



Farina Brackmann (Autor)  
**Neuer Anwendungen der Titan-vermittelten  
Cyclopropanierung von N,N-  
Dialkylcarbonsäureamiden zur Synthese potentiell  
biologisch aktiver Verbindungen**

Farina Brackmann

---

**Neue Anwendungen der Titan-vermittelten  
Cyclopropanierung von N,N-Dialkyl-  
carbonsäureamiden zur Synthese  
potentiell biologisch aktiver Verbindungen**

---



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2307>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

## A. EINLEITUNG

*„Ist nicht die Chemie der Stein der Weisen, welcher die Bestandtheile des Erdkörpers in nützliche Produkte umformt, welche der Handel in Gold verwandelt, ist sie nicht der Stein der Weisen, der uns die Gesetze des Lebens zu erschließen verspricht, der uns die Mittel liefern muß, die Krankheiten zu heilen und das Leben zu verlängern?“*

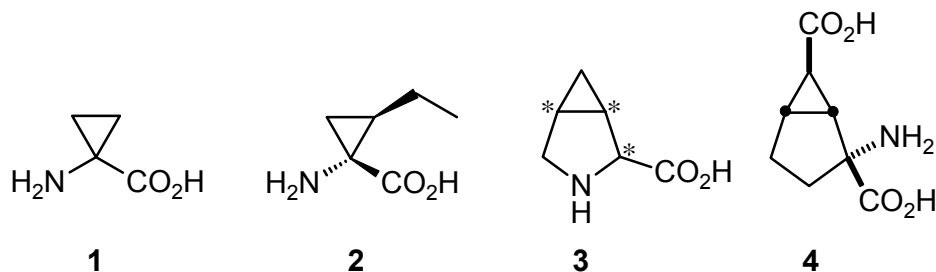
Auf diese Weise beschrieb JUSTUS VON LIEBIG im Jahr 1865 der Leserschaft seiner „Chemischen Briefe“ die Chemie.<sup>[1]</sup> Heute, zu Beginn des 21. Jahrhunderts, besitzen diese Worte noch immer Aktualität: So ist es zum Beispiel mit Hilfe der Chemie gelungen, ein „Gesetz des Lebens“ in Form der menschlichen Erbsubstanz vollständig aufzuklären.<sup>[2]</sup> Durch die Isolierung von Naturstoffen und die chemische Synthese von pharmazeutisch relevanten Wirksubstanzen gelang es, eine Reihe von Krankheitserregern zurückzudrängen beziehungsweise gänzlich auszurotten. Somit können durch die chemische Entwicklung biologisch aktiver Substanzen ein höherer Lebensstandard erreicht und das Leben verlängert werden.

Überschattet werden diese positiven Errungenschaften der Chemie durch die immer schneller fortschreitende Resistenzentwicklung und Immunisierung biologischer Systeme gegenüber Wirkstoffen. Hierdurch steigt die Nachfrage nach biologisch aktiven Substanzen stetig an, und obwohl die Totalsynthese von Naturstoffen heute ein sehr hohes Niveau erreicht hat,<sup>[3]</sup> ist es eine besondere Herausforderung für Synthesechemiker, diesen Ansprüchen gerecht zu werden.

Die moderne Wirkstoffforschung fordert einfach synthetisierbare Substanzen, die außerdem konformativ stark rigidifiziert sein sollen, um unerwünschte Wechselwirkungen des Wirkstoffs im biologischen System zu minimieren. Die konformative Einschränkung einer Substanz kann unter anderem durch den Einbau eines kleinen Rings in das Molekül erreicht werden. Hierfür bieten sich aufgrund ihrer außergewöhnlichen elektronischen und sterischen Eigenschaften sowie ihrer Ringspannung insbesondere Cyclopropanringe an.<sup>[4]</sup> Der Einfluß der konformativen Einschränkung eines Moleküls auf dessen biologische Aktivität wird durch die Iso-

lierung zahlreicher hochaktiver Naturstoffe, die eine Cyclopropaneinheit aufweisen, belegt.<sup>[5]</sup>

