

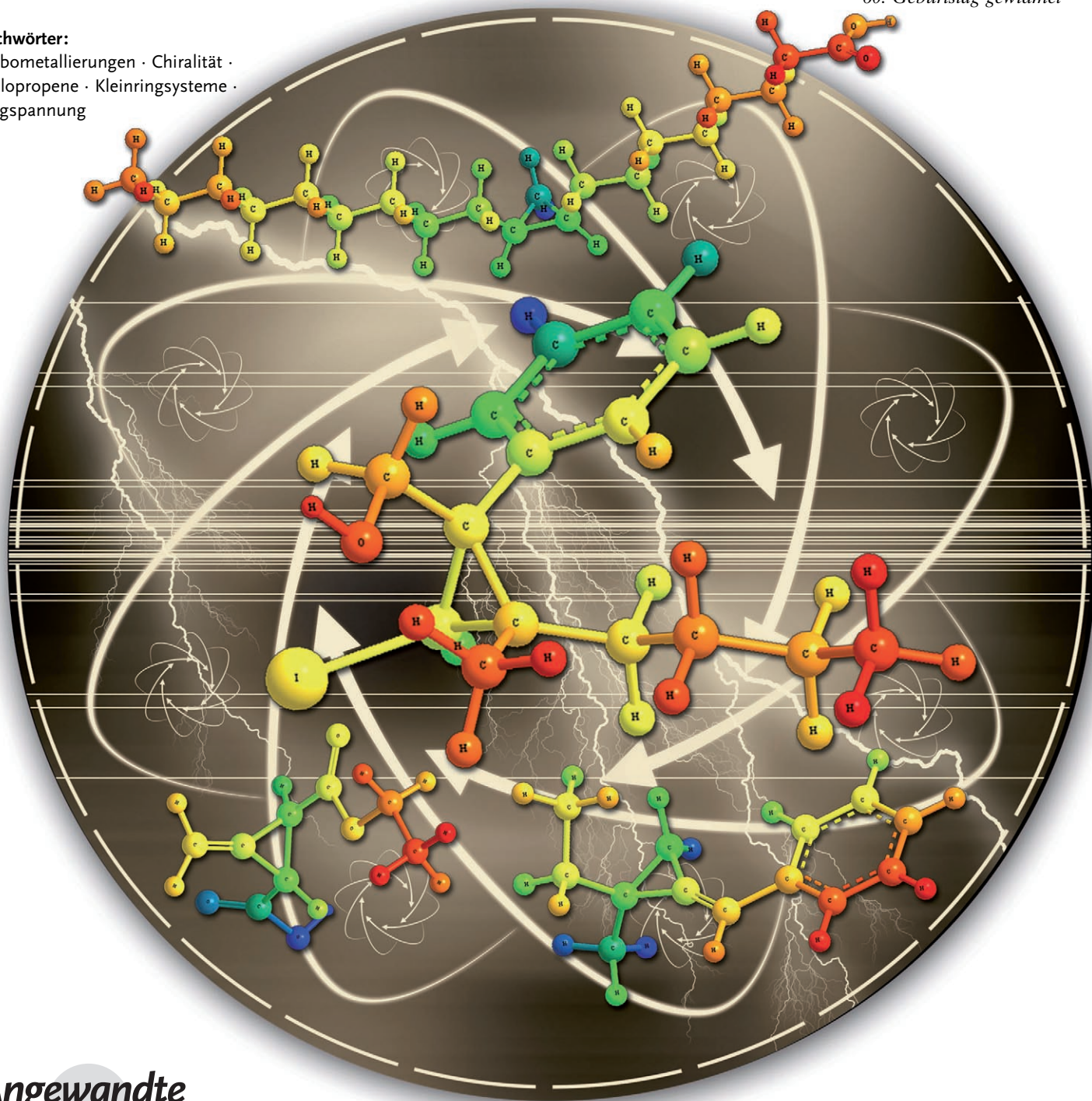
Enantiomerenangereicherte Cyclopropene: vielseitige Bausteine in der asymmetrischen Synthese

Ilan Marek,* Samah Simaan und Ahmad Masarwa

Professor David Milstein zum
60. Geburtstag gewidmet

Stichwörter:

Carbometallierungen · Chiralität ·
Cyclopropene · Kleinringssysteme ·
Ringspannung



Enantiomerenangereicherte Cyclopropenderivate, die kleinstmöglichen ungesättigten Carbocyclen, sind von großem Interesse für die Synthese, da sie als vielseitige reaktive Bausteine eingesetzt werden können. Die Reaktivität rührt von der Ringspannung her, die durch Umsetzungen gemildert wird. Die Cyclopropenderivate können zu komplexeren chiralen Strukturen umgesetzt werden, wobei in diesem Aufsatz besonders die Herstellung von enantiomerenangereicherten Methylen- und Alkylidencyclopropanderivaten herausgehoben wird. Die einfache Verfügbarkeit chiraler Bausteine dieser Art bildet eine ausgezeichnete Grundlage für die Entdeckung neuer Reaktionen, die das Repertoire der organischen Synthese bereichern können.

1. Einleitung

Cyclopropene sind sehr energiereiche und deshalb sehr reaktive Moleküle, die weit mehr Reaktionen eingehen als typische Olefine.^[1] Ihre Chemie war Gegenstand zahlreicher Übersichtsarbeiten, und die meisten in racemischer Form hergestellten Verbindungen dieser Art wurden Mitte der 80er Jahre entwickelt.^[1] In den letzten Jahren wurde die Ringspannung als Gestaltungselement in der asymmetrischen Synthese entdeckt, was zu einem Wiederaufleben dieser Chemie führte. Bei der Spaltung der π -Bindung pyramidalisieren die trigonal koordinierten Kohlenstoffatome des Rings, wobei die Winkelspannung, die sich aus dem Vorliegen der formal sp^2 -hybridisierten C-Zentren ergibt, verringert wird. Umsetzungen von enantiomerenangereicherten Cyclopropenen sind besonders interessant, da sie einen Zugang zu funktionalisierten chiralen Verbindungen ermöglichen. In diesem Aufsatz beschreiben wir die wichtigsten aktuellen Ergebnisse zur Synthese und zu den Reaktionen enantiomerenangereicherter Cyclopropene, wobei ein besonderes Augenmerk auf der Umsetzung zu chiralen Alkylidencyclopropanderivaten liegt.

2. Das Konzept der Ringspannung

Die Ringspannungsenergie ist der Unterschied zwischen der beobachteten Bildungswärme eines Ringsystems und der Bildungswärme, die man für ein spannungsfreies Molekül mit derselben Atomzahl erwartet. Das Konzept hat sich als außerordentlich nützlich für die Untersuchung organischer Verbindungen mit ungewöhnlichen Strukturen oder von intramolekularen Wechselwirkungen erwiesen. Gleichwohl war die Ursache der Ringspannung lange Gegenstand der Diskussion. Wiberg schlug zunächst vor, dass die Einführung eines trigonal koordinierten Kohlenstoffzentrums in einen dreigliedrigen Ring eine zusätzliche Energie von 12–14 kcal mol⁻¹ auferlegt.^[2] Beispielsweise wird die Spannungsenergie von Methylencyclopropan auf 41 kcal mol⁻¹ geschätzt, während die Bildungswärme des isomeren 1-Methylcyclopropens 10.2 kcal mol⁻¹ höher ist.^[3] Die dreigliedrigen Ringverbindungen waren die ersten Spezies, für die gefunden wurde, dass

Aus dem Inhalt

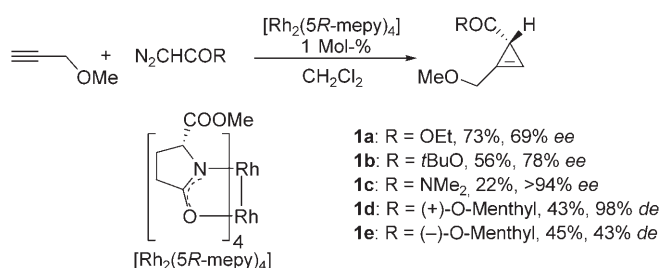
| | |
|---|------|
| 1. Einleitung | 7509 |
| 2. Das Konzept der Ringspannung | 7509 |
| 3. Asymmetrische Synthese von chiralen Cyclopropenderivaten | 7509 |
| 4. Enantiomerentrennung von Cyclopropenderivaten | 7513 |
| 5. Reaktionen enantiomerenangereicherter Cyclopropenderivate | 7515 |
| 6. Enantioselektive Synthese chiraler Methylen- und Alkylidencyclopropane | 7517 |
| 7. Zusammenfassung | 7519 |

die exocyclische Doppelbindung stabiler ist als die endocyclische. Borden brachte die Erklärung hervor, dass die zunehmende Winkelspannung aus der Gegenwart zusätzlicher sp^2 -Zentren resultiert.^[4] In einer detaillierten theoretischen Studie zeigte Bach kürzlich, dass zur Erklärung der Spannungsenergie eine Analyse der Bindungsstärken aller Bindungen des Moleküls und besonders der ungewöhnlich starken C-H-Bindungen herangezogen werden muss.^[5] Dieser Studie zufolge liegen bei den Cyclopropenen zwar signifikante Winkelspannungen vor, es ist aber die Schwäche der allylischen C-H-Bindung, die die hohe Energie des 1-Methylcyclopropens gegenüber dem Methylencyclopropan bedingt. Der erhöhte s-Charakter der bindenden Orbitale dreigliedriger Ringe führt zu stärkeren C-H-Bindungen.

