

Der asymmetrische konjugierte Silyltransfer in iterativen katalytischen Sequenzen: Synthese des C7–C16-Fragments von (+)-Neopeltolid**

Eduard Hartmann und Martin Oestreich*

Der Aufbau sich wiederholender Strukturmotive in komplexen Molekülen, beispielsweise 1,3,...,n-polymethylierte oder 1,3,...,n-polyhydroxylierte Kohlenstoffketten (n = ungerade ganze Zahlen), wurde durch eine Reihe iterativer Sequenzen verwirklicht.^[1] Diese Ansätze machen die stereoselektive Synthese von Me,Me-^[2–5] oder OH,OH-^[6] (**I** und **II**; Abbildung 1), nicht aber Me,OH- (oder OH,Me-)Anordnungen

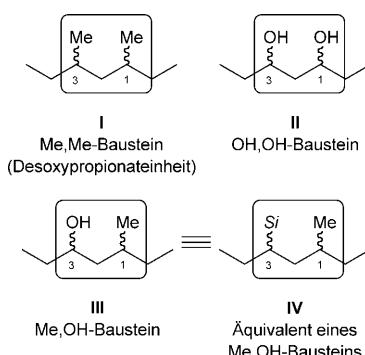


Abbildung 1. Me,Me- und OH,OH- sowie Me,OH-Bausteine. Si = Me₂PhSi.

möglich (**III**; Abbildung 1), und wir suchten nach einer flexiblen Strategie, welche die direkte Einführung von entweder Methyl- oder Hydroxygruppen in lineare Kohlenstoffketten ermöglicht. Die Idee war, unseren enantioselektiven konjugierten Silyltransfer^[7,8] mit dem Feringa-Minnaard-Ansatz, der auf der wiederholten katalysatorkontrollierten 1,4-Addition von Grignard-Reagentien beruht, zu kombinieren.^[4] Der oxidative Tamao-Fleming-Abbau der Kohlenstoff-Silicium-Bindung^[10] im so gebildeten Me,Si-Baustein **IV** macht diesen zu einem Syntheseäquivalent der gewünschten Einheit **III** (Abbildung 1).

Wir berichten hier über die Umsetzung einer auf konjugierter Addition basierenden, iterativen Strategie mit wahl-

weise stereokontrollierter Einführung von Methyl- oder Silyl(=Hydroxy-)Gruppen in eine Kohlenstoffkette. Wir stellen die systematische Untersuchung aller isomeren Me,Si- und Si,Me-Anordnungen vor und demonstrieren die Machbarkeit unseres Ansatzes anhand der Synthese des C7–C16-Fragments von (+)-Neopeltolid^[11] (**1**; Abbildung 2).^[12–14] Geschütztes **2** ist eine zuvor von Paterson und Miller beschriebene Zwischenstufe,^[13a] welche die stereoselektive Herstellung des Me,Si,Si-Bausteins **V** erfordert (Abbildung 2).

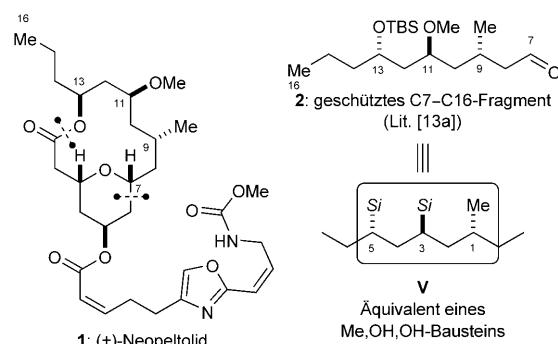


Abbildung 2. (+)-Neopeltolid (**1**) und dessen C7–C16-Einheit **2**.

