

[4+2]-CYCLOADDITIONEN MIT TETRABROMCYCLOPROPEN:
EIN NEUER SYNTHESWEG ZU POLYFUNKTIONALISIERTEN
INDOLEN, BENZOFURANEN UND BENZOTHIOPHENEN

Jörg-Michael Keil, Thomas Kämpchen und Gunther Seitz*
Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität Marburg,
Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn 1

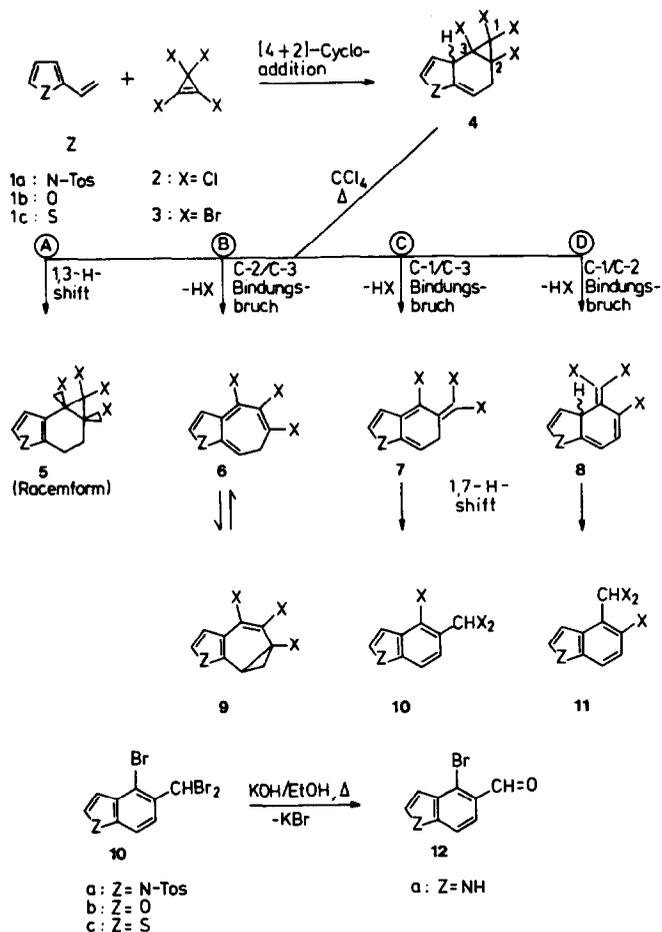
Abstract: Diels-Alder reactions of the 2-vinylhetarenes 1a-c with tetrabromocyclopropene 3 are shown to give the functionalised indole, benzofuran and benzothiophene 10a-c respectively by selective cleavage of the C-1/C-3 bond of the intermediate 4 (X=Br). Additionally, a novel access to the corresponding carbaldehydes 12a-c with satisfying overall yields is described.

Funktionalisierte Cyclopropene haben sich in den letzten Jahren als außerordentlich nützliche und variantenreiche Synthone erwiesen. Dabei standen [4+2]-Cycloadditionen mit normalem und inversem Elektronenbedarf im Vordergrund.¹⁾ In Fortsetzung unserer Untersuchungen von [4+2]-Cycloadditionen mit Tetrahalogenocyclopropenen^{1f,2)} berichten wir hier über Diels-Alder-Reaktionen von in 2-Position vinylsubstituierten π -elektronenreichen Fünfring-Heteroaromaten 1 mit Tetrabromocyclopropen (TBCP) 3,³⁾ die zu funktionalisierten Indol-, Benzofuran- bzw. Benzothiophenderivaten führen.

Obwohl seit langem bekannt ist,⁴⁾ daß TBCP 3 in [4+2]-Cycloadditionen die Reaktivität von Tetrachlorcyclopropen (TCCP) 2 deutlich übertrifft, ist sein Synthesepotential bisher weitgehend ungenutzt geblieben.

Wir fanden, daß das Reaktionsverhalten von 2 und 3 als Dienophile gegenüber den Dienen 1a-c in der Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf signifikant verschieden ist. Als primäre Diels-Alder-Addukte entstehen sowohl mit 2 wie mit 3 die chiralen Tricyclen 4,⁵⁾ die in der Regel⁶⁾ nicht isolierbar sind. Die zur Stabilisierung von 4 offenstehenden Wege A-D sind vom Substitutionsmuster des eingesetzten Cyclopropens und von den Reaktionsbedingungen abhängig. Dies läßt sich synthetisch ausnutzen.

Während die Diels-Alder-Reaktion von TCCP 2 mit elektronenreichen 1,3-Dienen eine brauchbare Methode zur Herstellung polyfunktionaler Siebenringssysteme darstellt,^{1f,g)} verläuft die [4+2]-Cycloaddition z.B. von 1b oder 1c mit 2 nicht im Sinne von Weg B zu Verbindungen des Typs 6 \rightleftharpoons 9 (Weg B: Eliminierung von HCl und C-2/C-3-Bindungsbruch des Cyclopropanringes in 4). Einzig isolierbare Reaktionsprodukte sind die durch 1,3-Wasserstoffverschiebung aus 4 (X=Cl) entstehenden Racemformen 5b und 5c (Weg A, Reaktionsbedingungen: mehrstündiges Erhitzen in siedendem CCl₄, sc Aufarbeitung an Kieselgel, Fließmittel n-Hexan).



