



Brønstedsäure-Katalyse – Kontrolle der Konkurrenz zwischen monomerem und dimerem Reaktionsweg erhöht Stereoselektivität

Maximilian Franta, Johannes Gramüller, Philipp Dullinger, Simon Kaltenberger, Dominik Horinek, und Ruth M. Gschwind*

Abstract: Chirale Phosphorsäuren (CPS) sind inzwischen ein bevorzugter Katalysatortyp in der Organokatalyse, jedoch bleibt die Auswahl der optimalen Katalysatorstruktur weiterhin eine Herausforderung. Zusätzlich können unbekannte konkurrierende Reaktionswege die maximale Stereoselektivität und das Potenzial von Vorhersagemodellen einschränken. Bei der CPS-katalysierten Transferhydrierung von Iminen haben wir für viele Systeme zwei Reaktionswege mit inverser Stereoselektivität gefunden, bei denen entweder eine monomere CPS oder ein Wasserstoffbrücken-verknüpftes Dimer als Katalysator fungiert. NMR-Messungen und DFT-Berechnungen offenbarten ein dimeres Intermediat mit einer stärkeren Substrataktivierung durch Kooperativitätseffekte. Beide Wege können separiert werden: Niedrige Temperaturen und hohe Katalysatoranteile begünstigen den dimeren Reaktionsweg (*ee* bis zu -98%), während niedrige Temperaturen und reduzierte Katalysatoranteil den monomeren Reaktionsweg fördern und zu einem signifikant verbesserten *ee* führen ($92-99\%$ *ee*; vorher $68-86\%$ bei höheren Temperaturen). Insgesamt wird eine große Auswirkung auf die CPS-Katalyse in Bezug auf Reaktionsoptimierung und Vorhersage erwartet.

Einleitung

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Brønstedsäure-Katalyse aufgrund ihres enormen Potenzials und ihrer Vielseitigkeit in der organischen asymmetrischen Synthese zu

einem zentralen Pfeiler der Organokatalyse entwickelt.^[1-5] Die von 1,1'-Bi-2-naphthol (BINOL) abgeleiteten Chiralen Phosphorsäuren (CPS) sind einer der bekanntesten Katalysatortypen auf diesem Gebiet.

Nach deren Entdeckung durch Akiyama^[6] und Terada^[7] wurden verschiedene CPS mit unterschiedlichen 3,3'-Substituenten von mehreren Gruppen entwickelt^[8-10] und an eine Vielzahl von Transformationen angepasst.^[11-19]

Von diesen Reaktionen wurde später die Transferhydrierung von Iminen mit Hantzsch Ester (HE) als Modellsystem für mechanistische Untersuchungen etabliert (siehe Abbildung 1A). NMR-Messungen waren entscheidend, um die Wasserstoffbrücken-unterstützten CPS/Imin Ionenpaare als Intermediate zu untersuchen. Diese experimentellen Untersuchungen ermöglichten ein besseres Verständnis der Reaktionsmechanismen durch die Aufklärung von Intermediaten,^[20] Strukturen^[21-23] und Wasserstoffbrücken-stärken.^[24,25] In unseren NMR-Studien konnten wir Intermediate mit einem oder zwei Katalysatormolekülen nachweisen.^[25-27] Darüber hinaus zeigten Niemeyer et al., dass supramolekular verknüpfte CPS Kooperativitätseffekte bei der Transformation von Chinolin aufweisen.^[26] Dies wirft die Frage auf, ob konkurrierende monomere und dimere Reaktionswege ein allgemeines Merkmal in katalytischen Reaktionen mit CPS oder sogar in der Brønstedsäure-Katalyse darstellen. Falls monomere und dimere Wege unterschiedliche Enantioselektivitäten aufweisen, würden Leitlinien zur Aktivierung und Deaktivierung einer der Wege es ermöglichen, Synthesenanwendungen und mechanistische Studien zu verbessern.

Neben experimentellen und spektroskopischen Untersuchungen waren auch theoretische Rechnungen von entscheidender Bedeutung für ein besseres Verständnis der Reaktivität und Stereoselektivität von CPS-katalysierten Reaktionen.^[28,29] Goodman et al. verknüpften die Stereoselektivität mit zwei Parametern, welche die sterischen Eigenschaften der 3,3'-Substituenten widerspiegeln, und entwickelten ein Modell zur Vorhersage geeigneter CPS auf der Grundlage der Strukturen der Reaktanten.^[30,31] Unabhängige Studien von Sigman et al. etablierten ein Daten-basiertes Vorhersagemodell, um den Einfluss mehrerer Parameter der Reaktanten auf die Stereoselektivität zu ermitteln.^[32-34] Trotz der bahnbrechenden Fortschritte durch Berechnungen,^[35] NMR-Messungen und andere Methoden,^[36] bleibt eine einfache und simple Vorhersage des optimalen Katalysators für jede Substrat-/Reaktantkombination nach wie vor extrem schwierig.

[*] M. Franta, J. Gramüller, S. Kaltenberger, Prof. Dr. R. M. Gschwind
Institut der Organischen Chemie, Universität Regensburg
Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg (Deutschland)
E-mail: ruth.gschwind@chemie.uni-regensburg.de

P. Dullinger, Prof. Dr. D. Horinek
Institut der Physikalischen und Theoretischen Chemie, Universität
Regensburg
Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg (Deutschland)

© 2023 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, die eine Nutzung und Verbreitung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird und keine Änderungen und Anpassungen vorgenommen werden.

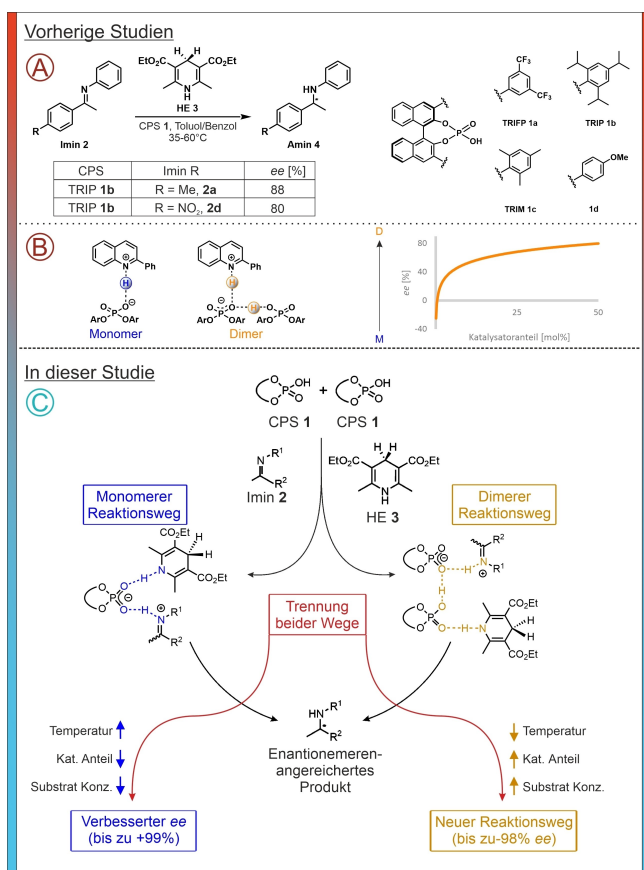


Abbildung 1. A) Zuvor optimierte CPS-katalysierte Transferhydrierung von Iminen. Im Temperaturbereich von 35–60 °C wurden Enantioselectivitäten von 80 % bis 93 % erreicht. B) Monomere CPS/Substrat- und dimere CPS/CPS/Substrat-Intermediate, die in unseren früheren Studien mit Niemeyer beobachtet wurden.^[25] Die Konkurrenz zwischen dem monomeren und dem dimeren Reaktionsweg führt zu einer starken Abhängigkeit der Enantioselectivität vom Katalysatoranteil. C) Trennung des monomeren und des dimeren Reaktionsweges in der CPS-katalysierten Transferhydrierung von Iminen durch Modulation der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Katalysatoranteil, Substratkonzentration) ermöglicht die Optimierung der Enantioselectivität. In dieser Arbeit präsentieren wir einen Weg, um die Enantioselectivität der CPS-katalysierten Transferhydrierung von Iminen zu verbessern, indem wir den Einfluss des dimeren Reaktionsweges berücksichtigen. Dies ermöglicht es uns beide Reaktionswege zu trennen, wodurch sowohl die Enantioselectivität für den klassischen monomeren Reaktionsweg verbessert werden kann als auch hohe Enantioselectivitäten über den zweiten – dimeren – Reaktionsweg erzielt werden können.