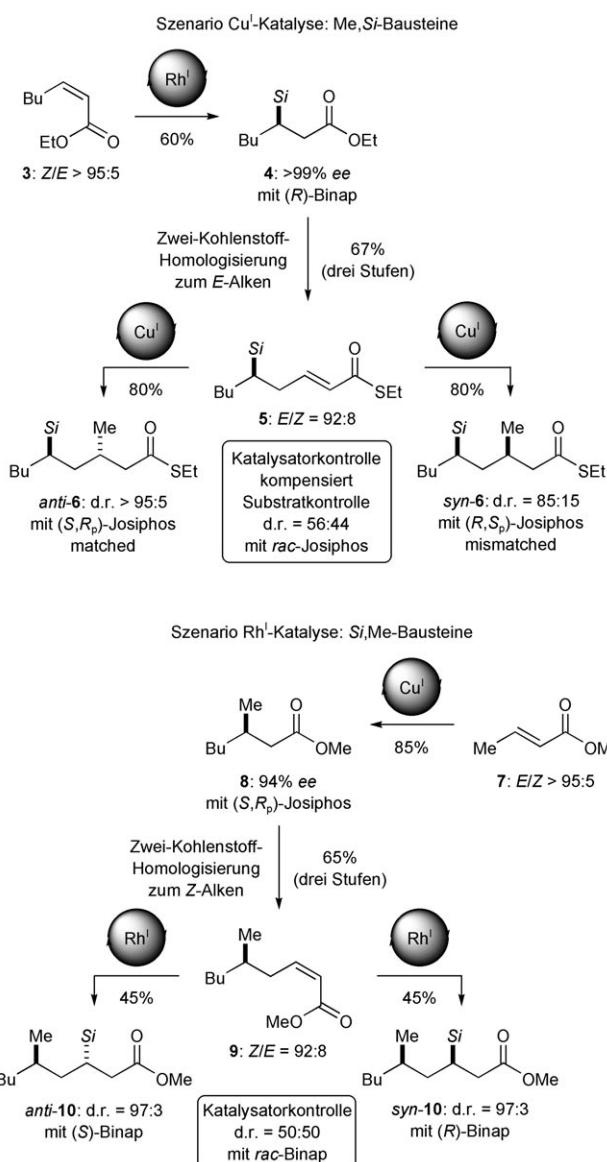
Ein hervorstechendes Merkmal der iterativen Synthesen von Feringa, Minnaard et al. ist die ungewöhnlich gute Katalysatorkontrolle einer jeden Kupfer(I)-katalysierten 1,4-Addition.^[4] Unsere Aufgabe bestand also zunächst darin, den Einfluss des bereits vorhandenen stereogenen Kohlenstoffatoms auf die Stereoinduktion für alle denkbaren stereochemischen Szenarien in den Synthesen der Me,Si- und Si,Me-Bausteine zu ermitteln (Schema 1).

- Szenario Kupfer(I)-Katalyse (oben in Schema 1): Unsere enantioselektive Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition ergab die Si-haltige Zwischenstufe mit perfektem Enantiomerenüberschuss (**3**→**4**),^[7b] und der α,β -ungesättigte Akzeptor mit *E*-Doppelbindungskonfiguration^[15] wurde mithilfe einer herkömmlichen dreistufigen Zwei-Kohlenstoff-Homologisierung zugänglich gemacht (**4**→**5**).^[16a] Der anschließende Kupfer(I)-katalysierte konjugierte Methyltransfer mit racemischem oder jeweils enantiomerenreinem Josiphos war nicht vollständig katalysatorkontrolliert; die relative *anti*- (Matched-Fall, **5**→*anti*-**6**) ist gegenüber der *syn*-Konfiguration (Mismatched-Fall, **5**→*syn*-**6**) bevorzugt.^[17] Die störende Substratkontrolle kann wohl dem sterischen Anspruch der Si-Gruppe zugeschrieben werden.

[*] E. Hartmann, 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>

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Oe 249/3-2) und dem Fonds der Chemischen Industrie (Chemiefonds-Stipendium für E.H., 2009–2011) gefördert. Wir danken der Solvias AG (Basel) für die Überlassung zahlreicher Liganden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201002916> zu finden.

