

Reaktion von 2,2-Dichlor-1-methyl-3-phenylcyclopropan-methanol-tetrahydropyranylether mit Butyllithium/CO₂ und Folgereaktionen der Produkte

Ludwig Hülskämper und Peter Weyerstahl *

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

Eingegangen am 1. März 1984

Reaction of 2,2-Dichloro-1-methyl-3-phenylcyclopropanemethanol Tetrahydropyranyl Ether with Butyllithium/CO₂ and Subsequent Reactions of the Products

While the title reaction starting from **2a** followed by acidic work-up affords only the α -chlorolactone **1** with low yield, alkaline work-up and addition of dimethyl sulfate lead to a mixture of the esters **2b** and **c** and the chlorocyclopropene **3a**. From **2b/c** with KO^tBu the cyclopropene ester **3f** is formed. Hydrolysis of **3a** (\rightarrow **3d**), **3f** (\rightarrow **3g**), and **2b** (\rightarrow **2d**) gives the hydroxymethyl compounds, while **2c** is lactonized directly to **1**.

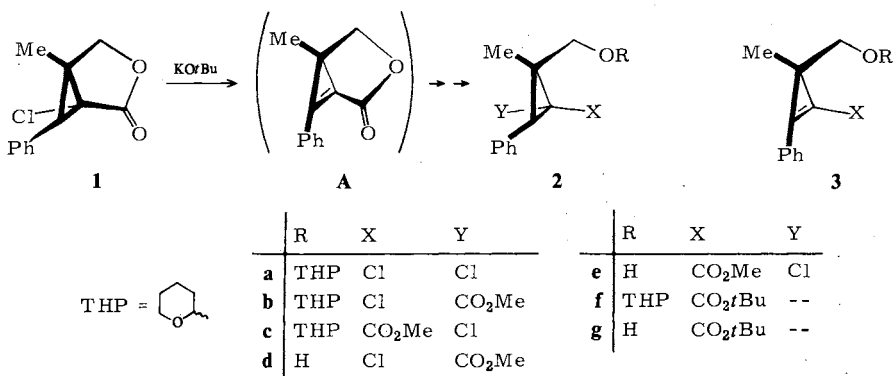
Vor einiger Zeit beschrieben wir die Darstellung des α -Chlorlactons **1**, seine Eliminierungsreaktion mit KO^tBu zu dem hochgespannten Cyclopropenlacton **A** und dessen Folgeprodukte¹⁾. **1** bildete sich in einer Eintopfreaktion durch Einwirkung von Butyllithium auf **2a**, anschließende Carboxylierung und saure Aufarbeitung. Die Ausbeute betrug allerdings nur maximal 23%. Die leichte Isolierung von **1**, vor allem aber seine interessanten Umsetzungen, hatten uns seinerzeit die Reaktion selbst nicht näher untersuchen lassen. Inzwischen haben wir auch die Sechs- und Siebenring-Homologen von **1**²⁾ dargestellt, die sich aber nicht mehr spontan bilden. Vielmehr wird aus der Carboxylierungsreaktion die entsprechende Hydroxysäure isoliert, die nachträglich lactonisiert werden muß, was beim Sechsringlacton leicht, beim Siebenringlacton relativ schwer gelang.

Mindestens drei Fragen ergeben sich aus dem bisherigen Sachverhalt. Was ist der Grund für die schlechte Ausbeute bei der Reaktion **2a** \rightarrow **1**? Ist unter bestimmten Bedingungen die **1** zugrundeliegende Hydroxysäure isolierbar? Wird bei der Carboxylierung auch die *trans*-Säure³⁾, die nicht lactonisieren kann, gebildet? Diese Fragen zu beantworten und weitere Cyclopropencarbonsäureester zu untersuchen, ist das Ziel der vorliegenden Arbeit.

Bei der beschriebenen Darstellung von **1**¹⁾ wird die Carbonsäure aus dem Lithiumsalz, das sich nach der Zugabe von CO₂ bildet, mit Salzsäure freigesetzt, und bei der weiteren Aufarbeitung werden die organischen Phasen nochmals einige Stunden mit Salzsäure gerührt. Dieses rauhe Verfahren hat den Vorteil, daß nur das sehr stabile Chlorlacton **1** überlebt und wegen seiner hohen Kristallisationstendenz mühelos vom undefinierbaren, polymeren Rest abgetrennt werden kann.