3. Asymmetrische Synthese von chiralen Cyclopropenderivaten

Die erste asymmetrische Synthese chiraler Cyclopropenderivate wurde 1992 gemeinsam von Doyle, Müller und Mitarbeitern beschrieben.^[6] Die Umsetzung einiger Diazoester mit Propargylmethylether in Gegenwart von katalytischen Mengen (≤ 1.0 Mol-%) Dirhodium(II)tetrakis[methyl-2-oxopyrrolidin-(5*R*)-carboxylat] ($[\text{Rh}_2(5R\text{-mepy})_4]$)^[7] führt

[*] Prof. I. Marek, Dr. S. Simaan, A. Masarwa
The Mallat Family Laboratory of Organic Chemistry
Schulich Faculty of Chemistry
and
The Lise Meitner-Minerva Center for Computational
Quantum Chemistry, Technion-Israel Institute of Technology
Haifa 32000 (Israel)
Fax: (+972) 4-829-3709
E-Mail: chilanm@tx.technion.ac.il



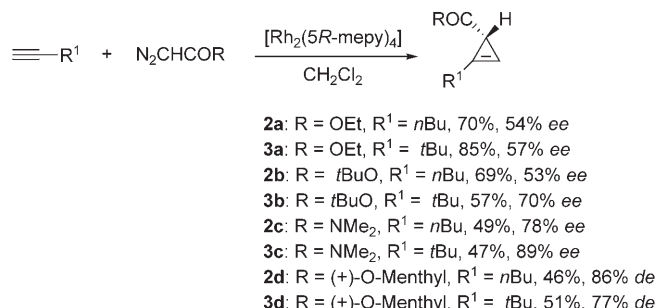
Schema 1. Die erste asymmetrische Synthese von chiralen Cyclopropenderivaten.

zur Bildung von enantiomerenangereicherten Cyclopropenen **1** in mittleren Ausbeuten (Schema 1).

tert-Butyldiazoacetat reagiert allgemein mit höherer Enantioselektivität als Methyl- und Ethyldiazoacetate, die höchste Selektivität unter den in dieser Arbeit untersuchten Diazoverbindungen wurde allerdings mit *N,N*-Dimethyldiazoacetamid erzielt. Die Produktausbeuten sind bei Reaktionen von Ethyl- und *tert*-Butyldiazoacetatestern generell höher als bei Umsetzungen von Diazoacetamid.^[8] Bei Reaktionen mit Menthylidiazacetat konkurriert die intramolekulare C-H-Insertion mit der Cyclopropanierung, sodass die Ausbeuten ebenfalls niedriger sind.^[9] Die Enantioselektivitäten nehmen mit dem sterischen Anspruch des Diazoesters zu, und die Verwendung von [Rh₂(5*R*-mepy)₄] in Reaktionen mit Menthylidiazacetaten (MDAs) führt zu einer doppelten Stereoselektion; ausgehend von (+)-MDA erhält man **1d** mit 98 % Diastereomerenüberschuss, wohingegen aus (–)-MDA das Produkt **1e** nur mit 43 % *de* entsteht.^[10] Die absolute Konfiguration solcher Cyclopropene wurde nach Reduktion der Doppelbindung mit Diimid und Korrelation mit Vergleichsproben bestimmt.^[8] Die Katalysen mit [Rh₂(5*R*-mepy)₄] führten hauptsächlich zu *R*-konfigurierten Cyclopropenderivaten.

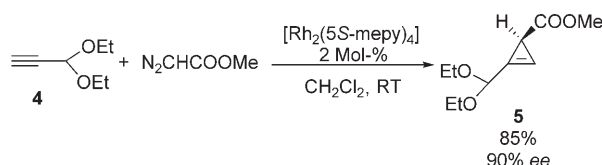
Ähnliche Resultate wurden bei Reaktionen von MDAs mit 1-Hexin und 3,3-Dimethyl-1-propin erhalten. Mit [Rh₂(OAc)₄] als Katalysator führten Reaktionen dieser Alkine mit (+)- und (–)-Menthylidiazacetat zu den entsprechenden Cyclopropenen, wobei die *de*-Werte unter 10 % lagen. Der Substituent am Diazocarboxylat bestimmt offenbar darüber, wie sich das Carben für die Addition an das Alkin in der Umgebung des chiralen Katalysators orientiert. Die Polarität

des Alkins scheint ebenfalls eine Rolle für die Enantioselektivität der Reaktion zu spielen. Die Tatsache, dass Propargylmethylether (Schema 1) mit höheren Enantiomerenüberschüssen umgesetzt wird als 1-Hexin oder 3,3-Dimethyl-1-butin (Schema 2), weist darauf hin, dass polare Wechselwirkungen zwischen Alkinliganden und Katalysator vorliegen.



Schema 2. Verallgemeinerung der in Schema 1 dargestellten Methode.

Nach diesen ersten Arbeiten wurde die Cyclopropanierung von Diethoxypropin **4** mit Methylidiazacetat mit dem *S*-konfigurierten Katalysator [Rh₂(5*S*-mepy)₄] dahingehend optimiert, dass eine Dichlormethanolösung aus **4** (2 Äquiv.) und Katalysator (2 Mol-%) langsam mit einer Spritzenpumpe (30 h) bei Raumtemperatur mit Methylidiazacetat versetzt wurde. Bei diesen Bedingungen wurde **5** in 85 % Ausbeute und mit 90 % *ee* erhalten (Schema 3).^[11]



Schema 3. Cyclopropanierung von 1,1-Diethoxypropin.

Mit Rhodium(II)-carboxamiden als Katalysatoren, die aus (4*R*)-Benzyloxazolidinon und (4*S*)-Isopropylloxazolidinon oder Semicorrin-Kupferkatalysatoren^[12] erhalten wurden, gelangte man ebenfalls zu den entsprechenden



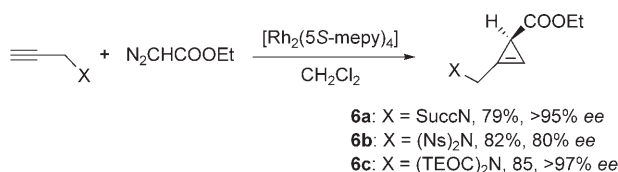
Ilan Marek, geboren 1963 in Haifa, Israel, studierte in Frankreich und promovierte 1988 an der Universität Pierre et Marie Curie in Paris bei Jean F. Normant, Alexandre Alexakis und Pierre Mangeney. Nach einem Postdoktorat in Louvain (Belgien) bei Leon Ghosez, Forschungen am CNRS und der Habilitation in organischer Chemie wechselte er 1997 an das Technion in Haifa, wo er gegenwärtig den Sir Michael and Lady Sobell-Lehrstuhl innehat. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung von stereo- und enantioselektiven Strategien, insbesondere von C-C-Kupplungen zum Aufbau von Stereozentren.



Samah Simaan, geboren 1976 in Nazareth, studierte Chemie an der Hebräischen Universität Jerusalem und promovierte unter der Anleitung von Silvio Biali über die Funktionalisierung von Methylenbrücken von Calixarenen. Derzeit ist sie Postdoktorandin in der Arbeitsgruppe von Ilan Marek und beschäftigt sich mit der Synthese und Reaktivität enantiomerenreiner Cyclopropenderivate.

Cyclopropenderivaten, die Enantiomerenüberschüsse waren aber gering.^[13] Die Umsetzung von disubstituierten Alkinen lieferte unbefriedigende Ergebnisse. Ausgehend von 1-Phenylpropin führte die $[\text{Rh}_2(5R\text{-mepy})_4]$ -katalysierte Cyclopropenierung mit Ethyldiazoacetat mit einer Ausbeute von 39 % zum entsprechenden Cyclopropen, der *ee*-Wert betrug aber nur 16 %. Noch geringere Selektivitäten ($< 2\%$ *ee*) wurden bei der Cyclopropenierung von 1-(Trimethylsilyl)-1-hexin erhalten.^[8] Die Cyclopropenierung von *tert*-Butylphenylethinen durch photochemische Addition von (–)-Menthyl(trimethylsilyl)diazoacetat wurde ebenfalls beschrieben, allerdings ohne Details. Die beiden Diastereomere wurden durch Mitteldruckflüssigkeitschromatographie getrennt und waren optisch rein.^[14] Die $[\text{Rh}_2(5R\text{-mepy})_4]$ -katalysierte Diazotierung von 4-Methylpent-3-enin führte mit 75 % Ausbeute und 70 % *de* zum Cycloaddukt.^[8]

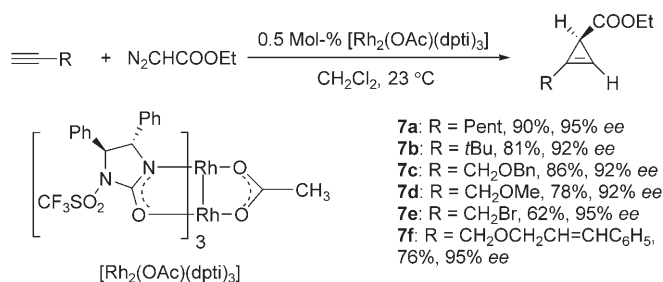
Vinylcyclopropene, die aus diesen Metallcarbenreaktionen erhalten werden, sind instabil und gehen [2+2]-Cycloadditionen ein.^[15] Cyclopropenierungen von Propargylacetamid, *N,N*-Bis(trimethylsilyl)propargylamin sowie Propargylbromid und -chlorid mit Methyldiazoacetat in Gegenwart von $[\text{Rh}_2(5S\text{-mepy})_4]$ lieferten die entsprechenden Cyclopropene in niedrigen Ausbeuten und geringen Enantiomerenüberschüssen. Nur wenn die Aminogruppe zweifach mit elektronenziehenden Carboxy- oder Sulfonylgruppen geschützt war, wurden die Cyclopropene hoch enantioselectiv erhalten (Schema 4).^[16]



Schema 4. Cyclopropenierung von Propargylaminen. SuccN = Succinimido; (Ns)₂N = *N,N*-Di-*p*-nitrophenylsulfonamido; (TEOC)₂N = *N,N*-Di-(2-trimethylsilyloxyethyl)amino.

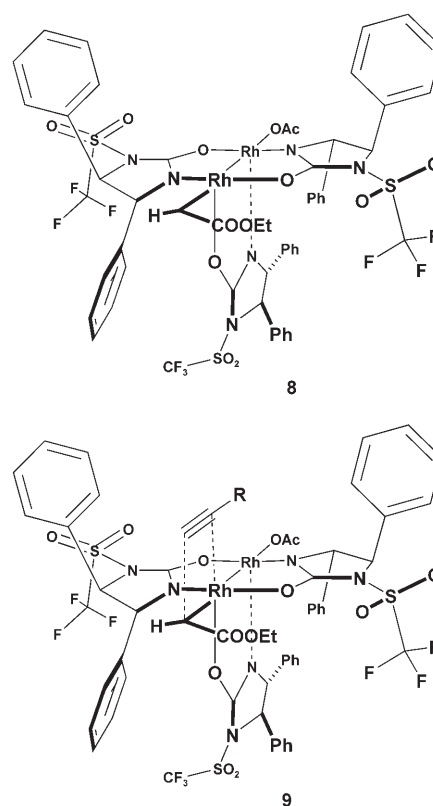
Corey und Mitarbeiter entwickelten den sehr effizienten Katalysator $[\text{Rh}_2(\text{OAc})(\text{dpti})_3]$ (dpti = Diphenyltriflylimidazolidinon) zur Cyclopropenierung von terminalen Alkinen.^[17] Durch Umsetzung mit Ethyldiazoacetat in Gegenwart von 0.5 Mol-% dieses Katalysators wurden die 2-substituier-

ten 2-Cyclopropencarbonsäureethylester mit ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen und Ausbeuten erhalten (Schema 5).



