

Zum Mechanismus der Substitution am Cyclopropanring

Ludwig Hülskämper und Peter Weyerstahl*

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Berlin,
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

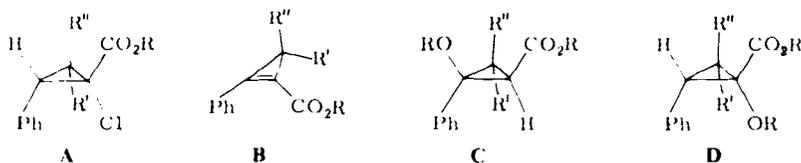
Eingegangen am 30. Juni 1980

Ausgehend von **2a** wird über **3a** und **11a** das bicyclische Chlorlacton **14a** erhalten. Dessen Reaktion mit KOtBu ergibt das Lacton **17b**, das auch aus **14b** gebildet wird. Diese Ergebnisse werden mit einem Mechanismus über die Zwischenstufe **F** erklärt. Zusätzliche Beweise sind das Ausbleiben einer Reaktion von **15a** und **b** mit KOtBu sowie die Produktverteilung bei der Reaktion der deuterierten Verbindung **16a**.

Mechanism of the Substitution at the Cyclopropane Ring

Starting from **2a** the bicyclic chlorolactone **14a** is obtained via **3a** and **11a**. Reaction of **14a** with KOtBu gives the lactone **17b** which also is formed from **14b**. These results can be explained by a mechanism via the intermediate **F**. Additional evidence is given by the failure of **15a** and **b** to react with KOtBu and by the product distribution of the reaction of deuterated compound **16a**.

Bei der von uns beschriebenen Synthese von 1-Cyclopropen-1-carbonsäure-estern vom Typ **B** durch basische Eliminierung von Chlorwasserstoff aus 1-Chlor-1-cyclopropan-carbonsäure-estern (**A**) wurde immer dann sofortige Addition des Alkoxids an die Zwischenstufe **B** zu den alkoxy-substituierten Verbindungen **C** (meist als Stereoisomeren-Gemische) beobachtet, wenn von den Substituenten R und R' mindestens einer ein H-Atom ist¹⁾. Andererseits sind die 3,3-disubstituierten 1-Cyclopropen-1-carbonsäure-ester **B** (R', R'' ≠ H) gegenüber nucleophilem Angriff sehr stabil. Die mit Alkoxiden unter relativ drastischen Bedingungen erhaltenen Produkte entsprechen dabei dem Typ **C**. Das bedeutet, aus den Estern **A** entstehen mit Alkoxiden, mögen sie gute oder schlechte Nucleophile sein, entweder die Verbindungen **B** oder **C**, nie jedoch die Produkte einer nucleophilen Substitution des Typs **D**.



A–D: R = Me, tBu

Nun ist die nucleophile Substitution am Cyclopropanring in ihrer einfachen Form bisher noch nicht verwirklicht worden, obwohl sie theoretisch möglich ist²⁾ und in bestimmten Spezialfällen auch eintritt³⁾.

Chem. Ber. 114 (1981)

Wir wollten zur Lösung dieser ungeklärten Probleme einen Beitrag liefern, indem wir ein 1-Chlor-1-cyclopropancarbonsäure-Derivat in die Reaktion einsetzten, das aus sterischen Gründen nur sehr schwer ein Cyclopropen **B**, sei es als Zwischenstufe, sei es als isolierbares Produkt, liefern sollte. Unsere Wahl fiel dabei auf das bicyclische α -Chlorlacton **14a**.

Synthese des Lactons **14a** und Reaktion mit *tert*-Butylat

Aus (*E*)- α -Methylzimtalkohol (**2a**)⁴⁾ wird nach Schützen der Hydroxylgruppe mit Dihydropyran (\rightarrow **3a**) durch Addition von CCl_2 nach der Phasentransfer-Methode das Cyclopropan **11a** in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Dabei ist es nicht notwendig, den Pyranylether **3a** zu isolieren. Die umgekehrte Folge (**2a** \rightarrow **10a** \rightarrow **11a**) liefert sehr schlechte Ausbeuten, so daß sich auch für eine Darstellung von **10a** der Umweg über **11a** empfiehlt.

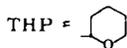
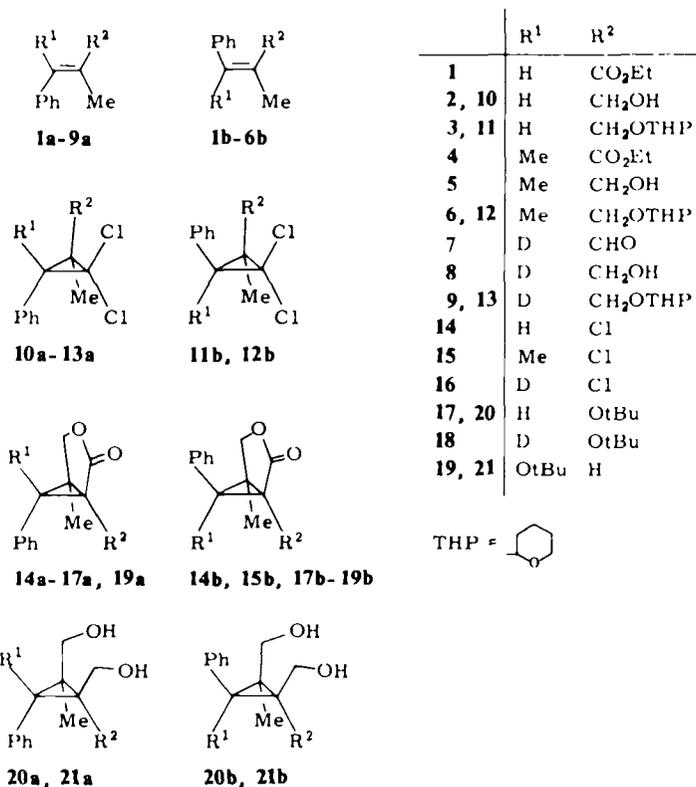
Die in Anlehnung an unsere früheren Arbeiten¹⁾ mit **11a** durchgeführte Reaktionsfolge – Halogen/Metall-Austausch, Carboxylierung und saure Aufarbeitung – ergab ein Gemisch, aus dem das Lacton **14a** kristallisiert erhalten werden konnte⁵⁾. Während **14a** mit Natriummethylat nicht reagierte, ergab die Umsetzung mit Kalium-*tert*-butylat in THF (15 min bei 0°C, 45 min bei 20°C) zu 94% eine neue Verbindung, bei der nach allen analytischen Daten das Chlor-Atom gegen eine *tert*-Butoxy-Gruppe ausgetauscht war. Da der Lactonring sowie Phenyl- und Methylgruppe unverändert waren, verblieb die Frage nach der Stellung der Substituenten. Folgt die Reaktion dem Schema **A** \rightarrow **B** \rightarrow **C**, so sollte das Lacton **19** entstehen, wobei aus sterischen Gründen das Isomere **b** wahrscheinlicher wäre. Eine nucleophile Substitution über eine Fünfcentren-Bindung sollte unter Retention der Konfiguration Lacton **17a** liefern. Die Betrachtung der ¹H- und ¹³C-NMR-Daten von **14a** und dem neuen *tert*-butoxy-substituierten Lacton hilft scheinbar nicht viel weiter. Das Cyclopropan-H-Atom (**14a**: $\delta = 2.65$) erscheint jetzt bei $\delta = 2.86$. Diese geringe Tieffeldverschiebung wäre sowohl mit Konstitution **17** wie auch **19** vereinbar. Ebenso ist ein ¹³C-NMR-Wert von $\delta = 35.5$ als Dublett in **14a**, der sich in $\delta = 38.8$ (Dublett) ändert, für **17** und **19** möglich.

