

β 2]-Cycloadditionen**Stereoselektive Synthese von Tropanen über eine 6π-elektrocyclische Ringöffnung/ Huisgen-[3+2]-Cycloadditionskaskade von monocyclopropanierten Heterocyclen**

Carina M. Sonnleitner, Saerom Park, Robert Eckl, Thomas Ertl und Oliver Reiser*

Im Gedenken an Prof. Dr. Rolf Huisgen

Abstract: Die Synthese von Tropanen über eine mikrowellenunterstützte, stereoselektive 6π-elektrocyclische Ringöffnung/ Huisgen-[3+2]-Cycloadditionskaskade von cyclopropanierten Pyrrol- und Furanerivaten mit elektronenarmen Dipolarophilen wird demonstriert. Ausgehend von Furanen oder Pyrrolen sind 8-Aza- und 8-Oxabicyclo[3.2.1]octane in zwei Schritten sowohl dia- als auch enantioselektiv zugänglich und stellen vielseitige Bausteine für die Synthese pharmazeutisch relevanter Zielmoleküle, insbesondere neuer Kokain-Analoga mit verschiedenen Substituenten an den C-6/C-7-Positionen des Tropanringsystems, dar. Darüber hinaus ist das 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-Grundgerüst (Isochinuclidin), das in vielen natürlichen und pharmazeutischen Produkten vertreten ist, über diese Synthesestrategie zugänglich.

Tropanalkaloide, die sich durch ein 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-Grundgerüst auszeichnen, dienen aufgrund ihrer einzigartigen biologischen Aktivität als Schlüssel motive im Wirkstoffdesign.^[1] Wichtige Vertreter aus dieser Gruppe sind Atropin (**1a**), Scopolamin (**1b**), Calystegin C2 (**1c**) und (R)-(-)-Kokain (**2**) (Abbildung 1). Obwohl diese Verbindungen die gleiche Kernstruktur besitzen, unterscheiden sie sich deutlich in ihren chemischen und pharmakologischen Eigenschaften. Beispielsweise fungiert (R)-(-)-Kokain (**2**) als Wiederaufnahmehemmer der drei Monoamin-Transporter Serotonin, Dopamin und Noradrenalin,^[2] während es sich bei Atropin (**1a**) und Scopolamin (**1b**) um kompetitive Muskarinrezeptor-Antagonisten handelt.^[3] Veränderungen dieser Transporterfunktionen könnten bei Krankheiten wie Parkinson und Alzheimer eine Rolle spielen.^[3c,4] Calystegine wie **1c** gehören zur Klasse der Glycoalkaloide und dienen neben

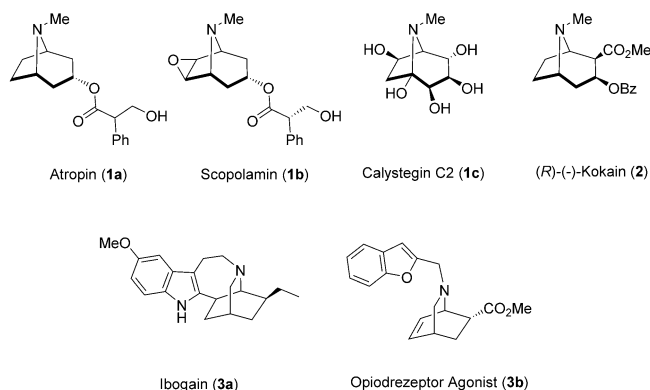




Abbildung 1. Wichtige Vertreter biologisch aktiver Tropan- und Isochinuclidinalkaloide.

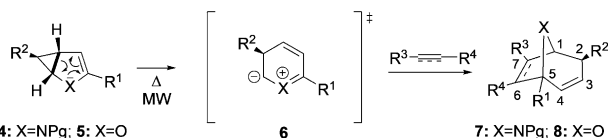
ihrer Funktion als Glycosidase-Inhibitoren in der Rhizosphärenökologie als Nährstoffquelle für Bodenmikroorganismen.^[5] Darüber hinaus haben 8-Oxabicyclo[3.2.1]octane aufgrund ihrer vielversprechenden Eigenschaften als Dopamintransporter-Inhibitoren große Aufmerksamkeit bei der Entwicklung von Medikamenten gegen Kokainmissbrauch auf sich gezogen.^[6] Ebenso ist das 2-Azabicyclo[2.2.2]-Gerüst (Isochinuclidin) in vielen natürlichen und pharmazeutischen Produkten vertreten: Ein repräsentatives Beispiel ist Ibogain (**3a**), das eine wichtige Leitstruktur bei der Entwicklung von Analgetika mit suchtvördernden Eigenschaften darstellt.^[7] Der Schlüsselschritt für eine effiziente Synthese von Tropanalkaloiden und Analoga ist der Aufbau der überbrückten Siebenringsystemen, die entsprechende Funktionalitäten aufweisen. Für dieses synthetisch anspruchsvolle Problem wurden eine Reihe eleganter Lösungen entwickelt.^[2c,8] In den 1970er Jahren berichteten Fowler et al., dass Homo-Pyrrol unter thermischer Aktivierung mit geeigneten Dipolarophilen Cycloadditions-Reaktionen eingehen kann, die zu überbrückten Siebenringsystemen führen.^[9] Später beschrieben Herges und Ugi^[10] eine analoge Cycloadditions-Reaktion von Homo-Furan mit aktivierten Dipolarophilen. Diesen Untersuchungen folgten mechanistische Studien von Klärner^[11] und Yu.^[12] Dennoch ist diese Reaktion angesichts der begrenzten Substratbreite und niedriger oder unveröffentlicher Produktausbeuten ein noch wenig erforschter Ansatz.^[13] In diesem Artikel berichten wir über eine mikrowellenunterstützte 6π-elektrocyclische Ringöffnung-/ [3+2]-Cycloadditionskaskade von monocyclopropanierten Pyrrolen

