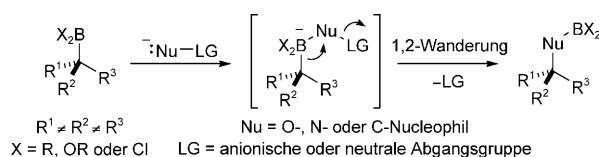


Enantioselektive konjugierte Borylierung**

Julia A. Schiffner, Kristine Müther und Martin Oestreich*

Asymmetrische Katalyse · Bor · Hauptgruppenchemie ·
Konjugierte Additionen · Kupfer

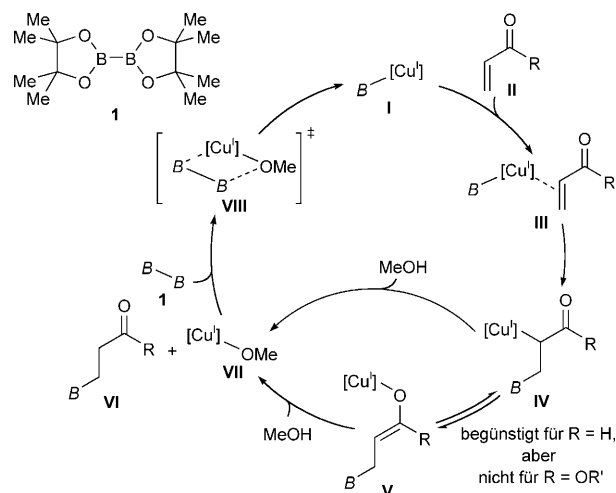
α-Chirale Borverbindungen zählen zu den wichtigen Bausteinen der stereoselektiven Synthese. Die C-B-Bindung geht nach Bildung eines At-Komplexes mit einem entsprechenden Nucleophil in einer stereospezifischen 1,2-Wanderung in C-O-, C-N- sowie C-C-Bindungen über (Schema 1).^[1] Dieses Repertoire



Schema 1. α-Chirale Borverbindungen als Synthesebausteine.

wurde durch racemisierungsfreie Suzuki-Miyaura-Kreuzkuppelungen beträchtlich erweitert.^[2] Neue Verfahren zum direkten Aufbau α-chiraler Borane sind daher begr  uenswert, und der überwältigende Fortschritt bei der (vornehmlich) Cu^I-katalysierten 1,4-Addition nucleophiler Bors ist eine grundlegende Ergänzung der Synthesechemie.^[3]

Die Voraussetzung für enantioselektive Cu^I-katalysierte konjugierte Borylierungen wurde durch eine wegweisende Arbeit von Hosomi et al. geschaffen.^[4] Damals noch racemisch, gelang die Aktivierung der B-B-Bindung der Diborverbindung **1** und die 1,4-Addition an elektronenarme Akzeptoren mit Cu^I-Quellen (10 Mol-%) und Bu₃P. Zur Weiterentwicklung dieser Katalyse liefern quantenchemische Rechnungen von Marder et al. nun das nötige mechanistische Verständnis (Schema 2).^[5] Diese Analyse macht den experimentell beobachteten Reaktivitätsunterschied zwischen α,β-unges  tigten Carbonyl- und Carboxylverbindungen und die damit einhergehende wichtige Rolle von MeOH als Additiv klar. Auf die Koordination des in situ erzeugten Cu-B-Komplexes **I** an die C-C-Doppelbindung des Akzeptors **II** (**I**→**III**) folgt im Katalysezyklus dessen Insertion in die Cu-B-Bindung (**III**→**IV**). Das führt allerdings nicht zum O-Enolat **V**, son-



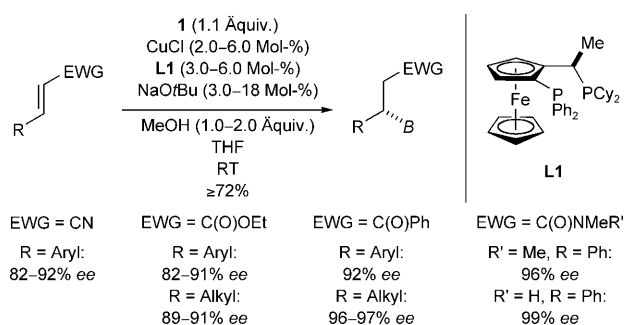
Schema 2. Mechanismus der Cu^I-Katalyse. B = Bpin mit pin = Pinalolato.

