

- [1] Y. Ido, A. Vindigni, K. Chang, L. Stramm, R. Chance, W. F. Heath, R. D. Di Marchi, E. Di Cera, J. R. Williamson, *Science* **1997**, 277, 563–566.
- [2] a) W. D. Stein, *Channels, Carriers, and Pumps: An Introduction to Membrane Transport*, Academic Press, San Diego, **1990**; b) B. Hille, *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2. Aufl., Sinauer, Sunderland, MA, **1992**; c) D. G. Nicholls, *Proteins, Transmitters, and Synapses*, Blackwell, Oxford, **1994**.
- [3] a) R. Henderson, J. M. Baldwin, T. A. Ceska, F. Zemlin, E. Beckmann, K. H. Downing, *J. Mol. Biol.* **1990**, 213, 899–929; b) J. Deisenhofer, O. Epp, K. Miki, R. Huber, H. Michel, *Nature* **1985**, 318, 618–624; c) J. M. Baldwin, *EMBO J.* **1993**, 12, 1693–1703.
- [4] a) M. Mutter, G. G. Tuchscherer, C. Miller, K.-H. Altman, R. I. Carey, D. F. Wyss, A. M. Labhardt, J. E. Rivier, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1463–1470; b) K. S. Åkerfeldt, J. D. Lear, Z. R. Wasserman, L. A. Chung, W. F. De Grado, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 191–197.
- [5] Übersichten: a) G. W. Gokel, O. Murillo, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 425–432; b) N. Voyer, *Top. Curr. Chem.* **1996**, 184, 1–37.
- [6] Wichtige Übersichten: a) I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Yokota, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4601–4604; b) M. F. M. Roks, R. J. M. Nolte, *Macromolecules* **1992**, 25, 5398–5403; c) M. Pregel, L. Jullien, J. Cancell, L. Lacombe, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 417–426; d) V. E. Carmichael, P. Dutton, T. Fyles, T. James, J. Swan, M. Zojaji, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 767–769; e) K. Kaye, T. Fyles, *ibid.* **1993**, 115, 12315–12321; f) M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Buehler, *Nature* **1994**, 369, 301–304; g) N. Voyer, M. Robitaille, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6599–6600; h) Y. Tanaka, Y. Kobuke, M. Sokabe, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 717–719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 693–694; i) G. Deng, M. Merritt, K. Yamashita, V. Janout, A. Sadownik, S. L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3307–3308; j) H. Wagner, K. Harms, U. Koert, S. Meder, G. Boheim, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2836–2839; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2643–2646; k) S. Das, U. D. Lengweiler, D. Seebach, R. N. Reusch, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 9075–9079, zit. Lit.
- [7] O. Murillo, S. Watanabe, A. Nakano, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7665–7679.
- [8] a) O. Murillo, I. Suzuki, E. Abel, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7628–7629; b) O. Murillo, I. Suzuki, E. Abel, C. L. Murray, E. S. Meadows, T. Jin, G. W. Gokel, *ibid.* **1997**, 119, 5540–5549.
- [9] a) A. Ikeda, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3102–3110; b) K. N. Koh, K. Araki, S. Shinkai, Z. Asfari, J. Vicens, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6095–6098.
- [10] Über Cyclodextrine als zentrale Struktureinheit von kationentransportierenden Kronenetherverbindungen haben Lehn und Mitarbeiter berichtet.^[6c] Die Art und Weise, wie bei diesen Verbindungen die Seitenketten angeordnet sind, und die Tatsache, daß die planaren Doppelschichten keine Leitfähigkeit aufweisen, lassen allerdings keinen direkten Vergleich zu.
- [11] a) W. Verboom, S. Datta, Z. Asfari, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5394–5398; b) J.-D. Van Loon, J. F. Heida, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, 111, 353–359.
- [12] Alle neuen Calix[4]arene wurden durch ¹H-NMR-Spektroskopie und hochauflösende Massenspektrometrie vollständig charakterisiert. Die 1,3-alternate-Konformation von **1** und **2** sowie die cone-Konformation von **3** zeigten sich anhand der ¹H-NMR-Signale in den Bereichen $\delta = 6.5\text{--}7.5$ und $3.0\text{--}4.5$. Die in den ¹³C-NMR-Spektren erwarteten Signale bei $\delta \approx 37$ (**1** und **2**) und $\delta \approx 31$ (**3**) für die 1,3-alternate- bzw. die cone-Konformation wurden ebenfalls beobachtet: C. Jaime, J. de Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto, C. Sánchez, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3372–3376.
- [13] S. L. De Wall, K. Wang, D. L. Berger, S. Watanabe, J. C. Hernandez, G. W. Gokel, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6784–6791.
- [14] Die Membranen wurden durch Auftragung mit L- α -Lecithin in Decan hergestellt. Die Kapazität aller in der vorliegenden Studie verwendeten Membranen betrug ca. 100 pF. Der Einbau der Kanalverbindungen **1** und **2** in die Doppelschicht wurde erreicht, indem sie in THF gelöst aufgetragen wurden und anschließend das cis-Kompartiment 10 min geschüttelt wurde. Die Elektrolytlösungen enthielten NaCl oder KCl (0.5 M) und waren für die Versuche mit Phosphat oder Piperazin-N,N'-bis(2-ethansulfonsäure) (PIPES) auf pH 6.7–7.0 geöffnet. Nach 5 min (zur Einstellung des Gleichgewichts) wurde eine Haltespannung angelegt. Das Verhalten der Kanalverbindungen wurde mit einem Warner-PC-505-Patch-clamp-Verstärker, einem DigiData-A/D-Wandler und dem Programm zur Datensammlung Axoscope aufgezeichnet.
- [15] Sojabohnenlecithin wurde in Decan gelöst (30 mg mL⁻¹, 25 °C). Über der kleinen Aussparung im Träger bildete sich die Membran.
- [16] W. Hanke, W.-R. Schlueter, *Biological Techniques. Planar Lipid Bilayers: Methods and Applications*, Academic Press, London, **1993**, Kap. 7.
- [17] a) S. G. Bott, A. W. Coleman, J. L. Atwood, *J. Inclusion Phenom.* **1987**, 5, 747–758; b) A. Ikeda, H. Tsuzuki, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8417–8420; c) J.-A. Pérez-Adelmar, H. Abraham, C. Sánchez, K. Rissanen, P. Prados, J. de Mendoza, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1088–1090; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1009–1011.
- [18] R. A. Kumpf, D. Dougherty, *Science* **1993**, 261, 1708–1710.

