

Reaktivität von 1-Cyclopropen-1-carbonsäurelactonen in Abhängigkeit von der Größe des Lactonringes

Gernot Frenking, Ludwig Hülskämper und Peter Weyerstahl*

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

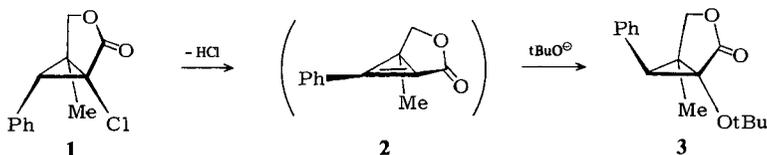
Eingegangen am 29. Dezember 1981

Während bei der Reaktion des bicyclischen γ -Lactons **1** mit KOtBu durch Addition an das intermediäre Cyclopropenlacton **2** in der 1-Stellung und anschließende *exo*-Protonierung das Lacton **3** entsteht, ergibt das aus dem Cinnamylbromid **4** leicht in fünf Stufen erhältliche δ -Lacton **13** die *tert*-Butoxylactone **15a** und **b**, die durch Addition an das nicht faßbare Lacton **17** in 2-Stellung gebildet werden. Das ϵ -Lacton **14** reagiert analog zu **16a** und **b**, jedoch ist daneben auch das gespannte Cyclopropenlacton **18** isolierbar. MINDO/3-Rechnungen zeigen, daß dieses unterschiedliche Verhalten überwiegend auf sterische und weniger auf elektronische Gründe zurückzuführen ist.

Reactivity of 1-Cyclopropene-1-carboxylic Acid Lactones Dependent on the Size of the Lactone Ring

The reaction of the bicyclic γ -lactone **1** with KOtBu leads to lactone **3** by addition of *tert*-butoxide at the 1-position of the intermediate cyclopropene lactone **2** and subsequent *exo*-protonation. In contrast, the δ -lactone **13**, readily available from cinnamyl bromide **4** in five steps, gives the *tert*-butoxylactones **15a** and **b**, formed by addition to the nonisolable lactone **17** in 2-position. The ϵ -lactone **14** reacts analogously to give **16a** and **b**, however, in that case also the strained cyclopropene lactone **18** can be isolated. MINDO/3 calculations show that mainly steric rather than electronic effects are responsible for this different behavior.

In unserer vorigen Mitteilung hatten wir die Umsetzung des Chlorlactons **1** mit KOtBu beschrieben, die über das intermediäre, hochgespannte Cyclopropenlacton **2** einheitlich zum *tert*-Butoxylacton **3** führt¹⁾. Über die Gründe der anomalen Addition des *tert*-Butoxy-Anions am C-1 und die ausschließlich von der *exo*-Seite erfolgende Protonierung des resultierenden Anions konnten nur Vermutungen angestellt werden.

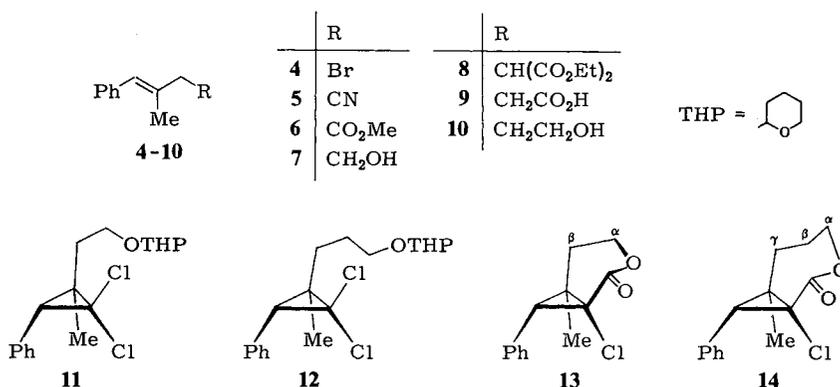


Zur Klärung der offenen Fragen sollten die zu **1** homologen Lactone mit 6- und 7-Ring dargestellt und mit KOtBu umgesetzt werden. Rechnungen nach dem MINDO/3-Verfahren sollten mit den experimentellen Ergebnissen verglichen werden.

Synthese der Lactone 13 und 14

Zur Darstellung des sterisch einheitlichen Esters **6** erwies sich weder die Grignard-Reaktion von Phenylaceton und Bromessigsäureester mit anschließender Wasserabspaltung²⁾ noch die PO-Olefinierung mit diesen Ausgangsmaterialien³⁾ als geeignet, da alle 5 bzw. 4 möglichen Isomeren gebildet wurden.

Daher wurde aus dem Cinnamylbromid **4** mit CuCN das Nitril **5** hergestellt⁴⁾, das über den Imidsäureester zum Ester **6** umgesetzt wurde. Aus dem durch Reduktion mit LiAlH₄ erhältlichen Alkohol **7** wurde nach Schützen der Hydroxygruppe mit Dihydropyran und Addition von CCl₂ nach der Phasentransfermethode¹⁾ das Cyclopropan **11** erhalten. Nach Chlor/Lithium-Austausch, Carboxylierung und saurer Aufarbeitung wird im Gegensatz zur Bildung von **1** nicht direkt das Lacton **13**, sondern die Hydroxycarbonsäure erhalten, die jedoch ohne Isolierung durch Erhitzen mit *p*-Toluolsulfonsäure direkt in **13** umgewandelt wird.

