

# Enantioselektive Synthese von makrocyclischen Lactonen durch intramolekulare Cyclopropanierung von Diazoacetaten mit chiralen Cu<sup>I</sup>- und Rh<sup>II</sup>-Katalysatoren\*\*

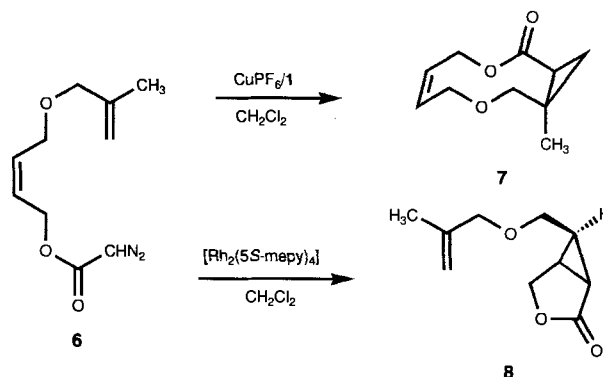
Michael P. Doyle\*, Chad S. Peterson und Dann L. Parker, Jr.

Die Makrocyclisierung ist eine wichtige Methode zum Aufbau großer Ringe<sup>[1]</sup>. Allerdings ist nur ein Fall bekannt – die Makrocyclisierung eines  $\omega$ -Alkinals bei der Synthese des 16gliedrigen Rings von (*R*)-(-)-Muscon –, bei dem diese Reaktion katalytisch und unter hoher asymmetrischer Induktion verläuft<sup>[2]</sup>. Bei unbegrenzter Kettenlänge zwischen den beiden Reaktionszentren sollten die Enantio- und Diastereoselektivitäten einer Makrocyclisierung so hoch sein wie die der entsprechenden intermolekularen Reaktion. Doch zumindest bei Metallocarben-katalysierten Reaktionen nimmt die Stereokontrolle gewöhnlich mit zunehmender Ringgröße ab<sup>[3]</sup>. Wir berichteten kürzlich darüber, daß die katalytische, durch elektrophile Dirhodium(II)-Verbindungen induzierte intramolekulare Cyclopropanierung von Diazoacetaten in einigen Fällen ein effizientes Verfahren zur Makrocyclisierung ist, und zwar auch dann, wenn sie mit der ansonsten begünstigten Cyclopropanierung einer Allylgruppe als Alkoholkomponente des Acetats konkurriert<sup>[4]</sup>. Wir berichten hier, daß wir ein hohes Maß an Stereokontrolle (sowohl Enantioselektivität als auch Diastereodifferenzierung) in katalysierten intramolekularen Cyclopropanierungen unter Bildung von Makrocyclen erzielen konnten.

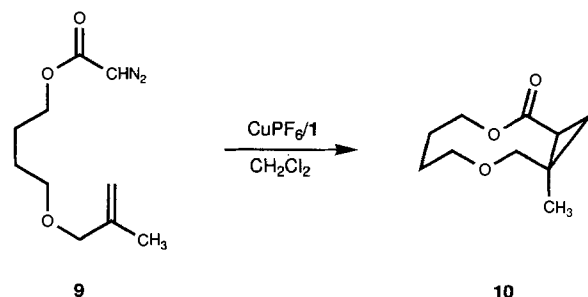
Die Umsetzung des leicht herstell-<sup>[5]</sup> und handhabbaren Komplexes [Cu(MeCN)<sub>4</sub>](PF<sub>6</sub>) und des chiralen Evans-Bis(dihydrooxazols) **1**<sup>[6]</sup> mit dem Diazoacetat **2a** in siedendem Dichlormethan führte nur zu einem makrocyclischen Cyclopropan, der Verbindung **3a** mit 90% *ee* und in 82% Ausbeute. Zum Vergleich: Die intramolekulare Cyclopropanierung von 2-Methyl-2-propen-1-yl diazoacetat lieferte unter den gleichen Bedingungen **5** mit 87% *ee* und in 82% Ausbeute. Mit dem chiralen Komplex [Rh<sub>2</sub>(5*S*-mepy)<sub>4</sub>] **4** (5*S*-mepy = (5*S*)-2-Pyrrolidon-5-