Wie oben erwähnt, könnte eine mögliche Erklärung für die beobachtete Komplexität, die übersehene Konkurrenz zwischen monomeren und dimeren Reaktionsweg sein. Niemeyer et al. entdeckten einen solchen konkurrierenden Reaktionsweg, der eine durch Wasserstoffbrückenbindungsverknüpfte dimere CPS-Spezies für die Transferhydrierung von Chinolinen unter Verwendung von verketteten CPS und **1d** als Katalysator aufweist (siehe Abbildung 1B).^[26] Im Allgemeinen wird eine sehr geringe Population von dimeren CPS/CPS/Substrat-Intermediaten erwartet. Jedoch zeigte die beobachtete Korrelation zwischen Stereoselectivität und Katalysatoranteil, dass der dimere Weg sogar bei Katalysa-

toranteilen < 10 mol %, welche typisch für die Organokatalyse sind, eine Inversion des Enantiomerenüberschusses (*ee*) bewirkt.^[26] Die minimale Konzentration der CPS/CPS/Chinolin-Intermediate wurde durch unsere NMR-Untersuchungen zusätzlich bestätigt. Das spezifische Muster der Wasserstoffbrückenbindungen in den ¹H-NMR-Spektren konnte nur bei einem CPS/Chinolin-Verhältnis von 2:1 nachgewiesen werden. Um den starken Effekt des CPS/CPS/Chinolin-Komplexes auf das katalytische Ergebnis zu erklären, muss die winzige Konzentration durch eine starke kinetische Präferenz des dimeren Weges überkompensiert werden. Tatsächlich zeigten die entsprechenden DFT-Berechnungen der zweifachen Transferhydrierung von Chinolinen eine kinetische Dominanz der dimeren Spezies im stereoselektiven zweiten Reduktionsschritt.^[26,37] Daher kann der dimere Weg trotz einer sehr geringen Population des CPS/CPS/Chinolin-Intermediates bei einem Katalysatoranteil von < 10 mol % die Stereoselectivität der Reaktion übernehmen. Diese Beobachtung wirft die Frage auf, ob die Dominanz des dimeren Weges eine Ausnahme für Chinoline und Katalysatoren mit moderater sterischer Hinderung ist oder ob es sich um ein allgemeines Merkmal von CPS-katalysierten Reaktionen handelt. Daher könnte die Trennung des monomeren und dimeren Reaktionsweges und die gezielte Optimierung der einzelnen Wege neue Möglichkeiten eröffnen, um nicht nur die Stereoselectivität dieser Reaktion, sondern vieler CPS-katalysierter Reaktionen im Allgemeinen zu verbessern.

Daher haben wir in dieser Studie die Konkurrenz zwischen monomeren und dimeren Reaktionsweg bei der CPS-katalysierten Transferhydrierung von Iminen untersucht. Eine Untersuchung von 7 CPS und 13 Iminen mittels NMR-Spektroskopie und/oder Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch chirale HPLC ergab einen hohen Einfluss des dimeren Reaktionsweges auf den *ee* in allen getesteten Reaktionen. Sterische und elektronische Einflüsse von CPS- und Iminsubstituenten auf die Dimerbildung wurden untersucht. Darüber hinaus wurden Reaktionsbedingungen überprüft und angepasst, um den monomeren und dimeren Reaktionsweg zu trennen (siehe Abbildung 1C). Dies war entscheidend, um die Stereoselectivitäten für den monomeren sowie den dimeren Weg signifikant zu verbessern.

Ergebnisse und Diskussion

Modellsysteme: Um zu prüfen, ob 2:1 CPS/CPS/Imin-Intermediate (im Folgenden als Dimere bezeichnet) ein allgemeines Merkmal der CPS-Katalyse sind, haben wir als Modellsysteme die am häufigsten verwendeten CPS^[1] TRIFP **1a** (3,3'-bis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphat),^[10,38] TRIP **1b** (3,3'-bis(2,4,6-trisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphat),^[8] TRIM **1c** (3,3'-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphat) und TiPSY **1e** (3,3'-bis(triphenylsilyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphat)^[39] sowie Katalysatoren **1d, f, g** ausgewählt, um die Auswirkungen unterschiedlicher sterischer und elektroni-

scher Eigenschaften zu untersuchen (siehe Abbildung 2a). Als Substrate wurden die Iminen **2a–2n** ausgewählt, um den Einfluss sterischer und elektronischer Effekte auf die Dimerbildung zu testen (siehe Abbildung 2b).

NMR-Untersuchungen zur Bildung von CPS/CPS/Imin-Intermediaten: Um die Struktur und die Art der Aktivierung der CPS/CPS/Imin-Intermediate aufzudecken sowie Faktoren zu finden, die ihre Bildung begünstigen, führten wir eine detaillierte NMR-spektroskopische Untersuchung durch. Bereits Spuren der Dimer-Intermediate unterhalb der Nachweisgrenze des NMR-Spektrometers konnten die Stereoselektivität bei Chinolinen signifikant beeinflussen, während die besten experimentellen Bedingungen zur Untersuchung der dimeren Spezies mittels NMR-Spektroskopie bei einem Katalysator zu Imin Verhältnis von 2:1 gegeben waren.^[26,37] Daher wurden auch die NMR-Messungen für die CPS/Imin-Kombinationen bei einem 2:1 Verhältnis von Katalysator zu Imin durchgeführt. Niedrige Temperaturen sind der Schlüssel, um Austauschprozesse zu verlangsamen und die Protonensignale in den Wasserstoffbrückenbindungen nachweisen zu können, die für die Unterscheidung der monomeren und dimeren Intermediate entscheidend sind.^[22,26] Aus diesem Grund wurden alle NMR-Spektren bei $-93\text{ }^{\circ}\text{C}$ in CD_2Cl_2 aufgenommen.

Zu unserer Überraschung konnten wir bei vielen CPS/Imin-Kombinationen unter diesen Bedingungen das 2:1 CPS/CPS/Imin-Dimer eindeutig identifizieren (siehe Hintergrundinformationen 3.4 und 6.1).^[40] Darüber hinaus haben wir für einige Systeme sogar Spektren mit guter spektraler Auflösung und passenden Linienbreiten erhalten, was erst-

mals NOESY-, HOESY- und Relaxations-Dispersionsmessungen für CPS/CPS/Imin-Dimere ermöglichte (siehe Hintergrundinformationen 3.6). Im Folgenden wird die NMR-spektroskopische Identifizierung und Charakterisierung des dimeren Intermediates am Beispiel von **1a/1a/2b** exemplarisch diskutiert.

Im Wasserstoffbrückenbereich^[22] des ^1H -Spektrums kann das charakteristische Muster von vier Komplexen identifiziert werden. Am deutlichsten ist das Muster der Wasserstoffbrückensignale für den dimeren **1a/1a/E-2b**-Komplex mit *E*-konfigurierten Imin erkennbar, während der entsprechende dimere Komplex mit *Z*-konfigurierten Imin weitaus weniger populiert ist (siehe Abbildung 3A, orange Signale). Durch die ^{15}N -Markierung des Imins ($\text{I}(^{15}\text{N})=^{1/2}$) können die $\text{PO}^--\text{H}-\text{N}^+$ Wasserstoffbrückenbindungen durch ihre Dublettaufspaltung eindeutig identifiziert werden, während die $\text{PO}-\text{H}-\text{OP}$ Wasserstoffbrückenbindungen von **1a/1a/E-2b** als Singulett erscheinen (beide Signale haben ein 1:1-Integralverhältnis, wodurch die Existenz der dimeren Spezies zusätzlich bestätigt wird). Darüber hinaus werden geringe Mengen der entsprechenden monomeren **1a/2b**-Spezies mit sowohl *E*- als auch *Z*-Imin beobachtet (siehe Abbildung 3A, blaue Signale). Die Zuordnung der *E*- und *Z*-Konfigurationen in den dimeren Komplexen basierte auf NOESY-Spektren und charakteristischen Austauschpeaks mit den zuvor untersuchten monomeren **1a/2b**-Komplexen.^[21] Diffusion Ordered Spectroscopy (DOSY) Messungen wurden durchgeführt und bestätigten die Zuordnung als dimere Spezies (Dimer **1a/1a/E-2b** $3760 \pm 27 \text{ \AA}^3$; Monomer **1a/E-2b** $2150 \pm 36 \text{ \AA}^3$; für weitere Details siehe Hintergrundinformationen 3.5). ^1H , ^1H NOESY und ^1H , ^{19}F HOESY-Studien wurden durchgeführt, um die potenzielle Struktur von **1a/1a/E-2b** aufzuklären (siehe Abbildung 3B und Hintergrundinformationen 3.6). Darüber hinaus wurden DFT-Berechnungen auf einem TPSS/def2-SVP (def2/J) Niveau mit implizitem Lösungsmittel (CPCM) sowie einer D3BJ- Korrektur basierend auf den früheren DFT-Studien^[26,37] und den beobachteten NOE-Signalen durchgeführt (siehe Hintergrundinformationen 3.6 für Details und Referenzen).