[*] M. Sc. C. M. Sonnleitner, Dr. S. Park, M. Sc. R. Eckl, Dr. T. Ertl, Prof. Dr. O. Reiser
Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg
Universitätsstr. 31, 93053 Regensburg (Deutschland)
E-Mail: oliver.reiser@chemie.uni-regensburg.de
Homepage: http://www-oc.chemie.uni-regensburg.de/reiser/index_e.html

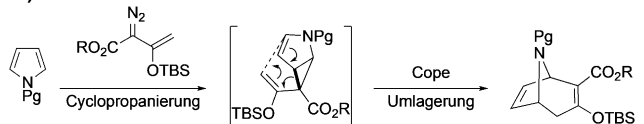
 Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter <https://doi.org/10.1002/ange.202006030> zu finden.

 © 2020 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

a) Diese Arbeit:



b) Davies und Mitarbeiter:



Schema 1. Strategien zur Synthese von Tropanen über cyclopropanierte Pyrrole und Furanen.

4 und Furanen 5 zur Synthese von 8-Azabicyclo[3.2.1]octanen 7 und 8-Oxabicyclo[3.2.1]octanen 8 (Schema 1 a). Die monocyclopropanierten Heteroarene 4 und 5 ($R^2 = \text{CO}_2\text{R}$) sind durch die Cyclopropanierung von Pyrrolen und Furanen mit Diazoestern,^[14] kostengünstige und erneuerbare Ressourcen, in diastereo- und enantiomerenreiner Form leicht zugänglich. Solche Cyclopropane haben sich als vielseitige Synthesebausteine bewährt, da deren aktivierten, exocyclischen Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropanbindungen selektiv geöffnet werden können.^[14e-h,15] Im Zusammenhang mit der Synthese von Tropanen wurde diese Reaktivität von Davies und Mitarbeiter durch die Cyclopropanierung von Pyrrolen durch Vinyl diazoester mit anschließender Cope-Umlagerung erfolgreich genutzt (Schema 1 b).^[8c,g,16] Beispiele für die Ringöffnung der nicht aktivierten, endocyclischen Cyclopropanbindung in 4 oder 5 sind dagegen selten.^[17] Dennoch nahmen wir an, dass der aromatische Übergangszustand einer 6π -elektrocyclischen Reaktion, der zu einem 1,3-Dipol 6 führt, den typischen Ringöffnungsweg der exocyclischen Cyclopropanbindung über das Push-Pull-System, das durch den Heteroatom-Donor und der Estergruppe am Cyclopropanring gebildet wird, überkompensieren könnte. Das Abfangen von 6 mit Dipolarophilen in einer Huisgen [3+2]-Cycloaddition^[18] würde dann den direkten Zugang zu 8-Azabicyclo[3.2.1]octanen 7 und 8-Oxabicyclo[3.2.1]octanen 8 ermöglichen (Schema 1 a).

Cyclopropan 4a und Acetylendicarbonsäuredimethylester (DMAD) wurden verwendet, um nach geeigneten Reaktionsbedingungen der postulierten 6π -elektrocyclischen Ringöffnung-/ [3+2]-Cycloadditionskaskade zu suchen, die sich unter thermischen Bedingungen tatsächlich als möglich erwies (Tabelle 1). Nennenswerte Reaktionsgeschwindigkeiten wurden jedoch ausschließlich bei Temperaturen über 100 °C beobachtet (Tabelle 1, Eintrag 1), wodurch bei konventioneller Erhitzung auf 150 °C für 24 Stunden das Cycloaddukt 7a als einziges *exo*-Diastereomer in 70 % Ausbeute gebildet wurde (Tabelle 1, Eintrag 2). Durch Mikrowellenbestrahlung wurde eine drastische Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet, so dass bei einer Reaktionszeit von nur einer Stunde 7a in einer Ausbeute von 77 % erhalten wurde (Tabelle 1, Eintrag 3), welche unter lösungsmittelfrei-

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.

