

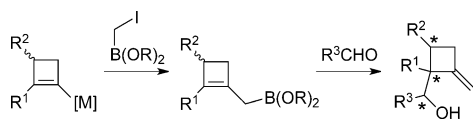
Diastereoselektive Synthese von Methylencyclobutanen durch Vereinigung von Bor-Homologisierungs- und -Allylierungsstrategie

Michael Eisold und Dorian Didier*

Professor Paul Knochel zum 60. Geburtstag gewidmet

Abstract: Es wird eine hoch diastereoselektive Synthese von Methylencyclobutanen mit quartärem Stereozentrum beschrieben. Auf eine Bor-Homologisierung der leicht zugänglichen Cyclobutenylmetallspezies folgt dabei eine Allylierungsreaktion. Ferner führte eine Kombination der drei Schritte in einer Eintopfreaktion zur Optimierung der Methode, um die erwarteten Produkten ausgehend von kommerziellem 4-Brombutin in exzellenten Ausbeuten und Stereoselektivitäten zu erhalten.

Alkylidencyclobutane (ACBs) sind faszinierende Struktur-motive von Naturstoffen^[1] und wichtigen Zwischenstufen bei deren Synthese.^[2] Ferner können ACBs durch Ringerweiterung in Cyclopentanone, Cyclopentene oder Produkte mit achtegliedrigen Ringen umgewandelt werden.^[3] Trotz einiger Berichte zum stereoselektiven Zugang zu substituierten Cyclobutanen^[4] bleibt die Chemie der Alkylidencyclobutane ein relativ unerforschtes und anspruchsvolles Gebiet unter den gespannten Systemen.^[5] Kürzlich wurden die bisher durch Gold(I)-katalysierte [2+2]-Cycloadditionen zwischen Allenen und einem ungesättigten System hergestellten^[6] ACBs auch durch andere Übergangsmetallvermittelte Prozesse zugänglich.^[7] Nach Erzeugung einer Cyclobutenylmetallspezies kann aber auch in situ eine Bor-Homologisierung durchgeführt werden, die nach einer einfachen Allylierung zum gewünschten Methylencyclobutan (MCB) führen könnte (Schema 1). Nach anfänglichen Studien durch Matteson^[8] zeigten Aggarwal et al. das große Potenzial einer solchen Methode für die Konstruktion von komplexen Strukturen^[9] mittels reagenskontrollierter asymmetrischer Homologisierung durch die Anwendung von Hoppes Carbamaten.^[10]



Schema 1. Neuartiger Zugang zu MCBs mit quartärem Stereozentrum.

[*] M. Eisold, Dr. D. Didier
Department für Chemie und Pharmazie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)
E-Mail: dorian.didier@cup.uni-muenchen.de

Hintergrundinformationen (experimentelle Vorgehensweisen und spektroskopische Charakterisierung (IR, HRMS sowie ¹H- und ¹³C-NMR-Daten) aller Verbindungen) und ORCIDs der Autoren zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201507444> zu finden.

Wir berichten hier über unsere erfolgreichen Untersuchungen bezüglich neuartiger Bor-Allylierungen basierend auf Cyclobutenylmethylboronsäureestern zur diastereoselektiven sequenziellen Eintopfsynthese von MCBs mit quartärem Stereozentrum.

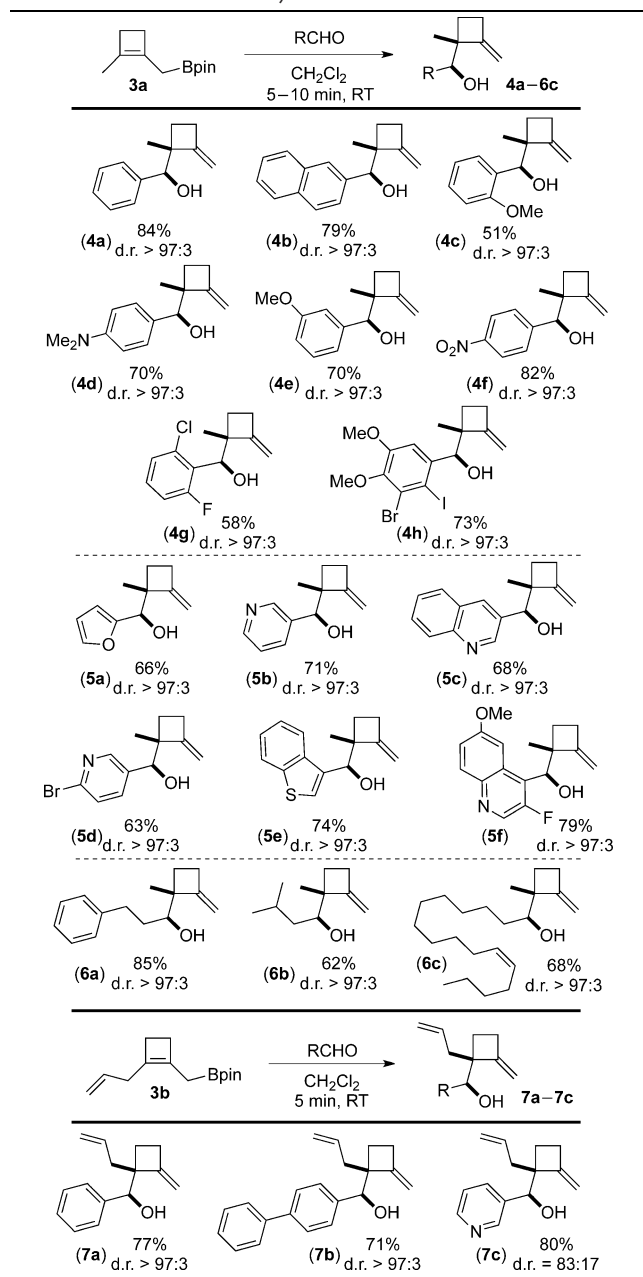
Zunächst wurden Cyclobutenylmethylboronsäurederivate (**3a** und **3b**, Schema 2) synthetisiert, da sie in Gegenwart eines Elektrophils einer direkten Allylierung unterliegen und somit als wesentliche Zwischenstufen dieser Studie anzusehen sind.



Schema 2. Synthese der Cyclobutenylmethylboronsäureester **3a** und **3b**.

Die Durchführung eines Iod-Lithium-Austauschs an **1a**^[11a] oder **1b**^[11b] bei –50 °C, gefolgt von der Einführung der Boronsäureesterfunktion durch Umsetzung mit **2** ergab die gewünschten Cyclobutenylmethylboronsäureester **3a** und **3b** in 65 % bzw. 71 % Ausbeute.

Anschließend wurde die Allylierung von Benzaldehyd mit **3a** untersucht. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur in Dichlormethan durchgeführt und erreichte kompletten Umsatz nach weniger als fünf Minuten. Überraschenderweise waren keine tiefen Temperaturen notwendig, um gute Diastereoselektivitäten zu erreichen, und ACB **4a** konnte in guter Ausbeute und Stereoselektivität isoliert werden (84 %, d.r. > 97:3, Tabelle 1). Aromatische Aldehyde mit elektron-schiebenden Gruppen (*o*-OMe, *m*-OMe, *p*-NMe₂) oder elektronenziehenden Gruppen (*p*-NO₂) führten ebenfalls zu den gewünschten Produkten (**4c–4f**) mit vergleichbarer Stereoselektivität. Auch halogenierte aromatische Aldehyde gingen eine Bor-Allylierung zu den MCBs **4g** und **4h** in mittlerer bis guter Ausbeute ein (58 bis 73 %). Interessanterweise reagierten sogar heteroaromatische Aldehyde zügig mit **3a**, was zur Synthese von MCBs mit erhöhter Funktionalität führte. Sauerstoff-, Stickstoff- und Schwefelheterocyclen konnten ebenso eingeführt werden, was die MCBs **5a–5f** in guten Ausbeuten und exzellenten Diastereoselektivitäten (d.r. > 97:3) lieferte. Um das Spektrum der Reaktion zu erhöhen, wurden zusätzlich aliphatische Aldehyde getestet. Dihydrozimtaldehyd, Isovaleraldehyd und 11-Hexadecenal führten zu guten Ausbeuten und exzellenten Diastereoselektivitäten (**6a–6c**). Mit Ketonen und Iminen wurden aller-

Tabelle 1: Diastereoselektive Synthese von MCBs aus **3a**.


dings, trotz Verwendung bekannter Methoden zur Reaktivitätserhöhung für Allylierungen, nicht die erwarteten Produkte erhalten.^[12]

Die vielversprechenden Ergebnisse mit **3a** inspirierten uns, das Potenzial von **3b** bezüglich Allylierungen zu untersuchen, um weitere verschiedenartige MCBs zu synthetisieren. Die Reaktion mit Benzaldehyd war auch hier nach fünf Minuten abgeschlossen, und **7a** konnte in 77 % Ausbeute und mit hohem Diastereomerenverhältnis (d.r. > 97:3) isoliert werden. 4-Biphenylcarboxaldehyd führte zu einem ähnlichen Ergebnis (**7b**, 71 %, d.r. > 97:3), und 3-Pyridincarboxaldehyd lieferte das MCB **7c** mit geringerem Diastereomerenverhältnis (d.r. = 83:17).

Die relative Konfiguration der MCBs wurde in Analogie zu **4f** bestimmt, das als einzelnes Diastereomer (d.r. > 99:1 gemäß GC) kristallisiert und mittels Röntgendiffraktometrie untersucht wurde.^[13]

Ferner untersuchten wir die Möglichkeit, die unterschiedlichen Schritte zu einer Eintopfreaktion zu kombinieren, um den Zugang zu MCBs aus kommerziellen Startmaterialien zu vereinfachen. Cyclobuteniodide **1a** und **1b** wurden zuerst getestet. Nach Durchführung des Iod-Lithium-Austauschs wurde Iodomethylboronsäureester **2** hinzugegeben, um eine Bor-Homologisierung durchzuführen. Das Elektrophil (Tabelle 2) wurde in Dichlormethan zugegeben,

Tabelle 2: Eintopfsynthese von MCBs ausgehend von **1a** und **1b**.

Nr.	Substrat	Produkt	Ausbeute ^[a]	d.r. ^[b]
1	1a	4a	68 %	> 97:3
2	1a	5b	55 %	> 97:3
3	1b	7a	56 %	> 97:3

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Mit ¹³C-NMR-Spektroskopie bestimmt.

um eine direkte Allylierung des in situ erzeugten Allylborintermediates zu ermöglichen. In diesen Fällen war die Reaktion nach einer Stunde beendet, was auf eine mögliche kompetitive Wechselwirkung des koordinierenden Lösungsmittels (Diethylether) mit dem Substrat hinweist.

Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Diastereoselektivitäten (d.r. > 97:3) wurden beobachtet, aber die Ausbeuten waren geringer als bei dem zweistufigen Prozess (Tabelle 1). Zugabe von Benzaldehyd lieferte **4a** und **7a** (61 % bzw. 56 %), 3-Pyridincarboxaldehyd führte zu **5b** in 55 % Ausbeute.

Nachdem die zweistufige Eintopfreaktion erfolgreich war, nahmen wir uns der Bildung der Cyclobutenylmetallspezies in situ an, ausgehend von kommerziellem 4-Brombutin (Tabelle 3).

Der Deprotonierung des Alkins mit *n*-Butyllithium folgte eine Carbometallierung (Me₃Al/Cp₂ZrCl₂ oder Allylzinkbromid), die zur Bildung des *gem*-dimetallierten Intermediats **B** führte.^[14] Eine nukleophile Substitution des Bromids bei 20 °C liefert die gewünschte Cyclobutenylmetallspezies mit Al oder Zn (**C**). Die Zugabe von **2** zur Reaktionsmischung führt unter Homologisierung zu der Zwischenstufe **3**. Die Zugabe von Aldehyden führt, nach Verdünnung der Lösung mit Dichlormethan, zu hohen Diastereoselektivitäten (d.r. > 97:3) und guten Ausbeuten (78 bis 85 %) und zeigt somit die Effizienz dieser vierstufigen Eintopfreaktion. Um eine größere Bandbreite zu erhalten, wurden verschiedene Allylzinkspezies verwendet, was zu Produkten (**7a**, **7d** und **7e**) mit identischen Stereoselektivitäten und guten Ausbeuten führte (52 bis 72 %).

Ferner wurden komplexere chirale Substrate untersucht. Iodcyclobuten **8** wurde entsprechend Negishis Vorgehens-

Tabelle 3: Eintopfsynthese von MCBs ausgehend von 4-Brombutin.

1. $n\text{BuLi}$, -78°C , 15 min 2. $\text{Me}_3\text{Al}/\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$, -78°C bis RT, 3 h oder $\text{R}''\text{CH}=\text{CH}-\text{ZnBr}$, -30°C bis RT, 1 h 3. $\text{I}-\text{CH}_2-\text{Bpin}$ (2), -78°C bis RT, 1 h 4. $\text{R}'\text{CHO}$, CH_2Cl_2 , RT, 1 h				
Nr.	R-[M] ^[a]	Produkt	Ausbeute ^[b]	d.r. ^[c]
1	$\text{Me}_3\text{Al}/[\text{Zr}]$	4a	85 %	> 97:3
2	$\text{Me}_3\text{Al}/[\text{Zr}]$	5b	78 %	> 97:3
3	$\text{Me}_3\text{Al}/[\text{Zr}]$	6a	84 %	> 97:3
4	Allyl-ZnBr	7a	52 %	> 97:3
5		7d	72 %	> 97:3
6		7e	66 %	> 97:3

[a] Siehe die Hintergrundinformationen. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Mit ^{13}C -NMR-Spektroskopie bestimmt.

weise synthetisiert und gemäß der hier beschriebenen Methode (Tabelle 2) *in situ* in den chiralen Cyclobutenylmethylboronsäureester **9** (Tabelle 4) überführt.

Die Zugabe von Aldehyden zur Reaktionsmischung, um MCBs mit drei benachbarten Stereozentren (eins davon quartär) zu bilden, wurde nach einem Wechsel des Lösungsmittels zu Dichlormethan vollzogen. Eine Auswahl von Aldehyden führte zur Bildung von **10a–10e** mit hoher Diastereoselektivität und Ausbeuten von 55 bis 67 %.

Da die Allylierungen innerhalb kurzer Zeit erfolgten, muss die spezifische Geometrie der Cyclobutane eine Rolle spielen. Tatsächlich sind nur wenige Bor-Allylierungen bekannt, bei denen tetrasubstituierte Olefine verwendet werden. Bis zu 24 Stunden Reaktionszeit und/oder ein Ka-

Tabelle 4: Eintopfsynthese von MCBs ausgehend von **8**.

$1. n\text{BuLi}, -78^\circ\text{C}$
 $\text{bis } -50^\circ\text{C}, 30 \text{ min}$
 $2. \text{I}-\text{CH}_2-\text{Bpin} \text{ (2)}, -78^\circ\text{C} \text{ bis RT}, 1 \text{ h}$
 Et_2O

$3. \text{RCHO}$
 $\text{RT}, 1 \text{ h}$
 CH_2Cl_2

(10a) 65%
 $\text{d.r.} = 95:5:0:0$

(10b) 55%
 $\text{d.r.} > 97:3:0:0$

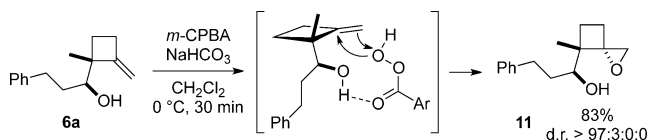
(10c) 67%
 $\text{d.r.} > 97:3:0:0$

(10d) 58%
 $\text{d.r.} > 97:3:0:0$

(10e) 62%
 $\text{d.r.} > 97:3:0:0$

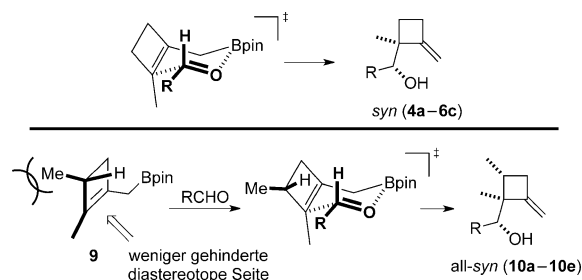
talysator waren dabei notwendig, um gute Ausbeuten zu erreichen.^[15] Die besonders gute Reaktivität unseres Cyclobutenylmethylbor-Systems könnte der Spannungsverringern beim Übergang vom Cyclobuten zum ACB zugeschrieben werden.^[16]

Um den Wert unserer Methode für Synthesen aufzuzeigen, wurde eine Transformation von **6a** zu substituiertem 1-Oxaspiro-[2.3]hexan durchgeführt. Die Epoxidierung mit *m*-CPBA lieferte **11**, das drei benachbarte Stereozentren enthält (zwei davon quartär), in sehr guter Ausbeute und mit hoher Diastereoselektivität (Schema 3).



Schema 3. Weitere Transformation von MCB zu chiralem 1-Oxaspiro-[2.3]-hexan.

Der stereochemische Verlauf der Allylierung kann mithilfe eines Zimmerman-Traxler-Übergangszustands erklärt werden (Schema 4).^[17] Der Substituent des Aldehyds nimmt



Schema 4. Zimmerman-Traxler-Modelle erklären die *syn*-Diastereoselektivität bei MCBs.

dabei bevorzugt die pseudoäquatoriale Position ein, um die Energie des Systems zu minimieren. Im Fall der achiralen Substrate **3a** und **3b** führt das Modell zu einer relativen *syn*-Konfiguration, die in Einklang mit den Beobachtungen der Röntgendiffraktometrie steht. Bei dem chiralen Substrat **9** erfolgt der Angriff bevorzugt von einer der diastereotopen Seiten.

Wir vermuten, dass die Methylgruppe eine Seite abschirmt und der Aldehyd sich folglich von der Gegenseite annähert, was zur Bildung von „all-*syn*“-MCBs auf Grundlage des Zimmerman-Traxler-Übergangszustandes führen würde.

Zusammenfassend konnten wir über einen neuartigen und direkten Zugang zu Methylcyclobutanen mit bis zu drei benachbarten Stereozentren berichten. Die Produkte sind durch mehrstufige Eintopfreaktionen erhältlich, ausgehend von leicht zugänglichen oder kommerziellen Startmaterialien. Eine perfekte Kontrolle des Diastereomerenverhältnisses der Allylierung wurde unter milden Bedingungen, in kurzer Zeit und ohne Zusatz eines Katalysators erreicht.

Danksagung

Wir danken den Fonds der Chemischen Industrie (FCI Liebig-Stipendium) für finanzielle Unterstützung, Prof. Dr. Konstantin Karaghiosoff und Prof. Dr. Paul Knochel für moralische Unterstützung.

