(S,S)\text{-}22b]/[(R,R)\text{-}22b]]$, $T = 313.15 \text{ K}$) abgeschätzt. Die berechneten Energien wurden mit M05-2X/6-31 g(d) bestimmt. Die schwarze Linie zeigt eine Kleinste-Quadrate-Annäherung an eine lineare Funktion (Schnittpunkt -2.10 ; Anstieg 3.95 ; $R^2 = 0.88$). Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [33c]. Copyright 2011 American Chemical Society.

BsCM vermutlich die Claisen-Umlagerung in der Natur katalysiert.

4.2.7. Durch chirale Aryl-Pyrrolidino-Thioharnstoffe katalysierte Reaktionen

Die oben beschriebene Guanidiniumion-katalysierte Claisen-Umlagerung verläuft über die selektive Stabilisierung einer polarisierten Übergangsstruktur, die nur eine teilweise Ladungstrennung aufweist. Grundsätzlich können die energetischen Vorteile der Katalyse unter Beteiligung kooperativer Kation- π - und Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen in Reaktionen mit vollständig geladenen Ionenpaar-Zwischenstufen noch verstärkt werden. Angeregt durch dieses Postulat haben Jacobsen und Mitarbeiter eine Familie von Thioharnstoff-Wasserstoffbrückendonoren-Katalysatoren **113** mit präzise positionierten Aryl-Substituenten entwickelt (Schema 30A).^[96] Die Kristallstrukturen der an Tetramethylammoniumchlorid gebundenen Katalysatoren liefern überzeugende Beweise für spezifische attraktive Wechselwirkungen mit beiden Komponenten des Ionenpaares (Abbildung 12).^[96b] Der Thioharnstoff bindet das Chlorid-Anion durch Wasserstoffbrücken, während das Ammonium-Kation einen Kontakt mit der π -Seite des Arylpyrrolidins eingeht. Wie unten beschrieben, wurde diese Art der Ionenpaar-Erkennung auch auf die selektive Stabilisierung von Über-



Scheme 30. A) Chirale Aryl-Pyrrolidin-Thioharnstoff-Katalysatoren für die enantioselektive B) Polycyclisierung und C) Episulfonium-Ringöffnung. TBME = *tert*-Butylmethylether. 4-NBSA = 4-Nitrobenzolsulfonsäure.

gangszuständen ausgeweitet, wodurch enantioselektive Reaktionen möglich wurden.

4.2.7.1. Durch chiralen Thioharnstoff katalysierte kationische Polycyclisierungen

Die Nützlichkeit der Aryl-Pyrrolidin-Thioharnstoff-Katalysatoren wurde zuerst anhand der Alkylierung von Oxocarbeniumionen^[97] gezeigt und wurde bald darauf durch die Katalyse der kationischen Polycyclisierung von Hydroxylactam-Derivaten untermauert.^[98] Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen Katalysatorstruktur und Enantioselektivität ergaben eine Lineare-Freie-Energie-Beziehung (linear free energy relationship, LFER) zwischen der Polarisierbarkeit des Aryl-Substituenten des Katalysators und der Enantioselektivität bei der Cyclisierung von **114** (Schema 30B,

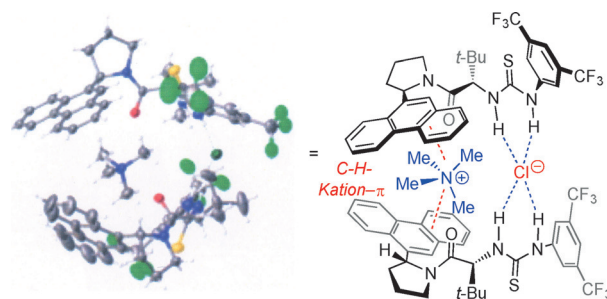


Abbildung 12. Die Struktur des mit einer 2:1-Stöchiometrie an Tetramethylammoniumchlorid gebundenen Thioharnstoffs **113e** im Kristall. Die rot gestrichelten Linien zeigen die Kation- π -Wechselwirkungen und die blau gestrichelten Linien die Wasserstoffbrücken. grau C, weiß H, blau N, rot O, grün F, gelb S.

Tabelle 6: Abhängigkeit der Reaktivität und Enantioselectivität von der Arenausdehnung bei der Aryl-Pyrrolidin-Thioharnstoff-katalysierten Polycyclisierung und Episulfonium-Ringöffnung.^[a]

| Nr. | Produkt | Ausbeute [%] (ee [%]) mit: | | | | | |
|-----|---------|----------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 113 a | 113 b | 113 c | 113 d | 113 e | 113 f |
| 1 | 115 | n.d. | 12 (25) | 46 (60) | 33 (61) | 52 (87) | 78 (95) |
| 2 | 118 | 15 (12) | 72 (73) | 84 (84) | 80 (85) | 93 (93) | 91 (91) |

[a] Die Strukturen der Katalysatoren und Produkte sind in Schema 30 wiedergegeben.

