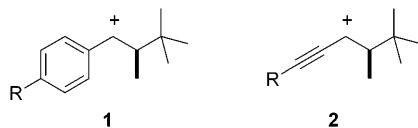


Bi(OTf)₃-katalysierte, diastereoselektive S_N1-artige Reaktionen chiraler Propargylacetate**

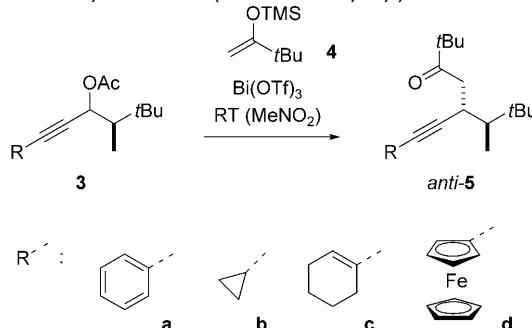
Philipp Rubenbauer, Eberhardt Herdtweck, Thomas Strassner und Thorsten Bach*

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 benzylischer Kationen^[2] genauer zu studieren, die häufig mit sehr guter facialischer 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 Kohlenstoffnukleophilen,^[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 propargyliche S_N1-Substrate erfolgte anhand der Reaktion des Propargylacetats **3a**^[5j] 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)₂]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 ab lief, 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**^[5j] (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

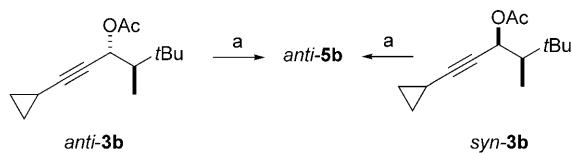
Professur für Physikalische Organische Chemie

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.

dafür ist, dass die Reaktion über ein Carbeniumion verläuft. Die beiden Diastereomere *anti*- und *syn*-**3b** (siehe die Hintergrundinformationen) wurden getrennt mit dem Silylenol-ether **4** umgesetzt. In beiden Fällen wurde *anti*-**5b** mit hoher Präferenz (d.r. = 97:3) als Produkt gebildet (Schema 1).



Schema 1. Stereokonvergente Reaktion der diastereomeren Propargylacetate *anti*-**3b** und *syn*-**3b**: a) **4** (4 Äquiv.), $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (10 Mol-%), MeNO_2 , RT, 1 h; 86% von *anti*-**3b**, 88% von *syn*-**3b**.

Tabelle 2: Diastereoselektive Substitution des Propargylacetats **3b** durch verschiedene Nucleophile.^[a]

NuH/NuSiMe ₃	Produkt	t [h] ^[b]	d.r. ^[c]	Ausb. [%] ^[d]
6	7	1	96:4	80
8	9	0.5	94:6	97
10	11	0.25	95:5	80
12	13	0.5	94:6	82
14	15	0.5	99:1	80
16	17	1	99:1	83
18	19	2	96:4	68

[a] **3b** (125 μmol) und das entsprechende Nucleophil (0.5 mmol) wurden in Nitromethan (1 mL) gelöst. Danach wurde bei Raumtemperatur $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (10 Mol-%, 8 mg) zugegeben und für die angegebene Zeit gerührt. [b] Reaktionsdauer für vollständigen Umsatz. [c] Das Diastereomerenverhältnis (d.r. = *anti*/*syn*) wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Weitere Nucleophile, die sich mit den Propargylacetaten zur Reaktion bringen lassen, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Es gelang sowohl die Reaktion mit anderen Silylnucleophilen, wie dem Silylenol-ether **6**^[7] und dem Allylsilan **8**, als auch mit Arenen im Sinne einer Friedel-Crafts-Alkylierung. Beispiele für aromatische Nucleophile sind Resorcindimethylether (**10**), Pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**12**), Furan-2-carbonsäuremethylester (**14**), Benzofuran (**16**) und 2-Methylthiophen (**18**). Die *anti*-Konfiguration des Produkts **7** wurde ebenfalls durch eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse eines Hydrazons bewiesen (siehe die Hintergrundinformationen).

Um die faciale Diastereoselektivität der Reaktion zu erklären, haben wir – wie für die Kationen **1** auch – die denkbaren Konformationen eines Propargylkations in Betracht gezogen. Mithilfe von DFT-Rechnungen^[8] wurde eine Konformationsanalyse der Kationen **2** durchgeführt, die repräsentativ für das Kation **2a** ($\text{R} = \text{Ph}$) in Abbildung 1 dargestellt

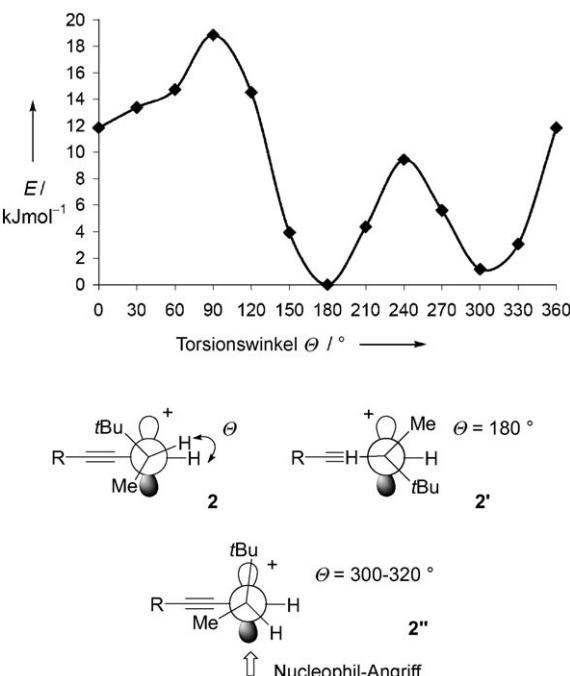


Abbildung 1. Konformationsanalyse der Kationen **2** auf der Grundlage von DFT-Rechnungen, exemplarisch gezeigt für **2a**.

ist; die Kationen **2b** und **2c** zeigen gleiches Verhalten (siehe die Hintergrundinformationen). Bei dieser Analyse wurde die Rotation um die gezeigte Bindung genauer untersucht und die Energie in Abhängigkeit vom Diederwinkel Θ berechnet.^[12] Die beobachteten Minima wurden dann weiter optimiert und analysiert. Das globale Minimum **2'** liegt erwartungsgemäß sehr nahe bei einem Diederwinkel von 180° . Allerdings würde diese Konformation – wie im Fall der Benzylkationen **1** – zu einem Angriff von der Oberseite einladen und zum *syn*-Produkt führen. Es existiert jedoch ein zweites Minimum **2''** bei einem Diederwinkel von $300-320^\circ$ (je nach Kation und Rechenverfahren), das nur etwa 0.7–2.0 kJ mol^{-1} über dem globalen Minimum liegt. Hier nimmt

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 antiperiplanar 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 $Bi(OTf)_3$ (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, 2 H), 0.61–0.68 (m, 2 H), 0.90 (d, 3J = 6.9 Hz, 3 H), 0.93 (s, 9 H), 1.05 (qd, 3J = 6.9 Hz, 3J = 1.8 Hz, 1 H), 1.10–1.16 (m, 1 H), 1.12 (s, 9 H), 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, 1 H); ^{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 $C_{17}H_{27}O$: 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. Variarkaval, 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. Goepert, 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. Yamagawa, 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 Basisätzen 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 Theorie niveaus 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 Propargylketonen: 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.