

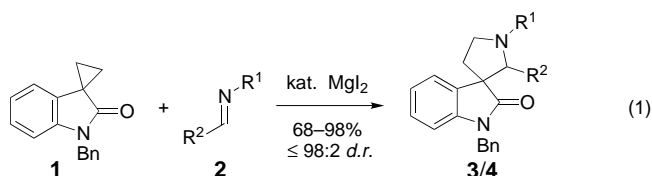
- [14] W. R. Scheidt, D. K. Geiger, R. G. Hayes, G. Lang, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2625–2632.
- [15] B. J. Kennedy, K. S. Murray, P. R. Zwack, H. Homborg, W. Kalz, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 2539–2545.
- [16] K. M. Barkigia, D. Berber, J. Fajer, C. J. Medforth, M. W. Renner, K. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8851–8857.
- [17] a) Kristallstrukturanalyse von **1**:  $C_{60}H_{40}N_4ClFe$ ,  $M_r = 928.5$ , monoklin, Raumgruppe  $C2/c$ ,  $a = 17.737(5)$ ,  $b = 24.456(7)$ ,  $c = 15.588(4)$  Å,  $\beta = 111.24(2)^\circ$ ,  $V = 6302$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 0.978$  g cm<sup>-3</sup>,  $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.7107$  Å, 6791 Reflexe ( $2 < \theta < 26^\circ$ ),  $T = 20^\circ\text{C}$ , dunkelblauer Kristall, Kristallabmessungen  $0.35 \times 0.30 \times 0.25$  mm, semiempirische Absorptionskorrektur, Verfeinerung mit insgesamt 3537 Reflexen mit  $I > 3\sigma(I)$ ; 299 verfeinerte Parameter,  $R = 0.073$ ,  $R_w = 0.120$ , GOF = 1.036, Restelektronendichte =  $0.13$  Å<sup>-3</sup>. b) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-118960“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [18] W. R. Scheidt, Y. J. Lee in *Structure and Bonding*, Vol. 64 (Hrsg.: J. W. Buchler), Springer, Berlin, **1987**, S. 1–70.
- [19] A. Gismelseed, E. L. Boominar, E. Bill, A. X. Trautwein, H. Winkler, H. Nasri, P. Doppelt, J. Fischer, R. Weiss, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1845–1854.

## Eine neuartige Methode zur Synthese von Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindolen]: katalysierte Ringerweiterung von Cyclopropanen mit Aldiminen\*\*

Phil B. Alper, Christiane Meyers, Andreas Lerchner, Dionicio R. Siegel und Erick M. Carreira\*

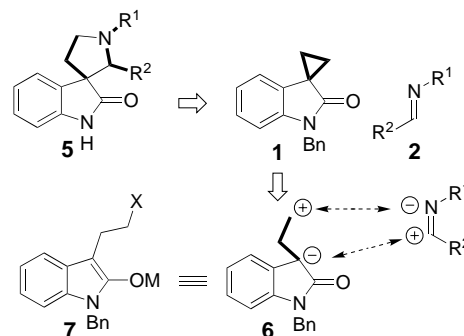
Das Spiro[pyrrolidin-3,3'-indol]-Ringsystem ist ein häufig vorkommendes Strukturmotiv in einer Vielzahl von Naturstoffen, z.B. Vinblastin und Vincristin, die cytostatisch wirksam sind und daher in der Krebsbehandlung als Chemotherapeutika von höchster Wichtigkeit sind.<sup>[1]</sup> Das verwandte Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindol]-Ringsystem wurde in einer Reihe anderer cytostatisch wirksamer Alkaloide identifiziert, z.B. in Spirotryprostatin A und Strychnophyllin.<sup>[2]</sup> Diese Strukturen sind stereochemisch und strukturell komplex, so daß sie Herausforderungen für den präparativ-organischen

