

Neue sequentielle Reaktionen mit Ein-Elektronen-Donor-Reagentien

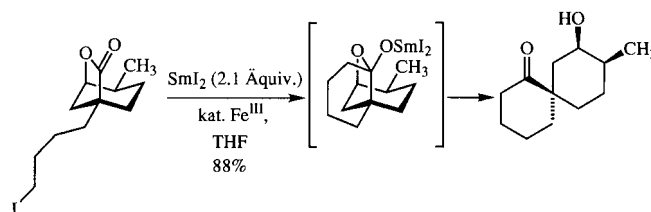
Troels Skrydstrup*

Der Aufbau komplizierter organischer Verbindungen durch sequentielle Reaktionen gehört zu den beeindruckendsten und effizientesten Synthesestrategien, zeigen sich hier doch deutlich der Einfallsreichtum und die kreativen Fähigkeiten des Synthesechemikers. Die Vorteile bei der Anwendung solcher Tandem-Reaktionen sind vielfältig und wurden 1993 von Tietze und Beifuss in einem Übersichtsartikel eingehend diskutiert.^[1] Zu der wachsenden Liste von Umwandlungen mit Ein-Elektronen-Donor-Reagentien wie Samariumdiiodid und Tetrathiofulvalen können nun durch die Arbeit der Gruppen von Molander und Murphy drei neu entdeckte sequentielle Reaktionen hinzugefügt werden. Diese ermöglichen einen effizienten und eleganten Zugang zu einer Reihe von polycyclischen Verbindungen.

Von den vielen uns gegenwärtig zur Verfügung stehenden organischen Reagentien ist die Lanthanoid(II)-Verbindung Samariumdiiodid das vielleicht bemerkenswerteste.^[2] Dieses einzigartige, polyvalente Reduktionsmittel wurde bei einer Vielzahl von Syntheseschritten angewendet, die allgemein mit einem hohen Grad an stereochemischer Kontrolle verlaufen. Das Erfolgsgeheimnis dieses Ein-Elektronen-Donor-Reagens liegt in seinem Reduktionspotential, das je nach Wahl der Reaktanten und Bedingungen sowohl eine effiziente radikalische als auch eine carbanionische Reaktionsführung ermöglicht. Wie mehrere Arbeitsgruppen gezeigt haben, können diese beiden Reaktionstypen auch zu einem Tandem-Prozeß kombiniert werden, was als radikalisch-polare Sequenz bekannt ist.^[3] Einer SmI_2 -induzierten radikalischen Cyclisierung folgt hier eine zweite Elektronenübertragung von einem zusätzlichen Äquivalent SmI_2 , wobei die gebildete Organosamariumverbindung unter anschließender intermolekularer nucleophiler Addition oder Substitution reagiert.^[3] Radikalische Cyclisierungen werden dabei eher durch die Einführung als durch den Verlust einer funktionellen Gruppe abgeschlossen, wie es bei Cyclisierungen mit Zinnhydrid üblich ist.

In Erweiterung dieser Chemie haben Molander und Harris kürzlich gezeigt, daß mit SmI_2 auch entweder in einer anionisch-anionischen oder einer anionisch-radikalischen sequentiellen Reaktion komplexe Bi- und Tricyclen stereokontrolliert aufgebaut werden können, was ein weiteres Mal die Vielseitigkeit und die Möglichkeiten dieses Reagens unterstreicht.^[4, 5] Die Ar-

beitsgruppe von Molander, die im letzten Jahrzehnt in hohem Maße zur Popularität dieses Reagens beigetragen hat, hatte schon früh festgestellt, daß nucleophile Acylsubstitutionen ausnahmslos glatt unter Bildung cyclischer oder acyclischer Ketone verlaufen (Schema 1).^[6] Zieht man außerdem in Betracht, daß



