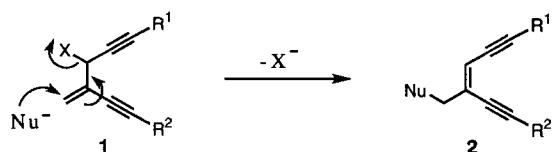


## Synthese von *cis*-Endiinen durch Umlagerung einer allylischen Doppelbindung\*\*

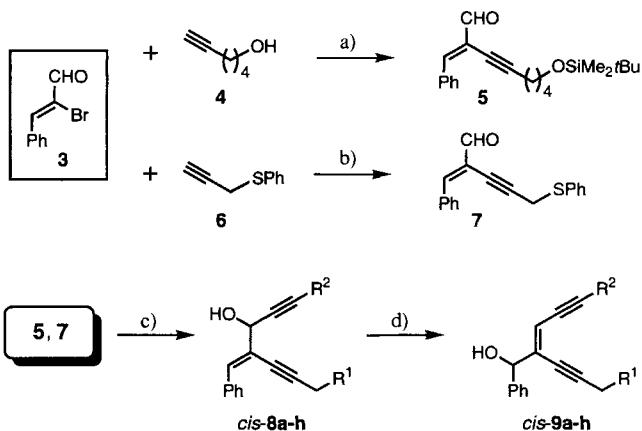
Wei-Min Dai\*, Kin Chiu Fong, Hiroshi Danjo und Sei-ichi Nishimoto

Benzoide Diradikale, die bei der Anfang der siebziger Jahre entdeckten Cycloaromatisierung von Endiinen entstehen<sup>[3]</sup>, erlangten erst 1985, nach der Entdeckung einer neuen Klasse von Endiin-Antitumor/Antibiotika<sup>[1, 2]</sup>, große Bedeutung für eine mögliche biomedizinische Anwendung. Während der letzten Jahre wurden zahlreiche Endiine synthetisiert<sup>[1a]</sup> und deren Fähigkeit nachgewiesen, die DNA schädigen<sup>[4]</sup> und Krebszellen zerstören<sup>[5]</sup> zu können. Die Synthese von Pro-Endiinverbindungen<sup>[6]</sup> ist im Bereich der Endiinchemie neu. Es gelang, durch Eliminierung<sup>[7]</sup> von Mono- oder Diolen unter reduktiven, basischen, sauren oder neutralen Bedingungen, eine Doppelbindung in 1,5-Diinvorstufen einzuführen. Ebenso gelang dies durch Oxidationen<sup>[8a]</sup> und photochemische Umsetzungen<sup>[8b]</sup>. Wir berichten erstmals<sup>[9]</sup> 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 Eninaldehyde **5** und **7** erhält man über eine Pd<sup>0</sup>-vermittelte Kreuzkupplung von **3**<sup>[10]</sup> mit den Acetylenderivaten **4** bzw. **6** (Schema 2). Die Addition von Li-C≡C-R<sup>2</sup> 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 (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, NEt<sub>3</sub>, 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<sup>[11]</sup>. Sie zerfallen durch Kontakt mit Feuchtigkeit oder durch wäßrige Aufarbeitung unter Bildung von **9c**. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts stellten wir neben den Signalen von **9c** [ $\delta$  = 5.19 (s) und 5.99 (s)] je einen Satz von Signalen bei  $\delta$  = 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(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], 10 Mol-% CuI, Et<sub>3</sub>N, THF, 20 °C, 1 h; *t*BuMe<sub>2</sub>SiCl, Imidazol, DMF, 20 °C, 24 h, 70% bezogen auf **3**; b) 6, 5 Mol-% [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], 10 Mol-% CuI, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, 20 °C, 1 h, 84%; c) Li-C≡C-R<sup>2</sup>, THF, -80 °C, 30 min; d) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, THF, -80 °C, 1 h; wäßrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg., -80 °C. R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> siehe Tabelle 1.

ein Allylchlorid, das aus dem Mesylat durch den Angriff eines Chloridions auf die  $\gamma$ -Position von **8c** hervorgeht. Die Ausbeute an **9c** konnte verbessert werden, indem NEt<sub>3</sub> durch (*i*Pr)<sub>2</sub>NEt ersetzt und die Reaktion mit wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung bei -80 °C gequencht 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 <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute [%]	
		8	9
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OSiMe <sub>2</sub> /Bu	SiMe <sub>3</sub>	<b>8a</b> 74	<b>9a</b> 50
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OSiMe <sub>2</sub> /Bu	Ph	<b>8b</b> 75	<b>9b</b> 57 [a]
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OSiMe <sub>2</sub> /Bu	CH <sub>2</sub> OTHP	<b>8c</b> 75	<b>9c</b> 60
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OSiMe <sub>2</sub> /Bu	CH <sub>2</sub> SPh	<b>8d</b> 92	<b>9d</b> 83
-SPh	H	<b>8e</b> 87	<b>9e</b> 50 [b]
-SPh	SiMe <sub>3</sub>	<b>8f</b> 70	<b>9f</b> 65
-SPh	Ph	<b>8g</b> 78	<b>9g</b> 58 [c]
-SPh	CH <sub>2</sub> OTHP	<b>8h</b> 81	<b>9h</b> 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<sup>[12]</sup> auf die  $\gamma$ -Position über einen S<sub>N</sub>2'-Mechanismus abläuft<sup>[13]</sup>. 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 Acetylensubstituenten (-C≡C-R<sup>2</sup>) beinhaltet, destabilisiert. Eine kleine Fraktion *cis*-**9e** (5%) mit R<sup>2</sup> = H wurde über diesen Übergangszustand B gebildet. Die Reaktion des Nucleophils an der  $\alpha$ -Position ist auch möglich<sup>[13]</sup>. Wir beobachteten für **8b** 10%  $\alpha$ -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  $\gamma$ - noch bei  $\alpha$ -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-Chlorperbenzoësäure. NOE = Nuclear-Overhauser-Effekt.