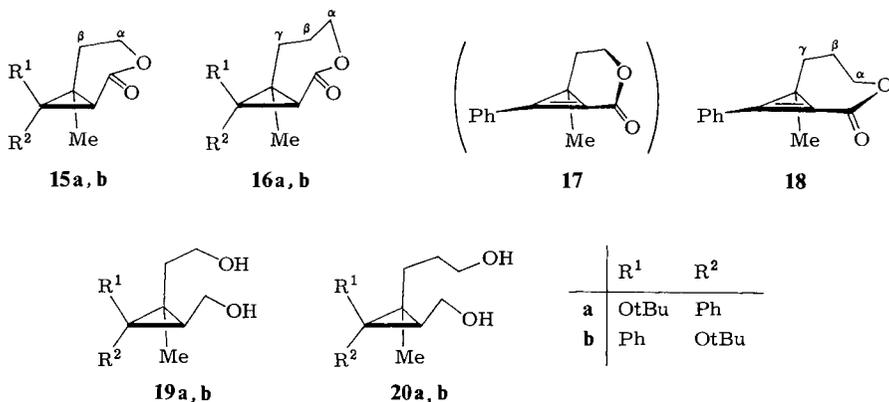


Zur Darstellung des homologen Lactons **14** wird **4** in einer Malonester-Synthese über **8** zur Carbonsäure **9** umgesetzt, die direkt mit LiAlH₄ in Dioxan zum Alkohol **10** reduziert wird. Eine analoge Reaktion wie bei **7** mit Dihydropyran, gefolgt von der CCl₂-Addition, führt zum Cyclopropan **12**, aus dem durch die oben beschriebene Reaktionsfolge ebenfalls nicht direkt das Lacton **14**, sondern die Hydroxycarbonsäure gebildet wird. Zur Cyclisierung erwies sich *Mukaiyamas* Reagenz (2-Chlor-1-methylpyridinium-iodid)⁵⁾ als am besten geeignet.

Die ¹H-NMR-Spektren von **13** und **14** sind bemerkenswert. Die α- und β-Protonen von **13** ergeben ein normales ABXY-System, wobei die Kopplungskonstanten axiale und äquatoriale Protonen nahelegen. Das Dreiding-Modell zeigt für den Lactonring auch eine dieser Situation entsprechende günstige Halbsessel-Konformation. Auch im Siebenring-Lacton **14** ist die chemische Verschiebung der α- und β-Protonen im erwarteten Bereich, die γ-Protonen sind jedoch mit Werten von δ = 2.42 und 1.16 unerwartet stark verschieden, wobei die Zuordnung durch Spin-Entkopplung bei 400 MHz gesichert wurde. Eine Erklärung findet dieser Befund durch eine ebenfalls im Dreiding-Modell erkennbare Vorzugskonformation, bei der ein γ-Proton durch das räumlich nahe Lacton-Sauerstoffatom entschirmt, das andere durch die Methylgruppe abgeschirmt wird.

Reaktion der Lactone **13** und **14** mit Kalium-*tert*-butylat

Bei der Reaktion des Chlorklactons **13** mit KOtBu bei Raumtemperatur werden die *tert*-Butoxylactone **15a** und **b** im Verhältnis 1:2 (62% isolierte Gesamtausbeute) als einzige Produkte erhalten. An zwei rasch verschwindenden Banden bei 1810 und 1695 cm^{-1} , auftretend im IR-Spektrum des Rohproduktes eines Ansatzes, der bei 0°C mit weniger KOtBu in THF durchgeführt wurde, erkennt man die erhöhte Stabilität des δ -Lactons **17** gegenüber dem γ -Lacton **2**. Die im Gegensatz zur Reaktion **1** \rightarrow **3** hier mit der Bildung von **15a** und **b** erfolgte „normale“ Addition wird bereits durch die starke Hochfeldverschiebung des Cyclopropan-Protons ($\delta = 2.12$ für **15a** und 2.29 für **15b**) gegenüber **3** ($\delta = 2.85$) angezeigt. Die Konfiguration wird ebenfalls dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum entnommen. Der starke Abschirmungseffekt einer *cis*-ständigen Phenylgruppe¹⁾ wirkt auf die Protonen des Lactonringes bzw. die Methylgruppe so, daß sich jeweils Unterschiede von etwa 0.5 ppm ergeben. Die Konstitution wird durch die Reduktion von **15a** und **b** mit LiAlH_4 zu den Diolen **19a** und **b** gesichert¹⁾, da hier die chemische Verschiebung und Kopplung mit der CH_2OH -Gruppe die Stellung des Protons völlig zweifelsfrei macht. Auch bei **19a** und **b** wird der Abschirmungseffekt der Phenylgruppe deutlich, der eine zusätzliche Bestätigung der Konfiguration bringt.



Das Lacton **14** reagiert mit KOtBu analog zu einem **16a/b**-Gemisch (etwa im Verhältnis 2:3), dessen Konstitution und Konfiguration, ebenso wie bei **15a/b** beschrieben, spektroskopisch und durch Reduktion zu den Diolen **20a/b** bewiesen wird. Doch bereits im IR-Spektrum des Rohprodukts zeigte eine über längere Zeit unveränderte Bande bei 1810 cm^{-1} an, daß, offenbar neben den Additionsprodukten **16a, b** des *t*BuO-Anions an das intermediäre Cyclopropeno-Lacton **18**, dieses noch teilweise im Reaktionsgemisch vorhanden war. Durch die nachlassende Ringspannung ist dieses Cyclopropen gerade so stabil, daß es bei Raumtemperatur offenbar nicht wesentlich schneller mit KOtBu reagiert als das Edukt **14**. Durch rasche Chromatographie ließ sich **18** auf etwa 50% Reinheit anreichern und so spektroskopisch vermessen. Weitere Chromatographie ergibt durch Zersetzung schlechtere Präparate. Die Analogie im IR-, UV-, $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zu den offenkettigen Cyclopropen-carbonsäureestern⁶⁾, besonders die starke IR-Bande bei 1810 cm^{-1} , ein Dublett-Dublett

bei $\delta = 7.71$ mit $J = 8$ und 2 Hz für die *o*-Protonen des Phenylringes in Konjugation mit der Cyclopropen-Doppelbindung und ein ^{13}C -NMR-Signal bei 117 ppm lassen kaum Zweifel an der Struktur zu. Die Reaktion des angereicherten **18** mit KOtBu in THF führt zu dem gleichen **16a/b**-Gemisch wie die des Chlorlactons **14**, was durch Verfolgen der Reaktion mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie bei 400 MHz leicht nachgewiesen werden kann. Isoliertes **16a** bzw. **b** bleibt dagegen selbst bei langer Einwirkung von KOtBu, auch bei erhöhter Temperatur, unverändert.

