

Reaktionen von Bis-Silylenolethern

[3+3]-Cyclisierungsreaktionen von 1,3-Bis-Silylenolethern mit 1,1-Diacetylcyclopentan und 1,1-Diacetylcyclopropan**

Peter Langer und Gopal Bose*

Dominoreaktionen ermöglichen einen raschen Zugang zu komplexen Produkten.^[1] Trotz der Einfachheit des Konzepts sind Dominocyclisierungen von 1,3-Dicarbonyldianionen^[2] mit Dielektrophilen grundsätzlich problematisch.^[3] Aufgrund ihrer hohen negativen Ladungsdichte sind ambidente Dianionen hochreaktive Verbindungen, und viele Nebenreaktionen können auftreten, z.B. Polymerisation, Zersetzung, Deprotonierung, Bildung offenkettiger Produkte, Eliminierung und SET-Prozesse. Eine Reihe von basenvermittelten Cyclisierungsreaktionen symmetrischer 1,3,5-Tricarbonylverbindungen wie Diethylaceton-1,3-dicarboxylat mit enolisierbaren 1,3-Dicarbonylderivaten ist beschrieben worden.^[4] Dagegen können direkte Cyclisierungen (unsymmetrischer) 1,3-Dicarbonyldianionen mit sowohl enolisierbaren als auch nicht enolisierbaren 1,3-Diketonen durch eine Reihe von Nebenreaktionen beeinträchtigt werden, z.B. durch Deprotonierung oder Reduktion des Dielektrophils.^[5] Eine Lösung dieses Problems wurde von Chan und Mitarbeitern entwi-

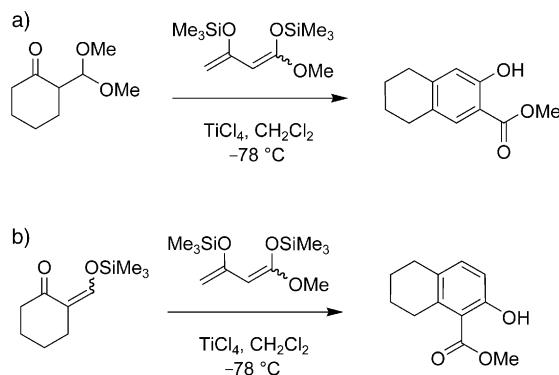
[*] Prof. Dr. P. Langer, Dr. G. Bose
Institut für Chemie und Biochemie
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Soldmannstraße 16, 17487 Greifswald (Deutschland)
Fax: (+49) 3834-86-4373
E-mail: peter.langer@uni-greifswald.de

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt (Heisenberg-Stipendium für P.L. und Normalverfahren). Wir danken Dr. M. Noltemeyer für die Kristallstrukturanalyse.



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

ckelt; sie beschrieben die Herstellung von Benzolderivaten und Salicylaten durch Lewis-Säure-vermittelte Cyclisierung von Acetalen von β -Ketoaldehyden, β -Ketocarbonsäure-estern und β -Ketocarbonsäurechloriden (Schema 1a) sowie von 3-Siloxyalk-2-en-1-onen mit 1,3-Bis-Silylenolethern (Schema 1b). 1,3-Bis-Silylenolether können als elektroneut-