4a

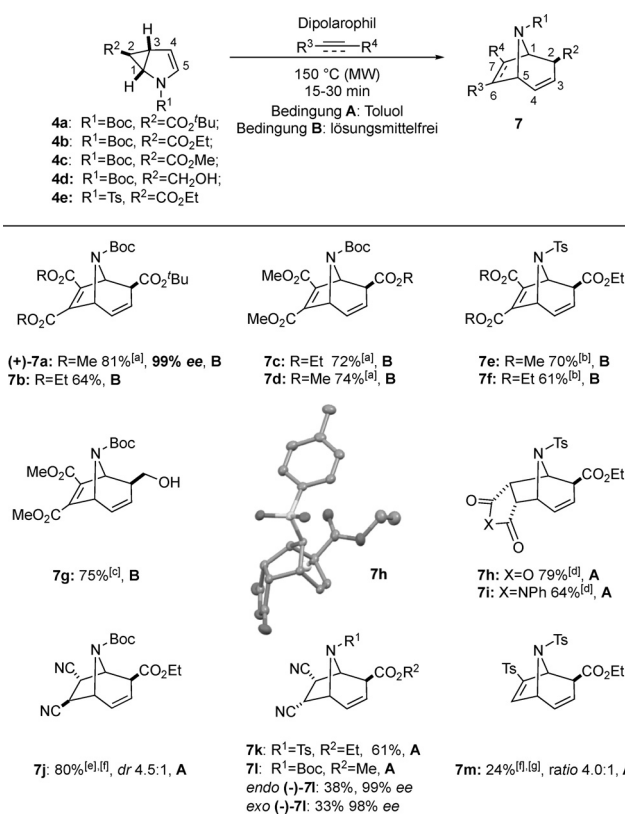
7a

Eintrag	Lösungsmittel	T [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	Toluol	100	24	Kein Umsatz
2	Toluol	150	24	70
3 ^[a]	Toluol	150	1	77
4 ^[a]	lösungsmittelfrei	150	0.5	81

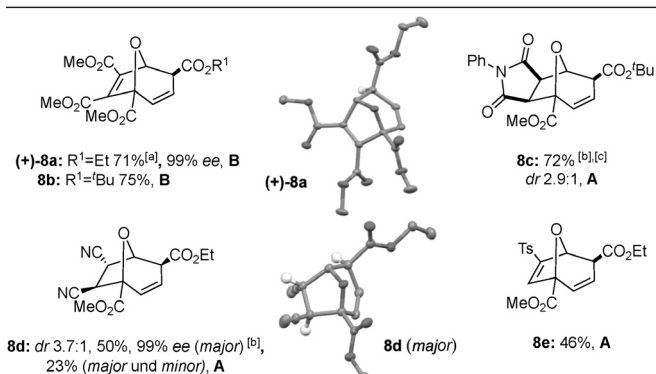
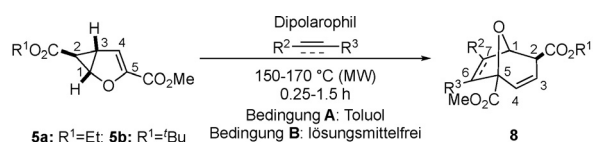
[a] Reaktionen erfolgten unter Mikrowellenbestrahlung.

en Bedingungen auf 0.5 h bei einer Ausbeute von 81 % verkürzt werden konnte (Tabelle 1, Eintrag 4).

Nachdem die optimalen Reaktionsbedingungen eruiert wurden, untersuchten wir die Substratbreite der Reaktion (Schema 2, 3). Abhängig vom Aggregatzustand des Dipolarophils wurde die Reaktion in minimalen Mengen Toluol (A, festes Dipolarophil) oder in Abwesenheit von Lösungsmittel (B, flüssiges Dipolarophil) durchgeführt. Mit Blick auf Postfunktionalisierungen von Addukten des Typs 7a zeigten wir



Schema 2. Substratbreite der [3+2]-Cycloadditionen für die Synthese von 8-Azabicyclo[3.2.1]octanen 7: 0.3-1 mmol 4, Dipolarophil (2.7 Äq.); [a] Maßstäbliche Vergrößerung: 4.39 mmol 4a wurden verwendet, um 1.54 g von 7a zu erhalten; 4.03 mmol 4b wurden verwendet, um 1.15 g von 7c zu erhalten; 4.18 mmol 4c wurden verwendet, um 1.18 g von 7d zu erhalten; [b] 170 °C; [c] 100 °C; [d] 1 h, 1.1 Äq. Dipolarophil; [e] Hauptdiastereomer gezeigt; [f] Isolierte Gesamtausbeute von zwei Diastereomeren; [g] Hauptregioisomer gezeigt.



Schema 3. Substratbreite der [3+2]-Cycloadditionen für die Synthese von 8-Oxabicyclo[3.2.1]octanen **8**: 0.4–2.7 mmol **5**, Dipolarophil (2.7 Äq.); [a] Maßstäbliche Vergrößerung: 7.87 mmol (–)-**5a** wurden verwendet, um 1.98 g of (+)-**8a** zu erhalten; [b] Hauptdiastereomer gezeigt; [c] Isolierte Gesamtausbeute von zwei Diastereomeren.

durch die Synthese von **7a–f**, dass verschiedene Kombinationen von Estergruppen in **4** oder Acetylendicarbonsäurediester sowie gängige Stickstoffschutzgruppen (Ts, Boc) für diese Cycloaddition geeignet sind. Enantiomerenreine Cyclopropane **4a** und **4c** führten zu (+)-**7a** und (–)-**7i** unter vollständigem Chiralitätstransfer. Darüber hinaus wurden die Cycloaddukte **7a**, **7c** und **7d** im Gramm-Maßstab hergestellt, was den Wert des entwickelten Protokolls für synthetische Anwendungen demonstriert. Ausgehend von Cyclopropan **4d**, bei dem die Estergruppe am C-2 in einen Alkohol umgewandelt wurde, wurde das *exo*-Diastereomer **7g** selektiv in 75% Ausbeute erhalten. Bemerkenswert ist, dass in diesem Fall die Reaktion bereits bei 100 °C ablief, was entweder auf eine reduzierte sterische Hinderung im Ringöffnung-/Cycloadditionsprozess oder auf eine günstigere Elektronik bei der Cycloaddition mit einem elektronenarmen Dipolarophil zurückzuführen sein könnte. Der Wechsel von Alkin- zu Alkenbasierten Cycloadditionspartnern führte ebenfalls zu den gewünschten Siebenringssystemen: Ausgehend von Pyrrol **4e** lieferte Maleinsäureanhydrid **7h** und *N*-Phenylmaleinimid **7i** in 79% bzw. 64% Ausbeute, beide unter vollständiger *endo*-Kontrolle des Dipolarophils und der *exo*-Stellung der Estergruppe, die durch Röntgenstrukturanalyse von **7h** eindeutig bewiesen werden konnte. Darüber hinaus wurde Maleonitril erfolgreich als Dipolarophil in der Cycloaddition mit **4e** eingesetzt und lieferte ausschließlich das *endo*-Cycloaddukt **7k**. Die Reaktion mit unsymmetrischen Dipolarophilen wie Fumaronitril oder Tosylacetylen ergab die entsprechenden Cycloaddukte **7j** und **7m** in einem Verhältnis von 4.5:1 und 4:1, wobei letzteres jedoch nur in geringen Ausbeuten erhalten wurde, was die Notwendigkeit von sehr elektronenarmen Dipolarophilen für die 6 π -elektrocyclische Ringöffnung/[3+2]-Cycloadditionskaskade hinweist. Tatsächlich konnten elektronenneutrale oder elektronenreiche Dipolarophile die

