

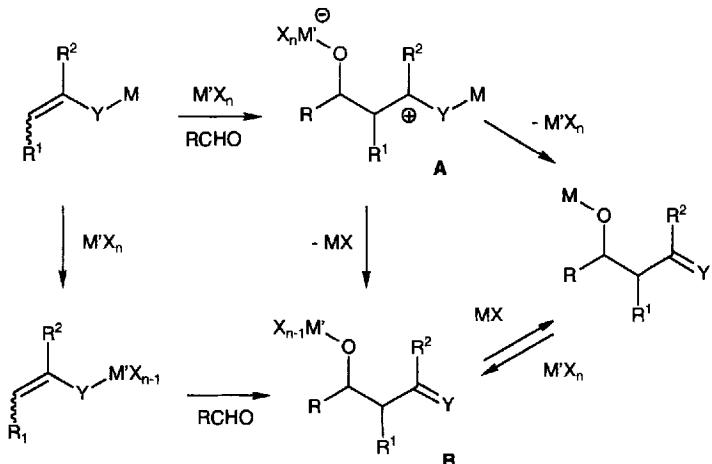
## Katalytische Varianten enantioselektiver C-C-Verknüpfungen: Allylübertragung und Mukaiyama-Aldolreaktion

Thorsten Bach \*

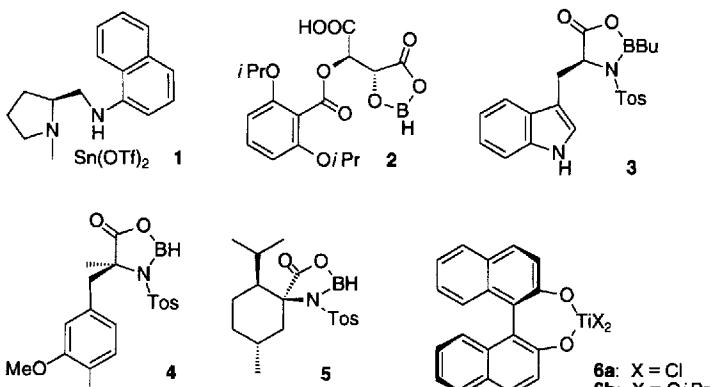
Die Suche nach einem Zugang zu enantiomerenreinen, von Polyketiden abgeleiteten Naturstoffen hat die Organische Synthesechemie in den vergangenen Jahren zu immer neuen Pionierleistungen getrieben. Als eine der elegantesten Wege zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts sind aus diesem Bemühen die Allylübertragung<sup>[1]</sup> und die Aldolreaktion<sup>[2]</sup> hervorgegangen. Die Steuerung der relativen und absoluten Konfiguration des Zielmoleküls gelingt dabei mittlerweile in nahezu allen Fällen wunschgemäß. Allerdings kann man bei der enantioselektiven Reaktionsführung auf den stöchiometrischen Einsatz chiraler Reagentien kaum verzichten. Eine katalytische Variante sollte dieses Manko beseitigen. Hierfür benötigt man ein Reagens, das sich unter Normalbedingungen nicht mit dem Substrat umsetzt, das jedoch unter Einfluß katalytischer Mengen einer chiralen Substanz eine selektive Reaktion eingeht.

Bestimmte Metallverbindungen wie Silylenolether<sup>[3]</sup> ( $Y = O$ ,  $M = SiR_3$ ), Allylsilane<sup>[1, 4]</sup> ( $Y = CH_2$ ,  $M = SiR_3$ ) und Allylstannane<sup>[1, 4, 5]</sup> ( $Y = CH_2$ ,  $M = SnR_3$ ) können mit Carbonylverbindungen in Gegenwart von Lewis-Säuren  $M'X_n$  gezielt umgesetzt werden, d. h. sie bieten eine katalytische Alternative zu konventionellen Allylübertragungs- und Aldolreaktionen (Schema 1). Der leidige Pferdefuß dieser Methode ist die Wahl

