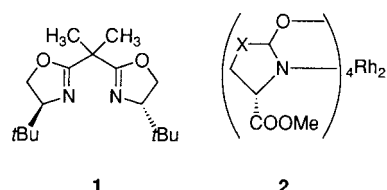


Makrocyclische Cyclopropene durch hohenantioselektive intramolekulare Additionen von Metallcarbenen an Alkine**

Michael P. Doyle,* Doina G. Ene, Chad S. Peterson
und Vince Lynch

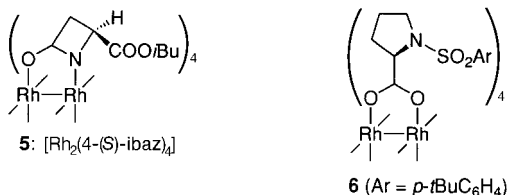
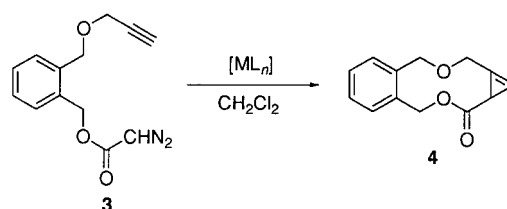
Cyclopropene, die durch intermolekulare Additionen von Carbenen an C-C-Dreifachbindungen entstehen, zersetzen sich gewöhnlich nicht,^[1] und viele derartige Verbindungen haben bestimmte biologische Wirkungen.^[2] Intramolekulare Cyclopropanierungen sind ähnlich intensiv untersucht worden,^[3] allerdings erwiesen sich die erhaltenen Cyclopropene wegen der höheren Ringspannungen als instabil und zersetzten sich in Gegenwart der Übergangsmetallkatalysatoren, mit denen sie hergestellt wurden, schnell zu Vinylcarbenen, die eine eigene charakteristische Chemie aufweisen.^[3, 4] Wir haben darüber berichtet, daß [Cu(MeCN)₄]PF₆ in Kombination mit dem chiralen Bisoxazolin **1** ein guter Katalysator für enantioselektive intramolekulare Cyclopropanierungen ist, bei denen mit *ee*-Werten von 87 bis 91 % zehn- bis fünfzehngliedrige Lactonringe mit anelliertem Cyclopropanring entstehen. Chirale Dirhodium(II)-carboxamidat-Katalysatoren des Typs **2** waren wesentlich weniger gut für diese



- 1** **2**
- a, X = CH₂ : [Rh₂(5-(S)-mepy)₄]
b, X = O : [Rh₂(4-(S)-meox)₄]
c, X = NCOCH₂CH₂Ph : [Rh₂(4-(S)-mppim)₄]

enantioselektiven Synthesen geeignet (<50 % *ee*).^[5] Hier berichten wir, daß makrocyclische Cyclopropanierungen mit noch höheren Ausbeuten und besseren Enantioselektivitäten möglich sind, die Selektivitäten derartiger Reaktionen aber stark von den Katalysatoren abhängen.

Die katalytische Diazozersetzung von **3** in CH₂Cl₂, die mit vielen chiralen Katalysatoren möglich ist, führte zu **4** als einzigem Produkt, das in Ausbeuten zwischen 62 und 92 % isoliert werden konnte. Die Kristallstruktur von **4** wurde



röntgenographisch bestimmt, und in Abbildung 1 ist eine ORTEP-Ansicht der Struktur gezeigt.^[6] Von den verwendeten Katalysatoren wurde mit [Rh₂(4-(S)-ibaz)₄] **5**^[7] die höchste Enantioselektivität (92 % *ee*) erzielt, der nächstbessere

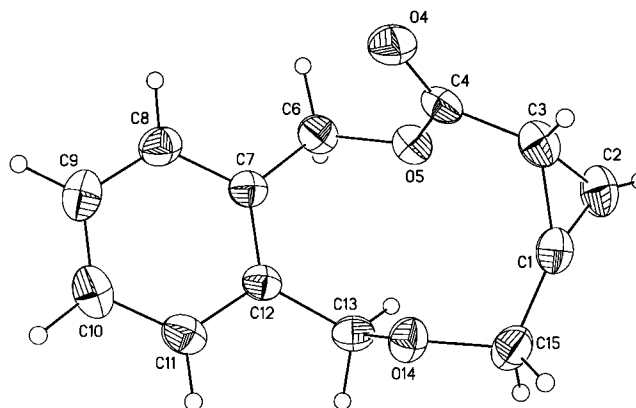


Abbildung 1. Ansicht der Struktur von (S)-**4** im Kristall. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: C1–C3 1.514(3), C2–C3 1.506(3), C1–C2 1.265(3), C3–H3 0.88(2), C2–H2 0.93(3); C2–C3–C1 49.5(2), C1–C2–C3 65.5(2), C2–C1–C3 64.9(2), O5–C4–C3 111.0(2).

