

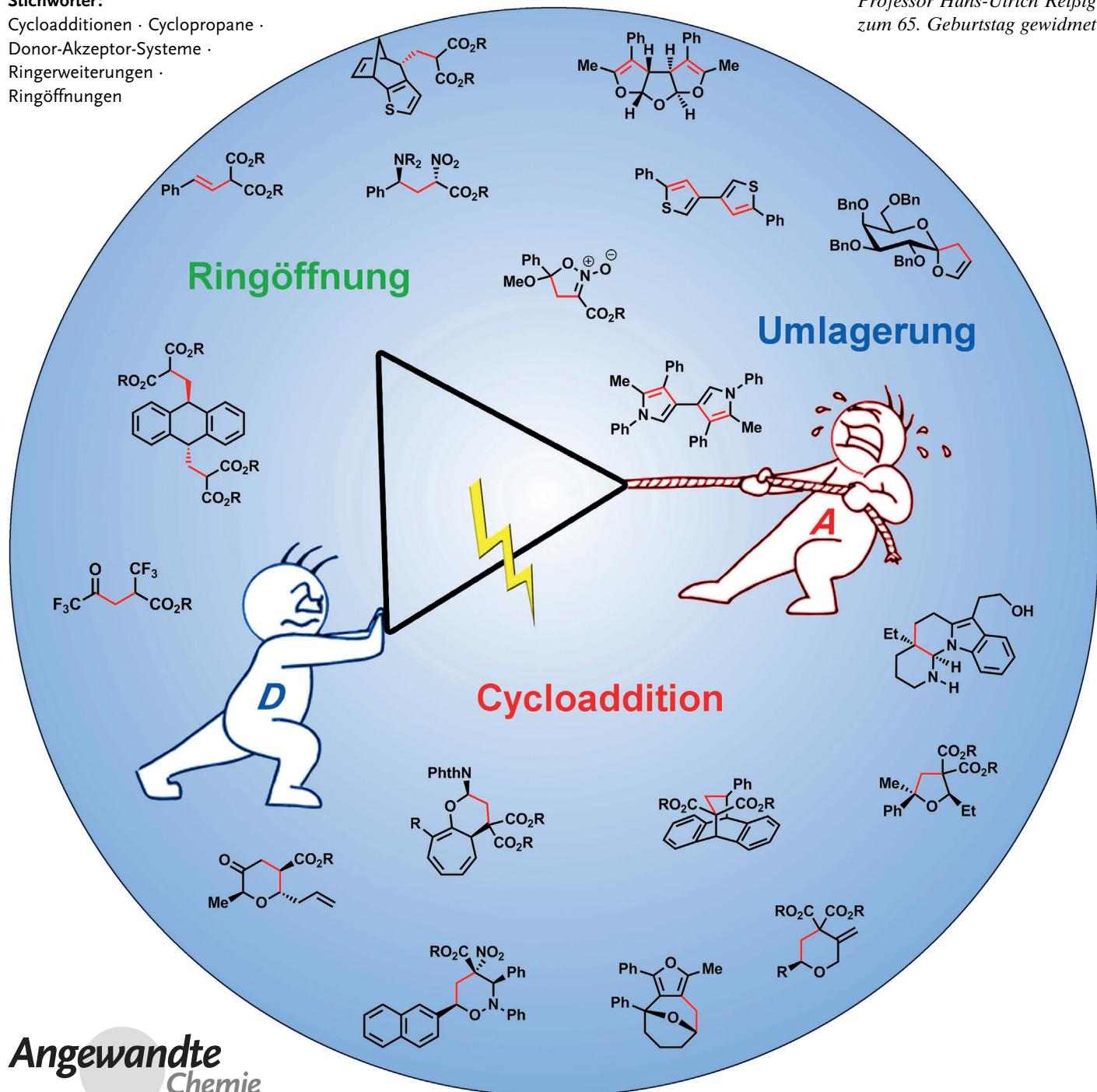
Ein neues goldenes Zeitalter in der Chemie Donor-Akzeptor-substituierter Cyclopropane

Tobias F. Schneider, Johannes Kaschel und Daniel B. Werz*

Stichwörter:

Cycloadditionen · Cyclopropane ·
Donor-Akzeptor-Systeme ·
Ringerweiterungen ·
Ringöffnungen

Professor Hans-Ulrich Reißig
zum 65. Geburtstag gewidmet



Ringspannung gewinnbringend zu nutzen, ist seit jeher für den Aufbau komplexer Systeme von großem Vorteil. Schnell richtet sich somit der Blick auf Cyclopropane als Bausteine für die organische Synthese. Auch wenn die Thermodynamik dabei auf der Seite des Synthesekimikers steht, ermöglicht erst ein spezielles Substitutionsmuster am Cyclopropan besonders milde, effiziente und selektive Umsetzungen. Die erforderliche Absenkung der Aktivierungsbarriere wird durch die Kombination von zueinander vicinal stehendem Elektronendonator und -akzeptor erreicht. Dieser Aufsatz beleuchtet die richtigen Hilfsmittel, um mit Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropanen Ringöffnungen, Cycloadditionen und Umlagerungen durchzuführen.

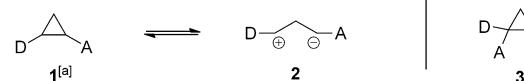
1. Einleitung

Lehrt man Studierenden heutzutage die Grundlagen organischer Chemie, so ist ein *cantus firmus* immer wieder der, Spannung – wenn irgend möglich – abzubauen oder zumindest nicht allzu viel davon aufzubauen. Mit dieser Faustregel, die ein thermodynamisches Fundament aufweist, lässt sich der Dschungel der organischen Reaktionen über weite Strecken vergleichsweise gut passieren. Natürlich ist es Chemikern möglich, auch höchst gespannte Systeme wie Dreiringe – ein Cyclopropan hat eine Ringspannung von etwa 115 kJ mol^{-1} ^[1] – zu generieren; allerdings werden dabei im Allgemeinen noch energiereichere Substrate wie Carbene, Carbenoide oder Diradikale eingesetzt.^[2] Kurz und knapp lässt sich also zusammenfassen, dass ein Cyclopropan ein sehr energiereiches Molekül darstellt. Gleichzeitig aber sind die C-C-Bindungen im Cyclopropan kinetisch recht inert, und – obwohl gespannt – macht das Molekül keine größeren Anstalten, seine Ringstruktur aufzugeben. Es zeigt sich wieder einmal, dass Reaktivität nicht nur auf Thermodynamik beruht, sondern ganz wesentlich auch von den Kinetiken möglicher Reaktionswege abhängt. Wird dem Cyclopropan die Möglichkeit geboten, Reaktionen wie eine Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung einzugehen, ist dies vergleichsweise einfach möglich. Bei dieser Reaktion diskutiert man entweder einen diradikalischen Mechanismus (mit einem stabilisierten Allylradikal als Intermediat) oder eine konzertierte Reaktion.^[3] Noch weitaus einfacher lässt sich eine C-C-Bindung des Cyclopropans aufbrechen, werden Donoren und Akzeptoren in vicinaler Stellung am Dreiring-System angebracht. Spricht man von Donor-Akzeptor-substituierten (D-A-)Cyclopropanen, werden heutzutage üblicherweise Verbindungen des Typs **1** gemeint; eine geminale Substitution von Donoren und Akzeptoren wie in **3** hat präparativ praktisch kaum Bedeutung, gleichwohl Verbindungen des Typs **3** wichtige Strukturelemente, beispielsweise als Aminosäuren im Bereich der medizinischen Chemie,^[4] darstellen sowie bei der Bildung des Phytohormons Ethen beteiligt sind (Schema 1).^[5] Warum die Bindung zwischen Donor- und Akzeptor-substituierten Dreiring-Kohlenstoffatomen schwach ist und leicht heterolytisch gespalten werden kann, lässt sich einfach mit der zwitterionischen Grenzstruktur **2** beschreiben, bei welcher der Donor die positive und der

Aus dem Inhalt

| | |
|--|------|
| 1. Einleitung | 5609 |
| 2. Ringöffnungsreaktionen | 5610 |
| 3. Cycloadditionen | 5615 |
| 4. Umlagerungen | 5622 |
| 5. Zusammenfassung und Ausblick | 5624 |

D = Donor
A = Akzeptor



^[a] Bei 1,2-disubstituierten Cyclopropanen werden im Allgemeinen *trans*-Derivate verwendet.

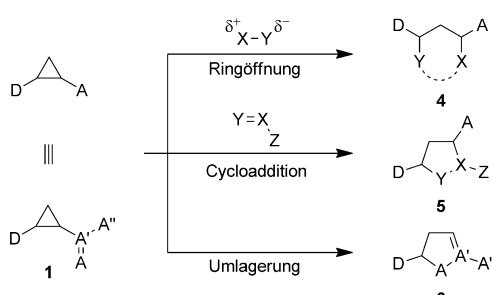
Schema 1. Zwitterionische Beziehung in vicinal substituierten D-A-Cyclopropanen **1** sowie geminale Substitution in Dreiring **3**.

Akzeptor die negative Ladung stabilisiert. Dieser Push-pull-Effekt bedingt eine stark polarisierte Bindung, die eine Vielzahl unterschiedlicher Reaktionen ermöglicht.^[6]

Erste Untersuchungen mit aktivierten Cyclopropanen, die allerdings noch nicht das typische vicinale Donor-Akzeptor-Muster aufwiesen, sondern ausschließlich Akzeptor-Gruppen trugen, wurden bereits in den 1960er und 1970er Jahren durchgeführt.^[7] Wenkert und Reißig waren ab den 1980er Jahren dafür verantwortlich, dass die Chemie der D-A-Cyclopropane ein erstes goldenes Zeitalter durchlebte, und es war Reißig,^[8] der diese Systeme als Donor-Akzeptor-substituierte Cyclopropane bezeichnete.^[8d] Alle grundlegenden Reaktionstypen der D-A-Cyclopropane wurden bereits zu dieser Zeit beschrieben. Verständlich werden sie, wenn man die 1,3-dipolare oder zwitterionische Grenzstruktur ernst nimmt. Reaktionen mit Elektrophilen führen dann zu formalen Homoenolatprodukten, solche mit Nukleophilen zu homokonjugaten Additionsprodukten. Umsetzungen mit Doppel- oder Dreifachbindungssystemen führen entweder zu gesättigten oder zu teilweise ungesättigten fünfgliedrigen Ringen (Schema 2). Andererseits kann bei vielen Akzeptoren die ursprünglich am C-Atom lokalisierte negative Ladung auf den Akzeptor verschoben werden und dieser in einer Umla-

[*] Dr. T. F. Schneider,^[+] Dr. J. Kaschel,^[+] Prof. Dr. D. B. Werz
Institut für Organische Chemie
Technische Universität Braunschweig
Hagenring 30, 38106 Braunschweig (Deutschland)
E-Mail: d.werz@tu-braunschweig.de
Homepage: <http://www.werzlab.de>

[†] Diese Autoren haben in gleichem Maße zu dieser Arbeit beigetragen.



Schema 2. Verschiedene Reaktionstypen von D-A-Cyclopropanen 1.

gerungsreaktion in den neu gebildeten Ring 6 eingebaut werden.

Seit wenigen Jahren erfahren D-A-Cyclopropane eine ungeahnte Renaissance. Bislang nicht untersuchte Donoren und Akzeptoren (bzw. entsprechende Kombinationen davon) stehen genauso im Fokus wie enantioselektive Reaktionsführungen oder ihre spezielle Reaktivität als Schlüsselschritt in Totalsynthesen. Mit Fug und Recht ließe sich behaupten, dass ein zweites goldenes Zeitalter in der Chemie Donor-Akzeptor-substituierter Cyclopropane angebrochen ist. Ziel unseres Aufsatzes soll sein, dies zu belegen, indem wir die Entwicklungen der letzten Jahre in aller Kürze nachzeichnen.

2. Ringöffnungsreaktionen

2.1. Ringöffnungsreaktionen mit Nukleophilen

Die konzeptionell einfachste Transformation eines D-A-Cyclopropanes besteht darin, dieses in eine offenkettige Form zu überführen. Auf diese Weise können 1,3-difunktionalisierte Derivate einfach zugänglich gemacht werden. Solche Ringöffnungen werden meist unter Lewis-Säure-Katalyse durchgeführt, wobei die positive Ladung häufig durch die Verwendung von Heteroatom-Nukleophilen oder elektronenreichen Arenen abgefangen wird. Die negative Ladung neben den Akzeptor-Substituenten wird dabei im Allgemeinen durch ein Proton neutralisiert. Die erhaltenen Grundgerüste wurden bereits vielfach in der Synthese biologisch aktiver Moleküle eingesetzt.^[9]

2.1.1. Addition von Heteroatom-Nukleophilen

Werden Enantiomer-angereicherte D-A-Cyclopropane durch den Angriff von Nukleophilen geöffnet, stellt sich die Frage, inwieweit ihr Enantiomerenüberschuss bei dieser Transformation erhalten bleibt. Arbeiten von Charette et al. zu Ringöffnungsreaktionen von Aryl-substituierten 1-Nitrocyclopropancarboxylaten mit Heteroatom-Nukleophilen zeigten, dass ein vollständiger Erhalt des ee-Werts in den entsprechenden Produkten **7a** und **7b** möglich ist. Zum einen gelang es der Gruppe, die doppelt aktivierten Cyclopropane mit einer Vielzahl unterschiedlicher Phenole unter Einsatz mehrerer Äquivalente Calciumcarbonat als Base zur Reaktion zu bringen (Tabelle 1, Nr. 1).^[10] Zum anderen konnte

durch die Verwendung von primären oder sekundären Aminen (meist Anilin-Derivaten) und katalytischen Mengen der Lewis-Säure $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ die Synthese von Amino-funktionalisierten acyclischen Produkten ausgehend von Enantiomer-angereicherten D-A-Cyclopropanen durchgeführt werden (Tabelle 1, Nr. 2).^[11]

Eine sehr effiziente TiCl_4 -vermittelte Ringöffnung von Glycal-basierten D-A-Cyclopropanen ermöglichte die Herstellung von O,O-Acetalen **7c** durch die Anbringung von primären Alkoholen wie Methanol, Phenol und Allylalkohol. Durch den Einsatz von Thioalkoholen gelang Yu und Pagenkopf außerdem die schrittweise Synthese von 2-Sulfonylpyranen **7d**, die als Glycosydonoren Verwendung in der Kohlenhydratsynthese finden können (Tabelle 1, Nr. 3).^[12] Eine weitere Möglichkeit für den selektiven Aufbau 1,3-funktionalisierter acyclischer Produkte bildet die Umsetzung von Cyclopropan-Halbmalonaten mit Ammoniumazid. Man geht davon aus, dass zunächst die Bildung des Carbonsäureazids stattfindet. Für den weiteren Reaktionsverlauf wurde eine darauf folgende Übertragung des Azids auf die Position



Daniel B. Werz erlangte sein Diplom (2000) und seinen Doktortgrad (2003, Prof. R. Gleiter) an der Universität Heidelberg, gefördert durch die Studienstiftung des deutschen Volkes. Nach einem Postdoktorat an der ETH Zürich (Prof. P. H. Seeberger) begann er 2006 mit eigenständigen Arbeiten an der Universität Göttingen (Mentor der Habilitation: Prof. L. F. Tietze). 2013 nahm er seine jetzige Position als W2-Professor für Organische Chemie an der TU Braunschweig an. Seine Forschungsinteressen umfassen sowohl Kohlenhydrate als auch Donor-Akzeptor-substituierte Cyclopropane und Fragen zur Katalyse.



Tobias F. Schneider studierte Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen. Er erlangte sein Diplom in Chemie im August 2009 mit einer Arbeit über polyanellierte THF-Einheiten. Im Anschluss begann er seine Promotion unter der Anleitung von Prof. D. B. Werz in Göttingen über Reaktivitätsstudien zu Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropanen und Synthesestudien zur Tetrakoordination von Sauerstoff. Nach erfolgreichem Abschluss im August 2013 ist er als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Arbeitskreis von Prof. D. B. Werz an der TU Braunschweig angestellt.



