

Asymmetrische Gegenanion-vermittelte Katalyse**

Sonja Mayer und Benjamin List*

Die meisten chemischen Reaktionen verlaufen über geladene Zwischenprodukte oder Übergangszustände. Solche „polaren Reaktionen“ können durch das Gegenion beeinflusst werden, besonders wenn sie in organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden, in denen Ionenpaare nicht wirksam durch das Lösungsmittel getrennt sind. Zwar wurden katalytische Umsetzungen unter Beteiligung anionischer Zwischenprodukte mit chiralen kationischen Katalysatoren beschrieben (z. B. in der Phasentransferkatalyse),^[1] analoge Varianten mit *inverser* Polarität konnten bislang aber nicht mit akzeptabler Enantioselektivität realisiert werden (von Versuchen abgesehen).^[2] Wir berichten hier über ein katalytisches organisches Salz aus einem achiralen Ammonium-Kation und einem chiralen Phosphat-Anion, das Transferhydrierungen mit bemerkenswerter hoher Enantioselektivität katalysiert.

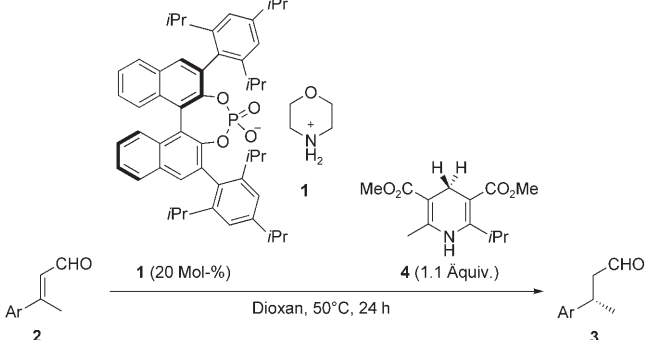
Kürzlich wurde eine metallfreie biomimetische Transferhydrierung von α,β -ungesättigten Aldehyden in unserer Arbeitsgruppe und unabhängig davon von MacMillan et al.^[3] entwickelt. Die Reaktion wird durch Salze chiraler Amine katalysiert und verläuft über ein Iminium-Ion. Bei diesem Verfahren verwendet man das Hantzsch-Dihydropyridin als Reduktionsmittel und synthetische NADH-Analoga. Aufgrund der Beobachtung eines starken Anion-Effektes auf Ausbeute und Enantioselektivität sowie der aussichtsreichen Möglichkeiten neu eingeführter chiraler Phosphate in der Brønsted-Säure-Katalyse^[4] postulierten wir, dass Salze von achiralen Aminen und chiralen Phosphorsäuren die Reaktion asymmetrisch katalysieren sollten. Wir erwarteten, dass die Chiralität des Phosphat-Ions – über eine stereochemische Kommunikation im Iminium-Phosphat-Ionenpaar – die Enantioselektivität der Reaktion beeinflusst.

Wir haben nun ein Screening solcher Salze abgeschlossen, die durch Mischen von kommerziell erhältlichen primären und sekundären Aminen mit bekannten chiralen Binaphthol-Derivaten der Phosphorsäure hergestellt wurden. Mehrere Ammoniumphosphatsalze ergaben Produkte mit erheblicher Enantioselektivität. Bemerkenswerterweise beobachteten

wir durchweg die höchsten Enantiomerenverhältnisse (e.r.) mit Ammoniumsalzen der sterisch gehinderten chiralen Phosphorsäure 3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat (TRIP), die wir jüngst als sehr leistungsfähigen Katalysator in der Imin-Reduktion und der Pictet-Spengler-Cyclisierung eingeführt hatten.^[4i,j] Ihr Morpholinsalz **1** wurde als breit anwendbarer und hoch enantioselektiver Katalysator für unsere organokatalytische Transferhydrierung identifiziert. Bei der Umsetzung von α,β -ungesättigten Aldehyden **2** mit einem geringen Überschuss des Dihydropyridins **4** und katalytischen Mengen des Salzes **1** bei 50°C in Dioxan während 24 Stunden entstanden die entsprechenden gesättigten Aldehyde **3** in hohen Ausbeuten und in Enantiomerenverhältnissen zwischen 98:2 und > 99:1 e.r. (Tabelle 1).^[5]