carbonsäuremethylester-Anion), mit dem aus 2-Methyl-2-propen-1-yl diazoacetat das Cyclopropan **5** mit nur 7% *ee* gebildet wurde<sup>[7]</sup>, entstand aus **2a** der Makrocyclus **3a** mit 47% *ee* (77% Ausbeute). Ähnliche Resultate wurden mit dem Allyl diazoacetat **2b** und [Cu(MeCN)<sub>4</sub>](PF<sub>6</sub>)/**1** erhalten (**3b**: 80% *ee*, 71% Ausbeute). Im Unterschied zu den intermolekularen Reaktionen der Diazoester, bei denen das *trans*-Diastereomer im allgemeinen das Hauptprodukt ist<sup>[8]</sup>, liefern die Makrocyclisierungen nur das *cis*-Isomer (NOE-NMR-Experiment). Alle Reaktionen wurden unter Standard-Bedingungen<sup>[7]</sup> ohne Anwendung des Verdünnungsprinzips durchgeführt. Als Ausbeuten sind die der gereinigten Produkte angegeben, die Enantiomerenüberschüsse wurden gaschromatographisch bestimmt (basisliniengetrennte Peaks).

Mit dem (*Z*)-2-Buten-1,4-diyl diazoacetat **6** war bei Einsatz von [Cu(MeCN)<sub>4</sub>](PF<sub>6</sub>)/**1** die Bildung des Makrocyclus die dominierende intramolekulare Reaktion (**7**: 87% *ee*, 43% Ausbeute; **8**: 41% *ee*, 19% Ausbeute), wohingegen mit [Rh<sub>2</sub>(5*S*-mepy)<sub>4</sub>] ausschließlich die Allylstergruppe cyclopropaniert wurde (**8**: 96% *ee*, 84% Ausbeute)<sup>[9]</sup>.

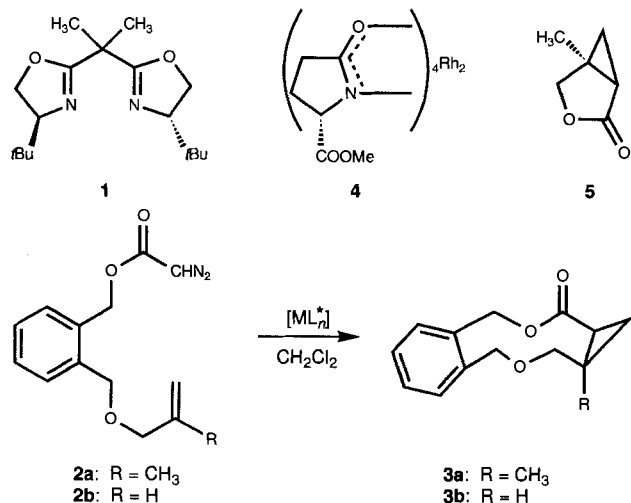


Um zu klären, ob die Bildung des Makrocyclus vor allem auf der eingeschränkten konformativen Beweglichkeit des aus **2** oder **6** entstehenden Metallocarbenkomplexes beruht, wurde die Cyclopropanierung mit der gesättigten Verbindung **9** durchgeführt. Überraschenderweise entstand mit [Cu(MeCN)<sub>4</sub>](PF<sub>6</sub>)/**1** als einziges isolierbares Produkt der Makrocyclus **10** (91% *ee*,



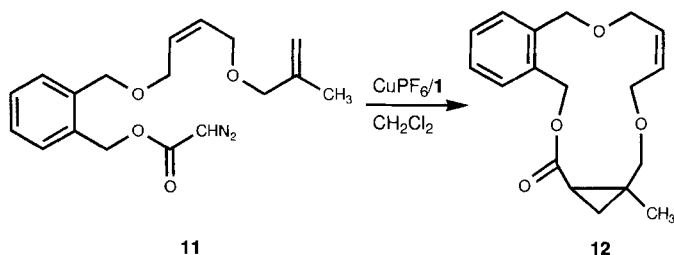
43% Ausbeute). Der Verlust konformativer Freiheitsgrade ist also nicht von vornherein die Ursache für die leicht eintretende Makrocyclisierung, wenngleich die relative Starrheit von **2** und **6** zur erhöhten Reaktivität bei intramolekularen Cyclopropanierungen beitragen mag.

Mit dem Diazoacetat **11** konkurrieren die intramolekularen Cyclopropanierungen zum Bicyclo[10.1.0]- und zum Bicyclo[15.1.0]-Ring. [Cu(MeCN)<sub>4</sub>](PF<sub>6</sub>)/**1**-katalysiert entstanden der 15- und der 10-Ring im Verhältnis 25:1 (**12**: 90% *ee*, 61% Aus-



[\*] Prof. M. P. Doyle, Dr. C. S. Peterson, D. L. Parker, Jr.  
Department of Chemistry, Trinity University  
San Antonio, TX 78212-7200 (USA)  
Telefax: Int. + 210/736-7379  
E-mail: mdoyle@trinity.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Robert A. Welch Foundation und der National Science Foundation gefördert.



beute). Mit  $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4](\text{PF}_6)$  allein betrug das Verhältnis nur 6:1. Diese hohe Enantioselektivität und Diastereokontrolle bei der Makrocyclisierung von Diazoestern zu einem 15gliedrigen Ring deutet auf eine erstaunliche Vielseitigkeit dieses Verfahrens hin.

