

## Ringschlussreaktionen

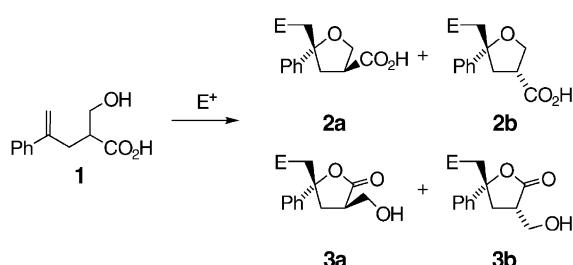
## Selenocyclisierungen: Kontrolle durch Koordination und Gegenion\*\*

Shaista S. Khokhar und Thomas Wirth\*

Elektrophile Selenylierungen von Alkenen können zur Funktionalisierung nicht aktivierter C-C-Doppelbindungen eingesetzt werden.<sup>[1]</sup> Stereoselektive Reaktionen mit chiralen Selenelektronenphilen wurden bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht;<sup>[2,3]</sup> auch in Ringschlussreaktionen lassen sich diese Reagentien zur stereoselektiven Synthese von Heterocyclen verwenden.<sup>[4]</sup> Diese Reaktionen finden bei der Konstruktion hoch funktionalisierter heterocyclischer Verbindungen nach wie vor Beachtung – sowohl als Synthesemethode als auch unter mechanistischen Gesichtspunkten. Verschiedene Selenelektronenphile und eine Vielfalt unterschiedlicher Reaktionsbedingungen wurden schon untersucht, und jüngste Aufsätze unterstreichen die Anwendungsbreite dieses Verfahrens.<sup>[3,5]</sup>

Effekte von Gegenionen in Selenylierungen<sup>[2c,6]</sup> sowie Wechselwirkungen von Selenelektronenphilen mit in der Nähe befindlichen Heteroatomen wurden zwar bereits beschrieben,<sup>[7]</sup> diese Beobachtungen haben jedoch noch nicht zu einem umfassenden Verständnis geführt. Kürzlich haben wir interessante Effekte externer Nucleophile in Selenylierungen beobachtet.<sup>[8]</sup> Zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Nucleophile, Lösungsmittel und Gegenionen haben wir Alken **1** synthetisiert, das zwei konkurrierende nucleophile Gruppen enthält – eine Hydroxy- und eine Carboxyfunktion.<sup>[9]</sup> Hier beschreiben wir den Einfluss der Wechselwirkung von Selenelektronenphilen mit Nucleophilen, Lösungsmitteln sowie Gegenionen auf die Cyclisierungen, und wie selektive Cyclisierungen erzielt werden können.

Elektrophile 5-exo-Cyclisierungen von **1** führen – je nachdem, welches Nucleophil angreift – zu Tetrahydrofuranen **2** oder Lactonen **3** (Schema 1). Wegen der Überlappung



**Schema 1.** Elektrophile Cyclisierung von **1** zu Tetrahydrofuranen **2** und Lactonen **3**.

[\*] S. S. Khokhar, Prof. Dr. T. Wirth

Department of Chemistry, Cardiff University  
PO Box 912, Cardiff, CF10 3TB (Großbritannien)  
Fax: (+44) 29-2087-6968  
E-mail: wirth@cf.ac.uk

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch das EPSRC unterstützt.

der Signale konnte die relative Konfiguration von **2** und **3** nicht durch NOE-Experimente aufgeklärt werden. Zudem werden als Cyclisierungsprodukte Mischungen der *cis*- (**2a**, **3a**) und *trans*-Isomere (**2b**, **3b**) erhalten. Erst durch eine Röntgenstrukturanalyse von **3a** ( $E=I$ ) gelang die zweifelsfreie Zuordnung.<sup>[10]</sup> Sowohl die radikalische Deiodierung von **3a** ( $E=SePh$ ) ergaben **3a** ( $E=H$ ). Die Verhältnisse **2a:2b** und **3a:3b** wurden bei den hier beschriebenen Experimenten durch Integration charakteristischer <sup>1</sup>H-NMR-Signale bestimmt.

