

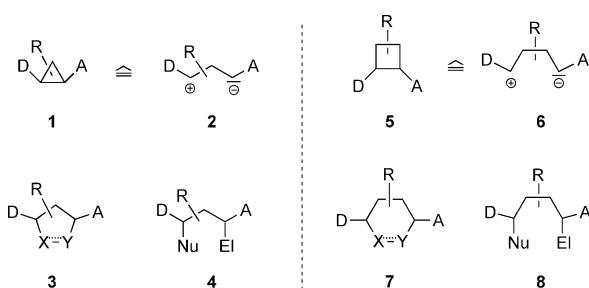
Es bleibt spannend! Donor-Akzeptor-substituierte Cyclobutane für die Synthese (hetero)cyclischer Verbindungen

Hans-Ulrich Reißig* und Reinhold Zimmer

Professor Helmut Vorbrüggen
zum 85. Geburtstag gewidmet

Cycloadditionen · Cyclobutane · Homogene Katalyse · Photochemie · Pyrane

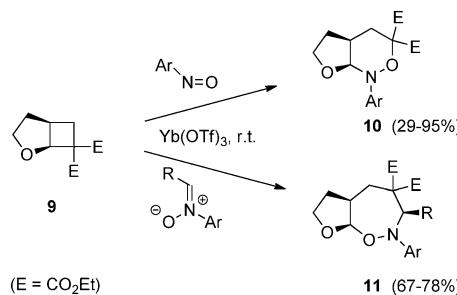
Unter den durch Ringspannung getriebenen Reaktionen von Cyclopropan- und Cyclobutanderivaten^[1] werden die von Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropanen **1** (D-A-Cyclopropane) in der Synthese besonders häufig genutzt (Schema 1).^[2,3] Ihre hohe Ringspannung und die durch die



Schema 1. Reaktivitätsmuster von D-A-Cyclopropanen **1** und D-A-Cyclobutanen **5** (Nu = Nucleophil, El = Elektrophil).

vicinalen Substituenten bedingte Polarisierung der C-C-Bindung machen sie zu 1,3-zwitterionischen Bausteinen **2**, die Cycloadditionen zu **3** oder andere Reaktionen zu den Produkten **4** ermöglichen. Die homologen vicinalen Donor-Akzeptor-substituierten Cyclobutane (D-A-Cyclobutane) **5** sollten analog als 1,4-zwitterionische Bausteine **6** zu den sechsgliedrigen Cycloadduktien **7** oder zu **8** reagieren. Die Ringspannung von Cyclobutanen liegt in der gleichen Größenordnung wie die von Cyclopropan (ca. 120 kJ mol⁻¹), wird allerdings auf vier Zentren verteilt. Vielleicht ausgelöst durch die Renaissance der D-A-Cyclopropane^[3] zeichnet sich nun bei den entsprechenden Cyclobutanen ein Durchbruch ab.^[4]

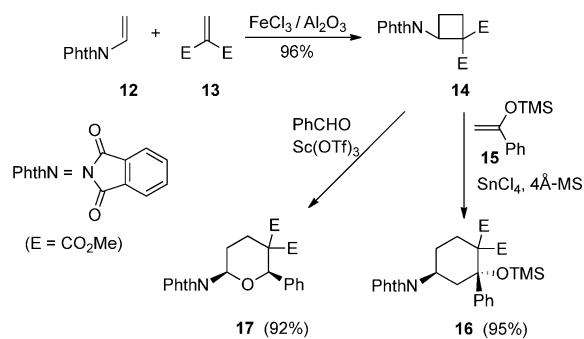
Pagenkopf et al. berichteten über Yb(OTf)₃-katalysierte (OTf⁻ = Triflat) [4+2]- und [4+3]-Cycloadditionen des leicht zugänglichen D-A-Cyclobutans **9**,^[5,6] das mit Arylnitrosoverbindungen 1,2-Tetrahydrooxazine **10** und mit *N*-Arylnitronen die Oxazepine **11** ergab (Schema 2). Bei der [4+3]-



Schema 2. [4+2]- und [4+3]-Cycloadditionen von D-A-Cyclobutan **9** mit Nitrosoverbindungen bzw. Nitronen zu **10** und **11**. r.t. = Raumtemperatur.

Cycloaddition wurden unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen nur die *cis*-Diastereomere erhalten.

