

Hydroxy-dirigierte, Fluorid-katalysierte Epoxid-Hydrosilylierung zur Synthese von 1,4-Diolen**

Yong-Qiang Zhang, Nico Funken, Peter Winterscheid und Andreas Gansäuer*

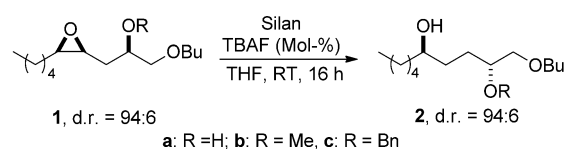
Prof. Reinhard Brückner zum 60. Geburtstag gewidmet

Abstract: Eine neue, regioselektive, Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung von β -Epoxyalkoholen wird vorgestellt. Die Reaktion ist modular und in der Synthese von 1,4-Diolen breit anwendbar. Fluorid ist für diese Reaktion aus zwei Gründen unabdingbar: Erstens fördert es die Bildung eines Silylethers (der eine Si-H-Bindung beinhaltet), zweitens ermöglicht es die Ringöffnung durch eine intramolekulare S_N2 -Reaktion durch Aktivierung des Silans. Die Reaktion kann an der Luft durchgeführt werden.

Die 1,4-Diol-Einheit ist ein wichtiges Strukturmotiv in vielen Naturstoffen und biologisch aktiven Substanzen. Beispiele sind Amphotericin B,^[1] Pladienolid B,^[2] die Stoffklasse der Feigresolide^[3] und die Schulzeine.^[4] Insofern ist es nicht verwunderlich, dass eine Vielzahl von Methoden zur Synthese von 1,4-Diolen entwickelt wurde.^[5] Die bisher höchsten Stereoselektivitäten konnten bei der Umlagerung von 1,2-disubstituierten Cyclobutanen zu *anti*-1,4-Diolen,^[6] in der Synthese von *syn*-(*E*)-1,4-Diol-2-enen mit Allylboronaten^[7] und in der Synthese von *syn*- und *anti*-(*E*)-1,4-Diol-2-enen durch eine Cu-katalysierte Borylierung von allylischen Epoxiden erhalten werden.^[8]

Hier berichten wir über eine komplementäre Synthese von 1,4-Diolen, die auf einer neuartigen Hydroxy-dirigierten Silan-Reduktion von β -Epoxyalkoholen mit exzellenter Regioselektivität basiert. Thermodynamisch betrachtet handelt es sich bei der Epoxidöffnung durch Reduktion mit Silanen um eine sehr attraktive Reaktion, da einerseits Ringspannung abgebaut wird und andererseits die starken C-H- und Si-O-Bindungen gebildet werden. Nichtsdestotrotz sind solche Reaktionen nahezu unerforscht.^[9] Nach unserem Kenntnisstand ist die einzige katalytische Epoxidreduktion, die Silane als terminale Reduktionsmittel verwendet, ein Titanocen(III)-katalysierter Prozess.^[10,11] Dieser beinhaltet aus Epoxiden generierte Radikale und Titanocen(III)-Hydride als Schlüsselintermediate.

Tabelle 1: Erste Optimierung der Silan-Reduktion.



Substrat	Silan	TBAF [Mol-%]	Umsatz [%]	Ausbeute [%] ^[a,b]
1a	PhSiH ₃	–	0	2a, 0
1a	Ph ₂ SiH ₂	–	0	2a, 0
1a	PhSiH ₃	10	84	2a, 71
1a	PhSiH ₃	20	100	2a, 82
1a	PhSiH ₃	20	100	2a, 94, ^[c] 91 ^[d]
1a	Ph ₂ SiH ₂	20	100	2a, 78
1a	(EtO) ₃ SiH	20	< 5	2a, 0
1a	PMHS	20	< 5	2a, 0
1b	PhSiH ₃	20	< 5	2b, 0
1c	PhSiH ₃	20	< 5	2c, 0

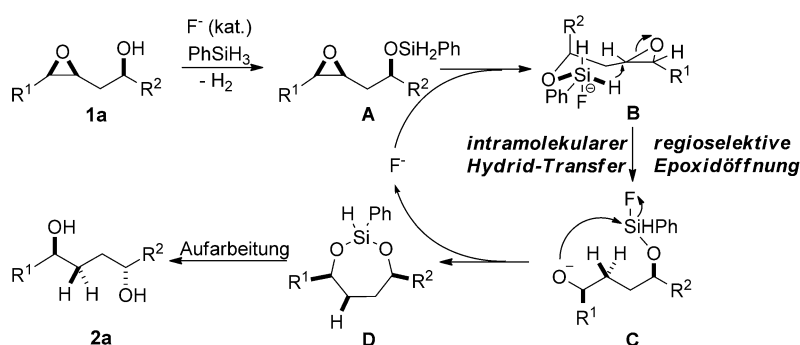
[a] Reaktionsbedingungen: Substrat 0.5 mmol in THF (2.0 mL), TBAF zugegeben als 1.0 M Lösung in THF, Raumtemperatur, 16 h. [b] Ausbeute nach Produktisolierung. [c] Reaktion durchgeführt mit 14.8 mmol enantiomerenreinem Substrat. [d] Reaktion durchgeführt mit 10 mmol 1a in einem offenen Reaktionskolben.

