

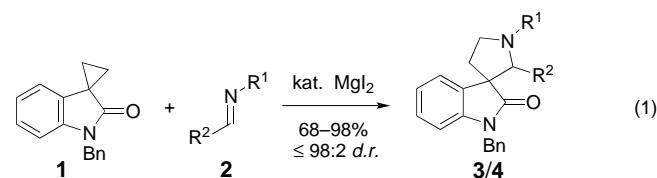
- [14] W. R. Scheidt, D. K. Geiger, R. G. Hayes, G. Lang, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2625–2632.
- [15] B. J. Kennedy, K. S. Murray, P. R. Zwack, H. Homborg, W. Kalz, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 2539–2545.
- [16] K. M. Barkigia, D. Berber, J. Fajer, C. J. Medforth, M. W. Renner, K. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8851–8857.
- [17] a) Kristallstrukturanalyse von **1**: $C_{60}H_{60}N_4ClFe$, $M_r = 928.5$, 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 3 , $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 0.978$ g cm $^{-3}$, $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.7107$ 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 3 . b) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) 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*

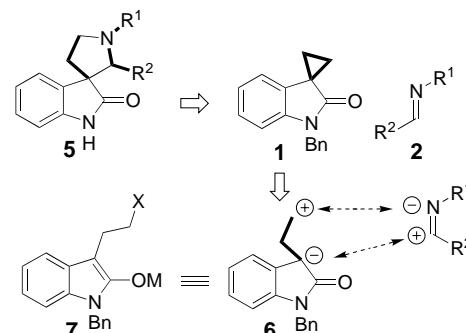
Das Spiro[pyrrolidin-3,3'-indol]-Ringsystem ist ein häufig vorkommendes Strukturmotiv in einer Vielzahl von Naturstoffen, z.B. Vinblastin und Vincristin, die cytostatisch wirksam sind und daher in der Krebsbehandlung als Chemo-therapeutika von höchster Wichtigkeit sind.^[1] Das verwandte Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindol]-Ringsystem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

Chemiker bieten.^[3, 4] 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.^[5] Wir haben uns mit der Entwicklung einer Reihe von Methoden zur stereoselektiven Synthese von Alkaloiden beschäftigt.^[6] 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 (MgI_2) ermöglicht, in dem die Lewis-Acidität des Metallzentrums (Mg^{II}) und die Nucleophilie des Gegenions (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.^[7, 8] Oxidative Umlagerungen der resultierenden Carboline liefern dann spirocyclische Pyrrolidin-3,3'-oxindole.^[4, 8] Wir beabsichtigten, 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 Ladungsaaffinitäts-Analyse des Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindol]-Ringsystems.

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

[*] 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)

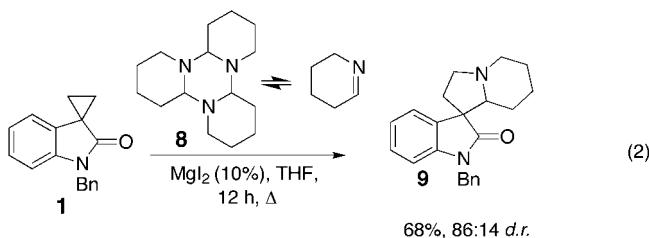
[**] Wir danken der ETH, Kontaktgruppe für Forschungsfragen (KGF), und der Hoffmann-LaRoche AG für die großzügige Unterstützung.

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.^[11]

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 Metallations als Lewis-Säure mit nucleophilen Gegenionen effizient zu den Ringöffnungsprodukten **7** führen, die dasselbe Reaktivitätsmuster wie das Synthon **6** aufweisen.^[12] 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).^[13] In einer ersten Untersuchung hierzu wurden **1** und **8**^[14] in Gegenwart einer Reihe von Katalysatoren (z.B. MgBr₂, Mg(OTf)₂, ZnI₂, Zn(OTf)₂, LiI; OTf = Trifluormethansulfonat) umgesetzt, wobei MgI₂ optimale katalytische Eigenschaften zeigte [Gl. (2)].^[15] Das tetracyclische Addukt



9 wurde durch Behandlung von **1** mit **8** in THF bei 125 °C in Gegenwart von 10 Mol-% MgI₂ in 68 % Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis (d.r.) von 86:14 erhalten.

Der Anwendungsbereich dieser Reaktion wurde anschließend mit aliphatischen und aromatischen *N*-Allylaldiminen sowie mit *N*-*p*-Arylsulfonylaldiminen weiter untersucht [Gl. (3), Tabelle 1]. Die Umsetzung der Aldimine mit **1** in Gegenwart einer katalytischen Menge MgI₂ (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 elektronenreichereren *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*-Benzhydrol- anstelle eines *N*-Benzylgeschützten Oxindols von 64:36 auf 71:29 verbessert werden.

