

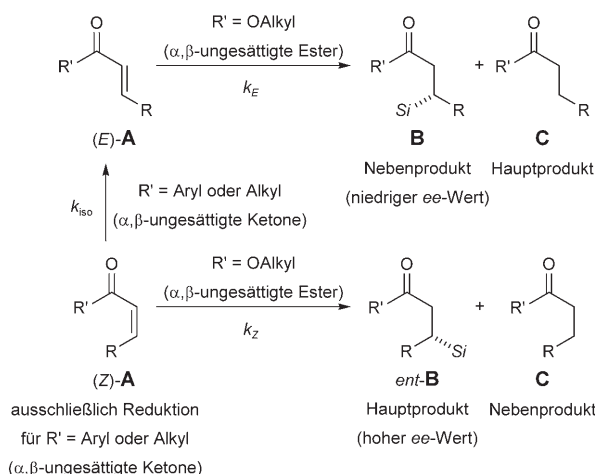
Katalytische asymmetrische C-Si-Bindungsknüpfung an acyclischen α,β -ungesättigten Akzeptoren durch Rh^{I} -katalysierten konjugierten Silyltransfer mithilfe einer Si-B-Bindung**

Christian Walter und Martin Oestreich*

Professor Larry E. Overman zum 65. Geburtstag gewidmet

Die übergangsmetallkatalysierte Aktivierung von Inter-elementbindungen^[1] für die nachgeschaltete Funktionalisierung von ungesättigten Kohlenstoffgerüsten ist mittlerweile Standard in der präparativen organischen Chemie;^[2] großes Interesse gilt zurzeit ihren schwer zu verwirklichenden enantioselektiven Varianten.^[3] In diesem Zusammenhang sind die katalytisch asymmetrischen Additionen einer Si-Si- $(\text{Cl}_2\text{PhSi-SiMe}_3)^{[4,5]}$ sowie einer Si-B-Bindung $(\text{Me}_2\text{PhSi-Bpin; pin = Pinakolato})^{[6]}$ an α,β -ungesättigte Akzeptoren^[7] besonders vielversprechend, da beide einen direkten Zugang^[8,9] zu vielseitig einsetzbaren, chiralen β -silylierten Carbonylverbindungen eröffnen.^[10] Zwar offenbarte im Grunde schon eine wegweisende Arbeit über eine Pd^0 -katalysierte Disilylierung eines acyclischen Enons aus dem Jahr 1988, dass solche Reaktionen mit gutem Enantiomerenüberschuss (92 % *ee*) realisierbar sind,^[4] allerdings blieb diese Chemie auf diese eine Reaktion beschränkt, bis wir jüngst eine Rh^{I} -katalysierte Silaborierung von cyclischen Enonen und Lactonen mit nützlichen Enantioselektivitäten (92–98 % *ee*) entwickelten.^[6]

Wir mussten alsbald feststellen, dass die Übertragung dieser Methode auf acyclische α,β -ungesättigte Akzeptoren schwierig ist (Schema 1). Entgegen den Erfahrungen mit den verwandten cyclischen Systemen^[6] fanden wir für die α,β -ungesättigten Ketone ($\text{R}' = \text{Aryl oder Alkyl}$) ausschließlich deren konjugierte Reduktion ($\text{A} \rightarrow \text{C}$). Darüber hinaus isomerisierte eine *Z*-Doppelbindung [$(\text{Z})\text{-A} \rightarrow (\text{E})\text{-A}$] schneller, als die Produktbildung erfolgte ($k_{\text{iso}} > k_{\text{E}}$ und k_{Z}). Dagegen



Schema 1. Unerwartete Reaktionspfade acyclischer Akzeptoren. Reaktionsbedingungen: $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ (5.0 Mol-%), (*R*)-Binap (10 Mol-%^[11]), $\text{Me}_2\text{PhSi-Bpin}$ (**1**)^[12] (2.5 Äquiv.), Et_3N (1.0 Äquiv.), 1,4-Dioxan/ H_2O 10:1 (0.20 M), 50 °C. $\text{Si} = \text{SiMe}_2\text{Ph}$, $\text{R} = \text{Aryl oder Alkyl}$, $\text{OTf} = \text{Trifluormethansulfonat}$, (*R*)-Binap = (*R*)-2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, cod = Cycloocta-1,5-dien.

