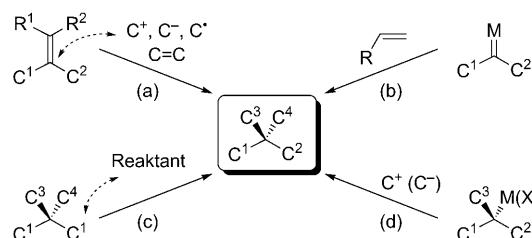


# Aufbau von asymmetrischen quartären Kohlenstoffzentren mit hoher Enantioselektivität

Masaki Shimizu\*

Asymmetrische Synthesen · Borate · Carbenoide · Enantioselektivität · Syntheseverfahren

**D**er enantioselektive Aufbau eines quartären Kohlenstoffzentrums mit vier verschiedenen kohlenstoffzentrierten Gruppen ist eine der größten Herausforderungen in der organischen Synthese.<sup>[1]</sup> Die bekannten Methoden können in folgende vier Kategorien eingeteilt werden (Schema 1):

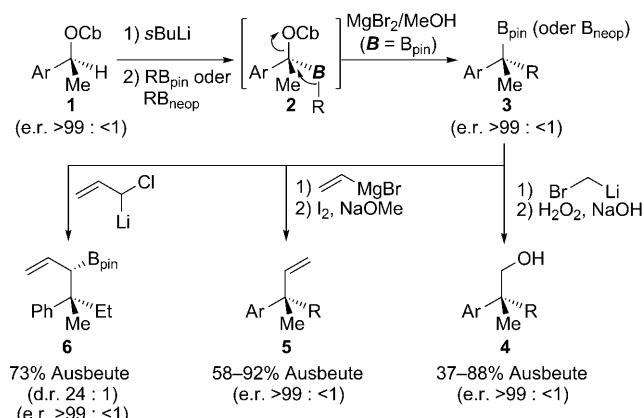


**Schema 1.** Allgemeine Methoden zum enantioselektiven Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren ( $C^1$ ,  $C^2$ ,  $C^3$  und  $C^4$  bezeichnen die Kohlenstoffsubstituenten).

a) C-C-Bindungsbildung an einem  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoffzentrum, das zwei Kohlenstoffsubstituenten trägt, durch Reaktion mit einem kohlenstoffzentrierten Reaktanten (einem Elektrophil, Nucleophil, Radikal oder Olefin; z.B. durch Enolatalkylierung, Michael-Addition, Diels-Alder-Reaktion), b) gleichzeitige doppelte C-C-Bindungsbildung zwischen einem Carben und einem unsymmetrischen Olefin (Cyclopropanierung), c) Desymmetrisierung eines prochiralen quartären Kohlenstoffatoms (d.h. gruppenselektive Reaktion von enantiotopen  $C^1$ -Einheiten) und d) stereospezifische Reaktion einer optisch aktiven tert-Alkylmetall- oder -(pseudo)halogenverbindung mit einem Kohlenstoffelektrophil bzw. -nucleophil. Die ersten drei Methoden nutzen chirale Katalysatoren, Reagentien oder Auxiliare, um die enantioselektive Reaktion zu erreichen. Diesen Kategorien gehören die bisher bekannten erfolgreichsten Beispiele der asymmetrischen Synthese von quartären Kohlenstoffzentren an.<sup>[1]</sup> Dagegen blieb die vierte Strategie unerforscht, da sich

die Synthese von optisch aktiven tert-Alkylmetallverbindungen oder -(pseudo)halogeniden und stereospezifische Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen mit ihnen äußerst schwierig gestalten.<sup>[2]</sup>

Kürzlich wurde von Aggarwal et al. eine vielseitig einsetzbare und effektive Methode zum hoch enantioselektiven Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren entwickelt (Schema 2).<sup>[3]</sup> Zuvor war ihnen durch Homologisierung eines Bo-



