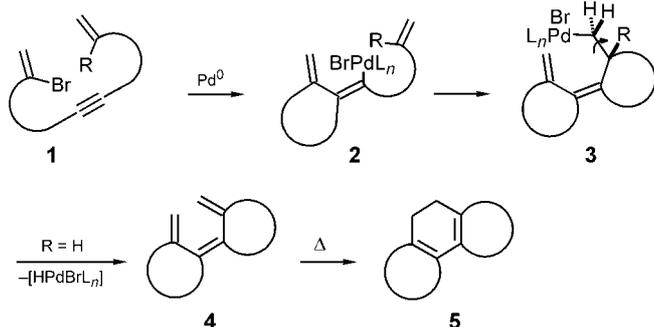


Zwei neue Varianten der Pd-katalysierten Domino-Tetracyclisierung von Bromdieninen – die 5-*exo-trig*-Cyclisierung kann die β -Hydrideliminierung schlagen**

Stefan Schweizer, Zhi-Zhong Song, Frank E. Meyer, Philip J. Parsons und Armin de Meijere*

Professor Heinz Georg Wagner zum 70. Geburtstag gewidmet

Vielstufige sequentielle Transformationen – Domino-^[1] oder Kaskadenreaktionen^[2] – die beachtliche Zuwächse an molekularer Komplexität in einem einzigen Verfahrensschritt ermöglichen, gewinnen stetig an Bedeutung für die Konstruktion komplexer organischer Moleküle.^[1–3] Unter ihnen sind einige Übergangsmetall- und insbesondere Palladium-katalysierte vielstufige Kaskaden besonders bemerkenswert im Hinblick auf Atomökonomie, Stereokontrolle und Gesamteffizienz.^[4, 5] Wie wir bereits gezeigt haben, gehen 2-Bromdodeca-1,11-dien-6-ine und 2-Bromtrideca-1,12-dien-7-ine unter Palladiumkatalyse in einer Sequenz aus zwei aufeinanderfolgenden intramolekularen Heck-Typ-Kupplungen und einer anschließenden 6 π -Elektrocyclisierung im Endergebnis saubere Tricyclisierungen ein (Schema 1).^[6, 7] Nur wenn die β -Hydrideliminierung im vorletzten Schritt durch einen Substituenten R \neq H in Nachbarstellung zum Alkenterminus in



Schema 1.

der Ausgangsverbindung **1** blockiert ist, reagiert das Intermediat **3** auf einem anderen Weg weiter und gibt letztlich ein tetracyclisches Gerüst mit einem transmolekular überbrückenden Cyclopropanring zwischen dem A- und dem B-Ring

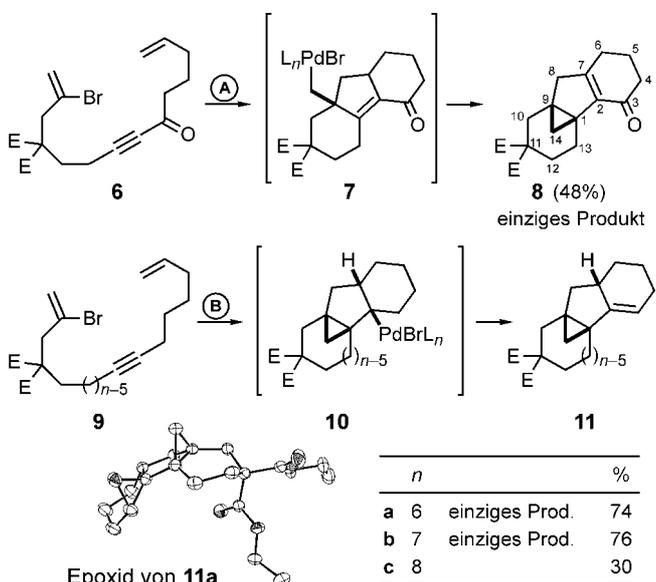
[*] Prof. Dr. A. de Meijere, Dipl.-Chem. S. Schweizer, Dr. Z.-Z. Song, Dr. F. E. Meyer
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Tammannstrasse 2, D-37077 Göttingen
 Fax: (+49) 551-39-9475
 E-mail: ameijer1@uni-goettingen.de

