

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

108. Jahrg. Nr. 11

S. 3415–3674

Synthese cyclopropylsubstituierter Stickstoffheterocyclen

Walter Kurtz^{*)}

Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart,
D-7000 Stuttgart 80, Pfaffenwaldring 55

Eingegangen am 11. März 1975

Umsetzung von Pyridin mit Cyclopropyllithium (1) führt zu Mono-, Di- und Tricyclopropylpyridinen 3–7. Der Primärangriff erfolgt ausschließlich in 2-Stellung. Die Reaktion läßt sich auf substituierte und anellierte Pyridinsysteme (8–12) sowie auf Diazine (14–20) übertragen. Auch Cyclopropylmagnesiumbromid reagiert mit Pyridin bzw. Chinolin nur zu 2-Substitutionsprodukten (3 bzw. 12), während mit Cyclopropylbromid/Magnesium Gemische aus 2- und 4-cyclopropylsubstituierten Verbindungen (3, 5, 12, 23) neben mehrfach substituierten Pyridinen (4, 6, 7) entstehen. Dies spricht für einen zumindest partiell radikalischen Reaktionsverlauf, da bei definierter radikalischer Cyclopropylierung ein analoges Produktspektrum erhalten wird.

Synthesis of Cyclopropylsubstituted Azines and Diazines

By reaction of pyridine with cyclopropyllithium (1), mono-, di-, and tricyclopropyl pyridines 3–7 are formed. Primarily, 1 attacks exclusively in the 2 position. The procedure is applicable also to substituted and anellated pyridines and to diazines. — Exclusively 2-substituted product is also obtained from cyclopropylmagnesium bromide and pyridine or quinoline (3, 12) whereas cyclopropylbromide/magnesium afford a mixture of 2- and 4-cyclopropylsubstituted compounds (3, 5, 12, 23) besides polysubstituted pyridines (4, 6, 7). This indicates a reaction mechanism proceeding, at least partially, *via* radicals since cyclopropylation by an established radical process results in an analogous product mixture.

In Fortführung unserer Studien über die Konformation des Cyclopropylsubstituenten an Benzolen¹⁾ lag es nahe, den Einfluß von Heteroatomen im aromatischen System auf die Stellung des Dreirings zu untersuchen. Dabei interessierte besonders die Frage, ob

^{*)} Neue Adresse: BASF Aktiengesellschaft, D-6700 Ludwigshafen.

¹⁾ ^{1a)} P. Fischer, W. Kurtz und F. Effenberger, Chem. Ber. 106, 549 (1973). — ^{1b)} W. Kurtz, P. Fischer und F. Effenberger, ebenda 106, 525 (1973).

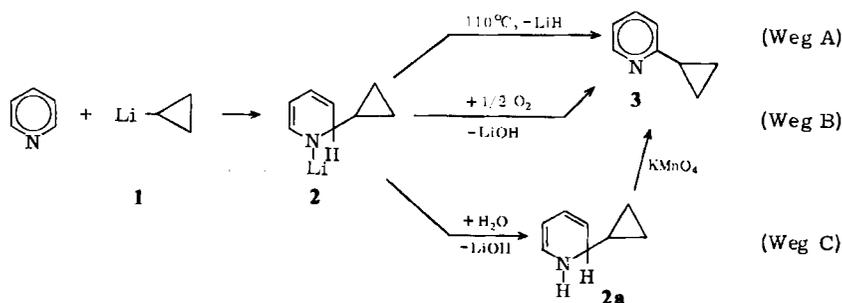
die Wechselwirkung mit einem nachbarständigen Stickstoff zu bevorzugter „syn“- bzw. „anti“-Orientierung des Cyclopropanringes führen würde. Wir haben uns daher bemüht, die für diese Untersuchungen erforderlichen Modellsubstanzen leicht zugänglich zu machen.

Die bislang in der Literatur beschriebenen Synthesen für 2- und 4-Cyclopropylpyridin verlaufen alle über Ringschlußreaktionen. So stellten *Mariella* und *Brown*²⁾ aus 2-(2-Pyridyl)-1,3-propanediol 2-Cyclopropylpyridin dar, das aber gaschromatographisch von gleichzeitig gebildetem 2-Isopropenylpyridin abgetrennt werden muß. 4-Cyclopropylpyridin wurde von *Gray* und *Kraus*³⁾ in einer mehrstufigen Synthese aus 4-(3-Hydroxypropyl)pyridin dargestellt. Mit Diazoessigsäure-äthylester erhält man aus 2-Vinylpyridinen 2-(2-Carbäthoxycyclopropyl)pyridine⁴⁾. Ein weiterer Weg zu Cyclopropylpyridinen wurde in jüngster Zeit in der Umsetzung von Dimethylsulfoniummethid mit Vinylpyridin gefunden⁵⁾.

Wie *Ziegler* und *Zaiser*⁶⁾ gezeigt haben, addieren sich alkaliorganische Verbindungen an Pyridine und kondensierte Pyridinsysteme; aus den Additionsverbindungen lassen sich die entsprechenden alkyl- bzw. arylsubstituierten Azin-Derivate freisetzen. Bei unseren Arbeiten über Cyclopropylbenzole hatten wir in der Umsetzung mit Cyclopropyllithium⁷⁾ ein einfaches Verfahren zur Einführung von $c\text{-C}_3\text{H}_5$ -Resten in aromatische Systeme aufgefunden⁸⁾; die Reaktion verläuft teilweise über direkte nucleophile Substitution. Stickstoffheterocyclen, die einem nucleophilen Angriff leichter zugänglich sind, sollten sich daher ebenfalls mit Metallcyclopropylverbindungen umsetzen und so cyclopropylsubstituierte Azine und Diazine auf einem allgemeinen Syntheseweg zugänglich machen.

1. Umsetzungen von Pyridin und substituierten Pyridinen mit Cyclopropyllithium

In inerten Lösungsmitteln (Heptan, Diäthyläther usw.) setzt sich Pyridin bei Raumtemperatur glatt in exothermer Reaktion mit 1.0–1.2 Äquivalenten Cyclopropyllithium (1) um; dabei fällt das 1,2-Additionsprodukt 2 als orangefarbener Niederschlag aus.



²⁾ R. P. Mariella und K. H. Brown, J. Org. Chem. **34**, 3191 (1969).

³⁾ A. P. Gray und H. Kraus, J. Org. Chem. **31**, 399 (1966).

⁴⁾ A. Burger, D. G. Markees, W. R. Nes und W. L. Yost, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 3307 (1949).

⁵⁾ R. Levine und G. R. Patrick, J. Org. Chem. **38**, 3942 (1973).

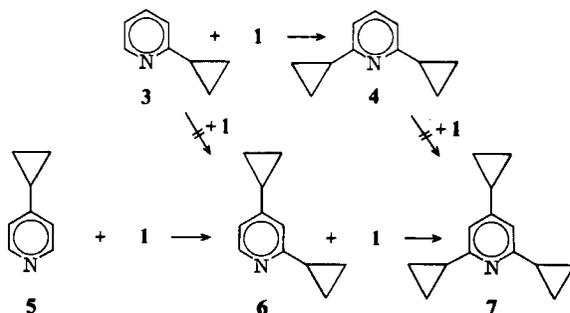
⁶⁾ K. Ziegler und H. Zaiser, Liebigs Ann. Chem. **485**, 174 (1931).

⁷⁾ D. Seyferth und H. M. Cohen, J. Organomet. Chem. **1**, 15 (1963).

⁸⁾ W. Kurtz und F. Effenberger, Chem. Ber. **106**, 560 (1973).

Von **2** führen drei Wege zum 2-Cyclopropylpyridin **3**: Bei A wird aus der Reaktionslösung der Äther abdestilliert und der Rückstand in Heptan auf 100–110°C erhitzt; dabei spaltet sich unter Rearomatisierung des Pyridinsystems Lithiumhydrid ab. Bei Weg B wird in die ätherische Suspension von **2** trockenes O₂ geleitet, wobei sich LiOH als voluminöser Niederschlag abscheidet. Beim dritten Weg wird das Lithiumamid **2** zum Dihydropyridin **2a** hydrolysiert und dann – etwa mit KMnO₄ – zu **3** oxidiert. Da Verfahren A bei Pyridin selbst und bei Alkylpyridinen die besten Ausbeuten liefert, ist bei den nachstehend beschriebenen Reaktionen ausschließlich dieser Weg beschritten worden.