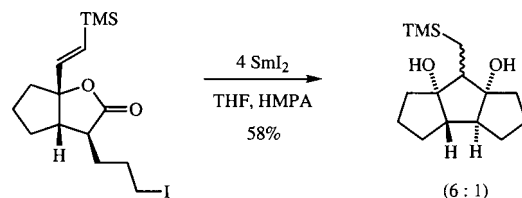
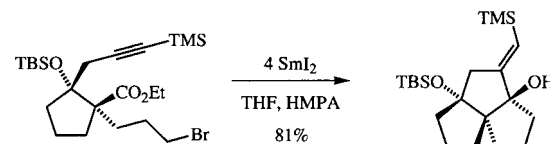
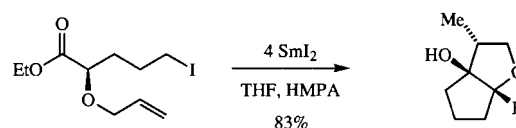
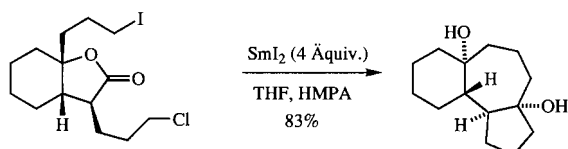
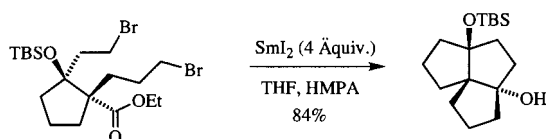
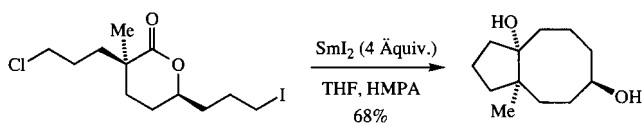
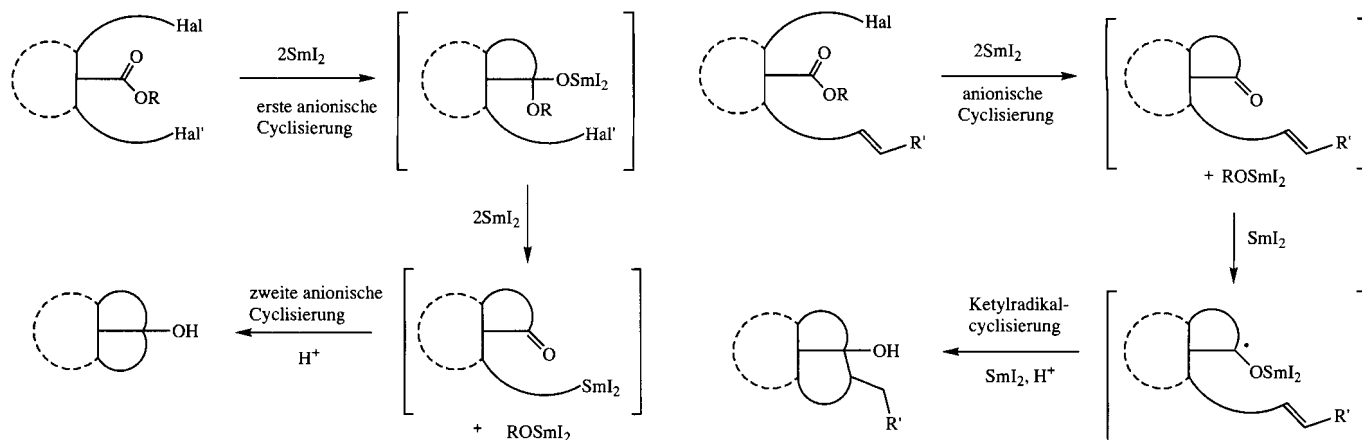
Schema 1. SmI_2 -induzierte nucleophile Acylsubstitution.

