

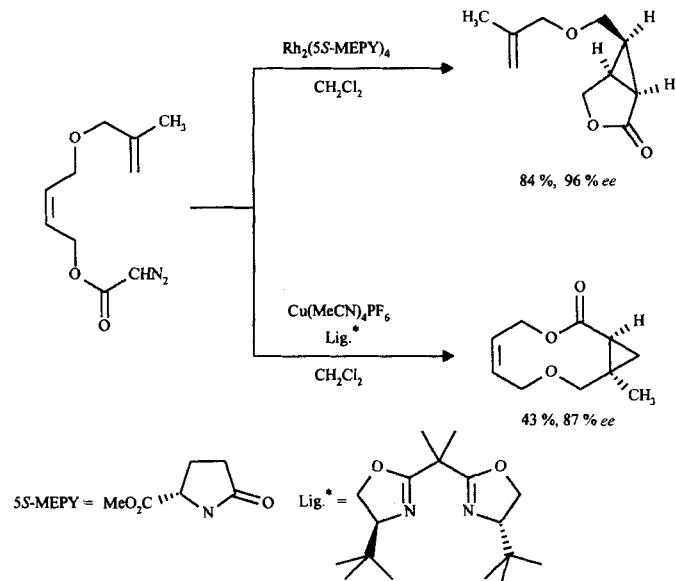
- [1] W. Beck, B. Niemer, M. Wieser, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 969; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 923.
[2] H. Lang, *Angew. Chem.* **1994**, *105*, 569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 547, zit. Lit.
[3] a) J. S. Schumm, D. L. Pearson, J. M. Tour, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1360; b) *Molecular Electronics: Science and Technology* (Hrsg.: A. Aviram), Conf. Proc. 262, American Institute of Physics, New York **1992**; c) U. H. F. Bunz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1127; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1073.
[4] a) F. Diederich, *Nature* **1994**, *369*, 199; F. Diederich, Y. Rubin, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1123; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1101; F. Diederich in *Modern Acetylene Chemistry* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), VCH, Weinheim, **1995**, S. 443; b) R. J. Lagow, J. J. Kampa, H.-C. Wei, S. L. Battle, J. W. Genge, D. A. Laude, C. J. Harper, R. Bau, R. C. Stevens, J. F. Haw, E. Munson, *Science*, **1995**, *267*, 362.
[5] a) J. A. Gladysz, T. A. Bartik, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 467; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 414; b) W. Weng, T. Bartik, J. A. Gladysz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2269; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2199; c) M. Brady, W. Weng, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc. Commun.* **1994**, 2655; d) W. Weng, T. Bartik, M. Brady, B. Bartik, J. A. Ramsden, A. M. Arif, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11922.
[6] a) F. Coat, C. Lapinte, *Organometallics* **1996**, *15*, 477; b) N. Le Narvor, L. Toupet, C. Lapinte, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7129; N. Le Narvor, C. Lapinte, *J. Am. Chem. Soc. Commun.* **1993**, 357.
[7] a) P. J. Stang, R. Tykwienski, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4411; b) H. B. Fyfe, M. Mlekuz, D. Zargarian, R. Taylor, T. B. Marder, *J. Am. Chem. Soc. Commun.* **1991**, 191; c) W. Beck, S. Mihan, unveröffentlichte Ergebnisse; d) N. Le Narvor, C. Lapinte, *Organometallics* **1995**, *14*, 634; P. J. Kim, H. Masai, K. Sonogashira, N. Hagibara, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1970**, *6*, 181.
[8] a) G. Eglington, W. McCrae, *Adv. Org. Chem.* **1963**, *4*, 226; b) K. Sonogashira in *Comprehensive Organic Chemistry* (Hrsg.: B. Trost), **1991**, *3*, 551; c) R. Eastmont, T. R. Johnson, D. R. M. Walton, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4601.
[9] Siehe auch: *Modern Acetylene Chemistry* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), VCH, Weinheim, **1995**.

