

Die Witkop-Cyclisierung: eine photoinduzierte C-H-Aktivierung des Indolsystems

Philipp J. Gritsch, Christian Leitner, Magnus Pfaffenbach und Tanja Gaich*

Mittlere Ringe · Photoinduzierter Elektronentransfer ·
Photokatalyse · Totalsynthesen · Witkop-Cyclisierung

Untersuchungen von photochemisch induzierten Redoxprozessen leisten einen besonderen Beitrag zur organischen Photochemie und zu ihrer Anwendungen in der Synthese komplexer Zielstrukturen. Die richtige Wahl des Reduktions- und Oxidationspotentiale sowie die Energie des angeregten Zustands von Akzeptor und Donor müssen richtig gewählt werden, damit in diesem Redoxprozess über einen Einelektronentransfer ein intermediäres Radikalion erzeugt werden kann, das schließlich zu den Produkten weiterreagiert. Die Witkop-Cyclisierung stellt eine intramolekulare Variante eines solchen Prozesses dar – typischerweise mit einem Indol-Heterocyclus als Elektronendonator. Der synthetische Mehrwert dieser Reaktion besteht in einer C-C-Bindungsknüpfung ohne die sonst notwendige Präfunktionalisierung des Indolkerns. Dieser Kurzaufsatz behandelt bereits erfolgte Anwendungen der Reaktion und möchte zu ihrer Weiterentwicklung vor allem an komplexen Systemen anstoßen.

1. Einführung

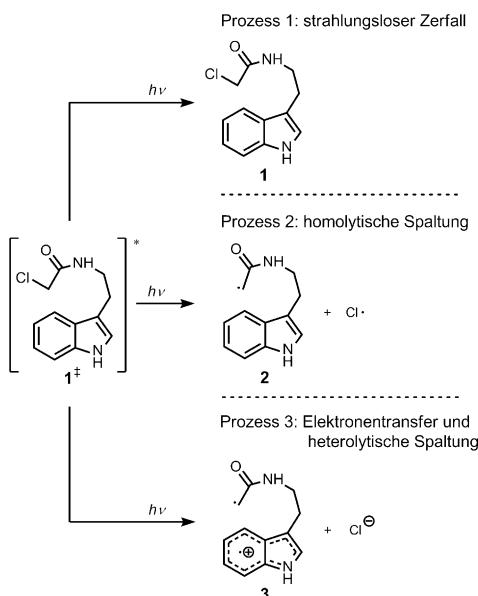
Historisch gesehen ist die Witkop-Cyclisierung das Ergebnis einer versuchten Photoreduktion von *N*-Chloracetyl-Tryptophan, die stattdessen das Produkt einer Cyclisierung mit der Indol-4-Position lieferte.^[1] Seit ihrer Entdeckung im Jahre 1966 ist ihr wichtigstes Charakteristikum die direkte Bildung von mittleren Lactamringen, die sich über ein Indolgerüst spannen.^[2] In mechanistischen Untersuchungen wurden hauptsächlich der Einfluss sterischer Faktoren untersucht, und dabei wurden hydroxy- und methoxysubstituierte Arene verwendet. Diese elektronenreichen Systeme sind Voraussetzung in dieser Reaktion, da sie in der Lage sind, das entstehende Radikalkation zu stabilisieren. Die Ausbeuten sind dabei nur moderat. Dieser Nachteil wird aber durch die direkte Synthese von mittleren Lactamringen ausgeglichen, die zum Teil sehr gespannt sein können, und anderweitig sehr schwer zu erhalten sind.

Ohne Zweifel liegt jedoch der größte Nutzen dieser Reaktion in der direkten C-C-Kupplung an der Indol-4-Position. Diese Position am Indol-Heterocyclus ist die am wenigsten reaktive und kann sonst nur mit Thallium- oder Quecksilbersalzen aktiviert werden. Sollen diese sehr giftigen Metallsalze vermieden werden bleibt nur die De-novo-Synthese des Indolkerns. Obwohl die direkte Synthese von sieben- bis neungliedrigen Ringsystemen einige Aufmerksamkeit auf sich gezogen hat, sind wir der Überzeugung, dass die Witkop-Cyclisierung bis jetzt hinter ihren Möglichkeiten zurückbleibt.^[3] Die Reaktion wurde erfolgreich unter anderem in der Synthese von *Vinca*- und *Strychnos*-Alkaloiden^[4,5] sowie in der Synthese von Indolactam V angewendet.^[6] Im Fall von Indolactam V offerierte die Witkop-Cyclisierung den einzigen möglichen Einstieg für einen biomimetischen Zugang ausgehend von Tryptophan.

1.1. Mechanistische Überlegungen

Der generell akzeptierte Mechanismus dieser Reaktion beinhaltet einen Einelektronentransfer vom elektronisch angeregten Indolkern zum α -Halogenacetamid, da sowohl im intra- wie auch im intermolekularen Fall die Fluoreszenz-

[*] Dipl.-Ing. P. J. Gritsch, M. Sc. C. Leitner, M. Sc. M. Pfaffenbach, Dr. T. Gaich
Leibniz Universität Hannover, Institut für Organische Chemie
Schneiderberg 1, 30167 Hannover (Deutschland)
E-Mail: tanja.gaich@oci.uni-hannover.de



Schema 1. Mögliche Reaktionspfade für α -Halogenacetamidyl-Indole.

löschung des aromatischen Heterocyclus durch den α -Halogenacetamid-Teil erfolgt.^[7] Trotzdem ist Fluoreszenzlösung alleine noch kein Beweis für einen Photoalkylierungsprozess.

Wie in Schema 1 dargestellt, kann ein angeregter Komplex drei Pfade beschreiten: 1) Es kann ein strahlungloser Zerfall zum Startmaterial erfolgen, 2) es kann eine Homolyse der C-Cl-Bindung erfolgen, und 3) es können besagter Elektronentransfer und die heterolytische Spaltung der C-Cl-Bindung erfolgen.

Ausschließlich Prozess (3) mündet in der Bildung des gewünschten Photocyclisierungsproduktes. Daher sind

strukturelle Gegebenheiten im Startmaterial, die entweder den Elektronentransfer behindern oder die heterolytische Spaltung der C-Cl-Bindung verhindern, der Cyclisierung abträglich.

Die Grundvoraussetzung für die Witkop-Cyclisierung ist selbstverständlich ein ausreichend niedriges Reduktionspotential. Dies erfordert eine gute Abgangsgruppe zur Bildung einer negativen Ladung und eine gute Stabilisierung des entstehenden Radikals.^[2] Die Beschaffenheit des Arens ist bei der Stabilisierung des Radikalkations genauso wichtig. Daher ergeben elektronenreiche Arene im Allgemeinen bessere Ausbeuten.

Das Lösungsmittel stellt einen weiteren wichtigen Parameter dar. Sundberg et al. verwendeten reines Wasser, mussten aber wegen Löslichkeitsproblemen protische Solventien oder Acetonitril zugeben. Dagegen fanden Moody und Mitarbeiter heraus, dass viele Reaktionen in reinem Acetonitril bessere Ergebnisse lieferten und mit Wasser die Intermediates abgefangen wurden. Unpolare Solventien sind gänzlich ungeeignet in dieser Reaktion, da sie den Elektronentransfer bei Prozess (3) in Schema 1 unterbinden und niedrige Ausbeuten ergeben.