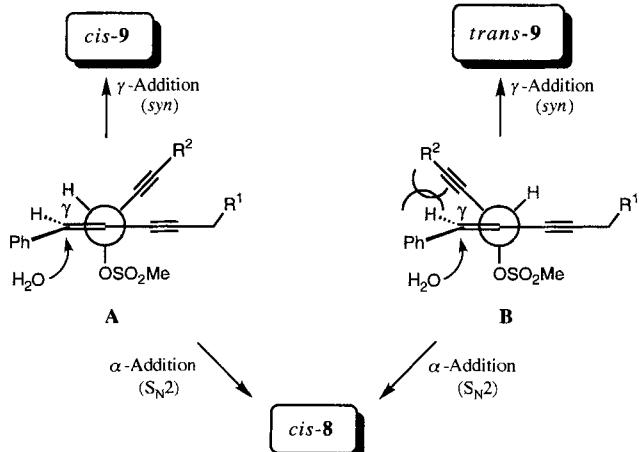
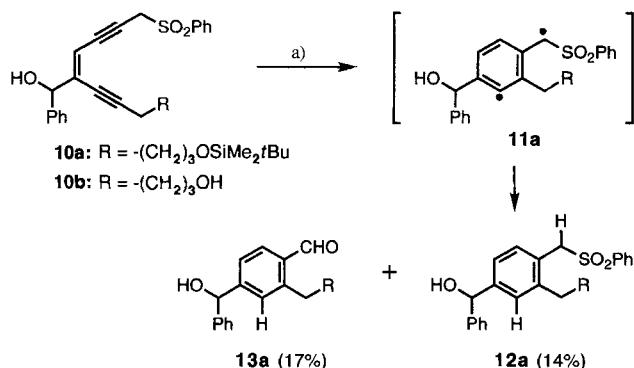


Abb. 1. Postulierte Übergangszustände A und B der Allylumlagerung. An beide kann Wasser in  $\gamma$ - und  $\alpha$ -Position (*syn* bzw.  $S_N^2$ ) addiert werden. Gezeigt ist die  $\gamma$ -Addition.

nem stabilisierten Allylkation ausgeht, die Produktverteilung erklären<sup>[14]</sup>.

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<sub>3</sub>N, Benzol/1,4-Cyclohexadien (10:1, entgast), 20 °C, 24 h.

Signals 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sup>[15]</sup> 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  $\Phi$ X174-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  $S_N^2$ -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 auslösen und erhielten dabei die *cis*-Endiine als Hauptprodukte.

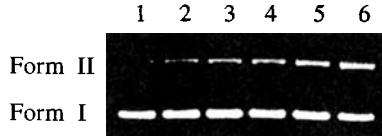


Abb. 2. Ergebnisse der DNA-Spaltung mit **10b**.  $\Phi$ X174-Form-I-DNA (50  $\mu$ M/bp) wurde 72 h bei 37 °C mit **10b** in einer TEA-Pufferlösung (pH 8.5), die 20% DMSO enthielt, inkubiert und elektrophoretisch analysiert (1% Agarosegel, Ethidiumbromid-Färbung). Spalte 1: DNA-Kontrollexperiment ohne 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

- [1] 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.
- [2] a) Strukturen von Calicheamycin  $\gamma_1^1$ , Esperamycin  $A_1$ , Dynemycin A und des Neocarzinostatin-Chromophors siehe zit. Lit. in [1a]; 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. Sakai, 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Übersicht: M. E. Maier, *Synlett* **1995**, 13.
- [7] 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; M. F. Semmelhack, J. J. Gallagher, W.-D. Ding, G. Krishnamurthy, R. Babine, G. A. Ellestad, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4357; f) R. S. Huber, G. B. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2655.
- [8] a) M. E. Maier, T. Brandstetter, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3679; b) J. M. Nuss, M. M. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 37.
- [9] 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. [2d].
- [10] **3** wurde aus Zimtaldehyd synthetisiert ( $Br_2$  und anschließende Zugabe von NEt<sub>3</sub>). Die Struktur wurde röntgenographisch ermittelt.
- [11] Das Acetat von **8a** konnte isoliert werden und ist bei Raumtemperatur stabil.
- [12] Die *anti*-Addition des Nucleophils führt zum Enantiomeren des Produkts, das bei einem *syn*-Angriff entstehen würde.
- [13] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1985**, S. 289.
- [14] 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.
- [15] 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.