Um auch andere Reaktionsprodukte zu isolieren, wurde nun die saure Aufarbeitung unter sehr viel milderen Bedingungen durchgeführt (Essig- oder Oxalsäure, kurze Reaktionszeiten, tiefe Temperaturen), jedoch ohne prinzipielle Änderung des Ergebnisses. Der entscheidende Schritt ist offenbar die Abspaltung der Tetrahydro-2-pyranyl-(THP)-Schutzgruppe im sauren Medium, die zu Folgereaktionen führt. Wir haben daher die Reaktion von **2a** mit Butyllithium bei verschiedenen Temperaturen im Bereich von -115 bis -75 °C durchgeführt, bei derselben Temperatur CO₂

zugefügt, dann auf Raumtemperatur erwärmt, zu dem alkalischen Reaktionsgemisch Dimethylsulfat gegeben und erwärmt. Dadurch wurde das Lithium-carboxylat direkt in den Methyl ester übergeführt und sowohl die freie Carbonsäure umgangen als auch eine Spaltung der THP-Ether verhindert. Es zeigte sich, daß im Bereich von -100 bis -90°C die besten Ergebnisse erzielt werden. Bei -115°C findet überhaupt keine Reaktion mehr statt, aus einem Ansatz bei -75°C wurden praktisch nur noch Zersetzungsprodukte isoliert. Chromatographie ergab neben 16% Ausgangsmaterial **2a** drei Produkte, nämlich 11% *trans*-Ester **2b**, 20% *cis*-Ester **2c** und 51% des Chlorcyclopropens **3a**.



Da die Mengenbilanz nahezu quantitativ ist, kann die Reaktion jetzt auch gedeutet werden. Die Bildung der Ester **2b** und **c** im Verhältnis 1 : 2 deckt sich mit früheren Beobachtungen⁴⁾ über die sterische Beeinflussung des Chlor-Lithium-Austauschs. Die Zuordnung ist eindeutig, da bereits beim Stehenlassen eines **2b/c**-Gemischs nach einiger Zeit ein schwarzes Produkt entstand, dessen Chromatographie unveränderten *trans*-Ester **2b** und das Lacton **1**, jedoch keine Spur *cis*-Ester **2c** ergab. Damit im Einklang sind die ¹H-NMR-Werte des benzylichen Protons, das bei **2c** durch die *cis*-ständige Estergruppe um etwa 0.35 ppm nach tieferem Feld verschoben ist⁵⁾. Natürlich bilden **2b** und **c** durch die Chiralität des THP-Restes Diastereomergemische, die sich in den NMR-Spektren zu erkennen geben, jedoch keine weitere Bedeutung haben.

Das Hauptprodukt ist überraschenderweise das Chlorcyclopropen **3a**, eine recht empfindliche Verbindung⁶⁾, die aus **2a** durch HCl-Eliminierung mit Hilfe von Butyllithium entstanden ist.

Vorsichtige Hydrolyse der THP-Schutzgruppe unter Erhalt der Esterfunktion mit verdünnter Essigsäure in THF⁷⁾ ergab den Hydroxyester **2d** aus **2b**, während **2c** wiederum nur direkt Lacton **1** und keine Spur **2e** ergab. Auch das Chlorcyclopropen **3a** ließ sich unter diesen Bedingungen zu **3d** hydrolysieren, einer noch zersetzlicheren Verbindung als **3a**.

Damit ist nun der Ablauf der Synthese von **1** bei saurer Aufarbeitung geklärt. Das Hauptprodukt **3a** wird über **3d** rasch zerstört, während die freie *trans*-Carbonsäure (**2d**, CO₂H statt CO₂Me) polykondensieren dürfte.

Beide Ester **2b** und **c** liefern mit KOtBu den Cyclopropencarbonsäureester **3f**, allerdings in schlechter Ausbeute. Grund dafür ist die der Eliminierung vorangehende Umesterung der Methyl ester zum jeweiligen *tert*-Butylester^{4a)}. Die dadurch freiwerdenden Methylat-Anionen können sich leicht an **3f** (oder den betreffenden Methyl ester **3c**) addieren, so daß schließlich ein schwer trennbares Gemisch entstand, aus dem lediglich **3f** rein isoliert wurde.

