

Dipolare Restkopplungen als effektives Instrument der Konstitutionsanalyse: die unerwartete Bildung tricyclischer Verbindungen**

Grit Kummerlöwe, Benedikt Crone, Manuel Kretschmer, Stefan F. Kirsch* und Burkhard Luy*

Anisotrope NMR-Parameter in partiell orientierten Proben, z.B. dipolare Restkopplungen (RDCs), residuale chemische Verschiebungsanisotropie (RCSA) und quadrupolare Restkopplungen (RQCs), enthalten wertvolle Strukturinformation.^[1] Wie an einer Vielzahl von Beispielen gezeigt wurde, sind RDCs ein nützliches Instrument zur Ermittlung der Konfiguration^[2] und Konformation^[3] kleiner bis mittelgroßer organischer Moleküle. Hier demonstrieren wir eine weitere Anwendung: Durch den Einsatz von RDCs konnte die Konstitution eines zuvor unbekannten Moleküls aufgeklärt werden.

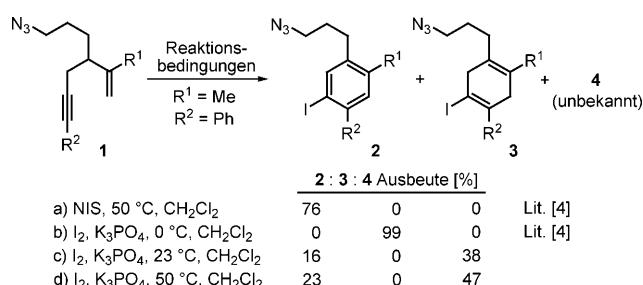
Die Substanz, die wir in dieser Fallstudie untersuchten, ist eines der Produkte, die durch Reaktion des 1,5-Enins **1**, das außerdem eine Azidgruppe enthält, in Anwesenheit von elektrophilen Iod-Quellen entstehen (Schema 1). Wie kürzlich berichtet wurde, kann das Enin **1** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$) abhängig von den genauen Reaktionsbedingungen selektiv in Aryl **2** oder Cyclohexadien **3** umgewandelt werden.^[4] Dar-

über hinaus wurde bei der Untersuchung der Reaktivität des Enins **1** gegenüber I_2 und K_3PO_4 überraschend beobachtet, dass Temperaturen über 0°C zur Bildung eines unbekannten Produkts **4** in niedrigen Ausbeuten führen (Schema 1).^[5] Diese Studien zeigten zwar sehr deutlich, dass die Iodonium-induzierte Carbocyclisierung von Eninen eine vielversprechende Reaktion ist, sie ließen aber die Frage unbeantwortet, welches die Struktur von **4** ist. Davon ausgehend, dass die elektrophile Cyclisierung von Eninen ein Gebiet mit zunehmender Bedeutung sein wird,^[6] halten wir die Bestimmung der Struktur von **4** für unverzichtbar für ein besseres Verständnis des zugrundeliegenden Reaktionsmechanismus.

Klassische Methoden zur Strukturbestimmung kleinerer Substanzmengen – einschließlich Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie und konventionelle NMR-Experimente wie eindimensionale ^1H - und ^{13}C - sowie zweidimensionale COSY-, HSQC- und HMBC-Spektroskopie – vermochten nicht die Konstitution von Substanz **4** aufzuklären. Es konnten jedoch die Summenformel $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{IN}$ und elf Fragmente identifiziert werden: eine Phenylgruppe, eine Methylgruppe, fünf Methylengruppen (drei davon bilden eine isolierte Kette), ein tertiäres Stickstoffatom, ein Iod-Atom und vier quartäre Kohlenstoffatome (siehe Hintergrundinformationen). Das ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrum zeigt 63 und das ^1H , ^{15}N -HMBC-Spektrum 7 Kreuzsignale, wodurch fast jedes Fragment mit jedem anderen Fragmente korreliert wird und somit lediglich auf eine sehr kompakte Struktur geschlossen werden kann. Sogar die Aufnahme eines 2D-1,1-ADEQUATE-Spektrums^[7] führte nicht zu Aufklärung der Konstitution. Es konnten jedoch fünf zusätzliche ^{13}C , ^{13}C -Korrelationen identifiziert werden, wodurch sich die Anzahl der Strukturfragmente auf sechs reduziert (siehe Hintergrundinformationen).