Dialkylaminogruppen sind als Substituenten in D-A-Cyclopropanen und D-A-Cyclobutanen meist ungeeignet, da sie als sehr starke Donorgruppen die gespannten Cycloalkane überaktivieren und deshalb zu instabilen Verbindungen führen. Waser et al. erkannten, dass Amidgruppen in vielen Fällen die genau passende Donorstärke haben.^[7] Produkt **14** wurde aus den Alkenen **12** und **13** durch eine Fe^{III}-katalysierte [2+2]-Cycloaddition gewonnen, wobei das Substitutionsmuster derartiger Cyclobutane breit variiert werden kann (Schema 3).^[8] Die SnCl₄-katalysierte Reaktion von **14** mit dem Silylenolether **15** führte hoch selektiv zum Cyclo-

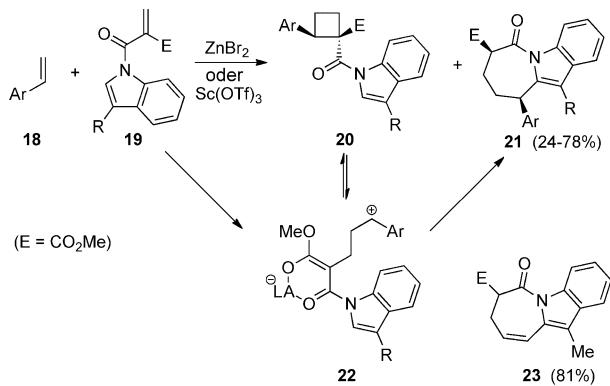


Schema 3. Cycloaddition von **12** und **13** zum D-A-Cyclobutan **14** und dessen Reaktionen mit **15** oder Benzaldehyd zu **16** und **17**. TMS = Trimethylsilyl.

[*] Prof. Dr. H.-U. Reißig, Dr. R. Zimmer
Institut für Chemie und Biochemie
Freie Universität Berlin
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
E-Mail: hans.reissig@chemie.fu-berlin.de

hexanderivat **16**. Carbonylverbindungen reagierten mit Cyclobutanen wie **14** zu Tetrahydropyranen.^[9] Als bester Katalysator für die [4+2]-Cycloaddition mit Benzaldehyd zu **17** wurde $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ identifiziert.

Einen eleganten Weg zu Azepino[1,2-*a*]indolen **21** mit D-A-Cyclobutanen **20** als Zwischenprodukten veröffentlichten France et al. (Schema 4).^[10] Ausgehend von den Alkenen **19** sollten mit den Styrolderivaten **18** die Cyclobutanderivate



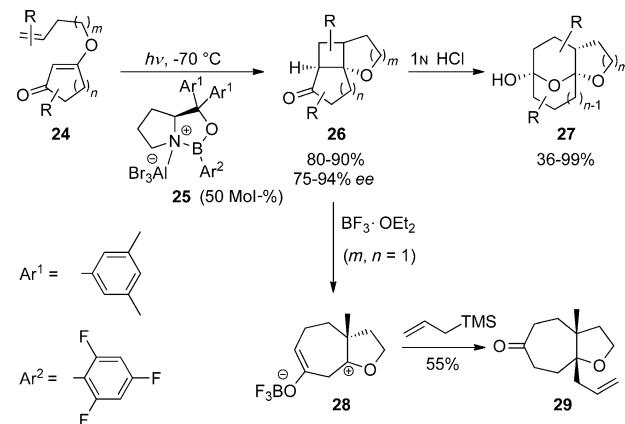
Schema 4. Lewis-Säure-induzierte [2+2]-Cycloadditionen von **18** mit **19** zu D-A-Cyclobutanen **20** und Bildung der Azepino[1,2-*a*]indole **21**.

20 hergestellt werden. Mit Zinkbromid als milder Lewis-Säure erhielten die Autoren zwar das erwartete [2+2]-Cycloaddukt **20**, aber bereits in etwa gleichen Mengen **21**. Mit 10 Mol-% Scandiumtriflat als Katalysator wurden dagegen ausschließlich die tricyclischen Produkte **21** gebildet. Da die isolierten Cyclobutane **20** mit $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ in **21** umlagern, ist folgende Interpretation plausibel: Die D-A-Cyclobutane **20** werden reversibel aus den Zwitterionen **22** gebildet, die nachfolgend irreversibel zu den Endprodukten **21** führen. Der letzte Schritt entspricht einer intramolekularen Friedel-Crafts-Alkylierung an der C-2-Position des Indolrings. Durch Lewis-Säuren gebildete 1,4-Zwitterionen ähnlich wie **22** sind wohl auch in den vorher beschriebenen Cycloadditionen von **9** und **14** die entscheidenden Intermediates.

Die Synthese der pharmakologisch interessanten Azepino[1,2-*a*]indole **21** scheint recht breit variierbar zu sein. Voraussetzung ist jedoch ein ausreichend aktivierender Donor an der Olefinkomponente. Hinsichtlich der Indolkomponente scheint ein Substituent an der C-3-Position erforderlich zu sein, vermutlich um dort störende Nebenreaktionen zu blockieren. Aus Ethylvinylether und **19** ($R = \text{Me}$) erhielten die Autoren das ungesättigte Azepinoindolderivat **23**, das aus dem Primärprodukt durch Ethanol-Eliminierung hervorging. Durch Additionsreaktionen an die Doppelbindung von **23** sollten viele weitere Derivate dieser Verbindungsklasse herzustellen sein.