MINDO/3-Rechnungen zu den Lactonen **2**, **17** und **18**

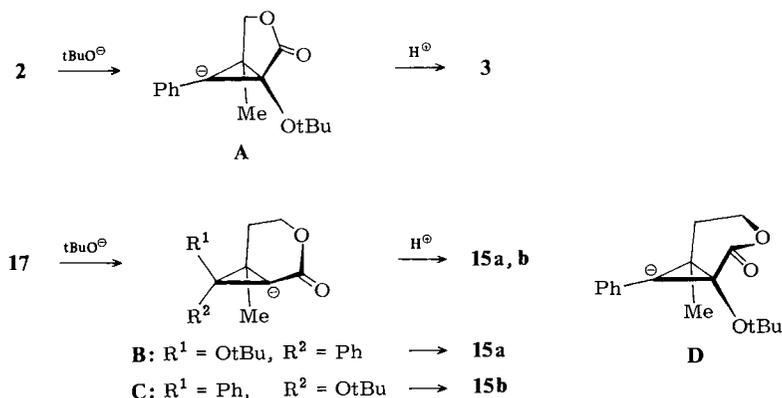
Zur Stabilität bzw. Reaktivität der Cyclopropen-Lactone **2**, **17** und **18** wurden MINDO/3-Rechnungen⁷⁾ durchgeführt, welche die in Tab. 1 angegebenen Bildungsenthalpien, Interplanarwinkel und Energieeigenwerte der LUMOs ergeben.

Tab 1. MINDO/3-Berechnung für die Lactone **2**, **17** und **18**

Nr.	H_f [kcal/mol]	Interplanarwinkel C=O/C-1/C-3/C-2 [grad]	ϵ_{LUMO} [eV]
2	+ 6.0	40	-0.20
17	- 7.0	30	-0.07
18	-14.7	24	-0.03

Alle drei Größen korrelieren miteinander und erklären das gefundene Reaktionsverhalten. Der Interplanarwinkel ist der Winkel, um den die Bindung zur Carboxylgruppe aus der Ebene des Cyclopropens herausgedreht ist. Er zeigt, wie zu erwarten, abnehmende Werte mit zunehmender Ringgröße, wobei sich der Übergang vom Fünf- zum Sechsring stärker bemerkbar macht als der vom Sechs- zum Siebenring. Ebenso zeigen die Bildungsenthalpien einen Stabilitätsgewinn von 13.0 bzw. 7.7 kcal/mol mit der Ringgröße. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß ohnehin durch jede weitere CH_2 -Gruppe 4–6 kcal/mol Energiegewinn resultieren⁷⁾. Die erhöhte Reaktivität bei kleinerer Ringgröße zeigt sich auch in der Energielage der LUMOs, da nach dem Frontorbital-Modell die Reaktivität eines Elektronenacceptors mit energetisch tiefer liegendem LUMO zunimmt⁸⁾.

Weiterhin wurden MINDO/3-Rechnungen zu der Regioselektivität der Addition des tBuO-Anions an **2** bzw. **17** und der Protonierung der Anionen **A–C** durchgeführt. Wie aus Tab. 2 hervorgeht, ist die Addition des tBuO-Anions an **2** zum Anion **A** deutlich gegenüber einer Addition an C-2 bevorzugt. Eine genauere Untersuchung der Rechenergebnisse zeigt, daß zwar der elektronische Anteil der berechneten Gesamtenergien für die C-2-Additionsprodukte günstiger ist, die Kernabstoßungsenergie aber **A** stabiler werden läßt. Die nachfolgende Addition des Protons an C-2 sollte nach der Rechnung in Übereinstimmung mit dem experimentellen Befund von der *exo*-Seite erfolgen. Die Bevorzugung resultiert ebenfalls aus der Kernabstoßungsenergie, d. h. sie hat sterische Ursachen. Der geringe Unterschied von nur 2 kcal/mol läßt eigentlich ein Gemisch erwarten. Da ausschließlich **3** gebildet wird, ist in den Rechnungen offenbar die *exo*-Stellung etwas zu schlecht gegenüber der *endo*-Stellung kalkuliert worden.



Tab. 2. Bildungsenthalpien der Anionen aus der Reaktion 2 bzw. 17 mit $tBuO^-$ und der *tert*-Butoxylactone aus diesen Anionen in Abhängigkeit von der Angriffsrichtung [kcal/mol]

Angriffsrichtung der Addition von $tBuO^-$, (H^+)	2	Lacton 17
C-1, (C-2 _{exo})	-91, (-77)	-91, (-74)
(C-2 _{endo})	(-75)	(-71)
C-2 _{exo'} (C-1)	-84, (-75)	-91, (-76)
C-2 _{endo'} (C-1)	-83, (-71)	-91, (-78)

