

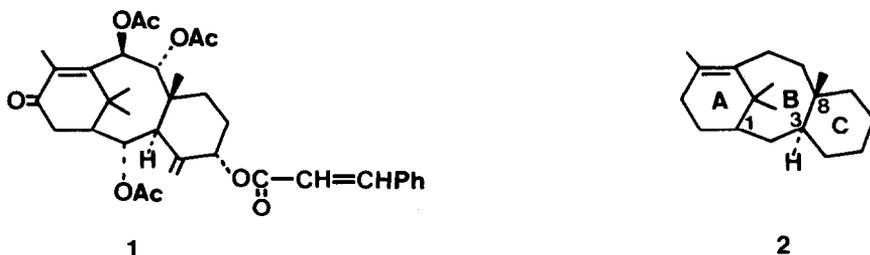
DE-MAYO-REAKTIONEN MIT ALLEN.  
EIN KURZER WEG ZUM BICYCLO[5.3.1.]UNDECANSYSTEM DER TAXANE.

Reinhard Kaczmarek und Siegfried Blechert\*

Institut für Organische Chemie der Universität Hannover  
Schneiderberg 1 B, D-3000 Hannover 1

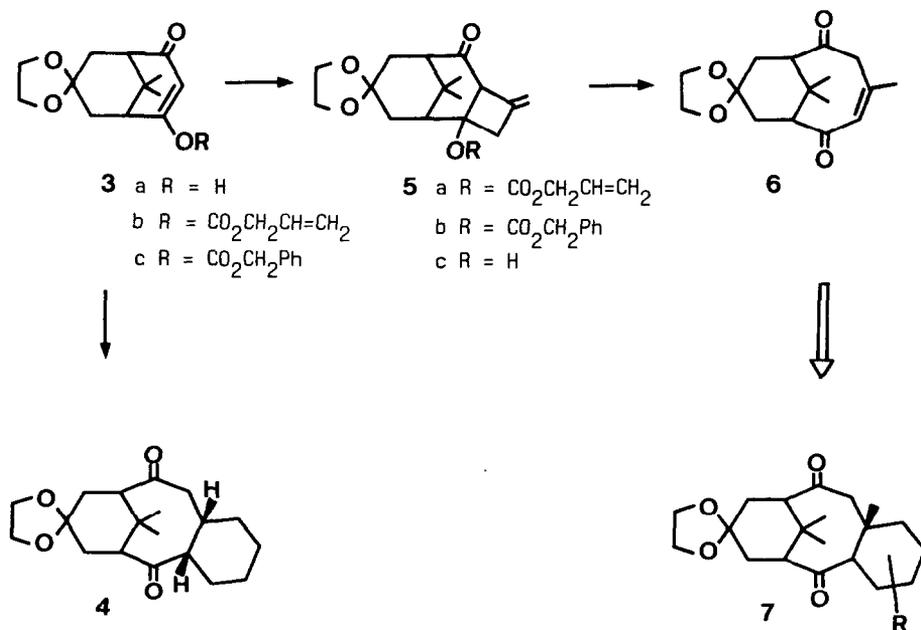
**Abstract:** The de Mayo sequence has been applied to an efficient synthesis of the enone 6, a key intermediate in the synthesis of taxane derivatives. The palladium-catalyzed reaction of the allyl carbonates 9 and 11 gives via retro-aldol reaction and allylation the highly functionalized seven- resp. eightmembered rings 10 and 12.

