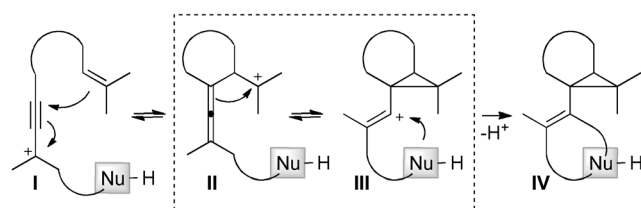


Calcium-katalysierte Cyclopropanierung

Tobias Haven, Grzegorz Kubik, Stefan Haubenreisser und Meike Niggemann*

In Heterocyclen eingebettete Cyclopropanderivate sind essenzielle Strukturmodule vieler Naturstoffe und Pharmazeutika.^[1] Die stereoselektive Synthese solcher hochsubstituierter Cyclopropane fasziniert Syntheschemiker seit vielen Jahrzehnten.^[2] Ein besonders eleganter Ansatz ist in diesem Zusammenhang eine Kaskadenreaktion, bei der das Cyclopropan mit seinen Substituenten durch die Knüpfung mehrerer neuer C-C-Bindungen in einem einzigen Schritt aufgebaut wird. Dieses Forschungsgebiet ist innerhalb des letzten Jahrzehnts mithilfe von Katalysatoren aus der Gruppe der Platinmetalle wegen deren spezieller Eigenschaften als π -Säuren entscheidend vorangetrieben worden.^[3] Bei Gold-katalysierten Cycloisomerisierungen werden reaktive Intermediate als Grenzformen zwischen carbokationischen und carbenoiden Spezies diskutiert.^[4] In der kationischen Darstellung sind Gold-stabilisierte Homoallylkationen unter anderem im Gleichgewicht mit den entsprechenden, ebenfalls Gold-stabilisierten Cyclopropylkationen. Erste Hinweise lassen auf ein analoges Gleichgewicht von Homoallyl-kationen **II** auch in Abwesenheit des stabilisierenden Goldsubstituenten schließen (Schema 1).^[5] Ein Abfangen des



Schema 1. Gleichgewicht eines Homoallylkations mit einem Cyclopropylkation in Abwesenheit stabilisierender Goldsubstituenten. Nu = Nucleophil.

Carbokations in seiner Cyclopropylgrenzstruktur **III** durch ein intramolekulares Nucleophil, das so angebracht ist, dass es andere mesomere Formen des Kations nicht erreichen kann, könnte zum hochsubstituierten Cyclopropanderivat **IV** führen. Das Homoallylkation ist seinerseits durch eine Cycloisomerisierung des Propargylkations **I** zugänglich, das durch den intramolekularen, nucleophilen Angriff eines Olefins zum Allen isomerisiert.

Über die letzten Jahre haben wir einen neuartigen biokompatiblen Calciumkatalysator als nachhaltige Alternative

zu traditionell verwendeten, teuren, zunehmend seltenen und häufig hochgiftigen Übergangsmetallkatalysatoren entwickelt.^[6] Durch die Wahl geeigneter Gegenionen konnten wir erstmals Calciumsalze als hocheffiziente Lewis-Säurekatalysatoren für die Umsetzung umweltfreundlicher, π -aktivierter Alkohole, wie Benzyl-, Allyl- und Propargylalkohole, zu reaktiven Carbokationen einsetzen. Die Anwendungsbreite des Katalysators wurde durch die Addition diverser Nucleophile an die so generierten reaktiven Intermediate demonstriert.^[7] Im Unterschied zu vielen bekannten Lewis-Säurekatalysatoren zeigt das neue Calciumsystem eine bemerkenswert hohe Reaktivität gegenüber Propargylalkoholen. Auf Grundlage dieses neuen Zugangs zu Propargylkationen begannen wir mit der Untersuchung der obigen Hypothese (Schema 1) im Rahmen unseres Programms zur Generierung komplexer molekularer Architekturen mithilfe einfacher Nicht-Übergangsmetallkatalysatoren.