Neues bei enantioselektiven Synthesen von Cyclopropanen

Hans-Ulrich Reißig*

Die Jagd nach gespannten Verbindungen wird einerseits durch den sportlichen Ehrgeiz nach möglichst ungewöhnlichen Strukturen in Gang gehalten, andererseits durch das enorme Synthesepotential von Kleinringverbindungen. Dabei stehen in den letzten Jahren, dem allgemeinen Trend folgend, asymmetrische Synthesen im Vordergrund^[1]. Die Synthese enantiomeren- und diastereomerreiner Cyclopropanderivate ist allen Fortschritten zum Trotz weiterhin eine beträchtliche Herausforderung – insbesondere, wenn bestimmte funktionelle Gruppen gefordert sind. Zu den sehr eleganten, auf asymmetrischer Katalyse beruhenden Verfahren gibt es aus den letzten beiden Jahren wenig prinzipiell Neues zu berichten^[2]. Hauptsächlich wurden Reaktionsbedingungen und Liganden optimiert sowie die Anwendungsbreite dieser Prozesse geprüft. Am aufregendsten sind neue Beispiele der Gruppe Doyle, die über enantioselektive Synthesen makrocyclischer Lactone durch intramolekulare Carben-additionen berichtet^[3]. Während mit dem chiralen Rhodium(II)-MEPY-Katalysator die erwartete intramolekulare Cyclopropanierung zu einem bicyclischen γ -Lacton mit 96% ee beobachtet wurde (Schema 1), lieferte der Evanssche Kupferkomplex mit einem Bis(dihydrooxazol)-Liganden stark bevorzugt das makrocyclische Lacton (87% ee). Ähnliche oder sogar höhere Regio- und Enantioselektivitäten bei erstaunlich hohen Ausbeuten wurden auch an anderen Beispielen gefunden. Damit existiert eine neue Strategie zur enantioselektiven Synthese von sonst schwer zugänglichen Makrocyclen, die sicher praktische Anwendungen finden wird.

Die Pfaltzschen Semicorrin-Kupferkomplexe – vor etwa zehn Jahren ein wirklicher Durchbruch – lassen sich ebenfalls zur intramolekularen [2 + 1]-Cycloaddition heranziehen (Schema 2), wobei je nach Substrat zwischen 14 und 95% ee erreicht



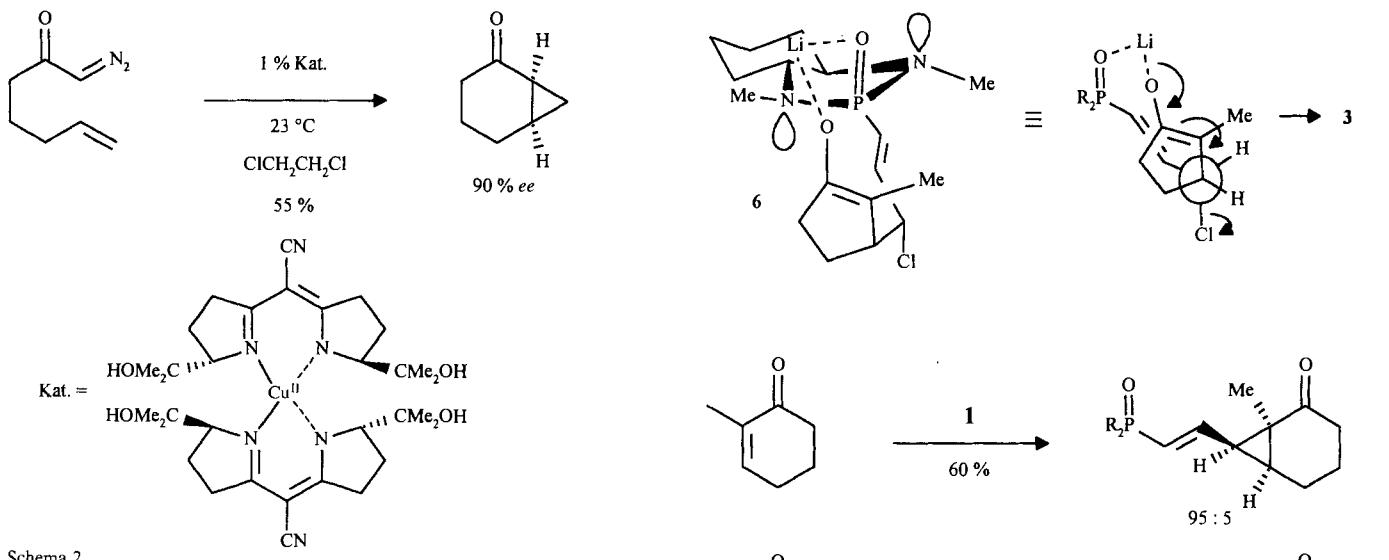
Schema 1.

