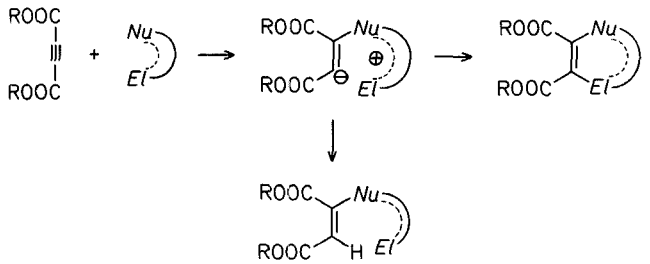
Erzeugung von Vinyllithium-Verbindungen aus Acetylendicarbonsäure-ester-Addukten[1]

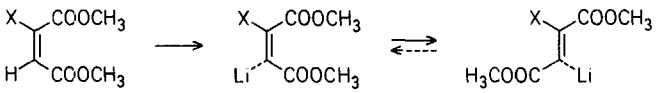
Richard R. SCHMIDT, Jürgen KAST, Heike SPEER

Fakultät Chemie, Universität Konstanz, Postfach 5560, D-7750 Konstanz, Germany

Umfangreiche Untersuchungen über die Umsetzung von Acetylendicarbonsäure-estern mit nukleophil-elektrophilen Reaktionspartnern haben zu einer großen Zahl neuer Verbindungen geführt[2,3]. Dabei wird im allgemeinen im ersten Schritt nukleophile Addition zu einem intermediären Vinyl-Carbanion formuliert, das dann im zweiten Schritt mit dem (häufig intramolekular erzeugten) Elektrophil unter Ringschluß oder Prototropie reagiert[2]:

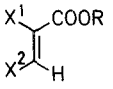


Wenn es gelingt, die Addition des Nukleophils und die Reaktion mit dem Elektrophil in zwei kontrollierten Schritten zu führen, sollte diese wichtige Reaktion um eine Dimension erweitert werden können[4]. Zur Untersuchung dieser Frage haben wir als Nukleophile Pyrrolidin und Methanol unter Basen-Katalyse mit Acetylendicarbonsäure-ester umgesetzt und die *cis*-Addukte (*E*-Formen) **1a, b**[5] erhalten. Nachdem in früheren Arbeiten die *β*- und *α,β*-*funktionell* substituierten Acrylsäure-Derivate **3** insbesondere bei elektronen-liefernden Substituenten direkt metalliert werden konnten[6,7], sollten nun die entsprechenden *β*-elektronenakzeptor-substituierten Derivate **1a, b** der direkten Metallierung unterworfen werden, um unabhängige Reaktionen mit verschiedenen Elektrophilen zu ermöglichen.



1a X = –N⬠ **2 a,b** **2'a,b**

1b X = OCH_3



3 X^1 = H ; X^2 = –OR , $-NR_2$, –SR
X^1, X^2 = –OR , $-NR_2$, –SR

Dabei konnte **1a** mit Lithium-diisopropylamid in Tetrahydrofuran bei –80 °C ohne Schutz der funktionellen Gruppen praktisch quantitativ zu **2a** lithiiert werden (Nachweis durch Deuterierung mit CH_3OD zu **4**). Umsetzungen mit Acetaldehyd, Propanal, Benzaldehyd und Cyclohexanon als Elektrophilen lieferten die Butenolide **5–8** in guten Ausbeuten (Tabelle), so daß Inversion der Konfiguration von **2a** zu **2'a** (möglicherweise als Gleichgewicht) angenommen werden muß. Crotonaldehyd und Cyclohexenon als *α,β*-ungesättigte Carbonyl-Verbindungen führten unter 1,2-Addition ebenfalls zu Butenoliden (→ **9, 10**) aber mit deutlich geringerem Ergebnis. Acetanhydrid und Dimethyl-disulfid als Elektrophile reagierten problemlos. Die Konfiguration der erhaltenen Verbindungen **11** und **12** konnte jedoch mit den spektroskopischen Daten nicht zugeordnet werden.

Die entsprechende direkte Lithiierung von **1b** zu **2b** verlief nach der Deuterierung (→ **13**) ebenfalls weitgehend. Umsetzungen beispielsweise mit Acetaldehyd lieferten jedoch das offene Produkt **14a** und via Inversion von **2b** zu **2'b** das Butenolid **14b** im Verhältnis 2 : 1. Da **14a** basen-katalysiert nicht in **14b** übergeführt werden konnte, muß für **14a** die (*E*)-Konfiguration und Bildung aus **2b** angenommen werden. Dadurch wird die produktbestimmende Inversion **2a** ⇌ **2'a** und **2b** ⇌ **2'b** bestätigt, welche wie bei anderen Beispielen gezeigt, stark substituenten-abhängig ist[7,8]. Mit Acetanhydrid im Überschuß wurde aus **2b** das Dien **15** und mit Dimethyl-disulfid unter nachfolgender nukleophiler Verdrängung der Methoxy-Gruppe die Bis[methylthio]-Verbindung **16** erhalten.