Schema 5. Katalytische asymmetrische Synthese von chiralen Cyclopropenderivaten.

Auch wenn eine Doppelbindung im Kohlenstoffgerüst enthalten ist, verläuft die Cycloaddition von Ethyldiazoacetat an das Enin-Substrat selektiv an der Dreifachbindung (Bildung von **7f**, Schema 5). Die ausgezeichnete Selektivität des Katalysators wurden mit der Bildung der dreifach verbrückten Struktur **8** des Rhodiumcarbenoid-Intermediats erklärt (Schema 6), die das terminale Alkin unter Bildung von **9** addiert, in dem die labilere, das Carbenoid-Fragment verknüpfende Acetatbrücke zum Rhodiumzentrum gespalten wurde. Der produktbildende Schritt ist eine ungewöhnliche [2+2]-Cycloaddition des Alkins an **8**, an die sich eine reduktive Eliminierung unter Bildung des (1*S*)-Cyclo-



Schema 6. Vorgeschlagener Mechanismus für die asymmetrische Synthese von Cyclopropenen.

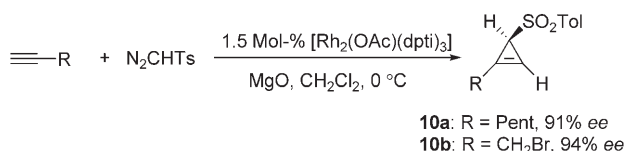


Ahmad Masarwa, geboren 1981 in Taibe, studierte Chemie am Technion in Haifa (Abschluss 2005), wobei er mehrfach mit dem Technion-Preis für Studenten mit hervorragenden Leistungen ausgezeichnet wurde. Zurzeit arbeitet er unter Anleitung von Ilan Marek an seiner Diplomarbeit über die Synthese von enantiomerenreinen Alkyliden-cyclopropenderivaten.

propencarboxylats anschließt. Dieses Mechanismusmodell unterscheidet sich völlig von den klassischen Systemen, für die angenommen wurde, dass der Carbenoid-Komplex das symmetrisch verbrückte Gerüst des Katalysators Rh_2L_4 beibehält. Bei der [2+2]-Cycloaddition tritt eine energetisch stabilere Anordnung auf, bei der sich das Carbenoid-Fragment, $HCCOOEt$, mit seiner $COOEt$ -Gruppe in *cis*-Stellung zur Rh -O-Bindung orientiert und der sperrigeren $NCHPh$ -Gruppe ausweicht. Man geht davon aus, dass das Ethylacetat am vorderen Rhodiumzentrum von **8** angreift (siehe Schema 6), das zwei Sauerstoff- und einen Stickstoffsubstituenten aufweist.

Allerdings lassen neuere Studien, die kinetische Isotopeneffekte mit theoretischen Untersuchungen kombinieren, darauf schließen, dass eher ein vierfach verbrücktes Intermediat als ein dreifach verbrücktes Rhodiumcarbenoid vorliegt und ein End-on-Angriff erfolgt.^[18] Um den Sachverhalt zu klären, untersuchten Corey et al. eine Serie von dreizehn Komplexen des Typs $[Rh_2(OAc)_n(dpti)_{4-n}]$, die strukturell charakterisiert^[19] und auf ihre katalytischen Eigenschaften in der Synthese von chiralem Ethyl-2-pentyl-2-cyclopropencarboxylat aus 1-Heptin und Ethyldiazoacetat getestet wurden. Diese Studie lieferte eine solide Grundlage für eine stereokontrollierte Syntheseplanung mit Komplexen $[Rh_2(OAc)_n(Ligand)_{4-n}]$.^[20]

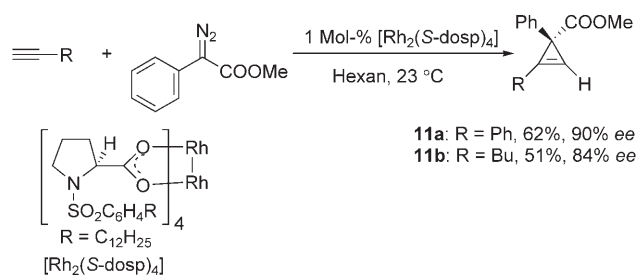
In Gegenwart des Katalysators $[Rh_2(OAc)(dpti)_3]$ reagierte 4-Toluolsulfonyldiazomethan mit entweder 1-Heptin oder Propargylbromid mit ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen zu den entsprechenden Cyclopropenen (91 bzw. 94 % *ee*, Schema 7).^[21] Wurde **10a** an Kieselgel gereinigt oder 30 min bei 30 °C gerührt, so entstand das racemische Cyclopropenylsulfon *rac*-**10a**. Vermutlich tritt eine reversible allylische [2,3]-Sulfon-Sulfonat-Umlagerung ein.^[22]



Schema 7. Asymmetrische Synthese von Cyclopropenylsulfonderivaten. Tol = Toly.

Um chirale Cyclopropene mit quartärem Stereozentrum zu erhalten, setzte man Aryldiazoacetate mit dem Dirhodium(II)-tetraprolinat-Katalysator $[Rh_2(S-dosp)_4]$ (1 Mol-%) um. Die Reaktion mit Phenylethin führte in 62% Ausbeute und mit 90% *ee* zum Cyclopropen **11a**. Eine Reihe weiterer arylsubstituierter Alkine konnte ebenfalls umgesetzt werden (Ausbeuten zwischen 50 und 65%, Enantioselektivitäten zwischen 86 und 90%), ebenso wie mehrere alkylsubstituierte Alkine, die allerdings geringere Ausbeuten und Enantioselektivitäten ergaben (Schema 8).^[23]

Diese Methoden eignen sich ausgezeichnet für die Synthese von enantiomerenangereicherten 1-substituierten Cyclopropenen **12**, allerdings gibt es bislang keine direkte Methode zur Herstellung enantiomerenangereicherter 1,2-disubstituierter Cyclopropene **13** durch asymmetrische Cyclopropenierungen (Abbildung 1). In diesem Fall ist ein zusätz-

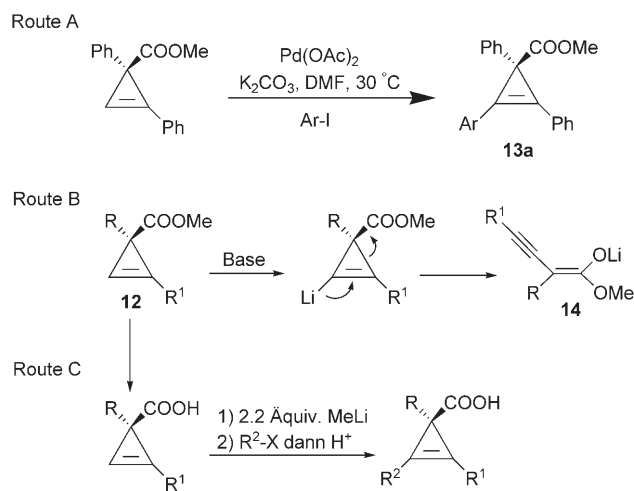


Schema 8. Chirale Cyclopropene mit quartären Stereozentren.



Abbildung 1. 1- und 1,2-substituierte Cyclopropene.

licher Syntheseschritt nötig: Entweder eine direkte palladiumkatalysierte Arylierung von chiralen terminalen Cyclopropenen **12**^[24] oder die Abfangreaktion einer nucleophilen chiralen Cyclopropenylmetall-Spezies mit Elektrophilen (Schema 9).^[21,25] Die Arylierung führt z. B. zum 1,2-disubstituierten Cyclopropen **13a** in ausgezeichneten Ausbeuten und unter vollständiger Erhaltung der Konfiguration (Route A, Schema 9). Da die Alkenylwasserstoffatome von

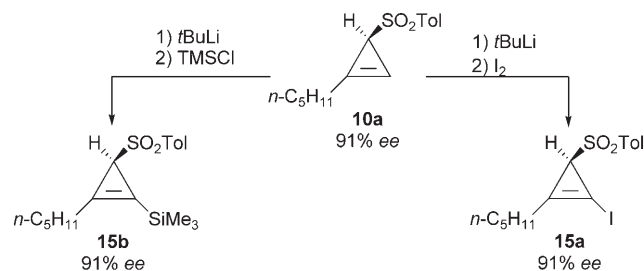


Schema 9. Palladiumkatalysierte Arylierung (Route A) und Metallierung (Route C) von Cyclopropenderivaten zur Synthese von enantiomerenangereicherten 1,2-disubstituierten Cyclopropenen.

Cyclopropenen saurer sind als die von ungespannten Alkenen, führt die Deprotonierung zu einer interessanten Carbanionen-Quelle. Allerdings trat bei Versuchen zur direkten Metallierung des estersubstituierten Cyclopropens **12** eine schnelle Ringöffnung unter Bildung des umgelagerten Produkts **14** ein (Route B, Schema 9).^[26] Fox et al. fanden eine Lösung für dieses Problem,^[25a] indem sie den Estersubstituenten in die Carbonsäure überführten, die wiederum in eine

dianionische Zwischenstufe übergang. Die Ringöffnung wird durch Coulomb-Abstoßung unterdrückt (Weg C, Schema 9).

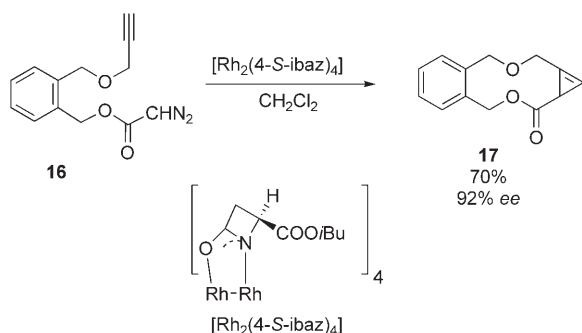
Cyclopropencarboxylat-Dianionen können auch als Nucleophile in Pd⁰-katalysierten Kreuzkupplungen eingesetzt werden. Eine Transmetallierung mit ZnCl₂ und anschließende Zugabe von [Pd(PPh₃)₄] in katalytischen Mengen ermöglicht die Bildung von Kohlenstoff-Aren-Bindungen. Die Einwirkung der starken Base *t*BuLi auf das Cyclopropenylsulfon **10a** (91 % *ee*) in THF bei –78 °C führt zur Abspaltung des Vinylprotons (Schema 10). Eine Deprotonierung in α -Stellung zum TolSO₂-Substituenten findet nicht statt, da dies zur Bildung eines energiereichen antiaromatischen (4 π -System) carbanionischen Intermediats führen würde.



