

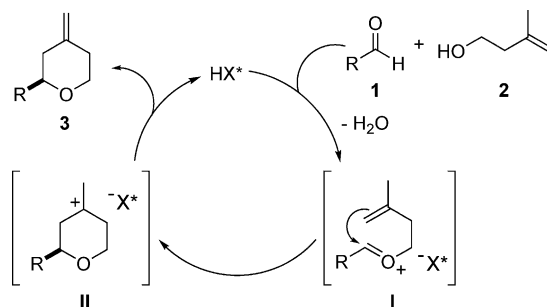
# Die organokatalytische asymmetrische Prins-Cyclisierung\*\*

Gavin Chit Tsui, Luping Liu und Benjamin List\*

**Abstract:** Wir berichten über die Entwicklung einer Brønsted-Säure-katalysierten enantioselektiven Prins-Cyclisierung. In Anwesenheit katalytischer Mengen sterisch anspruchsvoller chiraler Imidodiphosphorsäuren reagieren Salicylaldehyde mit 3-Methyl-3-buten-1-ol zu hochfunktionalisierten 4-Methylen-tetrahydropyranen. Der extreme Raumbedarf der sperrigen Katalysatoren ist dabei der Schlüssel zu exzellenten Regio- und Enantioselectivität.

Die als Prins-Cyclisierung bekannte Kondensation von Homoallylalkoholen und Aldehyden ermöglicht eine direkte und effiziente Synthese funktionalisierter Tetrahydropyrane (THP).<sup>[1]</sup> Aufgrund der Häufigkeit von Tetrahydropyranen in Naturstoffen sowie Pharmazeutika ist diese Reaktion inzwischen strategischer Bestandteil eleganter Totalsynthesen von THP enthaltenden Molekülen.<sup>[2]</sup> Seit Hanschke 1955 über die Bildung von THP-Ringen bei der Reaktion von 3-buten-1-ol mit Aldehyden oder Ketonen berichtete,<sup>[3]</sup> wurden große Anstrengungen zum Verständnis des Mechanismus,<sup>[4]</sup> der Substratbreite<sup>[5]</sup> und der Selektivität<sup>[6]</sup> der Prins-Cyclisierung unternommen. Um die Effektivität sowie die Reaktivität zu erhöhen, wurden unter anderem neuartige Katalysesysteme<sup>[7]</sup> und Kaskadenreaktionen<sup>[8]</sup> entwickelt. Trotz des beständigen Fortschritts wurde erst kürzlich über eine asymmetrische Variante dieser Reaktion berichtet: Unter Verwendung zweier Katalysatoren, einer chiralen Phosphorsäure und CuCl, wurden Enantiomerenverhältnisse bis zu 80:20 erreicht.<sup>[9]</sup> Eine rein organokatalytische Variante blieb bis heute, unbeschrieben. Hier berichten wir nun über eine enantioselektive Prins-Cyclisierung, die durch kürzlich von uns entwickelte chirale Imidodiphosphate katalysiert wird.

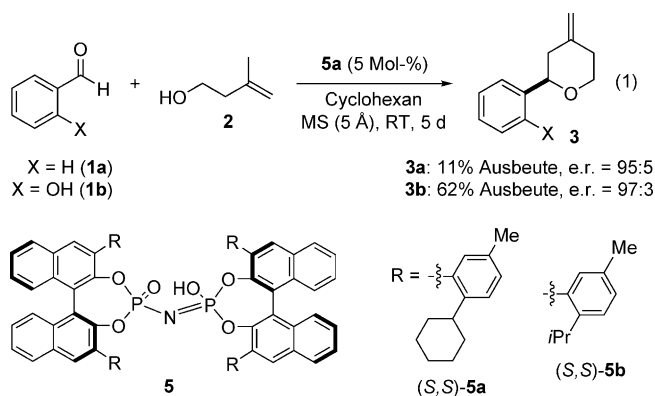
Ein Schlüsselintermediat der Prins-Cyclisierung ist das aus der Kondensation des olefinischen Alkohols und des Aldehyds resultierende Oxocarbeniumion **I** (Schema 1).<sup>[1b]</sup> Anschließend nukleophiler Angriff des Alkens an diesem reaktiven Intermediat erzeugt ein stereogenes Zentrum in Kation **II**. Wir vermuteten, dass eine enantioselektive C-C-Verknüpfung mithilfe der C<sub>2</sub>-symmetrischen Imidodiphos-