Erneute Umsetzung von **3** mit Cyclopropyllithium bei Raumtemperatur und Aufarbeitung nach A ergibt 39% 2,6-Dicyclopropylpyridin (**4**), das durch sein ¹H-NMR-Spektrum eindeutig charakterisiert wird (A₂B-System, s. Tab. 1); nucleophiler Angriff in der ebenfalls aktivierten 4-Position zu 2,4-Dicyclopropylpyridin (**6**) kann – im Rahmen der gaschromatographischen Nachweisgrenze – ausgeschlossen werden. Desgleichen führt Umsetzung von **4** mit **1** bei 20°C nicht zur 4-Addition und damit zur Bildung von **7**. 2,4-Di- und 2,4,6-Tricyclopropylpyridin sind jedoch leicht durch stufenweise Umsetzung von **1** mit auf anderem Weg (s. Teil 3,4) dargestelltem 4-Cyclopropylpyridin (**5**) zugänglich.



Auch bei Reaktion von **4** mit zehnfachem Überschuß an Cyclopropyllithium (**1**) läßt sich nach 2 h bei Raumtemperatur gaschromatographisch keine Addition in 4-Stellung nachweisen. Erst beim Erhitzen auf 110°C wird allmählich 2,4,6-Tricyclopropylpyridin (**7**) gebildet. Setzt man Pyridin mit **1** im Molverhältnis 1 : 10 um und arbeitet nach Weg A auf, so entspricht dies einer Reaktionsführung bei erhöhter Temperatur. Entsprechend isolieren wir neben Polymerprodukten hierbei ein Gemisch von **3**, **4**, **6** und **7** (3 : 5 : 1 : 1); 4-Cyclopropylpyridin (**5**) wird nicht gefunden.

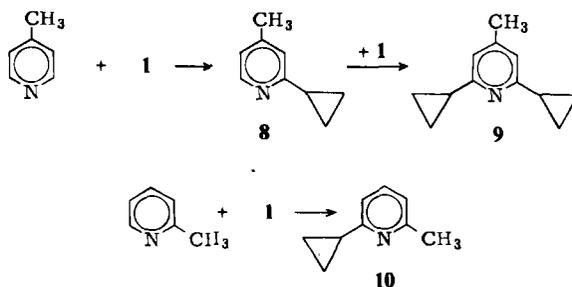
Solche „Eintopf-Mehrfachalkylierungen“ haben kürzlich Scalzi und Golob^{9a)} bei der Umsetzung von Pyridin mit überschüssigem *tert*-Butyllithium beschrieben. Francis und Mitarbb.^{9b)} bestätigen diesen Befund, weisen aber darauf hin, daß nur das extrem nucleophile *tert*-Butyllithium 2,4,6-Trisubstitutionsprodukt zu bilden vermag, während mit Isopropyllithium in zehnfachem Überschuß neben Monoalkylderivaten lediglich 2,6- und 2,4-Diisopropylpyridin entstehen. Wir haben die Reaktion unter den von den Autoren

^{9a)} F. V. Scalzi und N. F. Golob, J. Org. Chem. **36**, 2541 (1971). – ^{9b)} R. F. Francis, J. T. Wisener und J. M. Paul, J. C. S. Chem. Commun. **1971**, 1420.

angegebenen Bedingungen wiederholt und isolieren nach 4 h ausschließlich 2,4,6-Trisopropylpyridin (80%); der Anteil an 2,6-Diisopropylpyridin durchläuft dabei nach etwa 1 h ein Maximum, doch liegt auch dann bereits Trisubstitutionsprodukt im Gemisch mit vor.

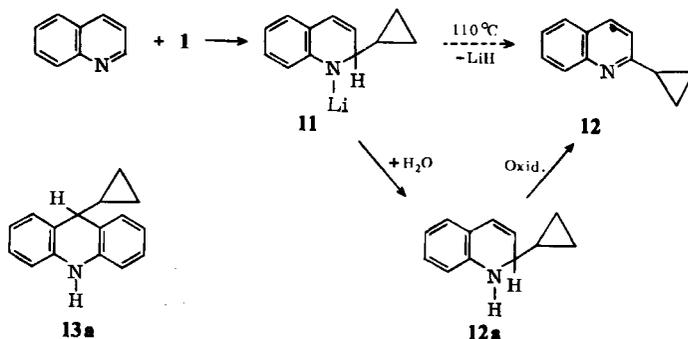
Levine und Patrick⁵⁾ diskutieren die Möglichkeit einer nucleophilen Ringöffnung des durch den Pyridylrest aktivierten Cyclopropylsubstituenten, haben sie aber experimentell nicht nachweisen können. Wir finden bei den Umsetzungen mit Cyclopropyllithium ebenfalls keinen Hinweis hierauf: Sofern eine der aktivierten Positionen 2 bzw. 6 im Pyridinsystem noch nicht substituiert ist, erfolgt dort Addition von **1**; **7** andererseits wird unter den Reaktionsbedingungen von überschüssigem **1** nicht mehr angegriffen und kann nahezu quantitativ zurückgewonnen werden.

Bei der Umsetzung von α - und γ -Picolinen mit Lithiumalkylen konkurriert Protonenabstraktion an den aktivierten Methylgruppen mit der Addition an die C=N-Doppelbindung; bei der hydrolytischen Aufarbeitung führt dies zur Rückbildung des Ausgangsproduktes. Bei der Reaktion von Cyclopropylpyridinen mit **1** tritt diese Konkurrenzreaktion nicht auf, obwohl hier ebenfalls aktivierte α -H-Atome vorhanden sind.



Auch γ -Picolin reagiert mit **1** noch in 48proz. Ausbeute zu 2-Cyclopropyl-4-methylpyridin (**8**); bei erneuter Umsetzung von **8** mit Cyclopropyllithium zu 2,6-Dicyclopropyl-4-methylpyridin (**9**) macht sich jedoch der Angriff des Metallorganyls an der Methylgruppe in einer stark verminderten Ausbeute an **9** (18%) bemerkbar. Im α -Picolin, wo die α -Wasserstoffe stärker aktiviert sind als im γ -Picolin, werden selbst bei Umsetzung mit mehr als zwei Äquivalenten **1** nur 13% 2-Cyclopropyl-6-methylpyridin (**10**) neben viel Ausgangsprodukt isoliert.

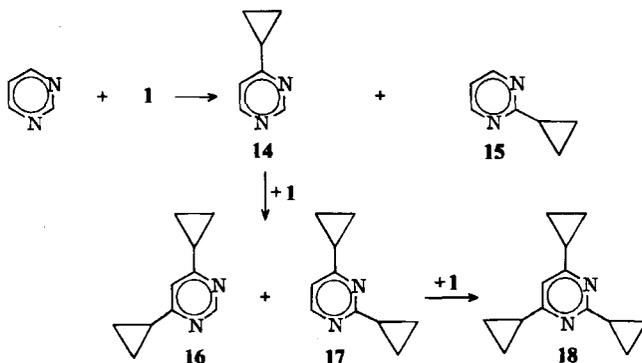
Wie aus einer Vielzahl von Reaktionen bekannt ist, erfolgt ein nucleophiler Angriff am Chinolin sehr viel leichter als am Pyridin, da der Benzolring durch die Addition nicht angegriffen wird und der Verlust an Resonanzenergie daher wesentlich weniger ins Gewicht fällt als beim Pyridin. Entsprechend reagiert Chinolin mit Cyclopropyllithium in ätherischer Lösung unter starker Wärmeentwicklung, wobei das 1,2-Additionsprodukt **11** ausfällt. **11** läßt sich nahezu quantitativ zu dem farblosen, stabilen 2-Cyclopropyl-1,2-dihydrochinolin (**12a**) hydrolysieren, das sich leicht zu **12** oxidieren läßt (Weg C). Die thermische Abspaltung von Lithiumhydrid dagegen ist aufgrund der geringeren Rearomatisierungstendenz erschwert; erhitzt man das primäre Additionsprodukt **11** 20 h in Heptan auf 110°C, so zeigen NMR-Spektren und GC nach der Hydrolyse 50% Dihydrochinolin **12a** neben dem Substitutionsprodukt **12**.



Acridin reagiert noch leichter mit **1** zum 9,10-Additionsprodukt, aus dem durch Hydrolyse 9-Cyclopropyl-9,10-dihydroacridin (**13a**) gewonnen wird, das bereits auf anderem Wege dargestellt worden ist¹⁰⁾. Thermische Lithiumhydridabspaltung ist nicht mehr möglich.

2. Umsetzung von Diazinen mit Cyclopropyllithium

Erhöhte Reaktivität gegenüber **1** ist auch bei den Diazinen zu erwarten. Pyrimidin wird aufgrund der starken Aktivierung durch zwei *m*-ständige elektronenziehende Stickstoffatome leicht von starken Nucleophilen angegriffen. Für die Umsetzung mit Aryllithium-Verbindungen wird in der Literatur¹¹⁾ Addition an die 3,4-Bindung beschrieben. Wir finden bei der heftig verlaufenden Reaktion von Pyrimidin mit Cyclopropyllithium (**1**) ebenfalls überwiegend nucleophilen Angriff an C-4 (90%), daneben aber auch 1,2-Reaktion.



