

Arbeitsvorschrift

Synthese von 3-Cyclohexylcyclohexen: 20 g Cyclohexen werden mit einer Verweilzeit von ca. 50 min durch die „HP-HT“-Apparatur^[1] bei 673 K und 460 bar mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 0.12 ml/min gepumpt. Als Reaktor dient eine 15 m lange Edelstahlkapillare (1.6 mm äußerer, 0.7 mm innerer Durchmesser). Nicht umgesetztes Cyclohexen (16 g) wird abdestilliert. Der Rückstand (3.4 g, 17 %) besteht weitgehend aus reinem 3-Cyclohexylcyclohexen, das durch Destillation weiter gereinigt wird; $K_p = 98^\circ\text{C}/10 \text{ Torr}$, $n_D^{20} = 1.4912$ ($K_p = 224^\circ\text{C}/760 \text{ Torr}$, $n_D^{20} = 1.4941$ ^[7]). IR-, NMR- und Massenspektren beweisen die Struktur der Verbindung.

Eingegangen am 29. September 1978 [Z 130a]

- [1] P. Köll, J. Metzger, Angew. Chem. 90, 802 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 754 (1978).
- [2] H. M. R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 597 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 566 (1969).
- [3] J. B. Hendrickson, Angew. Chem. 86, 71 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 47 (1974).
- [4] W. Oppolzer, V. Snieckus, Angew. Chem. 90, 506 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 476 (1978).
- [5] M. S. Nemtsov, T. V. Nizovkina, E. A. Soskina, J. Gen. Chem. (USSR) 8, 1303, 1324 (1938); Chem. Abstr. 33, 4206 (1939).
- [6] N. F. Cwinski, J. Org. Chem. 30, 361 (1965).
- [7] W. Hückel, R. Bross, O. Fechtig et al., Justus Liebigs Ann. Chem. 624, 142 (1959).

Thermische pericyclische Reaktion zwischen Alkinen und Alkanen^[1]

Von Jürgen Metzger und Peter Köll^[*]

Die Ergebnisse intermolekularer En-Reaktionen^[2] im Hochdruck-Hochtemperatur-Strömungsreaktor („HP-HT“-Apparatur)^[3] ließen erwarten, daß bei hohen Drücken, hohen Temperaturen und schneller Abführung der Reaktionsprodukte thermische pericyclische Reaktionen realisierbar sind, die sich bisher der Beobachtung entzogen.

Zunächst setzten wir 1-Hexin in *n*-Hexan (1:10) ein, in der Hoffnung, neben der Trimerisierung des Alkins zu Benzol-derivaten auch eine Dimerisierung im Sinne einer En-Reaktion beobachten zu können, die zu Allenderivaten führen sollte. Ein Hexin-Dimer konnte auch durch GC-MS-Kopplung in geringer Menge nachgewiesen werden. Überraschenderweise erhielten wir aber als Hauptprodukte Alkene (0.9 % Octen, 0.9 % Nonen, 1 % Decen, 6 % Dodecen, 2.6 % Tributylbenzol;

jeweils Isomerengemische, Ausbeuten bezogen auf eingesetztes 1-Hexin). Diese Alkene konnten nur durch Reaktion von 1-Hexin mit *n*-Hexan entstanden sein.

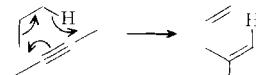
Zur Prüfung einer möglichen Verallgemeinerung dieser überraschenden Befunde setzten wir Cycloalkane mit Alkinen im gleichen Reaktor^[3] um. Wie Tabelle 1 zeigt, entstanden in jedem der untersuchten Fälle in bemerkenswert einheitlicher Reaktion als Hauptprodukte die Alkenylcycloalkane.

Aufgrund der recht drastischen Reaktionsbedingungen war ein radikalischer Reaktionsverlauf in Betracht zu ziehen, insbesondere da die Bildung von Vinylcyclohexan in Gegenwart von Radikalbildnern bekannt ist^[4, 5]. Zugesetzte Radikalfänger beeinflußten jedoch die Ausbeute an Hauptprodukt nicht. Diese Ergebnisse schließen unseres Erachtens eine Radikalkettenreaktion aus.