Das Testsubstrat **1** wurde auf der Basis der folgenden Überlegungen entworfen: Als intramolekulares Nucleophil wurde ein Phenolderivat gewählt, da vorangegangene Untersuchungen gezeigt hatten, dass Phenolderivate starke attraktive Wechselwirkungen mit Kationen eingehen. Diese Wechselwirkungen führen zu vergleichsweise geschlossenen Übergangszuständen, die ihrerseits die Stereodifferenzierung fördern.^[8] Ein Stickstoffatom wurde als verbindendes Element zwischen dem nucleophilen Olefin und dem Propargylrest gewählt, um durch ein signifikantes Maß an Winkelkompression die Konformationsfreiheit einzuschränken und auf diese Weise sowohl den Ringschluss als auch wiederum die Stereodifferenzierung zu begünstigen. Eine kompetitive Kationenbildung sollte durch ein disubstituiertes Olefin als Nucleophil vermieden werden.

Das Testsubstrat **1** reagierte in Gegenwart des Calciumkatalysators zum gewünschten Produkt **2** als einzigem Diastereomer. Aus weiteren Optimierungen ergab sich Bu_4NSbF_6 als Additiv der Wahl (Tabelle 1). Selbst geringfügige Veränderungen der Dielektrizität des Lösungsmittels, z. B. von 1,2-Dichlorethan (DCE) zu Dichlormethan (DCM), hatten große Auswirkungen auf den Ausgang der Reaktion. Genau wie in anderen Fällen, in denen die Ausbeute unbefriedigend war, ist in Dichlormethan eine äußerst unselektive Reaktion zu einem untrennbaren Produktgemisch aus (unter anderem) verschiedenen oligomeren Spezies zu beobachten. Dieser Befund ist wahrscheinlich auf eine Stabilisierung des anfänglich gebildeten Carbokations in unproduktiven Konformeren und mesomeren Grenzstrukturen zurückzuführen. Unter den so optimierten Reaktionsbedingungen wurde eine Reihe unterschiedlich substituierter Eninole cycloisomerisiert (Tabellen 2 und 3).

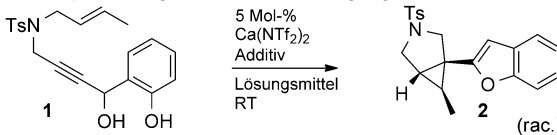
Der Prenylrest in **3a** reagierte ausschließlich als Nucleophil, und es fand keinerlei kompetitive Kationenbildung an dieser Position statt. Sowohl aliphatisch als auch aromatisch

[*] T. Haven, G. Kubik, S. Haubenreisser, Prof. Dr. M. Niggemann
Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
E-Mail: niggemann@oc.rwth-aachen.de
Homepage: <http://www.oc.rwth-aachen.de>



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201209053> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.



Nr. ^[a]	Ca(NTf ₂) ₂ (Mol-%)	Additiv (Mol-%)	Lösungs- mittel	Ausb. ^[b] [%]
1	(10)	Bu ₄ NPF ₆ (10)	DCE	62
2	(10)	Bu ₄ NBF ₄ (10)	DCE	44
3	(10)	Bu ₄ NSbF ₆ (10)	DCE	73
4	(10)	BMIM BF ₄ ^[c] (10)	DCE	63
5	(10)	PhMe ₂ NH ⁺ B(C ₆ F ₅) ₄ ⁻ (10)	DCE	5
6	(5)	Bu ₄ NPF ₆ (5)	DCE	46
7	(5)	Bu ₄ NSbF ₆ (5)	DCE	98
8	(5)	Bu ₄ NSbF ₆ (5)	CH ₂ Cl ₂	5
9	(5)	Bu ₄ NSbF ₆ (5)	MeNO ₂	–
10	(5)	Bu ₄ NSbF ₆ (5)	Et ₂ O	–