Unsere ersten Untersuchungen zur Synthese von 1,4-Diolen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Es fällt sofort auf, dass PhSiH₃ und Ph₂SiH₂ alleine nicht in der Lage sind, das Epoxid 1a zu öffnen. Daher ist eine Aktivierung des Silans durch einen Katalysator notwendig. Der Einsatz von Fluoridsalzen hat sich diesbezüglich bewährt, wie bereits an der Silan-Reduktion von Ketonen gezeigt werden konnte.^[12] Erfreulicherweise konnte durch Addition von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) eine drastische Veränderung beobachtet werden. Durch Zugabe von 20 Mol-% TBAF zeigt die Reaktion nach 16 h vollständigen Umsatz, und die gewünschten 1,4-Diole können in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Es wurden keine 1,3-Diole isoliert oder deren Bildung beobachtet. In Bezug auf die Aufreinigung der Reaktion hat sich PhSiH₃ als praktikabler erwiesen als Ph₂SiH₂. Andere Silane, wie z. B. Polymethylhydrosiloxan (PMHS) oder Triethoxysilan [(EtO)₃SiH], führten zu sehr niedrigen Umsätzen zum Produkt (< 5%). Bei der Durchführung der Reaktion im Gramm-Ansatz (3.6 g von enantiomerenreinem Edukt 1a, 14.8 mmol) konnte eine noch höhere Ausbeute von 94% erzielt werden. Eine Reaktionsführung unter Luftatmosphäre in einem offenen Reaktionsgefäß (2.2 g von racemischem 1a, 10.0 mmol) liefert eine nahezu identische Ausbeute von 91%.

[*] Dr. Y.-Q. Zhang, N. Funken, P. Winterscheid, Prof. Dr. A. Gansäuer
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Universität Bonn
Gerhard Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)
E-Mail: andreas.gansaueuer@uni-bonn.de

[**] Wir danken der Alexander von Humboldt-Stiftung (Forschungsstipendium für Y.-Q.Z.) und der DFG (SFB 813 „Chemistry at Spin Centers“) für ihre Unterstützung.

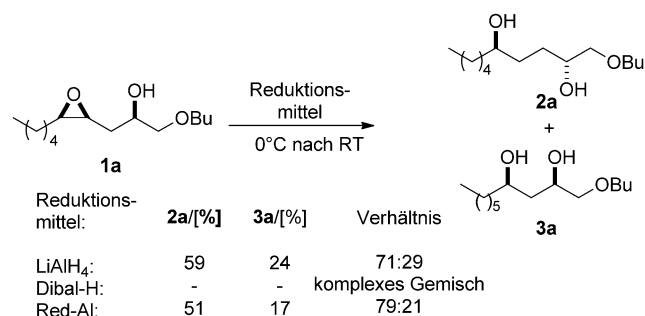
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201501729> zu finden.



Schema 1. Vorläufiger Mechanismus der Fluorid-katalysierten Epoxidöffnung.

Bei der Zugabe von TBAF zu der Lösung von **1a** und PhSiH_3 oder Ph_2SiH_2 kommt es zu einer starken Gasentwicklung. Im Fall der *O*-methylierten und *O*-benzylierten Substrate **1b** und **1c** oder ohne den Einsatz von TBAF wird diese nicht beobachtet. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die Bildung des Silyl ethers für die Epoxidöffnung notwendig ist.

Basierend auf diesen Resultaten scheint der in Schema 1 dargestellte Mechanismus der Fluorid-katalysierten Hydroxy-dirigierten Epoxidöffnung plausibel. In der Gegenwart von TBAF ergibt die Silylierung von **1a** mit PhSiH_3 unter Freisetzung von H_2 den Silyl ether **A**,^[13] Anschließend führt die Bindung von Fluorid zur Bildung einer pentavalenten Si-Spezies **B**, die den entscheidenden intramolekularen Hydrid-Transfer zur Öffnung des Epoxids vollführt. Der Katalyszyklus wird durch die Bildung von **D** und Freisetzung des Fluorids geschlossen. Das 1,4-Diol **2a** wird durch wässrige Aufarbeitung erhalten.



