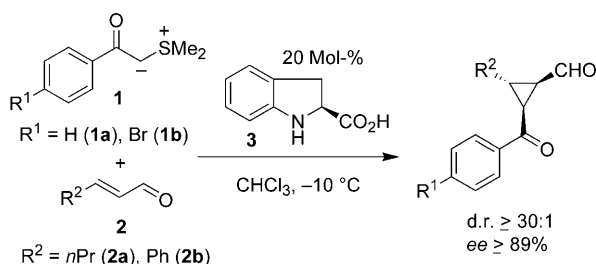


Wie werden Iminium-katalysierte Cyclopropanierungen durch elektrostatische Aktivierung gesteuert?*

Sami Lakhdar, Roland Appel und Herbert Mayr*

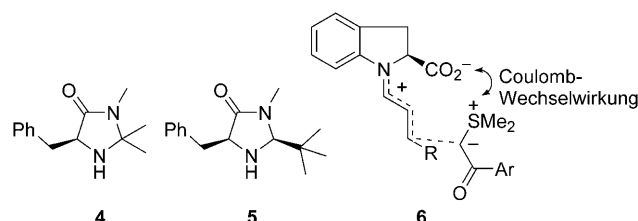
Professor Hans-Ulrich Reißig zum 60. Geburtstag gewidmet

Dreigliedrige Carbocyclen sind wichtige Strukturelemente in der organischen Chemie und treten in einer Vielzahl von Naturstoffen auf.^[1] Ihre Synthese aus Schwefel-Yliden und α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen wurde in den 1960er Jahren von Corey und Chaykovsky eingeführt.^[2] Seitdem wurden zahlreiche Cyclopropanthesen entwickelt, die oft mit hoher Enantio- und Diastereoselektivität verlaufen.^[3,4] 2005 publizierten MacMillan und Kunz eine enantioselective Cyclopropanierung, bei der die chirale Indolin-2-carbonsäure (**3**) als Katalysator verwendet wurde (Schema 1).^[5]



Schema 1. Diastereo- und enantioselective organokatalytische Ylid-Cyclopropanierung mit Indolin-2-carbonsäure (**3**) nach MacMillan und Kunz.^[5]

Aus dem Befund, dass die Imidazolidinone **4**-TFE und **5**-TFE (Schema 2, TFE = Trifluoressigsäure) die Reaktion von (*E*)-Hex-2-enal (**2a**) mit dem Schwefel-Ylid **1a** nicht katalysieren (0% Umsatz), schlossen MacMillan und Kunz, dass von **2a** und **4** oder **5** abgeleitete Iminiumionen inert gegenüber Schwefel-Yliden **1** sind. Eine elektrostatische Stabilisierung des Übergangszustands **6** (Schema 2), d.h.



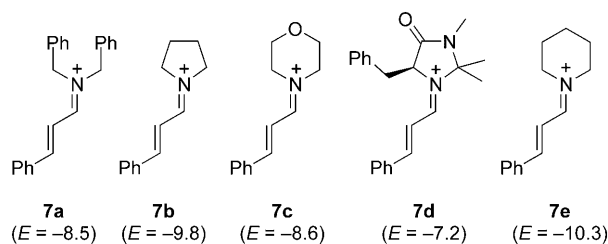
Schema 2. Imidazolidinone **4** und **5** sowie Übergangszustand **6** der Cyclopropanierung von Iminiumionen, die sich von Indolin-2-carbonsäure (**3**) ableiten, mit Schwefel-Yliden.

