

Chiralitätsübertragung

„Echter“ Chiralitätstransfer von Silicium auf Kohlenstoff: asymmetrische Verstärkung in einer reagenskontrollierten palladiumkatalysierten Hydrosilylierung***Martin Oestreich* und Sebastian Rendler*

Die Übertragung von Chiralität von Silicium auf Kohlenstoff zählt seit den Anfängen der Chemie asymmetrisch substituierter siliciumorganischer Verbindungen zu den grundlegenden Fragestellungen der asymmetrischen Synthese.^[1] Der Begriff des „Chiralitätstransfers von Silicium auf Kohlenstoff“ geht ursprünglich auf Paquette zurück, der damit zwei grundsätzlich verschiedene stereochemische Szenarien bezeichnete: Substrat-^[2a] und Reagenskontrolle.^[2b] In einer substratkontrollierten Reaktion ist die stereogene Siliciumeinheit kovalent an das Substrat gebunden und nimmt die Rolle eines chiralen Auxiliars ein.^[2a,3] Dagegen wird in einer reagenskontrollierten Reaktion zwischen einem funktionalisierten Silan mit siliciumzentrierter Chiralität und einem prochiralen Substrat eine kovalente Bindung am chiralen Siliciumzentrum gebrochen und wieder geknüpft. In einem derartigen Prozess lässt sich jegliche induzierte Stereoselektivität auf die stereochemische Information im Siliciumreagens zurückführen. Ein solcher „echter“ Chiralitätstransfer von Silicium auf Kohlenstoff und somit auch die potenzielle Anwendung chiraler Silane als Reagentien konnte bislang nicht realisiert werden.^[2b,4]

[*] Dr. M. Oestreich, Dipl.-Chem. S. Rendler
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Albert-Ludwigs-Universität
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-6100
E-mail: martin.oestreich@orgmail.chemie.uni-freiburg.de

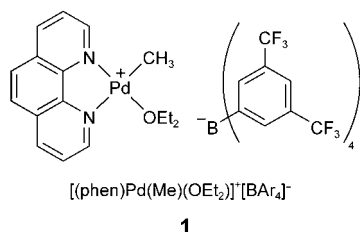
[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Emmy Noether-Stipendium, Oe 249/2-3), den Fonds der Chemischen Industrie und die Wissenschaftliche Gesellschaft in Freiburg im Breisgau gefördert. Die Autoren danken Ilona Hauser für ihre technische Unterstützung, Dr. Manfred Keller für seine Hilfe bei den NMR-spektroskopischen Untersuchungen und bei der Röntgenstrukturanalyse einer Silanvorstufe sowie Gerd Fehrenbach und Dr. Richard Krieger für die Durchführung der HPLC-Analytik. M.O. dankt Prof. Reinhard Brückner für seine stetige Unterstützung.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Hier berichten wir über den ersten Chiralitätstransfer von Silicium auf Kohlenstoff mit perfekter Stereoselektivität, der in einer palladiumkatalysierten Hydrosilylierung^[5] realisiert werden konnte. Diese Transformation zeigt einen ungewöhnlichen positiven nichtlinearen Effekt, (+)-NLE,^[6] in einer übergangsmetallkatalysierten, reagenskontrollierten Reaktion. Die beobachtete asymmetrische Verstärkung ermöglicht wiederum interessante Einblicke in den Katalysezyklus, in dem das „chirale Silicium“ als stereochemische Sonde fungiert.

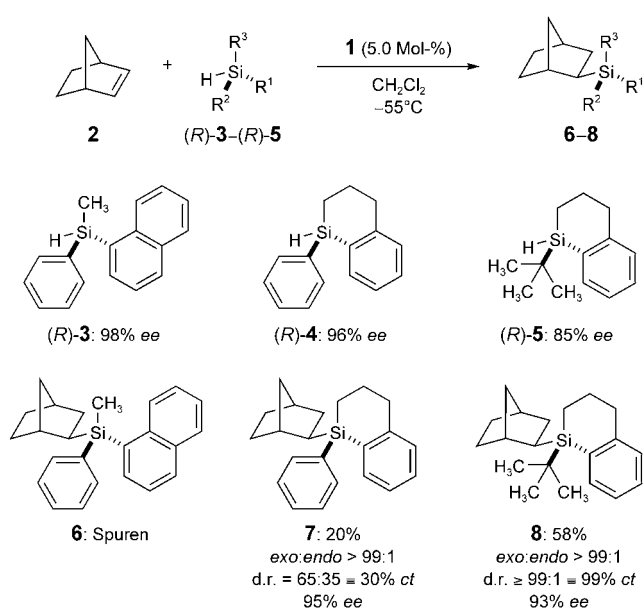
Für unsere Untersuchungen wählten wir den hochreaktiven Katalysator **1**^[7] (phen = 1,10-Phenanthrolin, Ar = 3,5-



