

- [9] E. Harnik, G. M. J. Schmidt, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3295.
[10] J. F. D. Mills, S. C. Nyburg, *J. Chem. Soc.* **1963**, 308, 927.
[11] R. Thomas, P. Coppens, *Acta Crystallogr. Sect B* **1972**, *28*, 1800.
[12] H. L. Ammon, G. L. Wheeler, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2695; L. Fallon, H. L. Ammon, R. West, V. N. M. Rao, *Acta Crystallogr. Sect B* **1974**, *30*, 2407.
[13] J.-S. Lee, S. C. Nyburg, *Acta Crystallogr. Sect C* **1985**, *41*, 560.
[14] A. Krebs, W. Rüger, W.-U. Nickel, M. Wilke, U. Burkert, *Chem Ber.* **1984**, *117*, 310.
[15] J. Dannheim, W. Grahn, H. Hopf, C. Parrodi, *Chem Ber.* **1987**, *120*, 871.
[16] H. Sakurai, K. Ebata, C. Kabuto, Y. Nakadaira, *Chem. Lett.* **1987**, 301.
[17] H. Sakurai, H. Tobita, Y. Nakadaira, C. Kabuto, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4288.
[18] E. Heilbronner, H. Bock, *Das HMO-Modell und seine Anwendung. Grundlagen und Handhabung*, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, **1978**, S. 315.
[19] G. Miehe, P. Susse, V. Kupčík, E. Egert, M. Nieger, G. Kunz, R. Gerke, B. Knieriem, M. Niemeyer, W. Lütke, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1008; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 964.
[20] A. Y. Meyer, H. Yinnon, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3915.
[21] J. Fabian, R. Zahradník, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 693; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 677.
[22] E. Y. Gudriniece, P. V. Pastors, A. F. Levins, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1972**, *204*, 874; *Dokl. Chem. (Engl. Transl.)* **1972**, *204*, 471.
[23] K. A. Bello, L. Cheng, J. Griffiths, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 815.
[24] F. Campagna, A. Carotti, G. Casini, M. Ferappi, *Gazz. Chim. Ital.* **1983**, *113*, 507.
[25] W. V. Volland, E. R. Davidson, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 533.
[26] Kristallstrukturanalyse von **3**: Enraf-Nonius-CAD-4-Diffraktometer, $\mu(\text{Mo}_{\text{K}\alpha}) = 0.769 \text{ cm}^{-1}$, Einkristall $0.13 \times 0.4 \times 0.4 \text{ mm}^3$, $T = 294 \text{ K}$. Kristalldaten: $M_r = 562.56$, $\rho_{\text{ber}} = 1.294 \text{ g cm}^{-3}$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$ (Nr. 14), $a = 1053.6(3)$, $b = 956.7(2)$, $c = 1439.9(4) \text{ pm}$, $\beta = 96.01(2)^{\circ}$, $V = 1.4433 \text{ nm}^3$, $Z = 2$. ω -Datensammlung: $2\theta = 4 - 46^{\circ}$, maximale Meßzeit 150 s, Scan-Breite $0.90^{\circ} + 0.35 \tan \theta$, 2248 gemessene ($\pm h, +k, +l$), 2101 symmetrieeinabhängige Reflexe, davon 1762 als beobachtet eingestuft [$I > 2\sigma(I)$]. Verfeinerte Parameter: 199. Strukturlösung: SHELXS 86, Verfeinerung SHELXTL-Plus. Nichtwasserstoffatome anisotrop, Wasserstoffatome nach Reitermodell auf berechneten Positionen isotrop. $R = 0.0384$, $R_w = 0.0363$; größte Restelektronendichte $+0.17$ und $-0.19 \cdot 10^{-6} \text{ e pm}^{-3}$. Die Elementarzelle enthält zwei Moleküle Acetonitril. – Kristallstrukturanalyse von **4**: Enraf-Nonius-CAD-4-Diffraktometer, $\mu(\text{Mo}_{\text{K}\alpha}) = 0.834 \text{ cm}^{-1}$, Einkristall $0.13 \times 0.27 \times 0.27 \text{ mm}^3$, $T = 294 \text{ K}$. Kristalldaten: $M_r = 480.45$, $\rho_{\text{ber}} = 1.409 \text{ g cm}^{-3}$, rhombisch, Raumgruppe $Pbcn$ (Nr. 60), $a = 1761.4(4)$, $b = 731.5(2)$, $c = 1757.6(5) \text{ pm}$, $V = 2.2646 \text{ nm}^3$, $Z = 4$. ω -Datensammlung: $2\theta = 4 - 46^{\circ}$, Scan-Breite $0.90^{\circ} + 0.35 \tan \theta$, 1842 gemessene ($+h, +k, +l$), 1440 symmetrieeinabhängige Reflexe, davon 1250 als beobachtet eingestuft [$I > 2\sigma(I)$]. Verfeinerte Parameter: 172. Strukturlösung: MULTAN, Verfeinerung SHELXTL-Plus. Nichtwasserstoffatome anisotrop, Wasserstoffatome nach Reitermodell auf berechneten Positionen isotrop. $R = 0.0307$, $R_w = 0.0261$; größte Restelektronendichten $+0.13$ und $-0.15 \cdot 10^{-6} \text{ e pm}^{-3}$. Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-57256, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
[27] F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. Guy Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 1.
[28] O. Ermer, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 672; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 604.
[29] B. Rosenau, C. Krieger, H. A. Staab, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2081; K. Maruyama, H. Imahori, K. Nakagawa, N. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1626.
[30] M. Ballester, J. Castaner, J. Riera, G. de la Fuente, M. Camps, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2287.
[31] a) F. H. Herbstein, *Acta Crystallogr. Sect B* **1991**, *47*, 288; b) Anmerkung bei der Korrektur (14. Juli 1993): Das Donor-Acceptor-substituierte 2-(Thioxanthan-9-yliden)jindan-1,3-dion kristallisiert in einer gefalteten und einer gefalteten-verdrillten Konformation (Verdrillungswinkel 11.1°); in Lösung zeigen die beiden Konformere das gleiche UV/VIS-Spektrum (J. J. Stezowsky, P. U. Biedermann, T. Hildenbrand, J. A. Dorsch, C. J. Eckhardt, I. Agranat, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 213).
[32] J. Fabian, Universität Dresden, persönliche Mitteilung (MNDO-Cl mit 148 einfach und doppelt angeregten Konfigurationen, Programm SCAMP 4.30 (basierend auf AMPAC 1.0 und MOPAC 4.0)).
[33] G. Kortüm, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1974**, *78*, 391; E. Fischer, *Chem. Unserer Zeit* **1975**, *9*, 85.
[34] R. Korenstein, K. A. Muszkat, S. Sharafy-Ozeri, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6177.

