

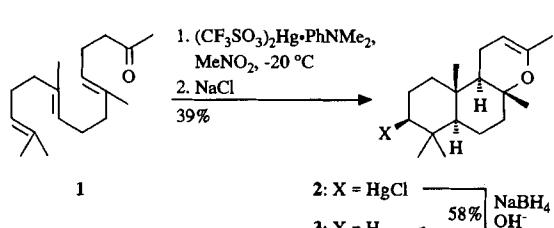
Kaskaden-Cyclisierungen

Von H. Martin R. Hoffmann*

Kaskaden-Cyclisierungen, auch Tandem-, Domino- oder Reißverschluß(Zip)-Cyclisierungen genannt, sind mehrfache, hintereinander geschaltete Cyclisierungen, die Organiker schon seit mehr als 35 Jahren faszinieren. Dies hat mehrere Gründe. Die Ringe werden nicht mühsam, Schritt für Schritt, aufgebaut, sondern konvergent, sozusagen auf einen Streich. Dabei sind die geeignete Induktion und Terminierung der Cyclisierungskaskade die entscheidende Herausforderung, ebenso wie die kontrollierte Erzeugung mehrerer neuer chiraler Zentren. Hierzu muß unter anderem ein geeignetes „Halteseil“ konstruiert werden, welches den Ringschluß stereoelektronisch und natürlich auch konformativ durch optimale Kupplung der reagierenden Zentren im Raum erleichtert.

Mehrreiche, aufeinander folgende Cyclisierungen können mit äquimolaren und katalytischen Mengen an Reagentien ausgelöst werden. Biomimetische Kaskaden mit Kationen, die der biogenetischen Isoprenregel^[1] folgen, gehören zu den zuerst untersuchten Reaktionen dieses Typs. So wurden viele funktionalisierte Polyene mit 1,5-Dieneinheiten zu höheren Terpenen cyclisiert^[2].

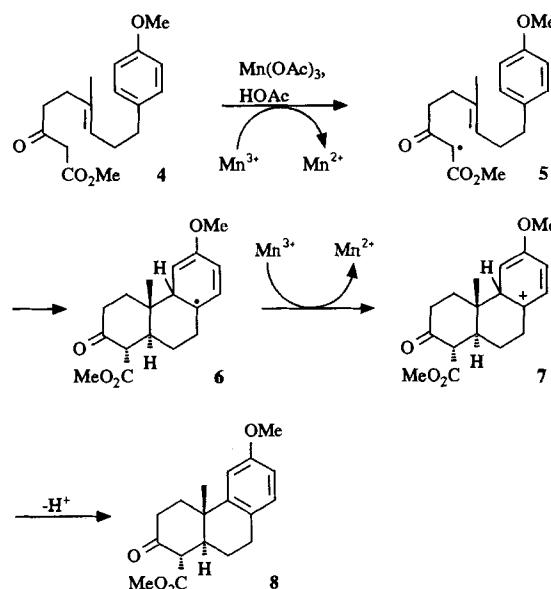
Kürzlich wurden diese Reaktionen auf neuartige Weise mit internen Sauerstoffnucleophilen terminiert, nämlich mit Carbonyl-, Hydroxy- und β -Ketoestergruppen. So lieferte beispielsweise *trans,trans*-Farnesylacetone 1, leicht aus Farnesol zugänglich, unter Nishizawa-Bedingungen^[3] mit Quecksilbertriflat-N,N-Dimethylanilin den empfindlichen endocyclischen Enolether 2, der durch den elektrophilen Auslöser nicht zersetzt wurde. Demercurierung von 2 ergab Sklareoloxid 3^[4], ein wohlbekannter Bestandteil des Muskateller Salbeiöls, der die Syntriaxial-Regel von Ohloff^[5] erfüllt und als Vorläufer von Ambrariechstoffen eine Rolle spielt.