Zwar reichte die Reaktivität unseres neuen Katalysators nicht zur Umsetzung des sterisch gehinderten Substrats **2g**

Tabelle 1: Asymmetrische Gegenanion-vermittelte organokatalytische Transferhydrierung von α,β -ungesättigten Aldehyden.



Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%]	e.r. ^[a]
1			87	98:2
2			84	99:1
3			90	99:1
4			67	98:2
5			63	99:1
6			72	> 99:1
7			< 5	n.b.

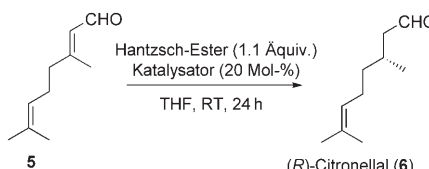
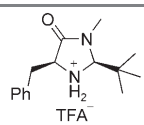
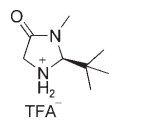
[a] Gaschromatographisch bestimmt.

[*] S. Mayer, Prof. Dr. B. List
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2999
E-mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Wir bedanken uns für die technische Unterstützung von Simone Marcus, Jutta Rosentreter, Michael Stadler und Dr. Jung Woon Yang. Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft, Degussa, Lanxess und Wacker für die Unterstützung unserer Arbeit durch Chemikalien-spenden, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Förderung durch das Schwerpunktprogramm Organokatalyse (SPP1179) und Novartis für den „Young Investigator Award“.

aus, die Enantioselektivitäten für die aromatischen Substrate **2a–2f** sind aber die höchsten, die bis jetzt für diese Reaktion beschrieben wurden. Die auf chiralen Aminen basierenden Katalysatoren, die wir und MacMillan et al. zuvor untersuchten, waren nicht als Katalysatoren zur Umsetzung sterisch *nicht gehinderter* aliphatischer Substrate geeignet. Zum Beispiel konnte Citral (**5**), dessen Hydrierungsprodukt Citronellal (**6**) ein Intermediat in der industriellen Synthese von Menthol und ein Parfum-Inhaltsstoff ist, nicht eingesetzt werden. Weder mit unserem bisherigen System^[3b] noch mit dem von MacMillan et al.^[3c] konnten wir für dieses besondere Substrat hohe Enantioselektivitäten erreichen (Tabelle 2).

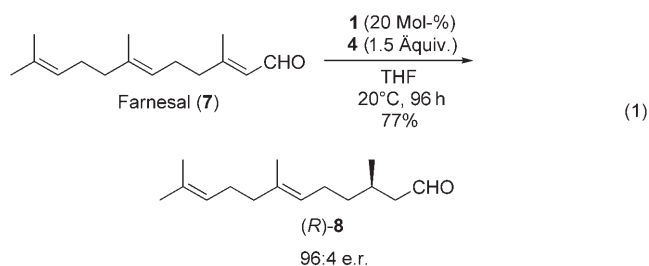
Tabelle 2: Organokatalytische asymmetrische Transferhydrierung von (E)-Citral.

				
Nr.	Katalysator	Produkt	Ausb. [%]	e.r. ^[a]
1 ^[b]		(S)- 6	58 ^[a]	70:30 ^[c]
2 ^[b]		(S)- 6	82 ^[a]	70:30 ^[d]
3 ^[e]	1	(R)- 6	71	95:5

[a] Gaschromatographisch bestimmt. [b] Unter Verwendung von kommerziell erhältlichem Hantzsch-Ethylester; dieser ergab ein höheres e.r. als der Ester **4**. [c] Reaktionsbedingungen wie in Lit. [3b] beschrieben. [d] Reaktionsbedingungen wie in Lit. [3c] beschrieben. [e] Unter Verwendung des Hantzsch-Esters **4**.