**Schema 2.** Synthese von optisch aktiven tert-Alkylboronaten **3** und deren Umwandlung in die Verbindungen **4–6**, die quartäre Kohlenstoffzentren enthalten ( $Cb = CONiPr_2$ ,  $B_{pin} = Pinacolatoboryl$ ,  $B_{neop} = Neopentylglycolatoboryl$ , e.r. = Enantiomerenverhältnis).

ratkomplexes die hoch enantioselektive Synthese von tert-Alkylboronaten aus den Carbamaten **1** gelungen, die sich von leicht zugänglichen, optisch aktiven sekundären Alkoholen ableiten.<sup>[4]</sup> Der Deprotonierung von **1** mit  $sBuLi$  folgte die Reaktion mit  $RB_{pin}$  oder  $RB_{neop}$  bei niedrigen Temperaturen, die zum entsprechenden Borat **2** führte. Beim Erwärmen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur trat eine 1,2-Verschiebung eines Kohlenstoffsubstituenten R vom Bor- zum Kohlenstoffatom unter Eliminierung des  $OCb$ -Substituenten und Bildung des tert-Alkylboronsäureepikolylesters **3** auf.

Der präparative Nutzen der Boronate **3** wurde mit der Herstellung von enantiomerenangereicherten tertiären Alkoholen demonstriert. Wurde  $RB_{pin}$  für die Synthese von **3** eingesetzt, war die Zugabe von  $MgBr_2$  und  $MeOH$  nach der Boratbildung notwendig, um **3** in enantiomerenreiner Form in

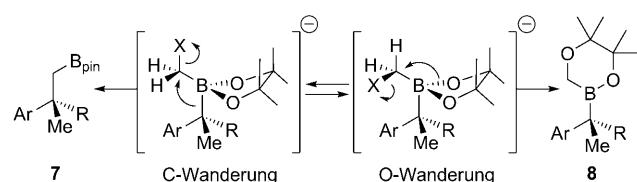
[\*] M. Shimizu

Department of Material Chemistry, Graduate School of Engineering  
Kyoto University  
Kyoto University Katsura, Nishikyo-ku, Kyoto 615-8510 (Japan)  
Fax: (+81) 75-383-2445  
E-Mail: m.shimizu@hs2.ecs.kyoto-u.ac.jp

guten bis hohen Ausbeuten zu erhalten. Da **2** mit sterisch anspruchsvollen Gruppen wieder in  $\text{RB}_{\text{pin}}$  und das lithiierte Carbamat dissoziieren kann, das bei Erwärmung racemisiert, wird angenommen, dass  $\text{MgBr}_2$  als Lewis-Säure agiert und das freigesetzte lithiierte Carbamat durch  $\text{MeOH}$  gequenched (protoniert) wird, was die 1,2-Verschiebung von R beschleunigen würde. Hingegen waren für die Homologisierung mit  $\text{RB}_{\text{neop}}$  keine Zusätze notwendig, was dafür spricht, dass bei der mit  $\text{RB}_{\text{neop}}$  gebildeten Zwischenverbindung **2** keine große sterische Hinderung auftritt, die zur Dissoziation führt.

Nach der Synthese der enantiomerenreinen Verbindungen **3** untersuchten Aggarwal et al. die Matteson-Homologisierung,<sup>[5]</sup> die Vinylierung nach Zweifel et al.<sup>[6]</sup> und die Drei-Kohlenstoff-Homologisierung nach Brown et al.<sup>[7]</sup> (Schema 2).

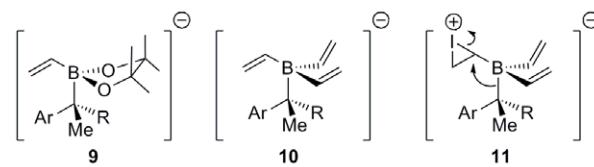
Die Matteson-Homologisierung von **3a** ( $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $\text{R} = \text{Et}$ ) mit  $\text{ClCH}_2\text{Li}$  und die anschließende Oxidation ergaben das gewünschte Produkt **4a** ( $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $\text{R} = \text{Et}$ ) in 71 % Ausbeute sowie den aus **3a** entstandenen tertiären Alkohol (**B**=OH) in 20 % Ausbeute. Die  $^{11}\text{B}$ -NMR-spektroskopische Verfolgung des Reaktionsverlaufs führte zur Annahme, dass sich die Zwischenverbindung **8** aus dem Borat, das aus **3** und  $\text{ClCH}_2\text{Li}$  entstanden ist, durch O-Wanderung bildet (Schema 3).<sup>[8]</sup>



