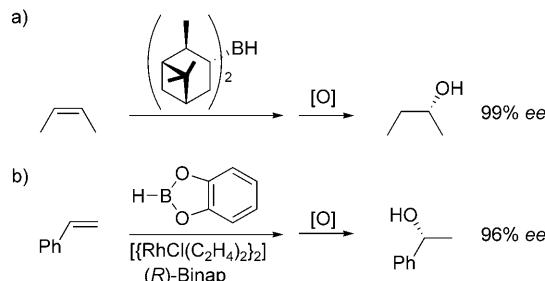


Asymmetrische Hydroborierung von 1,1-disubstituierten Alkenen**

Stephen P. Thomas und Varinder K. Aggarwal*

Alkene · Asymmetrische Synthesen ·
Enantioselektivität · Hydroborierungen

Im Jahr 1961 erhielten Brown und Zweifel bei der Hydroborierung von Alkenen mit ($-$)-Diisopinocamphenylboran [$(\text{Ipc})_2\text{BH}$] eindrucksvolle Enantioselektivitäten, die den Beginn der asymmetrischen Synthese einlauteten (Schema 1a).^[1] Ihnen gelang erstmals der Nachweis, dass einfache niedermolekulare chirale Reagentien Enantioselektivitäten induzieren können, wie man sie eigentlich nur von Enzymen kannte.



Schema 1. Asymmetrische Hydroborierungsreaktionen. Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl.

Seit dieser grundlegenden Entdeckung wurde eine Vielzahl von chiralen Reagentien und Katalysatoren für die Hydroborierung entwickelt,^[2] doch auch die ursprünglichen Reagentien $(\text{Ipc})_2\text{BH}$ und $(\text{Ipc})\text{BH}_2$ finden weiterhin breite Anwendung. Sie liefern normalerweise mit vielen Alkenen gute bis hohe Enantioselektivitäten (Tabelle 1, Spalten 2 und 3).^[3] Mit dem von Masamune et al. beschriebenen C_2 -symmetrischen Boran (2,5-Dimethylborolan, DMB) werden zwar in den meisten Fällen höhere Enantioselektivitäten erhalten (Tabelle 1, Spalte 4),^[4] aber wegen der langwierigen Synthese (sieben Stufen) ist seine Anwendbarkeit stärker eingeschränkt als jene der Brown-Reagentien. Die Regioselekti-

Tabelle 1: Enantioselektivitäten bei der Hydroborierung verschiedener Alkenklassen.

Alkenklasse	$(\text{Ipc})_2\text{BH}$	$(\text{Ipc})\text{BH}_2$	DMB	5a	5b
$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	14	73	99.5	96	95
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_3$	99.1	24	97.6	32	84
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	15	53	97.6	74	—
$\text{iPr}-\text{CH}=\text{CH}_2$	32	—	1.5	38	52
$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}_2$	—	5	—	78	66

vität der in den letzten Jahren entwickelten Rhodium-katalysierten Hydroborierung ist normalerweise komplementär zu jener der unkatalysierten Reaktion; bei der Verwendung chiraler Liganden wurde mit dieser Methode eine hohe Enantioselektivität erzielt (Schema 1b).^[5]