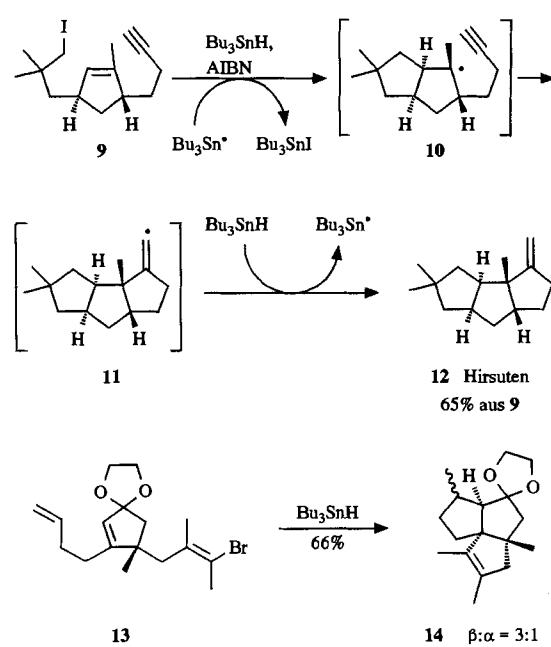
Meist wurden Tandem-Cyclisierungen durch eine Vielzahl anderer Elektrophiler eingeleitet, einschließlich Protonen, Bromkationen, Lewis-Säuren^[2], Sulfonium-Ionen (aus Methylbenzolsulfenat $PhSOCH_3$ und BF_3 ^[6]) und Benzolselenenyltriflat $PhSeOTf$ ^[7].

Seit den achtziger Jahren werden Radikalreaktionen in der Naturstoffsynthese als effizienter Weg zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung entwickelt. Eine oxidative Cyclisierung ist der zentrale Schritt bei der Podocarpinsäure-synthese von Snider^[8]. Die Reaktion wird durch das elektrophile Radikal 5 ausgelöst, welches aus dem Enolvorläufer

durch Einelektronenoxidation erzeugt wird. Die Terminierung der Kaskade wird möglich durch den Übergang zum Kation (Oxidation von 6 zu 7) und einfache Deprotonierung.



Vielelleicht die bestbekannten Tandem-Radikalcyclisierungen, die radikalisch statt ionisch terminiert werden, wurden von Curran entwickelt und ermöglichen die Synthese sowohl linearer (9 → 12) (AIBN = Azobis(isobutyronitril)) als auch angulärer Triquinane (13 → 14)^[9].

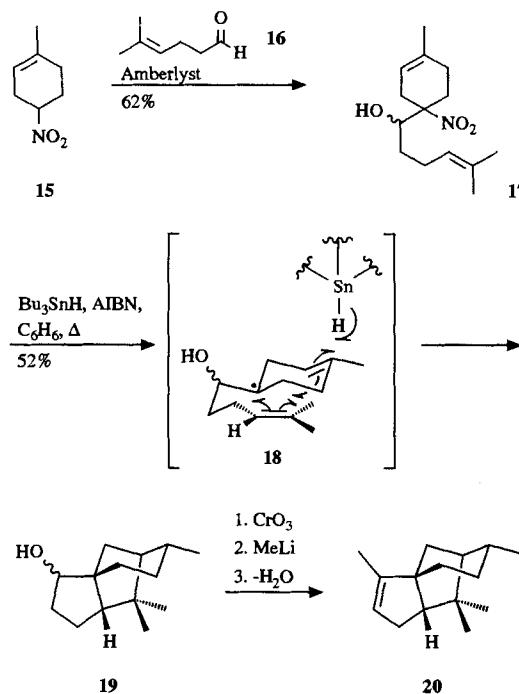


Die Erzeugung des weniger stabilen Vinylradikals 11 aus dem stabileren tertiären Radikal 10 mag zunächst überraschen. Jedoch wird die Cyclisierung begleitet vom Verlust ei-

[*] Prof. H. M. R. Hoffmann
Institut für Organische Chemie der Universität
Schneiderberg 1B, D-3000 Hannover

