

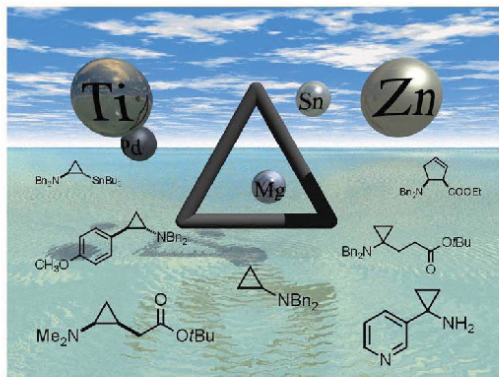


Stefan Wiedemann (Autor)
**Neue Wege zu funktionalisierten
Aminocyclopropanen - Zinkorganische Verbindungen
in der Titan-vermittelten Cyclopropanierung von
Carbonsäureamiden und Nitrilen**

Stefan Wiedemann

**Neue Wege zu funktionalisierten
Aminocyclopropanen**

Zinkorganische Verbindungen in der
Titan-vermittelten Cyclopropanierung von
Carbonsäureamiden und Nitrilen



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3637>

Copyright:
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

1. Einleitung

Die moderne Chemie ist immer stärker in der Pflicht, die Bedürfnisse der Menschheit zu befriedigen. Sie wird zunehmend durch Biotechnologie und Gentechnik unterstützt, aber auch in der Zukunft wird die Chemie im Bereich der "life sciences" dazu beitragen, die Lebensqualität weiter zu verbessern.^[1] Dazu zählt neben der Bereitstellung neuer Medikamente zur Heilung bisher unheilbarer Krankheiten auch die Entwicklung von Pflanzen- und Tierschutzmitteln, um die Ernährung der stetig wachsenden Weltbevölkerung sicherzustellen.

Somit ist eine der Hauptanforderungen an den Synthesechemiker die Bereitstellung neuer Wirkstoffe. Damit eine Verbindung die gewünschte Wirkung erzielen kann, muß sie am Wirkort an einen Rezeptor gelangen. Zur Beschreibung dieses Vorganges wird oft die Analogie des Schlüssel-Schloß-Prinzips herangezogen.^[2] Dieses Prinzip besagt, daß der Wirkstoff eine komplementäre Struktur zum Rezeptor aufweisen muß. Aus diesem Grund muß der Wirkstoff die richtige Geometrie besitzen und die richtige Konformation einnehmen, wenn er mit dem Rezeptor interagieren soll.^[3]

Da die Anzahl der möglichen Konformationen linearer Moleküle mit steigender Kettenlänge potentiell zunimmt, wird es zunehmend statistisch unwahrscheinlicher, die passende Konformation einzunehmen. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, cyclische Systeme zu verwenden, da sie stärker konformativ festgelegt sind und deshalb eine genau definierte Struktur aufweisen. Dieses Prinzip findet sich in zahlreichen Naturstoffen wieder, und auch pharmazeutisch relevante Verbindungen haben häufig ein cyclisches Grundgerüst (Abb. 1).

So konnte gezeigt werden, daß die Ringgröße der Epothilone (z. B. Epothilon A, **1**) entscheidend für deren Wirksamkeit ist, und das ist darauf zurückzuführen, daß die notwendigen funktionellen Gruppen sterisch fixiert sind.^[4] Auch in Pyrethrinestern wie Pyrethrin **2** dient der Cyclopropanring zur Fixierung der Konformation, die für deren Wirksamkeit als Insektizide mitbestimmend ist.^[5] Schließlich sind auch Steroide mit hormoneller Wirksamkeit wie Mifepreston **3** oder Cortison **4** dank eines starren Kohlenstoffgrundgerüsts weitgehend rigidifiziert und interagieren demnach gut mit dem passenden Rezeptor in der Zelle.^[6]