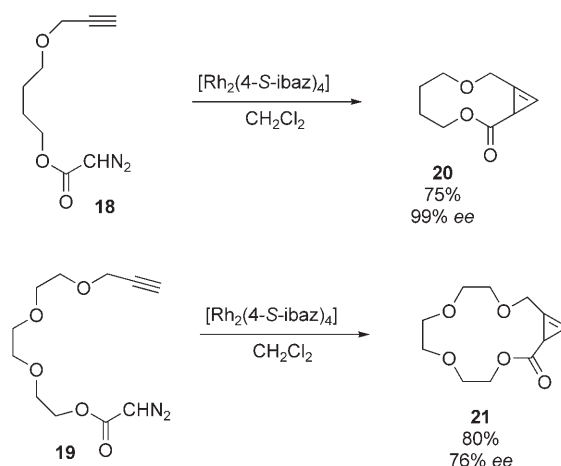
Schema 10. Reaktionen von Cyclopropenyllithiumderivaten.

Die intramolekulare Cyclopropenierung wurde ebenfalls untersucht,^[27] allerdings zersetzt sich das Cyclopropenprodukt in Gegenwart des Übergangsmetallkatalysators rasch zum Vinylcarben, wenn die ursprüngliche Cyclopropenierung die Ringspannung verstärkt. In einigen Fällen führte die katalytische Diazotierung von Diazoestern wie **16** zur Bildung von bicyclischen Cyclopropenen in Ausbeuten zwischen 62 und 92 % je nach Katalysator. Von den verwendeten Katalysatoren ergab [Rh₂(4-*S*-ibaz)₄] die höchste Enantioselektivität (92 % *ee*, Schema 11).^[28]

Die absolute Konfiguration des mit dem *S*-konfigurierten Dirhodium(II)-Katalysator erzeugten Cyclopropens **17** wurde durch katalytische Hydrierung (5 % Pd(OH)₂/C) und Vergleich mit authentischen Proben des Produkts bestimmt.^[29] In ähnlichen Reaktionen konnten auch die aliphatischen Propargyldiazoacetate **18** und **19** durch intramolekulare Cyclopropenierung in Makrocyclen überführt werden (Schema 12).^[30,31]

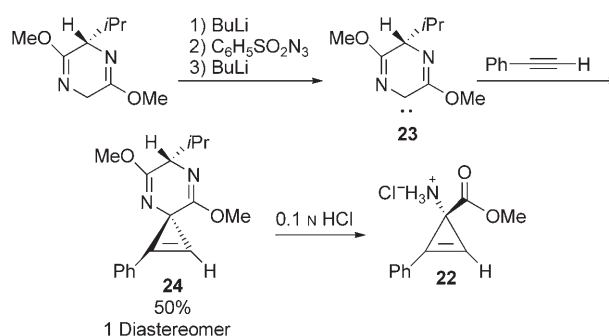


Schema 11. Intramolekulare Cyclopropenierung von aromatischen Diazoestern.



Schema 12. Intramolekulare Cyclopropenierung von aliphatischen Diazoestern.

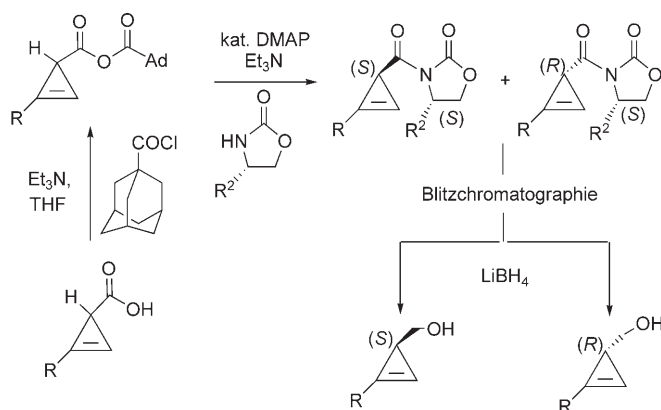
Der 1-Amino-2-arylcyclopropen-1-carbonsäureester **22**, eine Strukturvariante von β,γ -ungesättigten Aminosäurehydrochloriden, wurde enantioselektiv durch Reaktion des Carbens **23**, das aus dem entsprechenden Bislactimether erhalten wurde, mit dem Arylethin hergestellt (Schema 13). Nur ein Diastereomer wurde gebildet. Die Hydrolyse des Carben-Addukts **24** zu **22** und die Bildung des Hydrochlorids des Aminosäureesters erwiesen sich als einfache Reaktionsschritte.^[32]



Schema 13. Asymmetrische Synthese des Hydrochlorids von 1-Amino-2-arylcyclopropen-1-carbonsäureester.

4. Enantiomerentrennung von Cyclopropen-derivaten

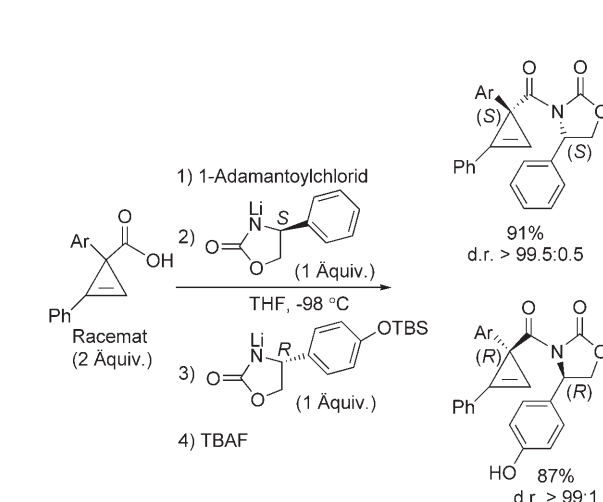
In ersten Versuchen zur Enantiomerentrennung von Cyclopropenylen wurde die 1-Methyl-2-phenylcyclopropen-3-carbonsäure mit (–)-Ephedrin in die diastereomeren Salze überführt.^[33] Der gleiche Ansatz wurde zur Bildung von enantiomerenreinem 1-Brom-2,3-(*R*)-dimethylcyclopropen genutzt.^[34] Eine effizientere und allgemeinere Methode zur Enantiomerentrennung von Cyclopropencarbonsäuren beschrieben kürzlich Fox et al.,^[35] die mithilfe von enantiomerenreinen Oxazolidinonen die diastereomeren *N*-Acyl-oxazolidine herstellten (Schema 14). Die Methode ist allgemein anwendbar und kann auch für größere Ansätze genutzt werden.



Scheme 14. Racematspaltung von Cyclopropenylcarbinol. DMAP = Dimethylaminopyridin.

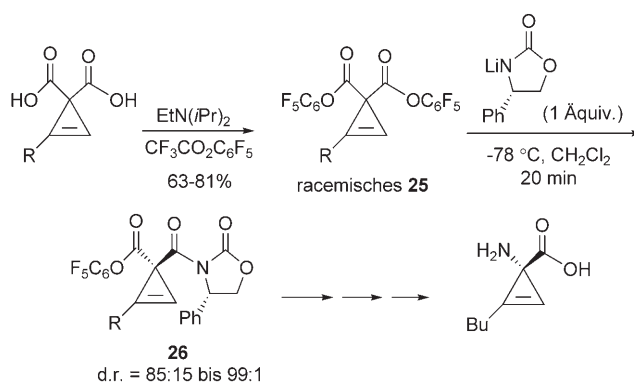
Mehrere kommerziell erhältliche Oxazolidinone wurden in Enantiomerentrennungen von Cyclopropenylen eingesetzt; als die besten chiralen Auxiliare erwiesen sich (*S*)-Phenylalaninol, (*S*)-Phenylglycinol und (*1R,2S*)-1-Amino-2-indanol. Die Diastereomere werden gewöhnlich durch Blitzchromatographie getrennt, und bei den meisten untersuchten *N*-Acyloxazolidinonen war die Trennleistung ausgezeichnet ($\Delta R_f > 15\%$). Eine einfache Reduktion mit LiBH_4 führt zu den enantiomerenreinen Alkoholen (Schema 14). Cyclopropenylcarbinole mit quartären Stereozentren wurden auf entsprechende Weise hergestellt.

Ohne Zusatz von DMAP wird interessanterweise eine kinetische Racematspaltung beobachtet. Um die Effizienz der Methode weiter zu erhöhen, entwickelten Fox et al. auch eine parallele kinetische Racematspaltung von Cyclopropenen.^[36] Das Prinzip dieses Ansatzes ist, dass Enantiomere mit sehr ähnlichen Reaktivitäten zu Produkten umgesetzt werden, die nach Zugabe von Fluorid-Ionen deutlich unterschiedliche chromatographische Eigenschaften aufweisen (Schema 15). Die Methode wurde zur Herstellung von Cyclopropencarbonsäuren mit quartären Stereozentren eingesetzt und außerdem durch ein theoretisches Modell beschrieben.^[36] In einer weiteren Arbeit wurde über die Desymmetrisierung der von Malonat abgeleiteten Cyclopropen-3,3-dicarbonsäuren als Route zu Cyclopropen- α -amino-säuren berichtet. Die Aktivierung beider Säurefunktionen durch Bildung der Bis(pentafluorphenylester) **25** und die anschlie-



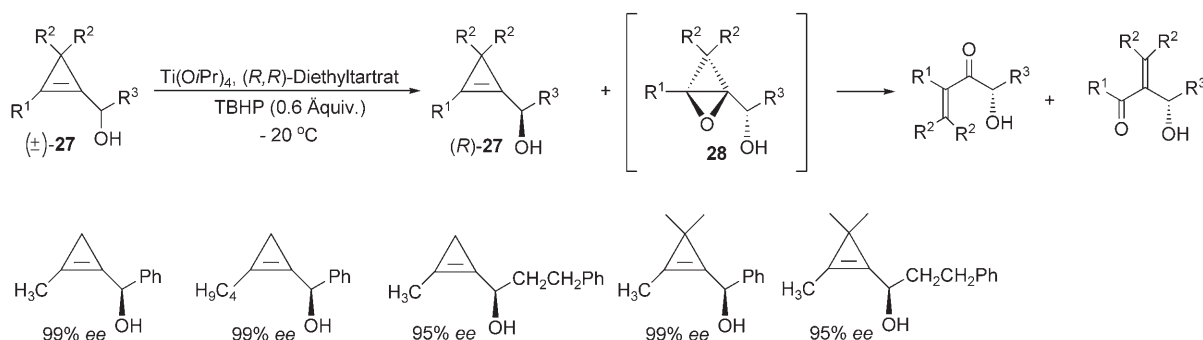
Scheme 15. Parallele kinetische Racematspaltung von Cyclopropenen. TBAF = *tert*-Butylammoniumfluorid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

ßende Reaktion mit dem Lithiumsalz von 4-Phenyloxazolidinon führte mit ausgezeichneten Diastereoselektivitäten zu den Cyclopropenen **26** (Schema 16).^[37]



Scheme 16. Desymmetrisierung von Cyclopropen-3,3-dicarbonsäuren.