Stichwörter: Allylborierung · Bor-Homologisierung · Diastereoselektivität · Eintopfprozesse · Methylenecyclobutane

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15884–15887
Angew. Chem. **2015**, *127*, 16112–16115

- [1] a) J. D. White, S. Jana, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1433–1436; b) S. A. Ruider, T. Sandmeier, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2378–2382; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2408–2412; c) M. Kögl, L. Brecker, R. Warrass, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9320–9322; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9480–9482.
- [2] a) Y. Yang, X. Fu, J. Chen, H. Zhai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9825–9828; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9963–9966; b) J.-B. Farcet, M. Himmelbauer, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2195–2197.
- [3] a) P. Boontanonda, R. J. Grigg, *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 583–584; b) Y. Tobe, T. Kishida, T. Yamashita, K. Kakiuchi, Y. Odaira, *Chem. Lett.* **1985**, 1437–1440; c) S. P. Samuel, T.-q. Niu, K. L. Erikson, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1429–1436; d) M. Jiang, M. Shi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2239–2242; e) D. Crépin, J. Dawick, C. Aïssa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 620–623; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 630–633.
- [4] a) N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103; b) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1483; c) T. Bach, *Synthesis* **1998**, *5*, 685–703; d) M. T. Crimmins, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1453–1473.
- [5] M. Shi, J.-M. Lu, Y. Wei, L.-X. Shao, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 641–652.
- [6] a) S. M. Kim, J. H. Park, Y. K. Kang, Y. K. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4532–4535; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4602–4605; b) J.-F. Zhao, T.-P. Loh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7232–7235; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7368–7371; c) S. Suárez-Pantiga, C. Hernández-Díaz, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552–11555; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11720–11723; d) H. Faustino, I. Alonso, J. L. Mascareñas, F. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6526–6530; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6654–6658.
- [7] a) L. Chen, M. Shi, C. Li, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5285–5288; b) J. P. Markham, S. T. Staben, D. F. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9708–9709; c) M. Iwazaki, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Synlett* **2009**, *13*, 2177–2179; d) T. Kurahashi, A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7881–7884; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8093–8096; e) A. Innitzer, L. Brecker, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4431–4434; f) T. Fujiwara, N. Iwasaki, T. Takeda, *Chem. Lett.* **1998**, 741–742.
- [8] a) D. S. Matteson, R. H. W. Mah, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2599–2603; b) D. S. Matteson, R. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7590–7591.
- [9] a) M. Burns, S. Essafi, J. R. Bame, S. P. Bull, M. P. Webster, S. Balieu, J. W. Dale, C. P. Butts, J. N. Harvey, V. K. Aggarwal, *Nature* **2014**, *513*, 183–188; b) S. Roesner, D. J. Blair, V. K. Aggarwal, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3718–3723.
- [10] E. Beckmann, V. Desai, D. Hoppe, *Synlett* **2004**, 2275–2280.
- [11] a) L. D. Boardman, V. Bagheri, H. Sawada, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6105–6107; b) F. Liu, E.-i. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1149–1152.
- [12] a) M. Althaus, A. Mahmood, J. R. Suárez, S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4025–4028; b) M. Raducan, R. Alam, K. J. Szabó, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13227–13230; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1305–13053; c) J. L.-Y. Chen, H. K. Scott, M. J. Hesse, C. L. Willis, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5316–5319; d) J. L.-Y. Chen, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10992–10996; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11172–11176.
- [13] CCDC-1417504 (**4f**) beinhaltet kristallographische Daten zu diesem Artikel. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.
- [14] I. Marek, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2887–2900.
- [15] J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4412–4428.
- [16] K. B. Wiberg, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 312–322; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 312–322.
- [17] a) R. W. Hoffmann, H.-J. Zeiss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 306–307; *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 329–329; b) R. W. Hoffmann, H.-J. Zeiss, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1309–1314; c) R. W. Hoffmann, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 123–130; d) R. W. Hoffmann, G. Niel, A. Schlapbach, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1993–1998.

Eingegangen am 10. August 2015,
veränderte Fassung am 21. September 2015
Online veröffentlicht am 13. November 2015