Tabelle 6). Darüber hinaus hat die Analyse des Temperatureinflusses auf die Enantioselectivität gezeigt, dass die verbesserte Stereinduktion durch Katalysatoren mit erweiterten Arensystemen auf der erhöhten differentiellen enthalpischen Stabilisierung der Hauptübergangsstruktur beruht. Zusammengenommen liefern diese Ergebnisse überzeugende Beweise dafür, dass es attraktive Kation- π -Wechselwirkungen zwischen der Cyclisierungs-Übergangsstruktur und dem Katalysator sind, die den stereochemischen Ausgang der Cyclisierungskaskade bestimmen. Dieser Katalysatormechanismus ist im weiteren Sinne analog zu dem Mechanismus, der von der Oxidosqualen-Cyclase genutzt wird; in diesem wird die delokalisierte kationische Übergangsstruktur der Oxidosqualen-Polycyclisierung durch mehrfache Wechselwirkungen mit Arylresten im Inneren des aktiven Zentrums stabilisiert.^[13]

4.2.7.2. Durch chirale Thioharnstoffe katalysierte Episulfonium-Ringöffnungen

Lin und Jacobsen haben diese Strategie für die kooperative nichtkovalente Katalyse später zu einer Methode für die Desymmetrisierung von *meso*-Episulfoniumionen (in situ aus **116** gebildet) mit Indol-Derivaten **117** erweitert (Schema 30C).^[99] Wie bei den kationischen Polycyclisierungen ist die Enantioselectivität stark von der Ausdehnung des Katalysator- π -Systems abhängig. Der 9-Phenanthryl-substituierte Katalysator **113e** liefert hier das Produkt **118** mit der höchsten Stereinduktion (Tabelle 6). Darüber hinaus zeigt ein Vergleich der absoluten Reaktionsgeschwindigkeiten mit verschiedenen Katalysatoren, dass die Enantioselectivität direkt mit der Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit korreliert. Da die C-C-Bindungsbildung für die gesamte Katalysatorserie **113a-f** sowohl geschwindigkeits- als auch enantiobestimmend ist, zeigt diese Beobachtung eindeutig, dass die Aren-abhängige Erhöhung der Enantioselectivität auf eine selektive Stabilisierung des Haupt- statt auf die Destabilisierung des Nebenübergangszustands zurückzuführen ist.

Die NMR-spektroskopische Analyse der Thioharnstoff-Katalysatoren **113e** und **113a** in Gegenwart des Episulfonium-Modells **119** ermöglicht einen Einblick in die Art der stabilisierenden Wechselwirkungen (Abbildung 13). Die Signale der Benzyl- und Methyl-Protonen der Modellverbindung **119** werden durch die Komplexierung mit **113e** deutlich hochfeldverschoben, während sie bei der Komplexierung mit

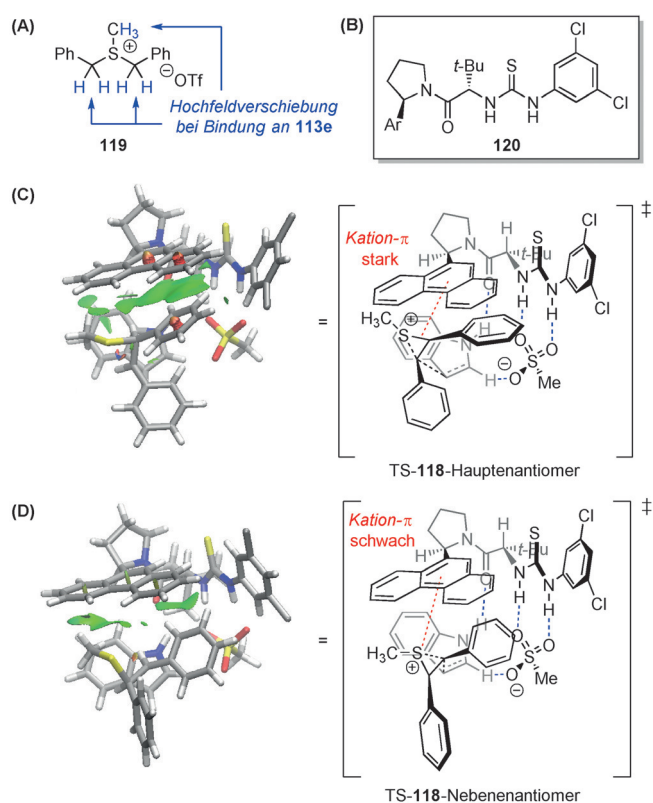


Abbildung 13. A) Die ¹H-NMR-Signale der Benzylprotonen des Episulfonium-Modells **119** werden durch die Komplexierung mit **113e** deutlich ins Hochfeld verschoben. B) Die vereinfachten Katalysatoren, die als Näherung für **113** in den Rechenanalysen verwendet wurden. Die niederenergetischsten berechneten Übergangsstrukturen (M05-2X/6-31G(d)) mit dem Katalysator **120e** auf dem Weg zu den C) Haupt- und D) Nebenantiomeren von **118**. Nichtkovalente Wechselwirkungen (grüne Flächen) wurden mit NCIPLOT visualisiert. Die rot gestrichelten Linien zeigen Kation- π -Wechselwirkungen, und die blau gestrichelten Linien zeigen Wasserstoffbrücken. Schwarz oder grau gestrichelte Linien zeigen die Bildung oder den Bruch von Bindungen. grau C, weiß H, blau N, rot O, gelb S. Wiedergabe aus Lit. [100].