Unsere Arbeitsgruppe beschrieb kürzlich die Herstellung enantiomerenreiner Cyclopropenylcarbinole durch kinetische Racematspaltung bei einer Sharpless-Epoxidierung (Schema 17).^[38] Wurde das Racemat des Alkohols **27** unter



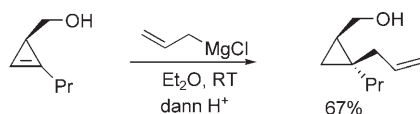
Scheme 17. Enantiomerenreine Cyclopropenylcarbinole durch kinetische Racematspaltung bei der Sharpless-Epoxidierung. TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid.

Epoxidierungsbedingungen und in Gegenwart von (*R,R*)-(+)-Diethyltartrat als chiraleten Ligand umgesetzt,^[39] konnte bei -20°C trotz der hohen Reaktivität der gespannten Doppelbindung eine hocheffiziente kinetische Racematspaltung erzielt werden. Nur eines der beiden Enantiomere wurde epoxidiert und ergab das instabile chirale 2-Oxabicyclo-[1.1.0]butan **28**,^[40] das durch Spaltung einer der beiden peripheren σ -Bindungen isomerisierte und zwei enantiomerenreine α,β -ungesättigte Hydroxyketone in gleichen Mengen bildete (jeweils 22–25 % Ausbeute an isoliertem Produkt). Oxabicyclobutane wurden mehrfach als Intermediate bei thermischen^[41] und photochemischen Reaktionen postuliert,^[42] konnten aber in keinem dieser Fälle nachgewiesen werden. Auch uns gelang die Isolierung eines solchen Intermediats nicht, allerdings lässt der Verlauf der kinetischen Racematspaltung auf die Bildung des erwarteten Oxabicyclobutans schließen. Die verbleibenden nichtoxidierten Produkte – die Cyclopropenylcarbinole **27** – wurden mit hohen Enantiomerenüberschüssen und Ausbeuten erhalten (95–99 % *ee* und 40–47 % Ausbeute). Diese kinetische Racematspaltung ist breit anwendbar, und sowohl an der Doppelbindung der Cyclopropenyleinheit ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$ und C_4H_9) als auch am Cyclopropenring werden verschiedene Alkylgruppen toleriert ($\text{R}^2 = \text{H}$ oder CH_3). An der Allylposition können Aryl- und Alkylgruppen als sekundäre Substituenten R^3 vorhanden sein, wobei der Enantiomerenüberschuss bei Arylgruppen etwas höher als bei Alkylgruppen ist (99 bzw. 95 % *ee*, Schema 17).^[43]

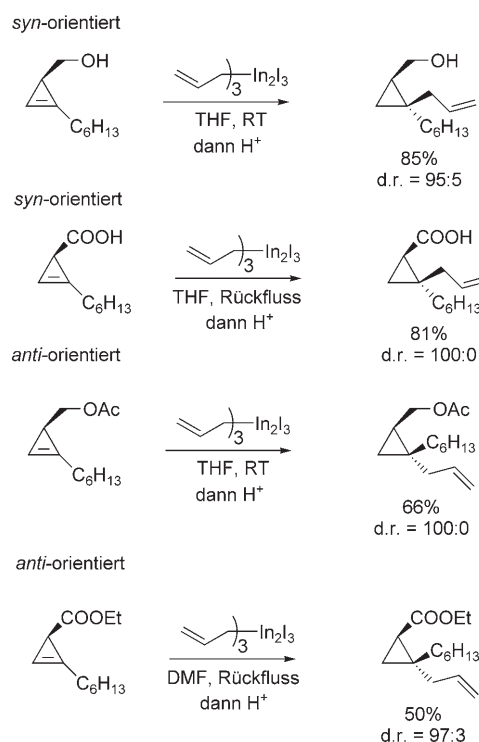
5. Reaktionen enantiomerenangereicherter Cyclopropenderivate

Die vielseitige Chemie der Cyclopropenderivate wurde in ausgezeichneten Übersichten zusammengefasst.^[1] Allerdings ist die Umwandlung von enantiomerenangereicherten Cyclopropenderivaten ein relativ neues Forschungsgebiet, und die herausragendsten Ergebnisse besonders für die Herstellung chiraler Methylen- und Alkyldicyclopropane werden im Folgenden vorgestellt.

Es wurde gezeigt, dass die Allylmagnesierung von Cyclopropenylcarbinol regioselektiv zur Bildung quartärer Kohlenstoffzentren führt (Schema 18).^[44] Derartige Carbomagnesierungen sind nur mit Allylmagnesiumhalogeniden möglich, nicht aber mit anderen Grignard-Reagentien. Ähnlich führt die Umsetzung von Allylindiumverbindungen mit Cyclopropenen, die Hydroxymethyl- oder Carbonsäuregruppen aufweisen, zu *syn*-Addukten,^[45] wohingegen die analoge Addition an die Acetate und Ester von der gegenüberliegenden Seite verläuft, sodass die *anti*-Produkte entstehen (Schema 19).^[46]



Schema 18. Regioselective Allylmagnesierung eines Cyclopropenylcarbinols.

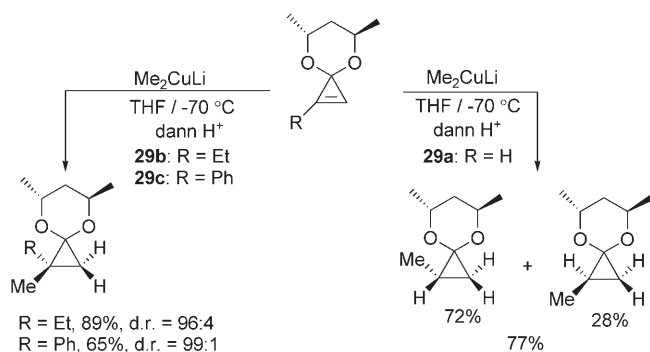


Schema 19. Allylindenylation von Cyclopropenen mit Hydroxymethyl- und Carbonsäurefunktionen und deren Derivaten.

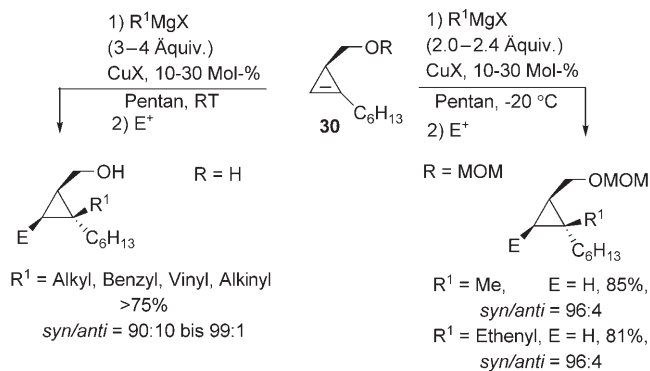
Die *cis*-Stereoselektivität bei der Allylindenylation der Carboxy- und Hydroxymethylcyclopropene kann durch eine intramolekulare Addition der Hydroxygruppe an das Indiumzentrum erklärt werden. Die Regio- und Stereoselektivität kann sowohl durch die Position der Hydroxygruppe im Molekül als auch durch die verwendeten Lösungsmittel gesteuert werden.^[47] So verläuft die Allylindenylation in Wasser mit umgekehrter Regio- und Stereoselektivität als in organischen Lösungsmitteln. Die Halogenierung des erhaltenen Cyclopropylindiums ergibt die erwarteten Halogenocyclopropane.^[44] Die Allylgallierung von Cyclopropenen mit Allylgalliumsesquibromid führt zu ähnlichen Ergebnissen.^[48]

Während Allylmetallierungen gut verlaufen, sind Additionen anderer metallorganischer Derivate nach wie vor eine Herausforderung.^[49] Eine elegante Lösung wurde mit der Carbocuprierung des chiralen Cyclopropenacetals (CPA) **29a** entdeckt. Organocuprate reagieren glatt mit CPA bei allerdings bescheidenen Stereoselektivitäten (Schema 20).^[50] Die substituierten CPAs **29b** und **c** ($\text{R} = \text{Ethyl}$ bzw. Phenyl) reagieren hauptsächlich zu den 2,2-Dialkyladdukten, wobei die Addition viel selektiver ist als im Fall des unsubstituierten **29a** ($\text{R} = \text{H}$) und außerdem mit entgegengesetzter Orientierung verläuft (Schema 20).^[50]

In der Folge wurden die kupfervermittelte Addition von Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylmagnesiumreagentien an die 3-Hydroxymethylcyclopropene **30** mehrfach eingesetzt, um die direkte Bildung von definierten quartären Stereozentren zu erreichen (Schema 21).^[51] Die erhaltenen Cyclopropylmetallspezies können mit einer Reihe von Elektrophilen abgefangen werden, wodurch funktionalisierte Cyclopropane in enantiomerenreiner Form erhalten werden.^[51] Die kupferka-

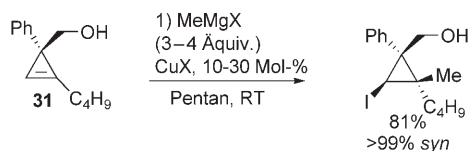


Scheme 20. Carbocuprierung chiraler Cyclopropanacetale.



Scheme 21. Kupfervermittelte Addition von Magnesiumreagentien an 3-Hydroxymethylcyclopropane. MOM = Methoxymethyl.

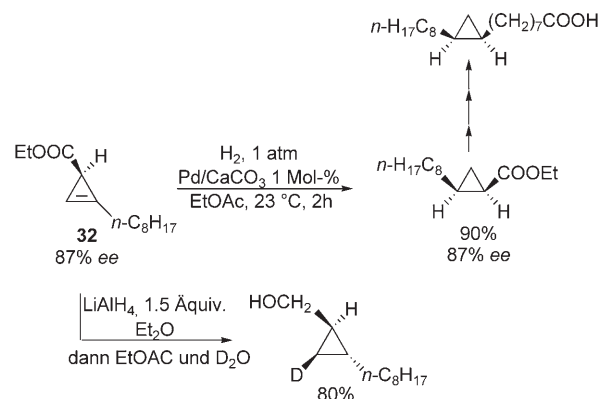
talysierte Carbomagnesierung von **31** ist eine sehr effiziente Methode zur Synthese von Cyclopropylderivaten mit zwei quartären Stereozentren (Schema 22).^[52]



Scheme 22. Kupferkatalysierte Carbomagnesierung.

