

Cyclotrimerisierung

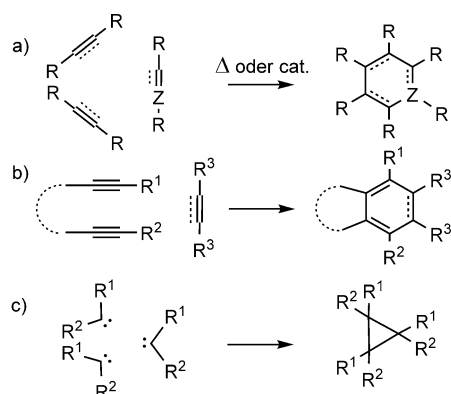
Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201602891
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201602891

Eine wertvolle Ergänzung zum Portfolio der Cycloadditionsreaktionen

John C. Walton*

Carbocyclen · Kupfer · Cyclotrimerisierung · Radikale · Synthesemethoden

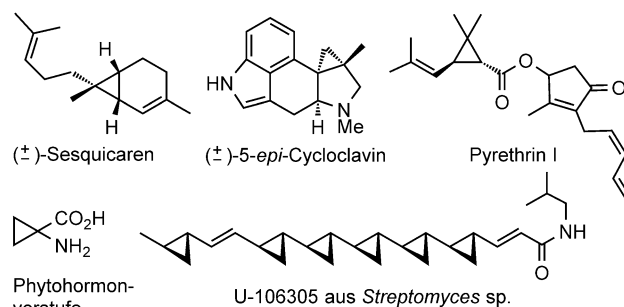
Wegen ihrer fast magischen Organisation mehrerer Komponenten und der eleganten Orbitalsymmetrieregeln, die ihnen zugrunde liegen, wahren Cycloadditionen eine Aura wissenschaftlichen Glanzes. Cyclotrimerisierungen bilden eine Untergruppe in diesem Reaktionsportfolio, von denen die [2+2+2]-Cycloadditionen am bekanntesten sind. Der Archetypus dieser Gruppe ist die Vereinigung von drei Alkinen, die zu Benzolen führt (Schema 1a). Bekannt sind viele ähnliche Varianten, darunter solche mit anderen ungesättigten Gruppen und solche, in denen zwei der ungesättigten Einheiten miteinander verbunden sind, sodass auf diese Weise die Entropiebarriere verringert wird (Schema 1b). Zudem gibt es präparative Varianten, die eine Kontrolle der Regio-, Chemo- und Stereoselektivität ermöglichen.^[1]



Schema 1. Typen von [2+2+2]- und [1+1+1]-Cyclotrimerisierungen.

Im Prinzip sind analoge [1+1+1]-Cyclotrimerisierungen vorstellbar, die entweder ein Singulett- oder Triplettcarben oder aber eine carbenartige Spezies zum Aufbau der Cyclopropanringe (oder Aziridine usw.) nutzen (Schema 1c). Es

überrascht nicht, dass keine Beispiele für konzertierte pericyclische Reaktionen dieser Art in der Literatur zu finden sind. Derartige Verfahren wären jedoch aus verschiedenen Gründen sehr wünschenswert: Erstens kommen Cyclopropanringe in vielen Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen vor (siehe Schema 2 für eine kleine Auswahl). Zweitens stellen die bessere Handhabbarkeit, die Verringerung von Syntheseschritten und Abfällen sowie die verbesserte Atomeffizienz der Cyclotrimerisierungen effizientere Synthesen derartiger Materialien in Aussicht. Drittens stattdie Ringspannung einer Cyclopropaneinheit ein Molekül mit einem Energievorrat von etwa 110 kJ mol⁻¹ aus. Zahlreiche unterschiedliche Methoden zur sinnvollen Nutzung dieser Energie wurden entwickelt, um gewünschte Molekültransformationen anzutreiben.^[2] Demzufolge sind neue Möglichkeiten zum Aufbau dieser vielseitigen Synthesebausteine von stetigem Interesse.



