

die das Gleichgewicht zwischen **14** und **15** beeinflussen, noch nicht bekannt sind, ist die schonende Darstellung von α -O- und α -N-substituierten Cyclobutanonen aus leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen vom synthetischen Standpunkt bemerkenswert^[10]. Bei der Reaktion von **1** mit dem Vinylester **16**, der zwischen der Doppelbindung und der Estergruppe ein Kohlenstoffatom weniger enthält als Substrat **11**, erhielten wir jedoch ausschließlich den β , γ -ungesättigten Aldehyd **17** (Schema 2 und Beispiel 10 in Tabelle 1). Die vollständige Decyclisierung des β -titanierten Cyclopropanons **18** zu **19** spiegelt die höhere Ringspannung der dreigliedrigen gegenüber der viergliedrigen Cycloalkanon-Einheit wider^[8, 11].

Experimentelles

Die folgenden Verfahren zur Darstellung von **3a**, **4** (Beispiel 1 in Tabelle 1) und **12b**, **13b** (Beispiel 7) sind repräsentativ für die Darstellung der anderen Verbindungen.

3a, 4: Zu einer Lösung von $Ti(OiPr)_4$ (284 mg, 1.00 mmol) und **2a** (113 mg, 0.50 mmol) in Ether (7.5 mL) wurde bei $-50^\circ C$ $iPrMgCl$ (1.53 mL, 1.31 M in Ether, 2.00 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wurde bei ca. $-45^\circ C$ 1 h gerührt und mit 1 N HCl (3.00 mL) hydrolysiert. Nach Erwärmen auf $20^\circ C$ und 15 min Röhren wurde die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Ausbeute an **4** (32%) wurde mit 1H -NMR-Analyse der Rohmischnung mit Trichlorethylen als interner Standard bestimmt. **3a** (47 mg, 0.21 mmol) wurde nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan: Ether = 6:1) in einer Ausbeute von 42% als farbloses Öl isoliert. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.17 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.84 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 2.42 (dd, J = 15.7, 8.3 Hz, 1H), 2.70 (m, 2H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.96 (q, J = 7.5 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.13, 14.17, 14.42, 16.73, 30.23, 38.80, 60.17, 60.32, 130.77, 139.09, 167.37, 176.19.

12b, 13b: Zu einer Lösung von $Ti(OiPr)_4$ (284 mg, 1.00 mmol) und **11b** (109 mg, 0.50 mmol) in Ether (7.5 mL) wurde $iPrMgCl$ (1.35 mL, 1.48 M in Ether, 2.00 mL) bei $-50^\circ C$ getropft. Nach 1 h Röhren bei ca. $-45^\circ C$ wurde eine Lösung von Wasser (1.2 mL) in THF (30 mL) zugegeben. Nach Erwärmen auf $20^\circ C$ und 30 min Röhren wurde die organische Phase abgedeckt und der weiße Feststoff mit Ether gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan: $EtOAc$ = 20:1) wurden **12b** (20 mg, 0.11 mmol) und **13b** (56 mg, 0.30 mmol) in Ausbeuten von 21 bzw. 60% als farblose Öle isoliert. **12b**: 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.03 (s, 3H), 2.19 (dd, J = 15.0, 7.1 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 2.75, 2.88 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 5.10 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 7.05–7.35 (m, 5H), 9.60 (s, 1H); **13b** (55:45-Mischung der Diastereomere): 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88, 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19, 1.25 (s, 3H), 1.32, 1.65 (dd, J = 10.5, 7.1 Hz, 1H), 1.94, 2.32 (dd, J = 10.4, 9.7 Hz, 1H), 2.65, 2.72, 2.91, 2.97 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.77, 3.29 (m, 1H), 7.10–7.35 (m, 5H); ^{13}C -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.00, 14.25, 21.77, 22.60, 31.67, 32.20, 41.58, 42.76, 49.02, 50.39, 62.28, 62.55, 126.32, 126.40, 128.16, 128.25, 129.77, 130.13, 137.57, 137.85, 218.20.