**Scheme 1.** Brønsted-Säure-katalysierte asymmetrische Prins-Cyclisierung.

phorsäuren **5**, die bereits bei enantioselektiven Acetalysierungen eine exzellente Kontrolle über den nukleophilen Angriff auf das entstandene Oxocarbenium bewiesen, möglich wäre.<sup>[10]</sup> Hierbei erfüllt das chirale Gegenion (X<sup>+</sup>) zwei Aufgaben: 1) asymmetrische Induktion im Sinne der asymmetrischen Gegenanion-vermittelten Katalyse (ACDC)<sup>[11]</sup> und 2) Deprotonierung zur Freisetzung des ungesättigten Produktes.

Wir begannen unsere Studien mit der Untersuchung der Reaktion von Benzaldehyd (**1a**) mit 3-Methyl-3-buten-1-ol (**2**) [Gl. (1)]. Verschiedene chirale Brønsted-Säuren, unter



[\*] Dr. G. C. Tsui, L. Liu, 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 der Max-Planck-Gesellschaft und dem European Research Council (Advanced grant „High Performance Lewis Acid Organocatalysis, HIPOCAT“ für B.L.) für ihre großzügige Unterstützung. G.C.T. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung und der Bayer Science & Education Foundation für ein Postdoktorandenstipendium. Weiterhin danken wir Sylvia Ruthe und allen Mitgliedern unserer GC-, HPLC- und Kristallographieabteilungen für ihre exzellente Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201500219> zu finden.

anderem Phosphorsäuren,<sup>[12]</sup> Disulfonimide<sup>[13]</sup> und Imidodiphosphate,<sup>[10]</sup> wurden getestet, jedoch konnten dabei nur niedrige Ausbeuten und/oder niedrige Enantioselectivitäten beobachtet werden (siehe die Hintergrundinformationen). Die höchste Enantioselectivität (95:5) wurde unter Verwendung von Katalysator **5a** beobachtet, jedoch verbunden mit einer, aufgrund von Nebenreaktionen, synthetisch nicht verwertbaren Ausbeute (11%). Bemerkenswerterweise wies Salicylaldehyd (**1b**) mit 62% Ausbeute und 97:3 e.r. ein stark verbessertes Reaktionsprofil auf. Ausführliche Optimierung führte zu Cyclohexan als Lösungsmittel in Gegenwart von 5-

Å-Molekularsieb bei Raumtemperatur als beste Reaktionsbedingungen. Der verwendete Katalysator **5a** war dabei für die beobachtete Regio- sowie Enantioselektivität des ausschließlich isolierten exocyclischen Alkens **3** von entscheidender Bedeutung.<sup>[14]</sup>

Anschließend untersuchten wir das Substratspektrum der asymmetrischen Prins-Cyclisierung (Tabelle 1). Eine Vielzahl

**Tabelle 1:** Asymmetrische Prins-Cyclisierung von Salicylaldehyd-Derivaten.<sup>[a]</sup>

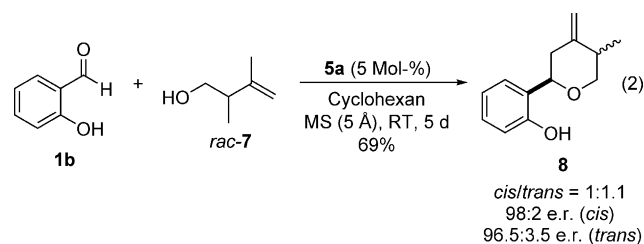
 <b>3c</b> 64%, 95:5 e.r. <sup>[b]</sup>	 <b>3d</b> 52%, 96:4 e.r.	 <b>3e</b> 74%, 95:5 e.r.
 <b>3f</b> [c] 53%, 97:3 e.r.	 <b>3g</b> [c] 50%, 97:3 e.r.	 <b>3h</b> [c] 58%, 97:3 e.r.
 <b>3i</b> [c] 50%, 98:2 e.r.	 <b>3j</b> [c] 61%, 97:3 e.r.	 <b>3k</b> [d] 68%, 95:5 e.r.
 <b>3l</b> [c,d] 66%, 90.5:9.5 e.r.	 <b>3m</b> [c-e] 53%, 97:3 e.r.	 <b>3n</b> [c-e] 51%, 96:4 e.r.
 <b>3o</b> [c-e] 54%, 96:4 e.r.	 <b>3p</b> <5%	 <b>6</b> 18%, 54:46 e.r.

