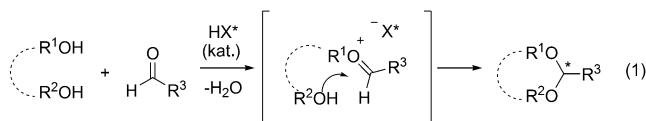


Die katalytische asymmetrische Acetalisierung**

Ji Hye Kim, Ilija Čorić, Sreekumar Vellalath und Benjamin List*

Die Brønsted-Säure-katalysierte Acetalisierung von Aldehyden mit Alkoholen ist eine der häufigsten Umwandlungen in der organischen Synthese, und dennoch sind asymmetrische Versionen bis heute vollständig unbekannt gewesen [Gl. (1)].^[1] Das Aufkommen der asymmetrischen Brønsted-



Säurekatalyse hat kürzlich die enantioselektive Generierung von chiralen N,N-, N,O- und N,S-Acetalen, entweder aus Iminen oder direkt aus Aldehyden, ermöglicht.^[2,3] Der Erfolg dieser Reaktionen basiert auf der gut etablierten Fähigkeit chiraler Phosphorsäuren, enantioselektive Additionen von Nucleophilen an Imine zu kontrollieren.^[3] Enantioselektive Additionen an Oxocarbeniumionen-Intermediate hingegen, die für das Erzeugen von O,O-Acetalen erforderlich sind, sind weit weniger entwickelt.^[4] Obwohl Acetale unter den häufigsten Stereozentren in organischen Molekülen sind,^[5] gibt es nur wenige Beispiele, in denen sie katalytisch asymmetrisch synthetisiert wurden.^[6,7] Wir haben kürzlich berichtet, dass chirale Brønsted-Säuren intramolekulare asymmetrische Transacetalisierungen und Spiroacetalisierungen katalysieren und so chirale Acetale mit hoher Enantioselektivität ergeben.^[8,9] Obwohl unser Labor die direkte asymmetrische Acetalisierung von Aldehyden mit Alkoholen bereits seit vielen Jahren verfolgt und zahlreiche chirale Brønsted-Säuren untersucht hat, wurden kaum Fortschritte in diese Richtung erzielt. Hier berichten wir, dass ein neues Mitglied unserer kürzlich entwickelten Klasse von begrenzten Brønsted-Säuren diese schwer zu realisierende Transformation nun mit ausgezeichneter Selektivität und Anwendungsbreite ermöglicht.

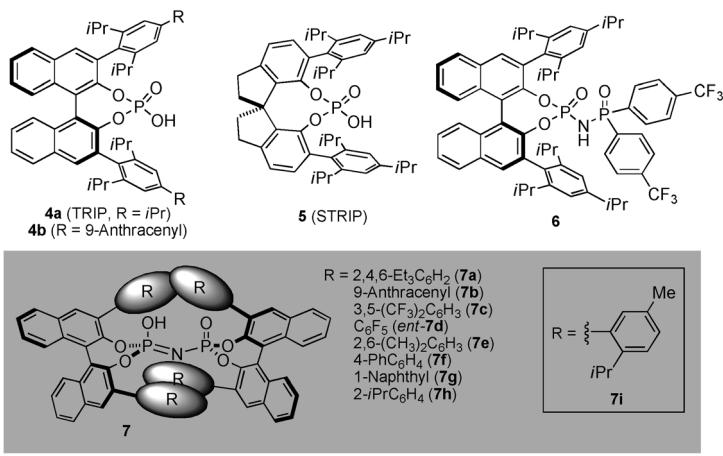
Die Zusammenfassung unserer Untersuchungen zur asymmetrischen Acetalisierung von Diol **1a** mit Aldehyd **2a** ist in Tabelle 1 gegeben. Eine katalytische Menge von TRIP (**4a**; Schema 1), einem der erfolgreichsten Phosphorsäurekatalysatoren,^[10,3f] kataly-

Tabelle 1: Katalysatorentwicklung.



