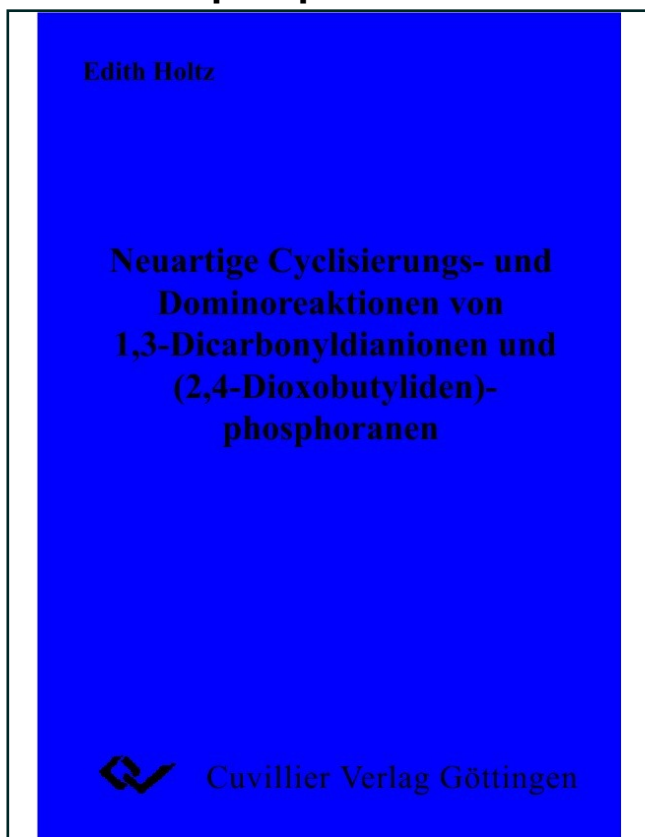




Edith Holtz (Autor)

**Neuartige Cyclisierungs- und Dominoreaktionen von
1,3-Dicarbonyldianionen und (2,4-Dioxobutyliden)-
phosphoranen**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2822>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

1 Einführung und allgemeine Zielsetzung

Dicarbonylverbindungen sind schon sehr lange bekannt und haben als Monoanionen längst einen festen Platz in der Synthese α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen gefunden.^{1,2} Seit einiger Zeit werden auch die Reaktionen der durch doppelte Deprotonierung mit starken Basen zugänglichen Dianionen³ und deren synthetischer β quivalente wie z.B. der 1,3-Bis-Silylenolether,⁴ untersucht. Im Gegensatz zu den Monoanionen, die bevorzugt an dem Kohlenstoffatom zwischen den Carbonylgruppen reagieren, sind bei Dianionen bisher ausschließlich Reaktionen am α -Kohlenstoffatom der α,β -Oxocarbonylverbindung beobachtet worden.^{5,6} Der zunächst untersuchten Umsetzung mit Monoelektrophilen folgte in jüngster Zeit die Umsetzung mit Dielektrophilen. Diese führt oft regioselektiv zu Produkten, die, als Monoanionen mit elektrophilem Zentrum, in vielen der untersuchten Fälle, intramolekular unter Cyclisierung weiterreagieren.^{5,7} Der aufgrund der Vielzahl bekannter Dielektrophile große Bereich möglicher Umsetzungen von Dianionen und ihrer synthetischen β quivalente mit Dielektrophilen ist bis heute noch nicht vollständig erforscht. Die hier vorgestellten Untersuchungen dienen der Erweiterung des Wissens über die Reaktionen von Dianionen und ihren synthetischen β quivalenten, den 1,3-Bis-Silylenolethern und 4-(Triphenylphosphoryliden)acetessigsäurederivaten.

2 Synthese und Reaktionen von 2,3,3a,4,5,6-Hexahydrobenzo[*b*]furanen

2.1 Einleitung

Die palladiumkatalysierte Umlagerung von vinylsubstituierten 2,3,3a,4,5,6-Hexahydrobenzo[*b*]furanen zu Bicyclo[3.2.1]octanonen, deren Kohlenstoffgerüst insbesondere in der Naturstoffchemie von besonderem Interesse ist,⁸ verläuft bei carbonylsubstituierten 2,3,3a,4,5,6-Hexahydrobenzo[*b*]furanen, im Gegensatz zu phenylsulfonylsubstituierten, nicht diastereoselektiv.⁹⁻¹¹