Bis(trifluormethyl)phenyl), der ursprünglich von Brookhart für Hydrosilylierungen eingeführt worden war.^[8] Neben seiner Fähigkeit, die Hydrosilylierung interner Alkene mit Triorganosilanen zu katalysieren,^[8] weist der Reaktionsmodus dieses Katalysators eine Besonderheit auf, die für unsere Zwecke von zentraler Bedeutung scheint. Die detaillierte Aufklärung des Katalysezyklus durch Brookhart^[8] und Widenhoefer^[9] legte offen, dass die Kohlenstoff-Silicium-Kupplung vor der Kohlenstoff-Wasserstoff-Kupplung erfolgt.^[8,9] Ein umgekehrter Verlauf wird dagegen für Hydrosilylierungen angenommen, die dem klassischen Chalk-Harrod-Mechanismus^[10] folgen.^[5] Einer asymmetrisch substituierten Siliciumeinheit kommt unter diesen Umständen höchstwahrscheinlich die Rolle eines chiralen einzähnigen Liganden zu, der im konfigurationsbestimmenden Schritt (Kohlenstoff-Wasserstoff-Kupplung/Alkeninsertion) an das Übergangsmetall koordiniert ist. Das ist durchaus mit katalysatorkontrollierten Hydrosilylierungen vergleichbar, in denen einzähnige phosphorstereogene Phosphane, die isolobal^[11] zu siliciumstereogenen Silylanionen sind, verwendet wurden.^[12] Deren geringe asymmetrische Induktion ist bekannt.^[12,13]

Die Wahl des Substrats fiel auf Norbornen (**2**), da es im Laufe des Katalysezyklus keine konkurrierende β -Hydrid-Eliminierung eingeht.^[8] Die eingesetzten Silane (*R*)-**3**, (*R*)-**4** und (*R*)-**5** wurden in den gewünschten Enantiomerenreinheiten nach bekannten Synthesesequenzen hergestellt.^[14,15] Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die unter Stereoretention am Silicium ablaufende oxidative Addition von Übergangsmetallen der Gruppe VIII in die Silicium-Wasserstoff-Bindung. Eine solche Reaktion konnte für (*R*)-**3** zweifelsfrei belegt werden.^[16,17]

Die durch **1** katalysierte Hydrosilylierung von **2** mit dem acyclischen Silan (*R*)-**3** (98 % *ee*) entpuppte sich als äußerst träge (**2**→**6**; Schema 1). Bei Verwendung des cyclischen Silans (*R*)-**4** (96 % *ee*)^[18] konnten wir das gewünschte Produkt **7** (95 % *ee*) zwar nur in niedriger Ausbeute, aber immerhin mit „konserviertem“ Enantiomerenüberschuss (*ee*) isolie-



Schema 1. Chiralitätstransfer von Silicium auf Kohlenstoff in der Hydrosilylierung von Norbornen (**2**).

ren.^[17] Das Diastereomerenverhältnis (*d.r.*) und somit auch der Chiralitätstransfer (*ct*), der hier gleichbedeutend dem Diastereomerenüberschuss ist, waren nur mäßig, allerdings größer als jegliche Literaturpräzedenz.^[2a,4] Aufbauend auf diesem Ergebnis setzten wir das sterisch (und elektronisch) modifizierte Silan (*R*)-**5** (85 % *ee*) in der Hydrosilylierung von **2** ein (**2**→**8**). Erfreulicherweise erhielten wir das Produkt **8**^[18] in guter Ausbeute und mit perfekter Diastereoselektivität (*d.r.* ≥ 99:1, 99 % *ct*), was dem ersten Chiralitätstransfer von Silicium auf Kohlenstoff entspricht.