In der Originalliteratur werden zwei Vorschläge für den Mechanismus unterbreitet. Der erste beinhaltet eine photolytische Homolyse der C-Cl-Bindung mit nachfolgender aromatischer Substitution des freien Radikals an der 4-Position des Indols. Der zweite Vorschlag geht von einer konzertierten Cyclisierung und Chloridextrusion aus.^[1]

Momentan wird als erster Schritt im Mechanismus der Witkop-Reaktion ein photoinduzierter Elektronentransfer (PET) von einem angeregten elektronenreichen Aren zur α -Halogenkarbonyl-Einheit unter Bildung des Intermediats **4** angenommen (Schema 2). Chlorideliminierung führt dann zu dem Diradikalkation **3**, das zu dem Kation **5** cyclisiert. Der



Philipp Gritsch verbrachte während seines Studiums zwei Jahre in der Gruppe von Prof. A. B. Charette an der University of Montreal, bevor er sein Studium an der Technischen Universität Wien abschloss. Seit 2011 promoviert er an der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Dr. Tanja Gaich.



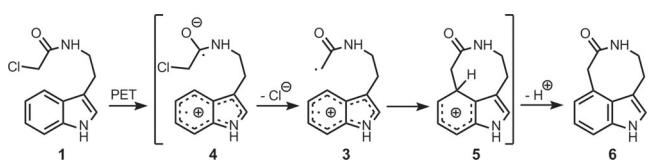
Magnus Pfaffenbach studierte Chemie an der Leibniz Universität Hannover. Nach einem Forschungsaufenthalt an der Stanford University in der Gruppe von Prof. Dr. P. A. Wender (2011) kehrte er an die Leibniz Universität zurück, um dort bei Dr. Tanja Gaich zu promovieren.



Christian Leitner studierte Chemie an der Universität Wien, wo er sein Studium unter der Anleitung von Prof. Dr. J. Mulzer auf dem Gebiet der Totalsynthese abschloss. 2012 startete er seine Dissertation an der Leibniz Universität Hannover in der Gruppe von Dr. Tanja Gaich.



Tanja Gaich promovierte an der Universität Wien unter der Anleitung von Prof. Dr. J. Mulzer. Nach einem PostDoc-Aufenthalt am Scripps Research Institute in La Jolla (CA) in der Gruppe von Prof. Dr. P. S. Baran begann sie ihre unabhängige Karriere an der Leibniz Universität Hannover im Umfeld von Prof. Dr. Markus Kalesse. Ihre Forschung beschäftigt sich mit der Totalsynthese von polycyclischen Naturstoffen.



Schema 2. Aktuell akzeptierter Mechanismus der Witkop-Cyclisierung.

abschließende Schritt ist die Rearomatisierung zum Indolkern **6** durch Deprotonierung.

Die Witkop-Cyclisierung weist eine hohe Regioselektivität auf. In Abhängigkeit vom Substitutionsmuster des Startmaterials treten zwei Produkte auf. Ein Indolsystem mit Substitution an der 2-Position cyclisiert hauptsächlich in die 3-Position und liefert so 2,3-anellierte Indolsysteme. Dagegen liefert ein Indolsystem mit Substitution an der 3-Position hauptsächlich 3,4-verbrückte Produkte und nur geringfügige Mengen der 2,3-anellierten Produkte (Abbildung 1).

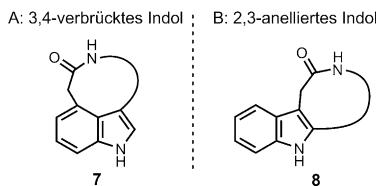


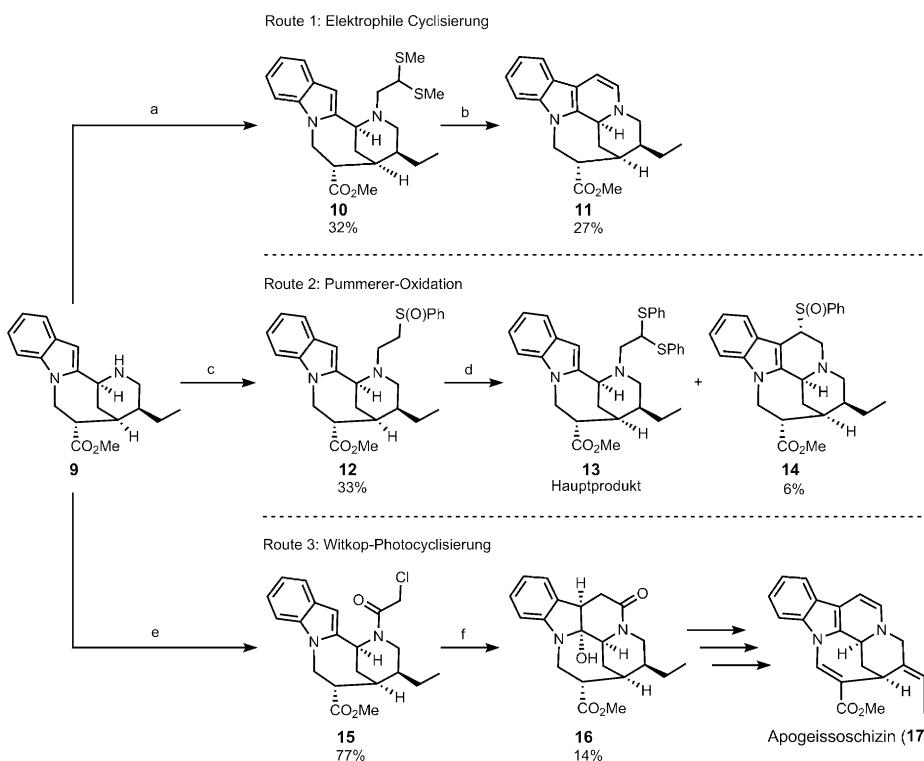
Abbildung 1. Substitutionsmuster von Witkop-Systemen.

Entwicklungen der Witkop-Cyclisierung bis 1983 wurden von Sundberg abgedeckt.^[2] Aus diesem Grund wird sich dieser Kurzaufsatz hauptsächlich mit der aktuelleren Literatur, vor allem zu Naturstoffsynthesen befassen. Die didaktische Aufbereitung fußt auf dem Substitutionsmuster der jeweiligen Startmaterialien, da sich der synthetische Mehrwert dieser Reaktion, aber auch ihre Einschränkungen, so besonders gut veranschaulichen lassen.

2. Photocyclisierung von 2-substituierten Indolen

Die Gruppe von Joan Bosch hat die Witkop-Cyclisierung an einer Reihe von Zielstrukturen angewendet.^[8-10] Bei der Konstruktion des pentacyclischen Ringsystems von Apogeissoschizin (**17**) wurden drei verschiedene Routen versucht, um die Zwei-Kohlenstoffatom-Brücke an der Indol-3-Position einzuführen.^[8] Die erste beinhaltete eine elektrophile Cyclisierung des Dithioacetals **10**, die aber nur zu **11** in 9% Ausbeute über zwei Stufen führte (Schema 3). In der zweiten Route sollte die Zwei-Kohlenstoffatom-Brücke über eine Pummerer-Reaktion von Sulfoxid **12** eingeführt werden. Dieses wurde über eine Alkylierung von **9** in 33% hergestellt. Dabei wurde das gewünschte Produkt **14** nur in sehr geringen Ausbeuten erhalten (6%), während das Dithioacetal **13** das Hauptprodukt der Reaktion darstellte.

