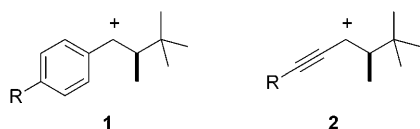


Bi(OTf)₃-katalysierte, diastereoselektive S_N1-artige Reaktionen chiraler Propargylacetate**

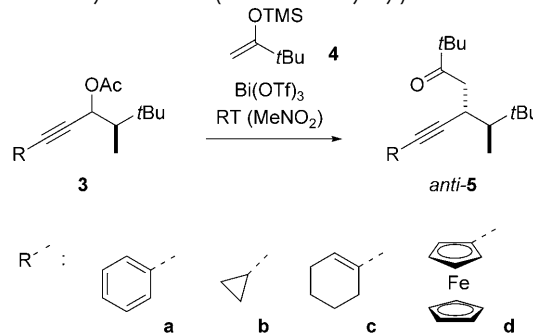
Philipp Rubenbauer, Eberhardt Herdtweck, Thomas Strassner und Thorsten Bach*

Die faciale Diastereoselektivität intermolekularer Reaktionen, in denen chirale Carbokationen als mutmaßliche Intermediate durchlaufen werden, ist wenig untersucht.^[1] Wir haben vor einiger Zeit begonnen, Reaktionen benzylicher Kationen^[2] genauer zu studieren, die häufig mit sehr guter facialer Diastereoselektivität verlaufen. Es gelang uns, das chirale Kation **1** (R = H) herzustellen und seine Vorzugskonformation zu bestätigen.^[2a,b] In Analogie hierzu hat uns interessiert, ob Propargylkationen **2** ähnlich selektiv reagieren, und welche Parameter die Selektivität steuern. Wir berichten nun über die hoch diastereoselektive, Bi(OTf)₃-katalysierte^[3,4] Umsetzung chiraler Propargylacetate mit einer Reihe von schwachen Kohlenstoffnucleophilen,^[5,6] bei der sehr wahrscheinlich chirale Carbokationen als Zwischenstufen gebildet werden. Die Diastereoselektivität der Reaktion erschließt sich in diesem Fall nicht unmittelbar aus der Vorzugskonformation des Kations **2**.



Die Optimierung möglicher Reaktionsbedingungen für propargylische S_N1-Substrate erfolgte anhand der Reaktion des Propargylacetats **3a**^[5] mit dem Silylenolether **4**^[7] (Tabelle 1). Im Vergleich zu anderen in der Reaktion **3a**→**5a** getesteten Katalysatoren (darunter FeCl₃, InCl₃, AuCl₃, Cu(OTf)₂, [Au(PPh₃)₃]SbF₆, BF₃) war Bi(OTf)₃ besonders gut geeignet (Tabelle 1, Nr. 1). TMSOTf war fast genauso aktiv (79 % Ausbeute), während HOTf eine niedrigere Ausbeute lieferte (54 %). Die Diastereoselektivität war mit einem Diastereomerenverhältnis d.r. = 92:8 in allen Fällen, in denen

Tabelle 1: Diastereoselektive Substitution der chiralen Propargylacetate **3** durch den Silylenolether **4** (TMS = Trimethylsilyl).



Nr. ^[a]	Substrat	t [h] ^[b]	d.r. ^[c]	Produkt	Ausbeute [%] ^[d]
1	3a	2	92:8	5a	89
2	3b	0.5	97:3	5b	88
3	3c	1	97:3	5c	74
4	3d	0.5	99:1	5d	84

[a] Propargylacetat **3** (0.25 mmol) und Silylenolether **4** (1.0 mmol) wurden in Nitromethan (2 mL) gelöst. Danach wurde bei Raumtemperatur Bi(OTf)₃ (10 Mol-%, 16 mg) zugegeben und für die angegebene Zeit gerührt. [b] Reaktionsdauer für vollständigen Umsatz. [c] Das Diastereomerenverhältnis (d.r. = *anti*-5/*syn*-5) wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt.

die katalytische Reaktion ablief, sehr gut. Die Abgangsgruppe Acetat erwies sich mit Bi(OTf)₃ als Katalysator bei der Bildung von **5a** sowohl gegenüber α-Chloracetat (54 % Ausbeute) als auch gegenüber Diethylphosphat (40 % Ausbeute) als überlegen. Der entsprechende Alkohol ergab keine Umsetzung. Besonderes Augenmerk lag auf der Produktkonfiguration, die für das Hauptdiastereomer *anti*-**5a** durch eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse eines Hydrazons bewiesen wurde (siehe die Hintergrundinformationen). Auch die Propargylacetate **3b–d**^[5] (Nr. 2–4, Tabelle 1) konnten in analoger Weise mit hoher Diastereoselektivität zu den Produkten **5b–d** umgesetzt werden.