Da die klassische NMR-Analyse fehlschlug, beschlossen wir, das Problem auf unkonventionelle Weise anzugehen und die Analyse mithilfe dipolarer Restkopplungen (RDCs) zu versuchen. RDCs und andere anisotrope NMR-Parameter enthalten einzigartige Informationen über den Winkel des Kern-Kern-Verbindungsvektors in Bezug auf das statische Magnetfeld. Diese Strukturinformationen haben sich für die Verifizierung/Falsifizierung vorgeschlagener Konfigurationen^[2] oder Konformationen^[3] als sehr nützlich erwiesen. Wir nahmen daher an, dass es auch möglich sein sollte, die richtige Konstitution unseres Reaktionsprodukts **4** zu identifizieren, solange genügend anisotrope NMR-Parameter gemessen und ausreichend viele Strukturmodelle konstruiert werden können.

Die für die Messung der RDCs notwendige Anisotropie wurde durch ein gestrecktes Polystyrol/ CDCl_3 -Gel^[8] als Orientierungsmedium sichergestellt. CLIP-HSQC-Spektren^[9] wurden für eine isotrope Lösungsprobe sowie für die aniso-



Schema 1. Reaktion unter Bildung des unbekannten Produkts **4**.

[*] Dr. G. Kummerlöwe,^[+] Dr. B. Crone, M. Kretschmer, Prof. Dr. S. F. Kirsch, Prof. Dr. B. Luy^{[§], [+]}
Department Chemie, Technische Universität München Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
E-Mail: stefan.kirsch@ch.tum.de
burkhard.luy@kit.edu

[†] Aktuelle Adresse: Institut für Biologische Grenzflächen (IBG-2)
Karlsruher Institut für Technologie
Postfach 3640, 76021 Karlsruhe (Deutschland)

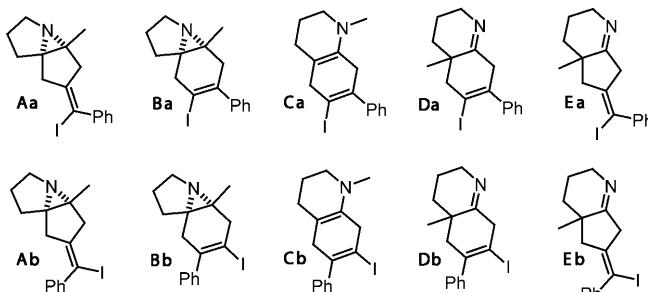
[§] Aktuelle Adresse: Institut für Organische Chemie
Karlsruher Institut für Technologie
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)

[**] S.F.K. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und dem Fonds der Chemischen Industrie (FCI) für Unterstützung. B.L. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Heisenberg-Programm LU 835/2,3,4,7 und Forschergruppe FOR 934).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201007305> zu finden.

trope Gelprobe aufgenommen und ${}^1\text{D}_{\text{CH}}$ -RDCs als Differenz zwischen den entsprechend gemessenen Kopplungen berechnet. Darüber hinaus wurden ${}^2\text{D}_{\text{HH}}$ -RDCs zwischen den geminalen Protonen der Methylengruppen aus entsprechenden P.E.HSQC-Spektren extrahiert.^[10] Insgesamt konnten so 17 RDCs für die Strukturanalyse gewonnen werden (siehe Hintergrundinformationen).

Im nächsten Schritt erstellten wir einen Satz von Teststrukturen für Substanz **4** (Schema 2). Die zu testenden Konstitutionen sollten dabei der Summenformel $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{IN}$



Schema 2. Vorschläge für mögliche Strukturen von **4**.

entsprechen, die aus 1D-, COSY- und HSQC-Spektren bekannte Strukturfragmente erfüllen und außerdem mehr oder weniger sinnvolle Reaktionsprodukte darstellen. Um kein ungewöhnliches, aber trotzdem mögliches Produkt auszuschließen, wurden auch verschiedene Strukturmodelle einzogen, die entweder aus Sicht des Reaktionsmechanismus oder aufgrund von spektralen Daten (z. B. HMBC-Kreuzsignale oder chemischen Verschiebungswerten) als unwahrscheinliche Lösungen angesehen werden müssen.