Die ungewöhnlichen hochhydroxilierten Diterpene des Taxantyps<sup>1</sup>, wie z.B. das Taxinin 1, besitzen als gemeinsames Strukturmerkmal das stark gespannte tricyclische Grundgerüst 2. Die zu erwartenden Probleme beim Aufbau eines solchen Ringsystems, die Komplexizität der Naturstoffe sowie die biologische Aktivität<sup>2</sup> einiger Vertreter haben in der letzten Zeit zu zahlreichen verschiedenartigen synthetischen Annäherungen an diese Substanzklasse geführt.<sup>3</sup>



Eine zentrale Rolle spielt der Aufbau des hochsubstituierten achtgliedrigen Ringes. Wir haben dieses Problem vor einiger Zeit durch eine stereoselektive de-Mayo-Reaktion von Cyclohexen an das bicyclische Enolderivat 3c gelöst.<sup>4</sup> Der Tricyclus 4 kann aufgrund seiner Funktionalitäten für vielfältige regio- und stereoselektive Transformationen genutzt werden. Die Einführung der C-8-Methylgruppe erwies sich allerdings als problematisch. Eine Photocycloaddition des sterisch anspruchsvolleren 1-Methylcyclohexens an 3c gelang bisher nicht. Wir haben deshalb unser ursprüngliches Konzept erweitert und auch de-Mayo-Reaktionen mit Allen durchgeführt. Eine vergleichbare Strategie wird offensichtlich auch von anderen<sup>5</sup> avisiert und veranlaßt uns, Ergebnisse unserer Untersuchungen vorzustellen.

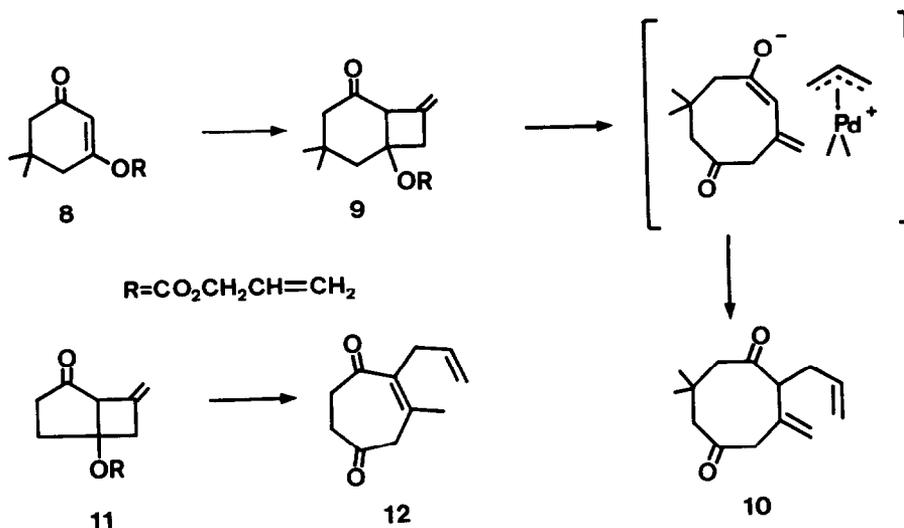
Die Naturstoffe des Taxantyps können im Ring C sehr unterschiedlich substituiert sein. Wir haben deshalb die Schlüsselverbindung 6 synthetisiert, die aufgrund der unterschiedlichen funktionellen Gruppen, welche selektiv manipulierbar sind, verschiedene Möglichkeiten zum Aufbau eines tricyclischen Kohlenstoffgerüsts (wie z.B. 7) bieten sollte. Dazu wurde das bicyclische 1,3-Diketon 3a<sup>6</sup> im Zweiphasensystem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{wäBr. NaHCO}_3$  40h mit zwei Äquivalenten Chlorameisensäureallylester gerührt. Nach chromatografischer Reinigung erhielt man mit 90 % Ausb. 3b. 6.44 g ( 20 mmol ) dieses Enolcarbonats wurden in 200 ml Dichlormethan/Allen<sup>7</sup> (5:1) gelöst und bei  $-78^\circ$  10h mit einer 500 W-Hg-Hochdrucklampe (Pyrexfilter) bestrahlt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Flash-Chromatografie an Kieselgel (Ether/Hexan, 2:1) erhielt man neben 5% des Edukts 3b mit 83 % Ausb. 5a mit Schmp.  $116^\circ$ . IR ( $\text{CCl}_4$ ): 3090, 1745, 1710, 1680, 1650, 1240  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.24$  (s, 6H), 1.78 (dt, J=15Hz, J=2Hz, 1H), 1.88 (dd, J=5Hz, J=2Hz, 1H), 1.98 (dd, J=15Hz, J=4.5Hz, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.63 (dt, J=4Hz, J=2Hz, 1H), 3.06 (dt, J=18Hz, J=2.5Hz, 1H), 3.30 (ddt, J=18Hz, J=3.5Hz, J=2Hz, 1H), 3.85 (m, 5H), 4.63 (dt, J=5.5Hz, J=1.5Hz, 2H), 4.95 (q, breit, J=2Hz, 1H), 5.30 (m, 2H), 5.41 (q, J=1.5Hz, 1H), 5.95 (m, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.87$  (q), 29.84 (q), 31.31 (t), 33.92 (s), 36.79 (t), 42.19 (d), 44.89 (t), 54.00 (d), 58.77 (d), 63.84 (t), 64.13 (t), 67.99 (t), 82.82 (s), 105.73 (s), 110.15 (t), 118.72 (t), 131.61 (d), (d), 141.18 (s), 153.33 (s), 211.65 (s). MS (70eV,  $50^\circ\text{C}$ ): m/z = 362 ( $\text{M}^+$ , 17%), 262 (10), 261 (50), 260 (78), 190 (20), 141 (49), 91 (27), 86 (74), 69 (42), 41 (100).