Ähnlich wie bei den monomeren **1a/2b**-Komplexen, die ein Signalset für zwei Konformationen im schnellen Austausch auf der NMR-Zeitskala zeigen, wurden auch bei dieser dimeren Spezies zwei Konformationen Typ I und Typ II gefunden, die beide zum experimentell beobachteten Muster von NOE/HOE-Kontakten passen (siehe Abbildung 3B rote Pfeile). DFT-Berechnungen zeigten, dass Typ II die stabilere Konformation ist (siehe Hintergrundinformationen 3.6). Relaxations-Dispersionsmessungen $R_{1\rho}$ bestätigen die Existenz eines schnellen Austauschprozesses, möglicherweise zwischen Typ I und Typ II (für Details siehe Hintergrundinformationen 3.6).^[41] In Struktur Typ I sind beide Wasserstoffbrückenbindungen auf ein Sauerstoffatom der zentralen Phosphorsäure gerichtet, während in Typ II zwei Sauerstoffatome der zentralen CPS involviert sind. Außerdem bietet Typ I eine Stelle für die Bindung eines Nucleophils in der Nähe des Imins, die hypothetisch zur korrekten inversen Produktselektivität für den dimeren Weg führen würde. In Typ II wäre eine Reorganisation

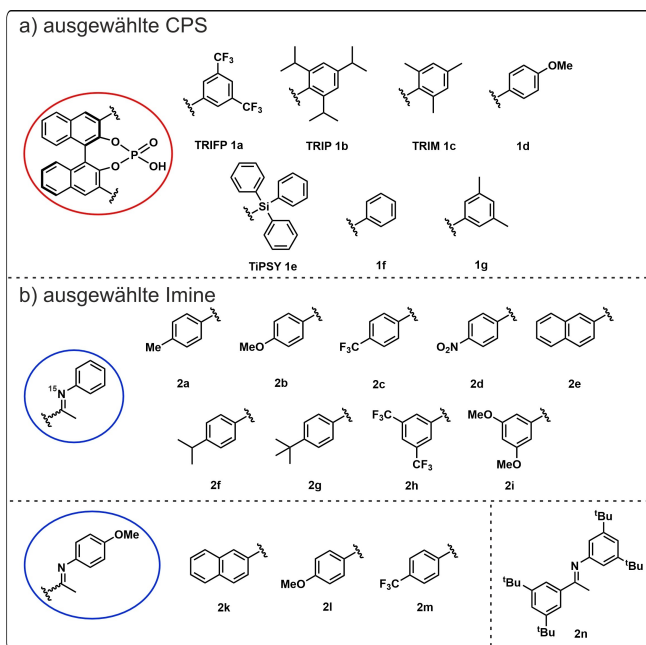


Abbildung 2. Strukturen der untersuchten a) chiralen Phosphorsäuren (CPS) mit verschiedenen $-3,3'$ -Substituenten und b) Iminen mit unterschiedlichen sterischen und elektronischen Eigenschaften. Eine Vielzahl von Kombinationen dieser Iminverbindungen wurde mittels NMR-Spektroskopie untersucht, um Trends der Dimerbildung aufzuklären.

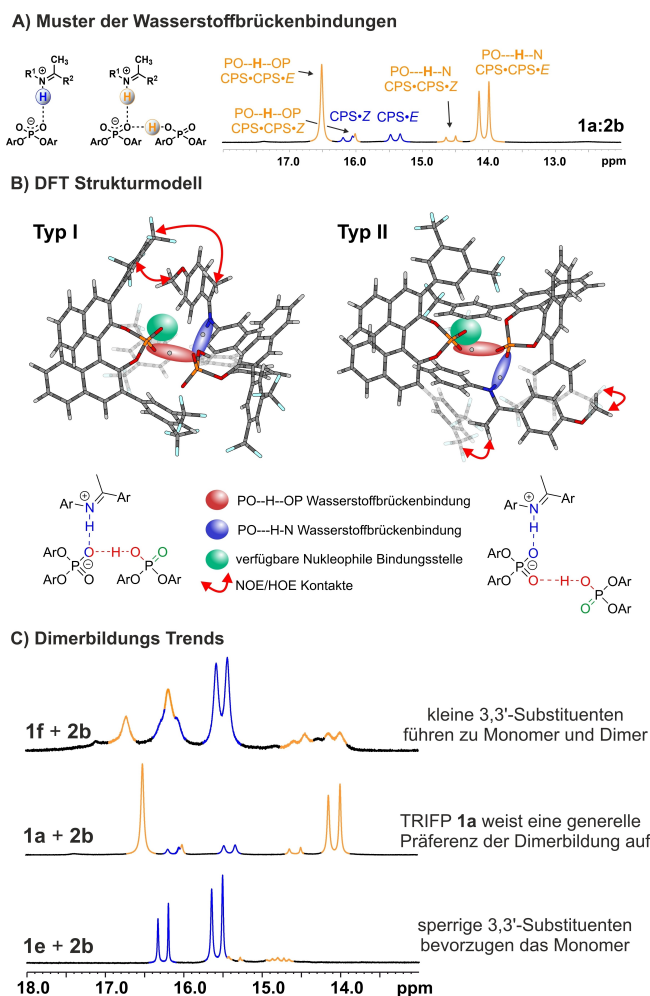


Abbildung 3. A) Gezeigt ist das generelle Muster der Wasserstoffbrückenbindungen für das CPS/CPS/Imin Intermediat mit einer PO-H-N⁺ und einer PO-H-OP Wasserstoffbrücke für den monomeren (blau) und den dimeren (orange) Komplex. B) DFT-Strukturmodelle für die beiden verschiedenen Konformere von **1a/1a/E-2b**, die sich in der Wasserstoffbrückenanordnung und der Zugänglichkeit des P=O Wasserstoffbrückenakzeptors unterscheiden (siehe Hintergrundinformationen 3.6 für Details). Die DFT-Berechnungen wurden auf einem TPSS/def2-SVP (def2/J) Niveau mit implizitem Lösungsmittel (CPCM) und der D3BJ-Korrektur basierend auf früheren DFT-Studien^[37] und den beobachteten NOE-Signalen durchgeführt (siehe Hintergrundinformationen 3.6 für Details und Referenzen). C) ¹H NMR-Spektren der Systeme TIPSY **1e+2b** (unten), TRIFP **1a+2b** (Mitte) und Phenyl-CPS **1f+2b** (Stöchiometrie 2:1, 50 mM:25 mM, CD₂Cl₂, 180 K, 600 MHz) zeigen den sterischen Einfluss der 3,3'-Substituenten auf die Dimerbildung: Sperrige Substituenten begünstigen die Bildung von Monomeren, kleine Substituenten führen zu Monomeren und Dimeren, während für TRIFP **1a** eine allgemeine Präferenz für die Dimerbildung beobachtet wird.

erforderlich, um den Hydridtransfer zu ermöglichen (siehe Hintergrundinformationen 3.6 für eine detaillierte Diskussion). Die vorgestellten Strukturen zeigen, dass in den dimeren Komplexen beide Katalysatormoleküle zusammen die stereoinduktive Umgebung für die nachfolgende Transformation schaffen. Zukünftige theoretische Berechnungen dieser anspruchsvollen Systeme mit vielen Freiheitsgraden

können möglicherweise aufdecken, welcher der vielen potenziellen Übergangszustände am wahrscheinlichsten aktiv ist. Diese Intermediate können sich in der Stapelung von Imin und Hantzsch Ester (nukleophiler Angriff von oben oder unten), *E*- oder *Z*-Konfiguration des Imins oder dem Wasserstoffbrückenmotiv (beide H-Brücken auf ein oder zwei Sauerstoffatome) unterscheiden (siehe Abbildung 3B).