[a] Falls nicht anders gekennzeichnet, wurden die Reaktionen ausgeführt mit Katalysator **5a** (5 Mol-%), jeweils 1.0 Äquivalent **1** und **2**, 5-Å-Molekularsieb (0.3 g mmol<sup>-1</sup>) in Cyclohexan (0.125 M) bei Raumtemperatur und 5 d Reaktionszeit. [b] Die Enantiomerenverhältnisse wurden mittels GC und HPLC an einer chiralen stationären Phase bestimmt, alle Regioselektivitäten > 20:1. [c] Lösungsmittel = Cyclohexan/Toluol (9:1 v/v). [d] Bei 45 °C. [e] Katalysator = **5b**.

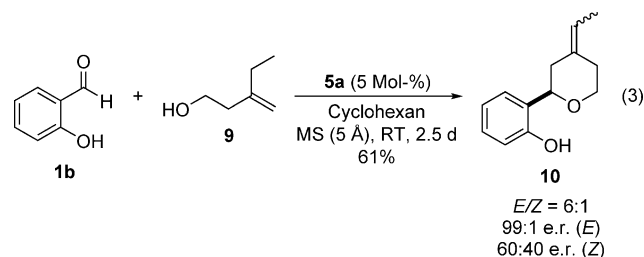
von kommerziell erhältlichen Salicylaldehyd-Derivaten wurden unter den Reaktionsbedingungen mit 5 Mol-% Katalysator **5a** umgesetzt. Elektronenreiche (**3c**), elektronenarme (**3i**) und sterisch anspruchsvolle (**3e**) funktionelle Gruppen sowie Halogene (**3f–h**) in der 5-Position des Arens wurden unter den Reaktionsbedingungen toleriert. Aufgrund der geringen Löslichkeit einiger Substrate in Cyclohexan wurde ein Lösungsmittelgemisch aus Cyclohexan/Toluol (9:1 v/v) verwendet. Auch Substituenten in der 4- und 3-Position wurden toleriert, jedoch erforderten letztere, um vergleichbare Ausbeuten zu erreichen, eine Reaktionstemperatur von 45 °C.

Auch dihalogenierte Produkte **3m–o** konnten mit hohen Enantioselektivitäten erhalten werden. Ein Substrat mit Substitution in der 6-Position führte nicht zum entsprechenden Produkt (**3p**). Das Kontrollexperiment mit 2-Methoxybenzaldehyd ergab das Produkt **6** in geringer Ausbeute und Enantioselektivität. Die absolute Konfiguration des Produktes **3b** wurde anhand der Röntgenstrukturanalyse eines Derivates bestimmt (siehe die Hintergrundinformationen).