Eingegangen am 4. April 1996 [Z 9007]

Stichworte: Alkene · Alkine · Cyclisierungen · Cyclobutanone · Titanverbindungen

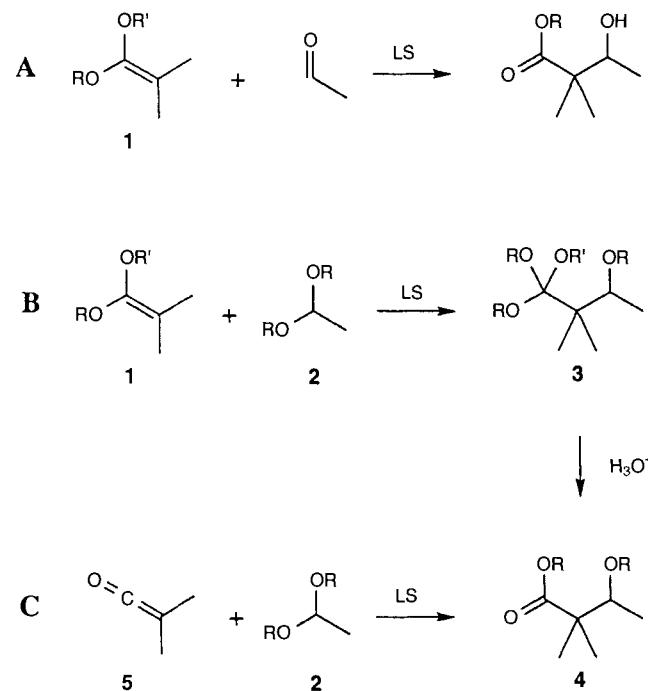
- [1] A. Kasatkin, T. Nakagawa, S. Okamoto, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881; O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevskii, *Synthesis* **1991**, 234.
- [2] T. Yamazaki, A. Kasatkin, Y. Kawanaka, F. Sato, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2266.
- [3] T. Nakagawa, A. Kasatkin, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3207.
- [4] K. Harada, H. Urabe, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3203.
- [5] Darstellung von Verbindungen des Typs **3** und ihre Anwendung in der organischen Synthese: H. Stetter, K. Marten, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 240; H. Amri, M. Rambaud, J. Villieras, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7381; A. M. Moiseenkov, B. Ceskis, N. A. Shapiro, G. A. Shashina, V. M. Zhulin, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1990**, 595; S. E. Drewes, N. D. Emslie, N. Karodia, G. Loizou, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1437; J. Tanaka, S. Kanemasa, Y. Ninomiya, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 466.
- [6] Wir fanden, daß **7** ausschließlich über die Titan-Enolat-Einheit mit $PhCHO$ reagiert und nach Hydrolyse die korrespondierenden α -Alkylen- α' -(hydroxybenzyl)glutarate liefert.
- [7] A. Kasatkin, S. Okamoto, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6075; S. Okamoto, A. Kasatkin, P. K. Zubaidha, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2208.

- [8] Decyclisierung von (Cyclopropylmethyl)- und (Cyclobutylmethyl)titan-Derivaten zu 3-Butenyl- bzw. 4-Pentenyltitan-Verbindungen: H. Lehmkuhl, S. Fustero, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1361.
- [9] Synthese von Acyltitan-Verbindungen mit Cyclopentadienyl-Liganden: G. Fachinetti, C. Floriani, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *71*, C5; G. Fachinetti, C. Floriani, H. Stoeckli-Evans, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1977**, 2297; L. B. Kool, M. D. Rausch, H. G. Alt, M. Herberhold, B. Honold, U. Thewalt, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *320*, 37.
- [10] Übersicht über Synthese und Reaktionen von Cyclobutanonen: D. Bellus, B. Ernst, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 820; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 797; B. M. Trost, *Top. Curr. Chem.* **1986**, *133*, 3; H. N. C. Wong, K.-L. Lau, K.-F. Tam, *ibid.* **1986**, *133*, 83.
- [11] Behandlung von Methyl(vinyl)malonsäurediethylester mit **1** liefert nach Hydrolyse 2,3-Dimethylbernsteinsäurediethylester in 76% Ausbeute; vermutlich verläuft die Reaktion über den in Schema 1 (**2** nach **7**) gezeigten Mechanismus.

Stereoselektive Insertion von Ketenen in O,O -Acetale: Synthese von β -Alkoxyestern und 1,4-Dioxepan-5-onen

