

ASYMMETRISCHE SYNTHESE VON OPTISCH AKTIVEN SILANEN

II *. EINFLUSS DES NUCLEOPHILS

W.J. RICHTER

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-4330 Mülheim a.d. Ruhr (B.R.D.)

(Eingegangen den 8. Oktober 1984)

Summary

Selective substitution of one of the homochiral alkoxy groups, such as bornyloxy or menthyloxy in prochiral siloxanes, results in the formation of diastereomeric products ($R^1R^2R^3SiOR^*$). Varying the character of the nucleophile from hard to soft has little effect on the optical yield; e.g. both ethyllithium and allyllithium give an asymmetric induction of 50% diastereomeric excess (d.e.). Increasing the steric bulk of the nucleophile either leads to a decrease in the induction or no reaction takes place. These results are in agreement with reported mechanistic models of nucleophilic substitution at silicon under retention.

Zusammenfassung

Die selektive Substitution einer homochiralen Alkoxygruppe wie Menthyloxy- oder Bornyloxy- in prochiralen Siloxanen führt zu diastereomeren Produkten des Typs $R^1R^2R^3SiOR^*$. Die Induktion ändert sich nicht bei Variation des Charakters des Nucleophils von hart zu weich; so geben Ethyllithium und Allyllithium jeweils 50% Diastereomerenüberschuss (d.e.). Eine Zunahme des sterischen Anspruchs des Nucleophils führt zu einer Abnahme der Induktion bzw. zum Ausbleiben einer Reaktion. Die Ergebnisse sind im Einklang mit der mechanistischen Vorstellung von der nucleophilen Substitution, die unter den hier verwendeten Reaktionsbedingungen beim Silicium unter Retention verläuft.

Einleitung

Im Gegensatz zu optisch aktiven Kohlenstoffverbindungen spielen die homologen optisch aktiven Siliciumverbindungen nur eine marginale Rolle – einerseits sicher

* I. Mitteilung siehe Ref. 1.

wegen der Abwesenheit dieser Verbindungsklasse in der Natur, andererseits wegen ihrer relativ schwierigen präparativen Zugänglichkeit. Diese Situation hat sich seit Erscheinen unserer ersten Arbeit über die asymmetrische Synthese von chiralen Siloxanen und daraus herstellbaren chiralen Silanen nur wenig geändert [1,2], so dass eine weitere Verfolgung des eingeschlagenen Weges gerechtfertigt erscheint. Andererseits hat die Aufklärung des Mechanismus der nucleophilen Substitution am Silicium, ausgehend von den klassischen Arbeiten Sommers [3] durch Corriu [4] und deren quantenmechanische Deutung durch Tronh Anh [5], entscheidende Fortschritte gemacht: Danach findet die Substitution stets nach einem S_N2 -Si-Mechanismus statt, der stereochemische Wechsel von Inversion zur Retention wird im wesentlichen von der Art der Abgangsgruppe, dem Charakter des Nucleophils und der Polarität des Lösungsmittels bestimmt. Nach den mittlerweile wohletablierten Regeln wird beispielsweise eine Alkoxygruppe am Silicium durch ein hartes Nucleophil bevorzugt unter Retention der Konfiguration substituiert; ein weiches Nucleophil vermag die Stereochemie vermehrt in Richtung Inversion zu lenken. Im Lichte dieser mechanistischen Befunde soll die von uns untersuchte Synthese, durch selektive Substitution einer der paarigen chiralen Alkoxygruppen am Silicium durch ein metallorganisches Reagenz zu induzieren, erneut aufgegriffen werden. Das bisherige Konzept war, homochiral substituierte, prochirale Siloxane mit Ethyllithium als Nucleophil umzusetzen und dabei die Rolle der Substituenten und der Abgangsgruppe zu untersuchen:

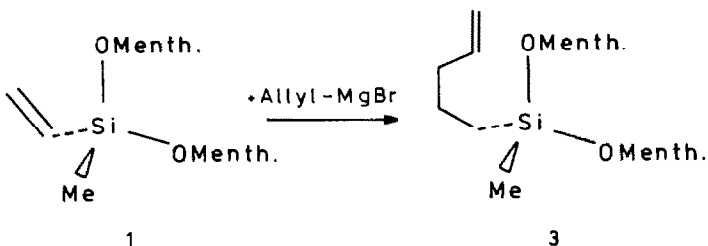


Die höchste Induktion von 69% d.e. wurde mit methyl-vinyl-substituiertem Silicium erzielt, als chirale Abgangsgruppe diente ein (-)-Menthyloxyrest. Unter den verwendeten Reaktionsbedingungen – hartes Nucleophil, Alkoxygruppe als Abgangsgruppe – ist zu erwarten, dass die Substitution am Silicium unter Retention erfolgt [4]. Demnach wird die (*re*)-Menthyloxygruppe bevorzugt substituiert, wenn das entstandene Siloxan R_{Si} -konfiguriert ist. Dies liess sich durch Reduktion von (*R*)-Menthyloxyphenylethylmethylsilan durch $LiAlH_4$ -Reduktion, also unter Retentionsbedingungen, zu dem bekannten (*S*)-(+)-Phenylethylmethylsilan belegen [1]. Im folgenden soll die Frage untersucht werden, ob sich die Stereochemie der Substitution an dem untersuchten System verändern lässt und welchen Einfluss diese auf die Höhe der asymmetrischen Induktion hat.

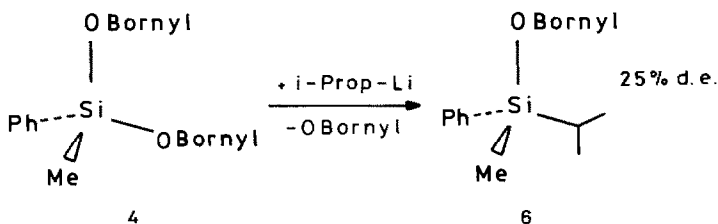
Experimentelle Ergebnisse

Als chirale Ausgangsverbindungen wurden die bereits beschriebenen Siloxane [1] verwendet, die Umsetzungen dieser Verbindungen mit Grignard- bzw. Lithiumorganischen Verbindungen erfolgte auf analoge Weise. Das anfänglich verfolgte Konzept, Vinylmethyl-dimethoxysilan (1), mit dem die bisher höchste Induktion erzielt worden war, mit harten und weichen Nucleophilen umzusetzen, scheiterte an

dem experimentellen Befund, dass bei Umsetzung von **1** mit Allyl-Grignardverbindung nicht die gewünschte Substitution, sondern überwiegend Addition an die Vinylgruppe zu Methylpent-4-enyldimethoxysilan (**3**) erfolgte, eine Reaktion, die an Vinyltrialkylsilanen generell beobachtet wird [6]:



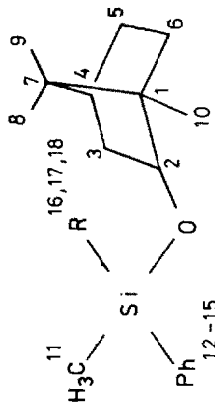
Da für Dialkyldimethoxysilane wie z.B. Allylmethyldimethoxysilan nur eine relativ niedrige Induktion (30% d.e.) erhalten werden konnte, wurde schliesslich Phenylmethyldi-*O*-bornylsilan (**4**) als Bezugsverbindung ausgewählt; **4** ergibt schon bei -10°C mit Ethyllithium Phenylmethylethyl-*O*-bornylsilan (**5**) eine relativ hohe Induktion von 50% d.e. Um den Einfluss zu untersuchen, den unterschiedliche Raumerfüllung des Nucleophils auf die asymmetrische Induktion hat, wurde zunächst *i*-Propyllithium mit **4** unter den gleichen Bedingungen bei -10°C in Pentan umgesetzt. Die Reaktion verläuft im erwarteten Sinne, allerdings erhält man Phenylmethyl-*i*-propyl-*O*-bornylsilan (**6**) nur mit 25% d.e., also eine erheblich geringere Induktion als bei Verwendung des "kleineren" Ethyllithiums als Nucleophil.



Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses gelang für diese Verbindung erstmalig sowohl durch GC (Verhältnis 36.5/63.5; d.h. 27% d.e.) als auch durch ^{13}C -NMR; bei 25 MHz werden die Signale der Si-CH₃-, der CH-O- sowie der CH-(CH₃)-Gruppe genügend weit getrennt, so dass eine verlässliche Integration möglich wird. Mittelwertbildung der Integrale ergibt 25% d.e. (s. Tab. 1). Mit dem sperrigeren Nucleophil *t*-Butyllithium erfolgt keine Substitution, auch nicht nach Ersatz des Pentans durch Glyme und Erhitzen auf Rückfluss; Phenylmethyl-*t*-butyl-*O*-bornylsilan (**7**) liess sich auf diesem Wege nicht darstellen.

Aufgrund von theoretischen Überlegungen [7] lässt sich bei Verwendung von weichen Nucleophilen ein anderer stereochemischer Verlauf und damit möglicherweise eine Beeinflussung der asymmetrischen Induktion erwarten. Während jedoch **4** mit dem weichen Allylgrignard bei -10°C nicht, mit Benzylgrignard auch nur bei höheren Temperaturen und in sehr mässigen Ausbeuten (8%) zum mono-Substitutionsprodukt (**8**) reagiert (so dass eine Bestimmung der erzielten Induktion bisher nicht möglich war), erfolgt mit Allyllithium bei -10°C eine glatte Substitution einer Bornyloxygruppe zu Allylmethylphenyl-*O*-bornylsilan (**9**). Die Bestimmung der Induktion gestaltete sich hier besonders schwierig: Nach gaschro-

TABELLE 1

 ^{13}C -NMR DATEN DER VERBINDUNGEN 5, 6 UND 9 (C_6D_6 , TMS als int. Standard)

Verb.	R	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	C(10)
5	CH_2CH_3	49,84	77,68	39,46	45,36	28,38	26,30	47,33	18,79	20,24	13,59
6	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	50,27	77,60	39,62	—	28,39	—	—	—	—	—
			78,27	39,83	45,75	28,79	26,80	47,57	18,90	20,41	14,04
9	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	50,33	78,06	40,20	—	28,85	—	—	—	—	—
		50,22	78,34	39,81	45,78	28,74	26,74	47,56	18,87	20,37	13,86
		—	78,29	39,97	—	—	—	—	—	—	—

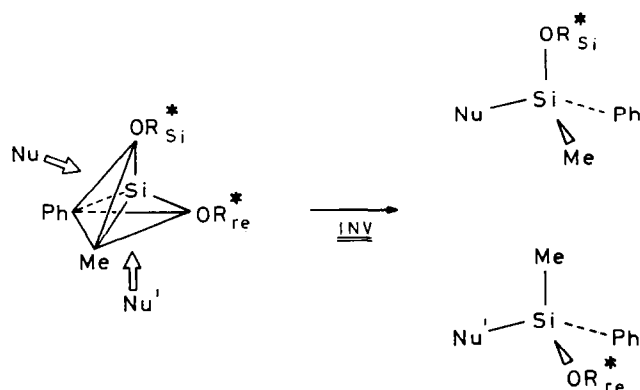
Verb.	R	C(11)	C(12)	C(13)	C(14)	C(15)	C(16)	C(17)	C(18)	d.e. (%)
5	CH_2CH_3	-3,52	138,21	133,73	127,62	129,22	7,66	6,85	—	50
		-3,42	138,02	—	—	—	7,74	—	—	—
6	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	-5,54	137,66	134,51	128,06	129,71	28,79	14,95	—	25
		-5,19	137,19	—	—	—	28,85	—	—	—
9	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	-3,3	137,77	134,0	134,16	129,8	24,27	134,1	—	50
		-3,2	137,61	—	—	—	24,35	—	114,39	—

matographischer und 80 MHz- ^1H -NMR-Analyse erwies sich Verbindung **9** als einheitlich, im 25.1 MHz- ^{13}C -NMR-Spektrum zeigte sich nur eine Linienverbreiterung bei zwei Kohlenstoffsignalen, die erst bei 75.6 MHz im ^{13}C -NMR-Spektrometer getrennt werden konnten. An 5 verschiedenen Stellen liess sich dann eine genügend genaue Integration der Signale diastereomerer C-Atome durchführen; der daraus berechnete Mittelwert ergibt eine asymmetrische Induktion von 50% d.e. Auch bei dieser Verbindung ist – wie bei allen übrigen untersuchten Verbindungen dieses Typs – das CH_3 -Si-Signal des überwiegend gebildeten Diastereomeren im Vergleich zur Nebenkomponente zu höherem Feld verschoben (δ – 3.24 bzw. – 3.30 ppm bei **9**, – 5.18 bzw. – 5.54 ppm bei **6**), was auf eine analoge stereochemische Situation dieser Verbindungsklasse hindeutet (s. Tab. 1).