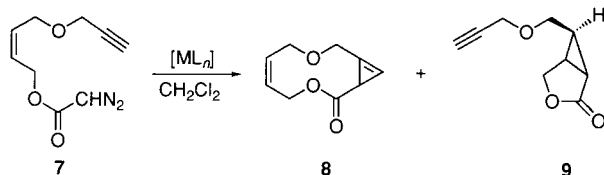
Katalysator war CuPF₆/**1** (80 % *ee*). Andere chirale Dirhodiumcarboxamidate gaben niedrigere Enantioselektivitäten, und das chirale Dirhodiumprolinat **6**^[8] war im wesentlichen unselektiv. Die absolute Konfiguration von **4**, das man mit dem (S)-konfigurierten Dirhodium(II)-Katalysator **5** erhielt, wurde durch Hydrogenolyse und Hydrieren – katalysiert durch 5 % Pd(OH)₂/C in Ethanol – zum bekannten (1*R*,5*S*)-3-Oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on bestimmt.^[9] In Gegenwart katalytischer Mengen **5** reagiert **3** mit 92 % *ee* zu (1*R*)-**4**.

Da Dirhodium(II)-carboxamidate hochselektiv die Allylcyclopropanierung gegenüber der Addition an entfernte Doppelbindungen katalysieren,^[9] während mit CuPF₆/**1** bevorzugt die Addition an terminale Positionen abläuft,^[5] erwarteten wir das gleiche Ergebnis beim Propargylanalogon **7**. Während mit Dirhodiumcarboxamidaten des Typs **2** hochselektiv **9** entstand, wurde mit **5** mit außergewöhnlicher Enantioselektivität **8** erhalten. Dagegen entsteht bei Verwendung von CuPF₆/**1** eine 1:2-Mischung aus **8** und **9**, unerwarteterweise ohne nennenswerte Enantioselektivität.

[*] Prof. M. P. Doyle, Dr. D. G. Ene, Dr. C. S. Peterson
Department of Chemistry
University of Arizona
Tucson, AZ 85721-0041 (USA)
Fax: (+1) 520-621-8407
E-mail: mdoyle@u.arizona.edu

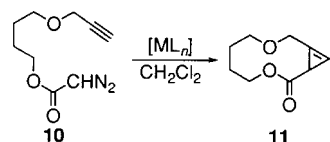
Dr. V. Lynch
Department of Chemistry and Biochemistry
University of Texas
Austin, TX 78712 (USA)
Fax: (+1) 512-471-8696
E-mail: vmlynch@mail.utexas.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der Robert A. Welch Foundation, der National Science Foundation sowie den National Institutes of Health unterstützt.

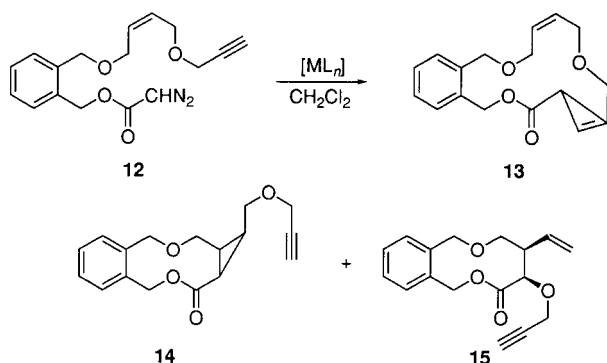


[ML _n]	Ausb. [%]	8:9	ee (8) [%]	ee (9) [%]
CuPF ₆ /1	54	31:69	75	46
2a	76	4:96	–	96
5	80	84:16	97	88
6	87	96:4	12	20

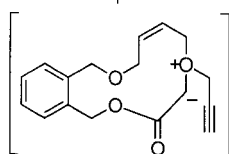
Die makrocyclische Cyclopropanierung von **3** und **7** ist nicht nur eine Folge der Geometrie der Reaktanten, wie an den Ergebnissen deutlich wird, die mit dem Propargyldiazoacetat **10** erhalten wurden, das einen 1,4-Butandiol-Linker aufweist. Mit **5** wurde **11** mit $\geq 99\%$ *ee* erhalten – die Ausbeuten der isolierten Produkte lagen zwischen 73 und 92 % –, während die mit anderen Katalysatoren erzielten *ee*-Werte 82 % (CuPF₆/1), 78 % (**2a**) sowie 17 % (**2c**) betrugen. Auch in diesem Fall war der Katalysator **5** außergewöhnlich enantioselektiv.