Eine Klärung bringt die LiAlH_4 -Reduktion zum Diol, wobei **17** \rightarrow **20** und **19** \rightarrow **21** ergeben sollte. Die chemische Verschiebung von $\delta = 2.60$ für das Cyclopropan-Proton als Singulett, verbunden mit einem einzigen Dublett im ¹³C-NMR-Spektren bei $\delta = 40.8$, spricht eindeutig für Diol **20** und damit für das Lacton **17**. Ein Diol **21** müßte für das Cyclopropan-Proton (als Triplett) einen um etwa 0.8 ppm und für das C-Atom als Dublett einen um etwa 10 ppm nach höherem Feld verschobenen Wert zeigen.

Die Annahme, daß wir nun bei der Reaktion von **14a** mit Kalium-*tert*-butylat das Lacton **17a** isoliert haben, wobei möglicherweise der Weg über eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion unter Retention verläuft, ist jedoch voreilig. Eine genaue Betrachtung der ¹H-NMR-Daten von **14a** und dem Lacton **17** unter Heranziehen der von uns früher an zahlreichen Cyclopropan-Derivaten abgeleiteten Inkrement-Betrachtungen^{1,6)} lehrt, daß **17** die Konfiguration **b** besitzen muß. Aus Vergleichen mit verschiedenen ähnlichen Verbindungen in Lit.^{1,6)} ergibt sich, daß die CH_3 -Gruppe in **14a** mit $\delta = 1.39$ in einer Konfiguration **17a** um etwa 0.2 bis 0.3 ppm nach höherem Feld verschoben werden müßte, im Lacton **17** wird aber $\delta = 1.54$ gefunden. Es ist weiterhin unwahrscheinlich, daß die

CH₂O-Gruppe, die in **14a** als AB-Spektrum bei $\delta = 4.26, 4.47$ erscheint, im Lacton **17** mit $\delta = 3.87, 4.04$ um etwa 0.4 ppm nach höherem Feld verschoben wird, ohne daß eine Abschirmung durch einen *cis*-ständigen Phenylring wirksam wird. Schließlich läßt sich die CH₃-Gruppe im Diol **20** aus Inkrementen für analoge Verbindungen¹⁾ für eine Konfiguration **a** zu 1.2–1.3, für **b** zu etwa 1.5 berechnen. Der gefundene Wert beträgt genau $\delta = 1.50$. Aus all dem folgt zweifelsfrei die Konstitution **17b** für das Lacton und **20b** für das Diol.

Die Umsetzung der Lactone **14b**, **15a, b** und **16a** unter gleichen Bedingungen sollte die Reaktionswege klären.



Synthese der Lactone **14b**, **15a, b** und **16a**

Die Synthese von **14b** ist aufwendiger als die von **14a**, da der (*Z*)- α -Methylzimmtalkohol (**2b**) erst dargestellt werden muß. Die Reduktion eines Estergemisches **1** zu **2** mit LiAlH₄/AlCl₃ verläuft zwar sehr glatt, jedoch ist die Darstellung von **1** mit einem hohen *Z*-Anteil (**1b**) problematisch. So ergibt z. B. P–O-Olefinierung von Benzaldehyd ein **1a/b**-Gemisch von 96:4. Die besten Ergebnisse erzielten wir mit einem Verfahren von *Tanaka*⁷⁾, das ein **1a/b**-Gemisch von 21:79 lieferte. Eine Isomerentrennung auf dieser Stufe ist schwierig, aber auch unnötig, da das über die Stufen **2** → **3** → **11** → **14**.

bei denen sich das **a/b**-Verhältnis kaum ändert, erhaltene Lacton-Gemisch **14a/b** durch einfaches Umkristallisieren reines **14b** ergibt.

Auch die Synthese von **15a** und **b** begann mit den jeweiligen ungesättigten Estern **4a** und **b**, die als 1:1-Gemisch durch P-O-Olefinierung von Acetophenon mit (Diethylphosphono)propionat dargestellt und durch Säulenchromatographie getrennt wurden. Eine analoge Reaktionsfolge **4** → **5** → **6** → **12** → **15** ergab die beiden Lactone **15a** und **b**. Bedingt durch die Tetrasubstitution erforderte sowohl die Dichlorcarben-Addition (**6** → **12**) als auch die Lactonisierung relativ drastische Bedingungen.

Zur Darstellung des deuterierten Alkohols **8a** erwies sich die NaBH_4 -Reduktion des Zimtaldehyd-Derivates **7a** als gut geeignet, da dieses durch Aldolkondensation von deuteriertem Benzaldehyd⁸⁾ mit Propionaldehyd isomerenfrei in guter Ausbeute zugänglich ist. Die folgenden Stufen (**8** → **9** → **13** → **16**) wurden wieder wie für **2** beschrieben durchgeführt, wobei ein merklicher Deuterium-Verlust (¹H-NMR-Kontrolle) nicht eintritt.