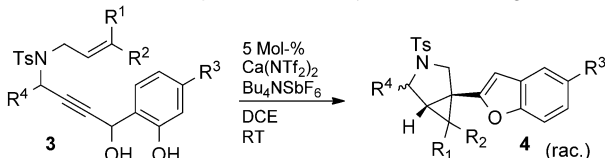
[a] Additiv und Ca(NTf₂)₂ (NTf₂ = Bis(trifluormethylsulfonyl)imid) wurden bei Raumtemperatur zum Alkohol **1** (0.25 mmol) in 1 mL Lösungsmittel gegeben und 16 h gerührt. [b] Ausbeute an isoliertem **2**. [c] BMIM = 1-Butyl-3-methylimidazolium.

substituierte Olefine führten zu den gewünschten Produkten, immer mit der gleichen, hohen Diastereoselektivität (Tabelle 2, Nr. 2–4). Das 2,2-disubstituierte Olefin in **3e** cyclisierte zum Cyclopropan **4e**, allerdings in moderater Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 5). Dies ist sicherlich auf die Notwendigkeit der intermediären Bildung eines Kations an einem primären Kohlenstoffatom zurückzuführen (siehe auch Mechanismus weiter unten), dessen hohe Reaktivität Nebenreaktionen begünstigt.

Der Versuch, die beobachtete Diastereoselektivität durch ein im Molekül bereits vorhandenes Stereozentrum (**3f**) zu dirigieren, war nur mäßig erfolgreich. Das Cyclopropan **4f** wurde als Diastereomergemisch im Verhältnis von 2:1 gebildet (Tabelle 2, Nr. 6). Die unbeträchtlich geringere Ausbeute für die Cyclopropanderivate **4g–j** (Tabelle 2, Nr. 7–10), deren Cycloisomerisierung durch einen Phenolrest mit elektronenschiebender Gruppe terminiert wird, kann durch die geringere Acidität des Wasserstoffatoms der Phenol-OH-Gruppe erklärt werden, wodurch der finale Deprotonierungsschritt erschwert wird. Aus wahrscheinlich demselben Grund war die Reaktion der *N*-Tosyl-substituierten Anilinderivate **5** zu den Cyclopropanderivaten **6** effizienter und lieferte in allen Fällen eine leicht höhere Ausbeute. Bei diesen Cyclisierungen war das Bu₄NPF₆-Additiv in Dichlormethan als Lösungsmittel optimal für eine Reaktion von sowohl sekundären als auch tertiären Propargylalkoholen. Wiederum hatten elektronenziehende und unsubstituierte Arylgruppen einen positiven Einfluss auf die Ausbeute (Tabelle 3, Nr. 1–3). Die hohe Stabilität der anfänglich gebildeten tertiären Propargylkationen **I** bei den Reaktionen zu **6g–i** (Tabelle 3, Nr. 7–9) sorgte hier für ein hervorragendes Ergebnis.

Mechanistische Untersuchungen, die eine Erklärung für die beobachteten Stereoselektivitäten liefern sollten, begannen mit der Analyse der Reaktion der Substrate **7a** und **7b**. Diese enthalten anstelle der in **3h** und **5e** *E*-konfigurierten

Tabelle 2: Phenolnucleophil-terminierte Cycloisomerisierung.



Nr. ^[a]	Produkt	t [h]	Ausb. ^[b] [%]
1	4a	16	65
2	4b	2	80
3	4c	16	82
4 ^[c]	4d	3	90
5	4e	16	38
6 ^[d]	4fa 1 : 4fb 2	16	92
7	4g	16	71
8	4h	16	66
9	4i	18	72
10	4j	12	68

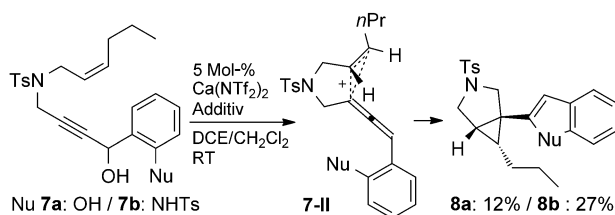
[a] 5 Mol-% Ca(NTf₂)₂/Bu₄NSbF₆ wurden zum Eninol **3** (0.25 mmol) in 1 mL DCE gegeben und die angegebene Zeit lang bei Raumtemperatur gerührt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] 7.5 Mol-% Ca(NTf₂)₂/Bu₄NPF₆. [d] Verhältnis durch NMR-spektroskopische Analyse bestimmt.