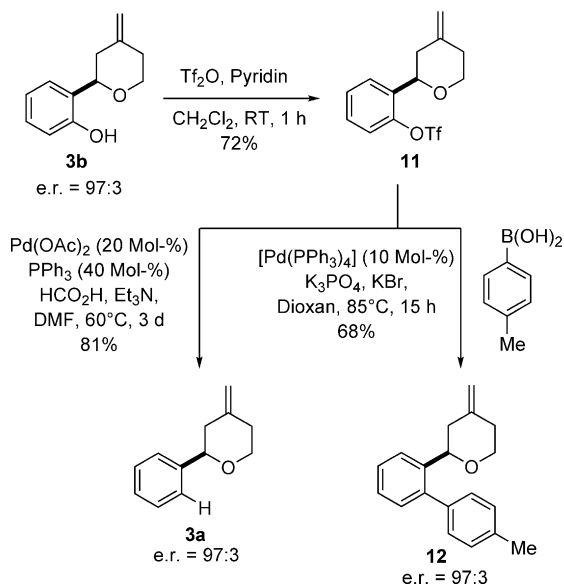
Anschließend untersuchten wir die Verwendung von weiteren substituierten Homoallylalkoholen. Beispielsweise ergab der racemische Alkohol **7** das gewünschte Produkt als nicht trennbare Mischung der *cis/trans*-Isomere [Gl. (2)]. Die



Bildung beider enantiomerenangereicherten Isomere erfolgt über eine stereodivergente parallele kinetische Racemat-spaltung. Wurde die Reaktion nach 56 % Umsatz angehalten, konnte keine signifikante Differenzierung der Enantiomere beobachtet werden (*cis/trans* = 1:1.3, e.r.<sub>*cis*</sub> = 97.5:2.5, e.r.<sub>*trans*</sub> = 97.5:2.5). Des Weiteren untersuchten wir den Alkohol **9**, der potentiell zu verschiedenen exo- und endocyclischen ungesättigten Isomeren führen könnte [Gl. (3)]. In Übereinstim-



mung mit den Ergebnissen aus Tabelle 1 wurde ausnahmslos das exocyclische Produkt **10** beobachtet. Während das bevorzugte *E*-Diastereomer in exzellenter Enantioselektivität isoliert werden konnte, war diese für das *Z*-Isomer niedrig.

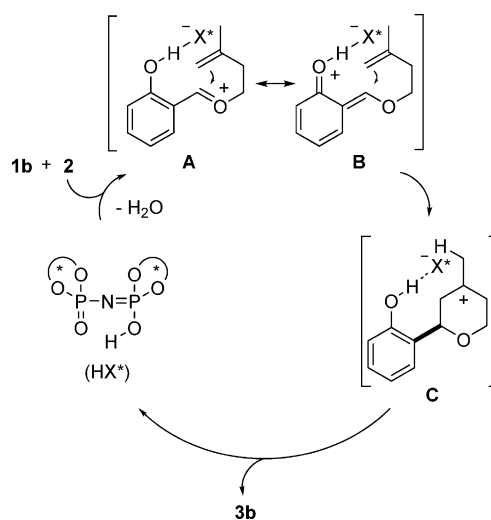


**Scheme 2.** Derivatisierung des Produktes **3b**.

Weitere ungesättigte Alkohole wurden untersucht, erwiesen sich jedoch als weniger reaktiv.<sup>[15]</sup>

Die in den Produkten **3** enthaltene Hydroxygruppe kann zur weiteren Funktionalisierung genutzt werden (Schema 2). Beispielsweise konnte durch Triflierung von **3b** das Produkt **11** in guter Ausbeute erhalten werden. Anschließende Suzuki-Kreuzkupplung des Aryltriflats **11** und einer Arylboronsäure ergab das Biaryl **12**. Alternativ dazu konnte, durch Anwendung eines Protokolls zur reduktiven Detriflierung, die Hydroxygruppe entfernt und das anfangs schwer zugänglichen phenylsubstituierte Produkt **3a** in hoher Enantiomerenreinheit erhalten werden [vgl. Gl. (1)]. Bemerkenswerterweise blieb der Enantiomerenüberschuss bei diesen Umwandlungen erhalten.

