

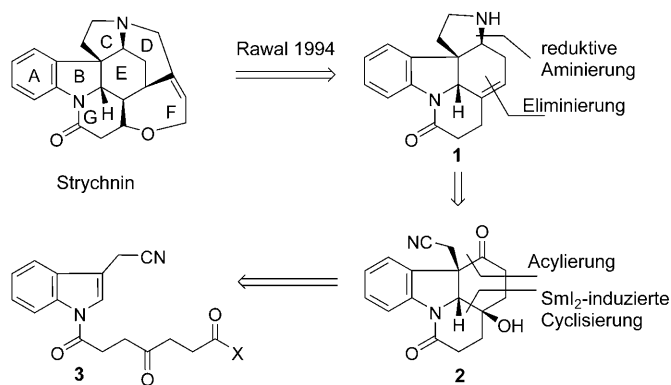
Eine kurze formale Strychnin-Totalsynthese mit einer Samarium-diodid-induzierten Kaskadenreaktion als Schlüsselschritt**

Christine Beemelmans und Hans-Ulrich Reißig*

Professor Rolf Huisgen zum 90. Geburtstag gewidmet

Strychnin ist wohl das prominenteste der *Strychnos*-Alkaloide.^[1,2] Seit der Strukturaufklärung durch Robinson et al.^[3] begeistert es Chemiker, denn mit sieben Ringen und sechs stereogenen Zentren ist Strychnin einer der komplexesten Naturstoffe dieser Molekülgröße. Der Gruppe von Woodward gelang die erste Totalsynthese, die bis heute als Meilenstein der organischen Chemie gilt.^[4] Es dauerte mehr als 30 Jahre, bis weitere Arbeitsgruppen die Synthese von racemischem^[5,6] oder enantiomerenreinem^[7] Strychnin publizierten. Jede der beschriebenen Synthesen basierte auf neu entwickelten Methoden, die einen zunehmend effizienteren Zugang zu *Strychnos*-Alkaloiden ermöglichten. Der kürzeste Weg zu Strychnin scheint die von Bodwell und Li beschriebene formale Totalsynthese zu sein, in der eine elegante transannulare Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zum Aufbau des tetracyclischen Grundkörpers diente.^[6] Wir berichten hier über einen noch kürzeren Weg zu Strychnin, in dem eine neue Samariumdiodid-induzierte Kaskadenreaktion die entscheidende Rolle spielt,^[8] und wir korrigieren die relative Konfiguration der von Bodwell und Li erhaltenen Schlüsselverbindung.^[6]

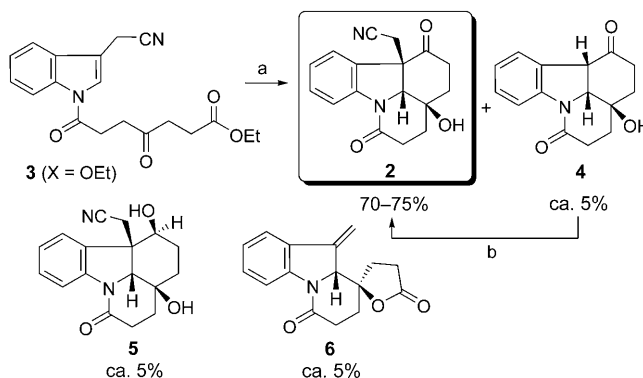
Unsere retrosynthetische Analyse von Strychnin und der bereits von Rawal et al. beschriebenen und von uns angestrebten Zwischenstufe **1**^[5c] führte zur tetracyclischen Verbindung **2** (Schema 1). Wir nahmen an, dass **2** durch eine SmI₂-induzierte Kaskadenreaktion^[9] ausgehend von **3** erhalten werden könnte. Die Cyclisierungsvorstufe **3** enthält bereits alle zum Aufbau von Verbindung **1** benötigten Gerüst-atome! Nach erfolgter SmI₂-induzierter Cyclisierung durch eine Ketyl-Aryl-Kupplung sollte durch eine intramolekulare Acylierung der zweite Ring gebildet werden. Somit könnten



Schema 1. Retrosynthese von Strychnin basierend auf Rawals Schlüsselbaustein **1** und einer SmI₂-induzierten Kaskadenreaktion von Verbindung **3** zum Zwischenprodukt **2**.

in einem Schritt zwei Ringe und drei stereogene Zentren erhalten werden, von denen eines quartär ist.

