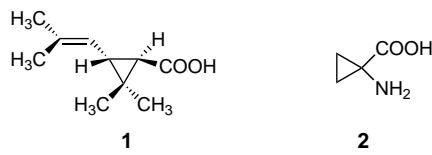


## Faszinierende natürliche und synthetische Cyclopropan-Architekturen

Rüdiger Faust\*

Die verschiedenen Facetten der Chemie der Cyclopropan-derivate sind erstaunlich vielfältig, und Wissenschaftler aus den verschiedensten Fachrichtungen, wie Theoretiker, Synthese- und Strukturchemiker sowie Forscher auf dem Gebiet der Naturstoffchemie und/oder der medizinischen Chemie, sind nach wie vor von ihnen fasziniert. Die Herausforderungen der interessanten cyclischen Anordnung von nur drei vierbindigen C-Atomen sind zahlreich und reichen von grundlegenden Betrachtungen zur Bindung über die Synthese hoch gespannter Moleküle bis zum Verständnis der Wirkungsweise biologisch aktiver Cyclopropyldeivate. Im Folgenden sollen ausgewählte Beispiele für Cyclopropan-Architekturen beleuchtet werden, denen man in Naturstoffen einerseits und synthetischen Verbindungen andererseits begegnet.

Dass die Natur ein Cyclopropangerüst ausgewählt hat, um einen Abwehrmechanismus für bestimmte Pyrethrum-Blumen gegen Insekten aufzubauen, weiß man seit 1924, nachdem es Staudinger und Ruzicka gelungen war, (+)-*trans*-Chrysanthemumsäure **1** aus den Blütenblättern dieser Pflanzen zu isolieren und zu charakterisieren.<sup>[1]</sup> Die aktiven

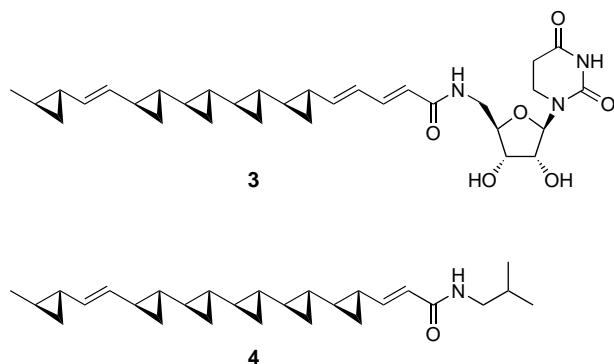


insektiziden Inhaltsstoffe in diesen Pflanzen sind Ester von **1**, die sich leicht modifizieren lassen und die auch kommerzielle Anwendung finden. Auf diese Weise entstand eine der erfolgreichsten Klassen biomimetischer Insektizide, die Pyrethroide. Der Marktwert dieser Klasse von Insektiziden belief sich 1997 auf die unglaubliche Summe von 1.5 Milliarden US-Dollar.<sup>[2]</sup>

Derivate der Chrysanthemumsäure sind bei weitem nicht die einzigen Beispiele für Naturstoffe mit einem Cyclopropanring – der hoch gespannte carbocyclische Dreiring ist praktisch ubiquitär. Er kommt z. B. in allen grünen Pflanzen in Form der 1-Aminocyclopropancarbonsäure (ACC) **2** vor, einer direkten Vorstufe des Pflanzenhormons Ethylen.<sup>[3]</sup> Außerdem findet sich der Cyclopropanring in einer Vielzahl anderer Naturstoffe. So gibt es Terpene und verschiedene Fettsäuren, die einen Cyclopropanring enthalten.<sup>[4]</sup> Die biochemischen Vorstufen dieser Fettsäuren sind ungesättigte Fettsäuren, und im Hinblick auf das natürliche Vorkommen