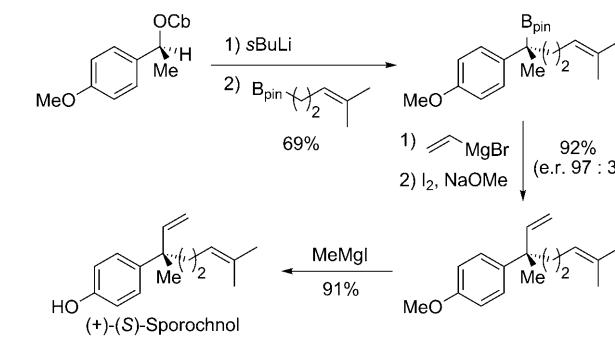
**Schema 3.** Vorgeschlagener Mechanismus für die C- und die O-Wanderung.

Aggarwal et al. vermuteten, dass ein Borat mit einer voluminösen und weniger polaren Abgangsgruppe X, z. B. einem Bromid, bevorzugt in einer Konformation vorliegen sollte, die die C-Wanderung gegenüber der O-Wanderung begünstigt. Tatsächlich konnte durch Behandlung von **3a** mit  $\text{BrCH}_2\text{Li}$ <sup>[9]</sup> und anschließend mit  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$  die Ausbeute an **4a** auf 83 % erhöht und die an tertiärem Alkohol auf 5 % gesenkt werden (Schema 2). Da *tert*-Butyl- und Thexylgruppen in Boronaten bekanntlich kaum 1,2-Wanderungen eingehen, ist die glatte Homologisierung unter vollständiger Übertragung der Chiralität außergewöhnlich.

Danach wurde die Vinylierung nach Zweifel mit **3a** durchgeführt (Behandlung mit 1 Äquiv.  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$  und anschließend mit  $\text{I}_2$  und  $\text{NaOMe}$ ). Jedoch wurde das Produkt **5a** ( $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $\text{R} = \text{Et}$ ) nur in 26 % Ausbeute erhalten. Die  $^{11}\text{B}$ -NMR-spektroskopische Analyse der Reaktionsmischung lieferte eine Erklärung für dieses ungewöhnliche Ergebnis: Es wurde das Trivinylborat **10** anstelle des erwarteten Borats **9** gebildet, und ein großer Teil von **3a** wurde nicht umgesetzt. Daraufhin verwendeten Aggarwal et al. vier Äquivalente  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$ , was zur vollständigen Reaktion von **3a** und zu einer viel größeren Ausbeute an **5a** führte (Schema 2). Die abgewandelte Reaktionsvorschrift war allgemein auf Boronate **3** anwendbar. Da höchstwahrscheinlich das Iodoniumsalz **11** bei der Zugabe von  $\text{I}_2$  entsteht, ist die gute Ausbeute



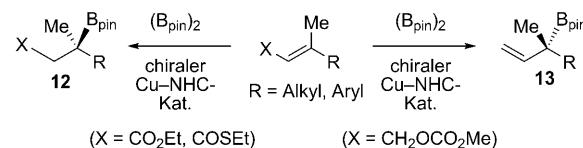
an **5** vermutlich auf die größere Wanderungstendenz der ArMeRC-Einheit gegenüber der Vinylgruppe zurückzuführen. Die Nützlichkeit der Vinylierungsreaktion wurde durch die kurze und hoch enantioselektive Synthese von (+)-(S)-Sporochnol gezeigt,<sup>[10]</sup> einem aus einer karibischen Meeresalge isolierten Naturstoff (Schema 4).