gingen α,β -ungesättigte Ester ($\text{R}' = \text{OAlkyl}$) die gewünschte C-Si-Bindungsknüpfung ein ($\text{A} \rightarrow \text{B}$), wenngleich die 1,4-Reduktion auch hier als Konkurrenzreaktion auftrat ($\text{A} \rightarrow \text{C}$). In Bezug auf den konjugierten Silyltransfer waren *Z*-Akzeptoren erheblich reaktiver als die vergleichbaren *E*-Vorstufen ($k_{\text{Z}} > k_{\text{E}}$) und neigten auch nicht zur Isomerisierung ($k_{\text{iso}} = 0$).

Die unerwartete Isomerisierung und vor allem die 1,4-Reduktion sind noch aufzuklären. Bisherige Kontrollexperimente verliefen ergebnislos – wir waren lediglich in der Lage, eine Rh^{I} -katalysierte Hydrosilylierung nach Hydrolyse des Borreagens $\text{Me}_2\text{PhSi-Bpin}$ (**1**)^[12] auszuschließen. Wir gehen gegenwärtig davon aus, dass **1** in wässrigem Medium radikalische Prozesse ermöglicht.^[13,14] Mit dem Hauptaugenmerk auf Methodenentwicklung führen wir fort, α,β -ungesättigte Ester mit *Z*-Konfiguration in dieser Rh^{I} -Katalyse zu erproben. Wir berichten hier über einen neuartigen konjugierten Silyltransfer auf *Z*-konfigurierte Carboxyverbindungen unter außerordentlich hoher Enantiokontrolle.

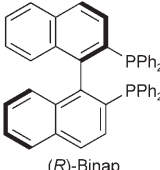
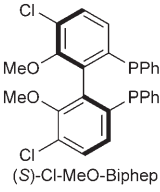
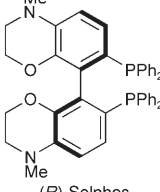
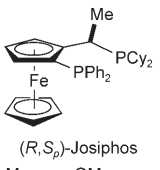
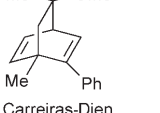
Mit (*Z*)-Zimtsäureethylester ($\text{R} = \text{Ph}$ und $\text{R}' = \text{OEt}$) als Modellsubstrat testeten wir zunächst ausgewählte Struktur-motive chiraler Liganden unter Verwendung von $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ als Präkatalysator [$(\text{Z})\text{-2a} \rightarrow (\text{S})\text{-3a}$, Tabelle 1]. In

[*] C. Walter, 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/oestreich/oe_welcome.html

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Oe 249/3-1) für finanzielle Unterstützung sowie der Solvias AG (Basel) und der Saltigo GmbH (Leverkusen) für die Überlassung zahlreicher Liganden. Barbara Hildmann, Kristine Müther und Patrick Seelheim leisteten geschickte experimentelle Unterstützung. M.O. dankt der Aventis Foundation für ein Karl-Winnacker-Stipendium (2006–2008).

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

Tabelle 1: Test von Liganden für den enantioselectiven konjugierten Silyltransfer auf (Z)-Zimtsäureethylester [(Z)-2a → (S)-3a].^[a,b]

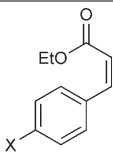
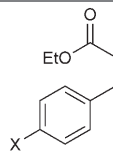
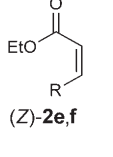
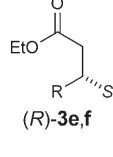
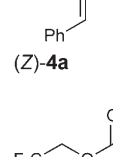
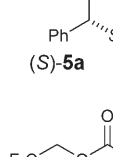
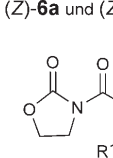
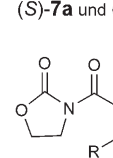
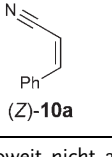
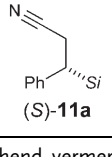
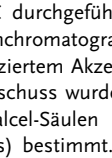
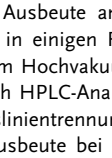
Nr.	Ligand	t [h]	Substrat Ausb. [%]	reduzierter Akzeptor Ausb. [%]	konjugierter Silyl- transfer Ausb. [%]	ee [%] ^[c]
1	 (R)-Binap	2	0	10	56	> 99
2	 (S)-Cl-MeO-Biphep	3	40	30	5	–
3	 (R)-Solphos	2	15	75	10	–
4	 (R,S _p)-Josiphos	2	15	50	10	–
5	 Carreiras-Dien	0.5	0	75	0	–

