

Heterocyclen durch Dominoreaktionen mit Aconitsäuretrimethylester, einem vielseitigen Synthesebaustein**

Daniel Witthaut, Roland Fröhlich und Hans J. Schäfer*

Professor Dieter Hoppe zum 60. Geburtstag gewidmet

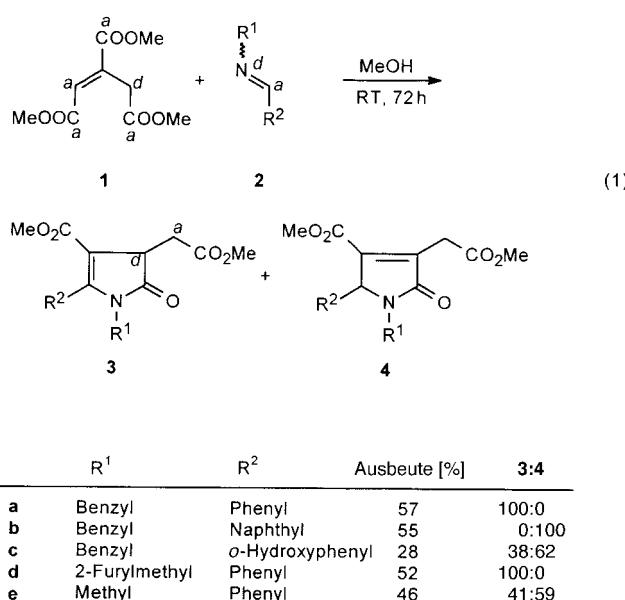
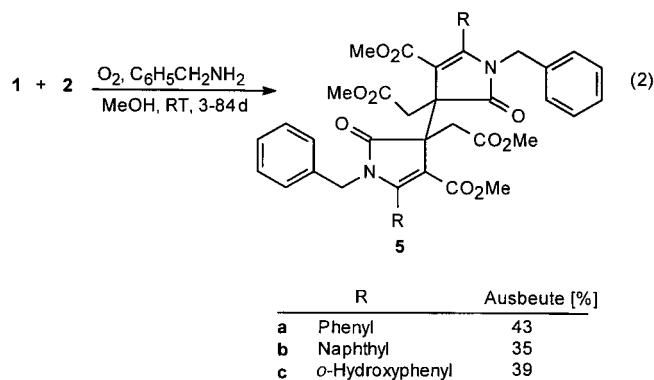
Selektive C-C-Verknüpfungen benötigen Bausteine entgegengesetzter Reaktivität, d.h. Donoren und Aczeptoren. Anionische Donoren, die in Methanol verwendbar sind, vereinfachen dabei die Reaktionsführung. Aconitsäuretrimethylester **1**, ein C₆-Baustein, ist in dieser Hinsicht interessant. Er weist fünf funktionelle Gruppen auf: eine potentielle Donorgruppe – die leicht anionisierbare Methylengruppe eines vinylogen Malonsäureesters – und vier Acceptorgruppen – die elektrophile Doppelbindung und drei Esterfunktionen. Aconitsäure ist ein nachwachsender Rohstoff, der aus Zuckermelasse extrahiert oder durch Dehydratisierung von Zitronensäure gewonnen werden kann. Trotz dieser günstigen Voraussetzungen sind nur wenige Synthesen mit **1** beschrieben.^[1] Erste systematische Untersuchungen haben ergeben, dass sich die funktionellen Gruppen in **1** für Michael-Additionen,^[2] Diels-Alder-Cycloadditionen,^[3] Knoevenagel-Kondensationen^[4] und Cyclodimerisierungen^[5] nutzen lassen. Wir berichten hier über Dominoreaktionen^[6] der Donor(*d*)- und Acceptor(*a*)-Gruppen von **1** mit Iminen.

Durch einfaches Rühren äquimolarer Mengen von **1** und einem Imin **2** in Methanol werden die Dihydropyrrolone **3** und **4** gebildet [Gl. (1)]. AM1- und PM3-Rechnungen zeigen, dass **4** das thermodynamisch stabilere Isomer ist. Folgender

Reaktionsweg erscheint plausibel: **1** reagiert mit einem Äquivalent Imin in einer Dominoreaktion aus nucleophiler Addition, intramolekularer Acylierung und Verschiebung der exocyclischen Doppelbindung unter Bildung des 2,5-Dihydropyrrolon-Derivats **3**. Die anschließende basenkatalysierte Verschiebung der Doppelbindung unter Bildung von **4** ist offenbar durch die Substituenten R¹ und R² kinetisch kontrolliert.