Reaktionsfolge nicht durchlaufen (siehe Hintergrundinformation). Die Tropanstruktur **7j** konnte mittels ¹H NMR und 2D NMR vollständig zugeordnet werden. Die Kopplungskonstanten für die Protonen H-1 und H-5 neben dem brückenbildenden Stickstoff sind indikativ für die *exo*- und *endo*-Beziehung zu H-6 und H-7. Die spektroskopischen Daten von **7j** stimmen mit den Daten des strukturell verwandten Tropan **8d** (vide infra) überein, für das eine Röntgenkristallstruktur erhalten wurde. Die Strukturzuweisung für Cycloaddukt **7m** basierte auf ¹H NMR und 2D NMR Messungen.

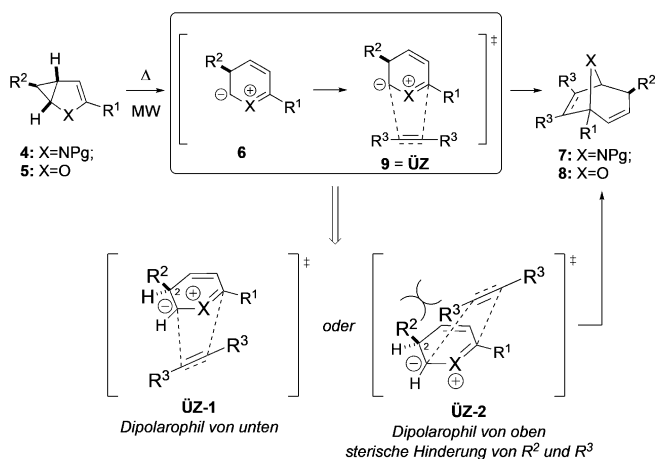
Eine Erweiterung auf cyclopropanierte Furane **5** ermöglicht den Zugang zu 8-Oxabicyclo[3.2.1]octanen **8** (Schema 3),^[6,19] die ebenfalls Schlüssel motive in biologisch aktiven Verbindungen sind. DMAD wurde wiederum als ein geeignetes Dipolarophil identifiziert, welches zu den entsprechenden Cycloadditionsprodukten **8a** und **8b** als einzelne *exo*-Diastereomere in 71% bzw. 75% Ausbeute führte.

Enantiomerenreines Cycloaddukt (+)-**8a** (>99% ee, bestätigt durch Röntgenstrukturanalyse) konnte stereoselektiv in Gramm-Mengen unter Verwendung von (–)-**5a** erhalten werden, womit die Skalierbarkeit der entwickelten Synthese wiederum deutlich wird. Zusätzlich ermöglichte das enantiomerenreine Cyclopropan (–)-**5a** den Zugang zu (–)-**8d** (Hauptdiastereomer). Die Reaktion zwischen dem cyclopropanierten Furanderivat **5b** und *N*-Phenylmaleinimid führte zu **8c** (72%, dr 2.9:1), aus dem das Hauptdiastereomer in reiner Form isoliert werden konnte. Die Strukturzuweisungen für *exo/endo* **8c** basierten auf ¹H NMR- und 2D NMR Spektren. Die *endo*- und *exo*-Stereochemie lässt sich aus Unterschieden in der Kopplungskonstante des Brückenkoppprottons H-1 zum *exo*- oder *endo*-Proton H-7 ableiten. Die Kopplung von **5a** und Fumaronitril ergab **8d** (73%, dr 3.7:1), aus dem das – vermutlich sterisch bevorzugte – Hauptdiastereomer in reiner Form isoliert wurde (50% Ausbeute). Schließlich ergab Tosylacetylen in der Reaktion mit dem Cyclopropan **5a** das Regioisomer **8e** in 46% Ausbeute, das durch ¹H NMR und 2D NMR-Spektroskopie eindeutig zugeordnet wurde.

