

# Kinetische Racematspaltung und Desymmetrisierung durch stereoselektive Silylierung von Alkoholen\*\*

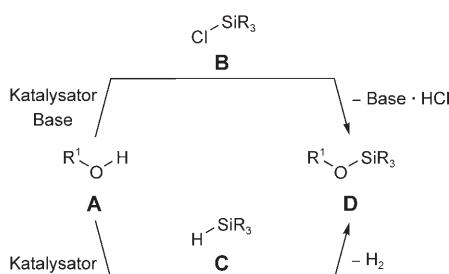
Sebastian Rendler und Martin Oestreich\*

Alkohole · Asymmetrische Katalyse · Kinetische Racematspaltung · Organokatalyse · Silicium

Die Bedeutung der Silicium-Sauerstoff-Bindung für die vorübergehende Schützung einer Hydroxygruppe spiegelt sich in deren weitreichender Anwendung bei der Synthese komplexer Moleküle wider.<sup>[1]</sup> Die verhältnismäßig einfache Abstimmung der sterischen und elektronischen Umgebung am Siliciumatom zeichnet für den tagtäglichen Einsatz der zahlreichen siliciumhaltigen Schutzgruppen verantwortlich, die im Schützungs- sowie Entschützungsschritt zueinander orthogonal sein können. Bei der klassischen Vorgehensweise<sup>[2]</sup> zur Knüpfung einer Silicium-Sauerstoff-Bindung wird ein Chlorsilan **B** mit einem Alkohol **A** in Gegenwart eines nucleophilen Katalysators und stöchiometrischer Mengen einer Base, meist ein Pyridinderivat oder ein tertiäres Amin, umgesetzt (**A** + **B** → **D**, Schema 1). Alternativ lassen sich Al-

Vor dem Hintergrund der allgegenwärtigen Silicium-Sauerstoff-Bindung in Synthesewischenstufen zeigt sich die stereoselektive Silylierung von Alkoholen – ganz im Gegensatz zur verwandten asymmetrischen Acylierung von Alkoholen<sup>[4]</sup> – weitgehend unterentwickelt. Eine solche Methode könnte beispielsweise in der Desymmetrisierung von *meso*-Diolen<sup>[5]</sup> oder der kinetischen Racematspaltung<sup>[6]</sup> von Alkoholen verwirklicht werden.<sup>[7]</sup> In ihrer richtungsweisenden Veröffentlichung berichteten Corey und Venkateswarlu über eine entscheidende Beobachtung, die sogar als Anhaltspunkt für die Entwicklung nucleophiler Katalysatoren zur asymmetrischen Silicium-Sauerstoff-Verknüpfung dienen könnte: Imidazol erhöhte die Reaktionsgeschwindigkeit merklich.<sup>[2]</sup> Offenbar verläuft die Reaktion über silyliertes Imidazol, das anstelle des entsprechenden, weniger reaktiven Chlorsilans als eigentliches Silylierungsreagens auftritt.<sup>[8]</sup>

Noch vor der Entwicklung eines Imidazol-Katalysators setzten Ishikawa et al. eine enantiomerenreine Guanidinbase zur Aktivierung von Chlorsilanen in einer damals beispiellosen enantioselektiven Silylierung ein.<sup>[9]</sup> Sie mutmaßten, dass die Kombination von chiraler Guanidinbase und Chlorsilan die kinetische Racematspaltung nichtfunktionalisierter Alkohole ermöglicht (Schema 2). Tatsächlich unter-

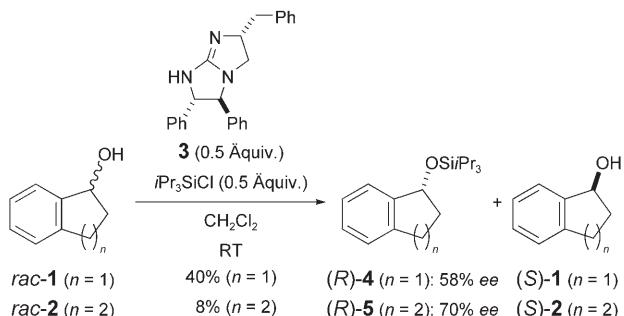


**Schema 1.** Grundsätzliche Strategien zur Silicium-Sauerstoff-Verknüpfung.

koholgruppen durch übergangsmetallkatalysierte dehydrierende Kupplung eines Hydridosilans **C** mit **A** effizient silylieren (**A** + **C** → **D**, Schema 1); bei dieser weniger gebräuchlichen Methode wird Diwasserstoff als einziges weiteres Produkt gebildet.<sup>[3]</sup>

[\*] Dr. S. Rendler, Prof. Dr. M. Oestreich  
Organisch-Chemisches Institut  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)  
Fax: (+49) 251-83-36501  
E-Mail: martin.oestreich@uni-muenster.de  
Homepage: [http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/research/oe-streich/oe\\_welcome.html](http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/research/oe-streich/oe_welcome.html)

[\*\*] S.R. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie (Chemiefonds-Stipendium, 2005–2007) und M.O. der Aventis Foundation (Karl-Winnacker-Stipendium, 2006–2008).