Bei der Addition an das δ -Lacton 17 ergibt sich eine Verschiebung zugunsten des C-2-Additionsprodukts, wobei nach Tab. 2 ein Gemisch aller drei möglichen Anionen **B–D** vorliegen sollte. Erst nach Addition des Protons ist das „normale“ Additionsprodukt **15a/b** bevorzugt. Auch hier tritt die Benachteiligung der *exo*-Stellung in den Rechnungen hervor. Während experimentell **15a:b** im Verhältnis 1:2 gefunden wurde, ist **15a** nach den Rechnungen um 2 kcal/mol stabiler als **15b**. Auf jeden Fall wird die Regioselektivität der *tert*-Butylat-Addition in Abhängigkeit von der Ringgröße durch die Rechnungen eindeutig belegt.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (DFG-Vorhaben We 502/13-2), dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1H -NMR-Spektren: in $CDCl_3$, Bruker WH-400 (TMS als innerer Standard). – ^{13}C -NMR-Spektren: in $CDCl_3$, Varian CFT-20. – IR-Spektren: in $CHCl_3$, 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 $MgSO_4$ getrocknet. – THF wurde über NaH destilliert; Ether, Dioxan und Methylchlorid wurden über Molekularsieb getrocknet.

(*E*)-3-Brom-2-methyl-1-phenyl-1-propen (4): 29.6 g (0.20 mol) α -Methylzimtalkohol (dargestellt aus käuflichem α -Methylzimtaldehyd durch Reduktion mit NaBH₄ nach Lit.¹⁾) werden mit 120 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure 3 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wird 3mal ausgeethert und eingengt. Ausb. 37.3 g (88%), wird als Rohprodukt weiterverarbeitet (Lit.⁹⁾ Sdp. 165 bis 165.5°C/26–30 Torr). – ¹H-NMR: δ = 2.02 (d, J = 1.5 Hz; Me), 4.15 (s; CH₂), 6.65 (s, br.; 1-H), 7.2–7.4 (m; Ph). – ¹³C-NMR: δ = 16.4 (q; Me), 42.0 (t; C-3), 127.1, 128.2, 128.9, 130.1, 134.3, 136.8 (C-1, -2 und Ph). – MS: m/e = 210/212 (M⁺, 3%), 131 (M – Br, 100).

(*E*)-3-Methyl-4-phenyl-3-butennitril (5): 8.44 g (40 mmol) 4 werden mit 3.94 g (44 mmol) CuCN im Kugelrohr vermischt und langsam auf 130°C erhitzt. Nach 5 min bei dieser Temp. wird direkt i. Vak. abdestilliert. Ausb. 4.20 g (67%), Sdp. 150°C/14 Torr (Lit.⁴⁾ Sdp. 136–140°C/10 Torr). – IR: 2260 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR: δ = 1.96 (s; Me), 3.22 (s; CH₂), 6.59 (s; 4-H), 7.2–7.4 (m; Ph). – ¹³C-NMR: δ = 17.5 (q; Me), 27.8 (t; C-2), 117.4 (s; CN), 127.1, 127.4, 128.3, 128.8, 129.1, 136.6 (C-3, -4 und Ph). – MS: m/e = 157 (M⁺, 100%), 142 (M – Me, 22), 129 (M – CN, 25), 115 (M – CH₂CN, 59).

(*E*)-3-Methyl-4-phenyl-3-buten-3-yl-methyl-ester (6): In ein Gemisch von 7.35 g (46.8 mmol) 5, 4.5 ml absol. Methanol und 20 ml Ether wird unter Eiskühlung innerhalb von 3 h 5mal getrocknetes HCl-Gas eingeleitet. Nach Einengen i. Vak. unter vollständiger Entfernung überschüssigen Methanols wird durch Zugabe von Ether ein Kristallbrei erhalten, der schnell abgesaugt und mit wenig Ether gewaschen wird. Das Salz wird mit 100 ml Wasser 1 h gerührt, das sich abscheidende Öl in Ether aufgenommen, nachextrahiert, eingengt und destilliert. Ausb. 4.45 g (50%), Sdp. 150°C/18 Torr (KRD) [Lit.²⁾ Sdp. 146–147°C/12 Torr, für Isomeren-Gemisch]. – IR: 1730 cm⁻¹ (CO₂Me). – ¹H-NMR: δ = 1.94 (d, J = 2 Hz; Me), 3.19 (s; CH₂), 3.72 (s; OMe), 6.39 (s, br.; 4-H), 7.2–7.35 (m; Ph). – ¹³C-NMR: δ = 18.0 (q; Me), 45.6 (t; C-2), 51.7 (q; OMe), 126.5, 128.1, 128.9, 129.2, 131.6, 137.7 (C-3, -4 und Ph), 171.8 (s; CO). – MS: m/e = 190 (M⁺, 60%), 158 (M – MeOH, 30), 131 (M – CO₂Me, 100).

(*E*)-3-Methyl-4-phenyl-3-buten-1-ol (7): Zu 27.0 g (71 mmol) LiAlH₄ in 100 ml Ether werden unter Rühren bei 0°C 13.4 g (71 mmol) 6 in 50 ml Ether langsam zugegeben. Danach wird auf Raumtemp. erwärmt und noch 30 min gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung mit Eis/verd. Schwefelsäure wird destilliert. Ausb. 10.1 g (88%), Sdp. 150°C/15 Torr (KRD) [Lit.¹⁰⁾ Sdp. 106–109°C/0.2–0.3 Torr]. – ¹H-NMR: δ = 1.48 (s, br.; OH), 1.90 (d, J = 2 Hz; Me), 2.45 (td, J = 6.5 und 1 Hz; 2-H), 3.80 (t, J = 6.5 Hz; OCH₂), 6.36 (s, br.; 4-H), 7.2–7.35 (m; Ph). – ¹³C-NMR: δ = 17.7 (q; Me), 43.7 (t; C-2), 60.7 (t; C-1), 126.2, 127.4, 128.1, 128.9, 135.3, 138.1 (C-3, -4 und Ph). – MS: m/e = 162 (M⁺, 41%), 131 (M – CH₂OH, 100).