Einen überzeugenden Test der Chemo- und Enantioselektivität liefert die Diazozersetzung von **12**, an die sich drei Reaktionswege anschließen: die Cyclopropanierung zum 15gliedrigen Ring **13**, die Cyclopropanierung zum zehngliedrigen Ring **14** und eine Sequenz aus Ylid-Bildung und [2,3]-sigmatroper Umlagerung^[10] zu **15**. Mit CuPF₆/1 als Katalysator wurden alle drei Produkte erhalten. Hingegen entstand nahezu ausschließlich **13** bei Reaktionen mit chiralen Dirhodiumcarboxamidaten, allerdings mit verminderter Enantioselektivität verglichen mit den bei der Bildung von **4**, **8** und **11**



[ML _n]	Ausb. [%]	13:14:15	ee (13) [%]
CuPF ₆ /1	85	57:12:31	79
2a	59	95:3:2	35
5	70	99:1:–	65



erhaltenen. Das Cyclopropen **13** war recht instabil und wurde daher mit 1,3-Diphenylisobenzofuran zum stabilen *exo*-Diels-Alder-Addukt umgesetzt.^[11] Der *ee*-Wert von **13** wurde nach der selektiven Hydrierung der Cyclopropengruppe mit Dimimid bestimmt.^[12] Die aus dem Ylid entstehende Verbindung **15**, das Hauptprodukt mit CuPF₆/1, wies einen *ee*-Wert von nur 18 % auf.

Das chirale Dirhodium(II)-azetidinoncarboxylat **5** ist den anderen hier untersuchten Katalysatoren bei enantio- und chemoselektiven Cyclopropanierungen eindeutig überlegen. Im Unterschied zu den bei intermolekularen Cyclopropanierungen erhaltenen Ergebnissen^[12] ist der CuPF₆/1-Katalysator zwar effizient,^[13] aber zu wenig selektiv, um für Synthesen von Nutzen zu sein. Mit durchschnittlichen Produktausbeuten von 80 % bei der Bildung von zehngliedrigen Ringen mit anelliertem Cyclopropanring und ohne Verwendung hochverdünnter Reaktionslösungen ist diese Methode eine der effizientesten zur enantioselektiven Synthese von Makrocyclen.

Experimentelles

Bei einer typischen Synthese wurden 8.8 mg **5** (10 µmol, 1.0 Mol-%) in einem getrockneten Zweihalskolben vorgelegt, der mit Rückflußkühler und Gummiseptum versehen war. Dazu gab man frisch destilliertes CH₂Cl₂ (5 mL) und rührte die homogene Lösung 5 min unter Rückfluß. Man löste 244 mg **3** (1.00 mol) in 10 mL wasserfreiem CH₂Cl₂ und gab diese Lösung unter Verwendung einer Spritzenpumpe mit 1.0 mL h^{–1} zur unter Rückfluß siedenden Katalysatorlösung. Danach wurde die Lösung durch Silicagel filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde durch Flash-Chromatographie an Silicagel gereinigt (CH₂Cl₂/Ethylacetat, 8/1), und man erhielt 119 mg (62 %) reines **4** als weißen Feststoff (Schmp. 98–100 °C). Die Produktmischung wurde in Gegenwart von 5 % Pd(OH)₂/C in Ethanol zu (1*R*,5*S*)-3-Oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (93 % Ausbeute) hydriert. Der *ee*-Wert betrug 92 %, wie gaschromatographisch festgestellt wurde (Chiraldex G-TA, 90 °C, Altech and Assoc., Inc.). [α]_D²⁰ = –84.0 (*c* = 1.07 in CH₂Cl₂).