Chemiker bieten.<sup>[3,4]</sup> Diese Aspekte haben die Entwicklung neuer, vielseitiger und effizienter Methoden zur Synthese des Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindol]-Strukturelements und verwandter Strukturen vorangetrieben, wie durch die eleganten Totalsynthesen von Spirotryprostatin durch Danishefsky et al. und Aspidophytin durch Corey et al. eindrucksvoll belegt wird.<sup>[5]</sup> Wir haben uns mit der Entwicklung einer Reihe von Methoden zur stereoselektiven Synthese von Alkaloiden beschäftigt.<sup>[6]</sup> Hier berichten wir über einen neuartigen Ansatz zum Aufbau des Spiro[pyrrolidin-3,3'-indol]-Ringsystems durch die Reaktion des Spiro[cyclopropan-1,3'-oxindols] **1** mit *N*-Alkyl- sowie *N*-Arylsulfonylaldiminen **2** [Gl. (1)]. Die



dabei auftretende neuartige Ringerweiterung wird durch die sorgfältige Auswahl des Katalysators ( $\text{MgI}_2$ ) ermöglicht, in dem die Lewis-Acidität des Metallzentrums ( $\text{Mg}^{\text{II}}$ ) und die Nucleophilie des Gegenions ( $\text{I}^-$ ) synergetisch zu wirken scheinen.

Die meisten Synthesen von Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindolen] gehen von Tryptaminderivaten aus, wobei das Dihydro- oder Tetrahydrocarbolin über eine Bischler-Napieralski- oder Pictet-Spengler-Anellierung eingeführt wird.<sup>[7,8]</sup> Oxidative Umlagerungen der resultierenden Carboline liefern dann spirocyclische Pyrrolidin-3,3'-oxindole.<sup>[4,8]</sup> Wir beabsichtigen, eine direktere, komplementäre Strategie zum Aufbau solcher Ringsysteme zu entwickeln. In unserer retrosynthetischen Analyse wird **5** in das Cyclopropan **1** und das Aldimin vom Typ **2** zerlegt (Schema 1). Wie für das Synthon **6** gezeigt,



Schema 1. Retrosynthese und Ladungsaffinitäts-Analyse des Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindol]-Ringsystems.

ist das Ladungsaffinitäts-Muster des Cyclopropanes komplementär zu dem des Aldimins.<sup>[9]</sup> Das „dissonante“ Ladungsaffinitäts-Muster von Cyclopropanen äußert sich in deren wohlbekannter Reaktivität; so reagieren sie bei Substitution mit elektronenziehenden Gruppen als Homo-Michael-Acceptor.<sup>[10]</sup> Danishefsky et al. führten in einer bahnbrechenden Arbeit die Beteiligung von *doppelt* aktivierten Cyclopropan-

[\*] Prof. Dr. E. M. Carreira, Dr. P. B. Alper, C. Meyers, A. Lerchner  
Laboratorium für Organische Chemie, ETH-Zentrum  
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 1-632-13-28  
E-mail: carreira@org.chem.ethz.ch

D. R. Siegel  
Arnold and Mabel Beckman Laboratory for Chemical Synthesis  
California Institute of Technology  
Pasadena, CA 91125 (USA)

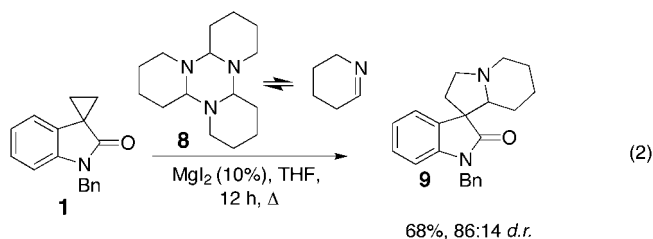
[\*\*] Wir danken der ETH, Kontaktgruppe für Forschungsfragen (KGF), und der Hoffmann-LaRoche AG für die großzügige Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

nen als Edukte in Dominoreaktionen ein, aus denen Carbocyclen resultieren.<sup>[11]</sup>

