

Schnelle Synthese von Benzofluorenen durch selenvermittelte Carbocyclisierungen**

Sohail A. Shahzad und Thomas Wirth*

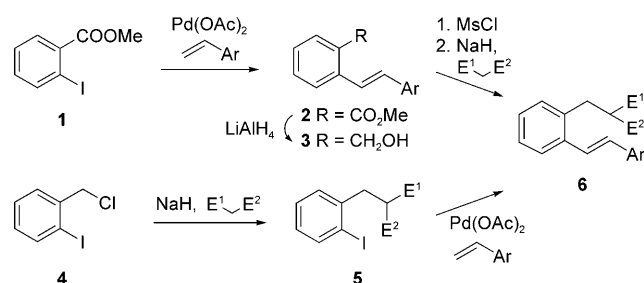
Die Bildung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen durch elektrophile Additionen an Doppelbindungen ist eine sehr attraktive Methode in der organischen Synthese. Die Synthese der Zielverbindungen kann direkt von leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien ohne Bildung von Nebenprodukten erreicht werden. Allerdings wurden selenvermittelte Carbocyclisierungen bisher nicht sehr detailliert untersucht.^[1] Frühe Beispiele zeigen selenvermittelte Carbocyclisierungen von Dicarbonylverbindungen als Nucleophile zusammen mit Lewis-Säuren wie Zinkiodid, Zinntetrachlorid und Aluminiumtrichlorid unter stark sauren Bedingungen.^[2] Die elektrophile Cyclisierung substituierter Propargylarylether mit Phenylselenenylbromid liefert 3,4-disubstituierte 2*H*-Benzopyrane in hervorragenden Ausbeuten.^[3] Spiroverbindungen können ebenfalls durch einen Titan-tetrachlorid-vermittelten Transfer einer Phenylseleneneinheit von α -Phenylselenenalkenylketonen erhalten werden.^[4] Kürzlich wurde auch über asymmetrische selenvermittelte Carbocyclisierungen berichtet.^[5]

Zur Synthese des tetracyclischen Benzo[*b*]fluoren-Gerüsts, das ein Bestandteil von Naturstoffen mit interessanten biologischen Aktivitäten ist, haben wir verschiedene Dihydronaphthaline als Startverbindungen hergestellt. In letzter Zeit haben Untersuchungen in dieser Richtung zur Synthese von Benzo[*b*]fluoren-Systemen geführt,^[6] die auch in Naturstoffen anzutreffen sind.^[7] Einige dieser Derivate wurden sogar zum Studium kationischer Intermediate eingesetzt^[8] oder sind vielversprechende Verbindungen zur Konstruktion organischer Leuchtdioden.^[9] Intramolekulare [4+2]-Cycloadditionen von 2-Propynyldiarylacetylenen^[10] oder die radikalische Cycloaromatisierung nichtkonjugierter Benzotriine^[11] können zur Synthese von Benzo[*b*]fluorenen verwendet werden. Auch wurden palladiumvermittelte Arylierungen untersucht.^[12] Eine schnelle Route zu Benzo[*b*]fluorenen durch Reaktion von 1-Indanon-Dianionen mit

Phthalsäurediestern resultierte in einer kompakten Synthese von Prekinamycin.^[13] Durch eine Umlagerung gelingt die thermische Cyclisierung von Diaryldiinen zu Benzo[*b*]fluorenen.^[14]

Die meisten dieser klassischen Synthesemethoden für Benzo[*b*]fluorene haben Nachteile wie lange Reaktionssequenzen, teure Reagentien oder hohe Reaktionstemperaturen. Unseres Wissens wurde bisher noch kein Tandemprozess für eine doppelte Cyclisierung beschrieben, bei dem eine Doppelbindung aktiviert und Phenylselenenylchlorid als Elektrophil verwendet wird. Wir berichten hier über eine selenvermittelte doppelte Cyclisierung, die nach einer Sequenz aus Carbocyclisierung und Friedel-Crafts-Acylierung in einer Umlagerung ihren Abschluss findet. Diese Reaktionsfolge hat sich bei der Synthese von Dihydronaphthalinen und Benzofluorenen aus leicht zugänglichen Stilbenderivaten als sehr nützlich erwiesen. Die neue Methode bietet einen raschen Zugang zu polycyclischen Systemen.