Zur Prüfung der Konsistenz von experimentell bestimmten RDCs mit den vorgeschlagenen Strukturen wurden diese mit dem Programm PALES^[11] zurückberechnet („-bestFit“-Option basierend auf Singulärwertzerlegung (SVD)). Zu diesem Zweck wurden pdb-Dateien der 14 vorgeschlagenen Input-Strukturen erstellt und mit dem Programm Sybyl energieminiert. Während der mathematischen Angleichsprozedur wurden alle Prochiralitäts-Zuordnungen für die fünf Methylengruppen permutiert, was zu $2^5 = 32$ Angleichen für jede der 14 Strukturen führte. Außerdem wurde die Zuordnung der beiden isolierten Methylengruppen variiert, da deren Positionen auf der Basis von 1D-, COSY- und HSQC-Spektren nicht eindeutig identifiziert werden konnten. Die Anzahl der Permutationen erhöht sich daher auf 64 für jedes vorgeschlagene Molekül und somit zu einer Gesamtzahl von $64 \times 14 = 896$ SVD-Kalkulationen.

Um die Qualität der RDC-Berechnungen zu vergleichen, wurden n/χ^2 -Werte^[2e] für jeden Angleich berechnet. In Abbildung 1 a sind die resultierenden Qualitätsfaktoren für die jeweils beste Permutation jeder Struktur zusammengefasst (siehe Hintergrundinformation für alle Werte und für eine Beschreibung des Qualitätsfaktors). Offensichtlich hat nur das Aziridin **Ba** einen n/χ^2 -Wert deutlich größer als 1, was eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Daten belegt. Auch der Vergleich der gemessenen und zurückbe-

rechneten RDCs (Abbildung 1 b) zeigt, dass dieses Strukturmodell konsistent mit den experimentellen Kopplungen ist. Da bei allen Strukturen außer **Ba** der Qualitätsfaktor für die SVD-Angleichung sehr schlecht ist, können entsprechende Strukturen ausgeschlossen werden, und folglich ist **Ba** als die richtige Konstitution von Reaktionsprodukt **4** anzusehen.

Um sicherzugehen, dass die durch RDCs bestimmte Konstitution die richtige ist, wurden weitere Experimente unternommen, um das Ergebnis unabhängig zu verifizieren. Dafür wurden fast 100 mg des Reaktionsprodukts synthetisiert und ein 2D-INADEQUATE-Spektrum^[12] aufgenommen, das das Kohlenstoffgrundgerüst des Moleküls bestätigte. Weitere Anhaltspunkte lieferte die Markierung der Ausgangsverbindung mit ${}^{15}\text{N}$ -Azid und die Messung von ${}^{13}\text{C}, {}^{15}\text{N}$ -Kopplungen am entsprechend ${}^{15}\text{N}$ -markierten Produkt. Beide zusätzlichen Experimente untermauern eindeutig die durch RDCs bestimmte Struktur (siehe Hintergrundinformationen).

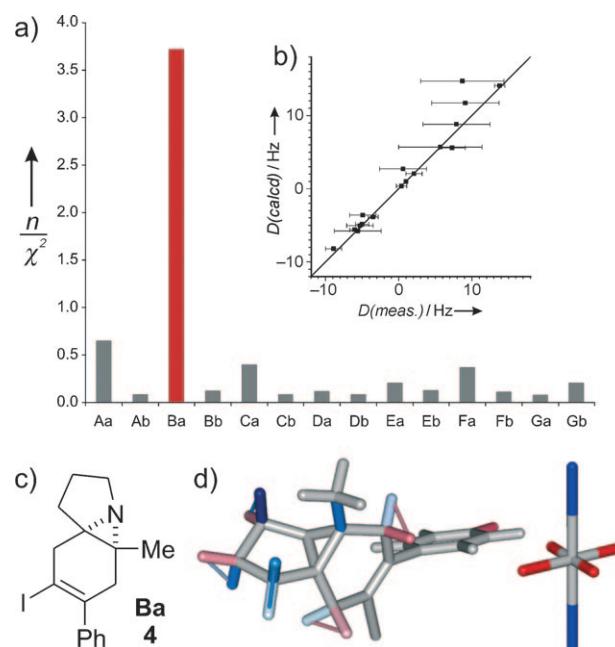
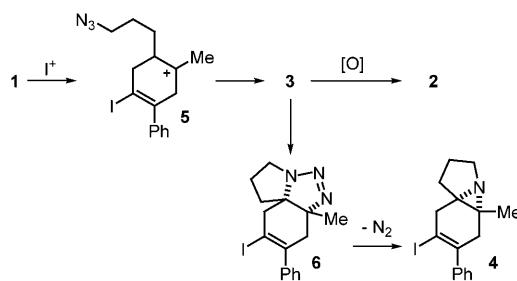


Abbildung 1. a) Vergleich der Qualitätsfaktoren n/χ^2 für mit PALES durchgeführte SVD-Angleichung (für jede Struktur ist nur die Permutation mit dem besten n/χ^2 -Wert dargestellt). b) Auftragung zurückberechneter RDCs, $D(\text{calcd})$, gegen gemessene RDCs, $D(\text{meas.})$, für die beste Permutation der Zuordnung für Struktur **Ba**. c) Strukturformel des ermittelten Reaktionsprodukts. d) Strukturmodell von **Ba** mit farblich kodierten Bindungen (rot: negative RDCs; blau: positive RDCs) und den Achsen des dazugehörigen Orientierungstensors.

