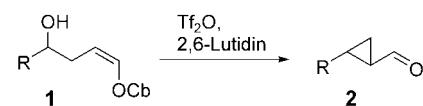


Synthese von stereohomogenen Cyclopropancarbaldehyden und Cyclopropylketonen durch Cycloalkylierung von 4-Hydroxy-1-alkenylcarbamaten^{**}

Rainer Kalkofen, Sven Brandau, Birgit Wibbeling und Dieter Hoppe*

Bislang sind nur wenige Methoden bekannt, mit denen durch eine Ringschlussreaktion enantiomerenangereicherte Cyclopropancarbaldehyde und Cyclopropylketone gebildet werden können.^[1–3] Taylor et al.^[4] berichteten kürzlich von der Synthese einiger racemischer, disubstituierter Cyclopropancarbaldehyde durch eine intramolekulare Cycloalkylierungsreaktion von (*Z*)-4-Hydroxy-2-alkenyl-*N,N*-diisopropylcarbamaten (**1**) mittels Aktivierung der Hydroxygruppe durch Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Schema 1).



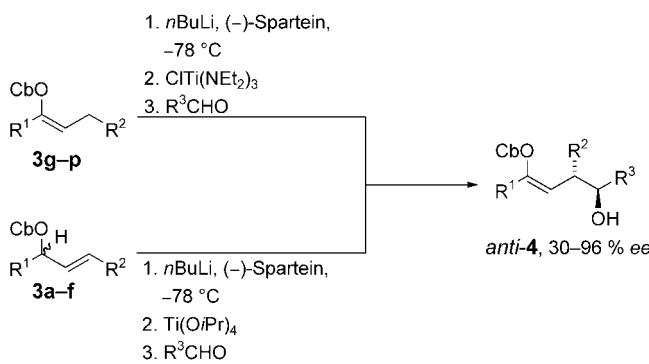
Schema 1. Cyclopropansynthese nach Taylor et al. Cb = CONiPr₂, Tf = Triflat.^[4]

Bei unseren Untersuchungen fanden wir, dass diese Methode zur Synthese chiraler, trisubstituierter Cyclopropancarbaldehyde und -ketone (**8**) verwendet werden kann, und zwar ausgehend von den Verbindungen **4**, die wiederum durch eine enantioselektive Homoaldolreaktion unter Verwendung des chiralen Diamins (–)-Spartein erhalten werden (Schema 2).^[5–7] Entsprechend der Vorschrift von Taylor et al. wurden die (*Z*)-*anti*-Homoallylalkohole **4** in die entsprechenden Triflate **5** überführt, die dann intramolekular durch die schwach nucleophile Enolcarbamateinheit angegriffen wurden.^[8] Der Substitutionsschritt (Schema 3, Methode A) verläuft unter vollständiger Stereoinversion und führt zu einer *cis*-Anordnung von R² und R³ mit der Carbonylgruppe in *trans*-Position; dies lässt sich durch den Übergangszustand **5** erklären.

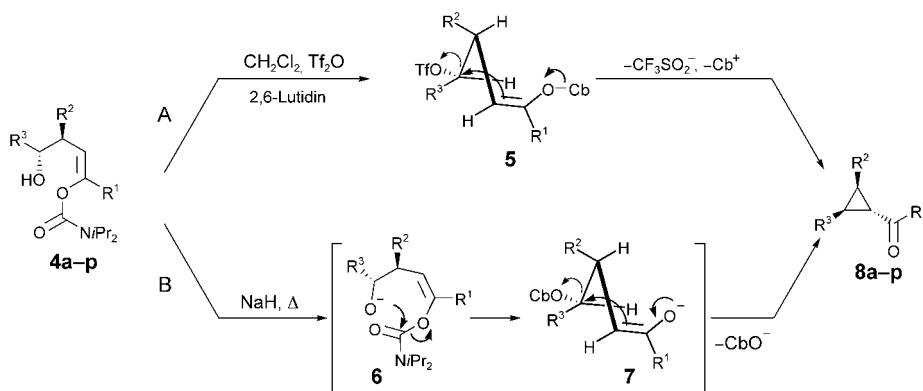
[*] Dipl.-Chem. R. Kalkofen, Dipl.-Chem. S. Brandau, B. Wibbeling, Prof. Dr. D. Hoppe
Organisch-chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-36531
E-mail: dhoppe@uni-muenster.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 424) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. S. Brandau dankt Frau V. Trepolh für ihre ausgezeichnete Hilfe bei der Durchführung der experimentellen Arbeiten.