Hingegen wurde bei der Untersuchung der Witkop-Cyclisierung von Substrat **15**, welches über Acylierung von **9** in

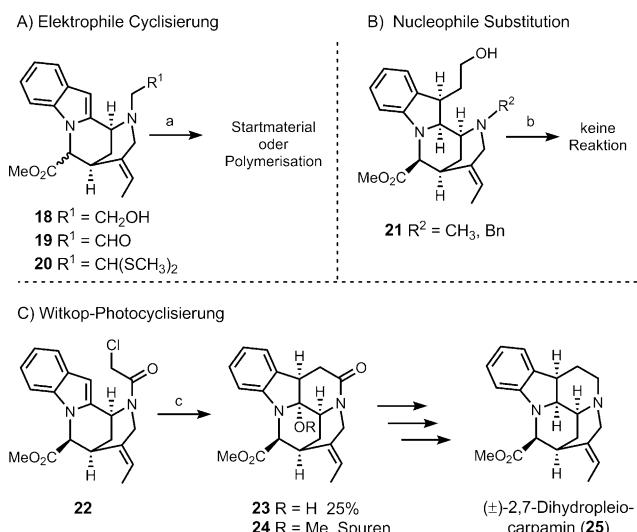


Schema 3. Reagenzien und Bedingungen: a) $(\text{SMe})_2\text{CHCHO}$, NaCNBH_3 , MeOH , RT, 16 h; b) DMTSF , CH_2Cl_2 ; c) $\text{CH}_2=\text{CHS(O)Ph}$, MeOH , Rückfluss, 4 h; d) TMSOTf , DIPEA, CH_2Cl_2 , RT, 1 h; e) ClCH_2COCl , Et_3N , THF , 0°C , 1 h; f) $h\nu$, 125 W, 254 nm, Na_2CO_3 , $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ 0.5 mg mL^{-1} , N_2 , RT, 15 min. DIPEA = Diisopropylethylamin, DMTSF = Dimethyl(methylthio)sulfonium-fluoroborat, Tf = Trifluormethansulfonyl, THF = Tetrahydrofuran, TMS = Trimethylsilyl.

77% hergestellt werden konnte, das gewünschte Produkt **16** in 14% Ausbeute erhalten. Die Reaktion wurde in Wasser/Methanol (1:1) in Anwesenheit von Natriumcarbonat ausgeführt.

Somit lieferte die Witkop-Cyclisierung die besten Ergebnisse. Die Autoren führen die allerdings auch hierbei schlechten Ausbeuten auf die generelle Instabilität sowohl der Ausgangsverbindungen als auch der Produkte zurück. Trotzdem war schlussendlich die Witkop-Cyclisierung die beste dieser drei Lösungen.

In der ersten Totalsynthese des pentacyclischen Monoterpen (\pm)-2,7-Dihydropleiocarpamin (**25**) von Bosch und Mitarbeitern stellte sich die Witkop-Cyclisierung als die einzige zielführende Methode heraus, um den Ringschluss von **22** zu **23** zu gewährleisten (Schema 4).^[9]



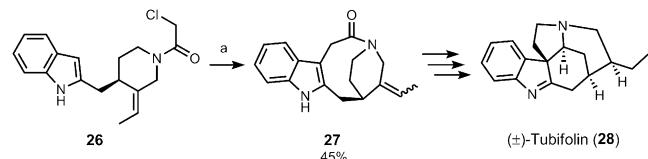
Schema 4. Reagentien und Bedingungen: a) verschiedene Bedingungen, z. B. $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, TiCl_4 oder AcOH-HCl ; b) verschiedene Bedingungen, z. B. MsCl ; dann NaI , MsCl ; dann $\text{Pd}(\text{OH})_2$ oder Pd/C ; c) $\text{h}\nu$, 254 nm, 125 W, Na_2CO_3 , $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ 1:1, N_2 , RT, 45 min. Ms = Menthansulfonyl.

Die Synthese sieht den Gerüstaufbau dergestalt vor, dass der Ringschluss über die Witkop-Cyclisierung an der Indol-3-Position auf einer späten Stufe erfolgen soll. Bosch et al. versuchten zuerst wieder eine elektrophile Cyclisierung. Zu diesem Zweck wurde der Aldehyd in ein Dithioacetal überführt. Die säurekatalysierte Reaktion ergab nur Polymerisationsprodukte (Schema 4 A).

Diese Resultate veranlassten die Gruppe dazu, die Cyclisierung zum Sechsring über eine Zwei-Kohlenstoffatom-Kette an der Indol-3-Position in einer nukleophilen Substitution durch das Stickstoffatom zu versuchen. Die Alkoholfunktion von **21** an dieser C₂-Kette wurde in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt, aber die angestrebte Substitutionsreaktion führte nicht zum gewünschten Produkt (Schema 4 B). Nachdem auch diese vermeintlich sichere Route gescheitert war, entschlossen sich Bosch und Mitarbeiter, die Witkop-Cyclisierung am entsprechenden Chloracetamid **22** durchzuführen. Tatsächlich ergab die Photoreaktion das gewünschte Produkt **23** in 25% Ausbeute neben Spuren von **24**.

(Schema 4 C). Die Verwendung von wasserhaltigem Acetonitril lieferte als einziges Produkt die Verbindung **23** mit 15%, wohingegen **24** mit 10% Ausbeute erhalten wurde, wenn reines Methanol als Lösungsmittel verwendet wurde.

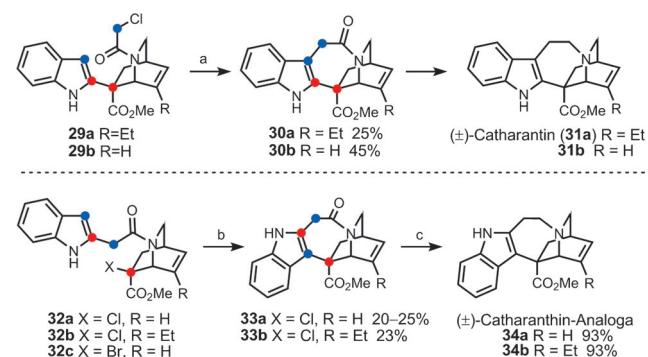
Die Gruppe von Bosch verwendete die Witkop-Cyclisierung in der enantioselektiven Synthese des *Strychnos*-Alkaloids ($-$)-Tubifolin (**28**, Schema 5).^[10] Die Ausbeute in dieser Transformation betrug 45%, begleitet von einer Isomerisie-



Schema 5. Reagentien und Bedingungen: a) $\text{h}\nu$, Na_2CO_3 , $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, N_2 , 15 min.

rung der Doppelbindung ($E/Z \approx 3:1$). Im Vergleich zu anderen Literaturbeispielen ist diese spezielle Umsetzung bemerkenswert in Bezug auf die Reaktionszeit – die Reaktion war in 15 Minuten beendet. Die Einführung von zusätzlichen Substituenten am Piperidinring führte zu drastisch verlängerten Reaktionszeiten und einem Abfall der Ausbeute auf 15%.^[11] Reduktion der Doppelbindung zum Ethylrest und nachfolgende Bestrahlung führten zu Ausbeuten um 20% für das cyclisierte Produkt.^[12] Es wird angenommen, dass die Ethylidengruppe in **26** eine Vorzugskonformation einnimmt, bei der die beiden Reaktionszentren nahe zueinander stehen und daher höhere Ausbeuten zustande kommen.