Coulomb-Anziehung zwischen der negativ geladenen Carboxylat-Gruppe und dem positiv geladenen Sulfonium-Fragment, wurde als Grund für die hohe Reaktivität und Selektivität von Iminiumionen vorgeschlagen, die sich von **3** ableiten.^[5,6] Cao et al. berichteten allerdings über eine hoch diastereo- und enantioselective Cyclopropanierung von Zimtaldehyd (**2b**) mit dem Triphenylarsonium-Analogon von **1a**, wobei der Diphenylprolinyl(trimethylsilyl)ether als Katalysator verwendet wurde.^[7]

In früheren Arbeiten zeigten wir, dass sich die Geschwindigkeit der Reaktionen von Carbokationen oder Michael-Akzeptoren mit n -, π - oder σ -Nucleophilen durch Gleichung (1) beschreiben lässt, wobei $k_{20^\circ\text{C}}$ die Geschwin-

$$\lg k_{20^\circ\text{C}} = s(N + E) \quad (1)$$

digkeitskonstante 2. Ordnung in $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$, s der nucleophilspezifische Steigungsparameter, N der Nucleophilie-Parameter und E der Elektrophilie-Parameter sind.^[8] Aus unveröffentlichten Reaktivitätsparametern für Schwefel-Ylide und den kürzlich vorgestellten Elektrophilie-Parametern von Iminiumionen^[9] (Schema 3) folgerten wir, dass im Gegensatz zu MacMillans Behauptung,^[5] Reaktionen der von Zimtaldehyd abgeleiteten Iminiumionen **7** mit dem Schwefel-Ylid **1b** ent-



Schema 3. Von Zimtaldehyd (**2b**) abgeleitete Iminiumionen **7** und deren Elektrophilie-Parameter E (aus Lit. [9]).

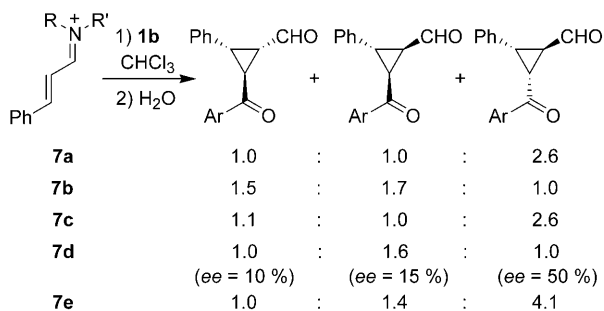
[*] Dr. S. Lakhdar, R. Appel, Prof. Dr. H. Mayr
Department Chemie und Biochemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77717
E-Mail: herbert.mayr@cup.uni-muenchen.de
Homepage: <http://www.cup.lmu.de/oc/mayr>

[**] Wir danken der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (Forschungsstipendium für S.L.), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ma 673/21-3) und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit. Zudem danken wir Dr. A. R. Ofial für hilfreiche Diskussionen und Konstantin Troshin für die Hilfestellung bei der HPLC-Analytik.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200900933> zu finden.

sprechend der Vorhersage durch Gleichung (1) rasch ablaufen sollten.

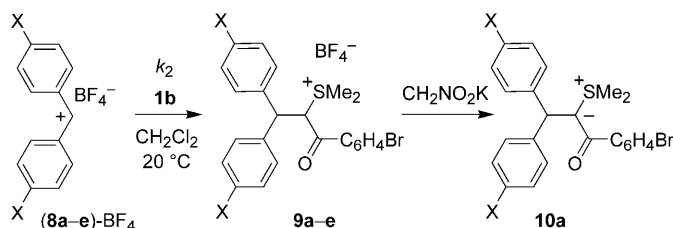
Erwartungsgemäß lieferte die Umsetzung der Iminiumtriflate (**7a–e**)-OTf mit dem Schwefel-Ylid **1b** die Cyclopropanerivate in 42–77 % Ausbeute. Anders als unter MacMillans Bedingungen,^[5] bei denen nur zwei Diastereomere im Verhältnis von 33:1 mit hoher Enantioselektivität entstanden, wurde keine signifikante Stereoselektivität beobachtet (Schema 4). Keines der aus **7d** erhaltenen Diastereomere wurde mit hoher Enantioselektivität gebildet.



Schema 4. Reaktionen der Iminiumtriflate **7** mit dem Schwefel-Ylid **1b** (Ar = *p*-BrC₆H₄).