(*E*)-2-(1-Pyrrolidinyl)-butendisäure-dimethylester (1a):
Eine Lösung von Acetylendicarbonsäure-dimethylester (1.42 g, 10 mmol) in absolutem Ether (20 ml) läßt man bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Pyrrolidin (2.13 g, 30 mmol) in absolutem Ether (50 ml) tropfen. Nach 12 h zieht man das Solvens im Rotationsverdampfer ab; das erhaltene Öl wird hochvakuum-destilliert; Ausbeute: 1.83 g (86%); Kp: 140 °C/0.1 torr; das farblose Öl wird fest: F 60–62 °C.

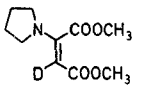
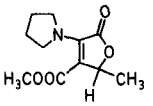
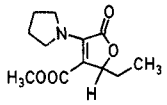
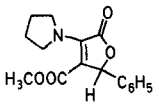
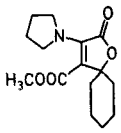
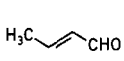
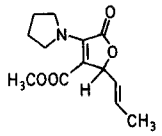
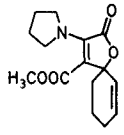
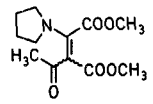
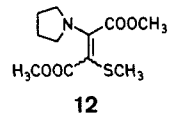
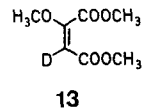
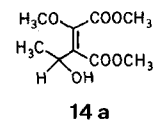
$C_{10}H_{15}NO_4$	ber.	C 56.33	H 7.09	N 6.57
(213.2)	gef.	56.52	7.12	6.36

^{1}H-N.M.R. ($CDCl_3$/TMS_{int}): δ = 4.58 (s, 1H, CH=C); 3.97 (s, 3H, OCH_3); 3.67 (s, 3H, OCH_3); 3.5–3.1 (m, 4H, CH_2—N—CH_2); 2.2–1.87 ppm (m, 4H, CH_2—CH_2).

Lithiierung von 1a und 1b und Umsetzung mit Elektrophilen zu den Produkten 4–16; allgemeine Arbeitsvorschrift:
Man läßt eine Lösung von **1a** bzw. **1b** (0.5 g) in absolutem Tetrahydrofuran (15 ml) unter kräftigem Rühren bei –90 °C zu Lithium-diisopropylamid (1.1 equiv) in absolutem Tetrahydrofuran (50 ml) tropfen. Nach der Zeit t_1 (siehe Tabelle) wird das Elektrophil (2 equiv) ohne Solvens zugegeben und das Gemisch bei –80 °C weitergerührt.

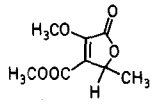
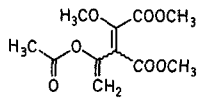
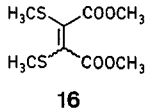
Heruntergeladen von: Simon Fraser University Library. Urheberrechtlich geschützt.

