

Radikalische Eninallen-Tandemcyclisierung bei niedriger Temperatur: effiziente Synthese von 2,3-Dihydroindenen aus einfachen Endiinen**

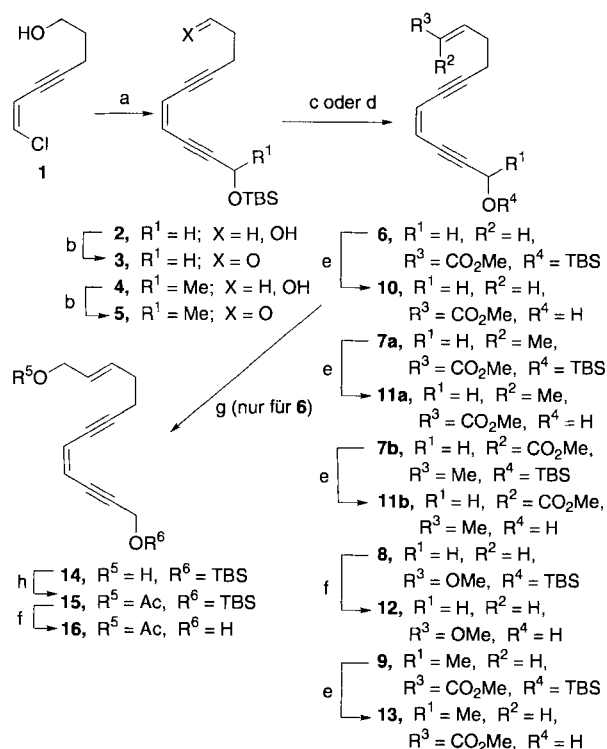
Janet W. Grissom* und Dahai Huang

In den vergangenen Jahren ist das Interesse an Endiin-Antitumorantibiotica^[1] stetig gestiegen. Dies ist einerseits auf deren einzigartigen Mechanismus, nach dem sie DNA spalten, zurückzuführen und andererseits mit den ungewöhnlichen Molekülstrukturen zu erklären, die eine Herausforderung für die chemische Synthese sind. Die Bildung und Cyclisierung einfacherer Modellsubstanzen vom Endiin-^[2, 3], Eninallen-^[4, 5] oder Eninetyp^[6] sind bereits untersucht worden. Dabei hat man sich intensiv mit der Synthese und den DNA-Spaltungseigenschaften der Endiine und Eninallene^[1–5] beschäftigt. Das Interesse an Abfangreaktionen der intermediären Diradikale in weiteren radikalischen Cyclisierungen^[7–10] war im Vergleich dazu nicht so groß.

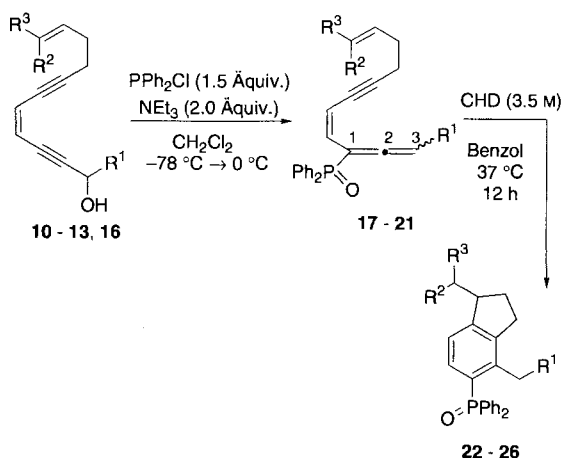
Vor einiger Zeit berichteten wir über die Synthese von Benzindenen in ausgezeichneten Ausbeuten durch eine radikalische Endiin-Tandemcyclisierung von aromatischen Endiinen^[8a–f]. Die entsprechenden nichtaromatischen Endiine cyclisieren analog zu Indenderivaten^[8g], allerdings sind die Ausbeuten hier nur mäßig. In beiden Fällen sind hohe Reaktionstemperaturen (ca. 170–230 °C) erforderlich. Dagegen verläuft die von uns kürzlich für die Synthese von 2,3-Dihydrobenz[e]indenen entwickelte radikalische Eninallen-Tandemcyclisierung^[9] bei tieferer Temperatur (ca. 75 °C) und liefert die Produkte in sehr guten Ausbeuten; allerdings sind für die Synthese der Cyclisierungsvorstufen 8–9 Stufen erforderlich. Als Ergebnis unserer Bemühungen, die Reaktionstemperatur zu senken, die Cyclisierungsbedingungen bei nichtaromatischen Systemen zu verbessern und die Synthese der Cyclisierungsvorstufen zu vereinfachen, berichten wir hier über die Synthese von 2,3-Dihydroindenen durch eine radikalische Eninallen-Tandemcyclisierung, die bei 37 °C abläuft.