113a, das keinen Aryl-Substituenten trägt, nicht messbar gestört werden. Die Bedeutung dieser Grundzustandswechselwirkungen im enantiobestimmenden Übergangszustand wurde durch DFT-Berechnungen von vereinfachten Katalysatoren **120b,c,e,f** gestützt.^[100]

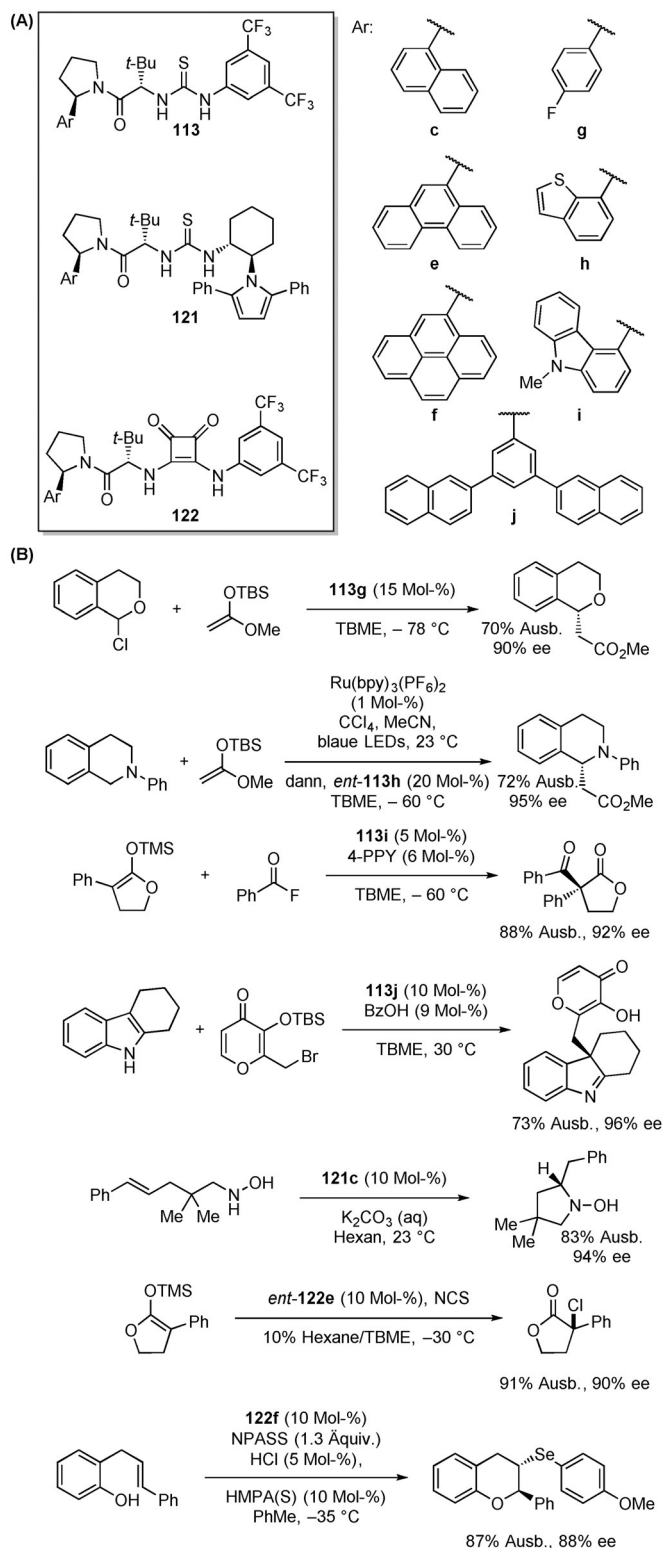
Die niederenergetischsten diastereomeren Übergangsstrukturen, die für die Ringöffnung in Gegenwart von Katalysator **120e** berechnet wurden, unterscheiden sich vor allem durch den Abstand zwischen der Katalysator-Aryl-Gruppe und dem kationischen Reaktanten. Die Analyse der nichtkovalenten Wechselwirkungen^[101] dieser Strukturen lässt darauf schließen, dass in der Übergangsstruktur des Hauptproduktes eine attraktive Wechselwirkung zwischen der π -Fläche der Phenanthryl-Gruppe und dem reagierenden Episulfoniumion vorhanden ist, die in der Übergangsstruktur des Nebenproduktes völlig fehlt. Zusammengenommen sind diese experimentellen und rechnerischen Studien in vollem Umfang mit der Schlussfolgerung vereinbar, dass die unterschiedliche Stärke der Kation- π -Wechselwirkung zwischen dem Katalysator und dem Episulfoniumion in den Über-

gangszuständen des Haupt- und Nebenprodukts für die Enantioinduktion verantwortlich ist. Der Mechanismus der Thioharnstoff-katalysierten Alkylierung von Indolen mit Episulfonium-Elektrophilen erinnert stark an die durch SAM-abhängige Methyltransferasen vermittelte Alkylierung und Doughertys Cyclophane (Abschnitt 4.2.1), die auf ähnliche Kation- π -Wechselwirkungen angewiesen sind, um den Cofaktor im Grund- und Übergangszustand zu binden.

Seit dem ersten Bericht über Katalysatoren mit der in Schema 30 gezeigten allgemeinen Struktur **113b–f** wurden diese Arylpyrrolidin-abgeleiteten zweifachen Wasserstoffbrückendonoren-Katalysatoren von Jacobsen und Mitarbeitern zusätzlich zu den oben genannten Reaktionen für eine Reihe hochenantioselektiver Umwandlungen eingesetzt. Bei diesen Studien wurde grundsätzlich angenommen, dass der Wasserstoffbrückendonator ein neutrales Substrat durch die Bindung und/oder Abstraktion einer achiralen anionischen Abgangsgruppe (typischerweise ein Halogenid, Carboxylat oder Sulfonat) aktiviert und so ein reaktives kationisches Elektrophil generiert. Der Rest der Katalysatorstruktur, und besonders die Aryl-Gruppe des Pyrrolidinamids, soll in den selektivitätsbestimmenden Schritten die stabilisierenden sekundären Wechselwirkungen eingehen, die zur enantioselektiven nucleophilen Addition führen. Beispiele sind die Alkylierung von Isochinolinen,^[102] die C-Acylierung von Silylketenacetalen,^[103] die Alkylierung von Pyron-Derivaten,^[104] die Cope-Hydroaminierung von Olefinen,^[105] die elektrophile Chlorierung von Silylketenacetalen^[106] und die Selenoveretherung von Olefinen (Schema 31).^[107] In allen diesen Beispielen hat die Identität des Arylpyrrolidin-Substituenten einen starken, wenn nicht sogar bestimmenden Einfluss auf die Enantioselektivität. Allgemeiner betrachtet zeigen diese Beispiele, wie Erkenntnisse aus der Enzymologie und der molekularen Erkennung die Entwicklung produktiver Strategien zur Anwendung nichtkovalenter Wechselwirkungen, wie der Kation- π -Wechselwirkung, in der Katalyse mit niedermolekularen Verbindungen inspirieren können.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Seit ihrer Entdeckung in den 1980er Jahren wurde immer klarer, welche Bedeutung die Kation- π -Wechselwirkung in vielen Gebieten der chemischen Wissenschaften hat. Die jüngsten Arbeiten beruhen auf der umfangreichen Charakterisierung der Energetik von Kation- π -Wechselwirkungen und versuchen, diese attraktiven nichtkovalenten Wechselwirkungen in funktionale Katalysatorsysteme zu integrieren, um die Geschwindigkeit und Selektivität chemischer Reaktionen durch die Bindung von Reaktionszwischenstufen und unterschiedliche Stabilisierung von Übergangsstrukturen zu beeinflussen. Dieser Aufsatz hat Beispiele von niedermolekularen Katalysatorsystemen herausgestellt, bei denen Kation- π -Wechselwirkungen im Katalysemechanismus auftreten, wobei besonderes Augenmerk auf die Fälle gelegt wurde, in denen die Art und Rolle der Kation- π -Wechselwirkung im Detail untersucht wurde. Die experimentellen Techniken für die Aufklärung dieser Effekte, einschließlich der kinetischen Analyse, moderner spektroskopischer Me-



Schema 31. Repräsentative Reaktionen, die durch Wasserstoffbrücken-donor-Katalysatoren katalysiert werden, die von Arylpyrrolidin abgeleitet wurden. 4-PPY = 4-Pyrrolidinopyridin, NPASS = *N-p*-Anisylselenylsuccinimid, HMPA(S) = Tris(dimethylamino)phosphorsulfid.

thoden und der kristallographischen Strukturanalyse, in Kombination mit modernsten Rechenmethoden, waren für dieses Vorhaben entscheidend. Das Zusammenspiel von

Theorie und Experiment wird vermutlich weiterhin eine wichtige Rolle bei der Erforschung von Anwendungsmöglichkeiten der Kation- π -Wechselwirkungen in der Katalyse mit niedermolekularen Verbindungen spielen. Die Forschung in diesem Bereich beginnt gerade erst zu florieren, und der Anwendungsbereich wird sich zweifellos stetig erweitern, wenn neue Reaktivitätsmuster identifiziert werden, neuartige Katalysatorstrukturen entwickelt werden und das Wissen über diese nichtkovalenten Wechselwirkungen verfeinert wird.

Danksagung

Diese Arbeit wurde von den NIH (GM43214) und durch ein Forschungsstipendium der NSF an C.R.K. unterstützt (DGE1144152).

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12596–12624
Angew. Chem. **2016**, *128*, 12784–12814