Überraschenderweise war der für **8** bestimmte Enantiomerenüberschuss (93 % *ee*) signifikant höher als der des zugrundeliegenden Silans (*R*)-**5** (85 % *ee*). Dies deutete auf einen positiven nichtlinearen Effekt hin,^[6] der in Folgeexperimenten mit (*R*)-**5** in unterschiedlichen Enantiomerenreinheiten belegt wurde (Tabelle 1, Einträge 1–7, Abbildung 1). Eine asymmetrische Verstärkung in reagenskontrollierten Reaktionen ist selten^[19] und wurde bislang lediglich für die Reduktion von Carbonylgruppen mit einem chiralen Boran beschrieben.^[20]

Sowohl die asymmetrische Verstärkung als auch die Hydrosilylierung selbst sind äußerst empfindlich gegen geringfügige sterische Veränderungen am Alken. Das verwandte Alken **9**, in dem die Ethanobrücke von **2** benzanelliert ist, wurde ebenfalls mit nahezu perfektem Chiralitätstransfer hydrosilyliert [**9**→**10**; Gl. (1)]; jedoch konnte in dieser Re-

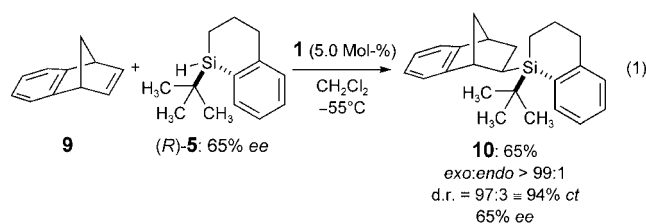


Tabelle 1: Daten zur Bestimmung eines positiven nichtlinearen Effekts in den Reaktionen (R)-5 + 2 → 8 und (R)-5 + 9 → 10 (siehe auch Abbildung 1).^[a]

Eintrag (●)	ee [%] von (R)-5 ^[b]	ee [%] von 8 ^[c]	Eintrag (▲)	ee [%] von (R)-5 ^[b]	ee [%] von 10 ^[c]
1	0	0	8	0	0
2	29	38	9	16	14
3	54	69	10	40	40
4	60	76	11	65	65
5	79	85			
6	83	93			
7	85	93			

[a] Alle Reaktionen wurden bei einer Substratkonzentration von 0.1 M in CH₂Cl₂ bei –55 °C mit 1.2 Äquiv. von (R)-5 durchgeführt. Ein detailliertes Versuchsprotokoll und die vollständige Charakterisierung von 8 und 10 sind in den Hintergrundinformationen enthalten. [b] HPLC-Analyse unter Verwendung einer Daicel-Chiralcel-OJ-R-Säule (EtOH/H₂O 80:20 bei 20 °C) ergab Basislinientrennung der Enantiomere. [c] HPLC-Analyse unter Verwendung von zwei gekoppelten Daicel-Chiralcel-OD-H-Säulen (*n*-Heptan bei 0 °C) für 8 und einer OD-H-Säule (*n*-Heptan bei 15 °C) für 10 ergab Basislinientrennung der Enantiomere.

aktion keine asymmetrische Verstärkung festgestellt werden (Tabelle 1, Einträge 8–11, Abbildung 1). Das Alken 11, das zwei Ethanobrücken enthält, erwies sich als vollständig unreaktiv und führte unter Hydrosilylierungsbedingungen zu keinerlei Produktbildung [11 → 12; Gl. (2)]. Diese Befunde lassen andeutungsweise erkennen, dass die sterischen Ansprüche des Alkens (und auch die des Silans) für eine erfolgreiche, chiral verstärkte Reaktion genau aufeinander abgestimmt sein müssen.