Eingegangen am 11. September 1998 [Z12406]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 700–702

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen • Carbenkomplexe • Homogene Katalyse • Makrocyclen • Rhodium

- [1] Übersichten: M. S. Baird, *Top. Curr. Chem.* **1988**, 144, 137–209; P. Binger, H. M. Buch, *Top. Curr. Chem.* **1987**, 135, 77–151; M. N. Protopopova, E. A. Shapiro, *Russ. Chem. Rev.* **1989**, 58, 667–681; T. Ye, M. A. McKervy, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1091–1160.
- [2] Übersichten: C. Djerassi, C. J. Silva, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 371–378; J. Salaun, M. S. Baird, *Fr. Curr. Med. Chem.* **1995**, 2, 511–542; A. A. Andrianav-Rafehivolo, E. E. Gaydou, L. H. Rakotova, *Oleagineux* **1994**, 49, 177–188.
- [3] Übersichten: A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 223–269; M. P. Doyle, M. A. McKervy, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, **1998**, Kap. 5.
- [4] T. R. Hoye, J. R. Vyvyan, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4184–4195; P. Müller, C. Gränicer, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 129–144.
- [5] M. P. Doyle, C. S. Peterson, D. L. Parker, Jr., *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1439–1440; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1334–1336.
- [6] a) Kristallstrukturanalyse von **4**: C₁₃H₁₂O₃, *M_r* = 216.23, tetragonal, Raumgruppe *P*₄₂₁₂, *a* = 8.388(1), *c* = 31.804(2) Å, *V* = 2237.7(7) Å³, *Z* = 8, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.28 g cm^{–3}, *F*(000) = 912. Ein farbloses, dreieckiges Prisma mit den Abmessungen 0.24 × 0.42 × 0.78 mm³, das aus einem größeren Kristall ausgeschnitten worden war, wurde zur Datensammlung verwendet. Die Daten wurden bis zu einem Winkel von 55° (2 θ) nach der ω -Scan-Methode (1.2°- ω -Scan) auf einem Siemens-P4-

Diffraktometer bei 25 °C unter Verwendung von monochromatisierter Mo α -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å) aufgenommen. Es wurden 6225 Reflexe gemessen, von denen 2578 unabhängig waren ($R_{\text{int}}(F^2) = 0.049$). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und durch Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfahren gegen F^2 verfeinert, wobei für Nichtwasserstoffatome anisotrope Versetzungsparameter verwendet wurden. Die Lagen der Wasserstoffatome wurden Differenz-Fourier-Karten entnommen und isotrop verfeinert. Die abschließenden R - und GOF-Werte betrugen: $R_o(F^2) = 0.0856$, GOF = 1.032 für 194 Parameter. Der konventionelle $R(F)$ -Wert war 0.0454 für 1540 Reflexe mit $F_o > 4\sigma(F_o)$. Die Datenreduktion, die Zerfallskorrektur, die Strukturlösung und -verfeinerung wurden mit dem SHELXTL/PC-Programmpaket durchgeführt (G. M. Sheldrick, SHELXTL, Version 5.03, Siemens-Analytical X-ray Instruments, Inc., Madison, WI (USA)). b) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-103167“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [7] M. P. Doyle, Q.-L. Zhou, S. H. Simonsen, V. Lynch, *Synlett* **1996**, 697–698.
- [8] a) H. M. L. Davies, P. R. Bruzinski, D. H. Lake, N. Kong, M. J. Fall, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6897–6907; b) M. Kennedy, M. A. McKervey, A. R. Maguire, G. H. P. Roos, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 361–362.
- [9] 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, 5763–5775.
- [10] a) M. P. Doyle, D. C. Forbes, M. M. Vasbinder, C. S. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7653–7654; b) M. P. Doyle, C. S. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5265–5268.
- [11] P. Müller, G. Bernardinelli, J. Pflyffer, D. Rodriguez, J.-P. Schaller, *Helv. Chimica Acta* **1988**, 71, 544–550.
- [12] M. P. Doyle, M. Protopopova, P. Müller, D. Ene, E. A. Shapiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8492–8498.
- [13] In Gegenwart von CuPF $_6$ **1** bildete sich bei Zugabe von Ethyldiazoacetat zu Propargylmethylether das Cyclopropenierungsprodukt in 60 % Ausbeute und mit 81 % *ee*.