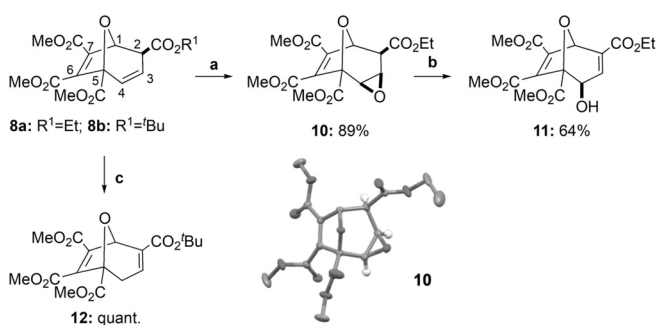
Die [3+2]-Cycloadditionen verliefen in allen Fällen mit vollständiger Selektivität, indem das Dipolarophil und die Estergruppe an C-2 entgegengesetzt orientiert sind (ÜZ-1, Schema 4), was zur *exo*-Orientierung der Estergruppen führt. Im Falle der Alken Dipolarophile wurde in der Pyrrolreihe (**7h**, **7i** und **7k**) eine ausgeprägte *endo*-Kontrolle beobachtet, während in der Furanreihe die *exo*-Orientierung bevorzugt wurde (**8c**). Dies ist auf den unterschiedlichen sterischen Anspruch der Heteroatombrücke zurückzuführen (O vs. NTs).

Die hier etablierte Methodik erlaubt die Einführung verschiedener Substituenten mit stereoselektiver Kontrolle am Tropangerüst insbesondere an den Positionen C-6/C-7 im Vergleich zu anderen Syntheserouten, die oft einen Ablauf über mehrere Stufen erfordern.^[8],k,19]

Darüber hinaus ist eine Postfunktionalisierung der erhaltenen Siebenringssysteme möglich (Schema 5, 6), wodurch eine weitere Diversifizierung ermöglicht wird. Die Epoxidierung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]octan **8a** mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) erfolgte selektiv von der weniger gehinderten konvexen Seite, um *exo*-Epoxid **10** in 89%



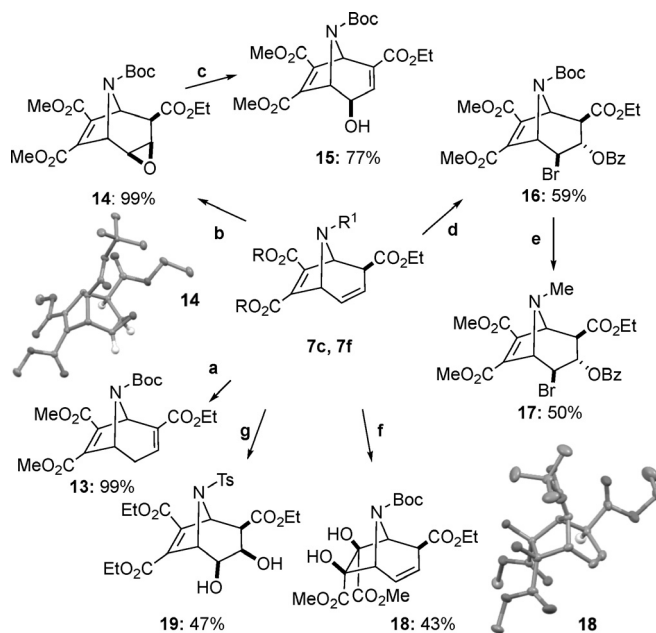
Scheme 4. Stereochemisches Modell für die [3+2]-Cycloadditionen von 4 und 5.



Scheme 5. Derivatierungsreaktionen des 8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-Gerüsts **8a,b**. Bedingungen: a) *m*CPBA (3.5 Äq.), CH₂Cl₂, 50 °C, 18 h, 89 %; b) Flash Chromatographie, 1 % Triethylamin (TEA), 64 %; c) TEA (1.3 Äq.), CH₂Cl₂, 25 °C, 30 min, quant.

Ausbeute zu erhalten, das unter basischen Bedingungen weiter zum Allylalkohol **11** in 64 % Ausbeute umgewandelt wurde. Die Isomerisierung der C-3,4-Doppelbindung in **8b** zu dem thermodynamisch begünstigten Enon **12** wiederum konnte unter basischen Bedingungen mit TEA quantitativ erreicht werden.

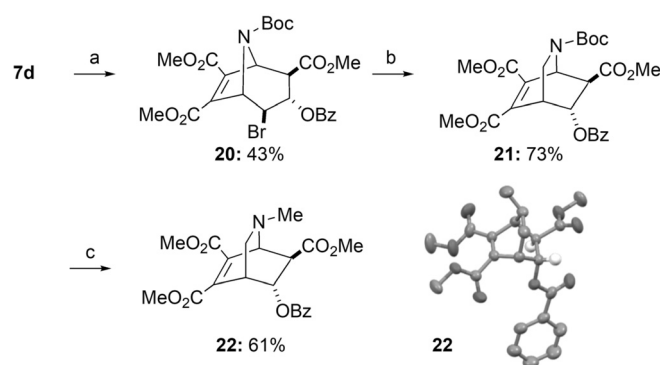
In analoger Weise wurden in der Stickstofffreie Derivate **13–15** in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten (Schema 6). Die Bromhydrin-Bildung von **7c** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in Gegenwart von Wasser (bestätigt durch Röntgenstrukturanalyse; siehe Hintergrundinformation) und die anschließende Veresterung mit BzCl verlief mit bemerkenswerter Regio- und Diastereoselektivität und resultierte in **16**. Die Entschützung und reduktive Aminierung^[8] von **16** zu **17** in einem Schritt demonstriert den Austausch der *N*-Boc-Schutzgruppe zu *N*-Me, wie sie typischerweise in Naturstoffen zu finden ist (vgl. Schema 1). Die Dihydroxylierung von **7c** in Gegenwart von K₂O₈/N-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) in Aceton-Wasser (3:1) verlief in mäßiger Ausbeute, resultierte aber überraschenderweise ausschließlich in dem *exo*-Diol **18** als einziges Diastereomer. Im Gegensatz dazu führte die Dihydroxylierung von **7f** mit RuCl₃·3H₂O und NaIO₄ selektiv zum Diol **19**. Diese Alkohole haben Potenzial für die