Wir haben beobachtet, dass die Zugabe geringer Mengen von Additiven die Cyclisierungsreaktion steuern kann.<sup>[11]</sup> Tabelle 1 zeigt die Resultate von Selenocyclisierungen mit

**Tabelle 1:** Cyclisierung von **1** mit PhSeOTf ( $E=PhSe$ ).

Eintrag	Lösungsmittel	Additiv (10 Äquiv.)	<b>2a:2b</b>	<b>3a:3b</b>	<b>2:3<sup>[a]</sup></b>	Ausbeute [%]
1	Et <sub>2</sub> O	–	49:51	72:28	75:25	83
2	Et <sub>2</sub> O	MeOH	13:87	81:19	63:37	67
3	Et <sub>2</sub> O	BnOH <sup>[b]</sup>	27:73	64:36	89:11	76
4	Et <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	0:100	77:23	27:73	58 <sup>[c]</sup>
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MeOH	33:67	73:28	43:57	85
6	MeCN	MeOH	46:54	50:50	84:16	90
7	Et <sub>2</sub> O	PhCO <sub>2</sub> H	53:47	100:0	88:12	69
8	Et <sub>2</sub> O	AcOH	47:53	–	100:0	90
9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AcOH	41:59	76:24	75:25	92
10	MeCN	AcOH	49:51	65:35	63:37	88

[a] Verhältnis Tetrahydrofuran:Lactone. [b] Bn = Benzyl. [c] Diese Reaktion verlief sehr langsam. 25 % (PhSe)<sub>2</sub> wurden gebildet.

PhSeOTf als Elektronenphile mit verschiedenen Lösungsmitteln und Additiven. Die Cyclisierung wird hauptsächlich durch zwei Wechselwirkungen bestimmt. Zum einen kann das Selenelektronenphile an die internen Nucleophile des ungesättigten Substrats, die Hydroxy- oder die Carboxyfunktion, koordinieren. Zum anderen beeinflussen auch Wechselwirkungen des Elektronenphiles mit externen Nucleophilen/Additiven oder mit dem Lösungsmittel die Cyclisierung. Beide Wechselwirkungen hängen außerdem vom Gegenion ab.

Die höhere Nucleophilie der Hydroxyfunktion von **1** führt dazu, dass diese das Selenelektronenphile stärker koordiniert als die Carboxyfunktion. Diese Wechselwirkung kann allerdings durch Additive (Tabelle 1) stark beeinflusst werden und wird in Cyclisierungen mit dem Triflat-Gegenion zusätzlich geändert. In diesen Cyclisierungen ist die Bildung von Tetrahydrofuranen **2** gegenüber der Bildung von **3** bevorzugt. Die Lactone **3** werden nur dann bevorzugt gebildet, wenn die Wechselwirkung des Elektronenphiles mit der Hydroxygruppe beispielsweise durch Zugabe von Wasser gestört wird (Tabelle 1, Eintrag 4). Essigsäure als schwach koordinierendes Additiv beeinflusst andererseits die Reaktivität des Elektronenphiles, sodass die Tetrahydrofuranen **2** hoch selektiv gebildet werden (Tabelle 1, Eintrag 8). Diese Kombination scheint einzigartig zu sein, da Benzoesäure (Tabelle 1, Eintrag 7) oder andere zusätzliche Lösungsmittel (Tabelle 1, Einträge 9 und 10) zur Bildung beträchtlicher Mengen der Lactone **3** führen. Da in diesen Beispielen gleich viel *cis*- und

*trans*-Tetrahydrofuran **2** gebildet wird, scheint zudem die Koordination des Elektrophils an die Carboxyfunktion des Substrats keine Rolle zu spielen, wodurch die Bildung des *cis*-Isomers **2a** bevorzugt würde.<sup>[12]</sup>