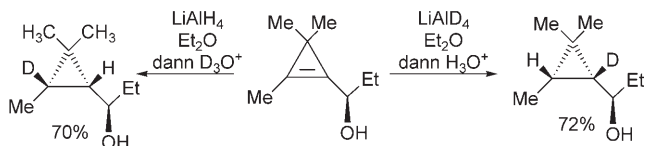
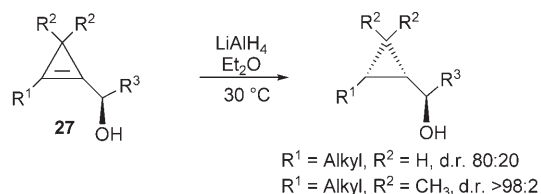
Da Cyclopropane in Gegenwart von Wasserstoff und Pd/C Ringöffnungen eingehen können,^[53] müssen katalytische Hydrierungen von Cyclopropenen in Gegenwart von Pd/CaCO₃ ausgeführt werden.^[11,54] Corey und Mitarbeiter nutzten diesen Ansatz zur diastereoselektiven Pd/CaCO₃-katalysierten Hydrierung des nichtracemischen Cyclopropens **32** bei der Synthese der Fettsäure (9*R*,10*S*)-Dihydrosterculsäure, die in Mikroorganismen und subtropischen Pflanzen vorkommt (Schema 23).^[17] Die Reduktionen in Schema 23 ermöglichen Zugänge zu *cis*- und *trans*-disubstituierten Cyclopropanderivaten, wie sie auch aus der Cyclopropanierung von terminalen Alkenen mit Diazoestern resultieren, ohne dass jedoch Probleme bezüglich der *cis-trans*-Stereoselektivität auftreten.

Hydrometallierungen von Cyclopropenen^[55] wurden in Deuteriummarkierungsexperimenten untersucht. Es zeigte sich, dass diese Reaktionen sowohl regio- als auch diaste-



Scheme 23. Diastereoselektive Pd/CaCO₃-katalysierte Hydrierung nichtracemischer Cyclopropene.

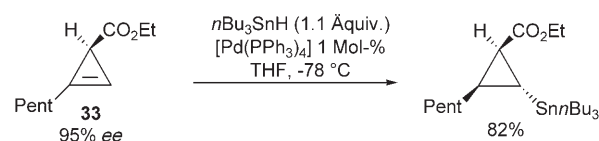
reoselektiv verlaufen.^[56] Kürzlich konnten wir nachweisen, dass die Diastereoselektivität der Reduktion von Cyclopropenylcarbinolen mit LiAlH₄ durch sekundäre Allylalkoholgruppen gesteuert wird (siehe Schema 17 für die Synthese von enantiomerenreinem **27**).^[57] Die Regioselektivität der Hydrometallierung wurde durch Deuteriummarkierungsexperimente festgestellt (Schema 24).



Scheme 24. Regioselektive Hydrometallierung von Cyclopropenylcarbinolen.

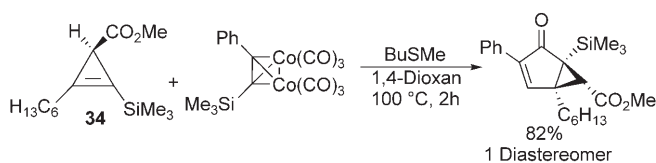
Die palladiumkatalysierte *cis*-selektive Hydrostannylierung der Cyclopropene **33** verläuft sehr schnell und stereoselektiv (Schema 25).^[17,58]

Der Ethylester des Cyclopropenderivats **34** wird durch Dicobalthexacarbonyl-Komplexe (Pauson-Khand-Reaktion) in Gegenwart von Sulfid- oder *N*-Oxid-Promotoren hoch effizient umgesetzt.^[59] Ein einzelnes Cyclopentenon wurde mit ausschließlicher *exo*-Diastereoselektivität isoliert (Schema



Scheme 25. Palladiumkatalysierte *cis*-selektive Hydrostannylierung von Cyclopropenen.

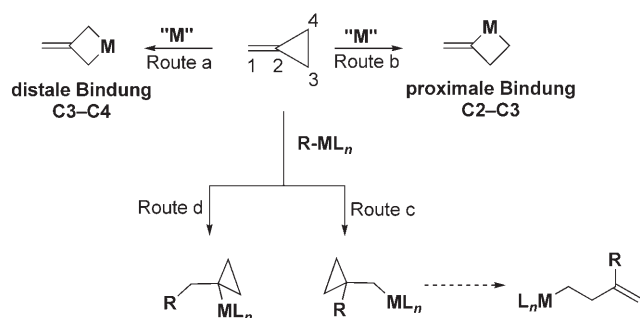
26).^[60] Chirale Cyclopropenderivate wurden auch als Bausteine für Cycloadditionen genutzt.^[17]



Schema 26. Pauson-Khand-Reaktion von Cyclopropenen.

6. Enantioselektive Synthese chiraler Methylen- und Alkyldicyclop propane

Methylen- und Alkyldicyclop propane sind ebenso wie Cyclopropene sterisch gespannt, weisen aber eine um ca. 10.3 kcal mol⁻¹ geringere Ringspannung auf.^[2-5] Die Reaktionen racemischer Methylen- und Alkyldicyclop propane in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren wurden seit den 70er Jahren intensiv untersucht.^[61,62] Die möglichen Reaktionsverläufe für die Umsetzung von Methylen- und Alkyldicyclop propane in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren M können folgendermaßen zusammengefasst werden (Schema 27): a) Insertion von M in die distale Bindung C3–C4; b) Insertion von M in



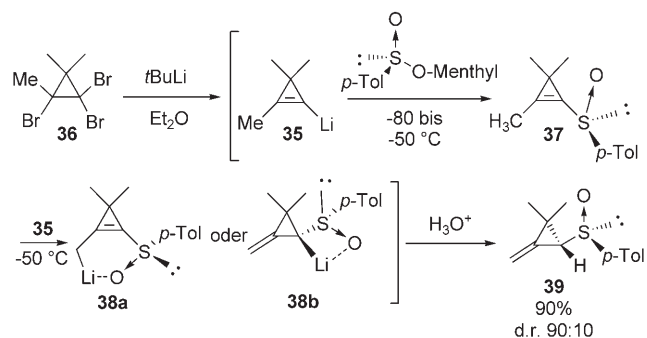
Schema 27. Mögliche Reaktionen von Methylen- und Alkyldicyclop propane in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren.

die proximale Bindung C2–C3; c) Anti-Markownikow-Addition eines metallorganischen Derivats RM an die *exo*-Methylen- oder Alkyldoppelbindung und anschließende Ringöffnung der Cyclopropyleinheit; d) Markownikow-Addition von RM an die Doppelbindung.

Bei der katalytischen [3+2]-Cycloaddition von Methylen- und Alkyldicyclop propane wird entweder die proximale oder die distale Bindung des Cyclopropanrings gespalten. Die Reaktion unter Beteiligung der distalen Bindung (Schema 27, Route a) verläuft über die Bildung einer Metallacyclobutanspezies, an die sich die Insertion einer X=Y-Mehrfachbindung unter Bildung von fünfgliedrigen Carbo- oder Heterocyclen anschließt.^[62a] Bei der Spaltung der proximalen Bindung findet entweder ein direkter Angriff des Katalysators auf diese Bindung statt,^[63] oder es bildet sich ein Metallacyclopentan, aus dem nach einer β -Kohlenstoff-Metall-Eliminierung ebenfalls fünfgliedrige Ringe erhalten werden.^[64]

Für gewöhnlich hängt der Modus der Ringöffnung vom gewählten Katalysator ab. So führen beispielsweise Nickel(0)-katalysierte Cycloadditionen bevorzugt zur Spaltung der proximalen Bindung.^[65] Die Gegenwart eines Kohlenstoffstereozentrums sollte dann zu einem Chiralitätstransfer auf das Endprodukt führen. Besonders interessant wären Alkyldicyclop propane mit quartärem Stereozentrum, bei denen die Insertion in die distale Bindung vollständig unterdrückt wäre. Leider sind enantiomerenangereicherte Methylen- und Alkyldicyclop propane schwierig zu präparieren; einige der erfolgreichen Umsetzungen chiraler Cyclopropene zu Methylen- und Alkyldicyclop propane werden im Folgenden vorgestellt.^[66]

Chirale Methylen- und Alkyldicyclop propane können in einer Dreikomponentenreaktion aus 1,1,2-Trihalogen- und Alkyldicyclop propane, chiralen Sulfonylestern und Elektrophilen erhalten werden. Das Cyclopropenyllithium **35** wird aus 1,1,2-Tribromcyclopropan **36** (hergestellt aus 2-Brom-3-methyl-2-buten und Bromoform mit Cetrimid als Phasentransferkatalysator)^[67] durch sukzessive 1,2-Enthalogenierung und anschließenden Halogen-Lithium-Austausch synthetisiert (Schema 28). Nach

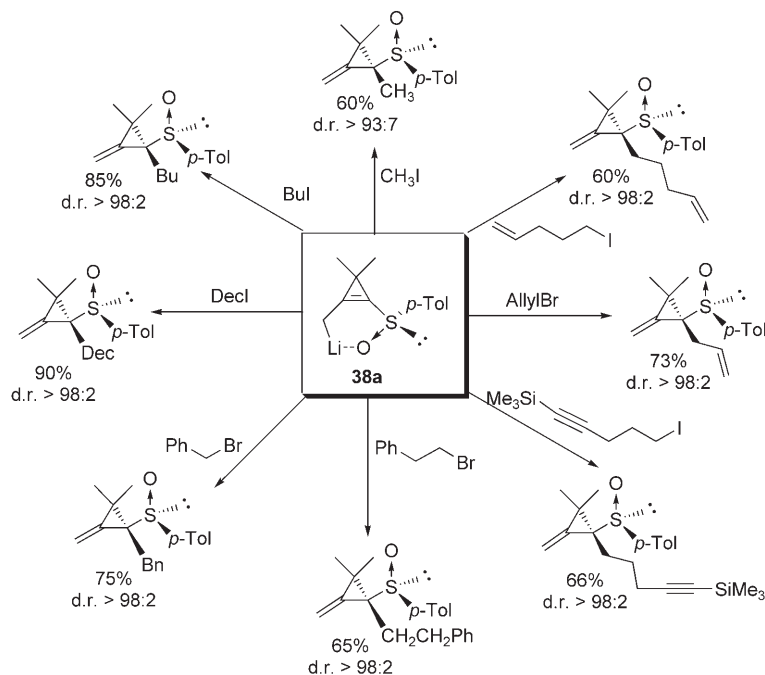


Schema 28. Reaktivität von Cyclopropenylsulfoxiden.