Johann Mulzer*, Dirk Trauner und Jan W. Bats

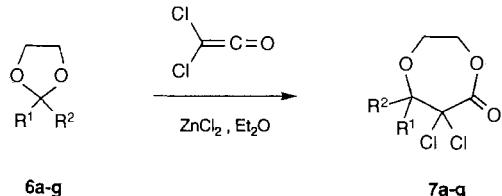
Lewis-Säure(LS)-katalysierte Aldoladditionen von Carbonsäurederivaten können entweder über die Reaktion von Ketenacetalen **1** mit Aldehyden und Ketonen (Weg A, Mukaiyama-Aldoladdition^[11]) oder mit Acetalen^[2] **2** (Weg B) durchgeführt werden. Weg B kann man als Insertion von **1** in eine der C,O-Bindungen von **2** betrachten, der die Hydrolyse von **3** zum β -Alkoxyester **4** folgt. Es liegt daher nahe, eine Reaktion zu konzipieren, bei der sich anstelle des Ketenacetals **1** das Keten **5** in eine C,O-Bindung des Acetals **2** einschiebt (Weg C). Bisher gibt es für Weg C nur Einzelbeispiele mit unsubstituiertem Keten und acyclischen Aldehydacetalen^[3]. Es erschien uns daher sinnvoll, die Chemo- und Stereoselektivität dieser Reaktion näher zu untersuchen.



[*] Prof. Dr. J. Mulzer, Dipl.-Chem. D. Trauner, Dr. J. W. Bats
Institut für Organische Chemie der Universität
Marie-Curie-Straße 11, D-60439 Frankfurt am Main
Telefax: Int. + 69/798-29464

Als experimentell vorteilhaft erwiesen sich die bekannten, in diesem Zusammenhang aber bisher nicht verwendeten Staudinger-Bedingungen^[4] zur simultanen Erzeugung der Ketene und der für die Reaktion unabdingbaren Lewis-Säure (ZnCl_2). So ergab das durch Reduktion von Trichloracetylchlorid mit käuflichem Zink-Kupfer-Paar gewonnene Dichlorketen mit 1,3-Dioxolanen **6a–g** die 6,6-Dichlor-1,4-dioxepan-5-one **7a–g** (Tabelle 1).

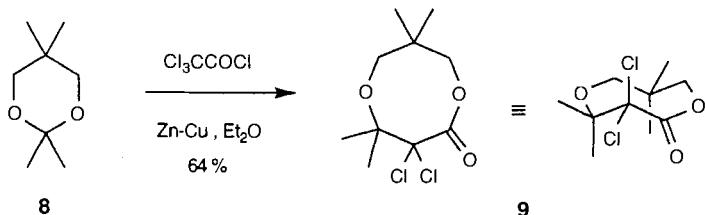
Tabelle 1. Reaktion von Dichlorketen mit 1,3-Dioxolanen.



6, 7	R ¹	R ²	Ausb. [%] [a]
a	H	H	7
b	CH ₃	CH ₃	48
c	-(CH ₂) ₄ -		74
d	-(CH ₂) ₅ -		71
e	9-Anthryl	H	18 [b]
f	C ₆ H ₅	H	82
g	p-MeOC ₆ H ₄	H	92

[a] Nicht optimiert. [b] Schr empfindlich gegenüber Eliminierung.

1,3-Dioxane wie **8** gehen die Reaktion ebenfalls ein. Das achirale, achtgliedrige 1,5-Dioxocan-2-on **9** zeigt in den ¹³C- und ¹H-NMR-Spektren vier verbreiterte Methyl-Signale^[5], was auf eine langsame Konformationsumwandlung schließen lässt.



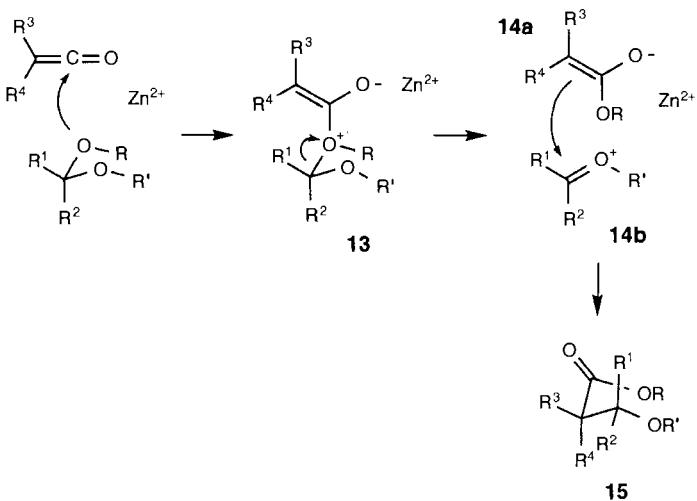
Die Variationsbreite der Ketenkomponente **11** wurde mit Anisaldehyddimethylacetal **10** untersucht (Tabelle 2). Mechanistisch beginnt die Keten-Insertion^[6] vermutlich mit dem nucleophilen Angriff eines Acetal-O-Atoms auf das durch die Lewis-

Tabelle 2. Reaktion von **10** mit Ketenen **11a–f**.