Prof. Dr. P. J. Parsons
 Department of Chemistry, University of Sussex
 Falmer, Brighton, BN1 2QJ (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von den Firmen BASF AG, Bayer AG, Degussa AG und Chemetal GmbH (Chemikalien) unterstützt. Die Autoren danken Dr. Mathias Noltemeyer, Institut für Anorganische Chemie der Universität Göttingen, für die Durchführung der Kristallstrukturanalysen des Epoxids von **11a** und der Verbindungen **14a** und *cis*-**17** sowie Dr. B. Knieriem für die sorgfältige Durchsicht des endgültigen Manuskripts.

seines tricyclischen Grundgerüsts.^[6a, 8] Wir berichten nun, daß 2-Bromtetradeca-1,13-dien-7-ine, die nach der üblichen Heck-Heck-6 π -Elektrocyclisierungs-Sequenz Tricyclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradeca-1(10),2(7)-diene (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Decahydrophenanthrene) geben müßten, in Wirklichkeit je nach Substitutionsmuster und Substituententyp zwei Typen von Tetracyclisierung eingehen.

Bei der Umsetzung des Bromdieninons **6**^[9] mit Palladiumacetat, Triphenylphosphan und Silbercarbonat in Acetonitril bei 80 °C wurde nach drei Tagen ein vollständiger Umsatz beobachtet, und das Tetracyclo[7.4.1.0^{1,9}.0^{2,7}]tetradec-2(7)-en-3-on **8** wurde in 45% Ausbeute isoliert.^[10] Offensichtlich geht das intermediäre Alkylpalladiumbromid vom Typ **3**, welches nach zwei aufeinanderfolgenden 6-*exo-trig*-Cyclisierungen gebildet wurde, eine 5-*exo-trig*-Carbopalladierung rascher ein als eine β -Hydrideliminierung, und das so gebildete neopentylartige Alkylpalladiumbromid **7** muß dann per 3-*exo-trig*-Carbopalladierung weiterreagieren, bevor eine β -Hydrideliminierung eintreten kann (Schema 2). Derselbe Typ

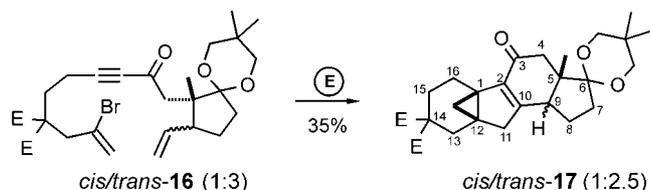
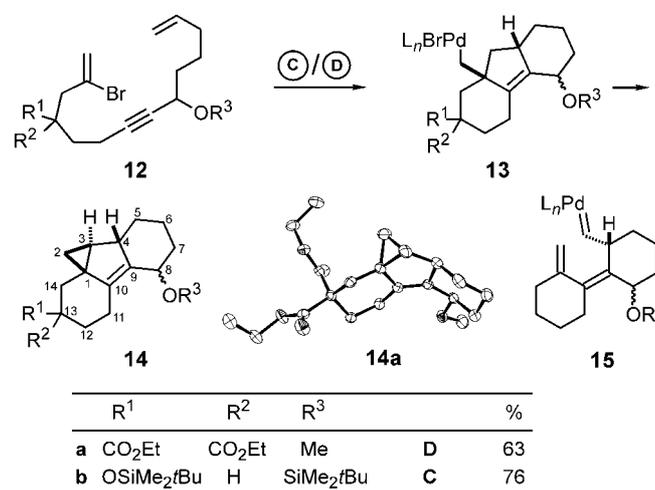


Schema 2. A) Palladacyclus^[11] (5 Mol-%), K₂CO₃ (2.5 Äquiv.), nBu₄NBr (0.5 Äquiv.), LiCl (0.5 Äquiv.), DMF, 110 °C, 2 d; B) Pd(OAc)₂ (10 Mol-%), PPh₃ (20 Mol-%), Ag₂CO₃ (3 Äquiv.), MeCN, 80 °C, 3 d. Unten: Struktur des Epoxids, hergestellt aus **11a** mit Dimethyldioxiran, im Kristall.^[13] E = CO₂Et.