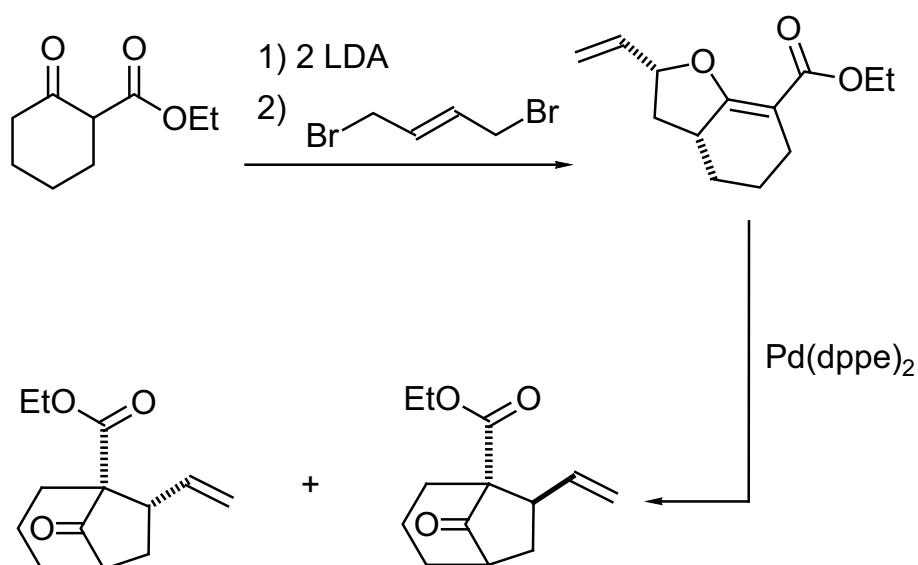


Abb. 2-1. Synthese und palladiumkatalysierte Umlagerung von vinylsubstituierten 2,3,3a,4,5,6-Hexahydrobenzo[*b*]furanen

2.2 Darstellung der Ausgangsmaterialien

Die bekannte Umsetzung von Ketonen mit Natriumhydrid und Kohlensäuredialkylestern¹² diente zur Darstellung des Cyclohexanon-2-carbonsäuremethylesters¹³ (**1a**) ebenso wie zur Erstsynthese des 7-Ethylloxycarbonyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ons (**1b**), das in 54%-iger Ausbeute erhalten wurde.

Die beiden 6-Acylsubstituierten Cyclohexanon-2-carbonsäureethylester **1c** und **1d** wurden durch Umsetzung von Propionylchlorid und Octanoylchlorid mit dem Dianion des Cyclohexanon-2-carbonsäureethylesters dargestellt.^{5,9}

Die Tatsache, dass die sulfonylsubstituierten Hexahydrobenzofurane sich selektiv palladiumkatalysiert umlagern lassen¹¹ und die Phenylsulphongruppe ein stark elektronenziehender Substituent ist, führte zu der Idee, durch Umesterung mit einem elektronenarmen Alkohol die Elektrophilie der Estercarbonylgruppe und damit auch die Selektivität der Umlagerung zu erhöhen. Die Wahl fiel dabei auf 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol, da es kommerziell erhältlich ist und die Cyclisierung mit dem analogen nicht fluorierten Ester bekannt war.⁹ Zunächst wurde versucht, durch Umsetzung der durch Esterspaltung erhaltenen¹⁴ freien Cyclohexanon-2-carbonsäure¹⁵ mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid und dem Alkohol in Gegenwart von 4-(Dimethylamino)pyridin in Dichlormethan den gewünschten Ester zu erhalten.¹⁶ Das erhaltene und isolierte Produkt erwies sich jedoch als das Addukt des Alkohols an das Carbodiimid.¹⁷ Der Versuch, die Säure nach Überführung in das Säurechlorid² mit dem Alkohol zu verestern scheiterte: die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Produkte zeigte, dass eine komplexe Mischung diverser UV-aktiver Verbindungen entstanden war.