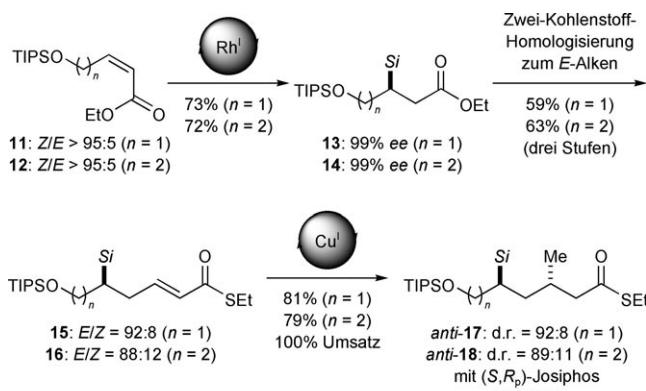


Schema 1. Katalysator- und Substratkontrolle in der zweiten Iteration hin zu Me,*Si*- und Si,Me-Bausteinen. Rh^I-katalysierter konjugierter Silyltransfer: [Rh(cod)₂]OTf (5.0 Mol-%), Binap (10 Mol-%), Me₂PhSi-Bpin^[9] (2.5 Äquiv.), Et₃N (1.0 Äquiv.), 1,4-Dioxan/H₂O 10:1, 45°C; Cu^I-katalysierter konjugierter Methyl- oder Butyltransfer: CuBr-SMe₂ (5.0 Mol-%), Josiphos (6.0 Mol-%), MeMgBr (1.2 Äquiv.) oder BuMgBr (1.4 Äquiv.), tBuOMe, -78°C; dreistufige Homologisierungen: a) DIBAL-H (3.5 Äquiv.), THF, -78°C; b) (COCl)₂ (1.5 Äquiv.), DMSO (3.0 Äquiv.), Et₃N (6.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C; c) für E-Alkene^[16a] Ph₃P=CHC(O)SEt (1.4 Äquiv.), CHCl₃, Δ oder für Z-Alkene^[16b] (CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂CO₂Me (1.4 Äquiv.), KHMDS (1.4 Äquiv.), [18]Krone-6 (2.5 Äquiv.), THF, -78°C. Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphoryl)-1,1'-binaphthyl, cod = Cycloocta-1,5-dien, DIBAL-H = Diisobutyl-aluminumhydrid, DMSO = Dimethylsulfoxid, Josiphos = 1-[2-(Diphenylphosphoryl)ferrocenyl]ethylidicyclohexylphosphoran, KHMDS = Kalium-hexamethyldisilazid, OTf = Trifluormethansulfonat, pin = Pinacolato, THF = Tetrahydrofuran.

- Szenario Rhodium(I)-Katalyse (unten in Schema 1): Die Me-haltige Vorstufe wurde gemäß der Methode von Feringa, Minnaard et al. mit hohem Enantiomerenüberschuss hergestellt (7→8),^[18] und der α,β-ungesättigte Akzeptor mit Z-Doppelbindungskonfiguration^[15] war erneut mithilfe einer einfachen dreistufigen Zwei-Kohlenstoff-Homologisierung erhältlich (8→9).^[16b] Die asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Kohlenstoff-Silicium-Bindungsknüpfung glückte mit ausgezeichneter Diastereokontrolle in beiden Fällen (9→anti-10 und 9→syn-10).^[19] Die ausgeprägte Katalysatorkontrolle ist insofern in Einklang mit den Feringa-Minnaard-Sequenzen, als von dem vorhandenen stereogenen tertiären Kohlenstoffatom keine Substratkontrolle ausgeht.

Dieser Überblick belegt, dass drei von vier Me,*Si*- und Si,Me-Kombinationen in exzellenten Isomerenreinheiten hergestellt werden können. Er zeigt allerdings auch, dass das siliciumsubstituierte Kohlenstoffatom die nächste Iteration negativ beeinflussen kann, und wir sahen das bei der versuchten unselektiven Herstellung der *Si, Si*-Anordnung bestätigt (nicht gezeigt).

Wegen der problematischen Herstellung der *Si, Si*-Einheit durch aufeinanderfolgende Silyltransfers stellte sich die Frage nach dem Aufbau des für die Synthese von **2** erforderlichen Me,*Si, Si*-Bausteins **V** (Abbildung 2). Dieser Umstand veranlasste uns, die Rolle einer schon im α,β-ungesättigten Akzeptor vorhandenen, geschützten Hydroxygruppe zu testen. Dadurch wäre zudem die orthogonale Schützung der beiden Hydroxygruppen in **2** gesichert. Wir stellten fest, dass die γ- und δ-silyloxysubstituierten Verbindungen **11** und **12** die 1,4-Addition glatt eingingen (**11**→**13** und **12**→**14**; Schema 2) und



Schema 2. Konjugierter Silyltransfer auf γ- und δ-silyloxysubstituierte α,β-ungesättigte Akzeptoren und nachfolgender konjugierter Methyltransfer (siehe Schema 1 für Reagenzien und Reaktionsbedingungen).