Homoallyl-substituierte Vinylcyclopropane aus α,β -ungesättigten Ketonen und Allylindium-Derivaten**

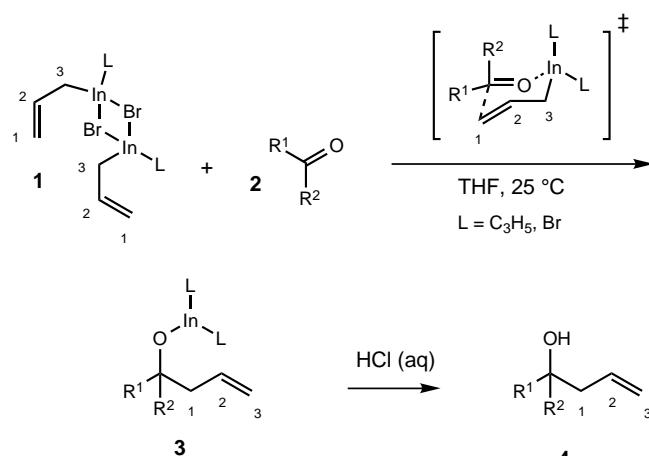
Henning A. Höppe, Guy C. Lloyd-Jones,*
Martin Murray, Torren M. Peakman und
Kenneth E. Walsh