2,5-Dihydropyrrolone **3** finden als Komponenten in Herbiziden Verwendung^[7] und bilden ein Strukturelement in Naturstoffen.^[8] Sie werden aus Enaminoestern und Iminen mit Maleinsäureestern bzw. -anhydriden unter N1-C2- und C3-C4-Verknüpfung gewonnen.^[9] Mit der hier vorgestellten N1-C2- und C4-C5-Verknüpfung mit **1** und Iminen gelingt eine einfache Modifizierung des C5-Substituenten im Dihydropyrrolon.

Bei der Umsetzung von **1** mit dem Imin **2a** wurde in Gegenwart von Benzylamin das Bisdihydropyrrolon **5a** erhalten [Gl. (2)]. Dieses entsteht laut Kristallstrukturanalyse nahezu ausschließlich als *rac*-**5a**.^[19]



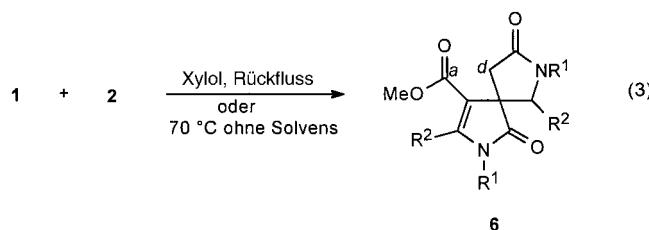
[*] Prof. Dr. H. J. Schäfer, Dipl.-Chem. D. Witthaut, Dr. R. Fröhlich^[+]
Organisch-Chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-36523
E-mail: schafeh@uni-muenster.de

[+] Kristallstrukturanalysen

[**] Wir danken der Bayer AG, Sparte CH-F Feinchemikalien, für die Unterstützung der Arbeiten.

Da mit Triethylamin die Reaktion ausbleibt, fungiert Benzylamin offenbar nicht als Base sondern als Redoxvermittler. Vermutlich wird Benzylamin durch Luftsauerstoff zum Radikalkation oxidiert, das zum Benzylaminoradikal deprotoniert wird. Dieses Radikal abstrahiert vom gebildeten 2,5-Dihydropyrrolon **3** ein Wasserstoffatom unter Bildung eines Pyrrolonradikals, das zu **5a** dimerisiert. Das intermediaire Hydropyrrolonradikal ist ein capto-dativ^[10] stabilisiertes Allylradikal, das dem stabilen 4-Methoxycarbonylpolyradikal ähnelt.^[11] Diese Dominoreaktion aus Imin-Addition, intramolekularer Acylierung und oxidativer Kupplung lässt sich auf die Imine **2b** und **2c** übertragen, wobei diese, im Überschuss eingesetzt, selbst als Redoxvermittler wirken und somit kein Benzylamin zugesetzt werden muss. Die Bisdihydropyrrolone **5** weisen die Grundstruktur dimerer Indolalkaloide auf.^[12] Deren Synthese durch 3,3-Kupplung entsprechender Vorstufen liefert meist schlechte Ausbeuten, da die Bindung zwischen den quartären C3-Atomen aus sterischen Gründen schwierig aufzubauen ist. Eine Ausnahme bildet die Dimerisierung eines Oxindol-Enolates mit Tetraiodmethan, die vermutlich über einen Radikal-anionmechanismus verläuft und den Schlüsselschritt einer Folicanthin-Synthese bildet.^[13]

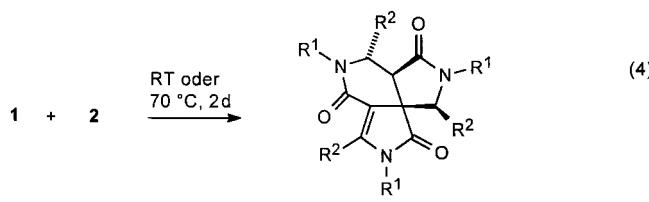
Aus **1** und zwei Äquivalenten **2** wird in Xylo unter Rückfluss oder bei 70 °C ohne Lösungsmittel das Spiro[pyrrolidinon-3,3'-dihydropyrrolinon] **6** in einer Eintopfreaktion erhalten [Gl. (3)]. Die Bildung von **6** lässt sich als eine