Nr.	Katalysator (Mol-%)	t ^[a] [d]	Umsatz [%]	e.r.
1	4a (10)	7 d	66	66.5:33.5
2	5 (10)	7 d	19	79:21
3	4b (10)	7 d	50	52.5: 47.5
4	6 (10)	7 d	31	51.5:48.5
5	7a (10)	7 d	66	79:21
6	7b (10)	7 d	< 5	–
7	7c (10)	2 h	> 99	71:29
8	7d (10)	2 h	> 99	41.5:58.5
9	7e (10)	7 d	91	81:19
10	7f (10)	3 h	> 99	84.5:15.5
11	7g (10)	20 h	> 99	90:10
12	7g (5)	22 h	> 99	90.5:9.5
13	7h (5)	4 d	> 99	93.5:6.5
14	7i (5)	48 h	> 99	95:5
15 ^[b]	7i (5)	48 h	> 99	95.5:4.5

[a] d = Tage. [b] 2 Äquiv. **2a**, 10 mg Molekularsieb, 0.1 M Konzentration.



Schema 1: Katalysatoren **4–7**.

siert die Reaktion bei Raumtemperatur und ergibt das Acetal **3a** mit einem Enantiomerenverhältnis (e.r.) von 66.5:33.5 und einem Umsatz von 66 % nach 7 Tagen (Tabelle 1, Nr. 1). Sein kürzlich entwickeltes spirocylisches Analogon STRIP (**5**), das sich in einigen Fällen als überlegen gegenüber TRIP herausstellte, ergab einen leicht verbesserten e.r.-Wert von 79:21, zeigte aber geringere Aktivität (Tabelle 1, Nr. 2).^[8b] Die Katalysatoren **4b** und **6**, die für verwandte N,N- und N,O-Acetalisierungen ausgezeichnete Ergebnisse erbrachten,^[2e,f] führten zu keinerlei Verbesserungen (Tabelle 1, Nr. 3 und 4).

[*] J. H. Kim, I. Čorić, Dr. S. Vellalath, Prof. Dr. B. List

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung

Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
E-Mail: list@kofo.mpg.de

[**] Wir danken H. Schucht für Kristallstrukturanalysen sowie der Max-Planck-Gesellschaft und dem Europäischen Forschungsrat (Advanced Grant „High Performance Lewis Acid Organocatalysis, HIPOCAT“) für großzügige Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201300120> zu finden.

Dieses bemerkenswerte Versagen der erfolgreichsten Phosphorsäurekatalysatoren illustriert die grundsätzlichen Schwierigkeiten beim Arbeiten mit Oxocarbeniumionen-Intermediaten in der Brønsted-Säurekatalyse.

Kürzlich hat unsere Gruppe eine neue Generation von stärkeren Brønsted-Säuren auf Basis des C_2 -symmetrischen Imidodiphosphat-Anions entwickelt.^[9a,11,12] Die Architektur dieser Katalysatoren ermöglicht es, beengte Brønsted-Säuren mit sterisch äußerst anspruchsvollen, chiralen Umgebungen aufzubauen. Wir spekulierten, dass in einer solchen Umgebung das vermeintliche Oxocarbeniumionen-Intermediat geometrisch eingeschränkt sein könnte. Dies würde zu einer Verringerung der Zahl der möglichen Übergangszustände und somit zu einer erhöhten Enantioselektivität führen. Unsere zuvor entwickelten beengten Säuren **7a,b** führten jedoch in der Acetalisierungsreaktion nicht zu einer Verbesserung der Enantioselektivität und Reaktivität (Tabelle 1, Nr. 5 und 6).

