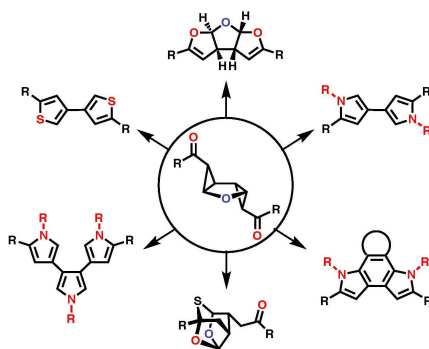




Johannes Kaschel (Autor)
**Umlagerungen von Donor-Akzeptor-Cyclopropanen zum
Aufbau fünfgliedriger Heterocyclen**

Johannes Kaschel

**Umlagerungen von
Donor-Akzeptor-Cyclopropanen zum
Aufbau fünfgliedriger Heterocyclen**



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/6447>

Copyright:

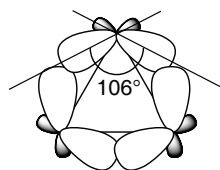
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

1

Einleitung

1.1 Das Cyclopropan

Die erste Cyclopropan-Synthese gelang *Freund* im Jahr 1882, als er 1,3-Dihalogenpropane mit Natrium zur Reaktion brachte.^[1] Weitere Pionierarbeiten auf dem Gebiet der Synthese von Cyclopropan-Derivaten wurden 1884 in den Laboratorien von *von Baeyer* durchgeführt. Hierbei versetzte *Perkin* eine Lösung von Malonsäurediethylester in Ethanol mit Natrium und 1,2-Dibromethan.^[2] Bis dahin galten Cyclopropane als in der Natur nicht existent, da von einer zu hohen Ringspannung durch einen Bindungswinkel von 60° ausgegangen werden musste und auch noch kein Naturstoff mit einer solchen Einheit isoliert werden konnte.^[3] Etwa 65 Jahre später wurden erstmals Bindungsmodelle aufgestellt, mit deren Hilfe die Stabilität von Cyclopropanen erklärt werden konnte. Nach *Coulson* und *Moffitt*, die sich auf Ergebnisse von *Pauling*^[4] stützten, sind Cyclopropane aus drei sp^3 -hybridisierten Methylen-Einheiten aufgebaut, die durch gebogene Bindungen (engl. *bent bonds*) miteinander verknüpft



Molekülorbital aus sp^3 -Atomorbitalen

Abbildung 1.1.1: Orbitalmodell für Cyclopropane nach *Coulson* und *Moffitt*.

sind. Die Hybridorbitale der auch als Bananenbindungen bezeichneten C–C-Bindungen bilden dabei einen Winkel von 106° zueinander, der dem idealen Tetraederwinkel von 109° sehr nahe kommt. Es wurde abgeschätzt, dass die erforderliche Biegung eine um etwa 20 % geringere Überlappung der Orbitale zur Folge hat (Abbildung 1.1.1).^[5]

Walsh stellte 1947 ein Modell für Cyclopropane auf, bei dem von sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen ausgegangen wird. Die sp^2 -Hybridorbitale werden dabei so angeordnet, dass im Zentrum des Cyclopropanes eine Überlappung zustande kommt. Die sich in der Ringebene befindlichen p-Orbitale weisen eine periphere Überlappung auf, jedoch kommt es dabei zwangsweise auch zu einer antibindenden Kombination (Abbildung 1.1.2).^[6] Die Annahme einer sp^2 -Hybridisierung legte eine große Ähnlichkeit von Cyclopropanen zu C–C-Doppelbindungen nahe, die sich tatsächlich anhand des Reaktionscharakters vor allem in elektrophilen Additionsreaktionen zeigen ließ.

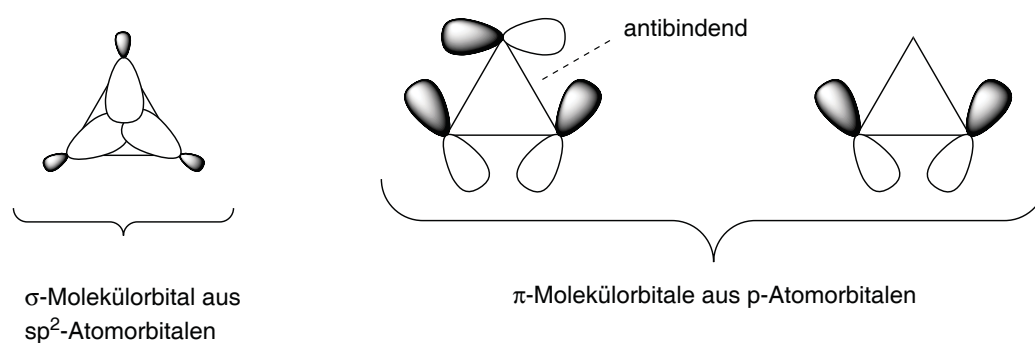


Abbildung 1.1.2: Orbitalmodell für Cyclopropane nach *Walsh*.