Carbene in räumlich begrenzten Systemen I. 1,3-C-H-Insertionsreaktion von Adamantyliden im β -Cyclodextrin-Hohlraum **

Von Udo H. Brinker*, Rüdiger Buchkremer,
Margaret Kolodziejczyk, René Kupfer, Murray Rosenberg,
Mark D. Poliks, Mario Orlando und Michael L. Gross

Professor Emanuel Vogel zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Chemie von reaktiven Zwischenstufen (Gästen) in begrenzten Räumen von anderen Verbindungen (Wirten) bietet interessante Möglichkeiten zur Entdeckung neuer Reaktionen^[1]. Es ist anzunehmen, daß sich das Reaktionsverhalten von Carbenden in räumlich begrenzten Systemen erheblich von dem freier Carbene in Lösung oder in der Gasphase unterscheidet. Die enge Anpassung der Strukturen von Wirt und Gastcarben aneinander sollte sowohl inter- als auch intramolekulare Reaktionen verändern. Außerdem werden geeignete Hohlraumgrößen die Beweglichkeit der eingeschlossenen Carbene so einschränken, daß diese voraussichtlich selektiver reagieren.

In den letzten Jahrzehnten wurde die Carbenchemie in einer Reihe von Reaktionsmedien eingehend untersucht^[2]. Über Carbene, die in räumlich begrenzten Systemen erzeugt wurden, ist jedoch fast nichts bekannt. Bisher wurden als Wirtmoleküle nur α - und β -Cyclodextrin (CD) verwendet^[3], wobei Carbene oder die entsprechenden Carbenoide als Zwischenstufen nicht sicher nachgewiesen werden konnten^[3].