Die Endiine **10–13** sind leicht in vier Stufen aus dem Chlorenin **1** zugänglich, das aus im Handel erhältlichem *cis*-Dichloräthylen hergestellt werden kann^[8g] (Schema 1). Durch zwei aufeinanderfolgende Pd⁰-katalysierte Kupplungsreaktionen unter modifizierten Castro-Stephens-Bedingungen^[11] und Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) wurden die Aldehyde **3** und **5** hergestellt^[8g]. Eine anschließende Horner-Emmons- oder Wittig-Reaktion lieferte nach Desilylierung die Verbindungen **10–13** in ausgezeichneten Ausbeuten. Das Endiin **16** wurde durch Reduktion von **6** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) und nachfolgende Acetylierung sowie Desilylierung erhalten^[8g].

Da α,β -ungesättigte Ester bekanntermaßen in radikalischen Endiin- oder Eninallen-Tandemcyclisierungen als Radikalacceptoren fungieren^[8, 9], untersuchten wir zunächst das Eninallen **17** (Tabelle 1). Dieses entsteht durch [2,3]-sigmatrope Umlagerung^[5a, b, j] aus dem Endiin **10** nach Umsetzung mit PPh₂Cl und NEt₃ in CH₂Cl₂ (–78 °C → 0 °C). Da sich **17** an Kieselgel und Aluminiumoxid zersetzt, konnten nur ca. 10 % chromato-



Schema 1. a) 3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)propin oder 3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-butin (1.2 Äquiv.), Pd(PPh₃)₄ (0.017 Äquiv.), CuI (0.04 Äquiv.), *n*BuNH₂ (1.7 Äquiv.), Benzol, 50 °C (85 % für **2**, 79 % für **4**); b) PCC, CH₂Cl₂ (75 % für **3**, 77 % für **5**); c) Trimethylphosphonoacetat oder Trimethyl(2-methyl)phosphonoacetat (1.5 Äquiv.), LiCl (2.0 Äquiv.), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) (1.5 Äquiv.), CH₃CN, Raumtemperatur (86 % für **6**, 82 % für **7a** und **7b**, *E/Z* = 8:1, 92 % für **9**); d) (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (2.5 Äquiv.), *t*BuOK (2.5 Äquiv.), THF, –78 °C (62 % für **8**, *E/Z* = 6:1); e) Et₂O · BF₃, CH₂Cl₂, Raumtemperatur (86 % für **10**, 80 % für **11a**, 82 % für **11b**, 84 % für **13**); f) Tetrabutylammoniumfluorid, THF, Raumtemperatur (88 % für **12**, *E/Z* = 6:1, 83 % für **16**); g) DIBAL, CH₂Cl₂, 0 °C (78 %); h) Ac₂O, NEt₃, CH₂Cl₂ (95 %). TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



graphisch isoliert werden. Daher verzichteten wir für die anschließende Cyclisierung auf eine Reinigung von **17**. So wurde durch Erwärmen des rohen Eninallens **17** in wasserfreiem Benzol auf 37 °C in Gegenwart von 3.5 M 1,4-Cyclohexadien (1,4-CHD) nach 12 h das 2,3-Dihydroinden **22** in 68 % Gesamtausbeute bezogen auf **10** erhalten. Es ist bemerkenswert, daß **22** durch eine radikalische Eninallen-Tandemcyclisierung schon bei

[*] Prof. Dr. J. W. Grissom, D. Huang
 Department of Chemistry, University of Utah
 Salt Lake City, UT 84112 (USA)
 Telefax: Int. + 801/581-8433
 E-mail: GrissomJae@Chemistry.Chem.Utah.Edu

[**] Diese Arbeit wurde von der University of Utah, den University of Utah Biomedical Research Grants (S07RR07092 und 2807RR0792-26) sowie University of Utah Research Committee Grant, von der American Cancer Society (IRG-178A), vom Petroleum Research Fund (PRF 24681-61) und von den National Institutes of Health (GM 49991-01) unterstützt.