Es handelt sich offensichtlich um eine neue thermische pericyclische Reaktion, die auch nach theoretischen Überlegungen^[6] möglich sein sollte. Die Bildung der Hauptprodukte kann durch ein allgemeines Schema beschrieben werden:



Als Nebenreaktion kann auch statt eines Wasserstoffatoms eine Alkylgruppe (unter Spaltung und Neubildung einer CC- σ -Bindung) wandern. Diese Reaktion erklärt die Bildung von Octen, Nonen und Decen bei der Umsetzung von *n*-Hexan mit 1-Hexin sowie den Befund, daß Undecen nicht beobachtet wird:



Die neuen pericyclischen Reaktionen dürften sowohl für die Funktionalisierung (Vinylierung) als auch für die Fragmentierung (thermische nichtradikalische Crackung) von Alkanen zu Alkenen von Interesse sein.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die Alkine werden in überschüssigem Alkan gelöst; bei gasförmigen Alkinen sättigt man das Alkan in einem Autoklaven mit dem Alkin. Die Lösung wird durch die „HP-HT“-Apparatur^[3] gepumpt. Als Reaktor wurde eine Edelstahlkapillare (Länge 12 m, Durchmesser außen 1.6 mm, innen 0.7 mm) verwendet. Als Reaktionsbedingungen bewährten sich: $T = 623 -$

Tabelle 1. Reaktion von Alkanen und Alkinen (Reaktionsbedingungen: $T = 673 \text{ K}$, bei Nr. 1 und 2 633 K, $p = 400 \text{ bar}$). Die Produkte wurden durch GC-MS identifiziert und gaschromatographisch mit innerem Standard bestimmt. Die Hauptprodukte wurden destillativ (Nr. 2, 4, 5) oder präparativ-dünnssichtchromatographisch (Nr. 3) isoliert und NMR- und IR-spektroskopisch untersucht.

Nr.	Alkan	Alkin	Alkan:Alkin	Verweilzeit [min]	Hauptprodukte	Ausb. [%] [a]
1	<i>n</i> -Hexan	1-Hexin	10:1	4	Dodecen-Isomere	6
2	Cyclohexan	1-Hexin	20:1	2	<i>trans</i> -1-Cyclohexyl-1-hexen <i>cis</i> -1-Cyclohexyl-1-hexen 2-Cyclohexyl-1-hexen	7.5 2.6 0.8
3	Cyclohexan [b]	Tolan	100:1	4.5	<i>E</i> - und <i>Z</i> -1-Cyclohexyl-1,2-diphenylethylen	20
4	Cyclohexan	Acetylen	0.5 bar [c]	2	Vinylcyclohexan	0.2
5	Methylcyclopentan [d]	Acetylen	1 bar [c]	4	Methyl(vinyl)cyclopentan (Isomerengemisch)	1.5

[a] Ausbeuten bezogen auf Alkin, bei Nr. 4 und 5 auf Alkan. [b] Gleiches Ergebnis bei Zusatz von 1 % 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (bez. auf Cyclohexan).
[c] Bei angegebenem Überdruck mit Acetylen gesättigt. [d] Gleiches Ergebnis bei Zusatz von 1 % Hydrochinon (bez. auf Methylcyclopentan).

[*] Prof. Dr. P. Köll, Dr. J. Metzger
Fachbereich 4 (Naturwissenschaften) der Universität
Ammerländer Heerstraße 67-99, D-2900 Oldenburg

673 K, $p = 350 - 500 \text{ bar}$, Strömungsgeschwindigkeit 1-3 ml/min.

Eingegangen am 16. November 1978 [Z 130b]