Dieser besonders glatte Verlauf der Photocycloaddition ist einerseits auf den sterisch wenig anspruchsvollen Reaktionspartner Allen zurückzuführen,

andererseits spielt aber auch die Art des eingesetzten Enolderivats eine wichtige Rolle. Das analog dargestellte Benzylcarbonat 3c lieferte nach 7h 34% 5b sowie 32% Edukt. Noch weniger geeignet war ein 2,2,2-Trichlorethylcarbonat. Das Allylcarbonat ist aber auch für die Abspaltung der Schutzgruppe zwecks Ringöffnung bestens geeignet. Anstelle der für 5a erforderlichen Hydrogenolyse, bei der auch die exo-Methylengruppe hydriert wird, läßt sich bei 5b eine Palladium(0)-katalysierte Allylübertragung durchführen.<sup>8</sup> 5b wurde in Tetrahydrofuran mit einem 10-fachen Überschuß Morpholin und 10 Mol-% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) 1h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Aufarbeiten und chromatografischer Reinigung erhielt man den Aldol 5c (97% Ausb.). Die anschließende Retroaldolreaktion erfolgte durch 45 min. Rühren in einer 1m ethanolischen KOH-Lösung. Man neutralisierte mit Oxalsäure und erhielt nach Flash-Chromatografie (Ether/Hexan, 2:1) mit 98% Ausb.<sup>9</sup> 6 vom Schmp. 92°. IR (CCl<sub>4</sub>): 3015, 1700, 1665, 1115, 1060 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.27 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.94 (d, J=1.5Hz, 3H), 1.95 (dd, J=16Hz, J=2Hz, 1H), 2.11 (dd, J=14Hz, J=7Hz, 1H), 2.34 (ddd, J=16Hz, J=8Hz, J=8Hz, 2H), 2.51 (ddd, J=11.5Hz, J=1.5Hz, J=1.5Hz, 1H), 2.70 (ddt, J=14Hz, J=8Hz, J=2.5Hz, 2H), 3.92 (m, 4H), 5.06 (dd, J=11.5Hz, J=1.5Hz, 1H), 5.85 (m, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 26.80 (q), 27.87 (q), 32.27 (t), 32.78 (t), 33.22 (s), 33.57 (q), 45.26 (t), 57.89 (d), 60.34 (d), 63.60 (t), 64.22 (t), 106.35 (s), 129.54 (d), 137.56 (s), 205.89 (s), 207.43 (s). MS (70eV, 20°): m/z = 278 (M<sup>+</sup>, 2%), 263 (3), 204 (12), 141 (13), 140 (100), 109 (17), 99 (11), 86 (24), 69 (16), 55 (14). 6 ist damit in guten Ausbeuten rasch zugänglich und wird derzeit zum Studium verschiedener Anellierungsreaktionen genutzt. De-Mayo-Reaktionen mit Allen bieten eine allgemeinere interessante Möglichkeit zur Überführung von 1,3-Diketonen in α,β-ungesättigte Ketone. Die für die Photocycloaddition vorteilhaft einsetzbaren Allylcarbonate führen bei der Abspaltung der Schutzgruppe zu einem anderen Ergebnis, falls der zunächst entstehende Aldol nicht stabil ist und die Retroaldol-Reaktion spontan erfolgt. Durch Bestrahlen des Dimedonenolcarbonats 8 in Gegenwart von Allen erhielten wir mit etwa 90% Ausb. das Cyclobutanderivat 9. Die anschließende Palladium(0)-katalysierte Reaktion lieferte hier jedoch selbst in Gegenwart des externen Nucleophils Morpholin den hochsubstituierten achtgliedrigen Ring 10 mit 65% Ausb. Nach Abspaltung des Allylrestes, Decarboxylierung und Retroaldolreaktion ist das resultierende Enolat durch eine Allylierung abgefangen worden. Eine auf anderem Wege palladiuminduzierte Enolatbildung und anschließende Allylierung wurde schon vor einiger Zeit von Saegusa et al.<sup>10</sup> beschrieben.