Auch aus **3f** ließ sich die THP-Gruppe vorsichtig abspalten und der Hydroxyester **3g** isolieren. Unsere Hoffnung, das Alkoholat-Anion von **3g** werde intramolekular die Cyclopropen-Doppelbindung angreifen, erfüllte sich leider nicht. Offenbar führt die hohe Ringspannung eines 1-Oxa-

bicyclo[2.1.0]pentans auch in sehr großer Verdünnung und bei verschiedenen Temperaturen zur intermolekularen Ausweichreaktion.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (DFG-Vorhaben We 502/13-2) und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung der Arbeit.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: in CDCl₃, Bruker WH-270 (TMS als innerer Standard). – ¹³C-NMR-Spektren: in CDCl₃, Varian CFT-20 (TMS als innerer Standard); es werden nur charakteristische Signale angegeben. – IR-Spektren: in CHCl₃, Perkin-Elmer 257. – Massenspektren: Varian MAT 711, 70 eV. – Siedepunkte: Luftbadtemp. bei Kugelrohrdestillation (KRD). – SC: Kieselgel, 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. – PE = Petrolether.

Reaktion von 2a mit Butyllithium/CO₂/Dimethylsulfat: Zu einer Lösung von 15.8 g (50 mmol) 2,2-Dichlor-1-methyl-*t*-3-phenyl-*r*-1-cyclopropanmethanol-tetrahydro-2-pyranylether¹⁾ (**2a**) in 180 ml Trapp-Mischung (THF/Ether/PE 4:1:1) werden unter Rühren bei –90 bis –100°C 35 ml (54 mmol) 15proz. BuLi-Lösung in Hexan getropft. Es wird 1 h bei dieser Temp. gerührt, danach werden 12.6 g (100 mmol) Dimethylsulfat zugegeben, und 4 h wird unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert, eingengt und unter Kühlung der Säule mit PE/Ether (95:5, steigend bis 85:15) chromatographiert.

2-Chlor-1-methyl-3-phenyl-2-cyclopropen-1-methanol-tetrahydro-2-pyranylether (3a, Epimerengemisch), 1. Fraktion: 7.1 g (51%), ölig. – IR: 1815 cm⁻¹ (Cyclopropen). – ¹H-NMR: δ = 1.4–2.0 (m; 6H), 1.42/1.44 (2 s; Me), 3.4–4.1 (m; 2H), 3.48, 3.99/3.63, 3.84 (2 AB-Spektren, *J* = 10 bzw. 11 Hz; 1-CH₂O), 4.59/4.65 (2 dd, *J* = 4; 3 Hz; 2'-H); 7.3–7.6 (m; Ph). – ¹³C-NMR: δ = 19.3 (q; Me), 34.5/34.8 (s; C-1), 74.0 (t; 1-CH₂O), 117.4/119.4 (s; C-2), 127.1/127.2 (s; C-3). – MS: kein Mol.-Peak, *m/e* = 193, 195 (34%, M – THP), 163, 165 (100, M – CH₂OHP), 128 (37, M – CH₂OHP, – Cl).

C₁₆H₁₉ClO₂ (278.8) Ber. C 68.93 H 6.87 Gef. C 68.55 H 6.69

2a, 2. Fraktion, 2.5 g (16%).

*1-Chlor-*c*-2-methyl-*c*-3-phenyl-*t*-2-(tetrahydro-2-pyraniloxy)methyl)-*r*-1-cyclopropancarbon-säure-methylester (2b, Epimerengemisch), 3. Fraktion:* 1.9 g (11%), ölig. – IR: 1730 cm⁻¹ (CO₂R). – ¹H-NMR: δ = 1.40/1.41 (2 s; Me), 1.5–1.9 (m; 6H), 2.84/2.89 (2 s; 3-H), 3.5–4.0 (m; 2H); 3.69 (s; OMe), 3.72, 4.11/3.73, 4.08 (2 AB-Spektren, *J* = 10 Hz; CH₂O), 4.73 (dd, *J* = 4; 3 Hz; 2'-H), 7.2–7.4 (m; Ph). – ¹³C-NMR: δ = 14.3 (q; Me), 34.7/35.0 (s; C-2), 42.8 (d; C-3), 51.0 (s; C-1), 52.5 (q; OMe), 73.4 (t; 2-CH₂O), 167.3 (s; CO).

