

Katalytische enantioselektive Synthese sekundärer Alkylboronat-Bausteine mit und ohne Metalle**

James A. Bull*

Asymmetrische Katalyse · Bor · Hydrierung · Iridium ·
N-heterocyclische Carbene

Auf dem Weg in eine Welt, in der man jegliche organische Verbindung durch einfachen und kontrollierten Zusammenbau stabiler enantiomerenreiner Bausteine synthetisieren kann, sind in den letzten Jahren einige große Schritte zurückgelegt worden. Doch um dieses Ziel zu erreichen, müssen 1) stabile Bausteine zugänglich sein und 2) diese in kontrollierter und vielfältiger Weise miteinander reagieren können.

Stabile Organoboronate weisen viele wünschenswerte Eigenschaften für ideale Bausteine auf und fanden in Form verschiedener Derivate [z.B. B(pin), BF₃K, B(MIDA), B-(dan)] in diversen Synthesepilanungen Anwendung.^[1,2] Sekundäre Alkylboronate sind zur leichten Übertragung von Chiralität im Aufbau von Bindungen zu sp³-Kohlenstoffatomen besonders geeignet. Die C-B-Bindung liefert ein stabiles stereogenes Zentrum, das als nucleophile Komponente reagiert. Insbesondere wurde gezeigt, dass sekundäre Alkylboronate mit Arylhalogeniden in der Suzuki-Miyaura-Reaktion mit ausgezeichneter Enantiospezifität reagieren. Es wurden effektive Reaktionsbedingungen für die Kreuzkupplung unter Retention^[3,4] als auch Inversion der Stereochemie^[5,6] entwickelt, doch das Ergebnis bleibt weiterhin vom Substrat abhängig. Des Weiteren kann die C-B-Bindung von Organoboronaten leicht gespalten werden und durch Oxidation unter Retention der Konfiguration zu Alkoholen und Aminen führen.^[7] Aggarwal et al. entwickelten kürzlich Methoden, die die Bildung verschiedener C-X-Bindungen über den at-Komplex unter Inversion ermöglichen.^[8] Zum erweiterten Einsatz dieser Methoden der kontrollierten Funktionalisierung und schließlich zur Synthese allgemein anwendbarer chiraler Bausteine müssen jedoch Organoboronate in hohen Ausbeuten und mit hohen *ee*-Werten zugänglich sein. Hier werden die neuesten Fortschritte auf dem Gebiet katalytischer Methoden zur Synthese nicht-allylischer, chiraler sekundärer Alkylboronate durch die metallfreie konjugierte Addition von Borpinakolat sowie die Iridium-katalysierte Hydrierung von Vinylboronaten beschrieben. Diese Ergeb-

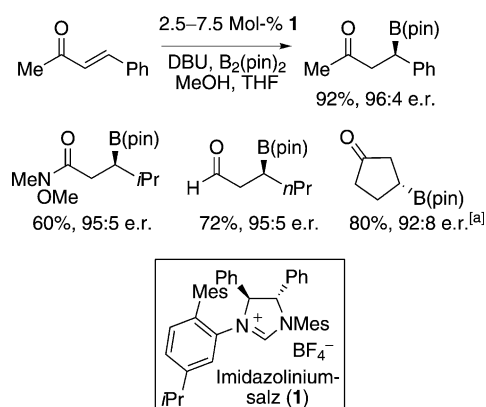
nisse versprechen neue Entwicklungen auf dem Gebiet der chiralen Boronate.