Tabelle. Hergestellte Verbindungen **4–16**

Elektrophil	t_1[a] [min]	t_2[a] [min]	Produkt	Ausbeute[b] [%]	F bzw. Kp/torr [°C]	R_f[c]	Summenformel[d]	M.S.[e] *m/e*	^{1}H-N.M.R. (80 MHz, $CDCl_3/TMS_{int}$) δ [ppm]
H_3C-OD			 **4**	~100[f]	Kp: 140°/0.1	0.45 (1/1)	$C_{10}H_{14}DNO_4$ (214.2)	M^+-1: 213	4.02 (s, 3H, OCH_3); 3.72 (s, 3H, OCH_3); 3.5–3.2 (m, 4H, CH_2—N—CH_2); 2.15–1.9 (m, 4H, CH_2—CH_2)
H_3C-CHO	60	180	 **5**	83	Öl	0.41 (2/1)	$C_{11}H_{15}NO_4$ (225.2)	M^+: 225	5.28 (br. q, 1H, C<u>H</u>—CH_3, J=7.0 Hz); 4.1–3.75 (m, 4H, CH_2—N—CH_2); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 2.1–1.85 (m, 4H, CH_2—CH_2); 1.52 (d, 3H, CH—C<u>H</u>$_3$, J=7.0 Hz)
C_2H_5-CHO	30	120	 **6**	76	Öl	0.68 (1/1)	$C_{12}H_{17}NO_4$ (239.3)	M^+-1: 238	5.3–5.07 (m, 1H, C<u>H</u>—C_2H_5); 4.12–3.7 (m, 4H, CH_2—N—CH_2); 3.81 (s, 3H, OCH_3); 2.4–1.35 (m, 6H, C<u>H</u>$_2$—CH_3, CH_2—C<u>H</u>$_2$); 0.95 (t, 3H, CH_2—C<u>H</u>$_3$; J=7.0 Hz)
C_6H_5-CHO	60	120	 **7**	69	F: 122–123° (CH_3OH)	0.70 (1/1)	$C_{16}H_{17}NO_4$ (287.3)	M^+-1: 286	7.36–7.27 (m, 5H, C_6H_5); 5.98 (s, 1H, C<u>H</u>—C_6H_5); 3.85–3.77 (m, 4H, CH_2—N—CH_2); 3.51 (s, 3H, OCH_3); 2.9–1.9 (m, 4H, CH_2—CH_2)
	60	120	 **8**	54	F: 79–80° (CH_3OH/H_2O)	0.59 (3/1)	$C_{15}H_{21}NO_4$ (279.3)	M^+-1: 278	3.77 (s, 3H, OCH_3); 3.7–3.54 (m, 4H, CH_2—N—CH_2); 2.25–2.0, 1.8–1.6, 1.6–1.4, 1.38–1.1 [m, 10H, $(CH_2)_5$]; 2.0–1.83 (m, 4H, CH_2—CH_2)
	60	240	 **9**	34	F: 65–67° (Cyclohexan)	0.58 (3/1)	$C_{13}H_{17}NO_4$ (251.3)	M^-: 251	6.2–5.1 (m, 1H, C<u>H</u>—CH_3); 5.65–5.25 (m, 2H, C<u>H</u>—C<u>H</u>=CH); 4.0–3.65 (m, 4H, CH_2—N—CH_2); 3.77 (s, 3H, OCH_3); 2.1–1.65 (m, 4H, CH_2—CH_2); 1.72 (dd, 3H, CH—C<u>H</u>$_3$; J=6.0 Hz)
	60	180	 **10**	30	F: 81–82° (CH_3OH/H_2O)	0.56 (3/1)	$C_{18}H_{19}NO_4$ (277.3)	M^+-1: 276	6.15–6.05 (m, 1H, CH=C<u>H</u>—CH_2); 5.42 (dd, 1H, C<u>H</u>=CH—CH_2, J=8.6 Hz); 3.8–3.5 (m, 4H, CH_2—N—CH_2); 3.71 (s, 3H, OCH_3); 2.4–1.65 [m, 10H, $(CH_2)_3$, CH_2—CH_2]
Ac_2O	60	180	 **11**	67	Öl	0.31 (1/2)	$C_{12}H_{17}NO_5$ (255.3)	M^+: 255	3.95 (s, 3H, OCH_3); 3.84 (s, 3H, OCH_3); 3.65–3.25 (m, 4H, CH_2—N—CH_2); 2.3 (s, 3H, H_3C—CO); 2.25–1.9 (m, 4H, CH_2—CH_2)
$H_3C-S-S-CH_3$	30	60	 **12**	90	Kp: 170°/0.1	0.48 (1/1)	$C_{11}H_{17}NO_4S$ (259.3)	M^+-1: 258	3.95 (s, 6H, $2OCH_3$); 3.92–3.6 [m, 4H, CH_2—N—CH_2, (*Z*)]; 2.80 (s, 6H, $2OCH_3$); 3.5–3.25 [m, 4H, CH_2—N—CH_2, (*E*)]; 2.175 (s, 6H, $2SCH_3$); 2.1–1.75 (m, 8H, CH_2—CH_2, (*Z*)+(*E*)]
H_3C-OD			 **13**	77	Kp: 120°/11	0.51 (2/1)	$C_7H_9DO_5$ (175.2)	—	3.94 (s, 3H, OCH_3); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 3.76 (s, 3H, OCH_3)
H_3C-CHO	15	120	 **14a**	27	Öl	0.29 (1/1)	$C_9H_{14}O_6$ (213.2)	M^+-15: 203	4.99 (br. q, 1H, C<u>H</u>—CH_3; J=6.0 Hz); 3.93 (s, 3H, OCH_3); 3.82 (s, 6H, $2OCH_3$); 3.16 (br. s, 1H, OH); 1.42 (d, 3H, CH—C<u>H</u>$_3$; J=6.0 Hz)

Heruntergeladen von: Simon Fraser University Library. Urheberrechtlich geschützt.