[a] Alle Reaktionen wurden in Gegenwart von [Rh(cod)₂]OTf (5.0 Mol-%), dem jeweiligen Liganden (10 Mol-%^[11]), **1**^[12] (2.5 Äquiv.) und Et₃N (1.0 Äquiv.) in 1,4-Dioxan/H₂O 10:1 (0.20 m) bei 50 °C durchgeführt. [b] Die Absolutkonfiguration wurde durch Vergleich mit einem literaturbekannten Drehwert zugeordnet.^[8a] [c] Der Enantiomerenüberschuss wurde durch HPLC-Analyse unter Verwendung einer Daicel-Chiralcel-IA-Säule (Basislinientrennung des Enantiomerenpaares) bestimmt.

Gegenwart von (R)-Binap ergab die Katalyse (S)-3a mit einem ee-Wert von > 99 % sowie etwas reduziertes Material (Tabelle 1, Nr. 1). Im Unterschied dazu lieferten die „Surrogate“ (S)-Cl-MeO-Biphep und (R)-Solphos keine nennenswerten Mengen an Produkt (Tabelle 1, Nr. 2 und 3). Andere privilegierte Liganden wie (R,S_p)-Josiphos und Carreiras Dien^[15] erwiesen sich als ungeeignet für diese Reaktion (Tabelle 1, Nr. 4 bzw. 5).

Die nachfolgende Variation des Substitutionsmusters der Z-α,β-ungesättigten Ethylester (Z)-2 belegte die breite Anwendbarkeit dieses enantioselectiven konjugierten Silyltransfers (Tabelle 2, Nr. 1–6). Aryl- und Alkylgruppen, eine verzweigte Alkylkette inbegriffen, werden toleriert; (S)-3a–d und (R)-3e,f wurden ausnahmslos mit > 99 % ee in akzeptablen Ausbeuten gebildet. Um die Ausbeuten zu erhöhen, setzten wir die aktivierten Akzeptoren (Z)-4a und (Z)-6a,b ein (Tabelle 2, Nr. 7–9). Während sich der Thiomethylester

Tabelle 2: Enantioselectiver konjugierter Silyltransfer auf Z-konfigurierte Akzeptoren.^[a]

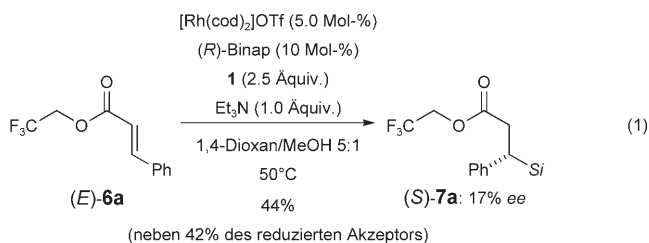
Nr.	Akzeptor	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1			a: X = H 66 ^[d] b: X = Me 58 ^[d] c: X = OMe 50 d: X = Cl 58 ^[d]	> 99 > 99 > 99 > 99
2				
3				
4				
5			e: R = nBu 55 f: R = iBu 44	> 99 > 99
6				
7			– ^[e]	–
8				
9			a: R = Ph 65 b: R = nBu 72 ^[d]	> 99 98
10				
11			a: R = Ph 60 b: R = nBu 58 ^[d]	> 99 > 99
12			– ^[e]	–

[a] Soweit nicht abweichend vermerkt, wurden alle Reaktionen in Gegenwart von [Rh(cod)₂]OTf (5.0 Mol-%), (R)-Binap (10 Mol-%^[11]), **1**^[12] (2.5 Äquiv.) und Et₃N (1.0 Äquiv.) in 1,4-Dioxan/H₂O 10:1 (0.20 m) bei 50 °C durchgeführt. [b] Ausbeute an analytisch reinem Produkt nach Flashchromatographie; in einigen Fällen wurden geringe Mengen an reduziertem Akzeptor im Hochvakuum entfernt. [c] Der Enantiomerenüberschuss wurde durch HPLC-Analyse unter Verwendung von Daicel-Chiralcel-Säulen (Basislinientrennung des jeweiligen Enantiomerenpaares) bestimmt. [d] Ausbeute bei sorgfältiger Einhaltung der Reaktionstemperatur von 45 °C. [e] Keine Reaktion.