Das Gemisch der Dihydroprodukte wird – analog zu den Aryllithium-Umsetzungen¹¹⁾ – mit KMnO_4 oxidiert; das überwiegende Isomere, 4-Cyclopropylpyrimidin (**14**), läßt sich durch fraktionierte Kristallisation rein erhalten und ist durch sein $^1\text{H-NMR}$ -

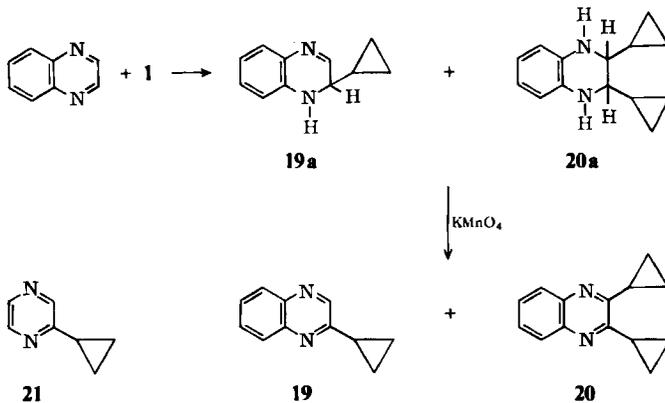
¹⁰⁾ H. Nozaki, T. Nisimura und Y. Yamamoto, Bull. Chem. Soc. Jap. **45**, 301 (1972).

¹¹⁾ H. Bredereck, R. Gompper und H. Herlinger, Angew. Chem. **70**, 571 (1958); H. Bredereck, H. Herlinger und J. Renner, Chem. Ber. **93**, 230 (1960).

Spektrum eindeutig charakterisiert (s. Tab. 1). 2-Cyclopropylpyrimidin (**15**) reichert sich in der Mutterlauge an; da es im GC und NMR deutlich von **14** abgesetzte Signale gibt, haben wir auf eine chromatographische Abtrennung verzichtet.

Weitere Umsetzung von **14** mit **1** und Aufarbeitung mit KMnO_4 liefert wiederum ein Isomerenmischung, entsprechend der Addition in 2- bzw. 6-Stellung. Das Gaschromatogramm des Rohproduktes zeigt außer nicht umgesetztem **14** 4,6- und 2,4-Dicyclopropylpyrimidin (**16** bzw. **17**) im Verhältnis 2 : 1; daneben liegt bereits etwas Trisubstitutionsprodukt **18** vor. Das Gemisch der Isomeren **16** und **17**, die NMR-spektroskopisch leicht unterscheidbar sind (s. Tab. 1), kann mit überschüssigem **1** vollständig zu 2,4,6-Tricyclopropylpyrimidin (**18**) umgesetzt werden. Gibt man das Cyclopropyllithium langsam zu, so reagiert dabei erst alles **17**, bevor Addition an **16** erfolgt.

Chinoxalin ist bereits so reaktiv, daß reine Monocyclopropanierung nicht mehr gelingt: Bei Umsetzung mit **1** in stöchiometrischem Verhältnis findet man neben 40% nichtumgesetztem Ausgangsprodukt 40% 2,3-Dicyclopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin (**20a**) neben 20% 2-Cyclopropyl-1,2-dihydrochinoxalin (**19a**). Mit der doppelten Menge **1** erhält man quantitativ **20a** als stabile farblos-kristalline Verbindung. **19a** wie **20a** lassen sich mit KMnO_4 glatt in die aromatischen Systeme **19** bzw. **20** überführen.



Pyrazin selbst reagiert ebenfalls heftig mit Nucleophilen¹²⁾. Bei der Umsetzung mit **1** und bei üblicher Aufarbeitung kann aber nur wenig 2-Cyclopropylpyrazin (**21**) (4%) neben viel teerigen Zersetzungsprodukten isoliert werden.

3. Umsetzung von Pyridin und Chinolin mit Cyclopropylbromid und Magnesium

Wie von Alkyl- bzw. Aryllithiumverbindungen wird das Pyridinsystem auch von Grignardverbindungen nucleophil angegriffen; die Reaktion verläuft jedoch weniger leicht und erst bei erhöhter Temperatur¹³⁾. Die Angaben über den Ort der Alkylierung sind widersprüchlich; beschrieben sind 2- wie 4-Alkylierung sowie beide nebenein-

¹²⁾ B. Klein und P. E. Spoerri, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1844 (1950); **73**, 2949 (1951).

¹³⁾ K. Schofield, Hetero Aromatic Nitrogen Compounds, S. 220, Butterworth, London 1967.

Tab. 1. ¹H-NMR-Daten der aromatischen Protonen substituierter Pyridine und Pyrimidine
 [in CDCl₃, δ (ppm)^a, bezogen auf TMS als int. Standard]

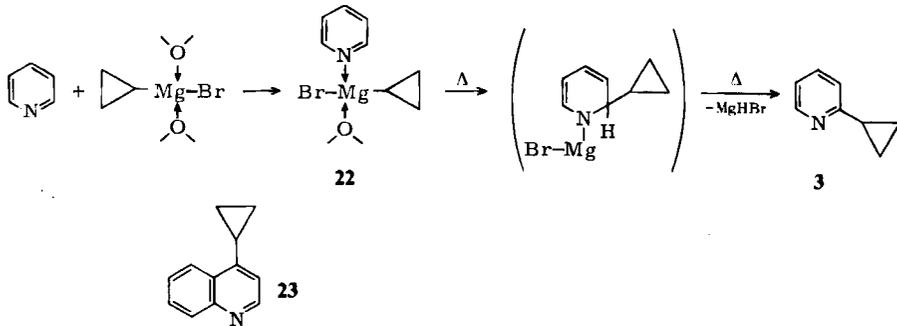


X	Pos. 2	Pos. 3	Pos. 4	Pos. 5	Pos. 6	J (Hz)
4	c-C ₃ H ₅	H 6.85	H 7.32	≡ 3-H	c-C ₃ H ₅	J _{3,4} 8.2
6	c-C ₃ H ₅	H 6.84 (s)	c-C ₃ H ₅	H 6.68 (dd)	H 8.27 (d)	J _{3,5} 5.0, 1.5
7	c-C ₃ H ₅	H 6.55 (s)	c-C ₃ H ₅	≡ 3-H	c-C ₃ H ₅	
8	c-C ₃ H ₅	H 6.93 (s)	CH ₃ 2.27 (s)	H 6.85 (dd)	H 8.27 (d)	J _{3,6} 5.0, 1.3
10	c-C ₃ H ₅	H 6.82	H 7.37 (t)	H 6.82	CH ₃ 2.44 (s)	J _{3,4} 8.0
9	c-C ₃ H ₅	H 6.70 (s)	CH ₃ 2.19 (s)	≡ 3-H	c-C ₃ H ₅	
15	c-C ₃ H ₅	-	H 8.60 (d)	H 7.08 (t)	≡ 4-H	J _{4,5} 5.0
14	N	H 9.03 (s)	c-C ₃ H ₅	H 7.20 (dd)	H 8.50 (d)	J _{5,6} 5.0, 1.5
17	N	c-C ₃ H ₅	c-C ₃ H ₅	H 6.83 (d)	H 8.30 (d)	J _{5,6} 5.0
16	N	H 8.77 (d)	c-C ₃ H ₅	H 6.97 (d)	c-C ₃ H ₅	J _{2,5} 1.5
18	N	c-C ₃ H ₅	c-C ₃ H ₅	H 6.67 (s)	c-C ₃ H ₅	

^a s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dubletts, t = Triplett, \bar{s} = durch Kopplung mit α -ständigen H-Atomen verbreitertes Signal.

ander^{14,15}). Wir haben daher die Umsetzung von Pyridin und Chinolin mit Cyclopropylmagnesiumbromid ebenfalls untersucht.

Bei Zugabe von Pyridin zu einer frisch bereiteten Lösung von Cyclopropylmagnesiumbromid in Äther fällt ein farbloser Niederschlag aus, dem wir in Analogie zur Literatur^{16,17} die Struktur **22** zuschreiben.



Beim Erhitzen der ätherischen Lösung im Autoklaven kann nucleophile Ätherspaltung zu störenden Nebenreaktionen führen. Es hat sich deshalb als vorteilhaft erwiesen, den Niederschlag in Petroläther zu suspendieren und 12–15 h auf 120°C zu erhitzen. Die Ausbeuten liegen mit 10–13% stets relativ niedrig; es konnte jeweils nur das 2-Substitutionsprodukt **3** nachgewiesen bzw. isoliert werden. Chinolin verhält sich analog, doch verläuft die Reaktion wie erwartet mit größerer Ausbeute (bis 25%). Auch hier wird ausschließlich 2-Cyclopropylchinolin (**12**) gebildet.