Die beobachtete asymmetrische Verstärkung in der Hydrosilylierung von 2 mit (R)-5 ermöglicht darüber hinaus einen unmittelbaren, experimentellen Einblick in den Mechanismus, denn das Auftreten eines positiven nichtlinearen Effekts setzt die Beteiligung von zwei Molekülen (R)-5 voraus. Auf der Grundlage der beschriebenen mechanistischen Untersuchungen^[8,9] decken sich unsere Erkenntnisse mit dem in Schema 2 abgebildeten „Zwei-Silicium-Zyklus“. Dem stereogenen Siliciumzentrum in (R)-5 kommt damit die Rolle einer stereochemischen Sonde zu. Die Reaktion von (R)-5 (niedriger ee) mit dem in situ erzeugten 1^[7,9] führt unter Freisetzung von Methan zu dem kationischen, einkernigen^[8] Silypalladiumkomplex 13.^[16,17] Die stark elektrophile Spezies 13 wird durch Norbornen (2) koordiniert, was den Alkenpalladiumkomplex 14 ergibt. Die nachfolgende Kohlenstoff-Silicium-Kupplung findet während der Alkeninsertion

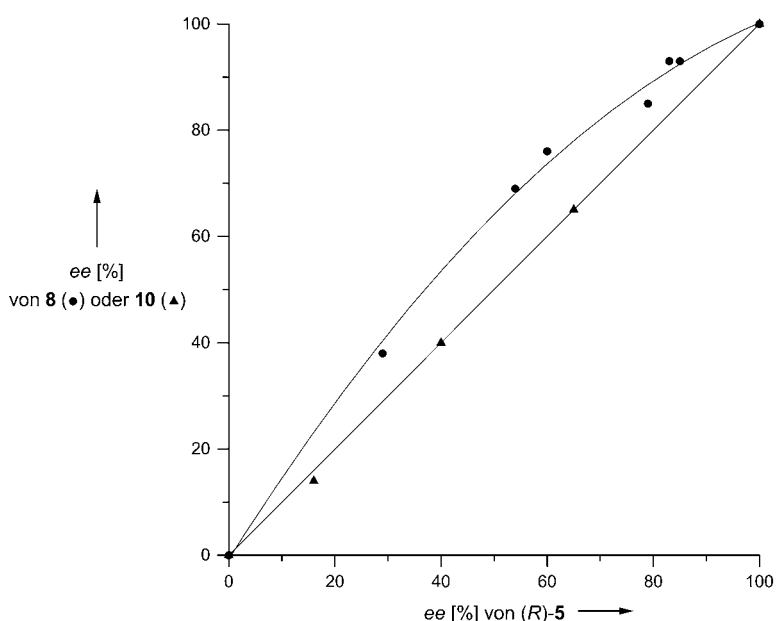
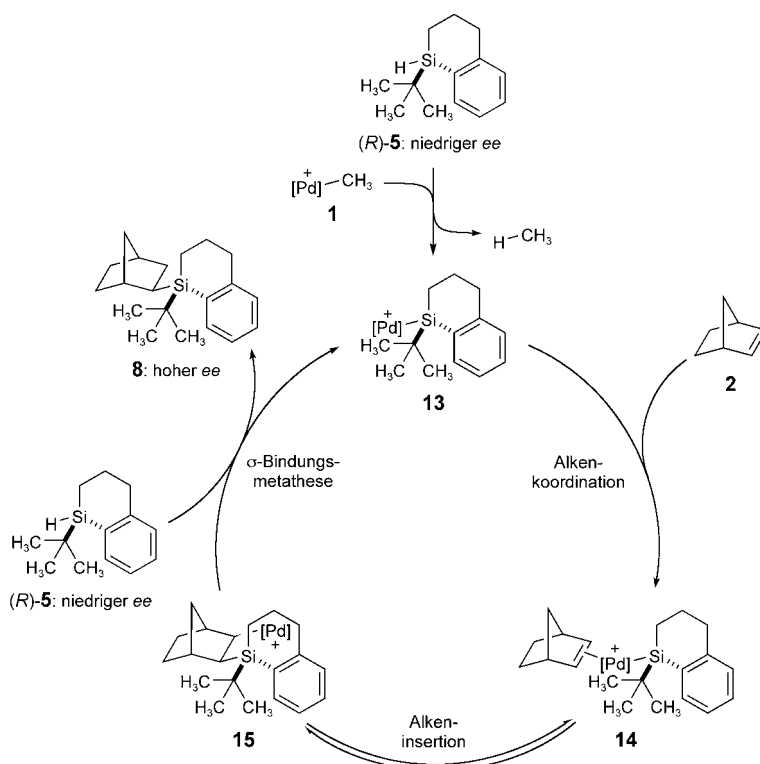
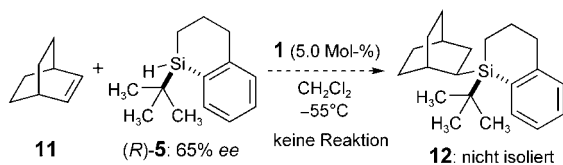