Interessanterweise wurde die durch RDCs bestimmte Struktur **Ba** beinahe aus dem Satz zu testender Strukturen ausgeschlossen, weil durch ChemDraw vorhergesagte chemische Verschiebungen der Kohlenstoffatome erheblich von den experimentellen Daten abweichen. Darüber hinaus hätten

wir auch nicht erwartet, zwei intensive $^5J_{\text{CH}}$ -Kreuzsignale im $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum zu beobachten, welche beide Protonen einer Methylengruppe mit den *ortho*-Kohlenstoffatomen der (rotierenden) Phenylgruppe korrelieren (siehe Hintergrundinformationen).

Neben der interessanten Fallstudie zur Strukturbestimmung mittels NMR-Spektroskopie enthüllt die identifizierte Konstitution auch eine neuartige Domino-Reaktion, die zur unerwarteten Bildung der tricyclischen Verbindung **4** führt.^[13] Wir nehmen an, dass die Iodonium-Aktivierung des 1,5-Enins **1** zur Bildung des cyclischen Kations **5** führt, das unter den gegebenen Reaktionsbedingungen durch Protonabstraktion zum Cyclohexadien **3** reagiert (Schema 3). Höchstwahr-



Schema 3. Möglicher Mechanismus für die Bildung des Aziridins **4**.

scheinlich resultiert dann Aziridin **4** aus einer intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition, gefolgt von der Abgabe eines Stickstoffmoleküls.^[14] Die Hypothese, dass die Aziridinbildung über Dien-Intermediat **3** abläuft und nicht über direkte Cyclisierung^[15] des kationischen Intermediats **5**, wird durch die Beobachtung gestützt, dass Dien **3** durch Behandlung mit I_2 und K_3PO_4 in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur leicht in eine Mischung aus Aziridin **4** und Aren **2** überführt wird. Es ist besonders bezeichnend, dass einfache Erwärmung von Cyclohexadien **3** nur Spuren von **4** ergibt. So ist naheliegend, dass I_2 am Schritt der Aziridinbildung beteiligt ist. Unsere Ergebnisse bei der Synthese von tricyclischem Aziridin **4** repräsentieren ein erstaunliches Beispiel dafür, wie leicht molekulare Komplexität aus einfachen acyclischen Vorläufer-Substanzen gewonnen werden kann. Darüber hinaus sind sie im Einklang mit dem vorangegangenen Bericht,^[4] dass bei der elektrophilen Cyclisierung von 1,5-Enin **1** die Endprodukte (**2** oder **4**) in der Regel durch das Schlüsselintermediat **3** gebildet werden.

Zusammenfassend haben wir gezeigt, dass RDCs ein wertvolles Instrument zur Bestimmung der Konstitution unbekannter Verbindungen sein können, womit sich ein neuer Ansatz für die Strukturaufklärung kleiner Moleküle ergibt. Die hier beschriebene Methode lieferte den Nachweis für die unerwartete Bildung einer vorher nicht identifizierten tricyclischen Verbindung, wodurch neue Aspekte der elektrophilen Cyclisierung von 1,5-Eninen beleuchtet werden konnten. Obwohl zusätzliche Untersuchungen notwendig sein werden, um den Anwendungsbereich von RDCs genauer abzuschätzen, stellt diese Studie einen wichtigen Schritt in eine neue

Richtung dar: Die Verwendung von RDCs ist leistungsfähiger, komplementärer Ansatz zu bekannten spektroskopischen Methoden auf allen Ebenen der Strukturbestimmung.