Mit unserem neuartigen chiralen „Gegenion-Katalysator“ **1** wird Citral jedoch mit einem e.r. von 95:5 in (R)-Citronellal umgewandelt (Tabelle 2, Eintrag 3). Soweit wir wissen, ist dies die höchste je berichtete Enantioselektivität für eine katalytische asymmetrische (Transfer-)Hydrierung von Citral.^[6]

In analoger Weise ergab Farnesal (**7**) (R)-Dihydrofarnesal (**8**) in 77% Ausbeute und mit 96:4 e.r. [Gl. (1)]. Enantiomerenangereichertes 2,3-Dihydrofarnesal **8** wurde als markierendes Pheromon mehrerer Hummelarten, Bestandteil des



Duftes von Orchideen und des Blütenduftes von *Citrus limon* identifiziert und ist auch in den Nadeln des Wacholders zu finden.^[7] Nach unserem Wissen ist die hier beschriebene Reaktion die erste asymmetrische Synthese von **8**.

Alle hier beschriebenen Experimente wurden mit diastereomerenreinen *E*-Isomeren durchgeführt, allerdings zeigen erste Experimente, dass unser neues Katalysatorsystem stereokonvergent ist und eine schnelle *E-Z*-Äquilibrierung der Hydrierung vorausgeht, wie NMR-spektroskopisch beobachtet wurde. Folglich liefern sowohl *E*- als auch *Z*-Isomer – sowie deren Mischungen – dasselbe enantiomere Produkt. Dieses Phänomen konnte bereits in der chiralen Amin-katalysierten Variante beobachtet werden. Wir nehmen an, dass die Reaktion über eine Iminium-Zwischenstufe verläuft, da Salze von tertiären Aminen (z. B. Triethylamin) nicht katalytisch aktiv sind. Die asymmetrische Induktion tritt vermutlich im kationischen Übergangszustand durch stereochemische Kommunikation mit dem chiralen Phosphat-Gegenion auf, möglicherweise vermittelt durch CH-O-Wasserstoffbrücken. Details dieser Wechselwirkung sollen in späteren Untersuchungen aufgeklärt werden.

Zusammenfassend haben wir ein neues katalytisches Salz (**1**) entwickelt, das aus einem achiralen Amin und einem chiralen Phosphat-Ion besteht. Dieses katalysiert eine hoch enantioselektive Transferhydrierung von α,β -ungesättigten Aldehyden zu den gesättigten Derivaten. Unser neuer Katalysator erweitert die Substratbreite der Iminium-katalysierten Transferhydrierung erheblich, da sterisch nicht gehinderte α,β -ungesättigte Aldehyde eingesetzt werden können. Das zugrundeliegende Prinzip, die asymmetrische Gegenanion-vermittelte Katalyse (asymmetric counteranion-directed catalysis, ACDC), ist eine neue Strategie zur hoch enantioselektiven Synthese, die sich von allgemeiner Nützlichkeit für andere Reaktionen, die über kationische Intermediate verlaufen, erweisen könnte.