Selektive 4-Alkylierung von Pyridin beschrieben *Byce-Smith, Morris und Wakefield*¹⁴) bei der Reaktion mit Alkyl- bzw. Arylchloriden in Gegenwart von Magnesium, ohne allerdings in ihrer Kurzmitteilung genauere präparative oder mechanistische Angaben zu machen.

Wir haben daher Pyridin mit Cyclopropylbromid in Gegenwart von Magnesiumpulver in einer Petroläthersuspension bei 120°C umgesetzt. Nach 30–40 min tritt eine heftige Reaktion ein, wobei sich ein feiner brauner Niederschlag abscheidet und gleichzeitig das metallische Magnesium verschwindet. Nach 15 h bei 120°C zeigt eine GC-Analyse neben nichtumgesetztem Pyridin Mono- (**3**, **5**), Di- (**4**, **6**) und Trisubstitutionsprodukt (**7**); das Verhältnis beträgt 32% **3**, 53% **5**, 3% **4**, 11% **6** und 1% **7**. Die destillative Aufarbeitung ergibt einen Gesamtumsatz von etwa 20%, bezogen auf eingesetztes Bromid. Umsetzung in Äther führt zur gleichen Produktverteilung bei etwas verminderter Ausbeute. Reaktion in Pyridin als Lösungsmittel ergibt teeriges Produkt, in dem in geringer Menge **5** und **6** neben sehr wenig **3** und **4** nachgewiesen werden können. Chinolin reagiert mit Cyclopropylbromid und Magnesiumpulver in Petroläther vergleichbar; allerdings findet man überwiegend 2-Produkt **12** neben wenig 4-Cyclopropylchinolin (**23**).

¹⁴) D. C. Bryce-Smith, P. J. Morris und B. J. Wakefield, *Chem. Ind. (London)* **1964**, 495, und dort zitierte Literatur.

¹⁵) ^{15a}) T. Kato und H. Yamanaka, *J. Org. Chem.* **30**, 910 (1965), und dort zitierte Literatur. –

^{15b}) R. Koppang, A. C. Ranade und H. Gilman, *J. Organomet. Chem.* **22**, 1 (1970), und dort zitierte Literatur. – ^{15c}) B. J. Wakefield, *Organomet. Chem. Rev.* **1**, 131 (1966).

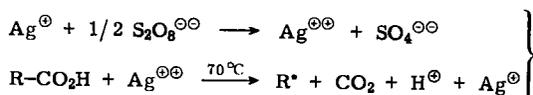
¹⁶) A. C. Cope, *J. Amer. Chem. Soc.* **60**, 2215 (1938).

¹⁷) G. J. Dubsy und A. Jacot-Guillarmod, *Helv. Chim. Acta* **52**, 1735 (1969).

4. Umsetzungen von Stickstoffheterocyclen mit Cyclopropylradikalen

Radikalische Alkylierungen und in stärkerem Maße Arylierungen¹⁸⁾ von Pyridin-Systemen sind in der Literatur beschrieben. Als Alkylradikal-Quellen dienen die Elektrolyse von Carbonsäuren oder die Zersetzung von Peroxiden, Diacylperoxiden¹⁹⁾, Blei(IV)-carbonsäuresalzen oder Quecksilberdibenzyl²⁰⁾. Dabei findet vorwiegend 2- und 4-Alkylierung und teilweise 3-Alkylierung statt; die Produktverteilung ist meist stark vom verwendeten Solvens-System abhängig²⁰⁾.

Minisci und Mitarb.^{21,22)} nutzen in ihren neueren Arbeiten über die „homolytische Alkylierung“ protonierter heteroaromatischer Stickstoffbasen verschiedene Alkylradikalquellen. Als präparativ einfachstes System mit der größten Anwendungsbreite hat sich die silberkatalysierte oxidative Decarboxylierung von Carbonsäuren mit Peroxydisulfat erwiesen²³⁾.



Nach *Minisci* zeigen die so gebildeten Radikale „nucleophilen“ Charakter und greifen bei Pyridin- bzw. Chinolinsystemen ausschließlich in den aktivierten 2- und 4-Positionen an; Reaktion in 3-Stellung wurde in keinem Falle gefunden. Die stärker „nucleophilen“ tertiären und sekundären Alkylradikale ergeben größere Umsätze als primäre oder Methylradikale. Radikalumlagerungen wurden nie beobachtet.

Setzt man Pyridin mit Cyclopropan-carbonsäure und dem oben beschriebenen Redoxsystem $\text{Ag}^{\oplus}/\text{S}_2\text{O}_8^{\ominus\ominus}$ um (Verhältnis Base : Persulfat 1 : 1.5), findet man im Reaktionsgemisch neben nichtumgesetztem Pyridin Mono-, Di- und Trisubstitutionsprodukt; die Verbindungen liegen im Verhältnis 800 : 1000 : 40 : 300 : 1 (**3**, **5**, **4**, **6**, **7**) vor. Diese Produktverteilung zeigt eine deutliche Parallele zur Umsetzung mit Magnesiumspänen und Cyclopropylbromid im Autoklaven. Die präparative Aufarbeitung ergibt neben polymeren Produkten, die sich mit Petroläther ausfällen lassen, etwa 20% Ausbeute, bezogen auf eingesetztes Peroxydisulfat.

Umsetzung von Pyridin mit einem hohen Überschuß an Radikalbildner (Base : Persulfat 1 : 7.5) ergibt ein hochviskoses Produkt. Nach Abtrennung der Polymeranteile zeigt das Gaschromatogramm nur mehr das Signal von **7** und – jeweils in etwa gleichem Abstand – zwei weitere Signale von Verbindungen mit längerer Retentionszeit; dies deutet auf das Vorliegen von Tetra- (**24**) und Pentacyclopropylpyridin (**25**) hin. Im ¹H-NMR-Spektrum des Produktgemisches erscheinen im Aromatenbereich nur zwei Singulets, von denen das bei tieferem Feld eindeutig als das 3,5-H-Signal von **7** identifiziert werden kann; das um 0.27 ppm zu höherem Feld verschobene Singulett ließe sich dem letzten Arylproton in **24** zuordnen. Eine eindeutige Sicherung der Strukturen **24** und **25**

¹⁸⁾ G. Vernin, H. J.-M. Dou und J. Metzger, Bull. Soc. Chim. Fr. **1972**, 1173.

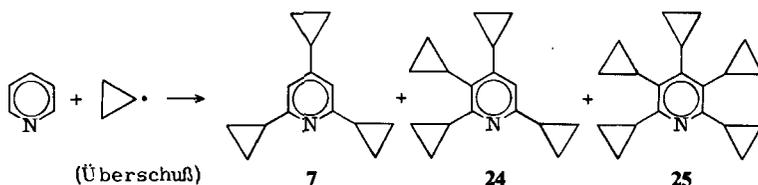
¹⁹⁾ loc. cit.¹³⁾, S. 251 ff., und dort zitierte Literaturstellen.

²⁰⁾ K. C. Bass und P. Nababsing, J. Chem. Soc. C **1969**, 388, und dort zitierte Literaturstellen.

²¹⁾ G. P. Giardini und F. Minisci, Ann. Chim. (Rome) **60**, 746 (1970).

²²⁾ F. Minisci, R. Galli, V. Malatesta und T. Corona, Tetrahedron **26**, 4083 (1970).

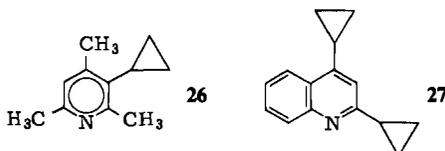
²³⁾ F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli und M. Perchinummo, Tetrahedron **27**, 3575 (1971).



liefert eine GC-MS-Aufnahme²⁴⁾: Sowohl die aus dem Molekülpeak ermittelten Mol.-Massen wie die charakteristischen Fragmentierungsmuster stimmen mit den vorgeschlagenen Strukturen überein. Der Basispeak liegt jeweils bei $(M - 41)$, entsprechend der Abspaltung eines C_3H_5 -Fragments aus dem Molekülion.

Direkte Umsetzung von 7 mit Cyclopropylradikalen führt ebenfalls zu einem Gemisch von 24 und 25 neben nichtumgesetztem 7.

Erst bei Blockierung der Positionen 2, 4 und 6 erfolgt also ein Angriff in der deutlich weniger aktivierten 3-Stellung. Um abzusichern, daß der radikalische Angriff in 3-Stellung nicht etwa auf einem besonderen Einfluß der drei Cyclopropylsubstituenten beruht, haben wir Collidin mit Cyclopropylradikalen umgesetzt. Auch hier wird die unbesetzte 3-Stellung homolytisch cyclopropaniert unter Bildung von 3-Cyclopropyl-2,4,6-trimethylpyridin (26), das durch Retentionszeitvergleich und GS-MS Analyse sicher charakterisiert ist. Die Reaktion verläuft jedoch nicht so eindeutig wie bei 7 oder bei Pyridin selbst, wie die Analyse der Massenspektren zeigt. Neben dem dominierenden Reaktionsprodukt 26 findet man zwei Signale der Massenzahl 147, die zwei isomeren Cyclopropyldimethylpyridinen zuzuordnen sind, sowie ein weiteres Produkt mit Mol.-Masse 187, was einem Dicyclopropyldimethylpyridin entspräche.



