

# Wider die Ringspannung: neue Wege zu Cyclopropanen\*\*

Sébastien R. Goudreau und André B. Charette\*

Allylpalladium · Asymmetrische Katalyse ·  
Cyclisierungen · Methylentransfer · Ringspannung

Cyclopropane sind wichtige Strukturelemente mit einer außergewöhnlichen Reaktivität, und sie finden sich als Bausteine in vielen biologisch wichtigen Verbindungen.<sup>[1]</sup> Zur Herstellung von Cyclopropanen gibt es zahlreiche Cyclopropanierungsreaktionen<sup>[2]</sup> – zu nennen sind hier die Simmons-Smith-Reaktion,<sup>[3]</sup> die übergangsmetallkatalysierte Zersetzung von Diazo-Verbindungen,<sup>[4]</sup> die Kulinkovich-de-Meijere-Reaktion<sup>[5]</sup> und Michael-initiierte Ringschlussreaktionen.<sup>[6]</sup> Bei vielen dieser Reaktionen wird die hohe Reaktivität von Metallcarbenen zur Überwindung der Ringspannung (28 kcal mol<sup>-1</sup>) der neu gebildeten Cyclopropaneinheit genutzt. Besonders Reagentien zum Methylentransfer wie die Simmons-Smith-Reagentien oder substituierte Metallcarbene, die sich von Kupfer-, Rhodium-, Ruthenium- oder Cobalt-Katalysatoren ableiten, beruhen auf dieser Strategie. Andere Methoden nutzen einen irreversiblen Ringschluss, der entropisch begünstigt ist. Obwohl eine Vielzahl von Cyclopropanierungsreaktionen bekannt ist, sind Beispiele für präparativ nützliche Ansätze zur Synthese enantiomerenreiner Cyclopropanderivate weiterhin selten. Vor kurzem wurden nun unabhängig voneinander zwei Arbeiten veröffentlicht, die neue Wege in diesem Gebiet aufzeigen.

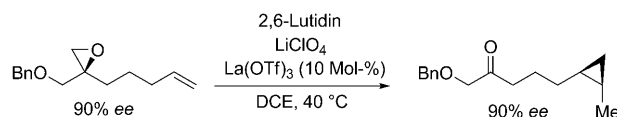
In der fortwährenden Suche nach verbesserten Cyclopropanierungen haben sich die Forschungen auf die Entwicklung von Methylenquellen gerichtet, die einfacher zu handhaben und stabiler sind als die bisher verwendeten Reagentien. Eine sehr attraktive Methode wurde von Sharpless und Mitarbeitern entwickelt.<sup>[7]</sup> Hier dient ein Epoxid als Methylenquelle für die intramolekulare Cyclopropanierung eines Alkens unter Verwendung stöchiometrischer Mengen einer Lewis-Säure (Schema 1). Leider steht diese beispiellose Umsetzung in Konkurrenz mit anderen Umlagerungen, sodass Produktgemische resultieren. Einige Jahre später führten Marson et al. die Cyclopropanierung durch Epoxid-Methylentransfer an einem gespannten System und unter Verwendung stö-



Schema 1. Cyclopropanierung durch Epoxid-Methylentransfer.

chiometrischer Mengen SnBr<sub>4</sub> durch. Es wurden keine Nebenprodukte gebildet, allerdings wurde in dieser Studie auch nur eine einzige Verbindung hergestellt. In beiden Veröffentlichungen wurde berichtet, dass ein Überschuss an Lewis-Säure benötigt wird; zum Substratbereich oder zur Stereoselektivität der Reaktionen wurden kaum Aussagen gemacht.

Der Durchbruch gelang vor kurzem Lambert und Hardee,<sup>[9]</sup> die zeigen konnten, dass enantiomerenangereicherte Cyclopropane als einzige Produkte zugänglich sind, wenn man Epoxide als Methylenquelle und La(OTf)<sub>3</sub> als Katalysator verwendet (Schema 2). Die entscheidende Entwicklung



Schema 2. Katalytische Cyclopropanierung durch Epoxid-Methylentransfer unter Verwendung von La(OTf)<sub>3</sub>. TfO = CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, DCE = 1,2-Dichlorethan, Bn = Benzyl.

war die Verwendung einer Lewis-Säure (0.05 Äquiv.) in Gegenwart von 2,6-Lutidin (0.05 Äquiv.) und LiClO<sub>4</sub> (0.75 Äquiv.). Eine Vielfalt von Cyclopropanderivaten war unter diesen milden Bedingungen mit exzellenter Diastereoselektivität zugänglich. Darüber hinaus konnte ein enantiomerenangereichertes Cyclopropanderivat aus einem Epoxid unter vollständigem Transfer der stereochemischen Information hergestellt werden. Als Mechanismus postulieren die Autoren die Öffnung des Epoxids durch nucleophilen Angriff des Alkens und nachfolgende Semipinacol-Umlagerung unter Bildung des Cyclopropan, ähnlich wie schon von Marson et al. vorgeschlagen (Schema 1).