(*E*)-(2-Methyl-3-phenyl-2-propenyl)malonsäure-diethylester (8): Zu einer heißen Lösung von 1.38 g (60 mmol) Natrium in 30 ml Ethanol werden 9.6 g (60 mmol) Malonsäure-diethylester gegeben, unter Rühren 10.55 g (50 mmol) 4 zugetropft und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen der Hauptmenge Ethanol i. Vak. wird der Rückstand in Eiswasser gegeben, 3mal ausgeethert, eingengt und destilliert. Ausb. 12.15 g (84%), Sdp. 150°C/0.02 Torr (KRD). – IR: 1730 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR: δ = 1.27 (t, J = 7 Hz; Me), 1.87 (d, J = 1 Hz; 2-Me), 2.78 (dd, J = 8 und 1 Hz; 1-H), 3.66 (t, J = 8 Hz; CH), 4.20 (q, J = 7 Hz; OCH₂), 6.33 (s, br.; 3-H), 7.17–7.33 (m; Ph). – ¹³C-NMR: δ = 14.1 (q; Me), 17.4 (q; 2-Me), 39.5 (t; C-1), 51.0 (d; CH), 61.4 (t; OCH₂), 126.3, 127.7, 128.1, 128.8, 134.5, 138.0 (C-3, -2 und Ph), 169.0 (s; CO). – MS: m/e = 290 (M⁺, 20%), 244 (M – EtOH, 38), 198 (M – 2 EtOH, 60), 143 (M – 2 CO₂Et, – H, 100).

C₁₇H₂₂O₄ (290.4) Ber. C 70.32 H 7.64 Gef. C 70.17 H 7.70

(*E*)-4-Methyl-5-phenyl-4-pentensäure (9): 58.0 g (0.20 mol) 8 in 100 ml Ethanol werden mit einer Kalilauge aus 40 g KOH und 50 ml Wasser 4 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Ethanol weitgehend i. Vak. abgezogen, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure

unter Eiskühlung bis pH 1 angesäuert. Nach 5maligem Ausethern wird eingengt und der Rückstand im Kugelrohr bei Wasserstrahlvakuum auf 170–180°C erhitzt. Unter CO₂-Entwicklung destilliert **9** über. Ausb. 25.0 g (66%). – ¹H-NMR: δ = 1.88 (d, J = 1 Hz; Me), 2.5–2.6 (A₂B₂-Spektrum; CH₂CH₂), 6.31 (s, br.; 5-H), 7.15–7.35 (m; Ph), 10.6 (s, br.; CO₂H). – ¹³C-NMR: δ = 17.6 (q; Me), 33.0, 35.3 (2 t; C-2, -3), 126.0, 126.2, 128.1, 128.9, 136.6, 138.2 (C-4, -5 und Ph), 179.7 (CO). – MS: m/e = 190 (M⁺, 12%), 131 (M – CH₂CO₂H, 26), 115 (14), 91 (36), 45 (100).

C₁₂H₁₄O₂ (190.2) Ber. C 75.76 H 7.42 Gef. C 75.70 H 7.28

(*E*)-4-Methyl-5-phenyl-4-penten-1-ol (**10**): 21.3 g (112 mmol) **9** werden zu einer Suspension von 6.27 g (165 mmol) LiAlH₄ in 250 ml Dioxan gegeben und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung mit Eis/verd. Schwefelsäure wird destilliert. Ausb. 18.8 g (95%), Sdp. 170°C/15 Torr (KRD). – ¹H-NMR: δ = 1.6 (s, br.; OH), 1.81 (tt, J = 8 und 6.5 Hz; 2-H), 1.89 (d, J = 1 Hz; Me), 2.27 (td, J = 8 und 1 Hz; 3-H), 3.72 (t, J = 6.5 Hz; OCH₂), 6.32 (s, br.; 5-H), 7.17–7.33 (m; Ph). – ¹³C-NMR: δ = 17.7 (q; Me), 31.0 (t; C-3), 36.9 (t; C-2), 62.3 (t; C-1), 125.9, 128.0, 128.6, 128.8, 138.5 (C-4, -5 und Ph). – MS: m/e = 176 (M⁺, 31%), 158 (M – H₂O, 25), 143 (M – H₂O, – Me, 87), 129 (66), 91 (100). – Hochoflösung: C₁₂H₁₆O ber. 176.1201, gef. 176.1201.

C₁₂H₁₆O (176.3) Ber. C 81.77 H 9.15 Gef. C 81.49 H 9.02

Darstellung der α-Chlorlactone **13** und **14**

Allgemeines: Die Alkohole **7** und **10** werden wie in Lit.¹⁾ beschrieben in die Pyranylether übergeführt, die als Rohprodukte zu den Dichlorcyclopropanen **11** und **12** umgesetzt werden. Diese werden wie in Lit.¹⁾ zur Darstellung der α-Chlorlactone beschrieben metalliert, carboxyliert und hydrolysiert. Die Produkte werden dann wie im einzelnen beschrieben zu den α-Chlorlactonen **13** und **14** umgesetzt.

2-(2,2-Dichlor-1-methyl-t-3-phenyl-r-1-cyclopropyl)-1-ethanol-tetrahydro-2-pyranylether (**11**): Aus 8.1 g (50 mmol) **7**, Ausb. 15.76 g (96%), Epimerengemisch. – ¹H-NMR: δ = 1.25/1.27 (2 s; Me), 1.5–1.9 (m; 6H), 2.1–2.15 (m; 2H), 2.58/2.62 (2 s; 3-H), 3.5–4.1 (m; 4H), 4.64/4.68 (2 dd, J = 3.5 und 3 Hz; 2'-H), 7.2–7.4 (m; Ph). – ¹³C-NMR: δ = 16.8/17.0 (q; Me), 19.5/19.7 (t; C-4'), 25.5 (t; C-5'), 30.7 (t; C-3'), 32.6 (s; C-1), 37.5 (t; 1-CH₂), 41.4 (d; C-3), 62.3/62.5 (t; C-6'), 65.1 (t; OCH₂), 71.0 (s; C-2), 99.0/99.1 (d; C-2), 127.0, 128.1, 130.3, 133.7 (Ph).

