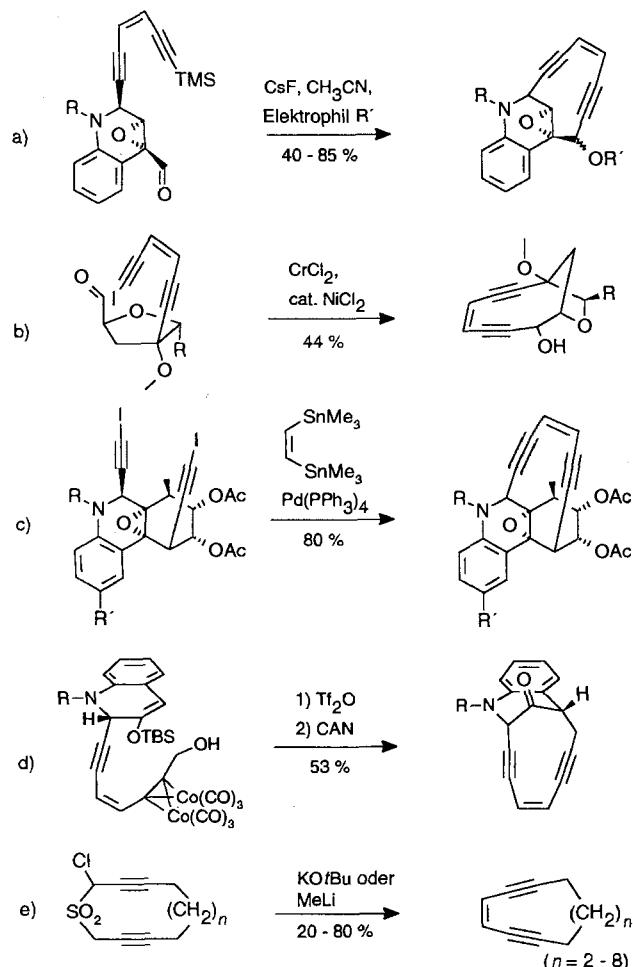


Spannend: neue Syntheserouten zu cyclischen Endiinen

Burkhard König*

Die besondere Faszination gespannter cyclischer Endiine liegt in ihrer intrinsischen Neigung zur thermischen Cyclisierung, ein Aspekt, der die Endiinforschung seit ihren Anfängen vor mehr als 20 Jahren stimuliert^[1]. So ist es diese Reaktivität der Endiinstruktureinheit, die die pharmakologische Wirksamkeit von Naturstoffen wie Dynemicin A bedingt^[2].

Die Synthese des Endiingrundgerüsts erfordert milde Reaktionsbedingungen bei gleichzeitig hoher Triebkraft der Ring-



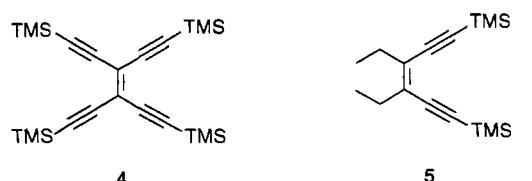
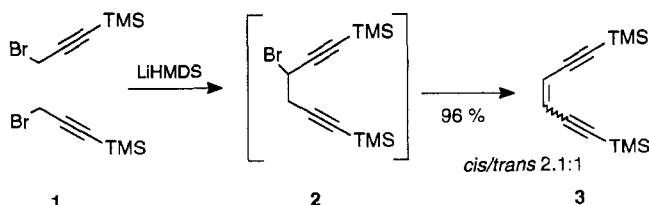
Schema 1. CAN = Cerammoniumnitrat.

[*] Dr. B. König

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Hagenring 30, D-38106 Braunschweig
Telefax: Int. + 531/391-5388
E-mail: KOENIG@SGI3.ORG-CHEM.NAT.TU-BS.DE

schlußreaktion. Verschiedene Wege sind beschritten worden, gespannte cyclische Endiine aufzubauen. Schema 1 faßt wichtige Ansätze zusammen: Die wohl am häufigsten verwendete Ringschlußreaktion ist die Acetylid-Carbonyladdition (Schema 1, Weg a und b)^[3]. Durch die doppelte Palladium-katalysierte Kupplung von Iodalkinen mit *cis*-1,2-Bis(trimethylstannylethylene) wurden daneben von Danishefsky et al. auf effiziente Weise hochsubstituierte Endiinzehnringe erhalten (Weg c)^[4]. Auch durch Substitutionsreaktionen können Endiinzehnringe aufgebaut werden, wobei allerdings die Ringspannung für die Cyclisierungsreaktion verringert werden muß (Weg d)^[5]. Im Gegensatz zur Ringschlußreaktion nutzte Nicolaou die Ringverengung cyclischer Vorläufer zur Synthese einfacher und gespannter cyclischer Endiine (Weg e)^[6].

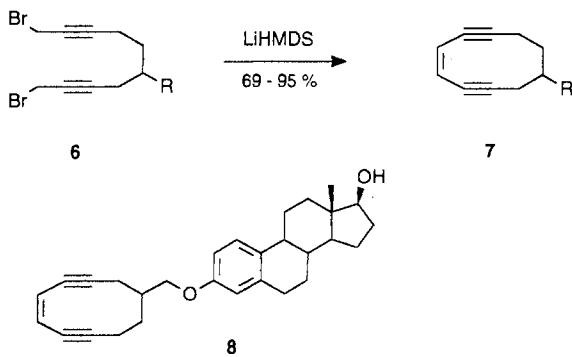
Daß gespannte cyclische Endiine auch über carboide Zwischenstufen zugänglich sind, konnten Jones, Huber und Matthews jetzt zeigen^[7]. Ihre Methode baut auf einer von derselben Arbeitsgruppe im letzten Jahr vorgestellten^[8] Tandem-Carbenoid-Kupplungs-Eliminierungs-Sequenz zweier Propargylbromideinheiten **1** auf. Die Synthese des acyclischen Endiins, Bis(trimethylsilyl)hexaendiin **3**, gelang hier durch Umsetzung



von Trimethylsilylpropargylbromid mit Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) bei -85°C in einer THF-HMPT-Mischung (HMPT = Hexamethylphosphorsäuretriamid). In guten Ausbeuten wurde eine *cis-trans*-Selektivität von etwa 2:1 erreicht. Vermutlich bildet sich dabei zunächst ein propargylistisches Carben, das intermolekular in die C-H-Bindung eines weiteren Propargylbromids inseriert. Die E2-Eliminierung von HBr aus dem intermediär entstehenden Bromid **2** führt dann zum Produkt.

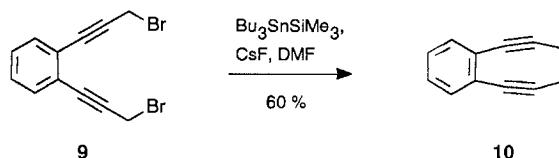
Eine breite Anwendbarkeit der Methode auf substituierte propargyliche Substrate veranlaßte die Autoren, den Syntheseweg in einer Patentschrift^[10] niederzulegen. So konnten auch höhersubstituierte acyclische Endiine wie **4** und **5** auf diesem Weg erhalten werden^[10].

Die intramolekulare Variante dieser Synthese liefert cyclische Endiine. So wurden unter etwas veränderten Reaktionsbedingungen funktionalisierte Endiinzehnringe **7** in Ausbeuten bis zu 95% erhalten. Die leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen



ermöglichen eine Herstellung der Produkte im Multigrammaßstab. Mit der auf diese Weise nun gut verfügbaren funktionalisierten Endiinkomponente sollte es gelingen, analog zu bereits publizierten Ansätzen^[11], Verbindungsbibliotheken diversomerer Endiine zu erstellen. Wie Jones et al. berichteten, konnten bereits Endiin-Steroidkonjugate wie **8** synthetisiert werden^[10].

Hopf, Werner et al.^[12] gelang es, ausgehend vom propargylichen Bromid **9**, durch Cyclisierung mit $\text{Bu}_3\text{SnSiMe}_3/\text{CsF}$ ^[13]



sogar ein achtgliedriges Aryl-1,2-diin **10** zu erhalten. Die bemerkenswert stabile Verbindung **10** fiel in einer Ausbeute von 60% an.

Mit den hier beschriebenen Ansätzen konnte das Methodenarsenal zur Synthese gespannter cyclischer Endiine um neue, auch mechanistisch interessante Varianten erweitert werden. Es ist zu erwarten, daß diese die Suche nach einfachen, pharmakologisch wirksamen Endiinderivaten erleichtern.

Stichworte: Carbene · Cyclisierungen · Endiine · Makrocyclen

- [1] a) R. R. Jones, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660–661; b) R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25–31.
- [2] Übersichtsartikel zu Synthese und Eigenschaften von Endiin-Prodrugs siehe: a) M. E. Maier, *Synlett* **1995**, 13–26; b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453–1481; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387–1415; c) Endiine als Bausteine von Kohlenstoffnetzwerken; Übersichtsartikel: F. Diederich, *Nature* **1994**, *369*, 199–207; d) letztes Endiin-Highlight: R. Gleiter, D. Katz, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 884–887; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 842–845.
- [3] a) P. A. Wender, S. Beckham, D. L. Mohler, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 209–212; b) T. Brandstetter, M. E. Maier, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1435–1448.
- [4] M. D. Shair, T. Yoon, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3755–3757.
- [5] P. Magnus, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1397–1418.
- [6] K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, Y. Ogawa, E. J. Schweiger, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4866–4868.
- [7] G. B. Jones, R. S. Huber, J. E. Mathews, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1791–1792.
- [8] a) G. B. Jones, R. S. Huber, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2655–2658. b) Die Synthese von **3** aus **1** konnte in unserem Laboratorium problemlos reproduziert werden, wenn auch mit etwas geringerer Ausbeute und Stereoselektivität.
- [9] *A New Route to Endiynes*, G. B. Jones, R. S. Huber, US-A 5436361, **1995**.
- [10] G. B. Jones, Clemson University, Clemson, SC (USA), persönliche Mitteilung.
- [11] a) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, E. W. Yue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 5881–5892; b) K. Toshima, K. Otha, A. Ohahsi T. Nakamura, M. Nakata, S. Matsumura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1525–1527; c) M. Tokuda, K. Fujiwara, T. Gomibuchi, M. Hirama, M. Uesugi, Y. Sugiura, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 669–672; d) M. F. Semmelhack, J. J. Gallagher, W. Ding, G. Krishnamurthy, R. Babine, G. A. Ellestad, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4357–4359; e) D. L. Boger, J. Zhou, *ibid.* **1993**, *58*, 3018–3024.
- [12] a) H. Hopf, C. Werner, P. Bubenitschek, P. G. Jones, *Angew. Chem.* **1995**, im Druck; für die erste Synthese eines Cobaltcarbonyl-komplexierten Cyclooctaendiien siehe; b) G. G. Melikyan, M. A. Khan, K. M. Nicholas, *Organometallics* **1995**, *14*, 2170–2172.
- [13] H. Sato, N. Isono, K. Okamura, T. Date, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2035–2038.