(Z)-4a als nicht ausreichend reaktiv entpuppte, waren die Trifluorethylester (Z)-6 reaktiver als ihre Referenzverbindungen (Z)-2. (S)-7a und (R)-7b wurden in leicht verbesserten Ausbeuten isoliert, allerdings im Fall von (R)-7b zu Lasten des Enantiomerenüberschusses (98 % ee). In diastereoselektiven konjugierten Silylierungen mit Cupraten^[9] kam auch das Evans-Auxiliar zum Einsatz.^[9e] Die Anwendung unserer katalysatorkontrollierten enantioselectiven 1,4-Silylierung auf achirale Imide ist ebenfalls möglich (Tabelle 2, Nr. 10 und 11); (Z)-8a und (Z)-8b reagierten glatt zu (S)-9a

und (*R*)-**9b** in > 99% ee. Das α,β -ungesättigte Nitril (*Z*)-**10a** zeigte hingegen keinen Umsatz (Tabelle 2, Nr. 12).

Bei der in Tabelle 2 beschriebenen Substratuntersuchung hatten sich die reaktiven Trifluorethylester in puncto Reaktivität und Reduktionsanfälligkeit als ideal erwiesen. Wir wandten uns daraufhin erneut den problematischen *E*-konfigurierten Akzeptoren zu [Gl. (1)]. Bei der Umsetzung von



(*E*)-**6a** mit **1** unter Standardreaktionsbedingungen mit MeOH anstelle von H₂O konnten wir tatsächlich bescheidene Mengen an (*S*)-**7a** mit geringem Enantiomerenüberschuss gewinnen. Die Absolutkonfiguration ist entgegen unserer Erwartung die gleiche wie unter Einsatz der *Z*-Vorstufe, obwohl wir eigentlich, wie Schema 1 zeigt, das entgegengesetzte Enantiomer erwartet hatten. Wir interpretieren diesen Befund dahingehend, dass *Z*- und *E*-Isomere völlig unterschiedliche enantioselektivitätsbestimmende Übergangszustände durchlaufen.

Diese katalytisch asymmetrische Silaborierung^[16] von acyclischen α,β -ungesättigten Carboxyverbindungen ergänzt den schon vorhandenen Kanon an Methoden für die stereoeinheitliche Synthese α -chiraler Organosilane. Die vorliegende Arbeit enthüllte zudem eine erstaunliche 1,4-Reduktion, deren mechanistische Aufklärung Thema zukünftiger Arbeiten sein wird.

Eingegangen am 23. Januar 2008

Online veröffentlicht am 3. April 2008

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Bor · Homogene Katalyse · Rhodium · Silicium

- [1] K. Tamao, S. Yamaguchi, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 611, 3–4.
- [2] a) M. Sugimoto, T. Matsuda, T. Ohmura, A. Seki, M. Murakami in *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Vol. 10 (Hrsg.: D. M. P. Mingos, R. H. Crabtree, I. Ojima), Elsevier, Oxford, **2007**, S. 725–787; b) I. Beletskaya, C. Moberg, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2320–2354; c) M. Sugimoto, Y. Ito, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3221–3256; d) L.-B. Han, M. Tanaka, *Chem. Commun.* **1999**, 395–402.
- [3] H. E. Burks, J. P. Morken, *Chem. Commun.* **2007**, 4717–4725.
- [4] a) T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5579–5581; b) Y. Matsumoto, T. Hayashi, Y. Ito, *Tetrahedron* **1994**, 50, 335–346.
- [5] Aktivierung von Si-Si-Bindungen in nicht enantioselektiven Reaktionen: Cu^I: a) H. Ito, T. Ishizuka, J.-i. Tateiwa, M. Sonoda, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11196–11197; b) C. T. Clark, J. F. Lake, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 84–85; Pd⁰: c) T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4147–4150; Pd⁰/Me₃SiOTf: d) S. Ogoshi, S. Tomiyasu, M. Morita, H. Kurosawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11598–