### Experimentelles

In einem typischen Ansatz wurden  $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4](\text{PF}_6)$  (3.6 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ ) und **1** (3.4 mg, 11.5  $\mu\text{mol}$ ) in einer ausgeheizten Apparatur mit 10 mL frisch destilliertem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt und die erhaltene homogene Lösung unter Rühren 10 min unter Rückfluß erhitzt. Das Diazoacetat **2a** (250 mg, 960  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit einer Dosierpumpe in 5 h zur klaren Katalysatorlösung gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch durch Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat, 5/1) gereinigt: Es wurden 183 mg (82%) reines **3a** als weißer Feststoff erhalten (90% ee, GC, 145 °C, Chiraldex G-DA (Alltech and Assoc., Inc.);  $[\alpha]_D^{25} = -9.2$  ( $c = 1.0$  in MeOH)).

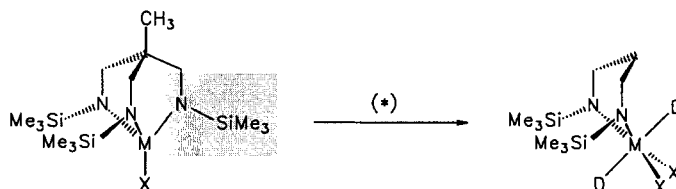
Eingegangen am 29. Januar 1996 [Z 8758]

**Stichworte:** Asymmetrische Katalyse • Cyclopropanierungen • Diazoverbindungen • Kupferverbindungen • Makrocyclen

## Ein Amidozirconiumkomplex als Baustein zur Synthese von unverbrückten dreikernigen $\text{ZrM}_2$ -Heterodimetallkomplexen ( $\text{M} = \text{Fe}, \text{Ru}, \text{Co}$ )\*\*

Stefan Friedrich, Lutz H. Gade\*, Ian J. Scowen und Mary McPartlin

Mit den in jüngster Zeit entwickelten Halogeno-Komplexen mit tripodalen Amidoliganden stehen monofunktionelle Bausteine zur Synthese von Heterodimetallkomplexen mit unverbrückter Metall-Metall( $\text{M}'\text{-M}$ )-Bindung ( $\text{M}' = \text{Ti}, \text{Zr}, \text{Hf}$ ;  $\text{M} = \text{spätes Übergangsmetall}$ ) zur Verfügung<sup>[1,2]</sup>. Wegen der präzedenzlosen Stabilität dieser Zweikernverbindungen konnte ihr reaktives Potential systematisch erschlossen werden<sup>[3]</sup>. Wir haben die Anwendung dieser Strategie nun auf difunktionelle Bausteine erweitert (Schema 1). Diese können zur Synthese von



Schema 1. Zusammenhang zwischen mono- und difunktionellen Amido-Halogeno-Komplexen von Metallen der Titantriade. (\*): Formale Entfernung eines anionischen „Amido-Arms“ aus dem dreizähligen Liganden.

stabilen Dreikernkomplexen mit zwei äquivalenten  $\text{Zr-M}$ -Bindungen eingesetzt werden. Damit kann die mögliche kooperative Reaktivität dreier Metallzentren in Komplexen vom „Early-Late“-Typ untersucht werden.