SmI_2 Cyclisierungen vom Barbier-Typ mit Alkylhalogeniden fördert, liegt es nahe, diese beiden Umwandlungen zu einer Sequenz zu kombinieren. So entstehen aus den in Schema 2 gezeigten, leicht erhältlichen Substrate bei Umsetzung mit vier statt mit den üblichen zwei Äquivalenten SmI_2 in Abhängigkeit vom gewählten Substitutionsmuster mannigfaltige cyclische Produkte.^[4] Der für diese Reaktionen vorgeschlagene Mechanismus verläuft über eine tetraedrische Zwischenstufe, die sich bei der nucleophilen Addition einer durch SmI_2 -Addition entstandenen Organosamariumverbindung bildet. Der Freisetzung des Ketons folgt mit der Reduktion der zweiten Alkylhalogenid-Seitenkette ein weiterer intramolekularer Angriff. Bei einigen dieser Reaktionen ist die sequentielle Bildung der Organosamariumzwischenstufen, die durch die unterschiedlichen Reduktionsgeschwindigkeiten der Alkylhalogenide mit SmI_2 kontrolliert wird ($k_{\text{red}(\text{R}-\text{I})} > k_{\text{red}(\text{R}-\text{Cl})}$), entscheidend für den Erfolg. Mit dem gleichen Halogenid in beiden Seitenketten bestimmt offenbar deren Länge die Abfolge der Angriffe auf die Carbonylfunktion. Eine große Vielzahl von cyclischen Verbindungen wurden durch diese Methode zugänglich gemacht, sieben- und achtgliedrige Ringe eingeschlossen. Sehr eindrucksvoll sind die effizienten Umwandlungen der in Schema 2 gezeigten letzten beiden Substrate zu den entsprechenden Tricyclen, welche mit einigen natürlich vorkommenden Sesqui- und Sesterterpenen verwandt sind.

Molander und Harris haben demonstriert, daß sich SmI_2 -unterstützte anionisch-radikalische Sequenzen auch zum Aufbau von ähnlichen Ringsystemen eignen.^[5] Im wesentlichen werden wieder die gleichen Ausgangsverbindungen verwendet, mit einer

[*] Dr. T. Skrydstrup

Université Paris-Sud, Laboratoire de Synthèse de Biomolécules
URA CNRS 462, Institut de Chimie Moléculaire
F-91405 Orsay Cédex (Frankreich)
Telefax: Int. +1/69853715
E-mail: skryds@icmo.u-psud.fr

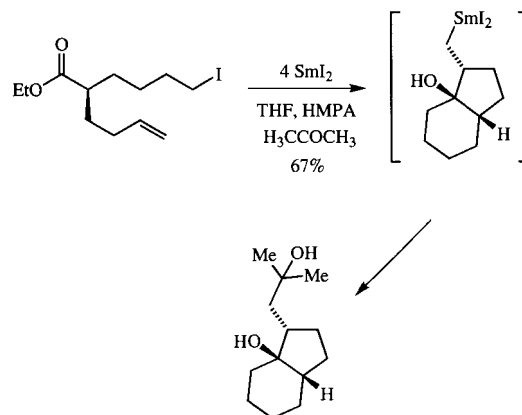


Schema 2. Beispiele für SmI₂-unterstützte anionisch-anionische Sequenzen. HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriämid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Schema 3. Beispiele für SmI₂-unterstützte anionisch-radikalische Sequenzen. TMS = Trimethylsilyl.