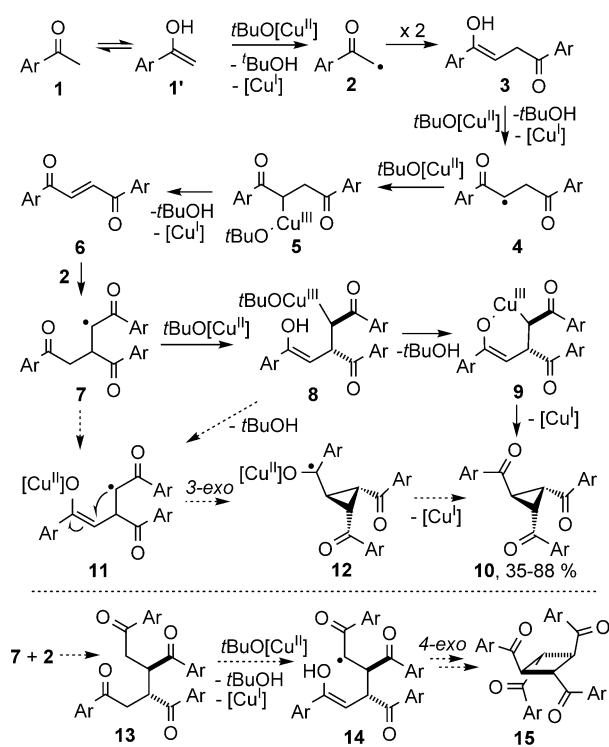
Schema 2. Ausgewählte Naturstoffe und bioaktive Moleküle, die Cyclopropanringe enthalten.

Zwar sind konzertierte Vorgänge wie derjenige in Schema 1c unbekannt, allerdings sind auch stufenweise Kaskaden in der Lage, die entropischen und thermodynamischen Barrieren herabzusetzen. In einem Reaktionsgefäß zusammengefasst können viele der oben skizzierten Vorteile dennoch realisiert werden. Eine große Auswahl an Vorstufen, zu denen Carbene, Carbenoide, Diazoverbindungen und Ylide gehören, gehen [2+1]-Cycloadditionen mit Alkenen ein und ergeben Cyclopropane. Außerdem stehen enantioselektive Varianten zur Verfügung, die häufig Metallkatalysatoren mit chiralen Liganden nutzen.^[3]

Arylmethylketone (**1**; Schema 3) sind stabil und ungiftig und daher wesentlich interessantere Reagentien als Haloform-

[*] Prof. J. C. Walton
EaStCHEM School of Chemistry
University of St. Andrews
St. Andrews, Fife, KY16 9ST (Großbritannien)
E-Mail: jcw@st-and.ac.uk

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) des Autors sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201602891> zu finden.



Scheme 3. [1+1+1]-Cyclotrimerisierung von Arylmethylketonen mit einem vorläufigen Mechanismus.

me, Diazoverbindungen, Ylide usw., die für herkömmliche Cyclopropanthesen erforderlich sind. Die Entwicklung einer Methode durch Nacci, Monopoli und Mitarbeiter aus dem Jahr 2014, bei der Arylmethylketone als C_1 -Quelle in [2+1]-Cycloadditionen eingesetzt wurden, war daher ein bemerkenswerter Durchbruch.^[4] Wie die Forscher zeigten, katalysieren $Pd(OAc)_2$ und $Cu(OAc)_2$ in belüftetem Tetrabutylammoniumacetat bei 100 °C die Bildung von Cyclopropanen aus Arylmethylketonen und Styrolen. Die Aryl- oder Heteroarylringe erwiesen sich als unerlässliche Strukturmerkmale, da aliphatische und andere Ketontypen unreaktiv waren oder Alternativprodukte lieferten. Nach dem Vorschlag der Autoren bilden die Ketone Oxa- π -allylpalladiumkomplexe, die mit Styrol kuppeln und Sechsring-Oxa- π -allylpalladiumkomplexe liefern (analog zu **9** in Schema 3). Eine reduktive Eliminierung von Pd^0 erzeugt danach die dreigliedrigen Ringe.