Bei vergleichender Betrachtung einiger in Tabelle 1.1.1 dargestellter Eigenschaften von Ethan, Ethen und Cyclopropan fällt auf, dass die C–C-Bindungslänge von Cyclopropan zwar verkürzt ist, aber mit etwa 1.51 \AA eher in der Nähe einer C–C-Einfachbindung als einer C–C-Doppelbindung liegt. Der Winkel zwischen geminalen Protonen eines Kohlenstoffatoms entspricht beim Cyclopropan jedoch eher dem H–C–H-Winkel von Ethen als jenem von Ethan. Die 2J -Kopplungskonstante dieser Protonen, die als Maß für die Hybridisierung der Kohlenstoffatome herangezogen werden kann, hat beim Cyclopropan eine Größe von -4.5 Hz und liegt damit näher an dem Wert bei Ethen als an dem bei Ethan. Der s-Orbital-Charakter

Tabelle 1.1.1: Ausgewählte Eigenschaften von Ethan, Ethen und Cyclopropan.

Molekül	Bindungslänge [\AA]	Bindungswinkel [$^\circ$]	2J -Kopplungskonstante [Hz]
	C–C	H–C–H	H–C–H
Ethan	1.54	109.5	-12.4
Ethen	1.34	117	2.5
Cyclopropan	1.51	115	-4.5

der C–H-Bindung spricht beim Cyclopropan demnach also eher für eine sp^2 - als für eine sp^3 -Hybridisierung.^[7] Zusammenfassend wurde das Cyclopropan somit auch schon als Kleinring mit „Doppelbindungscharakter“ oder als „funktionelle Kohlenstoffgruppe“ beschrieben.^[8]

1.1.1 Verbindungen mit Cyclopropyl-Einheiten

Obwohl es sich bei Cyclopropanen um sehr gespannte Systeme handelt, treten sie als Struktureinheit in einer Vielzahl von Naturstoffen auf. Dazu gehören u.a. Terpene, Fettsäuren und auch ungewöhnliche Aminosäuren, die aus Pflanzen, Pilzen oder Mikroorganismen isoliert werden konnten.^[9–12] Dabei haben die Cyclopropyleinheiten oft entscheidenden Einfluss auf Struktur und Wirkmechanismus der Verbindungen. Einige Vertreter der Duocarmycine (z.B. Duocarmycin SA) und CC-1065 (**1**) weisen eine Cyclopropyleinheit auf, die von einem Stickstoffatom der DNA-Base Adenin angegriffen werden kann. Dies hat eine Alkylierung der zellulären DNA und somit den Zelltod zur Folge.^[13,14] Auch in Arzneimitteln, wie den Antibiotika Ciprofloxacin (**2**) und Moxifloxacin, sind Cyclopropyl-Einheiten enthalten und dabei maßgeblich für deren bestmögliche Wirkung.^[15] Ein wichtiger Aspekt ist in diesem Zusammenhang der sterische Anspruch einer Cyclopropyl-Einheit, der zwischen dem einer Ethyl- und dem einer *iso*-Propyl-Gruppe liegt. Cyclopropane haben aber nicht nur in der Natur und in synthetischen Wirkstoffen eine große Bedeutung. Für das Verständnis des Einflusses der Ringspannung auf die Reaktivität organischer Moleküle dienen aus Oligospirocyclopropanen bestehende Systeme wie das (*P*)-[9]Triangulan (**3**)^[16,17] und in der organischen Synthese erweisen sich Cyclopropane als sehr nützliche C3-Bausteine.^[18]

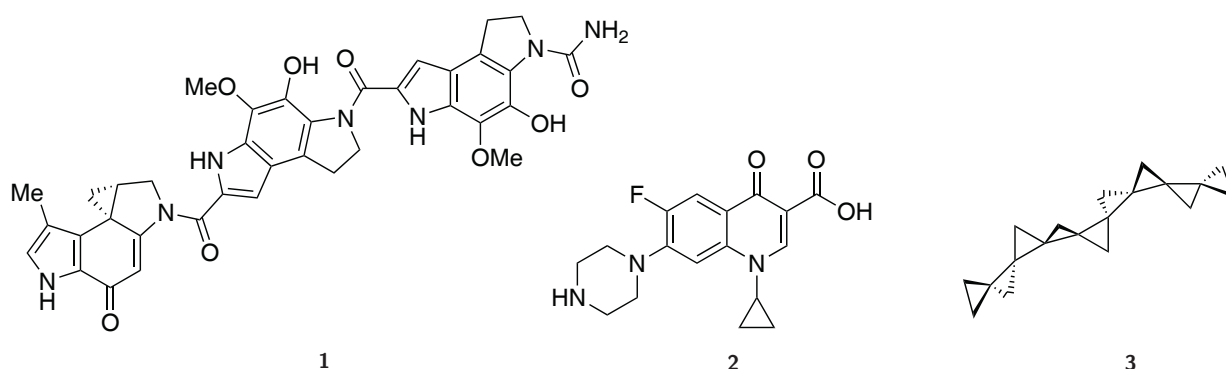
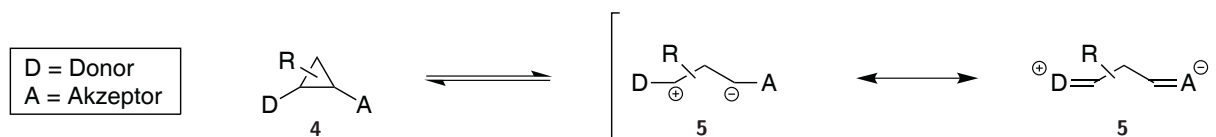


Abbildung 1.1.3: Interessante Verbindungen mit Cyclopropyleinheiten: CC-1065 (**1**), Ciprofloxacin (**2**) und (*P*)-[9]Triangulan (**3**).