Konkurrierende Selenocyclisierungen mit Selenelektronenphilen mit anderen Gegenionen führen zu abweichenden Ergebnissen. Während mit PhSeBr und PhSeOTf Mischungen von Tetrahydrofuranen **2** und Lactonen **3** erhalten werden (Tabelle 2, Einträge 1–3), können das Hexafluoro-

**Tabelle 2:** Selenocyclisierungen mit Phenylselenelektronenphilen in Diethylether mit verschiedenen Gegenionen.

Eintrag	Reagens	Additiv (10 Äquiv.)	2a:2b	3a:3b	2:3 <sup>[a]</sup>	Ausbeute [%]
1	PhSeBr	—	20:80	63:37	54:46	74
2	PhSeOTf	—	49:51	72:28	75:25	83
3	PhSeOTf	MeOH	13:87	81:19	63:37	67
4	PhSeBF <sub>4</sub>	MeOH	0:100	84:16	14:86	70
5	PhSePF <sub>6</sub>	MeOH	—	78:22	0:100	50
6 <sup>[b]</sup>	PhSePF <sub>6</sub>	MeOH	0:100	73:27	30:70	85
7	PhSePF <sub>6</sub>	AcOH	42:58	100:0	92:8	11
8 <sup>[c]</sup>	(PhSe) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	MeOH	—	67:33	0:100	42

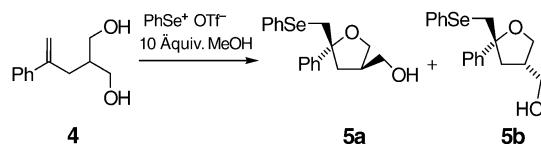
[a] Verhältnis Tetrahydrofuran:Lactone. [b] 5.5 h Reaktionszeit anstelle von 2.5 h. [c] Diese Reaktion verlief wegen der Unlöslichkeit von Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sehr langsam. 40% des Startmaterials **1** wurden zurückgewonnen.

phosphat (Eintrag 5) oder das Sulfat (Eintrag 8) zur selektiven Synthese der Lactone **3** bei Standardreaktionsbedingungen genutzt werden. Bei Cyclisierungen mit PhSePF<sub>6</sub> entstehen nach längeren Reaktionszeiten allerdings geringe Mengen der Tetrahydrofurane **2b** (Tabelle 2, Eintrag 6). Bei diesen Reaktionen müssen 10 Äquiv. Methanol zugegeben werden, da Zusatz von 10 Äquiv. Essigsäure in der Bildung einer Mischung aus **2** und **3** in geringen Ausbeuten resultiert (Tabelle 2, Eintrag 7). Wie bereits erwähnt, koordiniert das Selenelektronenphile stärker an die Hydroxygruppe des Substrats als an dessen Carboxyfunktion. Dieses Verhalten spiegelt sich im *cis:trans*-Verhältnis (**3a:3b**) wider. Unabhängig von der Natur des Additivs führt die Koordination an die Hydroxyfunktion von **1** zur Bildung des *cis*-Lactons **3a** als Hauptprodukt.

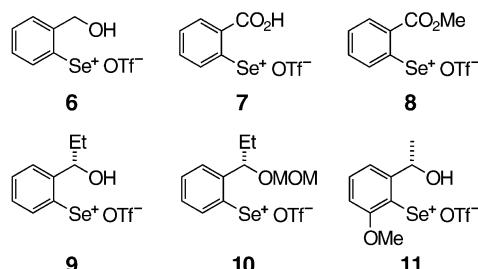
Wir haben eine hoch selektive Cyclisierung mit Phenylselenelektronenphilen entwickelt: Mit Triflat als Gegenion und Essigsäure als Additiv erhält man ausschließlich die Tetrahydrofuranen **2** (Tabelle 1, Eintrag 8), wohingegen die Cyclisierung auch ausschließlich die Lactone **3** ergeben kann, wenn man Hexafluorophosphat oder Sulfat als Gegenion und Methanol als Additiv einsetzt (Tabelle 2, Einträge 5 und 8).

