

## Asymmetrische Katalyse

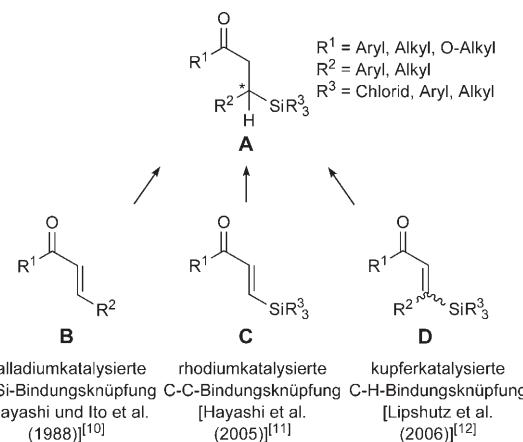
DOI: 10.1002/ange.200601747

**Rhodiumkatalysierter enantioselektiver konjugierter Silyltransfer: 1,4-Addition von Silylboronsäureestern an cyclische Enone und Lactone\*\***

Christian Walter, Gertrud Auer und Martin Oestreich\*

Silicium gebunden an ein stereogenes Kohlenstoffzentrum ist eine wichtige funktionelle Gruppe in der asymmetrischen Synthese. Die präparative Äquivalenz von Silicium und Sauerstoff, die im stereospezifischen oxidativen Abbau einer C-Si-Bindung begründet ist,<sup>[1]</sup> sowie etliche stereoselektive C-C-Bindungsknüpfungen mithilfe  $\alpha$ -chiraler Silane<sup>[2]</sup> unterstreichen das Leistungsvermögen von Silicium in der Synthese. Dagegen ist die Zahl effizienter Methoden zur direkten enantioselektiven C-Si-Bindungsknüpfung begrenzt,<sup>[3]</sup> sodass neuartige asymmetrische Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen eine „präparative Lücke“ schließen werden.

Die 1,4-Addition stöchiometrischer Mengen siliciumbasierter Cupratreagentien an prochirale  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen ist ein Standardverfahren zur C-Si-Bindungsknüpfung.<sup>[4]</sup> Zwar kennt man heutzutage kupferkatalysierte Varianten,<sup>[5,6]</sup> ihre Ausweitung auf Reaktionen mit chiral modifizierten Katalysatoren ist bislang aber nicht gelungen.<sup>[7]</sup> Der kupferkatalysierte konjugierte Silyltransfer ausgehend von Disilanen wurde ebenfalls nur für den racemischen Fall verwirklicht.<sup>[8]</sup> Noch immer ist die palladiumkatalysierte enantioselektive 1,4-Disilylierung<sup>[9]</sup> von acyclischen Enonen unter der Verwendung von Disilanen ein Einzelfall (**B** → **A**, Schema 1).<sup>[10]</sup> Vor dem Hintergrund der Bedeutung  $\beta$ -silylierter Carbonylverbindungen **A**<sup>[20]</sup> (in Form maskierter Aldole oder funktionalisierter Vorstufen für die Synthese  $\alpha$ -chiraler Silane) wurden kürzlich alternative katalysatorkontrollierte Wege zur Herstellung von **A** entwickelt. Diese greifen allerdings auf die bewährteren rhodiumkatalysierten enantioselektiven C-C-Bindungsknüpfungen (**C** → **A**, Schema 1)<sup>[11]</sup> und kupferkatalysierten enantioselek-

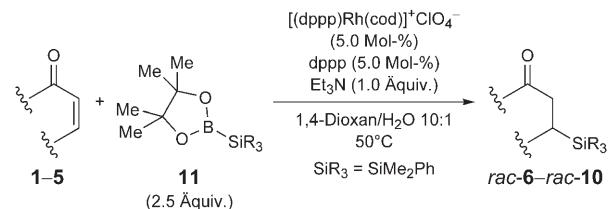


**Schema 1.** Strategien zum Übergangsmetallkatalysierten enantioselektiven Aufbau von  $\alpha$ -chiralen  $\beta$ -silylierten Carbonylverbindungen.