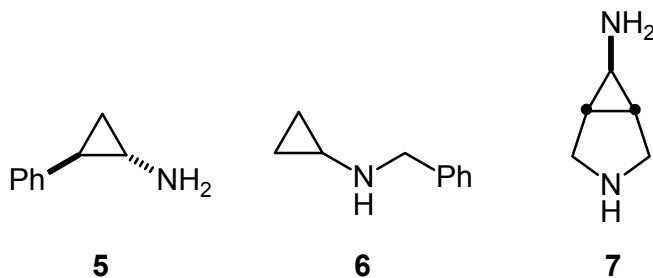
Bei einer Vielzahl isolierter Cyclopropylverbindungen handelt es sich um Aminosäuren.<sup>[6]</sup> Bereits der einfachste Vertreter der Cyclopropylaminosäuren, 1-Aminocyclopropancarbonsäure (**1**), spielt als unmittelbarer Vorläufer des Phytohormons Ethylen, das eine ganze Reihe pflanzenphysiologischer Vorgänge reguliert, eine herausragende Rolle.<sup>[7]</sup> Die 2-Ethyl-1-aminocyclopropancarbonsäure, die sogenannte Coronamsäure **2**, inhibiert das Ethylen-freisetzende Enzym (EFE) und wirkt dadurch unter anderem als starkes Herbizid.<sup>[8]</sup> Eine besonders ausgeprägte konformative Einschränkung wird durch ein Bicyclo[3.1.0]hexan-Gerüst hervorgerufen, das unter anderem das Grundgerüst von Methanoprolin (**3**) darstellt. Methanoprolin (**3**) ist ein Inhibitor des Prolinmetabolismus und wird zur Unkrautvernichtung in der Produktion von Hybrid-Weizen eingesetzt.<sup>[9]</sup> Neben diesen natürlich vorkommenden Cyclopropylaminosäuren gibt es auch zahlreiche synthetisch hergestellte Cyclopropylaminosäuren und entsprechende Derivate. Ein Beispiel hierfür ist die 2-Aminobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (**4**), die als Glutamin-Rezeptor Agonist wirkt (Abbildung 1).<sup>[10]</sup>



**Abbildung 1.** Beispiele biologisch aktiver Cyclopropylaminosäuren.

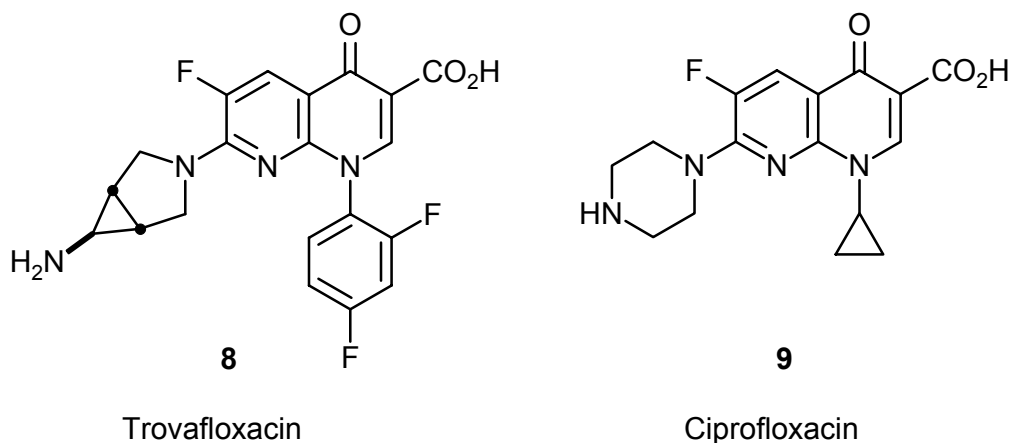
Abgesehen von Cyclopropylaminosäuren weisen auch Cyclopropylamine häufig interessante biologische Wirksamkeiten auf. Das Tranylcypromin **5** ist als Monoaminoxidase (MAO) Hemmstoff aktiv und wird seit Jahrzehnten als Antidepressivum in der Humanmedizin eingesetzt.<sup>[11]</sup> Die Weiterentwicklung von **5** führte zu *N*-Cyclopropyl-*N*-arylalkylaminen **6**, die sich ebenfalls als hochaktive Monoaminoxidase-Inhibitoren erwiesen.<sup>[12]</sup> Auch das Diamin **7**, das analog den Amino-

säuren **3** und **4** das konformativ eingeschränkte Bicyclo[3.1.0]hexan-Gerüst trägt, weist interessante Eigenschaften auf (Abbildung 2).