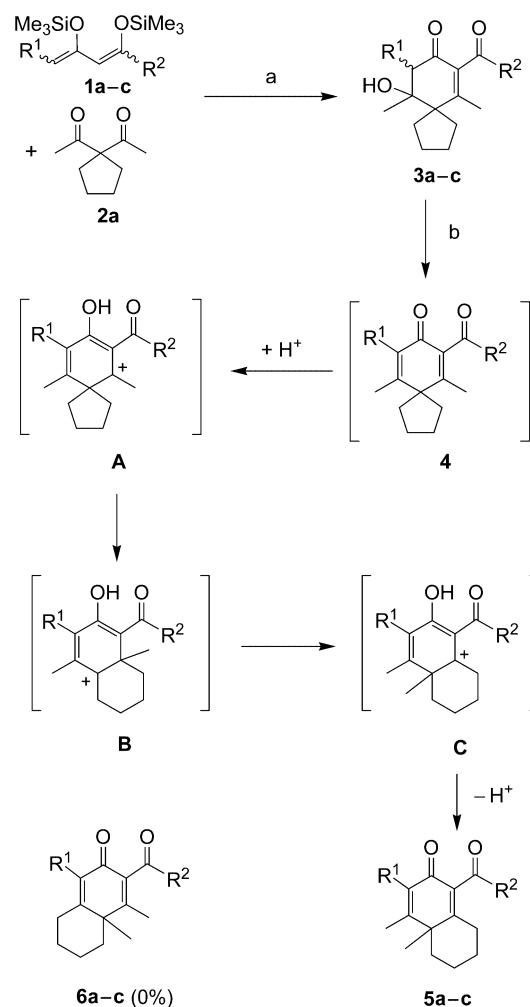


Schema 1. Cyclisierungsreaktionen von 1,3-Bis-Silylenolethern nach Chan et al.^[6b,8]

rale Äquivalente von 1,3-Dicarboxyldianionen aufgefasst werden.^[6-8]

Wir beschreiben hier die unseres Wissens ersten Cyclisierungsreaktionen von 1,3-Bis-Silylenolethern mit 1,1-Diacetyl-cyclopentan und 1,1-Diacetyl-cyclopropan. Die Reaktion von 1,3-Bis-Silylenolethern mit 1,1-Diacetyl-cyclopentan liefert Spiro[5.4]cyclodecenone, die bei Behandlung mit Trifluoressigsäure (TFA) eine doppelte Umlagerung unter Bildung funktionalisierter Bicyclo[4.4.0]deca-1,4-dien-3-one mit angularer Methylgruppe eingehen. Diese Produkte sind von pharmakologischer Relevanz und stellen nützliche Vorstufen zur Synthese von Steroiden (z.B. Corticoiden) und von Terpen-Analoga dar.^[9] Weiterhin berichten wir über eine neuartige [3+3]-Cyclisierung von 1,3-Bis-Silylenolethern mit 1,1-Diacetyl-cyclopropan, die eine effiziente Eintopsynthese von funktionalisierten Salicylaten mit halogenierter Seitenkette ermöglicht. Die strategisch nützliche Seitenketten-Funktionalität macht diese Produkte zu vielseitigen Bausteinen für die Synthese von Naturstoffanaloga und elektro-nenreichen Styrolen.^[10]

Die TiCl_4 -vermittelte Cyclisierung des 1,3-Bis-Silylenol-ethers **1a** ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OEt}$) mit 1,1-Diacetyl-cyclopentan (**2a**)^[11] lieferte das spiroanellierte 3-Hydroxycyclohex-5-en-1-on **3a** in guter Ausbeute (Schema 2). Bei der Optimierung dieser Reaktion erwiesen sich die Wahl der Lewis-Säure, die Temperatur (-78 – 20°C) und die Anwesenheit von Molekularsieb (4 Å) als wichtige Parameter. Die Umsetzung von **3a** mit TFA lieferte das Bicyclo[4.4.0]deca-1,4-dien-3-on **5a** in hoher Ausbeute. Die Struktur von **5a** wurde NMR-spektroskopisch (Kopplungskonstanten, H,H-COSY) sowie durch eine Kristallstrukturanalyse aufgeklärt (Abbildung 1).^[12] Der gesättigte Sechsring liegt in einer verzerrten Sesselkonformation vor; die Struktur des Cyclohexadienon-Systems weicht geringfügig von der Planarität ab. Die Bildung von **5a** kann durch eine säurekatalysierte Wagner-Meerwein-



Schema 2. Cyclisierung von 1,3-Bis-Silylenolethern **1** mit 1,1-Diacetyl-cyclopentan (**2a**); a) 1. 2,0 Äquiv. TiCl_4 , CH_2Cl_2 , 4Å-MS, $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 2. H^+ , H_2O ; b) TFA, CH_2Cl_2 , 72 h.