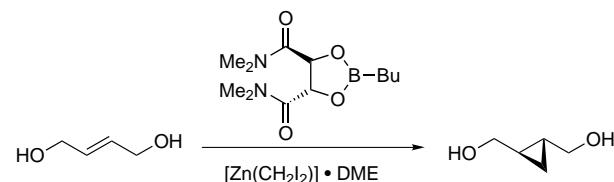
mehrfach ungesättigter Fettsäuren ist es vielleicht nicht überraschend, dass in der Natur auch entsprechende Analoga mit mehreren Cyclopropanringen vorkommen. Und tatsächlich gelang es Yoshida et al. 1990, das stark wirksame Fungizid FR-900848 **3** aus der Fermentationsbrühe von *Streptoverticillium fervens* zu isolieren.<sup>[5]</sup> Die ungewöhnliche Struktur von **3**, die durch Totalsynthese und Röntgen-Kristallstrukturanalyse bewiesen wurde,<sup>[6, 7]</sup> enthält vier aneinander gereihte und einen isolierten Cyclopropanring, wobei sich alle fünf auf der gleichen Seite eines C-Gerüsts mit all-*trans*-Konfiguration befinden.

Doch die erstaunliche Anordnung von fünf Cyclopropanringen in **3** ist nicht einmalig. Kurz bevor die Struktur von **3** eindeutig feststand, gelang Chemikern in der Firma Upjohn die Isolierung von U-106305 **4** aus *Streptomyces sp.*<sup>[8]</sup> Diese



Verbindung hatte das Interesse der Wissenschaftler geweckt, da sie als effektiver Inhibitor des Cholesterinester-Transferproteins im Blut wirkt und man darum erwarten kann, dass sie das Voranschreiten der Atherosklerose verzögert. Die bemerkenswerte strukturelle Ähnlichkeit der Verbindungen **3** und **4** – in **4** sind fünf der insgesamt sechs Cyclopropanringe aneinander gereiht – legt nahe, dass beide über den gleichen biochemischen Syntheseweg gebildet werden.

Wie bei **3** wurden auch für **4** Struktur und absolute Konfiguration durch Totalsynthese bestimmt;<sup>[9, 10]</sup> bei dieser bediente man sich einer enantioselektiven Cyclopropanierung von Allylalkoholen, die ursprünglich von Charette et al. 1995 entwickelt wurde<sup>[11]</sup> (Schema 1). Charette und Lebel beschrieben kurze Zeit später die enantioselektive Synthese



Schema 1. Von Charette et al. entwickelte enantioselektive Cyclopropanierung von Allylalkoholen.<sup>[11]</sup>

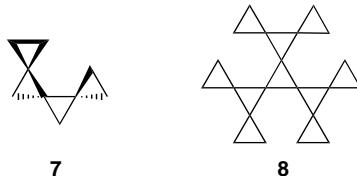
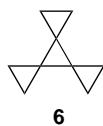
[\*] Dr. R. Faust

Department of Chemistry, Christopher Ingold Laboratories  
University College London  
20 Gordon Street, London WC1H 0AJ (Großbritannien)  
Fax: (+44) 20-7679-7463  
E-mail: r.faust@ucl.ac.uk

des nicht natürlich vorkommenden Enantiomers von U-106305.<sup>[12]</sup> Bei ihrer Cyclopropanierungsmethode verwendeten sie den Komplex  $[\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I}_2)] \cdot \text{DME}$  ( $\text{DME} = 1,2\text{-Dimethoxyethan}$ ) und einen chiralen Dioxaborolan-Liganden, der sich vom entsprechenden Weinsäurediamid ableitet (Schema 1). Das gleiche Verfahren nutzte man zur Herstellung des nicht natürlich vorkommenden Derivats **5** mit sieben Cyclopropanringen, die alle *trans* angeordnet sind.<sup>[10]</sup> Dies ist die Verbindung mit den meisten linear angeordneten Cyclopropanringen, die bis heute synthetisiert wurde.