Die Cyclisierungsvorstufe **3** (X = OEt) wurde im Multi-gramm-Maßstab durch einfache Acylierung von kommerziell erhältlichem Indolylacetonitril mit 4-Oxopimelinsäuremonoethylester^[10] erhalten. Anschließend wurde sie mit 2.4 Äquiv. SmI₂ in Gegenwart von HMPA^[11] der reduktiven Cyclisierung unterworfen, was den erwünschten Tetracyclus **2** als Hauptprodukt in diastereomerenreiner Form und in guter Ausbeute lieferte (Schema 2). Diese Reaktion war innerhalb weniger Sekunden beendet, wie die schnelle Entfärbung der blauvioletten SmI₂-Lösung andeutete.



Schema 2. SmI₂-induzierte Cyclisierung von **3** zum Tetracyclus **2**. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) 2.4 Äquiv. SmI₂, 10.0–12.0 Äquiv. HMPA, THF, RT, 5 min; b) Zugabe von 1.0–3.0 Äquiv. Bromacetonitril, 12 h. HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriäthylamid.

[*] Dipl.-Chem. C. Beemelmans, Prof. Dr. H.-U. Reißig
Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-838-55367
E-Mail: hans.reissig@chemie.fu-berlin.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der Studienstiftung des Deutschen Volkes (Stipendien für C.B.), der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Bayer Schering Pharma AG für finanzielle Unterstützung. Dr. S. Groß sei für Ideen und die ersten experimentellen Arbeiten zum Aufbau von Strychnin mit SmI₂, Dr. R. Zimmer für seine Hilfe während der Ausarbeitung des Manuskripts und Dr. A. Schäfer für zahlreiche NOESY-Messungen gedankt. Prof. V. Rawal sind wir für die Bereitstellung von experimentellen und spektroskopischen Daten zu großem Dank verpflichtet.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201003320> zu finden.

Als typisches Nebenprodukt wurde unter anderem Verbindung **4** isoliert, die durch reduktive Fragmentierung des Hauptprodukts **2** unter Bildung einer $X_2\text{SmCH}_2\text{CN}$ -Spezies und des Sm^{III} -Enolats von **4** entstehen dürfte.^[8f] Es stellte sich heraus, dass dieses Enolat durch Zugabe von Bromacetonitril zur Reaktionsmischung annähernd quantitativ in **2** umgewandelt werden kann, was zu einer Gesamtausbeute an **2** von etwa 75–80 % führte. Als weitere Nebenprodukte wurden das Diol **5** und Verbindung **6**^[12] in geringen Mengen (je ca. 5 %) isoliert.

Hier sollte betont werden, dass die intermediäre Organosamariumverbindung nicht wie in unseren früheren Beispielen durch Akzeptorgruppen stabilisiert wird^[13] und dass die hohe Effizienz dieser Kaskadenreaktion ohne Präzedenz ist. Deshalb wurden weitere Indolderivate mit unterschiedlichem Substitutionsmuster getestet (Tabelle 1). Die SmI_2 -induzierte Cyclisierung des Essigsäureethylester-Analogons **7** lieferte das pentacyclische Ketal **10** als Hauptprodukt (39 %) und darüber hinaus die tetracyclische Verbindung **8** (18 %) und das Spirolacton **9** (20 %, Eintrag 1). Die Zugabe von 5.2 Äquiv. *t*BuOH zur Reaktionslösung verhin-derte weitgehend die Bildung von **10**, und der gewünschte Tetracyclus **8** wurde in einer guten Ausbeute von 56 % isoliert.^[10] In Spuren wurde auch das desalkylierte Produkt **4** erhalten.