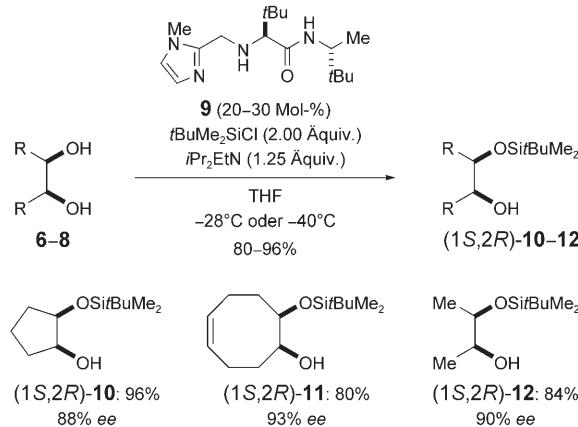


**Schema 2.** Enantioselektive Silylierung von Alkoholen (2001).

schied eine äquimolare Mischung der Lewis-Base **3** und  $iPr_3SiCl$  zwischen den Enantiomeren von 1-Indanol (*rac-1*) und 1-Tetralol (*rac-2*). Die erreichten Enantioselektivitäten für die Ether (*R*)-**4** (58% *ee*) und (*R*)-**5** (70% *ee*) waren aber nur bescheiden, und selbst mit stöchiometrischen Mengen des chiralen Reagens war der Umsatz für Synthesezwecke zu niedrig.

Mit der Absicht, diesen Prozess katalytisch bezüglich des Nucleophils **3** zu führen, prüften Ishikawa et al. auch die Aktivierung des Chlorsilans durch **3** in Gegenwart des achiralen tertiären Amins  $\text{Et}_3\text{N}$ . In diesem Fall wurde jedoch keine asymmetrische Induktion bei verbessertem Umsatz beobachtet. Wir merken hier an, dass aufgrund der Aciditäten der beteiligten konjuguierten Basen ein katalytischer Umsatz der chiralen Lewis-Base schwerlich möglich sein sollte, da die Freisetzung von **3** eine Protonenübertragung vom protonierten Guanidin zur Aminbase erfordert. Die  $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte<sup>[10]</sup> für Guanidinium- ( $\text{p}K_{\text{S}} \approx 13.5$ ) und Ammoniumion ( $\text{p}K_{\text{S}} \approx 10.0$ ) legen nahe, dass dies thermodynamisch ungünstig ist ( $\Delta\text{p}K_{\text{S}}$  beträgt mehr als drei  $\text{p}K_{\text{S}}$ -Einheiten).

Die Nachteile der Anwendung von Guanidinbasen bei dieser Methode wurden kürzlich von Hoveyda und Snapper et al. in einem bedeutenden Beitrag zur enantioselektiven Silylierung von *meso*-Diole überwunden.<sup>[11]</sup> Zum einen wurde eine katalytische Umsetzung sichergestellt, indem die Guanidineinheit gegen eine schwächer basische *N*-Methylimidazol-Gruppe (in **9**, Schema 3) ausgetauscht wurde; letz-