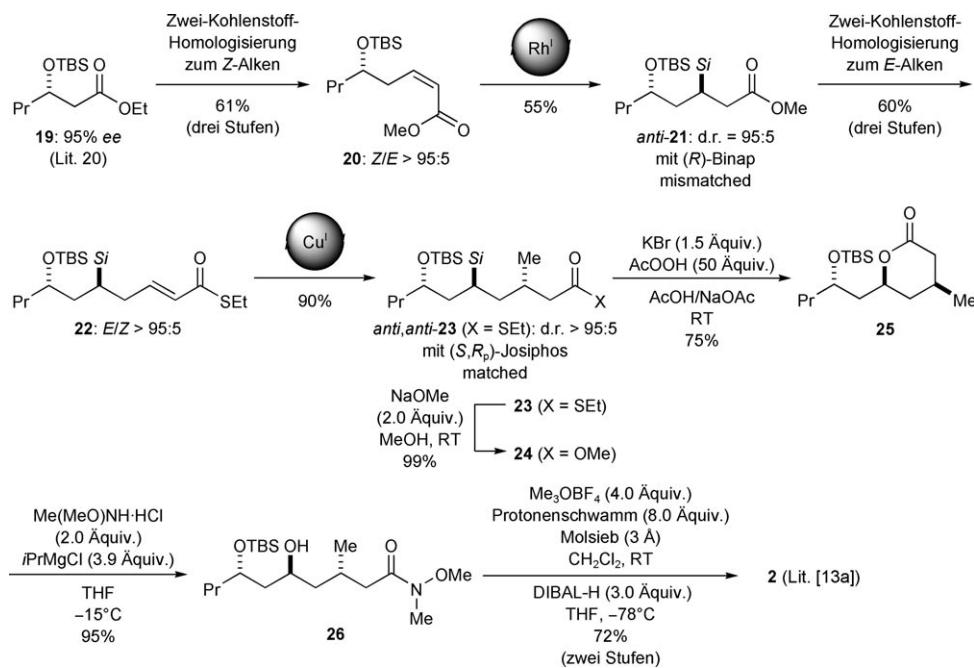
jedwede bislang bei acyclischen Akzeptoren erhaltene chemische Ausbeute übertrafen.^[7b] An die Homologisierung (**13**→**15** und **14**→**16**) schloss sich der rein katalysatorkontrollierte Methyltransfer an (Matched-Fälle; **15**→**anti-17** und **16**→**anti-18**). Die E/Z-Verhältnisse von **15** und **16** spiegeln sich in den Diastereomerenverhältnissen von **anti-17** und **anti-18** wider, was darauf schließen lässt, dass diesmal beide Doppelbindungsisomere in der 1,4-Addition reaktiv sind (vgl. **5**→**anti-6**; Schema 1).^[17]

Mit diesen Erkenntnissen widmeten wir uns der Synthese des C7–C16-Fragments **2** (Abbildung 2 und Schema 3). Das chirale, δ -silyloxysubstituierte, α,β -unge- sättigte Carboxyderivat **20** wurde aus dem bekannten, geschützten β -Hydroxycarboxyderivat **19** hergestellt.^[20] Die Wahl der Schutzgruppe für die Hydroxygruppe stellte sich als entscheidend heraus, denn ihre Größe (TES, TBS oder TIPS) beeinflusste die Substratkontrolle in der nachfolgenden 1,4-Addition deutlich. TES war zwar TBS und TIPS in der konjugierten Addition überlegen, die Instabilität dieser Gruppe beim späteren oxidativen Abbau der Kohlenstoff-Silicium-Bindung zwang uns aber, größere Gruppen, beispielsweise TBS und TIPS, in Erwägung zu ziehen. Für diese schwierige