Indiumorganyle sind als Reagenzien für die organische Synthese besonders interessant, weil sie unter wäßrigen und sogar schwach sauren Bedingungen und in der Gegenwart vieler funktioneller Gruppen beständig sind.^[1] Allylindiumsesqui- und -dihalogenide, (allyl)₃In₂X₃ **1** bzw. (allyl)₂In₂X₄, die durch Reaktion von Allylhalogeniden mit Indiummetall^[2] oder Indiumhalogeniden^[3] zugänglich sind, reagieren mit Aldehyden und Ketonen^[4] **2** über Zimmermann-Traxler-Übergangszustände zu den Indiumalkoxid-Zwischenstufen **3** (Schema 1). Deren Hydrolyse führt zu den Homoallylalkoholen **4**.^[5] Wir berichten hier über die Reaktion von **1** mit α,β -ungesättigten Ketonen oder Aldehyden **5** zu den Indiumhomoallylalkoxid-Zwischenstufen **6**, die eine Umlagerung unter Sauerstoffverlust eingehen können und schließlich die Vinylcyclopropanerivate **7** liefern (Schema 2).

In ersten Experimenten wurde Dibenzylidenaceton **5a** unter Stickstoff mit frisch hergestelltem (C₆H₅)₃InBr₃ **1** in wasserfreiem THF bei 25 °C (**5a**/In = 1/1) umgesetzt. Nach Verdünnung mit Et₂O, Aufarbeitung mit 1 M HCl und Säulen-chromatographie erhielten wir analytisch reines **7a** in Ausbeuten von 40–60%.^[6] Es hatte offenbar eine Reaktion stattgefunden, die nicht zu **8a**, sondern zum Bruch der C-O-Bindung führte. Vermutlich wird dabei die Indiumallyl-Gruppe in **6a** (C(4)–C(6)) an das terminale C(3)-Atom

[*] Dr. G. C. Lloyd-Jones, H. A. Höppe, K. E. Walsh, Dr. M. Murray,
Dr. T. M. Peakman
School of Chemistry, University of Bristol
Cantock's Close, Bristol BS8 1TS (Großbritannien)
Fax: (+44) 117-929-8611
E-mail Guy.Lloyd-Jones@brisistol.ac.uk

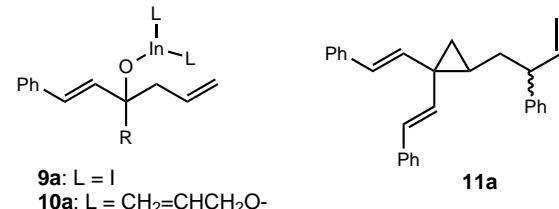
[**] Die vorliegende Arbeit wurde vom Zeneca Strategic Research Funds unterstützt. H. A. Höppe dankt dem ERASMUS-Programm für einen Studentenaustausch, und K. E. Walsh dankt der Nuffield-Stiftung für ein Stipendium (NUF-URB97).



Schema 1. Reaktion des Allylindiumsesquibromids **1** mit Ketonen über einen Zimmermann-Traxler-Übergangszustand zu **3** und **4**.

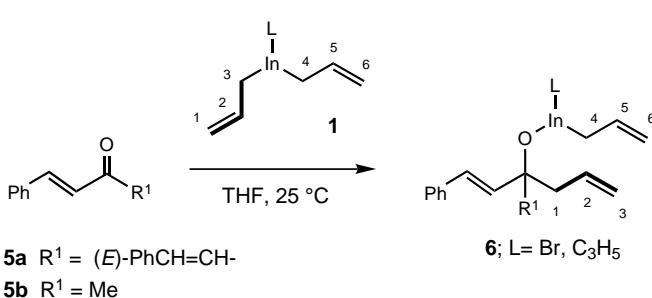
der zuerst übertragenen Allylgruppe (C(1)–C(3)) gekuppelt, was schließlich zum Homoallylvinylcyclopropanderivat **7a** führt. Die Gesamtreaktion besteht also aus einer Übertragung von sechs Kohlenstoffatomen (zwei Allyleinheiten) von dem Indiumsesquihalogenid **1** auf das α,β -ungesättigte Keton **5a**. Dabei wird das Sauerstoffatom abgespalten, und durch Verbindung des Carbonyl-Kohlenstoffatoms mit C(1) und C(2) der ersten Allyleinheit entsteht ein Dreiring. Nach vielen Versuchen wurde klar, daß für die vollständige und reproduzierbare Umsetzung von **6** zu **7** (statt zu **8**) entscheidend ist, das THF zu entfernen^[7] (da es vermutlich die Zwischenstufe stabilisiert) und das Rohprodukt an der Luft im sauren Milieu stehen zu lassen^[8] (was – möglicherweise durch Insertion von Sauerstoff – die Homolyse der C-In-Bindung bewirken könnte).

