

Eine neue Samariumdiiodid-induzierte Reaktion: intramolekularer Angriff von Ketylradikal anionen auf Arylsubstituenten unter Bildung von 1,4-Cyclohexadien-derivaten**

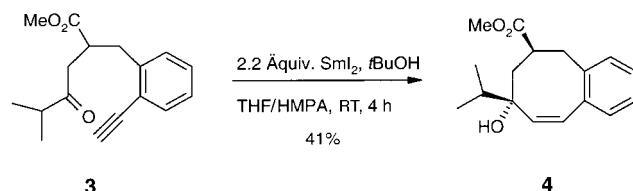
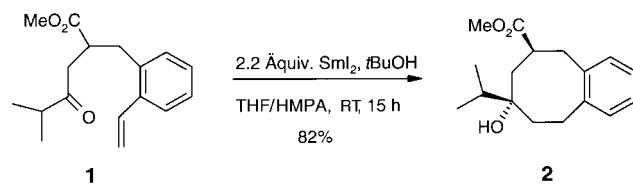
Chimmanamada U. Dinesh und Hans-Ulrich Reißig*

Professor Edward Piers zum 60. Geburtstag gewidmet

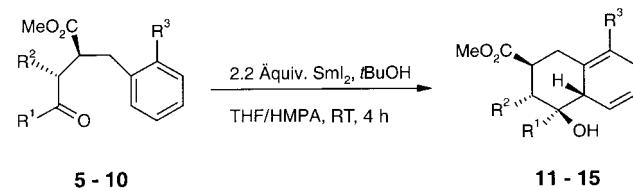
Samariumdiiodid wurde von Kagan^[1] als selektives Ein-Elektronenübertragungsreagens in die Organische Chemie eingeführt. Seither wurden verschiedene Varianten von SmI₂-induzierten Cyclisierungen^[2] beschrieben, die wegen der meist guten Stereoselektivität präparative Bedeutung erlangt haben und auch in sequentielle Reaktionen^[3] einbezogen wurden. Häufig sind durch Elektronentransfer gebildete Ketylradikal anionen die reaktiven Spezies, die sich an eine im passenden Abstand angebotene Mehrfachbindung addieren. Wir berichten hier, daß auch Arylsubstituenten intramolekular angegriffen werden können und dabei nach einem zweiten Elektronentransfer 1,4-Cyclohexadien-derivate gebildet werden. Diese Reaktionsweise wurde unseres Wissens in der Samariumchemie noch nicht beobachtet; ihr sollte aufgrund der hohen Diastereoselektivität präparative Bedeutung zukommen.

Angeregt durch Beispiele von Molander^[4] haben wir kürzlich eine Synthese von benzanellierten Cyclooctanderivaten entwickelt,^[5] wobei das bisher nicht veröffentlichte Beispiel **1 → 2** zeigt (HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid), daß diese Samariumdiiodid-vermittelte Umsetzung mit hoher Diastereoselektivität und trotz der räumlich anspruchsvollen Isopropylgruppe mit sehr guter Ausbeute abläuft. Um weitere mechanistische Details dieser 8-*endo*-Cyclisierung kennenzulernen und Möglichkeiten zur Funktionalisierung des gebildeten achtgliedrigen Ringes zu erhalten, wurden auch Alkinderivate wie **3** den üblichen Reaktionsbedingungen unterworfen. Das erwartete benzanellierte Cycloocten **4** wurde tatsächlich in 41 % Ausbeute als einheitliches Diastereomer isoliert. Unseres Wissens ist dies die erste erfolgreiche 8-*endo*-dig-Cyclisierung eines Samariumketyl.^[6]

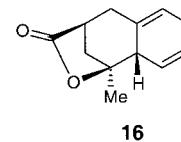
Wegen ihrer leichteren Zugänglichkeit^[7] hatten wir vorher die disubstituierten Alkine **5 – 7** mit Samariumdiiodid umgesetzt. Wir erhielten aber weder die Produkte einer 8-*endo*-dig noch die einer eher erwarteten 7-*exo*-dig-Cyclisierung, sondern überraschenderweise die 1,4-Cyclohexadien-derivate **11 – 13**, die durch einen Angriff auf die Arylreste entstanden sind. Daß die an der Reaktion offensichtlich unbeteiligte Alkineinheit nicht notwendig ist, zeigen die Beispiele **8** und **9**,



die mit Samariumdiiodid die jetzt erwarteten Cyclisierungsprodukte **14** und **15** bzw. das Lacton **16** lieferten. Während die Cyclohexanoneinheit in **6 – 8** noch eine glatte Cyclisierung ermöglicht,^[8] scheint beim Isopropyl-derivat **10** die sterische Hinderung bereits zu stark zu sein. Unter den bisher angewandten Bedingungen wurde kein Produkt gebildet, und man isoliert hauptsächlich die Ausgangsverbindung. Die Tatsache, daß **1** und **3** in die Bicyclen **2** und **4** überführt wurden, nicht aber das Substrat **10**, belegt die Reversibilität