Johannes Kaschel begann 2005 sein Chemiestudium an der Georg-August-Universität Göttingen, das er 2009 mit dem Diplom abschloss. Es folgte die Promotion, die er unter der Anleitung von Prof. D. B. Werz in Göttingen absolvierte (2013) und in der er sich mit Umlagerungsreaktionen von Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropanen beschäftigte. Nach einem kurzzeitigen Aufenthalt an der TU Braunschweig setzt er seit Anfang 2014 seine postdoktorale Forschungstätigkeit in der Gruppe von Prof. R. Sarpong an der UC Berkeley (USA) fort.

Tabelle 1: Ringöffnungsreaktionen mit Heteroatom-Nukleophilen.^[a]

| Nr. | D | A | Nu | Kat./LA | Hauptprodukt (7) | max. Ausb., de, ee |
|--------------------|----------|---------------------------------------|---|------------------------------------|------------------|---------------------------------|
| 1 ^[10] | Aryl | NO ₂ , CO ₂ Me | R ¹ -C ₆ H ₄ -OH | Cs ₂ CO ₃ | | 84 %, –, 95 % ee ^[b] |
| 2 ^[11] | Aryl | NO ₂ , CO ₂ Me | HNR' ₂ | Ni(ClO ₄) ₂ | | 94 %, –, 92 % ee ^[b] |
| 3 ^[12] | O-Glycal | CO ₂ Me/Et | R''XH | TiCl ₄ | | 84 %, –, – |
| 4 ^[13a] | Aryl | CO ₂ Me, CO ₂ H | NH ₄ N ₃ ^[c] | – | | 95 %, –, 90 % ee ^[b] |

[a] Aryl = H/Cl/Br/OMe/NO₂-Ph, 1-Naphthyl, Styryl; R = o/p-OMe, m-NHBoc, m-Cl, o-Br, p-CF₃; R' = H, Alk, H; R'' = Me, Ph, Bn, Allyl; Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Nu = Nukleophil, LA = Lewis-Säure. [b] Einsatz enantiomerenreiner Dreiringverbindungen. [c] In situ durch NaN₃ und NH₄Cl.

des Donor-substituierten Dreiring-Kohlenstoffatoms mittels [3,3]-sigmatroper Umlagerung unter der Bildung eines intermediären Ketens postuliert. Letzteres wurde durch wässrige Bedingungen wieder in die Carbonsäure-Einheit überführt, die im Anschluss thermisch decarboxylieren kann. Die vollständige Hydrierung der so erhaltenen Azide **7e** zu γ -Aminobuttersäureestern gelang ebenso wie anschließende Cyclisierungen zu γ -Lactamen (Tabelle 1, Nr. 4).^[13a]

Ringöffnungsreaktionen von D-A-Cyclopropanen wurden auch bereits als Methode zur Glycosylierung genutzt. Dabei wurden 1,2-cyclopropanierte 3-ketosubstituierte Glycal-Derivate mit Alkoholen umgesetzt, woraufhin aus den sechsgliedrigen Pyranosen Siebenring-Zucker entstanden.^[14]

2.1.2. Addition von Kohlenstoff-Nukleophilen

Eine besondere Stellung unter den Kohlenstoff-Nukleophilen nehmen elektronenreiche Arene wie Indole ein. Bei deren Verwendung in Ringöffnungsreaktionen von D-A-Cyclopropanen kommt es zu Friedel-Crafts-Alkylierungen, die in der Regel an der 3-Position des Indol-Gerüsts stattfinden. Die auf diesem Gebiet in letzter Zeit durchgeführten Arbeiten bauen auf Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Kerr zur Indol-induzierten Bindungsspaltung von D-A-Cyclopropanen auf.^[13b,c] Sich anschließende Studien durch Johnson et al. ermöglichten es nun, das dabei generierte Stereozentrum unter Verwendung eines Pybox-Liganden (pybox*) zu kontrollieren, welcher der Lewis-Säure MgI₂ eine chirale Umgebung aufzwingt. Die racemisch eingesetzten D-A-Cyclopropane werden dabei unter dynamisch-kinetischer Racematspaltung zu Enantiomer-angereicherten Produkten **8a** mit ee-Werten von bis zu 94 % umgesetzt (Tabelle 2, Nr. 1).^[15] Weitere Untersuchungen im Jahr 2011 konnten bei dem Einsatz von Halbmalonaten, also Substraten mit jeweils

geminaler Substitution mit Ester- und Säure-Funktion, eine entsprechende zusätzliche Aktivierung des Carbonyl-Akzeptors durch intramolekulare Wasserstoff-Brücken ausgehend von der Carbonsäure nachweisen. Diese Katalysator-freie Synthese von 1,3-funktionalisierten Indol-Derivaten **8b** in teils überraschend guten Ausbeuten gelang aber nur dann, wenn Bedingungen unter sehr hohem Druck (13 kbar) gewählt wurden (Tabelle 2, Nr. 2).^[13c] Zeitgleich erweiterte die Gruppe um Waser den Anwendungsbereich der Indol-vermittelten Ringöffnung auch auf Akzeptor-substituierte Aminocyclopropane (Tabelle 2, Nr. 3), auch wenn ein bereits zuvor untersuchtes D-A-Cyclopropan mit Phthalimido-Donor unter ähnlichen Bedingungen nicht hatte umgesetzt werden können. Unter Verwendung von Sc(OTf)₃ als Lewis-Säure war die

Alkylierung in 3-Position für eine Vielzahl von Substraten möglich (wie z. B. zu **8c**). Im Fall einer bereits vorhandenen C3-Substitution am Indol-Gerüst wurde ausschließlich eine Alkylierung in 2-Position wie in Produkt **8d** beobachtet.^[16] Auch Furan und Pyrrol konnten zur Sc(OTf)₃-katalysierten Ringöffnung von D-A-Dreiringen genutzt werden, wie Reiser und Roy in einer höchst komplexen, zu Pyrrolidinonen führenden Mehrkomponentenreaktion demonstrierten könnten.^[17]

Die Umsetzung von D-A-Cyclopropanen mit TiCl₄ unter nachfolgender Zugabe von Allyltrimethylsilanen ermöglicht die direkte Allylierung in hohen Ausbeuten, wenngleich nur mit moderaten Selektivitäten (Tabelle 2, Nr. 4). Dazu wurden sowohl Glycal-basierte Systeme als auch einige sterisch weniger anspruchsvolle Dreiringe, die einen Sauerstoff-Donor aufweisen, mit Lewis-Säure versetzt. Postuliert wurde die Bildung von Oxocarbenium-Ionen, die anschließend als Elektrophile durch den Angriff des Allyl-Restes abgefangen werden und zur Bildung von Verbindungen des Typs **8e** führen.^[18] Zusätzlich zu den üblicherweise beobachteten 1,3-Additionen wurde kürzlich auch eine unter Ringöffnung ablaufende 1,5-Addition verwirklicht. Ausgangspunkt war dabei ein Alkin-substituiertes Cyclopropan, das mit *in situ* hergestelltem Organocuprat umgesetzt wurde und auf diese Weise einen Zugang zu trisubstituierten Allenen wie **8f** eröffnete (Tabelle 2, Nr. 5).^[19]

2.2. Ringöffnungsreaktionen mit Elektrophilen

Ringöffnungsreaktionen von D-A-Cyclopropanen mit geeigneten Elektrophilen sind – ganz analog zu den Umsetzungen mit Nukleophilen – eine weitere elegante Methode zum Aufbau von 1,3-funktionalisierten acyclischen Systemen.

Tabelle 2: Ringöffnungsreaktionen mit Kohlenstoff-Nukleophilen.

| Nr. | D | A | Nu | Kat./LA | Hauptprodukt (8) | max. Ausb., de, ee |
|--------------------|---------------------------|--|-----|--------------------------|------------------------------------|---|
| 1 ^[15] | Aryl, Styryl | 2×CO ₂ Me | | (pybox*)MgI ₂ | 3-Indolyl A | 96%, –, 94% ee ^[a] |
| 2 ^[13c] | Aryl | CO ₂ Me, CO ₂ H | | – | 3-Indolyl H | 94%, –, – |
| 3 ^[16] | Amin | 2×CO ₂ CHCF ₃ | | Sc(OTf) ₃ | 3-Indolyl A 2-Indolyl A | 97%, –, – ^[b] 91%, 88% de, – ^[c] |
| 4 ^[18] | O-Glycal, OMe | CO ₂ R | | TiCl ₄ | Allyl | 87%, 82% de, – |
| 5 ^[19] | $\text{R}'\equiv\text{R}$ | 2×CO ₂ Me | R'X | CuCN | | 92%, –, 96% ee ^[a] |

[a] Einsatz enantiomerenreiner Dreiringverbindungen. [b] R^a=H, Alk, R^b=H. [c] R^a=H, R^b≠H.

Neueste Entwicklungen auf diesem Gebiet schließen die Übergangsmetall-katalysierten Ringöffnungen von Akzeptor-substituierten Vinylcyclopropanen **9** ein. Hierbei kommt es zunächst zur Bildung eines nukleophilen π-Allyl-Metall-Komplexes, der in einer Folgereaktion mit Elektrophilen, z.B. Carbonyl-Verbindungen, umgesetzt werden kann. Formal wird in diesem Prozess das Donor-substituierte C-Atom umgepolst und reagiert somit als Nukleophil.

Der Arbeitsgruppe um Krische gelang es, Aldehyde und in einigen Fällen auch Alkohole (die zunächst zu Aldehyden dehydriert wurden) als elektrophile Kupplungspartner einzusetzen und diese Reaktionen enantioselektiv durchzuführen. Dabei stellte sich heraus, dass Binap-basierte Iridium-Komplexe geeignete Katalysatoren für die diastereo- und enantioselektive Synthese von Homoallylalkoholen **10a** sind. Die erhaltenen Reaktionsprodukte wurden im Anschluss direkt in disubstituierte δ-Lactone

überführt (Tabelle 3, Nr. 1).^[20] Weitere wichtige Erkenntnisse auf diesem Gebiet wurden basierend auf den Arbeiten von Szabó et al. zur Stabilisierung von Allylsystemen durch Palladium-Pincer-Komplexe gewonnen. Ein prominentes Beispiel ist dabei die in Tabelle 3, Nr. 2 abgebildete Reaktion eines Vinylcyclopropanes vom Typ **9** mit einem Palladium-Katalysator und äquivalenten Mengen Bis(pinakol)diboran ($B_2(\text{pin})_2$). Im Anschluss erfolgte die Umsetzung zu Produkten des Typs **10b** durch den Einsatz verschiedener Aldehyde, die *in situ* aus den entsprechenden Acetalen und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfinsäure (TsOH) generiert wurden.^[21] Auf Grundlage der vorgestellten Arbeiten wurden Vinylcyclopropane **9** auch für den Einsatz in einer von $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ ($\text{cod}=1,5\text{-Cyclooctadien}$) induzierten Borylierungsreaktion optimiert, wobei mehrere Äquivalente Base zur Aktivierung des Diborans benötigt wurden. Diese Transformation eröffnet analog zur Variante mit dem Palladium-Komplex einen Zugang zu allylischen Boronsäureestern **10c**.

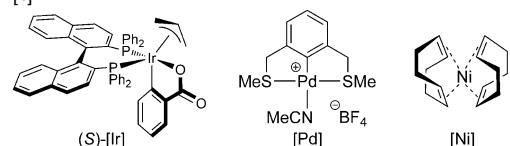
mit hoher *E*-Selektivität, wobei ausschließlich eine 1,5-Addition stattfindet (Tabelle 3, Nr. 3).^[22]

Tabelle 3: Übergangsmetall-katalysierte Ringöffnungen mit Elektrophilen.

| Nr. | D | A | E ^[a,b] | Kat./LA | Hauptprodukt (10) ^[a] | max. Ausb., de, ee |
|-------------------|-------|--------------------------|------------------------------|--|----------------------------------|---------------------|
| 1 ^[20] | Vinyl | 2×CO ₂ Me | R-CH ₂ OH R-CO | (S)-[Ir] ^[c] , K ₃ PO ₄ | | 89%, 90% de, 98% ee |
| 2 ^[21] | Vinyl | 2×CO ₂ Et | R'-CH(OEt) ₂ | [Pd] ^[c] , $B_2(\text{pin})_2$, TsOH | | 74%, 100% de, – |
| 3 ^[22] | Vinyl | H/CO ₂ Alk/Ac | $B_2(\text{pin})_2$ | [Ni] ^[c] , K ₃ PO ₄ | | 85%, 90% de, – |

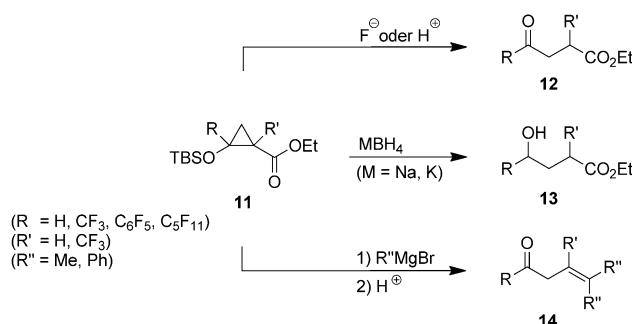
[a] R=Ph, Piperonyl, Styryl, *n*-Octyl. [b] E=Elektrophil.

[c]



2.3. Ringöffnungsreaktionen durch Donor- oder Akzeptoraktivierung

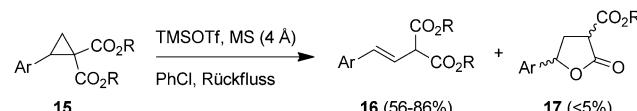
Ringöffnungsreaktionen, in denen das gebildete Intermediat weder durch die Addition von Nukleophilen noch durch eine Umsetzung mit Elektrophilen abgefangen wird, können durch die geeignete Wahl von Lewis- oder Brønsted-Säure oder durch Entschützung von Silyloxy-Donoren hervorgerufen werden. Die letztgenannte Variante stand im Fokus der kürzlich vorgestellten Arbeiten von Reißig und Gladow, um ausgehend von D-A-Cyclopropanen des Typs **11** sowohl die Synthese von γ -Ketoestern **12** durch eine Fluorid- oder Protonen-induzierte Entschützung der Silyl-Gruppe als auch die direkte Herstellung des entsprechenden Hydroxyesters **13** durch die Umsetzung mit Metallhydriden dagegen überführen **11** zunächst in den tertiären Alkohol, der unter Säurekatalyse das β,γ -ungesättigte Keton **14** liefert (Schema 3).^[23] Darüber



Schema 3. Verschiedene Varianten der Ringöffnung ausgehend von TBS-geschütztem Cyclopropylether **11** nach Gladow und Reißig.
TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

hinaus bilden Dreiring-Derivate dieser Art ideale Vorstufen für γ -Lactone. Die Umsetzung mit Hydrazin macht den Aufbau von Dihydropyrazinonen möglich.^[24] 1,4-Formylester **12** ($R = H$) dagegen eröffnen einen Zugang zu einer Vielzahl unterschiedlicher Porphyrin-Analoga.^[25]

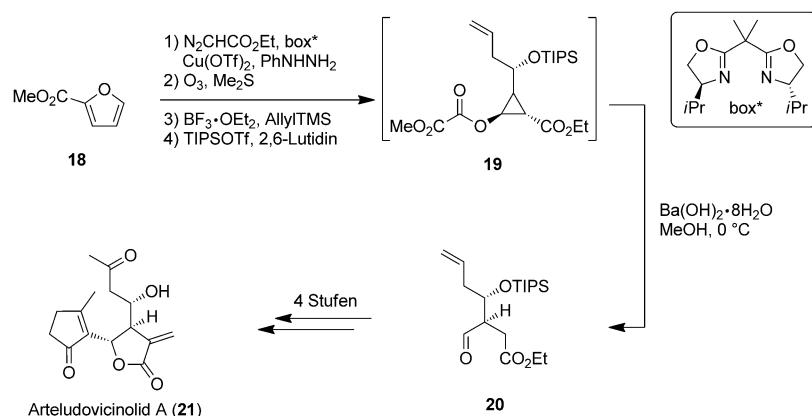
Die in Schema 4 gezeigte Aktivierung eines Carbonyl-Akzeptors unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester (TMSOTf) als Lewis-Säure oder katalytischer Mengen Sn(OTf)₂ ermöglicht die Synthese von Styrylmalonaten **16**, die auf der Basis von Arylcyclopropanen des Typs **15** aufgebaut werden. Durch den Einsatz verschiedener aromatischer Donoren konnten Melnikov und Mitarbeiter eine ganze Bandbreite von *E*-Propen-Derivaten **16** in Ausbeuten von 56–86% synthetisieren.^[26] Als Nebenreaktionen traten häufig Ringerweiterungen auf. Dabei kommt es wahrscheinlich zunächst zum Einbau einer der Ester-Funktionen, und das entstehende Acetal wird im Anschluss zum γ -Butyrolacton **17** hydrolysiert.