des geeigneten chiralen Lewis-sauren Katalysators. Die Anforderungen, die an ein derartiges Wunderreagens gestellt werden, sind beachtlich. Auf keinen Fall darf der Katalysator mit den Produkten oder Substraten irreversibel reagieren, denn dann ist er im Alkoholat **B** am Sauerstoffatom verankert und müßte stöchiometrisch eingesetzt werden. Bei der Reaktion sollte sich entweder ein noch stärkeres Oxophil (MX) bilden, das zur Abspaltung des Katalysators führt, oder  $M'X_n$  sollte idealerweise nur die Carbonylkomponente aktivieren. Der Metaltransfer müßte dann nach Bildung einer kationischen Zwischenverbindung **A** rasch ablaufen. Ausgeschlossen werden muß überdies, daß andere nichtchirale Spezies wie MX katalytisch aktiv sind. Eine zusätzliche und meist noch schwerer lösbare Aufgabe besteht in der möglichst perfekten Seitendifferenzierung, die hohe *ee*-Werte gewährleisten soll, d. h. eine Seite der prochiralen Carbonylverbindung muß effizient abgeschirmt werden. Tatsächlich gehen fast alle heute genutzten Verfahren von Lewis-Säuren aus (Schema 2), die letztere Forderung erfüllen; erst zweitrangig wurde versucht, durch geeignete Modifikationen eine katalytische enantioselektive Methode zu entwickeln. Deshalb spiegelt



Schema 1. Katalyse der Allylübertragung und der Mukaiyama-Aldolreaktion durch eine Lewis-Säure  $M'X_n$ .



Schema 2. Gebräuchliche chirale Katalysatoren für enantioselektive C-C-Verknüpfungen (Tos: Toluolsulfonat; Tf: Trifluormethansulfonat).

die oftmals relativ große Menge an eingesetztem Katalysator einen bisweilen zurecht kritisch beäugten Kompromiß wider, der durch den Wunsch nach einer hinreichend schnellen, enantioselektiven Reaktion dominiert wird.

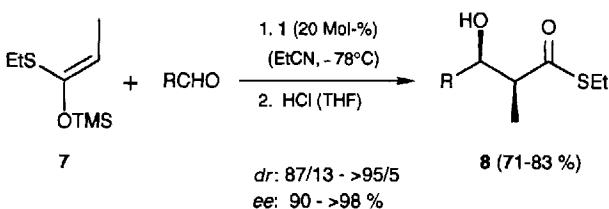
Nachdem die Enantiomerenüberschüsse bei Mukaiyama-Aldolreaktionen lange Zeit nicht besonders hoch waren, brachten

[\*] Dr. T. Bach

Organisch-chemisches Institut der Universität  
Orléansring 23, D-48149 Münster  
Telefax: Int. + 251/83-9772

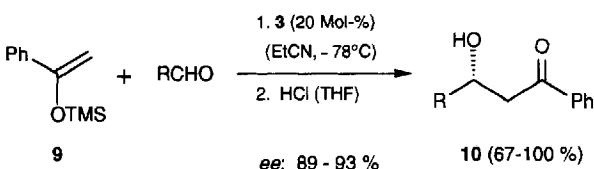
Anfang der 90er Jahre gleich zwei Kurzmitteilungen erfreuliche-  
re Kunde. Mukaiyama et al. war es gelungen, die Sn<sup>II</sup>-initiierte  
Umsetzung des Thioketenacetals 7 (TMS = Me<sub>3</sub>Si) durch Ver-  
wendung von Propionitril als Lösungsmittel und durch langsa-  
me Zugabe des Elektrophils katalytisch durchzuführen<sup>[6]</sup>.

Die Wahl des Lösungsmittels scheint von entscheidender Bedeutung für einen erfolgreichen Katalysecyclus. Bei der Reaktionsfolge von **7** → **8** wird vermutlich eine zu **B** analoge Zwischenverbindung durchlaufen, die mit TMSOTf (MX) wieder zur eingesetzten Lewis-Säure **I** zurückreagiert. Propionitril scheint diesen Prozeß positiv zu beeinflussen und verhindert – Hand in Hand mit der Reagensdosierung – eine zu hohe Konzentration des ebenfalls katalytisch wirksamen TMSOTf. Fast bei allen nachfolgenden Studien wird dieses Solvens verwendet.