Um zu klären, ob die katalytische Aktivität von **3** in Cyclopropanierungen mit Schwefel-Yliden tatsächlich auf eine elektrostatische Aktivierung zurückzuführen ist, bestimmten wir die nucleophilspezifischen Parameter für **1b** sowie den Elektrophilie-Parameter für das aus chiraem **3** und Zimt-aldehyd (**2b**) abgeleitete Zwitterion **7f[±]**.

Die nucleophilspezifischen Parameter *N* und *s* des Schwefel-Ylids **1b** wurden aus den Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung für die Reaktionen von **1b** mit den Referenzelektrophilen **8a–e** (siehe Tabelle 1) abgeleitet, welche die Additionsprodukte **9a–e** lieferten (Schema 5).^[8b] Die



Schema 5. Reaktionen des Schwefel-Ylids **1b** mit den Referenzelektrophilen **8** in CH₂Cl₂ bei 20 °C.

Struktur der Produkte wurde durch Isolierung und Charakterisierung des Ylids **10a** bestätigt (detaillierte Beschreibung siehe Hintergrundinformationen). Die Kinetik wurde, wie früher beschrieben^[8,10] und in den Hintergrundinformationen spezifiziert, photometrisch anhand des Verschwindens der farbigen Benzhydryliumionen **8** verfolgt.

Wie von Gleichung (1) gefordert, korreliert lg *k*₂ für die Reaktionen von **1b** mit **8a–e** (Tabelle 1) linear mit den Elektrophilie-Parametern von **8a–e**, wobei sich die nucleo-

Tabelle 1: Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung für die Reaktionen der Benzhydryliumionen **8a–e** mit dem Schwefel-Ylid **1b** (20 °C, CH₂Cl₂).

Elektrophil		<i>E</i> ^[a]	<i>k</i> ₂ [M ^{−1} s ^{−1}]
8a	X = N(Me) ₂	−7.02	5.82 × 10 ³
8b	X = N(CH ₂) ₄	−7.69	1.84 × 10 ³
8c		−8.76	2.45 × 10 ²
8d (<i>n</i> = 2)		−9.45	8.40 × 10 ¹
8e (<i>n</i> = 1)		−10.04	2.91 × 10 ¹

[a] *E* aus Lit. [8b].

philspezifischen Parameter *N*(**1b**) = 11.95 und *s*(**1b**) = 0.76 ergaben (Abbildung 1). Das Schwefel-Ylid **1b** hat demnach eine ähnliche Reaktivität wie ein alkoxy-carbonyl- oder cyano-stabilisiertes Triphenylphosphonium-Ylid^[10] und ist nucleophiler als Indole,^[8e] Pyrrole^[8g] und Dihydropyridine,^[8h] die früher als Substrate bei Iminium-katalysierten Reaktionen eingesetzt worden sind.

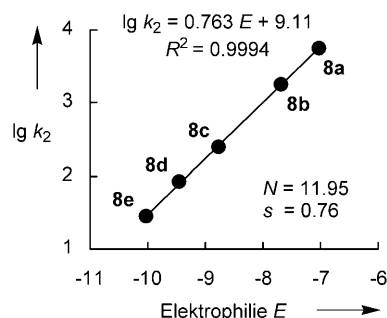
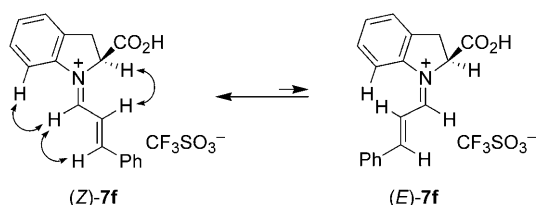


Abbildung 1. Auftragung von lg *k*₂ für die Reaktionen des Schwefel-Ylids **1b** mit den Benzhydryliumionen **8a–e** in CH₂Cl₂ bei 20 °C gegen die Elektrophilie-Parameter *E* von **8a–e**.