Die Synthese der Stilbenderivate gelingt ausgehend von 2-Iodobenzoesäuremethylester (**1**) durch eine palladiumkatalysierte Heck-Reaktion zu den Stilbenen **2**, Reduktion zu **3**, Mesylierung und anschließende nucleophile Substitution zu **6** in guten Gesamtausbeuten. Alternativ kann 2-Iodbenzylchlorid (**4**) als Startmaterial in einer ähnlichen Sequenz über **5** die Zielverbindungen **6** liefern (Schema 1).



Schema 1. Synthese der Stilbenderivate **6**.

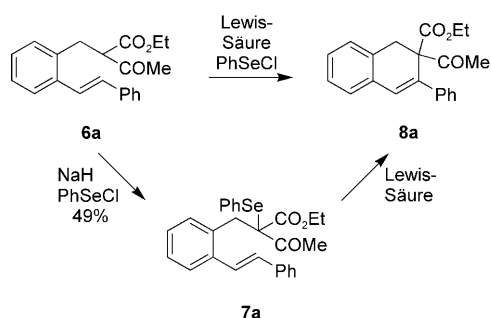
Orientierende Experimente wurden zunächst mit der phenylsubstituierten Verbindung **6a** ausgeführt (Schema 2). Deprotonierung von **6a** mit Natriumhydrid und Reaktion mit Phenylselenenylchlorid lieferten **7a** in 49% Ausbeute. Allerdings zersetzte sich **7a** bei Raumtemperatur wieder zu **6a**. Daher wurde direkt eine durch Zinntetrachlorid oder Titan-tetrachlorid als Lewis-Säure vermittelte Cyclisierung abgeschlossen, die das Dihydronaphthalin **8a** in 35% bzw. 37% Ausbeute liefert (Tabelle 1, Nr. 1 und 2).

Die Spaltung der Selen-Kohlenstoff-Bindung durch die Lewis-Säure führt zur Bildung eines Selenoelektrophils, das dann die Doppelbindung zur Carbocyclisierung aktiviert. Aufgrund geringer Gesamtausbeuten wurde für die Cyclisie-

[*] S. A. Shahzad, Prof. Dr. T. Wirth
School of Chemistry, Cardiff University
Park Place, Cardiff CF10 3AT (Großbritannien)
Fax: (+44) 29-2087-6968
E-Mail: wirth@cf.ac.uk
Homepage: <http://www.cardiff.ac.uk/chemy/contactsandpeople/academicstaff/wirth.html>

[**] Wir danken der Higher Education Commission, Pakistan, für finanzielle Unterstützung, dem EPSRC National Mass Spectrometry Service Centre, Swansea, für die Aufnahme von Massenspektren und dem EPSRC National Crystallography Service, Southampton, für die Röntgenstrukturanalyse von **8a**. Wir danken Dr. Robert Richardson, Cardiff University, für hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200806148> zu finden.



Schema 2. Selenvermittelte Carbocyclisierung des Stilbenderivats **6a** zum Dihydronaphthalin **8a**.

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die selenvermittelte Carbocyclisierung zu **8a**.

Nr.	Substrat	Reagens ^[a]	t [h]	Ausb. 8a [%]
1	7a	TiCl ₄ (1.5 Äquiv.)	16	37
2	7a	SnCl ₄ (2 Äquiv.)	16	35
3	6a	SnCl ₄ (2 Äquiv.)	144	0
4	6a	TiCl ₄ (2 Äquiv.), PhSeCl (1.1 Äquiv.)	16	86
5	6a	SnCl ₄ (2 Äquiv.), PhSeCl (1.1 Äquiv.)	16	77
6	6a	BF ₃ ·OMe ₂ (2 Äquiv.), PhSeCl (1.1 Äquiv.)	22	90

[a] Reaktionstemperatur: –60 °C bis RT.

nung und Eliminierung eine Eintopfsequenz in Betracht gezogen, bei der die Lewis-Säure mit dem Selenylierungsreagens kombiniert wurde (Tabelle 1). Ohne Selenoelektrophil fand keine Cyclisierung statt (Tabelle 1, Nr. 3). Die Kombination von Bortrifluorid-Etherat und Phenylselenenylchlorid (Tabelle 1, Nr. 6) schien für die Bildung von Dihydronaphthalin **8a** (90 % Ausbeute) optimal zu sein. Die Struktur von **8a** wurde zudem durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt.^[15] Verschiedene andere Substrate **6** wurden in selenvermittelten Reaktionen zu den Dihydronaphthalinen **8** cyclisiert (Tabelle 2).