Reaktion der Lactone **14b**, **15a**, **b** und **16a** mit Kalium-*tert*-butylat

Die Reaktion von **14b**, **15a** und **b** mit Kalium-*tert*-butylat ergab klare Ergebnisse. **14b** lieferte unter genau den gleichen Bedingungen wie **14a** in vergleichbarer Ausbeute das gleiche Lacton **17b**. **15a** und **b** hingegen reagieren bei Raumtemperatur überhaupt nicht. Selbst nach 8 h bei 40°C werden 70% des Ausgangsmaterials unverändert zurückgewonnen, der Rest ist verharzt. Eine andere definierte Verbindung wird auch in Spuren nicht beobachtet.

Die Umsetzung des deuterierten Lactons **16a** unter diesen Bedingungen ergab das Lacton **18b**, das durch H/D-Austausch etwa 40% **17b** enthielt. Das bedeutet, daß das Anion **F** nicht nur durch das aus dem Eliminierungsschritt vorhandene D^+ (in Form von DOtBu), sondern auch durch H^+ (aus im Ansatz befindlichen Wasserspuren) neutralisiert wird. Dies muß innerhalb der einen Stunde Reaktionszeit abgeschlossen und von der Aufarbeitung unabhängig sein, da nach Ablauf dieser Stunde zugesetztes HOtBu ebenso wie D_2O keinen wesentlichen Einfluß haben. Werden jedoch bei Reaktionsbeginn auf 0.1 g **16a** 0.3 g KOtBu und 0.3 g HOtBu zugegeben, so tritt zu 97% H/D-Austausch (→ **17b**) ein, bei Zugabe von 0.3 g DOtBu werden dagegen nur 6% D-Verlust (→ **18b**) beobachtet. Ein **17b/18b**-Gemisch definierter Zusammensetzung ändert dagegen bei Behandlung mit KOtBu/DOtBu sein H/D-Verhältnis nicht.

Diskussion

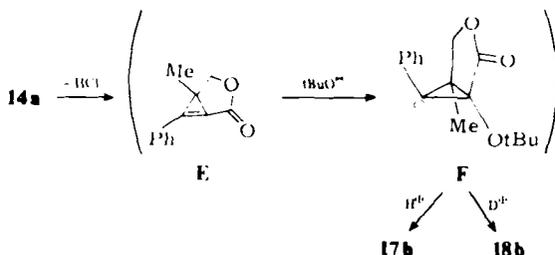
Sämtliche Ergebnisse sind miteinander vereinbar:

1. **14a** liefert ebenso wie **14b** ausschließlich **17b**.
2. **15a** und **b** reagieren überhaupt nicht.
3. Die Reaktion **16a** → **18b** verläuft über ein Anion.

Die einzige Schlußfolgerung ist, daß auch im Falle der gespannten Cyclopropan-Derivate vom Typ **14** mit basischen Nucleophilen ein Eliminierungs-Additions-Mechanismus über eine quasi-planare Zwischenstufe **E** beschritten wird.

Addition von *tert*-Butylat am Brückenkopf führt zum stabileren Anion **F**, das schließlich zu **17b** protoniert wird. Fehlt ein eliminierbares Proton, so tritt keine Reak-

tion ein, da **E** nicht erreicht werden kann. Andererseits wird **E** mit vergleichbarer Geschwindigkeit von **14a** wie von **14b** aus gebildet. Offen bleibt die Frage, warum **F** ausschließlich von der *exo*-Seite protoniert wird. Eine schlüssige Antwort kann nicht gegeben werden, es müssen aber wohl sterische Gründe dafür verantwortlich sein. Denkbar wäre jedoch auch eine direkte molekulare Addition von *t*BuOH an **E**, die unter Umgehung von **F** direkt zu **17b** führt.



P. W. dankt Herrn Prof. Dr. *Paul von R. Schleyer*, Erlangen, für anregende Diskussionen. – Dem *Fonds der Chemischen Industrie* gebührt Dank für die materielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: in CDCl₃, Bruker WH-270 (TMS als innerer Standard). – ¹³C-NMR-Spektren: in CDCl₃, Varian CFT-20. – IR-Spektren: in CHCl₃, Perkin-Elmer 257. – Massenspektren: Varian MAT-711, 70 eV. – Schmp.: Büchi SMP-20. – Sdpp.: Luftbadtemp. bei Kugelrohrdestillation (KRD). – SC: Kieselgel, Korngröße 0.15 – 0.30 mm, mit 3% Wasser desaktiviert. – Analysen: Mikroanalytische Abteilung des Instituts unter Leitung von Herrn Dr. *R. Zeisberg*. – Bei allen Aufarbeitungen wurde die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet. – THF wurde über NaH destilliert; Ether über Na-Draht getrocknet. – Bei allen Reaktionen mit Butyllithium wurde unter N₂ gearbeitet. – Trapp-Mischung: THF/Ether/Benzin (4:1:1) – BTEAC: Benzyltriethylammoniumchlorid.

Darstellung der Ester 1 und 4 durch P-Olefinierung

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Lösung von 13.4 g (0.12 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 300 ml THF werden 33.3 g (0.14 mol) 2-(Diethylphosphono)propionsäure-ethylester in 100 ml THF getropft. Es wird noch 15 min gerührt. Danach werden 0.10 mol Carbonylverbindung in 150 ml THF zugetropft, und 20 h wird unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen der Hauptmenge des THF wird in Eiswasser gegossen, 4mal ausgeethert, der Extrakt mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und eingeeengt. Das Rohprodukt wird über 100 g Kieselgel mit Benzin/Ether (9:1) filtriert und über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne destilliert.

(E)-2-Methyl-3-phenylpropensäure-ethylester (**1a**): Aus 10.6 g Benzaldehyd; Ausb. 17.0 g (90%), Sdp. 140 °C/15 Torr (Lit.⁹⁾ Sdp. 140 – 146 °C/13 Torr); enthält nach ¹H-NMR ca. 5% **1b**. – ¹H-NMR: δ = 1.35 (t, *J* = 7 Hz, CH₃), 2.12 (d, *J* = 2 Hz, 2-CH₃), 4.28 (q, *J* = 7 Hz, OCH₂), 7.28 – 7.44 (m, Ph), 7.70 (q, *J* = 2 Hz, 3-H). – ¹³C-NMR: δ = 14.0 (q, CH₃), 14.4 (q, CH₃), 60.8 (t, OCH₂), 128.3, 128.4, 128.8, 129.7, 136.1, 138.6 (C-2, -3 und Ph), 168.4 (C-1).