Experimentelles

Allgemeines Syntheseprotokoll: Eine Lösung von α,β -ungesättigtem Aldehyd (**2**, 0.5 mmol) in Dioxan (oder THF bei **5** und **7**) (5 mL) wurde bei 50°C (oder Raumtemperatur bei **5** und **7**) mit dem Katalysator **1** (84.0 mg, 0.1 mmol, 20 Mol-%) und nach fünf Minuten mit Dihydropyridin **4** (139 mg, 0.55 mmol; 189 mg, 0.75 mmol bei **7**) versetzt. Nach 24 Stunden (96 Stunden bei **7**) wurde die Mischung in Wasser (20 mL) gegeben und mit Dichlormethan (oder Et₂O bei **5** und **7**) (2 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedunstet. Säulenchromatographie (SiO₂, Essigester/Hexan oder Diethylether/Pentan) ergab die reinen Produkte **3**, **6** und **8**. Die Aldehyde **2a–g** wurden nach Literaturangaben synthetisiert, und die analytischen Daten der Aldehyde **3** entsprachen den berichteten Werten.^[8] Die absolute Konfiguration von **3f** wurde durch Messung der bekannten optischen Rotation ermittelt.^[9] Enantiomerenverhältnisse wurden mit chiraler stationärer GC-Phase analysiert. Die absolute Konfiguration von (R)-Citronellal (**6**) wurde durch Vergleich mit einer kommerziell bezogenen Probe ermittelt.

Eingegangen am 7. Februar 2006,
veränderte Fassung am 22. März 2006
Online veröffentlicht am 24. Mai 2006

Stichwörter: Asymmetrische Organokatalyse ·
Binaphthol-Derivate · Iminium-Ionen · Ionenpaarkatalyse ·
Transferhydrierungen

- [1] Siehe Übersichtsartikel hierzu im Themenheft „Asymmetric Organocatalysis“: *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487–631.
- [2] Übersicht: a) J. Lacour, V. Hebbe-Viton, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 373–382; siehe auch: b) D. B. Llewellyn, B. A. Arndtsen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1789–1799; c) R. Dorta, L. Shimon, D. Milstein, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 751–758; d) C. Carter, S. Fletcher, A. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1995–2004.
- [3] a) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6829–6832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660–6662; b) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 110–112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108–110; c) S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32–33.
- [4] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568; b) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583–2585; c) T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523–1526; d) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 141–143; e) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5367; f) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804–11805; g) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360–9361; h) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783; i) S. Hoffmann, A. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590–7593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427; j) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086–1087; k) G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696–15697; l) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86.
- [5] Verschiedene Dialkyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat-Hantzsch-Ester wurden in der Reduktion des Substrates **2c** getestet: Bis-*tert*-butyl (82:18 e.r.), Bisneopentyl (83:17 e.r.), gemischtes Methyl-*tert*-butyl (85:15 e.r.). Andere Substituenten in 2,6-Position des Hantzsch-Esters führten zu geringeren Enantioselektivitäten. Mehrere andere in der Katalyse von **2c** eingesetzte Amine mit TRIP als Gegenion ergaben folgende Enantiomerenverhältnisse: Pyrrolidin 98:2 e.r., Dibenzylamin 97:3 e.r., *O,N*-Dimethylhydroxylamin 94:6 e.r., Methylamin 90:10 e.r. Andere chirale Phosphate und Carboxylate als Gegenionen wurden ebenfalls untersucht, ergaben aber typischerweise niedrigere e.r.-Werte. Die vollständigen Details dieser Untersuchungen werden zu gegebener Zeit beschrieben.
- [6] a) „Optical active citronellal“ (Rhône-Poulenc Industries S.A., Fr.), JP 78-80630, **1979**; b) T.-P. Dang, P. Aviron-Violet, Y. Colleuille, J. Varagnat, *J. Mol. Catal.* **1982**, *16*, 51–59; c) G. Kortvelyessy, *Acta Chim. Hung.* **1985**, *119*, 347–354.
- [7] A. Luxova, K. Urbanova, I. Valterova, M. Terzo, A.-K. Borg-Karlson, *Chirality* **2004**, *16*, 228–233, zit. Lit.
- [8] a) R. Martin, I. Islas, A. Moyano, M. A. Pericas, A. Riera, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6367–6374; b) M. I. Al-Hassan, *Gazz. Chim. Ital.* **1985**, *115*, 441; c) M. Akhtar, L. Jallo, A. Johnson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, *1*, 44–46; d) A. I. Meyers, A. Nabeya, H. W. Adickes, I. R. Politzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 764–765.
- [9] T. Lee, J. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10260–10268.