1.2 Donor-Akzeptor-Cyclopropane (D-A-Cyclopropane)

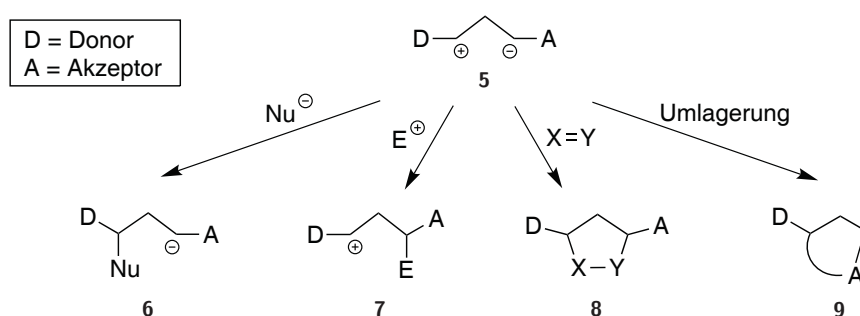
Die allermeisten synthetischen Methoden, die auf Cyclopropanen als C3-Bausteine basieren, gehen von einem speziellen Substitutionsmuster am Dreiring aus. Die sogenannten Donor-

Akzeptor-Cyclopropane weisen in vicinaler Position zu einem elektronenschiebenden Substituenten (Donor) eine elektronenziehende Gruppe (Akzeptor) auf und zeigen dadurch ein besonderes Reaktionsverhalten. Ausgehend von einem D-A-Cyclopropan **4** lässt sich eine offenkettige, 1,3-dipolare Struktur **5** durch den heterolytischen Bruch der zwischen den Substituenten liegenden Bindung formulieren (Schema 1.2.1).



Schema 1.2.1: Grenzstrukturen von D-A-Cyclopropanen.

Da sich die beiden Ladungen in **5**, die durch den Donor bzw. den Akzeptor stabilisiert werden, in einer 1,3-Beziehung befinden, können darauffolgende Reaktionen als Prozesse unter Verwendung einer *Umpolung der Reaktivität*^[19] betrachtet werden. Die Anwendung dieser Methodik führt oftmals zu Produkten, die durch andere Strategien nur sehr schwer zugänglich sind.^[20] In Betracht kommen dabei nicht nur Ringöffnungsreaktionen mit Nucleophilen (Nu) oder Elektrophilen (E), sondern auch Ringerweiterungsreaktionen durch dipolare Cycloadditionen mit Olefinen (X=Y) oder Alkinen. Intramolekulare Umlagerungen, bei denen der negativ polarisierte Akzeptor das positiv geladene Kohlenstoffatom neben dem Donor angreift, sind außerdem möglich (Schema 1.2.2). Als Donoren wurden neben Gruppen mit einem positiven induktiven Effekt (z.B. Alkyle) auch solche mit positivem mesomeren Effekt (z.B. Aryle, Alkoxy, Amine, Sulfide) bereits erfolgreich verwendet. Bei den Akzeptoren handelte es sich in den meisten Fällen um Carbonyle, aber auch Thiocarbonyle, Imide, Nitrile und Nitro-Gruppen kamen schon zum Einsatz.^[21–30]



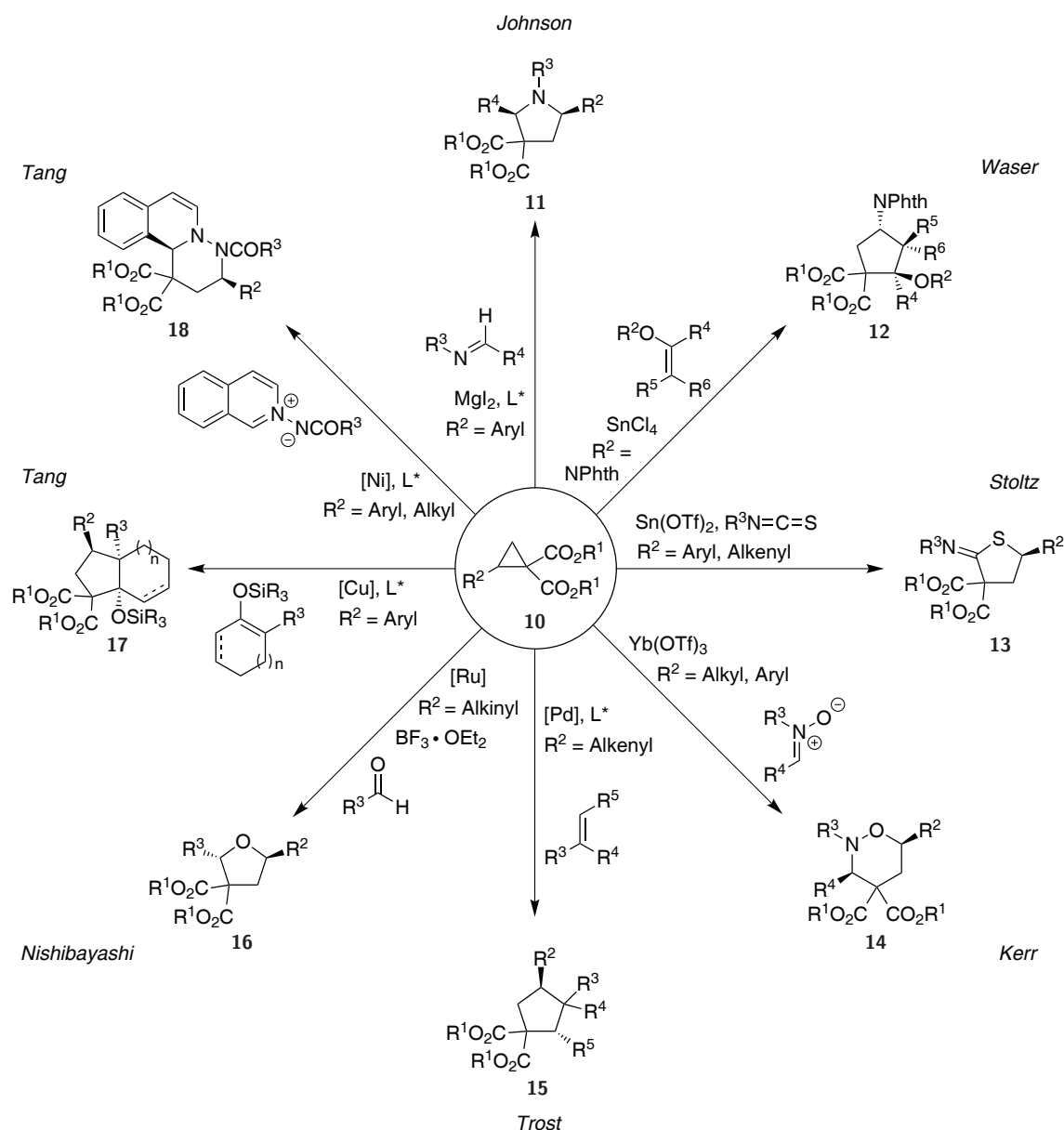
Schema 1.2.2: Gängige Reaktionen von D-A Cyclopropanen.