Scheme 6. Derivatierungsreaktionen des 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-Gerüsts **7c** und **7f**. Bedingungen: a) TEA (1.3 Äq.), CH₂Cl₂, 2 h, 99 %; b) *m*CPBA (4.0 Äq.), CH₂Cl₂, 25 °C, 3 d, 99 %; c) Flash Chromatographie, 1 % TEA, 77 %; d) (i) NBS (2.0 Äq.), Aceton/H₂O (3:1 v/v), 0 bis 25 °C, 21 h; (ii) BzCl (1.5 Äq.), DMAP (0.5 Äq.), TEA (5.0 Äq.), CH₂Cl₂, 25 °C, 8 h, 59 %; e) (i) TFA (33 Äq.), CH₂Cl₂, 25 °C, 1.5 h, (ii) 37 % aq CH₂O (6.0 Äq.), NaBH₃CN (3.0 Äq.), MeCN, 25 °C, 1 h, 50 %; f) K₂O₈·2 H₂O (0.05 Äq.), NMO (2.0 Äq.), H₂O, Aceton, 0 °C, 12 h, 43 %; g) RuCl₃·3 H₂O (6 Mol%), NaIO₄ (1.6 Äq.), MeCN, H₂O, 0 bis 25 °C, 2 d, 47 %.

Synthese von Calystegin-Analoga, bei denen es sich um polyhydroxy bicyclische Nortropanalkaloide handelt (siehe Schema 1).

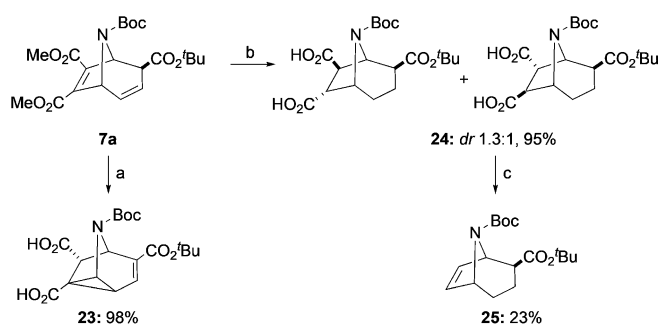
Weiterhin kann das Tropan-Gerüst leicht zum Isochinolidin-Gerüst (Schema 7) transformiert werden, indem eine Umsetzung von Bromverbindungen wie **20** und AIBN/



Scheme 7. Isochinolidin Synthese durch homoallylische Radikalumlagerung. Bedingungen: (a) (i) NBS (4.0 Äq.), Aceton/H₂O (4:1 v/v), 0 bis 25 °C, 3 d; (ii) BzCl (1.5 Äq.), DMAP (0.5 Äq.), TEA (5.0 Äq.), CH₂Cl₂, 25 °C, 15 h, 43 %; (b) Azobisisobutyronitril (AIBN) (0.1 Äq.), Bu₃SnH (1.6 Äq.), Benzol, Rückfluss, 5 h, 73 %; (c) (i) TFA (33 Äq.), CH₂Cl₂, 25 °C, 1 h, (ii) 37 % aq CH₂O (11 Äq.), NaBH₃CN (8.2 Äq.), MeCN, 25 °C, 1.5 h, 61 %.

Bu_3SnH erfolgt, wodurch eine homoallylische Radikalumlagerung zu **21** stattfindet.^[20]

Da sich elektronenneutrale und elektronenreiche Dipolarophile für diese Cycloaddition nicht als tauglich erwiesen, wurden erste Ergebnisse zur Derivatisierung der Methylstergruppen in **7a** angestrebt (Schema 8). Die Hydrierung mit anschließender Verseifung führte zu **24** in ausgezeichneter Ausbeute, jedoch unter Äquilibrierung zum sterisch weniger anspruchsvollem *trans*-Produkt. Die anschließende Oxidation der Dicarbonsäure **24** mit Bleitriacetat führte zu **25**. Darüber hinaus können die Carbonsäuren zu Alkoholen reduziert und weiter in die entsprechenden Bromide umgewandelt werden (siehe Hintergrundinformationen). Die direkte Verseifung von **7a** resultierte in der Bildung von Azatricyclo[3.2.1.0^{2,7}] **23**, einem Gerüst, das in seiner carbocyclischen Form in Naturprodukten vertreten ist.^[21]



Schema 8. Baseninduzierte Bildung von Azatricyclo[3.2.1.0^{2,7}] **23** (a) und oxidativer Abbau der Disäure **24** bis **25** (b,c). Bedingungen: a) NaOH (2.0 Äq.), THF, 0 bis 25 °C, 5.5 h, dann HCl, 0 °C, 98 %; b) (i) H_2 , Pd/C (10 Mol%), EtOH/THF (1:4 v/v), 60 bar, 25 °C, 4 h, (ii) NaOH (2.0 Äq.), THF, 0 bis 25 °C, 4 h, dann HCl, 0 °C, 95 %; c) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (2.4 Äq.), $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 67 °C, 6 h, 23 %.