Wenn das Dihydronaphthalin **8a** längere Zeit mit Bortrifluorid reagierte, fand eine intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung statt, die von einer neuartigen Umlagerung gefolgt wurde. Nach Addition von Bortrifluorid und Phenylselenenylchlorid zu **6a** bei –60 °C wird **6a** zunächst in das Dihydronaphthalin **8a** überführt, was durch ¹H-NMR-Analyse nach 12 Stunden Reaktionszeit bestätigt wurde. Wurde **8a** nun den gleichen Reagentien weitere 3 Tage lang bei Raumtemperatur ausgesetzt, so fand die Umlagerung zu der tetracyclischen Verbindung statt, die in guten Ausbeuten isoliert werden konnte (Schema 3). Offensichtlich ist die

Tabelle 2: Selenvermittelte Carbocyclisierung von Stilbenen **6** zu Dihydronaphthalinen **8**.

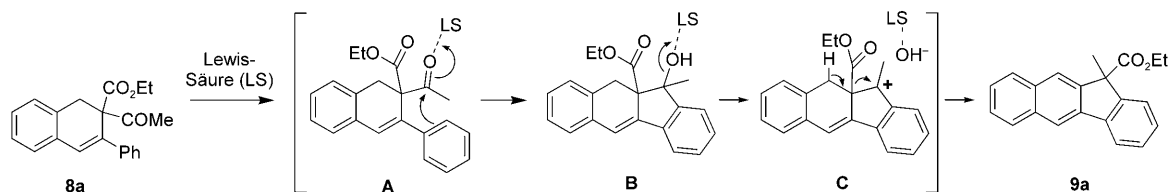
Nr.	Substrat	Ar	E ¹	E ²	t [h]	Ausb. 8 [%]
1	6a	Ph	CO ₂ Et	COMe	22	90 ^[a]
2	6b	2-ClC ₆ H ₄	CO ₂ Et	COMe	16	74 ^[b]
3	6c	3-ClC ₆ H ₄	CO ₂ Et	COMe	16	68 ^[b]
4	6d	4-ClC ₆ H ₄	CO ₂ Et	COMe	22	78 ^[a]
5	6e	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	CO ₂ Et	COMe	16	82 ^[b]
6	6f	Ph	CO ₂ Me	CO ₂ Me	36	50 ^[b]

[a] Reaktionsbedingungen: BF₃·OMe₂ (1.1 Äquiv.), –60 °C, 15 min; dann PhSeCl, –60 °C bis RT. [b] Reaktionsbedingungen: SnCl₄ (2 Äquiv.), –60 °C, 15 min; dann PhSeCl, –60 °C bis RT.

Reaktionszeit wichtig, um die Produkte der doppelten Carbocyclisierung zu erhalten. Zur weiteren Untersuchung des Reaktionsmechanismus wurde das Dihydronaphthalin **8a** mit Bortrifluorid-Etherat umgesetzt; dabei wurde das tetracyclische Produkt in quantitativer Ausbeute isoliert. Das Dihydronaphthalin **8f** lieferte jedoch auch nach einwöchiger Reaktion kein tetracyclisches Produkt. Es scheint, dass die nachfolgende Reaktionskaskade empfindlich auf die elektronischen Eigenschaften des Moleküls reagiert. So bildeten auch die Dihydronaphthaline **8b–d** keine tetracyclischen Produkte. Allerdings gelang die Reaktion mit elektronenreichen Stilbenen. Die Behandlung von **6g–k** mit Bortrifluorid-Etherat oder mit anderen Lewis-Säuren und Phenylselenenylchlorid als Selenoelektrophil ermöglicht die direkte Synthese von Benzo[*b*]fluorenen **9** in guten Ausbeuten (Tabelle 3).

