

Außergewöhnlicher Templateffekt eines Lewis-sauren Rezeptors bei einer intramolekularen radikalischen Cyclisierung**

Takashi Ooi, Yasutoshi Hokke und Keiji Maruoka*

In den letzten zehn Jahren wurde die Cyclisierung freier Radikale als leistungsfähige Methode zum Aufbau von Ringsystemen durch C-C-Bindungsknüpfung erkannt und wird jetzt als eines der zuverlässigsten Werkzeuge in der organischen Synthese eingesetzt.^[1] Obwohl die Chemo-, Regio- und Stereoselektivitäten vieler Klassen radikalischer Cyclisierungen schon gut verstanden werden, steht ein umfassender Einblick in das Potential dieser Reaktion, darunter die Steuerung der Konfiguration der neu entstandenen Zentren, noch aus, so daß bislang nur wenige Arten von Cyclisierungsprodukten auf diesem Weg erhalten wurden.^[1, 2] Uns interessierte, stereoselektive intramolekulare radikalische Additionen an Mehrfachbindungen zu erreichen, wobei wir Halogenether als Modellverbindungen wählten, die wir an eine gezielt entworfene Lewis-Säure koordinieren wollten. Das von uns entwickelte, strukturell wohldefinierte Aluminium-tris(2,6-diphenylphenolat) ATPH (Abb. 1)^[3] bot sich

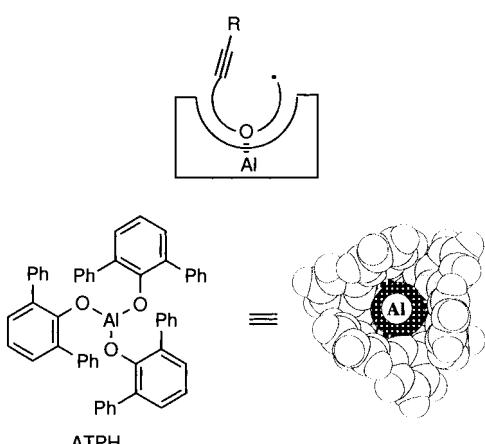
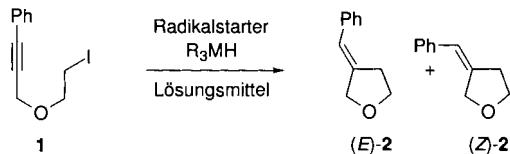


Abb. 1. Unterstützung einer intramolekularen radikalischen Cyclisierung durch eine gezielt synthetisierte Lewis-Säure wie ATPH.

hierfür an, da es im Übergangszustand eine günstige Nähe des Kohlenstoffradikals zur Mehrfachbindung und somit einen glatten Verlauf solcher auf anderen Wegen schwierig durchzuführender Cyclisierungen ermöglichen sollte. Zudem zeigte sich, daß die Stereoselektivitäten durch diesen Zusatz umgekehrt werden.

Die intramolekulare radikalische Cyclisierung des β -Halogenethers 2-Iodethyl(3-phenyl-2-propinyl)ether 1 wurde auf mehrere Arten versucht (Schema 1): Unter den Standardbedingungen für Radikalreaktionen (kat. Mengen AIBN, Bu₃SnH, Benzol, Rückfluß) erhielt man den cyclischen Ether 3-Benzyliden-tetrahydrofuran 2 als racemische E/Z-Mischung in 96 % Ausbeute,^[4] die Reaktion mit Bu₃SnH und katalytischen Mengen Et₃B als Radikalstarter bei -78°C gab 2 in 94 % Ausbeute mit höherer Stereoselektivität;^[5] wurde unter sonst gleichen Re-



cat AIBN/Bu₃SnH/Benzol, 80°C , 1 h : 96% (E/Z = 50 / 50)

cat Et₃B/Bu₃SnH/Toluol, -78°C , 1 h : 94% (E/Z = 61 / 39)

ATPH/cat Et₃B/Bu₃SnH/Toluol, -78°C , 1 h : 99% (E/Z = 14 / 86)

ATPH/cat Et₃B/(Me₃Si)₃SiH/Toluol, -78°C , 1 h : 99% (E/Z = <1 / >99)

Schema 1. Einfluß der Reaktionsbedingungen auf die Cyclisierung von 1 zu 2.

aktionsbedingungen eine Komplexierung mit ATPH vorschaltet, entstand 2 quantitativ, und das bei vollständig entgegengesetzter Bevorzugung der Olefineometrie, was darauf hindeutet, daß der Lewis-saure Rezeptor ATPH die Konformation des Übergangszustands der Wasserstoffabstraktion ändert (Abb. 2).^[6] Die Stereoselektivität konnte durch Verwendung von (Me₃Si)₃SiH anstelle von Bu₃SnH noch weiter verbessert werden (Schema 1).