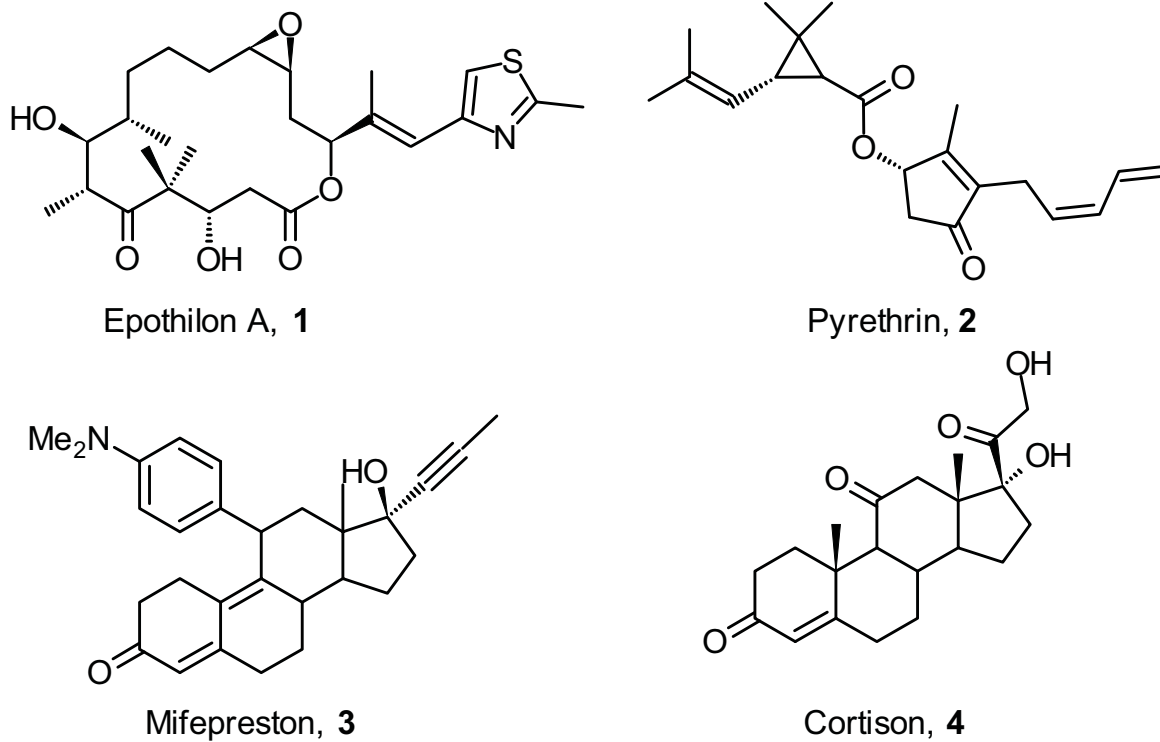


Abb. 1. Beispiele für Wirkstoffe, deren cyclische Strukturen essentiell für ihre Wirkung sind.

Entsprechend ihren energetischen Eigenschaften werden Carbocyclen in vier Gruppen eingeteilt.^[7] Kleine Ringe weisen ein hohes Maß an Winkelspannung auf, da die Bindungswinkel stark deformiert sind. Zu dieser Gruppe gehören 3- und 4-gliedrige Ringsysteme. Die zweite Gruppe, die normalen Ringe, zeichnet sich durch eine geringe Ringspannung aus. Dieser Gruppe gehört ein Großteil der monocyclischen Systeme an und sie enthält 5- bis 7-gliedrige Ringsysteme. Die dritte Gruppe sind die mittleren Ringe, die durch transannulare Wechselwirkungen durch den Raum Spannungen aufbauen. Dieser Gruppe gehören die 8- bis 11-gliedrigen Ringe an. Werden die Ringe noch größer, kann stets eine spannungsfreie Konformation gefunden werden. Dabei handelt sich um die Gruppe der großen Ringe.