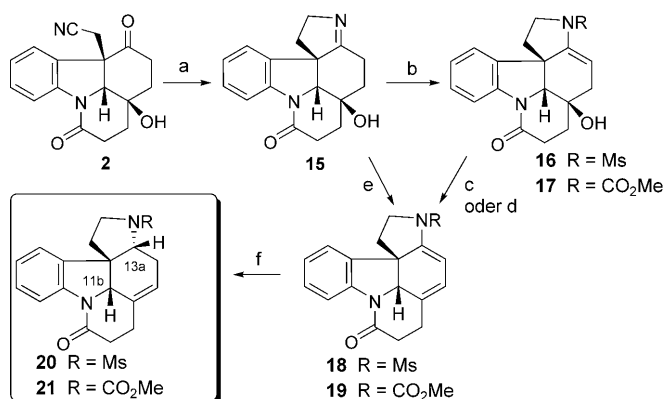
Tabelle 1: Kaskadenreaktionen unterschiedlich substituierter N-acylierter Indolderivate.^[a,b]

Eintrag	Edukt	Produkte
1	7	8 (18%) 56% ^[c]
		9 (20%) 16% ^[c]
		10 (39%) 8% ^[c]
2	11	4 57%
		12 19%
		13 2%
3 ^[d]	11	12 20%
		13 6%
		14 56%

[a] Bedingungen: 2.2–2.4 Äquiv. SmI_2 , 10.0–12.0 Äquiv. HMPA, THF, RT, 2 h. [b] Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Zugabe von 5.2 Äquiv. *t*BuOH. [d] Zugabe von 1.8 Äquiv. Allyliodid nach erfolgter Cyclisierung (5 min), dann 16 h.

Das unsubstituierte Indolderivat **11** (Eintrag 2) lieferte den Tetracyclus **4** ebenfalls in guter Ausbeute (57 %) zusammen mit dem Spirolacton **12** (19 %) und dem Diol **13** (2 %). Wurde nach erfolgter Cyclisierung von **11** zur Reaktionsmischung Allyliodid gegeben, so konnte unter den basischen Reaktionsbedingungen das gebildete Samariumenolat von Verbindung **4** in situ in guten Ausbeuten in das C-allylierte Produkt **14** übergeführt werden (Eintrag 3). Die Ergebnisse in Tabelle 1 belegen, dass hoch funktionalisierte tetracyclische Indolderivate durch eine SmI_2 -induzierte Ketyl-Aryl-Kupplungs/Acylierungs-Kaskade aus nichtaktivierten Indolderivaten erhalten werden können. Diese Umsetzungen demonstrieren erneut den präparativen Nutzen der SmI_2 -induzierten Ketyl-Aryl-Kupplung, einer Reaktion, die in unserer Arbeitsgruppe entdeckt und bereits auf verschiedenste Substratklassen angewendet wurde.^[13,14]

Der Tetracyclus **2** wies bereits alle zum Aufbau von Rawals Schlüsselbaustein **1** benötigten Atome auf. Einfache Umwandlungen der funktionellen Gruppen sollten zuerst den Pentacyclus **19** liefern, dessen N-alkyliertes Analogon bereits von Bodwell und Li^[6] beschrieben worden war. Die anschließende Umsetzung zu **1** würde die formale Totalsynthese von Strychnin abschließen (Schema 3). In einem ersten Schritt wurde die Cyangruppe von **2** mit Raney-Nickel in einer Wasserstoffatmosphäre zum primären Amin reduziert, das in situ zum Imin **15** reagierte. Filtration der Reaktionsmischung lieferte **15** in annähernd quantitativer Ausbeute. Die Umsetzungen mit Mesylchlorid^[15] oder mit Chlorkohlensäuremethylester ergaben unter basischen Bedingungen die geschützten Enamine **16** bzw. **17** in 70 bzw. 76 % Ausbeute. Bei der Mesylierung von **15** wurde auch das Dien **18** in



Schema 3. Erste Versuche zur Synthese der Schlüsselverbindung **1**.