Der hier vorgestellte Typ dreikerniger Komplexe ist bisher nur in wenigen Fällen realisiert worden: Lediglich Caseys  $\text{ZrRu}_2$ -Verbindung  $[\text{Cp}_2\text{Zr}\{\text{Ru}(\text{CO})_2\text{Cp}\}_2]$  ( $\text{Cp} = \text{C}_5\text{H}_5^-$ ) ist vollständig charakterisiert und hinsichtlich ihrer Reaktivität untersucht worden<sup>[4]</sup>, und Pályi et al. haben über die Synthese von  $[\text{Cp}_2\text{Zr}\{\text{Co}(\text{CO})_4\}_2]$  durch Salzmetathese oder Alkaneliminierung berichtet<sup>[5]</sup>. Auf früheren Arbeiten von Bürger et al. aufbauend<sup>[6]</sup> haben wir vor kurzem difunktionelle Amidozirconiumkomplexe des Typs  $[\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{NSiMe}_3)_2\text{ZrCl}_2(\text{D})_2]$  ( $\text{D} = \text{thf}, \text{pyridin}$ ) synthetisiert<sup>[7]</sup>, die sich als ideal für die Synthese von Dreikernverbindungen erwiesen haben. So werden durch Umsetzung von  $[\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{NSiMe}_3)_2\text{ZrCl}_2(\text{thf})_2]$  **1** mit zwei Moläquivalenten der Carbonylmetallate  $\text{K}[\text{CpM}(\text{CO})_2]$  ( $\text{M} = \text{Fe}, \text{Ru}$ ) und  $\text{Na}[\text{Co}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)]$  die dreikernigen  $\text{ZrFe}_2$ -,  $\text{ZrRu}_2$ - bzw.  $\text{ZrCo}_2$ -Verbindungen **2–4** erhalten (Schema 2). Während **2** und **3** in Lösung thermisch stabil sind, zersetzt sich **4** langsam unter Bildung von  $[\{\text{Co}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)\}_2]$  und einer nicht näher charakterisierten Zr-Verbindung. Die Existenz von Metall-Metall-Bindungen in **2–4** konnte zunächst aus den IR-Spektren geschlossen werden, in denen die  $\nu(\text{CO})$ -Banden im Vergleich zu denen der Carbonylmetallate zu höheren Wellen-

[\*] Dr. L. H. Gade, S. Friedrich  
Institut für Anorganische Chemie der Universität  
Am Hubland, D-97074 Würzburg  
Telefax: Int. + 931/888-4605

Dr. I. J. Scowen, Prof. M. McPartlin  
School of Applied Chemistry, University of North London  
Holloway Road, GB-London N78DB (Großbritannien)

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (L. H. G., S. F.), dem Engineering and Physical Science Research Council (M. McP., I. J. S.), dem Deutschen Akademischen Austauschdienst und dem British Council (ARC-Projekt) für finanzielle Förderung. Herrn Professor Werner danken wir für seine Unterstützung unserer Arbeiten und der Degussa AG für eine Chemikalienspende.

- [1] Übersichtsartikel: C. J. Roxburgh, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9767–9822; H. Stach, M. Hesse, *ibid.* **1988**, *44*, 1573–1590; I. Paterson, M. M. Mansuri, *ibid.* **1985**, *41*, 3569–3624; K. C. Nicolaou, *ibid.* **1977**, *33*, 683–710; M. A. Titus, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 719–732; G. R. Newcome, J. D. Sauer, J. M. Roper, D. C. Hager, *ibid.* **1977**, *77*, 513–597.
- [2] W. Oppolzer, R. N. Radinov, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593–1594.
- [3] Übersichtsartikel: M. P. Doyle in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 12 (Hrsg.: L. S. Hegeudus), Pergamon, New York, **1995**, Kap. 5.1; H.-U. Reißig, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Bd. 21 c, **1995**, S. 3179–3270; T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 857–1160; A. Padwa, K. E. Krumpe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385–5453. Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der asymmetrischen intramolekularen Metallcarbencyclisierungen: M. P. Doyle, A. B. Dyatkin, M. N. Protopopova, C. I. Yang, C. S. Miertschin, W. R. Winchester, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 163–170; T. G. Gant, M. C. Noy, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8745–8748; C. Piqué, B. Fährndrich, A. Pfaltz, *Synlett* **1995**, 491–492.
- [4] M. P. Doyle, M. N. Protopopova, C. D. Poulter, D. H. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7281–7282.
- [5] G. J. Kubas, *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 90–92.
- [6] D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726–728; D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. J. Scott, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 429–441; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 430–432.
- [7] M. P. Doyle, R. E. Austin, A. S. Bailey, M. P. Dwyer, A. B. Dyatkin, A. V. Kalinin, M. M. Y. Kwan, S. Liras, C. J. Oalman, R. J. Pieters, M. N. Protopopova, C. E. Raab, G. H. P. Roos, Q.-L. Zhou, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763–5775.
- [8] A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339–345; P. Müller, C. Baud, D. Ene, S. Motallebi, M. P. Doyle, B. D. Brandes, A. B. Dyatkin, M. M. See, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 459–470; H. Nishiyama, Y. Itoh, Y. Sugawara, H. Matsumoto, K. Aoki, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1247–1262.
- [9] Die Produktkontrolle in  $[\text{Rh}_2(\text{SS-mepy})_4]$ -katalysierten Reaktionen von **2** und **6** ist in Einklang mit den relativen Reaktivitäten von Olefinen und Arenen in intramolekularen, durch Dirhodium(II)-carboxamidate katalysierten Cyclisierungen: A. Padwa, D. J. Austin, A. T. Price, M. A. Semones, M. P. Doyle, M. N. Protopopova, W. R. Winchester, A. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8669–8680.