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



Schema 2. Enantioselektive Synthese der 4-Hydroxy-1-alkenyl-N,N-diisopropylcarbamate **4**. **4g–p**: $R^1 = \text{Ph}$, **4a–f**: $R^1 = \text{H}$, R^2 und R^3 siehe Tabelle 1.



Schema 3. Synthese von hoch enantiomerenangereicherten, disubstituierten Cyclopropancarbaldehyden und -ketonen. R^1 – R^3 siehe Tabelle 1.

Tabelle 1:

Nr.	Methode	Lösungsmittel	Ausgangsverb. (% ee)	Produkt (% ee)	R^1	R^2	R^3	Ausb. [%]	d.r.	$[\alpha]_D^{20[a]}$
1	A	CH_2Cl_2	4a (30) ^[b]	8a (30) ^[c]	H	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	70	98:2	+2
2	A	CH_2Cl_2	4b (71) ^[b]	8b (71) ^[c]	H	CH_3	Ph	>99	95:5	+110
3	B	DMF	4b (71) ^[b]	8b (71) ^[b]	H	CH_3	Ph	71	95:5	+110
4	A	CH_2Cl_2	4c (87) ^[b]	8c (87) ^[c]	H	CH_3	$(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	48	95:5	+3
5	B	DMF	4c (87) ^[b]	8c (87) ^[b]	H	CH_3	$(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	58	98:2	+3
6	A	CH_2Cl_2	4d (82) ^[c]	8d (82) ^[c]	H	CH_3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	>99	98:2	-4
7	A	CH_2Cl_2	4e (83) ^[c]	8e (83) ^[c]	H	CH_3	Cyclopropyl	39	88:12	- ^[d]
8	A	CH_2Cl_2	4f (86) ^[c]	8f (>80) ^[c]	H	CH_3	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	61	98:2	+1
9	A	CH_2Cl_2	4g (96) ^[b]	8g (96) ^[b]	Ph	CH_3	Ph	80	98:2	+153
10	B	THF	4g (92) ^[b]	8g (91) ^[b]	Ph	CH_3	Ph	98	98:2	+142
11	A	CH_2Cl_2	4h (93) ^[b]	8h (93) ^[b]	Ph	CH_3	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	83	98:2	-17
12	B	DMF	4h (95) ^[b]	8h (94) ^[b]	Ph	CH_3	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	64	98:2	-17
13	A	CH_2Cl_2	4i (91) ^[b]	8i (91) ^[b]	Ph	CH_3	$p\text{-BrC}_6\text{H}_4$	41	92:8	+148
14	B	THF	4i (93) ^[b]	8i (93) ^[b]	Ph	CH_3	$p\text{-BrC}_6\text{H}_4$	91	98:2	+151
15	B	DMF	4f (86) ^[b]	8f (>80) ^[b]	H	CH_3	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	62	98:2	+1
16	B	THF	4j (94) ^[b]	8j (92) ^[b]	Ph	CH_3	Naphthyl	84	98:2	+206
17	B	THF	4k (92) ^[e]	8k (92) ^[e]	Ph	CH_3	Furyl	98	98:2	+177
18	B	THF	4l (91) ^[b]	8l ^[f]	Ph	CH_3	CH ₃	84	98:2	-
19	B	THF	4m (95) ^[b]	8m ^[g]	Ph	CH_3	CH ₂ CH ₃	96	98:2	-85
20	B	DMF	4n (96) ^[b]	8n (96) ^[b]	Ph	CH_3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	62	98:2	-19
21	B	THF	4o (95) ^[b]	8o (95) ^[b]	Ph	CH_3	Cyclopropyl	74	98:2	-50
22	B	THF	4p (95) ^[b]	8p (95) ^[c]	Ph	CH_3	Cyclohexyl	78	98:2	-9

[a] $c = 0.15$ – 0.92 , CHCl_3 . [b] Bestimmt durch HPLC, Säule: Chira Grom-2. [c] Bestimmt durch chirale GC, Säule: β -Dex 120. [d] Wegen der Flüchtigkeit der Verbindung konnte der spezifische Drehwert nicht ermittelt werden. [e] Bestimmt durch HPLC, Säule: Chira Grom-1, Lösungsmittel: *n*-Hexan/Isopropylalkohol. [f] Achiral. [g] Nicht bestimmt.