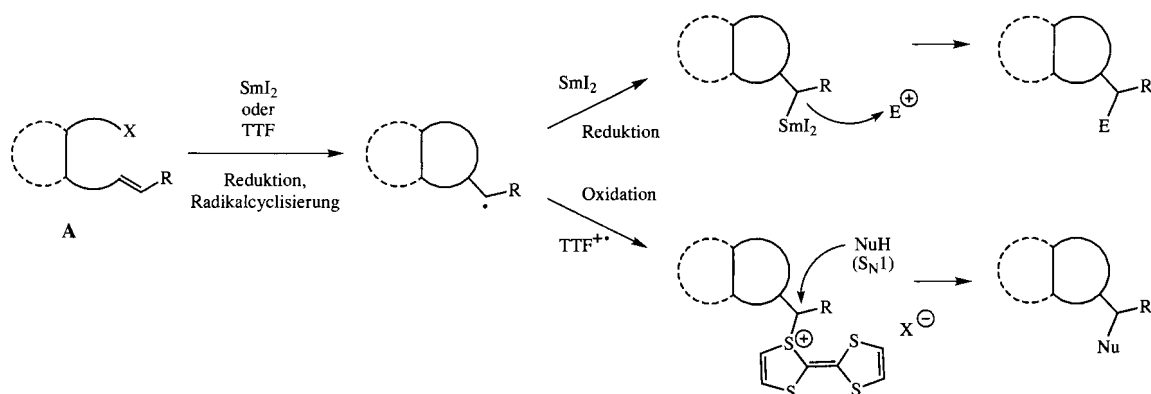
kleinen, aber wichtigen Änderung: Eine der Alkylhalogenid-Seitenketten wurde durch eine Seitenkette mit Doppelbindung ersetzt. Der zugrunde liegende Gedanke ist, daß ohne einen zweiten Alkylhalogenid-Reduktionsschritt das intermediär nach der Acylsubstitution gebildete Keton zum Ketylradikal reduziert wird und dann unter Cyclisierung mit dem Olefin reagiert. Wie die Beispiele in Schema 3 deutlich machen, bietet dieser Weg auch einen effizienten und einfachen Zugang zu zahlreichen substituierten Carbo- sowie Heterocyclen^[2a] und verläuft im allgemeinen mit hoher Diastereoselektivität. Die besten Ausbeuten bei diesen zweifachen Cyclisierungen wurden mit Substraten erhalten, die aktivierende Substituenten am Alken tragen.

Eine schöne Erweiterung dieser Chemie zu einer anionisch-radikalisch-anionischen Sequenz wurde ebenfalls beschrieben.^[5] Gewöhnlich wird nach der Acyladdition und der radikalischen Cyclisierung mit der C=C-Bindung das neu gebildete Kohlenstoffradikal zu einer Organosamariumzwischenstufe reduziert, die dann protoniert wird. Diese Organosamariumverbindung kann aber in Gegenwart eines Ketons abgefangen werden, womit dieser dreistufige Prozeß beendet wird (Schema 4). Bisher wurde nur ein derartiges Beispiel beschrieben, das aber nahelegt, diese SmI₂-induzierten sequentiellen Reaktionen weiter auszubauen.



Schema 4. Beispiel für eine SmI₂-unterstützte anionisch-radikalisch-anionische Sequenz.

Beeindruckend sind auch die radikalisch-polaren Sequenzen, in denen ein alternatives Ein-Elektronen-Donor-Reagens verwendet wurde, das vorher in der organischen Synthese nicht genutzt wurde: Tetrathiafulvalen (TTF). Murphy und Mitarbeiter haben gezeigt, daß im Unterschied zu den traditionellen SmI₂-induzierten radikalisch-polaren Reaktionen^[3] die TTF-unterstützten radikalischen Cyclisierungen durch S_N1-artige nu-