Als nächstes wurden die Wasserstoffbrückenbindungseigenschaften von dimeren im Vergleich zu monomeren Komplexen anhand ihrer NMR-Parameter analysiert. Sowohl die ¹H als auch die ¹⁵N chemischen Verschiebungen der dimeren Spezies sind eindeutig in Richtung höherer Feldstärke verschoben und die ¹J_{NH}-Kopplungskonstanten sind im Vergleich zu den monomeren Komplexen mit derselben Iminkonfiguration größer (siehe Hintergrundinformationen 3.4). Wie in früheren Wasserstoffbrücken-Studien gezeigt,^[24,25] spiegelt dies deutlich eine stärkere Protonenübertragung auf das Imin im dimeren Intermediat wider, die auf Kooperativitätseffekte durch die zweite PO-H-OP Wasserstoffbindung zurückzuführen ist.^[42-44] Da die Protonenübertragung auf das Substrat direkt mit der Elektrophilie/Aktivierung des Substrats gegenüber nukleophilen Angriffen verbunden ist, könnte dies zur kinetischen Dominanz des dimeren Reaktionsweges auch bei niedrigen Katalysatoranteilen (<10 mol %) beitragen. Insgesamt zeigen die NMR-Untersuchungen, dass die CPS/CPS/Imin-Dimer-Intermediate eine selbstzusammengesetzte supramolekulare Version von List's IDPIS^[45] oder Gongs verknüpfter Bisphosphorsäuren^[46] in Bezug auf die räumliche Einschränkung durch zwei CPS-Einheiten und die erhöhte Säurestärke darstellen. Zusätzlich ist die beobachtete Wasserstoffbrücken-Kooperativität ein herausragendes Beispiel für "Brønstedsäure unterstützte Brønstedsäure-Katalyse"^[47,48] wie sie auch bei anderen Brønstedsäure- oder Wasserstoffbrücken-Katalysatoren^[49-51] beobachtet wird und typisch für die Enzymkatalyse^[52,53] ist.

Als nächstes haben wir untersucht, ob besondere strukturelle Merkmale der CPS und/oder des Imins die Bildung der dimeren Spezies begünstigen. Für diese Analyse haben wir das charakteristische Signalmuster der Komplexe im Wasserstoffbrückenbereich verwendet. Für TRIFP **1a** wurde eine generelle Präferenz für die Dimerbildung bei mehreren Iminen festgestellt (siehe Hintergrundinformationen 3.4), während bei Katalysatoren mit sperrigeren 3,3'-Substituenten (TRIP **1b** und TIPSY **1e**) keine Präferenz für die jeweilige dimere Spezies festgestellt wurde (siehe Abbildung 3C und Hintergrundinformationen 3.4.1). Bei Katalysatoren mit kleineren 3,3'-Substituenten (TRIM **1c**, **1d**, **1f**, **1g**) sind die CPS/CPS/Imin-Dimere vorhanden, aber nicht die dominierende Spezies, und es wurden zusätzliche Wasserstoffbrücken-Spezies nachgewiesen. Im Gegensatz dazu hatten die sterischen Eigenschaften des Imins keinen signifikanten Einfluss auf die Dimerbildung. Selbst bei dem extrem sperrigen Imin **2n** mit vier *tert*-Butyl-Gruppen wurde die Dimerbildung in Kombination mit TRIFP **1a** noch beobachtet (siehe Hintergrundinformationen 3.4.1). Für Imine mit elektronenziehenden Substituenten wie **2c** und **2d** wurden verschiedene Wasserstoffbrücken-Spezies nach-

gewiesen. Für elektronendonierende Substituenten am Imin war die dimere Spezies im Allgemeinen bevorzugt (siehe Hintergrundinformationen 3.4.2). Bemerkenswerterweise wurde durch Kombination von elektronendonierenden mit elektronenziehenden Gruppen an den 3,3'-Substituenten und dem Imin oder umgekehrt (z. B. **1d/2d** oder **1a/2b**) eine stärkere Präferenz für die dimere Spezies beobachtet (bis zu 95 % dimere Spezies; für spezifische Verhältnisse siehe Hintergrundinformationen 3.4.2 und 3.4.3).

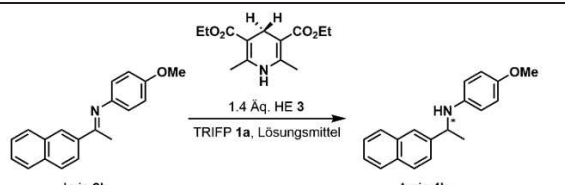
Somit konnten wir für viele CPS/Imin-Kombinationen die CPS/CPS/Imin-Spezies als Schlüsselintermediat für einen dimeren Reaktionsweg identifizieren. Das allgemeine Muster der Wasserstoffbrücken zeigt einen Kooperativitätseffekt der PO–H–OP und PO[−]–H–N⁺–Wasserstoffbrückenbindung, der zu einem stärkeren Protonentransfer auf das Substrat führt und möglicherweise zur kinetischen Präferenz des dimeren Reaktionsweges beiträgt. Zum ersten Mal lieferten NOESY/HOESY-Studien experimentelle Einblicke in die Dimerstruktur. Zusammen mit DFT-Berechnungen deuten sie darauf hin, dass beide Katalysatormoleküle höchstwahrscheinlich für die Stereoinduktion verantwortlich sind. Zusätzlich wurde für viele CPS/Imin-Kombinationen die dimere Spezies nachgewiesen. Insbesondere TRIFP **1a** und die Kombinationen von elektronendonierenden und elektronenziehenden Eigenschaften von Katalysator und Imin begünstigen die Dimerbildung.

Untersuchung der Beteiligung des dimeren Reaktionsweges: Als Nächstes haben wir untersucht, unter welchen experimentellen Bedingungen der dimere Reaktionsweg tatsächlich die Katalyse beeinflusst. Diese Ergebnisse sollten dann genutzt werden, um die beiden Wege voneinander zu trennen, wodurch die Stereoselektivität potenziell verbessert werden könnte. Im Allgemeinen sollten hohe Gesamtkonzentrationen, hohe Katalysatoranteile und sterisch weniger gehinderte CPS den dimeren Weg begünstigen. Des Weiteren sollte, falls die Aktivierungsbarriere des dimeren Reaktionsweges tatsächlich geringer ist, auch eine niedrigere Temperatur zu einer Bevorzugung des dimeren Reaktionsweges führen.

Zuerst haben wir überprüft, ob der dimere Reaktionsweg Einfluss auf die zuvor optimierten Reaktionsbedingungen hat.^[8,10] Basierend auf unseren NMR-Untersuchungen und der Tatsache, dass Konzentrationseffekte von Rueping et al.^[10] beobachtet wurden, haben wir TRIFP **1a** und Imin **2k** ausgewählt. Die Reaktion wurde mit variierenden Katalysatoranteilen bis zu 40 mol % durchgeführt und der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC bestimmt. Die Reaktion gilt als irreversibel, ohne partielle Racemisierung des Produkts (siehe Hintergrundinformationen 4.1 für weitere Diskussion). Im Gegensatz zur Transferhydrierung von Chinolinen, die von Niemeyer et al. untersucht wurde,^[26] wurde bei unserem System keine Veränderung des *ee* beobachtet, wenn der Katalysatoranteil bei 60 °C erhöht wurde (siehe Hintergrundinformationen 4.1 Tabelle S7). Daher scheint ausschließlich der monomere Weg bei höheren Temperaturen aktiv zu sein, was auch die zuvor berichteten erhöhten Temperaturen erklären könnte. Als Nächstes wurden mehrere Reaktionsbedingungen angepasst und evaluiert, um herauszufinden, unter welchen Bedingungen der

dimere Reaktionsweg konkurriert oder sogar dominiert. Dazu wurden Enantioselektivitäten bei unterschiedlichen Katalysatoranteilen zwischen 0,5 mol % und 20 mol % mit (*R*)-TRIFP **1a** und Imin **2k** mittels chiraler HPLC bestimmt. Katalysatoranteile von 0,5 mol % und 20 mol % (als typische Obergrenze in der Synthese) wurden als Referenzpunkte für den monomeren und den dimeren Weg gewählt. Darüber hinaus wurden verschiedene Lösungsmittel und Substratkonzentrationen untersucht. Zunächst wurden Benzol und Toluol, die für diese Reaktion häufig verwendet werden, sowie Dichlormethan verglichen. Bei 60 °C für Benzol und Toluol oder 35 °C für Dichlormethan (aufgrund des niedrigeren Siedepunkts) wurden keine signifikanten Unterschiede im *ee* zwischen 0,5 mol % und 20 mol % Katalysatoranteil beobachtet (siehe Tabelle 1 – Einträge 1–6). Nur ein geringer Effekt der absoluten Konzentration zwischen 0,03 mM und 0,06 mM wurde festgestellt, was auf einen möglichen geringen Beitrag des dimeren Reaktionsweges bei höheren Konzentrationen hinweist (siehe Tabelle 1 – Einträge 3,4 gegenüber Einträge 7,8). Durch Senkung der Reaktionstemperatur auf −10 °C wurde jedoch ein signifikanter Unterschied im *ee* zwischen 0,5 mol % und 20 mol % Katalysatoranteil für **2k** sowohl in Toluol als auch in Dichlormethan beobachtet (siehe Tabelle 1 – Einträge 9–12). Während die Änderung des *ee* zwischen beiden Katalysatoranteilen in Toluol nur 9 % beträgt (siehe Tabelle 1 – Einträge 11,12), wird in Dichlormethan eine Änderung des *ee* von 30 %

Tabelle 1: Eine erste Untersuchung der Reaktionsbedingungen wurde durchgeführt, um einen potenziellen Beitrag des dimeren Reaktionsweges anhand des *ee* zu ermitteln. Katalysatoranteile von 0,5 mol % bzw. 20 mol % von (*R*)-TRIFP **1a** wurden gewählt, um die Präferenz für den monomeren bzw. dimeren Weg zu beeinflussen. Es stellte sich heraus, dass Temperatur und Katalysatoranteil entscheidend sind, um zwischen beiden Wegen zu unterscheiden.



Eintrag	Lösungsmittel	c [mM]	Temp. [°C]	Kat. Anteil [%]	<i>ee</i> [%] ^[c]
1	Benzol	0.06	60	0.5	72
2	Benzol	0.06	60	20	74
3	Toluol	0.06	60	0.5	64
4	Toluol	0.06	60	20	59
5	DCM	0.06	35	0.5	67
6	DCM	0.06	35	20	64
7	Toluol	0.03	60	0.5	68
8	Toluol	0.03	60	20	67
9	DCM	0.06	-10	0.5	73
10	DCM	0.06	-10	20	43
11	Toluol	0.06	-10	0.5	68
12	Toluol	0.06	-10	20	59

[a] Die Reaktion wurde mit 1,4 Äquiv. HE **3** unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. [b] Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit einer IC Säule ermittelt. [c] Die absolute Stereokonfiguration wurde analog zu früheren Berichten bestimmt.^[8–10,20]

beobachtet (siehe Tabelle 1 – Einträge 9,10). Dies deutet auf einen signifikanten Einfluss des dimeren Reaktionsweges bei höheren Katalysatoranteilen und reduzierter Temperatur hin.

Diese anfänglichen Ergebnisse zeigten deutlich, dass die hohen Temperaturen, die in früheren Berichten angewendet wurden, den dimeren Reaktionsweg effektiv unterdrücken, während niedrigere Temperaturen den dimeren Reaktionsweg unterstützen.

Optimierung der Stereoselektivität des monomeren Weges: Unter klassischen Synthesebedingungen (35–60 °C und 10–20 mol % Katalysatoranteil) ist hauptsächlich der monomere Weg aktiv (siehe oben). In der Regel führen niedrigere Temperaturen zu verbesserten Stereoselektivitäten aufgrund einer besseren Unterscheidung zwischen Haupt- und Neben- enantiomer. Bei unserem System sollte jedoch die Senkung der Temperatur auch den dimeren Weg unterstützen. Daher sollte der Beitrag des Dimers die Stereoselektivität verändern/verringern, was eine Erklärung der hohen Reaktions-temperaturen in früheren Studien wäre. Um diesem Beitrag des dimeren Weges bei niedrigeren Temperaturen entgegenzuwirken, kann der Katalysatoranteil reduziert werden. Daher wurden die Stereoselektivitäten einer Vielzahl von CPS/Imin-Kombinationen bei unterschiedlichen Katalysatoranteilen durch chirale HPLC bestimmt (siehe Tabelle 2). Die Imine **2a**, **2e** und **2n** wurden ausgewählt, um elektronische und sterische Eigenschaften zu modulieren und einen Vergleich mit den NMR-Messungen zu ermöglichen (siehe Abbildung 2). Weiterhin wurde Dichlormethan als Lösungsmittel ausgewählt, da es den größten Unterschied in den *ee*-Werten zwischen hohen und niedrigen Katalysatoranteilen zeigte (siehe Tabelle 1).

Als Ausgangssystem wurden TRIFP **1a** und die Imine **2a** und **2b** gewählt und die Reaktion wurde schrittweise von 0.1 mol % bis 25 mol % Katalysatoranteil bei –10 °C durch-

geführt (siehe Tabelle 2). Bei einem Katalysatoranteil von 0.1 mol % wurde ein ausgezeichneter *ee*-Wert von 99 % für **4a** erreicht (Tabelle 2 – Eintrag 1), der signifikant höher ist als der *ee*-Wert von 78 % unter früheren Bedingungen (60 °C, Benzol/Toluol, 1–20 mol % **1a**). Bei nur 5 mol % der CPS fiel der *ee*-Wert drastisch auf 48 % für **4a** und bei einem Katalysatoranteil von 10 mol % wurde sogar eine Inversion des *ee* beobachtet (–4 % *ee*). Außerdem führte die Verwendung von 25 mol % (*R*)-TRIFP **1a** zu einem *ee*-Wert von –98 %, was wiederum eine starke Zunahme des *ee*-Werts im Vergleich zum monomeren Weg unter Benutzung des anderen Katalysatorenanantiomers ((*S*)-TRIFP (–78 % *ee*, 60 °C, Benzol/Toluol, 1–20 mol % **1a**) darstellt. Für **4b** wird ebenfalls ein erhöhter *ee*-Wert bei 0.1 mol % beobachtet, aber die Inversion beginnt bereits bei niedrigeren Katalysatoranteilen und verläuft vollständig über den dimeren Weg ab 10 mol % Katalysator. Ähnlich wie bei der Transferhydrierung von Chinolinen führen auch bei Iminen der monomere und der dimere Reaktionsweg zu entgegengesetzten Enantiomeren.

Insgesamt lassen sich aus Tabelle 2 mehrere Punkte ableiten: 1.) Der monomere und der dimere Weg können bei niedrigeren Temperaturen unter Verwendung angepasster Katalysatoranteile getrennt werden. 2.) Signifikant verbesserte *ee*-Werte über den monomeren Reaktionsweg können durch eine Kombination aus niedriger Temperatur und geringem Katalysatoranteil erreicht werden. 3.) Bei niedrigeren Temperaturen ist der dimere Weg bei den bisher berichteten typischen Katalysatoranteilen sehr aktiv.^[10] 4.) Der monomere und der dimere Reaktionsweg führen zu entgegengesetzten Stereoselektivitäten, die über verschiedene Komplexe und Intermediate ablaufen (siehe oben). 5.) Durch Kombination aus niedriger Temperatur und hohem Katalysatoranteil kann eine vollständige Inversion der Enantioselektivität erreicht werden.

Als nächstes stellte sich die Frage, ob über den optimierten monomeren Weg auch für andere CPS und Imine verbesserte *ee*-Werte erreicht werden können. Daher wurde die Reaktion mit CPS **1a–1d** und Iminen **2a–e** bei –10 °C mit einem Katalysatoranteil von 0.1 mol % durchgeführt. Der Vergleich der bei 0.1 mol % Katalysatoranteil erzielten Enantioselektivitäten mit zuvor bei höheren Temperaturen berichteten *ee*-Werten zeigt das enorme Potenzial des optimierten monomeren Weges, da wir in den meisten Fällen in der Lage waren, den *ee*-Wert signifikant zu verbessern (92–99 % *ee* im Vergleich zu 68–86 % *ee*, siehe Tabelle 3).^[8,10,21]

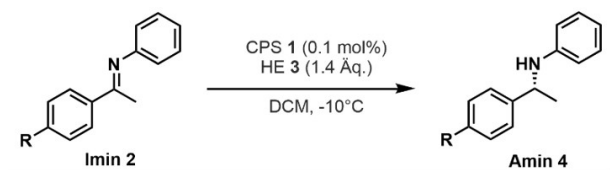
Für TRIFP **1a** wurden bei allen getesteten Iminen *ee*-Werte von über 95 % erreicht und sogar für TRIFP **1b**, welches am häufigsten für diese Reaktion verwendet wird, konnten verbesserte Stereoselektivitäten erzielt werden. Bei –10 °C und einem Katalysatoranteil von 0.1 mol % für **1a/2b** wurden 99 % *ee*, aber niedrigere Ausbeuten erzielt (siehe Hintergrundinformationen 4.2, Tabelle S10). Jedoch konnten bei 0 °C und einem Katalysatoranteil von 0.5 mol % ausreichende Ausbeuten und höhere Stereoselektivitäten als unter den früheren Bedingungen (72 % *ee* bei 60 °C) erzielt werden (95 % *ee*; siehe Hintergrundinformationen 4.4).^[10] Darüber hinaus können Konzentrationseffekte als Feinabstimmungsparameter für den *ee* verwendet werden. Niedrige

Tabelle 2: Untersuchung von monomerem und dimerem Reaktionsweg unter Verwendung unterschiedlicher Katalysatoranteile von (*R*)-TRIFP **1a** (0.1 mol % bis 25 mol %) und dem *ee* als mechanistischem Parameter.

Eintrag ^a	Kat. Anteil [mol%]	<i>ee</i> 4a [%] ^b	<i>ee</i> 4b [%] ^c
1	0.1	99	99
2	5	48	-68
3	10	-5	-72
4	15	-50	-73
5	20	-62	-73
6	25	-98	-73

[a] Die Reaktion wurde mit den Iminen **2a/b** und 1.4 Äquiv. HE **3** unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. [b] Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit einer ODH Säule ermittelt. [c] Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit einer IA Säule ermittelt.

Tabelle 3: Durch Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen für den monomeren Weg wurden verbesserte *ee*-Werte erzielt. Zur Vergleichbarkeit sind die *ee*-Werte der zuvor berichteten Reaktionsbedingungen angegeben. Besonders für die Amine **4c** und **4d** können signifikante Verbesserungen erzielt werden.



Eintrag	CPS	Amin	<i>ee</i> [%] ^b	vorheriger <i>ee</i> [%] mit (R)-TRIP 1b ^c / (R)-TRIFP 1c ^d
1	(R)-TRIFP 1a	4a	99	86 / 78 ^e
		4b	99	85 / 72 ^e
		4c	98	84 / 70
		4d	99	81 ^e / <u>n.d.</u>
2	(R)-TRIP 1b	4c	96	84 / 70
3	(R)-TRIM 1c	4c	96	84 / 70
		4d	96	81 ^e / <u>n.d.</u>
4	(R)- 1d	4c	95	84 / 70

[a] Die Reaktion wurde mit 0.1 mol% CPS **1**, 0.06 mM Imin **2** und 1.4 Äquiv. **3** unter Argon-Atmosphäre bei -10°C für 3d durchgeführt.

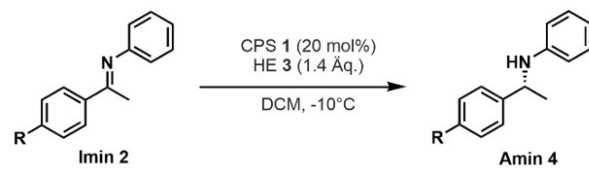
[b] Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit einer IA Säule (**4b**, **4c**, **4d**, **4e**) oder einer ODH (**4a**) Säule ermittelt. [c] Zum Vergleich wurden die *ee* Werte, die unter Verwendung der Reaktionsbedingungen von List et al. mit (S)-TRIP erreicht wurden, verwendet. Die *ee*-Werte von (R)-TRIP und (S)-TRIP sind nur invertiert und variieren um höchstens 2%. Ein Vergleich mit diesen Werten ist daher möglich, und die invertierten *ee*-Werte von List et al. wurden verwendet.^[8,20]

[d] *ee*-Werte, die unter Verwendung der Reaktionsbedingungen von Rueping et al. mit (R)-TRIFP **1a** erzielt wurden.^[10] [e] Zum Vergleich der *ee*-Werte dieser Ketimine wurden *ee*-Werte mit einem PMP-Substituenten auf dem Anilinteil der Ketimine verwendet. Im Allgemeinen kann ein Unterschied von bis zu 2% *ee* zwischen Ketiminen mit und ohne PMP-Substituenten beobachtet werden. Daher wurden diese als geeignete Vergleichswerte herangezogen.^[8,10,20]

absolute Konzentrationen (0.01 mM) begünstigen den monomeren Weg und hohe absolute Konzentrationen (0.06 mM) fördern den dimeren Weg (siehe Hintergrundinformationen 4.4).

Die Optimierung der Stereoselektivität des dimeren Weges: Als Nächstes haben wir das Potenzial des dimeren Weges für stereoselektive Transformationen untersucht. Um Dimere zu fördern, haben wir bei erhöhtem Katalysatoranteil (20 mol %) und reduzierter Temperatur (-10°C) mehrere (R)-CPS (**1a–d**) und Imine (**2a–e**, **2f**) kombiniert, wie in Tabelle 4 beschrieben. Für die meisten Systeme wurde eine Inversion des *ee* beobachtet, ohne dass es zu einer signifikanten Reduktion der Ausbeute kam (siehe Hintergrundinformationen 4.4). Nur bei Iminen mit elektronenziehenden Substituenten (**2c**, **2d**) wurde anstelle einer Inversion eine signifikante Abnahme des *ee* beobachtet (siehe Tabelle 4 – Eintrag 3 ohne **1d** und Eintrag 4). Diese Ergebnisse spiegeln die Trends in der Dimerbildung wider, die in den NMR-Untersuchungen festgestellt wurden und zeigten, dass Imine

Tabelle 4: Screening verschiedener Systeme zur Untersuchung des dimeren Reaktionsweges bei -10°C in DCM mit einem Katalysatoranteil von 20 mol %. Eine Inversion der *ee*-Werte kann bei allen Systemen beobachtet werden, außer bei denen mit elektronenziehenden Substituenten am Arylketon-Teil des Ketimins (Eintrag 3,4).



Eintrag ^a	Amin	CPS	<i>ee</i> [%] ^b
1	4a	(R)-TRIFP 1a	-98
		(R)-TRIM 1c	-69
		(R)- 1d	-73
2	4b	(R)-TRIFP 1a	-73
3	4c	(R)-TRIP 1b	30
		(R)-TRIM 1c	30
4	4d	(R)- 1d	-31
		(R)-TRIFP 1a	72
5	4e	(R)-TRIM 1c	44
		(R)-TRIFP 1a	-86
6	4n	(R)-TRIP 1b	-84
		(R)-TRIFP 1a	-66
		(R)-TRIP 1b	-98

[a] Die Reaktion wurde mit 20 mol% CPS **1**, 0.06 mM Imin **2** und 1.4 Äquiv. **3** unter Argon-Atmosphäre bei -10°C für 3d durchgeführt.

[b] Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit einer IA Säule. (**4b**, **4c**, **4d**, **4e**) oder einer ODH Säule (**4a**, **4n**) ermittelt.

mit elektronegativen Substituenten (**2c**, **2d**) die Dimerbildung benachteiligen (siehe Hintergrundinformationen 3.4). Darüber hinaus zeigten die NMR-Spektren, dass die Kombination von elektronendonierenden und elektronenziehenden Substituenten im Komplex zu einer Präferenz des Dimers führen. Auch dies spiegelt sich direkt im *ee* wider, da für die Kombination **1d/2d** selbst bei Iminen mit elektronenziehenden Substituenten eine Inversion des *ee* beobachtet wurde (siehe Tabelle 4 – Eintrag 3 CPS **1d**).

Dies zeigt eindrucksvoll, dass trotz des Konzentrationsunterschieds zwischen NMR-Experimenten und katalytischen Anwendungen die Trends in der Dimerbildung konsistent vorhergesagt werden können. Selbst die durch ihre sperrigen 3,3'-Substituenten sterisch gehinderte CPS TRIP **1b** zeigte eine Inversion, die einen signifikanten Beitrag des dimeren Weges belegt. Somit kann die starke kinetische Präferenz für den dimeren Weg auch trotz sehr sperriger CPS und dimerer Spezies unterhalb der NMR-Nachweisgrenze noch dominieren.

Letztendlich können die invertierten *ee*-Werte des dimeren Weges in Tabelle 4 mit denen verglichen werden, die aus dem monomeren Reaktionsweg mit dem anderen Katalysator-Enantiomer resultieren (invertierter monomeres Weg bei höheren Temperaturen, wie zuvor berichtet^[8,10,20]). Einige der Werte in Tabelle 4 sind bereits besser oder ähnlich. Um jedoch die Grenzen beider Wege zu testen, wurde die Temperatur auf -30°C weiter reduziert. Auf-

grund der starken kinetischen Präferenz des dimeren Weges war bei -30°C ein Katalysatoranteil von 0.5 mol % bereits ausreichend, um die Reaktion vollständig über den dimeren Weg ablaufen zu lassen (Tabelle 5, für Ausbeuten siehe Hintergrundinformationen 4.3). Dadurch wurde auch die Begrenzung der Verwendung von niedrigen Temperaturen für den monomeren Weg aufgezeigt.

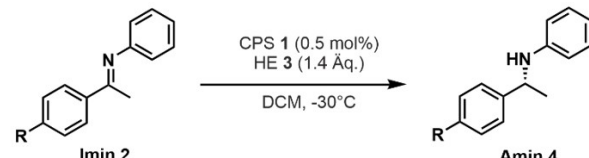
Des Weiteren waren die beobachteten *ee*-Werte dieses Setups tatsächlich über den berichteten *ee*-Werten für den monomeren Weg mit der entsprechenden (*S*)-CPS. Die *ee*-Werte konnten erneut auf -92 – 98% verbessert werden. Daher kann durch die Trennung beider Reaktionswege, sowohl der monomere als auch der dimere Weg genutzt werden, um ausgezeichnete *ee*-Werte zu erzielen.

Zusammenfassung

Trotz des großen Erfolges von chiralen Phosphorsäuren als bevorzugte Brønstedtsäure-Organokatalysatoren und detaillierten mechanistischen Studien bleibt die einfache und allgemeine Vorhersage des optimalen Katalysators eine Herausforderung. In früheren Studien zur CPS-katalysierten Transferhydrierung von Chinolinen zeigte Niemeyer und Mitarbeiter,^[26] dass neben dem allgemein postulierten monomeren Weg ein dimerer Weg mit entgegengesetzter Enantioselektivität existiert. In dieser Studie zeigen wir, dass dieser dimere Weg für eine Vielzahl von CPS, die typischerweise in der Synthese chiraler Amine eingesetzt werden, aktiv ist. Durch die Trennung des monomeren und des dimeren Weges konnten signifikant verbesserte Stereoselektivitäten für beide Produkt-Enantiomere erreicht werden.

Durch NMR-Messungen bei niedrigen Temperaturen und DFT-Berechnungen konnte die Struktur der Wasserstoffbrücken-gebundenen CPS/CPS/Imin-Dimerintermedia-

Tabelle 5: Optimierung der Reaktionsbedingungen für den dimeren Reaktionsweg. Das Abkühlen der Reaktion auf -30°C zwingt die Reaktion in den dimeren Weg mit nur 0.5 mol % Katalysatoranteil. Der *ee* des monomeren Weges mit der entsprechenden (*S*)-CPS kann mit diesem Setup verbessert werden.



Eintrag ^a	Amin	CPS	<i>ee</i>	
			Dim.Weg [%] ^b	Mon.Weg [%]
1	4a	(<i>R</i>)-TRIP 1b	-92	-88
2	4b	(<i>R</i>)-TRIP 1b	-95	-85
3	4e	(<i>R</i>)-TRIP 1b	-98	-84

[a] Die Reaktion wurde mit 0.5 mol % CPS 1b, 0.06 mM Imin 2 und 1.4 Äquiv. 3 unter Argon-Atmosphäre bei -30°C für 6d durchgeführt.

[b] Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit einer IA Säule (4e, 4b) oder einer ODH Säule (4a) ermittelt.

te und ihre Bildungstendenzen veranschaulicht werden. Kooperativitäts-effekte beider Katalysatoren – typisch für Ionenpaar-Intermediate in unpolaren Lösungsmitteln – führen zu einer stärkeren Substrataktivierung, was zu einer allgemeinen kinetischen Präferenz des dimeren Reaktionsweges führen sollte. Zusätzlich führt die Kooperativität beider Katalysatormoleküle zu einer hohen potenziellen Stereoinduktion. Somit hat das supramolekular selbstassoziierte Dimer ähnliche Eigenschaften in Bezug auf Acidität/Substrataktivierung und räumliche Einschränkung wie die hochselektiven IDPi-Katalysatoren (und ähnliche), die von List und Mitarbeitern entwickelt wurden, bei denen zwei Katalysatoren durch eine kovalente Bindung verknüpft sind. Ein potenzieller Vorteil dieser Selbstaggregation ist die höhere Flexibilität der Wasserstoffbrücke im Vergleich zu einer kovalenten Bindung als Verknüpfung, was eine Anpassung an sperrigere, anspruchsvollere Systeme ermöglichen kann. Aufgrund der stärkeren Substrataktivierung des CPS/CPS-Dimers hängt die Stereoselektivität der Transferhydrierung stark von den Beiträgen des monomeren und des dimeren Reaktionsweges ab, die durch die Reaktionsbedingungen moduliert werden können (siehe Abbildung 4).

Im Allgemeinen begünstigen hohe Temperaturen (35 – 60°C), niedrige Katalysatoranteile (0.1–5 mol %) und geringere absolute Konzentrationen den monomeren Weg, während niedrige Temperaturen (-30 bis -10°C), hohe Katalysatoranteile (10–25 mol %) und höhere absolute Konzentrationen den dimeren Weg begünstigen. Beide

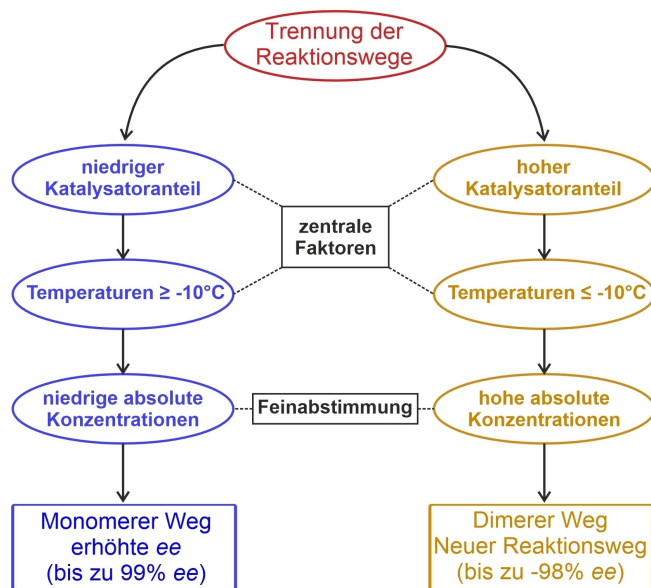


Abbildung 4. Trennung beider Reaktionswege durch Anpassung der Reaktionsbedingungen. Die Katalysatoranteile und die Temperatur spielen eine Schlüsselrolle bei der Trennung beider Wege, während die absolute Konzentration für die Feinabstimmung des *ee* und der Ausbeute genutzt werden kann. Im Allgemeinen können höhere Temperaturen, geringere Katalysatoranteile und niedrigere absolute Konzentrationen verwendet werden, um die Reaktion in den monomeren Weg zu lenken. Im Gegensatz dazu sind niedrigere Temperaturen, hohe Katalysatoranteile und hohe absolute Konzentrationen erforderlich, um die Reaktion in den dimeren Weg zu bringen.

Wege führen zu entgegengesetzten Enantiomeren, was zu einer Reduktion/Inversion der *ee*-Werte mit zunehmendem Beitrag des dimeren Weges führt. Durch die Senkung der Temperatur (35–60 °C → –10 °C) bei gleichzeitiger Reduzierung des Katalysatoranteils (10–20 mol % → 0.1 mol %) konnten wir im monomeren Weg bleiben und höhere *ee*-Werte erreichen als zuvor bei höheren Temperaturen (hier: 92–99 % *ee*; vorher 68–86 % *ee*). Dies gibt auch eine potenzielle Erklärung dafür, warum frühere Reaktionen nur bei erhöhten Temperaturen durchgeführt wurden. Darüber hinaus zeigt sich, dass die *ee*-Inversion des dimeren Weges das gegenteilige Produkt-Enantiomer mit höherer Stereoselektivität liefert als mit dem monomeren Weg unter den zuvor berichteten Bedingungen möglich war (z. B. –98 % mit der (*R*)-CPS im dimeren Weg vs. –84 % mit dem vorherigen (*S*)-CPS im monomeren Weg).

Die kinetische Präferenz des dimeren Weges ist nahezu unabhängig vom Substrat und wird vermutlich durch den Kooperationseffekt zwischen den beiden Katalysatormolekülen unterstützt. Daher wird erwartet, dass der dimere Reaktionsweg nicht nur bei der Transferhydrierung von Chinolinen oder Iminen eine wichtige Rolle spielen kann, sondern auch bei vielen anderen CPS-katalysierten Reaktionen. Wir gehen davon aus, dass der bereitgestellte Leitfaden bezüglich Temperatur und Katalysatoranteil zur Kontrolle der Konkurrenz zwischen monomeren und dimerem Weg als allgemeines Schema übertragen werden kann. Darüber hinaus können diese Erkenntnisse sonst verwirrende Ergebnisse klären (wie z. B. niedrigere *ee* bei niedriger Temperatur), neue Möglichkeiten zur weiteren Optimierung der Stereoselektivitäten in Brønstedtsäure-Katalyse eröffnen und die Grundlage für überarbeitete mechanistische Studien in Experiment und Theorie legen.

Experimentelles

Synthese der Imine, HPLC Daten und Chromatogramme, NMR Auswertung und Spektren sind in den Hintergrundinformationen angehängt.

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; RTG 2620) unter der Projekt Nummer 426795949 gefördert. P.D. dankt der Studienstiftung des deutschen Volkes für die Finanzierung. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie unterstützen, sind in den Hintergrundinformationen zu diesem Artikel verfügbar.

Stichwörter: Chiral Phosphoric Acids · Enantioselectivity · Ion Pair Catalysis · NMR · Reaction Mechanism

- [1] D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153.
- [2] M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982.
- [3] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758.
- [4] T. Akiyama, K. Mori, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277–9306.
- [5] M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518–533.
- [6] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568.
- [7] D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.
- [8] S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427.
- [9] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86.
- [10] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783.
- [11] M. Sickert, F. Abels, M. Lang, J. Sieler, C. Birkemeyer, C. Schneider, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2806–2818.
- [12] Q. X. Guo, H. Liu, C. Guo, S. W. Luo, Y. Gu, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790–3791.
- [13] D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804–11805.
- [14] G. B. Rowland, E. B. Rowland, Y. Liang, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609–2611.
- [15] M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751–6755.
- [16] P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411–2413.
- [17] Q. Yin, S. G. Wang, S. L. You, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2688–2691.
- [18] M. Rueping, T. Theissmann, M. Stoeckel, A. P. Antonchick, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6844–6850.
- [19] M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756–6764.
- [20] P. Renzi, J. Hioe, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6752–6760.
- [21] M. Melikian, J. Gramüller, J. Hioe, J. Greindl, R. M. Gschwind, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5226–5234.
- [22] J. Greindl, J. Hioe, N. Sorgenfrei, F. Morana, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15965–15971.
- [23] M. Žabka, R. M. Gschwind, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 15263–15272.
- [24] N. Sorgenfrei, J. Hioe, J. Greindl, K. Rothermel, F. Morana, N. Lokesh, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16345–16354.
- [25] K. Rothermel, M. Melikian, J. Hioe, J. Greindl, J. Gramüller, M. Žabka, N. Sorgenfrei, T. Hausler, F. Morana, R. M. Gschwind, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 10025–10034.
- [26] D. Jansen, J. Gramüller, F. Niemeyer, T. Schaller, M. C. Letzel, S. Grimme, H. Zhu, R. M. Gschwind, J. Niemeyer, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4381–4390.
- [27] J. Gramüller, M. Franta, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 19861–19871.
- [28] L. Simón, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8741–8747.
- [29] T. Marcelli, P. Hammar, F. Himo, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8562–8571.

- [30] J. P. Reid, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7910–7917.
- [31] J. P. Reid, J. M. Goodman, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14248–14260.
- [32] J. P. Reid, M. S. Sigman, *Nature* **2019**, *571*, 343–348.
- [33] A. J. Neel, A. Milo, M. S. Sigman, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3863–3875.
- [34] M. Orlandi, J. A. S. Coelho, M. J. Hilton, F. D. Toste, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6803–6806.
- [35] R. Maji, S. C. Mallojjala, S. E. Wheeler, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1142–1158.
- [36] K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11569–11572.
- [37] R. Mitra, H. Zhu, S. Grimme, J. Niemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11456–11459.
- [38] M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367–2369.
- [39] S. G. Ouellet, A. M. Walji, D. W. C. Macmillan, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1327–1339.
- [40] Despite the increased polarity of CD₂Cl₂ compared with toluene, e.g. large ion pair aggregates were found to dominate the reactivity of a photocatalytic reaction in this solvent see e.g. N. Berg, S. Bergwinkl, P. Nuernberger, D. Horinek, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 724–735.
- [41] N. Lokesh, J. Hioe, J. Gramüller, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16398–16407.
- [42] S. Sharif, G. S. Denisov, M. D. Toney, H. H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6313–6327.
- [43] P. Schah-Mohammedi, I. G. Shenderovich, C. Detering, H. H. Limbach, P. M. Tolstoy, S. N. Smirnov, G. S. Denisov, N. S. Golubev, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12878–12879.
- [44] C. Detering, P. M. Tolstoj, N. S. Golubev, G. S. Denisov, H. H. Limbach, *Dokl. Akad. Nauk* **2001**, *379*, 353–357.
- [45] L. Schreyer, R. Properzi, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12761–12777.
- [46] X. H. Chen, W. Q. Zhang, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652–5653.
- [47] H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924–1942.
- [48] R. Zhao, L. Shi, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 3309–3311.
- [49] V. H. Rawal, A. N. Thadani, A. K. Unni, Y. Huang, *Nature* **2003**, *424*, 146.
- [50] N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094–12095.
- [51] T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054–10055.
- [52] R. Davydov, S. Chemerisov, D. E. Werst, T. Rajh, T. Matsui, M. Ikeda-Saito, B. M. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15960–15961.
- [53] G. Dodson, A. Wlodawer, *Trends Biochem. Sci.* **1998**, *23*, 347–352.

Manuskript erhalten: 24. Januar 2023
Akzeptierte Fassung online: 30. März 2023
Endgültige Fassung online: 23. Mai 2023