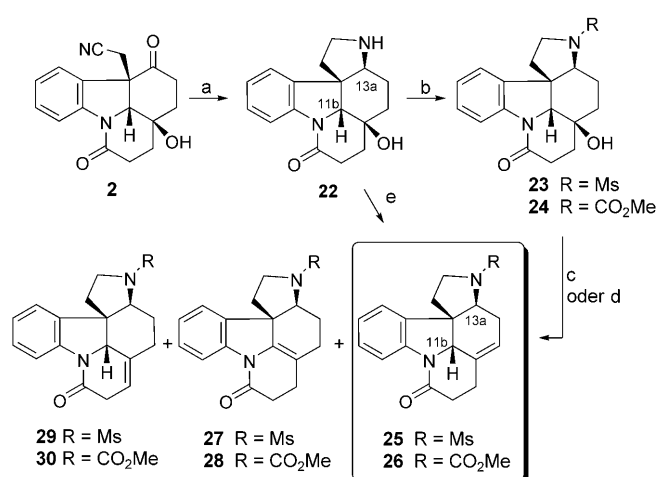
Reagentien und Bedingungen: a) Raney-Ni, H_2 , 1 d, MeOH, 96 %; b) zu **16**: MsCl , DMAP, TEA, Dichlormethan (DCM), 12 h (70 % + 8 % **18**); zu **17**: ClCO_2Me , DMAP, TEA, DCM, 12 h (76 %); c) Burgess-Reagens, Toluol, 70 °C, 2 h: **18**: (83 %), **19**: (85 %); d) MsCl/DBU -Protokoll: 1. MsCl , DMAP, TEA, DCM, 12 h, 2. DBU, 24 h: **18** (90 %), **19** (86 %); e) Eintopfreaktion: zu **18**: 1. MsCl , DMAP, TEA, 12 h, 2. DBU, 24 h (78 %); zu **19**: 1. ClCO_2Me , DMAP, TEA, DCM, 16 h, 2. MsCl , DMAP, TEA, 16 h, 3. DBU, 24 h (66 %); f) NaCNBH_3 , MeOH (pH \approx 1, durch Zugabe von methanolischer HCl), 4 h: **20** (40 % + 25 % **18**), **21** (78 % + 10 % **19**). MsCl = Mesylchlorid, DMAP = *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin, TEA = Triethylamin, Burgess-Reagens = *N*-(Triethylammoniumsulfonyl)carbaminsäuremethylester, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

8% isoliert. Die tertiäre Alkoholfunktion von **16** oder **17** wurde anschließend durch Umsetzung mit Mesylchlorid und DBU oder dem Burgess-Reagens unter Bildung des gewünschten Diensystems eliminiert. Die Umsetzung von **16** zu **18** mit MsCl/DBU gelang in etwas besserer Ausbeute (90%) als die Reaktion mit dem Burgess-Reagens (83%), während **19** unter beiden Bedingungen in ähnlich guten Ausbeuten (85–86%) isoliert wurde. Die gewünschten Diene **18** und **19** wurden ausgehend vom Imin **15** auch in einer Eintopfreaktion in guten Ausbeuten erhalten. In einer abschließenden Umsetzung mit NaCNBH₃ wurde die aktivierte Enamin-Doppelbindung regio- und stereoselektiv reduziert. Während das mesylgeschützte Amin **20** lediglich in 40% Ausbeute erhalten wurde, ergab die Umsetzung des Carbamats zu **21** eine Ausbeute von 78%.