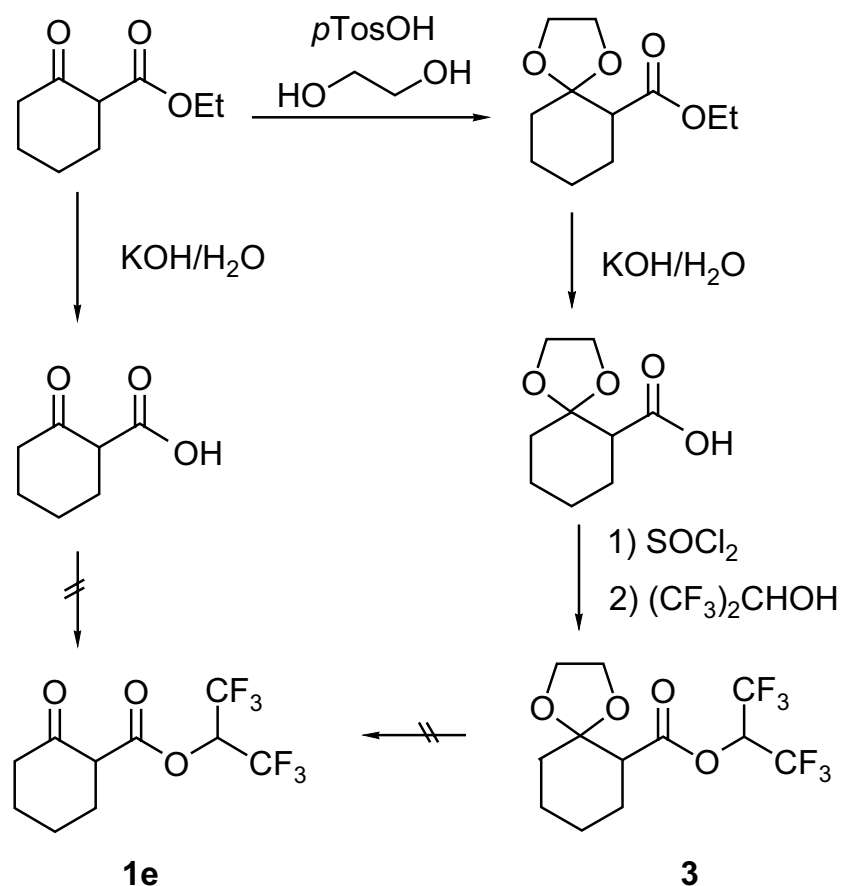


Abb. 2-2. Planung und erfolgreich durchgeführte Stufen der Synthese von **1e**

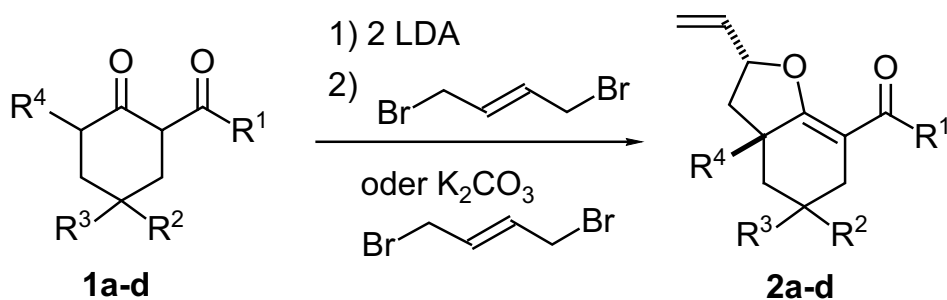
Der Versuch, den gewünschten Ester über eine Säure mit geschützter Ketogruppe zu erhalten, begann recht viel versprechend, die ketalgeschützte Säure^{18,19} ließ sich über das Säurechlorid²⁰⁻²² mit dem Alkohol in 42%iger Ausbeute in den geschützten Ester **3** überführen. Die Ketalsspaltung gelang jedoch weder mit *p*-Toluolsulfonsäure in Aceton^{18,20,23} noch mit Trifluoressigsäure in Wasser.²⁴ Danach wurde der Versuch, den fluorierten Ester durch Cyclisierung der entsprechenden Dicarboxylverbindung zu erhalten, aufgegeben.

Auf einen Versuch der für andere Alkohole bekannten Umesterung des Methylesters mit 4-(Dimethylamino)pyridin in Cyclohexan²⁵ wurde verzichtet, da wegen des niedrigen Siedepunktes von 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol, nicht mit dem vollständigen Ablaufen der auf der azeotropen Entfernung von Methanol aus dem Reaktionsgemisch beruhenden Reaktion gerechnet werden konnte.

2.3 Darstellung einiger 2,3,3a,4,5,6-Hexahydrobenzo[*b*]furane

Die Cyclisierung der Dicarboxylverbindungen wurde nach der von mir in der Diplomarbeit entwickelten^{5,10} Methode durch Cyclisierung von Dianionen mit 1,4-Dibrombut-2-en durchgeführt. Durch Arbeiten anderer bekannt war die Cyclisierung von 1,3,5-Tricarboxylverbindungen mit 1,4-Dibrombut-2-en in siedendem THF mit Kaliumcarbonat als Base.^{9,10,26}

Tab. 2-1. Cyclisierungsreaktionen mit 1,4-Dibrombut-2-en



2	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute [%] ^a
a	OMe	H	H	H	55
b	OEt	OCH ₂ CH ₂ O		H	34
c	OEt	H	H	COEt	35 + 37 ^b
d	OEt	H	H	COHept	28 ^c