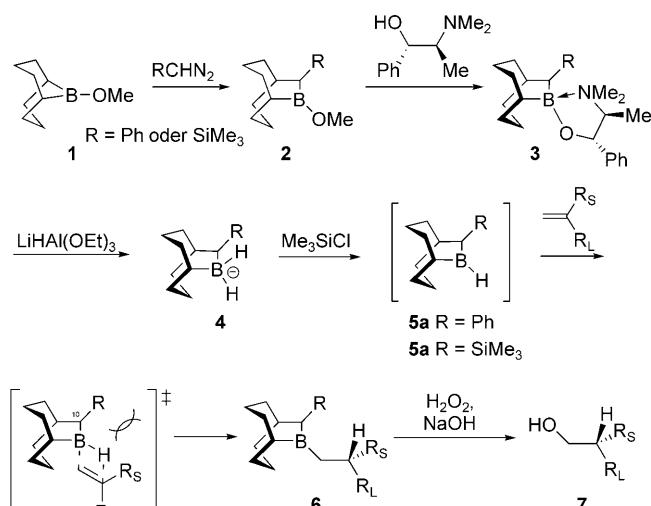
Die Enantioselektivitäten bei der Hydroborierung verschiedener Alkenklassen mit ausgewählten chiralen Reagenzien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Darin stellt sich eine Gruppe von Alkenen wenig überraschend als besonders anspruchsvoll heraus: die 1,1-disubstituierten Alkene. Für ein chirales Reagens ist die effiziente Unterscheidung zwischen den beiden enantiotopen Seiten solcher Substrate schwierig, da diese kaum prochiral sind. Tatsächlich ist das Erreichen hoher Enantioselektivitäten bei Umwandlungen 1,1-disubstituierter Alkene eine äußerst schwierige Aufgabe. Die Hydroborierung nach H. C. Brown^[4] und die von J. M. Brown et al. sowie Hayashi et al. beschriebenen Methoden^[5b] für die Rhodium-katalysierte Hydroborierung lieferten niedrige Selektivitäten (Tabelle 2, Nr. 1 und 2). Höhere Enantioselektivitäten im praktisch nutzbaren Bereich wurden mit Epoxidierungen nach Jacobsen-Katsukii^[6] und Shi^[7] erhalten (Tabelle 2, Nr. 3 und 4). Bis vor kurzem lieferten nur asymmetrische Hydrierungen und Dihydroxylierungen mehr als 90% ee (Tabelle 2, Nr. 5 und 6). So ergab die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung mit 1,1-Arylalkyl- und 1,1-Dialkylethenen sehr hohe Enantioselektivitäten (Tabelle 2, Nr. 5),^[8] und Roseblade und Pfaltz sowie Andersson und

[*] Dr. S. P. Thomas, Prof. V. K. Aggarwal
School of Chemistry, University of Bristol
Cantock's Close, Bristol, BS8 1TS (Großbritannien)
Fax: (+44) 117-929-8611
E-Mail: v.aggarwal@bristol.ac.uk
Homepage: [http://www.chm.bris.ac.uk/org/aggarwl/aggarhp.html](http://www.chm.bris.ac.uk/org/aggarwal/aggarhp.html)

[**] V.K.A. dankt dem EPSRC für ein Senior Research Fellowship und der Royal Society für einen Wolfson Research Merit Award. Wir danken der Merck-Gruppe für die Unterstützung unserer Forschung.

Tabelle 2: Asymmetrische Umwandlungen von 1,1-disubstituierten Arylalkylethenen.

Nr.	Reaktionsart	Produkt X, Y	ee [%]	Lit.
1	Hydroborierung [(Ipc) ₂ BH/(Ipc)BH ₂]	H, OH	< 5	[4]
2	Hydroborierung [Rh-katalysiert]	H, OH	38–47	[5]
3	Epoxidierung [Mn-Salen-Komplex]	-O-	54	[6]
4	Epoxidierung [Keton-katalysiert]	-O-	62–88	[7]
5	Dihydroxylierung [Os-Amin-Katalysator]	OH, OH	94–96	[8]
6	Hydrierung [Ir-Phosphan-Katalysator]	H, H	94–99	[9]



Schema 2: Synthese von **5a** und **5b** und ihre Verwendung zur Hydroborierung von 1,1-disubstituierten Alkenen.