Dagegen erfordert die in Schema 1 dargestellte Synthesestrategie die nucleophile Ringöffnung eines *einfach* aktivierten Ringsystems durch ein schwach nucleophiles Aldimin. Wir gingen davon aus, daß die Verwendung eines Katalysators, der gleichzeitig elektrophil und nucleophil aktivierend wirkt, die gewünschte Reaktion ermöglichen würde. Unter diesem Gesichtspunkt könnte die Auswahl eines Metallkations als Lewis-Säure mit nucleophilen Gegenionen effizient zu den Ringöffnungsprodukten **7** führen, die dasselbe Reaktivitätsmuster wie das Synthon **6** aufweisen.<sup>[12]</sup> Die Verwendung eines gleichzeitig nucleophilen und elektrophilen Katalysators würde im Idealfall bei der Reaktion von Iminen mit spiroverknüpften Cyclopropanen zu den gewünschten Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindolen] führen, vorausgesetzt, daß die konkurrierende intramolekulare Cyclisierung (über O-Alkylierung) ausgeschlossen werden kann.

Die Durchführbarkeit des in Schema 1 skizzierten Plans, das im Titel genannte Ringsystem alternativ zu bestehenden Strategien aufzubauen, steht und fällt mit der Verfügbarkeit der Ausgangsverbindung **1**. Dieses Oxindol konnte aber leicht im größeren Maßstab, ausgehend von *N*-Benzylloxindol und 1,2-Dibromethan, erhalten werden (NaH, DMF, 23 °C, 73 % Ausbeute).<sup>[13]</sup> In einer ersten Untersuchung hierzu wurden **1** und **8**<sup>[14]</sup> in Gegenwart einer Reihe von Katalysatoren (z. B. MgBr<sub>2</sub>, Mg(OTf)<sub>2</sub>, ZnI<sub>2</sub>, Zn(OTf)<sub>2</sub>, LiI; OTf = Trifluormethansulfonat) umgesetzt, wobei MgI<sub>2</sub> optimale katalytische Eigenschaften zeigte [Gl. (2)].<sup>[15]</sup> Das tetracyclische Addukt



**9** wurde durch Behandlung von **1** mit **8** in THF bei 125 °C in Gegenwart von 10 Mol-% MgI<sub>2</sub> in 68 % Ausbeute mit einem Diastereomenverhältnis (d.r.) von 86:14 erhalten.

Der Anwendungsbereich dieser Reaktion wurde anschließend mit aliphatischen und aromatischen *N*-Allylaldimin sowie mit *N*-*p*-Arylsulfonylaldimin weiter untersucht [Gl. (3), Tabelle 1]. Die Umsetzung der Aldimine mit **1** in Gegenwart einer katalytischen Menge MgI<sub>2</sub> (10 Mol-%) in THF bei 60–80 °C lieferte für beide Aldiminklassen Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindole] in guten Ausbeuten und mit hohen Diastereoselektivitäten. Die *N*-Arylsulfonylimine reagierten glatt bei 60 °C, während die elektronenreicheren *N*-Allylimine Reaktionstemperaturen von 80 °C zur Produktbildung erforderten.

Die Diastereoselektivität konnte durch geeignete Auswahl der *N*-Alkyl-Schutzgruppe des Aldimins verbessert werden. So konnte die Diastereoselektivität der Reaktion des *N*-Tosylimins von *p*-Methylbenzaldehyd mit **1** (Nr. 8) durch Verwendung eines *N*-Benzhydryl- anstelle eines *N*-Benzylgeschützten Oxindols von 64:36 auf 71:29 verbessert werden.