Angeregt hiervon entdeckten Antonchick und Manna ein einfacheres System, bestehend aus CuI , Bipy und Di-*tert*-butylperoxid (DTBP) in Chlorbenzol, das Cyclopropanierungen von Maleimiden durch dieselben Arylmethylketone katalysierte.^[5] Danach entwarfen sie ein Konzept, nach dem eine aus dem gleichen Keton *in situ* generierte Alkenkomponente mithilfe eines geeigneten experimentellen Verfahrens eine einzigartige Eintopf-[1+1+1]-Cyclotrimerisierung verwirklichen könnte.^[6] Bemerkenswerterweise wurde diese ungewöhnliche Kaskade in der Praxis erreicht, indem die Acetophenone **1** mit CuI , 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridinliganden und DTBP als Oxidationsmittel in Chlorbenzol als Lösungsmittel umgesetzt wurden. Der Kupferkatalysator

wandelte jedes der 20 Ketone, ungeachtet von elektronenschiebenden oder -ziehenden Substituenten an ihren Arylringen, in Triaroylcyclopropane **10** mit Ausbeuten von 35–88 % um (Schema 3). Darüber hinaus liefen diese außergewöhnlichen [1+1+1]-Cyclotrimerisierungen stereoselektiv ab.

Den Nachweis für einen Radikalmechanismus wurde mit 1,4-Diketonen (gezeigt als Enolautomere **3** in Schema 3) erbracht, die aus der Dimerisierung der Aroylmethylradikale **2** hervorgingen. Oxidation und β -Hydrideliminierung lieferten die *trans*-ungesättigten 1,4-Diketone **6**, erforderlich für den [2+1]-Cycloadditionsschritt. Der weitere Einfang von **2** durch **6** ergab das Triaroylalkylradikal **7**. Es wurde vorgeschlagen, dass **7** mit Cu^{II} kuppelt und das Organocuprat **8** und somit den Metallacyclus **9** ergibt, der reaktiv Cu^I eliminiert und unter Ringschluss stereospezifisch zu den Cyclopropanen **10** führt. Diese plausible Sequenz erklärt die meisten Merkmale dieses Verfahrens. Sie scheint jedoch zu implizieren, dass aliphatische Ketone ebenfalls an derartigen Cycloadditionen teilnehmen könnten, obgleich keine Beispiele veröffentlicht sind. Als eine mögliche Alternative könnte das Cu^{II} /Enolradikal **11** entweder aus **7** oder **8** hervorgehen. Die 3-*exo*-Ringschlüsse von **11** wären wegen der großen Benzylstabilisierung in den ringgeschlossenen Radikalen **12** äußerst vorteilhaft.^[2a,7] Danach würde eine Eliminierung von Cu^I die Cyclotrimerisierung vervollständigen. Das zwischenzeitlich gebildete **12** wäre eine gute Erklärung für die Notwendigkeit von Arylketonvorstufen.

Könnte die Kaskade bei anderen Ketonarten gelingen? Vermutlich ist die $C(=O)CH_3$ -Einheit wegen der erforderlichen Fähigkeit zur Enolisierung sowie der sterischen Beschränkungen in den Kupplungs- und Additionsschritten unerlässlich. Die Triebkraft zur Bildung des gespannten dreigliedrigen Rings beruht auf der großen benzyllischen Resonanzstabilisierung der ringgeschlossenen Spezies **12**. Wenn ein Ringschluss bei einer reduktiven Eliminierung von **9** tatsächlich eintritt, resultiert im Übergangszustand wahrscheinlich eine Stabilisierung, die der in **12** gezeigten ähnlich ist. Cyclotrimerisierungen der Ketone $Z-C(=O)CH_3$, in denen Z ein benachbartes Radikal stark stabilisiert, könnten deshalb Erfolg haben. Denkbare Kandidaten sind $Z = \text{Heteroaren}$, $RCH=CH-$ und $RC\equiv C-$.