Es wird interessant sein zu verfolgen, ob zukünftige Weiterentwicklungen dieser Strategie zu einem größeren Substratspektrum mit anderen Kettenlängen und anderen dirigierenden Gruppen führen werden. Zudem öffnet diese

[\*] S. R. Goudreau, Prof. A. B. Charette  
Department of Chemistry, Université de Montréal  
P.O. Box 6128, Station Downtown, Montreal, QC H3C 3J7 (Kanada)  
Fax: (+1) 514-343-5900  
E-Mail: andre.charette@umontreal.ca

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch das NSERC (Kanada), die Canada Foundation for Innovation, das Canada Research Chair Program und die Université de Montréal unterstützt. S.R.G. dankt dem NSERC (PGS D) und der J. A. DeSève Foundation für Stipendien.

Arbeit den Zugang zu einer enantioselektiven katalytischen Variante mit chiralen Lewis-Säuren und, letztendlich, zur Verwendung von Epoxiden als Methylenquelle in intermolekularen Cyclopropanierungen.

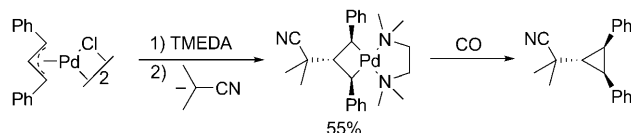
Eine andere bemerkenswerte Cyclopropanierung, für die man sich seit einiger Zeit interessiert, ist die Cyclisierung von  $\pi$ -Allylpalladium-Komplexen durch nucleophile Addition. Formal greift in diesem Prozess ein Nucleophil das zentrale Kohlenstoffatom eines Allylkations an, wodurch die  $\pi$ -Bindung des Alkens einen dreigliedrigen Ring schließt (Schema 3). In den meisten Fällen reagieren  $\pi$ -Allylpalladium-Komplexe an den terminalen Kohlenstoffatomen (allylische Alkylierung) und vermeiden damit die hohe Ringspannung infolge der Cyclopropanierung.



**Schema 3.** Intramolekulare Cycloaddition durch nucleophile Addition.

Hegedus und Mitarbeiter<sup>[10]</sup> waren die ersten, die die Bildung eines Cyclopropanrings mit dieser Methode beobachteten. Die Autoren berichten, dass unter bestimmten Bedingungen Esterenolate an das zentrale Kohlenstoffatom eines  $\pi$ -Allylpalladium-Komplexes unter Bildung eines dreigliedrigen Rings addieren können. Andere harte Nucleophile wie Amide, Ester, Ketone oder Sulfonamide haben sich ebenfalls als effizient in dieser Umsetzung erwiesen, wenn gleich stöchiometrische Mengen des  $\pi$ -Allylpalladium-Reagens nötig sind.<sup>[11]</sup>

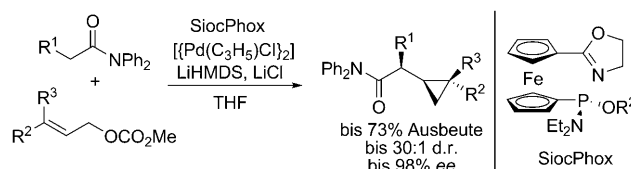
Markierungsexperimente und die Isolierung eines Palladacyclobutans gaben Einblick in den Mechanismus der Reaktion (Schema 4).<sup>[10,11d]</sup> Eine katalytische Variante wurde



**Schema 4.** Synthese eines Palladacyclobutans und dessen Umsetzung zu einem Cyclopropan. TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin.

später von Musco und Mitarbeitern<sup>[12]</sup> entwickelt. Als Nucleophil verwendeten sie Ketensilylacetale, die Ausbeuten waren jedoch gering. Eine beachtliche Verbesserung gelang Satake und Mitarbeitern<sup>[13]</sup> durch die Verwendung von Pyridinylpyrazol und Pyridinylimidazol als Liganden und einer katalytischen Menge Palladium. Intramolekulare Varianten dieses Prozesses wurden durch die Arbeitsgruppen von Grigg<sup>[14]</sup> und Hayashi beschrieben,<sup>[15]</sup> jedoch waren in diesen Fällen entweder die Substratbreite oder aber die Selektivität gering. Auch eine katalytische enantioselektive Variante wurde publiziert,<sup>[13b]</sup> wobei als höchste Enantioselektivität ein Wert von 54 % *ee* erreicht wurde.

Der entscheidende Durchbruch gelang nun Hou und Mitarbeitern<sup>[16]</sup> durch die Verwendung des chiralen Liganden SiocPhox zusammen mit einer katalytischen Menge an Palladium. Das Katalysatorsystem begünstigt nicht nur den Angriff am zentralen Kohlenstoffatom des  $\pi$ -Allylpalladium-Komplexes, sondern macht die Cyclopropane auch in guten Ausbeuten und exzellenten Enantioselektivitäten zugänglich (Schema 5). Die Gegenwart von Lithium hatte einen großen



**Schema 5.** Asymmetrische Palladium-katalysierte Cyclopropanierung acyclischer Amide mit substituierten Allylcarbonaten. HMDS = Bis(trimethylsilyl)amid.