3-(2,2-Dichlor-1-methyl-t-3-phenyl-r-1-cyclopropyl)-1-propanol-tetrahydro-2-pyranylether (**12**): Aus 23.4 g (133 mmol) **10**, Ausb. 43.6 g (96%), Epimerengemisch. – ¹H-NMR: δ = 1.14 (s; Me), 1.45–2.0 (m; 10H), 2.50 (s; 3-H), 3.4–3.55 (m; 2H), 3.7–3.9 (m; 2H), 4.61 (m; 2'-H), 7.2–7.4 (m; Ph). – ¹³C-NMR: δ = 16.7 (q; Me), 19.6 (t; C-4'), 25.5 (t; C-5'), 27.2 (t; 1-CH₂CH₂), 30.8 (t; C-3'), 34.5 (s; C-1), 35.0 (t; 1-CH₂), 41.7 (d; C-3), 62.3 (t; C-6'), 67.1 (t; OCH₂), 71.4 (s; C-2), 98.8 (d, C-2'), 127.1, 128.2, 130.2, 133.7 (Ph).

1-Chlor-c-2-(2-hydroxyethyl)-t-2-methyl-t-3-phenyl-r-1-cyclopropan-carbonsäure-lacton (**13**): Das aus 16.45 g (50 mmol) **11** erhaltene Rohprodukt wird in 100 ml Benzol gelöst, 0.1 g *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben und 5 h unter Wasserabscheidung erhitzt. Danach wird mit verd. Natronlauge gewaschen und eingengt. Der Kristallbrei wird aus Ether umkristallisiert. Ausb. 850 mg (7%), Schmp. 134–135°C. – IR: 1730 cm⁻¹ (CO). – ¹H-, ¹³C-NMR: s. Tab. 3, 4. – MS: m/e = 236, 238 (M⁺, 12%), 201 (M – Cl, 100), 171 (18), 142 (110), 128 (22). – Hochoflösung: C₁₃H₁₃³⁵ClO₂ ber. 236.0604, gef. 236.0604.

1-Chlor-c-2-(3-hydroxypropyl)-t-2-methyl-t-3-phenyl-r-1-cyclopropan-carbonsäure-lacton (**14**): Das aus 17.15 g (50 mmol) **12** erhaltene Rohprodukt wird in 700 ml CH₂Cl₂ gelöst und 40 g Triethylamin zugegeben. Diese Lösung wird innerhalb von 8 h zu einer siedenden Lösung von 25.6 g (0.10 mol) 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid in 700 ml CH₂Cl₂ getropft. Nach weiteren 30

Tab. 3. ¹H-NMR-Daten für die Lactone **13** – **16** und **18** (400 MHz, CDCl₃, δ-Werte)

Nr.	Cyclo- propan-H (s)	Me (s)	α ₁	α ₂	β ₁	β ₂	γ ₁	γ ₂	α ₁ α ₂	α ₁ β ₁	α ₁ β ₂	α ₂ β ₁	α ₂ β ₂	J [Hz]						
														β ₁ β ₂	β ₁ γ ₁	β ₁ γ ₂	β ₂ γ ₁	β ₂ γ ₂	γ ₁ γ ₂	
13a)	3.29	1.38	4.42	4.35	2.35	2.25	—	—	12.5	6.5	1.5	12.5	4	14.5	—	—	—	—	—	—
14a)	2.50	1.16	4.59	4.37	2.10	1.91	2.42	1.16	12.5	12.5	4	6	0	15	0	7	6.5	12	15	—
15a^{a,b})	2.12	1.06	4.35	4.15	2.86	2.16	—	—	8	10	9	9	6	13	—	—	—	—	—	—
15b^{c,d})	2.29	1.52	4.09	3.61	2.32	2.29	—	—	10	9	3	9	8	12	—	—	—	—	—	—
16a^{a,c})	1.92	0.94	3.81	3.68	1.95	1.57	2.49	1.75	11	4	5	11	3	13	6	10	4	7	14	—
16b^{a,f})	2.14	1.35	3.68 ^g	3.51	1.65	1.65	2.20 ^g	1.87	11	3.5	3.5	11	3.5	h)	4.5	11	3.5	7	14	—
18ⁱ)	—	1.58	4.17	4.11	1.5–2.1 (m)	2.44	1.76	17	6.5	6.5	6.5	10.5	10.5	h)	5.5	10	4.5	7	14	—

a) Phenyl: 7.25–7.4 (m). — b) tBu: 1.47 (s). — c) Phenyl: 7.45–7.6 (m). — d) tBu: 1.52 (s). — e) tBu: 1.50 (s). — f) tBu: 1.35 (s). — g) W-Kopplung mit 1.5 Hz. — h) Nicht bestimmbar. — i) Phenyl: 7.71 (dd, J = 8 und 2 Hz; 2H), 7.25–7.45 (m; 3H).