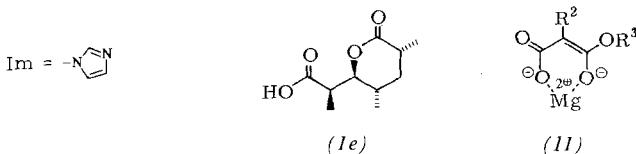
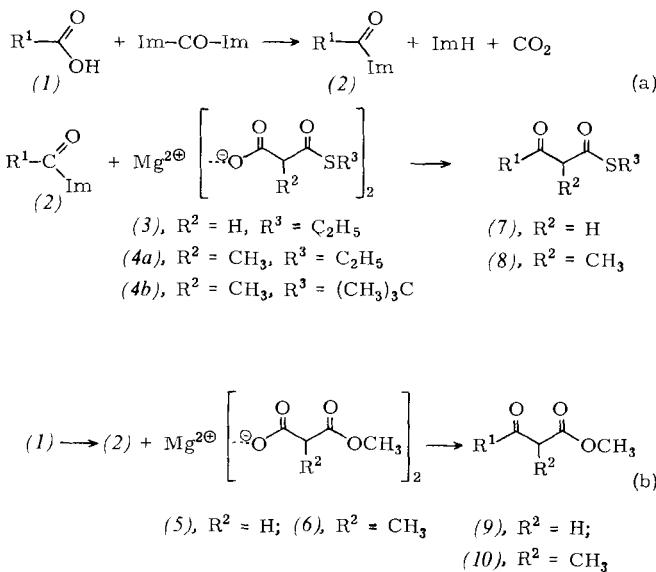
- [1] 4. Mitteilung über Hochdruck-Hochtemperatur-Reaktionen in einer Strömungsapparatur. - 3. Mitteilung: P. Köll, E. Steinweg, U. Lackmann, J. Metzger, Tetrahedron Lett., im Druck.
- [2] J. Metzger, P. Köll, Angew. Chem. 91, 74 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, Nr. 1 (1979).
- [3] P. Köll, J. Metzger, Angew. Chem. 90, 802 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 754 (1978).
- [4] N. I. Shuklin, B. L. Lebedev, V. G. Nikolski, Neftekhimiya 6, 544 (1966).
- [5] R. Srinivasan, K. H. Carlucci, Can. J. Chem. 45, 3209 (1967).
- [6] J. B. Hendrickson, Angew. Chem. 86, 71 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 47 (1974).

C-Acylierung unter praktisch neutralen Bedingungen^{**}

Von Dee W. Brooks, Linda D.-L. Lu und Satoru Masamune^[*]

Bei Versuchen zur Totalsynthese von Makrolid-Antibiotica mußten säure- und base-empfindliche Zwischenstufen C-acyliert werden^[1]. Wir berichten hier über eine Lösung dieses Problems.

Unsere Methode ist sehr einfach anzuwenden; es ist nur der sukzessive Zusatz zweier Reagentien zum Substrat, einer Carbonsäure (1), in Tetrahydrofuran (THF) erforderlich [Reaktion (a)]. Carboxyldiimidazol wandelt die Säure (1) in das Imidazolid (2)^[2] um, das ohne Isolierung mit dem neutralen Magnesiumsalz eines (Methyl-)Malonsäure-thiolhalbesters vom Typ (3) oder (4) behandelt wird. Die milden Bedingungen und die ausgezeichneten Ausbeuten gehen aus Tabelle 1 hervor. Die erhaltenen β -Ketothioester vom Typ (7) und (8), die anscheinend nicht mit Magnesium komplexiert sind, lassen sich leicht durch Dünnschichtchromatographie oder durch wäßrige Aufarbeitung isolieren. – Die Reaktion kann auch mit den neutralen Magnesiumsalzen der Ester (5) und (6) durchgeführt werden [Reaktion (b); Tabelle 1].



[*] Prof. Dr. S. Masamune [+], Dr. D. W. Brooks [+], L. D.-L. Lu [+] Department of Chemistry, University of Alberta Edmonton, Alberta T6G 2G2 (Canada)

[+] Derzeitige Adresse: Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 02139 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom National Research Council of Canada unterstützt.

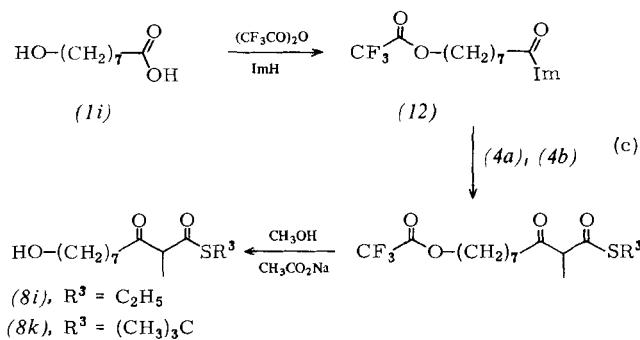
Tabelle 1. Umwandlung von Carbonsäuren (1) in β -Ketoester (7)–(10) nach den Reaktionen (a) und (b).