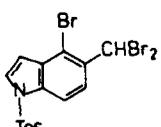
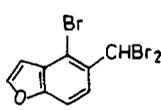
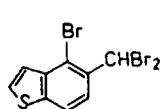
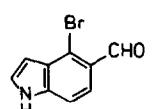
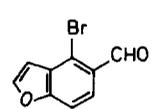
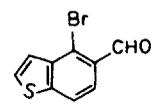
Schema 1

Im Gegensatz dazu führt die [4+2]-Cycloaddition der Diene **1a-c** mit TBCP **3** unter gleichen Reaktionsbedingungen über **4** zu den polyfunktionalisierten, benzenellierten Heterocyclen des Typs **10**. Dabei erfolgt selektiv ein durch Bromwasserstoff-Eliminierung ausgelöster C-1/C-3-Bindungsbruch des Cyclopropanringes im Sinne einer elektrocyclischen Cyclopropan-Allyl-Valenzisomerisierung⁷⁾; es entstehen die konjugierten Polydiensysteme **7** als nicht isolierbare Zwischenstufen, die sich rasch unter thermisch erlaubter 1,7-Wasserstoffverschiebung in die stabilen, aromatischen **10**-Systeme **10** umwandeln.

Die Konstitutionen der neuen Indol-, Benzofuran- bzw. Benzothiophenderivate **10a-c** konnten NMR-spektroskopisch gesichert werden⁸⁾. Hinweise für die Bildung der Isomeren vom Typ **11** (Reaktionsprodukte nach Weg **D**):

Cyclopropan-Allyl-Valenzisomerisierung unter C-1/C-2-Bindungsbruch mit **8** als Zwischenstufe) konnten nicht erhalten werden.

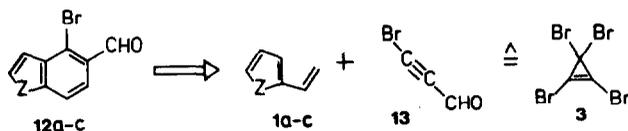
Tabelle 1

Verbdg. ⁹⁾	Nr.	Schmp. Ausbeute	¹ H-NMR-Daten (100 MHz) δ(ppm)/TMS; CDCl ₃
	10a	180°C (CH ₃ CO ₂ Et) 62%	8.02 + 7.95(je 1d, je 1H, ³ J=8.8 Hz, 6-H+7-H), 7.79(d, 2H, 2'-H/6'-H), 7.67(d, 1H, ³ J=3.7 Hz, 2-H), 7.27(d, 2H, 3'-H/5'-H), 7.21(s, 1H, <u>CHBr</u> ₂), 6.74(d, 1H, ³ J=3,7 Hz, 3-H), 2.37(s, 3H, CH ₃).
	10b	47°C (Hexan) 25%	7.99(d, 1H, ³ J=8,6 Hz, 6-H), 7.71(d, 1H, ³ J=2.2 Hz, 2-H), 7.55(d, 1H, ³ J=8.6 Hz, 7-H), 7.25(s, 1H, <u>CHBr</u> ₂), 6.84(d, 1H, ³ J= 2.2 Hz, 3-H).
	10c	57°C (Hexan) 32%	7.99(d, 1H, ³ J= 8.4 Hz, 6-H), 7.89(d, 1H, ³ J=8.4 Hz, 7-H), 7.59 (d, 1H, ³ J=5.6 Hz, 2-H), 7.52(d, 1H, ³ J=5.6 Hz, 3-H), 7.30 (s, 1H, <u>CHBr</u> ₂).
	12a	160°C (CHCl ₃) 30%	11.03(bs, 1H, NH), 10.42(s, 1H, <u>CHO</u>), 7.71(d, 1H, ³ J= 8.4 Hz, 6-H), 7.60 (d, 1H, ³ J=3.1 Hz, 2-H), 7.57(d, 1H, ³ J= 8.4 Hz, 7-H), 6.75(d, 1H, ³ J=3.1 Hz, 3-H).
	12b	122°C (CCl ₄) 41%	10.44(s, 1H, <u>CHO</u>), 7.93(d, 1H, ³ J=8.6 Hz, 6-H), 7.76 (d, 1H, ³ J=2.2 Hz, 2-H), 7.54 (d, 1H, ³ J=8.6 Hz, 7-H) 6.98(d, 1H, ³ J=2.2 Hz, 3-H).
	12c	145°C (CCl ₄) 32%	10.50(s, 1H, <u>CHO</u>), 7.89(s, 2H, 6-H + 7-H), 7.69(d, 1H, ³ J=5.6 Hz, 2-H), 7.63(d, 1H, ³ J=5.6 Hz, 3-H).