Tamao-Fleming-Oxidation gibt es nur wenige Beispiele,^[21] und Kontrollversuche verifizierten die Schützung mit TBS als ideal. Die konjugierte Addition unter Verwendung von (*R*)-Binap verlief problemlos und lieferte das gewünschte *anti*-Diastereomer mit guter Mismatched-Selektivität von d.r. = 95:5 (**20** → **anti-21**; Schema 3). In Gegenwart von (*S*)-Binap wurde das Matched-Isomer mit d.r. > 99:1 gebildet (**20** → *syn*-**21**; nicht gezeigt). Homologisierung (*anti*-**21** → **22**) und *anti*-selektive konjugierte Methylierung (**22** → *anti,anti*-**23**) ergaben das vollständige Kohlenstoffgerüst als ein einziges Diastereomer. Nach Umesterung vom Thio- zum Oxoester (**23** → **24**) ermöglichte eine Reaktionsvorschrift von Fleming et al.^[10b,c] den selektiven oxidativen Abbau unter Ringschluss zu einem Lacton (**24** → **25**). An dessen Öffnung zum Weinreb-Amid (**25** → **26**) schloss sich die Bildung des Methylethers an, und die Reduktion zur Carboxyoxidationsstufe komplettierte die Synthese des C7–C16-Fragments (**26** → **2**).^[22] Die spektroskopischen Daten stimmten mit den von Paterson und Miller beschriebenen überein.^[13a]

Wir konnten mithilfe von abwechselndem konjugiertem Silyl- und Methyltransfer einen flexiblen, iterativen Zugang zur stereokontrollierten Synthese gemischter methylierter/hydroxylierter linearer Kohlenstoffketten mit Methyl- und Hydroxygruppen in 1,3-Beziehung eröffnen. Alle Diastereomere wären damit prinzipiell zugänglich. Die 1,4-Addition von nucleophilem Silicium wurde sogar durch eine schon vorhandene δ -Silyloxygruppe verbessert, was den Weg zur formalen Totalsynthese von (+)-Neopeltolid (**1**) frei machte.

Eingegangen am 14. Mai 2010
Online veröffentlicht am 20. Juli 2010



Schema 3. Synthese des C7–C16-Fragments **2** von (+)-Neopeltolid (1; siehe Schema 1 für Reagentien und Reaktionsbedingungen). TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TES = Triethylsilyl, TIPS = Trisopropylsilyl, Protonenschwamm = 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin.

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Iterative Synthese · Kupfer · Rhodium · Silicium

- [1] Zusammenfassungen: a) B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2535–2547; b) S. Hanesian, S. Giroux, V. Mascitti, *Synthesis* **2006**, 1057–1076.
- [2] Katalysatorkontrollierte Carboaluminierung: a) M. Magnin-Lachaux, Z. Tan, B. Liang, E.-i. Negishi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1425–1427; b) G. Zhu, E.-i. Negishi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2771–2774.
- [3] Katalysatorkontrollierte 1,4-Addition: a) B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2007**, 489–491; b) B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3013–3015; c) T.-K. Lum, S.-Y. Wang, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2008**, 10, 761–764.
- [4] Konjugierte Addition von RMgBr an *E*-konfigurierte α,β -unge- sättigte Thioester (inklusive iterativer Synthesen): a) R. Des Mazery, M. Pullez, F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9966–9967; b) B. M. Ruiz, K. Geurts, M. Ángeles, M. A. Fernández-Ibáñez, B. ter Horst, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5123–5126.
- [5] Reagens- und substratkontrollierte allylische Substitution: a) C. Herber, B. Breit, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5401–5403; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5267–5269; b) C. Herber, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6684–6691.
- [6] Jüngst beschriebene katalysatorkontrollierte Strategien: a) J. T. Binder, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2007**, 4164–4166; b) H. Menz, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5634–5637; c) Y. Lu, I. S. Kim, A. Hassan, D. J. Del Valle, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 5118–5121; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5018–5021 und darin zitierte Arbeiten zu reagens- und substratkontrollierten iterativen Synthesen.
- [7] Enantioselektiver Silyltransfer auf *Z*-konfigurierte α,β -unge- sättigte Oxoester unter Verwendung von Me₂PhSi-Bpin:^[9] a) C. Walter, G. Auer, M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5803–5805; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5675–5677; b) C. Walter,