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten von **21** waren mit den publizierten Daten von Bodwell und Li^[6] in allen Punkten identisch. Jedoch ergaben NOE-Experimente sowohl bei **20** als auch bei **21**, dass die beiden Brückenkopf-atome (11b-H und 13a-H) *cis*-orientiert sind (Schema 3) und damit für eine Synthese von Strychnin die falsche Konfiguration vorliegt.^[16] Die Reduktion der Diene unter Bildung der *cis*-Produkte kann auf die relativ flache Geometrie der Dienamine **18** und **19** und der intermediären Iminium-Ionen zurückgeführt werden, die daher von der Hydridquelle von der sterisch weniger gehinderten oberen Molekülseite angegriffen werden.^[17] Damit schlug unser erster Versuch, die Strychninvorstufe **1** herzustellen, fehl. Unerwarteterweise konnten wir dabei zeigen, dass auch die Synthesesequenz von Bodwell und Li nicht Verbindung **1**, sondern das C-13a-Epimer **21** liefert und damit keine formale Totalsynthese darstellt.

In einem zweiten Anlauf entschieden wir uns, die tetracyclische Verbindung **2** mit Raney-Nickel zu sekundären Amin **22** zu reduzieren, ohne das zwischenzeitlich gebildete Imin **15** zu isolieren (Schema 4).^[17] Das Produkt **22** wurde nahezu quantitativ und diastereomerenrein erhalten, und NOE-Experimente belegen die richtige relative Konfiguration.^[16] Vermutlich erfolgt der Angriff des Reduktionsmittels wegen der sterischen Wechselwirkung mit der tertiären Alkoholfunktion ausschließlich von der Rückseite des intermediären Imins **15**.^[17a] Verbindung **22** wurde ohne weitere Reinigung mit Mesylchlorid oder Chlorkohlensäuremethylester in guten Ausbeuten in die geschützten Verbindungen **23** bzw. **24** überführt. Auch auf dieser Stufe konnte die richtige relative Konfiguration durch NOE- und NOESY-Experimente belegt werden (*trans*-Orientierung der Brückenkopf-atome 11b-H und 13a-H).^[16]

Nun mussten die tertiären Alkohole **23** und **24** regioselektiv in die gewünschten Alkene **25** bzw. **26** umgewandelt werden. Erste Eliminierungsversuche mit dem Burgess-Reagens ergaben zu unserer Enttäuschung lediglich eine 2:1:1-Mischung der Doppelbindungs-isomere (Verbindungen **25–30**). Die Umsetzungen mit MsCl/DBU bei Raumtemperatur lieferten die Schlüsselbausteine **25** und **26** in stark verbesserter Selektivität (5:1:1) und mit guten Ausbeuten. Analog zur ersten Synthesesequenz konnten wir auch für die Synthese von **25** und **26** Eintopfreaktionen ausgehend von Verbindung **22** entwickeln. Aufgrund der längeren Reaktionszeiten und beginnender Zersetzung der Produkte wurden