Es sind zahlreiche präparative Sequenzen zu erwarten, die auf den Produkten der Cyclotrimerisierung beruhen. Die Cyclopropane **10** enthalten drei elektronenziehende Benzoyl(Bz)-Substituenten, was eine Ringöffnung durch Nucleophile (Nu) erleichtern sollte.^[8] Die resultierenden Enolate $BzCH(Nu)CH(Bz)CH=C(Ar)O^-$ sind für Alkylierungen vieler elektronenarmer Substrate aussichtsreich. Eine große Auswahl weiterer Reagentypen liefert voraussichtlich ringgeöffnete Propene, Halogenpropane und andere Derivate.

Da das System mehrere Intermediate umfasst, könnten andere Verfahren es auf alternative Reaktionswege umleiten. Eine Kreuzkupplung von **7** und **2** würde zum Beispiel das Tetrabenzoylbutan **13** hervorbringen (Schema 3). Das Cu-Reagens könnte das Radikal **14** aus einem Enol von **13** erzeugen, gefolgt von einer [1+1+1+1]-Cyclotetramerisierung zum Cyclobutan **15**, entweder über einen Metallacyclus oder über ein Kupferenolat analog zu **11** (die Homodimerisierung

der Radikale **4** könnte einen alternativen Zugang zu Cyclo-tetramerisierungen eröffnen). Zu beachten ist jedoch, dass die Bildung von tertiären Radikalen aus **13** konkurrieren kann und eine entsprechende Kontrolle der Konzentrationen von **7** und **2** nur schwer zu realisieren wäre.

Antonchicks und Mannas verblüffende Entdeckung erweitert das Portfolio der Cycloadditionsverfahren in eine mechanistisch faszinierende und völlig unerwartete Richtung. Sie arrangiert drei einfache Komponenten und fügt sie in effizienter Weise zu energiereichen Strukturen zusammen, die für eine vielfältige Nutzung bereit stehen. Dies wird gewiss die Entdeckung neuer Varianten und Abwandlungen sowie nützlicher Anwendungen fördern.

Danksagungen

Ich danke EaStCHEM für finanzielle Unterstützung.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7034–7036
Angew. Chem. **2016**, *128*, 7148–7150

- [1] Übersichten: a) S. Kotha, E. Brachmachary, K. Lahiri, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741–4767; b) G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3430–3444; c) M. Amatore, C. Aubert, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 265–286.
[2] Zum Beispiel: a) *Carbocyclic three- and four-membered ring compounds*, Bd. E17c (Hrsg.: A. de Meijere), Thieme, Stuttgart,

- 1997**, S. 1949–2694; b) C. A. Carson, M. A. Kerr, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051–3060; c) D. Y. K. Chen, R. H. Pouwer, J. A. Richard, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4631–4642; d) P. Tang, Y. Qin, *Synthesis* **2012**, 2969–2984; e) T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504–5523; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5608–5628.
[3] a) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041–7095; b) M.-N. Roy, V. N. G. Lindsay, A. B. Charette in *Science of Synthesis Stereoselective Synthesis*, Bd. 1 (Hrsg.: J. G. De Vries, G. A. Molander, P. A. Evans), Georg Thieme, Stuttgart, **2011**, S. 731–817; c) G. Bartoli, G. Bencivenni, R. Dalpozzo, *Synthesis* **2014**, 979–1029; d) A. Ford, H. Miel, A. Ring, C. N. Slattery, A. R. Maguire, M. A. McKerver, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981–10080.
[4] P. Cotugno, A. Monopoli, F. Ciminale, A. Milella, A. Nacci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13563–13567; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13781–13785.
[5] S. Manna, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14845–14848; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 15058–15061.
[6] S. Manna, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5290–5293; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 5376–5379.
[7] J. Friedrich, M. Dolg, A. Gansaeuer, D. Geich-Gimbel, T. Lauterbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7071–7077.
[8] Zum Beispiel: a) S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66–72; b) H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151–1196; c) O. Lifchits, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809–2812.

Eingegangen am 23. März 2016
Online veröffentlicht am 2. Mai 2016