Tabelle. (Fortsetzung)

Elektrophil	t_1[a] [min]	t_2[a] [min]	Produkt	Ausbeute[b] [%]	F bzw. Kp/torr [°C]	R_F[c]	Summenformel[d]	M.S.[e] *m/e*	^{1}H-N.M.R. (80 MHz, $CDCl_3/TMS_{int}$) δ [ppm]
			 **14 b**	15	Öl	0.64 (1/1)	$C_8H_{10}O_5$ (186.2)	M^+: 186	5.26 (q, 1H, CH—CH_3; J=7.0 Hz); 4.33 (s, 3H, OCH_3); 3.92 (s, 3H, OCH_3); 1.56 (d, 3H, CH—CH_3, J=7.0 Hz)
Ac_2O	5	60	 **15**	62	Öl	0.45 (1/1)	$C_{11}H_{14}O_7$ (258.2)	—	5.38 (d, 1H, C=CH_2, J=2.0 Hz); 5.32 (d, 1H, C=CH_2, J=2.0 Hz); 3.97 (s, 3H, OCH_3); 3.88 (s, 3H, OCH_3); 3.825 (s, 3H, OCH_3); 2.17 (s, 3H, H_3C—CO)
H_3C—S—S—CH_3	5	60	 **16**	66	F: 68–70°; Kp: 180°/10	0.48 (2/1)	$C_8H_{12}O_4S_2$ (236.3)	—	3.88 (s, 6H, $2OCH_3$); 2.35 (s, 6H, $2SCH_3$)

[a] Siehe allgemeine Arbeitsvorschrift.

[b] Isoliertes Produkt bezogen auf eingesetztes **1a** bzw. **1b**.

[c] Laufmittel: Petrolether/Ethyl-acetat für die Dünnschicht-Chromatographie auf Kieselgel.

[d] Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.23; H ±0.17, N, ±0.24. Ausnahmen: **6**, H, −0.47; N, +0.40; **14b**, C, +0.39. Produkt **11** konnte wegen Zersetzlichkeit nicht analysiert werden.

[e] Die Massenspektren wurden mit einem Finnigan 112 S und einem Finnigan 312 aufgenommen; (70 eV).

[f] Deuterierungsgrad nach ^{1}H-N.M.R.: 80–90%.

Nach der Zeit t_2 (siehe Tabelle) wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) behandelt und mit Ether (2 × 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, das Filtrat eingedampft und **4**, **12**, **13** und **16** durch Destillation, **5–11**, **14a, b** und **15** durch Säulen-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: siehe Angaben bei den R_F-Werten) rein erhalten.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Förderung dieser Arbeit.

Eingang: 14. März 1983

* Korrespondenz-Adresse.

[1] Vinylcarbanionen; Teil 17. Teil 16, siehe Lit. [7].

[2] R. M. Acheson, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1**, 125 (1963).
R. M. Acheson, N. F. Elmore, *Adv. Heterocycl. Chem.* **23**, 263 (1978).
R. M. Acheson, *Lectures in Heterocycl. Chem.* IV, 59 (1982), *Suppl. to J. Heterocycl. Chem.* **19** (1981); und dort zitierte Literatur.

[3] M. V. George, S. K. Khetan, R. K. Gupta, *Adv. Heterocycl. Chem.* **19**, 279 (1976).
T. Uchida, K. Matsumoto, *Synthesis* **1976**, 209; und dort zitierte Literatur.

[4] Beispielsweise wurde das intermediäre Vinylcarbanion bei der Addition von Pyridin bei −60 °C mit CO_2 abgefangen: R. M. Acheson, A. O. Plunkett, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2676; und Lit. [2].

[5] Herstellung von **2**: E. Winterfeldt, H. Preuss, *Chem. Ber.* **99**, 450 (1966).
Zur *cis*- und *trans*-Addition siehe:
R. Huisgen, K. Herbig, A. Sigel, H. Hüber, *Chem. Ber.* **99**, 2526 (1966).
K. Herbig, R. Huisgen, H. Hüber, *Chem. Ber.* **99**, 2546 (1966).

[6] R. R. Schmidt, H. Speer, *Tetrahedron Lett.* **22**, 4259 (1981).
R. R. Schmidt, R. Betz, *Synthesis* **1982**, 748.
R. R. Schmidt, J. Talbiersky, R. Betz, *Chem. Ber.* **115**, 2674 (1982).
O. Miyata, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **23**, 1793 (1982); *Angew. Chem.* **94**, 651 (1982); *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 1398; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21**, 637 (1982).

[7] R. R. Schmidt, R. Hirsenkorn, *Tetrahedron*, im Druck; und dort zitierte Literatur.

[8] R. R. Schmidt, H. Speer, *Synthesis* **1979**, 797.
R. R. Schmidt, J. Talbiersky, P. Russegger, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4273.
R. R. Schmidt, H. Speer, B. Schmid, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4277.
B. A. Feit, U. Melamed, R. R. Schmidt, H. Speer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1329; *Tetrahedron* **37**, 2143 (1981).

Heruntergeladen von: Simon Fraser University Library. Urheberrechtlich geschützt.