In Übereinstimmung mit den Befunden bei Umsetzungen von anderen Alkylradikalen²³⁾ setzt sich Chinolin mit Cyclopropylradikalen zu einem 1 : 1-Gemisch von 2- (12) und 4-Substitutionsprodukt (23) um; daneben findet man nichtumgesetztes Ausgangsprodukt und 2,4-Dicyclopropylchinolin (27). Bei größerem Radikalüberschuß entsteht ausschließlich 27 in 40proz. Ausbeute neben polymeren Anteilen.

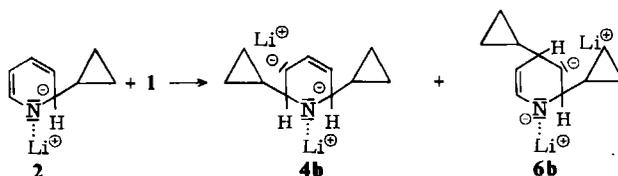
In der Literatur wird bei der homolytischen Arylierung von Pyrimidin ein Isomerenmisch von 40% 2- und 60% 4-Substitutionsprodukt beschrieben²⁵⁾. Wir finden bei Umsetzung von Pyrimidin mit Cyclopropylradikalen deutlich weniger 2-Cyclopropylpyrimidin 15 (20%) gegenüber dem 4-Reaktionsprodukt 14 (80%); zur Abschätzung der Reaktivitäten der 2- und 4-Position ist allerdings das doppelte statistische Gewicht der 4,6-Position zu berücksichtigen. Neben unveränderter Ausgangsverbindung lassen sich gaschromatographisch bereits die Disubstitutionsprodukte 16 und 17 nachweisen.

²⁴⁾ Für die GC-MS-Aufnahmen danken wir Dr. M. Seidel von der BASF-AG sehr herzlich.

²⁵⁾ B. Lythgoe und L. S. Rayner, J. Chem. Soc. 1951, 2323.

5. Diskussion der Produktbildung

Bei Raumtemperatur reagiert Cyclopropyllithium (**1**) mit Pyridin unter 1,2-Addition, wobei die negative Ladung in dem gebildeten Anion weitgehend am elektronegativen Stickstoff fixiert werden kann⁶⁾. Auch bei Einwirkung von überschüssigem **1** auf Pyridin bleibt die Reaktion bei Raumtemperatur auf der Stufe des primären Additionsproduktes **2** stehen, was zum einen sicher auf der geringen Gleichgewichtskonzentration dieses in Äther schwerlöslichen Salzes beruht. Überdies ist durch die negative Ladung in **2** ein weiterer nucleophiler Angriff auf das Dihydropyridin-System erschwert. Bei höherer Temperatur (100–120°C) entsteht mit überschüssigem **1** neben **3** 2,4- und 2,6-Dicyclopropylpyridin (**6** bzw. **4** im Verhältnis 15:85) sowie 2,4,6-Tricyclopropylpyridin (**7**). Dabei ist primär nicht zu unterscheiden, ob **2** zunächst thermische Lithiumhydrid-Abspaltung zu **3** erleidet, das sich dann mit **1** weiter zu **4** bzw. **6** umsetzt, oder ob unter den schärferen Reaktionsbedingungen ein weiteres Molekül **1** an das Anion **2** unter Bildung der zweifach geladenen Spezies **4b** bzw. **6b** addiert wird. Bei der Umsetzung von



2-Cyclopropylpyridin (**3**) mit **1** (in geringem Überschuß) wird ausschließlich 2,6-Dicyclopropylpyridin (**4**) gebildet; auch bei höchster Empfindlichkeit zeigt das Gaschromatogramm keine Spur von 2,4-Produkt **6** (Nachweisgrenze $\leq 0.2\%$). Wäre daher der erste Schritt der Mehrfachcyclopropanierung die Eliminierung von LiH zu **3**, so sollte dieses nur zu **4** und dann weiter zu **7** reagieren. Das Vorliegen von **6** im Produktgemisch kann daher als sicherer Hinweis dafür gelten, daß bei der Reaktion bei erhöhter Temperatur zuerst mehrfache Addition von Cyclopropyllithium an das Pyridinsystem erfolgt, bevor durch LiH-Abspaltung das aromatische System zurückgebildet wird. Hierbei sollte die Bildung von **4b** bevorzugt sein, da sie zu einem resonanzstabilisierten Allylanion führt, während bei **6b** keine mesomere Stabilisierungsmöglichkeit für die negative Ladung in 3-Stellung besteht. Dieser Unterschied spiegelt sich in der experimentell gefundenen Produktverteilung (s. o.) wider. Auch die Bildung von **7** ist über nochmalige Addition von Cyclopropyllithium an ein geladenes System anzunehmen, da sich 2,4-Dicyclopropylpyridin (**6**) bereits bei Raumtemperatur mit **1** umsetzt, 2,6-Dicyclopropylpyridin (**4**) hingegen auch unter verschärften Bedingungen nur langsam reagiert. Über analoge Befunde berichten Francis und Mitarbb.²⁶⁾ für die Umsetzung von Pyridin mit *tert*-Butyllithium, bei der 2,6-Di- und 2,4,6-Tri-*tert*-butylpyridin durch weitere Addition von *tert*-Butyllithium an geladene Di- bzw. Tetrahydropyridin-Zwischenstufen gebildet werden.

Bei erhöhter Temperatur ist ein radikalischer Mechanismus alternativ zum nucleophilen Angriff nicht auszuschließen. Die Anionen-Destabilisierung steigt vom primären zum tertiären Alkylanion an, so daß das Radikal energetisch zunehmend gegenüber dem

²⁶⁾ R. F. Francis, W. Davis und J. T. Wisener, J. Org. Chem. **39**, 59 (1974).

Anion begünstigt und ein teilweise radikalischer Verlauf der Reaktion wahrscheinlicher wird. Tatsächlich findet man bei der Umsetzung von Pyridin mit Isopropyllithium^{9b)} und *tert*-Butyllithium^{9a,b)} in verstärktem Maße 4- und 2,4-Alkylpyridine neben 2- bzw. 2,6-Substitutionsprodukt, doch läßt sich dieser Befund ebenso mit der geringeren Selektivität der instabileren und damit reaktiveren Carbanionen deuten. Cyclopropyllithium ist aufgrund der besonderen Bindungsverhältnisse im Dreiring in seiner Reaktivität eher mit einer primären Lithiumverbindung wie Butyllithium vergleichbar⁷⁾, so daß ein auch nur partiell radikalischer Verlauf der Umsetzung mit Cyclopropyllithium wenig wahrscheinlich ist.

Völlig andere Befunde ergeben sich bei der Umsetzung von in situ dargestellten Cyclopropylradikalen mit Pyridin in saurer Lösung. Nach MO-Berechnungen von *Brown* und *Hefferman*²⁷⁾ ist das Pyridiniumkation gegenüber einem homolytischen Angriff wesentlich reaktiver als Pyridin selbst; Alkylradikale sollten ein Pyridiniumion bevorzugt in den Positionen 2, 4 und 6 angreifen, was experimentell bestätigt werden konnte²⁰⁻²³⁾. Für Chinolin wurde ein analoges Verhalten gefunden²⁸⁾. Bei unseren Umsetzungen von Cyclopropylradikalen mit Pyridin ist der Angriff in 4-Stellung begünstigt gegenüber dem in 2-Stellung. Stets finden wir mehrfach alkylierte Pyridine neben nicht umgesetztem Ausgangsprodukt. Das primäre Radikaladditionsprodukt bleibt in homogener Lösung und kann, evtl. nach Rearomatisierung (in Form von H-Abstraktion durch andere Radikale, Oxidation durch überschüssiges Peroxydisulfat oder ähnlichen Redoxvorgängen), erneut mit einem Cyclopropylradikal reagieren, denn ein Cyclopropylsubstituent wird die Reaktivität des Pyridiniumions gegenüber radikalischem Angriff nicht wesentlich verändern. Erst wenn die aktivierten 2-, 4- und 6-Positionen besetzt sind (wie in 7 und im Collidin), erfolgt in nachweisbarem Umfang Reaktion in der deutlich weniger reaktiven *m*-Stellung unter Bildung von vier- und fünffach substituierten Pyridinen. Radikalischer Angriff auf das Pyridiniumkation findet ebenfalls bevorzugt in 4-Stellung zu 4-Cyclopropylpyrimidin (14) statt, doch ist das Verhältnis von 4- zu 2-Produkt mit 4:1 deutlich weniger in Richtung 14 verschoben als bei der Umsetzung mit 1 (9:1).