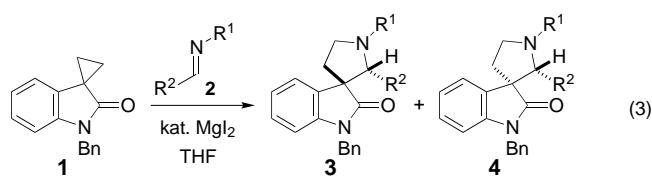


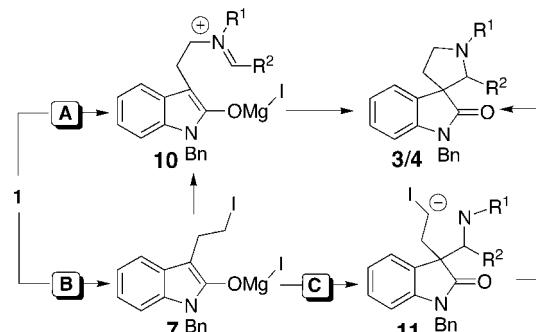
Tabelle 1. Reaktion des Spiro[cyclopropan-1,3'-oxindols] **1** mit Aldiminen.^[a]

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

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

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

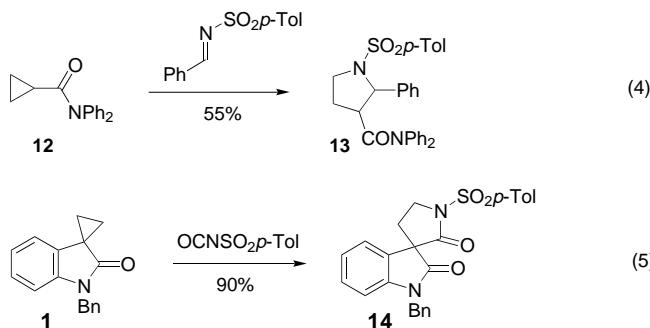
Für die vorgestellte Reaktion sind drei Reaktionsmechanismen denkbar, die sich in der Reihenfolge der C-N- und C-C-Bindungsknüpfung sowie dem nucleophilen Ringöffnungsschritt unterscheiden (Schema 2). Das Iminstickstoffatom könnte zum einen die nucleophile Spaltung des Cyclopropanrings direkt auslösen (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.

Fall würde *N*-Alkylierung des Aldimins zu **10** und somit zur Weiterreaktion über den Reaktionsweg **A** führen (**1** → **7** → **10** → **3/4**). Im zweiten Fall würde die Reaktion des Enolats **7** mit dem Imin-Edukt das Addukt **11** liefern, das dann durch *N*-Alkylierung zum Endprodukt cyclisieren könnte (Reaktionsweg **C**: **1** → **7** → **11** → **3/4**). Zwar sind die mechanistischen Studien zu dieser Reaktion noch nicht abgeschlossen, doch spricht eine Reihe von Beobachtungen dafür, daß die Reaktion für *N*-Allyl- und *N*-Arylsulfonylimine am wahrscheinlichsten über die Reaktionswege **B** und **C** abläuft. Die Tatsache, daß sowohl *N*-Alkyl- wie auch *N*-Arylsulfonylaldimine bei dieser Reaktion als Substrate eingesetzt werden können, spricht gegen den direkten nucleophilen Angriff durch das Stickstoffatom (Weg **A**). Des Weiteren wurden nach der Verwendung von $Mg(OtF)_2$ die Edukte wieder unverändert isoliert, und kein Produkt wurde gebildet. Diese Ergebnisse verdeutlichen die entscheidende Rolle, die das Halogenid im Verlauf der Reaktion spielt (vergleiche **7** und **11**).

Erste Beobachtungen lassen darauf schließen, daß diese katalysierte Ringerweiterung allgemein anwendbar sein könnte und der Anwendungsbereich über die oben genannten Substrate ausgedehnt werden kann. Mit dem Carboxamid **12** läuft die Ringerweiterung in Gegenwart von MgI_2 ab und führt zu **13** [Gl. (4)]. Ferner liefert die Reaktion von **1** mit *N*-*p*-Tolylsulfonylisocyanat die Spiroverbindung **14** [Gl. (5)].^[16]



Wir haben hiermit eine neuartige Methode beschrieben, die einen direkten Zugang zu Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindolen] ermöglicht, einem Ringsystem, das in vielen Naturstoffen mit faszinierender biologischer Aktivität vorkommt. Im Reaktionsprozeß wurden leicht zugängliche Spiro[cyclopropan-1,3'-oxindole] und *N*-Alkyl- oder *N*-Arylsulfonylimine verwendet. Die erfolgreiche Anwendung der Ringerweiterungsstrategie mit schwach aktivierten Cyclopropanen und Aldiminen wurde durch die Auswahl von MgI_2 als Katalysator ermöglicht, da dieses sowohl nucleophile als auch elektrophile Aktivität aufweist. Die Beobachtung, daß auch einfache, moderat aktivierte Cyclopropane reagieren, legt nahe, daß die Anwendung dieser Reaktion wesentlich verallgemeinert werden kann. Untersuchungen zur Übertragung der Methode auf andere Reaktionspartner sowie zur Verwendung von optisch aktiven Mg-Komplexen für die asymmetrische Synthese von chiralen Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindolen] werden derzeit in unserem Labor durchgeführt.