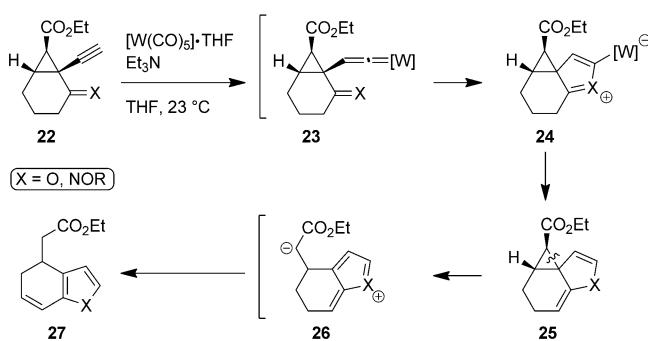
Schema 4. Ringöffnungsreaktionen zum Aufbau von *E*-Styrylmalonaten **16** nach Melnikov et al.

Die verbesserten Donor-Eigenschaften einer nach Ester-spaltung generierten Hydroxy-Gruppe und die dadurch initiierte Ringöffnung wurden von der Gruppe um Reiser als Schlüsselschritt in den Totalsynthesen einiger Naturstoffe herangezogen.^[27] Eine aktuelle Arbeit nutzt dies in der Synthese beider Enantiomere des Naturstoffes Arteludovicinolid A (**21**). Dazu wurde der Oxalsäureester **19** durch die Verwendung von Base selektiv in das entsprechende Alkoholat überführt, das vicinal dazu einen elektronenziehenden Ester-Substituenten trägt. Nach erfolgter Ringöffnung zum Carbaldehyd **20** unter nahezu vollständigem Erhalt der Stereoinformation konnte der Naturstoff **21** in nur neun Stufen ausgehend vom Furan-Derivat **18** aufgebaut werden (Schema 5).^[28]

Ein *in situ* gebildeter Heterovinyl-Donor wurde in einer Wolfram(0)-katalysierten Cycloisomerisierung genutzt. Dreiring-anellierte Bicyclen mit einem Alkinrest wie in **22** konnten so in Dihydrobenzofurane und -indole überführt werden. In diesem Zusammenhang postulierten Sarpong und Mitarbeiter zunächst die Bildung der Metall-Vinyliden-Spezies **23** durch die Reaktion des Wolfram-Komplexes $[W(CO)_5] \cdot THF$ mit einem terminalen Alkin. Nach erfolgter Protodemettierung des zwitterionischen Intermediats **24** kann die tricyclische Zwischenstufe **25** formuliert werden. Im finalen Schritt wird die Ringöffnung des Cyclopropans, das sowohl einen Ester-Akzeptor als auch einen formalen Heterovinyl-Donor trägt, zum Isomerisierungsprodukt **26** ange nommen. Nach abschließendem Protonen-Transfer und Aromatisierung des Fünfrings wurden die entsprechenden Heterocyclen **27** in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten (Schema 6).^[29]



Schema 5. Totalsynthese von Arteludovicinolid A (**21**) nach Reiser et al.
TIPS = Triisopropylsilyl.



Schema 6. Postulierter Mechanismus der Cycloisomerisierung zu 3,4-Dihydrobenzofuranen und -indolen des Typs **27** nach Sarpong et al.

2.4. Cyclodimerisierungen

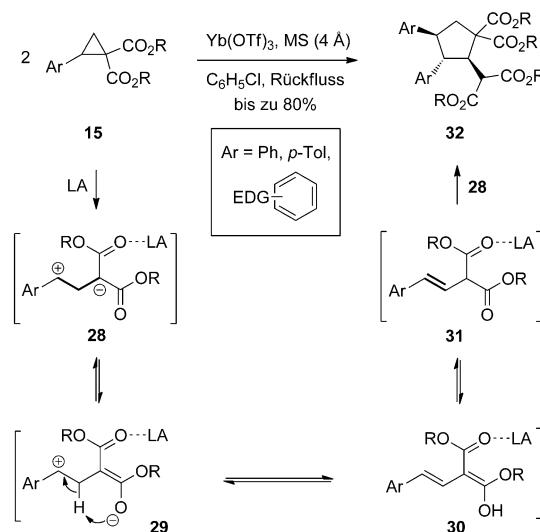
In den bisherigen Abschnitten wurde das D-A-Cyclopropan stets zum acyclischen System geöffnet. Bei der Untersuchung Lewis-Säure-induzierter Ringerweiterungen von 2-Arylcyclopropan-1,1-dicarboxylaten durch die Gruppe um Melnikov wurden allerdings teilweise geringe Mengen eines Dimerisierungsprodukts zweier Dreiringe erhalten.^[26] Optimierungsstudien zeigten, dass stark konzentrierte Lösungen und oft auch erhöhte Reaktionstemperaturen Cyclodimerisierungen begünstigen. Dabei kommt es – abhängig vom Cyclisierungsmodus – zur Bildung von Cyclopentanen oder Cyclohexanen. Durch die Wahl geeigneter Startmaterialien ist ein Zugang zu einer Vielzahl hochsubstituierter cyclischer Ringsysteme wie auch zu Indanen oder Dihydroanthracenen möglich.

2.4.1. [3+2]-Cyclodimerisierungen

Bei der [3+2]-Cyclodimerisierung reagieren zwei Dreiringe unter Bildung eines Cyclopentan-Derivats. Dabei unterläuft eines der Cyclopropane zunächst eine Isomerisierung zum offenkettigen Alken **31**. Das zweite Äquivalent des D-A-Cyclopropan **15** wirkt als 1,3-zwitterionischer Synthesebaustein **28**, der anschließend mit dem Alken reagiert (Schema 7). Hierbei erwies sich die Umsetzung von Cyclopropanen unter Einsatz katalytischer Mengen an Lewis-Säuren wie $Sn(OTf)_2$ oder $Yb(OTf)_3$ in siedendem Chlorbenzol als optimal, was selektiv zur Bildung der gewünschten Cyclodimerisierungsprodukte **32** in Ausbeuten von 50–80 % führte.^[30]

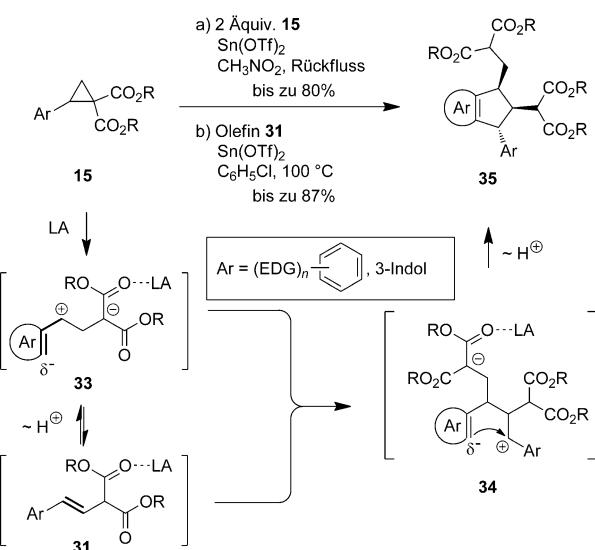
Für den Aryl-Substituenten wurden meist Derivate ausgewählt, die mit einem sehr starken Elektronendonator wie einer Alkoxy- oder einer Amino-Gruppe versehen sind. Bereits bei Phenyl- oder *p*-Tolyl-Substituenten müssen längere Reaktionszeiten in Kauf genommen werden, um vollständige Umsätze zu erreichen. Des Weiteren ergaben sich in einigen Fällen auch deutliche Einbußen in den Diastereoselektivitäten.

Durch den Einsatz von sehr elektronenreichen Aryl-Resten wie Brenzcatechinen konnten Melnikov et al. eine Anellierung des gebildeten Cyclopentans für den Aufbau von Indanen und entsprechenden Heteroarenen nutzen. Analog zur bereits vorgestellten Dimerisierung erfolgt durch die



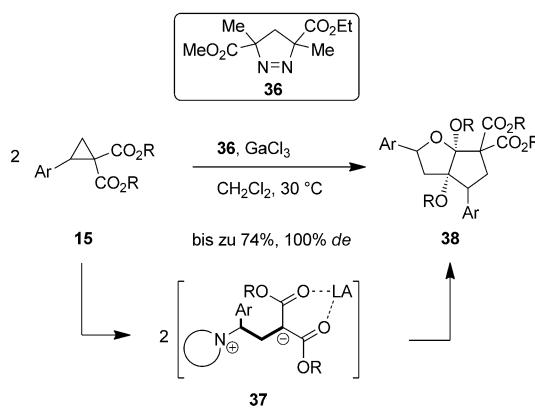
Schema 7. Postulierter Mechanismus für die [3+2]-Cyclodimerisierung von **15** zu **32**. EDG = elektronenschiebende Gruppe.

Anwendung der Reaktionsbedingungen a in Schema 8 zunächst die Bindungsknüpfung zwischen der 1,3-zwitterionischen Spezies **33** und dem in situ gebildeten Olefin **31**, wobei Intermediat **34** entsteht, das durch Friedel-Crafts-Alkylierung in Indane des Typs **35** überführt wird. Der nukleophile Angriff des Arens scheint gegenüber der zuvor beobachteten Cyclisierung mit dem aliphatischen Kohlenstoff-Rest bevorzugt. Eine Erweiterung dieser Sequenz konnte durch den Einsatz von nukleophilen Heteroarenen wie Thiophen, Benzofuran und Indol erreicht werden. Zudem gelang eine gekreuzte Variante der Cyclodimerisierung von unterschiedlichen aromatischen Derivaten, wobei das D-A-Cyclopropan **15** direkt mit zuvor isolierten Olefinen **31** (unter den Bedingungen b in Schema 8) versetzt wurde.^[31]



Schema 8. [3+2]-Cyclodimerisierung zu Cyclopenten-Derivaten **35** durch Anellierung äußerst elektronenreicher Arene.

Aktuelle Untersuchungen konnten zeigen, dass durch die Wahl entsprechender Bedingungen die Möglichkeit besteht, eine der Carbonyl-Gruppen in den Cyclisierungsprozess mit einzubeziehen. Dies gelang durch die Verwendung von GaCl_3 als Lewis-saurem Katalysator sowie des Pyrazolin-basierten Organokatalysators **36**, der eine zusätzliche Stabilisierungsfunktion für die positive Ladung der Spezies **37** darstellt. Ausgehend von 2-Arylcyclopropan-1,1-carboxylaten **15** konnte somit ein Zugang zu Oxabicyclooctanen **38** ermöglicht werden (Schema 9).^[32]



Schema 9. [3+2]-Cyclodimerisierung zu Oxabicyclooctanen **38** durch den Einsatz des Organokatalysators **36** nach Tomilov et al.

2.4.2. [3+3]-Cyclodimerisierungen

Ausgehend von den ungewöhnlichen 1,3-zwitterionischen Beziehungen bei der Synthese anellierter Indan-Systeme **35** wurde festgestellt, dass D-A-Cyclopropane nicht nur geeignete Substrate für [3+2]-Cyclodimerisierungen sind, sondern dass auch [3+3]-Verknüpfungen möglich sind. Unter Verwendung von Arylcyclopropandicarboxylaten **15** mit sehr stark aktivierenden Lewis-Säuren wie Zinn(IV)- oder Titan(IV)-chlorid gelang die Herstellung sowohl von Diarylcyclohexanen **39** als auch von Tetrahydronaphthalinen **40** und in einigen Fällen sogar von Dihydroanthracenen **41**, wobei immer äußerst elektronenreiche Arene wie substituierte Methoxybenzole Anwendung fanden. Der Aufbau von Cyclohexanen und Dihydroanthracenen des Typs **39** und **41** konnte durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen SnCl_4 oder katalytischer Mengen $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ in Lösungsmitteln wie Nitromethan oder Chloroform bei ca. 50 °C erreicht werden. Die Anthracen-Derivate wurden nur bei einigen speziellen Substitutionsmustern mit bis zu drei elektronenschiebenden Methoxy-Gruppen beobachtet (Schema 10).

Um den selektiven Aufbau von Tetrahydronaphthalinen **40** zu erzwingen, wurden Versuche bei deutlich niedrigeren Temperaturen von -40 oder -20 °C sowie unter Verwendung der in Schema 10 gezeigten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Außer bei der Herstellung von Cyclohexanen des

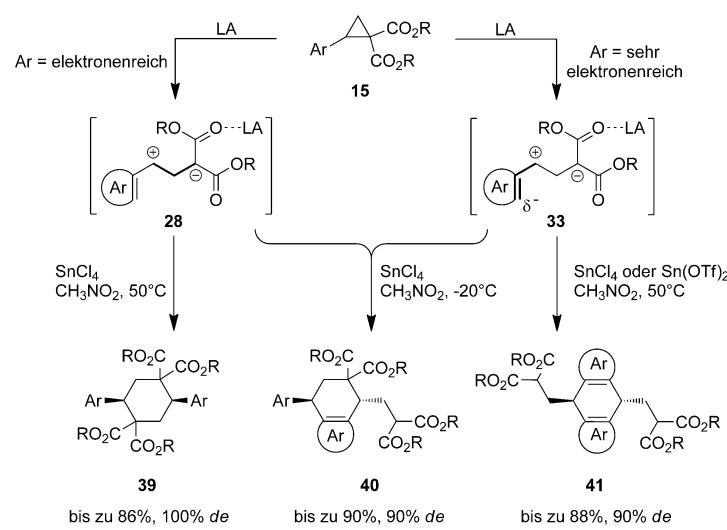
Typs **39**, die komplett diastereoselektiv verläuft, konnten je nach eingesetztem Substrat Selektivitäten von geringen 10% bis zu hervorragenden 90% erhalten werden; es wurde jeweils das thermodynamisch günstigere *trans*-Isomer gebildet. Allerdings lassen die überstöchiometrisch eingesetzten Mengen an Lewis-Säure, die teils wenig reproduzierbaren Ausbeuten sowie die Limitierung auf elektronenreiche Arene noch auf einen deutlichen Optimierungsbedarf schließen.^[33]

3. Cycloadditionen

Cycloadditionen von aktivierten D-A-Cyclopropanen mit Dipolarophilen, 1,3-Dipolen oder Dienen sind sehr nützliche Transformationen, um hoch funktionalisierte fünf-, sechs- oder siebengliedrige Ringe zugänglich zu machen. Grundsätzlich wird eine sehr hohe Regioselektivität beobachtet, da das partiell negativ geladene Zentrum des Reaktionspartners bevorzugt am Donor-substituierten Kohlenstoffatom des Cyclopropans angreift. Auch diastereo- oder enantioselektive Reaktionsführungen sind durch den Einsatz chiraler Substrate und chiraler Lewis-Säuren oder durch dynamisch-kinetische asymmetrische Transformationen möglich. Während bereits die Verwendung verschiedener Donor-Funktionen beschrieben wurde, kamen als Akzeptoren bislang fast ausschließlich zwei geminale Ester-Gruppen zum Einsatz.

