

- [1] Aktuelle Übersichtsartikel: a) P. J. Stang, B. Olenyuk, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 502; b) D. Braga, F. Grepioni, G. R. Desiraju, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1375; c) O. M. Yaghi, H. Li, C. Davis, D. Richardson, T. L. Groy, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 474; d) P. F. H. Schwab, M. D. Levin, J. Michl, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1863; e) S. Leininger, B. Olenyuk, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 853.
- [2] a) G. Gliemann, H. Yersin, *Struct. Bonding (Berlin)* **1985**, 62, 87; b) K. Sakai, M. Takeshita, Y. Tanaka, T. Ue, M. Yanagisawa, M. Kosaka, T. Tsubomura, M. Ato, T. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11353; c) K. Sakai, Y. Tanaka, Y. Tsuchiya, K. Hirata, T. Tsubomura, S. Iijima, A. Bhattacharjee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8366.
- [3] N. Masciocchi, M. Morest, P. Cairati, F. Ragani, A. Sinori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 471.
- [4] M. E. Prater, L. E. Pence, R. Clérac, G. M. Finnis, C. Campana, P. Auban-Senzier, D. Jérôme, E. Canadell, K. R. Dunbar, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8005.
- [5] P. Klüfers, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 59; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 70.
- [6] B. T. Heaton, L. Strona, S. Martinengo, D. Strumolo, V. G. Albano, D. Braga, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1983**, 2175.
- [7] a) S. M. Draper, A. D. Hattersley, C. E. Housecroft, A. L. Rheingold, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1365; b) D. S. Shephard, T. Maschmeyer, B. F. G. Johnson, J. M. Thomas, G. Sankar, D. Ozkaya, W. Zhou, R. D. Oldroyd, R. G. Bell, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2337; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2242.
- [8] a) M. A. Beswick, J. Lewis, P. R. Raithby, M. C. Ramirez de Arellano, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 4033; b) M. A. Beswick, J. Lewis, P. R. Raithby, M. C. Ramirez de Arellano, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 303; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 291; c) M. A. Beswick, J. Lewis, P. R. Raithby, M. C. R. Ramirez de Arellano, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2227.
- [9] T. Nakajima, A. Ishiguro, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1175; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1131.

zur Herstellung vieler homo- und heterocyclischer Verbindungen genutzt. Unter diesen Cyclisierungen nimmt die Bildung von Cyclopropanen eine Sonderstellung ein, denn sie konnte nur sehr selten beobachtet werden. Der Grund dafür ist in der beträchtlichen Ringspannung des fünfgliedrigen Übergangszustandes zu suchen. In nahezu allen Fällen, in denen Cyclopropane durch die Norrish-Yang-Reaktion erhalten wurden, ist ein primär ablaufender Photoelektrotransfer (PET) entweder nachgewiesen worden oder erscheint sehr wahrscheinlich.^[5]

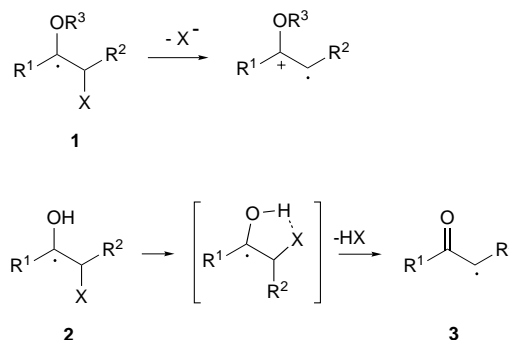
Wie zu erwarten ist, erfolgt die intramolekulare Wasserstoffabstraktion bei der Norrish-Yang-Reaktion bevorzugt aus der γ -Position, wobei 1,4-Diradikale gebildet werden, es sei denn, diese Position ist blockiert (hinsichtlich Ausnahmen siehe Lit. [6]). Basierend auf diesem Kenntnisstand entwickelten wir eine Methode, die auf der seit langem bekannten Eigenschaft von Monoradikalen beruht, dass sie hervorragende Nachbargruppen für die Eliminierung von Abgangsgruppen sind.^[7] Insbesondere dann, wenn das Radikalzentrum durch ein Sauerstoffatom stabilisiert wird, findet diese Eliminierung äußerst schnell statt. Hierbei müssen zwei Fälle unterschieden werden, die sich hinsichtlich des Reaktionsmechanismus grundlegend unterscheiden. Während die α -Alkoxyradikale **1** einer heterolytischen Spaltung unter Bildung freier Ionen unterliegen, ist für die α -Hydroxyradikale **2** eine konzertierte Eliminierung der Säure HX nachgewiesen worden (Schema 1).^[8] Wir waren vor allem am zweiten Fall

