

Ringöffnende C – C-Verknüpfung von Cyclopropanen mit Alkenen

Bernd Giese* und Wolfgang Zwick

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Hochschule Darmstadt, Petersenstr. 22, D-6100 Darmstadt

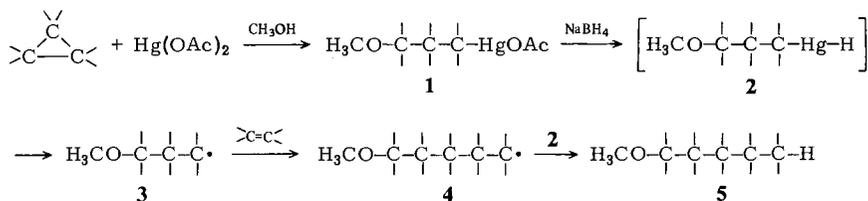
Eingegangen am 24. November 1981

Die Cyclopropane **6**–**12** liefern mit den Alkenen **13** durch Methoxymercurierung und Reduktion die Produkte **14**–**20**. Die C – C-Verknüpfung erfolgt unter milden Bedingungen, weil als Zwischenstufen dieser Synthese Alkyl-Radikale **3** und **4** auftreten. Mit elektronenziehenden Substituenten an dem Alken **13** erreichen die Ausbeuten 87% (s. Tab. 1). Dabei lassen sich mono- bis tetrasubstituierte Cyclopropane **6**–**12** einsetzen (s. Tab. 2).

Carbon – Carbon Bond-Formation via Ring-Opening between Cyclopropanes and Alkenes

Cyclopropanes **6**–**12** and alkenes **13** yield via methoxymercuration and reduction the products **14**–**20**. The carbon-carbon bond-formation occurs under mild conditions because alkyl radicals **3** and **4** are intermediates in this synthesis. With electron-withdrawing substituents at alkenes **13** yields of 87% are reached (table 1). In these reactions mono- to tetrasubstituted cyclopropanes **6**–**12** can be used (table 2).

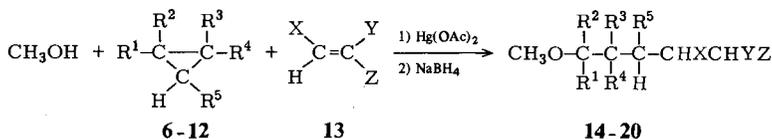
Aus Cyclopropanen entstehen durch Methoxymercurierung die Organoquecksilbersalze **1**¹⁾. Reduktion mit NaBH₄ bildet, vermutlich über die Hydride **2**²⁾, die Radikale **3**, aus denen in Gegenwart von Alkenen die Addukt-Radikale **4** entstehen. Nachfolgende H-Abstraktion liefert die Reaktionsprodukte **5**³⁾. Als H-Donor kann wieder das Organoquecksilberhydrid **2** vermutet werden, das im Zuge der Reaktion in Quecksilber und das kettentragende Radikal **3** zerfällt²⁾.



Umsetzungen mit Acrylonitril zeigten, daß diese Mehrstufensynthese ohne Isolierung der Organoquecksilbersalze **1** durchgeführt werden kann⁴⁾. Die Anwendungsbreite dieser Synthesemethode wird in der vorliegenden Arbeit beschrieben.

Bei der Durchführung der C – C-Verknüpfungsreaktion werden die Cyclopropane **6**–**12** in Methanol mercuriert, das Solvens wird durch Dichlormethan ausgetauscht und in Gegenwart der Alkene **13** wird mit NaBH₄ umgesetzt. Nach Abtrennen des ausgefallenen Quecksilbers liefert Destillation die Reaktionsprodukte **14**–**20**. Die Synthe-

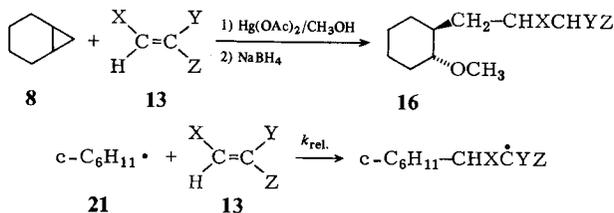
sen wurden meist mit 3-mmol-Mengen der Cyclopropane **6–12** durchgeführt. Eine Vergrößerung des Ansatzes auf z. B. 100 mmol ist ohne Schwierigkeiten möglich.



| | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|---------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 6, 14 | C ₆ H ₅ | H | H | H | H |
| 7, 15 | C ₆ H ₁₃ | H | H | H | H |
| 8, 16 | H | [CH ₂] ₄ | H | H | H |
| 9, 17 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | H | H | H |
| 10, 18 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | H | H |
| 11, 19 | CH ₃ | H | CH ₃ | H | CH ₃ |
| 12, 20 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | H |

a-m wie bei **13a-m** in Tab. 1

Die Umsetzungen von Norcaran (**8**) mit einer Vielzahl von Alkenen **13** lassen erkennen, daß diese „Eintopfmethode“ häufig mit besseren Ausbeuten abläuft, als der früher beschriebene³⁾, langwierige Syntheseweg, bei dem die Organoquecksilbersalze isoliert werden mußten (s. Tab. 1).



Tab. 1. Ausbeuten an **16a–m** aus Norcaran (**8**) und den Alkenen **13a–m** ohne Isolierung (Methode A) bzw. mit Isolierung (Methode B) der Organoquecksilbersalze und Vergleich mit den rel. Additions-geschwindigkeiten des Cyclohexyl-Radikals **21**

| Alken | X | Y | Z | Methode | | Additions-geschwindigkeit von 21 $k_{\text{rel.}}$ ^{b)} |
|------------|---|---|---|---------|-----------------|---|
| | | | | A | B ^{a)} | |
| 13a | H | H | CN | 82 | 72 | 3.6 |
| 13b | H | H | CO ₂ CH ₃ | 74 | 68 | ≅ 1.0 |
| 13c | H | H | C ₆ H ₅ | 30 | 31 | 0.15 |
| 13d | H | CH ₃ | CN | 70 | 72 | 2.0 |
| 13e | H | CH ₃ | CO ₂ CH ₃ | 60 | 61 | 0.75 |
| 13f | H | Cl | CN | 84 | 68 | 31 |
| 13g | H | Cl | Cl | 38 | 40 | 0.18 |
| 13h | CN | H | CN | 87 | 76 | 47 |
| 13i | CO ₂ C ₂ H ₅ | H | CO ₂ C ₂ H ₅ | 70 | 72 | 4.5 |
| 13j | CO ₂ C ₂ H ₅ | CO ₂ C ₂ H ₅ | H | 33 | 32 | 0.5 |
| 13k | CH ₃ | H | CN | 18 | 20 | 0.05 |
| 13l | CH ₃ | H | CO ₂ CH ₃ | 11 | 12 | 0.01 |
| 13m | CO ₂ C ₂ H ₅ | CH ₃ | CO ₂ C ₂ H ₅ | 50 | 54 | 1.3 |

^{a)} Die Ausbeuten beziehen sich auf Norcaran und sind Lit.³⁾ entnommen. – ^{b)} Die Daten sind Lit.⁵⁾ entnommen.

Die Daten in Tab. 1 zeigen, daß die Produktausbeuten weitgehend die Reaktivität nucleophiler Radikale widerspiegeln. Reaktive Alkene wie Acrylonitril (**13a**), 2-Chloracrylonitril (**13f**) und Fumarodinitril (**13h**) liefern mit Norcaran (**8**) bis zu 87% der Produkte **16**. Der Übergang zu den entsprechenden Estern senkt die Ausbeuten um etwa 10% ab, gleichzeitig verringert sich die Additions geschwindigkeit des Cyclohexyl-Radikals⁵⁾ um den Faktor 4–10. Mit den im Vergleich zu Acrylonitril etwa 20mal weniger reaktiven Alkenen Styrol (**13c**) und Dichlorethylen **13g** entstehen die Syntheseprodukte **16** zu 30–40%, während sich der sehr unreaktive Crotonester nur noch zu 10% zum Produkt **16l** umsetzt (s. Tab. 1).