3.1. Cycloadditionen mit Aldehyden und Ketonen

Cycloadditionen von D-A-Cyclopropanen mit Aldehyden oder Ketonen führen zur Bildung von THF-Derivaten. Zu Beginn der Untersuchungen von D-A-Cyclopropanen in den 1980er und 1990er Jahren wurden hierbei fast ausschließlich Alkoxy-Gruppen als Donor-Substituenten eingesetzt.^[34] In den letzten Jahren wurde nun auch vielfach über die Verwendung von Alkyl-, Aryl- und Amino-Donoren berichtet. Johnson et al. beobachteten bei $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ - bzw. SnCl_4 -kata-



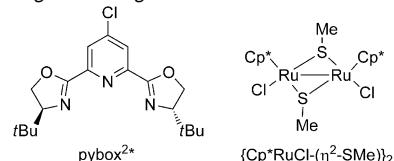
Schema 10. Postulierter Mechanismus für verschiedene [3+3]-Cyclodimerisierungen elektronenreicher Arylcyclopropandicarboxylate **15**.

lysierten Reaktionen eine hohe Diastereoselektivität bei der Reaktion von Aldehyden mit Aryl- bzw. Alkyl-Cyclopropanen. Dabei waren 2,5-*cis*-konfigurierte Tetrahydrofuranane **43a** die Hauptprodukte, was die Autoren auf einen ungewöhnlichen S_N2-Reaktionsmechanismus zurückführten (Tabelle 4, Nr. 1 und 2).^[35] Enantiomerenreine Produkte konnten sowohl durch die Verwendung enantiomerenreiner Substrate als auch durch eine dynamisch-kinetische asymmetrische Transformation (DyKAT) erreicht werden. Für den DyKAT-Prozess kam ein (*pybox*^{2*})Mg^{II}-Katalysator zum Einsatz, der einerseits die innere Umwandlung des als Racemat eingesetzten Cyclopropyl-Substrats vermittelte und andererseits die Reaktion nur eines Enantiomers mit dem Aldehyd katalisierte (Tabelle 4, Nr. 3).^[36] Bei Reaktionen von D-A-Cyclopropanen, die zwei Donor-Substituenten aufweisen, wurden bevorzugt Produkte des Typs **43b** gebildet, bei denen der sterisch anspruchsvollere Donor (D^L) *cis*-ständig zum Aldehyd-Rest R^L angeordnet war (Tabelle 4, Nr. 5).^[37]

Tabelle 4: Cycloadditionen von D-A-Cyclopropanen mit Aldehyden und Ketonen.^[a]

| Nr. | D | A | Kat./LA | Hauptprodukt (43) | max. Ausb., de, ee |
|-------------------|---------------------------|---------------------|--|----------------------------|--|
| 1 ^[35] | Aryl | 2×CO ₂ R | Sn(OTf) ₂ | | 100%, 98% de, 99% ee ^[b] |
| 2 ^[35] | Alkyl | 2×CO ₂ R | SnCl ₄ | | 100%, 97% de, 96% ee ^[b] |
| 3 ^[36] | Aryl, Styryl | 2×CO ₂ R | (<i>pybox</i> ^{2*})MgI ₂ | | 75%, 96% de, 94% ee 99%, 89% de, – |
| 4 ^[38] | NPhth | 2×CO ₂ R | FeCl ₃ ;Al ₂ O ₃ | | 91%, 94% de, 86% ee ^[b] |
| 5 ^[37] | Alkyl, Aryl, Vinyl, Allyl | 2×CO ₂ R | Sn(OTf) ₂ | | 88%, 97% de, 96% ee ^[b] |
| 6 ^[40] | Aryl | 2×CO ₂ R | AlCl ₃ | | 88%, 97% de, 96% ee ^[b] |
| 7 ^[41] | Alkynyl | 2×CO ₂ R | Ca(NTf ₂) ₂ /Bu ₄ NPF ₆ | | 95%, 94% de, – |
| 8 ^[42] | Alkynyl | 2×CO ₂ R | {Cp*RuCl-(η ² -SMe)} ₂ BF ₃ ·OEt ₂ | | 88%, 33% de, – |
| 9 ^[39] | NPhth | 2×CO ₂ R | SnCl ₄ | | 99%, 90% de, – |

[a] Cp* = C₅Me₅, NPhth = Phthalimidoyl, NTf₂ = Bistriflylamid. [b] Einsatz enantiomerenreiner Dreiringverbindungen.



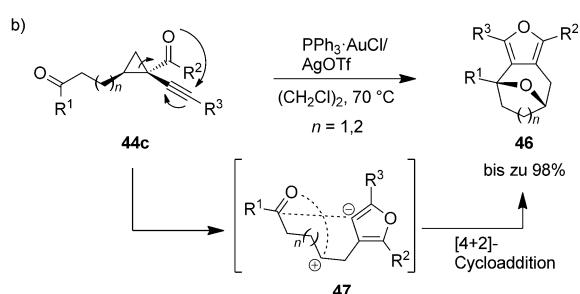
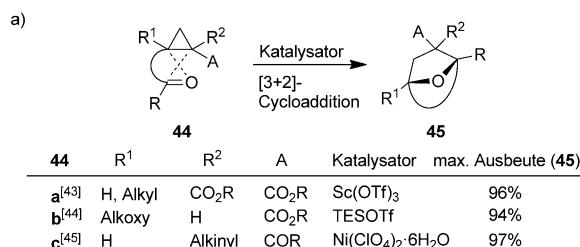
Anstelle von Aryl- oder Alkyl-Donoren machten sich Waser und Mitarbeiter Stickstoff als Donor zunutze, indem sie eine Synthese von Aminotetrahydrofuranen durch eine Eisen(III)-katalysierte [3+2]-Addition von Aminocyclopropanen mit Aldehyden realisierten. Die Diastereoselektivität dieser Reaktion zugunsten der Bildung von 2,5-*cis*-Produkten **43a** war beim Einsatz elektronenarmer Aldehyde wiederum besonders stark ausgeprägt (Tabelle 4, Nr. 4).^[38] Wurde SnCl₄ als Katalysator genutzt, konnten auch Ketone insertiert und so Aminotetrahydrofuran-Derivate **43f** mit quartären Stereozentren diastereoselektiv aufgebaut werden (Tabelle 4, Nr. 9).^[39]

Die gezielte Bildung von 2,5-*trans*-konfigurierten Produkten gelang der Gruppe um Yang unter katalytischer Zugabe von AlCl₃. Dabei stellte sich allerdings die Wahl des Aldehyds als entscheidend heraus: Während die Verwendung elektronisch neutraler oder elektronenarmer Aryl-Aldehyde ebenfalls die Bildung von 2,5-*cis*-Produkten **43c** zur Folge

hatte, wurden mit elektronenreichen Aryl-Aldehyden bevorzugt die weniger üblichen *trans*-Produkte **43d** erhalten (Tabelle 4, Nr. 6).^[40] Auch in entsprechenden von Niggemann et al. durchgeföhrten Ca^{II}-katalysierten Cycloadditionen, die sich ein Alkin als Donor zunutze machten, wurden (bezogen auf diesen Donor) ebenfalls 2,5-*trans*-Derivate **43e** beobachtet. Dieser Befund war dabei weder vom sterischen Anspruch noch vom elektronischen Einfluss des zum Donor geminal angeordneten Substituenten R abhängig (Tabelle 4, Nr. 7).^[41] Ähnliche Ergebnisse konnten auch mit einem Ru^{II}-Katalysator erzielt werden. Da hierbei allerdings ausschließlich terminale Alkine eingesetzt werden konnten, spricht einiges dafür, dass der Reaktionsmechanismus über einen Ru-Allenyliden-Komplex als Schlüsselintermediat verläuft und sich somit stark von den bisher besprochenen Lewis-Säure-katalysierten Reaktionspfaden unterscheidet. DFT-Rechnungen stützen diese Annahme (Tabelle 4, Nr. 8).^[42]

Werden [3+2]-Cycloadditionen dieser Art intramolekular durchgeführt, ergibt sich ein Zugang zu in der Natur weit verbreiteten bicyclischen Grundgerüsten des Typs **45**. Diese Idee konnte von Wang et al. unter Verwendung von Alkyl-,^[43] Alkoxy-,^[44] und Alkynyl-substituierten^[45] Cyclopropanen verwirklicht werden. Während als Akzeptoren grundsätzlich Carbonyl-Sub-

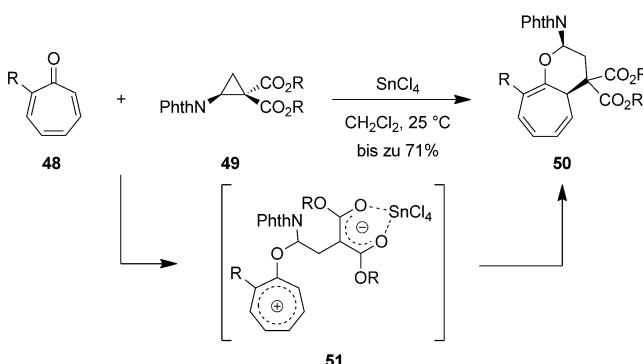
stituenten zum Einsatz kamen, war stets die Verwendung eines äußerst spezifischen Katalysators notwendig (Schema 11 a). Besonders bei Alkinyl-Cyclopropanen **44c** war dies von entscheidender Bedeutung, sodass unter Verwendung eines Katalysatorsystems aus $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{AuCl}$ und AgOTf keine



Schema 11. a) Aufbau von Bicyclen des Typs **45**; b) intramolekulare Ringerweiterung von *gem*-Carbonyl-Alkinyl-Cyclopropanen **44c**.

[3+2]-, sondern eine [4+2]-Cycloaddition erfolgte. Dabei kam es zunächst zur Reaktion der geminalen Carbonylfunktion mit der aktivierten Dreifachbindung und somit zur Bildung der Furan-Einheit in **47**. Die sich anschließende [4+2]-Cycloaddition lieferte in bis zu 98 % Ausbeute tricyclische Produkte des Typs **46** (Schema 11 b).^[45]

Eine Vielzahl von Totalsynthesen, die als Schlüsselschritt diese formalen [3+2]-Cycloadditionen von D-A-Cyclopropanen mit Carbonyl-Verbindungen nutzen, lässt sich als Indiz werten, dass es sich hierbei um robuste, breit anwendbare Reaktionen handelt. So konnten die Naturstoffe (+)-Virgatomin,^[46] (-)-Allosecurinin,^[47] (+)-Isatinsin A^[48] und (+)-Polyanthellin A^[49] mithilfe solcher Cycloadditionen hergestellt werden.



Schema 12. Formale [8+3]-Cycloaddition von D-A-Cyclopropanen mit Tropon-Derivaten **48**.

Werden anstelle einfacher Ketone Tropon-Derivate **48** eingesetzt, wird eine andere Art der Produktbildung beobachtet. Bedingt durch den stark zwitterionischen Charakter des Tropon-Systems kommt es zu einer formalen [8+3]-Cycloaddition und damit zu der Bildung von bicyclischen Produkten des Typs **50**. DFT-Rechnungen stützen die Annahme, dass ein schrittweiser Mechanismus mit dem Zwitterion **51** als zentralem Intermediat durchlaufen wird (Schema 12). Die Reaktion wurde zunächst unter Verwendung eines Stickstoff-Donors entwickelt,^[50] konnte inzwischen aber auch mit einer Vielzahl anderer Donoren, z.B. Aryl-, Heteroaryl- und Vinyl-Substituenten, verwirklicht werden.^[51]

3.2. Cycloadditionen mit Iminen, Oximen und Hydrazonen

Reagieren Carbonyl-Verbindungen in [3+2]-Cycloadditionen zu Tetrahydrofuranen, lassen sich mit den Stickstoff-haltigen heteroanalogen Carbonyl-Systemen, wie Iminen oder Oximen, Tetrahydropyrrrole aufbauen. Nach den Pionierarbeiten von Carreira et al. unter katalytischer Verwendung von MgI_2 ^[52] zeigten Carson und Kerr, dass auch der Einsatz katalytischer Mengen von $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ die formale [3+2]-Cycloaddition bewirkt (Tabelle 5, Nr. 1).^[53] Mithilfe eines dynamisch-kinetischen Prozesses (DyKAT) ist unter Verwendung eines chiralen Magnesium-Katalysators auch eine asymmetrische Synthese ausgehend von einem racemischen Gemisch des Cyclopropans möglich (Tabelle 5, Nr. 2).^[54] Darüber hinaus wurde erkannt, dass eine einfache Veränderung der Reaktionsbedingungen dazu führt, dass anstelle der üblichen 2,5-*trans*-konfigurierten Tetrahydropyrrole **53b** bicyclische 2,5-*cis*-Produkte **53c** entstehen. Entscheidenden Einfluss hatte hierbei die Reihenfolge der Reagentienzugabe. Wurde das D-A-Cyclopropan zunächst mit dem Katalysator und erst im Anschluss mit dem Reaktionspartner versetzt, wurde ausschließlich das *cis*-Produkt **53c** erhalten. Ein selektiver Zugang zu den entsprechenden *trans*-Produkten **53b** wurde möglich, wenn zunächst die Substrate miteinander vermischt wurden und es erst im Anschluss zu der Zugabe des Katalysators kam (Tabelle 5, Nr. 3).^[55] Intramolekular konnte auch der Einschub eines in situ generierten Hydrazons unter Katalyse mit $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ verwirklicht werden, was zu Bicyclopyrazolidinen führte.^[56]

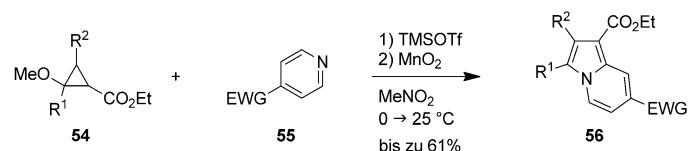
Elektronenarme Pyridin-Derivate **55** zeigten mit D-A-Cyclopropanen ein den herkömmlichen Iminen entsprechendes Reaktionsverhalten; als Reaktionsprodukte konnten so Indolizine **56** erhalten werden. Bemerkenswert ist hierbei, dass der Pyridinring eine höhere Reaktivität als die elektronenziehende Gruppe (EWG; z.B. eine Nitril-Funktion) aufweist (Schema 13, vgl. Abschnitt 3.4). Während die als Donor-Substituent fungierende Methoxy-Gruppe bereits im Zuge der Cycloaddition zugunsten der Bildung einer Doppelbindung abgespalten wird, ist die Zugabe von MnO_2 notwendig, um die vollständige Aromatisierung des Produkts zu erreichen. Außer Pyridinen konnten auch elektronenarme Chinoline in entsprechenden Reaktionen für die Synthese von Benzoindolizinen eingesetzt werden.^[57]

Eine [3+2]-Cycloaddition dieser Art wurde bereits in der Totalsynthese des Alkaloids FR901483 genutzt, um im

Tabelle 5: Cycloadditionen von D-A-Cyclopropanen mit Iminen und Oximen.

| Nr. | D | A | Kat./LA | Hauptprodukt (53) | max. Ausb., de, ee |
|-------------------|--------------|---------------------|--|-------------------|-------------------------------------|
| 1 ^[53] | Aryl | 2×CO ₂ R | Yb(OTf) ₃ | | 96%, 98% de, – |
| 2 ^[54] | Aryl, Styryl | 2×CO ₂ R | (pybox ^{2*})MgI ₂ | | 86%, 98% de, 96% ee |
| 3 ^[55] | Alkyl | 2×CO ₂ R | Yb(OTf) ₃ | | 99%, 100% de, 99% ee ^[a] |

[a] Einsatz enantiomerenreiner Dreiringverbindungen



Schema 13: Cycloaddition elektronenärmer Pyridin-Derivate 55 mit D-A-Cyclopropanen.