Offenbar ist die chirale Umgebung, die von den Imidodiphosphorsäuren **7a,b** erzeugt wird, entweder sterisch zu anspruchsvoll oder geometrisch unpassend für die Bildung des Übergangszustands der Acetalisierung. Unser Design der Imidodiphosphorsäuren ermöglicht jedoch den Aufbau sehr unterschiedlicher chiraler Umgebungen. Da vier Substituenten R vorhanden sind, bleibt die sterische Hinderung im aktiven Zentrum selbst dann hoch, wenn kleinere Substituenten verwendet werden. Im Vergleich hierzu benötigen Phosphorsäuren, welche nur zwei Substituenten haben, oft sehr sperrige Reste, was die Wahl des Substituenten und somit die geometrische Variabilität der chiralen Umgebung einschränkt.

Wir testeten eine Reihe von Imidodiphosphorsäuren **7c–i** mit einer Vielzahl von Substituenten R. Die Katalysatoren **7c** und **7d** mit elektronenziehenden $3,5-(CF_3)_2C_6H_3^-$ - und $C_6F_5^-$ -Substituenten waren besonders aktiv und ergaben in zwei Stunden vollständigen Umsatz, wenn auch mit niedriger Enantioselektivität (Tabelle 1, Nr. 7 und 8). Die Katalysatoren **7e–g** mit verschiedenen Substitutionsmustern lieferten allesamt eine bessere Enantioselektivität als die Katalysatoren **4a,b**, **5, 6** und **7a,b** (Tabelle 1, Nr. 9–11). Die erheblichen Reaktivitätsunterschiede zwischen den Katalysatoren **7a,b** und **7e** im Vergleich zu den Katalysatoren **7f,g** heben die strukturelle Vielseitigkeit aktiver Zentren hervor, die mit beengten Säuren möglich sind. Beispielsweise ergab Katalysator **7f** mit *p*-Biphenylsubstituenten vollständigen Umsatz in drei Stunden, während Katalysator **7b** fast völlig inaktiv war. Vermutlich blockieren die vier 9-Anthracenylsubstituenten in **7b** den Zugang der Substrate zum aktiven Zentrum völlig. Wir fanden, dass die Imidodiphosphorsäure **7g** mit dem unsymmetrischen 1-Naphthylsubstituenten ein vielversprechendes Enantiomerenverhältnis von 90:10 ergab und das Verringern der Katalysatorladung ermöglichte (Tabelle 1, Nr. 11 und 12).^[12] Wir konzentrierten uns nun auf unsymmetrische Substituenten R und testeten den *o*-Isopropylphenylsubstituierten Katalysator **7h**, der die Enantioselektivität weiter verbesserte (Tabelle 1, Nr. 13). Auf Basis von Modellierungen erwarteten wir, dass ein weiterer Substituent in der 4- oder 5-Position der 2-iPr-Phenylgruppe eine starrere Katalysatorstruktur ergeben würde, indem die Wechselwirkun-

gen zwischen den einzelnen Substituenten verstärkt würden. Tatsächlich ermöglichte der Katalysator **7i**, der aus dem Naturstoff Thymol hergestellt wurde, eine hohenantioselektive Reaktion und ergab das Acetal **3a** mit einem Enantiomerenverhältnis von 95.5:4.5 (Tabelle 1, Nr. 14 und 15).

Nachdem wir zufriedenstellende Reaktionsbedingungen aufgestellt hatten, beschlossen wir, die Allgemeingültigkeit unserer Reaktion zu untersuchen (Tabelle 2). Das Anbringen

Tabelle 2: Asymmetrische Acetalisierung von aliphatischen Aldehyden.