dern zum C-Enolat **IV** – eine entscheidende, durch Deuterierungsexperimente^[6c] gestützte Erkenntnis. Die berechneten Barrieren der σ-Bindungsmetathesen von **IV** und **V** mit **1** belegen, dass die Beteiligung einer Cu-C-Bindung energetisch unwahrscheinlich ist, während die Reaktion mit einer Cu-O-Bindung nahezu barrierefrei verläuft. Der Umsatz wird daher maßgeblich vom Gleichgewicht zwischen **IV** und **V** und dessen Umwandlungsbarriere, die ihrerseits von der elektronenziehenden Gruppe (EWG) abhängt, bestimmt. Quantenchemische Daten zeigen zudem, dass für **IV**→**V** sowohl die kinetische als auch die thermodynamische Stabilität für Carbonylverbindungen gering ($\Delta G^\ddagger = 12.7 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta G = 3.7 \text{ kcal mol}^{-1}$), für Carboxylverbindungen jedoch hoch ist ($\Delta G^\ddagger = 19.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta G = 13.7 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[5] weshalb bei den letztgenannten **V** nicht gebildet wird. Der Umsatz ist daher lediglich für Carbonylverbindungen gesichert. Abhilfe schafft hier zugesetztes MeOH, das nach Alkoholyse den borylierten Akzeptor **VI** (**IV/V**→**VI**) und den reaktiven Cu-OMe-Komplex **VII** (**IV/V**→**VII**) liefert. Die abschließende σ-Bindungsmetathese von **VII** und **1** verläuft mühelos und regeneriert den aktiven Katalysator **I** (**VII**→**VIII**→**I**).

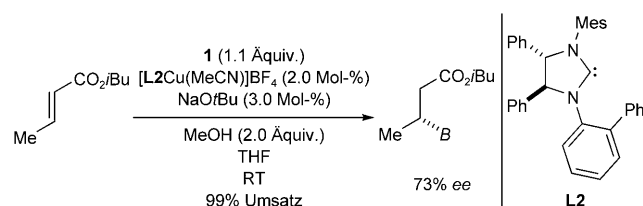
Eine allgemeine enantioselektive Methode zur Cu^I-katalysierten konjugierten Borylierung von acyclischen Akzeptoren verwirklichten Yun et al. unter Verwendung von CuCl/NaOtBu/**L1** und MeOH (Schema 3), wobei sich der Josiphos-Ligand **L1** für alle Substrate als optimal erwies.^[6] Jüngst setzten Fern  ndez et al. das chirale N-heterocyclische Carben

[*] J. A. Schiffner, K. Müther, 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/oestreich>

[**] J.A.S. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie (Chemiefonds-Stipendium, 2008–2010), und K.M. bedankt sich bei der Studienstiftung des deutschen Volkes für ein Promotionsstipendium (2009–2011).



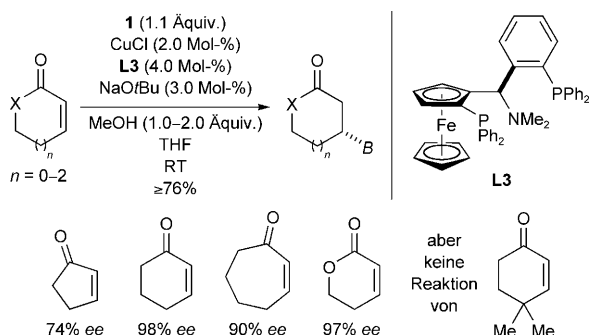
Scheme 3. Enantioselective Borylierung von acyclischen α,β -ungesättigten Akzeptoren mit einem chiralen Cu^I -Phosphin-Komplex. Cy = Cyclohexyl.



Scheme 4. Enantioselective Borylierung einer acyclischen α,β -ungesättigten Carboxylverbindung mit einem chiralen Cu^I -Carben-Komplex. Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl.

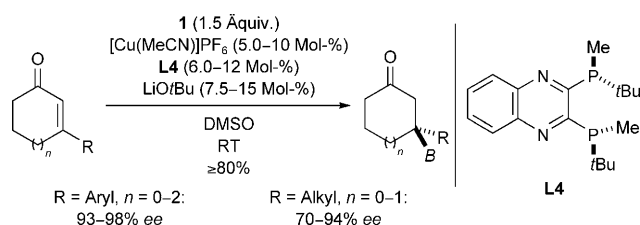
L2 anstelle eines Phosphinliganden in dieser Reaktion ein (Schema 4).^[7]

Eine geringe Änderung des von Yun et al. bekannten Katalysatorsystems erweiterte dessen Anwendungsbereich. So ermöglichte der Austausch von **L1** gegen **L3** (Taniaphos) den anspruchsvollen asymmetrischen konjugierten Boryltransfer auf cyclische Substrate (Schema 5).^[8] Dies war



Scheme 5. Enantioselective konjugierte Borylierung von cyclischen α,β -ungesättigten Akzeptoren ohne Substituent in der β -Position.