- [1] a) D. A. Dougherty, *Science* **1996**, *271*, 163–168; b) J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303–1324; c) D. A. Dougherty, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 885–893.
- [2] a) J. Sunner, K. Nishizawa, P. Kebarle, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 1814–1820; b) M. Meot-Ner, C. A. Deakyne, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 474–479; c) B. C. Guo, J. W. Purnell, A. W. Castleman, *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *168*, 155–160.
- [3] a) Übersichtsartikel über die rechnerische Untersuchung von Kation- π -Wechselwirkungen: R. K. Raju, J. W. G. Bloom, Y. An, S. E. Wheeler, *ChemPhysChem* **2011**, *12*, 3116–3130; Übersichtsartikel über die Untersuchung von Kation- π -Wechselwirkungen in der Strukturbiochemie: b) J. P. Gollan, D. A. Dougherty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 9459–9464; Übersichtsartikel über die Verwendung von Doppelmutationszyklen zur Analyse der Beiträge bei mehrfachen nichtkovalenten Wechselwirkungen, einschließlich Kation- π -Wechselwirkungen: c) S. L. Cockroft, C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 172–188.
- [4] O. M. Cabarcos, C. J. Weinheimer, J. M. Lisy, *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 5151–5154.
- [5] Frühe Untersuchungen zu Kation- π -Wechselwirkungen in wässrigen Lösungsmitteln: a) T. J. Sheppard, M. A. Petti, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1983–1985; b) H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1417–1436; *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1419–1439; c) M. Dhaenens, L. Lacombe, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1097–1099; d) J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 219–221; e) K. Araki, H. Shimizu, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 205–208; f) A. W. Schwabacher, S. Zhang, W. Davy, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6995–6996; g) J. M. Harrowfield, M. I. Ogden, W. R. Richmond, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 2183–2190; frühe Untersuchungen von Kation- π -Wechselwirkungen in organischen Lösungsmitteln: h) D. A. Stauffer, D. A. Dougherty, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6039–6042; i) B. Odell, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1547–1550; *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1605–1608; j) A. Cattani, A. Dalla Cort, L. Mandolini, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8313–8314.
- [6] J. P. Gollan, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 870–874.
- [7] a) Diskussion der elektrostatischen Komponente der Kation- π -Wechselwirkung: S. Mecozzi, A. P. West, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2307–2308; b) S. E. Wheeler, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1029–1038; c) E. Jiménez-Moreno, A. M. Gómez, A. Bastida, F. Corzana, G. Jiménez-Oses, J. Jiménez-Barbero, J. L. Asensio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4344–4348; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4418–4422.
- [8] Ausgewählte Beispiele, die die Bedeutung der Polarisierbarkeit bei der Kation- π -Wechselwirkung dokumentieren: a) A. McCurdy, L. Jimenez, D. A. Stauffer, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10314–10321; b) S. M. Ngola, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4355–4360; c) A. J. Kennan, H. W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3027–3028; d) E. Cubero, F. J. Luque, M. Orozco, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 5976–5980; eine Diskussion der Rolle der Polarisierbarkeit bei der Kation- π -Wechselwirkung: e) S. Tsuzuki, M. Mikami, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8656–8662; f) D. Vijay, G. N. Sastry, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 582–590; g) J. Hwang, B. E. Dial, P. Li, M. E. Kozik, M. D. Smith, K. D. Shimizu, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4358–4364; eine Diskussion der Rolle der Ladungsübertragung bei der Kation- π -Wechselwirkung: h) J. W. Caldwell, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4177–4178; i) C. Garau, A. Frontera, D. Quiñero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9423–9427.
- [9] a) B. P. Hay, R. Custelcean, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2539–2545; b) C. Estarellas, A. Bauzá, A. Frontera, D. Quiñero, P. M. Deyà, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 5696–5702.
- [10] N. Zacharias, D. A. Dougherty, *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 281–287.
- [11] Übersichtsartikel: a) S. K. Burley, G. A. Petsko, *FEBS Lett.* **1986**, *203*, 139–143; ausgewählte Beispiele: b) L. Brocchieri, S. Karlin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 9297–9301; c) S. Karlin, M. Zuker, L. Brocchieri, *J. Mol. Biol.* **1994**, *239*, 227–248; d) C. L. Nandi, J. Singh, J. M. Thornton, *Protein Eng.* **1993**, *6*, 247–259; e) A. M. de Vos, M. Ultsch, A. A. Kossiakoff, *Science* **1992**, *255*, 306–312.
- [12] Beispiele: a) M. Harel, I. Schalk, L. Ehret-Sabatier, F. Bouet, M. Goeldner, C. Hirth, P. H. Axelsen, I. Silman, J. L. Sussman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 9031–9035; b) W. Zhong, J. P. Gollan, Y. Zhang, L. Li, H. A. Lester, D. A. Dougherty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 12088–12093; c) M. M. Gromiha, C. Santhosh, S. Ahmad, *Int. J. Biol. Macromol.* **2004**, *34*, 203–211; d) X. Xiu, N. L. Puskar, J. A. P. Shanata, H. A. Lester, D. A. Dougherty, *Nature* **2009**, *458*, 534–537; e) D. Wu, Q. Hu, Z. Yan, W. Chen, C. Yan, X. Huang, J. Zhang, P. Yang, H. Deng, J. Wang, X. Deng, Y. Shi, *Nature* **2012**, *484*, 214–219.
- [13] Beispiele: a) K. Poralla, A. Hewelt, G. D. Prestwich, I. Abe, I. Reipen, G. Sprenger, *Trends Biochem. Sci.* **1994**, *19*, 157–158; b) Z. Shi, C. J. Buntel, J. H. Griffin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 7370–7374; c) K. U. Wendt, K. Poralla, G. E. Schulz, *Science* **1997**, *277*, 1811–1815; d) G. Schluckebier, J. Labahn, J. Granzin, W. Saenger, *Biol. Chem.* **1998**, *379*, 389–400; e) D. J. Reinert, G. Balliano, G. E. Schulz, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 121–126; f) Y. J. Hong, D. J. Tantillo, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5388–5391.
- [14] L. M. Salonen, M. Ellermann, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4808–4842; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4908–4944.
- [15] Beispiele: a) T. J. Sheppard, M. A. Petti, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6085–6087; b) H.-J. Schneider, T. Blatter, P. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1161–1162; *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1194–1195; c) J.-M. Lehn, R. Méric, J.-P. Vigneron, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, Z. Asfari, J. Vicens, *Supramol. Chem.* **1995**, *5*, 97–103; d) R. A. Bissell, E. Cordova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature* **1994**, *369*, 133–137.
- [16] G. V. Janjić, S. D. Zarić in *The Importance of Pi-Interactions in Crystal Engineering: Frontiers in Crystal Engineering* (Hrsg.: E. R. T. Tiekink, J. Zukerman-Schpector), Wiley, New Delhi, Indien, **2012**.