Als Vorstufe für das Gastcarben wurde das relativ stabile, von Adamantan abgeleitete Diazirin **1**^[4, 5] und als molekulares Reaktionsgefäß β -CD gewählt (siehe Schema 1). Die Verbindung **1** wurde nach Literaturangaben^[6] synthetisiert und war nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel) unter Lichtausschluß $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch rein. Der β -CD-Komplex von **1** (**1** · β -CD) wurde hergestellt (Verhältnis Wirt:Gast ca. 3:1) und charakterisiert. Um einen Austausch der im β -CD-Hohlraum eingeschlossenen Gastmoleküle durch Lösungsmittelmoleküle zu verhindern, wurden zur Charakterisierung Festkörper-NMR-Spektren aufgenommen. Die $^{13}\text{C-CP/MAS-NMR}$ -Spektren lieferten überzeugende Beweise dafür, daß sich ein Einschlußkomplex gebildet hatte^[7]. Gestützt wird dies ferner durch die Pulver-Röntgenbeugungsspektren von **1**, β -CD, **1** · β -CD sowie einem physikalischen Gemisch aus **1** und β -CD. Unter den Bedingungen der FAB-Massenspektrometrie (FAB = Fast Atom Bombardment) ist der lose gebundene Komplex jedoch nicht beständig; es tritt nur das $(M - H)^+$ -Signal von β -CD auf^[8].

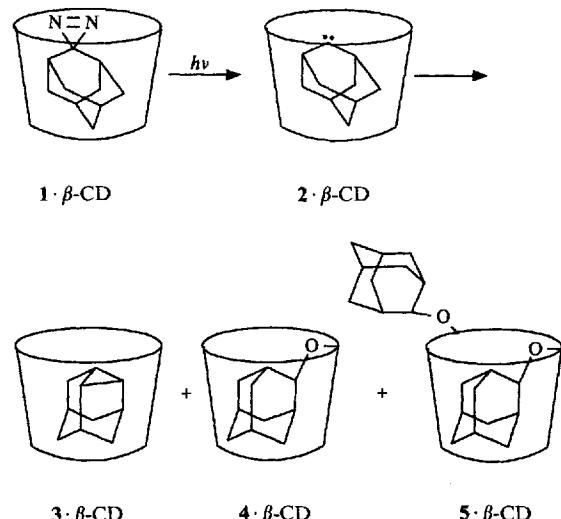
Weiterhin wurden Kraftfeldrechnungen durchgeführt, um Informationen über die räumliche Anpassung von **1** an den CD-Hohlraum und seine mögliche Position in ihm zu gewinnen^[9]. Berechnungen mit dem SYBYL-Kraftfeld unter Verwendung vorgegebener Parameter zeigten, daß **1** nahezu

[*] Prof. U. H. Brinker, Dr. R. Buchkremer, M. Kolodziejczyk, Dipl.-Chem. R. Kupfer, M. Rosenberg
Department of Chemistry
State University of New York at Binghamton
Binghamton, NY 13902-6000 (USA)
Telefax: Int. + 607/777-4478
Dr. M. D. Poliks
IBM Corporation
1701 North Street, Endicott, NY 13760 (USA)
Dr. M. Orlando, Prof. M. L. Gross
Department of Chemistry, University of Nebraska
Lincoln, NE 68588-0304 (USA)

[**] Carbene Rearrangements, 41. Mitteilung. Wir danken der American Maize-Products Company, Hammond, IN, für die in dieser Untersuchung verwendeten Cyclodextine. – 40. Mitteilung: L. Xu, G. Lin, F. Tao, U. H. Brinker, *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 650.

vollständig in den β -CD-Hohlraum eintaucht, wobei sich die Diaziringruppe an der größeren Öffnung des Kegelstumpfes befindet.

Die Photolyse (Hanovia 400 W) des festen Einschlußkomplexes **1** · β -CD (Schema 1) ergab das Produkt der intramolekularen Carben-Insertion, 2,4-Didehydroadamantan, als **3** · β -CD und 2-Adamantanonazin · β -CD^[10] im Verhältnis von etwa 35:65^[11]. Beide Produkte wurden durch Vergleich der NMR-Spektren mit denen der auf unabhängigem Weg synthetisierten β -CD-Komplexe von 2-Adamantanonazin und 2,4-Didehydroadamantan identifiziert. Wurde ein physikalisches Gemisch aus β -CD und **1** photolysiert, bildete sich nur etwa 1% 2,4-Didehydroadamantan **3**! Überdies führte die Photolyse von **1** im festen Zustand nicht zu nachweisbarem **3**.