R ¹ OH	+	H R ³	7i (5 Mol-%)	MS (5 Å), Toluol		3
1		2 (2 Äquiv.)				
1	RT, 2 d		3a	86	96:4	
2	RT, 4 d		3b	82	95:5	
3	50°C, 10 d		3c	93	94.5:5.5	
4	RT, 4 d		3d	83	94.5:5.5	
5	RT, 4 d		3e	75	93.5:6.5	
6	RT, 4 d		3f	86	91.5:8.5	
7	50°C, 6 d		3g	83	96.5:3.5	
8	RT, 2 d		3h	93	95.5:4.5	
9	RT, 2 d		3i	86	97.5:2.5	
10	0°C, 22 h		3j	72	99.8:0.2	
11	RT, 3 d		3k	72	99:1	
12	RT, 10 d		3l	82	99.5:0.5	

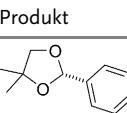
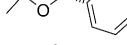
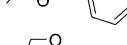
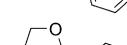
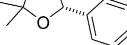
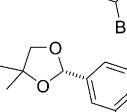
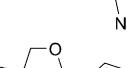
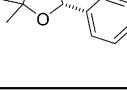
[a] d = Tage.

von Chlor- oder Nitrosubstituenten am aromatischen Ring hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Enantioselektivität, wobei das nitrosubstituierte Diol deutlich unreactiver war (Tabelle 2, Nr. 2 und 3). Verschiedene Aldehyde ergaben leicht verringerte, aber immer noch gute Enantioselektivitäten (Tabelle 2, Nr. 4–6). Als nächstes untersuchten wir die Anwendbarkeit dieses Katalysatorsystems auf andere Arten von Diolen. Bemerkenswerterweise wurde die Enantioselektivität mit einem einfachen aliphatischen 1,3-Diol (3-Methylbutan-1,3-diol, **1b**) sogar noch höher, und es konnten Enantiomerenverhältnisse von 95.5:4.5 bis 97.5:2.5 erhalten werden (Tabelle 2, Nr. 7–9).

Als nächstes gingen wir die Acetalisierung von 1,2-Diolen zu fünfgliedrigen Acetalen an. Die Acetalisierung von Isovaleraldehyd mit 2-Methylpropan-1,2-diol (**1c**) verlief mit außergewöhnlicher Enantioselektivität und ergab das Produkt **3j** mit einem e.r.-Wert von 99.8:0.2 bei 0°C (Tabelle 2, Nr. 10). Lineare oder α -verzweigte Aldehyde konnten mit gleichem Erfolg in der Reaktion eingesetzt werden (Tabelle 2, Nr. 11 und 12), auch wenn mit einem verzweigten Aldehyd eine geringere Reaktivität verzeichnet wurde.

Unsere asymmetrische Acetalisierung konnte also sehr effektiv mit aliphatischen Aldehyden durchgeführt werden; als nächstes wurden nun aromatische Aldehyde geprüft, die anspruchsvollere Substrate sind, da sie deutlich empfindlicher gegen eine säurekatalysierte Racemisierung unter den Reaktionsbedingungen sind. Katalysator **7i** ermöglichte die asymmetrische Acetalisierung von Benzaldehyd mit 1,2-Diol **1c**, und das fünfgliedrige Acetal **3m** wurde in 89% Ausbeute und mit einem e.r.-Wert von 95.5:4.5 erhalten (Tabelle 3,

Tabelle 3: Asymmetrische Acetalisierung von aromatischen Aldehyden.

Nr.	T, t [a]	Produkt	Ausb. [%]	e.r.		
1	RT, 2 d		89	95.5:4.5		
2	RT, 62 h		79	98:2		
3	RT, 42 h		74	96:4		
4a	RT, 5 d		65	98.5:1.5		
4b	50°C, 4 d		85	95:5		
5	50°C, 6 d		83	99.5:0.5		
6	60°C, 7 d		79	97.5:2.5		
7	RT, 52 h		77	96.5:3.5		

[a] d = Tage.