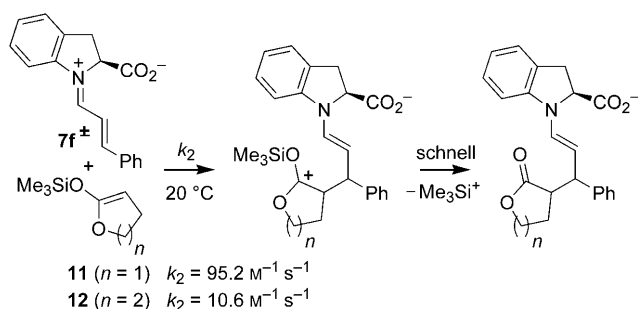
Das von MacMillan und Kunz beobachtete Versagen von **4-H⁺**, die Reaktion von **1** mit **2** zu katalysieren, kann demnach nicht der geringen Nucleophilie von Schwefel-Yliden zugeschrieben werden. Stattdessen kann es mit deren hoher Basizität erklärt werden, die die Bildung der Iminiumionen verhindert. In Einklang damit beobachteten wir, dass das Schwefel-Ylid **1b** in CHCl₃ bei Zugabe von **4**·TFA quantitativ protoniert wird, während **3** wegen seiner schlechten Löslichkeit unter denselben Bedingungen **1b** nicht protoniert.

Für die Bestimmung seines Elektrophilie-Parameters *E* (**7f[±]**) wurde das Zwitterion **7f[±]** durch Umsetzung von **3** mit Zimt-aldehyd (**2b**) in Methanol bei Raumtemperatur hergestellt. Bei Durchführung dieser Reaktion in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure wurde das Iminiumtriflat **7f**·OTf erhalten. NOESY-Experimente zeigten starke Korrelationen zwischen den in Schema 6 markierten Protonen, was (*Z*)-**7f** als bevorzugte Konformation ausweist. Analoge NMR-Experimente mit dem Zwitterion **7f[±]** waren aufgrund seiner langsamen Zersetzung in CD₃OD weniger schlüssig.



Schema 6. Zuordnung der Konformationen des Iminiums **7f** durch NOESY-Experimente (CD₃OD, 20 °C).

Analog zu den kürzlich bestimmten Elektrophilie-Parameter der Iminiumionen **7a–e**^[9] wurde E für **7f**[±] aus den Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung der Reaktionen von **7f**[±] mit den Referenznucleophilen **11** und **12** abgeleitet (Schema 7). Das Zwitterion **7f**[±] reagiert etwa 10²-mal lang-



Schema 7. Umsetzung des Zwitterions **7f**[±] mit den Ketenacetalen **11** und **12** in einer Mischung aus CH₂Cl₂/MeOH (9:1, v/v) bei 20 °C.

samer mit den Ketenacetalen **11** und **12** als das vom MacMillan-Katalysator **4** abgeleitete Iminium **7d**.^[9] Setzt man die N - und s -Parameter der Referenznucleophile **11** und **12** sowie die Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung aus Schema 7 in Gleichung (1) ein, so erhält man durch Minimierung der Fehlerquadrate $E(\mathbf{7f}^\pm) = -9.5$. Ein Vergleich mit den Iminiumionen **7a–e** (Schema 3) zeigt, dass **7f**[±] eines der schwächsten Elektrophile in der Reihe der von Zimtaldehyd abgeleiteten Iminiumionen ist. Dennoch wurde **3** als der effektivste Katalysator für organokatalytische Cyclopropanierungen von ungesättigten Aldehyden mit Schwefel-Yliden **1** beschrieben.^[5] Um diese Diskrepanz aufzuklären, wurde die Kinetik der Reaktionen des Schwefel-Ylids **1b** mit den Iminiumionen **7a–e** sowie mit dem Zwitterion **7f**[±] untersucht.