Die Cyclisierung des Substrats **4**<sup>[13]</sup> mit PhSeOTf in Gegenwart von 10 Äquiv. Methanol führt in geringer Ausbeute zu **5a** und **5b** (36%, ca. 60:40); auch hier wird das *cis*-Isomer (**5a**) bevorzugt gebildet (Schema 2).

Wir haben bereits Beispiele für theoretische Untersuchungen, in denen die intramolekulare Koordination eines Sauerstoffatoms an das Selenelektronenphile erzwungen werden kann.<sup>[7b]</sup> Die Selenelektronenphile **6–10**, die ausgehend von den entsprechenden Diseleniden zugänglich sind,<sup>[14]</sup> wurden als Reagentien für Cyclisierungen von **1** ohne Additiv



**Schema 2:** Cyclisierung des Alkens **4** zu den *cis*- und *trans*-Tetrahydrofururanen **5a** und **5b**.



**Tabelle 3:** Selenocyclisierungen mit unterschiedlichen Selenelektronenphilen.

Eintrag	Elektrophil	Additiv (10 Äquiv.)	2a:2b	3a:3b	2:3 <sup>[a]</sup>	Ausbeute [%]
1	<b>6</b>	—	—	80:20	0:100	51 <sup>[b]</sup>
2	<b>6</b>	MeOH	—	80:20	0:100	40 <sup>[b]</sup>
3	<b>6</b>	AcOH	—	80:20	0:100	45 <sup>[b]</sup>
4	<b>7</b>	—	32:68	82:18	46:54	89
5	<b>7</b>	MeOH	33:67	84:16	52:48	99
6	<b>7</b>	AcOH	52:48	83:17	49:51	45
7	<b>8</b>	—	50:50	82:18	41:59	74
8	<b>8</b>	MeOH	25:75	81:19	44:56	79
9	<b>8</b>	AcOH	24:76	84:16	50:50	91
10	<b>9</b>	MeOH	—	79 <sup>[c]:21<sup>[d]</sup></sup>	0:100	40 <sup>[b]</sup>
12	<b>10</b>	MeOH	—	82 <sup>[e]:18<sup>[f]</sup></sup>	0:100	68
11	<b>11</b>	MeOH	30 <sup>[g]:70<sup>[g]</sup></sup>	85 <sup>[h]:15<sup>[i]</sup></sup>	50:50	77

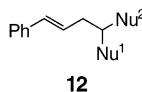
[a] Verhältnis Tetrahydrofuran:Lactone. [b] Die Reaktion war langsam. Eine beträchtliche Menge (24–27%) Diselenid wurde gebildet. [c] 69:31 d.r. [d] 78:22 d.r. [e] 79:21 d.r. [f] 88:22 d.r. [g] d.r. nicht bestimmt. [h] 88:12 d.r. [i] 89:11 d.r.

sowie in Gegenwart verschiedener Additive eingesetzt (Tabelle 3). Bei den Reagentien **6–8** scheint das Additiv wegen der effizienten intramolekularen Koordination des Selenelektronenphiles an das Sauerstoffatom fast keinen Einfluss auf den Verlauf der Cyclisierung zu haben. Die *cis/trans*-Verhältnisse (**3a:3b**) sind in diesen Reaktionen ähnlich (Tabelle 3, Eintrag 1–9); sie weisen auf die Koordination an die Hydroxygruppe von **1** hin. In den Elektrophilen **6** und **9** liegt eine ausgeprägte Selen-Sauerstoff-Koordination vor, sodass ausschließlich die Lactone **3** erhalten werden – unabhängig vom Additiv und sogar mit Triflat als Gegenion. (Tabelle 3, Einträge 1–3, 10).