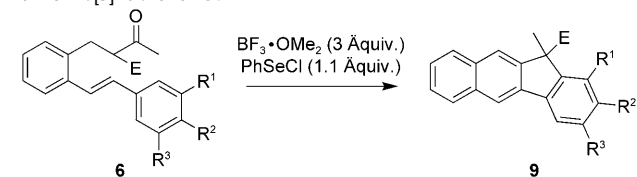
Die Bildung der tetracyclischen Verbindungen **9** zeigt, dass diese Tandemreaktion eine neuartige Umlagerung und die Aktivierung einer Doppelbindung einschließt, wobei drei neue C-C-Bindungen geknüpft und eine C-C- sowie eine C-O-Bindung gebrochen werden. Die Struktur von **9j** wurde zusätzlich durch eine Röntgenstrukturanalyse abgesichert.^[15]

Wir beobachteten auch die Bildung von Benzo[*b*]fluoren **9h** in niedrigen Ausbeuten, wenn andere Lewis-Säuren (TiCl₄, SnCl₄) bei Raumtemperatur statt bei niedrigen Reaktionstemperaturen verwendet werden. Die Präsenz elektronenschiebender Substituenten R am Arenring von **6** scheint wichtig für eine erfolgreiche doppelte Cyclisierung zu sein. Wenn nur substöchiometrische Mengen an Lewis-Säure eingesetzt werden (Tabelle 3, Nr. 2), brach der Umsatz ein. Mit 0.3 Äquivalenten Bortrifluorid-Etherat wurden auch nach längeren Reaktionszeiten nur 30 % Umsatz beobachtet.



Schema 3. Vorschlag eines Mechanismus für die Friedel-Crafts-Cyclisierung und Esterumlagerung des Dihydronaphthalins **8a** zum Benzo[*b*]fluoren **9a**.

Tabelle 3: Selenvermittelte doppelte Carbocyclisierung von Stilbenen **6** zu Benzo[*b*]fluorenen **9**.



Nr.	Substrat	R ¹	R ²	R ³	E	t [h]	Ausb. 9 [%]
1	6a	H	H	H	CO ₂ Et	72	90
2	6a	H	H	H	CO ₂ Et	70	30 ^[a]
3	6g	H	Me	H	CO ₂ Et	60	80, 87 ^[b]
4	6h	H	OMe	H	CO ₂ Et	69	67
5	6i	H	H	Me	CO ₂ Et	72	67 ^[c]
6	6j	CH=CH-CH=CH	H	H	CO ₂ Et	60	82 ^[d]
7	6k	H	H	H	COMe	27	85 ^[e]

[a] Umsatz mit nur 0.3 Äquiv. BF₃·OMe₂. [b] Mit SnCl₄ (2 Äquiv.) anstatt BF₃·OMe₂ als Lewis-Säure. [c] **9i** wurde als ein 1:1-Regioisomerenmisch erhalten (R¹=R²=H, R³=Me und R²=R³=H, R¹=Me). [d] **9j** wurde als einziges Regioisomer erhalten. [e] Mit TiCl₄ (2 Äquiv.) anstatt BF₃·OMe₂ als Lewis-Säure.

Daher werden stöchiometrische Mengen an Lewis-Säure in dieser Reaktion benötigt.

Als folgenden Schritt nach der intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung **A**→**B** schlagen wir die Erzeugung eines intermediären Carbokations **C** durch Reaktion mit der Lewis-Säure vor. Die Aromatisierung von **C** führt zu einer 1,2-Verschiebung der Estergruppe und zur Bildung des Benzo[*b*]fluorens **9a** als thermodynamisch stabilstes Produkt. Vergleichbare 1,2-Verschiebungen von Estergruppen unter Mitwirkung von Lewis-Säuren wurden bereits beschrieben.^[16] Die Erzeugung eines Äquivalents Wasser bei dieser Cyclisierung führt zu einer Komplexierung/Desaktivierung der Lewis-Säure, sodass stöchiometrische Mengen notwendig sind. Interessanterweise zeigt auch die Verbindung **6k** mit zwei Acetylsubstituenten (Tabelle 3, Nr. 7), dass die Umlagerung eines dieser Substituenten unter den Reaktionsbedingungen möglich ist; das Produkt **9k** wurde in 85 % Ausbeute isoliert.