In den vergangenen Jahren sind eine Vielzahl von Übersichtsartikeln, die sich mit der Reaktivität von D-A Cyclopropanen beschäftigen, erschienen.^[20,31–35] Aus diesem Grund wird in den folgenden Abschnitten hauptsächlich auf neuere und für diese Arbeit besonders interessante

Beiträge eingegangen. Der Fokus liegt dabei auf ringerweiternden intermolekularen Reaktionen, sowie vor allem auf Ringerweiterungen, die durch intramolekulare Umlagerungen hervorgerufen wurden.

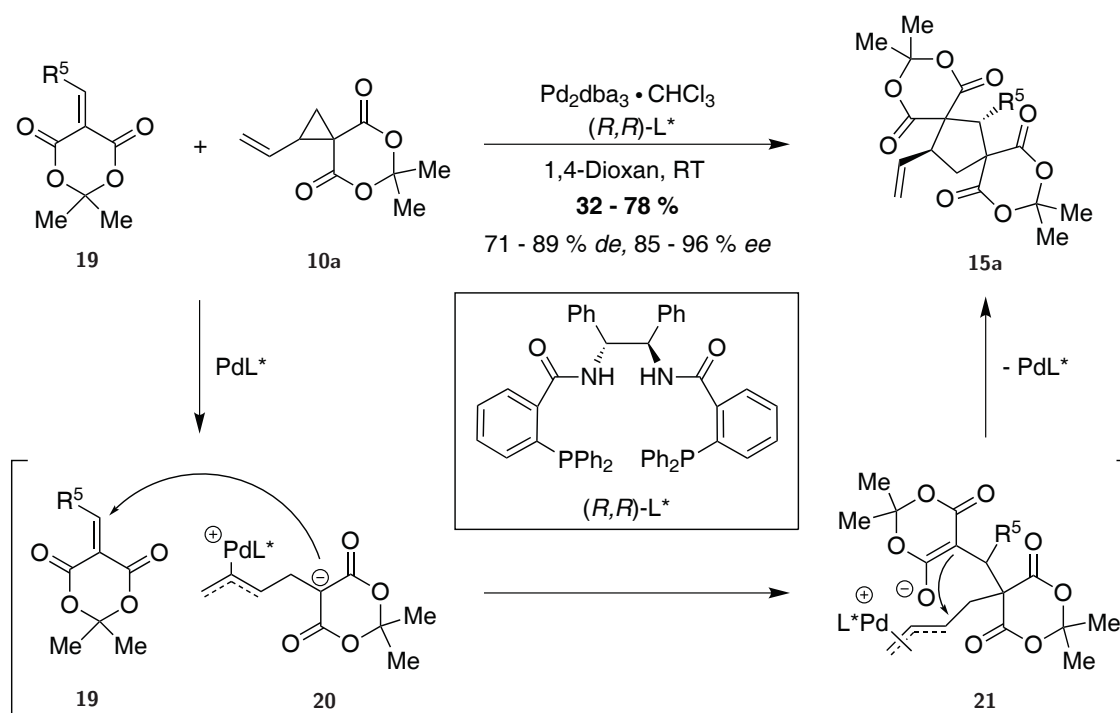
1.2.1 Ringerweiterungen durch intermolekulare Reaktionen

Ausgehend von Cyclopropanen des Typs **10** mit zwei geminalen Ester-Gruppen in vicinaler Position zu einem Donor-Substituenten, wurden in letzter Zeit sehr viele intermolekulare Ringerweiterungsreaktionen durchgeführt (Schema 1.2.3). In einigen Arbeiten wurden dabei



Schema 1.2.3: Ringerweiterungsreaktionen ausgehend von Cyclopropanderivaten des Typs **10**.