2	6	R ¹	R ²	Ausbeute [%]	d.r. ^[18]
e a	Methyl	Phenyl	40	2:1	
f b	Methyl	p-Methoxyphenyl	41	5:2	
g c	Methyl	p-Chlorophenyl	44	3:1	
h d	Methyl	o-Chlorophenyl	38	5:4	
i e	Methyl	1 <i>H</i> -Indol-3-yl	35	5:4	
j f	Ethyl	o-Chlorophenyl	36	2:1:1	

basenkatalysierte Addition der intermediären Dihydropyrrolone **3/4** an das Imin mit anschließender intramolekularer Acylierung der Aminogruppe mit einer zweiten Estergruppe aus **1** beschreiben.^[14] Präparative Zugänge zu dem Strukturmotiv in **6** sind bisher nur spärlich beschrieben.^[15] Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindole] sind potentielle Tumortherapeutika,^[16a] Spiro[succinimid-3,3'-isoxindole] zeigen antidiabetische Wirkung.^[17]

Bei der Reaktion von **1** mit **2g** wurden neben 44 % **6c** noch 1 % der tricyclischen Spiroverbindung **7a** isoliert. Demzufolge lassen sich auch die in **6** noch verbliebene reaktive Acceptorgruppe und die Donorgruppe des Aconitsäuretrimethylesters mit dem Imin umsetzen. Bei der Reaktion von **1** mit drei Äquivalenten Imin wurden zwei weitere tricyclische Spiroverbindungen in höherer Ausbeute erhalten [Gl. (4)]. Die kristallinen Verbindungen **7b** und **7c** fallen, obwohl acht



2	7	R ¹	R ²	Ausbeute [%]
g a	Methyl	p-Chlorophenyl		1
e b	Methyl	Phenyl		7
k c	Methyl	Pyridin-2-yl		17

Diastereomere denkbar sind, diastereomerenrein als Racemat an (eines der Enantiomere ist dargestellt). Verbindungen mit der Strukturmotiv von **7** wurde unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben.

Die Bildung von **7** lässt sich durch basenkatalysierte Addition des intermediär entstandenen **6** an das Imin und

anschließende Acylierung der Aminogruppe durch die verbliebene dritte Estergruppe beschreiben. Damit sind fast alle funktionellen Gruppen in **1**, die CH-acide Methylengruppe und die drei Estergruppen, an der Produktbildung beteiligt. Da **7** in einer Dominoreaktion aus drei Imin-Additionen mit anschließender intramolekularer Acylierung gebildet wird, liegen die Stufenausbeuten für **7c** bei durchschnittlich 70–80 %.

Aconitsäuretrimethylester, ein nachwachsender Rohstoff und bisher nur selten präparativ eingesetzter C₆-Baustein, hat sich mit seiner vergleichsweise hohen Dichte an funktionellen Gruppen mit Donor- und Acceptorreaktivität als Multitalent für die Synthese erwiesen. Mit Dominoreaktionen aus Imin-Additionen und intramolekularen Acylierungen gelingt ausgehend von **1** die Synthese von Dihydropyrrolonen, Bisdihydropyrrolonen und Spiro[pyrrolidinon-3,3'-dihydropyrrolonen] auf neuen Reaktionswegen sowie die Herstellung von bisher nicht beschriebenen tricyclischen Spiroheterocyclen unter einfachsten Reaktionsbedingungen.

Experimentelles^[19]

3/4: 0.5 g (2.3 mmol) **1** wurden in 5 mL Methanol gelöst, mit 2.3–3.5 mmol Imin versetzt und bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und **3/4** aus dem Rohprodukt nach Flash-Chromatographie isoliert.

5a: 2.3 mmol **1** wurden in einem 25-mL-Kolben in 5.0 mL Methanol gelöst. Die Lösung wurde mit 2.3 mmol **2a** und anschließend mit 2.3 mmol Benzylamin versetzt. Der Kolben war mit einem mit Paraffinöl gefüllten Gäßerröhrchen verschlossen. Nach fünfzigigem Rühren bei Raumtemperatur wurde der weiße Niederschlag abgesaugt und mit Methanol gewaschen.

5b, c: 2.3 mmol **1** wurden in einem 250-mL-Kolben in 50 mL Methanol gelöst, die Lösung mit 3.5 mmol Imin versetzt, 3 Tage in einem mit einem Gäßerröhrchen verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 12 Wochen stehen gelassen. Die gebildeten gelben oder weißen Kristalle wurden abgesaugt und mit Methanol gewaschen.

6a, d: 0.5 g (2.3 mmol) **1** wurden in 10 mL *m*-Xylo gelöst, mit 4.6 mmol Imin versetzt und 15 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt und der Rückstand in 5 mL Methanol aufgenommen. Nach 3 Tagen bei –20 °C war ein Niederschlag ausgefallen, der abgesaugt und mit Methanol gewaschen wurde.