Ein neuer photochemischer Zugang zu Cyclopropanen**

Pablo Wessig* und Olaf Mühling

Cyclopropane haben seit jeher den Organiker fasziniert. Aufgrund ihrer beträchtlichen Ringspannung sind sie vielseitige Synthesebausteine und jedes Jahr wird eine Vielzahl interessanter Anwendungen veröffentlicht. Darüber hinaus sind Cyclopropane in vielen Naturstoffen anzutreffen^[1] und wurden auch genutzt, um die konformative Beweglichkeit von Molekülen (z. B. Peptiden^[2]) einzuschränken. Es gibt heute viele wertvolle Methoden zur Herstellung von Cyclopropanen,^[3] aber ungeachtet dessen besteht immer noch ein großer Bedarf an neuen Methoden. In dieser Arbeit möchten wir über einen neuartigen photochemischen Zugang zu Cyclopropanen berichten.

Die Norrish-Yang-Reaktion, die zu den am besten untersuchten photochemischen Reaktionen zählt,^[4] wurde bisher



Schema 1. Spaltungsmechanismen von α -Alkoxyradikalen **1** und α -Hydroxyradikalen **2**.

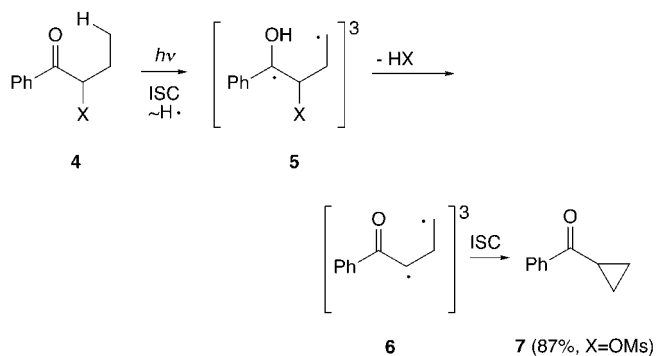
interessiert, denn α -Hydroxyradikale sind Zwischenstufen der Norrish-Yang-Reaktion. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass in dem gebildeten Enolatradikal **3** die Spindichte verglichen mit **2** um ein Kohlenstoffatom verschoben ist.

Es stellte sich nun die Frage, ob die Geschwindigkeit der Säureeliminierung groß genug ist, um innerhalb der sehr kurzen Lebensdauer der in der Norrish-Yang-Reaktion gebildeten Triplett-Diradikale (ca. 10 ns) ablaufen zu können.

Zunächst optimierten wir die Reaktionsbedingungen an dem Modellsystem 2-X-Butyrophenon **4**, wobei X^- eine Abgangsgruppe ist (Schema 2). Wir fanden, dass Dichlormethan als Lösungsmittel am besten geeignet ist, während in einigen anderen Lösungsmitteln, wie z. B. Diethylether, die Norrish-Typ-II-Spaltung des Triplett-1,4-Diradikals **5** dominiert. Wie erwartet, muss die Abgangsgruppe X^- das Gegen-

[*] Priv.-Doz. Dr. P. Wessig, O. Mühling
Institut für Chemie
Humboldt-Universität zu Berlin
Hessische Straße 1–2, 10115 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49)30-2093-6940
E-mail: pablo=wessig@chemie.hu-berlin.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (We1850/3-1) unterstützt.



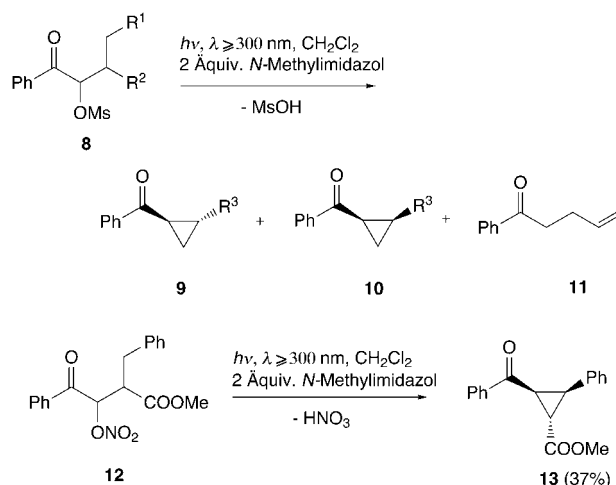
Schema 2. Photochemisches Verhalten 2-substituierter Butyrophenone **4**. ISC = intersystem crossing.