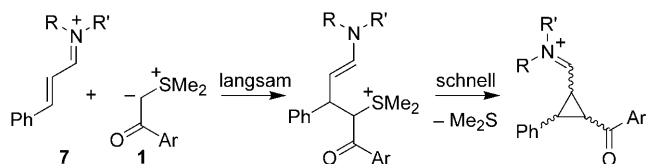
Tabelle 2 zeigt, dass die experimentellen Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktionen der Iminiumionen **7a–e** mit dem Schwefel-Ylid **1b** innerhalb eines Faktors von 3 bis 32 mit den nach Gleichung (1) aus $E(\mathbf{7a})$ – $E(\mathbf{7e})$ ^[9] und den nucleophilspezifischen Parametern N und s für **1b** (siehe Abbildung 1) berechneten Werten übereinstimmen. Diese Übereinstimmung ist angesichts der Einfachheit von Gleichung (1) und des 40 Größenordnungen abdeckenden Reaktivitätsbereichs dieser Korrelation sehr bemerkenswert und demonstriert die Anwendbarkeit unserer Nucleophilie-Parameter N/s zur Erforschung der Bandbreite Iminium-katalysierter Reaktionen.^[11] Die Ähnlichkeit von berechneten und experimentellen Geschwindigkeitskonstanten deutet zudem darauf hin, dass die Cyclopropanierungen zwischen den Imi-

Tabelle 2: Experimentelle und berechnete Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung (in $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$) für die Reaktionen des Schwefel-Ylids **1b** mit den Iminiumionen **7a–e** und mit **7f**[±] in CH₂Cl₂ bei 20 °C.

Iminiumion	k_2^{exp}	$k_2^{\text{ber[a]}}$	$k_2^{\text{exp}}/k_2^{\text{ber}}$
7a	1.08×10^4	4.19×10^2	26
7b	1.19×10^2	4.31×10^1	2.8
7c	4.01×10^3	3.52×10^2	11
7d	1.31×10^5	4.07×10^3	32
7e	1.22×10^2	1.79×10^1	6.8
7f [±]	$\geq 10^7$ ^[b]	7.15×10^1	$\geq 10^5$

[a] Mit Gleichung (1) unter Verwendung der Elektrophilie-Parameter E für **7a–e** (aus Lit. [9]) bzw. **7f**[±] ($E = -9.5$, siehe oben) sowie der N - und s -Werte für **1b** (aus Abbildung 1) berechnet. [b] Zu schnell für unsere Messinstrumente.

niumionen **7a–e** und dem Schwefel-Ylid **1b** nach einem stufenweisen Mechanismus verlaufen, bei dem die Bildung der ersten C–C-Bindung geschwindigkeitsbestimmend ist (Schema 8).



Schema 8. Stufenweiser Mechanismus für die Cyclopropanierung von Iminiumionen **7** mit Schwefel-Yliden **1**.

Während die beobachteten und berechneten Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktionen von **7d** mit Pyrrolen, Indolen und Furanen ebenfalls gut übereinstimmen,^[12] ändert sich die Situation drastisch bei der Reaktion des Ylids **1b** mit dem Zwitterion **7f**[±]. Nun ist die beobachtete Geschwindigkeitskonstante mehr als 10⁵-mal größer als nach Gleichung (1) vorhergesagt (letzter Eintrag in Tabelle 2). Offensichtlich wird die Reaktion zwischen **7f**[±] und **1b** durch einen speziellen Faktor beschleunigt, der weder bei der Parameterisierung der Nucleophilie von **1b** durch die Reaktionen mit den Referenzelektrophilen **8a–e** noch bei der Parameterisierung der Elektrophilie von **7f**[±] durch die Reaktionen mit den Referenznucleophilen **11** und **12** berücksichtigt wird. Eine elektrostatische Wechselwirkung zwischen der Carboxylatgruppe von **7f**[±] und der Sulfoniumgruppe in **1b**, wie im Übergangszustand **6** (Schema 2) angedeutet, könnte für diese mehr als 10⁵-fache Beschleunigung verantwortlich sein. Die bemerkenswerte Größe dieser elektrostatischen Wechselwirkung erklärt zudem die hohe Stereoselektivität der Cyclopropanierungsreaktion in Schema 1. Wie in Schema 4 gezeigt, verläuft die Reaktion von **7d** mit **1b**, bei der die elektrostatische Aktivierung fehlt, nur mit niedriger Diastereo- und Enantioselektivität.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass die Reaktion des Zwitterions **7f**[±] mit dem Schwefel-Ylid **1b** durch die elektrostatische Aktivierung tatsächlich mehr als 10⁵-fach beschleunigt wird und dass diese Aktivierung für die hohe Stereoselektivität der Umsetzung verantwortlich ist. Anders als früher vermutet,^[5] reagieren jedoch die Iminiumionen **7a–e**