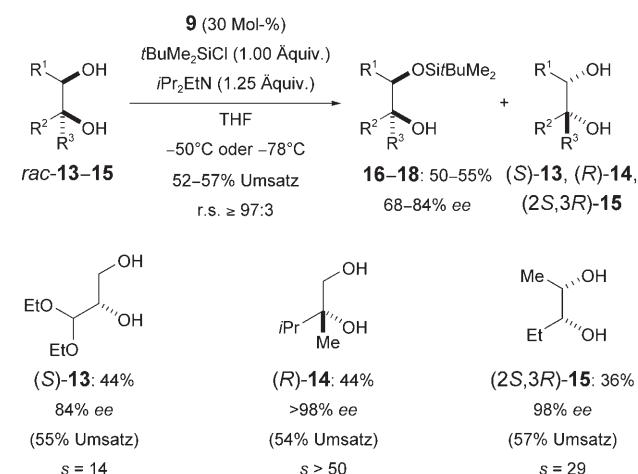


**Schema 3.** Katalysatorkontrollierte Desymmetrisierung von *meso*-1,2-Diole durch enantioselektive Silylierung (2006).

tere ist erwiesenermaßen ein silaphiles Aktivierungsreagens für Chlorsilane.<sup>[2,8]</sup> Hinsichtlich der  $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte ist die Situation nun genau umgekehrt: Das zwischenzeitlich entstehende Imidazoliumion ( $\text{p}K_{\text{S}} \approx 7.0$ )<sup>[10]</sup> ist um drei  $\text{p}K_{\text{S}}$ -Einheiten stärker (nicht schwächer!) sauer als ein Ammoniumion. Das Katalysator-Base-Paar **9**/ $\text{iPr}_2\text{EtN}$  wird folgerichtig stets eine freie Imidazoleinheit für eine katalytische Umsetzung bereitstellen. Die üblicherweise eingesetzten Katalysatormengen (20–30 Mol-%) bieten aber noch Raum für Verbesserungen. Zum anderen enthält der Peptid-Katalysator **9** zwei weitere Lewis-basische Einheiten, die als Akzeptoren für Wasserstoffbrücken<sup>[12]</sup> zu den Diolen **6–8** fungieren können. Somit aktiviert und präorganisiert der Organokatalysator **9** gleichzeitig beide Reaktionspartner, das Substrat und das Reagens; nicht stereoselektive Konkurrenzreaktionen könnten so eventuell ebenfalls ausgeblendet werden. Mit **9** gelang die einfache und enantioselektive Silylierung verschiedener cyclischer und acyclischer *meso*-Diole (**6–8**  $\rightarrow$  **10–12**, Schema 3). Darüber hinaus war auch die Desymmetrisierung

ausgewählter *meso*-1,3-Diole nach der gleichen Strategie möglich.<sup>[11]</sup>

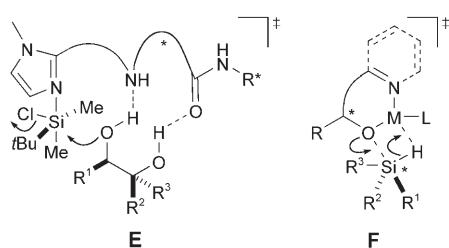
In beeindruckender Weise erweiterte die gleiche Arbeitsgruppe die Substratbreite dieser katalysatorkontrollierten enantioselektiven Silylierung um unsymmetrisch substituierte 1,2-Diole (Schema 4).<sup>[13]</sup> Aus der Desymmetrisierung



**Schema 4.** Regioselektive kinetische Racematspaltung unsymmetrisch substituierter *syn*-1,2-Diole (2007).

wurde damit eine kinetische Racematspaltung; in diesem Szenario muss der difunktionelle Katalysator **9** nicht nur zwischen Enantiomeren, sondern auch zwischen Regioisomeren unterscheiden können, also eines aus vier Substraten auswählen, und nicht eines aus zwei! Stellvertretend für die Vielseitigkeit von **9** zeigt Schema 4 die Racematspaltung der *syn*-1,2-Diole **rac-13**, **rac-14** und **rac-15**. Die hohen Regioselektivitäten bei der Silylierung einer primären neben einer tertiären oder selbst einer sekundären Alkoholgruppe (r.s.  $> 98:2$  in beiden Fällen) sind keineswegs ungewöhnlich,<sup>[1]</sup> die Selektivitätswerte  $s$ <sup>[6b]</sup> für dieses neuartige Verfahren sind allerdings äußerst bemerkenswert ( $\text{rac-13} \rightarrow (\text{S})\text{-13}$  und  $\text{rac-14} \rightarrow (\text{R})\text{-14}$ ). An dieser Stelle betonen wir, dass diese kinetische Racematspaltung durch Silicium-Sauerstoff-Verknüpfung an einer primären Alkoholfunktion in einiger Entfernung zum stereogenen Kohlenstoffzentrum erfolgt. Die identische Vorgehensweise ermöglicht ebenfalls die kinetische Racematspaltung einer Vielzahl 1,2-disubstituierter *syn*-Diole. Die Leistungsfähigkeit dieses Verfahrens wird eindrucksvoll mit der enantioselektiven Silylierung von **rac-15** unterstrichen; der niedermolekulare Katalysator **9** kann selbst geringfügige sterische Unterschiede (Me gegenüber Et in einem vicinalen Diol) mit brauchbarer Regioselektivität (r.s. = 97:3) unterscheiden – und das selbstverständlich bei hoher Enantioselektivität ( $\text{rac-15} \rightarrow (2\text{S},3\text{R})\text{-15}$ ). In allen vorgestellten Reaktionen war die Regioselektivität nicht temperaturabhängig, wohingegen sich die Enantioselektivität deutlich mit der Temperatur änderte, was auf eine nicht enantioselektive Konkurrenzreaktion hindeutet.