Schlüsselschritt das oligocyclische Grundgerüst aufzubauen.^[58]

3.3. Cycloadditionen mit Enen, Allenen und Dienen

Versucht man die carbocyclischen Fünfring-Analoga über [3+2]-Cycloadditionen aufzubauen, muss man entsprechend stark polarisierte En-Komponenten nutzen. Im Allgemeinen eignen sich dafür Silylenolether oder Enamine. Bei der Reaktion von Arylcyclopropanen mit Silylenolethern konnten so in Gegenwart eines Cu^{II}-Katalysators Cyclopentane 57a gebildet werden, die jedoch in Gegenwart dieses Katalysators auch wieder eine Ringöffnung eingehen können. Um dies zu verhindern, war die zusätzliche Zugabe eines Bisoxazolin/Zn^{II}-Komplexes notwendig (Tabelle 6, Nr. 1).^[59] Bei Untersuchungen der Reaktion von Aminocyclopropanen mit Silylenolethern wurde eine solche Ringöffnung ebenfalls beobachtet. In diesem Fall lieferte der Einsatz von SnCl₄ als Katalysator die besten Ausbeuten des gewünschten Aminocyclopentans 57b (Tabelle 6, Nr. 2).^[60] Um noch bessere Diastereoselektivitäten zu erreichen, war hierbei ein hoher sterischer Anspruch sowohl der Akzeptor-Substituenten als auch der Silyl-Gruppen ausschlaggebend. Diese Beobachtung führte in Kombination mit DFT-Rechnungen bei Qu und Mitarbeitern zu der Annahme, dass es sich bei dieser formalen [3+2]-Cycloaddition um eine schrittweise ablaufende Reaktion handelt, bei der der zweite Schritt, die intramolekulare Cyclisierung, geschwindigkeitsbestim-

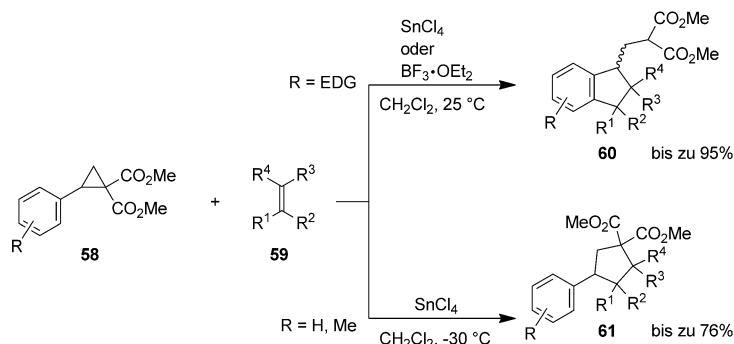
mend ist.^[61] Weiterführende Untersuchungen dieser Reaktion ermöglichen unter Einsatz eines chiralen Bisoxazolin-Liganden auch eine asymmetrische Reaktionsführung, bei der Enantiomerenüberschüsse von bis zu 99 % erzielt werden konnten (Tabelle 6, Nr. 3 und 4).^[62]

Die Verwendung von Indolen als Reaktionspartner eröffnet den Zugang zu tricyclischen Produkten 57c. Wegen der hohen Diastereo- und Enantioselektivität der durch einen Cu^{II}-Bisoxazolin-Komplex katalysierten Reaktion ließ sich auch diese Transformation hervorragend in Naturstoffsynthesen einsetzen (Tabelle 6, Nr. 5).^[63] Racemische Vinylcyclopropane können

zudem mithilfe des Pd⁰-(S,S)-DACH-Trost-Komplexes durch asymmetrische formale [3+2]-Cycloadditionen mit prochiralen Michael-Verbindungen in spiro-anellierte Cyclopentane 57d überführt werden (Tabelle 6, Nr. 6).^[64]

Bei der durch SnCl₄ katalysierten Reaktion von Arylsubstituierten Cyclopropanen mit Alkenen wurde anstelle der üblichen [3+2]-Cycloaddition in vielen Fällen eine [3+2]-Anellierung unter Miteinbeziehung des Aryl-Restes zur Bildung von Indanen 60 beobachtet. Nur wenn es sich bei den Donor-Substituenten entweder um weniger nukleophile Aryl-Gruppen handelt oder die Reaktionstemperatur auf –30 °C gesenkt wurde, wurden Reaktionsprodukte des Typs 61 erhalten. Die Bildung der Indan-Derivate 60 konnte in einigen Fällen außerdem durch die Verwendung von BF₃·OEt₂ als Lewis-Säure begünstigt werden (Schema 14).^[65]

Kürzlich gelang es der Gruppe um Wang, auch Allenen in einer intramolekularen [3+2]-Cycloaddition als 2π-Komponente einzusetzen. Dabei stellte sich die Frage, welche der beiden Doppelbindungen des Allens zur Reaktion käme und ob dies durch die Reaktionsbedingungen steuerbar sei. Einerseits entstünde so ein Bicyclo[3.2.1]octan-Gerüst, andererseits ein Bicyclo[4.3.0]nonan-Gerüst, die beide vielfach in Naturstoffen vorkommen. Während die Allen-substrate 62 unter Sc(OTf)₃-Katalyse meistens ausschließlich und in guten

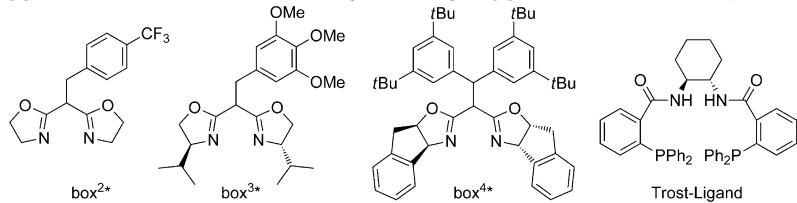


Schema 14: Reaktionen von Arylcyclopropanen mit Alkenen.

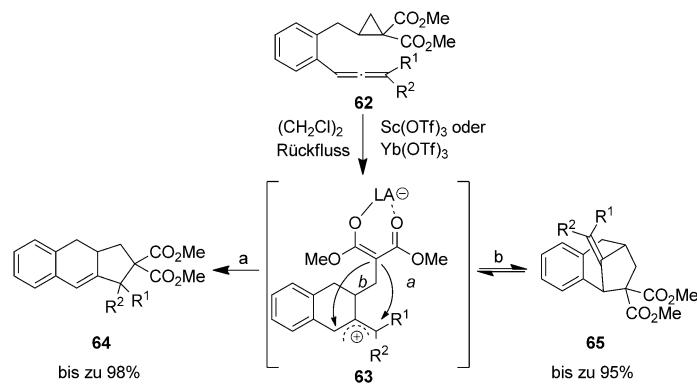
Tabelle 6: Cycloadditionen von D-A-Cyclopropanen mit Enen.

| Nr. | D | A | R ¹ | Kat./LA | Hauptprodukt (57) | max. Ausb., de, ee |
|-------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------------|--|----------------------|---------------------------------------|
| 1 ^[59] | Aryl | 2 × CO ₂ R | OSiR ₃ | Cu(SbF ₆) ₂ Zn(box ^{2*}) ₂ | | 99%, 92% de, 77% ee |
| 2 ^[60] | NR ₂ | 2 × CO ₂ R | OSiR ₃ , Alkoxy | SnCl ₄ | | 99%, 90% de, 94% ee ^[a] |
| 3 ^[62] | Aryl | 2 × CO ₂ R | OSiR ₃ | CuBr ₂ , AgSbF ₆ box ^{2*} | | 95%, 98% de, - |
| 4 ^[62] | Aryl | 2 × CO ₂ R | OSiR ₃ | Cu(ClO ₄) ₂ box ^{3*} | | 94%, 98% de, 99% ee |
| 5 ^[63] | Aryl, Vinyl, Styryl | 2 × CO ₂ R | NR ₂ | Cu(OTf) ₂ box ^{4*} | | 97%, 96% de, 96% ee |
| 6 ^[64] | Vinyl | 2 × CO ₂ R | NR | [Pd ₂ dba ₃]-CHCl ₃ ^[b] Trost-Ligand | | 87%, 90% de, 98% ee |

[a] Einsatz enantiomerenreiner Dreiringverbindungen. [b] dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone.



bis hervorragenden Ausbeuten das Produkt einer parallelen Cycloaddition lieferten, konnten mit Yb(OTf)₃ meist beträchtliche Mengen des gekreuzten Produkts **65** erhalten werden (Schema 15). Mechanistisch ist dabei davon auszugehen, dass intermediiär ein Kation des Typs **63** entsteht. Zwei Cyclisierungsmodi sind nun denkbar: Weg a führt zu **64**, während Weg b das gekreuzte Produkt **65** liefert.^[66]



Schema 15. Intramolekulare [3+2]-Cycloaddition mit Allenen.

Formale [4+3]-Cycloadditionen von D-A-Cyclopropanen mit Dienen **66** blieben bislang auf die Verwendung von 1,3-Diphenylisobenzofuranen und Anthracenen als Reaktionspartner beschränkt. Das eingesetzte Dien muss dabei nicht nur äußerst reaktiv für Diels-Alder-Reaktionen sein, sondern darf außerdem wegen sterischer Hinderung nicht für mögliche [3+2]-Cycloadditionen zur Verfügung stehen. Die überwiegende Bildung des jeweiligen *exo*-Isomers legt die Vermutung nahe, dass der beobachtete stereochemische Verlauf durch die Orbitalkontrolle einer konzertiert ablaufenden Reaktion zustande kommt (Tabelle 7).^[67]

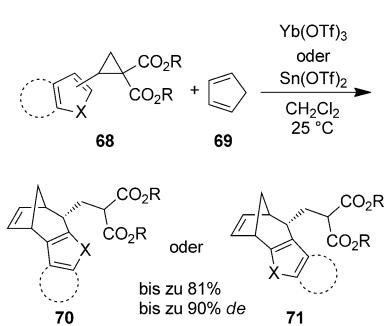
Heteroaryl-substituierte Cyclopropane **68** lieferten in Reaktionen mit Cyclopentadien (**69**) keine [4+3]-Cycloadditions-, sondern [4+3]-Anellierungsprodukte **70** oder **71**. Wie schon bei der Reaktion mit Alkenen zeigte sich hierbei erneut, dass Arylcyclopropane als ambiphile Synthesebausteine fungieren können, deren nukleophile Position nicht nur am Cyclopropan, sondern auch am Aryl-Rest zu finden ist (Schema 16).^[68]

3.4. Cycloadditionen mit Nitrilen und Heterocumulen

Reagieren Doppelbindungssysteme in [3+2]-Cycloadditionen zu gesättigten Fünfringen, ermöglicht die Reaktion von Dreifachbindungssystemen den Einbau einer Unsaturation. So lassen sich Alkoxy-substituierte Cyclopropane mit Nitrilen unter Eliminierung von Alkoholen direkt zu Pyrrol-Derivaten **74a** umsetzen,^[69] wohingegen die bei Verwendung von Aryl-Donoren gebildeten 1-Pyrroline **73a** keine spontane Aromatisierung erfahren (Tabelle 8, Nr. 1 und 2).^[70] Im Unterschied dazu liefert die Reaktion von D-A-Cyclopropanen mit Isothiocyanaten keine Pyrrolidin-Derivate, sondern ausschließlich Thiolactame **76a** (Tabelle 8, Nr. 3 und 4). Stoltz et al. gelang es, die anhand von NMR-Spektren schwer zu treffende Aussage über die Produktbildung mithilfe von IR-spektroskopischen Untersuchungen und Kristallstrukturdaten abzusichern.^[71] Zuvor war fälschlicherweise von der Bildung von Pyrrolidin-2-thionen ausgegangen worden.^[72] Dass formale [3+2]-Cycloadditionen mit Heterocumulen aber trotzdem auch für die Synthese von Stickstoffheterocyclen (**76b,c**) genutzt werden können, zeigte sich bei Verwendung von Carbodiimiden oder Isocyanaten (Tabelle 8, Nr. 5 und 6).^[71]

Tabelle 7: Cycloadditionen von D-A-Cyclopropanen mit Dienen.

| Nr. | D | A | Kat./LA | Hauptprodukt (67) | max. Ausb., de, ee |
|-------------------|------|---------------------|--|----------------------------|--------------------|
| 1 ^[67] | Aryl | 2×CO ₂ R | Yb(OTf) ₃ | | 92%, 72% de, – |
| 2 ^[67] | Aryl | 2×CO ₂ R | TiCl ₄ oder SnCl ₄ | | 85%, –, – |



Schema 16. [4+3]-Anellierung durch die Reaktion von Cyclopentadien mit Arylcyclopropanen.

3.5. Cycloadditionen mit Nitronen und Nitronaten

Die meisten bisher besprochenen Cycloadditionen setzten auf einen 1,2-Dipol, bei dem der Dreiring um zwei Atome zum Fünfring erweitert wurde, d.h., sie sind formale [3+2]-Cycloadditionen. Werden dagegen 1,3-Dipole verwendet, bilden sich mit D-A-Cyclopropanen in einer formalen [3+3]-Cycloaddition Sechsringe. So gelang es, Nitrone und Nitronate mit D-A-Cyclopropanen umzusetzen, um auf diese Weise Tetrahydro-1,2-oxazine **78** zu generieren. Der Einsatz der Lewis-Säure Yb(OTf)₃ führt hauptsächlich zur Bildung von Produkten, bei denen sich die Substituenten in 3- und 6-Position in einer *cis*-Anordnung befinden (Tabelle 9, Nr. 1).^[73] Bei Verwendung von MgI₂ kann auch die signifikante Bildung der entsprechenden *trans*-Produkte bewirkt werden, auch wenn es sich bei der 3,6-*cis*-Verbindung stets um das Hauptprodukt handelt. Den Unterschied bei der Produktbildung führen Kerr und Ganton auf eine höhere kinetische Stabilität des Magnesiummalonats gegenüber der eines Yb-Addukts zurück, sodass bei Verwendung von MgI₂ die Wahrscheinlichkeit für eine Umwandlung eines offenkettigen Intermediats in eine *trans*-Anordnung der Substituenten zueinander erhöht wird (Tabelle 9, Nr. 2).^[74] Das Nitron kann dabei auch in einem Eintopfverfahren *in situ* aus einer Carbonyl-Verbindung und einem Hydroxylamin hergestellt werden.^[75]

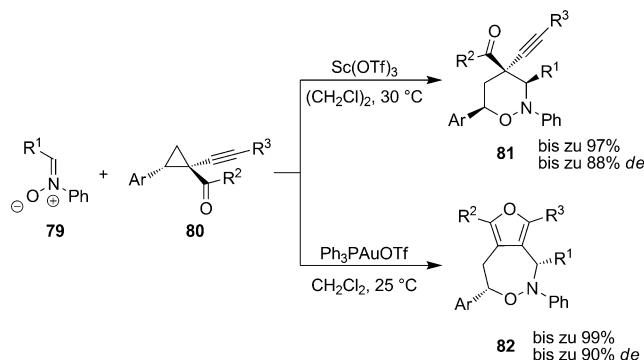
Eine enantioselektive Methode zum Aufbau von Tetrahydro-1,2-oxazinen wurde zunächst von Sibi et al. unter

Einsatz chiraler Ni^{II}-Katalysatoren entwickelt (Tabelle 9, Nr. 3).^[76] Der Gruppe um Tang gelang es kurze Zeit später, die hierbei beobachtete Diastereoselektivität durch den Wechsel von Bisoxazolin-Ni^{II}- auf Trisoxazolin-Ni^{II}-Katalysatoren beträchtlich zu erhöhen (Tabelle 9, Nr. 4).^[77]

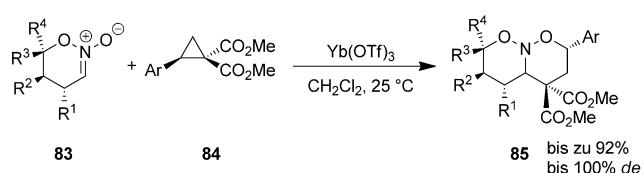
Neuste Ergebnisse zur Synthese von Oxazinanen **78**, die ein zusätzliches Stereozentrum in 4-Position aufweisen, wurden durch den gleichzeitigen Einsatz zweier unterschiedlicher Akzeptor-Substituenten erzielt. Mattson und Mitarbeiter ersetzten hierbei eine der

Ester-Funktionen durch eine Nitro-Gruppe und führten die gewünschte Reaktion in Gegenwart eines Harnstoff-Katalysators durch (Tabelle 9, Nr. 5).^[78]

In einer Gold(I)-katalysierten formalen [4+3]-Cycloaddition von 1-(1-Alkinyl)cyclopropyl-Ketonen **80** mit Nitronen **79** konnten Zhang et al. bicyclische Furo[3,4-*d*]-[1,2]oxazepine **82** zugänglich machen. Dabei kann in Bezug auf den Mechanismus davon ausgegangen werden, dass der Gold(I)-Katalysator bevorzugt an das Alkin und nicht an den Carbonyl-Akzeptor koordiniert (vgl. dazu auch Schema 11b). Auf diese Weise wird zunächst die Furan-Einheit durch den nukleophilen Angriff der Carbonyl-Gruppe an die Vinyl-Gold-Einheit gebildet. Im Anschluss kommt es durch die Reaktion mit dem Nitron und die Abspaltung des Katalysators zur Entstehung des siebengliedrigen Heterocyclus. Wird

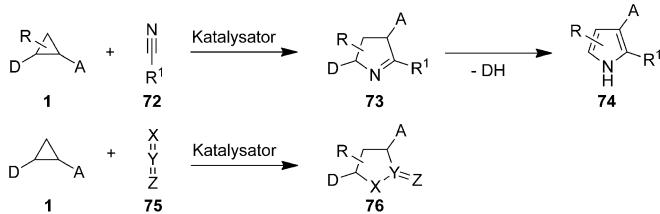


Schema 17. Reaktionen von Nitronen mit *gem*-Carbonyl-Alkinyl-Cyclopropanen **80**.