Die Koordination der Carboxy- oder Alkoxykarbonylfunktion in **7** und **8** ist schwächer, was zur Bildung von Gemischen aus **2** und **3** führt. Auch chirale Selenelektronenphile können eingesetzt werden: Mit dem sterisch weniger anspruchsvollen Elektrophil **9** werden ausschließlich die

Lactone gebildet (Tabelle 3, Eintrag 10). Wir konnten bereits früher zeigen, dass die zusätzliche Methoxygruppe in **11** zu etwas besseren **3a**-Selektivitäten führt, allerdings wird hier als Folge sterischer Wechselwirkungen ein Gemisch aus **2** und **3** gebildet.<sup>[15]</sup> Die Diastereoselektivitäten der *cis*- und *trans*-Isomere, die nach radikalischer Deselenierung durch HPLC-Analyse bestimmt wurden, unterscheiden sich deutlich. Dies ist ein weiterer Beweis dafür, dass die unterschiedliche Koordination der Hydroxy- oder der Carboxyfunktion von **1** an das Elektrophil die Seitenselektivität der Reaktion mit der C-C-Doppelbindung beeinflusst.

Versuche zur Synthese von Verbindung **12a** schlugen bisher fehl, da bei der selektiven Reduktion von **12b**<sup>[16]</sup>



- 12a:**  $\text{Nu}^1 = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{Nu}^2 = \text{CO}_2\text{H}$   
**12b:**  $\text{Nu}^1 = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{Nu}^2 = \text{CO}_2\text{H}$   
**12c:**  $\text{Nu}^1 = \text{Nu}^2 = \text{CH}_2\text{OH}$

Zersetzung beobachtet wurde. Nur die komplette Reduktion zu **12c** war erfolgreich. Cyclisierungsprodukte von **12c** konnten mit verschiedenen Elektrophilen ( $\text{I}^+$ ,  $\text{PhSe}^+$ , **9**) in Ausbeuten zwischen 45 und 79 % mit *cis/trans*-Verhältnissen von ca. 10:90 erhalten werden.

Wir haben Bedingungen für selektive elektrophile Cyclisierungen entwickelt. Wir konnten zeigen, dass die Reaktionen durch das Gegenion des Phenylselenelektrophils und durch Additive oder durch interne Koordination an Hydroxygruppen stark beeinflusst werden, und wie der Verlauf dieser Cyclisierungen gelenkt werden kann.

## Experimentelles

Cyclisierungen mit Selenelektronenphilen.<sup>[4]</sup> Das Diselenid (0.085 mmol) wird unter Argonatmosphäre in Diethylether (3.5 mL) gelöst, auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und mit Brom (0.085 mmol, 0.085 mL einer 1 M Lösung in  $\text{CCl}_4$ ) versetzt. Nach 10 min wird eine Lösung von Silbertriflat (0.24 mmol, 61 mg) in Methanol (2 mmol, 80  $\mu\text{L}$ ) oder die entsprechende Menge eines Sibersalzes gelöst in 10 Äquiv. des Additivs bei  $-78^\circ\text{C}$  zugegeben und 10 min gerührt. Das Substrat (0.17 mmol) wird zugegeben und 3 h bei  $-78^\circ\text{C}$  und anschließend 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird nacheinander mit *sym*-Collidin (0.13 mmol, 17  $\mu\text{L}$ ) und Wasser (20 mL) versetzt. Nach Extraktion mit *tert*-Butylmethylether werden die organischen Phasen vereinigt, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (*tert*-Butylmethylether/Petrolether).

Eingegangen am 16. September 2003 [Z52884]

**Stichwörter:** Alkene · Elektrophile · Heterocyclen · Selen · Stereoselektive Synthese

[1] a) *Organoselenium Chemistry* (Hrsg.: T. G. Back), Oxford University, Oxford, **1999**; b) *Topics in Current Chemistry*, Vol. 208 (Hrsg.: T. Wirth), Springer, Berlin, **2000**.