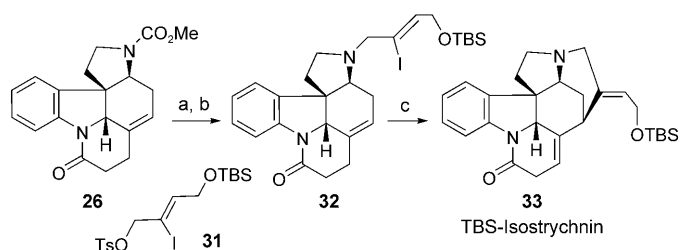


Scheme 4. Synthese der geschützten Strychninvorstufen **25** und **26**. Reagentien und Bedingungen: a) Raney-Ni, H₂, 3 d, MeOH, 97%; b) zu **23**: MsCl, DMAP, TEA, DCM, 2 h (92%); zu **24**: ClCO₂Me, DMAP, TEA, DCM, 4 h (87%); c) zu **25**, **27**, **29**: Burgess-Reagens, Toluol, 70°C, 2 h (Verhältnis \approx 2:1:1; Σ = 77%); d) 1. MsCl, DMAP, TEA, 16 h, 2. DBU, 24 h; zu **25**, **27**, **29**: (Verhältnis \approx 5:1:1, Σ = 89%), zu **26**, **28**, **30**: (Verhältnis \approx 5:1:1, Σ = 88%); e) Eintopfreaktion zu **25**, **27**, **29**: 1. MsCl, DMAP, TEA, DCM, 24 h, 2. DBU, 24 h (Verhältnis \approx 5:1:1, Σ = 70%); zu **26**, **28**, **30**: 1. ClCO₂Me, DMAP, TEA, DCM, 4 h, 2. MsCl, DMAP, TEA, DCM, 12 h, 3. DBU, 24 h (Verhältnis \approx 5:1:1, Σ = 62%).

jedoch etwas geringere Gesamtausbeuten erzielt. 2D-NMR-Experimente mit den erhaltenen Verbindungen belegen eindeutig die in Schema 4 abgebildeten Strukturen der Verbindungen **25** und **26**.^[16]

Abschließend wurde in einem ersten Schritt das Carbamat **26** mit TMSI zum sekundären Amin **1** entschützt.^[18] Die anschließende Alkylierung mit dem Tosylat **31**^[5c,10] lieferte die Strychninvorstufe **32** in ähnlicher Ausbeute (65%), wie sie bereits von Rawal beschrieben worden war (Schema 5).^[5c] Dann wurde Verbindung **32** durch die publizierte Heck-Reaktion in 68% Ausbeute in TBS-geschütztes Isostrychnin überführt. Die erhaltenen NMR-Daten für die Verbindungen **32** und **33** stimmen bestens mit den bereits publizierten Daten überein.^[5c,16]

Wir konnten mit einer formalen Totalsynthese von Strychnin die Bedeutung SmI₂-induzierter Kaskadenreaktionen unter Beweis stellen. Ausgehend von einem einfachen



Scheme 5. Synthese von TBS-geschütztem Isostrychnin **33**. Reagentien und Bedingungen: a) 1. TMSI, CHCl₃, 60°C, 2 h, 2. MeOH, 60°C, 1 h; b) 1.2 Äquiv. **31**, K₂CO₃, *n*Bu₄NI, CH₃CN (65%, zwei Stufen); c) Pd(OAc)₂, K₂CO₃, *n*Bu₄NCl, DMF, 70°C, 3 h (68%). TMSI = Iodotrimethylsilan.

Indolderivat wurden in dieser Reaktion zwei Ringe und drei stereogene Zentren, von denen eines quartär ist, aufgebaut. Der Schlüsselbaustein **26** wurde in nur fünf Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem Indolylacetonitril mit einer Gesamtausbeute von 33 % hergestellt. Die verkürzte vierstufige Synthese lieferte **26** in etwas geringerer Ausbeute von 27 %. Die Umsetzungen von **26** zu Rawals Vorstufe **1** vervollständigten unsere formale Totalsynthese, die augenblicklich die kürzeste Route zu (\pm)-Strychnin darstellt. Wir möchten besonders hervorheben, dass in der vorgestellten Synthesesequenz nur eine Schutzgruppenumwandlung erforderlich ist, was die hohe Effizienz dieser Route belegt. Im Zuge der Syntheseversuche konnten wir die richtige relative Konfiguration von Verbindung **21**, für die Bodwell und Li irrtümlich die Struktur **26** angenommen hatten, durch NOE- und NOESY-Experimente belegen. Damit handelt es sich bei der von dieser Arbeitsgruppe beschriebenen Reaktionssequenz um keine formale Totalsynthese von Strychnin. In Zukunft werden wir versuchen, das Konzept der SmI₂-induzierten Ketyl-Aryl-Kupplungs/Acylierungs-Sequenz auf die Synthese weiterer Naturstoffe und deren Analoga sowie auf enantioselektive SmI₂-induzierte Kaskadenreaktion auszuweiten.