6b, c, e, f: 0.5 g (2.3 mmol) **1** und 4.6 mmol Imin wurden ohne Lösungsmittel bei 70 °C 48 h gerührt und das Produkt nach Flash-Chromatographie und nach Umkristallisieren aus Methanol isoliert.

7b, c: 0.5 g (2.3 mmol) **1** und 6.9 mmol Imin wurden ohne Lösungsmittel bei 70 °C 48 h gerührt. Es bildete sich ein dunkelroter bzw. schwarzer Feststoff, der aus wenig Methanol umkristallisiert wurde.

Eingegangen am 14. Mai 2001,
überarbeitete Fassung am 4. Juli 2001 [Z 17102]

[1] Bisherige Anwendungen von Aconitsäuretrimethylester in der Synthese: a) J. Mann, S. E. Piper, L. K. P. Yeung, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 2081–2088; b) L. Birkofe, H. Feldmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 677, 154–157; c) J. van Alphen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1943**, 62, 334–336.

[2] a) Aconitsäuretrimethylester wurde mit C-H-aciden Methylenverbindungen und NaOMe in 70–93 % Ausbeute zu Michael-Addukten (z.B. Dimethylmalonat 84 %, Methylacetacetat 88 %) umgesetzt; b) Silke Kratschmer, Dissertation, Universität Münster, **1998**.

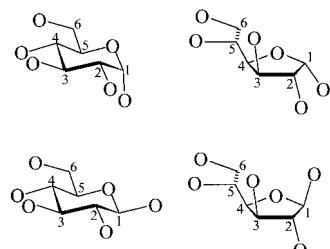
[3] Aconitsäuretrimethylester wurde mit Dienen in 50–95 % Ausbeute zu Diels-Alder-Cycloaddukten umgesetzt (z.B. Cyclopentadien (To-

- luol, 120 °C) 95 %, Cyclohexadien 50 %, *trans,trans*-1,4-Diphenylbutadien 95 %).^[2b]
- [4] Aconitsäuretrimethylester wurde mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden in 36–93 % Ausbeute zu Knoevenagel-Kondensaten umgesetzt (z.B. Benzaldehyd (Toluol, Piperidiniumacetat, Rückfluss) 56 %, *p*-Methoxybenzaldehyd 93 %, Cyclohexancarbaldehyd 60 %).^[2b]
- [5] S. Kratschmer, H. J. Schäfer, R. Fröhlich, *J. Electroanal. Chem.* **2001**, 507, 2–10.
- [6] a) R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, 51, 13103–13159; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131–163; c) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136; d) L. F. Tietze, F. Haunert in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: M. Shibasaki, J. F. Stoddart, F. Vögtle), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 39–64.
- [7] a) B. Bohner, M. Baumann, CH Patent 633678, **1982** [*Chem. Abstr.* **1983**, 98, 121386]; b) B. Bohner, M. Baumann, DE Patent 2735841, **1978** [*Chem. Abstr.* **1978**, 88, 152415].
- [8] G. D. James, S. Mills, G. J. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 2581–2584.
- [9] a) H. von Dobeneck, E. Brunner, H. Bunke, G. Metzner, R. Schmidt, E. Weil, J. Sonnenbichler, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 410–424; b) J. Barluenga, F. Palacios, S. Fusterio, V. Gotor, *Synthesis* **1981**, 200–201; c) C. Cavé, A. Gassama, J. Mahuteau, J. d'Angelo, C. Riche, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4773–4776.
- [10] H. G. Viehe, R. Merényi, L. Stella, Z. Janousek, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 982–997, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 917–932.
- [11] E. M. Kosower, E. J. Poziomek, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5515–5516.
- [12] G. A. Cordell, J. E. Saxton, *Alkaloids* **1981**, 20, 10–16.
- [13] C.-L. Fang, S. Horne, N. Taylor, R. Rodrigo, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9480–9486.
- [14] Werden **1** und *N*-Benzyliden-*N*-ethylamin (**2I**) bei Raumtemperatur miteinander umgesetzt, so bleibt die Reaktion bei der Zwischenstufe (R^1 : Phenyl, R^2 : Ethyl) stehen, die als Diastereomer in 39 % Ausbeute isoliert wird.
- [15] Für das substituierte Grundgerüst des Spiro[pyrrolidinon-3,3-dihydropyrrolinon] ist unseres Wissens bisher keine Synthese beschrieben. Für eine elegante Spiro[pyrrolidinon-3,3'-oxindol]-Synthese siehe Lit. [16a] und dort zitierte Literatur. Zu einer Spiro[succinimid-3,3'-oxindol]-Synthese siehe Lit. [16b]. Zu Spiro[pyrrolidinon-3,3'-pyrrolidinon]-Synthesen ausgehend von Malonestern siehe Lit. [16c].
- [16] a) P. B. Alper, C. Meyers, A. Lerchner, D. R. Siegel, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3379–3381; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 3186–3189; b) H. Schäfer, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1970**, 303, 183–191; c) C. G. Overberger, D. W. Wang, R. K. Hill, G. R. Krow, D. W. Ladner, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2757–2764; d) M. A. Casadei, B. D. Rienzo, A. Inesi, F. M. Moracci, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 379–382.
- [17] a) J. Wrobel, A. Dietrich, S. A. Woolson, J. Millen, M. Caleb, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4613–4627; b) T. Irikura, K. Takagi, S. Fujimori, Y. Hirata, US Patent 4593092, **1986** [*Chem. Abstr.* **1986**, 105, 114900k].
- [18] Die Kristallstrukturanalysen der Hauptdiastereoisomere von **6a** und **6b** zeigen die (*5S*^{*},*6R*^{*})-Konfiguration der beiden Chiralitätszentren.
- [19] Von den Verbindungen **3a**, **4e**, **5a–c**, **6a**, **6d**, **7a–c** wurden Kristallstrukturen erhalten. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-163546 (**7c**), -163547 (**5a**), -169695 (**3a**), -169696 (**4e**), -169697 (**5b**), -169698 (**5c**), -169699 (**6a**), -169700 (**6d**), -169701 (**7a**) und -169702 (**7b**)“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Ein Übergangsmetallkomplex von *D*-Glucose**