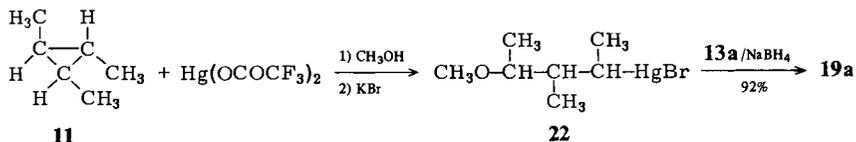
Um den Substituenteneinfluß am Cyclopropan auf die Ausbeuten kennenzulernen, wurden Synthesen mit den mono- bis tetrasubstituierten Verbindungen **6**–**12** durchgeführt (s. Tab. 2).

Tab. 2. Ausbeuten (%) an den Produkten **14**–**20** durch ringöffnende Verknüpfung der Cyclopropane **6**–**12** mit den Alkenen **13** ohne Isolierung der Organoquecksilbersalze

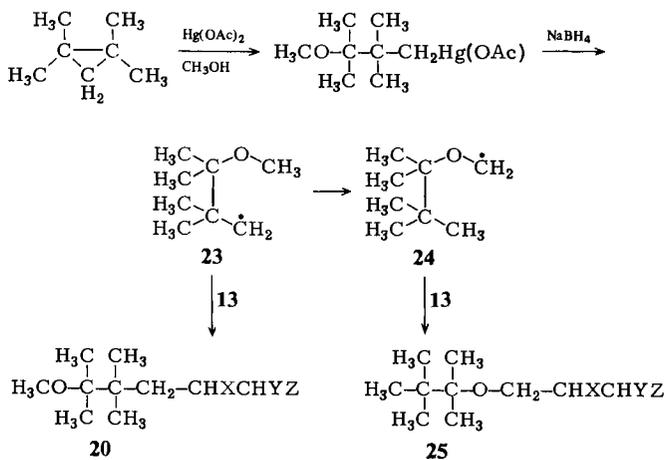
| Alken |  |  |  |  |  |  |  |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|
| 13a | 87 | 50 | 82 | 64 | 81 | 20 | 56 |
| 13e | 50 | 33 | 60 | | 50 | | 30 |
| 13i | 68 | 55 | 70 | | 71 | | 21 |
| 13m | 74 | 40 | 50 | | 50 | | 8 |

Die Ausbeuten liegen für Phenylcyclopropan (**6**), Norcaran (**8**) und 1,1,2-Trimethylcyclopropan (**10**) mit dem Mesaconsäureester **13m**, dem Fumarsäureester **13i**, dem Methacrylsäureester **13e** und Acrylonitril (**13a**) zwischen 50 und 87%. Während Hexylcyclopropan (**7**) und 1,1-Diethylcyclopropan (**9**) nur etwas schlechter reagieren, verringern sich die Ausbeuten mit 1,2,3-Trimethylcyclopropan (**11**) und 1,1,2,2-Tetramethylcyclopropan (**12**) z. T. sehr drastisch.

Beim Cyclopropan **11** liegt dies an dem sehr schlecht ablaufenden Mercurierungs schritt⁶⁾. Die C–C-Verknüpfungsreaktion mit isoliertem Organoquecksilbersalz **22** erfolgt dagegen zu 92%.

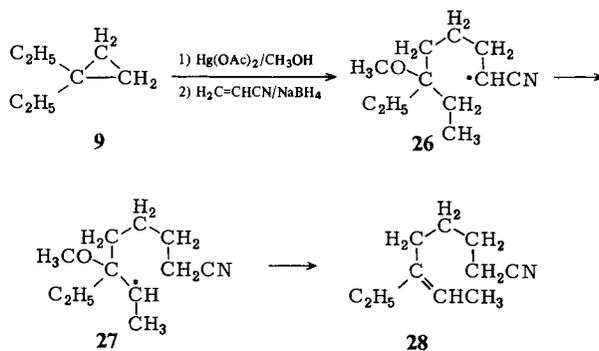


Daß mit tetramethyliertem Cyclopropan (**12**) z. T. nur sehr wenig an Produkt **20** entsteht, liegt an der für Radikale typischen intramolekularen 1,5-H-Abstraktion⁷⁾, die das Radikal **23** in **24** überführt. Diese Wasserstoffverschiebung konkurriert mit dem Angriff von **23** an das Alken **13** und liefert über **24** die Produkte **25** in unterschiedlichen Ausbeuten.