Tabelle 1. Radikalische Eninallen-Tandemcyclisierung.

Endiin	Eninallen	R ¹	R ²	R ³	Produkt	Ausb. [%] [a]
10	17	H	H	CO ₂ Me	22	68
11a	18a	H	Me	CO ₂ Me	23a, b [b]	70
11b	18b	H	CO ₂ Me	Me	23a, b [b]	67
12 [c]	19	H	H	OMe	24	55
16	20	H	H	CH ₂ OAc	25	62
13	21	Me	H	CO ₂ Me	26	52

[a] Gesamtausbeute über zwei Stufen. [b] 3,5:1-Diastereomerenmischung. [c] E:Z = 6:1.

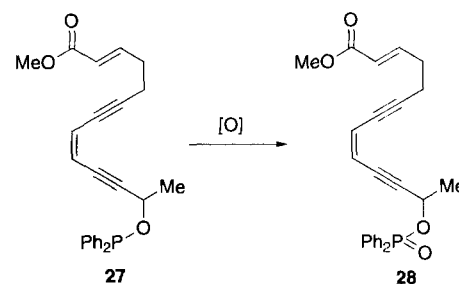
37 °C in sehr guter Ausbeute gebildet wird, während die Synthese ähnlicher Verbindungen durch radikalische Endiin-Tandemcyclisierung viel höhere Temperaturen (ca. 170–230 °C) benötigt und schlechtere Ausbeuten liefert^[8g].

Durch den Erfolg der radikalischen Eninallen-Tandemcyclisierung von **17** ermutigt, thermolysierten wir das durch eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung von **11a** erhaltene Eninallen **18a** bei 37 °C in Gegenwart von 3.5 M 1,4-CHD und erhielten die 2,3-Dihydroindene **23a** und **23b** als 3,5:1-Diastereomerenmischung in 70 % Gesamtausbeute bezogen auf **11a**. Ausgehend von **11b** wurden die Diastereomere im gleichen Verhältnis in 67 % Gesamtausbeute gebildet. Da die bei beiden Reaktionen festgestellten Diastereoselektivitäten früher erhaltenen Resultaten bei radikalischen Endiin-Tandemcyclisierungen und bei ähnlichen radikalischen Cyclisierungen mit Tributylzinnhydrid^[8b] entsprechen, ist davon auszugehen, daß eine radikalische Zwischenstufe durchlaufen wird. Dabei hat die Konfiguration der Doppelbindung des α,β -ungesättigten Esters weder einen Einfluß auf die Diastereoselektivität noch auf die Ausbeute der radikalischen Cyclisierung.

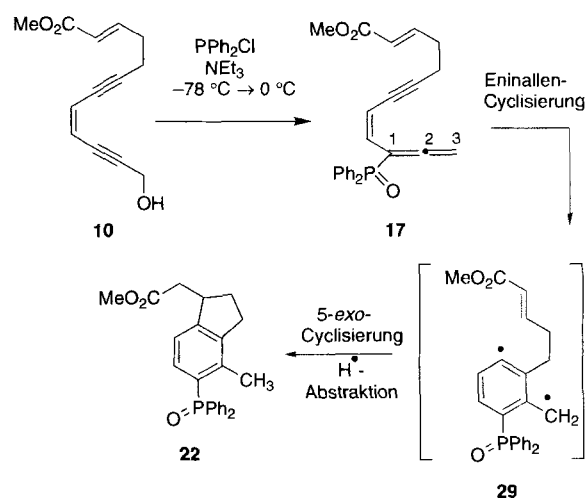
Um unsere Methode auch mit anderen Radikalacceptoren zu prüfen und die Anwendungsbreite der Reaktion zu bestimmen, setzten wir den Vinylether **12** und das Allylacetat **16** unter Standardbedingungen um. Durch die Reaktionen von **12** bzw. **16** mit PPh₂Cl und die Thermolysen der gebildeten Eninallene **19** bzw. **20** bei 37 °C in Gegenwart von 3.5 M 1,4-CHD entstanden die 2,3-Dihydroindene **24** und **25** in 55 bzw. 62 % Gesamtausbeute. Hervorzuheben ist, daß die radikalische Eninallen-Tandemcyclisierung von **19**, das eine Methylvinylethereinheit in der Seitenkette enthält, bei 37 °C glatt verläuft, während die Vinylethergruppe eines nichtaromatischen Endiins wie **12** die radikalische Endiin-Tandemcyclisierung bei hoher Temperatur^[8f, g] nicht übersteht.

