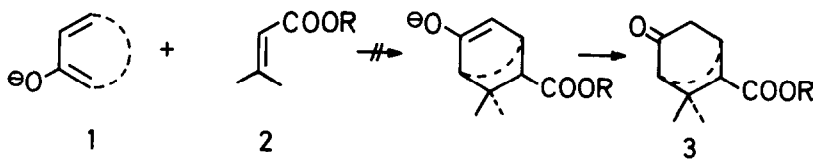


AKZEPTOREN FÜR DIE DOPPELTE MICHAEL-REAKTION,
EINE VERBESSERTE SYNTHESE VON CYCLOPROPYLIDENCARBONSÄUREESTERN UND DEREN
REAKTIVITÄT GEGENÜBER CYCLOHEXADIENOLATEN

Dietrich Spitzner* und Harald Swoboda
Institut für Chemie der Universität Hohenheim
Garbenstr. 30, D-7000 Stuttgart 70

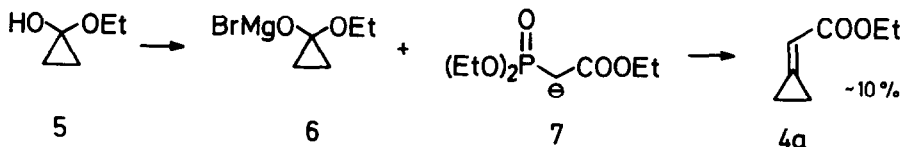
Summary: Ethyl cyclopropylidene acetate and analoges are prepared in good yield by an acid catalyzed Wittig reaction. They are used as equivalents of senecioic acid esters in the aprotic double Michael reaction to give spiro-cyclopropyl substituted bicyclo[2.2.2]octanes.

Für die Synthese von Carbocyclen mit einer geminalen Dimethylgruppierung, wie sie in terpenoiden Naturstoffen häufig vorkommt, würde sich die doppelte, aprotische Michael-Reaktion ¹ eignen, wenn sich Seneciosäureester 2 dabei reaktionsfreudiger verhielten (Schema 1):



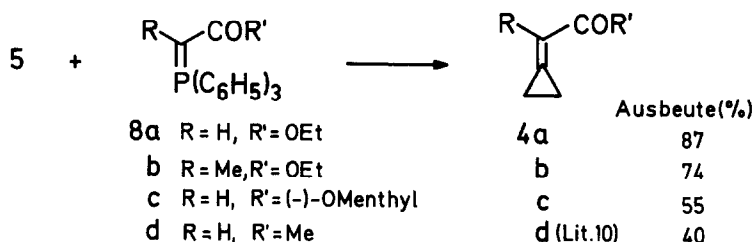
Schema 1

Wir suchten nach einem Ausweg und erkannten im Cyclopropylidenessigsäure-ethylester 4a einen möglichen Kandidaten, 2 zu ersetzen. J. Salaun et al.² beschrieben eine Synthese von 4a durch eine Wittig-Horner-Olefinierung (Schema 2), die uns verbesserungswürdig erschien:



Schema 2

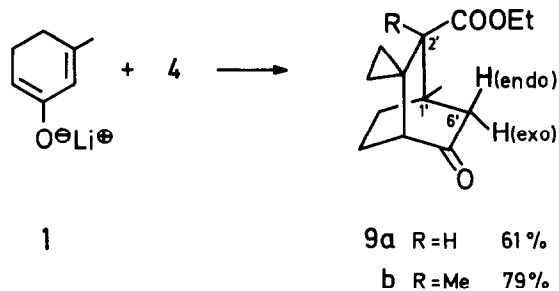
Obwohl dem Cyclopropanonhemiacetal 5 und seinem Salz 6 nur mäßige Reaktivität bei Olefinierungsreaktionen bescheinigt wurde², fanden wir, daß eine Reihe von Yliden mit 5⁹ glatt reagiert, wenn die Wittig-Reaktion mit ca. 10 mol% Benzoesäure katalysiert wird (Schema 3):



Schema 3

Die Reaktion verläuft langsam bei Raumtemperatur, ist aber in siedendem Benzol nach ca. 2 Stunden beendet. Dieser "Benzoesäure-Trick", von C. Rüchardt et al. beschrieben, steigert in einigen literaturbekannten Fällen die Olefinausbeute beträchtlich³. Die beste Ausbeute erzielten wir mit dem Ylid 8a, aber auch α -alkylsubstituierte Ester (z.B. 4b⁴) lassen sich so bequem synthetisieren. Wenn man davon ausgeht, daß die Spirocyclopropylgruppe zu einer geminalen Dimethylgruppe hydriert werden kann⁵, sollte sich 4a als Isoprenbaustein und gleichzeitig auch als Äquivalent von Seneciosäureestern bei Terpensynthesen einsetzen lassen. Das Ylid 8 läßt sich aber auch mit einem chiralen Rest ausstatten, und man erhält damit einen chiralen isoprenoiden C-5 Baustein (z.B. 4c⁶), der zur diastereoselektiven Synthese von Carbocyclen herangezogen werden soll.