Einfluss auf den Verlauf der Cyclopropanierung. Zum einen erwies sich LiHMDS als optimale Base, zum anderen verbesserte LiCl als Additiv die Selektivität in hohem Maße. Unter diesen Bedingungen wurde eine Vielzahl an Cyclopropanen in moderaten bis guten Ausbeuten und mit Selektivitäten zwischen 89–98 % *ee* hergestellt. Dies ist bemerkenswert, wenn man bedenkt, dass ausgehend von zwei einfach zugänglichen Substraten in einem Prozess drei stereogene Zentren aufgebaut werden.

Einige technische Aspekte werden sicher Gegenstand weiterer Forschungsbemühungen zur Weiterentwicklung dieser Reaktion sein. Die Selektivität der Cyclopropanierung/allylischen Alkylierung ist noch nicht perfekt, und auch die Diastereoselektivität bleibt in bestimmten Fällen gering. Die Produkte der allylischen Alkylierung können zwar durch Oxidation abgetrennt werden, die hierzu nötigen Oxidationsbedingungen schränken aber das Spektrum an funktionellen Gruppen ein. Zweifellos wird ein besseres Verständnis des Reaktionsmechanismus helfen, zu verbesserten Verfahren zu gelangen. In näherer Zukunft ist zu erwarten, dass außer Amidien auch andere Nucleophile eingesetzt werden. Auch eine Anwendung zur Synthese schwer zugänglicher, enantiomerenangereicherter 1,2,3-substituierter Cyclopropane ist vorauszusehen.

In Studien mit dem Ziel, neue Cyclopropanierungsreaktionen aufzufinden, entdeckten Lambert und Hardee, dass Epoxide als Methylenquelle in der Synthese enantiomerenangereicherter Cyclopropane dienen können.<sup>[9]</sup> Hou und Mitarbeiter erweiterten das Anwendungsspektrum der etablierten allylischen Alkylierungen hin zur Synthese dreigliedriger Ringsysteme, und dies mit exzellenten *ee*-Werten.<sup>[16]</sup> Die hier vorgestellten Reaktionen werden sicherlich die Entwicklung neuer Synthesemethoden vorantreiben, die der Ringspannung der Cyclopropane trotzen.

Eingegangen am 11. September 2009

Online veröffentlicht am 15. Dezember 2009

- [1] a) M. Elliott, N. F. Janes, *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 473–505; b) W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8589–8627; c) L. A. Wessjohann, W. Brandt, T. Thiemann, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1625–1648; d) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4493–4537.
- [2] H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 977–1050.
- [3] A. B. Charette, A. Beauchemin, *Org. React.* **2001**, 58, 1–395.
- [4] H. M. L. Davies, E. G. Antoulinakis, *Org. React.* **2001**, 57, 1–326.
- [5] a) O. G. Kulinkovich, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2789–2834; b) O. G. Kulinkovich, *Russ. Chem. Bull.* **2004**, 53, 1065–1086; c) P. Bertus, J. Szymoniak, *Synlett* **2007**, 1346–1356.
- [6] a) 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; b) R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240; c) C. D. Papageorgiou, M. A. C. de Dios, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4741–4744; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4641–4644.
- [7] D. J. Morgans, K. B. Sharpless, S. G. Traynor, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 462–464.
- [8] C. M. Marson, C. A. Oare, J. McGregor, T. Walsgrove, T. J. Grinter, H. Adams, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 141–143.
- [9] D. J. Hardee, T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7536–7537.
- [10] L. S. Hegedus, W. H. Darlington, C. E. Russell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5193–5196.
- [11] a) H. M. R. Hoffmann, A. R. Otte, A. Wilde, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 224–225; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 234–236; b) A. Wilde, A. R. Otte, H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 615–616; c) A. R. Otte, A. Wilde, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1352–1354; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1280–1282; d) H. M. R. Hoffmann, A. R. Otte, A. Wilde, S. Menzer, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 73–76; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 100–102.
- [12] a) C. Carfagna, L. Mariani, A. Musco, G. Sallese, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3924–3927; b) M. Formica, A. Musco, R. Pontellini, K. Linn, C. Mealli, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 448, C6–C9.
- [13] a) A. Satake, T. Nakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10391–10396; b) A. Satake, H. Kadohama, H. Koshino, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3597–3600; c) A. Satake, H. Koshino, T. Nakata, *Chem. Lett.* **1999**, 49–50.
- [14] R. Grigg, M. Kordes, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 707–712.
- [15] R. Shintani, S. Park, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14866–14867.
- [16] W. Liu, D. Chen, X.-Z. Zhu, X.-L. Wan, X.-L. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8734–8735.