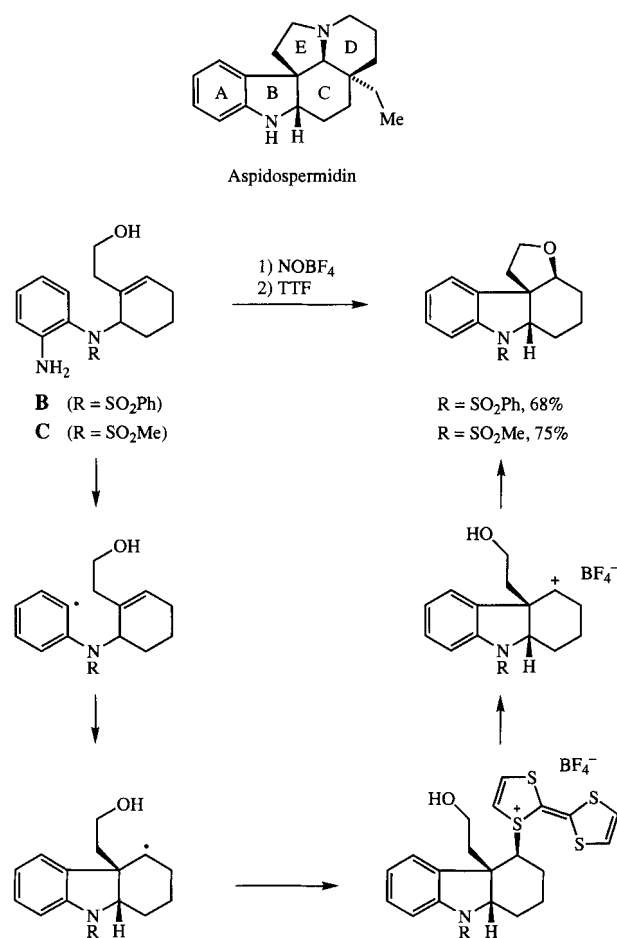


Schema 5. Vergleich von SmI_2 - und TTF-induzierten radikalisch-polaren Sequenzen.

cleophile Substitutionen am neuen exocyclischen Zentrum abgeschlossen werden können (Schema 5).^[7] Nach Ein-Elektronen-Reduktion eines geeigneten Substrates **A** durch TTF und anschließender radikalischer Cyclisierung – wie bei den SmI_2 -unterstützten Reaktionen – wird das neugebildete Kohlenstoffradikal durch Verknüpfung mit dem $\text{TTF}^{+\bullet}$ -Radikalkation unter Bildung des entsprechenden Sulfonium-Ions formal oxidiert und nicht durch ein zweites TTF-Molekül reduziert, wie mit Samarium(II). Substitutionen am Kohlenstoffatom, welches das Sulfonium-Ion trägt, mit externen Nucleophilen (z.B. mit Solventien wie H_2O , MeOH oder CH_3CN), folgen einer Kinetik vom $\text{S}_{\text{N}}1$ -Typ. Diese Reaktionen wurden bisher nur auf Aryldiazoniumsalze angewendet und sind daher auf Cyclisierungen von Arylradikalen beschränkt. Ein interessanter Aspekt ist die Möglichkeit, diese radikalisch-polare Sequenz mit TTF in katalytischer Menge durchzuführen, da das Ein-Elektronen-Donor-Reagens nach dem nucleophilen Angriff regeneriert wird. Darin unterscheidet sich diese Reaktion klar von der Samarium(II)-induzierten, wo zwei Äquivalente für den radikalisch-anionischen Prozeß nötig sind. Allerdings sind diesbezüglich weitere Untersuchungen notwendig, da die besten Ausbeuten sowie annehmbare Reaktionszeiten bislang nur mit einem Äquivalent TTF erhalten wurden.

Eine interessantere Anwendung ist die Verwendung von Substraten, die Nucleophile enthalten, zum Aufbau komplizierterer Ringsysteme.^[8] Eine geschickte Illustration dieser Variante lieferten Murphy und seine Gruppe in ihren Modelluntersuchungen zur Herstellung der ABCE-tetracyclischen Substruktur der *Aspidosperma*-Alkaloide Aspidospermidin und Strychnin.^[9] Die Diazotierung der Vorstufen **B** und **C** sowie die anschließende Umsetzung mit TTF in situ führten zu den gewünschten Tetracyclen in guten Ausbeuten (Schema 6). Unter vollständiger stereochemischer Kontrolle an den drei aufeinanderfolgenden Stereozentren entsteht das all-*cis*-Produkt, was als weiterer Beweis für die $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion an der Sulfonium-Ion-Zwischenstufe gewertet werden kann. Diese radikalisch-polare Sequenz ist daher eine eindrucksvolle Ergänzung zu der von der gleichen Gruppe beschriebenen radikalischen Tandemcyclisierung.^[10] Diese neuen Methoden zum Aufbau von Ringen sollten sich als schlagkräftige Reaktionen für die effiziente Synthese komplexer Naturstoffe erweisen.