Schließlich untersuchten wir das Endiin **13**, um zu sehen, wie ein einfacher Alkylsubstituent an C-3 des entsprechenden Allens die Eninallen-Cyclisierung beeinflusst^[4]. Die Reaktion von **13** mit PPh₂Cl und NEt₃, anfangs bei –78 °C, dann bei 0 °C, lieferte das Eninallen **21** als Hauptprodukt sowie ein Nebenprodukt in ca. 15 % Ausbeute (¹H-NMR). Durch Thermolyse des Rohprodukts bei 37 °C in Gegenwart von 3.5 M 1,4-CHD wurde das 2,3-Dihydroinden **26** in 52 % Gesamtausbeute bezogen auf **13** erhalten, und das unveränderte Nebenprodukt aus der [2,3]-sigmatropen Umlagerung wurde in 12 % Ausbeute isoliert. Nach NMR-Befunden handelt es sich bei dem Nebenprodukt um das Phosphinat **28**, das durch Oxidation des Phosphinit **27** entstanden sein könnte.

Der Mechanismus der Gesamtreaktion ist in Schema 2 skizziert: Das durch eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung aus dem Endiin **10** gebildete Eninallen **17** reagiert unter Eninallen-Cyclisierung zum Diradikal **29**. Durch radikalische 5-exo-Cyclisierung und anschließende H[•]-Abstraktion von 1,4-CHD entsteht das 2,3-Dihydroinden **22**.



Wir konnten also die radikalische Eninallen-Tandemcyclisierung auf die Bildung von 2,3-Dihydroindenen ausdehnen. Die Vorstufen für die Cyclisierungen lassen sich leicht aus im Handel erhältlichen Ausgangsverbindungen herstellen. Während die radikalische Endiin-Tandemcyclisierung nur bei hohen Temperaturen (ca. 170–230 °C) abläuft und die Produkte in mäßigen Ausbeuten entstehen^[8g], liefert die radikalische Eninallen-Tan-



Schema 2. Mechanismus der radikalischen Eninallen-Tandemcyclisierung.

demcyclisierung von nichtaromatischen Eninallenen bei physiologischer Temperatur (ca. 37 °C) die entsprechenden 2,3-Dihydroindene in guten bis sehr guten Gesamtausbeuten. Wegen der milden Reaktionsbedingungen sollten viele unterschiedliche funktionelle Gruppen diese Cyclisierungen unbeschadet überstehen. Der Einsatz weiterer Radikalacceptoren und die Anwendung der Methode zur Synthese von Naturstoffen werden gegenwärtig untersucht.

Eingegangen am 1. April 1995 [Z 7860]

Stichworte: Cyclisierungen · Dihydroindene · Eninallene · Radikale

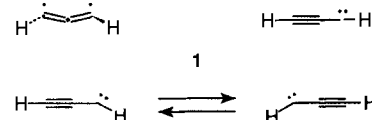
- [1] Übersichtsartikel zur Endiinchemie: a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1387; b) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 497; c) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, S.-C. Tsay, V. A. Estevez, W. Wrasidlo, *Science* **1992**, 256, 1172; d) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, E. W. Yue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 5881; e) M. E. Maier, *Synlett* **1995**, 13.
- [2] a) R. G. Bergman, R. R. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 660; b) T. P. Lockhart, C. B. Mallon, R. G. Bergman, *ibid.* **1980**, 102, 5976; c) R. G. Bergman, T. P. Lockhart, P. B. Comita, *ibid.* **1981**, 103, 4082; d) T. P. Lockhart, R. G. Bergman, *ibid.* **1981**, 103, 4091; e) K. N. Bharucha, R. M. Marsh, R. E.