(E,Z)-2-Methyl-3-phenyl-2-butensäure-ethylester (**4a**, **b**): Aus 12.0 g Acetophenon werden 15.9 g (78%) **4a/b**-Gemisch (ca. 1:1) erhalten, Sdp. 131 °C/12 Torr (Lit.⁹⁾ Sdp. 135 – 140 °C/13 Torr). Nach SC an Kieselgel (1:100) mit Benzin/Ether (95:5) werden erhalten:

4a als 1. Fraktion, 7.5 g. – IR: 1700, 1630 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}-\text{CO}_2\text{R}$). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.36 (t, J = 7 Hz, CH_3), 1.76 (q, J = 2 Hz, 2- CH_3), 2.26 (q, J = 2 Hz, 4-H), 4.27 (q, J = 7 Hz, OCH_2), 7.11 – 7.41 (m, Ph). – $^{13}\text{C-NMR}$: δ = 14.3 (q, CH_3), 17.3 (q, 2- CH_3), 23.1 (q, C-4), 60.3 (t, OCH_2), 125.1, 127.0, 127.3, 128.4, 143.7, 145.4 (C-2, -3 und Ph), 169.9 (s, C-1). – MS: m/e = 204 (M^+ , 100%), 175 (M – Et, 27), 159 (M – OEt, 61), 131 (M – CO_2Et , 47).

4b als 2. Fraktion, 6.2 g. – IR: 1700, 1635 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}-\text{CO}_2\text{R}$). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.84 (t, J = 7 Hz, CH_3), 2.04 (q, J = 1 Hz, CH_3), 2.10 (q, J = 1 Hz, CH_3), 3.85 (q, J = 7 Hz, OCH_2), 7.11 – 7.35 (m, Ph). – $^{13}\text{C-NMR}$: δ = 13.5 (q, CH_3), 16.3 (q, 2- CH_3), 21.6 (q, C-4), 60.1 (t, OCH_2), 126.3, 126.9, 127.0, 128.0, 142.8, 144.4 (C-2, -3 und Ph), 170.5 (s, C-1).

(Z)-2-Methyl-3-phenylpropensäure-ethylester (**1b**): Aus 4.04 g (40 mmol) Diisopropylamin in 80 ml THF, 25.8 ml (40 mmol) 15proz. Butyllithium-Lösung, 8.88 g (40 mmol) *O*-Ethyl-*S*-(ethoxycarbonylmethyl)dithiocarbonat in 6 ml THF und 5.1 g (48 mmol) Benzaldehyd in 4 ml THF werden nach Lit.⁷⁾ 5.4 g (71%) **1b** erhalten, Sdp. 140°C/15 Torr; enthält nach $^1\text{H-NMR}$ ca. 20% **1a** (Lit.⁷⁾: **1a/b** = 21:79). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.11 (t, J = 7 Hz, CH_3), 2.09 (d, J = 2 Hz, 2- CH_3), 4.11 (q, J = 7 Hz, OCH_2), 6.71 (q, J = 2 Hz, 3-H), 7.20 – 7.35 (m, Ph). – $^{13}\text{C-NMR}$: δ = 13.8 (q, CH_3), 21.4 (q, 2- CH_3), 60.4 (t, OCH_2), 127.5, 128.0, 128.2, 130.3, 134.3, 136.7 (C-2, -3 und Ph), 169.5 (s, C-1).

(E)-2-Methyl-3-phenyl-[3-*D*]propenal (**7a**): Zu einer Lösung von 21.4 g (0.20 mol) [1-*D*]Benzaldehyd⁸⁾ in 40 ml 4proz. ethanolischem Kaliumhydroxid werden bei 10°C innerhalb von 5 h unter Rühren 23.2 g (0.40 mol) Propionaldehyd getropft. Danach werden 5 ml Eisessig zugegeben, es wird in 100 ml Wasser aufgenommen und 5mal ausgeethert. Die vereinigten Extrakte werden so weit wie möglich eingengt, dann wird in 100 ml Ether aufgenommen, mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und wieder eingengt. Der Rückstand wird unter Zugabe von 0.2 g Iod destilliert. Die Fraktion von 120 – 130°C/16 Torr wird in 100 ml Ether aufgenommen, die Lösung mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - und gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, eingengt und nach Zugabe von etwas Hydrochinon redestilliert (20-cm-Vigreux-Kolonne). Ausb. 23.6 g (80%), Sdp. 131°C/16 Torr. – $^1\text{H-NMR}$: δ = 2.09 (s, CH_3), 7.37 – 7.57 (m, Ph), 9.60 (s, CHO). – $^{13}\text{C-NMR}$: δ = 10.8 (q, CH_3), 128.7, 129.6, 130.1, 135.2, 138.3 (C-2 und Ph), 149.2 (t, J = 23 Hz, C-3), 195.2 (s, C-1). – MS: m/e = 147 (M^+ , 100%), 132 (M – Me, 8), 118 (M – CHO, 80), 92 (27). Hoचाuflösung: $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{DO}$ ber. 147.0794, gef. 147.0791.

Darstellung der Alkohole **2b**, **5a** und **b**

Allgemeine Vorschrift: Zu einer gut gerührten Lösung von 1.13 g (30 mmol) LiAlH_4 in 20 ml Ether werden bei 0°C portionsweise 1.33 g (10 mmol) AlCl_3 gegeben und anschließend bei Raumtemp. 20 mmol des jeweiligen Esters in 15 ml Ether zugetropft. Es wird noch 0.5 h nachgerührt, dann die auf 0°C abgekühlte Lösung auf Eis gegossen, der Niederschlag mit verd. Schwefelsäure aufgelöst und die Lösung 5mal ausgeethert. Der Extrakt wird mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, eingengt und destilliert.

(Z)-2-Methyl-3-phenyl-2-propen-1-ol (**2b**): Aus 4.57 g (24.1 mol) **1b**, Ausb. 3.06 g (86%), Sdp. 125°C/15 Torr (KRD); enthält ca. 20% **2a** (nach $^1\text{H-NMR}$). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.52 (s, br, OH), 2.00 (d, J = 2 Hz, CH_3), 4.27 (s, OCH_2), 6.46 (s, br, 3-H), 7.17 – 7.39 (m, Ph) [Lit.¹⁰⁾ (CCl_4): 1.79, 1.85, 4.08, 6.43]. – $^{13}\text{C-NMR}$: δ = 21.6 (q, CH_3), 61.9 (t, CH_2O), 126.5, 128.1, 128.7, 137.4, 137.8 (C-2, -3 und Ph) (Lit.¹¹⁾: 61.6).