Mitarbeiter berichteten unabhängig voneinander, dass chirale Iridiumverbindungen hoch wirksame Katalysatoren für die Hydrierung von 1,1-disubstituierten Alkenen (Tabelle 2, Nr. 6) wie auch von Alkenen mit anderen Substitutionsmustern sind.^[9]

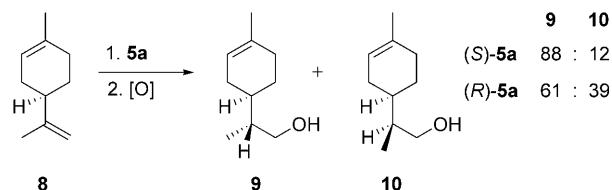
Asymmetrische Hydrierungen und Dihydroxylierungen liefern im Allgemeinen außerordentlich hohe Enantioselektivitäten mit einer großen Bandbreite von Substraten einschließlich der 1,1-disubstituierten Alkene. Soderquist und Mitarbeiter konnten nun zeigen, dass auch eine neue Klasse von Hydroborierungsmitteln, **5a** und **5b**, ungewöhnlich effizient mit 1,1-disubstituierten Alkenen reagiert.^[10] Zuvor war das 10-substituierte 9-Borabicyclo[3.3.2]decan-Gerüst dieser Reagentien für hoch effiziente Allyl- und Crotylborationen von Aldehyden und Ketonen (81–99 % ee) verwendet worden.^[11] Das Grundgerüst wurde in enantiomerenreiner Form durch Ringerweiterung von *B*-Methoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonan (**1**) zu **2**, Racemattrennung von **2** zu **3** und anschließende Reduktion zu den Borhydridderivaten **4** erhalten (Schema 2). Die anschließenden Hydroborierungsreaktionen erfolgten in Gegenwart von einem Äquivalent Me_3SiCl , wodurch die reaktiven Borane **5** in situ gebildet wurden (Schema 2).

Bei der Hydroborierung zahlreicher Alkene übertreffen **5a** und **5b** die Brown-Reagentien (Tabelle 1, vgl. Spalten 5 und 6 mit 2 und 3), nicht jedoch das Masamune-Reagens (Tabelle 1, Spalte 4).^[4,10] Die Soderquist-Reagentien zeichnen sich aber besonders bei der Hydroborierung von 1,1-disubstituierten Alkenen aus (Tabelle 1, Zeilen 4 und 5, und Tabelle 3): Betrugen die Enantioselektivitäten zuvor selten mehr als 10 % ee, werden mit den neuen Reagentien nun bis zu 92 % ee erreicht.

Mit (*S*)-**5a** gelang auch die effiziente Hydroborierung von (*R*)-Limonen (**8**) mit der bisher höchsten Selektivität bei diesem Substrat (d.r. 88:12; Schema 3). Die Mismatched-Kombination mit (*R*)-**5a** ergab ein Diastereomerenverhältnis von 61:39 zugunsten desselben Hauptdiastereomers, was auf eine signifikante Substratkontrolle schließen lässt.

Tabelle 3: Hydroborierung von 1,1-disubstituierten Alkenen mit **5a** und **5b**.

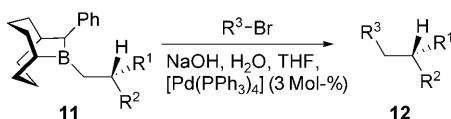
Nr.	Alken	Reagens	ee [%]	Ausb. [%]
1	Et	5a	28	83
		5b	40	87
2	iPr	5a	38	97
		5b	52	82
3	tBu	5a	92	84
		5b	56	60
4	Ph	5a	78	95
		5b	66	83



Schema 3: Diastereoselektive Hydroborierung von (*R*)-Limonen.

Man nimmt an, dass der Reaktionsverlauf im Wesentlichen durch sterische Faktoren gesteuert wird. Das Alken nähert sich von der entgegengesetzten Seite des C10-Substituenten in der Weise, dass sich der größere Alkensubstituent entfernt von diesem befindet (siehe Übergangszustand in Schema 2). Die Art des C10-Substituenten wirkt sich auch die Konformation des Bicyclus aus, die subtile Auswirkungen auf die Selektivität sowohl der Hydroborierung als auch der Allyl-/Crotylborationen hat.^[11]

Die Verwendung der intermediären Trialkylborane **11** als Kupplungsreagentien bei Suzuki-Miyaura-Reaktionen mit Aryl-, Heteroaryl- und Vinylbromiden erweitert den Anwendungsbereich des Verfahrens (Schema 4). Die Reagenzien **12** mit R^1 und $\text{R}^2 = \text{Aryl/Heteroaryl}$ sind wichtige Phar-



Schema 4. Suzuki-Miyaura-Kupplung von Boranzwischenstufen.

makophore in der medizinischen Chemie, die in enantiomerenreicherer Form nicht leicht herzustellen sind.^[12] Es bleibt abzuwarten, ob 1,1-diarylsubstituierte Ethene effiziente asymmetrische Hydroborierungen eingehen werden, die diese Lücke schließen können.