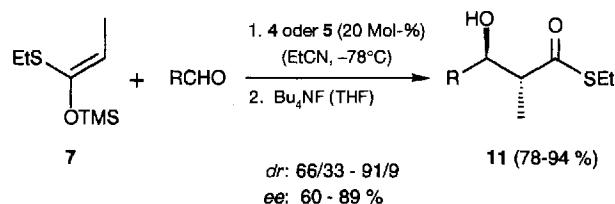
Bei guter Kontrolle der simplen Diastereoselektivität entstehen nach Desilylierung die entsprechenden *syn*-Produkte **8** in exzellenten Enantiomerenüberschüssen. Das zu **7** stereoisomere Ketenacetal liefert schlechtere Resultate. Etwas später berichteten H. Yamamoto et al. über die Umsetzung von Silylenolethern mit Aldehyden unter Verwendung des seit längerem bekannten chiralen Acyloxyboran-Komplexes **2** (CAB)<sup>[17]</sup>. Die erhaltenen  $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -methylcarbonylverbindungen sind ebenfalls vorwiegend *syn*-konfiguriert (Diastereomerenverhältnis *dr*: 80/20–95/5; *ee*: 80–96%). Die *E/Z*-Konfiguration des eingesetzten Olefins ist für die relative Konfiguration der Produkte unbedeutend; man vermutet, daß dieser stereokonvergente Reaktionsverlauf aus offenkettigen Übergangszuständen resultiert. Unsubstituierte Silylenolether und Ketenacetale wurden mit etwas geringerem Erfolg getestet (*ee*: 80–85%). Das aus Phenylpropionat hergestellte methylsubstituierte Ketenacetal liefert mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden die besten Ergebnisse (*dr*: >95/5; *ee*: 94–97%).

Eine Reihe neuerer Arbeiten bedient sich chiraler Oxazaborolidin-Katalysatoren<sup>[8, 9]</sup>. Den stöchiometrischen Umsetzungen von Kiyooka et al.<sup>[10]</sup> folgten das erste substöchiometrische Verfahren von Masamune et al.<sup>[11]</sup> und weitere katalytische Varianten von Corey et al.<sup>[12]</sup> und Kiyooka et al.<sup>[13]</sup>. Corey et al. verwendeten vorwiegend den unsubstituierten Silylenolether **9** und erhielten damit **10** in guten Enantiomerenüberschüssen<sup>[12a]</sup>.



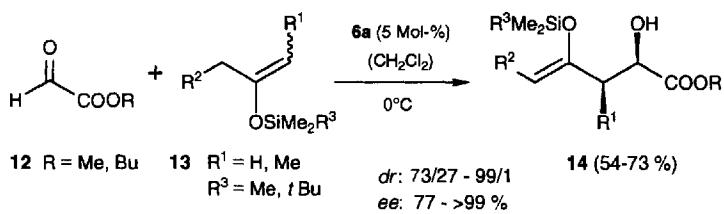
Ketenacetale sind zu reaktiv und liefern nur unbefriedigende *ee*-Werte. Der Angriff des Elektrophils erfolgt, in Einklang mit

vorangegangenen Studien zur asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion, von der *re*-Seite<sup>[12b]</sup>. Masamune et al. gelangen mit **5** als Katalysator auch für unsubstituierte Ketenacetale gute Ergebnisse (81–93 % ee)<sup>[11b]</sup>. Interessant ist, daß ausgehend von Ketenacetalen mit der Konfiguration von **7** vorwiegend *anti*-Produkte wie **11** isoliert wurden, die jedoch zum Teil nur in mäßigen Enan-



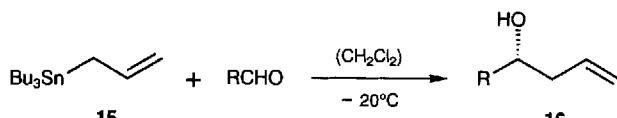
tiomerenüberschüssen entstehen<sup>[1, 13]</sup>. Immerhin bietet dieses System zum ersten Mal eine annähernd enantioselektive Lösung der anti-Problematik, nachdem – wie wir gesehen haben – für *syn*- $\alpha$ -Methyl- und für  $\alpha$ -unsubstituierte  $\beta$ -Hydroxycarbonylverbindungen schon einige Synthesewege bekannt sind. Im Hinblick auf die Richtung der asymmetrischen Induktion lässt sich die überraschende Umkehrung der Seitendifferenzierung bei Verwendung von **4** oder **5** gegenüber **3** eventuell mit einer Rotation des Aldehyds um die koordinative O-B-Bindung erklären<sup>[12b, 14]</sup>. Auch andere Übergangszustände wurden in diesem Zusammenhang diskutiert<sup>[13]</sup>.