tiven C-H-Bindungsknüpfungen (**D** → **A**, Schema 1)<sup>[12]</sup> zurück.<sup>[13]</sup>

Angeregt durch die rhodiumkatalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren<sup>[14]</sup> und angesichts der vielseitigen Übergangsmetallkatalysierten Chemie von Si-B-Verbindungen<sup>[15]</sup> zielten wir auf einen (asymmetrischen) rhodiumkatalysierten konjugierten Silyltransfer mit Silylboronsäureestern als Silylanionenquelle ab.<sup>[16]</sup> Hier berichten wir über eine bislang unbekannte konjugierte C-Si-Bindungsknüpfung, die erstmals die katalytische 1,4-Addition von nucleophilem Silicium an cyclische  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen mit ausgezeichneter Stereoinduktion ermöglicht.

Die Suche nach Katalysatoren für den Silyltransfer von Silylboronsäureester **11** (abgeleitet von Pinakol<sup>[17]</sup>) auf 2-Cyclohexenon (**2**) erfolgte mit einem systematischen Screening von Rhodium(prä)katalysatoren (Schema 2 und Tabelle 1). Typische Reaktionsbedingungen für die 1,4-Addition von Arylboronsäureestern schienen uns dafür ein sinnvoller



**Schema 2.** Rhodiumkatalysierter konjugierter Silyltransfer (siehe Tabelle 1). dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan, cod = 1,5-Cyclooctadien.

Ausgangspunkt zu sein (Gemische aus 1,4-Dioxan und Wasser sowie erhöhte Reaktionstemperaturen).<sup>[14]</sup> Diese orientierenden Untersuchungen führten zu zwei entscheidenden Beobachtungen: Um eine Produktbildung zu erzielen, war einerseits die Gegenwart einer Base notwendig, andererseits durften keine stark koordinierenden Gegenionen zugegen sein. Der Ersatz von Chlorid durch schwach oder nicht koordinierendes Perchlorat führte zum achiralen Katalysator  $[(\text{dppp})\text{Rh}(\text{cod})]\text{ClO}_4$ .<sup>[18]</sup>

[\*] Dipl.-Chem. C. Walter,<sup>[+]</sup> Dr. G. Auer, Prof. Dr. M. Oestreich<sup>[+]</sup>  
 Institut für Organische Chemie und Biochemie  
 Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
 Albertstraße 21, 79104 Freiburg im Breisgau (Deutschland)  
 Fax: (+49) 761-203-6100  
 E-Mail: martin.oestreich@orgmail.chemie.uni-freiburg.de

[+] Neue Anschrift:  
 Organisch-Chemisches Institut  
 Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
 Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)  
 Fax: (+49) 251-83-36501  
 E-Mail: martin.oestreich@uni-muenster.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Emmy Noether-Programm, 2001–2006), den Fonds der Chemischen Industrie und die Aventis Foundation (Karl-Winnacker-Stipendium, 2006–2008) finanziell getragen. Wir danken Gerd Fehrenbach für die Durchführung der HPLC-Analytik.

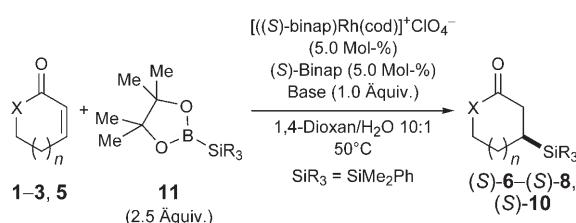
**Tabelle 1:** Rhodiumkatalysierter konjugierter Silyltransfer (siehe Schema 2).

Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>
1	1	rac-6	82
2	2	rac-7	76
3	3	rac-8	81
4 <sup>[b]</sup>	4	rac-9	77
5	5	rac-10	76

[a] Ausbeute an analytisch reinem isoliertem Produkt nach Flashchromatographie an Kieselgel. [b]  $[(dppp)Rh(cod)]^+ClO_4^-$  (10 Mol-%) und dppp (10 Mol-%).