In den letzten Jahren hat sich das Interesse an der Organoborchemie wieder verstärkt, und es wurden neue Reaktionen und Katalyseverfahren entwickelt. Die Hydroborierung gehört zu den ältesten Reaktionen auf diesem Gebiet, und die von Soderquist et al. entwickelte Hydroborierung von 1,1-disubstituierten Alkenen als den anspruchsvollsten Substraten ist ein Meilenstein. Es sind allerdings noch weitere Verbesserungen der Enantioselektivität sowie ein leichter Zugang zu den Hydroborierungsmitteln notwendig, damit die Hydroborierung in das Repertoire der Reaktionen aufgenommen werden kann, die routinemäßig und zuverlässig für alle Arten von Alkenen verwendet werden.

Online veröffentlicht am 2. Februar 2009

- [1] a) H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486; b) G. Zweifel, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 397.
- [2] a) D. S. Matteson, *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*, Springer, Heidelberg, **1995**; b) Y. Bubnov, *Science of Synthesis*, Vol. 6 (Hrsg.: D. E. Kaufmann, D. S. Matteson), Thieme, Stuttgart, **2004**, S. 945–1072; c) M. Srebnik, P. V. Ramachandran, *Aldrichimica Acta* **1987**, *20*, 9; d) J. Weill-Raynal, *Synthesis* **1976**, 633.
- [3] a) H. C. Brown, B. Singaram, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 879; b) H. C. Brown, B. Singaram, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 287;

c) A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, New York, **1988**; d) H. C. Brown, *Boranes in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, **972**; e) H. C. Brown, *Organic Synthesis via Boranes*, Wiley-Interscience, New York, **1975**.

- [4] S. Masamune, B. M. Kim, J. S. Petersen, T. Sato, S. J. Veenstra, T. Imai, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4549.
- [5] a) T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3426; b) T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 601; c) J. M. Brown, G. C. Lloyd-Jones, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 865; d) J. M. Brown, D. I. Hulmes, T. P. Layzell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1673; e) T. Hayashi, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 351–364; f) J. M. Brown, *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [6] P. Fistrup, B. B. Dideriksen, D. Tanner, P.-O. Norrby, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13672.
- [7] B. Wang, O. A. Wong, M.-X. Zhao, Y. Shi, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9539.
- [8] a) H. Becker, S. B. King, M. Taniguchi, K. P. M. Vanessche, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3940; b) X. Wang, M. Zak, M. Maddess, P. O'Shea, R. Tilley, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4865.
- [9] a) S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402; S. Bell, B. Wüstenberg, S. Kaiser, F. Menges, T. Netscher, A. Pfaltz, *Science* **2006**, *311*, 642; b) M. Diéguez, J. Mazuela, O. Pàmies, J. J. Verendel, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7208; c) X. Cui, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272.
- [10] A. Z. Gonzalez, J. G. Romàn, E. Gonzalez, J. Martinez, J. R. Medina, K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9218.
- [11] a) C. H. Burgos, E. Canales, K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8044; b) E. Canales, P. Ganeshwar, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11572.
- [12] P. D. O'Shea, C.-y. Chen, W. Chen, P. Dagneau, L. F. Frey, E. J. J. Grabowski, K. M. Marcantonio, R. A. Reamer, L. Tan, R. D. Tilley, A. Roy, X. Wang, D. Zhao, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3021. Nach einer Studie der Beilstein-Datenbank haben 2252 Verbindungen mit diesem Strukturmotiv potentiell nützliche pharmakologische Eigenschaften.