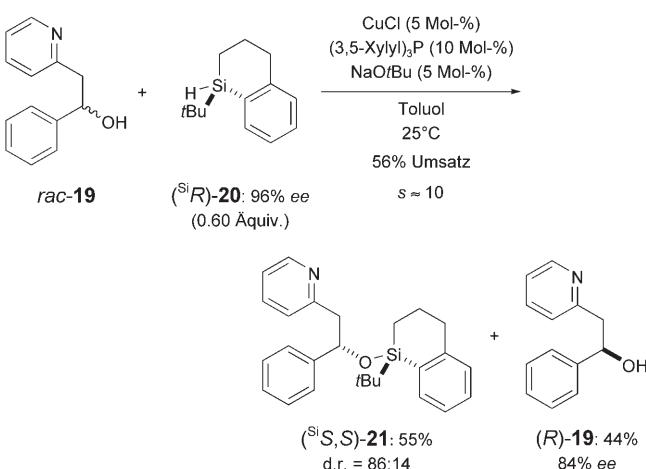
Hoveyda und Snapper et al. schlugen einen Übergangszustand vor, der die Reaktivität des katalytischen Systems und die Stereoinduktion (E, Abbildung 1).<sup>[11,13]</sup> Ei-



**Abbildung 1.** Zweipunktanbindung bei der stereoselektiven Silylierung von Diolen und der dehydrierenden Kupplung donorfunktionalisierter Alkohole.

nerseits ist die Zweipunktanbindung des Substrats der Schlüssel zum Erfolg. Der difunktionelle Katalysator **9** stellt dafür zwei Lewis-basische Bindungsstellen, ein sekundäres Amin und ein Amidsauerstoffatom, zur Verfügung. So wird ein Enantiomer bevorzugt gegenüber dem anderen und in einer definierten Ausrichtung gebunden; sterische Wechselwirkungen mit dem Rückgrat des Katalysators werden darin minimiert. Andererseits aktiviert die *N*-Methyylimidazol-Einheit das Chlorsilan *t*BuMe<sub>2</sub>SiCl durch Bildung einer hypervalenten Spezies,<sup>[14]</sup> was eine quasi-intramolekulare Übertragung der elektrophilen Silylgruppe auf die nähere Hydroxygruppe erleichtert. Dieses Funktionsprinzip entspricht also einer katalysatorkontrollierten Enantiodiskriminierung einer racemischen oder *meso*-konfigurierten Ausgangsverbindung durch Bildung von Wasserstoffbrücken zu einem chiralen Templat.<sup>[12]</sup> Eine derartige Aktivierung ist bislang in nichtenzymatischen kinetischen Racematspaltungen von Alkoholen wenig verbreitet.<sup>[15]</sup> In den vergangenen Jahren wurde vereinzelt über verwandte Acylierungskonzepte berichtet, die auf der Koordination an chirale Metallkomplexe beruhen.<sup>[16]</sup>

Die eingangs erwähnte alternative Silicium-Sauerstoff-Verknüpfung durch dehydrierende Kupplung (**A** + **C** → **D**, Schema 1) ist ebenfalls auf die kinetische Racematspaltung von Alkoholen anwendbar (Schema 5).<sup>[17]</sup> In diesem Ansatz von Oestreich et al. stammt die asymmetrische Induktion von



**Schema 5.** Reagenskontrollierte kinetische Racematspaltung eines donorfunktionalisierten Alkohols durch dehydrierende Silicium-Sauerstoff-Kupplung mit einem siliciumstereogenen Silan (2005).