 Tab. 4. ¹³C-NMR-Daten für die Lactone **13** – **16**

Nr.	C-1	C-2 (s)	C-3	2-Me (q)	C-α (t)	C-β (t)	C-γ (t)	C=O (s)	Phenyl	Me ₃ C (q, s)
14	50.5 (s)	26.2	36.5 (d)	14.1	65.6	23.5	33.3	169.3	127.2, 128.3, 130.8, 132.8	—
15a	37.9 (d)	36.9	77.0 (s)	19.5	72.2	33.4	—	169.0	127.6, 128.3, 137.0	28.3, 80.5
15b	31.6 (d)	34.8	78.5 (s)	13.8	64.8	38.2	—	168.9	128.3, 128.5, 130.6, 133.4	28.1, 80.2
16a	35.3 (d)	26.4	68.8 (s)	22.2	64.8	24.1	25.6	168.3	127.7, 128.4, 139.6	28.4, 80.2
16b	36.1 (d)	30.2	72.7 (s)	19.7	64.2	22.2	29.8	169.4	128.0, 128.2, 129.9, 136.5	28.2, 80.1

min wird eingengt und der Rückstand an Kieselgel (1 : 50) mit Benzin/Ether (1 : 1) chromatographiert. Die erhaltenen Kristalle werden aus Ether umkristallisiert. Ausb. 1.50 g (12%), Schmp. 89–90 °C. – IR: 1740 cm^{-1} (CO). – ^1H -, ^{13}C -NMR: s. Tab. 3, 4. – MS: $m/e = 250, 252$ (M^+ , 4%), 215 (M – Cl, 16), 141 (14), 128 (20), 85 (100). – Hochoauflösung: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}^{35}\text{ClO}_2$ ber. 250.0756, gef. 250.0756.

Reaktionen der α -Chlorlactone 13 und 14 mit KOtBu

Reaktion von 13, optimiert bezogen auf Ausb. 15a und b: Eine Lösung von 0.10 g **13** in 5 ml Dioxan wird bei Raumtemp. mit einer Lösung von 0.10 g KOtBu in 5 ml Dioxan versetzt. Nach 1 h werden 50 ml 5proz. NH_4Cl -Lösung zugegeben, es wird 3mal ausgeethert, eingengt und an Kieselgel (1 : 50) mit Benzin und 20% Ether chromatographiert.

c-3-tert-Butoxy-c-2-(2-hydroxyethyl)-t-2-methyl-t-3-phenyl-r-1-cyclopropancarbonsäure-lacton (15a): 25 mg (22%) als 1. Fraktion, Schmp. 95 °C. – IR: 1715 cm^{-1} (CO). – ^1H -, ^{13}C -NMR: s. Tab. 3, 4. – MS: $m/e = 274$ (M^+ , <1%), 218 (3), 201 (M – OtBu, 7), 173 (M – OtBu, – CO, 100). $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (258.4) Ber. C 79.03 H 8.58 **15a:** Gef. C 79.25 H 8.64
15b: Gef. C 78.96 H 8.47

t-3-tert-Butoxy-c-2-(2-hydroxyethyl)-t-2-methyl-c-3-phenyl-r-1-cyclopropancarbonsäure-lacton (15b): 47 mg (40%) als 2. Fraktion. – IR: 1720 cm^{-1} (CO). – ^1H -, ^{13}C -NMR: s. Tab. 3, 4. – MS: übereinstimmend mit **15a**.

Versuch des Nachweises von 17: Umsetzung von **13** wie voranstehend, jedoch in THF und mit Zugabe von 0.05 g KOtBu bei 0 °C. Aufarbeitung nach 5 min. Im IR-Spektrum des Rohprodukts beobachtet man eine schwache Bande bei 1810 cm^{-1} (Cyclopropen).

Reaktion von 14: Zu einer Lösung von 170 mg (0.68 mmol) **14** in 5 ml THF wird bei 0 °C eine Lösung von 83 mg (0.74 mol) KOtBu in 5 ml THF getropft. Nach 15 min wird auf Raumtemp. erwärmt und noch 45 min nachgerührt. Danach werden 50 ml 5proz. NH_4Cl -Lösung zugegeben, es wird 3mal ausgeethert, eingengt und an Kieselgel (1 : 10) mit Benzin und 20% Ether chromatographiert.

c-3-tert-Butoxy-c-2-(3-hydroxypropyl)-t-2-methyl-t-3-phenyl-r-1-cyclopropancarbonsäure-lacton (16a): 32 mg (16%) als 1. Fraktion. – IR: 1720 cm^{-1} (CO). – ^1H -, ^{13}C -NMR: s. Tab. 3, 4. – MS: $m/e =$ kein NM^+ , 232 (M – tBu, 20%), 215 (M – OtBu, 11), 187 (M – OtBu, – CO, 100). $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (288.4) Ber. C 74.97 H 8.39 **16a:** Gef. C 74.64 H 8.38
16b: Gef. C 74.87 H 8.48

t-3-tert-Butoxy-c-2-(3-hydroxypropyl)-t-2-methyl-c-3-phenyl-r-1-cyclopropancarbonsäure-lacton (16b): 48 mg (25%) als 2. Fraktion. Schmp. 98–99 °C. – IR: 1725 cm^{-1} (CO). – ^1H -, ^{13}C -NMR: s. Tab. 3, 4. – MS: übereinstimmend mit **16a**.

3-(3-Hydroxypropyl)-3-methyl-2-phenyl-1-cyclopropen-1-carbonsäure-lacton (18): 10 mg (7%) als 3. Fraktion, verunreinigt. – IR: 1810 (Cyclopropen), 1695 cm^{-1} (CO). – UV (Hexan): $\lambda_{\text{max}} = 290$ nm ($\epsilon = 6690$). – ^1H -NMR: s. Tab. 3. – ^{13}C -NMR: $\delta = 117.5$ (s; C-1), 161.2 (s; CO), die anderen Signale sind wegen ungenügender Reinheit und mangelnder Eindeutigkeit nicht auswertbar. – MS: $m/e = 214$ (M^+ , 49%), 186 (M – CO, 100).

27 mg (16%) **14** als 4. Fraktion.