Mehrere Cyclopropanringe lassen sich auch spiroverknüpft um einen Carbocyclycus anordnen, wobei die strukturell faszinierenden Verbindungsklassen der so genannten Rotane und Triangulane entstehen.<sup>[13]</sup> Diese Kohlenwasserstoffe wurden von den Arbeitsgruppen von Conia und de Meijere ausgiebig untersucht. Fitjer und Conia gelang 1973 die Herstellung der kleinsten Verbindung in dieser Reihe, des hoch gespannten [3]Rotans **6**.<sup>[14]</sup> Kürzlich veröffentlichte die Arbeitsgruppe von de Meijere weitere Meilensteine auf diesem Gebiet, darunter die erste Synthese des enantiomerenreinen [4]Triangulans **7**,<sup>[15]</sup> die verblüffende Perspirocyclopropanverbindung [3]Rotan **8**<sup>[16]</sup> und sogar das [15]Triangulan **9**,<sup>[17]</sup> mit einer rekordbrechenden Anordnung von fünfzehn spiroverknüpften Cyclopropanringen.



Das Rotan **7** wurde hergestellt, um die Hypothese zu überprüfen, ob chirale, nicht funktionalisierte, vollständig gesättigte Kohlenwasserstoffe optische Aktivität aufweisen, wenn sie hinreichend starr sind. Dabei fand man einen bemerkenswert hohen spezifischen Drehwert ( $[\alpha]_{365}^{20} = -648.2$ ), für den die Autoren die helicale Anordnung der  $\sigma$ -Bindungen in **7** verantwortlich machen. Man hat darum vorgeschlagen, **7** als  $\sigma$ -Bindungsanalogon der aromatischen  $[n]\text{Helicene}$  zu betrachten, denn in dieser Verbindungsklasse findet man ähnlich hohe Drehwerte, die aus der helicalen Anordnung ihrer  $\pi$ -Bindungsgerüste herrühren.<sup>[18]</sup>

Erst kürzlich gelang de Meijere et al. die Besteigung eines weiteren Gipfels der Cyclopropan-Architekturen mit der Synthese des Tetracyclopropylmethans **10** (Abbildung 1).<sup>[19]</sup>

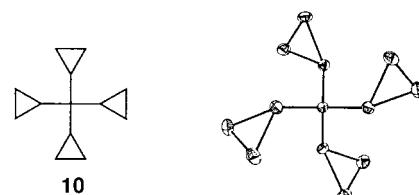
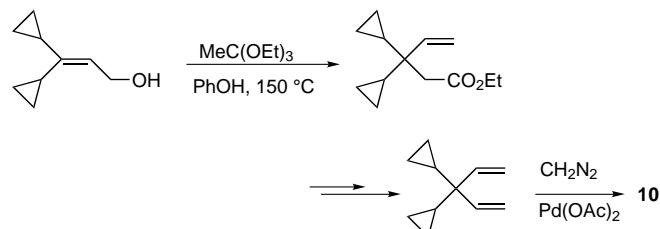


Abbildung 1. Molekülstruktur von Tetracyclopropylmethan **10**.<sup>[19]</sup>

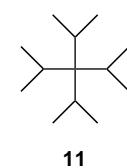
Man kennt bereits viele Organoelementderivate mit der maximalen Zahl von Cyclopropylgruppen, und so wurden die schwereren (und größeren) elementhomologen Verbindungen von **10**, nämlich Tetracyclopropylsilan, -german und -stannan, schon früher hergestellt.<sup>[20]</sup> Doch die Synthese des entsprechenden Kohlenwasserstoffs blieb bis zum jetzigen Zeitpunkt unerreicht, da frühere Versuche zur Herstellung dieser Verbindung mit Standardmethoden zur Einführung von Cyclopropanringen misslangen. Die Schlüsselschritte der erfolgreichen Synthese von **10** sind die Bildung des quartären Zentrums (Schema 2) durch eine Orthoester-Claisen-Umlagerung und die zweifache Cyclopropanierung von Dicyclopropypentadien mit Diazomethan. Die größere sterische Überladung in **10** im Vergleich zu den höheren Homologen ist auch der Grund für dessen Konformation im Festkörper: Während die Moleküle der entsprechenden Silicium-, Germanium- und Zinnderivate im Kristall  $D_{2d}$ -Symmetrie aufweisen, ist **10**  $S_4$ -symmetrisch (Abbildung 1).