Während unserer Arbeiten machten wir eine überraschende Entdeckung: Die einfache Umsetzung der Homoaldoladdukte **4** mit Natriumhydrid lieferte die Cyclopropan-derivate **8** mit ausgezeichneter Diastereoselektivität und vollständigem Chiralitätstransfer (Methode B, Schema 3, Tabelle 1). **8a–p** werden durch das mehrstündige Erhitzen der Alkohole **4** mit Natriumhydrid in THF oder DMF mit derselben Effizienz wie bei Methode A gebildet. Offensichtlich wandert die *N,N*-Diisopropylcarbamoylgruppe im Alkoholat **6** auf das O-4-Atom,^[9] es bildet sich das (*Z*)-Enolat **7**, das durch eine Cycloalkylierungsreaktion zu **8** reagiert. Dies geschieht durch eine nucleophile Substitution der CON*i*Pr₂-Gruppe unter vollständiger Stereoinversion. Dabei ordnet sich die Enolateinheit im Übergangszustand **7** in einer *anti*-Position an, um die sterischen Wechselwirkungen zu R^2 und R^3 zu minimieren. Mit Methode B erzielt man ebenso gute Ergebnisse bei der Synthese von Cyclopropancarbaldehyden wie mit Methode A (Tabelle 1, Nr. 3 und 5).

Die Relativkonfiguration von **8h** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.^[10] Die Absolutkonfiguration des C-3-Atoms der Cyclisierungsvorstufe **4** bleibt unverändert, und die ee-Werte der gebildeten Cyclopropan-derivate **8** stimmen mit denen der Ausgangsverbindungen **4** überein (Tabelle 1). Durch Kombination einer (*-*)-Spartein-vermittelten Homoaldolreaktion mit

einer Cycloalkylierungsreaktion konnte über zwei Stufen ein einfacher, stereoselektiver Zugang zu 1-Acylcyclopropanen entwickelt werden.^[11] Die *N,N*-Diisopropylcarbamoylgruppe wurde hierbei im Deprotonierungsschritt zur Aktivierung genutzt. Zusätzlich wird durch die CONiPr₂-Gruppenwanderung eine gleichzeitige Aktivierung der nucleophilen und elektrophilen Eigenschaften der stabilen Vorstufe **4** erreicht. Diese Methode erfüllt in beispielhafter Weise eine Anforderung an die moderne organische Synthese: die möglichst starke Verkürzung einer präparativen Sequenz.^[12]

Experimentelles

Synthese von Cyclopropancarbaldehyden und -ketonen:

Methode A: In einem ausgeheizten Kolben wurden in Argonatmosphäre 199 mg (0.3 mmol, 1 Äquiv.) **4b** in 10 mL CH₂Cl₂ gelöst. 140 mg (1.3 mmol, 4 Äquiv.) 2,6-Lutidin wurden injiziert, die Lösung auf –78°C gekühlt und dann mit 314 mg (1.1 mmol, 3 Äquiv.) frisch destilliertem Tf₂O versetzt. Es wurde 1 h gerührt, 1 mL Wasser zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde mit 25 mL CH₂Cl₂ verdünnt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen (1 × 10 mL). Anschließend wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Diethylether/n-Pentan 1:10).

Methode B: Zu 169 mg (0.37 mmol, 1 Äquiv.) **4i** wurden 20 mg (0.5 mmol, 1.35 Äquiv.) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) zugegeben und der Kolben mit Argon begast. 2 mL THF wurden injiziert und die Lösung 14 h auf 60°C erhitzt. Bei Verwendung von DMF als Lösungsmittel wurde die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 2–12 h bei 60°C (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wurden 10 mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Diethylether extrahiert (3 × 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt **8i** wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Diethylether/n-Pentan 1:5). Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse siehe Tabelle 1.