Reduktion der Lactone 15a, b und 16a, b

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Lösung von 0.10 g LiAlH_4 in Ether wird bei 0 °C 0.1 mmol des jeweiligen Lactons langsam zugetropft und noch 1 h bei 0 °C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung mit Eis/verd. Schwefelsäure wird eingengt.

c-3-*tert*-Butoxy-*c*-2-(2-hydroxyethyl)-*t*-2-methyl-*t*-3-phenyl-*r*-1-cyclopropanmethanol (**19a**): Aus 30 mg (0.11 mmol) **15a** werden 24 mg (79%) erhalten. – ¹H-NMR: δ = 0.96 (s; Me), 1.15 (s; Me₃C), 1.73, 3.88, 3.97 (AXY-System, $J_{AX} = 8$, $J_{AY} = 7$, $J_{XY} = 12$ Hz; 1-H, CH₂O), 2.06, 2.33, 4.05, 4.45 (ABXY-Spektrum, $J_{AB} = 13$, $J_{AX} = 4$, $J_{AY} = 9$, $J_{BX} = 9$, $J_{BY} = 9$, $J_{XY} = 9$ Hz; CH₂CH₂O), 3.48 (s, br.; OH), 5.30 (s, br.; OH), 7.2–7.4 (m; Ph).

C₁₇H₂₆O₃ (278.4) Ber. C 73.34 H 9.41 **19a**: Gef. C 73.01 H 9.25

19b: Gef. C 73.15 H 9.22

t-3-*tert*-Butoxy-*c*-2-(2-hydroxyethyl)-*t*-2-methyl-*c*-3-phenyl-*r*-1-cyclopropanmethanol (**19b**): Aus 23 mg (0.084 mmol) **15b** werden 18 mg (77%) erhalten. – ¹H-NMR: δ = 1.18 (s; Me), 1.22 (s; Me₃C), 1.48 (s, br.; OH), 1.76, 3.28, 3.70 (AXY-Spektrum, $J_{AX} = 9$, $J_{AY} = 7$, $J_{XY} = 11.5$ Hz; 1-H, CH₂O), 1.95 (s, br.; OH), 2.15, 2.22, 3.58, 4.02 (4 mc; CH₂CH₂O), 7.2–7.3 m; Ph). – MS: *m/e* = kein M⁺, 173 (M – tBuOH, – CH₂OH, 100%).

c-3-*tert*-Butoxy-*c*-2-(3-hydroxypropyl)-*t*-2-methyl-*t*-3-phenyl-*r*-1-cyclopropanmethanol (**20a**): Aus 11 mg (0.038 mmol) **16a** werden 9 mg (81%) erhalten. – ¹H-NMR: δ = 0.93 (s; Me), 1.25 (s; Me₃C), 1.47, 3.99, 4.07 (AXY-Spektrum, $J_{AX} = 9$, $J_{AY} = 6.5$, $J_{XY} = 11.5$ Hz; 1-H, CH₂O), 1.7–2.0 (m; CH₂CH₂ und 2 OH), 3.76, 3.86 (AB-Spektrum, $J = 11$ Hz, A-Teil als dd, $J = 9$ und 4 Hz, B-Teil als dd, $J = 4$ und 4 Hz; CH₂CH₂O), 7.2–7.4 (m; Ph). – MS: *m/e* = kein M⁺, 232 (16%), 187 (M – tBuOH, – CH₂OH, 100%).

C₁₈H₂₈O₃ (292.4) Ber. C 73.93 H 9.65 **20a**: Gef. C 73.63 H 9.39

20b: Gef. C 73.58 H 9.45

t-3-*tert*-Butoxy-*c*-2-(3-hydroxypropyl)-*t*-2-methyl-*c*-3-phenyl-*r*-1-cyclopropanmethanol (**20b**): Aus 11 mg (0.038 mmol) **16b** werden 7 mg (63%) erhalten. – ¹H-NMR: δ = 1.26 (s; Me₃C), 1.37 (s; Me), 1.60, 3.42, 3.83 (AXY-Spektrum, $J_{AX} = 8$, $J_{AY} = 7$, $J_{XY} = 11$ Hz, 1-H, CH₂O), 1.65 bis 2.25 (m; CH₂CH₂ und 2 OH), 3.35, 3.68 (AB-Spektrum, $J = 11$ Hz; A-Teil als dd, $J = 6$ und 4 Hz, B-Teil als dd, $J = 4$ und 4 Hz; CH₂CH₂O), 7.25–7.4 (m; Ph). – MS: *m/e* = kein M⁺, 187 (M – tBuOH, – CH₂OH, 100%).

1) L. Hülskämper und P. Weyerstahl, Chem. Ber. **114**, 746 (1981).

2) R. Anschütz und O. Moischmann, Liebigs Ann. Chem. **407**, 84 (1915).

3) A. Franke, G. Mattern und W. Traber, Helv. Chim. Acta **58**, 278 (1975).

4) U. Valcavi, J. Labelled Compd. **10**, 143 (1974).

5) T. Mukaiyama, M. Usui und K. Saigo, Chem. Lett. **1976**, 49.

6) V. Sander und P. Weyerstahl, Chem. Ber. **111**, 3879 (1978).

7) R. C. Bingham, M. J. S. Dewar und D. H. Lo, J. Am. Chem. Soc. **97**, 1294, 1302, 1307 (1975).

8) I. Fleming, "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions", S. 37, Wiley-Interscience, New York 1978.

9) P. G. Stevens, O. C. W. Allenby und A. S. DuBois, J. Am. Chem. Soc. **62**, 1424 (1940).

10) Recherches Pharmaceutiques et Scientifiques (Erf. M. Joullie, L. Lakah, G. Maillard und P. Müller), D. O. S. 2329819 (3. Jan. 1974) [Chem. Abstr. **80**, P 83651 (1974)].