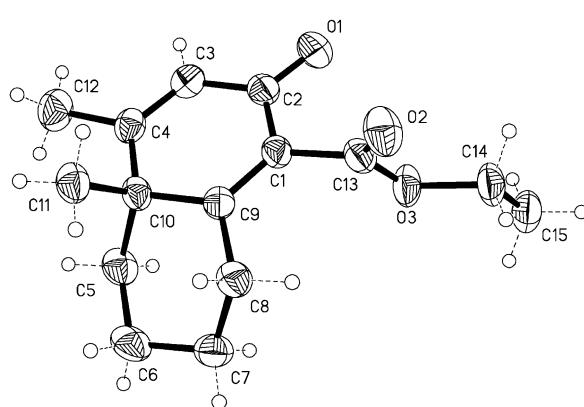


Abbildung 1. ORTEP-Zeichnung von 5a. Die thermischen Ellipsoide für 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit sind für die Nicht-Wasserstoffatome gezeigt. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Winkel [°]: O1-C2 1.227(2), C1-C9 1.345(2), C1-C2 1.473(2), C3-C4 1.335(3), C4-C10 1.509(2), C5-C6 1.520(3), C6-C7 1.517(3), C7-C8 1.532(2); C9-C1-C2 122.16(15), C1-C2-C3 122.52(17), C4-C3-C2 123.21(17), C6-C5-C10 113.67(14), C6-C7-C8 110.96(15).

Umlagerung erklärt werden (Schema 2).^[13] Die Bildung der Spiroverbindung **4** als Zwischenstufe wird durch die Tatsache gestützt, dass **4** bei frühzeitiger Beendigung der Reaktion (nach 3 h) in 65 % Ausbeute isoliert werden kann. Das strukturell verwandte Isomer **6** wurde nicht gebildet.

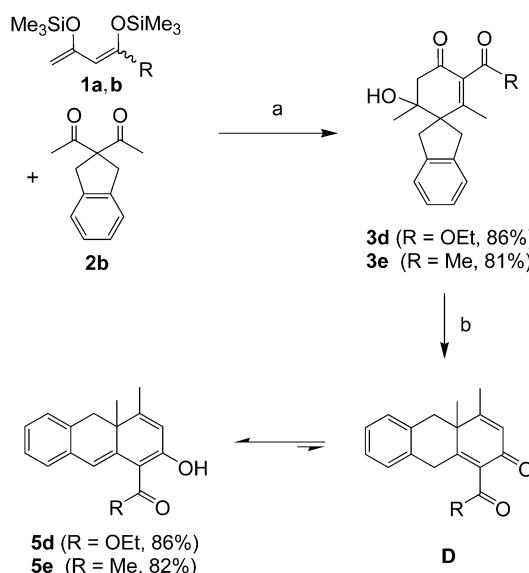
Die 1,3-Bis-Silylenolether **1b** und **1c**, hergestellt aus Acetylacetone bzw. Ethyl-3-oxohexanoat, wurden ebenfalls erfolgreich als Ausgangsverbindungen eingesetzt: Die Umsetzung von **2a** mit **1b** und **1c** lieferte die Spiroverbindungen **3b** und **3c**, die mit TFA in die Bicyclo[4.4.0]deca-1,4-dien-3-one **5b** und **5c** überführt werden konnten (Tabelle 1).

Tabelle 1: Synthese von **3a–c** und **5a–c**.

Nr.	R ¹	R ²	% (3) ^[a]	% (5) ^[a]
a	H	OEt	78	97
b	H	Me	67	95
c	Et	OEt	41 ^[b]	88

[a] Ausbeuten isolierter Produkte. [b] Diastereomerenmischung (4:1, Zuordnung unklar).

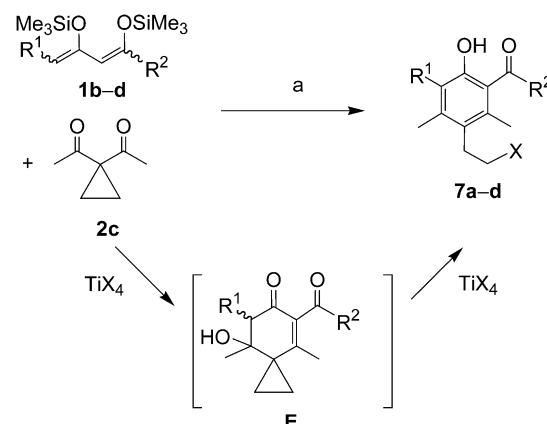
Die Cyclisierung der Bis-Silylenolether **1a** und **1b** mit 2,2-Diacetylindan (**2b**) lieferte die Spiroverbindungen **3d** bzw. **3e** in guten Ausbeuten (Schema 3). Durch Umsetzung von **3d** und **3e** mit TFA erhielt man die tricyclischen Produkte **5d** bzw. **5e**, die als 9,9a-Dihydroanthracene aufgefasst werden können. Diese Produkte wurden über das Intermediat **D**