Experimentelles

Typische Vorschrift für eine SmI₂-induzierte Kaskadenreaktion: Das Indolderivat **3** (680 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in THF gelöst (20 mL) und die Lösung 10–20 min mit Argon gespült. Diese Lösung wurde innerhalb weniger Sekunden zu einer kräftig gerührten Lösung von SmI₂ (4.80 mmol, 2.4 Äquiv. in 48.0 mL THF) und HMPA (4.00 mL, 22.3 mmol, 11.2 Äquiv.) gegeben. Nachdem die Farbe der Lösung von blauviolett nach braungelb gewechselt war, wurde Bromacetonitril (300 mg, 2.50 mmol, 1.25 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h gerührt und anschließend mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung und Wasser gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden nach Filtration im Vakuum entfernt und das Produkt durch Säulenchromatographie an SiO₂ (Hexan/Essigsäureethylester (EE) 1:1, 1:3, EE) gereinigt. Die Verbindung **2** (460 mg 77 %), das Diol **5** (30 mg, 6 %) und der Spirocyclus **6** (25 mg, 4 %) wurden als farblose Feststoffe erhalten.

Eingegangen am 1. Juni 2010

Online veröffentlicht am 16. September 2010

Stichwörter: Indole · Kaskadenreaktionen · Ketyl · Samariumdiiodid · Strychnin

- [1] Übersichtsartikel zu *Strychnos*-Alkaloiden: a) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1950**, 62, 527–534; b) J. Bosch, J. Bonjoch, M. Amat, *Alkaloids*, Vol. 48 (Hrsg.: G. A. Gordell), Academic Press, New York, **1996**, S. 75–189; c) J. Buckingham, *Bitter Nemes – The Intimate History of Strychnine*, CRC, New York, **2008**; d) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, *Molecules that Changed the World*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 91–96.
- [2] Übersichtsartikel zu Strychninsynthesen: a) U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1204–1209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1144–1149; b) J. Bonjoch, D. Solé, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3455–3482; c) M. Mori, *Heterocycles* **2010**, 81, 259–292.
- [3] a) H. L. Holmes, H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1946**, 903–908; b) H. L. Holmes, H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1946**, 908–910.
- [4] a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749–4751; b) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, 19, 247–288.
- [5] Synthese von racemischem Strychnin: a) G. Stork berichtete darüber auf der Ischia Advanced School of Organic Chemistry, Ischia Porto, Italien, am 21. September 1992; b) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7490–7497; c) V. H. Rawal, S. Iwasa, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2685–2686; d) M. J. Eichberg, R. L. Dorta, K. Lamottke, K. P. C. Vollhardt, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2479–2481; e) M. Ito, C. W. Clark, M. Mortimore, J. B. Goh, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8003–8010; f) H. Zhang, J. Boonsombat, A. Padwa, *Org. Lett.* **2007**, 9, 279–282; g) G. Sirasani, T. Paul, W. Dougherty, Jr., S. Kassel, R. B. Andrade, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3529–3532.
- [6] Bodwell und Li berichteten, dass der Schlüsselbaustein (\pm)-**1** in 16 % Ausbeute in acht Stufen ausgehend von Tryptamin erhalten wurde: G. J. Bodwell, J. Li, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3395–3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3261–3262.
- [7] Synthese von enantiomerenreinem Strychnin: a) P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, A. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4403–4405; b) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5776–5788; c) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9427–9433; d) D. Solé, J. Bonjoch, S. García-Rubio, E. Peidró, J. Bosch, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 408–410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 395–397; e) N. Nakanishi, M. Mori, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2014–2016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1934–1936; f) T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, S. Shimizu, D. Zhong, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14546–14547; g) Y. Kaburagi, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10246–10247.
- [8] Ausgewählte Übersichtsartikel zu SmI₂-induzierten Reaktionen (Kagan-Reagens): a) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307–338; b) M. Berndt, S. Groß, A. Hölemann, H.-U. Reißig, *Synlett* **2004**, 422–438; c) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3371–3404; d) K. Gopalaiah, H. Kagan, *New J. Chem.* **2008**, 32, 607–637; e) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7276–7301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7140–7165; f) D. J. Procter, R. A. Flowers II, T. Skrydstrup, *Organic Synthesis by using Samarium Diiodide*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2009**.
- [9] Ähnliche SmI₂-induzierte Reaktionen: a) I. Shinohara, M. Yamada, H. Nagaoka, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4649–4652; b) A. Kishida, H. Nagaoka, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6393–6397.
- [10] Zur Synthese der Ausgangsmaterialien und zu den Synthesevorschriften siehe die Hintergrundinformationen. Synthese von 4-Oxopimelinsäuremonoethylester: a) F. Moriuchi, H. Muroi, H. Aibe, *Chem. Lett.* **1987**, 1141–1144; b) F. Moriuchi, H. Muroi, Y. Yasushi, Patent No. JP 01132393, **1989**.
- [11] Die Zugabe von HMPA erhöht das Reduktionspotential von SmI₂ erheblich und wird als Zusatz in vielen Ketyl-Kupplungsreaktionen benötigt: a) J. Inanaga, M. Ishikawa, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 1485–1486; b) E. Prasad, R. A. Flowers II, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6895–6899; c) R. A. Flowers II, *Synlett* **2008**, 1427–1439.
- [12] Ein ähnliches Eliminierungsprodukt wurde bereits früher gefunden: C. Beemelmans, H.-U. Reißig, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4475–4480.
- [13] Intramolekulare SmI₂-induzierte Ketyl-Aryl-Kupplungen von Indol- und Pyrrolderivaten: a) S. Groß, H.-U. Reißig, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4305–4307; b) C. Beemelmans, V. Blot, S. Groß, D.