Die entscheidende Rolle der *ortho*-Hydroxy-Gruppe für die Reaktivität sowie Stereoselektivität der gezeigten Reaktion konnte anhand der Verwendung des entsprechenden Methylethers anstelle von Salicylaldehyd verdeutlicht werden. Die erhöhte Reaktivität kann durch eine interne Aktivierung durch Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxy- und der Carbonylgruppe erklärt werden.<sup>[16]</sup> Weiterhin ist bekannt, dass eine Aktivierung des Aldehyds im Übergangszustand durch intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen dem bifunktionellen Katalysator und jeweils der Hydroxy- und Carbonyl/Imino-Gruppe erfolgen kann.<sup>[17]</sup> Ein möglicher Mechanismus findet sich in Schema 3. Die einleitende Kondensation von Aldehyd **1b** und Alkohol **2** führt zur Bildung des Oxocarbeniumions in **A**, gepaart mit dem Imidodiphosphat als Gegenion. Das Ionenpaar **A** kann mithilfe der Resonanzstruktur des *ortho*-Chinonmethids **B** beschrieben werden.<sup>[18]</sup> Die für die Enantioselectivität entscheidende C-C-Bindungsknüpfung ergibt das, mit einem neuen Chiralitätszentrum versehene tertiäre Carbokation **C**. Bei der abschließenden kinetisch kontrollierten Deprotonierung bevorzugt das sterisch anspruchsvolle Imidodiphosphat-Anion die Entfernung eines primären Protons, was das exocyclische Alken **3b** ergibt.



**Scheme 3.** Vorgeschlagener Mechanismus der von chiralen Imidodiphosphorsäuren katalysierten, asymmetrischen Prins-Cyclisierung von Salicylaldehyd **1b** und Alkohol **2**.

Zusammenfassend berichten wir über die Entwicklung einer organokatalytischen asymmetrischen Prins-Cyclisierung. Unsere Ergebnisse legen einen Mechanismus nahe, in welchem der enantiodifferenzierende Schritt über ungewöhnliche *ortho*-Chinonmethid-Intermediate abläuft.<sup>[19]</sup> Der neue, sterisch anspruchsvolle Imidodiphosphorsäure-Katalysator **5a** war hierbei entscheidend für Reaktivität sowie die Enantio- und Regioselectivität. Unsere Methode kann zur enantioselectiven Synthese verschieden funktionalisierter Tetrahydropyrane mit einer exocyclischen Methylengruppe verwendet werden. Weitere Untersuchungen der asymmetrischen Prins-Cyclisierung, insbesondere die Erweiterung des Substratspektrums, sind Bestandteil der aktuellen Forschung unserer Gruppe.

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse · Brønsted-Säuren · Organokatalyse · Prins-Cyclisierung · Tetrahydropyrane

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7703–7706  
*Angew. Chem.* **2015**, 127, 7814–7818

- [1] Übersichtsartikel: a) X. Han, G. Peh, P. E. Floreancig, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1193–1208; b) E. A. Crane, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8316–8326; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8494–8505; c) C. Olier, M. Kaafarani, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, *Tetrahedron* **2010**, 66, 413–445; d) P. A. Clarke, S. Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045–2053; e) L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7143–7157.
- [2] Beispiele: a) S. Sultana, K. Indukuri, M. J. Deka, A. K. Saikia, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12182–12188; b) E. A. Crane, T. P. Zabawa, R. L. Farmer, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9112–9115; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 9278–9281; c) J. M. Tenenbaum, W. J. Morris, D. W. Custer, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5892–5895; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6014–6017; d) M. R. Gesinski, K. Tadpetch, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5342–5345; e) K. B. Bahneck, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13177–13181; f) P. A. Wender, B. A. DeChristopher, A. J. Schrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6658–6659; g) S. K. Woo, M. S. Kwon, E.

- Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3242–3244; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3286–3288; h) L. J. Van Orden, B. D. Patterson, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5784–5793; i) K. B. Bahnck, S. D. Rychnovsky, *Chem. Commun.* **2006**, 2388–2390; j) S. Marumoto, J. J. Jaber, J. P. Vitale, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3919–3922; k) S. R. Crosby, J. R. Harding, C. D. King, G. D. Parker, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3407–3410; l) D. J. Kopecky, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8420–8421; m) S. D. Rychnovsky, C. R. Thomas, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1217–1219.
- [3] E. Hanschke, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1053–1061.
- [4] a) 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**, DOI: 10.1039/c4sc02735c; b) R. Jasti, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13640–13648; c) R. Jasti, C. D. Anderson, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9939–9945; d) C. S. Barry, N. Bushby, J. R. Harding, R. A. Hughes, G. D. Parker, R. Roe, C. L. Willis, *Chem. Commun.* **2005**, 3727–3729; e) S. R. Crosby, J. R. Harding, C. D. King, G. D. Parker, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 577–580; f) R. W. Alder, J. N. Harvey, M. T. Oakley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960–4961; g) S. D. Rychnovsky, S. Marumoto, J. J. Jaber, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3815–3818.
- [5] a) D. Clarisse, B. Pelotier, F. Fache, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 857–860; b) M. Jacolot, M. Jean, N. Levoine, P. van de Weghe, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 58–61; c) J. Cui, D. I. Chai, C. Miller, J. Hao, C. Thomas, J. Wang, K. A. Scheidt, S. A. Kozmin, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7435–7470; d) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, Y. J. Reddy, N. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2877–2880; e) P. O. Miranda, M. A. Ramírez, V. c. S. Martín, J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1633–1636; f) V. K. Yadav, N. V. Kumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8652–8653; g) P. O. Miranda, D. D. Díaz, J. I. Padrón, J. Bermejo, V. S. Martín, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1979–1982.
- [6] a) K. Zheng, X. Liu, S. Qin, M. Xie, L. Lin, C. Hu, X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17564–17573; b) K. Kataoka, Y. Ode, M. Matsumoto, J. Nokami, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2471–2483; c) R. Jasti, J. Vitale, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9904–9905; d) J. J. Jaber, K. Mitsui, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4679–4686.
- [7] a) E. Asic, R. G. Ohm, R. Petersen, M. R. Hansen, C. L. Hansen, D. Madsen, D. Tanner, T. E. Nielsen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3297–3300; b) V. M. Lombardo, C. D. Thomas, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12910–12914; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13148–13152; c) M. Breugst, R. Grée, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9892–9897; d) P. Borkar, P. van de Weghe, B. V. Reddy, J. S. Yadav, R. Grée, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9316–9318; e) A. K. Ghosh, D. R. Nicponski, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4328–4331; f) K. Tadpetch, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4839–4842; g) Y. Kishi, H. Nagura, S. Inagi, T. Fuchigami, *Chem. Commun.* **2008**, 3876–3878; h) A. Puglisi, A.-L. Lee, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1871–1874.
- [8] a) B. V. S. Reddy, D. Medaboina, B. Sridhar, *J. Org. Chem.* **2014**, DOI: 10.1021/jo5023926; b) A. Saikia, K. Indukuri, S. Bondalapati, T. Kotipalli, P. Gogoi, *Synlett* **2012**, 233–238; c) A. J. Bunt, C. D. Bailey, B. D. Cons, S. J. Edwards, J. D. Elsworth, T. Pheko, C. L. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3901–3904; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3967–3970; d) B. V. Reddy, P. Borkar, J. S. Yadav, B. Sridhar, R. Grée, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7677–7690; e) A. Saikia, U. Reddy, *Synlett* **2010**, 1027–1032; f) U. C. Reddy, S. Bondalapati, A. K. Saikia, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2605–2608; g) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, S. Aravind, G. G. K. S. N. Kumar, C. Madhavi, A. C. Kunwar, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3025–3031; h) L. E. Overman, E. J. Velthuisen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1581–1587; i) O. L. Epstein, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16480–16481.
- [9] C. Lalli, P. van de Weghe, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7495–7498.