Wir haben einen Tandemprozess für die doppelte Carbocyclisierung von Stilbenen mit einem Selenoelektrophil und Lewis-Säuren entwickelt, der in einer Eintopfreaktion ausgehend von einfachen Startmaterialien einen Zugang zu verschiedenen neuen Benzofluoren ermöglicht. Unseres Wissens ist dies die erste intramolekulare Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung zu Dihydronaphthalinen mithilfe von Selenoelektrophilen. Die Dihydronaphthaline reagieren in einer beispiellosen Lewis-Säure-vermittelten doppelten Cyclisierung über eine neuartige Umlagerung weiter zu Benzofluoren.

Experimentelles

Typische Synthesevorschrift: **9a**: BF₃·OMe₂ (1.5 mmol, 0.138 mL) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **6a** (0.5 mmol, 161 mg) in Dichlormethan (4 mL) gegeben. Nach 15-minütigem Rühren wurde Phenylselenenylchlorid (0.55 mmol, 105 mg) in einer

Portion zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde H₂O (10 mL) zugegeben und mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit MgSO₄ getrocknet und filtriert, die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1:12). **9a** wurde als leicht gelbliches, viskoses Öl in 90 % Ausbeute (0.45 mmol, 136 mg) erhalten.

Eingegangen am 17. Dezember 2008

Online veröffentlicht am 24. Februar 2009

Stichwörter: Benzofluorene · Carbocyclisierungen · Dihydronaphthaline · Elektrophile · Selen

- [1] Übersicht: M. Tiecco, *Top. Curr. Chem.* **2000**, 208, 7.
- [2] a) W. P. Jackson, S. V. Ley, A. J. Whittle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1173; b) W. P. Jackson, S. V. Ley, J. A. Morton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1028; c) A. C. Cuñat, D. Díez-Martín, S. V. Ley, F. J. Montgomery, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 611.
- [3] S. A. Worlikar, T. Kesharwani, T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1347.
- [4] T. Toru, S. Kawai, Y. Ueno, *Synlett* **1996**, 539.
- [5] R. Déziel, E. Malenfant, C. Thibault, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5493.
- [6] a) M. Schmittel, M. Strittmatter, K. Vollmann, S. Kiau, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 999; b) M. Schmittel, M. Keller, S. Kiau, M. Strittmatter, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 807; c) S.-i. Mohri, M. Stefinovic, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7072; d) S. J. Gould, C. R. Melville, M. C. Cone, J. Chen, J. R. Carney, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 320; e) H. Koyama, T. Kamikawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 203; f) K. K. Wang, H.-R. Zhang, J. L. Petersen, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1650.
- [7] a) S. J. Gould, N. Tamayo, C. R. Melville, M. C. Cone, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2207; b) F. M. Hauser, M. Zhou, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5722; c) H. Koyama, T. Kamikawa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3973; d) T. Kumamoto, N. Tabe, K. Yamaguchi, T. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5693.
- [8] K. K. Laali, T. Okazaki, F. Sultana, S. D. Bunge, B. K. Banik, C. Swartz, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1740.
- [9] S.-O. Jeon, Y.-M. Jeon, J.-W. Kim, C.-W. Lee, M.-S. Gong, *Org. Electron.* **2008**, 9, 522.
- [10] a) Ó. de Frutos, A. M. Echavarren, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7941; b) D. Rodríguez, A. Navarro, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1497.
- [11] a) M. Schmittel, M. Strittmatter, S. Kiau, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1952; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1843; b) D. Rodríguez, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7701; c) T. Kawano, M. Suehiro, I. Ueda, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 58.
- [12] a) G. Qabaja, G. B. Jones, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7187; b) L.-N. Guo, X.-H. Duan, X.-Y. Liu, J. Hu, H.-P. Bi, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5425.
- [13] V. B. Birman, Z. Zhao, L. Guo, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1223.
- [14] a) C. Atienza, C. Mateo, Ó. de Frutos, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2001**, 3, 153; b) D. Rodríguez, A. Navarro-Vázquez, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9178; c) E. González-Cantalapiedra, Ó. de Frutos, C. Atienza, C. Mateo, A. M. Echavarren, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1430.
- [15] CCDC-713446 (**8a**) und -713447 (**9j**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [16] T. Zmayaki, H. Urabe, F. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 1673.