(25i, m: X, Y, Z wie in Tab. 1)

Beim Einsatz des Diethylcyclopropan 9 entsteht zusätzlich zum Hauptprodukt 17 in geringer Menge das Nebenprodukt 28, das nach intramolekularer H-Abstraktion (26 → 27) und anschließendem β-Bindungsbruch⁸⁾ (27 → 28) entstanden sein könnte.



Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: In CDCl₃-Lösung, Varian A 60, Varian EM 360, Varian XL 100. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 125. – Gaschromatographie: Perkin-Elmer Sigma 3, Carlo-Erba FTV 2150 mit SE-30 und Silicon OV-11 Säulen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 14–20: 3.0 mmol Cyclopropan 6–12 und 1.05 g (3.3 mmol) Quecksilberacetat wurden in 10 ml Methanol 6–48 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und der entstandenen Essigsäure i. Vak. versetzte man mit 15–60 mmol 13a–m, gelöst in 10 ml Dichlormethan, und reduzierte bei 20°C mit 250 mg (6.6 mmol) NaBH₄, das in 1 ml Wasser suspendiert war. Innerhalb von 30–90 min hatte sich das

Tab. 3. Siedepunkte ($^{\circ}\text{C}$ Badtemp./Torr.), IR-Absorptionen (cm^{-1}) und NMR-Daten (δ) sowie Analysen der Syntheseprodukte **15**, **17**, **18**, **19** und **20**

| | Sdp. | IR | | NMR OCH_3 | Summenformel (Molmasse) | Analyse | | |
|------------|----------|----------------------|----------------------|-----------------------|---|--------------------------|----------------|--------------|
| | | $\text{VC}=\text{O}$ | $\text{VC}=\text{N}$ | | | C | H | N |
| 15a | 110/0.08 | | 2250 | 3.32 | $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$ (211.3) | Ber. 73.88 Gef. 73.68 | 11.92 11.88 | 6.63 6.45 |
| 15e | 105/0.08 | 1745 | | 3.67 | $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (258.4) | Ber. 69.73 Gef. 69.59 | 11.69 11.59 | |
| 15i | 130/0.08 | 1740 | | 3.29 | $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (330.5) | Ber. 65.42 Gef. 65.25 | 10.37 10.46 | |
| 15m | 135/0.08 | 1740 | | 3.29 | $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (344.5) | Ber. 66.24 Gef. 65.89 | 10.53 10.26 | |
| 17a | 100/0.1 | | 2250 | 3.11 | $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}$ (183.3) | Ber. 72.08 Gef. 71.85 | 11.55 11.70 | 7.64 7.65 |
| 18a | 80/0.08 | | 2250 | 3.15 | $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ (169.3) | Ber. 70.96 Gef. 70.82 | 11.31 11.11 | 8.27 8.28 |
| 18e | 85/0.1 | 1745 | | 3.16 | $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (216.3) | Ber. 66.63 Gef. 66.91 | 11.18 11.23 | |
| 18i | 100/0.08 | 1740 | | 3.15 3.17 | $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (288.4) | Ber. 62.47 Gef. 62.34 | 9.79 9.94 | |
| 18m | 105/0.1 | 1740 | | 3.15 | $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (302.4) | Ber. 63.55 Gef. 63.20 | 9.99 9.72 | |
| 19a | 70/0.07 | | 2250 | 3.30 | $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}$ (169.3) | Ber. 70.96 Gef. 70.88 | 11.31 11.38 | 8.27 8.02 |
| 20a | 70/0.07 | | 2250 | 3.17 | $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}$ (183.3) | Ber. 72.08 Gef. 71.86 | 11.55 11.39 | 7.64 7.35 |
| 20e | 80/0.07 | 1745 | | 3.15 | $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (230.3) | Ber. 67.78 Gef. 67.48 | 11.38 11.36 | |
| 20i | 115/0.08 | 1740 | | 3.13 | $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (302.4) | Ber. 63.55 Gef. 63.38 | 10.00 10.01 | |
| 20m | 120/0.08 | 1740 | | 3.17 | $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (316.4) | Ber. 64.53 Gef. 64.77 | 10.19 10.00 | |