Nr.	Edukt	R ¹	Reagens, Bedingungen	Produkt	Ausb. [%]
			[a]		[b]
1	(1a)	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	(3)	(7a)	100
2	(1b)	c-C ₆ H ₁₁	(3)	(7b)	100
3	(1c)	(CH ₃) ₃ C	(3)	(7c)	100
4	(1a)	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	(4a)	(8a)	100
5	(1a)	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	(4b)	(8b)	100
6	(1b)	c-C ₆ H ₁₁	(4a)	(8c)	90
7	(1d)	CH ₃ CO(CH ₂) ₂	(4a)	(8d)	85
8	(1e)	[c]	(3)	(7d)	88
9	(1e)	[c]	(4b)	(8e)	75
10	(1f)	C ₆ H ₅	(4b)	(8f)	85
11	(1g)	t,t-CH ₃ (CH=CH) ₂	(4b)	(8g)	95
12	(1h)	CH ₃ (CH ₂) ₂ CHOH(CH ₂) ₁₀	(4b)	(8h)	95
13	(1a)	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	(5)	(9a)	100
14	(1h)	CH ₃ (CH ₂) ₂ CHOH(CH ₂) ₁₀	(5)	(9b)	95
15	(1b)	c-C ₆ H ₁₁	(5)	(9c)	85
16	(1a)	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	(6)	(10)	95

[a] Bedingungen A: 4 h, 25°C; B: 18 h, 25°C; C: 6 h, 35°C; D: 24 h, 35°C.

[b] Ausbeute anisiertem, reinem Produkt. [c] Formel siehe oben; vgl. R. Anfiker, D. Dror, K. Gubler, H. Heusser, V. Prelog, Helv. Chim. Acta 39, 1785 (1956); C. Djerasi, J. A. Zderic, J. Am. Chem. Soc. 78, 6390 (1956); Synthese: S. Masamune, C. U. Kim, K. E. Wilson, G. O. Spessard, P. E. Georgiou, G. S. Bates, ibid. 97, 3512 (1975); neue Synthese: S. Masamune et al., noch unveröffentlicht.

Da primäre Hydroxygruppen gegenüber Carboxyldiimidazol etwas reaktiver sind als die Carboxygruppe, muß die Methode für ω -Hydroxykarbonsäuren modifiziert werden. So wurde 1.0 mmol 8-Hydroxyoctansäure (1i) in 4 ml THF mit 4.4 mmol Imidazolid und 2.1 mmol Trifluoressigsäureanhydrid in das Imidazolid (12) umgewandelt, das mit 1.2 mmol (4a) oder (4b) umgesetzt wurde. Die Methanolysen in Gegenwart von Natriumacetat (25°C, 2 h) ergab den ω -Hydroxy- β -ketothioester (8i) bzw. (8k) in 90% Ausbeute [Reaktion (c)].



Die C-Acylierung durch Reaktion der neutralen Magnesiumverbindungen vom Typ (3) oder (4) mit einem Säureimidazolid (2) ist überraschend und bietet viele Vorteile gegenüber der älteren, scheinbar ähnlichen Methode der Umsetzung des basischen Magnesiumenolats (11) mit einem Säurechlorid oder -imidazolid^[3]. Mit dieser älteren Methode werden z. B. bei den Reaktionen der Säurederivate von (1d) und (1e) höchstens 25–32 % der in Tabelle 1 angegebenen Ausbeute erhalten. Hydroxygruppen müssen vor der Reaktion mit (11) normalerweise geschützt werden (vgl. dazu Nr. 12 und 14 in Tabelle 1). Die neue Reaktion wird überdies durch Anwesenheit von 1 Äquiv. Cyclohexancarbaldehyd nicht gestört; der Aldehyd läßt sich unverändert zurückgewinnen.

Die Verwendung von Malonsäure-thiolhalbestern ähnelt einem Schritt des für die Biosynthese von Fettsäuren vorgeschlagenen Schemas^[4]. Bei der Entwicklung unserer Synthesemethoden haben wir Nutzen aus Modelluntersuchungen des enzymatischen Prozesses^[5] gezogen.