In der Vergangenheit wurden sekundäre Alkylboronate durch die effiziente Matteson-Homologisierung synthetisiert,^[9] die in den letzten Jahren eine Erneuerung erfahren hat.^[10,4] Es wurden auch ausgezeichnete stöchiometrische, chirale Hydroborierungsreaktionen für eine Vielfalt substituierter Alkene durchgeführt.^[11] Daraufhin wurden katalytische enantioselektive Hydroborierungsreaktionen entwickelt, die weitgehend unter Nutzung der Katalyse mit Rhodium^[12] und kürzlich sehr erfolgreich mit Kupferkatalysatoren und Styrylsubstraten erfolgen.^[4,13] Die enantioselektive Diborierung von Alkenen wurde ebenfalls beschrieben.^[14] Im Laufe der letzten Jahre wurde über effiziente katalytische enantioselektive konjugierte Additionen von Boronatnucleophilen berichtet, die kürzlich auch in einer Übersicht dargestellt wurden.^[15] Die Übergangsmetallkatalyse mit chiralen Liganden ermöglicht den Zugang zu β -Borylcarbonylen mit ausgezeichneter Enantioselektivität aus α,β -ungesättigten Estern, Ketonen, Amiden und Nitrilen.^[15] Lee und Hall berichteten über den umgekehrten Fall, d.h. die konjugierte Addition von Grignard-Reagentien an einen Michael-Akzeptor, der eine B(dan)-Gruppe enthält,^[16] und die spätere Vermischung dieser Ansätze unter Verwendung von B₂(pin)₂ mit einem Kupfer(I)-Walphos-Katalysator zur Bildung von 1,1-Diborverbindungen mit bis zu 99 % *ee*.^[17] Anschließend aufeinanderfolgende und chemoselektive Suzuki-Miyaura-Kupplungen mit verschiedenen Aryl- und Vinylhalogeniden verliefen unter Inversion der Stereochemie in beiden Schritten erfolgreich ab.

Eine sehr bedeutende und neuere Entwicklung von Hoveyda et al. war die hoch enantioselektive metallfreie konjugierte Addition von B(pin) unter Verwendung eines sterisch anspruchsvollen chiralen N-heterocyclischen Carbens (NHC) als Katalysator, das aus dem C₁-symmetrischen Imidazoliumsalz **1** gebildet wurde (Schema 1).^[18] Diese eindrucksvolle Reaktion gelang mit α,β -ungesättigten Ketonen, Estern, Weinreb-Amiden und Aldehyden und führte zur Bildung verschiedener sekundärer Alkylboronate. Ein erster vorgeschlagener Mechanismus schließt die konjugierte Addition eines rasch gebildeten NHC·B(OR)₂·B(OR)₂-Komplexes ein.^[19] Es wurde angenommen, dass Methanol, das als Cosolvens benötigt wird, mit Pinakol austauscht und ein weniger sterisch anspruchsvoller Komplex entsteht, wodurch eine effiziente Reaktion ermöglicht wird. Bemerkenswert ist, dass in

[*] Dr. J. A. Bull
Department of Chemistry, Imperial College London
South Kensington, London SW7 2AZ (GB)
E-Mail: j.bull@imperial.ac.uk
Homepage: <http://www3.imperial.ac.uk/people/j.bull>

[**] Ich danke dem EPSRC (Career Acceleration Fellowship) und dem Imperial College London für finanzielle Unterstützung.

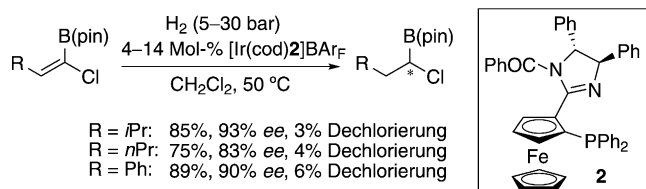


Schema 1. Metallfreie, NHC-katalysierte enantioselective konjugierte Addition nach Hoveyda. [a] Für cyclische Enone wurde ein modifizierter Katalysator eingesetzt.^[18] DBU = 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en, Mes = Mesityl, THF = Tetrahydrofuran.

den metallfreien Systemen, im Vergleich zur kupferkatalysierten Reaktion, eine verbesserte Chemoselektivität beobachtet wurde. Der direkte Vergleich zeigte eine viel bessere Toleranz gegenüber Aldehyden, Allenen und terminalen Alkinen.^[18]

Erhebliche Fortschritte wurden 2012 auch für die enantioselective Hydrierung von Vinylboronaten mit Iridiumkatalysatoren erzielt. Dieser Ansatz unter Verwendung von Substraten mit einer zuvor eingeführten Boronateinheit vermeidet Probleme mit der Regioselektivität und ebenso die Notwendigkeit eines Michael-Akzeptors als Substrat.

Casar et al. berichteten über die erste enantioselective Hydrierung von 1-Chlor-1-alkenylboronaten zur Bildung von α -(Chloralkyl)boronaten (Schema 2).^[20] Die katalytisch er-



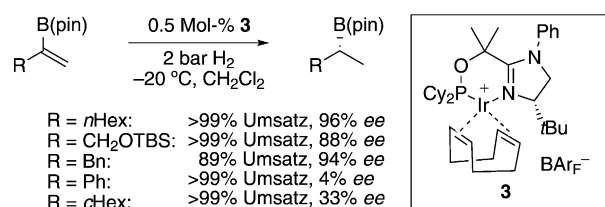
Schema 2. Synthese von α -(Chloralkyl)boronaten durch iridiumkatalysierte enantioselective Hydrierung.^[20] cod = 1,5-Cyclooctadien.

zeugten Produkte sind mit denen vergleichbar, die durch die Matteson-Homologisierung unter Verwendung von Dichlormethylolithium und einem Alkylboronat erhalten wurden, und stellen sehr vielseitige Synthesebausteine dar.^[9,10] Iridiumkatalysatoren erwiesen sich zur Unterdrückung der Dechlorierung am effektivsten, die anfangs eine auffallende Nebenreaktion darstellte. Die Feinabstimmung eines Ferrocenyl-imidazolin-Liganden ermöglichte eine ausgezeichnete Stereoinduktion bei einer Reihe von Substraten. Sterisch gehinderte Substrate wurden gut toleriert, doch erforderten größere Katalysatormengen.

Andersson et al. berichteten 2009 über die erste Iridiumkatalysierte Hydrierung von Vinylboronaten, die mit ver-

schiedenen Substraten zu hohen *ee*-Werten führte.^[21,22] Mit dieser Methode wurden durch geringe Katalysatormengen und niedrige H_2 -Drücke Selektivitäten bis zu 98 % *ee* erzielt. Allerdings verliefen Reaktionen mit terminalen Alkenen und solchen ohne aromatische Substituenten weniger effizient. Tatsächlich wird es in der asymmetrischen Synthese allgemein als große Herausforderung angesehen, in Reaktionen von 1,1-disubstituierten Olefinen hohe Enantioselektivitäten zu erhalten.^[11]

Kürzlich untersuchten Ganić und Pfaltz die Hydrierung terminaler Vinylboronate, die unter den zuvor beschriebenen Bedingungen nur niedrige *ee*-Werte ergaben, und sie entwickelten ein System, das mit diesen anspruchsvollen Substraten hohe *ee*-Werte ermöglichte.^[23] Der optimierte Iridiumkomplex **3**, der einen Oxazolino-Phosphinit-Liganden enthält, erwies sich für die asymmetrische Hydrierung terminaler Vinylboronsäureester als hoch effizienter Katalysator (Schema 3). Für die höchsten Enantioselektivitäten wurde der

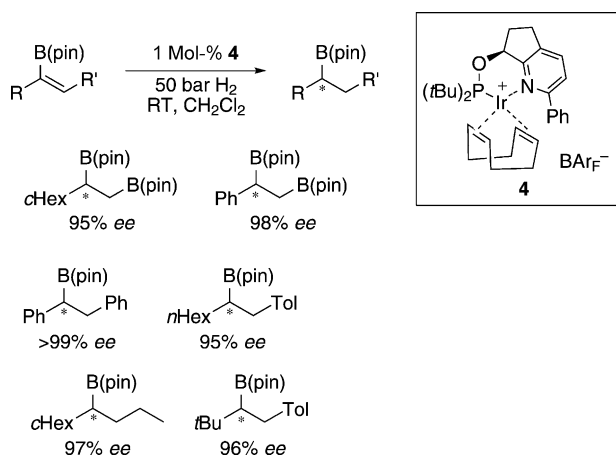


Schema 3. Iridiumkatalysierte enantioselective Hydrierung terminaler Vinylboronate nach Pfaltz.^[23] Bn = Benzyl, Cy = Cyclohexyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Katalysator in einer Menge von nur 0.5 Mol-% eingesetzt, und die Reaktion lief bei 2 bar Wasserstoffdruck ab. Mit Substraten, in denen die R-Gruppe über eine CH_2 -Einheit verknüpft war, bewies der Katalysator eine ausgezeichnete Aktivität und Enantioselektivität und tolerierte damit funktionelle Gruppen wie geschützte Alkohole, Phenylringe und Chloride. Jedoch wurde der *ee*-Wert durch aromatische Gruppen oder Verzweigungen drastisch verringert, wodurch die Methode ein ergänzendes System zu dem von Andersson darstellt.

Dagegen wurden durch den Katalysator **4**, der einen Pyridin-Phosphinit-Liganden enthält, trisubstituierte Alkenylboronate mit hoher Aktivität und ausgezeichneter Enantioselectivität effizient reduziert (bis zu > 99 % *ee*, Schema 4).^[23] Verschiedene Alkylsubstituenten, einschließlich aromatischen und stark verzweigten aliphatischen Gruppen, wurden sehr gut toleriert und die Substrate im Allgemeinen vollständig umgesetzt. Die Hydrierung von 1,2-Bis(boronaten) verlief mit ausgezeichnetem Umsatz und Enantiomerenüberschüssen gleichfalls sehr effizient.

Diese neuen katalytischen Methoden ermöglichen die Synthese von hoch enantiomerenangereicherten sekundären Alkylboronaten und erweitern dadurch den Zugang zu diesen vielseitigen Einheiten beträchtlich. Diese Methoden werden zweifellos zahlreiche Anwendungen in der Synthese finden und weitere Untersuchungen zur effizienten Funktionalisie-



Scheme 4. Enantioselektive Hydrierung trisubstituierter Vinylboronate mit verschiedenen Substituenten.^[23] 4-Tol = Tölyl.

rung von Alkylboronaten anregen, wodurch wir unserem Ziel, den idealen chiralen Bausteinen für die kontrollierte Bildung von Bindungen zu sp^3 -Kohlenstoffatomen, wesentlich näher kommen.

Eingegangen am 19. Mai 2012

Online veröffentlicht am 23. Juli 2012

- [1] B(pin) = Pinakolboronat; B(MIDA) = *N*-Methyliminodiessigsäureboronat; B(dan) = 1,8-Naphthalindiaminatoboran; a) G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9404; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240; b) für B(MIDA): E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6716; c) für B(dan): H. Noguchi, K. Hojo, M. Suginoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 758.
- [2] Ein Vergleich der Nucleophilie von Boronsäurederivaten ist dargestellt in: G. Berionni, B. Maji, P. Knochel, H. Mayr, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 878.

- [3] D. Imao, B. W. Glasspoole, V. S. Laberge, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5024.
- [4] C. M. Crudden, B. W. Glasspoole, C. J. Lata, *Chem. Commun.* **2009**, 6704, und zit. Lit.
- [5] D. L. Sandrock, L. Jean-Gérard, C.-Y. Chen, S. D. Dreher, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17108.
- [6] T. Awano, T. Ohmura, M. Suginoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20738.
- [7] Neuere Beispiele sind beschrieben in: H. K. Scott, V. K. Aggarwal, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13124.
- [8] R. Larouche-Gauthier, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16794.
- [9] D. S. Matteson, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1535.
- [10] S. P. Thomas, R. M. French, V. Jheengut, V. K. Aggarwal, *Chem. Rec.* **2009**, *9*, 24.
- [11] S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1928; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1896.
- [12] C. M. Crudden, D. Edwards, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695.
- [13] D. Noh, S. K. Yoon, J. Won, J. Y. Lee, J. Yun, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1967, und zit. Lit.
- [14] H. E. Burks, J. P. Morken, *Chem. Commun.* **2007**, 4717.
- [15] a) J. Cid, H. Gulyás, J. J. Carbó, E. Fernández, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3558; b) E. Hartmann, D. J. Vyas, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7917; c) L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Chem. Commun.* **2009**, 3987.
- [16] J. C. H. Lee, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5544.
- [17] J. C. H. Lee, R. McDonald, D. G. Hall, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 894.
- [18] H. Wu, S. Radomkit, J. M. O'Brien, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8277.
- [19] Eine neuere spektroskopische Untersuchung des $B_2(\text{pin})_2$ -NHC-Komplexes ist beschrieben in: C. Kleeberg, A. G. Crawford, A. S. Batsanov, P. Hodgkinson, D. C. Apperley, M. S. Cheung, Z. Lin, T. B. Marder, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 785.
- [20] I. G. Smilović, E. Casas-Arcé, S. J. Roseblade, U. Nettekoven, A. Zanotti-Gerosa, M. Kovačević, Z. Časar, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1014.
- [21] A. Paptchikhine, P. Cheruku, M. Engman, P. G. Andersson, *Chem. Commun.* **2009**, 5996.
- [22] Zur Rhodium-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von Vinylboronaten: W. J. Moran, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2413.
- [23] A. Ganić, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6724.