C₁₈H₂₃ClO₄ (338.8) Ber. C 63.81 H 6.84 **2b**: Gef. C 63.69 H 6.61

2c: Gef. C 63.62 H 6.67

*1-Chlor-*t*-2-methyl-*t*-3-phenyl-*c*-2-(tetrahydro-2-pyraniloxy)methyl)-*r*-1-cyclopropancarbon-säure-methylester (2c, Epimerengemisch), 4. Fraktion:* 3.4 g (20%), ölig. – IR: 1720 cm⁻¹ (CO₂R). – ¹H-NMR: δ = 1.32/1.34 (2 s; Me), 1.45–1.95 (m; 6H), 3.21/3.22 (2 s; 3-H), 3.49, 4.03/3.61, 3.88 (2 AB-Spektren, *J* = 10 Hz; 2-CH₂O), 3.5–3.9 (m; 2H), 3.83/3.85 (2 s; OMe), 4.52/4.65 (2 dd, *J* = 4; 3 Hz; 2'-H), 7.2–7.4 (m; Ph). – ¹³C-NMR: δ = 15.8/15.9 (q; Me), 35.3/35.4 (s; C-2), 35.7/36.0 (d; C-3), 52.1 (s; C-1), 53.2 (q; OMe), 71.0 (t; 2-CH₂O), 169.4/169.6 (s; CO).

3-Methyl-2-phenyl-3-(tetrahydro-2-pyranoxymethyl)-1-cyclopropen-1-carbonsäure-tert-butylester (3f, Epimerengemisch): Zu einer Lösung von 1.32 g (3.9 mmol) **2b/c**-Gemisch in 10 ml THF wird unter N₂ bei 0°C eine Lösung von 0.44 g (3.9 mmol) KO^tBu⁸⁾ in 10 ml THF getropft. Es wird 15 min bei 0°C und 45 min bei Raumtemp. gerührt. Das Gemisch wird in 50 ml eiskalte 5proz. NH₄Cl-Lösung gegossen und rasch 3mal mit eiskaltem Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeengt und mit PE/Ether (85:15) chromatographiert. Fraktionen mit IR-Banden bei 1815 und 1690 cm⁻¹ und einem starken ¹H-NMR-Signal bei δ = 1.58 werden zusammengefaßt und eingeengt. Ausb. 0.11 g (8%) **3f**, ölig. – IR: 1815 (Cyclopropen), 1690 cm⁻¹ (CO₂R). – ¹H-NMR: δ = 1.47 (s; Me), 1.5–2.0 (m; 6H), 1.58 (s; *t*Bu), 3.35, 4.12 (AB-Spektrum, *J* = 10 Hz; 3-CH₂O), 3.4–4.0 (m; 2H), 4.59/4.75 (2 dd, *J* = 4; 3 Hz; 2'-H), 7.3–7.5 (m; *m*-; *p*-H), 7.76–7.83 (m; *o*-H). – ¹³C-NMR: δ = 19.3/19.4 (q; Me), 29.1/29.8 (s; C-3), 74.2/74.7 (t; 3-CH₂O), 112.7/115.4 (s; C-1), 127.8/127.9 (s; C-2), 160.8 (s; CO). – MS: kein Mol.-Peak, *m/e* = 202 (83%, M – *t*Bu, – THP), 158 (33, M – CO₂*t*Bu, – THP), 143 (50), 128 (20), 84 (100, THP).

C₂₁H₂₈O₄ (334.5) Ber. C 73.23 H 8.19 Gef. C 73.01 H 8.05

Hydrolyse der THP-Ether 2b, c, 3a, f. Allgemeine Vorschrift: Die Lösung von 0.50 mmol des jeweiligen THP-Ethers in 5 ml Eisessig/Wasser/THF (6:3:1) wird 8 h bei Raumtemp. gerührt. Danach werden 20 ml Wasser zugegeben, und es wird 3mal ausgeethert. Die vereinigten Etherphasen werden mit 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung geschüttelt, wobei noch festes NaHCO₃ zugegeben wird, bis die wäßr. Phase neutral reagiert. Nach der Trennung wird noch 3mal nachgeethert, vereinigt und eingeengt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie im einzelnen beschrieben.

1-Chlor-*t*-2-(hydroxymethyl)-*c*-2-methyl-*c*-3-phenyl-*r*-1-cyclopropancarbonsäure-methylester (2d): Aus 91 mg (0.27 mmol) **2b**. Nach KR_D (Sdp. 90°C/0.01 Torr) werden 30 mg (44%) erhalten. – IR: 1730 cm⁻¹ (CO₂R). – ¹H-NMR: δ = 1.44 (s; Me), 1.8 (s, br.; OH), 2.89 (s; 3H), 3.67 (s; OMe), 3.93, 4.06 (AB-Spektrum, *J* = 12 Hz; 2-CH₂O), 7.1–7.4 (m; Ph). – ¹³C-NMR: δ = 13.8 (q; Me), 36.8 (s; C-2), 42.7 (d; C-3), 51.5 (s; C-1), 52.6 (q; OMe), 70.0 (t; 2-CH₂O), 167.2 (s; CO). – MS: kein Mol.-Peak, *m/e* = 223 (51%, M – CH₂OH), 187 (47, M – CH₂OH, – HCl), 159 (53, M – CO₂Me, – HCl), 129 (100).

C₁₃H₁₅ClO₃ (254.7) Ber. C 61.30 H 5.94 Gef. C 61.22 H 5.83

(1α,5α,6α)-1-Chlor-5-methyl-6-phenyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on = 1-Chlor-*c*-2-(hydroxymethyl)-*t*-2-methyl-*t*-3-phenyl-*r*-1-cyclopropancarbonsäure-lacton (1): Aus 203 mg (0.60 mmol) **2c** werden nach Kristallisation aus PE/Ether 123 mg (92%) erhalten. Schmp. 112°C (Lit.¹⁾ 112°C). – Alle spektroskopischen Daten übereinstimmend mit Lit.¹⁾

2-Chlor-1-methyl-3-phenyl-2-cyclopropen-1-methanol (3d): Aus 187 mg (0.67 mmol) **3a**. Nach SC mit PE/Ether (6:4) werden 48 mg (37%) isoliert, leicht zersetzliches Öl. – IR: 1810 cm⁻¹ (Cyclopropen). – ¹H-NMR: δ = 1.42 (s; Me), 1.8 (s, br.; OH), 3.73, 3.90 (AB-Spektrum, *J* = 12 Hz; CH₂O), 7.3–7.6 (m; Ph). – MS: *m/e* = 194 (7%, M⁺), 179 (3, M – Me), 159 (19, M – Cl), 129 (100). – [Elementaranalyse war wegen Zersetzlichkeit nicht möglich.]

3-(Hydroxymethyl)-3-methyl-2-phenyl-1-cyclopropen-1-carbonsäure-tert-butylester (3g): Aus 135 mg (0.39 mmol) **3f** werden nach SC mit PE/Ether (6:4) 67 mg (66%) hellgelbes Öl erhalten. – IR: 1810 (Cyclopropen), 1685 cm⁻¹ (CO₂R). – ¹H-NMR: δ = 1.47 (s; Me), 1.59 (s; *t*Bu), 2.3 (s, br.; OH), 3.76, 3.84 (AB-Spektrum, *J* = 11 Hz; CH₂O), 7.4–7.5 (m; *m*-; *p*-H), 7.7–7.8 (m; *o*-H). – ¹³C-NMR: δ = 19.9 (q; Me), 31.2 (s; C-3), 69.0 (t; CH₂O), 112.6 (s; C-1), 128.1 (s; C-2), 162.1 (s; CO). – MS: *m/e* = 260 (0.5%, M⁺), 202 (75), 158 (43), 128 (74), 57 (100).

C₁₆H₂₀O₃ (260.3) Ber. C 73.82 H 7.74 Gef. C 73.68 H 7.60

- 1) L. Hülkämper und P. Weyerstahl, Chem. Ber. **114**, 746 (1981).
- 2) G. Frenking, L. Hülkämper und P. Weyerstahl, Chem. Ber. **115**, 2826 (1982).
- 3) *trans* bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die Stellung von Carboxyl- und Hydroxymethylgruppe bzw. deren Derivate und wird der Anschaulichkeit wegen beibehalten (*cis* bildet ein Lacton, *trans* nicht).
- 4) 4a) V. Sander und P. Weyerstahl, Chem. Ber. **111**, 3879 (1978). – 4b) W. Norden, V. Sander und P. Weyerstahl, Chem. Ber. **116**, 3097 (1983).
- 5) C. Müller, F. Stier und P. Weyerstahl, Chem. Ber. **110**, 124 (1977).
- 6) 1-Chlor-1-cyclopropene sind meist sehr instabil: K.-O. Henseling und P. Weyerstahl, Chem. Ber. **108**, 2803 (1975), und dort zitierte Literatur.
- 7) E. J. Corey, R. Noyori und T. K. Schaaf, J. Am. Chem. Soc. **92**, 2586 (1970).
- 8) Beste Ergebnisse werden mit einer frisch geöffneten, handelsüblichen Flasche KO^tBu erzielt. Wenn das Reagenz längere Zeit gestanden hat, auch bei Feuchtigkeitsausschluß, muß es frisch sublimiert werden.

[75/84]