Cyclopropylmagnesiumbromid sollte mit Heterocyclen vergleichbar reagieren wie Cyclopropyllithium. Dabei wird im ersten Schritt ein Addukt aus Pyridin und Grignardverbindung gebildet (22)^{16,17)}. Dieses in Äther meist schwerlösliche Addukt fällt als farbloser Niederschlag aus der Reaktionslösung aus; erst bei erhöhter Temperatur wird unter 1,2- bzw. 1,4-Addition das aromatische System angegriffen. Die im Vergleich zu Alkylolithium geringere Nucleophilie der Grignardverbindung sowie der erschwerte Rearomatisierungsschritt (Abspaltung von MgHHal statt LiH) machen für diese Umsetzung schärfere Bedingungen erforderlich. Grignardverbindungen beginnen sich jedoch bei Temperaturen über 160°C zu zersetzen^{15e)}. Wir haben daher unsere Reaktionen so geführt (100–120°C), daß Radikalbildung wenig wahrscheinlich ist.

Aus Butylmagnesiumbromid und Pyridin erhielten *Doering* und *Pasternak*²⁹⁾ nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Erhitzen auf 150–160°C ein Gemisch von 2- und 4-Butylpyridin im Verhältnis 1,8:1, während die Umsetzung von Butylmagnesiumjodid mit Pyridin in siedendem Toluol ausschließlich 2-Butylpyridin ergibt¹⁴⁾. Allyl- und Benzyl-Grignardverbindungen addieren

²⁷⁾ R. D. Brown und M. L. Hefferman, Austral. J. Chem. 9, 83 (1956).

²⁸⁾ R. D. Brown und R. D. Harcourt, J. Chem. Soc. 1959, 3451.

²⁹⁾ W. v. E. Doering und V. Z. Pasternak, J. Amer. Chem. Soc. 72, 143 (1950).

sich dagegen schon unter milden Bedingungen (40°C) an Stickstoffheterocyclen und greifen dabei bevorzugt in 4-Position an; bei den Benzylverbindungen entsteht überwiegend³⁰⁾, bei den Allylverbindungen ausschließlich 4-Produkt³¹⁾. Der leichte Ablauf der Reaktion in diesen Fällen wird mit einem radikalischen Verlauf über die stabilisierten Benzyl- bzw. Allylradikale erklärt³²⁾. Grundsätzlich beobachtet man demnach bei radikalischem Angriff die Bildung von 4-Substitutionsprodukt. Die widersprüchlichen Angaben in der Literatur^{14,15)} über den Ort der Alkylierung von Pyridin sowie über das *o/p*-Verhältnis sind daher wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen, d. h. auf einen mehr oder weniger radikalischen Verlauf zurückzuführen.

Unsere Umsetzungen von Cyclopropylmagnesiumbromid mit Pyridin bzw. Chinolin in stöchiometrischem Verhältnis führt ausschließlich zum 2-Substitutionsprodukt. Der Reaktionsmechanismus ist daher in Analogie zur Umsetzung mit Cyclopropyllithium als nucleophile 1,2-Addition zu formulieren. Bei der Umsetzung von Pyridin mit Magnesium und Cyclopropylbromid bei 120°C finden wir bevorzugt 4-Substitution neben einem beträchtlichen Anteil an 2-Reaktion. Die im Gegensatz zur Reaktion mit definiert dargestellter Grignardverbindung stehende 4-Substitution sowie das Auftreten mehrfach cyclopropanierter Produkte muß demnach zumindest zum überwiegenden Teil radikalisch verlaufen. Isomerenverteilung und Produktspektrum stimmen nahezu überein mit den Verhältnissen, die wir bei der Reaktion mit Cyclopropylradikalen (s. o.) gefunden haben.

Bei der Darstellung von Grignardverbindungen setzt die Reaktion an Störstellen an der Magnesiumoberfläche ein; intermediäres Auftreten von Radikalen ist wahrscheinlich³³⁾. Bei der Darstellung von Benzylmagnesiumchlorid in Benzol findet man als Nebenprodukt Bibenzyl (Wurtz-Reaktion) und Diphenylmethan, bei Umsetzung von Brombenzol mit Magnesium in Toluol 4-Methylbiphenyl³⁴⁾. Die Reaktion von Chlorbenzol in großem Überschuß mit Magnesium ergibt vergleichbare Resultate³⁵⁾. Die hohe Temperatur bei unseren Umsetzungen mit Cyclopropylbromid/Magnesium begünstigt die Bildung von Radikalstufen sowie ihre Diffusion in die Lösung. Es ist daher verständlich, daß wir ein ähnliches Reaktionsverhalten finden wie bei der Umsetzung mit definiert dargestellten Cyclopropylradikalen.

6. Struktursicherung

Die Produktgemische werden stets vor der Destillation gaschromatographisch analysiert; die einzelnen GC-Signale in den Produktgemischen wurden durch Vergleich der Retentionszeiten mit authentischem Material zugeordnet. **3** und **5** haben wir auf unabhängigem Weg synthetisiert^{2,3)}.

Alle im Rahmen dieser Arbeit neu dargestellten Substanzen ergeben korrekte Elementaranalysen (s. experimenteller Teil); ihre Konstitution ist durch ¹H-NMR-Spektren abgesichert (Tab. 1). Die Dicyclopropylpyridine **4** und **6** unterscheiden sich charakteristisch im Spektrum der Aromatenprotonen: Im 2,4-Derivat **6** erscheint das zum Heteroatom *o*-ständige H-Atom bei tiefstem Feld als ein durch *o*-Kopplung aufgespaltenes Dublett, während das 2,6-Isomere ein lutidin-analoges A₂B-Spektrum ergibt. Das Spek-

³⁰⁾ R. A. Benheser und D. S. Holton, J. Amer. Chem. Soc. 73, 5861 (1951).

³¹⁾ H. Gilman, J. Eisch und T. Soddy, J. Amer. Chem. Soc. 79, 1245 (1957).

³²⁾ J. J. Eisch und R. L. Harrell, J. Organomet. Chem. 21, 21 (1970).

³³⁾ M. S. Kharasch und O. Reinmuth, Grignard-Reactions of Nonmetallic Substances, S. 56ff, Prentice-Hall, Inc., New York 1954.

³⁴⁾ M. S. Kharasch, W. Goldberg und F. R. Mayo, J. Amer. Chem. Soc. 60, 2004 (1938).

³⁵⁾ R. H. F. Manske und A. E. Ledingham, Can. J. Research 27 B, 158 (1949).

trum von 2-Cyclopropyl-4-methylpyridin (**8**) ist dem von **6** nahezu gleich, 2-Cyclopropyl-6-methylpyridin (**10**) zeigt wiederum ein A₂B-Spektrum. Bei den Cyclopropylpyrimidinen ergeben die Arylprotonen von 2-Cyclopropylpyrimidin (**15**) wiederum ein A₂B-System 1. Ordnung, während für **14** 2-H bei sehr tiefem Feld und 6-H als durch *o*-Kopplung aufgespaltenes Dublett erscheinen. Von den Dicyclopropylpyrimidinen zeigt **17** für die beiden *o*-ständigen Arylprotonen 5-, 6-H eine Kopplung von 5 Hz, **16** dagegen nur eine kleine *p*-Kopplung (1.5 Hz) zwischen 2-, 5-H.

Das bei der Umsetzung von Chinolin isolierte Dihydroprodukt **12a** zeigt bei δ 3.92 ppm ein mit D₂O austauschbares NH-Signal. Die 2-H-Resonanz (3.50 ppm) wird primär durch Kopplung zum α -H des Dreiringes (9 Hz) aufgespalten; die Feinstruktur rührt von der Vicinalkopplung (4 Hz) zu 3-H (5.77 ppm, $J_{3,4}$ 10 Hz) und einer Allylkopplung zu 4-H (\approx 2 Hz). Im 2-Cyclopropylchinolin (**12**) ist nur das 3-H-Signal deutlich von der komplexen Absorption der restlichen Arylprotonen abgesetzt (δ 7.07 ppm); $J_{3,4}$ hat wieder den für eine Aromatenbindung charakteristischen Wert von 8.5 Hz. 2,4-Dicyclopropylchinolin (**27**) zeigt bei δ 6.88 ppm ein Singulett für 3-H.

Für 2-Cyclopropylpyrazin (**21**), 2-Cyclopropylchinoxalin (**19**), 2,3-Dicyclopropylchinoxalin (**20**) sowie dessen Dihydrovorstufe **20a** stimmt das Integralverhältnis stets gut mit dem Verhältnis von Aryl- zu α - und β -Cyclopropylprotonen überein.