(E)-2-Methyl-3-phenyl-2-buten-1-ol (**5a**): Aus 4.23 g (20.7 mmol) **4a**, Ausb. 2.54 g (76%), Sdp. 130°C/15 Torr (KRD) (Lit.¹²⁾ 88°C/0.9 Torr). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.60 (s, br, OH), 1.68 (q, J = 1.5 Hz, 2- CH_3), 2.04 (q, J = 1.5 Hz, CH_3), 4.31 (s, OCH_2), 7.11 – 7.38 (m, Ph). – $^{13}\text{C-NMR}$: δ = 17.9 (q, 2- CH_3), 20.3 (q, C-4), 63.7 (t, C-1), 126.3 (d), 128.0 (d), 128.2 (d), 130.5 (s), 134.2 (s), 144.6 (s) (C-2, -3 und Ph).

(*Z*)-2-Methyl-3-phenyl-2-buten-1-ol (**5b**): Aus 3.51 g (17.2 mmol) **4b**, Ausb. 2.07 g (74%), Sdp. 130 °C/15 Torr (KRD) (Lit.¹²⁾ 90–91 °C/1 Torr). – ¹H-NMR: δ = 1.40 (s, br, OH), 1.91 (q, *J* = 1 Hz, 2-CH₃), 2.00 (q, *J* = 1 Hz, CH₃), 3.95 (s, OCH₂), 7.09–7.35 (m, Ph) [Lit.¹³ (CCl₄): 1.83, 1.93, 2.50, 3.85, 7.2]. – ¹³C-NMR: δ = 16.2 (q, 2-CH₃), 21.1 (q, C-4), 64.7 (t, C-1), 126.4 (d), 128.1 (d), 130.7 (s), 134.6 (s), 144.0 (s) (C-2, -3 und Ph).

(*E*)-2-Methyl-3-phenyl-[3-*D*]-2-propen-1-ol (**8a**): Zu 20 ml einer Lösung von 1.9 g (50 mmol) NaBH₄ in 40 ml 0.2 N NaOH werden bei 40 °C unter Rühren in 15 min 3.7 g (25 mmol) **7a** getropft. Danach wird der Rest der NaBH₄-Lösung zugegeben, und weitere 3.7 g (25 mmol) **7a** werden in 15 min zugetropft. Die auf 0 °C gekühlte Lösung wird mit 20 ml 2 N H₂SO₄ versetzt, 5mal ausgeethert, der Extrakt mit gesätt. NaCl-Lösung neutral gewaschen, getrocknet, eingengt und destilliert. Sdp. 135 °C/15 Torr, Ausb. 6.03 g (81%). – ¹H-NMR: δ = 1.57 (s, br, OH), 1.92 (s, CH₃), 4.20 (s, br, OCH₂), 7.19–7.39 (m, Ph). – ¹³C-NMR: δ = 15.2 (q, CH₃), 68.5 (t, C-1), 124.6 (t, C-3), 126.4, 128.1, 128.9, 137.7 (C-2, -3 und Ph) [wie α -Methylzimtalkohol (**2a**), jedoch 124.6 (t) statt 125.0 (d). Lit.¹¹) **2a** 68.8].

C₁₀H₁₁DO Ber. 149.0951 Gef. 149.0940 (MS)

(*E*)-2-Methyl-3-phenyl-2-propen-1-ol-tetrahydro-2-pyranylether (**3a**): 8.88 g (60 mmol) (*E*)-2-Methyl-3-phenyl-2-propen-1-ol (**2a**) (α -Methylzimtalkohol, käufliches Produkt der EGA) werden mit 5.04 g (60 mmol) 3,4-Dihydro-2-*H*-pyran und 1 Tropfen konz. Salzsäure 10 h gerührt. Danach werden einige Plättchen NaOH zugegeben, es wird dekantiert und destilliert. Ausb. 13.2 g (95%), Sdp. 135 °C/2 Torr (KRD). Für die Spektren wird eine Probe an Kieselgel (1:50) mit Benzin/Ether (9:1) chromatographiert. – ¹H-NMR: δ = 1.50–2.0 (m, 3 CH₂), 1.92 (dd, *J* = 1 Hz, CH₃), 3.55, 3.93 (mc, 6'-H), 4.05, 4.29 (AB-Spektrum, br, *J* = 12 Hz, 1-H), 4.70 (dd, *J* = 4 und 3 Hz, 2'-H), 6.55 (q, *J* = 1 Hz, 3-H), 7.30 (mc, Ph). – ¹³C-NMR: δ = 15.6 (q, CH₃), 19.5 (t, C-4'), 25.6 (t, C-5'), 30.8 (t, C-3'), 62.1 (t, C-6'), 72.9 (t, C-1), 97.8 (d, C-2'), 126.4, 126.6, 128.1, 129.0, 135.2, 137.8 (C-2, -3 und Ph).

2,2-Dichlor-1-methyl-3-*t*-phenyl-1-*r*-cyclopropanmethanol (**10a**): 7.4 g (50 mmol) **2a** werden zu einem Gemisch aus 150 ml CHCl₃, 50 ml 50proz. Natronlauge und 0.15 g BTEAC gegeben. Es wird 2 h unter Rückfluß und 8 h bei Raumtemp. kräftig gerührt, dann mit 200 ml Wasser und 600 ml Ether versetzt, abgetrennt und 4mal ausgeethert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet, eingengt und an Kieselgel (1:50) mit Benzin/Ether (8:2) chromatographiert. Ausb. 2.2 g (19%), Schmp. 99–100 °C. – ¹H-NMR: δ = 1.32 (s, CH₃), 1.85 (s, br, OH), 2.71 (s, 3-H), 3.88, 4.04 (AB-Spektrum, br, *J* = 12 Hz, OCH₂), 7.32 (mc, Ph). – ¹³C-NMR: δ = 15.0 (q, CH₃), 36.4 (s, C-1), 39.9 (d, C-3), 69.2 (t, CH₂OH), 69.5 (s, C-2), 127.3, 128.3, 130.2, 132.8 (Ph). – MS: *m/e* = 230 (M⁺, 1%), 199 (M – CH₂OH, 28), 194 (M – HCl, 15), 163 (M – HCl, – CH₂OH, 100), 127 (M – 2 HCl, – CH₂OH, 83).