Ein vom mechanistischen Standpunkt unterschiedlicher Reaktionsweg kann, wie Mikami et al. unlängst berichteten<sup>[15]</sup>, ebenfalls zu  $\beta$ -Hydroxycarbonylverbindungen führen. Die Umsetzung von Glyoxylat **12** mit den Silylenolethern **13** ergibt in Gegenwart von **6a** Aldolprodukte, die bei vorsichtiger Aufarbeitung als Silylenolether **14** anfallen. Die Reaktion verläuft stereokonvergent zu den entsprechenden *syn*-Addukten. Die absoluten Konfigurationen von **14** decken sich mit denen der Produkte aus konventionellen, **6a**-katalysierten En-Reaktionen<sup>[16]</sup>. Der mechanistischen Deutung über einen pericyclischen Prozeß steht als alternative Interpretation eine intramolekulare Protonenabstraktion in der Zwischenverbindung **A** gegenüber<sup>[17]</sup>.



Mit Katalysator **6** wurde ein entscheidender Durchbruch auf dem Gebiet der Allylübertragung erreicht. Nachdem der von Yamamoto et al. entwickelte CAB-Komplex **2** bereits respektable Enantiomerenüberschüsse bei einigen Umsetzungen von Allylsilanen und -stannanen lieferte<sup>[18]</sup>, fanden Keck et al.<sup>[19]</sup> sowie Tagliavini, Umani-Ronchi et al.<sup>[20]</sup> nahezu gleichzeitig, daß das Allylstannan **15** mit unterschiedlichen Aldehyden hochenantioselektiv umgesetzt werden kann. Keck et al. verwendeten das Diisopropoxid **6b**, die italienische Arbeitsgruppe das Dichlo-

rid **6a** als Katalysator. Die Richtung der asymmetrischen Induktion stimmt interessanterweise mit den Ergebnissen von Mikami et al. überein<sup>[15, 16]</sup>. Das zur Katalysator-Herstellung benutzte Molekularsieb 4 Å hat bei dieser Umsetzung, im Gegensatz zum En-Prozeß, eine gewisse Bedeutung für die Selektivität und Geschwindigkeit der Reaktion<sup>[20]</sup>. Dieses neue Verfahren scheint



**6b** (10 Mol-%): ee: 77 - 96 %    **16** (78-99 %)  
**ent-6a** (20 Mol-%): ee: 80 - 98 %    **ent-16** (75-96 %)

aufgrund seiner recht breiten Substratpalette für viele Anwendungen geeignet, und es ist abzusehen, daß zahlreiche neue Impulse sowohl methodischer als auch synthetischer Prägung davon ausgehen werden.

- [1] Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207–2293.
- [2] C. H. Heathcock, B. M. Kim, S. F. Williams, S. Masamune, M. W. Rathke, P. Weipert, I. Paterson in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 133–319.
- [3] C. Gennari in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 629–660.
- [4] I. Fleming in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 563–593.