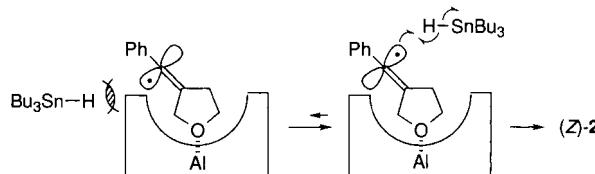
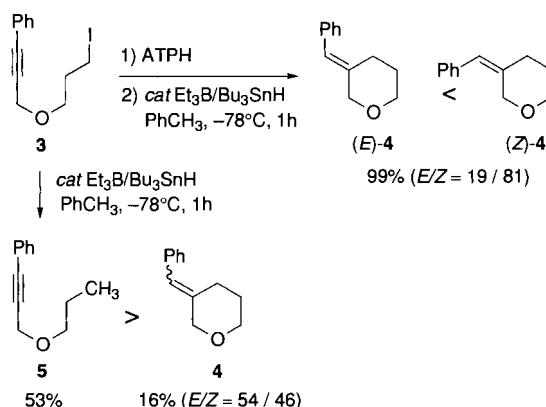


Abb. 2. Wasserstoffabstraktion von Bu₃SnH durch ein π -System in Gegenwart von ATPH.

Wir untersuchten des weiteren die intramolekulare Cyclisierung des um ein Kohlenstoffatom längeren Halogenethers 3-Iodpropyl(3-phenyl-2-propinyl)ether 3, die als Heptynlradikal-Cyclisierung aufgefaßt werden kann. Überraschenderweise lieferte die radikalische Cyclisierung von 3 in Gegenwart von ATPH den gewünschten cyclischen Ether 4 als einziges isolierbares Produkt in quantitativer Ausbeute,^[4] während ohne ATPH die Ausbeute an 4 drastisch geringer war (16%) und



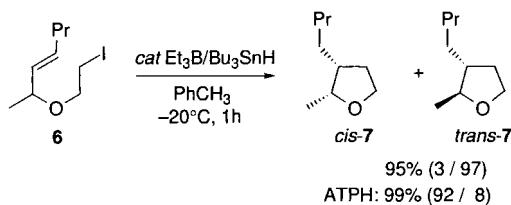
bevorzugt das Reduktionsprodukt 5 gebildet wurde (53 %). Bemerkenswert ist, daß auch hier die E/Z-Selektivität mit und ohne ATPH entgegengesetzt ausfällt und daß die fast vollständige Z-Selektivität auch mit (Me₃Si)₃SiH erhalten wurde, allerdings bei einer unter sonst ähnlichen Bedingungen deutlich langsameren Reaktion (30 % Ausbeute an 4; E/Z <1 / >99 bei 70 % Rückgewinnung von 3). Ursache für den hier beobachteten außergewöhnlichen Templateffekt könnte der wohldefinierte Re-

[*] Prof. K. Maruoka, Dr. T. Ooi, Y. Hokke
Department of Chemistry, Graduate School of Science
Hokkaido University, Sapporo, 060 (Japan)
Telefax: Int. +11/746-2557

[**] Diese Arbeit wurde von der Asahi Glass Foundation und einem Grant-in-Aid for Scientific Research vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert.