Die Reaktionen wurden normalerweise mit 10 Mol-% Katalysator durchgeführt. Die Umsatzzahl (TON) ist jedoch höher als 10, denn auch mit 5, 2.5 und 1 Mol-% Katalysator wurden noch vollständige Umsätze erzielt. So ergab Substrat **3b** (Nr. 2) mit 5 Mol-% Bi(OTf)₃ unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen Produkt **5b** (t = 0.75 h) in 91 % Ausbeute (d.r. = 97:3), mit 2.5 Mol-% (t = 1 h) in 86 % Ausbeute (d.r. = 97:3) und mit 1 Mol-% (t = 1 h) in 92 % Ausbeute (d.r. = 97:3). Die Reaktion mit 1 Mol-% Bi(OTf)₃ wurde mit 1.0 mmol **3b** und 2.0 mmol **4** in 2 mL Nitromethan durchgeführt. Mithilfe des Substrats **3b** wurde auch die Stereokonvergenz der Reaktion nachgewiesen, die ein wichtiger Beweis

[*] Dipl.-Chem. P. Rubenbauer, Prof. Dr. T. Bach
Lehrstuhl für Organische Chemie I
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13315
E-Mail: thorsten.bach@ch.tum.de

Dr. E. Herdtweck
Lehrstuhl für Anorganische Chemie
Technische Universität München (Deutschland)

Prof. Dr. T. Strassner
Professur für Physikalische Organische Chemie
Technische Universität Dresden, 01069 Dresden (Deutschland)

[**] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ba 1372-12) und durch das Graduiertenkolleg *NanoCat* (Stipendium an P.R.) gefördert. Tf = Trifluormethansulfonyl.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200804025> zu finden.

die *tert*-Butylgruppe eine nahezu antiperiplanare Position zu einem Nucleophil ein, das sich von der Unterseite her nähert (Abbildung 1) und dessen Angriff zum *anti*-Produkt führt. Wir favorisieren daher zur Erklärung der beobachteten Selektivität einen Übergangszustand, in dem diese Konformation das Geschehen bestimmt. Der vergleichsweise gute σ -Akzeptor *tert*-Butyl würde die sich antiplanar bildende Bindung stabilisieren, wie es in ähnlicher Weise im Felkin-Anh-Modell postuliert wird.^[13]

Zusammenfassend reagieren die Propargylacetate **3** mit hoher facialer Diastereoselektivität unter S_N1 -Bedingungen zu den entsprechenden Substitutionsprodukten. Mit Bezug auf die Diastereoselektivität gibt es zum ersten Mal Hinweise für eine elektronisch kontrollierte Präferenz in der Reaktion chiraler Carbokationen, denn die Produktkonfiguration ist anhand der Vorzugskonformation dieser Kationen nicht zu erklären. Weitere Untersuchungen gelten der Erweiterung der Substratpalette, möglichen Anwendungen in der Synthese sowie einem besseren Verständnis der selektivitätsbestimmenden Parameter.

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift: **3b** (56 mg, 0.25 mmol) und **4** (172 mg, 1.0 mmol) wurden in Nitromethan (2 mL) gelöst. Danach wurde bei Raumtemperatur $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 10 Mol-%) zugegeben und 0.5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung abgebrochen, und die Reaktionsmischung wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2×20 mL) und mit Ethylacetat (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Ethylacetat/Pentan 1:40). Es wurden 58 mg des Produkts **5b** als farbloses Öl erhalten (d.r. = 97:3). ^1H -NMR (360 MHz, CDCl_3): δ = 0.51–0.55 (m, 2H), 0.61–0.68 (m, 2H), 0.90 (d, 3J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.05 (qd, 3J = 6.9 Hz, 3J = 1.8 Hz, 1H), 1.10–1.16 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 2.51 (dd, 2J = 17.2 Hz, 3J = 7.4 Hz), 2.70 (dd, 2J = 17.2 Hz, 3J = 6.4 Hz), 3.25–3.30 ppm (m, 1H); ^{13}C -NMR (90.6 MHz, CDCl_3): δ = –0.2 (d), 7.9 (t), 7.9 (t), 10.6 (q), 26.3 (q), 27.9 (d), 28.1 (q), 34.0 (s), 42.9 (t), 44.2 (s), 45.2 (d), 77.1 (s), 85.8 (s), 213.6 ppm (s); HRMS: ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}$: 247.2062; gef.: 247.2061.

Eingegangen am 14. August 2008

Online veröffentlicht am 17. November 2008

Stichwörter: Alkine · Bismut · Carbokationen · Lewis-Säuren · Nucleophile Substitutionen

- [1] Beispiele: a) F. Effenberger, T. Weber, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 146–147; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 142–143; b) R. Alonso, L. Castedo, D. Dominguez, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 424–428; c) D. A. Klumpp, R. Rendy, A. McElrea, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7959–7961; d) T. Ishikawa, T. Aikawa, Y. Mori, S. Saito, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1369–1372; e) J. Y. L. Chung, D. Mancheno, P. G. Dormer, N. Variankaval, R. G. Ball, N. N. Tsou, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3037–3040.
- [2] a) F. Mühlthau, O. Schuster, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9348–9349; b) F. Mühlthau, D. Stadler, A. Goepfert, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9668–9675; c) D. Stadler, F. Mühlthau, P. Rubenbauer, E. Herdtweck, T. Bach, *Synlett* **2006**, 2573–2576; d) D. Stadler, T.