Zugabe von (–)-Menthyl-(S)-p-toluolsulfonat^[68] entsteht das Cyclopropenylsulfoxid **37** als Intermediat. Dieses wird idealerweise durch das ursprüngliche Cyclopropenyllithium-Substrat **35** zu den Allylspezies **38a** und **b** deprotoniert, wobei gleichzeitig das leichtflüchtige 1,2,2-Trimethylcyclopropan entsteht. Für den vollständigen Ablauf der Reaktion sind somit zwei Äquivalente **35** nötig (Schema 28). Nach der Zugabe von Wasser wird das chirale Methylen- oder Alkyldicyclop propane **39** in ausgezeichneten Ausbeuten mit einem Diastereomerenverhältnis von 90:10 erhalten.^[69] Das Intermediat **38a** weist eine Konformation auf, in der die p-Tolyleinheit am Schwefelzentrum eine Seite des Allyllithiums abschirmt und das Elektrophil, H⁺, analog zu einem S_E2'-Mechanismus von der gegenüberliegenden Seite angreift. Alternativ kommt auch das lithiierte Methylen- oder Alkyldicyclop propane **38b** als reaktives Intermediat in Frage; in diesem Fall würde ein viergliedriger Chelatring auftreten. Es wurde nachgewiesen, dass die beiden möglichen Strukturen der lithiierten Allylsulfoxide leicht unterschiedliche Energien aufweisen, wobei das α -Lithioallylsulfoxid gegenüber dem γ -Lithioallylsulfoxid um

2.2 kcal mol⁻¹ begünstigt ist.^[70] Andererseits ist Methylencyclopropan um 10.3 kcal mol⁻¹ stabiler als das entsprechende Cyclopropenyl.

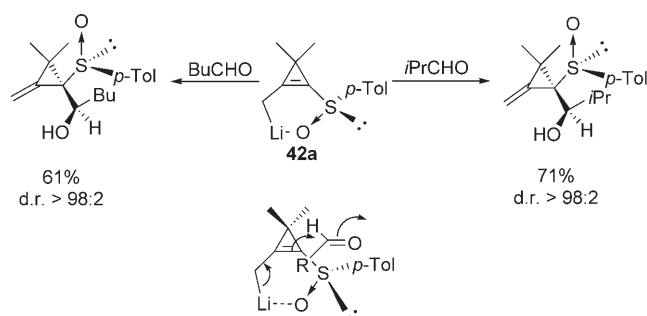
Tatsächlich ist es recht schwierig zu entscheiden, welche der beiden Spezies **38a** und **38b** bevorzugt ist. Wir wollen im weiteren Verlauf das Intermediat **38a** als die reaktive Spezies ansehen, da sich die stereochemischen Ergebnisse mit dieser Struktur leichter erklären lassen. Mit Alkylhalogeniden als Elektrophilen verbessert sich die Diastereoselektivität von 90:10 auf über 98:2, wie in Schema 29 gezeigt ist.^[69]



Schema 29. Verschiedene Reaktionen mit Cyclopropenylsulfoxid. Bn = Benzyl, Dec = Decyl.

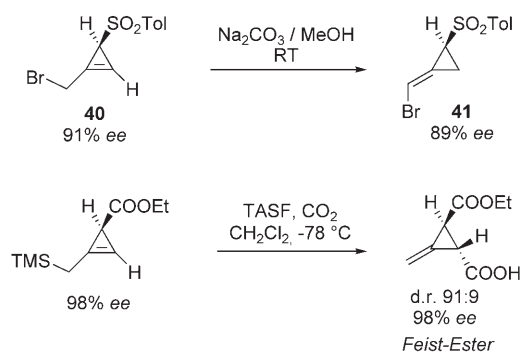
Interessanterweise können auch Carbonylderivate als Elektrophile verwendet werden, und die erwarteten Methylencyclopropylcarbinole werden nahezu diastereomerenrein erhalten (Schema 30).^[69]

Das Konzept, die Verringerung der Ringspannung als Triebkraft für die Isomerisierung von Cyclopropenen zu Methylencyclopropanen zu nutzen, wurde am Beispiel des



Schema 30. Stereoselektive Synthese von Methylencyclopropylcarbinolen.

Substrats 2-Brommethyl-2-cyclopropenyl-4-tolylsulfon (**40**) untersucht. Wurde chirales **40** (91 % *ee*) mit Na₂CO₃ (1 Äquiv.) in MeOH bei 23 °C umgesetzt, entstand das entsprechende Methylencyclopropan **41** mit 89 % *ee* (Schema 31, oben).^[21] Diese Isomerisierung wurde als einfache und di-

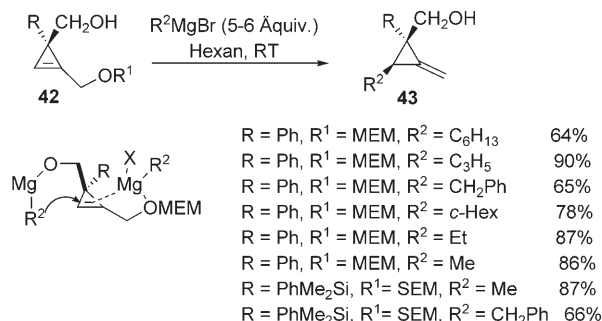


Schema 31. Isomerisierung von Cyclopropenen zu Methylencyclopropanen; Anwendung zur enantioselektiven Synthese des Feist-Esters. TASf = Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluortrimethylsilicat.

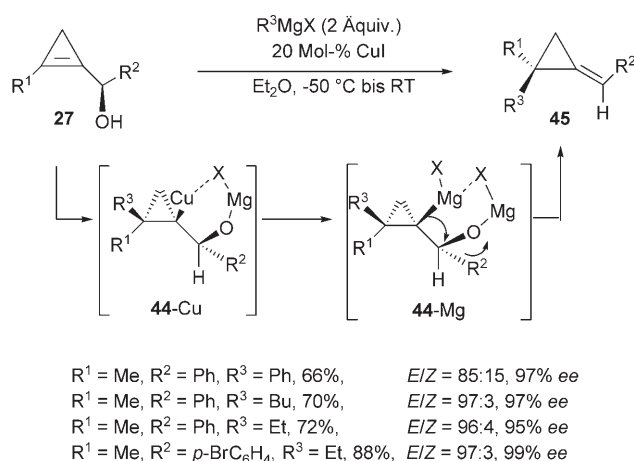
rekte enantioselektive Methode zur Herstellung des Feist-Esters genutzt (Schema 31, unten).

Die regio- und diastereoselektive Synthese der Methylencyclopropane **43** aus den Cyclopropenen **42** nach einer S_N2'-Reaktion unter Verwendung eines Grignard-Reagens (RMgBr) im Überschuss wurde ebenfalls kürzlich untersucht (Schema 32).^[71] Alle Reaktionen lieferten ein einziges Diastereomer (d.r. > 95 %). Methyl-, Allyl- und Benzylmagnesiumbromid sowie primäre und sekundäre Alkylderivate sind geeignete Nucleophile, und als die besten Abgangsgruppen mit Blick auf Regio- und Diastereoselektivitäten erwiesen sich Methoxyethoxymethyl- und 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl-Gruppen. Der genaue Mechanismus dieser Reaktion ist derzeit noch unklar, sicher ist jedoch, dass das Grignard-Reagens in großem Überschuss zugesetzt werden muss (5–6 Äquiv.), um die Bildung von Dienen als Nebenreaktion zu vermeiden.^[71]

Produkte mit quartärem Stereozentrum wurden erzeugt, indem man enantiomerenreine Cyclopropenylcarbinole, die wie in Schema 17 gezeigt hergestellt wurden, einer kupfer-



Schema 32. S_N2'-Addition von Grignard-Reagentien an funktionalisierte Cyclopropene. MEM = Methoxyethoxymethyl, SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl.



Schema 33. Kupferkatalysierte Addition-Eliminierung von enantiomerenreinen Cyclopropenylcarbinolen.

katalysierten S_N2' -Reaktion aussetzte (Schema 33).^[38] Sekundäre Allylalkoholderivate führten in guten bis exzellenten Ausbeuten zu Alkylidencyclopropanen. Unabhängig vom verwendeten Alkylmagnesiumhalogenid wurde vollständiger Chiralitätstransfer beobachtet, und das Hauptisomer wies in allen Experimenten *E*-Konfiguration auf. Ohne das Kupfersalz lief die Reaktion nicht ab. Die absoluten Konfigurationen der Substrate **27** und der Produkte **47** lassen insgesamt auf einen *syn*- S_N2' -Austausch der Alkoholeinheit schließen. Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen entstehen die Additionsprodukte – die Cyclopropylmetallkomplexe **44-Cu** und **44-Mg** – in moderaten Ausbeuten und reagieren anschließend unter Eliminierung zum Alkylidencyclopropan **45**. Die Reaktionsweg verläuft eindeutig über eine kupferkatalysierte Carbomagnesierung (Addition des Organokupferreagens an die gespannte Doppelbindung), an die sich die Transmetallierung zu einer Organomagnesiumspezies und schließlich die β -Eliminierung anschließen.^[72] Das stabilste Konformer des Cyclopropenylcarbinolats ist dasjenige, in dem das Wasserstoffatom nach „innen“ und der Arylring nach „außen“ – weg vom allylischen Methylsubstituenten – orientiert ist (minimale 1,3-Spannung). Die katalytische Reaktion verläuft daher über einen *syn*-Additions-*syn*-Eliminierungs-Mechanismus, wie in Schema 33 gezeigt, und nicht über einen *syn*- S_N2' -Prozess.

7. Zusammenfassung

Enantiomerenangereicherte Cyclopropene, die kleinsten ungesättigten Carbocyclen, sind nützliche, reaktive Bausteine für die organische Synthese, die in besonders vielfältiger Weise zu komplexen chiralen Strukturen umgesetzt werden können. Das Forschungsgebiet ist in den letzten Jahren wiederaufgelebt, und einige der wichtigsten Beispiele haben wir in diesem Aufsatz vorgestellt. Die neu gewonnenen Erkenntnissen sowie auch die einfache Verfügbarkeit chiraler Cyclopropene bieten ausgezeichnete Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Synthesemethoden auf der Grundlage dieser Substrate und ihrer Reaktionen.

Diese Arbeit wurde durch die Deutsch-Israelische Projektoperation (DIP-F.6.2) und den Fund for the Promotion of Research at the Technion unterstützt. I.M. ist Professor am Sir Michael and Lady Sobell Academic Chair.