- [5] Y. Nishiuchi, A. Takuwa, Y. Naruta, K. Maruyama, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7395–7426.
- [6] a) S. Kobayashi, Y. Fujishita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1990**, 1455–1458; b) S. Kobayashi, H. Uchiro, I. Shiina, T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1761–1772, zit. Lit.
- [7] a) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1041–1042; b) *Synlett* **1991**, 439–440; c) Nach Abschluß dieser Übersicht erschien eine mechanistische Studie zu CAB-katalysierten Umsetzungen: K. Ishihara, Q. Gao, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10412–10413.
- [8] B. B. Lohray, V. Bhushan, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 740–741; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 729–730.
- [9] a) L. Deloux, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763–784; b) S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475–1504.
- [10] S. Kiyooka, Y. Kaneko, M. Komura, H. Matsuo, M. Nakano, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276–2278.
- [11] a) E. R. Parmee, O. Tempkin, S. Masamune, A. Abiko, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9365–9366; b) E. R. Parmee, Y. Hong, O. Tempkin, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1729–1732.
- [12] a) E. J. Corey, C. L. Cywin, T. D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907–6910; b) E. J. Corey, T.-P. Loh, T. D. Roper, M. D. Azimioara, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290–8292.
- [13] S. Kiyooka, Y. Kaneko, K. Kume, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4927–4930.
- [14] D. Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, C. J. Richards, H. Lambert, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 639–642.
- [15] K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039–7040.
- [16] K. Mikami, M. Tereda, S. Narisawa, T. Nakai, *Synlett* **1992**, 255–265.
- [17] H. Shoda, T. Nakamura, K. Tanino, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6281–6284.
- [18] a) K. Furuta, M. Moura, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 561–562; b) J. A. Marshall, Y. Tang, *ibid.* **1992**, 653–654.
- [19] a) G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467–8468; b) Erweiterung auf Methallylstannane: G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543–6544.
- [20] A. L. Costa, M. G. Piazza, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001–7002. Der zu **6a** enantiomere Komplex wurde eingesetzt, so daß die entstandenen Produkte umgekehrte Konfiguration aufweisen.

## Bildung und Bruch von Si-E-Bindungen (E = C, Si) durch reduktive Eliminierung bzw. oxidative Addition

Ulrich Schubert \*

Reaktionen, bei denen Silicium-Element-Bindungen in der Koordinationssphäre von Übergangsmetallen gebildet oder gespalten werden, sind für die Umwandlung von Organosiliciumverbindungen präparativ zunehmend interessant. Während die Metall-katalysierte Addition von Si-H-Bindungen an ungesättigte organische Gruppen (Hydrosilylierung) etabliert ist, gewinnen nun auch andere Metallkomplex-vermittelte stöchiometrische oder katalytische Reaktionen von Organosiliciumverbindungen mehr und mehr an Bedeutung. Dies gilt ganz besonders für Reaktionen unter Beteiligung von Si-E-Bindungen, wenn E ein Element der vierten Hauptgruppe (hauptsächlich C oder Si) ist, da das Interesse an der Herstellung oder Modifizierung von Polymeren mit Si-E-Bindungen zunimmt.

In katalytischen Reaktionen können Silicium-Element-Bindungen hauptsächlich nach zwei Mechanismen gebildet oder

gespalten werden:  $\sigma$ -Bindungs-Metathese<sup>[1]</sup> und reduktive Eliminierung/oxidative Addition. Letzterer Reaktionstyp wurde für C-C-, C-H-, C-Halogen-Bindungen in der metallorganischen Chemie gut untersucht, da er ein Schlüsselschritt bei vielen katalytischen Reaktionen ist. Im Vergleich dazu ist über die oxidative Addition und reduktive Eliminierung von Silicium-Element-Bindungen, mit Ausnahme von Si-H-Bindungen, überraschend wenig bekannt.

Es gibt nur wenige Beispiele für reduktive Eliminierungen von Si-C- oder Si-Si-Bindungen aus isolierten Komplexen. Ein soeben veröffentlichter Artikel von Milstein et al.<sup>[2]</sup> und frühere Untersuchungen an einem verwandten Komplex<sup>[3]</sup> liefern neue Erkenntnisse für die Beantwortung der noch offenen Frage, unter welchen Bedingungen ein bestimmter Komplex derartige Eliminierungen eingeht. Die Komplexe **1** sind eine äußerst interessante Verbindungsklasse, da aus ihnen im Prinzip H-CH<sub>3</sub>, H-SiR<sub>3</sub> oder H<sub>3</sub>C-SiR<sub>3</sub> abgespalten werden kann. Das Eliminierungsverhalten hängt sehr stark von den elektronischen Eigenschaften des SiR<sub>3</sub>-Liganden ab. Während das Si(OEt)<sub>3</sub>- und das SiPh<sub>3</sub>-

\* Prof. Dr. U. Schubert  
 Institut für Anorganische Chemie der Universität  
 Am Hubland, D-97074 Würzburg  
 Telefax: Int. + 931/888-4605