ion einer starken Säure sein. Carboxylate haben sich mit Ausnahme von Trifluoracetat als ungeeignet erwiesen. Die zu bevorzugenden Abgangsgruppen sind Sulfonate, wenngleich wir in einem Fall (**12**, siehe Schema 3) auch die Nitrooxygruppe erfolgreich einsetzen. Die Folge ist, dass im Verlauf der Eliminierung **5** → **6** eine starke Säure gebildet wird, und es zeigte sich, dass darin ein ernsthaftes Problem besteht. Während Benzoylcyclopropan **7** unter den Bestrahlungsbedingungen ($\lambda_{\text{irr}} \geq 300$ nm) stabil ist, findet in Gegenwart einer Säure eine rasche Ringöffnung statt. Daher war der Zusatz eines Säureabfangreagens notwendig, das mit den photochemischen Erfordernissen kompatibel ist. Unter einer Reihe getesteter Abfangreagentien war *N*-Methylimidazol am besten geeignet. Nach diesen Optimierungen konnten wir Benzoylcyclopropan **7** in einer beachtlichen Ausbeute von 87% erhalten (Schema 2).

In der Folge führten wir verschiedene Substituenten ein, um ihren Einfluss auf die Chemo- und Stereoselektivität der Cyclopropanbildung zu untersuchen. Dabei fanden wir, dass der Reaktionsverlauf maßgeblich von der Position des Substituenten abhängt. Während 2-Mesyloxyvalerophenon **8a** (Mesy (Ms) = Methansulfonyl) eine Mischung aus dem gewünschten Cyclopropan **9a** (63%) und dem ungesättigten Keton **11a** (16%, das Produkt der hinlänglich bekannten Ringöffnung von *cis*-1-Benzoyl-2-alkylcyclopropanen;^[9] Schema 3, Tabelle 1) gibt, liefert das verzweigte Isovalerophenon **8b** ausschließlich *trans*-1-Benzoyl-2-methylcyclopropan **9b**.

Das photochemische Verhalten der β - und γ -phenylsubstituierten Butyrophenone **8c**, **d** war zunächst überraschend. Unabhängig von der Position der Phenylgruppe erhielten wir stets ein 60:40-Mischung der *cis-trans*-Isomere **9c** und **10c**, wenngleich sich die Ausbeuten deutlich unterschieden. Dasselbe Produktverhältnis wurde bei Bestrahlung der jeweils reinen Isomere **9c** bzw. **10c** erhalten. Offensichtlich unterliegen arylsubstituierte Benzoylcyclopropane einer photochemischen *cis-trans*-Isomerisierung, die vermutlich über einen intramolekularen Ladungstransfer erfolgt.^[10]

Der stereochemische Verlauf der Cyclisierung von alkyl- und arylsubstituierten Edukten dürfte hauptsächlich durch sterische Wechselwirkungen bestimmt werden. Allerdings erhielten wir aus der Verbindung **8e**, die eine Estergruppe in β -Position trägt, ausschließlich den *trans*-konfigurierten Ketoester **9e** in guter Ausbeute. Ein ähnliches photochemi-



Schema 3. Photochemisches Verhalten der di- und trisubstituierten Butyrophenone **8** und **12**.

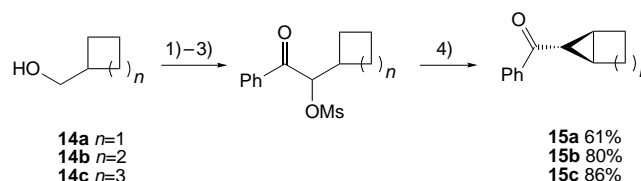
Tabelle 1. Photochemische Synthese der Cyclopropane **9** und **10**.

Edukt	R ¹	R ²	R ³	Ausbeuten [%]		
				9	10	11
8a	Me	H	Me	63	0	16
8b	H	Me	Me	90	0	0
8c	Ph	H	Ph	47	31	–
8d	H	Ph	Ph	26	18	–
8e	H	COOMe	COOMe	59	0	–
8f	OBn	H	OBn	46	0	–

sches Verhalten wie der Ester **8e** zeigte der Ether **8f**. Bei dessen Bestrahlung wurde ebenfalls nur das *trans*-Cyclopropan **9f** erhalten. Der stereoselektive Ringschluss von **8e**, **f** macht die Bedeutung von Dipol-Dipol-Wechselwirkungen für die Stereokontrolle deutlich.