Außer den bisher besprochenen Lewis-Säure-induzierten [2+2]-Cycloadditionen von elektronenarmen mit elektronenreichen Alkenen können auch photochemische [2+2]-Cycloadditionen von Donor-Akzeptor-substituierten Alkenen mit nicht aktivierten Alkenen genutzt werden, um zu D-A-Cyclobutanen zu gelangen. Mit Alkoxysubstituenten als

Donorgruppen können diese unter Säure-Katalyse im Sinne einer Retro-Aldolreaktion zu 1,5-Dicarbonylverbindungen geöffnet werden. Dieses Vorgehen ist als De-Mayo-Reaktion^[11] bekannt und führt bei cyclischen D-A-Olefinen zu einer Ringerweiterung. Brimiouille und Bach^[12] nutzten diesen Weg zu den D-A-Cyclobutanen **26**, wobei sie in den intramolekularen Photocycloadditionen von **24** durch Zusatz von 50 Mol-% einer chiralen Lewis-Säure **25** 75–94 % ee erzielen konnten (Schema 5). Dieses elegante Verfahren ermöglichte die Herstellung einer Reihe von tri- und tetracyclischen



Schema 5. Enantioselektive photochemische [2+2]-Cycloadditionen von **24** zu **26** in Gegenwart der chiralen Lewis-Säure **25** sowie Folgereaktionen zu **27** und **29**.

Verbindungen **26**, die als Synthesebausteine von großem Nutzen sein können. Bei Reaktion mit verdünnter Salzsäure entstehen die tricyclischen Halbacetale **27**, die sich durch Wasseraddition an das intermediär durch Ringöffnung generierte Oxocarbenium-Ion und Ringschluss mit der Carbonylgruppe bilden. Oxocarbenium-Ionen wie **28** lassen sich mit silylierten Nucleophilen abfangen, wenn Lewis-Säuren zur Ringöffnung verwendet werden. So führte die Reaktion von **26** ($m, n = 1$) in Gegenwart von Bortrifluorid mit Allyltrimethylsilan diastereoselektiv zum bicyclischen Produkt **29**.

Alle hier diskutierten Beispiele zeigen, dass D-A-Cyclobutane ein enormes Potenzial für die (stereo)selektive Synthese von Carbo- und Heterocyclen haben. Die enantioselektiven Varianten sollten weiter entwickelt werden, denn sie könnten neue Optionen zur Herstellung interessanter Molekülgerüste in enantiomerer reiner Form bieten. Auch die Kohlenhydratchemie, in der D-A-Cyclopropane bereits kreativ genutzt wurden, sollte von entsprechenden Cyclobutanen profitieren. Hiermit könnten sich ungewöhnliche Substitutionsmuster oder Ringerweiterungen erreichen lassen. Wir sind weiter gespannt!^[13]

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5009–5011
Angew. Chem. **2015**, *127*, 5093–5095

[1] a) A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 809–826; *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 867–884; b) Übersicht zu Cyclobutanen in der Katalyse: T. Seiser, T. Saget, D. N. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7740–7752; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7884–7896.

- [2] Der Begriff „Donor-Akzeptor-substituierte Cyclopropane“ wurde 1980 eingeführt: H.-U. Reißig, E. Hirsch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 813–814; *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 839–840; Übersichtsartikel: H.-U. Reißig, *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 73–135. Unter D-A-Cyclopropanen wurden ausgehend von Wenkerts wichtigen Studien zu Oxycyclopropanen (siehe Lit. [3a]) Verbindungen mit „starken“ Donorsubstituenten, z. B. RO- oder R₂N-Gruppen, verstanden; inzwischen werden auch andere Gruppen als Donoren (z.B. Aryl) einbezogen.
- [3] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) E. Wenkert, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 27–31; b) H.-U. Reißig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151–1196; c) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321–347; d) C. A. Carson, M. A. Kerr, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051–3060; e) M. A. Cavitt, L. H. Phun, S. France, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 804–818; f) T. F. Schneider, J. Kaschel, D. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504–5523; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5608–5628.
- [4] Reaktionen zu Tetrahydropyranen: a) R. Okado, A. Nowaki, J.-i. Matsuo, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 21–22; b) kurze Übersicht: J.-i. Matsuo, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2589–2595; c) siehe auch: S. Shimada, K. Saigo, H. Nakamura, M. Hasegawa, *Chem. Lett.* **1991**, 1149–1152.
- [5] N. Vemula, A. C. Stevens, T. B. Schon, B. L. Pagenkopf, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1668–1670.
- [6] A. C. Stevens, C. Palmer, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1528–1531.
- [7] Übersichtsartikel: F. de Nanteuil, F. De Simone, R. Frei, F. Benfatt, E. Serrano, J. Waser, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10912–10928.
- [8] F. de Nanteuil, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9009–9013; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9179–9183.
- [9] D. Perrotta, S. Racine, J. Vuilleumier, F. de Nanteuil, J. Waser, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1030–1033.
- [10] R. Shenje, M. C. Martin, S. France, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13907–13911; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 14127–14131.
- [11] Übersicht: P. de Mayo, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 41–47.
- [12] R. Brimioule, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12921–12924; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13135–13138.
- [13] Zu gespannten D-A-Cyclopentanen: M. M. Walker, C. G. Goodman, J. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9385–9388.

Eingegangen am 5. Februar 2015
Online veröffentlicht am 24. März 2015