Schema 2. Synthese von Tetracyclopropylmethan **10**.

Tetracyclopropylmethan **10** ist nicht nur wegen seiner Struktur interessant, es dient auch als Ausgangsverbindung zur Herstellung des sterisch am stärksten überladenen Methanderivats, das bis heute synthetisiert werden konnte. So führt die Palladium-katalysierte selektive Hydrogenolyse der am wenigsten substituierten Cyclopropanbindungen in **10** in nahezu quantitativer Ausbeute zum Tetraisopropylmethan **11**. Die Röntgen-Kristallstrukturanalyse von **11** ergab für die kleinsten H···H-Abstände 2.008 Å, die damit beträchtlich kleiner sind als die, die man in **10** beobachtet (der kleinste H···H-Abstand beträgt hier 2.135 Å). Die Eleganz dieses Synthesewegs zu dem sterisch stark überladenen **11** wird deutlich, wenn man bedenkt, dass das sterisch noch überladene Tetra-*tert*-butylmethan bislang noch immer nicht synthetisiert werden konnte.

Dieser kurze Ausflug in das weite Feld natürlich vorkommender und synthetischer Cyclopropan-Architekturen unterstreicht die Tatsache, dass Cyclopropane auch weiterhin Anreize bieten und Herausforderungen



darstellen für die gegenwärtigen Konzepte von Synthese, Struktur und Theorie. Es ist erstaunlich, was drei C-Atome alles fertigbringen!

- [1] H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1924**, 7, 177–235.
- [2] R. Faust, G. Knaus, U. Siemeling, *World Records in Chemistry* (Hrsg.: H.-J. Quadbeck-Seeger), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, S. 95.
- [3] S. F. Yang, N. E. Hoffman, *Annu. Rev. Plant Physiol.* **1984**, 35, 155–189.
- [4] J. Mann, *Secondary Metabolism*, Clarendon, Oxford, **1987**, S. 42.
- [5] M. Yoshida, M. Ezaki, M. Hashimoto, M. Yamashita, N. Shigematsu, M. Okuhara, M. Kohsaka, K. Horikoshi, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 748–754.
- [6] A. G. M. Barrett, K. Kasdorf, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11030–11037.
- [7] J. R. Falck, B. Mekonnen, J. Yu, J.-Y. Lai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6096–6097.
- [8] M. S. Kuo, R. J. Zielinski, J. I. Cialdella, C. K. Marschke, M. J. Dupuis, G. P. Li, D. A. Kloosterman, C. H. Spilman, V. P. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10629–10634.
- [9] A. G. M. Barrett, D. Hamprecht, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7863–7864.
- [10] A. G. M. Barrett, D. Hamprecht, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8608–8615. Siehe auch: A. G. M. Barrett, D. Hamprecht, R. A. James, M. Ohkubo, P. A. Procopiou, M. A. Toledo, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2187–2196.
- [11] A. B. Charette, S. Prescott, C. Brochu, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1081–1083; A. B. Charette, H. Juteau, H. Lebel, C. Molinaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11943–11952.
- [12] A. B. Charette, H. Lebel, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10327–10328.
- [13] A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 93–142.
- [14] L. Fitjer, J. M. Conia, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 349–350; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 334–335.
- [15] A. de Meijere, A. F. Khlebnikov, R. R. Kostikov, S. I. Kozhushkov, P. R. Schreiner, A. Wittkopp, D. S. Yufit, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3682–3685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3474–3477.
- [16] S. J. Kozhushkov, T. Haumann, R. Boese, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 426–429; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 401–403.
- [17] M. von Seebach, S. I. Kozhushkov, R. Boese, J. Benet-Buchholz, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2617–2620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2495–2498.
- [18] R. H. Martin, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 727–738; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 649–660.
- [19] S. I. Kozhushkov, R. R. Kostikov, A. P. Molchanov, R. Boese, J. Benet-Buchholz, P. R. Schreiner, C. Rinderspacher, I. Ghiviriga, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 179–182; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 180–183.
- [20] B. Busch, K. Dehnicke, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 67, 237–242.