Eingegangen am 30. Juni 2004

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Cyclisierungen · Cyclopropane · Synthesemethoden

- [1] Übersichtsartikel: a) R. E. Taylor, F. Engelhardt, F. C. Schmitt, M. J. Schmitt, *Tetrahedron* **2003**, 59, 5623; b) H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinario, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 977; c) W. Kirmse, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1088.
- [2] a) H. Abdallah, R. Greé, R. Carrié, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 23, 503; b) H. M. Walborsky, L. E. Allen *Tetrahedron Lett.* **1969**, 11, 823; c) V. A. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang, M. Ferrer, G. Hynd, M. Porcelloni, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1482; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1433; d) K. Yamaguchi, Y. Katzuta, H. Abe, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9255.
- [3] Für andere Beispiele der asymmetrischen Synthese von Cyclopropanderivaten mit (–)-Spartein siehe: a) M. Paetow, F. Hintze, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 394; b) M. Paetow, M. Kotthaus, M. Grehl, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Synlett* **1994**, 1034; c) S. Wiedemann, A. de Meijere, I. Marek, *Synlett* **2002**, 679.
- [4] a) R. E. Taylor, C. A. Risatti, F. Engelhardt, F. Conrad, M. J. Schmitt, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1377; b) nach Einreichung unseres Manuskripts teilte uns Prof. Taylor mit, dass er seine Cyclisierungsbedingungen auch auf enantiomerenreiche, höher substituierte Homoaldoladdukte übertragen konnte.
- [5] Übersichtsartikel: a) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2282; b) „Organolithiums in Enantioselective Synthesis“: D. Hoppe, F. Marr, M. Brüggemann in *Topics in Organometallic Chemistry, Band 5* (Hrsg.: D. M. Hodges), Springer, Berlin, **2003**, S. 61; c) „Organolithiums in Enantioselective Synthesis“: P. Beak, T. A. Johnson, D. D. Kim, S. H. Lim in *Topics in Organometallic Chemistry, Band 5* (Hrsg.: D. M. Hodges), Springer, Berlin, **2003**, S. 134.
- [6] a) D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 69; b) M. Özlugedik, J. Kristensen, B. Wibbeling, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 414.
- [7] a) M. Seppi, R. Kalkofen, J. Reupohl, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1423; b) J. Reuber, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Org. Lett.* **2004**, 6, 783.
- [8] Reaktionen von Vinylcarbamaten als Enolatäquivalente: T. Krämer, C. F. Erdbrügger, E. Eggert, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1233.
- [9] Für die Bildung von intermediären Allenolaten durch Carbamoylgruppenwanderung: a) C. Schultz-Fademrecht, M. Tius, S. Grimme, B. Wibbeling, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1610; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1532; b) M. Zimmermann, B. Wibbeling, D. Hoppe, *Synthesis* **2004**, 765.
- [10] Röntgenstrukturanalyse von **8h**: Formel C₁₅H₂₀O, $M=216.31$, farbloser Kristall, $a=5.975(1)$, $b=10.359(1)$, $c=11.161(1)$ Å, $\beta=103.30(1)$ °, $V=672.3(1)$ Å³, $\rho_{\text{ber}}=1.069$ g cm^{−3}, $\mu=4.96$ cm^{−1}, empirische Absorptionskorrektur ($0.790 \leq T \leq 0.952$), $Z=2$, monoklin, Raumgruppe *P2₁* (Nr. 4), $\lambda=1.54178$ Å, $T=223$ K, ω - und ϕ -Scans, 3002 Reflexe vermessens ($\pm h$, $\pm k$, $\pm l$), $[(\sin\theta)/\lambda]=0.59$ Å^{−1}, 1640 unabhängige ($R_{\text{int}}=0.036$) und 1590 beobachtete Reflexe [$I \geq 2\sigma(I)$], 149 verfeinerte Parameter, $R=0.039$, $wR^2=0.111$, Flack-Parameter 0.1(4), max. Restelektronendichte 0.09 (−0.12) e Å^{−3}, Wasserstoffatome berechnet und verfeinert als „reitende Atome“. Der Datensatz wurde mit einem Nonius KappaCCD-Diffraktometer gesammelt. Verwendete Programme: Datensammlung COLLECT (Nonius B. V., **1998**), Datenreduktion Denzo-SMN (Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307), Absorptionskorrektur SORTAV (R. H. Blessing, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1995**, 51, 33; R. H. Blessing, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, 30, 421), Strukturlösung SHELXS-97 (G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, 46, 467), Strukturverfeinerung SHELXL-97 (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, **1997**), Graphik SCHAKAL (E. Keller, **1997**). CCDC-240544 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [11] Siehe hierzu auch die folgende Zuschrift in diesem Heft: C. A. Risatti, R. E. Taylor, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6671.
- [12] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.