Sundberg et al. haben genaue Untersuchungen über die Effizienz der Cyclisierung in Abhängigkeit der Kettenlänge an der Indol-3-Position durchgeführt.^[13] Weiterhin haben die Witkop-Cyclisierung in der Synthese von Catharanthin (**31a**) und seinen Regioisomeren **34a,b** untersucht.^[14] Im Vergleich zu den Analoga ist bei Catharanthin die Indoleinheit in umgekehrter Anordnung an den Rest des Moleküls geknüpft (Schema 6).^[15] Die Photocyclisierung von **29a** ergab das Ringschlussprodukt **30a** in 25% Ausbeute und mündete in einer Formalsynthese von (\pm)-Catharanthin. Bestrahlung

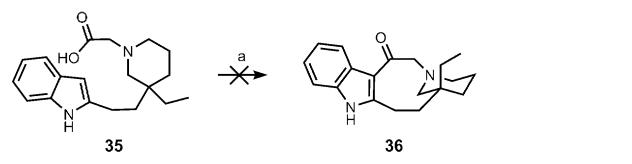


Schema 6. Reagentien und Bedingungen: a) $\text{h}\nu$, Niederdruck-Quecksilberlampe (Tungsram 250 W), Vycor-Filter, NaHCO_3 (7 Äquiv.), MeOH 1.6 $\mu\text{mol mL}^{-1}$, N_2 , 6 h; b) $\text{h}\nu$, 400 W, Vycor-Filter, NaHCO_3 (1.7 Äquiv.), $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ 2.3:1, 2.8 $\mu\text{mol mL}^{-1}$, N_2 , 5 h; c) NaBH_4 , $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, THF.

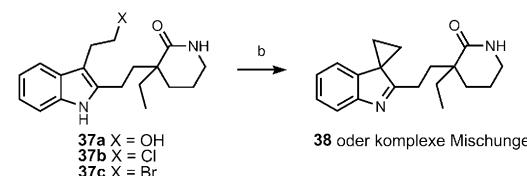
von **29b**, welchem die Ethylseitenkette fehlt, führte in Ausbeuten um 45 % zu **30b**. Das inverse Substitutionsmuster der Analoga erforderte einen α -Chlorester anstelle eines Amids und stellt eines der seltenen Beispiele dar, bei dem es sich nicht um ein α -Chloracetamid handelt. Die Photocyclisierung lieferte das gewünschte Produkt **33a** und **33b** in 20–25 % Ausbeute. Verwendung des Bromanalogs **32c** ergab keine Verbesserung der Ausbeute.

Eines der wenigen Beispiele mit hoher Ausbeute bei der Witkop-Reaktion ist die Synthese von (\pm)-Quebrachamin (**41**) durch Pagenkopf und Bajtos.^[16] Auch hier wurden zuvor zwei andere Wege verfolgt, um die gewünschte C-C-Knüpfung zu erreichen, bevor die Witkop-Cyclisierung zum Erfolg führte. Der erste Ansatz beinhaltet eine Friedel-Crafts-Acylierung an der Indol-3-Position (Schema 7 A), wohingegen der zweite eine *N*-Alkylierung des 3-substituierten Indol **37**

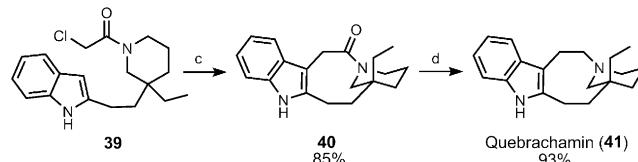
A) Friedel-Crafts-Acylierung



B) *N*-Alkylierung



C) Witkop-Photocyclisierung



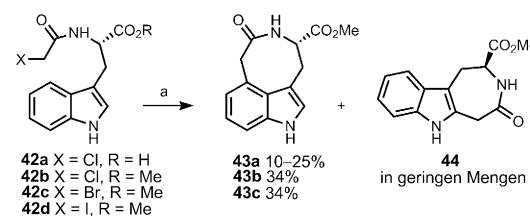
Schema 7. Reagentien und Bedingungen: a) verschiedene Friedel-Crafts-Acylierungsbedingungen; b) **37a**: Mitsunobu-Bedingungen, **37b** und **37c**: verschiedene Basen; c) $h\nu$, EtOH-H₂O, Na₂CO₃; d) LiAlH₄, THF, 0°C bis Rückfluss, 3 h.

zum Ziel hatte (Schema 7B). Beide Ansätze scheiterten jedoch, und so wurde die Witkop-Cyclisierung angewendet, um das gewünschte Produkt **40** zu erreichen (Schema 7C). Bei einer Reaktion in wasserhaltigem Ethanol unter Zugabe von Natriumcarbonat konnten die Autoren eine Ausbeute von 85 % erzielen. Vergleicht man diese konkrete Umsetzung mit ähnlichen Literaturbeispielen, so erscheint die Ausbeute dazu extrem hoch im Vergleich. Erklärbar ist das Ergebnis in Anbetracht der Ringgröße mit ähnlichen Beispielen. Der hier gebildete neungliedrige Ring verfügt über eine höhere konformative Flexibilität und erleichtert die Annäherung der beiden Reaktionszentren und somit die Cyclisierung. Der Naturstoff wurde anschließend durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in einem Schritt erhalten.

3. Photocyclisierung 3-substituierter Indole

Die 3-Position in einem Indolsystem stellt die elektronenreichste und damit den Ort des bevorzugten elektrophilen Angriffs dar. Wie zuvor besprochen, ergibt die Photocyclisierung eines α -Chloracetamids in 2-Position mit wenigen Ausnahmen 2,3-anellierte Ringsysteme.^[13] Befindet sich das α -Chloracetamid dagegen an der 3-Position, ergibt die Witkop-Reaktion Gemische von 3,4- und 2,3-cyclisierten Produkten im Verhältnis von ca. 3:1.^[6]

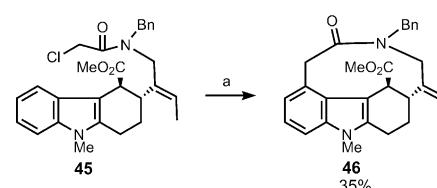
Bestrahlt man **42a** bei 254 nm in einer wässrigen Lösung gefolgt von einer Veresterung mit Diazomethan erhält man das entsprechende 3,4-Cyclisierungsprodukt **43a** in schlechten Ausbeuten (10–25 %) gemeinsam mit 2,3-anelliertem Produkt **44** (Schema 8). Die Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel bei **42b** verbesserte die Ausbeute auf 34 %,



Schema 8. Reagentien und Bedingungen: a) für **42a**: $h\nu$, H₂O; für **42b-d**: $h\nu$, MeCN.

wohingegen Bestrahlung bei höherer Wellenlänge (350 nm) nur zur Reisolierung von Startmaterial führte. Die Variation des Halogens und Reaktionsverfolgung der Witkop-Cyclisierung mit HPLC zeigte, dass die Chlorid- und die Bromidverbindung ungefähr gleich gut reagierten (Bildung von **43**). Jedoch wurde bei der Chlorverbindung **42b**, zusätzlich mehr von Produkt **44** beobachtet. Die Iodverbindung hingegen reagierte schleppend und ergab dabei hauptsächlich Zersetzungsprodukte, sowie eine Reihe nichtidentifizierter Nebenprodukte.