Schema 3: Cyclisierung von 1,3-Bis-Silylenolethern **1** mit 2,2-Diacetylindan (**2b**); a) 1. 2.0 Äquiv. TiCl_4 , CH_2Cl_2 , 4Å-MS, $-78\rightarrow 20^\circ\text{C}$, 2. H^+ , H_2O ; b) TFA, CH_2Cl_2 , 72 h.

gebildet und liegen in der Enolform vor, die aufgrund der Konjugation zwischen Enol- und Arylgruppe thermodynamisch begünstigt ist.

Eine unerwartete Cyclisierung wurde bei der Umsetzung des Silylenolethers **1d** mit 1,1-Diacetylcyclopropan (**2c**)^[11] in Anwesenheit von TiCl_4 beobachtet (Schema 4).^[14] Der durch



Schema 4: Cyclisierung von 1,3-Bis-Silylenolethern **1** mit 1,1-Diacetylcyclopropan (**2c**); a) 1. 2.0 Äquiv. TiX_4 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), CH_2Cl_2 , 4Å-MS, $-78\rightarrow 20^\circ\text{C}$, 2. H^+ , H_2O .

ein Chloratom in der Seitenkette funktionalisierte Salicylsäureester **7a** wurde in 82 % Ausbeute isoliert. Die Verwendung von TiBr_4 (statt TiCl_4) führte zur Bildung des Brom-substituierten Salicylates **7b** in 80 % Ausbeute (Tabelle 2).

Tabelle 2: Synthese von **7a–d**.

1	7	X	R ¹	R ²	% (7) ^[a]
d	a	Cl	H	OMe	82
d	b	Br	H	OMe	80
b	c	Cl	H	Me	68
c	d	Cl	Et	OEt	40

[a] Ausbeuten isolierter Produkte.

Die Synthese von **7a** kann durch TiCl_4 -vermittelte Cyclisierung der Ausgangsverbindungen zur Zwischenstufe **E** erklärt werden. Das Produkt **7a** wird anschließend durch TiCl_4 -vermittelte Cyclopropylcarbinyl→Homoallyl-Umlagerung^[14] und Eliminierung von Wasser gebildet. Bei Einsatz geringerer Mengen an TiCl_4 (0.5–0.7 Äquiv.) konnte das Spiro[5.2]cyclooctenon **E** in bis zu 55 % Ausbeute isoliert werden. Die Verwendung größerer Mengen an Lewis-Säure führte zur Bildung signifikanter Mengen von **7a**. Die Reaktion von **2c** mit den 1,3-Bis-Silylenothern **1b** und **1c** lieferte die funktionalisierten Salicylate **7c** und **7d** in guten Ausbeuten (Tabelle 2). Derzeit führen wir weitere Experimente zur Auslotung des präparativen Potenzials der hier vorgestellten Cyclisierungsreaktionen durch.

Experimentelles

Synthese von **3a** (allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Spiro[5.4]cyclodecenone **3**): Zu einer CH_2Cl_2 -Lösung (100 mL) von **2a** (0.154 g, 1.0 mmol) und **1a** (0.415 g, 1.5 mmol) in Gegenwart von Molekularsieb (4 Å) (1.0 g) wird bei -78°C in einer Argon-Atmosphäre unter Rühren tropfenweise TiCl_4 (0.22 mL, 2.0 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 6 h auf 20°C erwärmt, dann weitere 6 h bei 20°C gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird in eine Lösung von Salzsäure (10-proz., 100 mL) gegossen. Die organische Fraktion wird abgetrennt und die wässrige