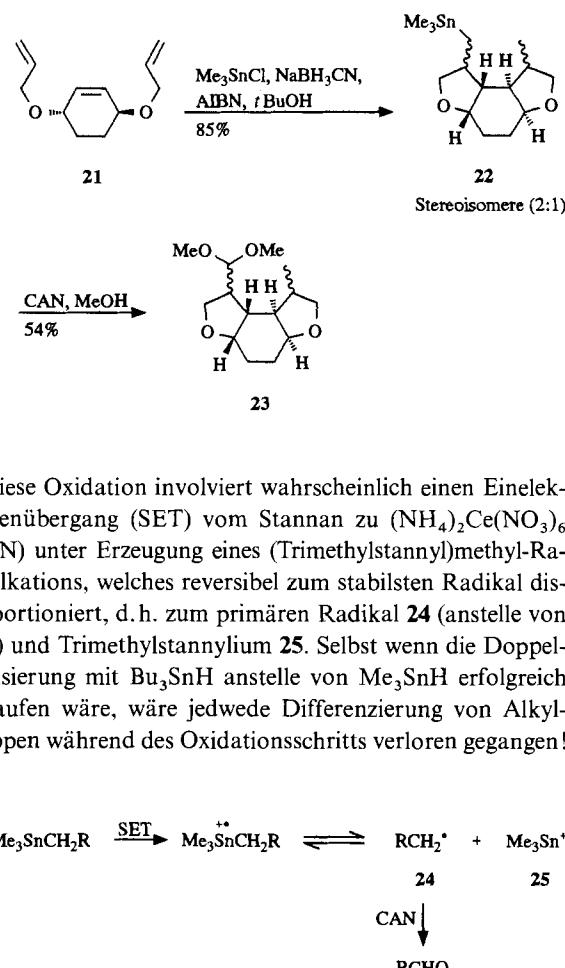
ner schwachen acetylenischen π -Bindung und Bildung einer starken vinylichen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung sowie terminiert unter Bildung einer starken vinylichen Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{H}$, $\Delta H^0 = 108 \text{ kcal mol}^{-1}$), was mit $\Delta H^0 = 91 \text{ kcal mol}^{-1}$ für die Bindung eines Wasserstoffatoms an ein tertiäres Kohlenstoffatom zu vergleichen ist. Der Erfolg der radikalischen Doppelcyclisierung kann somit von anderen Faktoren abhängen als im Falle von kationischen Cyclisierungen, bei denen die Stabilität des zuletzt gebildeten Kohlenstoffkations häufig eine wichtige Rolle spielt. Es fällt auch auf, daß die Stereochemie des Vinylbromids **13** (*E* oder *Z*) für den Erfolg der Kaskade unwichtig ist, da das gebildete Vinylradikal nahezu linear ist. Kürzlich wurde das Cedranskelett **19** in zwei Schritten aus dem Nitroolefin **15** und dem γ,δ -ungesättigtem Aldehyd **16** konstruiert^[10]. Wie in der Synthese von **14** aus **13** ist der Schlüsselschritt die Tandemcyclisierung **18** → **19**, bestehend aus aufeinander folgenden 5-*exo*-trigonalen Ringschlußreaktionen.

Die Übertragung des Wasserstoffatoms im terminierenden Schritt erfolgt antiperiplanar zur zweiten π -Bindung, so daß eine äquatoriale Methylgruppe resultiert. Wie in den zuvor besprochenen Fällen müssen die beiden fünfgliedrigen Ringe in **19** *cis*-verknüpft sein, da eine *trans*-Bicyclo[3.3.0]octan-Substruktur zu gespannt wäre.

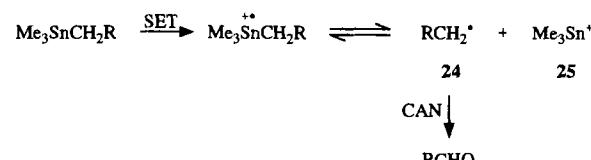


Die Darstellung von **19** demonstriert auch die synthetische Vielseitigkeit der Nitrogruppe für drei grundlegende Arten von Reaktionen, nämlich pericyclisch, ionisch und radikalisch: Das Nitroolefin **15** ist das Diels-Alder-Addukt von Isopren und Nitroethylen. Die Nitrogruppe aktiviert nicht allein das Dienophil, sondern steuert auch die Regioselektivität („*para*“). Der Nitroalkohol **17** wird in einer ionischen Nitroaldol Reaktion (Henry-Reaktion) gebildet. Da die Nitrogruppe in **17** an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebunden ist, kann sie als geeignete Abgangsgruppe zur Erzeugung des tertiären Radikals **18** dienen^[10], mit insgesamt exzellen-

ter ökonomischer Nutzung der funktionellen Gruppen. Hanessian und Léger^[11] haben kürzlich eine Reihe von Dienen und Trienen cyclisiert, wobei sie anstelle von Bu_3SnH Trimethylstannan Me_3SnH benutztten. Me_3SnH wurde *in situ* erzeugt, und zwar aus Me_3SnCl und NaBH_3CN , welches dem reaktiveren LiAlH_4 als Hydriddonor überlegen ist. Die Einführung der (Trimethylstannyl)methylgruppe ist keine Sackgasse: Im Cyclisierungsprodukt **22** konnte diese durch eine neuartige oxidative Destannylierung in einen maskierten Aldehyd umgewandelt werden.