- M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3878–3880; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3818–3820; c) C. Walter, R. Fröhlich, M. Oestreich, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5513–5520.
- [8] Allgemeine Reaktionsvorschrift für den enantioselektiven Silyltransfer ebenfalls unter Verwendung von $\text{Me}_2\text{PhSi-Bpin}$:^[9] K.-s. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2898–2900.
- [9] Herstellung von $\text{Me}_2\text{PhSi-Bpin}$: a) M. Suginome, T. Matsuda, Y. Ito, *Organometallics* **2000**, *19*, 4647–4649; Zusammenfassung der Chemie von $\text{Me}_2\text{PhSi-Bpin}$: b) T. Ohmura, M. Suginome, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 29–49.
- [10] a) K. Tamao, T. Kakui, M. Akita, T. Iwahara, R. Kanatani, J. Yoshida, M. Kumada, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 983–990; b) I. Fleming, R. Henning, H. Plaut, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 29–31; c) I. Fleming, P. E. J. Sanderson, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4229–4232.
- [11] A. E. Wright, J. Cook Botelho, E. Guzmán, D. Harmody, P. Linley, P. J. McCarthy, T. P. Pitts, S. A. Pomponi, J. K. Reed, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 412–416.
- [12] (Formale) Totalsynthesen über das C7–C16-Fragment: a) W. Youngsaye, J. T. Lowe, F. Pohlki, P. Ralifo, J. S. Panek, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9371–9374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9211–9214; b) D. W. Custar, T. P. Zabawa, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 804–805; c) S. K. Woo, M. S. Kwon, E. Lee, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3286–3288; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3242–3244; d) X. Guinchard, E. Roulland, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4700–4703; e) J. S. Yadav, G. G. K. S. Narayana Kumar, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 480–487.
- [13] (Formale) Totalsynthesen über das siliciumgeschützte C7–C16-Fragment **2**: a) TBS:I. Paterson, N. A. Miller, *Chem. Commun.* **2008**, 4708–4710; b) TBDPS:V. V. Vintonyak, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1239–1242.
- [14] Totalsynthesen basierend auf anderen Bindungsbrüchen: a) H. Fuwa, S. Naito, T. Goto, M. Sasaki, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4815–4817; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4737–4739; b) R. Kartika, T. R. Gruffi, R. E. Taylor, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5047–5050; c) W. Tu, P. E. Floreancig, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4637–4641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4567–4571; d) H. Kim, Y. Park, J. Hong, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7713–7717; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7577–7581; e) H. Fuwa, A. Saito, M. Sasaki, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3105–3108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3041–3044.
- [15] Der Kupfer(I)-katalysierte Methyltransfer erfordert eine *E*-Konfiguration, der Rhodium(I)-katalysierte Silyltransfer eine *Z*-Konfiguration.
- [16] *E*-selektive Wittig-Olefinierung: a) G. E. Keck, E. P. Boden, S. A. Mabury, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 709–710; *Z*-selektive Still-Gennari-Olefinierung: b) W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408.
- [17] Während in diesem speziellen Fall das *E*-Alken schneller als das *Z*-Alken reagiert, kennt man auch Fälle (bei vollständigem Umsatz), bei denen beide Isomere komplett abreagieren oder *Z* gar zu *E* isomerisiert. Mechanistische Untersuchung: S. R. Harutyunyan, F. López, W. R. Browne, A. Correa, D. Peña, R. Badorre, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103–9118.
- [18] F. López, S. R. Harutyunyan, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2812–2816; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2752–2756.
- [19] Die chemischen Ausbeuten waren allerdings nur mäßig, und konjugierte Reduktion war eine schwerwiegende Nebenreaktion.^[7b]
- [20] Lit. [13a] bietet keine experimentellen Details zur Herstellung von **19**. Enantioselektive Synthese seines Enantiomers: L.-S. Deng, X.-P. Huang, G. Zhao, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4625–4635.
- [21] Die Tamao-Fleming-Oxidation des 1-OSiR₃-3-Si-Motivs ist selten und nur für cyclische Substrate beschrieben: SiR₃=TES: a) S. Wendeborn, G. Binot, M. Nina, T. Winkler, *Synlett* **2002**, 1683–1687; SiR₃=TBS: b) C. Boglio, S. Stahlke, S. Thorimbert, M. Malacria, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4851–4854.
- [22] Nach Einreichen dieser Zuschrift stellten wir fest, dass Martinez-Solorio und Jennings die identische Sequenz unabhängig von uns ausgearbeitet hatten: D. Martinez-Solorio, M. P. Jennings, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4095–4104.