Fraktion mit CH_2Cl_2 ($3 \times 100 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Hexan/Essigester 3:2). **3a** (0.208 g, 78%) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten; Schmp. 107–108 °C; $R_f = 0.35$ (Hexan/Essigester 1:1); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3410 \text{ s}, 2966 \text{ s}, 1724 \text{ s}, 1663 \text{ s}, 1619 \text{ s}, 1470 \text{ m}, 1385 \text{ s}, 1342 \text{ s}, 1237 \text{ s}, 1205 \text{ s}, 1089 \text{ s}, 1026 \text{ cm}^{-1} \text{ m}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 4.29$ (q, 2 H, $J = 7.2 \text{ Hz}$; OCH_2), 2.64 (br, 2 H; CH_2), 2.16 (br, 2 H; CH_2), 1.98 (s, 3 H; CH_3), 1.88 (br, 1 H; OH), 1.76 (brs, 6 H; CH_2), 1.32 (t, 3 H, $J = 7.2 \text{ Hz}$; CH_3), 1.26 ppm (s, 3 H; CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 194.2, 167.5, 164.6, 131.7$ (C), 75.7 (C-OH), 61.5 (CH₂), 56.4 (C), 50.0, 33.5, 33.5, 28.5, 28.5 (CH₂), 25.1, 18.0, 14.4 ppm (CH₃); MS (EI, 70 eV): m/z (%): 266 (M^+ , 9), 220 (52), 162 (100); C,H-Analyse: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C 67.64, H 8.32; gef.: C 67.38, H 8.45. Alle Verbindungen wurden spektroskopisch charakterisiert und ergaben korrekte Elementaranalysen und/oder hochauflöste Massenspektren.

Synthese von **5a** (allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bicyclo[4.4.0]deca-1,4-dien-3-one **5**): Zu einer CH_2Cl_2 -Lösung (0.4 mL) von **3a** (0.134 g, 0.5 mmol) wird tropfenweise TFA (0.4 mL, 5.2 mmol) gegeben (20 °C). Die Lösung wird 72 h gerührt, bis das gesamte Startmaterial umgesetzt ist (DC-Kontrolle). Das Lösungsmittel und TFA werden im Vakuum entfernt, und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Hexan/Essigester 3:2). **5a** (0.120 g, 96%) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten; Schmp. 79–80 °C; $R_f = 0.30$ (Hexan/Essigester 3:2); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2941 \text{ s}, 1730 \text{ s}, 1658 \text{ s}, 1630 \text{ m}, 1447 \text{ m}, 1390 \text{ m}, 1324 \text{ w}, 1265 \text{ s}, 1245 \text{ s}, 1050 \text{ cm}^{-1} \text{ m}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6.14$ (q, 1 H, $J = 1.2 \text{ Hz}$, C=CH), 4.33 (q, 2 H, $J = 7.2 \text{ Hz}$; OCH_2), 2.47–2.41 (m, 2 H; CH_2), 2.12–1.98 (m, 2 H; CH_2), 2.01 (d, 3 H, $J = 1.2 \text{ Hz}$; CH_3), 1.78–1.71 (m, 2 H; CH_2), 1.44–1.37 (m, 2 H; CH_2), 1.36 (s, 3 H; CH_3), 1.34 ppm (t, 3 H, $J = 7.2 \text{ Hz}$; CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 182.0, 167.2, 166.0, 163.8, 131.1$ (C), 126.3 (CH), 61.3 (CH₂), 43.2 (C), 37.6, 29.8, 28.1 (CH₂), 22.6 (CH₃), 21.2 (CH₂), 19.0, 14.2 ppm (CH₃); MS (EI, 70 eV): m/z (%): 248 (M^+ , 71), 233 (46), 203 (72), 178 (100); C,H-Analyse: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C 72.55, H 8.11; gef.: C 72.59, H 8.39.