ebenfalls bereitwillig mit dem Benzoyl-stabilisierten Schwefel-Ylid **1b**, wenn auch mit niedriger Stereoselektivität. Das früher beschriebene Versagen von **4-H⁺**, die Cyclopropanierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit Schwefel-Yliden zu katalysieren, ist demnach nicht auf die geringe Geschwindigkeit der Reaktion **7d** + **1b**, sondern auf die hohe Basizität von Schwefel-Yliden zurückzuführen, welche die Bildung der Iminiumionen unterbindet.

Eingegangen am 17. Februar 2009

Online veröffentlicht am 2. Juni 2009

Stichwörter: Cyclopropanierungen · Elektrophilie · Iminiumionen · Kinetik · Organokatalyse

- [1] Übersichtsartikel: a) J. Salaun, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1247–1270; b) A.-H. Li, L.-X. Dai, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2341–2372; c) A. Pfaltz in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 513–538; d) R. Faust, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2312–2314; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2251–2253; e) H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1151–1196.
- [2] a) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 867–868; b) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3782–3783; c) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353–1364.
- [3] Für ausgewählte organokatalytische Ylid-Cyclisierungen siehe: a) N. Bremeyer, S. C. Smith, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2735–2738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2681–2684; b) C. D. Papageorgiou, M. A. De Dios, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4741–4744; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4641–4644; c) C. C. C. Johansson, N. Bremeyer, S. V. Ley, D. R. Owen, S. C. Smith, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6170–6175; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6024–6028; d) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5596–5605; e) X. L. Sun, Y. Tang, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 937–948.
- [4] Für stereoselektive Cyclopropanierungen siehe: a) A. B. Charette, H. Lebel, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2966–2967; b) H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 977–1050.
- [5] R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240–3241.
- [6] Für eine analoge elektrostatische Aktivierung siehe: A. Hartikka, P. I. Arvidsson, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5874–5877.
- [7] Y.-H. Zhao, G. Zhao, W.-G. Cao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2462–2467.
- [8] a) H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 990–1010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 938–957; b) H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9500–9512; c) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66–77; d) H. Mayr, A. R. Ofial, *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1807–1821; e) S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9088–9095; f) H. Mayr, A. R. Ofial, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, 21, 584–595; g) T. A. Nigst, M. Westermaier, A. R. Ofial, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2369–2374; h) D. Richter, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1992–1995; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1958–1961.
- [9] S. Lakhdar, T. Tokuyasu, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8851–8854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8723–8726.
- [10] R. Appel, R. Loos, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 704–714.
- [11] Übersichtsartikel: a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719–724; c) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79–87; d) *Enantioselective Organocatalysis* (Hrsg.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; e) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416–5470; f) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. C. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, 12, 8–27; g) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716; h) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304–308; i) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6232–6265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138–6171; für Strukturuntersuchungen an α,β -ungesättigten Iminiumionen siehe: j) D. Seebach, U. Groselj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 1999–2034; k) U. Groselj, W. B. Schweizer, M.-O. Ebert, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2009**, 92, 1–13.
- [12] S. Lakhdar, H. Mayr, unveröffentlichte Ergebnisse.