Diskussion der Ergebnisse

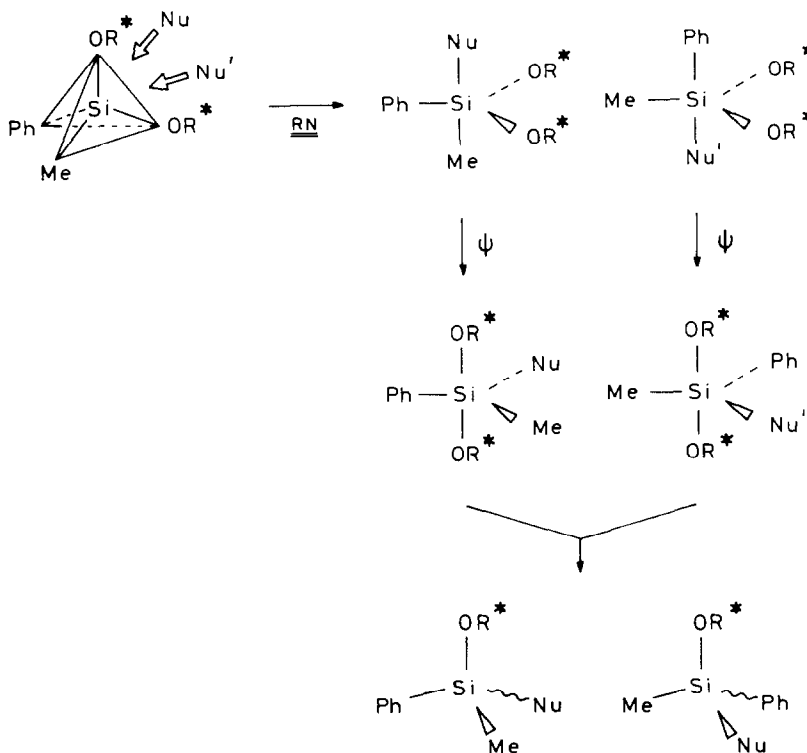
Die Versuche zur Erzielung von asymmetrischer Induktion durch Substitution an prochiralen Siliciumverbindungen haben gezeigt, dass unerwarteterweise die Zunahme des Raumanpruchs des Nucleophils zu einer Abnahme der Induktion oder gar zum völligen Ausbleiben der Reaktion führt. Der Wechsel von einem harten zu einem weichen Nucleophil unter Beibehalten einer *O*-Alkylgruppe als Abgangsgruppe führt nicht zu einer Verbesserung der Induktion. Eine Deutung dieser Befunde lässt sich mit den mechanistischen Vorstellungen vom Ablauf der Substitutionsreaktion geben [4]:

Bei den hier untersuchten chiral substituierten Siloxanen sind zwei der vier Tetraederflächen des zentralen Siliciumatoms diastereotop, nämlich die beiden Flächen, die durch die Substituenten Phenyl-, Methyl- und (*re*)-Bornyloxy- bzw. von Phenyl-, Methyl- und (*si*)-Bornyloxy- bestimmt werden. Nucleophile Substitution unter Inversionsbedingungen wird bei Angriff auf eine dieser Flächen unter Inversion zu einem der diastereomeren Siloxane führen – die Richtung des Angriffs bestimmt somit, welche der beiden diastereotopen *O*-Bornylgruppen substituiert wird.



Im Fall von Substitution unter Retentionsbedingungen hingegen greift das Nucleophil von einer der beiden Flächen an, die durch Methyl, (*re*)-Bornyloxy und (*si*)-Bornyloxy bzw. Phenyl und die beiden *O*-Bornylgruppen begrenzt werden; diese sind zueinander nicht diastereotop. Welche der beiden chiralen Abgangsgruppen tatsächlich substituiert wird, bzw. von welcher Seite her der Angriff erfolgt, lässt sich

u.E. nicht ohne weiteres angeben, da erst nach einer Pseudorotation ψ des pentakoordinierten Siloxans eine der Borneyloxygruppen in apicale Position des pentakoordinierten Siliciums gelangt, aus der die Gruppe das Molekül unter Rückbildung eines Tetraeders verlässt. Nach diesem Modell bestimmt die Abgangsgruppe die Stereochemie des Produkts und somit die asymmetrische Induktion.



Da unsere experimentellen Bedingungen Substitution unter Retention der Konfiguration des Siliciums erwarten lassen, sind die Befunde widerspruchsfrei: Nicht der Charakter des Nucleophils bestimmt die Induktion – Ethyllithium und Allyllithium geben die gleiche Induktion –, sondern im wesentlichen nur die Qualität der Abgangsgruppe. Da sich das Nucleophil für einen erfolgreichen Angriff von einer der Seiten, die durch die Methyl-, (*re*)-Borneyloxy-, (*si*)-Borneyloxy-Gruppe bzw. durch die Phenyl- und beiden *O*-Borneyl-Gruppen sterisch stark abgeschirmt ist, nähern muss, wird die mangelnde Reaktivität bzw. Diastereoselektivität bei sterisch anspruchsvolleren Nucleophilen wie *i*-Propyllithium oder *t*-Butyllithium verständlich. Eine Verbesserung der Induktion liesse sich u.E. nur durch Lenkung der Reaktionsbedingungen in Richtung Inversion erzielen, was z.B. durch Halogenide als Abgangsgruppen möglich ist; allerdings versagt dann das Konzept der selektiven Substitution homochiraler Abgangsgruppen. Über Ergebnisse mit den entsprechenden Phosphorverbindungen, bei denen Substitution unter Inversion am Phosphoratom erfolgt und eine hohe Induktion erreicht werden kann, wird an anderer Stelle berichtet [8].

Experimenteller Teil

Instrumentelles: ^1H -NMR-Spektren: Bruker WP 80; ^{13}C -NMR-Spektren: Varian XL 100 und Bruker WM 300; Massenspektren; Varian MAT CH5.

Methylpent-4-endimethoxysilan (3)

Zu 3.4 g (8.9 mmol) Vinylmethyldimethoxysilan (**1**) in 40 ml Ether werden bei Raumtemperatur 61 ml einer 0.44 molaren Allylgrignard-Lösung zugetropft. Nach 5 d Kochen unter Rückfluss wird der Ansatz mit 5*N* H_2SO_4 hydrolysiert, die wässrige Phase mit Ether extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, geringe Mengen Menthol werden absublimiert und der Rückstand destilliert; 1.3 g (39%) viskoses Öl, Sdp. 110–111°C/0.001 Torr; MS: $m/e = 422, 407, 353$ (100%, $M - \text{C}_3\text{H}_9$), 267, 215, 137 (90%, Menthen), 101, 77.

^1H -NMR (CDCl_3): 0.10 (s, 3H, Si- CH_3), 0.71 und 0.86 (2d, 6H, CH_3), 3.48 (m, 1H, O-CH), 4.91 und 4.95 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.8 (m, 1H, CH=), übrige Signale nicht zugeordnet; Gef.: C, 73.51; H, 11.83. $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{Si}$ ber.: C, 73.88; H, 11.92%.

Methylphenyl-i-propyl-O-bornylsilan (6)

Zu einer Lösung von 5.26 g (12.3 mmol) Phenylmethyl-di-O-bornylsilan (**4**) in 150 ml Pentan werden 12.4 mmol einer i-Propyllithium-Lösung bei -20°C getropft. Nach Beendigung der Zugabe lässt man auf Raumtemperatur kommen, filtriert, wäscht das Filtrat mit Wasser und trocknet mit MgSO_4 . Nach Entfernen des Pentans im Vakuum wird der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert; 3.1 g (79%), viskoses Öl, Sdp. 105–107°C/0.001 Torr; MS: $m/e = 316, 301, 273$ (60%, $M - \text{C}_3\text{H}_7$), 137 (100%). GLC: Sichromat, 50 m CW, 0.7 bar H_2 , 70–220°C, 5°/min, 36.5 und 63.5%, d.h. 27% d.e.

^1H -NMR (CDCl_3): 0.31 (s, 3H, Si- CH_3), 0.66, 0.75, 0.83 (3s, 9H, Bornyl), 1.0 (dd, 6H, CH- CH_3), 3.99 (dq, 1H, O-CH), 7.15, 7.62 (m, 5H, Phenyl), übrige Signale nicht zugeordnet. ^{13}C -NMR: s. Tabelle 1. Gef.: C, 75.96; H, 10.01. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{OSi}$ (316.47) ber.: C, 75.90; H, 10.19%.

Versuch zur Darstellung von t-Butylmethylphenyl-O-bornylsilan (7)

4.7 g (11 mmol) **4** wurden in 100 ml Ether mit 11.2 mmol etherischer t-Butyllithiumlösung zunächst bei 0°C umgesetzt und dann 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ausbleiben einer Reaktion wurde der Ether durch Glyme ersetzt und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Durch GC-Vergleich liess sich nur **4** nachweisen.

Benzylmethylphenyl-O-bornylsilan (8)

5 g (12 mmol) **4** werden in 150 ml Ether vorgelegt und 12 ml etherischer Benzylgrignardlösung unter Rückfluss zugetropft. Nach 3 h Erhitzen unter Rückfluss wurde mit Wasser hydrolysiert, getrocknet und der Rückstand im Hochvakuum kondensiert. Sdp.: 130–138°C/0.001 Torr, 3.6 g, die zu 90% aus **4** und zu 8.9% aus **8** bestehen.

GLC: 50 m SE 54, 0.8 bar H_2 , 70–300°C, 4°/min, Retentionszeit: 21.4 min (**8**) und 22.7 min (**4**).

MS: (korrigiertes Spektrum) $m/e = 364, 273, 137$ (100%, Bornen). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{OSi}$ (364.52).

Allylmethylphenyl-O-bornyl-silan (9)

Zu 5.5 g (13 mmol) **4** in 150 ml Ether werden bei 0°C 13 mmol Allyllithium in Pentan getropft, wobei sich die Lösung erwärmt. Man lässt über Nacht bei 0°C rühren, filtriert und kondensiert im Hochvakuum um. Destillation im Hochvakuum ergibt bei 110–112°C/0.001 Torr 3.1 g (76%) **9**.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.29 (s, 3H, Si-CH₃), 0.63, 0.71, 0.76 (3s, 9H, Bornyl), 1.74 (m, 2H, Si-CH₂), 3.97 (dq, 1H, O-CH), 4.84, 4.86 (m, 2H, =CH₂), 5.82 (m, 1H, CH=), 7.2, 7.5 (m, 5H, Phenyl). ¹³C-NMR s. Tabelle 1.

MS: *m/e* = 314, 273 (*M* - 41), 137 (100%). Gef.: C, 76.46; H, 9.84. C₂₀H₃₀OSi (314.46) ber.: C, 76.39; H, 9.64%.

Literatur

- 1 W.J. Richter, *J. Organomet. Chem.*, 169 (1979) 9.
- 2 G. Bertrand, J. Dubac, P. Mazerolles und J. Ancelle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1980) 382.
- 3 L.H. Sommer, *Stereochemistry, Mechanism, and Silicon*, McGraw-Hill, New York, 1965.
- 4 R.J.P. Corriu, C. Guerin und J.J.E. Moreau, in E.E. Eliel, S.H. Wilen und N.L. Allinger (Hrsgb.), *Topics in Stereochemistry*, Vol. 15. John Wiley and Sons, New York, 1984.
- 5 N. Trong Anh und C. Minot, *J. Amer. Chem. Soc.*, 102 (1980) 103.
- 6 H. Lehmkuhl, K. Hauschild und M. Bellenbaum, *Chem. Ber.*, 117 (1984) 383.
- 7 R.J.P. Corriu und C. Guerin, *J. Organomet. Chem.*, 225 (1982) 141.
- 8 J. Neuffer und W.J. Richter, unveröffentlicht.