von Tetracyclisierung trat mit dem Bromdienin **9a** und auch dessen Homologen **9b** und **9c** auf,^[10] allerdings wurde bei der abschließenden β -Hydrideliminierung in den Intermediaten **10a–c** eines der beiden Methylenwasserstoffatome im sechsgliedrigen C-Ring eliminiert und nicht das angulare Wasserstoffatom zwischen dem B- und C-Ring wie im entsprechenden Intermediat, welches zu **8** führte. Die Ausbeuten an isoliertem **11a** und selbst an **11b**, in welchem in der einleitenden Heck-Typ-Kupplung ein siebengliedriger Ring entsteht, betragen rund 75%, dabei waren **11a** und **b** die einzigen nachweisbaren Produkte. Das tetracyclische Enon **8** wurde aus **6** ebenfalls als einziges Produkt gebildet, genau wie **11a, b** aus **9a, b**, doch dürfte eine partielle Zersetzung von **8** mit seiner elektrophilen Enoneinheit bei der Chromatogra-

phie an Kieselgel aufgetreten sein. Die angegebene relative Konfiguration von **11a** wurde durch eine Kristallstrukturanalyse des mit Dimethyldioxiran aus **11a** gebildeten Epoxids bewiesen.^[13] Besonders bemerkenswert ist, daß sogar **9c**, in welchem im ersten Schritt ein achtliegender Ring gebildet wird,^[12] denselben Typ von Tetracyclisierung einging, wenn auch nicht so glatt wie **9a, b** und die Ausbeute an isoliertem Produkt nur 30% betrug.

Noch überraschender ist die Tatsache, daß das Bromdienin **12a**, welches sich von **9a** nur durch die Methoxygruppe in der 9-Position unterscheidet, ein vollständig anders gebautes Tetracyclo[8.4.0.0^{1,3}.0^{4,9}]tetradec-9-en-Derivat **14a** als Mischung aus zwei voneinander trennbaren Diastereomeren (1.2:1.0) in guter Ausbeute (63%) gab. Die Struktur des Hauptdiastereomers wurde durch eine Kristallstrukturanalyse^[13] als die des 8-*exo*-Methoxy-Derivates *exo*-**14a** bewiesen, während die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren die Struktur des Nebenproduktes als die des 8-*endo*-Diastereomers *endo*-**14a** belegten (Schema 3). Das 4,9-Disilyloxy-2-bromtetradeca-1,13-dien-7-in **12b** (1:1-Mischung aus zwei Diastereomeren)



Schema 3. C) Wie B) in Schema 2, aber 2 d; D) Pd(OAc)₂ (10 Mol-%), PPh₃ (20 Mol-%), Ag₂CO₃ (1.5 Äquiv.), *i*Pr₂NH (3 Äquiv.), MeCN, 120 °C, 18 h; E) wie D), aber 2 d. In der Mitte: Struktur von **14a** im Kristall.^[13]

gab den Tetracyclus **14b** als Mischung aus vier voneinander trennbaren Diastereomeren (Verhältnis 1.2:1.0:1.7:2.0) in noch besserer Ausbeute (76%).

Bisher gibt es keinen experimentellen Hinweis darauf, wie das Gerüst von **14** gebildet wird, doch könnte es über das Alkylpalladium-Intermediat **13**, dem Analogon zum Intermediat **7** auf dem Wege zum anderen tetracyclischen Gerüst, entstehen. Eine bisher nicht bekannte γ -Hydrideliminierung in **13** könnte dann zu **14** führen.^[14] Alternativ könnte ein Alkylpalladium-Intermediat des Typs **3** eine α -Dehydrobromierung eingehen (α in bezug auf das Metallatom) und den

Palladiumcarbenkomplex **15**^[15] geben, der dann sicherlich die gegenüberliegende Exomethylengruppe in einer intramolekularen chelotropen Reaktion cyclopropanieren würde. Es ist jedoch nicht offensichtlich, warum und wie die 9-Oxysubstituenten in **12a, b** die entsprechenden Intermediate vom Typ **3** oder **13** beeinflussen können, so daß sie bevorzugt die α -Dehydrobromierung oder die γ -Hydrideliminierung eingehen.