dem siliciumstereogenen Silan (<sup>Si</sup>R)-**20**. Diese nahezu enantiomerenreine Siliciumquelle durchläuft bevorzugt mit einem Enantiomer eines Kupfer(I)-alkoxid-Chelatkomplexes eine  $\sigma$ -Bindungsmetathese, die näherungsweise durch den Übergangszustand **F** wiedergegeben wird (Abbildung 1). Die geometrischen Verhältnisse am Siliciumatom in diesem Übergangszustand sind noch unklar; eine Racemisierung der hypervalenten Siliciumspezies wird nicht beobachtet. Auch hier ist wiederum eine Zweipunktanbindung des donorfunktionalisierten Alkohols zur Sicherung einer guten Stereoselektivität unerlässlich. Diese reagenskontrollierte kinetische Racematspaltung erzeugte den Ether (<sup>Si</sup>S,S)-**21** mit vielversprechender Diastereoselektivität (d.r. = 86:14 bei 56% Umsatz), was wiederum einem Enantiomerenüberschuss von 84% für das langsamer reagierende Substrat (*R*)-**19** entsprach (*rac*-**19** → <sup>Si</sup>S,S)-**21**, Schema 5). Außerdem konnten sowohl das chirale Reagens (<sup>Si</sup>R)-**20** als auch das schneller reagierende Enantiomer (*S*)-**19** nach reduktiver Spaltung des Ethers (<sup>Si</sup>S,S)-**21** ohne jegliche Racemisierung zurückgewonnen werden. Mithilfe des gleichen Prinzips konnten wir kürzlich ein beträchtlich verbessertes Protokoll ausarbeiten.<sup>[18]</sup>

Die Fortschritte von Hoveyda und Snapper et al. haben das Gebiet der asymmetrischen Silylierung<sup>[11,13]</sup> einen großen Schritt nach vorne gebracht, sodass diese teilweise schon die Standards der nichtenzymatischen asymmetrischen Acylierung erreicht.<sup>[4]</sup> Insbesondere die Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung vicinaler Diole können zweifellos gegenüber der Dihydroxylierung von Alkenen bestehen, sind dieser sogar mitunter überlegen.<sup>[19]</sup> Klar ist allerdings auch, dass die Stereoinduktion bei der Desymmetrisierung oder Racematspaltung noch auf zweizähnig bindende Alkohole beschränkt ist.<sup>[11,13,17,18]</sup> Eine Perspektive ist daher die Ausweitung des Verfahrens auf einfache Alkohole, bei denen keine anhängende Donorfunktion (Hydroxy- oder Pyridylgruppe) die notwendige Orientierung im Stereoselektivitätsbestimmenden Übergangszustand sicherstellt. Da bislang nicht mehr als eine Handvoll Veröffentlichungen erschienen sind, dürfte die stereoselektive Silylierung einer glänzenden Zukunft entgegenblicken.

Online veröffentlicht am 6. November 2007

- [1] a) P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. Aufl., Wiley, New York, **2007**, S. 165–221; b) P. J. Kociensky, *Protecting Groups*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, **2004**, S. 188–230.
- [2] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190–6191.
- [3] J. Y. Corey in *Advances in Silicon Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: G. Larson), JAI, Greenwich, **1991**, S. 327–387.
- [4] E. J. Jarvo, S. J. Miller in *Comprehensive Asymmetric Catalysis-Supplement 1* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2004**, S. 189–206.
- [5] M. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1765–1784.
- [6] a) E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem. **2005**, 117*, 4040–4069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3974–4001; b) H. B. Kagan, J. C. Fiaud in *Topics in Stereochemistry*, Vol. 18 (Hrsg.: E. L. Eliel, S. H. Wilen), Wiley, New York, **1988**, S. 249–330.

- [7] P. Somfai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2849–2851; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2731–2733.
- [8] M. A. Brook, *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*, Wiley, New York, **2000**, S. 201.
- [9] T. Isobe, K. Fukuda, Y. Araki, T. Ishikawa, *Chem. Commun.* **2001**, 243–244.
- [10] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, **2006**, S. 281.
- [11] Y. Zhao, J. Rodrigo, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Nature* **2006**, *443*, 67–70.
- [12] a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; b) M. Oestreich, *Nachr. Chem.* **2004**, *52*, 35–38.
- [13] Y. Zhao, A. W. Mitra, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8623–8626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8471–8474.
- [14] C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye, J. C. Young, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371–1448.
- [15] E. R. Jarvo, G. T. Copeland, N. Papaioannou, P. J. Bonitatebus, Jr., S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11638–11643.
- [16] a) Y. Matsumura, T. Maki, S. Murakami, O. Onomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2052–2053; b) C. Mazet, S. Roseblade, V. Köhler, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1879–1882.
- [17] S. Rendler, G. Auer, M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7793–7797; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7620–7624.
- [18] H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9496–9499; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9335–9338.
- [19] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.