Darstellung der Dichlorcyclopropane 11–13

Allgemeine Vorschrift: 20 mmol des jeweiligen Alkohols werden mit 20 mmol 3,4-Dihydro-2-*H*-pyran und 1 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und 12 h gerührt. Dazu werden dann 25 ml CHCl₃, 25 ml 50proz. Natronlauge und 0.1 g BTEAC gegeben, und bei den angegebenen Temp. und Zeiten wird kräftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser aufgenommen, die org. Phase abgetrennt und 4mal ausgeethert. Der Extrakt wird mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet, eingengt und ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

2,2-Dichlor-1-methyl-3-*t*-phenyl-1-*r*-cyclopropanmethanol-tetrahydro-2-pyranylether (**11a**): Aus 2.96 g (20 mmol) **2a** werden bei Raumtemp. in 20 h 6.15 g (98%) erhalten (Epimerengemisch). – ¹H-NMR: δ = 1.26 (s, CH₃), 1.50–1.98 (m, 3 CH₂), 2.66/2.71 (2 s, 3-H), 3.50–3.60/3.83–4.01 (2 m, OCH₂-6'), 3.66, 4.03/3.67, 4.04 (2 AB-Spektren, *J* = 10 Hz, 1-CH₂O), 4.72 (mc, 2'-H),

7.30 (mc, Ph). – $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 15.0/15.6$ (q, CH_3), 19.2/19.5 (t, C-4'), 25.5 (t, C-5'), 30.6/30.7 (t, C-3'), 34.6/34.9 (s, C-1), 39.9/40.1 (d, C-3), 62.0/62.3 (t, C-6'), 69.1/69.5 (s, C-2), 72.9/73.0 (t, 1- CH_2O), 98.8 (d, C-2'), 127.2/127.3, 128.3, 130.3, 132.9/133.2 (Ph).

[3*c*-D]-2,2-Dichlor-1-methyl-3*t*-phenyl-1*r*-cyclopropanmethanol-tetrahydro-2-pyranylether (**13a**): Aus 6.58 g (44.2 mmol) **8a** werden bei Raumtemp. in 20 h 13.7 g (98%) erhalten (Epimerengemisch). – $^1\text{H-NMR}$: Übereinstimmend mit dem von **11a**, jedoch ohne 2.66/2.71 (s, 3-H). – $^{13}\text{C-NMR}$: Übereinstimmend mit dem von **11a** jedoch statt 40.1 (d, C-3) jetzt 39.8 (t, C-3).

2,2-Dichlor-1-methyl-3*c*-phenyl-1*r*-cyclopropanmethanol-tetrahydro-2-pyranylether (**11b**): Aus 2.7 g (18 mmol) **2b** werden bei Raumtemp. in 20 h 5.7 g (99%) erhalten (Epimerengemisch); enthält ca. 20% **11a**. – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.65$ (s, CH_3), 1.50–2.00 (m, 3 CH_2), 2.63 (s, 3-H), 3.23, 3.78/3.24, 3.84 (2 AB-Spektren, $J = 10$ bzw. 11 Hz, 1- CH_2O), 3.47/3.80 (mc, 6'-H), 4.51/4.56 (dd, $J = 3$ und 3.5 Hz, 2'-H), 7.24–7.40 (m, Ph). – $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 19.2/19.3$ (t, C-4'), 20.5/20.7 (q, CH_3), 25.5 (t, C-5'), 30.6 (t, C-3'), 34.0/34.1 (s, C-1), 43.0/43.1 (d, C-3), 61.7/61.9 (t, C-6'), 68.6/69.1 (t, 1- CH_2O), 69.4 (s, C-2), 98.8/99.1 (d, C-2'), 127.3, 128.3, 130.1, 133.1 (Ph).

2,2-Dichlor-1,3*c*-dimethyl-3*t*-phenyl-1*r*-cyclopropanmethanol-tetrahydro-2-pyranylether (**12a**): Aus 2.44 g (15.1 mmol) **5a** werden bei 50°C in 7 h 4.63 g (93%) erhalten (Epimerengemisch). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.24/1.28$ (2 s, 1- CH_3), 1.55/1.58 (2 s, 3- CH_3), 1.50–2.00 (m, 3 CH_2), 3.57/3.92 (mc, 6'-H), 3.64, 4.07 (AB-Spektrum, $J = 10$ Hz, 1- CH_2O), 4.69, 4.71 (dd, $J = 3$ und 3.5 Hz, 2'-H), 7.30 (mc, Ph). – $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 18.6/18.8$ (q, 1- CH_3), 19.4/19.5 (t, C-4'), 23.4 (q, 3- CH_3), 25.6 (t, C-5'), 30.8 (t, C-3'), 35.1 (s, C-1), 39.7/39.8 (s, C-3), 61.9/62.2 (t, C-6'), 69.0/69.4 (t, 1- CH_2O), 74.2 (s, C-2), 98.7/99.4 (d, C-2'), 126.5, 128.2, 130.0, 140.6 (Ph).

2,2-Dichlor-1,3*t*-dimethyl-3*c*-phenyl-1*r*-cyclopropanmethanol-tetrahydro-2-pyranylether (**12b**): Aus 1.96 g (12.1 mmol) **5b** werden bei 50°C in 7 h 3.24 g (81%) erhalten (Epimerengemisch). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.51$ (s, CH_3), 1.53 (s, CH_3), 1.50–2.00 (m, 3 CH_2), 3.16, 3.81 (AB-Spektrum, $J = 10$ Hz, 1- CH_2O), 3.47/3.79 (mc, 6'-H), 4.48, 4.53 (dd, $J = 3$ und 3.5 Hz, 2'-H), 7.31 (mc, Ph). – $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 14.7$ (q, 1- CH_3), 19.3/19.5 (t, C-4'), 23.5 (q, 3- CH_3), 25.6 (t, C-5'), 30.6/30.8 (t, C-3'), 35.0 (s, C-1), 40.1 (s, C-3), 61.8/62.0 (t, C-6'), 70.8/71.4 (t, 1- CH_2O), 74.1 (s, C-2), 98.8/99.3 (d, C-2'), 126.8, 128.3, 129.8, 140.4 (Ph).