Stichworte: Kaskadenreaktionen • Lanthanoide • Polycyclen • Radikalreaktionen



Schema 6. Aufbau der ABCE-tetracyclischen Substruktur von Aspidospermidin.

- [1] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131.
- [2] Übersichtsartikel: a) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307; b) G. A. Molander in *Organic Reactions*, Vol. 46 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1994**, S. 211; c) *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29; d) D. P. Curran, T. L. Fevig, C. P. Jaspersen, M. L. Tottleben, *Synlett* **1992**, 943; e) H. B. Kagan, J. L. Namy, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6573.
- [3] Anwendungen dieser sequentiellen Reaktionen: a) G. A. Molander, L. S. Harrington, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6171; b) D. P. Curran, T. L. Fevig, M. L. Tottleben, *Synlett* **1990**, 773; c) D. P. Curran, M. L. Tottleben, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6050; d) M. L. Tottleben, D. P. Curran, P. Wipf, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1740; e) G. A. Molander, J. A. McKie, *ibid.* **1992**, *57*, 3132; f) *ibid.* **1995**, *60*, 872; g) G. A. Molander, C. Kenny, *ibid.* **1991**, *56*, 1439; h) E. J. Enholm, A. Trivellas, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1627.
- [4] G. A. Molander, C. R. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3705.
- [5] G. A. Molander, C. R. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4059.

- [6] a) G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7216; b) G. A. Molander, S. R. Shaky, *ibid.* **1994**, 59, 3445.
 [7] a) C. Lampard, J. A. Murphy, N. Lewis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 295; b) R. J. Fletcher, C. Lampard, J. A. Murphy, N. Lewis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 623.

- [8] J. A. Murphy, F. Rasheed, S. J. Roome, N. Lewis, *Chem. Commun.* **1996**, 737.
 [9] R. J. Fletcher, D. E. Hibbs, M. Hursthouse, C. Lampard, J. A. Murphy, S. J. Roome, *Chem. Commun.* **1996**, 739.
 [10] M. Kizil, J. A. Murphy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1409; U. Koert, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 441; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 405.

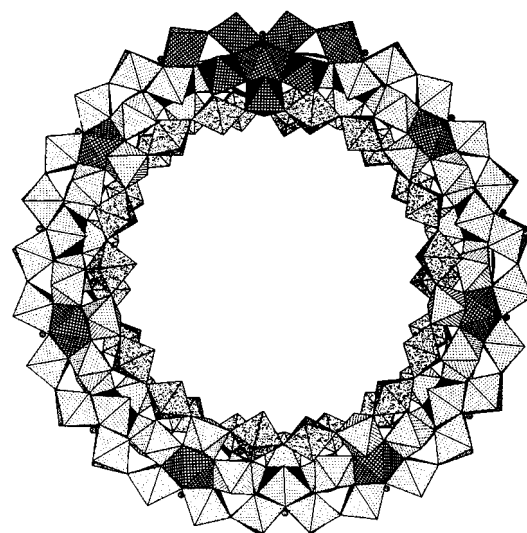
Die Faszination großer Ringe: cyclische Metallkomplexe mehrzähliger Liganden

Herbert Plenio*

Cyclische Verbindungen als einfache, in sich geschlossene chemische Einheiten faszinieren viele Chemiker;^[1] in der Organischen Chemie begeisterte hier kürzlich sicherlich die Synthese des Olympiadans durch Stoddart et al.^[2] Die Natur aber beherrscht die Tricks der molekularen Selbstorganisation seit Jahrmillionen perfekt, und riesige ringförmige Strukturen wie zirkuläre DNA oder Bolaamphiphile als Bestandteile primitiver Zellmembranen entstehen in biologischen Systemen „quasi von allein“. Im Gegensatz dazu ist der präparativ arbeitende Chemiker gerade erst dabei zu lernen, wie komplexe, abiotische Strukturen aus einfachsten Bausteinen aufgebaut werden können, und besonders auf dem Gebiet der Koordinationschemie wurden in letzter Zeit bemerkenswerte Resultate erzielt.^[3] Hier sollen mehrere ungewöhnliche Ringverbindungen vorgestellt und zugleich vermittelt werden, welche Faktoren für die Bildung dieser Moleküle von Bedeutung sind. Neben der ästhetischen Schönheit ist ein augenfälliges Merkmal dieser Substanzen deren bestechend einfache Synthese, die häufig in einer einstufigen Reaktion aus zwei oder drei Bausteinen in guten Ausbeuten zum Produkt führt.