Schema 1. Alle Gastmoleküle können innerhalb und außerhalb des β -CD-Hohlraums sowie unterschiedlich räumlich angeordnet vorliegen. Das Carben kann sich in die sekundären Hydroxygruppen an der weiteren Öffnung des β -CD-Moleküls oder in die primären an der engeren Öffnung eingeschoben haben.

Diese Ergebnisse stehen völlig im Gegensatz zur Produktverteilung bei der Photolyse von **1** in Kohlenwasserstoffen als Lösungsmitteln, bei der das Carben-Insertionsprodukt nicht^[12] (oder nur in Spuren) gebildet wird (0.2% in Heptan^[13]). Bei der Photolyse in Lösung überwiegt eindeutig die Bildung von Azin (76–85%) und Adamantanone^[12].

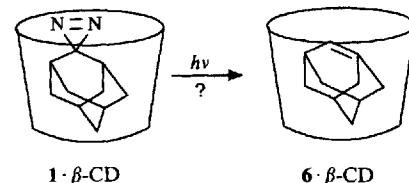
Warum wird **3** · β -CD, das C-H-Insertionsprodukt, im Festkörper in Ausbeuten bis zu annähernd 30% gebildet, während es bei der Photolyse in Lösung nur in $\leq 0.2\%$ anfällt? Die Komplexierung durch β -CD ändert die Reaktivität des Carbens Adamantyliden offenbar drastisch; die intramolekulare 1,3-C-H-Insertionsreaktion ist nun um den Faktor 150 wahrscheinlicher.

Im sauberen ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum des Produktgemisches können alle Signale von 2,4-Didehydroadamantan und die meisten des Azins direkt zugeordnet werden. Ein eindeutiger Hinweis auf Produkte, die aus einer Insertion von Adamantyliden in die OH-Bindungen von β -CD resultieren, fand sich nicht. Der FAB- und Tandem-Massenspektrometrie zufolge hatte sich Adamantyliden jedoch in einer der 21 OH-Bindungen von β -CD unter Bildung eines kovalent gebundenen Wirt-Gast-Komplexes mit dem ($M - H$) $^-$ -Ion m/z 1267 eingeschoben. Den Beweis erbrachte die Behandlung einer Probe mit D_2O , um die übrigen aktiven Wasserstoffatome auszutauschen^[14], und die Stoßaktivierung des Ions m/z 1267; ein Verlust von 2,4-Didehydroadamantan konnte nicht nachgewiesen werden. Bei den FAB-

Versuchen wurde ferner ein Ion geringer Häufigkeit mit m/z 1401.5 gefunden, bei dem es sich vermutlich um ein mit zwei $\text{C}_{10}\text{H}_{14}$ -Einheiten verknüpftes β -CD handelt. Als Beweis kann gesehen werden, daß nur 19 Wasserstoffatome mit D_2O ausgetauscht werden. Es haben also zwei Insertionsreaktionen von zwei Adamantylidenen in zwei verschiedene OH-Bindungen von β -CD stattgefunden. Der absolute Anteil der FAB-massenspektrometrisch eindeutig nachgewiesenen OH-Insertionsprodukte **4** · β -CD und **5** · β -CD (Schema 1) ist noch nicht bekannt. Da diese Verbindungen jedoch mit der ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektroskopie nicht gefunden wurden, müssen sie in jeweils weniger als 5% Ausbeute entstanden sein.

Es wird angenommen, daß Adamantyliden ein Carben mit Singulettgrundzustand ist; die Erzeugung des Tripletzustandes gelingt sogar in Gegenwart von Photosensibilisatoren nicht^[15]. Die Frage, ob das in β -CD eingeschlossene Adamantyliden ebenfalls ein Singulett-Carben ist, kann zur Zeit nicht beantwortet werden. Laserblitz-Photolyse-Studien könnten dieses Problem lösen, aber auch Fragen beantworten, die sich mit den Unterschieden im Reaktionsverhalten von „freiem“ und von (partiell) eingeschlossenem Adamantyliden im Detail beschäftigen.