5 , R ¹ = Me, R ² = H, R ³ = $\equiv\text{SiMe}_3$	11 , 50%
6 , R ¹ , R ² = -(CH ₂) ₄ ⁻ , R ³ = $\equiv\text{SiMe}_3$	12 , 88%
7 , R ¹ , R ² = -(CH ₂) ₄ ⁻ , R ³ = $\equiv\text{Ph}$	13 , 91%
8 , R ¹ , R ² = -(CH ₂) ₄ ⁻ , R ³ = CN	14 , 60%
9 , R ¹ = Me, R ² = R ³ = H	15 , 24%, + 16 , 36%
10 , R ¹ = iPr, R ² = H, R ³ = $\equiv\text{SiMe}_3$	---



16

des ersten Elektronentransfers auf die Carbonylgruppe. Entscheidend für die Produktivität des Reaktionsablaufes sind die Folgeschritte.

Besonders bemerkenswert ist die hohe Diastereoselektivität der Reaktion. In allen Fällen wurde nur ein Diastereomer nachgewiesen, wobei die relative Konfiguration an den beiden neu gebildeten stereogenen Zentren von **14** durch Kristallstrukturanalyse bestimmt werden konnte.^[9] Diese zeigt nicht nur die *cis*-Stellung des Brückenkopfwasserstoffatoms zur Hydroxygruppe, sondern auch deren relative

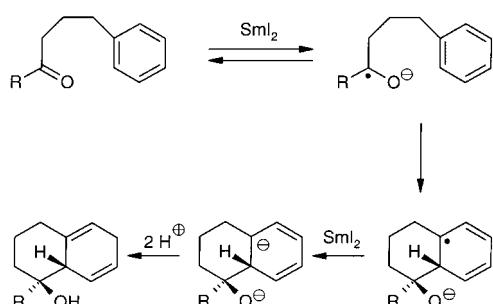
[*] Prof. Dr. H.-U. Reißig, Dr. C. U. Dinesh

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
D-01062 Dresden
Fax: (+49) 351-463-7030
E-mail: Hans.Reissig@chemie.tu-dresden.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (Forschungsstipendium für C.U.D.), von der Volkswagen-Stiftung und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn Dr. R. Zimmer danken wir für hilfreiche Diskussionen und Frau R. Czerwonka für experimentelle Hilfe.

Konfiguration zum Substituenten R^2 und zur Methoxycarbonylgruppe. Zudem beweist sie selbstverständlich auch die Konstitution der Verbindung **14** und damit das angenommene Verknüpfungsmuster. Wir gehen von der gleichen Konfiguration in den verwandten Verbindungen **12** und **13** aus und halten diese auch für **11**, **15** und das aus **15** gebildete γ -Lacton **16** für wahrscheinlich.

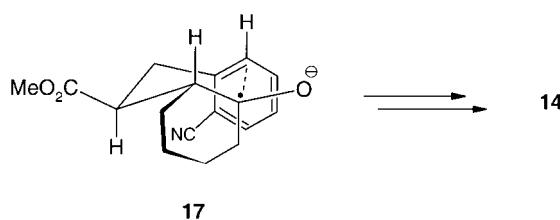
Zum Mechanismus dieser neuen Reaktion haben wir die folgende Vorstellung (Schema 1). Wie bei Samariumdiiodid-induzierten Cyclisierungen üblich, wird zunächst durch (reversible) Elektronenübertragung ein Ketylradikal anion gebildet,^[2, 3] das nun den Arylrest in *ortho*-Stellung angreift. Das resultierende Cyclohexadienylradikal wird analog der Birch-Reduktion^[10] durch eine zweite Elektronenübertragung zum



Schema 1. Vorgeschlagener Mechanismus der SmI_2 -induzierten Cyclisierung von Arylketonen.