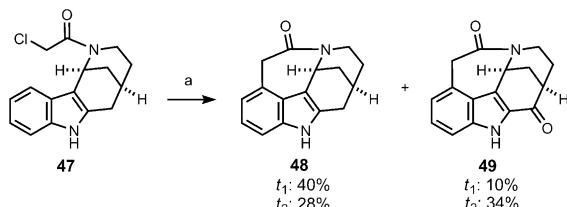
Das Beispiel in Schema 9 greift exemplarisch eine Makrocyclisierung heraus, die vom tricyclischen α -Chloracetamid **45** zum zehngliedrigen Makrocyclus **46** führte. Die Reaktion wurde in Methanol-Wasser durchgeführt und ergab **46** in 35 % Ausbeute als einzig detektierbares Produkt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Makrolactams zeigte zwei Konformere mit einer hohen Energiebarriere der gegenseitigen Umwandlung ($T_c = 120^\circ\text{C}$). Dieses Verhalten ist bei Indolverbindungen mit Makrolactamen bekannt.^[17] Dieses Expe-



Schema 9. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, MeOH-H₂O.

periment zeigt weiter, dass ein bereits vorhandener Substituent an der 3-Position eine Witkop-Cyclisierung in diese 3-Position verhindert – eine Dearomatisierung findet also nicht statt.

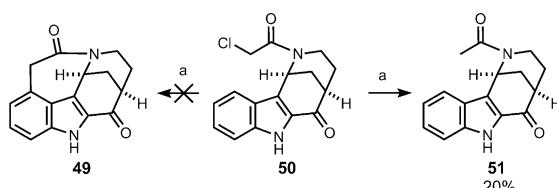
Ein weiteres Beispiel eines 2,3-Anellierungsprozesses stellt Tetracyclus **47** dar. Bestrahlung dieser Verbindung für 45 Minuten lieferte Pentacyclus **48** in 40% Ausbeute.^[18] 2-Acyliindol **49** wurde als Nebenprodukt in 10% Ausbeute isoliert (Schema 10). Eine Verlängerung der Bestrahlungszeit



Schema 10. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, MeOH, K_2CO_3 , $t_1 = 45$ min, $t_2 = 200$ min.

auf 200 Minuten änderte das Produktverhältnis von **48:49** auf 28:34%. Diese Photooxidation von 2,3-Dialkylindolen über Ausbildung von 3-Hydroxyindolenen zu den entsprechenden 2-Acyliindolen ist ein bekannter Prozess und wurde von Nakagawa und Mitarbeitern beschrieben.^[19]

Die Gruppe von Bosch versuchte eine Witkop-Cyclisierung an Keton **50**, erhielt aber stattdessen das Dechlorierungsprodukt **51** in 20% Ausbeute (Schema 11). Das geän-

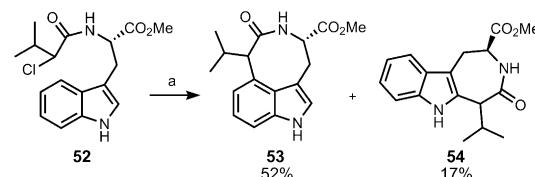


Schema 11. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, MeOH, K_2CO_3 .

derte Verhalten der acylierten Verbindung ist auf die Desaktivierung durch die mit dem Indolring konjugierte Carbonylgruppe zurückzuführen.

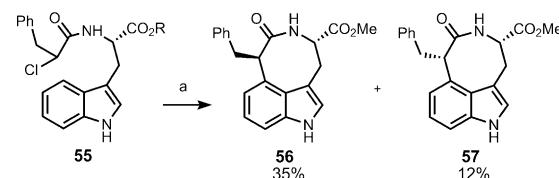
Die bisher aufgeführten Beispiele lassen den Schluss zu, dass vor allem zwei Faktoren die Regioselektivität der Photocyclisierung beeinflussen. Erstens, die Geometrie des Startmaterials und damit die konformative Freiheit des Systems, und zweitens die Elektronendichteverteilung im Heterocyclus und dem α -Chloracetamid. Schema 12 gibt die Regioselektivität exemplarisch wieder, bei dem Verbindung **52** nach Photolyse den achtgliedrigen Ring **53** mit 3,4-Verknüpfung in 52% Ausbeute und den siebengliedrigen Ring **54** mit 2,3-Verknüpfung in 17% Ausbeute ergab.

Die Regiochemie der Photocyclisierung kann mithilfe der Ladungsverteilung im Indolradikal erklärt werden. Mithilfe der SCF-MO-Theorie konnte eine Korrelation zwischen dem einfach besetzten Orbital und der Regioisomerenverteilung hergestellt werden.^[20]



Schema 12. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, MeCN.

Wie in Schema 13 ersichtlich werden Substituenten in α -Position zum Chloramid toleriert. Bestrahlung von Chloramid **55** etwa, ergab eine 3:1-Diastereomerengemisch von **56** und **57** in 47% Ausbeute. Diese Substrattoleranz bezüglich α -

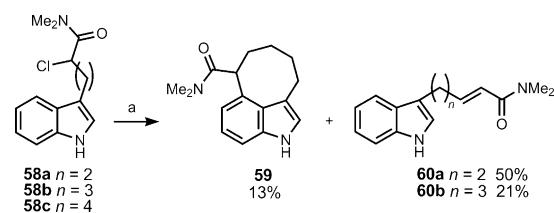


Schema 13. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, MeCN.

Verzweigung ermöglichte die Synthese von Azocinoindoles (verwandt mit Serotonin) mithilfe der Witkop-Cyclisierung.^[21]

Die bisher erläuterten Beispiele ergaben als Produkt der Witkop-Cyclisierung immer ein Lactam – also einen Heterocyclus. Dagegen untersuchten Moody und Mitarbeiter die Bildung von 3,4-verbrückten Carbocyclen, und der Amidfunktion in *exo*-Position am Ring.^[22]

Dabei konnte eine konkurrierende Eliminierung festgestellt werden, die Verbindungen vom Typ **60** ergab. Die Produktverteilung hängt dabei von der Kettenlänge ab, wie aus Schema 14 ersichtlich ist. Kettenlängen unter $n=4$ führten



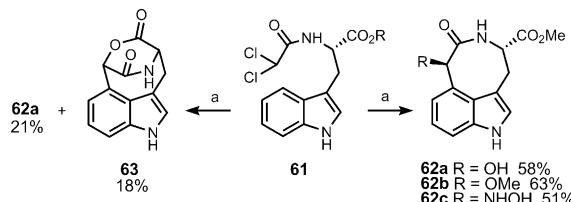
Schema 14. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, MeCN.

ausschließlich zum Eliminierungsprodukt. Bestrahlung von Verbindung **58b** ($n=4$) lieferte, wenn auch in bescheidenen Ausbeuten, das gewünschte Photocyclisierungsprodukt **59**.

Moody und Mitarbeiter haben außerdem Dichloracetyl-Tryptophanderivate untersucht, wobei das zusätzliche Halogenatom zur weiteren Funktionalisierung verwendet werden kann.

Zum Beispiel ergab die Bestrahlung von **61** bei 254 nm in Acetonitril **62a** in 58% Ausbeute. Dies stellt eine signifikante Verbesserung der Ausbeuten im Vergleich zur Umsetzung

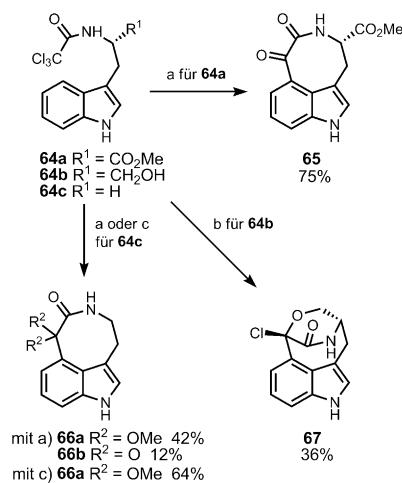
von **42a** zu **43a** dar (10–25% Ausbeute, in Schema 8). Der Alkoholfunktion im Produkt **62a** entsteht höchstwahrscheinlich bei der Aufarbeitung. In Anwesenheit anderer Nukleophile, zum Beispiel Methanol oder Hydroxylamin, werden entsprechend die Verbindungen **62b** bzw. **62c** gebildet. Die Photocyclisierung in Wasser ergab hingegen **62a** und **63** in einem Verhältnis von 1:1 (Schema 15). Die Steigerungen



Schema 15. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, MeCN; dann H_2O , MeOH oder NH_2OH ; b) $h\nu$, MeCN- H_2O .

der Ausbeute bei der Umsetzung zu **62** sind sehr wahrscheinlich auf die erhöhte Stabilität des intermedial gebildeten Radikals zurückzuführen. Daraus ergibt sich eine höhere Selektivität und somit geringere Mengen an Nebenprodukten.