Wenn das in β -CD erzeugte Carben **2** nicht leicht mit einem anderen Reaktionspartner reagieren kann, könnte es sich in das hochgespannte Adamanten **6** umlagern, das bekanntlich sofort dimerisiert^[16], inzwischen aber in einer Matrix bei niedriger Temperatur nachgewiesen werden konnte^[17]. Diese Reaktion scheint jedoch nicht stattzufinden, wenn Adamantyliden **2** in β -CD eingelagert ist^[18].



Fazit: Unsere Ergebnisse lassen stark darauf schließen, daß wir die ersten *intra*- und *intermolekularen* Carben-Insertionsreaktionen in einem räumlich begrenzten molekularen Reaktionsgefäß nachgewiesen haben.

Arbeitsvorschrift

1 · β -CD: Zu einer Lösung von 0.49 g (3 mmol) **1** in 12 mL Diethylether wurden 3.4 g (3 mmol) β -CD-Hydrat in 150 mL Wasser gegeben. Nach 24 h Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert, mehrmals mit Wasser und Ether gewaschen und anschließend im Exsikkator getrocknet. Ausbeute: 2.9 g (2.4 mmol, 81%).

Eingegangen am 17. März,
veränderte Fassung am 30. April 1993 [Z 5933]

- [1] *Photochemistry in Organized and Constrained Media* (Hrsg.: V. Ramamurthy), VCH, Weinheim, 1991.
- [2] a) W. Kirmse, *Carben Chemistry*, Academic Press, New York, 1971; b) *Carbenes*, Vol. 1–3 (Hrsg.: M. Jones, Jr., R. A. Moss), Wiley, New York, 1973, 1975, 1978; c) W. M. Jones, U. H. Brinker in *Pericyclic Reactions* (Hrsg.: A. P. Marchand, R. E. Lehr), Academic Press, New York, 1977; d) *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Bd. E19, 1989.
- [3] a) M. Komiya, H. Hirai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1981, 54, 2053; b) *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 2018; c) C. J. Abelt, J. M. Pleier, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2159.
- [4] Da **1** leicht sublimiert, sollte es tiefgekühlt gelagert werden.
- [5] a) E. Schmitz, *Dreiringe mit zwei Heteroatomen*, Springer, Berlin, 1967; b) *Chemistry of Diazirines*, Vol. I, II (Hrsg.: M. T. H. Liu), CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1987.
- [6] S. D. Isaev, A. G. Yurchenko, F. N. Stepanov, G. G. Kolyada, S. S. Novikov, N. F. Karpenko, *Zh. Org. Khim.* 1973, 9, 724.
- [7] Bei **1** · β -CD sind die Signale bei $\delta = 27$ –28 und 37 Dubletts, aus denen bei