eine *Z*-konfigurierte Doppelbindung (Schema 2). Beide Substrate reagierten zu den erwarteten Produkten **8a** und **8b**, allerdings in überraschend schlechter Ausbeute. Das Stereozentrum an der Spitze des Cyclopropanrings war in beiden Fällen gegenüber dem in **4h** und **6e** umgekehrt, was klar eine Übertragung der Olefingeometrie in die relative Konfiguration an dieser Position belegt. Um weiterführende Einblicke in die Ursprünge der hohen Diastereoselektivität sowie in das Gleichgewicht zwischen dem Homoallenylkation **II** und seinem Cyclopropylgegenpart **III** zu erhalten, wurden die vollständigen Reaktionswege zu den beiden möglichen Dia-

Tabelle 3: Stickstoffnucleophil-terminierte Cycloisomerisierung.

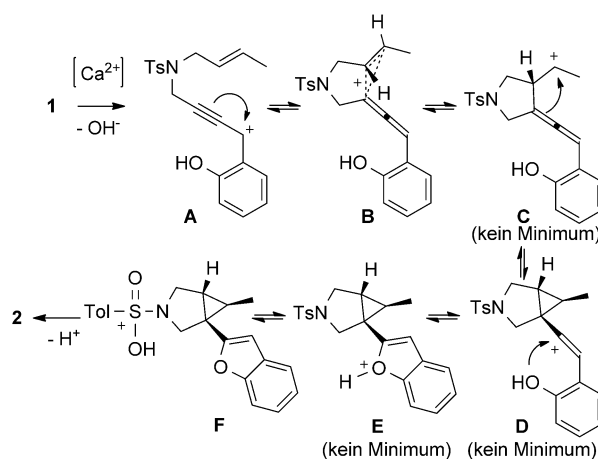
Nr. ^[a]	Produkt	t [h]	Ausb. ^[b] [%]
1		2	82
2		2	79
3		2	39
4		2	94
5		2	90
6		2	80
7		2	95
8		2	99
9		2	96

[a] 5 Mol-% Ca(NTf₂)₂/Bu₄NPF₆ wurden zum Eninol **5** (0.25 mmol) in 1 mL CH₂Cl₂ gegeben und die angegebene Zeit lang bei 40°C gerührt.
[b] Ausbeute an isoliertem Produkt.



Schema 2: Cycloisomerisierung von Eninolen mit Z-Olefinen.

stereomeren von **2** mit DFT-Methoden berechnet (Schema 3, Abbildung 1). Darüber hinaus sollte diese Untersuchung den Ursprung des großen Unterschieds in der Reaktionseffizienz zwischen den beiden Olefingeometrien aufzeigen.



Schema 3: Detaillierter Mechanismus (berechnete Strukturen).

Der Mechanismus beginnt mit einer Calcium-katalysierten Abspaltung der Hydroxygruppe, wodurch das Propargylkation **A** entsteht (Schema 3), in dem die positive Ladung entlang der Dreifachbindung delokalisiert ist. Der eigentliche Reaktionsweg startet, wenn sich ein Minimum **B**, das durch eine Kation- π -Wechselwirkung der positiven Ladung in der Allenposition mit der nucleophilen Doppelbindung stabilisiert ist, aus dem Pool der zufälligen Konformere herausbildet. In Analogie zu einigen Enzym-katalysierten Mechanismen, die kürzlich für die Terpenbiosynthese aufgeklärt wurden,^[9] folgt der Mechanismus einem konzertiert-asynchronen Muster. Die beiden C-C-Kupplungen und die eine C-O-Kupplung, die schließlich zum Cyclopropan **2** führen, sind – obwohl sie nacheinander stattfinden – energetisch betrachtet in einem konzertierten Prozess mit einer Barriere von insgesamt nur 2.4 kcal mol⁻¹ zusammengefasst. Eine Auftragung der intrinsischen Reaktionskoordinate ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Kurve zeigt zwei aufeinanderfolgende definierte Schultern, allerdings verläuft die Reaktion ohne weitere Intermediate von Minimum **B** zu Minimum **F**. Sowohl die Struktur des sekundären Carbokations **C** als auch die des Vinylkations **D** werden wie in Abbildung 1 dargestellt durchlaufen, sind aber keine Energieminima. Die Abwesenheit von Intermediaten entlang des Reaktionsweges, die eine konformative Reorientierung durch Bindungsrotation erfahren könnten, erklärt die hohe Stereoselektivität der Reaktion. Deswegen ist der stereochemische Ausgang der Reaktion festgelegt, sobald sich das Minimum **B** mit dem Olefin- und dem Phenolsubstituenten auf gegenüberliegenden Seiten der Ebene des entstehenden Fünfringes herausgebildet hat. Gleichzeitig ist auch das Stereozentrum an der Spitze des Cyclopropanrings durch die ursprüngliche Geometrie des Olefins festgelegt. Aus diesen Überlegungen erklärt sich auch der mäßige Erfolg des Versuchs einer Steuerung des stereochemischen Ausgangs der Reaktion durch ein bereits vorhandenes Stereozentrum, z.B. die Methylgruppe in **3f**. Da wegen der Geometrie des Moleküls im Minimum **B** ein Substituent in α -Stellung zur N-Tosylfunktion in beiden möglichen Orientierungen in vergleichsweise freien Raum zeigt, hat er wenig Einfluss auf die Stabilität des Minimums und daraus folgende Übergangszustände.

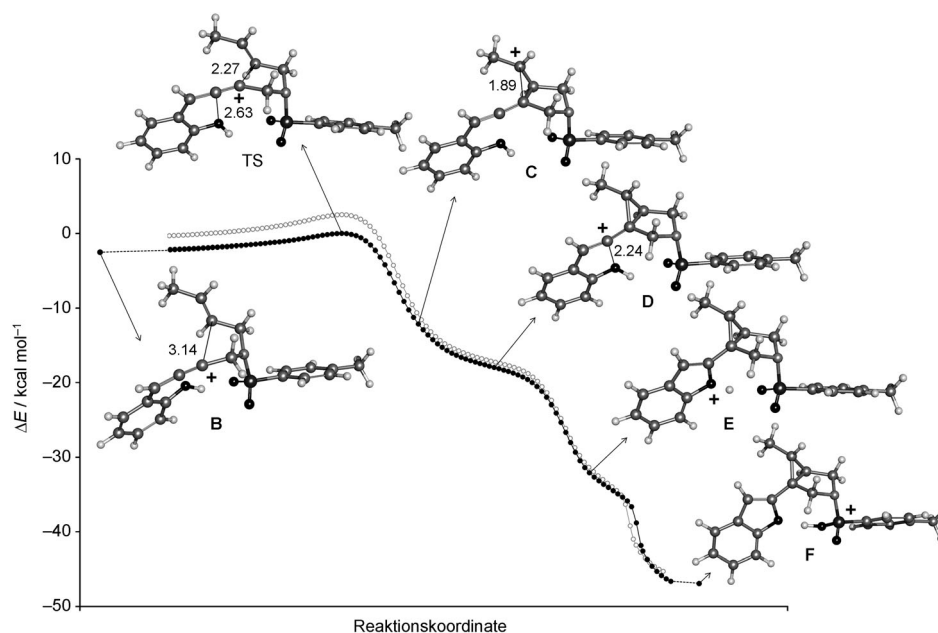


Abbildung 1. Intrinsische Reaktionskoordinaten für die Cyclopropanierungskaskade (mPW1PW91/6-31 + G(d,p)-Niveau). Schwarz für den Reaktionsweg ausgehend von (E)-1, grau ausgehend von (Z)-1. Ausgewählte Abstände in Å; TS=Übergangszustand.

Die geringe Ausbeute der Reaktionen ausgehend von den Eninolen mit Z-konfigurierten Doppelbindungen (Schema 2) kann ebenfalls anhand der Ergebnisse der DFT-Rechnungen erklärt werden. Der Kurvenverlauf der Reaktionskoordinate ähnelt zwar sehr der Reaktion des E-konfigurierten Olefins (Abbildung 1), jedoch liegen das Minimum (Z)-B und der Übergangszustand für diesen Prozess um 1.7 bzw. 2.5 kcal mol⁻¹ höher (siehe Hintergrundinformationen). Obwohl die Energiedifferenz zwischen den beiden Reaktionswegen sehr gering ist, kann die geringfügig höhere Energie des Minimums (Z)-B dessen Bildung beeinträchtigen, und die höhere Reaktionsbarriere kann die Reaktion daran hindern, diesem Reaktionsweg inmitten von anderen zu folgen. Deswegen ist das anfänglich gebildete Kation (Z)-A eher anfällig für ungewünschte Nebenreaktionen. Wir nehmen an, dass der Reaktionsmechanismus der Indol-Cyclopropanderivate in Tabelle 3 analog verläuft.

Eine Calcium-katalysierte Cycloisomerisierung wurde entwickelt, die mit exzellenter Diastereoselektivität andernfalls nur schwer zugängliche, hochsubstituierte Cyclopropanderivate liefert. Die Reaktion basiert auf einem Gleichgewicht zwischen einem Homoallenylkation und seinem Cyclopropylgegenpart, wie es für Gold-stabilisierte nichtklassische Carbokationen bekannt ist und auf jenem Gebiet zur Entwicklung einer Vielzahl hochinteressanter Gerüstumlagerungen geführt hat. Dieser Befund liefert erste Hinweise auf eine Möglichkeit, die aus der Platinmetall-Katalyse bekannten mechanistischen Teilschritte auch in Abwesenheit der Metalle zu nutzen. Darüber hinaus deckt eine vollständige DFT-Analyse des Mechanismus die konzertiert-asyn-

chrone Natur der Reaktionskaskade auf, und damit einen Reaktionstyp, der bislang in erster Linie aus der Enzymkatalyse bekannt war. Anhand dieser Befunde können die beobachteten Stereoselektivitäten eindeutig erklärt werden.

Eingegangen am
12. November 2012,
veränderte Fassung am
19. Dezember 2012
Online veröffentlicht am 28. Februar
2013

Stichwörter: Calcium ·
Cycloisomerisierungen ·
Diastereoselektivität ·
Homogene Katalyse ·
Kaskadenreaktionen

- [1] A. De Meijere in *Small Ring Compounds in Organic Synthesis IV*, Vol. 6, Springer, Berlin, **2000**.
- [2] H. Lebel, J. F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.
- [3] A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208; A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410; D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351; A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180; E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326; V. Michelet, P. Y. Toullec, J. P. Genet, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268; N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395; N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett* **2010**, 675; H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847; P. Y. Toullec, V. Michelet, *Top. Curr. Chem.* **2011**, *302*, 31.
- [4] D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. M. Wang, W. A. Goddard, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482; A. M. Echavarren, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 431; A. Fürstner, L. Morency, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030; A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6856; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754.
- [5] K. G. Ji, J. Chen, H. T. Zhu, F. Yang, A. Shaikat, Y. M. Liang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 305; K. Komeyama, N. Saigo, M. Miyagi, K. Takaki, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 10059; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9875; Z. Zhang, M. Shi, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6541.
- [6] Übersichtsartikel: J.-M. Begouin, M. Niggemann, *Chem. Eur. J.* **2012**, DOI: 10.1002/chem.201203496.
- [7] S. Haubenreisser, M. Niggemann, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 469; V. J. Meyer, M. Niggemann, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3671; V. J. Meyer, M. Niggemann, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4687; M. Niggemann, M. J. Meel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3684.
- [8] J.-M. Begouin, M. Niggemann, H. Damsen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] D. J. Tantillo, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 561; D. J. Tantillo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2847; D. J. Tantillo, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1035.