Wir vermuten, daß an der Umlagerung von **6** zu **7** die Reaktion von CH₂=CHCH₂In(L)_x mit Luftsauerstoff beteiligt ist, was zu einer Zwischenstufe des Typs CH₂=CHCH₂O_nIn(L)_x (n = 1, 2) führen könnte; die folgenden Versuche wurden mit dem Ziel durchgeführt, das Stehenlassen an der Luft zu umgehen: (C₃H₅)₂In₂I₄, eine Verbindung, in der jedes Indiumatom nur eine Allylgruppe trägt, wurde zur Herstellung von **9a** mit **5a** umgesetzt (THF, 25 °C, 30 Minuten); anschließend wurden zwei Äquivalente CH₂=CHCH₂ONa zugegeben, um das Iodid gegen Allylalkoxid auszutauschen und **10a** + NaI zu erhalten (oder den entsprechenden Indium-at-Komplex).^[2b, 5d] Nachdem das THF entfernt und der Rückstand in Toluol



gerührt worden war (18 Stunden), isolierten wir **7a** in 83 % Ausbeute. Analoge Reaktionen mit (E)-PhCH=CHCH₂ONa führten jedoch nicht zu **11a**, sondern ausschließlich zu **7a**, und zeigten, daß die Allyleinheiten der Alkoxide nicht eingebaut werden. Somit umging die Zugabe des Allylalkoxids den Oxidationsschritt nicht, erhöhte aber die Ausbeute an **7a** beträchtlich – möglicherweise durch Bildung eines Indium-at-Komplexes. Folgerichtig ergab die Reaktion des einfacher zugänglichen (C₃H₅)₂In₂Br₃ **1** mit **5a** in THF, gefolgt von der Zugabe von LiBr (oder NaOH, exotherme Reaktion) und der Aufarbeitung an Luft (Zugabe von Et₂O und wässriger HCl) **7a** in einer Ausbeute von 82–83 %. Die at-Komplexbildung könnte die Ausbeute auf zwei Wegen erhöhen: Erstens zeigen Allylindium-at-Komplexe eine höhere Reaktivität^[5c] und Selektivität^[5d] gegenüber Elektrophilen als die neutralen Verbindungen. Zweitens könnte der Indium-at-Komplex weniger hydrolyseempfindlich sein, was wichtig ist, da die Umlagerung möglicherweise mit der hydrolytischen Spaltung der In-OC- oder der In-C(4)-Bindung konkurriert.

Der gleichen experimentellen Vorschrift folgend (Zugabe der α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen **5b**, **5c**, **12** oder **13** zum Allylindiumsesquibromid **1** in THF bei 25 °C, gefolgt von der Indium-at-Komplexbildung (LiBr, THF) nach 12 Stunden, Verdünnung mit Ether nach weiteren 24 Stunden, Stehenlassen an Luft und anschließendem Versetzen mit



Schema 2. Säurekatalysierte Umlagerung der Zwischenstufe **6** zum Homoallyl-substituierten Vinylcyclopropan **7** und Hydrolyse zu **8**.

1M HCl) synthetisierten wir die Vinylcyclopropane **7b** und **7c**, das Divinylcyclopropan **14** sowie das spiro-Vinylcyclopropan **15** in Ausbeuten von 79, 52, 92 bzw. 38%.