rasch ausgefallene Quecksilber zu einer Kugel vereinigt. Filtrieren über wenig MgSO_4 , Trocknen der org. Phase und Destillation lieferte die Reaktionsprodukte **14**–**20** (Ausbeuten in Tab. 1 und 2).

Meist genügte einmalige Destillation, um analysenreine Produkte zu erhalten. Physikalische Daten und Elementaranalysen stehen in Tab. 3. Die Ansatzgröße kann um das 35fache vergrößert werden, ohne daß sich die Ausbeuten wesentlich ändern.

Beim Einsatz von 1,2,3-Trimethylcyclopropan (**11**) muß anstelle von Quecksilberacetat mit Quecksilbertrifluoracetat gearbeitet werden.

6-Methoxy-4,5-dimethylheptannitril (19a): Eine Lösung von 680 mg (1.7 mmol) 3-(Brommercuri)-4-methoxy-3-methylpentan⁶) und 2.0 g (37 mmol) Acrylonitril in 5 ml Dichlormethan wurde bei 20°C mit 80 mg (2.1 mmol) NaBH_4 versetzt, das in 0.5 ml Wasser suspendiert war. Nach 25 min filtrierte man über wenig MgSO_4 ab, wusch den Kolben 2mal mit je 5 ml Dichlormethan und trocknete die org. Phase über MgSO_4 . Bei 70°C (Badtemp.)/0.07 Torr gingen 270 mg (93%) des analysenreinen Produkts **19a** über (Physikalische Daten in Tab. 3).

Umsetzungen mit 1,1,2,2-Tetramethylcyclopropan (12): Die Reaktion lieferte neben **20** die Umlagerungsprodukte **25**, die sich beim Einsatz von Fumarester **13i** und Mesaconester **13m** abtrennen ließen.

2-[(1,1,2,2-Tetramethylpropoxy)methyl]butandisäure-diethylester (25i): 295 mg (3.0 mmol) **12** wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift mit 1.05 g (3.3 mmol) Quecksilberacetat in 10 ml Methanol umgesetzt und in Gegenwart von 5.2 g (30 mmol) Fumarester **13i** mit 250 mg (6.6 mmol) NaBH_4 reduziert. Destillation lieferte ein 30:70-Gemisch, das sich säulenchromatographisch über Kieselgel (Hexan/Dichlormethan = 10:90) auftrennen ließ. Als Hauptprodukt wurden 190 mg (21%) **20i** (s. Tab. 2 und 3) und als Nebenprodukt 80 mg (9%) **25i** isoliert. Physikalische Daten und Elementaranalyse von **25i**: Sdp. 110°C (Badtemp.)/0.08 Torr. – IR: 1740 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR: δ = 0.87 (s, 3 CH_3), 1.04 (s, 2 CH_3), 1.23 (t, J = 7.0 Hz; 2 CH_3), 3.40–3.70 (m, OCH_2), 4.16 (q, J = 7.0 Hz; 2 CH_2). – MS: m/e = 245 [1.5%, M – C(CH_3)₃], 203 [4, M – (CH_3)₃CC(CH_3)₂], 187 [100, M – (CH_3)₃CC(CH_3)₂O], 99 [23, (CH_3)₃CC(CH_3)₂], 57 [72, (CH_3)₃C]. $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (302.4) Ber. C 63.55 H 10.00 Gef. C 63.82 H 10.03

2-Methyl-3-[(1,1,2,2-tetramethylpropoxy)methyl]butandisäure-diethylester (25m): Bei der Umsetzung des Tetramethylcyclopropan **12** mit dem Mesaconsäureester **13m** gemäß der allgemeinen Vorschrift entstanden im Verhältnis 70:30 das Umlagerungsprodukt **25m** und die nicht umgelagerte Verbindung **20m** als Diastereomerenpaare. Die Auftrennung in **25m** und **20m** erfolgte säulenchromatographisch über Kieselgel (Dichlormethan). Mit Dichlormethan/Hexan (80:20) konnten 70 mg (7.5%) und 90 mg (9.5%) der beiden Diastereomeren (**A** und **B**) von **25m** isoliert werden.