Den Herren cand. chem. F. Dannenhauer, cand. chem. M. Sigle, cand. chem. G. Gunzer und cand. chem. D. Schnaitmann gebührt Dank für geschickte experimentelle Mitarbeit, Professor Dr. F. Effenberger und Dr. P. Fischer für wertvolle Diskussionsbeiträge.

Experimenteller Teil

Die gaschromatographische Analyse der Reaktionsgemische und die Bestimmung der Retentionszeiten von Reaktions- und authentischen Produkten wurden mit einem Carlo-Erba-Gaschromatographen, Modell Fractovap GI, auf einer 1.8-m-SE 30-Säule (3%) durchgeführt. Die ¹H-NMR-Spektren wurden an einem Varian A 60 gemessen mit TMS als int. Standard.

1. Darstellung von Cyclopropyllithium (**1**) (im wesentlichen analog zu Seyferth und Cohen⁷⁾)

In einem Dreihalskolben mit Innenthermometer und Magnetrührer werden unter Stickstoff zu 0.11 mol feingeschnittenem Lithiumband in 20 ml Äther 0.05 mol Cyclopropylbromid in 20 ml Äther so langsam zugetropft, daß die Innentemperatur auf -1 bis $+1^\circ\text{C}$ gehalten werden kann. Man rührt 30 min nach und preßt die trübe Reaktionslösung mit Stickstoff über eine Fritte direkt in das Reaktionsgefäß.

2. Umsetzung von Cyclopropyllithium (**1**) mit Stickstoffheterocyclen (s. Tab. 2 und 3)

a) *Methode A*: Die Stickstoffbase wird in 30–40 ml absol. Heptan gelöst; bei schlechter Löslichkeit wird bis zur Klärung der Lösung absol. Äther zugegeben. Unter gutem Rühren wird die ätherische Lösung von **1** über eine Fritte in kleinen Portionen langsam in das Reaktionsgefäß gepreßt. Dabei tritt eine deutliche Wärmetönung auf; das Reaktionsgemisch verfärbt sich sofort gelb bis orange, teilweise fällt Feststoff aus. Nach beendiger Zugabe rührt man 20 min nach, destilliert den Äther ab und kocht 7–12 h unter Rückfluß (110°C). Man läßt abkühlen, hydrolysiert mit Wasser und extrahiert das Reaktionsgemisch gründlich mit Äther. Nach Trocknen des Extraktes über MgSO₄ oder KOH wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand fraktioniert.

b) *Methode B*: Die ätherische Basenlösung wird analog zu A mit **1** umgesetzt. Es wird 1 h nachgerührt. Danach wird in die Reaktionslösung trockener Sauerstoff eingeleitet, wobei das gebildete

Tab. 2. Umsetzung von Pyridin und Alkylpyridinen mit Cyclopropyllithium (1)

		c-C ₃ H ₅ Br Lithium	Ver-	-pyridin	Produkt	n _D	Summen-	Analyse
R ¹	R ²	g (mmol)	g (mmol)	Ver-	g (Ausb.)	g (Ausb.)	formel	C H N
		(mmol)	(mmol)	fa-	(% d. Th.)	(% d. Th.)	(Mol.-Masse)	
				h-				
				ren				
H	H	11.8 (149)	25.3 (209)	A	10.3 (58)	178°C/760	n _D ²³ 1.5351 (Lit. ²⁾ n _D ²³ 1.5380	
H	H	4.74 (60)	6.0 (50)	C	2.85 (40)	176–178°C/760	n _D ²³ 1.5355	
H	H	4.74 (60)	6.0 (50)	B	1.71 (24)	61–63°C/52	n _D ²³ 1.5361	
H	H	0.6 (7.6)	9.0 (74)	A	3 (26%), 4 (54%) 6 (10%), 7 (10%) ^{a)}			
c-C ₃ H ₅	H	5.0 (42)	6.0 (50)	A	2,6-Dicyclopropyl- (4)			
H	c-C ₃ H ₅	5.0 (42)	6.0 (50)	A	2,4-Dicyclopropyl- (6)		n _D ²² 1.5408	C ₁₁ H ₁₃ N Ber. 82.97 8.23 8.80 Gef. 83.25 8.44 9.07
H	CH ₃	11.2 (120)	18.0 (149)	A	2-Cyclopropyl-4-methyl- (8)	122°C/12	n _D ²⁵ 1.5508	C ₁₁ H ₁₃ N Ber. 82.97 8.23 8.80 Gef. 83.25 8.44 9.07
CH ₃	H	6.0 (64)	18.0 (149)	A	2-Cyclopropyl-6-methyl- (10)	200°C/760	n _D ²⁰ 1.5300	C ₉ H ₁₁ N Ber. 81.16 8.32 10.52 Gef. 81.25 8.30 10.68
c-C ₃ H ₅	c-C ₃ H ₅	3.9 (25)	6.0 (50)	A	2,4,6-Tricyclopropyl- (7)	68°C/12	n _D ²² 1.5257	C ₉ H ₁₁ N Ber. 81.16 8.32 10.52 Gef. 81.25 8.30 10.68
c-C ₃ H ₅	CH ₃	3.9 (29)	7.0 (58)	A	2,6-Dicyclopropyl-4-methyl- (9) ^{e)}	152°C/12; Schmp. 36°C	n _D ²³ 1.5380	C ₁₃ H ₁₇ N Ber. 84.27 8.60 7.03 Gef. 84.65 8.44 7.10
					0.9 (18)	111°C/12		C ₁₂ H ₁₅ N Ber. 83.19 8.73 8.09 Gef. 83.44 8.94 7.96

^{a)} Produktverteilung im Rohprodukt gaschromatographisch bestimmt; Prozentangaben bezogen auf die Summe der identifizierten Cyclopropanierungsprodukte.

^{b)} Neben 1.7 g bei der Destillation rein anfallendem 7 konnten aus der Mischfraktion von 7 und nichtumgesetztem 6 0.9 g 7 nach säulenchromatographischer Trennung erhalten werden.

^{c)} Isoliert durch säulenchromatographische Trennung von 9 und nicht umgesetztem 8.

Tab. 3. Umsetzung von Stickstoffheterocyclen mit Cyclopropylithium (I)

Heterocyclus g (mmol)	Eingesetzt c-C ₃ H ₅ Br g (mmol)	Lithium g (mmol)	Ver- fab- ren	Produkt g (Ausb.) (% d. Th.)	Sdp./Torr (n _D)	Summen- formel (Mol.-Masse)	Analyse C H N
Chinolin	10.3 (80)	1.18 (170)	a)	2-Cyclopropyl- 1,2-dihydrochi- nolin (12a)	80°C/0.005; Schmp. 54°C ^{b)}	C ₁₂ H ₁₃ N (171.2)	Ber. 84.17 7.65 8.18 Gef. 84.11 7.62 8.11
Chinolin	7.5 (58)	0.76 (110)	C	2-Cyclopropyl- chinolin (12)	142°C/12 (n _D ²⁰ 1.6266)	C ₁₂ H ₁₁ N (169.2)	Ber. 85.17 6.55 8.28 Gef. 84.88 6.39 8.18
Acridin	10.8 (60)	1.52 (219)	a, c)	9-Cyclopropyl- 9,10-dihydro- acridin (13a)	Schmp. 123°C (Lit. ¹⁰ Schmp. 122—124°C)		
Pyrimidin	6.4 (80)	1.52 (219)	C	4-Cyclopropyl- pyrimidin (14)	70°C/12; Schmp. 35°C ^{b)}	C ₇ H ₈ N ₂ (120.2)	Ber. 69.97 6.71 23.32 Gef. 69.69 6.91 23.06
4-Cyclopropyl- pyrimidin	1.92 (16)	2.1 (17.4)	C	4,6-(16) u. 2,4- Dicyclopropyl- pyrimidin (17) (60:40)	150—165°C/12	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ (160.2)	Ber. 74.96 7.55 17.49 Gef. 74.74 7.42 17.28
4,6- u. 2,4-Dicyclo- propylpyrimidin (Isomerenmisch)	0.55 (3.4)	1.1 (9.1)	C	2,4,6-Tricyclo- propylpyrimidin (18)	Schmp. 82°C ^{d)}	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ (200.3)	Ber. 77.96 8.05 13.99 Gef. 77.83 7.89 13.88
Chinoxalin	6.65 (51)	12.8 (106)	a)	2,3-Dicyclopro- pyl-1,2,3,4-tetra- hydrochinoxalin (20a)	Schmp. 97°C ^{e)}	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ (214.3)	Ber. 78.46 8.47 13.07 Gef. 78.46 8.49 12.97
Chinoxalin	1.7 (13)	3.26 (27)	C	2,3-Dicyclopro- pylchinoxalin (20)	Schmp. 78°C ^{e)}	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ (210.3)	Ber. 79.96 6.71 13.33 Gef. 80.10 6.77 13.46
Chinoxalin	11.5 (88)	12.0 (99)	C	2-Cyclopropyl- chinoxalin (19)	150°C/12	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ ^{b)} (170.2)	
Pyrazin	10.0 (125)	18.1 (150)	C	2-Cyclopropyl- pyrazin (21)	66°C/12 (n _D ²¹ 1.5301)	C ₇ H ₈ N ₂ ^{b)} (120.2)	Ber. 69.97 6.71 23.32 Gef. 69.12 7.01 22.94

a) Nach Zugabe von **1** analog A wird 20 min nachgerührt, dann mit H₂O hydrolysiert und mit Äther extrahiert.