Cyclohexadienylanion reduziert und schließlich protoniert. Ob auch noch weitere Schritte dieser Sequenz reversibel sind, ist gegenwärtig genauso ungeklärt, wie die Frage, ob direkt eine 6-Cyclisierung (wie formuliert) stattfindet oder zunächst eine 5-Cyclisierung zu einer Spiroverbindung gefolgt von einer 1,2-Verschiebung bevorzugt wird. Dies sollte allerdings eher zu zwei regiosomeren Produkten führen, da a priori zwei C-C-Bindungen für diese 1,2-Wanderungen in Frage kommen. Da wir jeweils nur ein Produkt beobachten, spricht dies gegen diesen (komplexeren) Mechanismus, schließt ihn jedoch nicht streng aus.

Die Konfiguration der Produkte wird im Cyclisierungsschritt festgelegt. Für die Bildung des Tricyclus **14** muß deshalb die Reaktivkonformation des Ketylradikal anions **17** betrachtet werden. Offenbar ist eine sesselartige Faltung, wie



sie auch bei den meisten intramolekularen Additionen an C-C-Doppelbindungen vorgeschlagen wird,^[2] mit äquatorialer Lage der Substituenten und des Ketylsauerstoffatoms deutlich günstiger als Alternativen (z.B. axiale Stellung des Sauerstoffatoms). Dieses Modell macht auch plausibel, weshalb die Cyclisierung von **10** nicht mehr gelingt: Die Isopropylgruppe verhindert durch ihre Raumerfüllung eine Positionie-

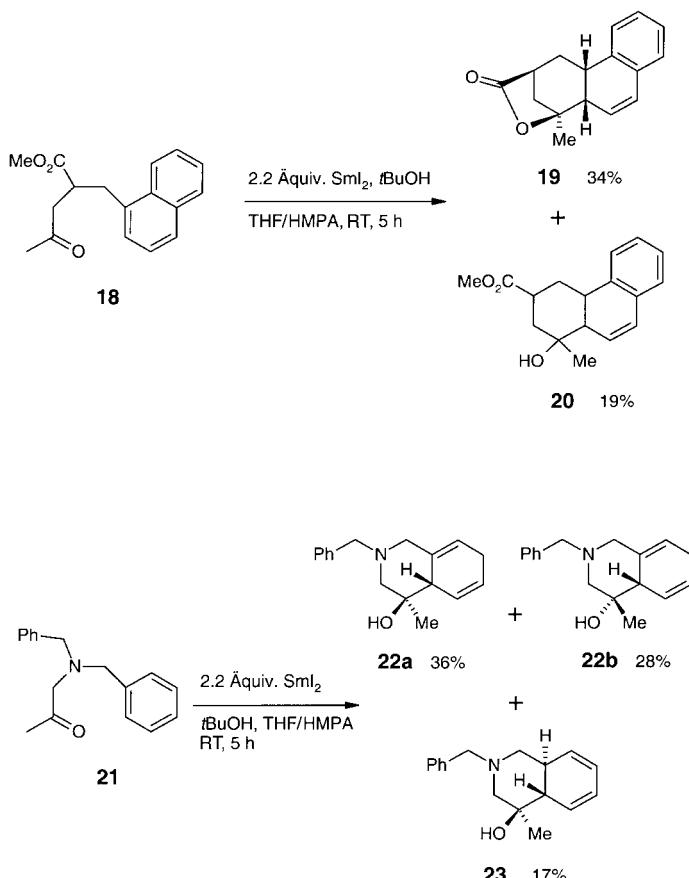
itung des Arylrestes im richtigen Abstand. Dieses Bild macht klar, weshalb das zweite Diastereomer von **8** nicht reagiert. Die Carbonylgruppe würde in einer entsprechenden Vorzugskonformation äquatorial-„exocyclisch“ stehen und somit den Arylrest nicht erreichen können.