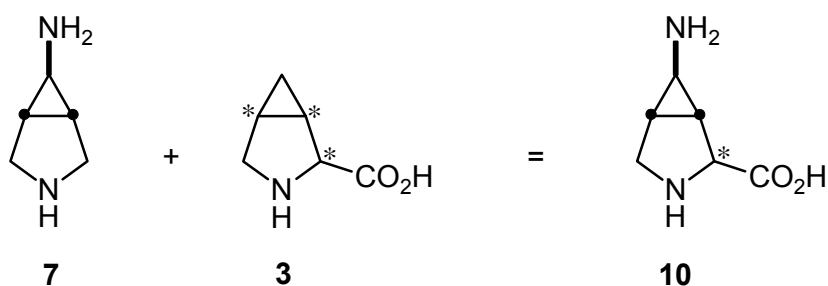
**Abbildung 2.** Beispiele biologisch aktiver Cyclopropylamine.

3-Azabicyclo[3.1.0]hexylamin (**7**) ist ein konformativ festgelegtes bicyclisches Mimetikum für Piperazin im einst vielfach eingesetzten Fluorchinolon-Antiinfektivum Trovafloxacin **8** (Abbildung 3).<sup>[13]</sup> Trovafloxacin **8** ist ein Gyrasehemmer, der sich besonders durch seine Wirkung gegen anaerobe Keime und gegen Penicillin-resistente Bakterien auszeichnet. Außerdem wurde das Diamin **7** in Analoga des Antiinfektivums Ciprofloxacin **9** (Abbildung 3) eingebaut, indem es, über seine sekundäre Aminofunktion gebunden, den Piperazin-Rest ersetzt.<sup>[14]</sup> Erst vor kurzem entdeckte man, daß zahlreiche Derivate von 3-Azabicyclo[3.1.0]hexylamin (**7**) auch als Muscarinrezeptor-Antagonist wirken können.<sup>[15]</sup>



**Abbildung 3.** Die Antiinfektiva Trovafloxacin **8** und Ciprofloxacin **9**.

Bei der Entwicklung biologisch aktiver Substanzen geht man häufig von bekannten Strukturen aus und versucht, durch deren Derivatisierung neue Wirkstoffe mit breiterem Wirkspektrum bei gleichzeitig reduzierten Nebenwirkungen zu synthetisieren. Die strukturelle Vereinigung von Methanoprolin (**7**) und 3-Azabicyclo[3.1.0]hexylamin (**7**), führt zu 3,4-(Aminomethano)prolin (**10**), woraus ein interessanter Einfluß auf die biologische Aktivität zu erwarten ist. 3,4-(Aminomethano)prolin (**10**) kann aufgrund seiner Rigidität als Baustein in der Synthese pharmazeutisch relevanter Strukturen dienen. Da **10** außerdem zugleich als ein konformativ eingeschränktes Analogon von Lysin und von Ornithin sowie, nach Guanidierung der  $\gamma$ -Aminofunktion, auch von Arginin angesehen werden kann, stellt es zudem einen interessanten Baustein für diverse Peptidomimetika dar (Abbildung 4).

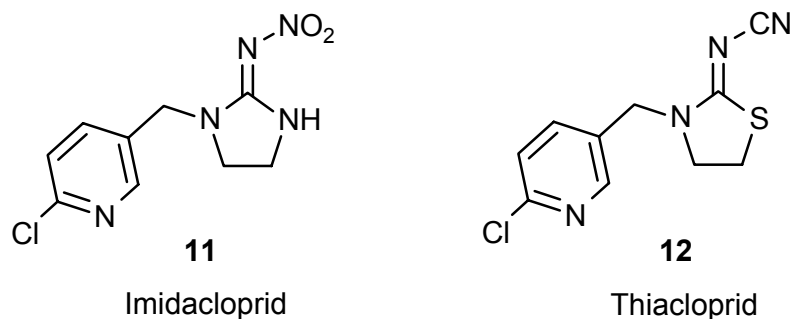


**Abbildung 4.** 3,4-(Aminomethano)prolin (**10**), ein Hybrid aus **7** und **3**.

Neben pharmazeutisch einsetzbaren Substanzen spielen heutzutage außerdem Pflanzenschutzmittel eine wichtige Rolle in der Wirkstoffforschung. Die moderne Landwirtschaft soll höchstmögliche Erträge auf kleinstem Raum bringen, was ohne den Einsatz von Insektiziden, Fungiziden und Herbiziden nicht möglich ist.

