

## Konjugierte Addition von 2-(Bromzinkmethyl)-3-phenoxy-1-propen an Methylenmalonsäurederivate; Weitere Umsetzung zu Methylen-cyclopentanen

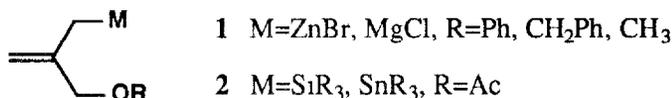
Teun A. J. van der Heide, Juul L. van der Baan, Friedrich Bickelhaupt,  
Gerhard W. Klumpp\*

Scheikundig Laboratorium Vrije Universiteit, De Boelelaan 1083, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands

*Key words* Bifunctional annulation reagents, allylzinc compounds, 1,4-addition, ring synthesis

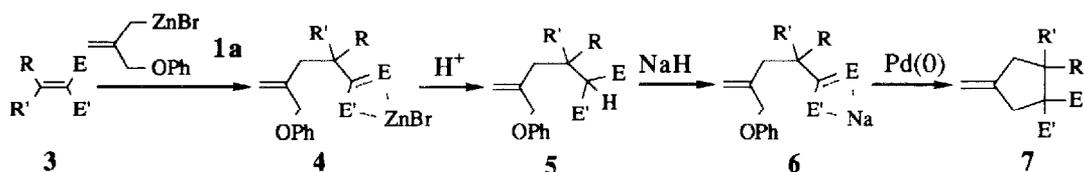
*Abstract* Addition of the title zinc reagent to the C=C bond of methylenemalonic acid derivatives followed by aqueous work-up, deprotonation with NaH and Pd(0)-catalyzed cyclization leads to methylenecyclopentanes

1,3-Difunktionelle Anellierungsreagentien sind von großem Nutzen für die Synthese cyclischer Verbindungen<sup>1</sup>. Wir haben die 2-Metallomethyl-2-propenylether **1** dazu benutzt, um Methylenderivate von Cyclopenten<sup>2a</sup>, Tetrahydrofuranen,<sup>2b</sup> Pyrrolidinen<sup>2b</sup> und Tetrahydropyranen<sup>2c</sup> im Eintopfverfahren zu bereiten. Die Reagentien **1** addieren zuerst als Nucleophile an geeignete Substrate, wonach die Abspaltung von MOR und der Ringschluß zum Produkt durch Zugabe eines Pd(0)-Katalysators induziert wird. Unsere Reagentien **1** erwiesen sich bisher als komplementär zu anderen bewährten 1,3-difunktionellen Anellierungsreagentien, z. B. **2**<sup>1</sup>, die, obwohl von großer Anwendungsbreite, nicht oder nur weniger glatt zu den erwähnten Verbindungen führen.



Zur Frage, ob sich **1**, in ähnlicher Weise wie **2**, auch zur Synthese von Methylen-cyclopentanderivaten aus aktivierten Olefinen eignet, wurden erste Versuche mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen durchgeführt.<sup>2b</sup> Sie ergaben nicht das erwünschte Resultat. Die Eintopf-Addition/Cyclisierungssequenz führte zu Tetrahydrofuranen, da **1**, wie andere Allylmagnesium oder Allylzinkverbindungen, ausschließlich unter 1,2-Addition reagierte. Hieraufhin untersuchte man Methylenmalonsäurederivate auf ihre Eignung als mögliche Edukte, da in der Literatur 1,4-Additionen solcher Verbindungen mit gewöhnlichen Allylmagnesium<sup>3,4</sup> und Allylzinkverbindungen<sup>4</sup>, sei es mit niedrigen Ausbeuten, beschrieben sind. Wir berichten nun (1), daß **1a** (Schema) mit den Methylenmalonsäurederivaten **3** (E=CO<sub>2</sub>Et, CN; E'=CO<sub>2</sub>Et, CN) ausschließlich zu den 1,4-Addukten **4** reagiert, während **3** (E=CO<sub>2</sub>Me, E'=COMe) ein 1:1-Gemisch von 1,2- und 1,4-Addukt (**4**) ergibt, (2), daß die Addukte **4** nach Hydrolyse, Isolierung der Protonierungsprodukte **5**, Bildung der Natriumsalze **6** und deren Cyclisierung in THF auf übliche Weise<sup>2a, b</sup> zu den Methylen-cyclopentanderivaten **7** führen. Wie die Übersicht der dargestellten Verbindungen **7a-i** zeigt, sind strukturelle Vielfalt und Gesamtausbeuten gut. Bei Gegenwart von zwei Cyangruppen verlief der Additionsschritt ohne Schwierigkeit, während sich bei der Cyclisierung schwarzes, polymerartiges Material bildete und zu niedrigen Ausbeuten an **7g, h** führte. Wenn **3** als ein Gemisch geometrischer Isomeren eingesetzt wurde, dominierte ein Isomer (**7e, 7i**) unbekannter relativer