11, 12	R ¹	R ²	Ausb. [%] [a]
a	Cl	Cl	94
b	H	H	42
c	CH ₃	CH ₃	42
d	CH ₃	H	41 [b]
e	C ₆ H ₅	H	28 [b]
f	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	67

[a] Nicht optimiert. [b] Gesamtausbeute der Diastereomere.

Säure aktivierte Keten, wodurch ein dipolares Intermediat **13** entsteht, das in ein Enolat **14a** und ein Carboxoniumion **14b** zerfällt (ein Zwitterion im Falle cyclischer Acetale). Diese vereinigen sich schließlich zur β -Alkoxy carbonylverbindung **15**.

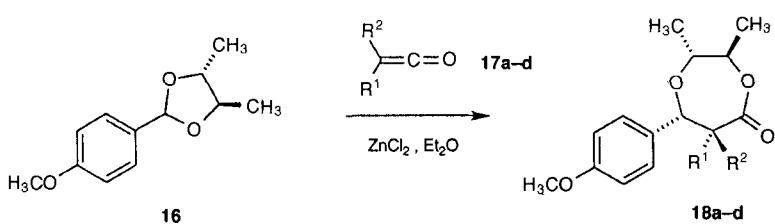


Im Einklang damit hängt die Geschwindigkeit der Reaktion stark von den mesomeren und induktiven Effekten der Substituenten R¹ und R² ab. Da die Di- oder Polymerisation der Ketene zu dominieren beginnt, sobald die Geschwindigkeit der Insertion zu gering wird, reflektieren die Ausbeuten ebenfalls diesen elektronischen Einfluß. So ergibt 1,3-Dioxolan **6a** (Tabelle 1) nur zu 7% das Dioxepanon **7a**, während die p-Anisylsubstituierte Verbindung **6g** in 92% Ausbeute in **7g** umgewandelt wird. Die doppelt alkylsubstituierten Dioxolane **6b–d** reagieren ebenfalls mit guten Ausbeuten. Sterisch gehinderte Substrate, z.B. Campherethylenketal, reagieren aus den oben genannten Gründen nicht.

Die Substituenten der Ketene haben einen geringeren Einfluß auf die Reaktion. Das stark elektrophile Dichlorketen **11a** (Tabelle 2) ergibt die beste Ausbeute (94%) an Insertionsprodukt **12a**. Keten selbst (**11b**) liefert dagegen zu 42% **12b**. Sogar monosubstituierte Ketene, die stark zur Di- oder Polymerisation neigen, wie Methylketen **11d** oder Phenylketen **11e**, gehen die Reaktion ein. Die aldolartigen Produkte **12d** und **12e** entstehen in mäßigen Ausbeuten als 3:1- und 2:2:1-Mischung der Diastereomere. Das sterisch gehinderte Diphenylketen **11f** inseriert ebenfalls glatt, vermutlich aufgrund seiner geringen Dimerisierungstendenz.

Zur asymmetrischen Keten-Insertion wählten wir das chirale Dioxolan **16** (Tabelle 3), dessen acetalesches Zentrum nichtstereogen chirotop ist. Die Reaktion von **16** mit den Ketenen **17a–d** führt mit > 95% Diastereoselektivität zu den Hauptdiastereomeren **18a–d**, deren Struktur durch NMR-Spektroskopie (NOESY) und Kristallstrukturanalyse^[7] aufgeklärt wurde. Ähnlich hohe Selektivitäten wurden bei analogen Reaktionen mit Silylketenacetalen beobachtet^[2b]. **18a** und **18b** bildeten sich jeweils als einziges nachweisbares Isomer. Im Falle von **18c** und **18d** konnten weniger als 5% (bezogen auf **18c** bzw. **18d**) eines zweiten, strukturell nicht vollständig geklärten Diastereomers isoliert werden. **18b–d** enthalten das Strukturelement eines anti-Aldols, und alle vier Verbindungen **18** zeigen dieselbe relative Konfiguration am benzylichen Zentrum in bezug auf die beiden vorgegebenen

Tabelle 3. Reaktion von Ketenen mit dem chiralen Dioxolan 16.



17, 18	R ¹	R ²	d.e. [%]	Ausb. [%] [a]
a	Cl	Cl	>95	82
b	H	Cl	>95	60
c	H	CH ₃	91	58
d	H	C ₆ H ₅	92	55

[a] Gesamtausbeute der Diastereomere, nicht optimiert.