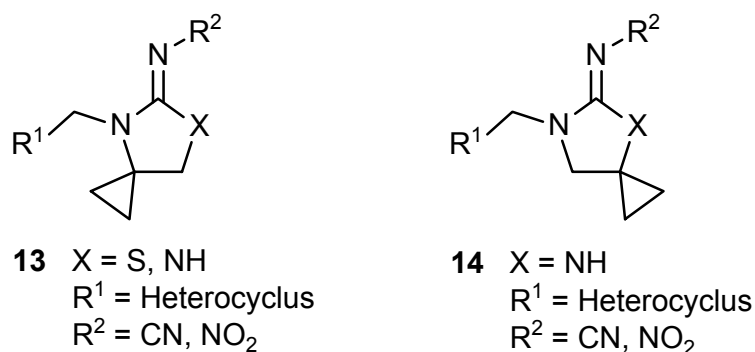
So ist zum Beispiel das Insektizid Imidacloprid **11** seit seiner Markteinführung im Jahr 1991 zu einem der effektivsten und dadurch weltweit bedeutendsten Pflanzenschutzmittel der heutigen Zeit geworden, das im Agrarbereich ebenso wie im Haushalt und in der Veterinärmedizin vielseitige Anwendungen findet.<sup>[16]</sup> Imidacloprid **11** ist ein systemisch, als Nikotinrezeptor-Antagonist wirkendes Chlornicotinyl-Insektizid, das aus einem 2-(*N*-Nitroimino)imidazolin-Baustein und einem (6-Chlorpyridin-3-yl)methylrest (CPM-Rest) besteht. Ein weiteres Beispiel eines Nikotin-ähnlichen Insektizids ist Thiacloprid **12**, in dem der 2-(*N*-Nitroimino)imidazolin Baustein durch eine (*N*-Cyanoimino)thiazolidin-Gruppe ersetzt wurde.

Thiacloprid **12** zeichnet sich neben seinen hervorragenden insektiziden Eigenschaften durch ein günstiges ökobiologisches Profil und eine fehlende bienenschädigende Wirkung aus (Abbildung 5).



**Abbildung 5.** Die Insektizide Imidacloprid **11** und Thiacloprid **12**.

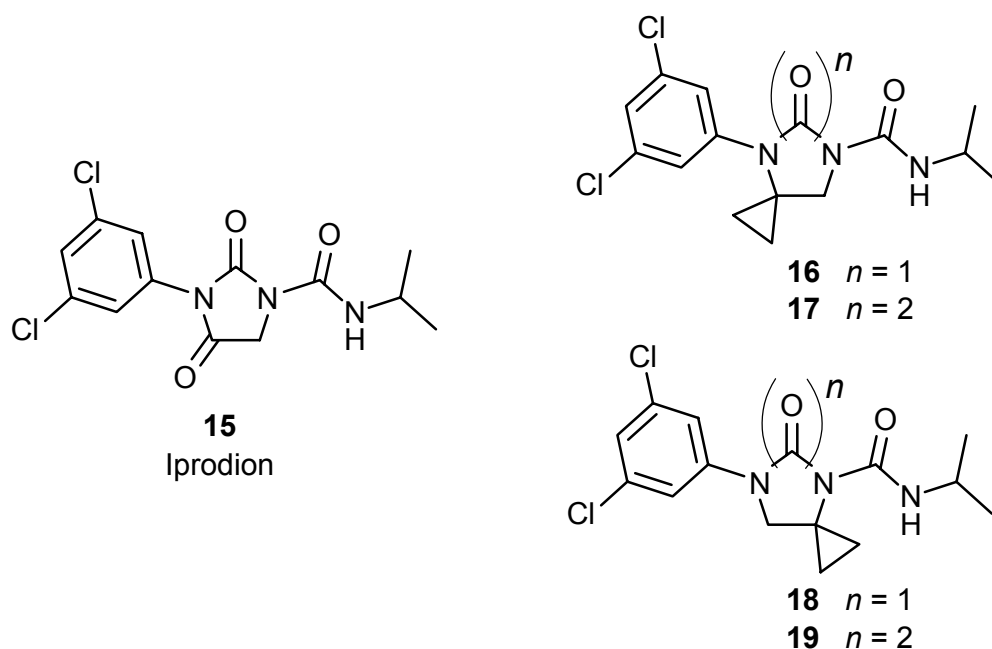
Eine bisher nicht wahrgenommene Möglichkeit, Imidacloprid **11** und Thiacloprid **12** zu modifizieren, um damit die biologische Wirkung möglicherweise positiv zu beeinflussen, bietet die Einführung eines spiroanellierten Cyclopropanrings in den Imidazolin- beziehungsweise Thiazolidin-Heterocyclus. Hieraus ergeben sich die spirocyclopropanierten Analoga **13** beziehungsweise **14**, die einen Cyclopropylamin-Baustein enthalten (Abbildung 6).