Schema 2. Reduktion von **1a** mit Hydridreagentien (bei -78°C , weniger als 5 % Umsatz zu den Produkten beobachtet).

Die hohe Regioselektivität der Ringöffnung mit unserem System ist einzigartig. Mit klassischen Hydrid-Reduktionsmitteln wurden Gemische aus 1,3- und 1,4-Diolen erhalten (Schema 2).^[14] Weitere Beispiele zur Klärung der Regioselektivität der intramolekularen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Der Phenylsubstituent wurde gewählt, um die Wichtigkeit des sechsgliedrigen Übergangszustands der Epoxidöffnung zu untersuchen. $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen an benzyliischen Positionen erfolgen normalerweise deutlich schneller als an alkylsubstituierten Positionen.

In den gezeigten Fällen bedarf die benzyliische Ringöffnung zur Öffnung zum 1,3-Diol jedoch eines siebengliedrigen Übergangszustands. Für alle *cis*- β -Epoxyalkohole (Tabelle 2, Nr. 2, 3 und 4) wurde das 1,4-Diol mit einer immer noch exzellenten Regioselektivität (95:5 oder 96:4) gebildet. Für *trans*-Epoxyde (Tabelle 2, Nr. 1) ist die Regioselektivität der Öffnung jedoch deutlich geringer (76:24). Dies deutet auf eine kompetitive Ringöffnung über einen siebengliedrigen Übergangszustand hin.

In Tabelle 3 sind einige repräsentative Beispiele für die neue Synthese von 1,4-Diolen

Tabelle 2: Regioselektivität der Epoxidöffnung phenylsubstituierter Substrate.

Nr.	Substrat	Produkt	Verh. 5:6	Ausb. [%]
1	trans-4a	5a , 6a	76:24	74 ^[a]
2	cis-4a	5a , 6a	95:5	72 ^[b]
3	4b	5b , 6b	96:4	68 ^[a]
4	4c	5c , 6c	96:4	82 ^[a]

[a] Reaktionsbedingungen: Substrat 0.5 mmol in THF (2.0 mL), PhSiH_3 (2.0 mmol), TBAF als 1.0 M Lösung in THF (0.1 mmol), Raumtemperatur, 16 h. [b] TBAF (0.125 mmol), Rückfluss, 24 h.

zusammengefasst. Aus den Ergebnissen kann sehr gut die Vielzahl der *syn*- und *anti*-1,4-Diole erkannt werden, die mit unserer Methode zugänglich wird. Auch Diole mit primären oder tertiären Alkoholen können ohne Probleme hergestellt werden. In allen untersuchten Fällen erfolgte die Ringöffnung regiospezifisch zu den entsprechenden 1,4-Diolen. Die Öffnung des monosubstituierten Epoxids **15** findet, in Übereinstimmung mit unserem vorgeschlagenen Katalyszyklus, ausschließlich an der sterisch gehinderteren Position statt. Des Weiteren werden auch empfindliche funktionelle Gruppen wie Acetale von Aldehyden und Ketonen toleriert (**19**, **21**). Die Hydrosilylierung von **17** mit PhSiD_3 liefert stereospezifisch das 1,4-Diol **18D** mit einem Deuterierungsgrad von $>98\%$ (Tabelle 3, Nr. 7). Die gezeigte Konfiguration wird auf der Grundlage der intramolekularen Ringöffnung angenommen. Weitere Stereozentren werden ebenfalls toleriert, wie in **23** gezeigt.

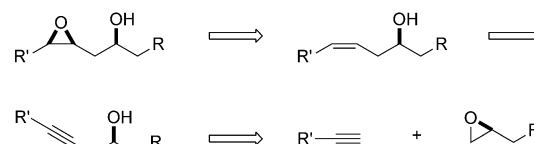
Tabelle 3: Epoxidöffnung zur Synthese von 1,4-Diolen.

$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \text{---} \text{O} \text{---} \text{R}^2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}(\text{OH}) \text{---} \text{R}^3 \text{---} \text{R}^4 \\ \xrightarrow[\text{THF}]{\text{TBAF (kat.) PhSiH}_3} \\ \text{R}^1 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}(\text{OH}) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}(\text{OH}) \text{---} \text{R}^3 \text{---} \text{R}^4 \end{array} $			
Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%]
1			81, ^[a] 83 ^[a,d]
2			72 ^[b]
3			91 ^[b]
4			63 ^[b]
5			78 ^[a]
6			81 ^[b]
7			72 ^[b,c]
8			81 ^[a]
9			94 ^[a]
10			70 ^[b]
11			85, ^[b] 79 ^[b,d]
12			76 ^[a]

[a] Reaktionsbedingungen: Substrat 0.5 mmol in THF (2.0 mL), PhSiH₃ (2.0 mmol), TBAF als 1.0 M Lösung in THF, Raumtemperatur, 16 h.