Die o-Brom-substituierten Arylidendibromide **10a-c** bieten vielfältige Möglichkeiten zur Molekülvariation. Attraktiv erschien uns die mit mittleren Ausbeuten verlaufende Umwandlung in die o-Bromcarbaldehyde **12** durch alkalisch katalysierte Hydrolyse in ethanolischer Kaliumhydroxidlösung. Mit **10a** erfolgt gleichzeitig Abspaltung des Tosylrestes zu **12a** (Z=NH).

Da die o-Bromcarbaldehyde **12a-c** in zweistufiger Synthese sehr einfach aus TBCP **3** und den Dienen **1** zugänglich sind, kann **3** als synthetisches Equivalent des dienophilen Synthons **13** angesehen werden.

3 läßt sich in analoger Weise auch erfolgreich mit in 3-Position vi-



Schema 2

nylsubstituierten Heterarenen sowie mit 2- und 3-Vinylindolen, -benzofuranen und -benzothiophenen umsetzen.⁶⁾

Danksagung - Unser Dank gilt dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für großzügige finanzielle Förderung, der BAYER AG und der HOECHST AG für Chemikalienspenden.

Literatur und Anmerkungen

1. a) Deem, M.L.; *Synthesis*, 1972, 675; b) Halton, B.; Banwell, M. in "The Chemistry of the Cyclopropyl Group", Rappoport, Z., Ed., Wiley, Chichester 1987, Ch.32; c) Reissig, H.-V., *ibid.*, Ch.8; d) Boger, D.L.; Brotherton, C.F., *J.Am.Chem.Soc.* 1986, 108, 6695 sowie *Tetrahedron*, 1986, 42, 2777 und dort zit. Lit.; e) Musigmann, K.; Meyr, H.; de Meijere, A. *Tetrahedron Lett.* 1990, 1261 und dort zit. Lit. f) Seitz, G.; van Gemmern, R. *Synthesis* 1987, 953; g) Banwell, M.G.; Knight, J.H., *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 1987, 1082; h) Müller, P.; Schaller, J.-P. *Chimia* 1986, 40, 430; i) Huber, F.-X.; Sauer, J.; McDonald, W.S., Nöth, H. *Chem.Ber.* 1982, 115, 444 und dort zit. Lit.; j) Paske, D.; Ringshandl, R.; Sellner, J.; Sichert, H.; Sauer, J. *Angew.Chem., Int.Ed.Engl.* 1980, 19, 456.
2. a) Seitz, G.; van Gemmern, R. *Chemiker-Ztg.* 1987, 111, 209; b) *Arch. Pharm.* (Weinheim) 1987, 320, 1138.
3. a) Law, D.C.F.; Tobey, S.W. *J.Am.Chem.Soc.* 1968, 90, 2376; b) Williamson, K.L.; Littsu, Y.F.; Hall, F.H.; Swager, S.; Coulter, M.S. *J.Am.Chem.Soc.* 1968, 90, 6717; c) Jefford, C.W.; Acar, M.; Delay, A.; Marenda, J.; Burger, U. *Tetrahedron Lett.* 1979, 1913; d) Sepiol, J.; Soulen, R.L. *J.Org.Chem.* 1975, 40, 3791.
4. Nach Untersuchungen von Tobey und Law^{3a)} ist die Reaktionsgeschwindigkeit von 3 mit Furan bei 79°C im Vergleich zu 2 um den Faktor 1,42 \pm 0,05 höher.
5. Zur Stereochemie der Diels-Alder-Addukte von 2 vgl. Apelo, Y.; Arad, D.; Kapon, M.; Wallerstein, M. *Tetrahedron Lett.* 1987, 5917.
6. Keil, J.-M.; Dissertation, Universität Marburg 1990.
7. a) Für eine theoretische Studie über Cyclopropanisomerisierungen vgl. Yoshimine, M.; Pacansky, J.; Honjou, N. *J.Am.Chem.Soc.* 1989, 111, 4198 und dort zit. Lit. b) Vgl. auch Brown, P.E.; Clegg, W.; Islam, Q.; Steele, J.E. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.* 1, 1990, 139 und dort zit. Lit.
8. Die Konstitutionszuordnung der Vbdg. 10 gelang mittels kombinierter Strukturaufklärung mit 2D-HeteroCOSY-, 2D-COLOC- und 2D-INADEQUATE-Spektren. Für die Aufnahme eines 2D-INADEQUATE-Spektrums danken wir Herrn Dr. J. Lambert, Institut für Spektrochemie (ISAS), Dortmund (F.R.G.)
9. Alle neuen Verbindungen 5b,c, 10a-c und 12a-c zeigen korrekte C,H,N-Analysenwerte, die spektroskopischen Daten (¹H-NMR-, ¹³C-NMR-, IR-, UV- und MS-Spektren) stehen im Einklang mit den angegebenen Konstitutionen.

(Received in Germany 11 May 1990)