Das photochemische Verhalten des 2,3,4-trisubstituierten Butyrophenons **12** (Schema 3) illustriert die Effizienz unserer Methode. Wenngleich die Ausbeute nur mäßig war, erhielten wir nur das Diastereomer **13** des trisubstituierten Cyclopropan, während die bekannten thermischen Synthesen entweder eine 1:1-Mischung zweier Diastereomere^[11a] oder eine Mischung aus **13** und einem isomeren Furanderivat ergaben.^[11b] Bemerkenswert ist weiterhin die Tatsache, dass bei **13** keine *cis-trans*-Isomerisierung zu beobachten ist.

Unsere Methode eignet sich nicht nur zur Herstellung monocyclischer Cyclopropane. So konnten wir einen einfachen Weg zu hochgespannten bicyclischen Molekülen entwickeln. Ausgehend von den kommerziell erhältlichen Hydroxymethylcycloalkanen **14a–c** synthetisierten wir die Benzoyl[*n*.1.0]alkane **15a–c** über wenige Stufen und in guten bis exzellenten Ausbeuten (Schema 4). Darüber hinaus verläuft



Schema 4. Herstellung der [*n*,1,0]Bicycloalkane **15**. 1) Pyridiniumchlorochromat (PCC), 2) $\text{PhC}(\text{OSiMe}_3)(\text{CN})\text{Li}$, 3) $\text{Ms}_2\text{O}/\text{Py}$, 4) CH_2Cl_2 , $h\nu$ ($\lambda \geq 300$ nm), 2 Äquiv. *N*-Methylimidazol.

die Cyclisierung vollständig stereoselektiv unter Bildung der *exo*-Isomere, wie wir durch NOE-NMR-Experimente und im Fall von **15b** auch durch eine Kristallstrukturanalyse beweisen konnten.

Nach den hier vorgestellten Untersuchungen zu den präparativen Möglichkeiten und Grenzen dieser sehr effizienten Methode zur diastereoselektiven Herstellung hochfunktionalisierter Cyclopropane hoffen wir, bald über Anwendungen bei der Synthese komplexer Zielmoleküle berichten zu können.

Eingegangen am 6. November 2000 [Z16044]

-
- [1] S. Beckmann, H. Geiger, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th ed. 1952–, Vol. IV/4, **1971**, S. 445.
- [2] S. Abele, P. Seiler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1559.
- [3] *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th ed. 1952–, Vol. E17a,b, **1997**.
- [4] a) P. J. Wagner, *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 168; b) P. J. Wagner, *Top. Curr. Chem.* **1976**, 66, 1; c) P. J. Wagner, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 83; d) P. J. Wagner, B. Park in *Organic Photochemistry* (Hrsg.: A. Padwa), Marcel Dekker, New York, **1991**, S. 227; e) P. J. Wagner in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (Hrsg.: W. M. Horspool, P.-S. Song), CRC Press, Boca Raton, **1995**, S. 449.
- [5] Eine früher berichtete Bildung von Cyclopropanen bei Bestrahlung von γ -Ketoamiden (H.-G. Henning, R. Berlinghoff, A. Mahlow, H. Köppel, K.-D. Schleinitz, *J. Prakt. Chem.* **1981**, 323, 914) scheint auf einer Fehlinterpretation der spektroskopischen Daten zu basieren (vgl. U. Lindemann, M. Neuburger, M. Neuburger-Zehnder, D. Wulff-Molder, P. Wessig, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 2029).
- [6] U. Lindemann, D. Wulff-Molder, P. Wessig, *J. Photochem. Photobiol. A* **1998**, 119, 73.
- [7] a) G. Koltzenburg, G. Behrens, D. Schulte-Frohlinde, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7311; b) G. Koltzenburg, D. Schulte-Frohlinde, *Z. Naturforsch. C* **1982**, 37, 1205.
- [8] H. Zipse, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11798.
- [9] a) L. J. Johnston, J. C. Scaiano, J. W. Sheppard, J. P. Bays, *Chem. Phys. Lett.* **1986**, 124, 193; b) R. A. Caldwell, S. C. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 740.
- [10] Die photochemische Isomerisierung von **12** wurde bereits 1965 beobachtet, auf den Mechanismus wurde jedoch nicht eingegangen: G. W. Griffin, J. Covell, R. C. Petterson, R. M. Dodson, G. Klose, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1410.
- [11] a) J. Adams, L. Hoffmann, B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1600; b) B. Alcaide, L. Casarrubios, G. Dominguez, A. Retamosa, M. Sierra, *Tetrahedron* **1996**, 52, 13215.
-