- Minto, R. G. Bergman, *ibid.* **1992**, *114*, 3120; f) R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25; g) G. C. Johnson, J. J. Stofko, T. P. Lockhart, D. W. Brown, R. G. Bergman, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4215.
- [3] Weitere präparative Endiin-Cyclisierungen: a) K. C. Nicolaou, P. Maligres, T. Z. Suzuki, S. V. Wendeborn, W.-M. Dai, R. K. Chadhi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8890; b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *ibid.* **1992**, *114*, 8908; c) K. C. Nicolaou, A. Liu, Z. Zeng, S. McComb, *ibid.* **1992**, *114*, 9279; d) P. A. Magriotis, K. D. Kim, *ibid.* **1993**, *115*, 2972; e) M. F. Semmelhack, T. Neu, F. Foubelo, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3277; f) D. L. Boger, J. Zhou, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3018; g) M. F. Semmelhack, J. J. Gallagher, *ibid.* **1994**, *59*, 4357; h) W. R. Roth, H. Hopf, C. Horn, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1765.
- [4] a) A. G. Myers, E. Y. Kuo, N. S. Finney, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8057; b) A. G. Myers, P. S. Dragovich, *ibid.* **1989**, *111*, 9130; c) A. G. Myers, P. S. Dragovich, E. Y. Kuo, *ibid.* **1992**, *114*, 9369.
- [5] Weitere Eninallen-Cyclisierungen: a) I. Saito, R. Nagata, H. Yamanaka, E. Okazaki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4995; b) I. Saito, R. Nagata, H. Yamanaka, E. Murahashi, *ibid.* **1990**, *31*, 2907; c) M. Hiram, K. Fujiwara, A. Kurisaki, *ibid.* **1990**, *31*, 4329; d) K. Toshima, K. Ohta, T. Ohtake, K. Tatsuka, *ibid.* **1991**, *32*, 391; e) P. A. Wender, M. Tebbe, *ibid.* **1991**, *32*, 4863; f) M. Shibuya, Y. Sakai, Y. Bando, K. Shishido, *ibid.* **1992**, *33*, 957; g) M. Hiram, M. Tokuda, K. Fujiwara, T. Gomibuchi, M. Uesugi, Y. Sugiura, *ibid.* **1993**, *34*, 669; h) M.-J. Wu, C.-F. Lin, J.-S. Wu, H.-T. Chen, *ibid.* **1994**, *35*, 1879; i) M. Hiram, K. Fujiwara, K. Shigematu, Y. Fukazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4120; j) K. C. Nicolaou, P. Maligres, J. Shin, E. de Leon, D. Rideout, *ibid.* **1990**, *112*, 7825; k) K. Morokuma, N. Koga, *ibid.* **1991**, *113*, 1907; l) M. Hiram, T. Gomibuchi, K. Fujiwara, *ibid.* **1991**, *113*, 9851; m) R. R. Squires, P. G. Wenthold, S. G. Wierschke, J. J. Nash, *ibid.* **1993**, *115*, 12611; n) K. Fujiwara, H. Sakai, M. Hiram, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1688; o) K. K. Wang, Z. Wang, *ibid.* **1994**, *59*, 4738; p) K. Toshima, K. Ohta, A. Ohashi, A. Ohtsuka, M. Nakata, K. Tatsuta, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1306; q) K. Toshima, K. Ohta, T. Kano, T. Nakamura, M. Nakata, S. Matsumura, *ibid.* **1994**, 2295; r) M. Hiram, M. Tokuda, K. Fujiwara, *Synlett* **1991**, 651; s) P. A. Wender, M. J. Tebbe, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1419; t) M. Hiram, K. Fujiwara, H. Sakai, T. Tanaka, *Chem. Lett.* **1994**, 457.
- [6] Eninketen-Cyclisierungen: a) I. Saito, K. Nakatani, S. Isoe, S. Maekawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 605; b) H. W. Moore, R. W. Sullivan, V. M. Coghlan, S. A. Munk, M. W. Reed, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2276.
- [7] a) A. Padwa, D. J. Austin, U. Chiacchio, J. M. Kassir, A. Rescifina, S. L. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5923; b) S. L. Xu, M. Taing, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6104; c) H. W. Moore, S. L. Xu, *ibid.* **1992**, *57*, 326; d) H. W. Moore, H. Xia, *ibid.* **1992**, *57*, 3765; e) H. W. Moore, J. E. Ezcurra, C. Pham, *ibid.* **1992**, *57*, 4787; f) K. K. Wang, Y. W. Andemichael, Y. G. Gu, *ibid.* **1992**, *57*, 794; g) K. K. Wang, Y. W. Andemichael, Y. Huang, *ibid.* **1993**, *58*, 1651.
- [8] a) J. W. Grissom, T. L. Calkins, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2315; b) J. W. Grissom, T. L. Calkins, M. L. Egan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11744; c) J. W. Grissom, T. L. Calkins, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5422; d) J. W. Grissom, D. Klingberg, *ibid.* **1993**, *58*, 6559; e) J. W. Grissom, T. L. Calkins, H. A. McMullen, Y. Jiang, *ibid.* **1994**, *59*, 5833; f) J. W. Grissom, T. L. Calkins, D. Huang, H. A. McMullen, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4635; g) J. W. Grissom, T. L. Calkins, H. A. McMullen, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6556.
- [9] a) J. W. Grissom, D. Huang, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5114; b) J. W. Grissom, B. J. Slattery, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5137.
- [10] J. W. Grissom, D. Klingberg, S. Meyenburg, B. L. Stallman, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7876.
- [11] a) D. Guillerme, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3811; b) C. Crévisy, J.-M. Beau, *ibid.* **1991**, *32*, 3171.