- höherer Auflösung jeweils zwei getrennte Linien werden. Bei einer physikalischen Mischung wären diese Signale Singulett. Die Dynamik der Kreuzpolarisation gemessen durch die Kontaktzeit und die Protonenrelaxationszeit im rotierenden Rahmen, $T_{1\text{H}}$ (H), ergab für den Komplex **1**· β -CD ein einziges Protonenspin-Reservoir, für das physikalische Gemisch dagegen zwei verschiedene, räumlich getrennte Protonenspin-Reservoirs (vgl. J. R. Carbow, B. J. Gaede, *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 156).
- [8] Die FAB-Massenspektren wurden durch Beschuß von Proben in einer Glycerin- oder Tricholanaminmatrix mit einem Cs⁺-Ionenstrahl von annähernd 33 keV und Analyse der desorbierten Ionen mit der ersten Stufe eines VG-Analytical-ZAB-T-Viersektorenmassenspektrometers erhalten. Exakte Massenbestimmungen ergaben Werte mit Abweichungen < 3.8 ppm von den theoretischen. Stoßaktivierung des Ions mit m/z 1267.4 und Analyse der Produkte mit der zweiten Spektrometerstufe lieferten Hinweise auf einen Bruch des CD-Ringes, jedoch nicht auf einen Verlust von C₁₀H₁₄. Das Massenspektrometer wurde von M. L. Gross (*Methods Enzymol.* **1990**, *193*, 131) kurz beschrieben.
- [9] Die Rechnungen wurden mit der SYBYL 6.0-Version von Tripos Associates auf einer 4D/35-IRIS-Workstation von Silicon Graphics durchgeführt. Die Gesamtenergie des Komplexes unter Berücksichtigung der möglichen Konformationen von **1** in β -CD wurde mit Hilfe des „Dockmolekül“-Programms bestimmt.
- [10] Für die Azinbildung werden mindestens drei Mechanismen diskutiert, zwei davon verlangen ein Carben als Zwischenstufe (vgl. Lit. [5b], Vol. I, S. 111).
- [11] Zusätzlich wurden unterschiedliche Mengen Adamantanone gebildet.
- [12] S. D. Isaev, V. P. Sherstyuk, O. F. Kozlov, V. V. Skripkin, I. Yanku, *Teor. Eksp. Khim.* **1991**, *27*, 211.
- [13] R. Kupfer, geplante Dissertation, State University of New York at Binghamton.
- [14] Diese Probe, die „leere“ und „gefüllte“ β -CD-Moleküle enthielt (NMRspektroskopisch bestimmtes Verhältnis ca. 2:1), wurde mit D₂O behandelt, um die aktiven Wasserstoffatome auszutauschen. Das (M – H)⁺-Signal von β -CD verschob sich dadurch von m/z 1133.4 zu 1153.4; dies zeigt, daß alle 21 aktiven Wasserstoffatome von β -CD durch Deuteriumatome ersetzt wurden und ein (M – D)⁺-Ion desorbierte. Der Austausch war nicht vollständig – es gab noch einige Isomere mit 20, 19, 18 und 17D-, aber es war der höchste zu erreichende Austausch. In **4**· β -CD konnten 20 aktive Wasserstoffatome ausgetauscht werden, wie die Verschiebung von m/z 1267.4 für (M – H)⁺ zu m/z 1286.5 für (M – D)⁺ zeigt. Ein aktives β -CD-Wasserstoffatom ging durch die Carbeninsertion in eine OH-Bindung verloren.
- [15] S. Morgan, J. E. Jackson, M. S. Platz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2782.
- [16] a) D. J. Martella, M. Jones, Jr., P. von R. Schleyer, W. F. Maier, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7634; b) D. Lenoir, J. Firl, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1467.
- [17] J. Michl, G. J. Radziszewski, J. W. Downing, K. B. Wiberg, F. H. Walker, R. D. Miller, P. Kovačić, M. Jawdosiuk, V. Bonačić-Koutecký, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 315.
- [18] Dies könnte auch bedeuten, daß Adamantane **6** nicht aus dem Carben **2**, sondern aus dem Diazirin **1** oder der umgelagerten linearen Diazovorstufe gebildet wird (siehe J. E. Jackson, M. S. Platz in *Advances in Carbene Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: U. H. Brinker), JAI, Greenwich, CT, USA, im Druck).

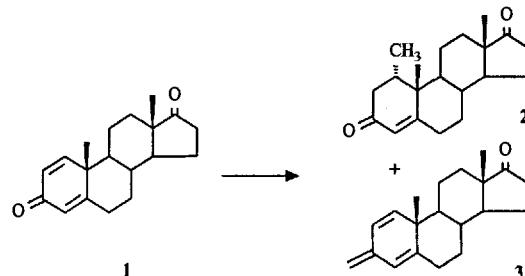
Kupferkatalysierte 1,4-Additionen von Trialkylaluminiumverbindungen an Enone

Von Jürgen Westermann* und Klaus Nickisch

Die 1,4-Addition von Organometallverbindungen an Enone ist eine wichtige Reaktion in der Organischen Chemie, die häufig nur mit Low-Order- oder High-Order-Cupraten die gewünschten Produkte liefert^[1, 2]. Denn mit Organomagnesiumhalogeniden oder Organolithiumverbindungen in Gegenwart katalytischer Mengen an Kupfersalzen nach Kharasch tritt oftmals eine 1,2-Addition als Folge eines unerwünschten Angriffs auf die Carbonylgruppe als Nebenreaktion auf.