Das erste Beispiel stammt aus dem Arbeitskreis von Achim Müller: Die Reaktion von Na_2WO_4 , NH_4VO_3 und $\text{NH}_2\text{-OH} \cdot \text{HCl}$ in schwach salzsaurem Wasser führt zu mehreren Riesenclustern, von denen der größte die Zusammensetzung $(\text{NH}_4)_{25 \pm 5}[\text{Mo}_{154}(\text{NO})_{14}\text{O}_{420}(\text{OH})_{28}(\text{H}_2\text{O})_{70}] \cdot \text{ca. } 350 \text{ H}_2\text{O}$ hat.^[4] Die Einkristallstrukturanalyse belegt das Vorhandensein eines riesigen Rings (Schema 1), dessen Perimeter mit einem Durchmesser von ca. 4 nm einen inneren, kreisförmigen Hohlraum von ca. 2 nm Durchmesser umschließt. Die Größe des Hohlraums entspricht dabei ungefähr der von kleineren Mo_{5-7} -Clustern, die unter ähnlichen Reaktionsbedingungen aus den gleichen Edukten entstehen können. Es liegt daher nahe zu vermuten, daß solche kleineren Cluster als Template bei der Entstehung des Mo_{154} -Rades dienen.^[5]

Die Reaktion eines trimeren Bipyridins mit FeCl_2 in Ethylenglycol bei 170 °C wurde kürzlich von Lehn et al. beschrieben



Schema 1. Struktur des Molybdän-Riesenclusters von A. Müller et al. [4].

und führt – wie von Fenske et al. durch eine Einkristallstrukturanalyse belegt – zu einer zirkulären Doppelhelix mit einem Außendurchmesser von ca. 2.2 nm (Schema 2).^[6] Im Zentrum des Rings befindet sich ein Hohlraum von ca. 0.35 nm Durchmesser, in dem sich ein Chlorid-Ion aufhält, das vermutlich entscheidend für die Entstehung dieses Penta-eisen-Helicates verantwortlich ist.

Auch die „molekularen Quadrate“ weisen sehr große Ringe auf. Neue Vertreter dieser Verbindungsklasse wurden kürzlich von Stang et al. beschrieben (Schema 3).^[7] Die Reaktion von $\text{trans-}[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}(\text{py})(4,4'\text{-biphenyl})\text{Pt}(\text{py})(\text{PPh}_3)_2]^{2+}$ mit $\text{cis-}[(\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2)\text{Pt}(\text{pyridylacetylen})_2]$ liefert quantitativ ein molekulares Quadrat mit einer Kantenlänge von 3.0 nm und einem maximalen intramolekularen Pt-Pt-Abstand von 4.3 nm.

Einem ähnlichen Aufbauprinzip folgend wurde kürzlich von Fujita et al. ein makropolycyclischer Palladiumkomplex aus $[(\text{en})\text{Pd}(\text{NO}_3)_2]$ und einem Triazinderivat in sehr guten Ausbeuten synthetisiert, bei dem es sich um ein Molekül mit ca. 5 nm Durchmesser handelt (Schema 4).^[8] Zu beachten ist allerdings, daß die Strukturen der beiden Verbindungen von Stang et al. und Fujita et al. bisher nicht durch Röntgenstrukturanalyse

[*] Priv.-Doz. Dr. H. Plenio

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität
 Albertstraße 21, D-79104 Freiburg
 Telefax: Int. +761/203 5987
 E-mail: plenio@ruf.uni-freiburg.de