Eingegangen am 20. November 2010
Online veröffentlicht am 18. Februar 2011

Stichwörter: Dipolare Restkopplungen · Elektrophile · Enine · NMR-Spektroskopie · Strukturbestimmung

- [1] a) C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5673–5685; b) G. Kummerlöwe, B. Luy, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **2009**, *68*, 193–232; c) G. Kummerlöwe, B. Luy, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2009**, *28*, 483–493; d) C. M. Thiele, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2007**, *30*, 65–80.
- [2] a) C. M. Thiele, A. Marx, R. Berger, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4566–4571; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4455–4460; b) C. Aroulanda, V. Boucard, F. Guibé, J. Courtieu, D. Merlet, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4536–4539; c) R. R. Gil, C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 840–848; d) G. Kummerlöwe, S. Schmitt, B. Luy, *Open Spectrosc. J.* **2010**, *4*, 16–27; e) D. Intelmann, G. Kummerlöwe, G. Haseleu, N. Desmer, K. Schulze, R. Fröhlich, O. Frank, B. Luy, T. Hofmann, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13047–13058; f) J. L. Yan, F. Delaglio, A. Kaerner, A. D. Kline, H. P. Mo, M. J. Shapiro, T. A. Smitka, G. A. Stephenson, E. R. Zartler, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5008–5017.
- [3] a) J. Klages, C. Neubauer, M. Coles, H. Kessler, B. Luy, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1672–1678; b) A. Schuetz, T. Murakami, N. Takada, J. Junker, M. Hashimoto, C. Griesinger, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2062–2064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2032–2034; c) C. Farès, J. Hassfeld, D. Menche, T. Carloni, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3782–3786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3722–3726; d) M. B. Schmid, M. Fleischmann, V. D'Elia, O. Reiser, W. Gronwald, R. M. Gschwind, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 440–444; e) V. M. Sánchez-Pedregal, R. Santamaría-Fernández, A. Navarro-Vázquez, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1471–1474; f) R. S. Stoll, M. V. Peters, A. Kuhn, S. Heiles, R. Goddard, M. Bühl, C. M. Thiele, S. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 357–367; g) M. U. Kiran, A. Sudhakar, J. Klages, G. Kummerlöwe, B. Luy, B. Jagadeesh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15590–15591.
- [4] B. Crone, S. F. Kirsch, K.-D. Umland, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4765–4768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4661–4664.
- [5] Die Erweiterung der Anwendungsbreite dieses unerwarteten Ergebnisses war schwierig, da auch nach verschiedenen Versuchen der Optimierung Verbindungen des Typs **4** nur in geringen Ausbeuten gebildet werden ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=2\text{-Naphthyl}$, 23%; $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=4\text{-MeO}_2\text{C-(C}_6\text{H}_4)$, 23%; $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$, 32%; $\text{R}^1=\text{Bu}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$, 30%), zusammen mit Arenen vom Typ **2**.
- [6] Aktuelle Beiträge zu elektrophilen Enincyclisierung: a) J. Barluenga, J. M. González, P. J. Campos, G. Asensio, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1604–1605; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1546–1547; b) S. Shin, C. Lim, M. S. Rao, *Synlett* **2010**, 368–373; c) R. Sanz, A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, M. A. Rashid, F. Rodríguez, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7427–7429; d) A. Pradal, A. Nasr, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5222–5225.
- [7] B. Reif, M. Köck, R. Kerssebaum, H. Kang, W. Fenical, C. Griesinger, *J. Magn. Reson. A* **1996**, *118*, 282–285.
- [8] a) B. Luy, K. Kobzar, H. Kessler, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1112–1115; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1092–1094; b) B. Luy, K. Kobzar, S. Knör, J. Furrer, D. Heckmann, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6459–6465; c) G. Kummerlöwe, S. Knör, A. O. Frank, T. Paululat, H. Kessler, B. Luy, *Chem. Commun.* **2008**, *44*, 5722–5724.

- [9] A. Enhart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, *192*, 314–322.
- [10] P. Tzvetkova, S. Simova, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2007**, *186*, 193–200.
- [11] M. Zweckstetter, *Nat. Protoc.* **2008**, *3*, 679–690.
- [12] A. Bax, R. Freeman, T. A. Frenkiel, M. H. Levitt, *J. Magn. Reson.* **1981**, *43*, 478–483.
- [13] Aktuelle Übersichtsartikel zur Aziridinsynthese: a) A. Padwa, S. S. Murphree, *ARKIVOC* **2006**, 6–33; b) G. S. Singh, M. D'Hooghe, N. De Kimpe, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2080–2135.
- [14] Ausgewählte Arbeit: P. A. S. Smith, S. P. Chou, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3970–3977.
- [15] Ausgewählte Beispiele zur Reaktion von Aziden mit Carbokationen: a) W. H. Pearson, R. Walavalkar, J. M. Schkeryantz, W. K. Fang, J. D. Blickensdorf, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10183–10194; b) G. L. Milligan, C. J. Mossman, J. Aube, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10449–10459.
-