In den letzten Jahren wurde die Forschung verstärkt auf Verbindungen fokussiert, die Cyclopropangruppen enthalten. Durch die einzigartigen Bindungsverhältnisse^[8] im kleinsten denkbaren Ringsystem können Wirkstoffe gezielt modifiziert werden.^[9] So wird durch den Einbau von Cyclopropylgruppen die Wirkung von Verbindungen verstärkt (Ciprofloxacin, **5**),^[10] das Anwendungsspektrum vergrößert (Moxifloxacin, **6**),^[11] die Bioverfügbarkeit erhöht (**7**)^[12] oder unerwünschte Nebenwirkungen unterdrückt (Adozelesin, **8**) (Abb. 2).^[13]

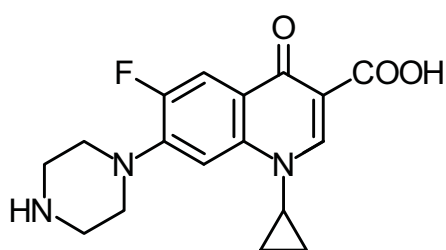
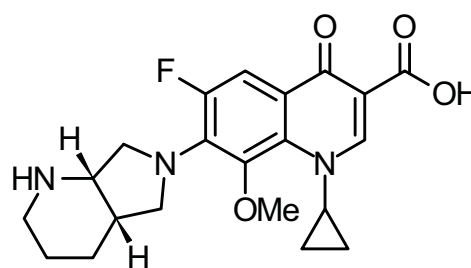
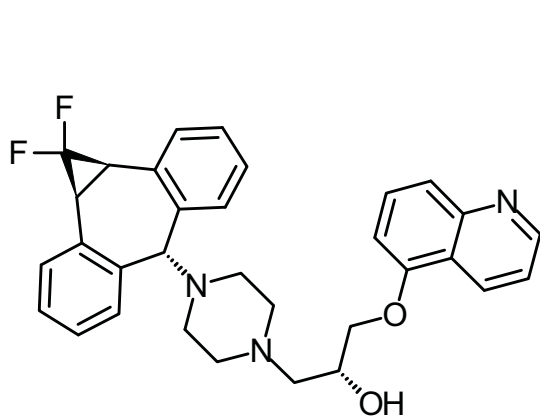
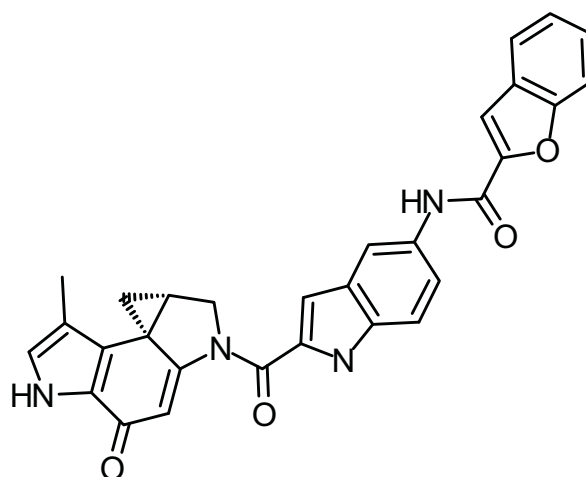
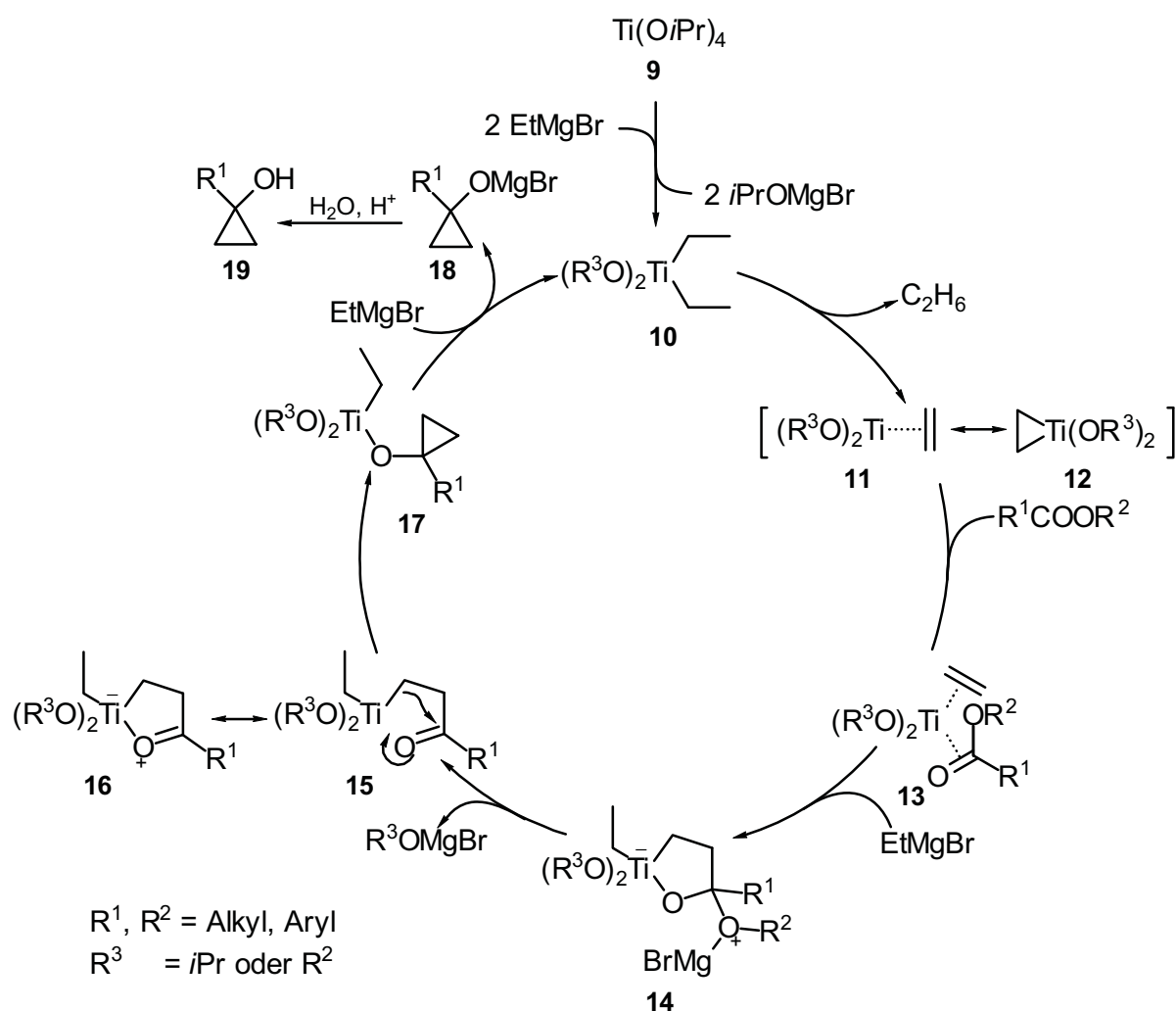
Ciprofloxacin, **5**Moxifloxacin, **6**LY335979, **7**Adozelesin, **8**