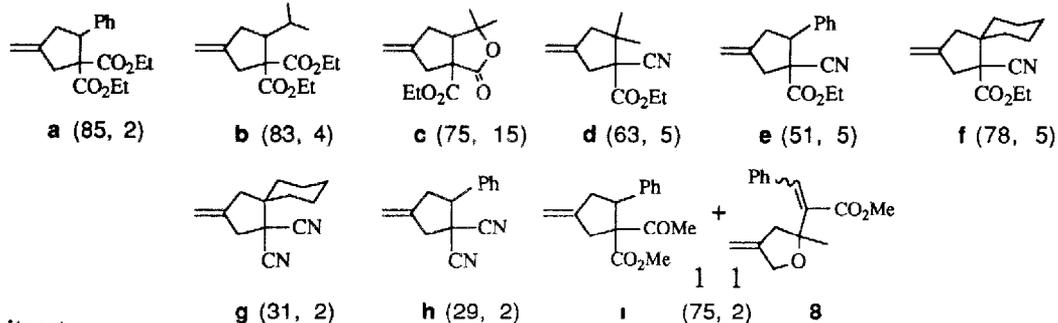
**Konfiguration** Daß das Ausmaß der 1,4-Addition bei Umsetzung von **1a** größer ist als bei den gewöhnlichen Allylmagnesium- und Allylzinkverbindungen, die keine Phenoxygruppe enthalten, konnte eine Folge intramolekularer Sauerstoff-Zink-Koordination in **1a** und der daraus resultierenden höheren Stabilität und dementsprechend erhöhter Selektivität sein. Gegenüber dem  $\alpha$ -Methylen- $\beta$ -ketoester **3** ( $E=CO_2Me$ ,  $E'=COMe$ ,  $R$  oder  $R'=Ph$ ) ist die Selektivität von **1a** geringer, neben **7** wird in gleicher Menge das Tetrahydrofuran **8** gebildet. Vermutlich verhindert hohe Stabilität der Zink-Chelate **4** deren Pd(0)-katalysierte Cyclisierung und macht dadurch eine Eintopf-Ausführung der Transformation  $3+1a \rightarrow 7+ZnBrOPh$  unmöglich. *Vorschrift*: Bei 0 °C wird ein 20-proz. Überschuß von **1a** (0.25 M, THF) zu einer 1 M Lösung von **3** in THF gefügt. Man läßt das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur kommen, arbeitet es wässrig auf, trocknet den Etherextrakt und isoliert daraus das rohe **5**. Dieses wird in THF gelöst und mit 1 Äq. NaH deprotoniert. Nach Zusatz von 10 Mol-% Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> wird der Ansatz 2-15 h (siehe Schema) am Rückfluß gehalten.



Schema

$E = CO_2R, CN \quad E' = CO_2R, CN, COR$

Methylenecyclopentane **7a-i**, Nebenprodukt **8**, Ausbeute, Reaktionszeit der Cyclisierung (% , h)<sup>5</sup>



#### Literatur

- 1) Trost, B M *Angew Chem* **1986**, 98, 1
- 2) a) Van der Louw, J, van der Baan, J L, Bickelhaupt, F, Klumpp, G W *Tetrahedron Lett* **1987**, 28, 2889, b) Van der Louw, J, Out, G J J, van der Baan, J L, de Kanter, F J J, Bickelhaupt, F, Klumpp, G W *Tetrahedron Lett* **1989**, 30, 4863, c) Van der Louw, J, van der Baan, J L, Stichter, H, Out, G J J, Bickelhaupt, F, Klumpp, G W *Tetrahedron Lett* **1988**, 29, 3579
- 3) Holmberg, G -A . Sjöholm, R *Acta Chem Scand* **1970**, 24, 3490
- 4) Daviaud, G , Massy-Barbot, M , Migimiac, P *C.R.Acad Sc Paris* **1971** série c 272, 969
- 5) <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) **a** 7.22 m, 5.01 m, 4.21 AB\*, 4.07 dd, 3.87+3.67 AB, 3.43+2.80 AB, 2.95+2.79 AB, 1.25t, 0.92 t, **b** 4.78 br s, 4.26-3.92 m, 3.10+2.55 AB, 2.56-2.36 m, 2.27-2.02 m, 1.68 m, 1.18 m, 0.90 d, 0.78 d, **c** 4.84 m, 4.20 q, 2.99+2.83 AB, 2.58-2.34 m, 1.42 s, 1.33 s, 1.24 t, **d** 4.88 m, 4.17m, 3.15+2.80 AB, 2.40+2.30 AB, 1.26 s, 1.23 t, 0.89 s, **e** [*cis/trans* Gemisch (89/11)] Hauptkomponente 7.32 s, 4.18 q, 3.77 dd, 3.18-2.76 m, 1.21 t, zweite Komponente 7.30 s, 4.18 q, 3.86 dd, 3.18-2.76 m, 0.93 t, **f** 4.96 m, 4.24 AB\*, 3.17+2.83 AB, 2.59+2.46 AB, 1.78-0.96 m, 1.32 t, **g** 5.04 m, 3.02 m, 2.48 m, 1.91-1.02 m, **h** 7.47 m, 5.14 m, 3.63 dd, 3.28+3.13 AB, 3.04-2.77 m, 1.721 m, 4.98 m, 4.07 t, 3.30 s, 3.40+2.62 AB, 2.81 m, 2.13 s, **8** [*E/Z* Gemisch (60/40)] Hauptkomponente 7.27 m, 6.82 s, 4.98 m, 4.89 m, 4.43+4.42 AB, 3.66 s, 2.98+2.56 AB, 1.54 s

\* $\delta(A)$ ,  $\delta(B)$  unaufgelöst

(Received in Germany 7 October 1991)