Auf dem Wege zu einem steroidartigen Gerüst wurde das Cyclopentanon-Derivat **16** (1:3-Mischung aus dem *cis*- und dem *trans*-Diastereomer), welches dem acyclischen Tetracyclodieninon **6** entspricht, aufgebaut^[9] und den typischen Heck-Kupplungsbedingungen unterworfen. Tatsächlich reagierte **16** vollständig analog zu **6** und führte zu den pentacyclischen Verbindungen *cis/trans*-**17** (1:2.5), die ein steroidartiges Gerüst mit einem fünfgliedrigen B-Ring enthalten. Während das Hauptdiastereomer nur als Öl isoliert wurde, ergab das Nebenisomer gute Kristalle und konnte röntgenstrukturanalytisch charakterisiert werden. Danach sind der C- und der D-Ring *cis*-verknüpft, und die angulare Methylgruppe steht auf derselben Seite wie der den A- und den B-Ring überbrückende Cyclopropanring (Abbildung 1).^[13] Durch Vergleich

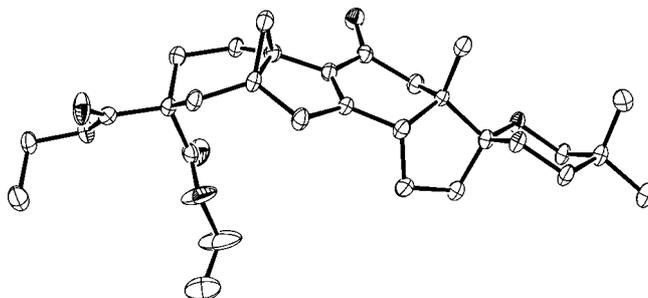


Abbildung 1. Struktur von *cis*-**17** im Kristall.^[13]

der ¹H- und der ¹³C-NMR-Spektren wurde klar, daß dem Hauptisomer die *trans*-konfigurierte Struktur *trans*-**17** zukam. Obwohl die Ausbeute nur mäßig (35%) war, bietet diese neuartige Dominocyclisierung einen schnellen Zugang zu interessanten Steroidanaloga. Reines *cis*-**16** gab unter den gleichen Bedingungen reines *cis*-**17** in 40% Ausbeute. Dabei bleibt zu prüfen, ob der Cyclisierungsmodus vom Typ und vom Muster der Substituenten in der Vorstufe abhängt.

Eingegangen am 12. Oktober 1998 [Z12512]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1452–1454

Stichwörter: Cyclisierungen • Dominoreaktionen • Heck-Reaktionen • Kreuzkupplungen • Palladium

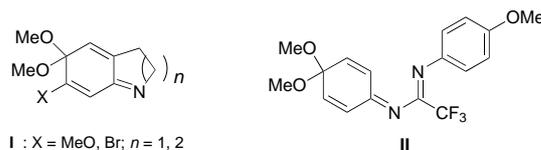
- [1] Zur Definition von Dominoreaktionen siehe: L. F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163.
- [2] Neuere Übersichten über Domino- und andere sequentielle Reaktionen: a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; b) S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137–165.
- [3] Neuere Übersichten: K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, WILEY-VCH, Weinheim, **1996**; T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, **1992**.

- [4] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [5] Neuere Übersichten: A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473–2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379–2411; S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), WILEY-VCH, Weinheim, **1998**, S. 99–166; E.-i. Negishi, C. Coperet, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365–393; R. Grigg, V. Sridharan in *Comprehensive Organometallic Chemistry II, Vol. 12* (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 299–322.
- [6] a) F. E. Meyer, P. J. Parsons, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6487–6488; b) F. E. Meyer, J. Brandenburg, P. J. Parsons, A. de Meijere, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 390–392.
- [7] H. Henniges, F. E. Meyer, U. Schick, F. Funke, P. J. Parsons, A. de Meijere, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11545–11578.
- [8] Eine verwandte vollständig intramolekulare Dominoreaktion von 2-substituierten 1-En-6,11-diinen und Homologen zu tricyclischen Gerüsten mit einem dreigliedrigen Ring: C. H. Oh, J. H. Kang, C. Y. Rhim, J. H. Kim, *Chem. Lett.* **1998**, 375–376.
- [9] Die Verbindungen **6**, **9**, **12a** und **16** wurden nach gängigen Verfahren in fünf bis acht Syntheseschritten unter Nutzung von Malonester-Alkylierungen und Additionen von Alkyl-Grignard-Verbindungen an Aldehyde zur C-C-Bindungsknüpfung aus geeigneten Bausteinen zusammengesetzt.
- [10] Alle neuen Verbindungen wurden anhand ihrer NMR-, IR- und MS-Daten sowie durch Elementaranalysen oder Hochauflösungs-Massenspektren vollständig charakterisiert.
- [11] Der Palladacyclus wurde aus Pd(OAc)₂ und (oTol)₃P hergestellt: W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989–1992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844–1848.
- [12] Palladium-katalysierte Ringschlüsse von achtgliedrigen Ringen sind relativ selten: S. E. Gibson (née Thomas), R. J. Middleton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1743–1744; S. E. Gibson (née Thomas), N. Guillo, R. J. Middleton, A. Thuilliez, M. J. Tozer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 447–455.
- [13] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-103255 (*cis-17*), -103256 (**14a**) und -103257 (Epoxid aus **11a**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [14] Eine derartige γ -Hydrideliminierung ist äquivalent einer γ -C-H-Aktivierung. Über eine δ -C-H-Aktivierung an einer *tert*-Butylgruppe wurde berichtet: G. Dyker, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 117–119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 103–105.
- [15] Metallcarben- (einschließlich Platincarben-) Komplexe sind als Intermediate in Kaskadencyclisierungen von 1,6-Dien-11-inen zu Cyclopropan-verknüpften tetracyclischen Systemen formuliert worden, jedoch wurden sie in den berichteten Fällen nicht durch α -Dehydrobromierung gebildet: N. Chatani, K. Kataoka, S. Murai, N. Furukawa, Y. Seki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9104–9105.