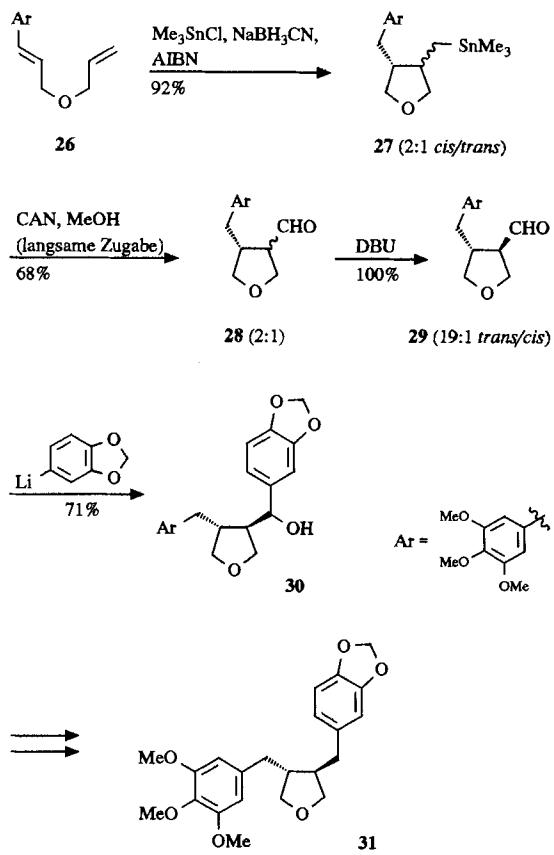


Diese Oxidation involviert wahrscheinlich einen Einelektronenübergang (SET) vom Stannan zu $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (CAN) unter Erzeugung eines (Trimethylstannyl)methyl-Radikalkations, welches reversibel zum stabilsten Radikal disproportioniert, d.h. zum primären Radikal **24** (anstelle von Me^\bullet) und Trimethylstannium **25**. Selbst wenn die Doppelcyclisierung mit Bu_3SnH anstelle von Me_3SnH erfolgreich verlaufen wäre, wäre jedwede Differenzierung von Alkylgruppen während des Oxidationsschritts verloren gegangen!



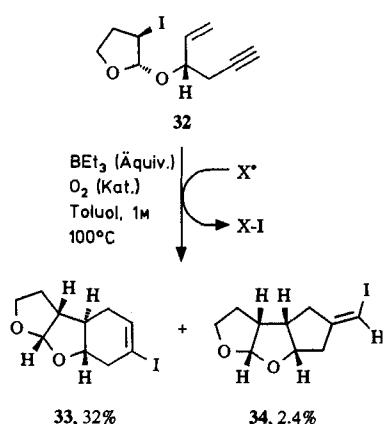
Eine einfache Anwendung auf eine Monocyclisierung ist die Synthese des Liganantibiotikums Burseran **31**^[12]. Ausgehend vom 1,6-Dien **26** stellen Hanessian und Léger das 3,4-disubstituierte Tetrahydrofuran **27** her, wobei typischerweise das *cis*-Isomer dominierte. Da Tetrahydrofurane wie **27** und verwandte fünfgliedrige Heterocyclen gewöhnlich schwierig mit Substituenten in 3- und 4-Position zu erhalten sind, ist die Radikalroute zu **27** präparativ sehr nützlich. Oxidation von **27** mit CAN ergab den Aldehyd **28**, ohne den elektronenreichen aromatischen Ring anzugreifen oder das Isomerenverhältnis (2:1) von **27** zu verändern. Weitere Schritte lieferten (\pm)-Burseran **31**, welches nach einer vorausgegangenen Racematspaltung auch enantiomerenrein erhalten wurde (DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en).

Der stereochemische Verlauf von Cyclisierungskaskaden wie **9** → **12** und **13** → **14** wird diktiert von der Stereochemie des zentralen fünfgliedrigen Rings, der als Plattform für den Aufbau zweier neuer Ringe dient. Beispielsweise hat das Ra-



dikal **10** aus sterischen Gründen keine andere Wahl als das *cis-anti-cis*-konfigurierte Hirsutin **12** zu bilden (vgl. auch **21 → 22**).

Im Gegensatz dazu muß sowohl die Konformation gewählt werden als auch eine Entscheidung zwischen C-C-Doppelbindung und C-C-Dreifachbindung getroffen werden, wenn ein Radikal aus dem funktionalisierten 1,5-Enin **32** erzeugt wird. Kürzlich gelangen mit **32** und einem zweiten Diastereomer Radikal-vermittelte, sequentielle 5-*exo*-trigonale, 6-*endo*-digonale Cyclisierungen. Die 6-*endo*-digonale Cyclisierung



rung ist für sich allein ungewöhnlich und bedarf einer Temperatur von 100 °C. Insgesamt handelt es sich bei der Sequenz **32 → 33 + 34** um eine Cycloisomerisierung, d.h. der Radikalkettentransfer erfolgt durch Iodabstraktion.