Nr. 1). Im Anschluss testeten wir eine Reihe von aromatischen Aldehyden. Die Acetale **3n–p** mit Substituenten in *p*-oder *m*-Stellung am Phenylring konnten mit ausgezeichneter Enantioselektivität erhalten werden (Tabelle 3, Nr. 2–4). Mit disubstituierten Benzaldehyden **3q,r** konnten, sogar bei leicht erhöhten Temperaturen, ebenso gute Enantiomerenverhältnisse von 99.5:0.5 und 97.5:2.5 erhalten werden (Tabelle 3, Nr. 5 bzw. 6). Auch die asymmetrische Acetalisierung von 6-Brom-2-naphthaldehyd verlief mit einem hohen Enantiome-

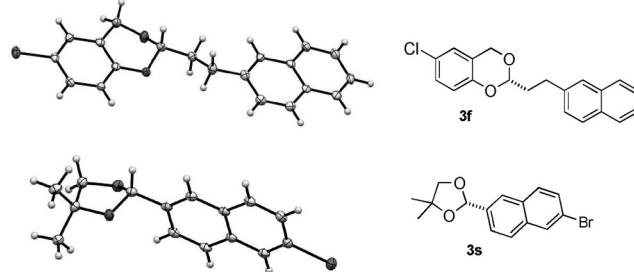
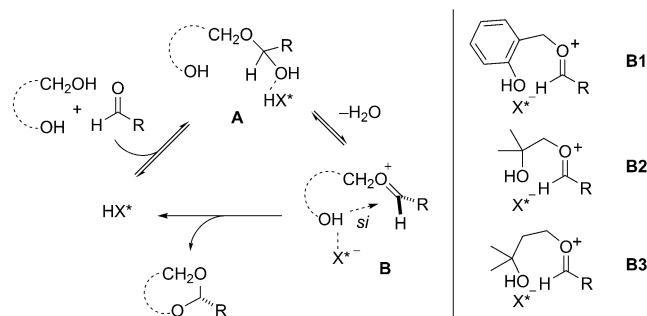


Abbildung 1. Molekülstrukturen der Acetale **3f** und **3s** (Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).^[14]

renverhältnis von 96.5:3.5 (Tabelle 3, Nr. 7). Die Absolutkonfiguration der Acetale **3f** und **3s** wurde mithilfe einer Einkristallröntgenstrukturanalyse als *S* bestimmt und die Konfiguration der anderen Produkte über die Analogie zugeordnet (Abbildung 1).

Ein Mechanismusvorschlag für unsere asymmetrische Acetalisierung ist in Schema 2 abgebildet. Zunächst führt die reversible Addition der primären Alkoholfunktion des Diols



Schema 2. Plausibler Mechanismus.

an den Aldehyd zur Bildung eines Halbacetal-Intermediats **A**. Protonierung seiner OH-Funktion durch den Katalysator führt zur Eliminierung von Wasser und der Entstehung des entscheidenden Oxocarbeniumionen-Intermediats **B**. Das chirale Imidodiphosphat-Gegenanion sorgt für eine chirale Umgebung des Oxocarbeniumkations^[13] und wirkt als Base, die den nucleophilen Angriff der zweiten Alkoholgruppe auf die *si*-Seite des Oxocarbeniumions dirigiert, wodurch das *S*-konfigurierte cyclische Acetal entsteht.

Auf Basis von ersten mechanistischen Untersuchungen glauben wir, dass alternative Pfade über von tertiären oder phenolischen Alkoholen abgeleitete Oxocarbeniumionen weniger wahrscheinlich sind. Wir haben racemische Methylacetalderivate der vorgeschlagenen Halbacetal-Intermediate **A** (OMe statt OH) als alternative Vorstufen für die Oxocarbeniumionen **B1** und **B2** hergestellt. In Gegenwart von Katalysator **7i** führten diese zu Enantioselektivitäten, die denen aus den direkten Acetalisierungen sehr ähnlich sind. Die Acetalvorstufen für die tertiären und phenolischen Oxocarbeniumionen ergaben andere Ergebnisse (Details siehe Hintergrundinformationen).