Die gewünschte 1,4-Addition gelang mit einer Kombination aus diesem Katalysator (5 Mol-%) und einer äquimolaren Menge des freien zweizähnigen Liganden (5 Mol-%) in Gegenwart von Triethylamin (1.0 Äquiv.) als Base (Schema 2 und Tabelle 1) – KOH (1.0 Äquiv.) als Base ergab ähnlich gute Resultate.<sup>[19]</sup> Der rhodiumkatalysierte Silyltransfer von **11** (2.5 Äquiv.) auf die cyclischen Enone **1–3** in wässrigem 1,4-Dioxan bei 50°C lieferte durchweg gute Ausbeuten (Tabelle 1, Nr. 1–3). Das acyclische Enon **4** war unter gleichen Reaktionsbedingungen weniger reaktiv und benötigte die doppelte Menge an Katalysator und Ligand, um dann *rac*-**9** in guter Ausbeute zu bilden (Tabelle 1, Nr. 4). Außer den cyclischen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen **1–3** konnte auch das vergleichbar reaktive Lacton **5** umgesetzt werden (*rac*-**10**; Tabelle 1, Nr. 5).

Als nächstes wandten wir uns der enantioselektiven 1,4-Addition von nucleophilem Silicium an cyclische Substrate mit dem chiralen Katalysator  $[(S\text{-}binap})Rh(cod)]ClO_4$ <sup>[18]</sup> (5 Mol-%) und den Zusätzen (*S*)-Binap (5 Mol-%) und Triethylamin (1.0 Äquiv.)<sup>[19]</sup> zu (Schema 3 und Tabelle 2). Dabei stellten wir fest, dass die konjugierte Silylierung der cyclischen Enone **1–3** mit bemerkenswert hoher Enantioselektivität verläuft (Tabelle 2, Nr. 1–3), allerdings sinken die Ausbeuten für (*S*)-**6**–(*S*)-**8** mit steigender Ringgröße.<sup>[20]</sup> Entsprechend gelang der Silyltransfer auf das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lacton **5** hoch enantioselektiv und in akzeptabler Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 4), während das acyclische Enon **4** unter diesen Reaktionsbedingungen völlig inert war. Die eindeutige Zuweisung der absoluten Konfigurationen erfolgte für (*S*)-**6**<sup>[21]</sup> und (*S*)-**7**<sup>[22]</sup> durch Vergleich mit Literaturdaten und für (*S*)-**8** und (*S*)-**10** auf der Grundlage ähnlicher HPLC-Charakteris-



**Schema 3:** Katalytischer asymmetrischer konjugierter Silyltransfer (siehe Tabellen 2 und 3). Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl.

**Tabelle 2:** Katalytischer asymmetrischer konjugierter Silyltransfer (siehe Schema 3).

Nr.	Substrat	n	X	Base	Produkt	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>	ee [%] <sup>[b]</sup>	$[\alpha]_D^{[c]}$
1	1	0	CH <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	( <i>S</i> )-6	70	97	-131
2	2	1	CH <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	( <i>S</i> )-7	45	96	-85.8
3	3	2	CH <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	( <i>S</i> )-8	22	92	-66.9
4	5	1	O	Et <sub>3</sub> N	( <i>S</i> )-10	58	96	-38.1

[a] Ausbeute an analytisch reinem isoliertem Produkt nach Flashchromatographie an Kieselgel. [b] HPLC-Analyse mit Daicel-Säulen ergab eine Basislinientrennung der Enantiomere: Chiralpak-AD-H-Säule (*n*-Heptan/iPrOH 300:1 bei 20°C) für **6**: 21.8 min für (*S*)-**6** und 23.7 min für (*R*)-**6**; Chiralpak-AD-H-Säule (*n*-Heptan/iPrOH 100:1 bei 20°C) für **7**: 9.48 min für (*S*)-**7** und 10.7 min für (*R*)-**7**; Chiralcel-OD-H-Säule (*n*-Heptan/iPrOH 100:1 bei 20°C) für **8**: 13.5 min für (*S*)-**8** und 14.9 min für (*R*)-**8**; Chiralpak-AD-H-Säule (*n*-Heptan/iPrOH 100:1 und 20°C) für **10**: 19.5 min für (*S*)-**10** und 20.5 min für (*R*)-**10**; [c] c = 2.21 für (*S*)-**6**, 2.86 für (*S*)-**7**, 1.07 für (*S*)-**8** und 1.77 für (*S*)-**10** in CHCl<sub>3</sub> bei 20°C.