Seltsamerweise wurde die Cyclopropanbildung in den Berichten darüber, daß α,β -ungesättigte Ketone und Aldehyde in Indium-katalysierten Allylierungen vom Barbier-Typ Allyl- und Homoallylalkohole **8** in hohen Ausbeuten (83–95%) ergeben (siehe Schema 2), nicht erwähnt.^[3a, 4b] Wir konnten in der Tat die Allylierungen von **5b** und **5c** zu **8b** bzw. **8c** reproduzieren, indem wir Allyliodid mit In oder InI in THF (oder DMF) umsetzten, **5b** oder **5c** zugaben und nach einer Stunde bei 25 °C durch Zugabe von 1M HCl aufarbeiteten. Wir waren dabei jedoch auch in der Lage, im Rohprodukt der Reaktion von **5b** (\rightarrow **8b**) eine kleine Menge des Cyclopropans **7a** (4%) dünnenschichtchromatographisch und NMR-spektroskopisch nachzuweisen. In homogenen sauren Medien (THF/H₃O⁺) werden die CO-In- und C(allyl)-In-Bindungen^[4a] hydrolysiert, wodurch **6b** und **6c** in **8b** bzw. **8c** überführt werden. Nach Zugabe von Ether bildet sich eine zweiphasige Mischung, die die Abtrennung der organischen Produkte erleichtert.

Wird dagegen einfach die Reihenfolge von Hydrolyse und Verdünnung vertauscht, d.h. wird zuerst mit Ether verdünnt und anschließend eine wäßrige Säure zugegeben, so verändert sich – etwas überraschend – der Reaktionsweg von **6**: Statt **8** entsteht dann bevorzugt **7**. Die Etherzugabe könnte zwei Auswirkungen haben: Sie verkleinert die THF-Konzentration und, was wichtiger ist, bewirkt, daß sich bei Säurezugabe zwei Phasen bilden. Die Zwischenstufe **6**, die das C(4)–C(6)-Fragment vor der Übertragung enthält, ist in der Ether-Phase besser löslich und könnte dort deshalb besser vor Hydrolyse geschützt sein. Die Säure ist jedoch unerlässlich, da bei Zugabe von Wasser, d.h. in neutraler Lösung, die Bildung von **7** nicht beobachtet wird bis verdünnte HCl zugegeben wird.

Die wesentlichen Details des Mechanismus der Reaktion **6** \rightarrow **7** sind aber noch unklar. Momentan wissen wir nicht, ob die Homoallyl-Methylencyclopropan-Gerüstumlagerung, die Bildung der Allyl-C-C-Bindung und der Bruch der C-OIn-Bindung über kovalente, ionische oder radikalische Zwischenstufen ablaufen. Die Umlagerung scheint jedoch dadurch erleichtert zu werden, daß die C-OIn-Bindung allylisch ist, denn mit Benzophenon entsteht kein Cyclopropanprodukt.

Die potentiellen Anwendungen der vorgestellten indium-vermittelten Reaktionen sind vielfältig. Wir führen weitere Untersuchungen^[9] durch und werden demnächst vollständig darüber berichten.

Experimentelles

7a: Unter N₂ wurde Allylbromid (0.530 mL, 6.09 mmol) zu Indiumpulver (Korngröße: 100 mesh, Aldrich, 459 mg, 4 mmol) in THF (2 mL) gegeben, was zu einer exothermen Reaktion führte. Nach 70 min wurde **5a** (235 mg, 1.00 mmol) als Feststoff und nach 4 h LiBr (437 mg, 4 mmol) zugesetzt, wobei ebenfalls eine exotherme Reaktion beobachtet wurde; 12 h später wurde die Reaktionsmischung der Luft ausgesetzt. Nach Zugabe von Et₂O (10 mL) und 1M HCl (30 mL) wurde das zweiphasige Gemisch im Zeitraum von 1 h in Intervallen von 10 min kräftig geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Die chromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EtOAc 19/1) ergab **7a**^[6] (249 mg, 83%) als farbloses Öl. Elementaranalyse: ber. für C₂₃H₂₄: C 91.95%, H

8.05%; gef. C 91.59%, H 8.30%. **7b**, **7c**, **14** und **15** wurden analog synthetisiert. Ein zehnfacher Ansatz mit **5a** lieferte **7a** in ähnlicher Ausbeute.