Stereozentren. Die induzierte Stereoselektivität ist quantitativ, die simple hoch. Die Struktur von **18c** im Kristall ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

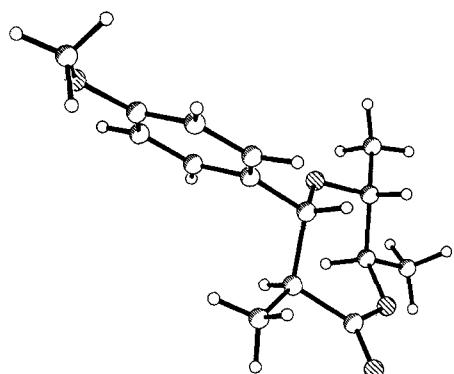
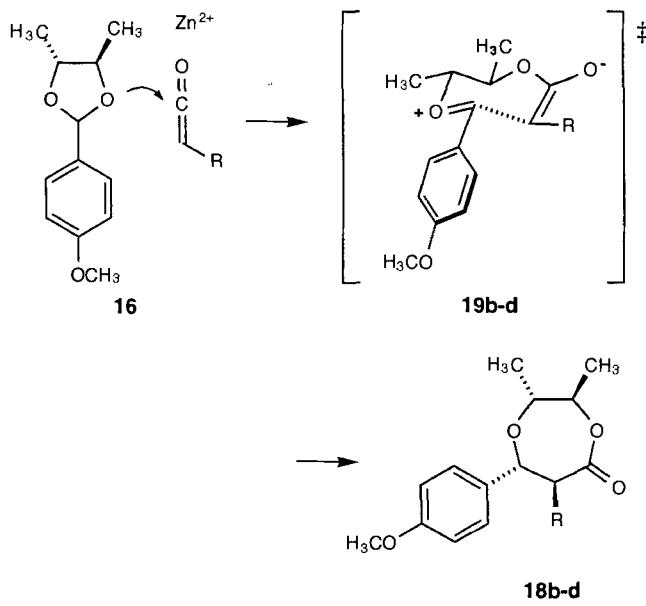


Abb. 1. Struktur von **18c** im Kristall. Die Sauerstoffatome sind schraffiert.

Der Angriff der Sauerstoffatome von **16** am Keten führt jeweils zum gleichen zwitterionischen Intermediat **14**. Da monosubstituierte Ketene, z.B. Methylketen **17c**, von Nucleophilen in der Ebene des Moleküls und bevorzugt auf der vom Substi-



tuenten abgewandten Seite angegriffen werden^[8], bildet sich selektiv das (*Z*)-Enolat. Der zum Hauptdiastereomer **18b-d** führende siebgliedrige Übergangszustand **19b-d** zeichnet sich durch die besonders günstige *pseudo*-äquatoriale Stellung aller vier Substituenten aus, die man auch im Produkt beobachtet (Abb. 1).

Experimentelles

1.5 mL (13 mmol) Trichloracetylchlorid in 25 mL wasserfreiem Diethylether werden innerhalb von 1 h zu einer Mischung von 1 g (4.5 mmol) **16** und 1 g (15 mmol) Zn-Cu-Paar in 25 mL unter Rückfluß kochendem Diethylether getropft. Die Mischung wird noch 1 h unter Rückfluß gehalten und ca. 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 50 mL Diethylether verdünnt, filtriert und zweimal mit 50 mL dest. H₂O, einmal mit 50 mL gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung und zweimal mit 50 mL gesättigter NaCl-Lösung extrahiert.

Die etherische Phase wird getrocknet (MgSO₄) und eingeengt. Die weitere Reinigung durch präparative Säulenchromatographie (Kieselgel; *n*-Hexan: Essigester = 10:1; *R*_F = 0.2) ergibt 1.15 g (82 %) diastereomerenreines **18a** als farblose Kristalle [5].