[b] TBAF (0.125 mmol), Rückfluss, 24 h. [c] PhSiD₃ (2.0 mmol), 100 % D-Eingliederung. [d] Reaktion durchgeführt unter Luftatmosphäre.

Die *syn*- und *anti-cis*- β -Epoxyalkohole können in einer hochmodularen konvergenten Synthese hergestellt werden (Schema 3). Die VO(acac)₂-katalysierte Epoxidierung der


Schema 3. Modulare Synthese von *syn*- β -Epoxyalkoholen.

(*Z*)-Homoallylalkohole liefert *syn*-Epoxide in durchweg guten Ausbeuten mit sehr hoher Diastereoselektivität.^[15a] Aus diesen Verbindungen können die entsprechenden *anti*-Epoxide ohne Probleme über eine Mitsunobu-Inversion erhalten werden.^[16]

Die Synthese der Homoallylalkohole erfolgt über eine Addition terminaler Alkine an terminale Epoxide gefolgt von einer chemoselektiven und (*Z*)-selektiven Hydrierung des erhaltenen Homopropargylalkohols. Da optisch reine, terminale Epoxide und terminale Alkine leicht zugänglich sind, ermöglicht unsere neue Methode den Zugang zu einer Vielzahl von 1,4-Diolen über die entsprechenden *syn*- und *anti*- β -Hydroxy-*cis*-epoxide.

Aus dem *n*-Alkyl-substituierten *trans*-Epoxid **27** wird ebenfalls ausschließlich das 1,4-Diol **28** erhalten. Dies lässt den Schluss zu, dass alkylsubstituierte *trans*-substituierte β -Hydroxyepoxide im Gegensatz zu den phenylsubstituierten Verbindungen interessante Substrate für die Synthese von 1,4-Diolen sind. Da die VO(acac)₂-katalysierte Epoxidierung von sekundären (*E*)-Homoallylalkoholen jedoch sehr langsam und mit schlechter Diastereoselektivität verläuft, können die benötigten Substrate für die 1,4-Diol-Synthese nur schwer hergestellt werden.^[15a]

Zusammenfassend haben wir eine neuartige Fluorid-katalysierte, Hydroxy-dirigierte Hydrosilylierung von β -Epoxyalkoholen entwickelt. Die intramolekulare Ringöffnung durch Hydridtransfer erfolgt mit einer oft vollständigen Regioselektivität zu den 1,4-Diolen. Die Reaktionen können im Multigramm-Maßstab ausgeführt werden. Zudem lässt sich die Ringöffnung im offenen Reaktionskolben ohne nennenswerte Verringerung der Ausbeute durchführen. Da die Hydrosilylierung eine große Bandbreite an funktionellen Gruppen toleriert, kann eine Vielfalt an Substraten über eine konvergente, modulare Synthese erhalten werden. Somit kann unsere neue Methode sehr nützlich für die Synthese von Diol- und Polyol-Zielmolekülen werden.

Experimentelles

In einen offenen Rundkolben (50 mL) werden **1a** (2.24 g, 10 mmol, 1.0 Äquiv.) als 94:6-Gemisch der *syn*- und *anti*-Diastereomere, THF (20 mL) und PhSiH₃ (4.9 mL, 40 mmol, 4.0 Äquiv.) vorgelegt. Dann wird TBAF (2.0 mL, 1.0 M in THF, 0.2 Äquiv.) über einen Zeitraum von 40 min tropfenweise zugegeben. Während der Zugabe wird eine Gasbildung beobachtet. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit THF (20 mL) verdünnt. Durch tropfenweise Zugabe von NaOH (2.0 M in H₂O, 10 mL) über 10 min wird die Reaktion über einen Zeitraum von 3 h bei Raumtemperatur abgebrochen. Dann wird die Mischung mit H₂O (10 mL) verdünnt und mit Ethylacetat (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat 60:40) liefert 2.04 g (9.1 mmol, 91 %) **2a** als 94:6-Gemisch der *anti*- und *syn*-Diastereomere.