- [17] Beispiel: B. H. Hong, S. C. Bae, C.-W. Lee, S. Jeong, K. S. Kim, *Science* **2001**, 294, 348–351.
- [18] Aktueller Übersichtsartikel: A. S. Mahadevi, G. N. Sastry, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 2100–2138.
- [19] Ausgewählte Beispiele: a) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3208–3221; b) A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 925–938; c) K. Ishihara, M. Fushimi, M. Akakura, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1049–1055.
- [20] Beispiel: K. Aoki, K. Murayama, H. Nishiyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2221–2222.
- [21] Beispiele: a) S. Yamada, Y. Tokugawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2098–2099; b) S. Yamada, C. Kawamura, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1572–1575; c) S. Yamada, Y. Tokugawa, Y. Nojiri, E. Takamori, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1763–1765.
- [22] a) A. Greenberg, *Mol. Struct. Energ.* **1988**, 7, 139–178; b) A. Greenberg in *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science* (Hrsg.: A. Greenberg, C. M. Breneman, J. F. Liebman), Wiley, New York, **2000**, S. 47–84.
- [23] a) L. Yao, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2766–2767; b) M. Szostak, L. Yao, J. Aubé, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4386–4389; c) M. Szostak, L. Yao, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1235–1243.
- [24] O. Gutierrez, J. Aubé, D. J. Tantillo, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 640–647.
- [25] C. E. Katz, T. Ribelin, D. Withrow, Y. Basseri, A. K. Manukyan, A. Bermudez, C. G. Nuera, V. W. Day, D. R. Powell, J. L. Poutsma, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3318–3327.
- [26] a) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 1–19; *Angew. Chem.* **1984**, 96, 29–48; b) D. H. Murray, K. F. Albizzati, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4109–4112; c) M. Harmata, P. Rashatasakhon, *Tetrahedron* **2003**, 59, 2371–2395.
- [27] a) C. B. W. Stark, U. Eggert, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1266–1268; *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1337–1339; b) C. B. W. Stark, S. Pierau, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 684–691.
- [28] a) E. H. Krenske, K. N. Houk, M. Harmata, *Org. Lett.* **2010**, 12, 444–447; b) E. H. Krenske, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 979–989.
- [29] a) K. Conde-Frieboes, D. Hoppe, *Synlett* **1990**, 1990, 99–102; b) A. Bernardi, S. Cardani, O. Carugo, L. Colombo, C. Scolastico, R. Villa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2779–2782; c) C. Palazzi, G. Poli, C. Scolastico, R. Villa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4223–4226; d) A. Bernardi, M. Cavicchioli, G. Poli, C. Scolastico, A. Sidjimov, *Tetrahedron* **1991**, 47, 7925–7936; e) K. Conde-Frieboes, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, 48, 6011–6020; f) E. Winter, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10329–10338; g) F. Steif, B. Wibbeling, O. Meyer, D. Hoppe, *Synthesis* **2000**, 2000, 743–753; h) M. Brüggemann, C. Holst, D. Hoppe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001, 647–654.
- [30] E. H. Krenske, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6572–6575.
- [31] S. Yamada, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2903–2912.
- [32] S. M. Mennen, J. T. Blank, M. B. Tran-Dubé, J. E. Imbriglio, S. J. Miller, *Chem. Commun.* **2005**, 195–197.
- [33] a) C. Uyeda, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9228–9229; b) C. Uyeda, A. R. Rötheli, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9753–9756; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9947–9950; c) C. Uyeda, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5062–5075.
- [34] K. Murakami, Y. Sasano, M. Tomizawa, M. Shibuya, E. Kwon, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17591–17600.
- [35] a) M. Shibuya, M. Tomizawa, I. Suzuki, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8412–8413; b) M. Tomizawa, M. Shibuya, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1829–1831; c) M. Tomizawa, M. Shibuya, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4968; d) Y. Sasano, K. Murakami, T. Nishiyama, E. Kwon, Y. Iwabuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12624–12627; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 12856–12859; e) Y. Iwabuchi, *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, 61, 1197–1213.
- [36] a) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 412–420; b) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 542–547; c) R. P. Wurz, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5570–5595.
- [37] a) S. J. Miller, G. T. Copeland, N. Papaioannou, T. E. Horstmann, E. M. Ruel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1629–1630; b) S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 601–610.
- [38] T. Kawabata, M. Nagato, K. Takasu, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3169–3170.
- [39] a) S. Yamada, T. Misono, Y. Iwai, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2239–2242; b) S. Yamada, T. Misono, Y. Iwai, A. Masumizu, Y. Akiyama, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6872–6880.
- [40] S. Yamada, T. Misono, S. Tsuzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9862–9872.
- [41] Y. Wei, I. Held, H. Zipse, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4223–4230.
- [42] S. Yamada, K. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 32–35.
- [43] S. Yamada, J. Yamamoto, E. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 855–858.
- [44] a) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79–87; b) B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413–5415; c) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416–5470; d) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304–308.
- [45] a) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370–4371; b) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172–1173.
- [46] a) R. Gordillo, J. Carter, K. Houk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1175–1185; b) R. Gordillo, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3543–3553; c) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 558–569.
- [47] Y. Mori, S. Yamada, *Molecules* **2012**, 17, 2161–2168.
- [48] a) N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8331–8338; b) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 661–665; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 685–689; c) A. Prieto, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3897–3900.
- [49] a) 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; b) M. C. Holland, J. B. Metternich, C. Mück-Lichtenfeld, R. Gilmour, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5322–5325; c) M. C. Holland, J. B. Metternich, C. Daniliuc, W. B. Schweizer, R. Gilmour, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 10031–10038.
- [50] M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2058–2059.
- [51] a) J. Wang, S.-G. Chen, B.-F. Sun, G.-Q. Lin, Y.-J. Shang, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 2539–2547; b) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243–4244; c) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458–2460; d) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1192–1194.
- [52] E. H. Krenske, K. N. Houk, M. Harmata, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 744–750.
- [53] G. S. Hammond, P. Wyatt, C. D. DeBoer, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2532–2533.
- [54] P. Lakshminarasimhan, R. B. Sunoj, J. Chandrasekhar, V. Ramamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4815–4816.
- [55] a) G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 95–102; b) C. Galli, L. Mandolini, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3117–3125; c) V. Martí-Centelles, M. D. Pandey, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 8736–8834.
- [56] P. Bolduc, A. Jacques, S. K. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12790–12791.
- [57] a) G. R. L. Cousins, R. L. E. Furlan, Y.-F. Ng, J. E. Redman, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 423–428;