Da Moody die positiven Effekte des zusätzlichen Chloratoms feststellen konnte, wurden noch die Derivate des *N*-Trichloracetyl-Tryptophans untersucht – in der Hoffnung, noch bessere Ausbeuten und Selektivitäten erzielen zu können. Im Fall von Verbindung **64a** erwies sich dieser Weg als erfolgreich, denn die Photocyclisierung in wässrigem Acetonitril ergab 75% Ausbeute des gewünschten Produktes **65** (Schema 16). Hingegen ergab die Bestrahlung des entspre-

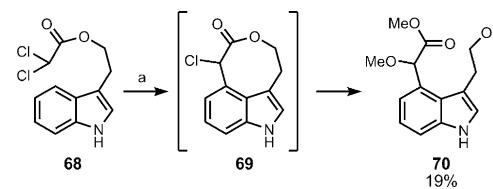


Schema 16. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, MeCN-MeOH; b) $h\nu$, MeCN; c) $h\nu$, MeCN- H_2O .

chenden Alkohols **64b** den Tetracyclus **67** in 36% Ausbeute. Bei Verwendung von Tryptamin, also eines Substrats ohne Substituent in α -Position, wurde weiterhin wiederum eine Lösungsmittelabhängigkeit festgestellt. Wurde die Reaktion in methanolhaltigem Acetonitril durchgeführt, entstand als Hauptprodukt **66a** (42%) gemeinsam mit dem Nebenpro-

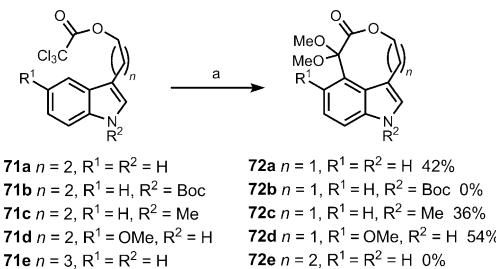
dukt **66b** (12%). Die gleiche Reaktion ergab in wässrigem Acetonitril hingegen **66a** als das alleinige Produkt mit 64% Ausbeute.

Untersuchungen zur Substrattoleranz bezüglich der Reaktion von Estern statt Amiden – also der Einsatz von Tryptophol und Homotryptophol – wurden ebenfalls von der Gruppe von Moody durchgeführt.^[23] Anfängliche Studien zur Photocyclisierung von Tryptophol in Acetonitril waren enttäuschend, da kein Produkt isoliert werden konnte. Wenn jedoch Methanol als Cosolvens zugesetzt wurde, konnte **70** in 19% detektiert werden. Dieses Produkt wird durch Photocyclisierung mit nachfolgender nukleophiler Substitution und Methanolyse des achtgliedrigen Lactons erhalten (Schema 17).



Schema 17. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, MeCN-MeOH.

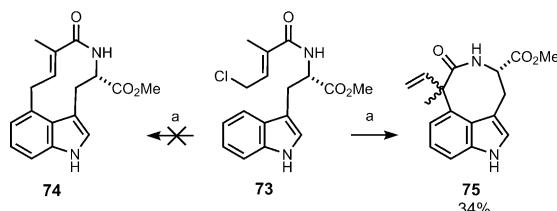
Mit Tryptophanol wurden ebenfalls Photocyclisierungen mit mehreren Chloratomen in α -Position durchgeführt, um festzustellen, ob sich auch hier höhere Ausbeuten ergeben würden (Schema 18). Auch hier hatten zusätzliche Chloratome positive Auswirkungen auf die Ausbeute wie in Schema 18 zu



Schema 18. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, MeCN-MeOH.

sehen ist. Die Bestrahlung von **71a** in methanolhaltigem Acetonitril etwa lieferte Pyrrolobenzoxocin **72a** in 42%. Eine elektronenziehende Gruppe wie die Boc-Schutzgruppe in **71b** unterbindet die Cyclisierung. Hingegen ergab das *N*-Methyl-Derivat **71c** das Cyclisierungsprodukt **72c** in 36% Ausbeute. Eine zusätzliche elektronenschiebende Gruppe wie in **71d** ergab verbesserte Ausbeuten des Photocycloadditionsprodukts **72d** (54%). Versuche, ein neungliedriges Lacton von **71e** zu synthetisieren, schlugen fehl. Es konnte kein Produkt **72e** isoliert werden.

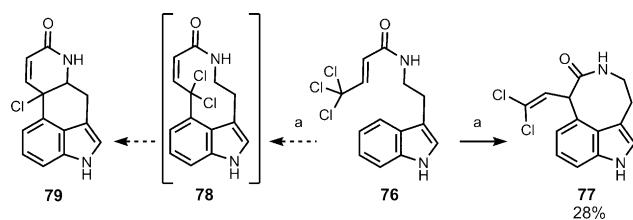
Die vinyloge Witkop-Cyclisierung wurde von Endo und Mitarbeitern das erste Mal mit α,β -ungesättigtem Chloramid **73** untersucht. Bestrahlung von **73** in wasserfreiem Acetonitril bei Raumtemperatur ergab das achtgliedrige Lactam **75** als Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:1, wobei die Gesamtausbeute 34% betrug (Schema 19). Es wurde also kein



Schema 19. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, MeCN.

„vinyloges Produkt“ **74** gefunden.^[24] Aller Voraussicht nach isomerisiert das anfänglich gebildete primäre Allylradikal zum stabileren tertiären Allylradikal, woraus sich der Acht-Ring dann ableitet.

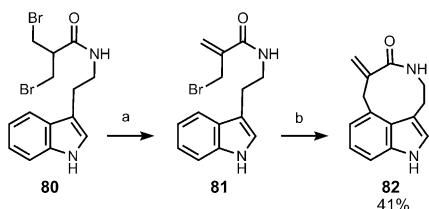
Auf diesen ersten experimentellen Befunden fußt die Untersuchung der Witkop-Cyclisierung an α,β -ungesättigten Trichloramiden wie **76**.^[25] Mascal und Mitarbeiter verfolgten einen schnellen Zugang zum Ergolinsystem **79** (Schema 20).



Schema 20. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, MeCN.

Jedoch auch in diesem Fall wurde statt des zehngliedrigen der achtgliedrige Lactamring mit 28 % Ausbeute gebildet, und ist daher konsistent mit den Beobachtungen die Endo et al. gemacht hatten.^[25]

Weitergehende Studien von Mascal gingen von dem Amid **80** aus. Aus diesem Amid wurde durch Eliminierung von Bromwasserstoffsäure die Verbindung **81** erzeugt, welche die Vorstufe für die Witkop-Reaktion darstellt (Schema 21).