tika an einer chiralen stationären Phase sowie durch das Vorzeichen des Drehwertes.<sup>[22]</sup>

In diesen Routineexperimenten verwendeten wir Katalysator- und Ligandmengen von jeweils 5 Mol-%. Für die bis dahin effizienteste Reaktion **1**→(*S*)-**6** (70%, 97% ee) reduzierten wir die Menge  $[(S\text{-}binap})Rh(cod)]ClO_4$ /*S*-Binap auf je 1 Mol-%, was zu einem beträchtlichen Verlust an Ausbeute und Enantioselektivität führte (47%, 85% ee). Des Weiteren stellten wir fest, dass ein Überschuss an freiem Liganden, (*S*)-Binap, für das Erzielen hoher Enantioselektivitäten unerlässlich ist. Der Katalysator ergab, alleine eingesetzt, eine deutlich niedrigere Enantioselektivität (55%, 74% ee).

Der Einfluss der Base auf Ausbeute und Stereoinduktion bei verwandten rhodiumkatalysierten Reaktionen ist bekannt.<sup>[14, 19]</sup> Eine kurze Untersuchung verschiedener organischer und anorganischer Basen bestätigte diese Ergebnisse für **1**→(*S*)-**6** (Tabelle 3). Sterisch anspruchsvolles 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMP) war mit Triethylamin vergleichbar (Tabelle 3, Nr. 1); dagegen ergab Morpholin als Base kein

**Tabelle 3:** Einfluss der Base auf die Enantioselektivität (siehe Schema 3).

Nr.	Substrat	n	Base	Produkt	Ausb. [%]	ee [%]
1	1	0	TMP	( <i>S</i> )-6	75	96
2	1	0	Morpholin	( <i>S</i> )-6	0	–
3	1	0	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	( <i>S</i> )-6	71	98
4	1	0	KOH	( <i>S</i> )-6	68	59
5	2	1	KOH	( <i>S</i> )-7	45	78

(*S*)-6 (Tabelle 3, Nr. 2). Anorganische Basen wie  $K_3PO_4$  und KOH zeigten ebenfalls unterschiedliche Effekte: Während mit  $K_3PO_4$  eine Stereoinduktion von 98% *ee* erhalten wurde (Tabelle 3, Nr. 3), hatte KOH einen ausgeprägt negativen Effekt auf die Umsetzung von **1** und auch von **2** (Tabelle 3, Nr. 4 und 5).

Wir haben hier eine neuartige übergangsmetallkatalysierte C-Si-bindungsknöpfende Reaktion vorgestellt. In Gegenwart eines kationischen Rhodiumkomplexes fungiert das Si-B-Fragment als ein Äquivalent nucleophilen Siliciums, das effizient sowohl auf cyclische als auch auf acyclische  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen übertragen wird. Chirales  $[(S)\text{-binap}]\text{Rh}(\text{cod})\text{ClO}_4$  bewirkt dann die zuvor unbekannte asymmetrische 1,4-Addition an cyclische Substrate mit hohen Enantiomerenüberschüssen. Diese Reaktion könnte auch den Weg für präparativ nützliche Tandemreaktionen ebnen. Eine Ausweitung dieser Chemie sowie mechanistische Untersuchungen<sup>[23]</sup> sind derzeit in Arbeit.

## Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Ein Schlenk-Rohr mit Rührfisch wird in Argonatmosphäre mit dem Rhodiumkatalysator (5 Mol-%) und dem Liganden (5 Mol-%) beladen, die dann in entgastem 1,4-Dioxan/Wasser 10:1 gelöst werden (ca. 0.5 M auf das Substrat bezogen). Anschließend werden nacheinander der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Acceptor (1.0 Äquiv.), der Silylboronsäureester (2.5 Äquiv.) und die Base (1.0 Äquiv.) zugegeben, und die Reaktionsmischung wird 16 h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird Kieselgel zugegeben, und die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel und Cyclohexan-Ethylacetat-Lösungsmittelmischungen gereinigt.