Schema 18. Synthese bicyclischer Nitrosoacetale **85** nach Ioffe et al.

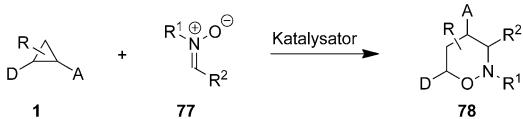
Tabelle 8: Cycloadditionen von D-A-Cyclopropanen mit Nitrilen 72 und Heterocumulen 75.



| Nr. | D | A | Kat./LA | Hauptprodukt | max. Ausb., de, ee |
|-------------------|-------------|---------------------|----------------------|--------------|-------------------------------|
| 1 ^[70] | Alkoxy | CO ₂ R | TMSOTf | | 98%, -, - |
| 2 ^[70] | Aryl | 2×CO ₂ R | SnCl ₄ | | 90%, 100% de, - |
| 3 ^[72] | Aryl, Vinyl | 2×CO ₂ R | FeCl ₃ | | 67%, -, - |
| 4 ^[71] | Aryl, Vinyl | 2×CO ₂ R | Sn(OTf) ₂ | | 99%, -, 95% ee ^[a] |
| 5 ^[71] | Aryl | 2×CO ₂ R | Sn(OTf) ₂ | | 99%, -, 98% ee ^[a] |
| 6 ^[71] | Aryl | 2×CO ₂ R | FeCl ₃ | | 78%, -, - |

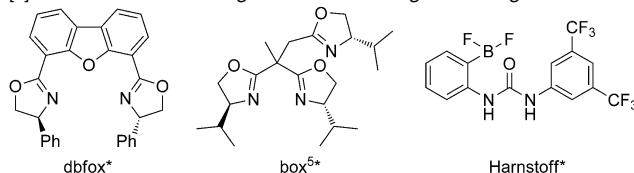
[a] Einsatz enantiomererreiner Dreiringverbindungen

Tabelle 9: Cycloadditionen von D-A-Cyclopropanen mit Nitronen.



| Nr. | D | A | Kat./LA | Hauptprodukt | max. Ausb., de, ee |
|-------------------|-----------------------|------------------------------------|---|--------------|------------------------------------|
| 1 ^[73] | H, Aryl, Vinyl | 2×CO ₂ R | Yb(OTf) ₃ | | 96%, -, - |
| 2 ^[74] | H, Alkyl, Aryl, Vinyl | 2×CO ₂ R | MgI ₂ | | 99%, 88% de, - |
| 3 ^[76] | Alkyl, Aryl | 2×CO ₂ R | (dbfox*)/Ni(ClO ₄) ₂ | | 99%, 88% de, 95% ee |
| 4 ^[77] | Ph, Vinyl, Styryl | 2×CO ₂ R | (box ^{5*})/Ni(ClO ₄) ₂ | | 99%, 86% de, 97% ee |
| 5 ^[78] | Aryl, Vinyl | CO ₂ R, NO ₂ | Harnstoff* | | 99%, 33% de, 91% ee ^[a] |

[a] Einsatz Enantiomer-angereicherter Dreiringverbindungen.



dagegen die harte, an die Carbonyl-Gruppe koordinierende Lewis-Säure Sc(OTf)₃ verwendet, kann die gewohnte Reaktivität des Alkin-substituierten D-A-Cyclopropan unter Bildung von Tetrahydro-1,2-oxazinen **81** beobachtet werden (Schema 17).^[79]

Cyclische Nitronate **83** ermöglichen durch die formale [3+3]-Cycloaddition den Aufbau von bicyclischen Nitroso-

acetalen **85**. Hierbei kam erneut Yb(OTf)₃ als Katalysator zum Einsatz (Schema 18).^[80] Verwendung fanden die aus D-A-Cyclopropanen und Nitronen hergestellten Tetrahydro-1,2-oxazine bereits sowohl bei der Synthese hoch substituierter Pyrrole^[81] als auch bei der Total-synthese des komplexen hexacyclischen Naturstoffs (+)-Nakadomarin A.^[82]

3.6. Cycloadditionen mit Azomethiniminen

Aromatische Azomethinimine reagieren mit D-A-Cyclopropanen ebenfalls in formalen [3+3]-Cycloadditionen zu Tetrahydropyridazinen. Bisher wurden für derartige Reaktionen ausschließlich *N*-Iminochinolin-Ylide **86** eingesetzt. Die auf diese Weise zugänglichen tricyclischen Dihydrochinolin-Derivate **87** konnten durch den Einsatz eines chiralen Trisoxazolin-Liganden auch mit hohen Enantioselektivitäten erhalten werden (Tabelle 10).^[83]

3.7. Formale [3+3]-Anellierungen

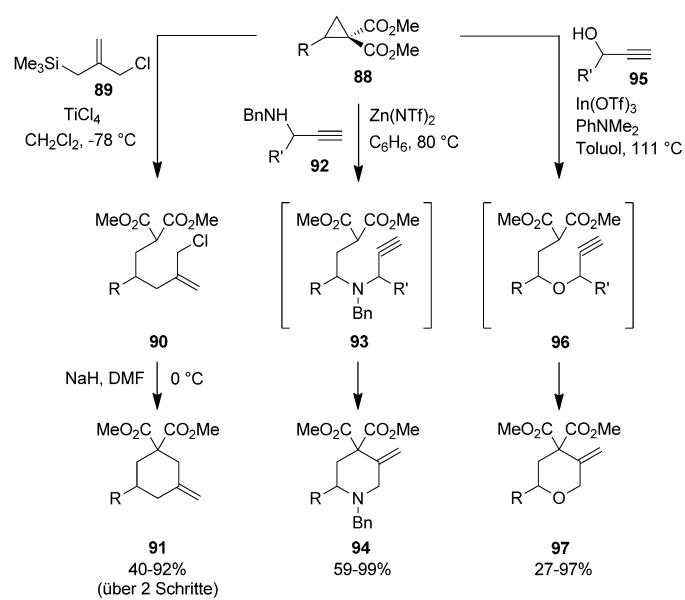
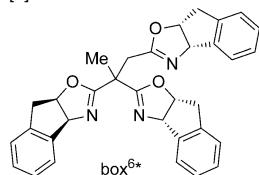
Gegen Ende des Abschnitts über Cycloadditionen möchten wir noch auf eine Klasse von Reaktionen eingehen, die zwar in einer [3+3]-Anellierung Sechsringe ergeben, deren Reaktionsverlauf aber auf alle Fälle zweistufig erfolgt und teilweise sogar mit der Zugabe weiterer Reagentien nach dem ersten Schritt verbunden ist. Besonders Sapeta und Kerr haben sich auf diesem Gebiet hervorgetan, wobei sie sowohl substituierte Cyclohexane als auch entsprechende Piperidine und Tetrahydropyrane aufbauten. Dabei wird jeweils ein Cyclopropan mit zwei Ester-Akzeptoren und meist einem Aryl-Donor als Ausgangsstoff verwendet.

Zum Aufbau von Cyclohexan-Derivaten wurde **89** als synthetisches Äquivalent von Trimethylenmethan genutzt. In Gegenwart von Titan-tetrachlorid reagierte dieses unter Ringöffnung des Cyclopropan **88** zunächst zur offenkettigen Verbindung **90**, die anschließend wiederum unter Einfluss von NaH zum Sechsring **91** abreagierte (Schema 19).^[84] Ähnliche Transformationen wurden mit Propargylaminen des

Tabelle 10: Cycloadditionen von D-A-Cyclopropanen mit N-Iminochinolin-Yliden 86.

| Nr. | D | A | Kat./LA | Hauptprodukt (87) | max. Ausb., de, ee |
|--------------------|-------------|-----------------------|---|-------------------|---------------------|
| 1 ^[83a] | Aryl, Vinyl | 2 × CO ₂ R | Ni(ClO ₄) ₂ | | 84%, 74% de, – |
| 2 ^[83b] | Aryl, Vinyl | 2 × CO ₂ R | Ni(ClO ₄) ₂ box ^{6*} [a] | | 99%, 90% de, 98% ee |

[a]

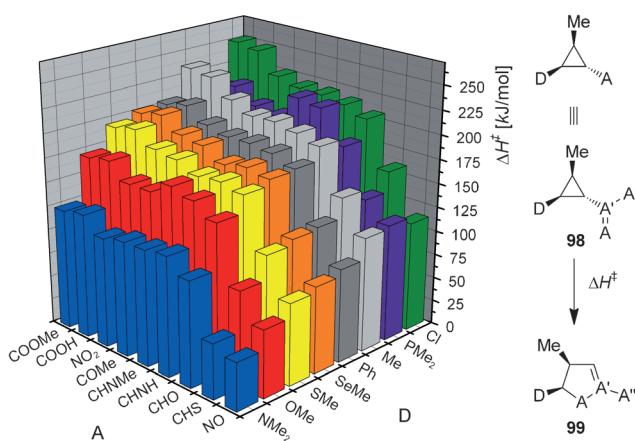


Schema 19. [3+3]-Anellierungen zu Cyclohexanen, Piperidinen und Tetrahydropyranen nach Sapeta und Kerr.

Typs 92 mit Zn^{II}-Salzen als Katalysator durchgeführt. Wesentlicher Unterschied dabei ist, dass das nach der Ringöffnung entstehende Intermediat 93 nicht isoliert wird, sondern sofort eine Conia-En-Reaktion eingeht, die das Piperidin 94 liefert.^[85] Ganz analog konnte die Reaktion auch mit Propargylalkoholen 95 durchgeführt werden, die über das Intermediat 96 Tetrahydropyran-Derivate 97 lieferten.^[86]

4. Umlagerungen

Ringerweiterungen eines D-A-Cyclopropans zu einem Heterocyclopenten sind formal heteroanaloge Reaktionen der Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung (siehe Abschnitt 1). Schon lange Zeit bevor jedoch das reine CH-System untersucht wurde (Neureiter 1959),^[87] waren erste Umlagerungsreaktionen von Cyclopropylenen (Clore 1929)^[88] und Cyclopropylcarbaldehyden (Wilson 1947)^[89] beschrieben worden. Diese Reaktionen fanden allerdings keine breitere Anwendung. Ein Grund hierfür war mit Sicherheit, dass durch den fehlenden Donor-Substituenten sehr hohe Aktivierungsbarrieren überwunden werden mussten und somit Reaktionstemperaturen zwischen 200 und 500 °C benötigt wurden. Unter Verwendung von D-A-Cyclopropanen konnte dagegen eine Vielzahl von Umlagerungsreaktionen unter sehr milden Reaktionsbedingungen verwirklicht werden. Erste grundlegende Untersuchungen wurden auch hier in den 1980er Jahren von den Gruppen um Wenkert und Reißig durchgeführt. Neuere Arbeiten machen sich häufig Lewis- oder Brønsted-Säuren zunutze, die an die Akzeptor-Funktionen koordinieren und diese so aktivieren. Dabei kommt es jeweils zu einem intramolekularen Angriff des Akzeptors an das Donor-substituierte Kohlenstoffatom des Cyclopropans. Häufig ist aber auch schon ein besonders starker Akzeptor, ohne Katalysatoreinfluss, ausreichend, um die Ringerweiterung einzuleiten. Anhand von Rechnungen konnte gezeigt werden,^[90] dass sich als Donoren insbesondere Stickstoff-, Chalkogen- und Aryl-Substituenten eignen, während unter den denkbaren Akzeptoren Nitroso-, Carbonyl- und Imin-Gruppen die größte Absenkung der Aktivierungsenergie hinsichtlich der beabsichtigten Umlagerung bewirken. Die beiden letztgenannten Funktionalitäten haben breite Anwendung gefunden, wohingegen mit Nitroso-Gruppen bislang kein einziges System realisiert wurde. Schema 20 visualisiert die Aktivierungsbarrieren (basierend auf DFT-Rechnungen) bezüglich der Ringerweiterung für 72 D-A-Cyclopropane 98. Die Untersuchungen haben gezeigt, dass es sich (ohne Katalysatoreinfluss) um einen konzertierten Prozess handelt; entsprechende zwitterionische oder biradikalische Intermediate wiesen höhere Aktivierungsbarrieren auf. Für ausgewählte Systeme wurde auch Lösungsmittel (mithilfe des PCM-Modells) mit in die Rechnungen einbezogen. Dabei ergaben sich mit steigender Polarität des Lösungsmittels (Toluol, CH₂Cl₂, DMSO) um 16–41 kJ mol⁻¹ verringerte Barrieren für das Modellsystem Me₂N/CHO.



Schema 20. Berechnete Aktivierungsbarrieren (ohne Lösungsmittel) für die Umlagerung verschiedener D-A-Cyclopropane zu Heterocyclopentenen (Rechnungen basierend auf B3LYP/6-311G(d)).

4.1. Ringerweiterungen einzelner Cyclopropane

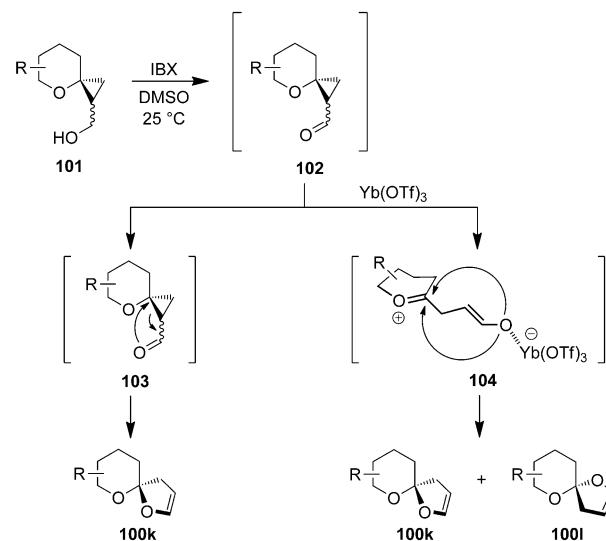
Unkatalysiert benötigt die Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung hohe Temperaturen. Durch den Einsatz eines Ni⁰-NHC-Katalysators (NHC = N-heterocyclisches Carben) lässt sich die benötigte Aktivierungsenergie für die Umlagerung von Vinylcyclopropanen entscheidend senken, sodass oftmals schon bei Raumtemperatur die Bildung von Cyclopentenen **100a** beobachtet werden kann (Tabelle 11, Nr. 1).^[91] Auch wenn dieses Beispiel kein richtiges D-A-Cyclopropan ist, wurde es als natives CH-System der Vollständigkeit halber hier mit aufgenommen. Um die Aktivierungsbarrieren der Umlagerung zu verringern, sind außer dem Einsatz von Katalysatoren vor allem das Anbringen eines Donor-Substituenten sowie die Verwendung zweier geminaler Akzeptoren probate Mittel. So lieferten *gem*-Nitro-Imin-Cyclopropane Dihydropyrrol-Derivate **100b**, deren Bildung durch die Umlagerung des Imin-Substituenten bewirkt wurde (Tabelle 11, Nr. 2).^[92]

Carbonyl-Akzeptoren führen in stets sehr hohen Ausbeuten zur Bildung von Dihydrofuran- oder Furan-Derivaten. Auf Seite der Donoren wurden hierbei bereits verschiedene Funktionalitäten untersucht, darunter sowohl Vinyl-, Aryl- und Amin- als auch Alkoxy-Gruppen (Tabelle 11, Nr. 3–8).^[93] Die gewählten Reaktionsbedingungen brachten oftmals eine spontane Aromatisierung des Reaktionsprodukts mit sich. Im Fall der Umlagerung eines *in situ* gebildeten Imin-Akzeptor-Substituenten kam es so zu einer Abspaltung des Alkoxy-Donors, der nach Abschluss der Reaktion an der Seitenkette des gebildeten Pyrrol-Derivats **100h** zu finden ist (Tabelle 11, Nr. 8).^[94]

Wurden Donor-substituierte Cyclopropane mit geminalen Nitro- und Ester-Funktionen hergestellt, erfolgte eine sofortige Umlagerung, bei der grundsätzlich die Nitro-Gruppe in den gebildeten Heterocyclus **100i** eingebaut wurde. Der variabel gewählte Donor-Substituent hatte zwar einen großen Einfluss auf die Produktausbeute (OR und NR₂ liefern die besten, SR die niedrigsten Werte), konnte aber nicht bewirken, dass es durch den Einbau der Ester-Funktion zur Bildung eines Ketenacetal-Produkts kam (Tabelle 11, Nr. 9).^[95] Dazu

durchgeführte Rechnungen belegen, dass das gebildete cyclische Nitronat sowohl thermodynamisch als auch kinetisch bevorzugt ist.

Li, Shao et al. demonstrierten, dass die sonst häufig als konzertiert angenommene Umlagerung durch den Einsatz von BiCl₃ schrittweise verläuft, sodass die zusätzliche Anlagerung eines Nukleophils gelingt (Tabelle 11, Nr. 10).^[96] Auch Werz und Mitarbeiter hatten festgestellt, dass der Einsatz einer Lewis-Säure den Reaktionsmechanismus entscheidend beeinflusst. Bei der Synthese von [5,n]Spiroketalen **100k** bewirkte die Zugabe von Yb(OTf)₃ zwar oftmals eine Erhöhung der Ausbeute, aber auch eine starke Erosion der Diastereoselektivität. Dieses Resultat lässt sich zwanglos erklären, wenn man annimmt, dass die Lewis-Säure einen Wechsel von einem konzertierten zu einem schrittweisen Mechanismus bewirkt (Schema 21).^[97] Das offenkettige Intermediat **104** hat somit die Wahl, entweder von oben oder von unten am Oxonium-Ion anzugreifen. Diese Möglichkeit ist bei einem konzertierten Mechanismus nicht gegeben.



Schema 21. Einfluss einer Lewis-Säure auf den Reaktionsmechanismus der Umlagerung. IBX = 2-Iodoxybenzoësäure.

4.2. Umlagerungen zweier Cyclopropane

Ausgehend von beidseitig cyclopropaniertem Furan **105** lässt sich die Komplexität der durch die simultane Umlagerung beider Cyclopropane gebildeten Produkte erheblich steigern. Unter Verwendung von Aldehyd-Akzeptoren, die *in situ* aus den Alkoholen generiert wurden, ließen sich auf diese Weise tricyclische Bisacetale **106** bei Raumtemperatur ohne die Zugabe jeglicher Katalysatoren synthetisieren.^[98] Analoge Substrate mit Keton-Substituenten wiesen dagegen eine höhere Aktivierungsbarriere für die Umlagerung auf, sodass analoge Produkte **107** nur bei erhöhter Temperatur (100 °C) und bei Zugabe katalytischer Mengen Säure erhalten wurden.^[99] Werden entsprechende Thioketon- oder Imin-substituierte Cyclopropane einer ähnlichen Umlagerung unterzogen, kommt es bei den intermediär gebildeten Bis-S,O-

Tabelle 11: Umlagerung von D-A-Cyclopropanen zu (Hetero-)Cyclopentenen.

| Nr. | D | A | Kat./LA | Hauptprodukt (100) | max. Ausb. |
|----------------------|-----------------------------------|---|--|-----------------------------|--------------------|
| 1 ^[91] | H | | [Ni(cod) ₂], iPr ^[a] | | 96% |
| 2 ^[92] | Aryl | | – | | 99 % |
| 3 ^[93a] | Vinyl | | [Ni(cod) ₂], Bipy ^[a] oder PPh ₃ | | 99 % |
| 4 ^[93b-d] | Aryl | | LiCl, Me ₃ N-HCl | | 91 % |
| 5 ^[93e] | N(Ac)R N(Boc)R | | 1) TFA ^[a] 2) NaOH | | 50% ^[b] |
| 6 ^[93f] | NR ₂ | | – | | 76 % |
| 7 ^[93g] | Aryl | | Al ₂ O ₃ (sauer) | | 90% ^[c] |
| 8 ^[94] | Alkoxy | | InBr ₃ | | 95 % |
| 9 ^[95] | OR, SR, NR ₂ , Aryl | | – | | 96 % |
| 10 ^[96] | Alkoxy | | BiCl ₃ | | 91 % |
| 11 ^[97] | Alkoxy | | – | | 87 % |

[a] Bipy = 2,2'-Bipyridin, iPr = 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden, TFA = Trifluoressigsäure. [b] Entschützung des Amin-Donors durch TFA führt zum Ringöffnungsprodukt und anschließende Umsetzung mit NaOH zum Lacton **100e**, Ausbeute über 2 Stufen. [c] Einsatz Dibrom-substituierter D-A-Cyclopropane, Bildung von **100g** nach Eliminierung von HBr.

bzw. Bis-N,O-acetalen **108** und **110** zu einer spontanen Eliminierung von Wasser. Dieser Unterschied zu den Bis-O,O-acetalstrukturen ist darauf zurückzuführen, dass die gebildeten Pyrrole und Thiophene stärker stabilisiert werden als die entsprechenden Furane. Derartig 3,3'-verknüpfte Bisthiophene **109**^[100] und Bispyrrole **111**^[101] wurden in der Literatur bislang äußerst selten beschrieben, wenngleich es sich bei diesen Produkten wegen ihrer freien und sehr reaktiven 2-Position um höchst interessante Synthesebausteine handelt (Schema 22). Übertragen ließ sich das beschriebene Konzept auch auf die Verwendung von *N*-Boc-Pyrrol als Ausgangsverbindung, sodass auch tricyclische Bis-N,O-acetale als Reaktionsprodukte erhalten werden konnten. Problematischer

schnitt 4.1), sondern über den Angriff des Indol-Stickstoffatoms zum Aufbau eines Sechsringes (Schema 24). Aminal **119** ließ sich in drei weiteren Stufen in den Naturstoff (\pm)-Goniomitin (**120**) überführen.^[104] Konzeptionell ähnliche Reaktionen wurden von France et al. zur Herstellung von Pyridoindolen und verwandten Verbindungen herangezogen.^[105]

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die letzten Jahre haben große Fortschritte in der Chemie Donor-Akzeptor-substituierter Cyclopropane mit sich gebracht. Einerseits wurden neue Donor-Akzeptor-Kombina-

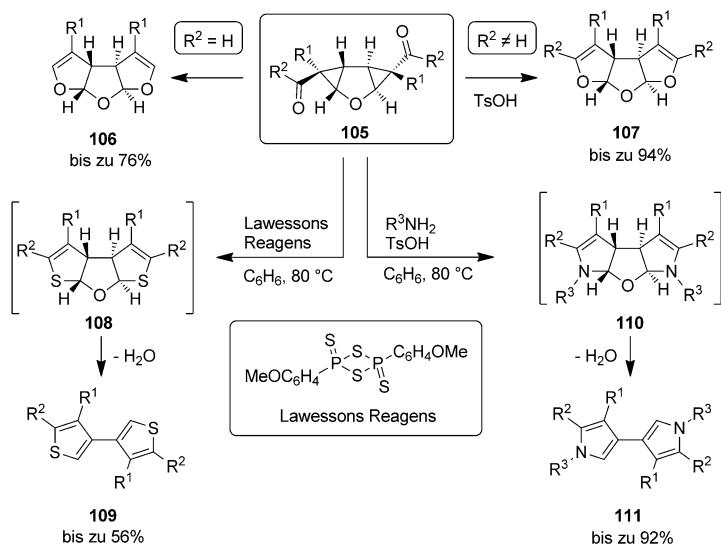
ist hingegen der Einsatz von Thiophen, das sich bislang nur einseitig cyclopropanieren ließ und auch in der Umlagerungsreaktion bedeutend unreaktiver ist.^[99]

4.3. Ringerweiterungen über katalytische Homo-Nazarov-Cyclisierungen

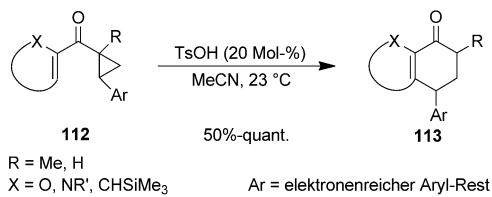
Homo-Nazarov-Cyclisierungen sind schon seit den 1980er Jahren bekannt, als Murphy und Wattanasin zeigten, dass ein vierfacher Überschuss der Lewis-Säure Zinn(IV)-chlorid eine solche Umlagerung hervorrufen kann.^[102] Es dauerte jedoch noch bis 2009, dass Waser et al. demonstrierten, dass auch eine katalytische Variante unter milden Bedingungen möglich ist. Dabei wurde das Cyclopropylketon **112** mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfinsäure umgesetzt, woraufhin eine Ringweiterung zum Sechsring **113** erfolgte (Schema 23).^[103]

Auch in Naturstoffsynthesen wurden Homo-Nazarov-Cyclisierungen bereits genutzt. Waser und Mitarbeiter entwickelten eine formale Totalsynthese des Alkaloids Aspidospermidin. Dazu wurde Intermediat **117** unter Cu(OTf)₂-Katalyse einer Homo-Nazarov-Cyclisierung unterzogen. Unter anderen Bedingungen ließen sich Aminale des Typs **118** erhalten. Hierbei kam es nicht, wie sonst üblich, zu einer Fünfringbildung durch den Angriff des Carbonyl-Sauerstoffatoms am Dreiring des Intermediats **117** (siehe Ab-

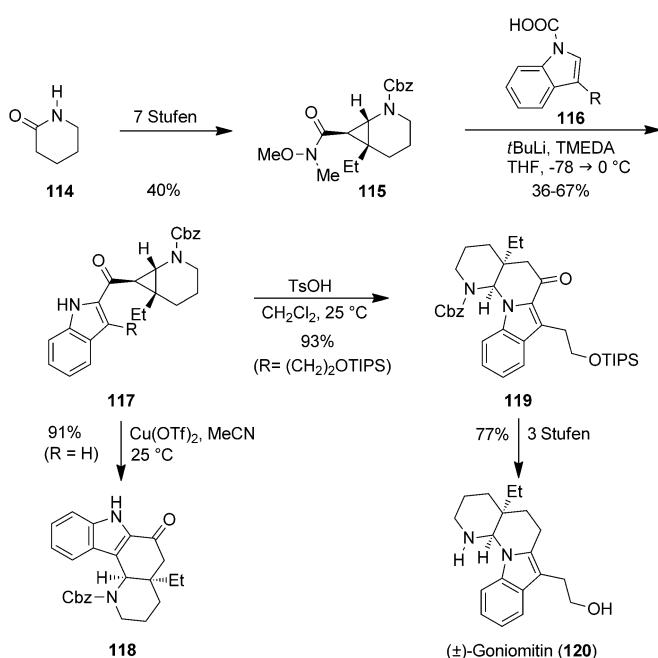
Donor-Akzeptor-substituierte Cyclopropane



Schema 22. Umlagerung tricyclischer Furan-basierter D-A-Cyclopropane **105** zum Aufbau von Oligoacetalen **106** und **107** sowie 3,3'-verknüpften heterocyclischen Systemen **109** oder **111**.



Schema 23. Katalytische Homo-Nazarov-Cyclisierung nach Waser et al.



Schema 24. Synthese einer Aspidospermidin-Vorstufe und Totalsynthese von (\pm)-Goniomitin (**120**) nach Waser et al. Cbz = Carboxybenzyl, TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylenthylendiamin.

tionen theoretisch und experimentell untersucht und eröffneten so unerwartete Zugänge zu grundlegenden Strukturmotiven. Andererseits standen vor allem im Bereich der Ringöffnungen und der Cycloadditionen katalytische enantioselektive Varianten im Fokus. Auch Totalsynthesen biologisch aktiver Naturstoffe nutzen oft im Schlüsselschritt Donor-Akzeptor-Cyclopropane, um heterocyclische Fünfringe stereochemisch definiert aufzubauen. Intramolekulare Varianten der Cycloaddition führen schnell und effektiv zu komplexen bicyclischen Systemen. Umlagerungsreaktionen des D-A-Dreirings führen im Unterschied zu den Cycloadditionen zu teilweise ungesättigten Fünfring-Heterocyclen – geeignete Substrate können so einen übergangsmetallfreien Zugang zu miteinander verknüpften heterocyclischen Systemen ermöglichen.

In der Zukunft gilt es jedoch, wichtige Aufgaben zu bewältigen. Viele Donor-Akzeptor-Kombinationen, die ein weites Feld eröffnen, sind weiterhin unbekannt, und für eine große Zahl der bislang schon untersuchten Reaktionen kennt man noch keine enantioselektiven Varianten. Tiefere mechanistische Einblicke sollten Klarheit schaffen, wie Regio-, Stereo- und Enantioselektivitäten zustande kommen, und so die Grundlagen für eine Ausweitung bislang isolierter Problemlösungen auf andere Donoren oder Akzeptoren legen. Gerade im Bereich der Cycloadditionen und der Ringerweiterungen lag das Hauptaugenmerk auf der Erzeugung von Fünfringen. Höhere Cycloadditionen, für die es inzwischen erste Beispiele gibt, sind allerdings noch kaum erforscht. Umlagerungsreaktionen von D-A-Cyclopropanen wurden bis heute immer im Sinne einer Dreiring-Fünfring-Erweiterung realisiert. Expandierte Akzeptor-Systeme sollten prinzipiell einen Zugang zu Sechs- und Siebenringen mit ungewöhnlichen Substitutionsmustern ermöglichen. Nicht zuletzt stellt sich die Frage, inwieweit diese auf Cyclopropanen aufbauende Chemie auf Donor-Akzeptor-substituierte Cyclobutane, die nur eine geringfügig kleinere Spannungsenergie als ihre Dreiring-Analoga aufweisen, übertragbar ist.^[106] Erste Studien haben ermutigende Resultate ergeben und gezeigt, dass zumindest einige Reaktionen in ähnlicher Weise realisierbar zu sein scheinen.^[107]

Es ist erstaunlich und zugleich aber auch ermutigend für die Synthesechemie im Allgemeinen, dass über 30 Jahre nach den ersten grundlegenden Untersuchungen durch Wenkert und ReiBig ein vergleichsweise altes Gebiet mit prinzipiell bekannter Reaktivität wieder eine derartige Aktivität entwickelt. Wie uns die Historie lehrt, ist es mit der Entdeckung alleine oft nicht getan; es braucht die breite Masse, Gebiete nachhaltig zu verändern, sie nutzbar zu machen und die Lehren für die Zukunft zu ziehen. Die Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropane sind nun in diesem Stadium angekommen.

Dankbar sind wir all unseren weltweit tätigen Kollegen, die sich in den letzten Jahren dieser höchst interessanten – destruktiven – Art der Cyclopropan-Chemie gewidmet und so die Grundlagen für diesen Aufsatz gelegt haben. Gleichzeitig möchten wir uns entschuldigen, wenn wir das ein oder andere

Beispiel nicht genügend gewürdigt oder gar vergessen haben sollten. Unsere Arbeiten auf diesem Gebiet wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Emmy-Noether- und Heisenberg-Stipendien an D.B.W.), der German-Israeli Foundation (G.I.F.) und dem Fonds der Chemischen Industrie (Dozentenstipendium an D.B.W.) finanziell unterstützt; daher sind wir diesen Förderorganisationen zu großem Dank verpflichtet.

Eingegangen am 13. November 2013
Online veröffentlicht am 24. April 2014

- [1] A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 867–884; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 809–826.
- [2] a) A. Wurtz, *Ann. Chem. Pharm.* **1855**, *96*, 364–375; b) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323–5324; c) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256–4264; d) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364; e) M. P. Doyle, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919–939; f) M. Brookhart, W. B. Studabaker, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 411–432; g) T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091–1160; h) H. E. Zimmerman, D. Armesto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3065–3112; i) D. F. Harvey, D. M. Sigano, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 271–288; j) H.-W. Frühauf, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523–596; k) O. G. Kulinkovich, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789–2834; l) H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050.
- [3] a) E. W. Schlag, B. S. Rabinovitch, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5996–6000; b) Z. Goldschmidt, B. Crammer, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 229–267; c) J. J. Gajewski, L. P. Olson, M. R. Willcott, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 299–306; d) K. N. Houk, M. Nendel, O. Wiest, J. W. Storer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10545–10546; e) J. E. Baldwin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1197–1212.
- [4] F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493–4537.
- [5] a) S. F. Yang, N. E. Hoffman, *Annu. Rev. Plant. Physiol.* **1984**, *35*, 155–189; b) H. Kende, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1993**, *44*, 283–307.
- [6] a) H.-U. Reissig, *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 73–135; b) H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151–1196; c) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321–347; d) D. Agrawal, V. K. Yadav, *Chem. Commun.* **2008**, 6471–6488; e) C. A. Carson, M. A. Kerr, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051–3060; f) F. De Simone, J. Waser, *Synthesis* **2009**, 3353–3374; g) M. J. Campbell, J. S. Johnson, A. T. Parsons, P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6317–6325; h) T. P. Lebold, M. A. Kerr, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1797–1812; i) J. Kaschel, D. B. Werz, *Nachr. Chem.* **2011**, *59*, 729–733; j) M. Y. Mel'nikov, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 293–301; k) Z. Wang, *Synlett* **2012**, *23*, 2311–2327; l) M. A. Cavitt, L. H. Phun, S. France, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 804–818.
- [7] a) G. Stork, M. Gregson, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2373–2374; b) G. Stork, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2407–2408; c) G. Stork, M. Marx, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2371–2373; d) G. Stork, P. A. Grieco, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 1807–1810; e) E. Corey, R. Balanson, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3153–3156; f) S. Danishefsky, J. Dynak, E. Hatch, M. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1256–1259; g) S. Danishefsky, M. Y. Tsai, J. Dynak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, *7*–8; h) S. Danishefsky, R. McKee, R. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7711–7713; i) S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66–72; j) S. Danishefsky, J. Regan, R. Doehner, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5255–5261.
- [8] a) E. Wenkert, M. E. Alonso, B. L. Buckwalter, K. J. Chou, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4778–4782; b) E. Piers, H.-U. Reissig, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 857–858; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 791–792; c) E. Wenkert, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 27–31; d) H.-U. Reissig, E. Hirsch, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 839–840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 813–814; e) H.-U. Reissig, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2981–2984; f) C. Brückner, H.-U. Reissig, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1512–1513; g) C. Brückner, H.-U. Reissig, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 578–579; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 588–589; h) E. L. Grimm, R. Zschiesche, H. U. Reissig, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5543–5545; i) H.-U. Reissig, I. Reichelt, H. Lorey, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1924–1939; j) C. Brueckner, H. U. Reissig, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2440–2450; k) H.-U. Reissig, H. Holzinger, G. Glomsda, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3139–3150; l) B. Hofmann, H.-U. Reissig, *Synlett* **1993**, 27–29; m) B. Hofmann, H.-U. Reissig, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2327–2335.
- [9] a) S. Tanimori, M. Tsubota, M. He, M. Nakayama, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1995**, *59*, 2091–2093; b) G. Bose, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3861–3863; c) M. Tanaka, M. Ubukata, T. Matsuo, K. Yasue, K. Matsumoto, Y. Kajimoto, T. Ogo, T. Inaba, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3331–3334.
- [10] O. Lifchits, D. Alberico, I. Zakharian, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6838–6840.
- [11] O. Lifchits, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809–2812.
- [12] M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2765–2771.
- [13] a) P. Harrington, M. A. Kerr, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5949–5952; b) M. R. Emmett, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4180–4183; c) M. R. Emmett, H. K. Grover, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6634–6637.
- [14] a) P. R. Sridhar, P. Venukumar, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5558–5561; b) P. Venukumar, C. Sudharani, P. R. Sridhar, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2218–2221.
- [15] S. M. Wales, M. M. Walker, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2558–2561.
- [16] F. de Nanteuil, J. Loup, J. Waser, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3738–3741.
- [17] S. Roy, O. Reiser, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4801–4804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4722–4725.
- [18] M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4639–4640.
- [19] P. Cérat, P. J. Gritsch, S. R. Goudreau, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 564–567.
- [20] J. Moran, A. G. Smith, R. M. Carris, J. S. Johnson, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18618–18621.
- [21] a) S. Sebelius, V. J. Olsson, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10478–10479; b) S. Sebelius, V. J. Olsson, O. A. Wallner, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8150–8151; c) N. Selander, K. J. Szabó, *Chem. Commun.* **2008**, 3420–3422.
- [22] Y. Sumida, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4677–4679.
- [23] D. Gladow, H.-U. Reissig, *Synthesis* **2013**, *45*, 2179–2187.
- [24] D. Gladow, H.-U. Reissig, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1818–1830.
- [25] a) M. H. Beyzavi, D. Lentz, H.-U. Reissig, A. Wiehe, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 269–282; b) M. H. Beyzavi, C. Nietzold, H.-U. Reissig, A. Wiehe, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1409–1422.
- [26] A. O. Chagarovskiy, O. A. Ivanova, E. R. Rakhamkulov, E. M. Budynina, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3179–3184.
- [27] a) C. Böhm, O. Reiser, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1315–1318; b) B. Nosse, R. B. Chhor, W. B. Jeong, C. Böhm, O. Reiser, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 941–944; c) S. Kalidindi, W. B. Jeong, A. Schall, R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6478–6481; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6361–6363.
- [28] A. Kreuzer, S. Kerres, T. Ertl, H. Rücker, S. Amslinger, O. Reiser, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3420–3423.

- [29] E. L. Fisher, S. M. Wilkerson-Hill, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9946–9949.
- [30] A. O. Chagarovskiy, O. A. Ivanova, E. M. Budynina, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4421–4425.
- [31] a) O. A. Ivanova, E. M. Budynina, A. O. Chagarovskiy, E. R. Rakhmankulov, I. V. Trushkov, A. V. Semeykin, N. L. Shimanovskii, M. Y. Melnikov, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11738–11742; b) O. A. Ivanova, E. M. Budynina, D. A. Skvortsov, M. Limoge, A. V. Bakin, A. O. Chagarovskiy, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11482–11484.
- [32] R. A. Novikov, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5993–6006.
- [33] O. A. Ivanova, E. M. Budynina, A. O. Chagarovskiy, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8852–8868.
- [34] a) S. Shimada, Y. Hashimoto, A. Sudo, M. Hasegawa, K. Saigo, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7126–7133; b) S. Shimada, Y. Hashimoto, K. Saigo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5226–5234; c) S. Shimada, Y. Hashimoto, T. Nagashima, M. Hasegawa, K. Saigo, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1589–1604.
- [35] a) P. D. Pohlhaus, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014–16015; b) P. D. Pohlhaus, J. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1057–1059; c) P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, A. T. Parsons, W. Li, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642–8650.
- [36] A. T. Parsons, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3122–3123.
- [37] A. G. Smith, M. C. Slade, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1996–1999.
- [38] F. Benfatti, F. de Nanteuil, J. Waser, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 386–389.
- [39] F. Benfatti, F. de Nanteuil, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4844–4849.
- [40] a) G. Yang, Y. Shen, K. Li, Y. Sun, Y. Hua, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 229–233; b) G. Yang, Y. Sun, Y. Shen, Z. Chai, S. Zhou, J. Chu, J. Chai, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5393–5400.
- [41] S. Haubenreisser, P. Hensenne, S. Schröder, M. Niggemann, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2262–2265.
- [42] Y. Miyake, S. Endo, T. Moriyama, K. Sakata, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1802–1806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1758–1762.
- [43] S. Xing, W. Pan, C. Liu, J. Ren, Z. Wang, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3283–3286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3215–3218.
- [44] S. Xing, Y. Li, Z. Li, C. Liu, J. Ren, Z. Wang, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12813–12817; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12605–12609.
- [45] Y. Bai, W. Tao, J. Ren, Z. Wang, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4188–4192; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4112–4116.
- [46] S. D. Sanders, A. Ruiz-Olalla, J. S. Johnson, *Chem. Commun.* **2009**, *5135*–5137.
- [47] A. B. Leduc, M. A. Kerr, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8063–8066; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7945–7948.
- [48] a) A. Karadeolian, M. A. Kerr, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1151–1153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1133–1135; b) A. Karadeolian, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6830–6841.
- [49] M. Campbell, J. Johnson, *Synthesis* **2010**, 2841–2852.
- [50] A. R. Rivero, I. Fernández, M. Á. Sierra, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4928–4931.
- [51] R. Tejero, A. Ponce, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10406.
- [52] a) P. B. Alper, C. Meyers, A. Lerchner, D. R. Siegel, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3379–3381; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3186–3189; b) A. Lerchner, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14826–14827; c) C. Meyers, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 718–720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 694–696.
- [53] C. A. Carson, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8242–8244.
- [54] A. T. Parsons, A. G. Smith, A. J. Neel, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9688–9692.
- [55] S. K. Jackson, A. Karadeolian, A. B. Driega, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196–4201.
- [56] T. P. Lebold, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4354–4357.
- [57] N. A. Morra, C. L. Morales, B. Bajtos, X. Wang, H. Jang, J. Wang, M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2385–2390.
- [58] C. A. Carson, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 777–779.
- [59] J.-P. Qu, C. Deng, J. Zhou, X.-L. Sun, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7684–7689.
- [60] F. de Nanteuil, J. Waser, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12281–12285; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12075–12079.
- [61] J.-P. Qu, Y. Liang, H. Xu, X.-L. Sun, Z.-X. Yu, Y. Tang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2196–2201.
- [62] H. Xu, J.-P. Qu, S. Liao, H. Xiong, Y. Tang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4096–4099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4004–4007.
- [63] H. Xiong, H. Xu, S. Liao, Z. Xie, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7851–7854.
- [64] B. M. Trost, P. J. Morris, S. J. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17823–17831.
- [65] Y. A. Volkova, E. M. Budynina, A. E. Kaplun, O. A. Ivanova, A. O. Chagarovskiy, D. A. Skvortsov, V. B. Rybakov, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6586–6590.
- [66] Z. Wang, J. Ren, Z. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5682–5685.
- [67] a) O. A. Ivanova, E. M. Budynina, Y. K. Grishin, I. V. Trushkov, P. V. Verteletskii, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1123–1126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1107–1110; b) O. A. Ivanova, E. M. Budynina, Y. K. Grishin, I. V. Trushkov, P. V. Verteletskii, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5329–5335.
- [68] O. A. Ivanova, E. M. Budynina, A. O. Chagarovskiy, A. E. Kaplun, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1125–1134.
- [69] a) M. M. A. R. Moustafa, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3168–3171; b) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5099–5101; c) M. Yu, G. D. Pantos, J. L. Sessler, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1057–1059.
- [70] G. Sathishkannan, K. Srinivasan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6002–6005.
- [71] A. F. G. Goldberg, N. R. O'Connor, R. A. Craig, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5314–5317.
- [72] H. Wang, W. Yang, H. Liu, W. Wang, H. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5032–5035.
- [73] I. S. Young, M. A. Kerr, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3131–3134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3023–3026.
- [74] M. D. Ganton, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8554–8557.
- [75] I. S. Young, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 139–141.
- [76] M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5764–5765.
- [77] Y.-B. Kang, X.-L. Sun, Y. Tang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3992–3995; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3918–3921.
- [78] A. M. Hardman, S. S. So, A. E. Mattson, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5793.
- [79] Y. Zhang, F. Liu, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6146–6150.
- [80] E. O. Gorbacheva, A. A. Tabolin, R. A. Novikov, Y. A. Khomutova, Y. V. Nelyubina, Y. V. Tomilov, S. L. Ioffe, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 350–353.
- [81] W. J. Humenny, P. Kyriacou, K. Sapeta, A. Karadeolian, M. A. Kerr, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11250–11253; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11088–11091.
- [82] I. S. Young, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465–1469.
- [83] a) C. Perreault, S. R. Goudreau, L. E. Zimmer, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689–692; b) Y.-Y. Zhou, J. Li, L. Ling, S.-H. Liao, X.-L. Sun, Y.-X. Li, L.-J. Wang, Y. Tang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1492–1496; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1452–1456.

- [84] K. Sapeta, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2081–2084.
[85] T. P. Lebold, A. B. Leduc, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3770–3772.
[86] A. B. Leduc, T. P. Lebold, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8414–8416.
[87] N. Neureiter, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 2044–2046.
[88] J. B. Cloke, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1174–1187.
[89] C. L. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 3002–3004.
[90] T. F. Schneider, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1848–1851.
[91] G. Zuo, J. Louie, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2327–2329; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2277–2279.
[92] R. P. Wurz, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313–2316.
[93] a) R. K. Bowman, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 573–576;
b) R. Weisser, W. Yue, O. Reiser, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5353–5356;
c) K. Harrar, O. Reiser, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3457–3459;
d) H. K. Grover, M. R. Emmett, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4838–4841; e) G. Özüdur, T. Schubach, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4990–4993; f) Y. Jiang, V. Z. Y. Khong, E. Lourdusamy, C.-M. Park, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3133–3135; g) E. Gopi, I. N. N. Namboothiri, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 910–919; h) S. J. Gharpure, M. K. Shukla, U. Vijayasree, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5466–5469; i) S. J. Gharpure, L. N. Nanda, M. K. Shukla, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6632–6635; j) S. J. Gharpure, U. Vijayasree, S. R. B. Reddy, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1735–1738.
[94] P. Wang, S. Song, Z. Miao, G. Yang, A. Zhang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3852–3855.
[95] C. D. Schmidt, J. Kaschel, T. F. Schneider, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6098–6101.
[96] X. Ma, Q. Tang, J. Ke, J. Zhang, C. Wang, H. Wang, Y. Li, H. Shao, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7085–7087.
[97] C. Brand, G. Rauch, M. Zanoni, B. Dittrich, D. B. Werz, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8779–8786.
[98] a) T. F. Schneider, J. Kaschel, B. Dittrich, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2317–2320; b) T. F. Schneider, J. Kaschel, S. I. Awan, B. Dittrich, D. B. Werz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11276–11288.
[99] J. Kaschel, T. F. Schneider, P. Schirmer, C. Maaß, D. Stalke, D. B. Werz, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4539–4551.
[100] J. Kaschel, C. D. Schmidt, M. Mumby, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4403–4405.
[101] a) J. Kaschel, T. F. Schneider, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11315–11318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11153–11156; b) J. Kaschel, T. F. Schneider, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3494–3509.
[102] a) W. S. Murphy, S. Wattanasin, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1887–1890; b) W. S. Murphy, S. Wattanasin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2920–2926; c) W. S. Murphy, S. Wattanasin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1029–1035.
[103] a) F. De Simone, J. Andrès, R. Torosantucci, J. Waser, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1023–1026; b) F. De Simone, T. Saget, F. Benfatti, S. Almeida, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14527–14538.
[104] a) F. De Simone, J. Gertsch, J. Waser, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5903–5906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5767–5770; b) F. De Simone, J. Gertsch, J. Waser, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4124; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4235.
[105] a) D. V. Patil, L. H. Phun, S. France, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5684–5687; b) D. V. Patil, M. A. Cavitt, P. Grzybowski, S. France, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10278–10280; c) L. H. Phun, D. V. Patil, M. A. Cavitt, S. France, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1952–1955.
[106] a) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485–1538; b) Z. Z. Rappoport, J. F. Liebman, *The Chemistry of Cyclobutanes*, Wiley, Chichester, **2005**; c) T. Seiser, T. Saget, D. N. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7884–7896; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7740–7752.
[107] a) A. T. Parsons, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14202–14203; b) M. M. A. R. Moustafa, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4732–4735; c) B. Machin, B. L. Pagenkopf, *Synlett* **2011**, 2799–2802; d) A. C. Stevens, C. Palmer, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1528–1531.