Interessanterweise wurde die Kaskade auch durch Wasserstoffübertragung (mit katalytischen Mengen Cobaloxim und NaBH4) unter milder Bedingungen terminiert, d.h. bei 50 °C. Der Tricyclus **33** bildet sich über einen ungewöhnlichen Bootübergangszustand mit transoiden pseudoaxialen Substituenten, während die Bildung des kompakten Dioxatrinan **34** einen cisoiden Sesselübergangszustand erfordert. Der direkte Vorläufer von **33** ist ein cyclisches Vinylradikal, welches notwendigerweise nichtlinear ist. Das tricyclische 5 · 5 · 6-Ringsystem in **33** ist, wie eine CAS-online-Recherche ergab, neu, ebenso wie das entsprechende 6 · 5 · 6-Ringsystem^[13].

Synthesen mit Radikalen haben sich weiterentwickelt und sind beinahe zu Standardmethoden für die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen geworden^[14, 15]. Hohe Chemoselektivität, Stereoselektivität, die Möglichkeit ohne Schutzgruppen zu arbeiten sowie die Möglichkeit der Umpolung – dies alles sind Chancen, alte Verbindungen auf neue Weise einzusetzen und „Reaktionsfenster“ organischer Verbindungen genauer zu definieren. Abgesehen von vielen wichtigen praktischen Anwendungen und Vorteilen wird auch die intellektuelle Basis der Organischen Chemie entscheidend verbreitert und gefestigt^[16].

- [1] A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1890; G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068. Siehe auch R. Bohlmann, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 596; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 582; C. H. Heathcock, *ibid.* **1992**, *104*, 675 bzw. **1992**, *31*, 665.
- [2] W. S. Johnson, S. D. Lindell, J. Steele, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5852; siehe auch *Chemtracts: Org. Chem.* **1988**, *1*, 32. Beispiel einer transanularen π-Cyclisierung, die durch gleichzeitige Bildung eines Brückenkopfkations-Brückenkopfolefins terminiert wird: U. Vogt, U. Eggert, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1530; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1456; H. M. R. Hoffmann, U. Eggert, *Synlett* **1991**, 337.
- [3] H. Takenaka, T. Sato, M. Nishizawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2267; M. Nishizawa, H. Takenaka, H. Nishide, Y. Hayashi, *ibid.* **1983**, *24*, 2581, zit. Lit.
- [4] A. S. Gopalan, R. Prieto, B. Mueller, D. Peters, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1679.
- [5] G. Ohloff: *Riechstoffe und Geruchssinn. Die molekulare Welt der Düfte*, Springer, Heidelberg, 1990.
- [6] S. R. Harring, T. Livinghouse, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1499; S. R. Harring, T. Livinghouse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, *502*, 503.
- [7] S. Murata, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6535, zit. Lit.
- [8] B. B. Snider, R. Mohan, S. A. Kates, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3659.
- [9] Übersichtsartikel: C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237; W. B. Motherwell, D. Crich, *Best Synthetic Methods: Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, London, 1991; D. H. R. Barton, *The Invention of Chemical Reactions: The Last 5 Years* (*Tetrahedron* **1992**, *48*, 2529).
- [10] Y.-J. Chen, W.-Y. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1749. Übersichtsartikel zu aliphatischen Nitroverbindungen in der organischen Synthese: R. Tamura, A. Kamimura, N. Ono, *Synthesis* **1991**, 423.
- [11] S. Hanessian, R. Léger, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3115.
- [12] S. Hanessian, R. Léger, *Synlett* **1992**, 402.
- [13] U. Albrecht, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 903; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 910.
- [14] Umgekehrt gilt auch, daß die chemoselektive C-C-Bindungsspaltung in komplexen, polyfunktionalisierten Molekülen möglich ist. Beispielsweise lieferte die Fragmentierung anderer Kohlenhydrat-Alkoxyradikale acyclische chirale Bausteine: P. de Armas, C. G. Francisco, E. Suárez, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 746; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 772.
- [15] Übergangsmetall(Pd,Zr)-vermittelte Zip-Cyclisierungen bieten weitere Synthesemöglichkeiten; siehe beispielsweise B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 701; B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471; E. Negishi, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 323.
- [16] Anmerkung bei der Korrektur (9. September 1992): Die Darstellung des Tricyclo[9.3.1.0]pentadecan-Systems der Taxane durch eine Tandem-12-*endo*-trig,6-*exo*-trig-Cyclisierung wurde soeben mitgeteilt: S. A. Hitchcock, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4843.