Bach, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 272–284; e) P. Rubenbauer, T. Bach, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1125–1130; f) D. Stadler, T. Bach, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7668–7670; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7557–7559.

- [3] Übersichten: a) H. Gaspard-Illoughmane, C. Le Roux, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517–2532; b) N. M. Leonard, L. C. Wieland, R. S. Mohan, *Tetrahedron* **2002**, 58, 8373–8397.
- [4] Bismutkatalysierte S_N1 -artige Reaktionen: a) S. K. De, R. A. Gibbs, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8345–8350; b) Z. P. Zhan, W. Z. Yang, R. F. Yang, J. L. Yu, J. P. Li, H. J. Liu, *Chem. Commun.* **2006**, 3352–3354; c) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1033–1037; d) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Org. Lett.* **2007**, 9, 825–828; e) H. Qin, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 413–417; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 409–413; f) P. Rubenbauer, T. Bach, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1305–1309.
- [5] Frühere Arbeiten zu S_N1 -artigen Substitutionen von Kohlenstoffnucleophilen an Propargylsubstraten: a) H. Mayr, H. Klein, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4097–4100; b) M. Hayashi, A. Inubushi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1987**, 1975–1978; c) T. Mukaiyama, S. Matsui, K. Homma, S. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 2687–2690; d) J. P. Dau-Schmidt, H. Mayr, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 205–212; e) T. J. J. Müller, A. Netz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3145–3148; f) T. Ishikawa, M. Okano, T. Aikawa, S. Saito, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4635–4642; g) I. Matsuda, K. I. Komori, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9072–9073; h) T. Ishikawa, T. Aikawa, Y. Mori, S. Saito, *Org. Lett.* **2003**, 5, 51–54; i) M. R. Luzung, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15760–15761; j) T. Schwier, M. Rubin, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1999–2001; k) J. J. Kennedy-Smith, L. A. Young, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1325–1327; l) T. Ishikawa, S. Manabe, T. Aikawa, T. Kudo, S. Saito, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2361–2364; m) M. Georgy, V. Boucard, J. M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14180–14181; n) P. Zhan, S. P. Wang, X. B. Cai, H. J. Liu, J. L. Yu, Y. Y. Cui, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2097–2102; o) Z. P. Zhan, X. B. Cai, S. P. Wang, J. L. Yu, H. J. Liu, Y. Y. Cui, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9838–9841; p) R. Sanz, D. Miguel, A. Martinez, J. Alvarez-Gutierrez, F. Rodriguez, *Org. Lett.* **2007**, 9, 727–730; q) L. F. Yao, M. Shi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5187–5190; r) C. Li, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7431–7434; s) Y. Liu, S. Zhou, G. Li, B. Yan, S. Guo, Y. Zhou, H. Zhang, P. G. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 797–801; t) M. Yoshimatsu, T. Otani, S. Matsuda, T. Yamamoto, A. Sawa, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4251–4254.
- [6] Übersichten über stereoselektive Propargylierung mit Übergangsmetallstabilisierten Propargylkationen: a) K. M. Nicholas, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 207–214; b) T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2021–2033.
- [7] T. Bach, K. Jödicke, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 2457–2466.
- [8] Alle Rechnungen wurden mit Gaussian03^[9] durchgeführt. Dabei wurde die Dichtefunktionalmethode Becke3LYP^[10] mit den Basissätzen 6-31G(d) und 6-311++G(d,p) verwendet. Zur Untersuchung der Winkelabhängigkeit der verschiedenen Konformationen wurde mit B3LYP/6-31G(d) optimiert und nur ein Diederwinkel festgehalten. Zur Untersuchung der beiden Minima wurden die Geometrien auf beiden Theorieniveaus vollständig optimiert, durch Frequenzrechnungen bestätigt und verglichen. Jedoch wurden nur minimale Unterschiede gefunden. Alle angegebenen Energien sind elektronische Energien. Details können den Hintergrundinformationen entnommen werden. Zur Visualisierung wurde das Programm MOLDEN^[11] verwendet.
- [9] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R.

- Fukuda, I. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian 03, Rev. C.02; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- [10] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789; c) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627; d) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200–1211.
- [11] G. Schaftenaar, J. H. Noordik, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2000**, *14*, 123–124.
- [12] Beispiele für frühere theoretische Studien zu Propargylkationen: a) D. Mirejovsky, W. Drenth, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 763–765; b) M. Dorado, O. Mo, M. Yanez, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 947–950; c) K. Raghavachari, R. A. Whiteside, J. A. Pople, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5649–5657; d) H. Mayr, R. Schneider, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3470–3478.
- [13] a) M. Chérest, H. Felkin, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2205–2208; b) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199–2204; c) N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61–70.