**Schema 4.** Synthese von (+)-(S)-Sporochnol.

Die Homologisierung von **3a** mit 1-Chlorallyllithium verlief problemlos und führte in guter Ausbeute sowie mit hoher Diastereoselektivität und sehr guter Stereospezifität zur Allylverbindung **6** (Schema 2). Da 1-Chlorallyllithium als racemisches Gemisch aus Allylchlorid und Lithiumdiisopropylamid gebildet wurde, ist die ausgezeichnete Stereoselektivität vermutlich das Ergebnis einer effektiven dynamischen Racematspaltung des Carbenoids mit **3**.

Die Untersuchungen von Aggarwal et al. verdeutlichen die Vielseitigkeit von *tert*-Alkylboronaten als Reagentien für den enantioselektiven Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren. Beim derzeitigen Stand ist eine Arylgruppe am stereogenen Kohlenstoffatom allerdings unvermeidlich, da **3** durch Homologisierung aus **1** hergestellt wird.<sup>[4]</sup> Alternativ dazu wurden von Hoveyda et al. kürzlich kupferkatalysierte asymmetrische Boryl-Additions- und -Substitutionsreaktionen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten (Thio)estern und Allylcarbonaten durchgeführt. Diese Reaktionen führten nicht nur zu Boronaten wie **3**, sondern auch mit hoher Enantioselektivität zu den nichtarylierten Boronaten **12** und **13** (Schema 5).<sup>[11]</sup> Interessant wäre es, die hier beschriebenen Umwandlungen auf



**Schema 5.** Kupferkatalysierte asymmetrische Synthese der *tert*-Alkylboronate **12** und **13**. NHC=N-heterocyclisches Carben.

nichtarylierte Boronate anzuwenden, um die Substratbreite zu erweitern und zu untersuchen, ob die Arylgruppe in **3** einen wesentlichen Einfluss auf das stereochemische Ergebnis der Homologisierungs- und Olefinierungsreaktionen ausübt.

Eingegangen am 10. März 2011  
Online veröffentlicht am 24. Mai 2011

- 
- [1] Übersichten: a) S. F. Martin, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 419–460; b) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066; c) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401; d) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725–4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591–4597; e) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5363–5367; f) J. Christoffers, A. Baro, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1473–1482; g) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369–396; h) M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis* **2009**, 1583–1614; i) C. Hawner, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7295–7306; j) J. P. Das, I. Marek, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4593–4623..
- [2] Die enantiospezifische Umlagerung von optisch aktiven 2,3-Epoxyalkoholen kann der nucleophilen Substitution von *tert*-Alkyl(pseudo)halogeniden zugeordnet werden: a) M. Shima-zaki, H. Hara, K. Suzuki, G. i. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5891–5894; b) K. Maruoka, T. Ooi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6431–6432.
- [3] R. P. Sonawane, V. Jheengut, C. Rabalakos, R. Larouche-Gauthier, H. K. Scott, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3844–3847; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3760–3763.
- [4] V. Bagutski, R. M. French, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5268–5271; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5142–5145; siehe auch: J. L. Stymiest, V. Bagutski, R. M. French, V. K. Aggarwal, *Nature* **2008**, *456*, 778–782.
- [5] K. M. Sadhu, D. S. Matteson, *Organometallics* **1985**, *4*, 1687–1689.
- [6] a) G. Zweifel, H. Arzoumanian, C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3652–3653; b) G. Zweifel, N. L. Polston, C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6243–6245.
- [7] H. C. Brown, M. V. Rangaishenvi, S. Jayaraman, *Organometallics* **1992**, *11*, 1948–1954.
- [8] P. B. Tripathy, D. S. Matteson, *Synthesis* **1990**, 200–206.
- [9] R. Soundararajan, G. Li, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8957–8960.
- [10] Y.-C. Shen, P. I. Tsai, W. Fenical, M. E. Hay, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 71–75.
- [11] a) A. Guzman-Martinez, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10634–10637; b) J. M. O'Brien, K.-s. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10630–10633.