Darstellung der α -Chlorlactone **14**–**16** (1R, ^1H -, ^{13}C -NMR s. Tab. 1, 2)

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Lösung von 50 mmol des jeweiligen Dichlorcyclopropan in 180 ml Trapp-Mischung werden unter Rühren bei –100 bis –105°C 35 ml (54 mmol) 15proz. Butyllithium-Lösung in Hexan getropft. Es wird 1 h bei dieser Temp. gerührt, danach werden 5 g festes, frisch zerkleinertes CO_2 zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wird in Ether aufgenommen, 2mal mit Iproz. Natronlauge und 2mal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßr. Phasen werden mit verd. Salzsäure angesäuert und 4mal ausgeethert. Alle organischen Phasen werden vereinigt und eingengt. Dazu werden 100 ml 2*N* HCl, 100 ml Ether und 10 ml THF gegeben. Es wird 7 h bei Raumtemp. gerührt und nach Phasentrennung die wäßr. Schicht 3mal ausgeethert. Die vereinigten Extrakte werden neutralgewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird aus Benzin/Ether umkristallisiert.

1-Chlor-2*c*-hydroxymethyl-2*t*-methyl-3*t*-phenyl-1*r*-cyclopropancarbonsäure-lacton (**14a**): Aus 15.75 g (50 mmol) **11a** werden 2.56 g (23%) erhalten, Schmp. 112°C. – MS: $m/e = 187$ ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 100%), 159 ($\text{M} - \text{Cl}$, – CO, 21).

1-Chlor-2*c*-hydroxymethyl-2*t*-methyl-3*c*-phenyl-1*r*-cyclopropancarbonsäure-lacton (**14b**): Aus 5.12 g (16.3 mmol) **11b** werden 1.05 g (29%) erhalten, Schmp. 97°C, enthält keine durch $^1\text{H-NMR}$ nachweisbaren Mengen **14a**. – MS: $m/e = 222$ (M^+ , 1%), 187 ($\text{M} - \text{Cl}$, 100), 159 ($\text{M} - \text{Cl}$, – CO, 10). Hochauflösung: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2$ ($\text{M} - \text{Cl}$) ber. 187.0759, gef. 187.0759.

Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und Analysen-Daten für die Lactone **14** – **18**

Nr.	R ¹ (s)	2-CH ₃ (s)	CH ₂ O AB-Spektrum, J [Hz]	Phenyl (m)	IR [cm ⁻¹]	Summenformel (Molmasse)	Analyse
14a ^{a)}	2.65	1.39	4.26, 4.47	7.26 – 7.43	1790, 1770	C ₁₂ H ₁₁ ClO ₂ (222.7)	Ber. C 64.73 H 4.98 Gef. C 64.55 H 4.92
14b	2.92	1.64	4.09, 4.15	7.20 – 7.39	1790, 1770		Gef. C 64.40 H 5.01
15a	1.32	1.45	4.34, 4.46	7.25 – 7.43	1800, 1775	C ₁₃ H ₁₃ ClO ₂ (236.7)	Ber. C 65.97 H 5.54 Gef. C 65.82 H 5.56
15b	1.50 ^{b)}	1.51 ^{b)}	4.10, 4.15	7.18 – 7.40	1800, 1775		Gef. C 65.57 H 5.55
17b ^{c,d)}	2.85	1.53	3.87, 4.04	7.22 – 7.38	1770	C ₁₆ H ₂₀ O ₃ (260.3)	Ber. C 73.82 H 7.74 Gef. C 73.66 H 7.59

a) **16a**: $^1\text{H-NMR}$ wie **14a**, jedoch ohne 2.65 (s), IR wie **14a**. – b) Werte austauschbar. – c) (CH₃)₃C: 1.47 (s). – d) **18b**: $^1\text{H-NMR}$ wie **17b**, jedoch ohne 2.85 (s), IR wie **17b**.

Tab. 2. $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten für Lactone **14** – **18**

Nr.	C-1 (s)	C-2 (s)	C-3	2-CH ₃ (q)	CH ₂ O (t)	C=O (s)	Phenyl
14a ^{a)}	49.1	32.2	35.5 (d)	11.8	74.3	172.6	127.8, 128.5, 130.5, 131.2
14b	51.0	35.9	40.9 (d)	16.2	69.5	171.1	128.2, 128.5, 129.0, 131.0
15a ^{b)}	53.6	36.0	37.8 (s)	15.1	71.3	171.9	127.3, 128.6, 130.1, 138.4
15b ^{c)}	55.4	36.2	39.2 (s)	11.9	71.1	171.9	127.8, 129.1, 137.9
17b ^{d,e)}	67.0	34.5	38.8 (d)	15.9	69.0	174.8	127.6, 128.9, 132.5

a) **16a** wie **14a**, jedoch 35.2 (t) statt 35.5 (d). – b) 3-CH₃: 20.2 (q). – c) 3-CH₃: 20.8 (q). – d) (CH₃)₃C: 29.9 (q), 78.4 (s). – e) **18b** wie **17b**, jedoch 38.5 (t) statt 38.8 (d).

1-Chlor-2c-hydroxymethyl-2t-methyl-3t-phenyl-[3c-D]-1r-cyclopropancarbonsäure-lacton (16a): Aus 14.11 g (44.7 mmol) **13a** werden 2.15 g (22%) erhalten, Schmp. 112°C. – MS: $m/e = 223 (M^+, 1\%), 188 (M - Cl, 59), 92 (63), 51 (100)$. Hochauflösung: $C_{12}H_{10}DO_2 (M - Cl)$ ber. 188.0822, gef. 188.0864.

1-Chlor-2c-hydroxymethyl-2t,3c-dimethyl-3t-phenyl-1r-cyclopropancarbonsäure-lacton (15a): Aus 3.90 g (11.8 mmol) **12a** werden 1.42 g (51%) erhalten, Schmp. 115°C.

1-Chlor-2c-hydroxymethyl-2t,3t-dimethyl-3c-phenyl-1r-cyclopropancarbonsäure-lacton (15b): Aus 2.85 g (8.7 mmol) **12b** werden 0.83 g (40%) erhalten, Schmp. 92°C.

Reaktionen der α -Chlorlactone **14** – **16** mit Kalium-*tert*-butylat

Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung von 0.10 g des jeweiligen Lactons in 5 ml THF wird bei 0°C mit einer Lösung von 0.10 g Kalium-*tert*-butylat in 5 ml THF versetzt. Nach der angegebenen Zeit bei der angegebenen Temperatur werden 50 ml 5proz. NH_4Cl -Lösung zugegeben, es wird 3mal ausgeethert, eingeeengt und destilliert (KRD).