Im Gegensatz zu Ester 2, der auch unter Hochdruckbedingungen (7 kbar, 23°C)⁷ mit kinetisch kontrolliert erzeugten Lithium Dienolaten nicht reagiert, setzen sich sowohl 4a als auch 4b mit 1 bereits bei -10°C zu den Spirocyclopropylbicyclo[2.2.2]octanen 9a bzw. 9b um⁸ (Schema 4):



Schema 4

In beiden Fällen entstanden einheitliche 1:1-Addukte mit endo-orientierter Estergruppe, denn es wurden keine Nuclear Overhauser Effekte (NOE) zwischen den 6'-H(endo) und den 2'-Substituenten gefunden. Bei 9a wird diese Orientierung durch eine long-range-Kopplung ($^4J=1.9$ Hz) von 6'-H(exo) mit 2'-H bewiesen.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige Förderung unserer Arbeit.

LITERATUR:

- 1) R.A. Lee, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3333; W. Weber, D. Spitzner, W. Kraus, *Chem. Commun.* 1980, 1212.
- 2) J. Salaun, *Chem. Rev.* 1983, 83, 619.
- 3) C. Rüchardt, S. Eichler und P. Panse, *Angew.Chem.* 1963,15, 858; *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* 1963, 2, 619; A.K. Bose, M.S. Manhas, R.M. Ramer, *J.Chem. Soc.* 1969, 272; H.J. Bestmann, J. Lienert, *Chem. Ztg.* 1970, 94, 487; N.F. Osborn, *J.Chem.Soc.Perk.I* 1982, 1435. Herrn Prof. Dr. H.J. Bestmann, Univ. Erlangen, danken wir für wertvolle Hinweise.
- 4) Arbeitsvorschrift für 4b: Eine Lösung von 13 mmol 8b, 10 mmol frisch destilliertem Hemiactal 5 und 1 mmol Benzoesäure in 150 ml trockenem Benzol wurden für ca. 2 h unter Rückfluß erhitzt. Danach destillierte man das Lösungsmittel ab, fällte mehrmals mit Pentan das Phosphinoxid, engte die Pentanlösung ein und destillierte den stechend riechenden, farblosen Ester. Kp.120°C/12mm (Kugelrohr); Ausbeute: 1.03g (74%); $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, d-Chloroform, ppm) = 4.21(q, J=7Hz, 2H), 2.02(s, 3H), 1.30(t, J=7Hz, 3H), 1.1-0.9(m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.88MHz, d-Chloroform) δ =167.2(s), 137.1(s), 117.7(s), 59.8(t), 16.5(q), 14.0(q), 5.6(t), 1.6(t); GC-EI-MS(70eV) m/z= 140(0.1%, M⁺), 112(100), 95(20), 83(14), 69(30), 67(38).
- 5) C. Gröger, H. Musso, *Angew.Chem.* 1976, 88, 415; *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* 1976, 15, 373.
- 6) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -89.6^\circ$ (c=0.568, Benzol).
- 7) Diesen Versuch verdanken wir Herrn Prof. Klärner, Univ. Bochum.
- 8) Versuchsbedingungen: Zu einer bei -78°C unter Schutzgas frisch bereiteten Lösung von 1 Äquiv. 1 in abs. Tetrahydrofuran tropfte man 1.1 Äquiv. 4a bzw. 4b in abs. THF unter Rühren, entfernte das Kältebad und ließ auf -10°C aufwärmen. Nach dem Ansäuern mit 1N HCl extrahierte man erschöpfend mit Ether, filtrierte den eingeeengten Etherextrakt über Kieselgel, engte das Filtrat zu

einem Öl ein und destillierte anschließend im Kugelrohr bei Ölpumpenvakuum.

9a: 120°C/0.07mm; Ausb.: 61%; IR(Film):3050,1735,1155 cm⁻¹;

EI-MS(70eV) m/z=236(1%,M⁺),194(55),148(70),120(65),106(80),105(100);

¹H-NMR(250MHz,d-Chloroform): δ =4.1(q,J=7Hz,2H),3.05(dd,J=19.1, 3.1Hz, 1H), 2.65-2.58(m,1H), 2.45-2.25(m,1H), 2.15-1.4(m,7H),1.24(t,J=7Hz,3H),1.03(s,3H), 0.6-0.3(m,4H).

¹³C-NMR(62.88MHz,d-Chloroform) δ = 213.5(s),172.1(s),59.9(t),54.8(d),45.8(t), 36.3(s),33.8(t),24.2(q),21.9(t),20.9(s),14.1(q),12.6(t),12.3(t)

9b: Kp.130°C/0.07mm; Ausb.79%; IR(Film):3095,1730,1155 cm⁻¹;

EI-MS(70eV):m/z=250(1%,M⁺),208(54),134 (54),120(70),119(80),107(94),105(70), 102(100);

¹H-NMR(250MHz,d-Chloroform) δ =4.1(dq,J=7, 7Hz,2H),2.98(dd,J=19.1, 3.1Hz,1H), 2.1-1.3(m,6H), 1.25(t,J=7Hz,3H), 1.18(s,3H), 1.00(s,3H),0.8-0.3(m,4H).

¹³C-NMR(62.88MHz,d-Chloroform) δ = 213.2(s),174.1(s),60.0(t),53.7(d),49.8(s), 49.1(t),38.8(s),29.5(t),26.2(s),21.9(q),21.3(t),17.6(q),13.8(q),13.7(t),9.4(t)

9) K. Rühlmann, *Synthesis* 1971, 236; J. Salaun, J. Marguerite, *Org. Synth.* 1984, 63, 147.

10) F. Huet, A. Lechavallier, J.M. Conia, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2521.

(Received in Germany 23 December 1985)