- Lentz, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2716–2732; c) Lit. [12].
- [14] Ausgewählte Veröffentlichungen zu intramolekularen SmI₂-induzierten Ketyl-Aryl-Kupplungen: a) C. U. Dinesh, H.-U. Reißig, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 874–876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 789–791; b) F. Aulenta, M. Berndt, I. Brüdgam, H. Hartl, S. Sörgel, H.-U. Reißig, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6047–6062; c) U. K. Wefelscheid, M. Berndt, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3635–3646, zit. Lit.
- [15] Das Imin **15** war in ersten Experimenten in das Mesylat **16** umgewandelt worden, um eine Eintopfreaktion zum Dien **18** zu entwickeln. Für die Bestimmung der relativen Konfigurationen erwiesen sich die mesylierten Verbindungen als sehr hilfreich, da sie keine Signale von Rotameren in den NMR-Spektren aufwiesen, wie dies bei den analogen Carbamatderivaten der Fall war. Somit war eine eindeutige Zuordnung der ¹H- und ¹³C-NMR-Daten möglich.
- [16] Kopien der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie die Dokumentation der NOE- und NOESY-Experimente finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [17] Ähnliche stereoselektive Reduktionen von Iminen verschiedener tri- und tetracyclischer Indolderivate: a) A. Azzouzi, B. Perrin, M.-E. Sinibaldi, J.-C. Gramain, C. Lavaud, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5451–5454; b) G. A. Kraus, D. Bougie, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2681–2690; c) O. Callaghan, C. Lampard, A. R. Kennedy, J. A. Murphy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 995–1001.
- [18] Das Entschützen von Verbindung **25** gelang bisher nicht. Selbst bei Verwendung von SmI₂ wurde kein Umsatz zu Verbindung **1** beobachtet.