Zusammengefasst haben wir die erste katalytische asymmetrische Acetalisierung von Aldehyden entwickelt. Wir

zeigen, dass Imidodiphosphorsäuren eine ausgezeichnete Plattform für den Aufbau von Brønsted-Säuren mit einer strukturell vielseitigen, beengten, chiralen Mikroumgebung sind. Eine neue Brønsted-Säure **7i**, die leicht aus Thymol zugänglich ist, ist wesentlich leistungsfähiger als bisher bekannte Katalysatoren und ergab Acetale mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten. Eine Reihe von Anwendungsmöglichkeiten z.B. in kinetischen Racematspaltungen sind vorstellbar. Auch selektive Substitutionsreaktionen am Acetalstereozentrum unter Erhaltung der Enantiomerenreinheit sind reizvoll. Weitere Untersuchungen der asymmetrischen Acetalisierung und beengter Brønsted-Säuren werden derzeit in unseren Laboratorien durchgeführt.

Eingegangen am 7. Januar 2013
Online veröffentlicht am 19. März 2013

Stichwörter: Acetale · Acetalisierung · Asymmetrische Katalyse · Beengte Brønsted-Säuren · Organokatalyse

- [1] Versuch unter Metallkatalyse: P. Barbaro, C. Bianchini, W. Oberhauser, A. Togni, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *145*, 139.
- [2] a) G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696; b) Y. Liang, E. B. Rowland, G. B. Rowland, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Chem. Commun.* **2007**, 4477; c) G. Li, F. R. Fronczek, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12216; d) G. K. Ingle, M. G. Mormino, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4822; e) X. Cheng, S. Vellalath, R. Goddard, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15786; f) S. Vellalath, I. Čorić, B. List, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9749; g) M. Rueping, A. P. Antonchick, E. Sugiono, K. Grenader, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 925; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 908.
- [3] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356; c) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744; d) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929; zur Diskussion der Rolle von Metallverunreinigungen: e) M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3911; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823; f) M. Klussmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett* **2010**, 2189.
- [4] a) S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198; b) M. Terada, H. Tanaka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3430; c) Q.-W. Zhang, C.-A. Fan, H.-J. Zhang, Y.-Q. Tu, Y.-M. Zhao, P. Gu, Z.-M. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8572.
- [5] a) E. M. Carreira, L. Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; b) J. E. Aho, P. M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406.
- [6] a) H. Nagano, T. Katsuki, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 782; b) Y. Kawamura, Y. Kawano, T. Matsuda, Y. Ishitobi, T. Hosokawa, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3048; c) S. Handa, L. M. Slaughter, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2966; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2912.
- [7] Methoden, bei denen das Acetalstereozentrum nicht das reaktive Zentrum ist: a) H. Frauenrath, T. Philipps, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 274; b) H. Frauenrath, S. Reim, A. Wiesner, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1103; c) S. D. Burke, N. Müller, C. M. Beaudry, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1827; d) S. J. Fletcher, C. M. Rayner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7139; e) G. S. Weatherhead, J. H. Houser, J. G. Ford, J. Y. Jamieson, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9553; f) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945.
- [8] a) I. Čorić, S. Vellalath, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8536; b) I. Čorić, S. Müller, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370.
- [9] a) I. Čorić, B. List, *Nature* **2012**, *483*, 315; b) I. Čorić, S. Vellalath, S. Müller, X. Cheng, B. List, *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *44*, 165; ein späterer Bericht zur asymmetrischen Spiroacetalisierung: c) Z. Sun, G. A. Winschel, A. Borovka, P. Nagorny, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8074.
- [10] a) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424; b) G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 31.
- [11] S. Liao, I. Čorić, Q. Wang, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10765.
- [12] Spätere Veröffentlichungen zu Imidodiphosphorsäuren: a) Y.-Y. Chen, Y.-J. Jiang, Y.-S. Fan, D. Sha, Q. Wang, G. Zhang, L. Zheng, S. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 904; b) K. Wu, Y.-J. Jiang, Y.-S. Fan, D. Sha, S. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 474.
- [13] a) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193; b) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 540; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518; c) R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603.
- [14] CCDC 915231 (**3f**) und 915232 (**3s**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.