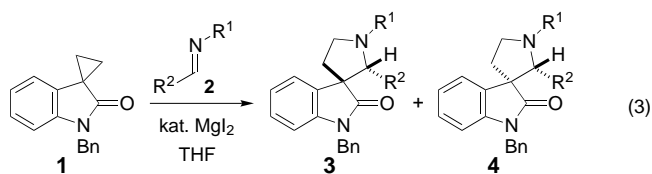


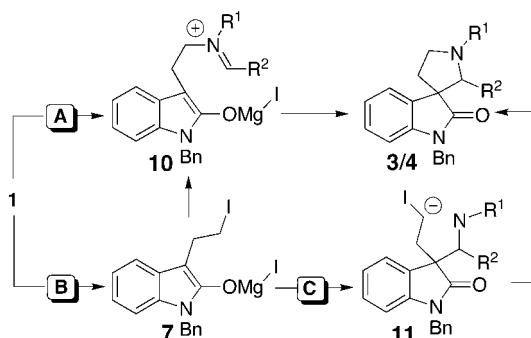
Tabelle 1. Reaktion des Spiro[cyclopropan-1,3'-oxindols] **1** mit Aldimin.<sup>[a]</sup>

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. [%]	3:4
1	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –		68	86:14
2	Allyl	Et	55	91:1
3	Allyl	Me <sub>2</sub> CH	83	80:20
4	Allyl	Ph	99	79:21
5	Bu	Ph	97	81:19
6	<i>p</i> -TolSO <sub>2</sub>	Ph	97	91:9
7	<i>p</i> -TolSO <sub>2</sub>	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89	98:2
8	<i>p</i> -TolSO <sub>2</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96	64:36
9	<i>p</i> -TolSO <sub>2</sub>	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	98:2
10	<i>p</i> -TolSO <sub>2</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92	82:18
11	<i>p</i> -TolSO <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97	84:16
12	<i>p</i> -TolSO <sub>2</sub>	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	67:33
13	<i>p</i> -TolSO <sub>2</sub>	Furyl	97	85:15
14	<i>p</i> -TolSO <sub>2</sub>	PhCH=CH	62	74:16
15	<i>p</i> -TolSO <sub>2</sub>	PhCH=C(Me)	55	52:48
16	<i>p</i> -TolSO <sub>2</sub>	<i>i</i> Pr <sub>3</sub> SiC≡C	77	98:2

[a] Die Zuordnung der Konfiguration der Produkte erfolgte durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und durch Korrelation zum Hauptprodukt der Reaktion Nr. 5, dessen Konfiguration durch eine Kristallstrukturanalyse ermittelt wurde (siehe Hintergrundinformationen). Das Diastereomenverhältnis für Nr. 1–5 wurde aus dem Massenverhältnis der abgetrennten, gereinigten Produkte erhalten. Das Diastereomenverhältnis für Nr. 6–16 wurde durch HPLC-Analyse ermittelt.

Darüber hinaus ergab die Verwendung des *N*-β-Naphthylsulfonylaldiminderivats von *p*-Methylbenzaldehyd in der Reaktion mit **1** das entsprechende Cycloaddukt mit 89:11 d.r.

Für die vorgestellte Reaktion sind drei Reaktionsmechanismen denkbar, die sich in der Reihenfolge der C-N- und C-C-Bindungsknüpfung sowie dem nucleophilen Ringöffnungsschritt unterscheiden (Schema 2). Das Iminstickstoffatom könnte zum einen die nucleophile Spaltung des Cyclopropanrings direkt auslösen (Reaktionsweg A, Schema 2), wobei das Iminiumion **10** gebildet würde, welches dann cyclisieren könnte (**1** → **10** → **3/4**). Alternativ könnte aber auch Iodid den Cyclopropanring öffnen, was zum Enolat **7** führen würde (Reaktionsweg B, Schema 2). Die amphiphile Spezies **7** könnte auf zwei verschiedene Arten abreagieren: Im ersten



Schema 2. Mögliche Reaktionsmechanismen, die zur Bildung des Pyrrolidinrings führen.