Synthese von **7a** (allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Salicylate **7**): **2c** (0.136 g, 1.1 mmol) wird wie für die Synthese von **3** beschrieben mit **1d** (0.421 g, 1.6 mmol) umgesetzt. Chromatographie: Kieselgel; Hexan/Essigester 4:1. **7a** (0.251 g, 82%) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten; Schmp. 73–74 °C; $R_f = 0.53$ (Hexan/Essigester 4:1); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3026 \text{ m}, 2906 \text{ s}, 1657 \text{ s}, 1601 \text{ m}, 1574 \text{ m}, 1468 \text{ m}, 1437 \text{ s}, 1355 \text{ s}, 1239 \text{ s}, 1151 \text{ m}, 1072 \text{ m}, 804 \text{ cm}^{-1} \text{ s}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 10.68$ (s, 1 H; OH), 6.70 (s, 1 H; ArH), 3.95 (s, 3 H; OCH_3), 3.51–3.46 (m, 2 H; CH_2Cl), 3.12–3.06 (m, 2 H; CH_2), 2.48 (s, 3 H; CH_3), 2.32 ppm (s, 3 H; CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 171.8, 160.3, 144.2, 139.0, 127.1, 117.2, 111.9, 52.1, 42.2, 33.0, 21.0, 18.5$ ppm; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 244.5 ($[M+2]^+$, 15), 242.5 (M^+ , 47), 212.5 (41), 210.4 (93), 161.4 (100); C,H-Analyse: ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Cl}$: C 59.39, H 6.22; gef.: C 59.56, H 6.50.

Eingegangen am 24. Februar 2003,
veränderte Fassung am 3. Juni 2003 [Z51263]

Stichwörter: Cyclisierungen · Cyclopropane · Silylenolether · Spiroverbindungen · Umlagerungen

- [1] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131.
- [2] L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6702.
- [3] P. Langer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3858.
- [4] a) V. Prelog, J. Würsch, K. Königsbacher, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 258; b) M. Beringer, I. Kuntz, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 364; c) S. H. Bertz, G. Dabbagh, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 317; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 306; für intramolekulare Reaktionen unsymmetrischer Derivate siehe: d) M. Yamaguchi,

- [5] Für die Cyclisierung von 1,3-Dicarbonyldianion mit 3-(*N,N*-Dimethylamino)-2-ethylacrolein siehe: D. H. R. Barton, G. Dressaire, B. J. Willis, A. G. M. Barrett, M. Pfeffer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 665.
- [6] a) T.-H. Chan, P. Brownbridge, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 578; b) T.-H. Chan, P. Brownbridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3534; c) G. A. Molander, K. O. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 830.
- [7] Übersicht: P. Langer, *Synthesis* **2002**, 441.
- [8] a) T. H. Chan, T. Chaly, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2935; b) P. Brownbridge, T.-H. Chan, M. A. Brook, G. J. Kang, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 688.
- [9] a) N. Ezaki, T. Shomura, M. Koyama, T. Niwa, M. Kojima, S. Inouye, T. Niida, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1363; b) M. Kaneda, S. Nakamura, N. Ezaki, Y. Itaka, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1366; c) N. Ezaki, M. Koyama, T. Shomura, T. Tsuruoka, S. Inouye, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1263; d) G. T. Carter, J. A. Nietsche, J. J. Goodman, M. J. Torrey, T. S. Dunne, M. M. Siegel, D. B. Borders, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1271.
- [10] *Römpf Lexikon Naturstoffe* (Hrsg.: B. Fugmann, S. Lane-Fugmann, W. Steglich), Thieme, Stuttgart, **1997**.
- [11] Die Ausgangsverbindungen wurden nach bekannten Verfahren hergestellt: a) N. S. Zefirov, S. I. Kozhushkov, T. S. Kuznetsova, R. Gleiter, M. Eckert-Maksic, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1986**, 95; b) O. Itoh, N. Iwakoshi, T. Saitoh, H. Katano, Y. Fujisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 177; c) W. Adam, T. Heidenfelder, C. Sahin, *Synthesis* **1995**, 1163; d) K. Beck, S. Hüning, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 477.
- [12] CCDC-211439 (**5a**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [13] Für säurevermittelte Dienon-Phenol-Umlagerungen siehe: B. Hagenbruch, S. Hüning, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3884.
- [14] „Carbocyclic Three-Membered Ring Compounds“: *Methods Org. Chem.* (Houben-Weyl), 4th ed. 1952–Vol. E17, **1996**.