Eingegangen am 19. Februar 1996 [Z 8835]

Stichworte: Acetale · Aldoladditionen · Dioxepanone · Ketene

- [1] a) T. Mukaiyama, M. Murakami, *Synthesis* **1987**, 1043; b) T. Mukaiyama, *Org. React. (N.Y.)* **1982**, 28, 203.
- [2] a) W. S. Johnson, C. Edington, J. D. Elliott, I. R. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7588; b) J. M. McNamara, Y. Kishi, *ibid.* **1982**, *104*, 7371; b) Übersicht: C. Gennari in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 2.4.
- [3] a) P. B. Rasmussen, S. Bøwadt, *Synthesis* **1989**, 114; b) C. D. Hurd, R. D. Kimbrough, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 236; c) F. Šorm, J. Smrť, *Chem. Listy* **1953**, *47*, 413; d) Übersicht: E. Schaumann, S. Scheiblich in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Bd. E15, Teil 3 (Hrsg.: H. Hagemann, D. Klamann), Thieme, Stuttgart, **1993**, S. 2453; e) H. Eck, *Chem. Ztg.* **1973**, 97, 629.
- [4] a) H. Staudinger, *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 1735; b) C. C. McCarney, R. S. Ward, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1600; c) P. W. Jeffs, G. Molina, M. W. Cass, N. A. Cortese, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3871.
- [5] Ausgewählte spektroskopische Daten von **9** und **18a**: **9**: ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.72 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 3.22 (d, 1 H, *J* = 12.2 Hz), 3.48 (d, 1 H, *J* = 12.2 Hz), 3.90 (d, 1 H, *J* = 10 Hz), 4.70 (d, 1 H, *J* = 10 Hz); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 21.14, 21.58, 22.21, 26.18, 39.33, 71.37, 80.40, 85.88, 89.04, 169.31; alle Signale sind stark verbreitert. **18a**: ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (d, 3 H, *J* = 6.4 Hz), 1.40 (d, 3 H, *J* = 6.5 Hz), 3.74 (dq, 1 H, *J* = 6.4 und 8.5 Hz), 4.79 (dq, 1 H, *J* = 6.5 und 8.5 Hz), 4.82 (s, 1 H), 6.91 (dd, 1 H, *J* = 2.1 und 6.7 Hz); 7.44 (dd, 1 H, *J* = 2.0 und 6.7 Hz); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 17.93, 17.98, 55.14, 83.81, 86.34, 86.45, 87.71, 113.03, 128.24, 129.38, 159.92, 166.88.
- [6] Vgl. C. D. Hurd, R. D. Kimbrough, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 236.
- [7] Kristallstrukturanalysen von **18a**, **18b** und **18d**: Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer; Cu_{Kα}-Strahlung; Raumtemperatur; empirische Absorptionskorrektur basierend auf Ψ-Scans; Strukturbestimmung mit Direkten Methoden unter Verwendung von SIR92; Wasserstoffatome aus Differenzdichten und verfeinert mit isotropen Temperaturfaktoren; C-, O- und Cl-Atome anisotrop. **18a**: C₁₄H₁₆Cl₂O₄, orthorhomatisch, Raumgruppe P2₁2₁2₁; *a* = 6.0120(7), *b* = 7.2430(5), *c* = 34.812(2) Å; *V* = 1515.9(4) Å³; *Z* = 4; ρ_{ber.} = 1.399 g cm⁻³; *μ* = 40.2 cm⁻¹; Quadrant bis 2θ = 120°; 2128 Reflexe mit *I* > 0; 246 Parameter verfeinert, *R* = 0.037; *R*_w = 0.045; Restelektronendichte zwischen -0.17 und +0.26 e Å⁻³. **18c**: C₁₅H₂₀O₄, orthorhomatisch, Raumgruppe P2₁2₁2₁; *a* = 6.3224(7), *b* = 9.635(1), *c* = 23.543(2) Å; *V* = 1434.1(5) Å³; *Z* = 4; ρ_{ber.} = 1.224 g cm⁻³; *μ* = 6.8 cm⁻¹; Quadrant bis 2θ = 130°; 2774 Reflexe mit *I* > 0; 253 Parameter verfeinert, *R* = 0.042; *R*_w = 0.056; Restelektronendichte zwischen -0.11 und +0.14 e Å⁻³. **18d**: C₂₀H₂₂O₄, orthorhomatisch, Raumgruppe P2₁2₁2₁; *a* = 8.3584(5), *b* = 8.6305(6), *c* = 25.007(2) Å; *V* = 1803.9(4) Å³; *Z* = 4; ρ_{ber.} = 1.202 g cm⁻³; *μ* = 6.4 cm⁻¹; 3 Octanten bis 2θ = 130°; 4536 Reflexe mit *I* > 0; 306 Parameter verfeinert, *R* = 0.035; *R*_w = 0.043; Restelektronendichte zwischen -0.09 und +0.12 e Å⁻³. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. 179-69“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336033, E-mail: tecched@chemcryst.cam.ac.uk).
- [8] F. P. Cossio, J. M. Ugalde, X. Lopez, B. Lecea, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 995.