Direkte Synthese von N-Arylchinoniminacetalen und Chinolimininen aus Acetalen**

M. Carmen Carreño,* Juan M. Cuerva, María Ribagorda und Antonio M. Echavarren*

Obleich Chinonimine und -diimine in der Chemie schon seit langem bekannt sind,^[1] ist ihr Synthesepotential noch nicht intensiv erforscht worden.^[2,3] Die am breitesten anwendbare Methode zur Herstellung dieser Verbindungen beruht auf der chemischen Oxidation von *p*-Methoxyaniliden oder *p*-Phenylendiamiden^[3a,b] mit Cer(IV)-Salzen^[4] oder Pb(AcO)₄.^[5] Jedoch ist das Vorhandensein einer Imidgruppe (*N*-Acyl- oder *N*-Arylsulfonyl-Substituent) notwendig, um die Zersetzung des Oxidationsprodukts zu verhindern. Obwohl *N*-acylierte Chinoniminacetalen^[6] leicht durch anodische Oxidation substituierter Anilide zugänglich sind,^[7] ermöglicht die elektrochemische Oxidation von *p*-Aminophenolen^[8] nur die In-situ-Herstellung von einfachen Chinonimininen, die nicht in reiner Form isoliert werden können, da sie unter den oxidierenden Bedingungen instabil sind. Die wenigen bislang beschriebenen Beispiele für *N*-Alkylchinonimine sind labile Derivate vom Typ **I**.^[9] Mit Verbindung **II** wurde vor nicht allzu langer Zeit ein neuer Typ von *N*-geschützten Chinoniminacetalen durch Oxidation eines Trifluormethylamidins hergestellt.^[10]



Wir untersuchten im Zusammenhang mit einem Projekt, das die Totalsynthese von Pyridoacridinalkaloiden durch Cycloaddition^[11] zum Inhalt hatte, die Kondensation von Chinonacetalen mit Anilinen. Überraschenderweise fanden wir, daß die Umsetzung der Acetale mit Anilinen zu den entsprechenden Iminen führte, ohne daß ein Katalysator zugesetzt worden war.

Wie in Tabelle 1 gezeigt ist, reagierte das Bisacetal **1**^[12] mit Anilinen bei 36–80 °C unter Bildung der Derivate **4** [Gl. (1)]. Die Reaktionen wurden ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen an Luft durchgeführt. Interessanterweise reagierte *p*-Methoxyanilin **3b** nicht mit **1** (Nr. 1), während das weniger nucleophile *p*-Nitroanilin **3c** glatt zum Chinoniminmonoace-

[*] Prof. M. C. Carreño, Prof. A. M. Echavarren, Dr. J. M. Cuerva, M. Ribagorda
Departamento de Química Orgánica
Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco, E-28049 Madrid (Spanien)
Fax: (+349) 1-397-3966

[**] Diese Arbeit wurde von der Dirección General de Investigación Científica y Técnica (DGICYT) gefördert (Projekte PB95-0174 von M.C.C. und PB97-0002 von A.M.E.). Wir danken dem Ministerium für Erziehung und Kultur (Spanien) für ein Doktorandenstipendium (M.R.).



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.