Eingegangen am 24. November 2006
Online veröffentlicht am 31. Juli 2007

Übersetzt von Dr. Markus Hölscher, Aachen

- [1] a) M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Synthesis* **2006**, 1221; b) J. M. Fox, N. Yan, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 719; c) M. Nakamura, H. Isobe, E. Nakamura, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1295; d) *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. E17 (Hrsg.: A. de Meijere), Thieme, Stuttgart, **1996**; e) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1; f) K. Ito, K. Saito, *Recent Res. Dev. Pure Appl. Chem.* **2000**, 4, 81.
- [2] K. W. Wiberg, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 312; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 312.
- [3] K. W. Wiberg, R. A. Fenoglio, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3395.
- [4] W. T. G. Johnson, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5930.
- [5] R. D. Bach, O. Dmitrenko, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4444.
- [6] M. N. Protopopova, M. P. Doyle, P. Müller, D. Ene, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2755.
- [7] Dieser Katalysator weist vier verbrückende Amidoliganden auf, die so angeordnet sind, dass alle Rhodiumzentren sterisch und elektronisch äquivalent sind und sich die beiden Stickstoffdonoratome an jedem Rhodiumzentrum in *cis*-Konfiguration befinden: M. P. Doyle, R. J. Pieters, S. F. Martin, R. E. Austin, C. J. Oalman, P. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1423.
- [8] M. P. Doyle, M. Protopopova, P. Müller, D. Ene, E. A. Shapiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8492.
- [9] M. P. Doyle, V. Bagheri, M. M. Pearson, J. D. Edwards, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7001.
- [10] Mit $[\text{Rh}_2(5S\text{-mepy})_4]$ ergibt (–)-MDA den höheren *de*-Wert (98%) und (+)-MDA den niedrigeren (43%).
- [11] H. Imogai, G. Bernardinelli, C. Gränicer, M. Moran, J.-C. Rossier, P. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 1754.
- [12] H. Fritsch, U. Leutenegger, K. Siegmann, A. Pfaltz, W. Peller, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1541.
- [13] M. P. Doyle, W. R. Winchester, J. A. A. Hoorn, V. Lynch, S. H. Simonsen, R. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9968.
- [14] T. L. Arrowood, S. R. Kass, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7272.
- [15] a) E. A. Shapiro, A. V. Kalimin, O. M. Nefedov, *Mendeleev Commun.* **1992**, 2, 116; b) E. A. Shapiro, A. V. Kalimin, B. I. Ugrak, O. M. Nefedov, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 709.
- [16] P. Müller, H. Imogai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4419.
- [17] Y. Lou, M. Horikawa, R. A. Kloster, N. A. Hawryluk, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8916.
- [18] D. T. Nowlan III, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6190.
- [19] Die konventionelle Synthesemethode für Rh_2^{II} -Komplexe mit chiralen Liganden ist die thermische Reaktion eines achiralen Rhodiumcarboxylats mit dem chiralen Liganden in einem siedendem Lösungsmittel. Dabei entstehen gewöhnlich gleichgewichtsnahen Produktmischungen (siehe Lit. [20]).
- [20] Y. Lou, T. P. Remarchuk, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14223.
- [21] R. A. Weatherhead-Kloster, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, 8, 171.
- [22] S. Braverman, H. Mechoulam, *Tetrahedron* **1974**, 30, 3883.
- [23] H. M. L. Davies, G. H. Lee, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1233.
- [24] S. Chuprakov, M. Rubin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3714.

- [25] a) L.-a. Liao, N. Yan, J. M. Fox, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4937; b) S. Untiedt, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1511.
- [26] I. Zrinski, N. Novak-Coumbassa, M. Eckert-Maksic, *Organometallics* **2004**, 23, 2806.
- [27] A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 223.
- [28] a) M. P. Doyle, D. G. Ene, C. S. Peterson, V. Lynch, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 722; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 700; b) M. P. Doyle, W. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6265.
- [29] 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.
- [30] a) M. P. Doyle, W. Hu, *Synlett* **2001**, 1364; b) D. J. Timmons, M. P. Doyle, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617, 98.
- [31] a) M. P. Doyle, D. G. Ene, D. C. Forbes, T. H. Pillow, *Chem. Commun.* **1999**, 1691; b) M. P. Doyle, T. M. Weathers, Jr., Y. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2403.
- [32] U. Schöllkopf, B. Hupfeld, S. Kuper, E. Egert, M. Dyrbusch, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 438; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 433.
- [33] a) I. N. Donin, I. A. D'yakonov, M. I. Komendantov, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1967**, 3, 2076; b) J. A. Pincock, A. A. Moutsokapas, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 979.
- [34] M. S. Baird, H. L. Fitton, W. Clegg, A. McCamley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 321.
- [35] L.-a. Liao, F. Zhang, N. Yan, J. A. Golen, J. M. Fox, *Tetrahedron* **2004**, 60, 1803.
- [36] L.-a. Liao, F. Zhang, O. Dmitrenko, R. D. Bach, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4490.
- [37] F. Zhang, J. M. Fox, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2965.
- [38] S. Simaan, A. Masarwa, P. Bertus, I. Marek, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4067; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3963.
- [39] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, B. K. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765.
- [40] a) J. Ciabattoni, P. J. Kocienski, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6534; b) J. Ciabattoni, P. J. Kocienski, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4902; c) L. E. Friedrich, R. A. Fiato, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5783; d) P. J. Kocienski, J. Ciabattoni, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 388; e) L. E. Friedrich, R. A. Fiato, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 416; f) L. E. Friedrich, N. L. de Vera, Y.-S. P. Lam, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 34; g) J. K. Crandall, W. W. Conover II, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 132; h) B. M. Branan, X. Wang, P. Jankowski, J. Wicha, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6874.
- [41] S. Marmor, M. M. Thomas, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 252.
- [42] a) E. J. Corey, J. D. Bass, R. Le Mahieu, R. B. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5570; b) H. E. Zimmerman, R. G. Lewis, J. J. McCullough, A. Padwa, S. W. Staley, M. Semmelhack, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1965.
- [43] Beispiele für enantioselektive Additionen an achirale Cyclopropenderivate sind in Lit. [1a,b] zu finden.
- [44] H. G. Richey, Jr., R. M. Benson, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5036.
- [45] S. Araki, H. Nakano, K. Subburaj, T. Hirashita, K. Shibutani, H. Yamamura, M. Kawai, Y. Butsugan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6327.
- [46] S. Araki, O. Kenji, F. Shiraki, T. Hirashita, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8033.
- [47] A. Araki, F. Shiraki, T. Tanaka, H. Nakano, K. Subburaj, T. Hirashita, H. Yamamura, M. Kawai, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2784.
- [48] A. Araki, T. Tanaka, T. Hirashita, J.-i. Setsune, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8001.
- [49] Eine ursprüngliche Studie zeigte, dass die Addition von PhLi an 3-Methylcyclopropan zur Bildung von *trans*-1-Methyl-2-phenylcyclopropan mit hoher Diastereoselektivität, aber sehr geringer Ausbeute von 7% verläuft: S. Wawzonek, B. J. Studnicka, A. R. J. Zigman, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1316.
- [50] M. Isaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7428.
- [51] L.-a. Liao, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14322.
- [52] a) S. Simaan, I. Marek, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2569; b) L.-a. Liao, F. Zhang, N. Yan, J. A. Golen, J. M. Fox, *Tetrahedron* **2004**, 60, 1803.
- [53] O. V. Larionov, A. de Meijere, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2153, zit. Lit.
- [54] M. Franck-Neumann, M. Miesch, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1409.
- [55] a) R. Breslow, J. Lockhart, A. Small, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2793; b) I. A. D'yankanov, R. R. Kostikov, *Russ. J. Org. Chem.* **1964**, 34, 1735.
- [56] M. Vidal, P. Arnaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 675.
- [57] E. Zohar, I. Marek, *Org. Lett.* **2004**, 6, 341.
- [58] M. Rubina, M. Rubin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11566.
- [59] M. K. Pallerla, J. M. Fox, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3593.
- [60] Erste Ergebnisse für Pauson-Khand-Reaktionen mit Cyclopropenen: a) I. Marchueta, X. Verdager, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Ricra, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3193; b) H. Nüske, S. Bräse, A. de Meijere, *Synlett* **2000**, 1467; c) B. Witulski, M. Gössman, *Synlett* **2000**, 1793; d) S. L. Kireev, V. A. Smit, B. I. Ugrak, O. M. Nefedov, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1991**, 40, 2240.
- [61] a) A. Brandi, A. Goti, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 589; b) A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, A. Goti, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1213.
- [62] a) P. Binger, U. Schuchardt, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3313; b) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344; c) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49; d) A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, A. F. Khlebikov, *Top. Curr. Chem.* **2000**, 207, 89; e) A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3809.
- [63] R. Noyori, T. Odagi, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5780.
- [64] P. Binger, M. J. Doyle, R. Benn, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 1.
- [65] P. Binger, H. M. Büch, *Top. Curr. Chem.* **1987**, 135, 77.
- [66] Diverse Ansätze für die Synthese von enantiomerenangereicherten Methylen- und Alkyldicyclopropanen: a) R. Noyori, H. Takaya, Y. Nakanishi, H. Nozaki, *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 1242; b) T. Aratani, Y. Nakanishi, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1970**, 26, 1675; c) D. J. Pasto, L. Jumelle, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1030; d) M. Lautens, P. H. M. Delanghe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8526; e) M. Lautens, Y. Ren, P. H. M. Delanghe, P. Chiu, S. Ma, J. Colucci, *Can. J. Chem.* **1995**, 73, 1251; f) M. Lautens, Y. Ren, P. H. M. Delanghe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8821; g) T. Nemoto, M. Ojika, Y. Sakagami, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5667; h) M. M. Kabat, J. Wicha, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 531; i) B. Achmatowicz, M. M. Kabat, J. K. Krajewski, J. Wicha, *Tetrahedron* **1992**, 48, 10201; j) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, D. Bebbington, A. T. Russell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1249; k) S. Ramaswamy, K. Prasad, O. Repic, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6344; l) J. L. Garcia Ruano, S. A. Alonso de Diego, M. R. Martin, E. Torrente, A. M. M. Castro, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4945; m) T. Chevtchouk, J. Ollivier, J. Salaün, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1005.
- [67] M. S. Baird, H. H. Hussain, W. Nethercott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1845.
- [68] a) K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637; b) G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis* **1987**, 173.
- [69] E. Zohar, A. Stanger, I. Marek, *Synlett* **2005**, 2239.
- [70] M. Piffel, J. Weston, W. Gunther, E. Anders, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5942.
- [71] Z. Yang, X. Xie, J. M. Fox, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3960.
- [72] Bezüglich *syn*- β -Eliminierungen siehe: A. Alexakis, I. Marek, P. Mangeney, J. F. Normant, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8042.