- Angew. Chem.* **2001**, *113*, 437–442; b) P. Corbett, J. Sanders, S. Otto, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2153–2166.
- [58] S. Yamada, A. Iwaoka, Y. Fujita, S. Tsuzuki, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5994–5997.
- [59] a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736; b) I. V. Alabugin, K. Gilmore, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11246–11250.
- [60] a) J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 736–738; b) J. E. Baldwin, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 233–235.
- [61] C. P. Johnston, A. Kothari, T. Sergeieva, S. I. Okovytyy, K. E. Jackson, R. S. Paton, M. D. Smith, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 171–177.
- [62] a) V. B. Birman, E. W. Uffman, H. Jiang, X. Li, C. J. Kilbane, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12226–12227; b) V. B. Birman, H. Jiang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3445–3447; c) V. B. Birman, L. Guo, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4859–4861; d) V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1351–1354; e) V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1115–1118.
- [63] V. B. Birman, H. Jiang, X. Li, L. Guo, E. W. Uffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6536–6537.
- [64] X. Yang, V. D. Bumbu, P. Liu, X. Li, H. Jiang, E. W. Uffman, L. Guo, W. Zhang, X. Jiang, K. N. Houk, V. B. Birman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17605–17612.
- [65] X. Yang, G. Lu, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 892–895.
- [66] X. Li, P. Liu, K. N. Houk, V. B. Birman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13836–13837.
- [67] P. Liu, X. Yang, V. B. Birman, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3288–3291.
- [68] B. Hu, M. Meng, Z. Wang, W. Du, J. S. Fossey, X. Hu, W.-P. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17041–17044.
- [69] R. Kluger, G. Ikeda, Q. Hu, P. Cao, J. Drewry, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15856–15864.
- [70] O. M. Gonzalez-James, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6896–6897.
- [71] a) M. A. Petti, T. J. Sheppard, D. A. Dougherty, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 807–810; b) F. Diederich, K. Dick, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8024–8036.
- [72] D. A. Stauffer, R. E. Barrans, D. A. Dougherty, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 915–918; *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 953–956.
- [73] P. K. Chiang, R. K. Gordon, J. Tal, G. C. Zeng, B. P. Doctor, K. Pardhasaradhi, P. P. McCann, *FASEB J.* **1996**, *10*, 471–480.
- [74] a) P. W. N. M. Van Leeuwen, Z. Freixa in *Supramolecular Catalysis: Refocusing Catalysis* (Hrsg.: P. W. N. M. Van Leeuwen), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, Kap. 10, S. 255–299; b) J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1660–1668; c) M. Yoshizawa, J. Klosterman, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3418–3438; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3470–3490; d) B. Breiner, J. K. Clegg, J. R. Nitschke, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 51–56; e) M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1660–1733; f) C. M. A. Gangemi, A. Pappalardo, G. Trusso Sfrassetto, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 51919–51933; g) C. J. Brown, F. D. Toste, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3012–3035.
- [75] D. L. Caulder, R. E. Powers, T. N. Parac, K. N. Raymond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1840–1843; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1940–1943.
- [76] a) T. N. Parac, D. L. Caulder, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8003–8004; b) V. M. Dong, D. Fiedler, B. Carl, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14464–14465; c) A. V. Davis, D. Fiedler, G. Seeber, A. Zahl, R. van Eldik, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1324–1333; d) M. D. Pluth, K. N. Raymond, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 161–171.
- [77] M. D. Pluth, D. W. Johnson, G. Szigethy, A. V. Davis, S. J. Teat, A. G. Oliver, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 111–120.
- [78] J. S. Mugridge, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2057–2066.
- [79] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, *389*, 469–472.
- [80] a) A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 7662–7665; b) L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15148–15149; c) M. Yamanaka, A. Shivnyuk, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2939–2943.
- [81] Q. Zhang, K. Tiefenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16213–16219.
- [82] a) M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Science* **2007**, *316*, 85–88; b) M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11423–11429; c) M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8587–8589; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8741–8743; d) M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 58–63.
- [83] G. Bianchini, G. La Sorella, N. Canever, A. Scarso, G. Strukul, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5322–5324.
- [84] C. Zhao, F. D. Toste, K. N. Raymond, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14409–14412.
- [85] a) W. M. Hart-Cooper, K. N. Clary, F. D. Toste, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17873–17876; b) C. Zhao, Q.-F. Sun, W. M. Hart-Cooper, A. G. DiPasquale, F. D. Toste, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18802–18805; c) W. M. Hart-Cooper, C. Zhao, R. M. Triano, P. Yaghoubi, H. L. Ozores, K. N. Burford, F. D. Toste, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1383–1393; d) D. M. Kaphan, F. D. Toste, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9202–9205.
- [86] Q. Zhang, K. Tiefenbacher, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 197–202.
- [87] a) C. M. Starks, K. Back, J. Chappell, J. P. Noel, *Science* **1997**, *277*, 1815–1820; b) C. A. Lesburg, G. Zhai, D. E. Cane, D. W. Christianson, *Science* **1997**, *277*, 1820–1824.
- [88] Übersichtsartikel: a) S. H. A. M. Leenders, R. Gramage-Doria, B. de Bruin, J. N. H. Reek, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 433–448; b) D. Fiedler, D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 349–358; Beispiele: c) D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2746–2747; d) C. J. Brown, G. M. Miller, M. W. Johnson, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11964–11966; e) Z. J. Wang, C. J. Brown, R. G. Bergman, K. N. Raymond, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7358–7360; f) Z. J. Wang, K. N. Clary, R. G. Bergman, K. N. Raymond, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 100–103; g) D. M. Kaphan, M. D. Levin, R. G. Bergman, K. N. Raymond, F. D. Toste, *Science* **2015**, *350*, 1235–1238.
- [89] a) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675–2676; b) T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417–10418; c) T. Ohkuma, H. Ooka, M. Yamakawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4872–4873; d) T. Ohkuma, H. Ikehira, T. Ikariya, R. Noyori, *Synlett* **1997**, *1997*, 467–468; e) H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa, E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703–1707; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1792–1796; f) T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086–1087; g) T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Doucet, T. Pham, M. Kozawa, K. Murata, E. Katayama, T. Yokozawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13529–13530.
- [90] R. Hartmann, P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3581–3585; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3693–3697.
- [91] P. A. Dub, N. J. Henson, R. L. Martin, J. C. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3505–3521.