Stichwörter: 1,4-Diole · Epoxidöffnung · Fluoridkatalyse · Hydrosilylierung · Regioselektivität

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6931–6934
Angew. Chem. **2015**, *127*, 7035–7038

- [1] J. Vandeputte, J. L. Watchtel, E. T. Stiller, *Antibiot. Annu.* **1956**, 587.
- [2] Y. Kotake, K. Sagane, T. Owa, Y. Mimori-Kiyosue, H. Shimizu, M. Uesuqi, Y. Ishihama, M. Iwata, Y. Mizui, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 570–575.
- [3] Y.-Q. Tang, I. Sattler, R. Thiericke, S. Grabley, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 934–943.
- [4] K. Takada, T. Uehara, Y. Nakao, S. Matsunaga, R. W. M. Van Soest, N. Fusetani, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 187–193.
- [5] Ausgewählte Beispiele von 1,4-Diol-Synthesen: a) M. Amador, X. Ariza, J. Garcia, J. Ortiz, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2691–2694; b) J.-E. Bäckvall, S. E. Byström, R. E. Nordberg, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4619–4631; c) X. Ariza, J. Bach, R. Berenguer, J. Farràs, M. Fontes, J. Garcia, M. López, J. Ortiz, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5307–5313; d) D. M. Hodgson, C. D. Bray, N. D. Kindon, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2305–2308; e) D. E. Williams, C. M. Sturgeon, M. Roberge, R. J. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5822–5823; f) T. Diyabalanage, C. D. Amsler, J. B. McCintock, B. J. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5630–5631; g) R. Ballini, L. Barboni, G. Giarlo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9173–9176; h) G. Guanti, L. Banfi, V. Merlo, E. Narisano, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2219–2230; i) N. Ghavtadze, F. S. Melkonyan, A. V. Gulevich, C. Huang, V. Gevorgyan, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 122–125; j) R. Fernández de la Pradilla, I. Colomer, M. Ureña, A. Viso, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2468–2471; k) T. Hashimoto, D. Hirose, T. Taniguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2730–2734; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2768–2772; l) S. Vettel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5849–5852; m) W. R. Roush, P. T. Grover, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1981–1998; n) A. Gansäuer, P. Karbaum, D. Schmauch, M. Einig, L. Shi, A. Anoop, F. Neese, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 2289–2294.
- [6] K. M. Knapp, B. Goldfuss, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5259–5265.
- [7] a) M. Binanzer, G. Y. Fang, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4264–4268; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4360–4364; b) A. Robinson, V. K. Aggarwal, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1795–1801; c) D. Leonori, V. K. Aggarwal, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3174–3183.
- [8] a) M. Tortosa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3950–3953; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4036–4039; b) R. Alfaro, A. Parra, J. Alemán, M. Tortosa, *Synlett* **2013**, 804–812.
- [9] Übersichtsartikel über Silan-Reduktionen und Hydrosilylierungen: a) Y. Nagal, *Org. Prep. Proced. Int.* **1980**, *12*, 13–48; b) C. Chatgililoglu, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188–194; c) B. Marciniec, *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances*, Springer, Heidelberg, **2009**.
- [10] A. Gansäuer, M. Klatte, G. M. Brändle, J. Friedrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8891–8894; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9021–9024.
- [11] Eine formale Iridium-katalysierte Epoxidreduktion mit Silan, in der die Epoxide vor der Hydrosilylierung zu Ketonen isomerisiert werden: S. Park, M. Brookhart, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3643–3645.
- [12] a) M. Fujita, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8294–8296; b) M. Fujita, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5405–5415; c) Y. Kobayashi, E. Takahisa, M. Nakano, K. Watatani, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1627–1634.
- [13] a) H. Gilman, G. E. Dunn, H. Hartzfeld, A. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1287–1288; b) J. M. Blackwell, K. L. Foster, V. H. Beck, W. E. Piers, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4887–4892; c) Y. Gunji, Y. Yamashita, T. Ikeno, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 714–715.
- [14] Klassische Hydridreagentien ergeben hohe Regioselektivitäten nur bei β-Hydroxyepoxiden mit primärer Hydroxygruppe (>85: <15 bis >95: <5): a) B. E. Rossiter, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3707–3711; b) D. Tanner, T. Groth, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16139–16146; c) J. M. Finan, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2719–2722.
- [15] a) E. D. Mihelich, K. Daniels, D. J. Eickhoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7690–7692; b) W. Zhang, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 286–287; c) R. R. Rodríguez-Berrios, G. Torres, J. A. Prieto, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 830–836.
- [16] a) K. C. Swamy, N. N. Kumar, E. Balaraman, K. V. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651; b) C. L. Pereira, Y.-H. Chen, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6066–6067.

Eingegangen am 23. Februar 2015,
veränderte Fassung am 16. März 2015
Online veröffentlicht am 20. April 2015