Eingegangen am 23. September,
veränderte Fassung am 22. Dezember 1997 [Z10961]

Stichwörter: Allylkomplexe · Cyclopropane · Indium · Ketone · Umlagerungen

- [1] Übersicht: P. Cintas, *Synlett* **1995**, 1087–1096.
- [2] Siehe z.B.: a) R. D. Rieke, I.-C. Chao, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2253–2255; b) M. J. S. Gynane, I. J. Worrall, *J. Organometal. Chem.* **1974**, 81, 329–334.
- [3] a) S. Araki, H. Ito, N. Katsumara, Y. Butsugan, *J. Organometall. Chem.* **1989**, 369, 291–296; b) J. S. Poland, D. G. Tuck, *ibid.* **1972**, 42, 315; c) M. J. S. Gynane, L. G. Waterworth, I. J. Worrall, *ibid.* **1972**, 43, 257–264.
- [4] Übersichten: a) C.-J. Li, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5643–5668; b) C.-J. Li, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2023–2035; siehe auch: c) M. B. Isaac, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5333–5338, zit. Lit.; Indium-vermittelte Umlagerungen: d) S. Araki, Y. Butsugan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1286–1287; e) S. Araki, Y. Butsugan, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 727–729; f) J. X. Haberman, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4735–4736.
- [5] a) S. Araki, T. Shimizu, P. S. Johar, S.-J. Jin, Y. Butsugan, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2538–2542; b) S. Araki, H. Ito, Y. Butsugan, *ibid.* **1988**, 53, 1833–1835; c) S. Araki, T. Shimizu, S.-J. Jin, Y. Butsugan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1995**, 549–552; d) M. T. Reetz, H. Haning, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 541, 117–120, zit. Lit.
- [6] ¹H-H-COSY-, PECSY-, DEPT-, ¹³C¹H-COSY- (long and short range) und 2D-¹³C-INADEQUATE-Spektren, NOE-Untersuchungen, selektive ¹H-Entkopplungen sowie ¹J_{CC}-Kopplungen bestätigten die Struktur von **7a**. Alle experimentellen Daten von **7b**, **7c**, **14** und **15** werden an anderer Stelle veröffentlicht; die Diastereomeren-Verhältnisse von **7b**, **7c** und **15** sind 1/1, 2/1 bzw. 4/1. Durch Dünnschichtchromatographie konnten die Edukte **5a**–**c**, **12** und **13** in den jeweiligen Reaktionsmischungen nach beendeter Reaktion nicht mehr nachgewiesen werden. Die niedrigeren Ausbeuten an **7c** und **15** sind wahrscheinlich auf Substanzverluste durch Polymerisation oder durch Bildung hochpolarer Verbindungen zurückzuführen.
- [7] **5a** reagiert mit (C₃H₅)₂In₂I₄ zu **9a** (und mit **1** zu **6a**), was ¹H-NMR-spektroskopisch in [D₈]THF nachgewiesen wurde. Wurde von **9a** in THF das Lösungsmittel unter verminderter Druck (0.1 Torr) abdestilliert, Toluol zugegeben und wieder entfernt und der Rückstand schließlich in [D₈]THF gelöst, so wurde ein fluktuierendes ¹H-NMR-Spektrum erhalten, das keine Signale von **9a** zeigte.
- [8] Vanadium-vermittelte Allylierung von Allylalkoxiden unter Sauerstoffverlust: a) Y. Kataoka, I. Makihira, H. Akiyama, K. Tani, *Tetrahedron* **1997**, 53, 9525–9540. Bei diesem und verwandten Prozessen wirkte Sauerstoff als Katalysator: b) *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8109–8113.
- [9] S. M. Capps, G. C. Lloyd-Jones, M. Murray, T. M. Peakman, K. E. Walsh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2853–2856.