Diastereomeres **A** von **25m**: IR: 1745 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR: δ = 0.88 (s, 3 CH_3), 1.06 (s, 2 CH_3), 1.18 (d, J = 7.0 Hz; CH_3), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 2 CH_3), 3.65 (mc, OCH_2); 4.13, 4.15 (q, J = 7.0 Hz; CH_2). – MS: m/e = 259 [1%, M – (CH_3)₃C], 217 [3, M – (CH_3)₃CC(CH_3)₂], 201 [100, M – (CH_3)₃CC(CH_3)₂O], 99 [15, (CH_3)₃CC(CH_3)₂], 57 [71, (CH_3)₃C].

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (316.4) Ber. C 64.53 H 10.19 Gef. C 64.77 H 9.94

Diastereomeres **B** von **25m**: IR: 1745 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR: δ = 0.87 (s, 3 CH_3), 1.04 (s, 2 CH_3), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, CH_3), 1.25 (t, J = 7.0 Hz; 2 CH_3), 3.35–3.65 (m, OCH_2), 4.16 (q, J = 7.0 Hz; 2 CH_2). – MS: m/e = 271 (0.5%, M – $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$); 259 [1, M – (CH_3)₃C], 217 [6, M – (CH_3)₃CC(CH_3)₂], 201 [100, M – (CH_3)₃CC(CH_3)₂O], 99 [25, (CH_3)₃CC(CH_3)₂], 57 [55, (CH_3)₃C].

6-Ethyl-6-octennitril (28): 395 mg (4.0 mmol) 1,1-Diethylcyclopropan (**9**) und 1.28 g (4.0 mmol) Quecksilberacetat wurden analog der allgemeinen Vorschrift in 13 ml Methanol 24 h erhitzt und

in Gegenwart von 4.3 g (80 mmol) Acrylonitril mit 200 mg (5.0 mmol) NaBH_4 reduziert. Durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Dichlormethan) konnten neben 470 mg (64%) **17a** (s. Tab. 2 und 3) 50 mg (8%) des Nebenproduktes **28** isoliert werden. **28**: Sdp. 60°C (Badtemp.)/0.1 Torr. – IR: 2245 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 830 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.95, 0.98$ (t, $J = 7.4\text{ Hz}$; CH_3), 5.23 (mc, $\text{C}=\text{CH}$). – MS: $m/e = 151$ (3%, M^+), 136 (13, $\text{M} - \text{CH}_3$), 122 (17, $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5$), 83 [23, $\text{M} - (\text{CH}_2)_3\text{CN}$], 55 (100, C_4H_7).

- 1) K. P. Zeller, H. Straub und H. Leditschke in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. XIII/2b, Thieme, Stuttgart 1974.
- 2) C. L. Hill und G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. **96**, 870 (1974).
- 3) B. Giese und W. Zwick, Chem. Ber. **112**, 3766 (1979).
- 4) B. Giese und W. Zwick, Tetrahedron Lett. **21**, 3569 (1980).
- 5) B. Giese und J. Meixner, Angew. Chem. **92**, 215 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **19**, 206 (1980); B. Giese und J. Meixner, Polym. Bull. **2**, 805 (1980).
- 6) C. H. DePuy und R. H. McGirk, J. Am. Chem. Soc. **96**, 1121 (1974).
- 7) J. W. Wilt in Free Radicals (J. K. Kochi), Bd. I, S. 333, Wiley, N.Y. 1973.
- 8) J. A. Kerr und A. C. Lloyd, Q. Rev., Chem. Soc. **22**, 549 (1968).

[417/81]