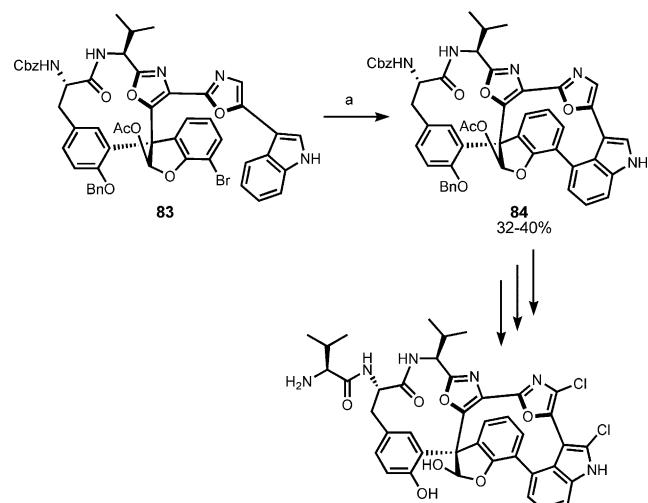


Schema 21. Reagentien und Bedingungen: a) $NaOH$; b) $h\nu$, MeCN.

Bestrahlung von **81** in Acetonitril ergab das erste Mal das gewünschte vinyloge Produkt **82** in 41 % Ausbeute.

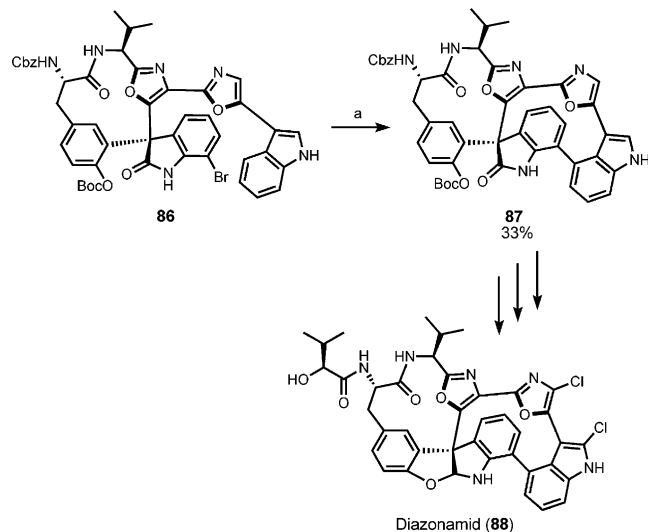
3.1. Cyclisierung 3-substituierter Indole in der Totalsynthese

Erfolgreiche Anwendungen der Witkop-Cyclisierung in der Totalsynthese sind bisher selten. Harran und Mitarbeiter



Schema 22. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, 2 Äquiv. LiOAc, 3 Äquiv. Epichlorhydrin, MeOH-H₂O 3:1. Cbz = Benzyloxycarbonyl.

waren unter den Ersten, die diese Reaktion erfolgreich auf den Naturstoff Diazonamid A (**85**) anwenden konnten.^[26] Bestrahlung von Verbindung **83** in einer Mischung aus Wasser Methanol, Lithiumacetat und Epichlorhydrin lieferte den gewünschten Makrocyclus **84** in 32–40 % Ausbeute (Schema 22). Einige Umwandlungen funktioneller Gruppen



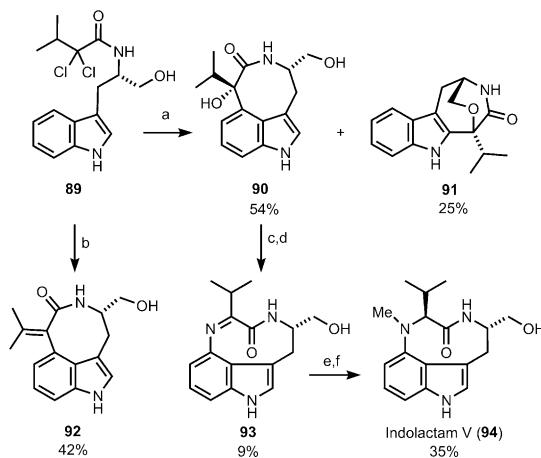
Schema 23. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, 2 Äquiv. LiOAc, 3 Äquiv. Epichlorhydrin, MeOH-H₂O 3:1.

schlossen die Totalsynthese des Naturstoffs ab, wobei sich allerdings herausstellte, dass die ursprünglich angegebene Struktur des Naturstoffs falsch zugeordnet worden war.

Im Wissen um die berichtigte Struktur **88** starteten Nicolaou et al. erneut eine Totalsynthese, in der sie in sehr ähnlicherweise wie Harran die Witkop-Cyclisierung anwendeten.^[27] Dabei wurde wie in Schema 23 ersichtlich ebenfalls der Makrocyclus geschlossen. Die Ausbeute betrug unter ähnlichen Bedingungen für die Photocyclisierung von **86** zu

87 33 %, wobei 50 % Startmaterial zurückgewonnen wurde. Die Synthese von **88** konnte in wenigen nachfolgenden Schritten erfolgreich beendet werden.

Eine weitere erfolgreiche Anwendung der Witkop-Cyclisierung in der Totalsynthese stellt die Route von Moody zum Indolaktam V dar.^[28] Die Photoreaktion von **89** in wässrigem Acetonitril lieferte zwei Diastereomere von **90** in 54 % Ausbeute (*cis/trans* = 4:1). Dabei trat noch ein zusätzliches Produkt **91** in 25 % Ausbeute auf, welches eine zusätzliche Cyclisierung durchgeführt hatte. Wurde wasserfreies Acetonitril verwendet, erhielt man hingegen ausschließlich das Lactam **92** in 42 % Ausbeute (Schema 24). Die weiteren Schritte be-

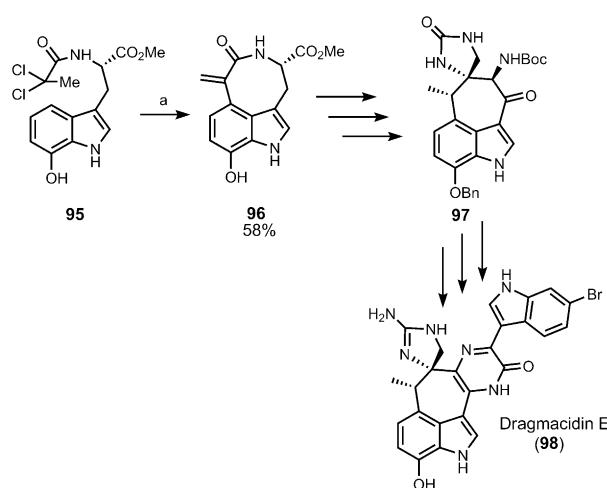


Schema 24. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, wässr. MeCN; b) $h\nu$, MeCN; c) NaN_3 , TFA, HCCl_3 ; d) $h\nu$, MeCN; e) NaBH_3CN , MeOH; f) MeI , NaHCO_3 , MeOH. TFA = Trifluoressigsäure.

inhalteten die Substitution des tertiären Alkohols mit Stickstoffwasserstoffsäure, gefolgt von einer zweiten photochemischen Reaktion, nämlich der Insertion des Stickstoffatoms in den Lactamring. Nach Fertigstellung des Naturstoffgerüsts wurde noch eine Reduktion des Imins **93** durchgeführt, gefolgt von einer Methylierung, um zum Endprodukt **94** zu gelangen.