In diesem Zusammenhang muß die verwandte elektrochemische Reaktion von γ -Arylketonen erwähnt werden, die zum selben Produkttyp mit gleicher relativer Konfiguration führt.^[11] Dort werden ähnliche konformativ Effekte zur Erklärung der Stereochemie herangezogen. Bei Arylgruppen mit elektronenanziehenden Substituenten und bei kondensierten Arenen bleibt die Reaktion jedoch nicht auf der 1,4-Cyclohexadienstufe stehen, sondern durch weitere Reduktion werden auch Cyclohexen- und Cyclohexanderivate gebildet. Die von Schäfer^[12] beschriebene kathodische Cyclisierung von Pyridiniumsalzen zu Chinolizidin- und Indolizidinderivaten schließt ebenfalls eine Folgereduktion ein. Dagegen scheint die von uns gefundene Samariumdiiodid-induzierte Cyclisierung redoxselektiv abzulaufen; bei den bisher untersuchten Beispielen gibt es keine Hinweise auf Folgereduktionen. Insbesondere bei der Umsetzung von **8** zu **14** wäre dies zu befürchten gewesen. Verwandt mit unserer Reaktion ist auch die von Schmalz beschriebene Cyclisierung von Samariumketylen mit Arentricarbonylchromkomplexen als Aczeptoren.^[13] Dabei wird entweder ein demetalliertes 1,3-Cyclohexadienlderivat gebildet, oder es entstehen substituierte Aren-CO₃-Komplexe, bei denen formal eine Methoxygruppe verdrängt wurde.

Die hier vorgestellte neue Reaktion von Samariumketylenen sollte in mehrfacher Hinsicht Bedeutung haben: Einmal muß bei Substraten mit Arylsubstituenten, die für einen anderen Cyclisierungsmodus vorgesehen sind, mit einer Einbeziehung des aromatischen Restes in die Reaktion gerechnet werden. Außerdem sollte dieser Reaktion auch ein hohes präparatives Potential zukommen, denn die durch reduktive Alkylierung eines Arens entstandenen 1,4-Cyclohexadienlderivate bieten sich für viele Folgereaktionen an. Deshalb untersuchen wir gegenwärtig die Anwendungsbreite dieser Umsetzung und die damit verbundenen mechanistischen Fragen. Besonders wichtig ist, daß das bisher unverzichtbare HMPA zukünftig durch unbedenkliche Additive ersetzt wird.^[14] Das Beispiel **18** mit einem Naphthylrest als Ketylacceptor, das zu dem durch Kristallstrukturanalyse^[9] gesicherten Tetracyclus **19** und einer weiteren konfigurativ noch nicht definierten Verbindung **20** führt, sowie die Reaktionen des N,N-dibenzylsubstituierten Aminoketons **21** zu den Isochinolinderivaten **22** und **23** demonstrieren das Potential dieser neuen Reaktion für die Synthese von Carbo- und Heterocyclen.

Experimentelles

In einem typischen Versuch wurden unter Argon zu 0.160 g (1.05 mmol) Samarium in 20 mL wasserfreiem THF 0.270 g (0.96 mmol) 1,2-Diiodethan gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, und der resultierenden dunkelblauen Lösung wurden 1.41 g (7.88 mmol) HMPA zugefügt. Nach 10 min Einleiten von Argon in die Reaktionsmischung wurde eine Lösung aus 0.130 g (0.44 mmol) **8** und 0.065 g (0.87 mmol) *t*BuOH in 10 mL wasserfreiem THF in 30 min zugetropft. Danach wurde 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugefügt, und nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mit 3 ×



10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Essigester, 3/1) gereinigt. Man erhielt 0.075 g (60%) **14** in Form farbloser Kristalle. Schmp. 151–153 °C; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.83 (s, 2H; HC=CH), 3.72 (s, 3H; OCH₃), 3.99 (dd, *J* = 4.1, 13.5 Hz, 1H; CH₂), 2.89 (s, 3H; CH, CH₂), 2.79 (td, *J* = 4.0, 12.4 Hz, 1H; CH), 2.34 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H; CH₂), 1.97–1.88 (m, 1H; CH), 1.56–1.43 (m, 7H; 3CH₂, OH), 1.38–1.30 (m, 2H; CH₂); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 174.2 (s, C=O), 150.9 (s, =C), 123.5, 122.4 (2d, HC=CH), 117.8 (s, =C), 104.7 (s, C≡N), 75.0 (s, C—OH), 52.0 (q, OCH₃), 50.0, 44.8, 43.3 (3d, 3CH), 36.0, 28.4, 28.0, 23.9, 20.9, 19.6 (6t, 6CH₂); IR (KBr): ν = 3515 (br., O—H), 2940–2860 (C—H, =C—H), 2215 (C≡N), 1715 (C=O), 1640 cm⁻¹ (C=C); C,H,N-Analyse (%): ber. für C₁₇H₂₁NO₃ (287.4): C 71.05, H 7.36, N 4.87; gef. C 71.10, H 7.58, N 4.85.