u.a. *Lewis*-Säure-katalysierte [3+2]- oder [3+3]-Cycloadditionen mit Iminen, Enolen, Isothiocyanaten oder Nitronen durchgeführt, die als Produkte Tetrahydropyrrole **11**,^[21] Cyclopentane **12**,^[22] Thioimide **13**^[23] oder Tetrahydro-1,2-oxazine **14**^[24] in sehr guten Ausbeuten, Enantioselektivitäten und Diastereoselektivitäten lieferten. Übergangsmetall-katalysierte formale Cycloadditionen von D-A-Cyclopropanen des Typs **10** wurden zuletzt von den Gruppen um *Trost*, *Nishibayashi* und *Tang* untersucht. Im Gegensatz zu den an die Carbonyl-Akzeptoren koordinierenden *Lewis*-Säuren konnten Übergangsmetalle auch für die Anlagerung an die Donor-Funktionalität des Cyclopropan genutzt werden. *Trost et al.* setzten einen chiralen Palladium(0)-Katalysator für die Aktivierung des Alkenyl-substituierten D-A-Cyclopropan **10a** ein, das nach Ringöffnung an die Doppelbindung eines Meldrumsäure-Derivats **19** angriff. Durch die anschließende Ringschlussreaktion wurden sowohl der Palladiumkatalysator als auch das Cyclopentanderivat **15a** freigesetzt (Schema 1.2.4).^[25]

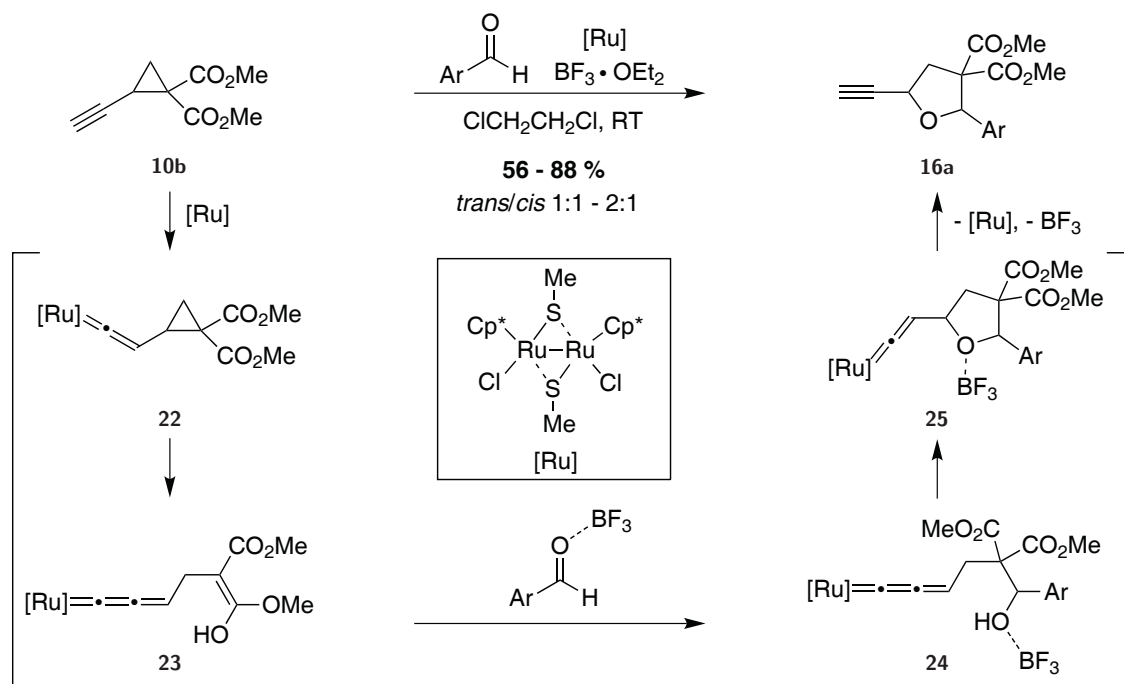


Schema 1.2.4: Palladiumkatalysierte formale [3+2]-Cycloaddition von Vinylcyclopropanen nach *Trost et al.*

Die Synthese von Tetrahydrofuran-Derivaten **16a** gelang *Nishibayashi et al.* unter Einsatz eines Ruthenium-Katalysators, der, so der mechanistische Vorschlag, durch die Bildung eines Allenyliden-Komplexes **23** mit dem Alkynyl-Substituenten die Ringöffnung des Cyclopropan hervorrief. Im Anschluss kam es zu der Anlagerung eines durch die *Lewis*-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ aktivierten Aldehyds und nach Ringschluss zu der Bildung des Produkts **16a** (Schema 1.2.5).^[36]

Bei den von der Gruppe um *Tang* untersuchten Reaktionen zur Synthese von Bicyclen **17** bzw. Tricyclen **18** wurde das jeweilige Übergangsmetall, wie bei der *Lewis*-Säure-

Katalyse, zur Koordination an die Akzeptor-Funktionalität des Cyclopropanes genutzt. Die enantioselektive [3+2]-Cycloaddition von **10** mit Silyl-Enol-Ethern zur Bildung von **17** wurde von einem chiralen Kupfer-Bisoxazolin-Komplex in hohen Enantiomerenüberschüssen von bis zu 97 % katalysiert. Bei der [3+3]-Cycloaddition von Azomethiniminen mit **10** zur Synthese von Verbindungen des Typs **18** kam ein chiraler Nickel-Bisoxazolin-Komplex zum Einsatz und lieferte in sehr guten Ausbeuten zwischen 81 und 98 % Enantiomerenüberschüsse von bis zu 98 % (Schema 1.2.3).^[37,38]