**Abbildung 6.** Spirocyclopropanierte Analoga **13** und **14** von Imidacloprid **11** und Thiacloprid **12**.

Ein weltweit vielfach eingesetztes Fungizid ist das Kontaktgift Iprodion **15**, das 1970 von der Firma Rhône-Poulenc entwickelt wurde. Iprodion verhindert die Reifung von Pilzsporen und das Wachstum der Pilzgeflechte.<sup>[17]</sup> Analog den Insekti-

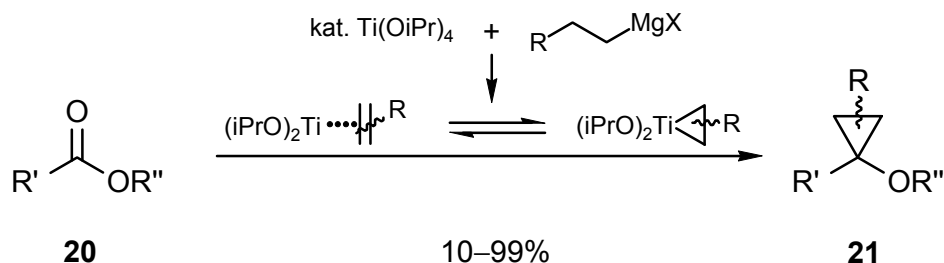
ziden Imidacloprid **11** und Thiacloprid **12** könnte auch beim Iprodion **15** die Einführung eines spiroanellierten Cyclopropanrings in den Heterocyclus einen Einfluß auf die biologische Aktivität haben. Da ein Cyclopropanring für seine doppelbindungsähnlichen Eigenschaften bekannt ist,<sup>[4]</sup> stellt besonders das Analogon **16** ein interessantes Derivat dar, in dem die Carbonylfunktion durch einen spiroanellierten Cyclopropanring substituiert ist. Zusätzlich zu den spirocyclopropanierten Fünfringanaloga **16** und **18** ( $n = 1$ ) weisen auch die entsprechenden Sechsringanaloga **17** und **19** ( $n = 2$ ), in denen die Harnstofffunktion des Iprodions **15** durch eine Oxalsäurediamidgruppe ersetzt ist, eine interessante Struktur auf (Abbildung 7).



**Abbildung 7.** Das Fungizid Iprodion **15** und dessen spirocyclopropanierte Analoga **16–19**.

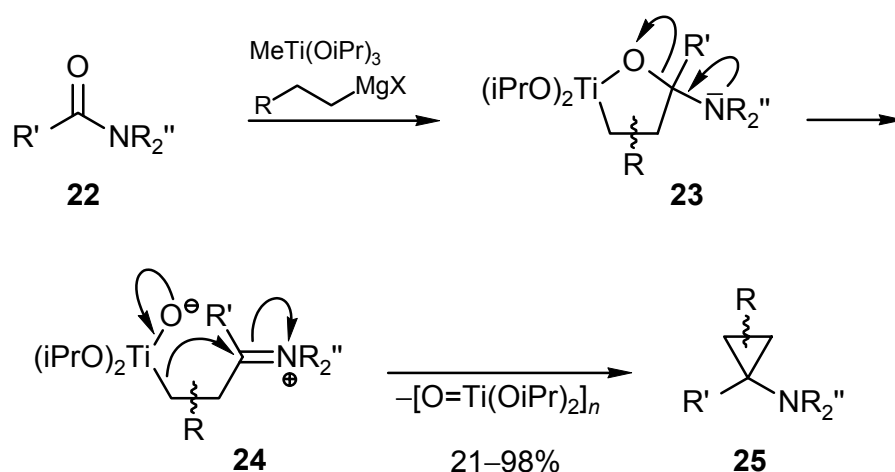
Obwohl Cyclopropylamine in einer Vielzahl biologisch aktiver Moleküle vorhanden sind, gab es bis vor etwa zwanzig Jahren keinen allgemeinen synthetischen Zugang zu dieser Substanzklasse. Im Jahr 1989 beschrieben KULINKOVICH et al. erstmals<sup>[18a]</sup> die Umsetzung von Carbonsäureestern **20** mit Alkylmagnesiumhalogenid in Gegenwart katalytischer Mengen Titan-tetraisopropoxid, wodurch Cyclopropanole **21** in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden können.<sup>[18]</sup> Das Schlüs-

selintermediat dieser Reaktion ist ein in situ aus dem Titan- und dem GRIGNARD-Reagenz gebildetes Titanacyclopropan, das als 1,2-Dicarbanion-Äquivalent zur Knüpfung zweier Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen dient (Schema 1).