Abbildung 1. Positiver nichtlinearer Effekt in der Hydrosilylierung von 2 mit (R)-5 (●) und Vergleich mit der Hydrosilylierung von 9 mit (R)-5 (▲) (siehe auch Tabelle 1).



Schema 2. Vorgeschlagener „Zwei-Silicium-Zyklus“; Liganden am Palladium sind der Übersicht wegen nicht gezeigt.



(2) statt und liefert das für die asymmetrische Verstärkung maßgebliche Intermediat 15. Die katalytisch aktive Spezies 13 wird durch eine σ-Bindungs-metathese^[8,9] des chiralen 15 (niedriger ee) und des chiralen (R)-5 (niedriger ee) regeneriert. Da in der Reaktion zweier chiraler Siliciumeinheiten ein

„matched“- und ein „mismatched“-Fall auftreten, wird eines der Enantiomere von **8** (hoher *ee*) bevorzugt gebildet.

Allerdings ist noch unklar, ob die Alkeninsertion (**14**→**15**) oder die σ -Bindungsmetathese (**15**→**13**) den entscheidenden, diastereoselektivitätsbestimmenden Schritt darstellt, da die Alkeninsertion unter Umständen reversibel ist.^[8] Zukünftige Untersuchungen werden sich der Aufklärung des Ursprungs der Stereoselektion widmen.

Zusammenfassend gelang uns der Chiralitätstransfer von Silicium auf Kohlenstoff, begleitet von einer ungewöhnlichen^[9] asymmetrischen Verstärkung. Dies ist das erste Beispiel, in dem ein Siliciumreagens mit siliciumzentrierter Chiralität durch eine intermolekulare Kohlenstoff-Silicium-Kupplung mit einem prochiralen Substrat kohlenstoffzentrierte Chiralität induziert. Der genaue Mechanismus dieser Reaktionen sowie die Anwendung von chiralen Siliciumreagentien als stereochemische Sonden auf andere Übergangsmetallkatalysatoren wird derzeit untersucht.

Eingegangen am 19. Oktober 2004

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Asymmetrische Verstärkung · Hydrosilylierungen · Palladium · Silicium