- [10] a) J. H. Kim, I. Čorić, S. Vellalath, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4474–4477; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4570–4573; b) I. Čorić, B. List, *Nature* **2012**, *483*, 315–319; c) S. Vellalath, I. Čorić, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9749–9752; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9943–9946; d) S. Liao, I. Čorić, Q. Wang, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10765–10768; e) Y.-Y. Chen, Y.-J. Jiang, Y.-S. Fan, D. Sha, Q. Wang, G. Zhang, L. Zheng, S. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 904–909; f) S. Kan, Y. Jin, X. He, J. Chen, H. Wu, P. Ouyang, K. Guo, Z. Li, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 5432–5439; g) G. Jindal, R. B. Sunoj, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4432–4436; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4521–4525; h) M.-H. Zhuo, Y.-J. Jiang, Y.-S. Fan, Y. Gao, S. Liu, S. Zhang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1096–1099; i) K. Wu, Y.-J. Jiang, Y.-S. Fan, D. Sha, S. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 474–478; j) D. An, Y.-S. Fan, Y. Gao, Z.-Q. Zhu, L.-Y. Zheng, S.-Q. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 301–306. Also see: k) I. Čorić, S. Müller, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370–17373; l) I. Čorić, S. Vellalath, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8536–8537.
- [11] Übersichtsartikel zur ACDC: a) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518–533; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 540–556; b) K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534–561; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 558–588; c) R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603–614.
- [12] Übersichtsartikel: a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758; b) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; c) G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 31–39; d) M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresi, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539–4549.
- [13] M. van Gemmeren, F. Lay, B. List, *Aldrichimica Acta* **2014**, *47*, 3–13.
- [14] Das 4-Methylentetrahydropyran-Grundgerüst **3** ist ein häufig auftretendes Motiv in makrocyclischen Naturstoffen wie Dacylolid und Zampanolid. Unter sauren Bedingungen gestaltet sich jedoch die Kontrolle der Exo-/Endoselektivität sehr schwierig. Beispiele: a) B. V. S. Reddy, S. R. Anjum, G. M. Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1790–1793; b) S. Bondalapati, U. C. Reddy, P. Saha, A. K. Saikia, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3428–3438; c) T.-P. Loh, J.-Y. Yang, L.-C. Feng, Y. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7193–7196.
- [15] Niedrige Umsätze sowie die Bildung von Nebenprodukten wurden beobachtet bei Verwendung von: 3-Buten-1-ol (CAS: 627-27-0), 4-Methyl-3-penten-1-ol (CAS: 763-89-3), *cis*-4-Hexen-1-ol (CAS: 928-91-6), *cis*-3-Hexen-1-ol (CAS: 928-96-1), 3-Cyclohexen-1-methanol (CAS: 1679-51-2), 2,4-Dimethyl-4-penten-2-ol (CAS: 19781-53-4) und (–)-Isopulegol (CAS: 89-79-2). Sekundäre Alkohole wie 4-Methyl-4-penten-2-ol (CAS: 2004-67-3) erwiesen sich unter unseren Reaktionsbedingungen als träge und ergaben ausschließlich das *cis*-Produkt in 15% Ausbeute (50% Umsatz, r.r. > 20:1). Keine signifikante kinetische Racematspaltung konnte beobachtet werden (siehe die Hintergrundinformationen).
- [16] Kürzlich beobachteten wir einen ähnlichen Effekt bei Prolin-katalysierten asymmetrischen Aldol-Reaktionen: A. Martínez, M. van Gemmeren, B. List, *Synlett* **2014**, 25, 961–964.
- [17] Beispiele für die Verwendung von *N*-(2-Hydroxyphenyl)-substituierten Aldiminen in Reaktionen mit chiralen Phosphorsäuren: a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594; b) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 141–143.
- [18] *ortho*-Chinonmethide sind nützliche Intermediate für Synthesen. Übersichtsartikel: a) N. J. Willis, C. D. Bray, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9160–9173; b) T. P. Pathak, M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9210–9215; c) R. W. Van De Water, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367–5405.



- [19] Brønsted-Säure-katalysierte asymmetrische Reaktionen von *ortho*-Chinonmethiden sind selten. Aktuelle Beispiele: a) W. Zhao, Z. Wang, B. Chu, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1910–1913; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 1930–1933; b) C. C. Hsiao, H. H. Liao, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13258–13263; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 13474–13479; c) M. Rueping, U. Uria, M.-Y. Lin, I. Atodiresei, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3732–3735; d) O. El-Sepelgy, S. Haseloff, S. K. Al-

amsetti, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7923–7927; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8057–8061.

Eingegangen am 9. Januar 2015,  
veränderte Fassung am 25. März 2015  
Online veröffentlicht am 26. Mai 2015