**Schema 1.** Titantetraisopropoxid-katalysierte Bildung von Cyclopropanolen **21** aus Carbonsäureestern **20**.

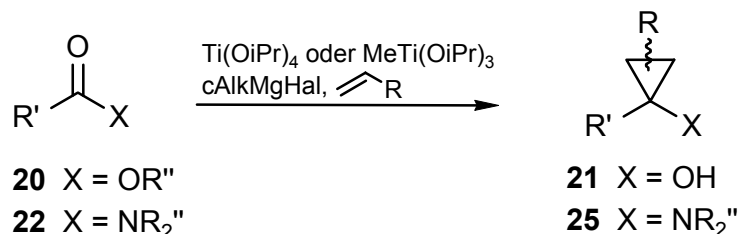
Diese Methode konnte von DE MEIJERE und CHAPLINSKI auf die Synthese von Cyclopropylaminen erweitert werden, indem *N,N*-Dialkylcarbonsäureamide **22** mit GRIGNARD-Verbindungen und Titantetraisopropoxid umgesetzt wurden.<sup>[19]</sup> Da bei dieser Variante der Reaktion eine oligomere Titan-Spezies entsteht, ist eine stöchiometrische Menge Titanreagenz erforderlich. Außerdem konnte gezeigt werden, daß unter Verwendung von Methyltitantriisopropoxid<sup>[20]</sup> höhere Ausbeuten an Cyclopropylamin erreicht werden als mit Titantetraisopropoxid (Schema 2).<sup>[21]</sup>



**Schema 2.** Methyltitantriisopropoxid-vermittelte Darstellung von Cyclopropylaminen **25** aus *N,N*-Dialkylcarbonsäureamiden **22**.



Da das Titanacyclopropan mit einem Titan-Alken-Komplex im Gleichgewicht steht (siehe Schema 1), kann dieser Komplex mit anderen, zugesetzten Alkenen unter Ligandenaustausch am Titanzentrum reagieren. Der Einsatz funktionalisierter Alkene ermöglicht somit den Zugang zu einer Vielzahl substituierter Cyclopropanole und Cyclopropylamine (Schema 3).<sup>[22]</sup>



**Schema 3.** Darstellung von Cyclopropanolen **21** und Cyclopropylaminen **25** mit der Ligandenaustauschmethode.

Mit der Titan-vermittelten Cyclopropanierung von *N,N*-Dialkylcarbonsäureamiden war es gelungen, eine Methode zu entwickeln, durch die mit verhältnismäßig geringem Reagenzien- und Kostenaufwand Cyclopropylamine in guten Ausbeuten synthetisiert werden können. Hierbei werden funktionelle Gruppen toleriert, die nicht selbst mit den verwendeten Reagenzien reagieren. Dies wäre zum Beispiel bei weiteren Carbonylfunktionen, die ebenfalls cyclopropaniert werden können, der Fall. Eine entscheidende Limitierung in der Anwendung der Titan-vermittelten Cyclopropanierung stellen Substrate dar, die azide Protonen tragen. Hydroxylgruppen sowie primäre und sekundäre Aminogruppen müssen bisher vor der Cyclopropanierungsreaktion in geeignete Derivate überführt werden, die keine aziden Protonen enthalten. Als Hydroxylschutzgruppen haben sich hierfür besonders Benzyl- und Silylgruppen bewährt; als Aminoschutzgruppe werden häufig Benzylgruppen, und im Falle von sekundären Aminen, auch die *tert*-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe (Boc) verwendet.<sup>[18,19]</sup> Da die Schutzgruppen im Laufe einer Synthese nach der Cyclopropanierung in der Regel wieder abgespalten werden müssen, stellt deren Verwendung zwei atomökonomisch ungünstige Reaktionen<sup>[23]</sup> dar, die zudem mit signifikanten Ausbeuteverlusten verbunden sein können. Es wäre daher wünschenswert, geeignete Reaktionsbedingungen zu finden, die eine Titan-vermittelte