Die palladiumkatalysierte Ringöffnung des aus Cyclopentandion leicht erhältlichen Allylcarbonats 11 führt auf analoge Weise zum Siebenring 12 wobei hier noch eine Isomerisierung zum thermodynamisch günstigen endocyclischen Enon erfolgt. Die vorgestellte Reaktionssequenz bietet somit neue Möglichkeiten zur Ringerweiterung bei gleichzeitiger Funktionalisierung.



Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

#### Literatur und Anmerkungen

- <sup>1</sup> R.W. Miller, J. Nat. Prod. **43**, 425 (1980).
- <sup>2</sup> M. Jacrot, J. Riodel, F. Picot, D. Leroux, C. Mouriquand, H. Berial, P. Potier, C.R. Seances Acad. Sci. Ser. 3 **297**, 598 (1983).
- <sup>3</sup> a) J.-N. Denis, A.E. Greene, A.A. Serra, M.-J. Luche, J. Org. Chem. **51**, 46 (1986), zit. Lit.; b) Y. Ohtsuka, T. Oishi, Tetrahedron Lett. **27**, 203 (1986).
- <sup>4</sup> H. Neh, S. Blechert, W. Schnick, M. Jansen, Angew. Chem. **96**, 903 (1984).
- <sup>5</sup> M. Fétizon, I. Hanna, R. Zeghdoudi, Synth. Commun. **16**, 1 (1986).
- <sup>6</sup> Die Darstellung ist in Lit <sup>4</sup> beschrieben; verwendet man bei der Anhydridöffnung anstelle von MeLi das Me<sub>2</sub>CuLi, so ist die Ketosäure mit 90% Ausb. erhältlich.
- <sup>7</sup> L. Brandsma, D.H. Verkruisje in "Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes", Elsevier, Amsterdam - Oxford - New York, 1981.
- <sup>8</sup> H. Kunz, W. Waldmann, Angew. Chem. **96**, 49 (1984).
- <sup>9</sup> Diese Ausb. wurde ausnahmsweise nur bei Ansätzen im 0.1g-Maßstab erreicht.
- <sup>10</sup> T. Tsuda, Y. Chujo, S. Nishi, K. Tawara, T. Saegusa, J. Am. Chem. Soc. **102**, 6381 (1980).

(Received in Germany 1 April 1986)