Abb. 2. Cyclopropanhaltige Wirkstoffe.

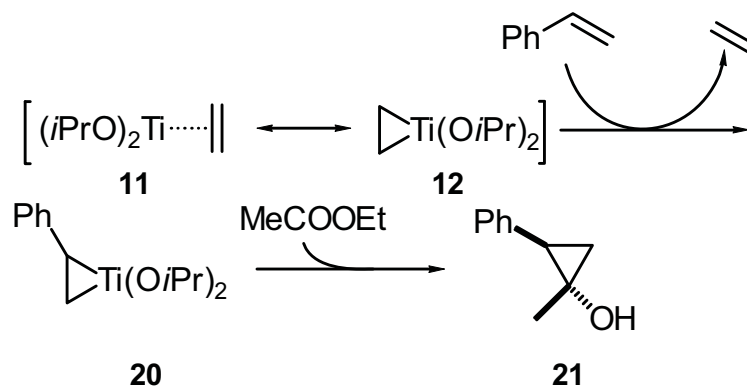
Um den Anforderungen der Wirkstoffforschung Rechnung zu tragen, war die Entwicklung neuer Synthesen für funktionalisierte Cyclopropane notwendig.^[14] Diese sollten möglichst universell einsetzbar sein und durch ihre funktionellen Gruppen leicht in größere Moleküle eingebaut werden können.

Ein neuartiger Zugang zu solchen Cyclopropanderivaten wurde 1989 von KULINKOVICH et al. gefunden.^[15] Bei der Reaktion eines Carbonsäureesters mit einem Alkylmagnesiumbromid in Gegenwart von Titan-tetraisopropylat (**9**) wurden Cyclopropanole in guten bis sehr guten Ausbeuten gebildet (Schema 1).^[16] Es entsteht zunächst ein Titan-Alken-Komplex **11**, welcher mit dem zugesetzten Carbonsäureester zu einem Oxatitanacyclopentan **14** reagiert. Durch anschließende Ringkontraktion bildet sich das entsprechende Titancyclopropanolat **17**, welches mit einem weiteren Molekül Alkylmagnesiumbromid reagiert. Nach der hydrolytischen Aufarbeitung wird dann das entsprechende Cyclopropanol **19** gebildet (Schema 1).^[17]



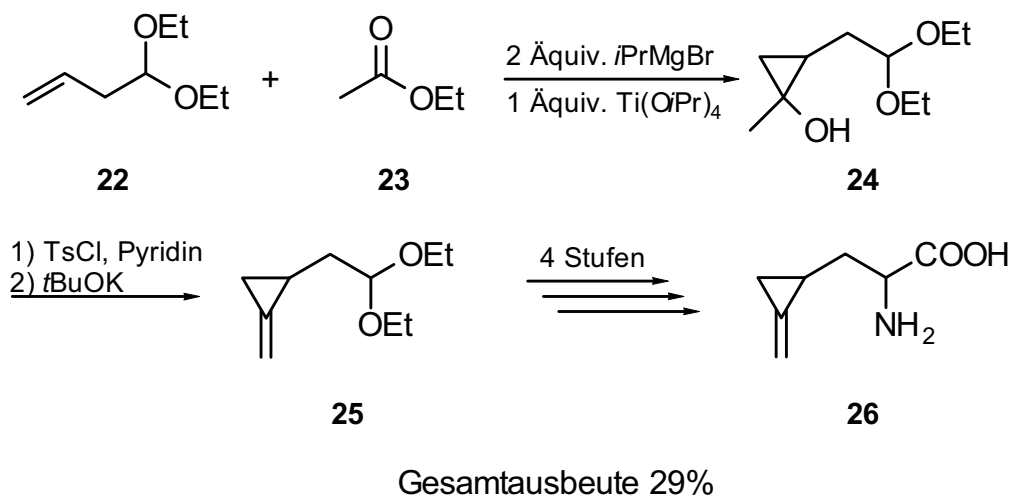
Schema 1. Mechanismus der Titan-vermittelten Transformation von Carbonsäureestern zu Cyclopropanolen nach KULINKOVICH et al.^[17b]

Das Produktspektrum konnte beträchtlich durch die von KULINKOVICH et al. erstmals demonstrierte^[18] und von SATO et al.^[19] sowie Cha et al.^[20] propagierte Ligandenaustauschreaktion erweitert werden (Schema 2).



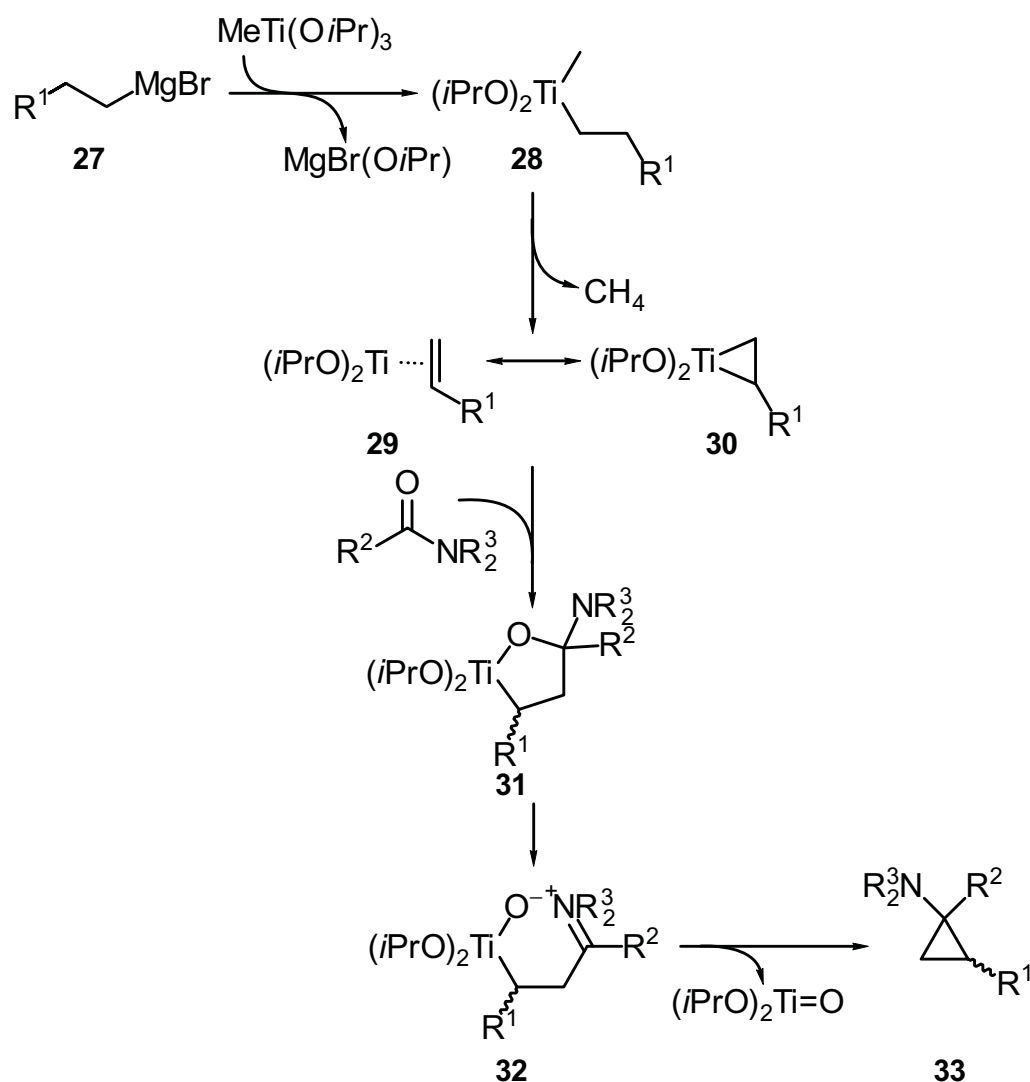
Schema 2. Synthese von 1-Methyl-2-phenylcyclopropanol durch die Ligandenaustauschreaktion nach KULINKOVICH et al.^[18]

Ein Beispiel für die Anwendung dieser Reaktion ist die Synthese von Hypoglycin A (**26**), einer Aminosäure, die aus *Blighia sapida* isoliert werden konnte und eine Hemmung der Gluconeogenese hervorruft (Schema 3).^[21] Dabei wurde ausgehend vom 4-Butenal-diethylacetal (**22**) und Essigsäureethylester (**23**) mittels Titan-vermittelter Cyclopropanierung das Cyclopropanol **24** hergestellt. Dieses wird zunächst zum Methylencyclopropan **25** umgesetzt und kann in vier weiteren Stufen in einer Gesamtausbeute von 29% zum Hypoglycin A (**26**) transformiert werden.



Schema 3. Synthese von Hypoglycin A (**26**).^[21]

Damit ist das Potential der Titan-vermittelten Cyclopropanierung von Carbonsäurederivaten aber längst nicht erschöpft. So konnten DE MEIJERE et al. zeigen, daß anstelle von Carbonsäureestern auch Carbonsäureamide als Substrate eingesetzt werden können, wodurch ein einfacher Weg zu Cyclopropylaminen geschaffen wurde.[22] Der Mechanismus dieser Transformation ist ähnlich dem der Bildung von Cyclopropanolen aus Estern, aber nicht identisch. Denn die Aminogruppe bleibt im Molekül und zwar dadurch, daß sich aus dem Oxatitanacyclopentans **31** zunächst ein offenkettiges Iminiumtitanoxid-Zwitterion **32** bildet, welches anschließend zum Aminocyclopropan **33** cyclisiert (Schema 4).



Schema 4. Mechanismus der Titan-vermittelten reductiven Cyclopropanierung von Carbonsäureamiden.