Zusammenfassend wurde ausgehend von kommerziell erhältlichen Furanen und Pyrrolen eine Sequenz entwickelt, die die stereoselektive Synthese von Oxa- und Azabicyclo[3.2.1]octan und [2.2.2]octan-Gerüsten ermöglicht, die für Naturstoffe und Arzneimittel von hoher Relevanz sind.

Als Schlüsselschritt wird durch eine 6π -elektrocyclische Ringöffnungsreaktion von 2-Oxa- oder 2-Azabicyclo[2.1.0]hex-3-enen ein 1,3-Dipol erzeugt, der mit verschiedenen Dipolarophilen effizient abgefangen werden kann. Dies zeigt einmal mehr, dass die Huisgen [3+2]-Cycloaddition eine der wichtigsten synthetischen Transformationen für den Aufbau von Heterocyclen in unserer Zeit ist.

Danksagung

Diese Arbeit wurde von der Studienstiftung des deutschen Volkes (Stipendium C.S.) und dem DAAD (Stipendium Dr. S.P.) finanziell unterstützt. Wir danken Dr. Peter Kreitmeier für hilfreiche Diskussionen. Brigitte Eichenseher, Simone Dürmeier, Johannes Floß, Roxane Harteis, Birgit Hischa, Josef Kiermaier, Wolfgang Söllner, Georgine Stühler (alle

Universität Regensburg), danken wir für die technische Unterstützung. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: Bicyclooctane · Furane und Pyrrole · Isochinuclidine · Kokain-Analoga · Mikrowellenunterstützte [3+2]-Cycloaddition · Tropane

- [1] a) G. Fodor, R. Dharanipragada, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 443; b) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435; c) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 637.
- [2] a) G. Koob, F. Bloom, *Science* **1988**, *242*, 715; b) F. I. Carroll, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1775; c) F. I. Carroll, A. H. Lewin, J. W. Boja, M. J. Kuhar, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 969; d) S. Singh, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 925; e) G. P. Pollini, S. Benetti, C. De Risi, V. Zanirato, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2434; f) M. Ritz, R. Lamb, S. Goldberg, M. Kuhar, *Science* **1987**, *237*, 1219.
- [3] a) G. Gryniewicz, M. Gadzikowska, *Pharmacol. Rep.* **2008**, *60*, 439; b) S. F. Ullrich, H. Hagels, O. Kayser, *Phytochem. Rev.* **2017**, *16*, 333; c) L. L. Brunton, B. A. Chabner, B. C. Knollmann, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, New York, **2011**, S. 219.
- [4] P. R. Scott, F. I. Carroll, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1825.
- [5] a) A. Goldmann, B. Message, D. Tepfer, R. J. Molyneux, O. Duclos, F.-D. Boyer, Y. T. Pan, A. D. Elbein, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1137; b) B. Dräger, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 211; c) K. P. Kaliappan, P. Das, S. T. Chavan, S. G. Sabharwal, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6266.
- [6] a) P. C. Meltzer, A. Y. Liang, P. Blundell, M. D. Gonzalez, Z. Chen, C. George, B. K. Madras, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2661; b) P. C. Meltzer, O. Kryatova, D. Pham-Huu, P. Donovan, A. Janowsky, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1832; c) B. K. Madras, Z. B. Pristupa, H. B. Niznik, A. Y. Liang, P. Blundell, M. D. Gonzalez, P. C. Meltzer, *Synapse* **1996**, *24*, 340; d) P. C. Meltzer, S. Liu, H. S. Blanchette, P. Blundell, B. K. Madras, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3583.
- [7] a) S. L. T. Cappendijk, M. R. Dzoljic, *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *241*, 261; b) M. E. Kuehne, L. He, P. A. Jokiel, C. J. Pace, M. W. Fleck, I. M. Maisonneuve, S. D. Glick, J. M. Bidlack, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2716; c) Z. Ye, L. Guo, K. J. Barakat, P. G. Pollard, B. L. Palucki, I. K. Sebbat, R. K. Bakshi, R. Tang, R. N. Kalyani, A. Vongs, A. S. Chen, H. Y. Chen, C. I. Rosenblum, T. MacNeil, D. H. Weinberg, Q. Peng, C. Tamvakopoulos, R. R. Miller, R. A. Stearns, D. E. Cashen, W. J. Martin, J. M. Metzger, A. M. Strack, D. E. MacIntyre, L. H. T. Van der Ploeg, A. A. Patchett, M. J. Wyratt, R. P. Nargund, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3501; d) M. O. Faruk Khan, M. S. Levi, B. L. Tekwani, N. H. Wilson, R. F. Borne, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3919; e) T. S. Banerjee, S. Paul, S. Sinha, S. Das, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6062; f) M. Faisal, D. Shahzad, A. Saeed, B. Lal, S. Saeed, F. A. Larik, P. A. Channar, P. A. Mahesar, J. Mahar, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1445.
- [8] a) S. Afewerki, J.-X. Wang, W.-W. Liao, A. Córdova, *Chapter Three – The Chemical Synthesis and Applications of Tropane Alkaloids*, Vol. 81 (Hrsg.: H.-J. Knölker), Academic Press, San Diego, **2019**, S. 151; b) F. Hu, J. P. L. Ng, P. Chiu, *Synthesis* **2019**, *51*, 1073; c) Z. Yin, Y. He, P. Chiu, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8881; d) H. M. L. Davies, N. J. S. Huby, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6935; e) H. M. L. Davies, J. J. Matali, L. M. Hodges, N. J. S.