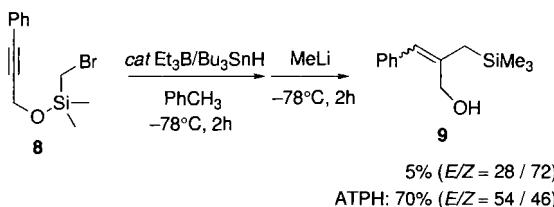
aktionsraum am Aluminium-Koordinationszentrum sein (siehe Abb. 1). Dieser sorgt im Übergangszustand für eine günstige Nähe des erzeugten Kohlenstoffradikals zur Dreifachbindung, so daß die Cyclisierung glatt verläuft und der unerwünschte intermolekulare Reduktionspfad unterdrückt wird.^[7]

Ermutigt durch diese Ergebnisse konzentrierten wir uns danach auf die diastereoselektive radikalische Cyclisierung des 2-Iodethyl(*trans*-1-methyl-2-hexenyl)ethers **6**, die in Toluol bei -20°C mit Bu_3SnH und katalytischen Mengen Et_3B die Tetrahydrofurane **7** in 95% Ausbeute mit exzellenter Diastereo-



selektivität liefert.^[8] Bei einer vorgeschalteten Reaktion mit ATPH entstand wiederum 7, diesmal sogar nahezu quantitativ und dabei mit vollkommen entgegengesetzter Diastereoselektivität (*cis/trans* 92/8). Diese hervorragende *cis*-Selektivität kann sicherlich unter normalen Radikalreaktionsbedingungen nicht erreicht werden.

Mit unserem Verfahren ließen sich auch [(Brommethyl)-dimethylsilyl]propargylether erfolgreich radikalisch cyclisieren. Normalerweise wird diese Reaktion in Benzol unter Rückfluß in Gegenwart katalytischer Mengen AIBN durch langsames Zudosieren von R_3SnH ($R = Ph, Bu$) mit einer Spritzenpumpe durchgeführt, um unerwünschte Nebenreaktionen des relativ stabilen α -Silyl-substituierten Radikals zu vermeiden.^[9] Beim Versuch, **8** zu cyclisieren, indem es 2 h bei $-78^\circ C$ in Toluol mit Bu_3SnH und katalytischen Mengen Et_3B ohne Einsatz einer Spritzenpumpe umgesetzt wurde, entstand nach Zugabe von MeLi (3 Äquiv.) bei $-78^\circ C$ innerhalb von 2 h der Allylalkohol **9** in nur 5 % Ausbeute. Nach Vorkomplexierung mit ATPH



wurde unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen **9** in 70% Ausbeute erhalten, womit erneut die Eignung von ATPH als Templatmolekùl für die Erleichterung des Cyclisierungsschritts demonstriert ist.

Experimentelles

Radikalische Cyclisierung von **1** in Gegenwart von ATPB: Eine Lösung von 2,6-Diphenylphenol (740 mg, 3 mmol) in Toluol (5 mL) wurde entgast und eine 2 M Lösung von Me₃Al in Hexan (0.5 mL, 1 mmol) unter Argon bei Raumtemperatur zugegeben. Die schwach gelbe Lösung wurde 30 min gerührt. Nach dem Abkühlen auf -78 °C wurde **1** (143 mg, 0.5 mmol) in Toluol (1 mL) zugegeben und anschließend die Lösung nacheinander mit Bu₃SnH (200 µL, 0.75 mmol) und Et₃B (100 µL, 0.1 mmol) versetzt. Die Lösung wurde bei -78 °C 1 h gerührt und danach in eine gesättigte, wäßrige Lösung von NaHCO₃ gegossen. Nach Extraktion mit Ether wurden die vereinigten Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet. Abziehen der Lösungsmittel und Reinigen des verbleibenden Öls durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/Dichlormethan/Hexan 1/2/16 als Eluens) lieferten die cyclischen Ether **2** (79.6 mg, 0.496 mmol) als farbloses Öl (99% Ausbeute, E/Z 14/86). ¹H-NMR

(300 MHz, CDCl₃, 20 °C, TMS): δ = 7.10–7.40 (5 H, m, Ph), 6.45 und 6.37 (1 H, m, PhCH für (Z)- bzw. (E)-Isomer), 4.58 und 4.46 (2 H, m, C=CCH₂O für (Z)- bzw. (E)-Isomer), 4.01 und 3.90 (2 H, t, J = 6.9 Hz, CH₂CH₂O für (E)- bzw. (Z)-Isomer), 2.73–2.86 (2 H, m, CH₂CH₂O).