Eingegangen am 3. Mai 2006

Online veröffentlicht am 21. Juli 2006

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen · Bor · Homogene Katalyse · Rhodium · Silicium

- [10] a) T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5579–5581; b) Y. Matsumoto, T. Hayashi, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50*, 335–346.
- [11] T. Hayashi, R. Shintani, K. Okamoto, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4757–4759.
- [12] B. H. Lipshutz, N. Tanaka, B. R. Taft, C.-T. Lee, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1963–1966.
- [13] Kurz nach Einreichen dieser Zuschrift erschien ein Beitrag, der eine konjugierte Addition von Kohlenstoffnucleophilen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte,  $\beta$ -silylierte Imide vorstellt, die durch chirale Lewis-Säuren katalysiert wurde: E. P. Balskus, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6810–6812.
- [14] K. Yoshida, T. Hayashi in *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 55–77.
- [15] a) M. Sugimoto, Y. Ito, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3221–3256; b) I. Beletskaya, C. Moberg, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2320–2354.
- [16] Wesentliche Arbeiten zur enantioselektiven Si-B-Chemie:  
a) reagens- und katalysatorkontrollierte palladiumkatalysierte Addition an Allene: M. Sugimoto, T. Ohmura, Y. Miyake, S. Mitani, Y. Ito, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11174–11175; b) katalysatorkontrollierte platinkatalysierte Addition an cyclische 1,3-Diene: M. Gerdin, C. Moberg, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 749–753.
- [17] M. Sugimoto, T. Matsuda, Y. Ito, *Organometallics* **2000**, *19*, 4647–4649.
- [18] a) G. Giordano, R. H. Crabtree, *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 218–220;  
b) K. Tani, T. Yamagata, S. Otsuka, H. Kumobayashi, S. Akitagawa, *Org. Synth.* **1989**, *67*, 33–43.
- [19] R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6000–6004.
- [20] Die verringerte Reaktivität von  $[(S)\text{-binap}]\text{Rh}(\text{cod})\text{ClO}_4$  gegenüber der von  $[(dppp)\text{Rh}(\text{cod})]\text{ClO}_4$  könnte darauf hinweisen, dass elektronenreiche Phosphine die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen. Eine Untersuchung entsprechender chiraler Liganden wird Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein.
- [21]  $[\alpha]_D = +105$  ( $c = 3.08$  in  $\text{CHCl}_3$  bei 20°C) für (*R*)-7 (persönliche Mitteilung von P. Deslongchamps): a) S. Trudeau, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 832–838; b) G. Sarakinos, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 811–814.
- [22] R. W. Barnhart, X. Wang, P. Noheda, S. H. Bergens, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1821–1830.
- [23] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052–5058.

- 
- [1] G. R. Jones, Y. Landais, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599–7662.
  - [2] a) Erstaunlicherweise fehlen allgemeine Übersichten zur Herstellung und Chemie  $\alpha$ -chiraler Silane in der Literatur; b) I. Fleming in *Science of Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: I. Fleming), Thieme, Stuttgart, **2002**, S. 927–946.
  - [3] T. Hayashi in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 319–333.
  - [4] a) R. K. Dieter in *Modern Organocupper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 79–144; b) I. Fleming in *Organocupper Reagents. A Practical Approach* (Hrsg.: R. J. K. Taylor), Oxford Academic Press, New York, **1994**, S. 257–292.
  - [5] B. H. Lipshutz, J. A. Sclafani, T. Takanami, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4021–4022.
  - [6] M. Oestreich, B. Weiner, *Synlett* **2004**, 2139–2142.
  - [7] G. Auer, B. Weiner, M. Oestreich, *Synthesis* **2006**, 2113–2116.
  - [8] a) H. Ito, T. Ishizuka, J.-i. Tateiwa, M. Sonoda, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11196–11197; b) C. T. Clark, J. F. Lake, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 84–85.
  - [9] a) T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4147–4150; b) S. Ogoshi, S. Tomiyasu, M. Morita, H. Kurosawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11598–11599.