Unser Ziel war, die 1,4-Addition einer Alkylgruppe an Enone und kreuzkonjugierte Dienone katalytisch durchzuführen. So konnte beispielsweise bisher unter katalytischen

Bedingungen kein aliphatischer Rest in das kreuzkonjugierte System **1**, z.B. zu **2**, eingeführt werden. Das in Position 1 methylsubstituierte Steroid **2**, ein wichtiges pharmazeutisches Zwischenprodukt, konnte aus **1** nur mit molaren Mengen an Me₂CuLi^[3] oder – unter katalytischen Bedingungen – nur über ein dekonjugiertes Dienon synthetisiert werden (Schema 1).



Schema 1. 1,4-Addition an Steroid **1** mit Methylkupfer- und Methylmagnesium-Verbindungen (Bedingungen, Ausb. an **2** [%], Ausb. an **3** [%]): 1.8 Äquiv. Me₂CuLi, 0 °C, 75, 15–20; 1.1 Äquiv. MeMgBr/10 Mol-% CuX, < 5, > 80; Me₂CuLi + Me₃SiCl, –78 bis 0 °C, < 10, > 80; MeMgBr + Me₃SiCl/10 Mol-% CuX, < 5, > 90.

Wird Me₃SiCl oder BF₃-Ether bei der Umsetzung von **1** zu **2** mit molaren Mengen an Low-Order- oder High-Order-Cupraten sowie mit den sehr reaktiven Organometallverbindungen MeMgX oder MeLi unter Cu-Katalyse zugesetzt^[1, 4], so wird überwiegend die Carbonylgruppe angegriffen, wobei nach der Hydrolyse stets das Produkt **3** entsteht. Deshalb sollte die Organometallverbindung für die katalytische 1,4-Addition nur eine geringe Carbonylreakтивität aufweisen, damit die konkurrierende 1,2-Addition unterbleibt. Aus diesem Grund haben wir Trialkylaluminiumverbindungen ausführlicher untersucht.

Die Trialkylaluminiumverbindungen reagierten in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen mit Carbonylgruppen im Sinne einer 1,2-Addition^[5], waren aber weniger reaktiv als erwartet^[6]. Eine Reihe von 1,4-Additionen von Organoaluminiumverbindungen sind bekannt: Kabalka et al. berichteten über eine mit Luftsauerstoff initiierte 1,4-Addition von Triisopropylaluminium^[7], Dialkylaluminumchloride reagieren teilweise ohne Katalysator mit α , β -ungesättigten Carbonylverbindungen^[8]. Kupferkatalysierte Reaktionen von Trialkylaluminium mit Carbonsäurechloriden sind wichtige Synthesewege zu Ketonen^[9]. Nickelkatalysierte 1,4-Additionen von Me₃Al^[10a] verliefen mit **1** nicht selektiv (bei unseren Untersuchungen betrug die Ausbeute an **2** nur 35%; siehe Nr. 18 in Tabelle 1). Im Zusammenhang mit nickelkatalysierten Reaktionen wurde auch über eine 1,4-Addition von Me₃Al an Isophoron mit [Cu(acac)₂] (acac = Acetylacetone) als Katalysator berichtet^[10b]. Mole et al. konnten dieses Ergebnis nicht bestätigen^[10c], und auch wir beobachteten mit [Cu(acac)₂] als Katalysator diesen Reaktionstyp nicht. 1,4-Additionen mit den reaktiveren Alkenyl- und Alkinylaluminumverbindungen an Enone verlaufen glatt^[11, 12], Alkylgruppen konnten jedoch bisher nicht unter Cu-Katalyse von Aluminiumverbindungen auf α , β -ungesättigte Ketone übertragen werden.

Bei der Suche nach geeigneten Katalysatoren fanden wir, daß die 1,4-Addition von Me₃Al an Enone von CuBr katalysiert wird. Dabei sollte die Übertragung der Methylgruppe von Me₃Al auf das Übergangsmetallatom sowie anschließend auf das Enon schneller sein als der konkurrierende Angriff an der Carbonylgruppe. Dieser Prozeß könnte wie in Schema 2 angegeben ablaufen.

Nach dieser Methode konnten wir das Dienon **1** unter katalytischen Bedingungen zu **2** umsetzen (Methode A), wo-

* Dr. J. Westermann, Dr. K. Nickisch
Schering AG Berlin
Müllerstraße 178, D-13342 Berlin