- 11599; Rh^I: e) Y. Nakao, J. Chen, H. Imanaka, T. Hiyama, Y. Ichikawa, W.-L. Duan, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9137–9143; f) Pt^{II}: K. Okamoto, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **2008**, 37, 108–109.
- [6] a) C. Walter, G. Auer, M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5803–5805; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5675–5677; b) verwandte Si-P-Aktivierung einschließlich eines vorgeschlagenen Mechanismus: V. T. Trepohl, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2007**, 3300–3302.
- [7] Die offensichtliche Alternative, eine enantioselektive Cu^I-katalysierte konjugierte Silylierung, gelang bisher nicht: G. Auer, B. Weiner, M. Oestreich, *Synthesis* **2006**, 2113–2116.
- [8] Außer der asymmetrischen C-Si-Bindungsknüpfung wurden auf der Grundlage etablierter katalytisch asymmetrischer C-C- und C-H-Bindungsknüpfungen folgende Ansätze ausgearbeitet: Rh^I-katalysierte konjugierte Addition: a) T. Hayashi, R. Shintani, K. Okamoto, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4757–4759; b) R. Shintani, Y. Ichikawa, T. Hayashi, J. Chen, Y. Nakao, T. Hiyama, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4643–4645; Cu^I-H-katalysierte konjugierte Reduktion: c) B. H. Lipshutz, N. Tanaka, B. R. Taft, C.-T. Lee, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1963–1966; Lewis-Säure-katalysierte 1,4-Addition: d) E. P. Balskus, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6810–6812; Cu^I-katalysierte 1,4-Addition: e) M. A. Kacprzynski, S. A. Kazane, T. L. May, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3187–3190.
- [9] Diastereoselektive konjugierte Addition von Siliciumcupraten: a) W. Oppolzer, R. J. Mills, W. Pachinger, T. Stevenson, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1542–1545; b) I. Fleming, N. D. Kindon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1177–1179; c) C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. Iturburu, R. Urchegui, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 240–244; d) M. R. Hale, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4370–4374; e) I. Fleming, N. Kindon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 303–315; f) J. Dambacher, M. Bergdahl, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 580–589.
- [10] I. Fleming in *Science of Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: I. Fleming), Thieme, Stuttgart, **2002**, S. 927–946.
- [11] Das ungewöhnliche Rh^I/(*R*)-Binap-Verhältnis (1:2 anstatt 1:1) ergab schlichtweg bessere chemische Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse. Eine ähnliche Beobachtung ist in Tabelle 5 (Nr. 6, Fußnote [d]) bei R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6000–6004 dokumentiert.
- [12] a) M. Sugimoto, T. Matsuda, Y. Ito, *Organometallics* **2000**, 19, 4647–4649; b) T. Ohmura, K. Masuda, H. Furukawa, M. Sugimoto, *Organometallics* **2007**, 26, 1291–1294.
- [13] Photochemisch induzierte homolytische Spaltung der Si-B-Bindung: A. Matsumoto, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5707–5711.
- [14] a) D. Pozzi, P. Renaud, *Chimia* **2007**, 61, 151–154; b) D. A. Spiegel, K. B. Wiberg, L. N. Schacherer, M. R. Medeiros, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12513–12515; c) D. Pozzi, E. M. Scanlan, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14204–14205.
- [15] a) C. Fischer, C. Defieber, T. Suzuki, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1628–1629; b) T. Hayashi, K. Ueyama, N. Tokunaga, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11508–11509.
- [16] Andere richtungsweisende Arbeiten zur Si-B-Chemie: a) reagens- und katalysatorkontrollierte Pd-katalysierte Addition an Allene: M. Sugimoto, T. Ohmura, Y. Miyake, S. Mitani, Y. Ito, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11174–11175; b) katalysatorkontrollierte Pt-katalysierte Addition an cyclische 1,3-Diene: M. Gerdin, C. Moberg, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 749–753; c) katalysatorkontrollierte Pd-katalysierte Addition an Allene: T. Ohmura, H. Taniguchi, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13682–13683; d) katalysatorkontrollierte Pd-katalysierte Desymmetrisierung von Methylen cyclopropanen: T. Ohmura, H. Taniguchi, Y. Kondo, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3518–3519.