Eingegangen am 2. September 1998 [Z12370]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 789–791

Stichwörter: Carbocyclen • Cyclisierungen • Elektronentransfer • Samariumdiiodid

- [1] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.
- [2] Übersicht: G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338.
- [3] Übersicht: G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3321–3354; allgemeine Übersicht zu sequentiellen Reaktionen: L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.
- [4] G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3186–3192.
- [5] a) F. A. Khan, R. Czerwonka, R. Zimmer, H.-U. Reiβig, *Synlett* **1997**, 995–997; b) C. U. Dinesh, H.-U. Reiβig, unveröffentlichte Ergebnisse (1997/1998).
- [6] a) G. A. Molander, G. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8236–8246; b) S. C. Shim, J.-T. Hwang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4765–4768.

- [7] Die Synthese der Ausgangsverbindungen folgte dem in Lit. [5a] vorgestellten Schema, wobei das Iodaren nicht nach Stille umgesetzt wurde, sondern eine Sonogashira-Kupplung zur Einführung der Alkinyleinheit verwendet wurde. Alle Verbindungen waren racemisch; es wird jeweils nur ein Enantiomer abgebildet.
- [8] Das nicht abgebildete zweite Diastereomer der Verbindungen **6–8** reagierte unter den bisher angewandten Bedingungen nicht.
- [9] O. Rademacher, Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität Dresden, unveröffentlichte Ergebnisse (1998).
- [10] Übersicht: P. W. Rabideau, Z. Marcinow, *Org. React.* **1992**, *42*, 1–334.
- [11] N. Kise, T. Suzumoto, T. Shono, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1407–1413. Die Autoren berichten in dieser Arbeit auch von Versuchen, die reduktiven Cyclisierungen mit chemischen Elektronentransferreagentien durchzuführen. Dabei wird ein Experiment mit SmI₂/HMPA (0 °C) erwähnt, bei dem keine Produktbildung beobachtet wurde.
- [12] R. Gorny, H. J. Schäfer, R. Fröhlich, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2188–2191; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2007.
- [13] a) H.-G. Schmalz, S. Siegel, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2597–2599; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2383–2385; b) H.-G. Schmalz, S. Siegel, A. Schwarz, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *7*, 2947–2950.
- [14] Erste Versuche ergaben, daß *N*-Methylpyrrolidon geeignet sein könnte; siehe auch: M. Shabangi, J. M. Sealy, J. R. Fuchs, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4429–4432.

Die Rolle der Ligandendichte bei der enzymatischen Glycosylierung von Kohlenhydraten, die auf einer selbstorganisierten Alkanthiolat-Monoschicht auf Gold präsentiert werden**

Benjamin T. Houseman und Milan Mrksich*

Die enzymatische Modifizierung von immobilisierten Kohlenhydraten ist wichtig für Prozesse wie Proteintransport,^[1] virale und bakterielle Pathogenese^[2] und Zellmigration.^[3] Viele Modellsysteme, darunter solche, bei denen Polymere,^[4] Dendrimere^[5] oder Liposomen^[6] zur Präsentation von Kohlenhydraten eingesetzt werden, haben unsere Kenntnisse der Wechselwirkungen zwischen Proteinen und immobilisierten Kohlenhydraten erweitert. Diese Systeme präsentieren die Kohlenhydrate jedoch in einer heterogenen Umgebung und bieten nur geringe Flexibilität bezüglich der Anpassung der Struktur der Gruppen, die die Liganden umgeben. Diese Einschränkungen erschweren mechanistische Studien von enzymatischen Prozessen an diesen Grenzflächen.

[*] Prof. M. Mrksich, B. T. Houseman
Department of Chemistry, The University of Chicago
Chicago, IL 60637 (USA)
Fax: (+1) 773-702-0805
E-mail: mmrksich@midway.uchicago.edu

[**] Wir danken für die Unterstützung durch die National Institutes of Health (GM54621), durch das Searle Scholars Program (The Chicago Community Trust) und durch den Galler Young Faculty Fund. Der National Science Foundation (CHE-9709039) und den Einrichtungen der MRSEC der NSF (DMR-9400379) danken wir für Ausstattungsmittel. B.T.H. dankt für ein Doktorandenstipendium (HD-09007) und ein Searle Stipendium der Universität Chicago.