

IDPi Catalysis

The Hosomi–Sakurai Allylation and a Mukaiyama Aldol Reaction with Enolsilanes of Acetaldehyde

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Lucas Schreyer

aus Wien

Köln, 2018

Abstract

The following work describes the development and application of imidodiphosphorimidates (IDPi) in enantioselective organic Lewis acid catalysis. This new class of catalysts was generated by the replacement of the O-atoms of the Brønsted acidic and Lewis basic sites of the core of previously developed imidodiphosphate (IDP) catalysts by Ntf groups (the “Yagupolskii principle”). IDPi are of sufficiently enhanced Brønsted acidity and weakened Lewis basicity for the application in “silylium” Lewis acid catalysed transformations. Therefore, while IDP were catalytically inactive, silylated IDPi activated aldehydes for the addition of even weakly nucleophilic silanes. One long standing problem in this regard has been the enantioselective addition of allyltrimethylsilane to aldehydes, the “Hosomi–Sakurai” allylation. This transformation was beyond reach with the previously developed organic Lewis acid disulfonimide (DSI) precatalysts. By fine-tuning of the catalyst structure, a highly enantioselective allylation of a variety of aromatic and even simple aliphatic aldehydes was enabled, at catalysts loadings as low as 0.05 mol%. The products obtained by this method, homoallylic alcohols, are frequently applied as intermediates for the synthesis of (protected) acetaldehyde aldols within 2 more steps, by *O*-protection and olefin oxidation.

With our powerful new catalysts, we realized a single step enantioselective method to synthesize these aldols in a Mukaiyama aldol reaction with simple enolsilanes of acetaldehyde. Various functionalized and unfunctionalized aromatic and aliphatic aldehydes were readily transformed into the corresponding single aldolisation products in high yields and enantiomeric ratios, at short reaction times (5 min to 10 h) with low catalyst loadings (0.5–2.0 mol%).

The methods described in this thesis have solved long-standing problems in organic synthesis. Inexpensive, non-toxic allyltrimethylsilane can now be used for highly enantioselective allylations of aldehydes. While other strong Lewis acids such as triflimide catalyse the oligomerisation of enolsilanes of acetaldehyde, our IDPi successfully distinguishes substrate and product aldehydes, enabling highly enantioselective single step syntheses of aldols which previously were accessible in only sequences of several transformations.

Kurzzusammenfassung

Die folgende Arbeit beschreibt die Entwicklung und Anwendung von Imidodiphosphorimidaten (IDPi) in der enantioselektiven organischen Lewis-Säure-Katalyse. Diese neue Klasse von Katalysatoren wurde durch den Austausch der O-Atome der Brønsted-sauren und Lewis-basischen Stellen des Kerns der zuvor entwickelten Imidodiphosphat (IDP) -Katalysatoren durch NTF-Gruppen (das „Yagupolskii-Prinzip“) erzeugt. IDPi weisen eine ausreichend erhöhte Brønsted-Acidität und abgeschwächte Lewis-Basizität für die Anwendung in „Silylium“ Lewissäure-katalysierten Transformationen auf. Während IDP katalytisch inaktiv waren, konnten silylierte IDPi Aldehyde ausreichend für die Addition von selbst schwach nucleophilen Silanen aktivieren. Ein lange bestehendes Problem in dieser Hinsicht war die enantioselektive Addition von Allyltrimethylsilan an Aldehyde, die "Hosomi–Sakurai" Allylierung. Diese Transformation lag mit den zuvor entwickelten Disulfonimid (DSI)-Präkatalysatoren jenseits des erreichbaren. Durch Optimierung der Katalysatorstruktur wurde eine hoch enantioselektive Allylierung einer Vielzahl von aromatischen und sogar einfachen aliphatischen Aldehyden ermöglicht, bei Katalysatorbeladungen von teilweise nur 0,05 Mol-%. Die bei dieser Methode erhaltenen Produkte, Homoallylalkohole, werden häufig als Zwischenprodukte für die Synthese von (geschützten) Acetaldehyd-aldolen innerhalb von 2 weiteren Schritten durch Schützung der Hydroxygruppe und Olefinoxidation eingesetzt.

Mit unseren potenten neuen Katalysatoren haben wir einen einstufigen enantioselektiven Zugang zu diesen Verbindungen durch eine Mukaiyama-Aldol Reaktion mit einfachen Acetaldehyd-Enolsilanen realisiert. Verschiedene funktionalisierte und unfunktionalisierte aromatische und aliphatische Aldehyde wurden in kurzen Reaktionszeiten (5 min bis 10 h) und bei geringen Katalysatorbeladungen (0.5–2.0 mol%) in hohen Ausbeuten und Enantiomerenverhältnissen in die entsprechenden Aldole überführt.