b) Nach Umkristallisation aus Petroläther.

c) Das Acridin wird in 150 ml Äther ohne Zugabe von Heptan gelöst.

d) Nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser und anschließender Sublimation i. Vak.

e) Nach Umkristallisation aus Äthanol/Wasser.

f) Nach dreifacher fraktionierter Destillation neben etwa 40% nichtumgesetztem Chinoxalin und 40% **20**.

g) Die Substanz konnte nicht vollständig analysenrein erhalten werden.

Tab. 4. Umsetzungen von Pyridin und Chinolin mit Cyclopropylbromid und Magnesium

Eingesetzte Base g (mmol)	Cyclopropylbromid g (mmol)	Magnesium g (mmol)	Methode	g (Ausb.) ^{a)} (% d. Th.)	Produktverteilung ^{b)} (%)
Pyridin 3.95 (50)	6.05 (50.0)	1.22 (50.2)	D	0.77 (13)	3 (100)
Pyridin 7.9 (100)	12.1 (100.0)	2.67 (110)	E	1.9 ^{e)}	3 (32), 5 (54), 4 (3), 6 (10), 7 (1)
Pyridin ^{d)} 39.5 (500)	6.05 (50.0)	1.34 (55.1)	E	0.6	3 (3), 5 (44), 4 (4), 6 (49)
Chinolin 6.46 (50)	6.05 (50.0)	1.22 (50.2)	D	2.05 (24)	12 (100)
Chinolin 6.46 (50)	6.05 (50.0)	1.34 (55.1)	E	1.5 (18)	12 (86), 23 (14)

a) Gesamte durch Destillation isolierte Ausbeute an cyclopropylsubstituierten Produkten, prozentuale Ausbeuteangaben beziehen sich auf eingesetztes Cyclopropylbromid.

b) Gaschromatographisch bestimmte Produktverteilung vor der Destillation.

c) Nach destillativer Abtrennung der mehrfach substituierten Pyridine 4, 6, 7 lassen sich 3 und 5 leicht chromatographisch über eine Kieselsäule (Laufmittel CHCl_3 /Essigester) trennen.

d) Gleichzeitig als Lösungsmittel.

Tab. 5. Umsetzungen mit Cyclopropancarbonsäure/ $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ /AgNO₃

Eingesetzte Base	g (mmol)	Cyclopropan-carbonsäure g (mmol)	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ g (mmol)	AgNO ₃ g (mmol)	Ausb. Cyclopropylprodukte g	Ausb. Cyclopropylprodukte Produktverteilung ^{b)} (%)
Pyridin	3.16 (40)	17.2 (200)	18.2 (80)	1.36 (8.05)	1.5 ^{a,c)}	3 (37), 5 (46), 4 (2), 6 (14), 7 (1)
Pyridin	3.16 (40)	10.3 (120)	18.2 (80)	1.36 (8.05)	1.8 ^{a,c)}	3 (35), 5 (46), 4 (2), 6 (16), 7 (1)
Pyridin	0.79 (10)	21.5 (250)	17.3 (76)	1.29 (7.64)	0.4 ^{d)}	7 (52), 24 (39), 25 (9)
Pyridin	3.45 (43.7)	75.0 (872)	99.5 (436)	7.38 (43.7)	1.0 ^{a)}	7 (29), 24 (51), 25 (20)
2,4,6-Tricyclopropylpyridin	0.26 (1.3)	0.8 (9)	1.02 (4.5)	0.04 (0.24)	0.2 ^{d)}	7 (55), 24 (38), 25 (7)
Collidin	0.3 (2.5)	1.07 (12.5)	0.85 (3.7)	0.063 (0.37)	0.2 ^{d)}	26 (16), (Collidin (84))
Chinolin	1.29 (10)	4.3 (50)	3.42 (15.0)	0.255 (1.51)	0.8 ^{a)}	12 (47), 23 (48), 27 (5)
Chinolin	3.87 (30)	32.1 (373)	34.2 (150)	2.55 (15.1)	2.5 ^{a)}	12 (1), 23 (1), 27 (98) ^{e)}
Pyrimidin	4.0 (50)	21.5 (250)	17.1 (75)	1.27 (7.52)	1.1 ^{a)}	14 (77), 15 (19), 16 (2), 17 (2)

a) Nach Destillation isolierte Ausbeute an cyclopropanierten Produkten.

b) Gaschromatographisch bestimmte Produktverteilung der Cyclopropylprodukte vor der Destillation.

c) Zur Aufrennung des Produktgemisches s. Fußnote c) zu Tab. 4.

d) Rohprodukt nach Abtrennen der polymeren Anteile.

e) Sdp. 120°C/0.001 Torr; zähviskoses Öl; Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$ (Mol.-Masse 209.30) Analyse Ber. C 86.06, H 7.22, N 6.69; Gef. C 86.31, H 7.42, N 6.66.

LiOH als voluminöser Niederschlag ausfällt. Nach beendeter Reaktion wird mit Wasser hydrolysiert und gründlich mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird über $MgSO_4$ getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels fraktioniert.

c) *Methode C*: Die Stickstoffbase wird wie bei A in etwa 40 ml Äther gelöst und mit 1 umgesetzt. Man rührt 1 h bei Raumtemp. nach, hydrolysiert mit Wasser und extrahiert mit Äther. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Aceton aufgenommen und bis zur bleibenden Rosafärbung mit einer Lösung von $KMnO_4$ in Aceton versetzt. Man filtriert von ausgefallenem MnO_2 ab, wäscht den Filterkuchen gründlich mit Aceton nach und fraktioniert das Filtrat.

3. Umsetzungen mit Cyclopropylbromid/Magnesium (s. Tab. 4)

Allgemeine Arbeitsweise, Methode D: Die Grignardverbindung wird vor der Reaktion durch Zutropfen von 0.1 mol Cyclopropylbromid in 25 ml absol. Äther zu 0.1 mol Magnesiumspänen in 20 ml Äther frisch dargestellt. Dazu wird unter gutem Rühren eine Lösung der Stickstoffbase in Petroläther gegeben, wobei ein weißer Niederschlag ausfällt. Man dekantiert das Lösungsmittel, suspendiert in absol. Petroläther und erhitzt die Suspension in einem Glasautoklaven mit Magnetrührer 14 h auf $120^\circ C$. Danach wird mit Äther verdünnt und mit Wasser hydrolysiert. Man trennt die organische Phase ab, filtriert von unlöslichen Polymerprodukten ab, trocknet, dampft das Lösungsmittel ab und fraktioniert i. Vak.

Allgemeine Arbeitsweise, Methode E: 0.1 mol Stickstoffbase werden in 50 ml Petroläther mit 0.1 mol Cyclopropylbromid und 0.11 mol Magnesiumpulver unter Zusatz von wenig J_2 im Glasautoklaven unter Rühren 16 h auf $120^\circ C$ erhitzt, wobei sich ein dunkelbraunes Pulver abscheidet. Dann wird mit Wasser hydrolysiert und wie bei D aufgearbeitet.

4. Umsetzungen von Azinen und Diazinen mit Cyclopropancarbonsäure/ $(NH_4)_2S_2O_8/AgNO_3$ (s. Tab. 5).

Allgemeine Arbeitsweise: 0.1 mol Stickstoffbase werden in 0.1 mol 10proz. Schwefelsäure unter Zusatz von $AgNO_3$ und Cyclopropancarbonsäure (mol s. jeweils Tab. 5) gelöst. Bei $80^\circ C$ wird unter Rühren innerhalb von 10 min eine gesättigte wäßr. Lösung von $(NH_4)_2S_2O_8$ (mol s. Tab. 5) zuge tropft und 1 h bei $80^\circ C$ nachgerührt. Dann wird mit 1 N NaOH alkalisch gemacht und mit Chloroform mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und nach Abdampfen des Lösungsmittels mit tiefsiedendem Petroläther aufgeköcht. Es wird von ausgefallenen Feststoffen abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und fraktioniert.

[101/75]