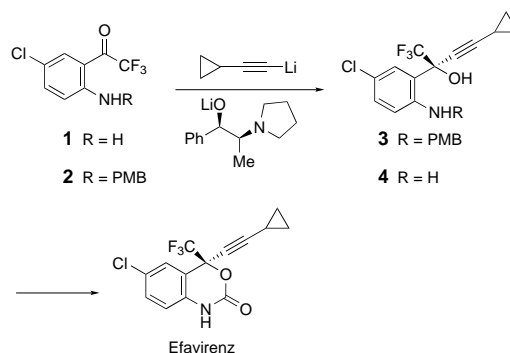
Eine neue, hochenantioselektive Alkinylierung von Ketonen, die durch chirale Zinkaminoalkoxide gesteuert wird

Lushi Tan,* Cheng-yi Chen, Richard D. Tillyer, Edward J. J. Grabowski und Paul J. Reider

Die stereoselektive nucleophile Addition an Carbonylverbindungen ist eine wichtige Synthesemethode. Die enantioselective Alkylierung von Carbonylverbindungen ist weitgehend erforscht,^[1] während bei der nucleophilen Alkinylierung bisher nur sehr wenige Erfolge zu verbuchen sind. Einige Beispiele einer enantioselectiven Alkinylierung von Aldehy-

den durch metallorganische Verbindungen mit chiralen Hilfsstoffen sind bekannt.^[2, 3] So führt die Addition von Dialkylzink- und Alkylalkylzink-Verbindungen an Benzaldehyd in Gegenwart von Aminoalkoholen zu den Propargylalkoholen in <50 % *ee*.^[2c] Die Addition von Alkynylboranen an Aldehyde wurde durch Oxazaborolidine, die sich von Prolin ableiten, in weniger als äquimolaren Mengen gesteuert^[3] und lieferte bei tiefer Temperatur Propargylalkohole in bis zu 97 % *ee*. Wir berichten hier über eine neue, hochenantioselektive (bis zu 99.2 % *ee*) und praktikable Alkinylierung eines prochiralen Ketons mit Alkynyllithium- oder Alkynylmagnesium-Verbindungen, die von chiralen Zinkaminoalkoxiden gesteuert wird.

Efavirenz ist ein wirksamer, nichtnucleosidischer Inhibitor der reversen Transkriptase des Human Immunodeficiency Virus (HIV), der soeben von der US-amerikanischen Food & Drug Administration (FDA) zur Behandlung des Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) zugelassen worden ist.^[4] Die Bedeutung dieser Verbindung hat uns veranlaßt, einen effizienten und auf einen größeren Maßstab übertragbaren Syntheseweg zu suchen, der den Einbau des quartären Kohlenstoffatoms unter Kontrolle des stereochemischen Verlaufs ermöglicht. Vor kurzem wurde eine asymmetrische Synthese der Verbindung veröffentlicht, die auf der hochenantioselektiven Addition von Lithiumcyclopropylacetylid an das PMB-geschützte Acylanilin **2** (Schema 1)^[5] beruht (PMB = *p*-Methoxybenzyl). Die reaktive Spezies, der die



Schema 1. Synthese von Efavirenz. PMB = *p*-Methoxybenzyl.

hohe chirale Induktion bei dieser Reaktion zu verdanken ist, wurde durch ausführliche ^6Li -NMR-Untersuchungen^[6] gut charakterisiert. Die chirale Addition, die mit >98 % *ee* erfolgt, benötigt 2.2 Äquiv. Lithiumcyclopropylacetylid und 2.2 Äquiv. (1*R*,2*S*)-*N*-Pyrrolidinylnorephedrinalkoxid als chiralen Hilfsstoff sowie tiefe Temperaturen (–60 °C). Ferner hängt der Erfolg der Reaktion vom Schutz des Anilinteils ab, was das Einführen und Abspalten einer Schutzgruppe während der Synthese nötig macht. Der direkteste und effektivste asymmetrische Syntheseweg zu Efavirenz würde über die direkte enantioselective Alkinylierung des ungeschützten Ketoanilins **1**^[5] führen, um zum Aminoalkohol **4** zu gelangen. Die Zugabe von Lithiumcyclopropylacetylid zu **1** gemäß der beschriebenen Methode^[5] verlief jedoch nur mit einer niedrigen Geschwindigkeit bei einer nur geringen Enantioselectivität. Darüber hinaus führten die stark basischen Bedingungen schließlich zur Zersetzung des Produktes.

[*] Dr. L. Tan, C. Chen, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider
Department of Process Research
Merck Research Laboratories
P.O. Box 2000, RY80E-108
Rahway, NJ 07065 (USA)
Fax: (+1) 732-594-8360
E-mail: lushi_tan@merck.com