Peter Klüfers* und Thomas Kunte

In der Entwicklung einer ressourcenschonenden („nachhaltigen“) Chemie gilt den Kohlenhydraten als den mengenmäßig bedeutendsten biogenen Rohstoffen besondere Aufmerksamkeit. Um der „Überfunktionalisierung“ der Kohlenhydrate, die nicht einfach nur viele, sondern viele sehr ähnliche Funktionalitäten aufweisen, Herr zu werden, sind in der klassischen Zuckerchemie oft vielstufige Reaktionsfolgen notwendig. Wegen der damit verbundenen Hilfsstoffe und Nebenprodukte ist Kohlenhydratchemie in der Gesamtbilanz daher trotz des Einsatzes eines nachwachsenden Rohstoffes oft alles andere als „grün“.^[1] Ein Ansatz zur Lösung dieses Problems ist die Reaktionssteuerung durch Metallkatalyse. Um diese rational planen zu können, sollte Basisinformation vorliegen, darunter vor allem eine Vorstellung, in welcher Weise das Substrat mit einem Metall in der gewünschten Oxidationsstufe reagiert.^[2] In welchem Ausmaß es auf diesem Gebiet an Grundlagenwissen mangelt, wird durch die Feststellung illustriert, dass bislang von *D*-Glucose als dem bedeutendsten Monosaccharid nach unserer Kenntnis nicht ein einziger Übergangsmetallkomplex strukturell charakterisiert werden konnte. Eine der Ursachen hierfür ist wohl die hohe Reaktivität reduzierender Zucker. Nicht nur dass ihre leichte Oxidierbarkeit und ihre Unbeständigkeit in alkalischer Lösung zu beachten ist, auch die unveränderten Monosaccharide selbst sind in Lösung Substanzgemische. Wird ein Metallfragment zur Komplexbildung angeboten, so ist z.B. bei *D*-Glucose ungewiss, ob der Zucker als α - oder β -Furanose, als α - oder β -Pyranose oder in weniger stabilen Formen reagieren wird (Schema 1; es sind weder die offenkettigen noch Septanoseformen berücksichtigt). So konnte für die epimere *D*-Mannose gezeigt werden, dass die Metallkomplexbildung mit β -*D*-Mannofuranose ein Isomer zur Hauptform machen kann, das unter normalen Bedingungen im Lösungsgleichgewicht ohne Bedeutung ist.^[3]



Schema 1. O-Atommuster der geläufigeren α - (oben) und β -*D*-Glucose-isomere (unten): Pyranosen mit 4C_1 -Konformation (links) und Furanosen (rechts).

[*] Prof. Dr. P. Klüfers, Dipl.-Chem. T. Kunte

Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-7407
E-mail: kluef@cup.uni-muenchen.de

[**] Polyol-Metallkomplexe, 37. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt (KI-624/5). Wir danken der Degussa AG für eine Palladiumspende. – 36. Mitteilung: K. Benner, P. Klüfers, *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 287–292.