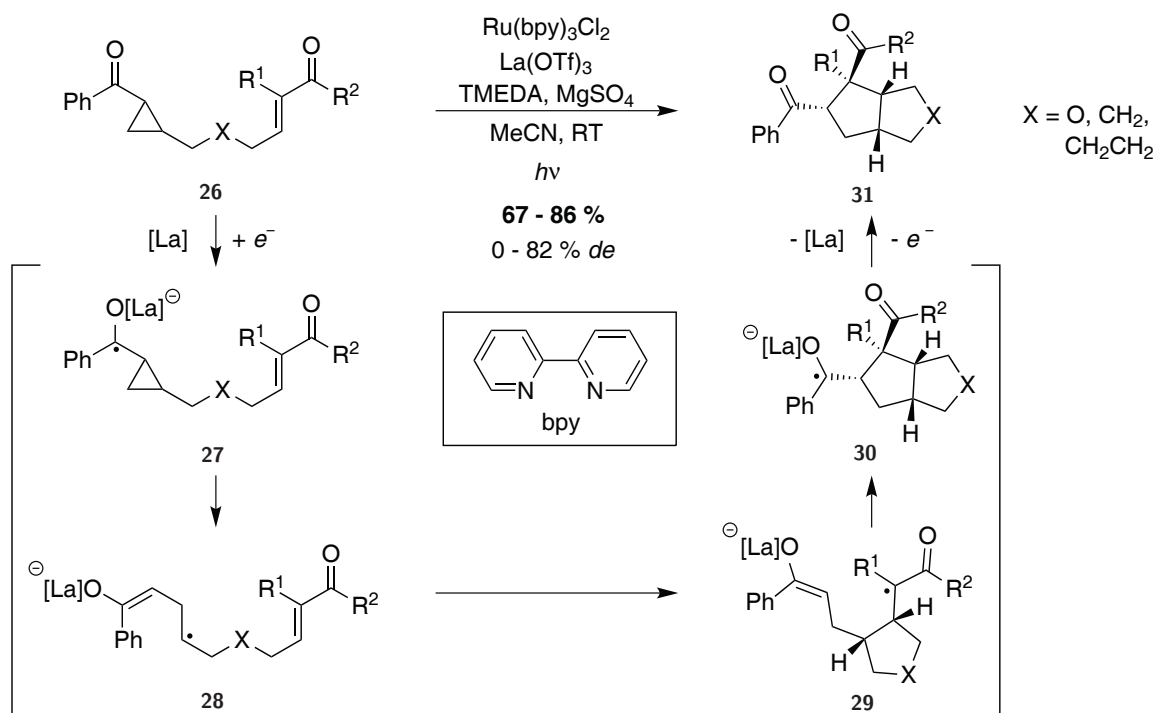
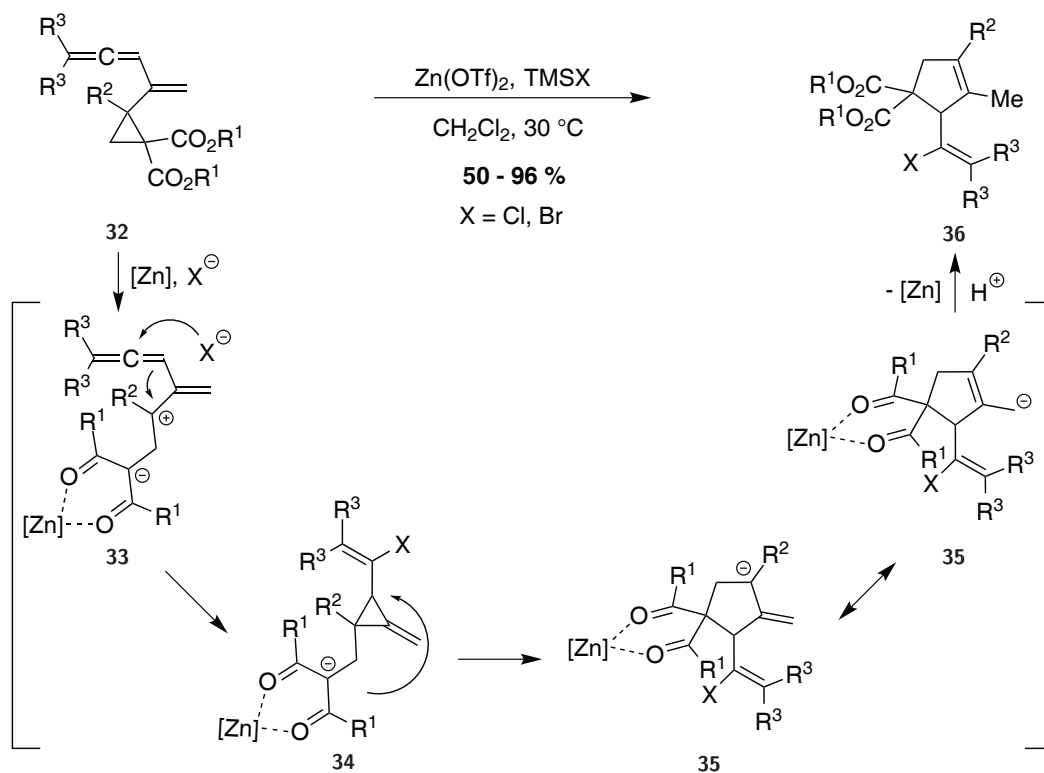


Schema 1.2.5: Synthese von Alkin-substituierten Tetrahydrofuranen **16a** nach *Nishibayashi et al.*

1.2.2 Ringerweiterungen durch intramolekulare Reaktionen

Formale Cycloadditionen mit D-A-Cyclopropanen wurden bereits auch intramolekular durchgeführt. *Yoon et al.* verwendeten einen Ruthenium-basierten Photokatalysator für die durch sichtbares Licht ausgelöste Ein-Elektronen-Reduktion des Substrats **26**. Der vorgeschlagene Mechanismus verläuft nach Öffnung des Dreirings über sequenzielle, radikalische Cyclisierungen zu dem finalen Produkt **31**. Fomal handelt es sich hierbei um eine intramolekulare [3+2]-Cycloaddition (Schema 1.2.6).^[39]

Im Jahr 2012 veröffentlichten *Yu* und *Ma* eine zur Bildung von Cyclopenten **36** führende Reaktionskaskade, die aus Cyclopropan-Öffnung, Isomerisierung und Cyclisierung bestand. Ausgehend von Allenen **32** bewirkte laut *Yu* und *Ma* die Koordination der Lewis-Säure $Zn(OTf)_2$ an die Akzeptor-Funktionalitäten des Dreirings eine Ringöffnung und die Bildung der zwitterionischen Verbindung **33**. Nach dem Angriff eines Halogenids an das zentrale

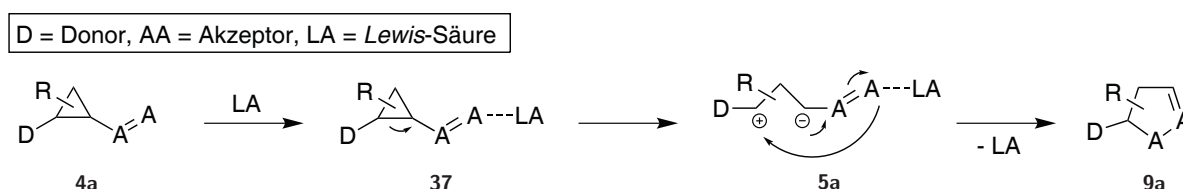

 Schema 1.2.6: Formale [3+2]-Cycloaddition durch Photokatalyse nach Yoon *et al.*


Schema 1.2.7: Cyclopenten-Synthese nach Yu und Ma.

Kohlenstoffatom des Allens wurde erneut ein Dreiring gebildet, der seinerseits von dem negativ geladenen Kohlenstoffatom von **34** angegriffen wurde. Die so erhaltene Verbindung **35** isomerisierte und lieferte abschließend nach Protonierung und Abspaltung der *Lewis*-Säure das Cyclopenten-Derivat **36** (Schema 1.2.7).^[40]

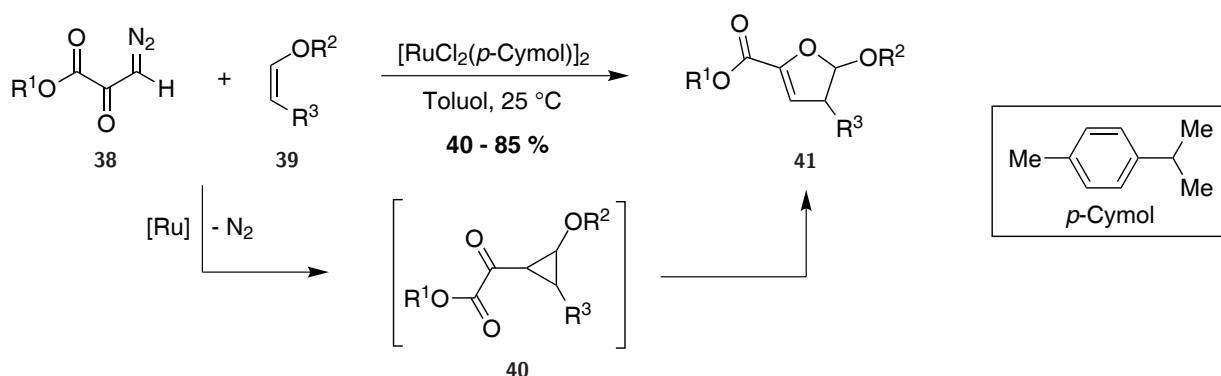
1.2.3 Ringerweiterungen durch Umlagerungen

Von besonderem Interesse für die vorliegende Arbeit waren Ringerweiterungen, die durch eine intramolekulare Umlagerung des D-A-Cyclopropan hervorgehoben wurden. Der nötigenfalls durch die Koordination einer *Lewis*-Säure in seiner elektronenziehenden Eigenschaft verstärkte Akzeptor-Substituent greift dabei selbst das Donor-substituierte Kohlenstoffatom des Cyclopropan an. Ob dieser Vorgang, wie in Schema 1.2.8 gezeigt, über eine offenkettige, zwitterionische Struktur **5a** verläuft oder ob es sich in solchen Fällen um einen konzertierten Mechanismus handelt, konnte bislang noch nicht geklärt werden.



Schema 1.2.8: Ringerweiterungen von D-A-Cyclopropanen **4a** durch eine intramolekulare Umlagerung.