- [92] K. Frisch, A. Landa, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6058–6063; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6212–6217.
- [93] a) M. Rueping, U. Uria, M.-Y. Lin, I. Atodiressei, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732–3735; b) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153.
- [94] a) A. Lee, J. D. Stewart, J. Clardy, B. Ganem, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 195–203; b) A. Y. Lee, P. A. Karplus, B. Ganem, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3627–3628; c) B. Ganem, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 936–945; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1014–1023.
- [95] Y. M. Chook, H. Ke, W. N. Lipscomb, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 8600–8603.
- [96] a) R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20678–20685; b) R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [97] S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198–7199.
- [98] R. R. Knowles, S. Lin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5030–5032.
- [99] S. Lin, E. N. Jacobsen, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 817–824.
- [100] S. Lin, Dissertation, Harvard University (USA), **2013**.
- [101] a) E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498–6506; b) J. Contreras-García, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.-P. Piquemal, D. N. Beratan, W. Yang, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625–632.
- [102] G. Bergonzini, C. S. Schindler, C.-J. Wallentin, E. N. Jacobsen, C. R. J. Stephenson, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 112–116.
- [103] J. A. Birrell, J.-N. Desrosiers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13872–13875.
- [104] C. S. Yeung, R. E. Ziegler, J. A. Porco, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13614–13617.
- [105] A. R. Brown, C. Uyeda, C. A. Brotherton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6747–6749.
- [106] R. Y. Liu, M. Wasa, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3428–3430.
- [107] H. Zhang, S. Lin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16485–16488.

Eingegangen am 18. Januar 2016

Online veröffentlicht am 22. Juni 2016