- Huby, C. Thornley, N. Kong, J. H. Houser, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1095; f) D. M. Mans, W. H. Pearson, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3305; g) R. P. Reddy, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10312; h) F. A. Davis, N. Theddu, R. Edupuganti, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4118; i) G. Cheng, X. Wang, R. Zhu, C. Shao, J. Xu, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2694; j) T. K. M. Shing, K. H. So, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2916; k) F. A. Davis, N. V. Gaddiraju, N. Theddu, J. R. Hummel, S. K. Kondaveeti, M. J. Zdilla, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2345; l) E. A. Brock, S. G. Davies, J. A. Lee, P. M. Roberts, J. E. Thomson, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4278; m) R. Narayan, J. O. Bauer, C. Strohmman, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12892; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 13130; n) J.-H. Xu, S.-C. Zheng, J.-W. Zhang, X.-Y. Liu, B. Tan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11834; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 12013; o) H. Xu, C. Golz, C. Strohmman, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7761; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 7892; p) H. Suga, M. Yoshiwara, T. Yamaguchi, T. Bando, M. Taguchi, A. Inaba, Y. Goto, A. Kikuchi, K. Itoh, Y. Toda, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 1552; q) S. Rodriguez, U. Uria, E. Reyes, L. Carrillo, T. Tejero, P. Merino, J. L. Vicario, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 6780; *Angew. Chem.* **2020**, 132, 6846.
- [9] a) F. W. Fowler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 135; *Angew. Chem.* **1971**, 83, 147; b) S. R. Tanny, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2715.
- [10] a) R. Herges, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 594; *Angew. Chem.* **1985**, 97, 596; b) R. Herges, I. Ugi, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 829.
- [11] a) F.-G. Klärner, D. Schröer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1294; *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1295; b) F.-G. Klärner, D. Schröer, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 179.
- [12] P.-J. Cai, F.-Q. Shi, Y. Wang, X. Li, Z.-X. Yu, *Tetrahedron* **2013**, 69, 7854.
- [13] K. E. O. Ylijoki, J. M. Stryker, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 2244.
- [14] a) S. R. Tanny, J. Grossman, F. W. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6495; b) E. Wenkert, M. Guo, R. Lavilla, B. Porter, K. Ramachandran, J. H. Sheu, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6203; c) E. Wenkert, H. Khatuya, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5439; d) E. Wenkert, H. Khatuya, P. S. Klein, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5171; e) C. Böhm, M. Schinnerl, C. Bubert, M. Zabel, T. Labahn, E. Parisini, O. Reiser, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2955; f) R. Beumer, C. Bubert, C. Cabrele, O. Vielhauer, M. Pietzsch, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8960; g) L. K. A. Pils, T. Ertl, O. Reiser, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2754; h) O. Reiser, *Isr. J. Chem.* **2016**, 56, 531.
- [15] a) H.-U. Reissig, H. Holzinger, G. Glomsda, *Tetrahedron* **1989**, 45, 3139; b) R. Zimmer, H.-U. Reißig, *Synthesis* **1989**, 1989, 908; c) H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1151; d) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* **2005**, 61, 321; e) A. Gheorghie, M. Schulte, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2173; f) Z. Wang, *Synlett* **2012**, 23, 2311; g) J. Kaschel, T. F. Schneider, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 3494; h) T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5504; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 5608; i) L. K. B. Garve, P. Barkawitz, P. G. Jones, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5804; j) L. K. B. Garve, P. G. Jones, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 9226; *Angew. Chem.* **2017**, 129, 9354; k) A. Kreft, P. G. Jones, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2059; l) A. U. Augustin, J. L. Merz, P. G. Jones, G. Mlostoń, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2019**, 21, 9405; m) A. Lucht, S. Sobottka, L. J. Patalag, P. G. Jones, H.-U. Reissig, B. Sarkar, D. B. Werz, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 10359.
- [16] a) H. M. L. Davies, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5203; b) H. M. L. Davies, E. Saikali, W. B. Young, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5696; c) H. M. L. Davies, S. J. Hedley, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1109; d) H. M. L. Davies, J. R. Denton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3061.
- [17] J. Yedoyan, N. Wurzer, U. Klimczak, T. Ertl, O. Reiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 3594; *Angew. Chem.* **2019**, 131, 3632.
- [18] a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565; *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604; b) G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484; c) P. Dauban, G. Malik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9026; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9188; d) M. Breugst, H.-U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12293–12307; *Angew. Chem.* **2020**, 132, 12389–12404.
- [19] a) D. Simoni, M. Roberti, V. Andrisano, M. Manferdini, R. Rondanin, F. P. Invidiata, *Il Farmaco* **1999**, 54, 275; b) D. Simoni, J. Stoelwinder, A. P. Kozikowski, K. M. Johnson, J. S. Bergmann, R. G. Ball, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3975; c) A. P. Kozikowski, D. Simoni, S. Manfredini, M. Roberti, J. Stoelwinder, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5333; d) P. C. Meltzer, B. Wang, Z. Chen, P. Blundell, M. Jayaraman, M. D. Gonzalez, C. George, B. K. Madras, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2619.
- [20] a) D. M. Hodgson, J.-M. Galano, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2221; b) D. M. Hodgson, L. H. Winning, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3071.
- [21] M. Schneider, M. J. R. Richter, S. Krautwald, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2019**, 21, 8705.

Manuskript erhalten: 26. April 2020

Akzeptierte Fassung online: 5. Juli 2020

Endgültige Fassung online: 18. August 2020