Stichwörter: Alkaloide • Cyclopropane • Nucleophile Additionen • Ringerweiterungen • Spiroverbindungen

- [1] *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Vol. 5 (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic, San Diego, 1998.
- [2] a) J. Leclercq, M.-C. De Pauw-Gillet, R. Bassleer, L. Angenot, *J. Ethnopharmacol.* **1986**, *15*, 305; b) P. L. Dupont, J. Lamotte-Brasseur, O. Dideberg, H. Campsteyn, M. Vermeire, L. Angenot, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1977**, *33*, 1801.
- [3] Overman et al. haben eine neuartige Methode zur katalytischen, asymmetrischen Synthese von Spirooxindolen entwickelt, die eine Heck-Reaktion ungesättigter Halogenanilide beinhaltet: a) A. Ashimori, B. Bachand, L. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6477; b) T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6500.
- [4] a) T. Fukuyama, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7426; b) M. E. Kuehne, T. Wang, P. J. Seaton, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6001; c) T. D. Cushing, J. F. Sanz-Cervera, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 557; d) S. Atarashi, J.-K. Choi, D.-C. Ha, D. J. Hart, D. Kuzmich, C.-S. Lee, S. Ramesh, S. C. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6226; e) T. Gan, R. Liu, P. Yu, S. Zhao, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9298; f) S. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13523; g) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9434.
- [5] a) S. D. Edmonson, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1190; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1138; b) S. Edmonson, S. J. Danishefsky, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147; c) F. He, Y. Bo, J. D. Altom, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771.
- [6] a) J. Du Bois, C. S. Tomooka, J. Hong, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 364; b) M. R. Mish, F. Guerra-Martinez, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8379; c) G. A. Whitlock, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7916; d) J. Du Bois, J. Hong, E. M. Carreira, M. W. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 915; e) J. Du Bois, C. S. Tomooka, J. Hong, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3179; f) C. S. Tomooka, D. D. LeCloux, H. Sasaki, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 149.
- [7] Ausgezeichnete Übersichten: a) E. D. Cox, J. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797; b) J. E. Saxton, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 559.
- [8] J. P. Kutney in *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 3 (Hrsg.: J. ApSimon), Wiley, New York, 1977, S. 273.
- [9] Zur Diskussion des Ladungsaaffinitäts-Musters und der Retrosynthese siehe: D. A. Evans, G. C. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147.
- [10] a) H. N. C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, J. Tanco, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165; b) eine ausgezeichnete Übersicht: S. J. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *12*, 66.
- [11] Die Reaktivität von Cyclopropanen ist üblicherweise auf Systeme beschränkt, die durch zwei elektronenziehende Substituenten aktiviert sind, oder solche mit starker Ringspannung. Abweichungen von diesem Prinzip treten nur mit starken Nucleophilen wie Metall-seleniden und Ni-katalysierten Organoaluminiumadditionen ein: a) A. B. Smith, R. M. Scarborough, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1649; b) L. Bagnell, A. Meisters, T. Mole, *Aust. J. Chem.* **1975**, *28*, 821.
- [12] MgI_2 wirkt in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen und Aldoladditionen als außergewöhnlich wirksamer Katalysator. Die Überlegenheit von MgI_2 wurde der einfachen Dissoziation von Iodid aus L_2MgI_2 zugeschrieben (L = Lösungsmittelmolekül): E. J. Corey, W. Li, G. A. Reichard, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2330.
- [13] C. Crestini, R. Saladino, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2835; b) Die Sulfonylimine wurden hergestellt nach: R. Albrecht, G. Kresze, B. Mlagar, *Chem. Ber.* **1963**, *97*, 483.
- [14] G. P. Claxton, L. Allen, J. M. Grisar, *Org. Synth. Coll. Vol. VI* **1988**, 968.
- [15] In Abwesenheit der zugesetzten Metallsalze fand keine Reaktion statt.
- [16] In diesem Zusammenhang haben wir auch gezeigt, daß die *p*-Tolylsulfonylschutzgruppe in guten Ausbeuten entfernt werden kann (Na/Naphthalin, THF, $-100^\circ C$, 68% Ausbeute).

Eingegangen am 30. Juni 1999 [Z13659]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3186–3189