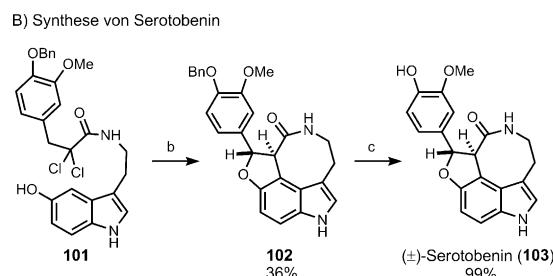
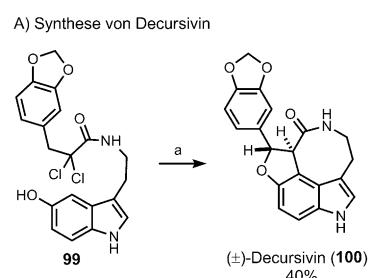
Die Totalsynthese von Dragmacidin E (98) von Feldman et al. beruht auf der Witkop-Cyclisierung von **95** und ergab das Lactam **96**.^[29] Wie von Moody und Mitarbeiter demonstriert wurde (Schema 24), können Dichloracetyl-Derivate Eliminierungsprodukte ergeben. Dies wurde von Feldman gezielt ausgenutzt (in der Umsetzung von **95** zu **96**), um im Laufe der Synthese eine Methylgruppe einzuführen (Schema 25). Das Olefin **96** wurde in 58 % Ausbeute durch eine Eliminierung erhalten. Es erfolgte eine Ringverengung vom Cyclooctan-artigen System zum Siebenring in einem mehrstufigen Prozess (Dieckmann-Kondensation/Ringöffnung, gefolgt von Umwandlungen funktioneller Gruppen mit Einführung des Guanidinrests). Die Kondensation des resultierenden Intermediats **97** mit dem Bromindol-Baustein, der aus der Struktur des Naturstoffs erkennbar wird, ebnete den Weg zum erfolgreichen Abschluss der Synthese von **98**.

Jia und Mitarbeiter verwendeten bei ihren Totalsynthesen von (\pm)-Decursivin (100) und (\pm)-Serotobenin (103), wie in



Schema 25. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, MeCN, RT, 3 h.

den beiden letztgenannten Beispielen, ein substituiertes Dichloracetamid als Substrat in der Photoreaktion.^[21] Dabei ersannen sie eine Cyclisierungskaskade, die den zusätzlichen Dihydrofuranring im Eintopfverfahren schließt. Die Photocyclisierung knüpft dabei eingangs den Lactamring, geht anschließend eine β -Eliminierung ein, und abschließend wird der letzte Ring in einer Oxa-Michael-Reaktion geschlossen. Das Lösungsmittel spielte dabei eine entscheidende Rolle. Nach einiger Optimierung konnte so der Naturstoff in einem Schritt ausgehend von dem Dichlortryptamin-Derivat **99** und in 40 % Ausbeute erhalten werden. Um zu Serotobenin (103) zu gelangen, war die abschließende Abspaltung der Benzylschutzgruppe notwendig (Schema 26).



Schema 26. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, 5 Äquiv. Li_2CO_3 , MeCN-H₂O 10:1, 4.5 $\mu\text{mmol mL}^{-1}$, RT; b) $h\nu$, LiOAc , MeCN-H₂O 5:1, RT, 4 h; c) H_2 , 10 % Pd/C, THF-MeOH 2:1, RT, 3 h.

4. Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Witkop-Cyclisierung in moderaten Ausbeuten von ca. 30–55 %, aber auf sehr direkte Weg, mittlere Lactamringe an Indolen liefert. Über die Bildung von Nebenprodukten wird selten berichtet, diese stammen aber soweit bekannt vor allem aus β -Eliminierungsprozessen unter photochemischen Bedingungen. Dies ist natürlich nur bei Substraten möglich, die komplexere Chloramide tragen als das Acetamid. Hohe Ausbeuten sind dünn gesät, wurden aber für einige Beispiele berichtet. Nichtsdestotrotz bietet diese Reaktion einen sehr direkten und schutzgruppenfreien Zugang zu polycyclischen Systemen. Die Witkop-Cyclisierung bietet einen besonderen synthetischen Mehrwert, weil alternative Wege zu diesen Systemen fast immer länger sind, sodass die Ausbeuten in vergleichbare Bereiche kommen. Die Substrate der Witkop-Cyclisierung hingegen sind sehr leicht herzustellen, wodurch mäßige Ausbeuten in der Photocyclisierung wieder wettgemacht werden.

Wir danken der Alexander von Humboldt-Stiftung für die finanzielle Unterstützung durch einen Sofja-Kovalevskaja-Preis sowie unserem Institut für Organische Chemie für zusätzliche Finanzierung.

Eingegangen am 22. August 2013
Online veröffentlicht am 9. Dezember 2013

-
- [1] O. Yonemitsu, P. Cerutti, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3941–3945.
 [2] R. J. Sundberg in *Organic Photochemistry*, Bd. 6 (Hrsg.: A. Padwa, O. L. Chapman), Marcel Dekker, New York, **1983**, S. 121–176.
 [3] P. A. Evans, B. Holmes, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9131–9166.
 [4] R. J. Sundberg, J. G. Luis, R. L. Parton, S. Schreiber, P. C. Srinivasan, P. Lamb, P. Forcier, R. F. Bryan, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4859–4865.
 [5] R. J. Sundberg, J. D. Bloom, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3382–3387.
 [6] M. Mascal, C. J. Moody, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 823–830.
 [7] G. S. Hammond, M. T. McCall, O. Yonemitsu, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6991–6993.
 [8] M. L. Bennasar, E. Zulaica, B. A. Sufi, J. Bosch, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8601–8610.
 [9] M. L. Bennasar, E. Zulaica, J. M. Jimenez, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7756–7767.
 [10] M. Amat, M. D. Coll, D. Passarella, J. Bosch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2775–2778.
 [11] K. S. Bhandari, J. A. Eenkhoorn, A. Wu, V. Snieckus, *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 79–86.
 [12] A. Wu, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2057–2060.
 [13] R. J. Sundberg, F. X. Smith, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2613–2621.
 [14] C. Szántay, H. Bölskei, E. Gács-Baitz, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1711–1732.
 [15] R. J. Sundberg, J. Hong, S. Q. Smith, M. Sabat, I. Tabakovic, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6259–6292.
 [16] B. Bajtos, B. L. Pagenkopf, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1072–1077.
 [17] M. L. Bennasar, E. Zulaica, A. Ramirez, J. Bosch, *Heterocycles* **1996**, *43*, 1959–1966.
 [18] J. Bosch, M. Amat, E. Sanfeliu, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2557–2565.
 [19] T. Hino, M. Nakagawa, *Heterocycles* **1977**, *8*, 743–782.
 [20] S. Naruto, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 900–909.
 [21] a) H. Qin, Z. Xu, Y. Cui, Y. Jia, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4539–4541; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4447–4449; b) M. Mascal, K. V. Modes, A. Durmus, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4537–4538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4445–4446.
 [22] A. L. Beck, M. Mascal, C. J. Moody, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, W. J. Coates, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 797–811.
 [23] A. L. Beck, M. Mascal, C. J. Moody, W. J. Coates, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 813–821.
 [24] Y. Endo, R. Nagata, K. Shudo, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 369–372.
 [25] M. Mascal, E. L. Ruchkina, A. B. Blake, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8443–8445.
 [26] P. G. Harran, J. Li, S. Jeong, L. Esser, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4901–4906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4765–4769.
 [27] K. C. Nicolaou, D. Y. K. Chen, S. A. Snyder, X. Huang, T. Ling, M. Bella, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888–12896.
 [28] M. Mascal, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 589–590.
 [29] K. S. Feldman, P. Ngernmeesri, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5449–5452.
-