[2] a) R. Déziel, E. Malenfant, G. Bélanger, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1875–1876; b) R. Déziel, E. Malenfant, C. Thibault, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5493–5496; c) K.-I. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2029–2048; d) S. Fukuzawa, K. Takahashi, H. Kato, H. Yamazaki, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7711–7716; e) S. Uemura, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1998**, *136*–*138*, 219–234; f) T. G. Back, S. Nan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *3123*–*3124*; g) T. G. Back, B. P. Dyck, S. Nan, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3191–3208; h) T. G. Back, Z. Moussa, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3007–3009; i) M. Tiecco, L. Testaferrari, C. Santi, C. Tomassini, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4645–4650; j) M. Tiecco, L. Testaferrari, C. Santi, C. Tomassini, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1118–1124; k) T. G. Back, Z. Moussa, M. Parvez, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 499–509; l) M. Tiecco, L. Testaferrari, C. Santi, C. Tomassini, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3239–3241; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3131–3133.

- [3] Übersichtsartikel: a) M. Tiecco, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *208*, 7–54; b) T. Wirth, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3890–3900; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3742–3749.  
[4] G. Fragale, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1361–1369.  
[5] a) P. L. Beaulieu, R. Déziel in *Organoselenium Chemistry* (Hrsg.: T. G. Back), Oxford University Press, Oxford, **1999**, S. 35–66; b) N. Petragnani, H. A. Stefani, C. J. Valduga, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1411–1448.  
[6] M. Gruttaduria, C. Aprile, R. Noto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1669–1672.  
[7] a) H. Komatsu, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Chem. Commun.* **1999**, 205–206; b) M. Spichty, G. Fragale, T. Wirth, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10914–10916; c) C. Aprile, M. Gruttaduria, M. E. Amato, F. D'Anna, P. Lo Meo, S. Riela, R. Noto, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2241–2251.  
[8] L. Uehlin, G. Fragale, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1125–1133.  
[9] **1** wurde durch Reaktion von 3-Brom-2-phenylpropen mit dem Enolat von 3-Hydroxypropionsäuremethylester und anschließende Esterspaltung erhalten.  
[10] CCDC-214760 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).  
[11] G. Fragale, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1894–1902.  
[12] Ab-initio-Rechnungen unterschiedlicher Genauigkeit (6-31G\*, 6-311G\*) haben gezeigt, dass die Energien der Tetrahydrofurane **2a** und **2b** und der Lactone **3a** und **3b** fast identisch sind.  
[13] **4** wurde durch Reduktion von **1** mit  $\text{LiAlH}_4$  in 85 % Ausbeute erhalten.  
[14] a) 2,2'-Diselenobisbenzylalkohol: M. Iwaoka, S. Tomoda, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1992**, *67*, 125–130; b) 2,2'-Diselenobisbenzoësäure: H. Rosenmund, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1920**, *53*, 2238; c) 2,2'-Diselenobisbenzoësäuremethylester: T. Onami, M. Ikeda, S. S. Woodard, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 3601–3605; d) (S,S)-Bis[2-(1-hydroxypropyl)phenyl]diselenid: Lit. [11]; e) (S,S)-Bis[2-(1-methoxymethoxypropyl)phenyl]diselenid: Lit. [8]; f) (S,S)-Bis[2-(1-hydroxyethyl)-6-methoxyphenyl]diselenid: Lit. [8].  
[15] Obwohl wir die absoluten Konfigurationen noch nicht bestimmen konnten, nehmen wir in Analogie zu früheren Experimenten an, dass die in Schema 1 gezeigten Verbindungen die absoluten Konfigurationen der als Hauptprodukte erhaltenen Diastereomere haben.  
[16] **12b** wurde durch Addition von  $\text{CO}_2$  an das Enolat von 5-Phenylpent-4-ensäuremethylester hergestellt.