werden^[4]. Die sonst so erfolgreichen, verwandten Bi(dihydrooxazol)-Kupferkomplexe^[5] (siehe oben) scheinen hier nicht so effektiv zu sein – allerdings wurde nur ein Beispiel untersucht.

Auch ein optisch aktiver Co^{III}-Salenkomplex wurde zur enantioselektiven Cyclopropanierung herangezogen^[6]. Es läßt sich allerdings feststellen, daß es das zuverlässige Katalysatorsystem, das hohe Enantiomerenüberschüsse und gute *cis/trans*-Selektivitäten liefert, und das auch für hochsubstituierte und/oder funktionalisierte Olefine taugt, immer noch nicht gibt.

Fortschritte, aber noch keinen Durchbruch kann man für die vielen Varianten der Simmons-Smith-Cyclopropanierung registrieren^[7]. Da sich die enantioselektive Katalyse hier erst langsam entwickelt – mit respektablen Einzelerfolgen^[8] –, sind die auxiliargesteuerten Verfahren immer noch überlegen^[9]. Gene-

[*] Prof. Dr. H.-U. Reißig
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
D-01062 Dresden
Telefax: Int. +3 51/4 63-70 30

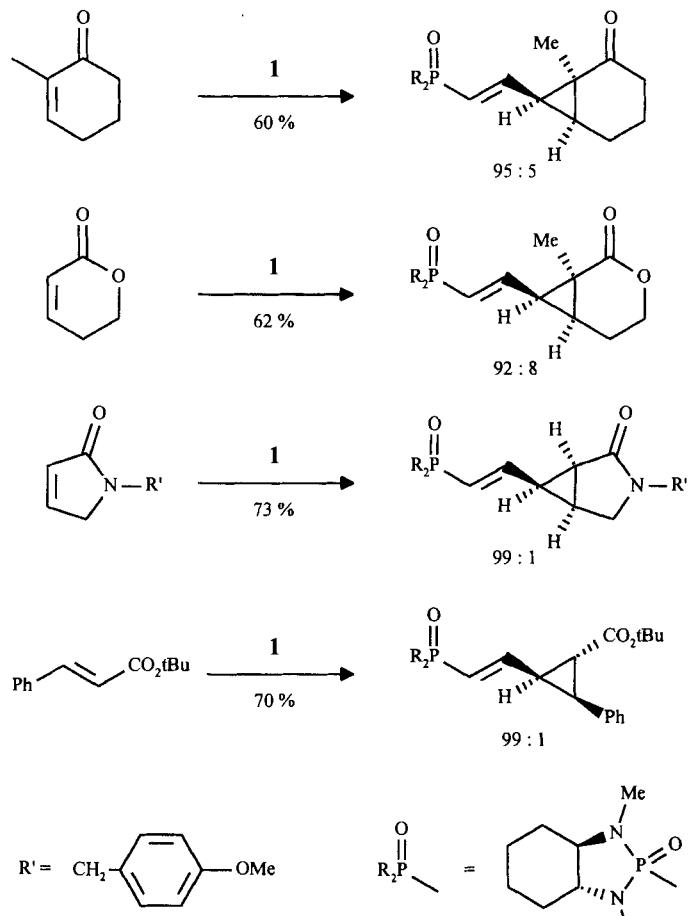


Scheme 2.

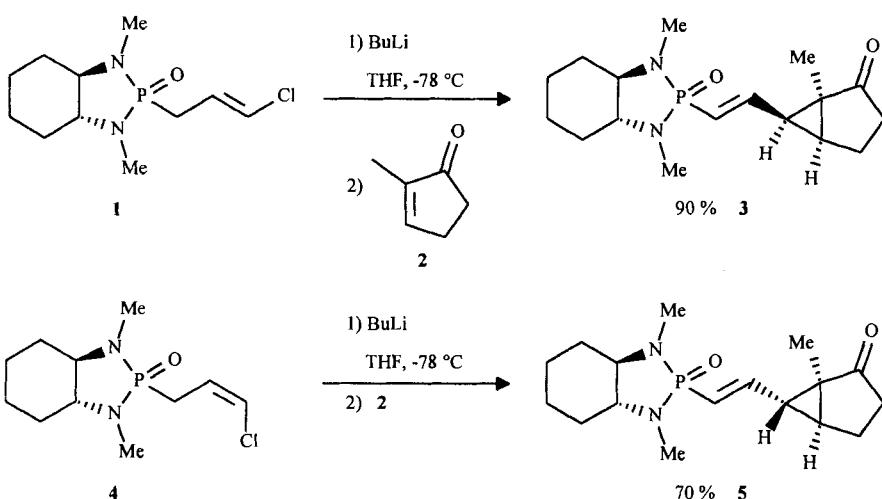
reell bieten eben auch bei Cycloproansynthesen Verfahren, die durch reagensgebundene Hilfsgruppen gesteuert werden, eine höhere Gewähr für hohe Enantiomerenreinheiten als die eleganten asymmetrischen Katalysen.

Ein schönes neues Beispiel, das zur Synthese hochfunktionalisierter Cyclopropanderivate geeignet ist, wurde kürzlich in der Arbeitsgruppe von Hanessian gefunden^[10]. Während bei den meisten auxiliargesteuerten formalen [2 + 1]-Cycloadditionen^[1] die Hilfsgruppe im Oleinteil gebunden ist, trägt hier ein Chlorallylphosphonsäureamid wie **1** die chirale Information, das hier als chirales Vinylcarben-Äquivalent dient. Das aus **1** erzeugte Carbanion und α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen wie **2** ergeben das diastereomerenreine Bicyclo[3.1.0]hexanonderivat **3** als *endo*-Isomer (90% Ausbeute). Wird dagegen das *cis*-Chlorallylderivat **4** analog mit **2** umgesetzt, so erhält man das epimere bicyclische Produkt **5**. Diese Cyclopropanierung ist als Folge von Michael-Addition und intramolekularer S_N2-Alkylierung mechanistisch gut zu verstehen, wobei sich zur Erklärung der beobachteten Diastereoselektivität die Zwischenstufe **6** anbietet.

Das Verfahren scheint recht breit anwendbar zu sein, wie die Beispiele mit weiteren cyclischen Enonen, ungesättigten Lactonen, Lactamen sowie *tert*-Butylestern belegen (Schema 3). Die

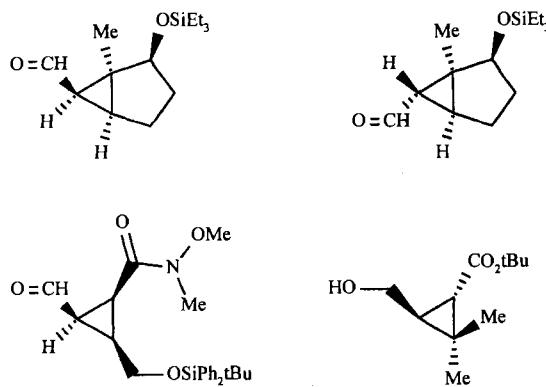


Scheme 3.



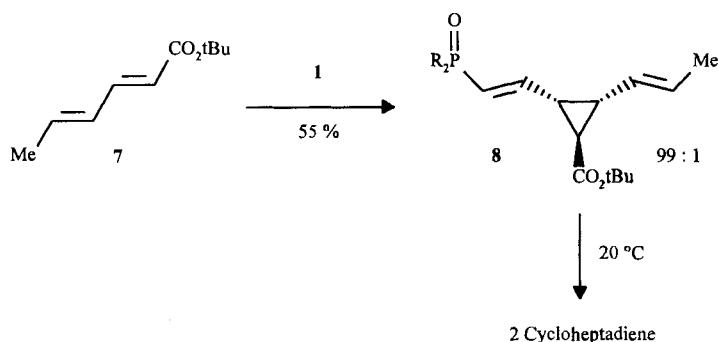
Diastereoselektivitäten sind dabei wenigstens 92:8, meist deutlich besser.

Die Abspaltung des Auxiliars erfolgt durch Ozonolyse der Alkenylphosphonamidgruppe, wobei zur Differenzierung der Carbonylgruppen vorher mit Natriumborhydrid reduziert und die entstehende OH-Funktion durch Silylierung geschützt wird. Auf diese Weise oder durch andere übersichtliche Folgeschritte wird aus den Primärprodukten eine ganze Reihe interessant funktionalisierter Cyclopropanderivate in enantiomerenreiner Form zugänglich (Schema 4), die als Synthesebausteine Anwendung finden sollten.



Schema 4.

Mit der Ozonolyse des Alkenylsubstituenten wird allerdings auch ein Teil des präparativen Potentials der Primärprodukte zerstört, denn als Vinylcyclopropane wären sie für viele andere Reaktionen interessant, z.B. für 1,3- und 3,3-sigmatrope Umlagerungen^[11]. Wie man den Fußnoten der Arbeit^[10] entnehmen kann, läuft tatsächlich eine Cope-Umlagerung des aus Hexadiensäure-*tert*-butylester **7** und **1** entstandenen Primärproduktes **8** bereits bei Raumtemperatur ab und liefert zwei isomere



Cycloheptadienderivate, zu deren Struktur aber noch keine Angaben gemacht wurden. In der Synthese enantiomerenreiner hochfunktionalisierter Cycloheptanderivate könnte eine der interessantesten Anwendungen der Methode liegen, da auch aus anderen Primärprodukten durch entsprechende Umwandlungen Divinylcyclopropane herstellbar sein sollten.

Während in den oben beschriebenen Ergebnissen eher klassische Entwicklungen der organischen Synthese fortgesetzt und perfektioniert wurden, konnte mit einer kürzlich publizierten Arbeit zur Antikörper-induzierten Cyclopropanierung (allerdings an einem präparativ wenig interessanten Beispiel) ein prinzipiell neuer Weg zur asymmetrischen Cyclopropansynthese eröffnet werden sein^[12].

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Cyclopropanderivate · Synthesemethoden

- [1] Ausführliche Übersicht zu diastereoselektiven und enantioselektiven [2 + 1]-Cycloadditionen unter Berücksichtigung der Literatur bis einschließlich 1994: H.-U. ReiBig in *Stereoselective Synthesis of Organic Compounds/METHODS OF ORGANIC CHEMISTRY (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., Vol. E21c (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, 1995, S. 3179–3270.
 - [2] M. P. Doyle in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, 1993, S. 63–99.
 - [3] M. P. Doyle, C. S. Peterson, D. L. Parker, Jr., *Angew. Chem.* **1996**, *108*, Nr. 12; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, Nr. 12. Siehe auch: M. P. Doyle, M. N. Protopopova, C. D. Poulter, D. H. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7281–7282.
 - [4] C. Piqué, B. Fähndrich, A. Pfaltz, *Synlett* **1995**, 491–492.
 - [5] Kurze Übersicht: C. Bolm, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 556–558; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 542.
 - [6] T. Fukuda, T. Katsuki, *Synlett* **1995**, 825–826.
 - [7] Neue Übersicht: U. Koert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1995**, *43*, 435–442.
 - [8] S. Kobayashi, H. Takahashi, N. Imai, K. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7045–7048; zu neuen Aspekten siehe: A. B. Charette, C. Brochu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11367–11368.
 - [9] Übersicht: A. B. Charette, J.-F. Marcoux, *Synlett* **1995**, 1197–1207.
 - [10] S. Hanessian, D. Andreotti, A. Gomtsyan, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10393–10394.
 - [11] J. Salaün in *The Chemistry of the Cyclopropyl Group* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, Chichester, 1987, S. 809–878.
 - [12] T. Li, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Nature* **1996**, *379*, 326–327.