Reaktion von 14a: Nach 15 min bei 0°C und 45 min bei Raumtemp. werden 0.11 g (94%) *1-tert*-Butoxy-2c-hydroxymethyl-2t-methyl-3c-phenyl-1r-cyclopropancarbonsäure-lacton (**17b**) erhalten, Sdp. 140°C/0.02 Torr. – IR: 1770 cm^{-1} . – MS: $m/e = 187 (M^+ - OtBu, 18\%), 159 (100)$. Hochauflösung: $C_{12}H_{11}O_2 (M - OtBu)$ ber. 187.0759, gef. 187.0779.

Reaktion von 16a: Es werden die Reaktionsbedingungen variiert, wodurch wechselnde Verhältnisse **17b**/*1-tert*-Butoxy-2c-hydroxymethyl-2t-methyl-3c-phenyl-[3t-D]-1r-cyclopropancarbonsäure-lacton (**18b**) erhalten werden. Die Lacton-Gesamtausb. beträgt in allen Fällen 92 – 95%.

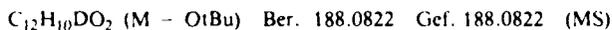
a) Bedingungen wie bei der Reaktion von **14a** vorstehend beschrieben; **17b/18b** = 40:60 (1H -NMR).

b) wie bei a), jedoch nach 1 h Zugabe von 2.0 g *tert*-Butylalkohol und weitere 24 h rühren; **17b/18b** = 50:50.

c) wie bei a), jedoch nach 1 h Zugabe von 2.0 g D_2O und weitere 15 min rühren; **17b/18b** = 40:60.

d) 0.10 g **16a** werden, wie in der allgemeinen Vorschrift beschrieben, jedoch unter Zusatz von 0.30 g Kalium-*tert*-butylat und 0.30 g *tert*-Butylalkohol, 1 h bei Raumtemp. umgesetzt; **17b/18b** = 97:3.

e) wie unter d), jedoch werden statt *tert*-Butylalkohol 0.30 g *tert*-Butylalkohol-[D]ol zugegeben; **17b/18b** = 6:94.



Reaktion von 14b: Nach 15 min bei 0°C und 45 min bei Raumtemp. werden 0.107 g (92%) **17b** erhalten, das in allen Daten mit der aus **14a** erhaltenen Substanz übereinstimmt.

Reaktion von 15a bzw. 15b: Nach 8 h bei 40°C werden etwa 0.07 g **15a** bzw. **15b** unverändert zurückerhalten. Neben etwas verharztem Material konnte keine weitere Substanz nachgewiesen werden (DC).

Reduktion des Lactons 17b: Zu einer Lösung von 26 mg (0.685 mmol) $LiAlH_4$ in 3 ml Ether wird unter Eiskühlung eine Lösung von 81 mg (0.31 mmol) **17b** in 2 ml Ether gegeben und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit 5 ml gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt, 3mal ausgeethert, der Extrakt getrocknet, eingeeengt und destilliert (KRD). Ausb. 64 mg (78%) **20b**.

1-tert-Butoxy-2t-methyl-3c-phenyl-1r,2c-cyclopropandimethanol (**20b**): Sdp. 170°C/0.02 Torr. – 1H -NMR: $\delta = 1.45 (s, (CH_3)_3C), 1.50 (s, CH_3), 1.65 (s, br, OH), 2.60 (s, 3-H), 2.87 (s, br, OH), 3.14, 4.42 (AB\text{-Spektrum}, J = 13 \text{ Hz}, OCH_2), 3.44, 3.69 (AB\text{-Spektrum}, J = 12.5 \text{ Hz}, OCH_2), 7.04 - 7.32 (m, Ph)$. – ^{13}C -NMR: $\delta = 18.3 (q, 2-CH_3), 30.4 (q, (CH_3)_3), 31.3 (s, C-2)$.

40.8 (d, C-3), 64.7 (t, 2-CH₂O), 66.2 (t, 1-CH₂O), 67.6 (s, C-1), 76.5 (s, OCM₃), 126.8, 128.6, 129.5, 136.1 (Ph). – MS: *m/e* = 145 (9%), 131 (90), 91 (57), 57 (100).

C₁₆H₂₄O₃ (264.4) Ber. C 72.69 H 9.15 Gef. C 72.44 H 9.01

- ¹⁾ V. Sander und P. Weyerstahl, Chem. Ber. **111**, 3879 (1978).
- ²⁾ W.-D. Stohrer, Chem. Ber. **107**, 1795 (1974).
- ³⁾ D. Seebach, H. Neumann und R. Dammann, Helv. Chim. Acta **62**, 1162 (1979).
- ⁴⁾ Die Zuordnung zur Reihe **a** (Ph und Me *cis*) bzw. **b** (Ph und Me *trans*) wird der Klarheit wegen in allen Fällen beibehalten, bei denen die Stereochemie eindeutig ist, auch wenn jeweils nur ein Isomeres existiert.
- ⁵⁾ **14a** wurde in unserem Arbeitskreis erstmals von N. Bruncks, Diplomarbeit, Techn. Univ. Berlin 1977, erhalten.
- ⁶⁾ Ch. Müller, F. Stier und P. Weyerstahl, Chem. Ber. **110**, 124 (1977).
- ⁷⁾ K. Tanaka, R. Tanikaga und A. Kaji, Chem. Lett. **1976**, 917.
- ⁸⁾ A. W. Burgstahler, D. E. Walker jr., J. P. Kuebrich und R. L. Schowen, J. Org. Chem. **37**, 1272 (1972).
- ⁹⁾ P. Psarréa, C. Sandris und G. Tsatsas, Bull. Soc. Chim. Fr. **1961**, 2145.
- ¹⁰⁾ P. Brownbridge und S. Warren, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1977**, 1131.
- ¹¹⁾ B. Jousseau und J.-G. Duboudin, C. R. Acad. Sci., Sér. C, **287**, 289 (1978).
- ¹²⁾ B. Mucchia, J. Chem. Eng. Data, **1968**, 562.
- ¹³⁾ S.-I. Murahashi, Y. Tamba, M. Yamamura und N. Yoshimura, J. Org. Chem. **43**, 4099 (1978).

[213/80]