Auto- und Isomerisierungen im System Propinyliden (HCCCH), Propadienyliden (H₂CCC) und Cyclopropenyliden (c-C₃H₂)**

Randal A. Seburg und Robert J. McMahon*

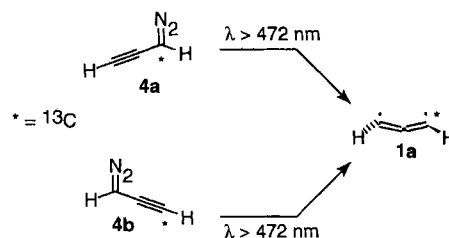
Die Struktur und die Umlagerungen von Triplett-Propinyliden **1** (Propargylen) und seinen Derivaten sind schon lange und immer noch von großem Interesse^[1–8]. Trotz beträchtlicher experimenteller und theoretischer Bemühungen in den vergangenen 35 Jahren konnte erst kürzlich eine genauere Kenntnis der Struktur von **1** erlangt werden. Experimentelle^[1] und theoretische Untersuchungen^[2] implizieren eher eine C₂-symmetrische, 1,3-Diradikal-artige Struktur für **1** statt der aus früheren Experimenten^[3] abgeleiteten linearen Struktur oder der aus anderen theoretischen Untersuchungen vorhergesagten abgewinkelten C_s-Struktur^[4, 5] (Schema 1). Unsere ¹³C-Markierungsexperimente beweisen nun nicht nur die Struktur von Propinyliden **1**^[1], sondern bieten zudem eine Sonde für die photochemischen Umlagerungen auf der C₃H₂-Energiehyperfläche^[4a]. Die ¹³C-Markierung bricht die Symmetrie des Systems, wodurch eine Vielzahl



Schema 1. In der Vergangenheit diskutierte und jüngst akzeptierte Strukturen von Triplett-Propinyliden **1**.

von Umlagerungswegen erkennbar wird, die in vorangegangenen Untersuchungen nicht nachweisbar waren. Wir beschreiben nun diese Umlagerungen, die zu einer Verteilung der ¹³C-Markierung in den isomeren C₃H₂-Carbenen führen. Die Automerisierung von Propadienyliden **2** kann mit einem Mechanismus erklärt werden, bei dem Cyclopropin als Intermediat oder Übergangszustand auftritt. Während Maier et al. erst kürzlich über Hinweise auf Silacyclopropin als Intermediat auf der C₂SiH₂-Energiehyperfläche berichteten^[6], liefern unsere Untersuchungen keinen direkten spektroskopischen Beleg für eine entsprechende Cyclopropinzwischenstufe auf der C₃H₂-Energiehyperfläche.

Die Photolyse ($\lambda > 472$ nm) von in einer Argonmatrix bei 8 K isoliertem [1-¹³C]Diazopropin **4a** oder [3-¹³C]Diazopropin **4b** ergibt ausschließlich [1-¹³C]Propinyliden **1a**^[1]. Anschließende



Bestrahlung von **1a** mit $\lambda > 237$ nm (15.4 h) führt zu einer Abnahme seiner Konzentration und zum Auftreten von IR-Signalen, die von [3-¹³C]Propinyliden **1b**, drei ¹³C-Isotopomeren von Propadienyliden, **2a–c**, und zwei ¹³C-Isotopomeren von Cyclopropenyliden, **3a, b**, stammen (Schema 2). Die Photopro-

* Prof. Dr. R. J. McMahon, R. A. Seburg
Department of Chemistry
University of Wisconsin-Madison
Madison, WI 53706-1396 (USA)
Telefax: Int. + 608/265-4534

** Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation gefördert. Die Autoren danken Eric V. Patterson für die Durchführung der QCISD/6-31G*-Berechnungen von Triplett-Propinyliden.