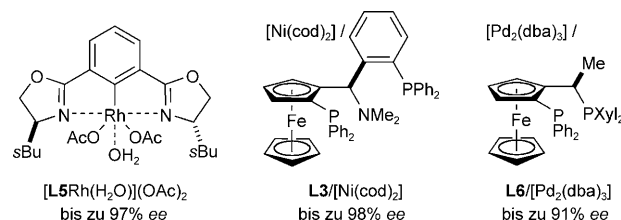
zweifelloos ein Fortschritt, allerdings schlug die Reaktion von γ,γ -disubstituierten und β -substituierten cyclischen Akzeptoren fehl oder glückte nur mit mäßigem Erfolg. Zeitgleich überwand Shibasaki et al. diese Einschränkung (Schema 6)^[9] und eröffneten so den Zugang zu tertiären Alkoholen (nicht gezeigt) mit hervorragenden Enantioselektivitäten. Interessanterweise ist hierbei jedoch kein protisches Additiv nötig (Schema 2), da vermutlich die Lewis-Säure LiPF_6 –



Scheme 6. Enantioselectiver konjugierter Boryltransfer auf cyclische β -substituierte, α,β -ungesättigte Akzeptoren.

generiert aus CuPF_6 und LiOtBu – die Elektrophilie von **1** durch Sauerstoffkoordination erhöht.^[9]

Bislang haben Cu^I -Katalysatoren das Feld der asymmetrischen konjugierten Borylierung dominiert, es wurden jedoch auch weitere vielversprechende Übergangsmetall/Ligand-Kombinationen untersucht, die vergleichbare Enantioselectivitäten für acyclische Akzeptoren liefern (Schema 7).^[10]



Scheme 7. Rh^{III} , Ni^0 - und Pd^0 -Katalysatoren. ^[10a] cod = Cycloocta-1,5-dien, dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone, Xyl = Xylyl.

All diese herausragenden Beiträge eröffnen einen nützlichen Zugang zu enantiomerenangereicherten α -chiralen Borverbindungen, einer Klasse vielseitig einsetzbarer Synthesebausteine (Schema 1). Abschließend erwähnen wir noch die carbenkatalysierte konjugierte Borylierung nach Hoveyda et al.^[11] Dort aktiviert das Carben die Diborverbindung **1** durch nucleophilen Angriff an einem der Boratome. Die nächste Aufgabe besteht also in der Entwicklung einer asymmetrischen Variante dieses metallfreien Verfahrens.

Eingegangen am 19. November 2009
Online veröffentlicht am 14. Januar 2010

- [1] D. S. Matteson, *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*, Springer, Berlin, **1995**, S. 48–92.
- [2] D. Imao, B. W. Glasspoole, V. S. Laberge, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5024–5025.
- [3] a) L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Chem. Commun.* **2009**, 3987–3995; b) V. Lillo, A. Bonet, E. Fernández, *Dalton Trans.* **2009**, 2899–2908.
- [4] a) H. Ito, H. Yamanaka, J.-i. Tateiwa, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6821–6825; Miyaura et al. entwickelten gleichzeitig eine stöchiometrische Variante: b) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2000**, 982–983.
- [5] L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Organometallics* **2008**, *27*, 4443–4454.
- [6] a) S. Mun, J.-E. Lee, J. Yun, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4887–4889; b) J.-E. Lee, J. Yun, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 151–153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 145–147; c) H.-S. Sim, X. Feng, J. Yun,

- Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1939–1943; d) H. Chea, H.-S. Sim, J. Yun, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 855–858.
- [7] a) V. Lillo, A. Prieto, A. Bonet, M. M. Díaz-Requejo, J. Ramírez, P. J. Pérez, E. Fernández, *Organometallics* **2009**, *28*, 659–662; mit axial chiralen P-N-Liganden: b) W. J. Fleming, H. Müller-Bunz, V. Lillo, E. Fernández, P. J. Guiry, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2520–2524.
- [8] X. Feng, J. Yun, *Chem. Commun.* **2009**, 6577–6579.
- [9] I.-H. Chen, L. Yin, W. Itano, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11664–11665.
- [10] a) T. Shiomi, T. Adachi, K. Toribatake, L. Zhou, H. Nishiyama, *Chem. Commun.* **2009**, 5987–5989; b) V. Lillo, M. J. Geier, S. A. Westcott, E. Fernández, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4674–4676.
- [11] K.-s. Lee, A. R. Zhugralin, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7253–7255.

Chemie

rund um die Uhr

Das Buch zum Jahr der Chemie

Das offizielle Buch der Gesellschaft Deutscher Chemiker und des BMBF ist ein wahrer Lesespaß und Augenschmaus.



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Wiley-VCH, Kundenservice
Postfach 10 11 61, 69451 Weinheim
Tel.: +49 (0) 6201 606-400, Fax: +49 (0) 6201 606-184
E-Mail: service@wiley-vch.de, www.wiley-vch.de



Mädefessel-Herrmann, K. /
Hammar, F. /
Quadbeck-Seeger, H.-J.
Herausgegeben von der
Gesellschaft Deutscher
Chemiker
2004. X, 244 Seiten, mehr
als 300 Abbildungen kom-
plett in Farbe. Gebunden.
€ 27,90
ISBN 978-3-527-30970-2



WILEY-VCH

42272805_gu