Eingegangen am 20. Dezember 1996 [Z 9913]

Stichworte: Cyclisierungen · Lewis-Säuren · Radikalreaktionen · Templantsynthesen

- [1] Übersichtsartikel: a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, New York, 1986; b) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions: Concepts, Guidelines, and Synthetic Applications*, VCH, Weinheim, 1996.
 - [2] Ausgewählte jüngere Beispiele für stereoselektive Radikalreaktionen in Gegenwart von Lewis-Säuren: a) P. Renaud, M. Ribezzo, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7803; b) Y. Guindon, J.-F. Lavallee, M. Llinas-Brunet, G. Horner, J. Rancourt, *ibid.* **1991**, *113*, 9701; c) T. Toru, Y. Watanabe, M. Tsusaka, Y. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10464; d) P. Renaud, T. Bourquard, M. Gerster, N. Moufid, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1680; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1601; e) Y. Yamamoto, S. Onuki, Y. Masatoshi, N. Asao, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 421; f) M. Nishida, E. Ueyama, H. Hayashi, Y. Ohtake, Y. Yamaura, E. Yanaginuma, O. Yonemitsu, A. Nishida, N. Kawahara, *ibid.* **1994**, *116*, 6455; g) D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259; h) P. Renaud, N. Moufid, L. H. Kuo, D. P. Curran, *ibid.* **1994**, *59*, 3547; i) H. Urabe, K. Yamashita, K. Suzuki, K. Kobayashi, F. Sato, *ibid.* **1995**, *60*, 3576; j) M. Murakata, H. Tsutsui, O. Hoshino, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 481; k) M. P. Sibi, C. P. Jasperse, J. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10779; l) M. P. Sibi, J. Ji, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 198; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 190; m) *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3063.
 - [3] Weitere Anwendungen von ATPH in der Synthese: a) K. Maruoaka, H. Imoto, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4131; b) K. Maruoaka, H. Imoto, H. Yamamoto, *ibid.* **1994**, *116*, 12115; c) K. Maruoaka, M. Ito, H. Yamamoto, *ibid.* **1995**, *117*, 9091; d) S. Saito, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2928.
 - [4] Die Konfigurationszuordnungen erfolgten durch unabhängige Synthese der Cyclisierungsprodukte **2** und **4** über die Reduktion der entsprechenden stereochemisch definierten Lactone: A. W. Murray, R. G. Reid, *Synthesis* **1985**, 35.
 - [5] K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2547.
 - [6] B. Giese, J. A. Gonzalez-Gomez, S. Lachhein, J. O. Metzger, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 475; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 479.
 - [7] Bei der radikalischen Cyclisierung von **3** in Toluol bei -78°C in Gegenwart katalytischer Mengen ATPH (0.2 Äquiv.) wurden nach 5 h der cyclische Ether **4** (32%; *E/Z* 40/60), das Reduktionsprodukt **5** (28%) und das Ausgangsmaterial **3** (37%) isoliert.
 - [8] Zur Konfigurationszuordnung bei 2,3-disubstituierten Tetrahydrofuranen wie **7** siehe H. Frauenrath, T. Philipps, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1951.
 - [9] M. Journet, M. J. Malacria, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3085.

Konjugierte Allylierung α,β -ungesättigter Aldehyde mit dem neuen „Chemzym“ *p*-F-ATPH**

Takashi Ooi, Yuichiro Kondo und Keiji Maruoka*

Die konjugierte Allylierung von α,β -ungesättigten Aldehyden ist eine extrem schwierige Umwandlung in der organischen Synthese. Dies zeigt sich darin, daß bis jetzt aus Mangel an geeigneten Reagentien kein Verfahren bis zur Anwendungsreife entwickelt werden konnte.^[1, 2] Sogar Organokupferreagenzien, die bei-

[*] Prof. K. Maruoka, Dr. T. Ooi, Y. Kondo
Department of Chemistry, Graduate School of Science
Hokkaido University, Sapporo, 060 (Japan)
Telefax: Int. +11/746-2557

[**] Diese Arbeit wurde von der Shorai Foundation for Science and Technology, der Ogasawara Foundation for the Promotion of Science and Engineering, der Asahi Glass Foundation, der Izumi Science and Technology Foundation und einem Grant-in-Aid for Scientific Research vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert.