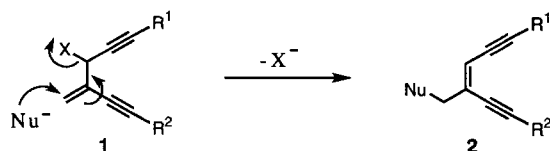


Synthese von *cis*-Endiinen durch Umlagerung einer allylischen Doppelbindung**

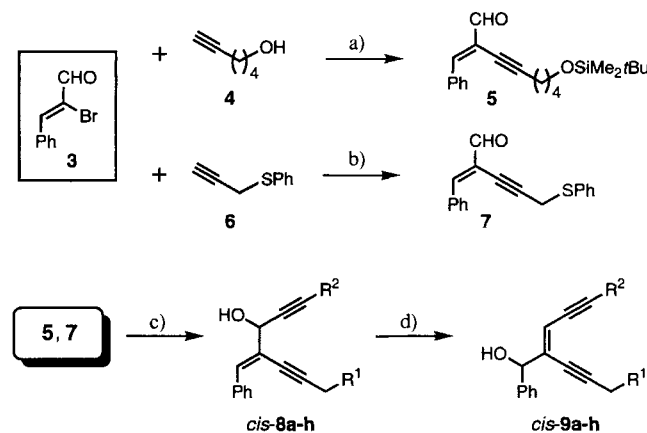
Wei-Min Dai*, Kin Chiu Fong, Hiroshi Danjo und Sei-ichi Nishimoto

Benzoide Diradikale, die bei der Anfang der siebziger Jahre entdeckten Cycloaromatisierung von Endiinen entstehen^[3], erlangten erst 1985, nach der Entdeckung einer neuen Klasse von Endiin-Antitumor/Antibiotika^[1, 2], große Bedeutung für eine mögliche biomedizinische Anwendung. Während der letzten Jahre wurden zahlreiche Endiine synthetisiert^[1a] und deren Fähigkeit nachgewiesen, die DNA schädigen^[4] und Krebszellen zerstören^[5] zu können. Die Synthese von Pro-Endiinverbindungen^[6] ist im Bereich der Endiinchemie neu. Es gelang, durch Eliminierung^[7] von Mono- oder Diolen unter reduktiven, basischen, sauren oder neutralen Bedingungen, eine Doppelbindung in 1,5-Diinvorstufen einzuführen. Ebenso gelang dies durch Oxidationen^[8a] und photochemische Umsetzungen^[8b]. Wir berichten erstmals^[9] über die Synthese von acyclischen *cis*-Endiinen **2**, die aus 1,5-Diinen **1** durch Wanderung einer allylischen Doppelbindung synthetisiert werden können (Schema 1).



Schema 1. Synthese des Endiins **2** aus **1** durch Umlagerung einer allylischen Doppelbindung. Nu = Nucleophil.

Die Eninaldehyd **5** und **7** erhält man über eine Pd⁰-vermittelte Kreuzkupplung von **3**^[10] mit den Acetylderivaten **4** bzw. **6** (Schema 2). Die Addition von Li–C≡C–R² an **5** und **7** bei –80 °C liefert die 1,5-Diine **8a–h** in guten Ausbeuten (Tabelle 1). Ursprünglich wurde versucht, die Methansulfonate (Mesylate) von **8c** herzustellen (CH₃SO₂Cl, NEt₃, THF, –80 °C). Es konnte jedoch nur der aus einer Umlagerung hervorgegangene Allylalkohol **9c** isoliert werden, weshalb angenommen wird, daß die Mesylate für eine Isolierung zu instabil sind^[11]. Sie zerfallen durch Kontakt mit Feuchtigkeit oder durch wäßrige Aufarbeitung unter Bildung von **9c**. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts stellten wir neben den Signalen von **9c** [δ = 5.19 (s) und 5.99 (s)] je einen Satz von Signalen bei δ = 5.45 (s) und 5.99 (s) fest. NMR-Spektren von flashchromatographisch an Kieselgel gereinigten Proben enthielten diese Signale nicht mehr. Vermutlich handelt es sich bei dieser Verbindung um



Schema 2. Synthese der *cis*-Endiine **9a–h**. a) **4**, 5 Mol-% [Pd(PPh₃)₄], 10 Mol-% CuI, Et₃N, THF, 20 °C, 1 h; *t*BuMe₂SiCl, Imidazol, DMF, 20 °C, 24 h, 70 % bezogen auf **3**; b) **6**, 5 Mol-% [Pd(PPh₃)₄], 10 Mol-% CuI, Et₃N, CH₃CN, 20 °C, 1 h, 84 %; c) Li–C≡C–R², THF, –80 °C, 30 min; d) CH₃SO₂Cl, *i*Pr₂NEt, THF, –80 °C, 1 h; wäßrige NaHCO₃-Lsg., –80 °C. R¹ und R² siehe Tabelle 1.

ein Allylchlorid, das aus dem Mesylat durch den Angriff eines Chloridions auf die γ-Position von **8c** hervorgeht. Die Ausbeute an **9c** konnte verbessert werden, indem NEt₃ durch (*i*Pr)₂NEt ersetzt und die Reaktion mit wäßriger NaHCO₃-Lösung bei –80 °C gequenchet wurde. Es zeigte sich, daß diese Umlagerung auf verschiedenen substituierte Allylalkohole **8** anwendbar ist. In Tabelle 1 sind die Ausbeuten von acht isolierten

Tabelle 1. Ausbeuten von **8a–h** und **9a–h**.

R ¹	R ²	Ausbeute [%]	
		8	9
–(CH ₂) ₃ OSiMe ₂ <i>t</i> Bu	SiMe ₃	8a 74	9a 50
–(CH ₂) ₃ OSiMe ₂ <i>t</i> Bu	Ph	8b 75	9b 57 [a]
–(CH ₂) ₃ OSiMe ₂ <i>t</i> Bu	CH ₂ OTHP	8c 75	9c 60
–(CH ₂) ₃ OSiMe ₂ <i>t</i> Bu	CH ₂ SPh	8d 92	9d 83
–SPh	H	8e 87	9e 50 [b]
–SPh	SiMe ₃	8f 70	9f 65
–SPh	Ph	8g 78	9g 58 [c]
–SPh	CH ₂ OTHP	8h 81	9h 60

[a] 90:10-Gemisch aus *cis*-**9b** und *cis*-**8b**. [b] 95:5-Gemisch aus *cis*-**9e** und *trans*-**9e**. [c] 80:5:10:5-Gemisch aus *cis*-**9g**, *trans*-**9g**, *cis*-**8g** und *trans*-**8g**.

Endiinen aufgelistet. Die Verbindungen **9a, c, d, f, h** wurden erwartungsgemäß mit hoher Regio- und Stereoselektivität gebildet, da angenommen werden kann, daß der *syn*-Angriff^[12] auf die γ-Position über einen S_N2'-Mechanismus abläuft^[13]. Der Übergangszustand **A** in Abbildung 1 illustriert den bevorzugten Reaktionsweg, der zu *cis*-**9** führt. Ein ähnlicher, *trans*-**9** zugeordneter Übergangszustand **B** ist durch die Spannung des Allylsystems, die Wechselwirkungen mit dem Acetylsubstituenten (–C≡C–R²) beinhaltet, destabilisiert. Eine kleine Fraktion *cis*-**9e** (5%) mit R² = H wurde über diesen Übergangszustand **B** gebildet. Die Reaktion des Nucleophils an der α-Position ist auch möglich^[13]. Wir beobachteten für **8b** 10% α-Additionsprodukt, das über den Übergangszustand **A** gebildet wurde. Hier sollte das Additionsprodukt das Enantiomer des Ausgangsalkohols *cis*-**8b** sein. Nur für das Substrat **8g** konnten die vier isomeren Produkte *cis*-**9g**, *trans*-**9g**, *cis*-**8g** und *trans*-**8g** isoliert werden, wobei *cis*-**9g** mit 80% das Hauptprodukt war (Tabelle 1). Da die Addition von Wasser an das Mesylat über die Übergangszustände **A** und **B** weder bei γ- noch bei α-Addition *trans*-**8g** ergab, könnte ein anderer Mechanismus, der von ei-

[*] Dr. W.-M. Dai, K. C. Fong
Department of Chemistry
The Hong Kong University of Science and Technology
Clear Water Bay, Kowloon (Hongkong)
Telefax: Int. + 2358-1594
E-mail: chdai@usthk.ust.hk
H. Danjo, Prof. Dr. S.-i. Nishimoto
Laboratory of Excited-State Hydrocarbon Chemistry
Division of Energy and Hydrocarbon Chemistry
Graduate School of Engineering, Kyoto University
Sakyo-ku, Kyoto 606-01 (Japan)

[**] Diese Arbeit wurde vom UGC Competitive Earmarked Research Grant (HKUST 212/93E) des Hong Kong Research Grants Council gefördert. Wir danken auch dem Department of Chemistry, HKUST für die finanzielle Unterstützung. mCPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure. NOE = Nuclear-Overhauser-Effekt.

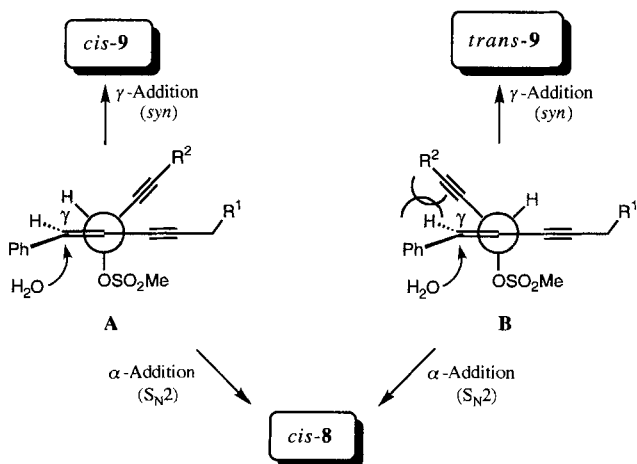
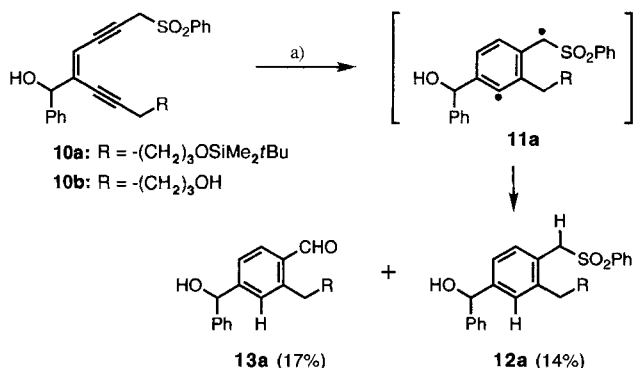


Abb. 1. Postulierte Übergangszustände **A** und **B** der Allylumlagerung. An beide kann Wasser in γ - und α -Position (*syn* bzw. S_N2) addiert werden. Gezeigt ist die γ -Addition.

nem stabilisierten Allylkation ausgeht, die Produktverteilung erklären^[14].

Durch die Wanderung der allylischen Doppelbindung unterscheiden sich die chemischen Verschiebungen der Vinyl- und Methinprotonen in **9** stark von denen in **8**. Die Signale der Vinylprotonen in **9a–h** werden zu höherem ($\Delta\delta = 0.67–0.84$), die der Methinprotonen – außer bei **9b** und **9g** – zu tieferem Feld verschoben ($\Delta\delta = 0.19–0.45$). NOE-Experimente bestätigen die Position und die Konfiguration der Doppelbindung in **9**. Einstrahlung bei der Resonanzfrequenz des Vinylprotons in **10a** (Schema 3) führt zu einer 8.8proz. Intensitätszunahme des



Schema 3. Baseninduzierte Cycloaromatisierung von **10a**. a) Et_3N , Benzol/1,4-Cyclohexadien (10:1, entgast), 20 °C, 24 h.

Signale des Methinprotons, hat jedoch keinen Einfluß auf die Protonen des Benzolrings. Die baseninduzierte Cycloaromatisierung (Schema 3) des Sulfons **10a**, das durch Oxidation von **9d** (*m*CPBA, CH_2Cl_2)^[15] synthetisiert wurde, liefert einen weiteren Beweis für die *cis*-Konfiguration in **9**. Diese Ergebnisse lassen keinen Zweifel an der Richtigkeit der für **9** angegebenen Struktur. Wir untersuchten die Spaltung von DNA durch **10b** unter Verwendung von Φ X-174-Form-I-DNA. Das in Abbildung 2 gezeigte Agarosegel-Bild weist darauf hin, daß das Einzelstrang-Spaltprodukt (Form-II-DNA) mit zunehmender Menge an **10b** zunimmt. Bei einer Konzentration von 5.0 mM (Spalte 6) wird Form-I-DNA zu 40% in Form-II-DNA überführt.

Wir haben hier eine Methode zur Synthese von acyclischen *cis*-Endiinen vorgestellt, die die Wanderung einer allylischen Doppelbindung in einer 1,5-Diinvorstufe nutzt. Die S_N2' -Reaktion verläuft mit bemerkenswert hoher Stereoselektivität und liefert die *cis*-Isomere. Wir konnten die Umlagerung der allylischen Doppelbindung analog durch andere Nucleophile wie Alkohole und Thiole auflösen und erhielten dabei die *cis*-Endiine als Hauptprodukte.

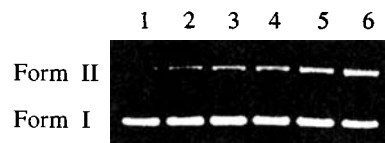


Abb. 2. Ergebnisse der DNA-Spaltung mit **10b**. Φ X174-Form-I-DNA (50 μ M/bp) wurde 72 h bei 37 °C mit **10b** in einer TEA-Pufferlösung (pH 8.5), die 20% DMSO enthält, inkubiert und elektrophoretisch analysiert (1% Agarosegel, Ethidiumbromid-Färbung). Spalte 1: DNA-Kontrollexperiment ohne Inkubation; Spalten 2–6: DNA mit 0.1, 0.5, 1.0, 2.0 bzw. 5.0 mM **10b**.

Eingegangen am 20. November 1995 [Z 8565]

Stichworte: DNA-Spaltung · Endiine · Sulfone

- Übersichten: a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387; b) M. D. Lee, G. A. Ellestad, D. B. Borders, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 235; c) I. H. Goldberg, *ibid.* **1991**, *24*, 191.
- a) Strukturen von Calicheamycin γ_1 , Esperamycin A, Dynemycin A und des Neocarzinostatin-Chromophors siehe zit. Lit. in [1 a]; b) Struktur des Kedarcidin-Chromophors: J. E. Leet, D. R. Schroeder, S. J. Hofstead, J. Golik, K. L. Colson, S. Huang, S. E. Klohr, T. W. Doyle, J. A. Matson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7946; J. E. Leet, D. R. Schroeder, D. R. Langley, K. L. Colson, S. Huang, S. E. Klohr, M. S. Lee, J. Golik, S. J. Hofstead, T. W. Doyle, J. A. Matson, *ibid.* **1993**, *115*, 8432; c) Struktur des C-1027-Chromophors: K. Yoshida, Y. Minami, R. Azuma, M. Sakei, T. Otani, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2637; d) Strukturen der Artefakte des Maduropeptin-Chromophors: D. R. Schroeder, K. L. Colson, S. E. Klohr, N. Zein, D. R. Langley, M. S. Lee, J. A. Matson, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9351.
- a) R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25; b) R. R. Jones, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660; c) N. Darby, C. V. Kim, J. A. Salaun, K. W. Shelton, S. Takada, S. Masamune, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1516.
- Erstmalige DNA-Spaltung durch synthetische Endiine siehe: a) K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, Y. Ogawa, E. J. Schweiger, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4866; b) K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, C. Reimer, V. A. Estevez, W.-M. Dai, *ibid.* **1992**, *114*, 7360.
- Zur Cytotoxizität von synthetischen Endiinen siehe: a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, S.-C. Tsay, V. A. Estevez, W. Wrasidlo, *Science* **1992**, *256*, 1172; b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, S.-C. Tsay, W. Wrasidlo, *BioMed. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1155; c) K. C. Nicolaou, Y. P. Hong, W.-M. Dai, Z.-J. Zeng, W. Wrasidlo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1542; d) M. D. Wittman, J. F. Kadow, D. R. Langley, D. M. Vyas, W. C. Rose, W. Solomon, N. Zein, *BioMed. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1049.
- Übersicht: M. E. Maier, *Synlett* **1995**, 13.
- a) A. G. Myers, P. S. Dragovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5859; b) H. Audrain, T. Skrydstrup, G. Ulibarri, D. S. Grierson, *Synlett* **1993**, *20*; c) M. Shibuya, Y. Sakai, Y. Naoe, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 897; d) M. Yoshimatsu, H. Yamada, H. Shimizu, T. Kataoka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2107; e) M. F. Semmelhack, J. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4121; f) M. F. Semmelhack, J. J. Gallagher, W.-D. Ding, G. Krishnamurthy, R. Babine, G. A. Ellestad, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4357; g) R. S. Huber, G. B. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2655.
- a) M. E. Maier, T. Brandstetter, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3679; b) J. M. Nuss, M. M. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 37.
- Nachdem wir 1992 unser jetziges Projekt begonnen hatten, wurde auch für den Wirkungsmechanismus des Artefakts des Maduropeptin-Chromophors eine intramolekulare allylische Wanderung vorgeschlagen. Siehe auch Lit. [2 d].
- 3** wurde aus Zimtaldehyd synthetisiert (Br_2 und anschließende Zugabe von NEt_3). Die Struktur wurde röntgenographisch ermittelt.
- Das Acetat von **8a** konnte isoliert werden und ist bei Raumtemperatur stabil.
- Die *anti*-Addition des Nucleophils führt zum Enantiomeren des Produkts, das bei einem *syn*-Angriff entstehen würde.
- J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1985**, S. 289.
- Wir führten die allylische Umlagerung von **8** unter sauren Bedingungen durch und erhielten vier Isomere (jeweils die *cis*- und *trans*-Isomere von **8** und **9**), wobei *cis*-**9** das Hauptprodukt war.
- a) Y. Sakai, Y. Bando, K. Shishido, M. Shibuya, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 957; b) M.-J. Wu, C.-F. Lin, J.-S. Wu, H.-T. Chen, *ibid.* **1994**, *35*, 1879.