- [1] a) L. H. Sommer, *Stereochemistry, Mechanism and Silicon*, McGraw-Hill, New York, **1965**; b) L. H. Sommer, *Intra-Sci. Chem. Rep.* **1973**, 7, 1–44; c) R. J. P. Corriu, C. Guerin, J. J. E. Moreau in *Topics in Stereochemistry, Vol. 15* (Hrsg.: E. L. Eliel), Wiley, New York, **1984**, S. 43–198; d) C. A. Maryanoff, B. E. Maryanoff in *Asymmetric Synthesis, Vol. 4* (Hrsg.: J. D. Morrison, J. W. Scott), Academic Press, Orlando, **1984**, S. 355–374.
- [2] a) Substratkontrolle: R. G. Daniels, L. A. Paquette, *Organometallics* **1982**, 1, 1449–1453; b) Reagenskontrolle: S. J. Hathaway, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3351–3353; c) Reagenskontrolle unter Verwendung eines Silans mit einem axialchiralen Rückgrat: M. E. Jung, K. T. Hogan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6199–6202.
- [3] Beispiele asymmetrisch substituierter Siliciumeinheiten als chirale Auxiliare: a) G. L. Larson, V. Cruz de Maldonado, L. M. Fuentes, L. E. Torres, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 633–639; b) B. F. Bonini, S. Masiero, G. Mazzanti, P. Zani, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6801–6804; c) M. Trzoss, J. Shao, S. Bienz, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5885–5894.
- [4] Beispiele versuchter Reagenskontrolle: a) J. L. Fry, M. G. Adlington, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7641–7644; b) P. J. Stang, A. E. Learned, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1779–1781.
- [5] a) Übersicht zu Hydrosilylierungen und deren Reaktionsmechanismen: I. Ojima, Z. Li, J. Zhu in *The Chemistry of Organic Silicon Compounds, Vol. 2* (Hrsg.: Z. Rappoport, Y. Apeloig), Wiley, New York, **1998**, S. 1687–1792; b) aktuelle Übersicht zu asymmetrischen, katalysator kontrollierten Hydrosilylierungen: T. Hayashi in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 1* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 319–333.
- [6] a) C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3088–3127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2923–2959; b) H. B. Kagan, *Synlett* **2001**, 888–899.
- [7] Herstellung der Präkatalysatoren von **1**: a) [(phen)PdMe₂]: W. de Graaf, J. Boersma, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **1989**, 8, 2907–2917; b) [H(OEt)₂]⁺[BAR₄][−]: M. Brookhart, B. Grant, A. F. Volpe, Jr., *Organometallics* **1992**, 11, 3920–3922.
- [8] A. M. LaPointe, F. C. Rix, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 906–917.
- [9] a) R. A. Widenhoefer, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 905–913; b) mechanistische Untersuchungen: N. S. Perch, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6332–6346.
- [10] A. Magistrato, T. K. Woo, A. Togni, U. Rothlisberger, *Organometallics* **2004**, 23, 3218–3227, zit. Lit.
- [11] K. Yamamoto, T. Hayashi, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5301–5302.
- [12] P. Braunstein, N. M. Boag, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2493–2499; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2427–2433.
- [13] Frühere Untersuchungen stützen die Annahme, dass eine Kohlenstoff-Wasserstoff-Kupplung vor der Kohlenstoff-Silicium-Kupplung einem effizienten Chiralitätstransfer von Silicium auf Kohlenstoff abträglich ist: S. Rendler, Diplomarbeit, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg, **2004**.
- [14] L. H. Sommer, C. L. Frye, G. A. Parker, K. W. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3271–3276.
- [15] a) Ein konvergentes Baukastensystem für 1-Sila-1,2,3,4-tetrahydronaphthaline mit siliciumzentrierter Chiralität: M. Oestreich, U. K. Schmid, G. Auer, M. Keller, *Synthesis* **2003**, 2725–2739; b) HPLC-Analyse unter Verwendung einer Daicel-Chiralcel-OD-H-Säule (*n*-Heptan bei 20°C) für (*R*)-**4** ergab Basislinientrennung der Enantiomere (siehe auch Tabelle 1).
- [16] a) Co, Ni, Pd, Ir, Pt: L. H. Sommer, J. E. Lyons, H. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7051–7061; b) Pt: C. Eaborn, D. J. Tune, D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1973**, 2255–2264; c) Rh: R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 85, 19–33.
- [17] Katalysator **1** geht möglicherweise keine oxidative Addition ein. Anstelle dessen wird eine *konzertierte* σ -Bindungsmetathese, die höchstwahrscheinlich unter Stereoretention am Silicium verläuft, als plausibler Reaktionsweg vorgeschlagen.^[8]
- [18] a) Sämtliche Versuche, die *t*Bu-substituierten cyclischen Silane **8** und **10** durch oxidativen Abbau chemisch zu korrelieren, schlugen bislang wenig überraschend fehl. Obgleich ROESY-NMR-Experimente nicht gänzlich sicher sind, haben wir den Versuch unternommen, die relative Konfiguration von **10** und entsprechend **8** mit dieser Methode zuzuordnen (Details finden sich in den Hintergrundinformationen). Auf der Grundlage dieser Messungen schlagen wir die gezeigten Relativkonfigurationen vor; b) HPLC-Analyse unter Verwendung einer Daicel-Chiralcel-OD-H-Säule (*n*-Heptan bei 0°C) für **7** ergab Basislinientrennung der Enantiomere (siehe auch Tabelle 1).
- [19] Uns ist kein anderes Beispiel eines positiven nichtlinearen Effekts in einer Übergangsmetallkatalysierten reagenskontrollierten asymmetrischen Umsetzung bekannt.
- [20] C. Girard, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3851–3854.