^a Isolierte Ausbeuten

^b Zweites Regioisomer mit R¹ = Et und R⁴ = COOEt

^c Mischung beider Regioisomere

In allen Fällen war die Diastereoselektivität, zugunsten der gezeigten Verbindungen, wie erwartet, gut. Die Spektren entsprachen dem, was aufgrund bekannter Spektren analog dargestellter Cyclisierungsprodukte zu erwarten war:⁹ Die ¹H-NMR-Spektren enthielten unter anderem die für eine Vinylgruppe charakteristischen Signale im Bereich von 5–6 ppm, das Signal des benachbarten Protons zwischen 4.4 und 4.6 ppm sowie die für die Alkylgruppe des Esters charakteristischen Signale. Die Bildung beider Regioisomere bei der Umsetzung der Tricarbonylverbindungen war aus vorangegangenen Arbeiten bekannt, Trennprobleme waren dabei jedoch noch nicht aufgetreten.⁹

Nachdem der Versuch, den fluorierten Ester der Cyclohexanon-2-carbonsäure darzustellen, gescheitert war, wurde der Versuch unternommen, durch Umesterung des Cyclisierungsproduktes des Cyclohexanon-2-carbonsäureethylesters das erhoffte Hexahydrobenzofuran **2e** doch noch zu erhalten. Die Esterspaltung¹⁴ gelang mit Kaliumhydroxid in Ethanol/Wasser (1/1) mit 51%-iger Ausbeute und die Veresterung mit dem fluorierten Alkohol mit Oxalylchlorid und Pyridin in Benzol mit 82%-iger Ausbeute.^{20,21} Dabei sank jedoch das Diastereomerenverhältnis von zunächst diastereomerenrein über 5:1 (nach der Esterspaltung) auf 2:1 (nach der Wiederveresterung). Die Isomerisierung war besonders störend, da es nicht möglich war, die Diastereomere zu trennen.

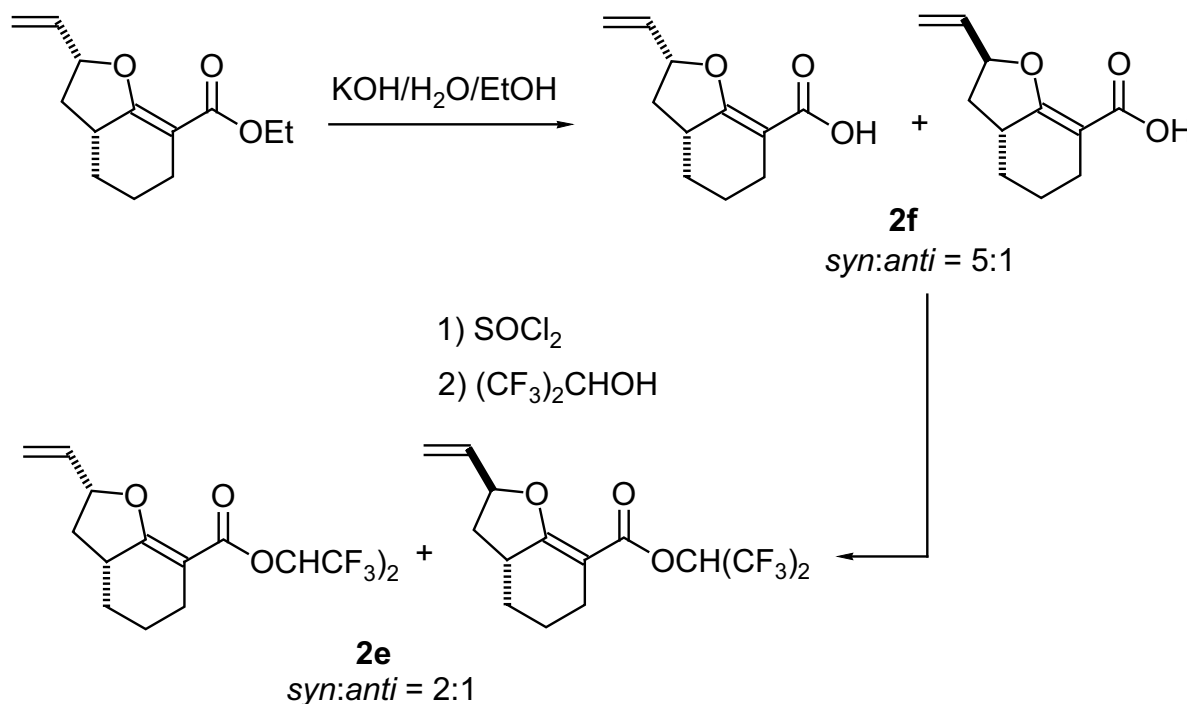


Abb. 2-3. Darstellung von 7-(1,1,1,3,3,3-Hexafluorprop-2-yl)oxycarbonyl-2-vinyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydrobenzo[*b*]furan