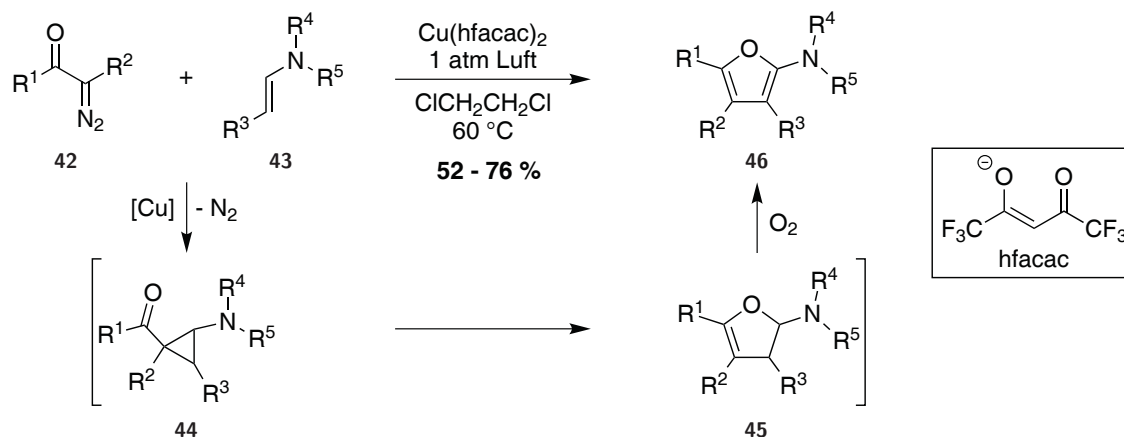
Müller und *Chappellet* nutzten die oben beschriebene Reaktivität zur Synthese von Dihydrofuran-Derivaten des Typs **41**. Die aus Diazopyruvaten **38** und Enolethern **39** unter Ruthenium-Katalyse *in situ* gebildeten D-A-Cyclopropane **40** lagerten sofort um, ohne dass die Zugabe einer *Lewis*-Säure nötig war (Schema 1.2.9).^[26,27]



Schema 1.2.9: Synthese von Dihydrofuran-Derivaten **41** nach *Müller* und *Chappellet*.

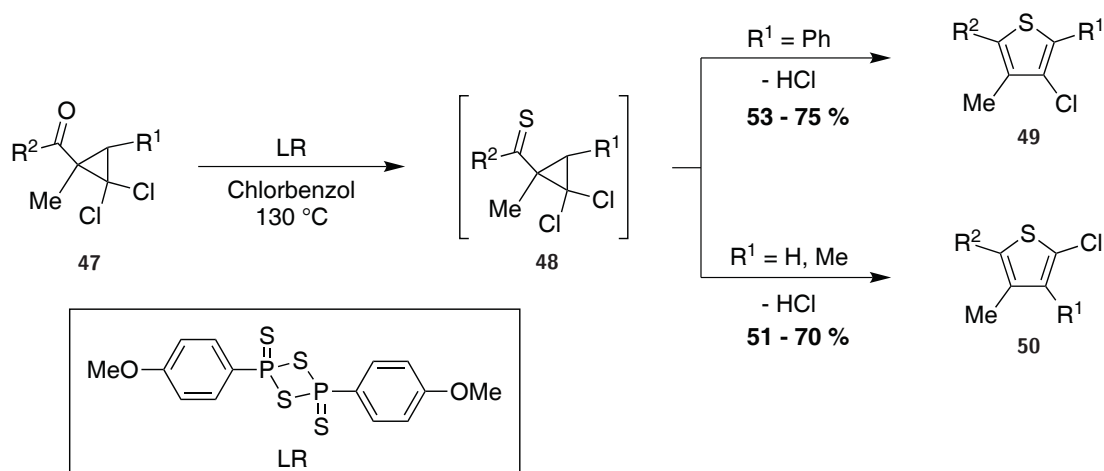
Vor kurzem zeigte die Gruppe um *Park*, dass auch die Kupfer-katalysierte Cyclopropanierung von Enaminen **43** mit α -Diazo- β -ketocarboxylen **42** zu Produkten **44** führte, die eine

sofortige Ringerweiterung eingingen und somit die Synthese von Aminofuranen **46** ermöglichten. Die abschließende Oxidation der durch die Umlagerung gebildeten Dihydrofurane **45** zu **46** gelang sehr einfach in Anwesenheit von Luftsauerstoff (Schema 1.2.10).^[41]



Schema 1.2.10: Synthese von Aminofuranen **46** nach *Park et al.*

Dass neben Carbonylen auch Thiocarbonyle als Akzeptor-Funktionalität die gewünschte Umlagerung bewirken können, wurde im Jahr 2007 von *Nishii et al.* unter Beweis gestellt. Stabile *gem*-Dichlorcyclopropyl-Ketone **47** wurden mit Lawessons Reagenz (LR) zur Reaktion gebracht, sodass das Keton in ein Thioketon überführt wurde. Verbindung **48** lagerte daraufhin sofort um und es wurden nach der Eliminierung von HCl die Thiophen-Derivate **49** bzw. **50** gebildet. Es konnte beobachtet werden, dass die elektronischen Eigenschaften des Substituenten R^1 entscheidenden Einfluss auf die Produktbildung hatten. Ein Phenyl-Substituent bewirkte den Bruch der Cyclopropanbindung zwischen dem Thioketon und dem Phenyl-Substituenten, wohingegen im Fall von $\text{R}^1 = \text{H}$ oder Me die Cyclopropanbindung zwischen den Chlor-Substituenten und dem Thioketon gespalten wurde (Schema 1.2.11).^[29]



Schema 1.2.11: Synthese von Thiophen-Derivaten **49** und **50** nach *Nishii et al.*