

thermische Librationen, die mit einem Flip-flop-Mechanismus um C7-C8 erklärbar sind. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-404120 angefordert werden.

- [8] Eine systematische Suche in der CSD-Datenbank (Version 5.09; 4/95) ergab keinen Eintrag: F. H. Allen, O. Kennard, R. Taylor, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 146–153.
- [9] a) R. Probst, C. Leis, S. Gamper, E. Herdtweck, C. Zybill, N. Auner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1155–1157; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1132–1135; b) R. Corriu, G. Lanneau, C. Priou, *ibid.* **1991**, *103*, 1153–1155 bzw. **1991**, *30*, 1130–1132.
- [10] K. D. Sen, M. C. Böhm, P. C. Schmidt in *Struct. Bonding (Berlin)* **1987**, *66*, 99–123.
- [11] Die dann orange und tief violett gefärbten Substanzen zeigen darüber hinaus eine ausgeprägte Solvatochromie.
- [12] R. A. Fischer, T. Priermeier, *Organometallics* **1994**, *13*, 4306–4314, zit. Lit.
- [13] J. Gauss, U. Schneider, R. Ahlrichs, C. Dohmeier, H. Schnöckel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2402–2408.
- [14] Allgemeine Verfahrensvorschrift und Reaktoraufbau: R. A. Fischer, A. Miehr, M. M. Schulte, *Adv. Mater.* **1995**, *7*, 58–61.
- [15] Die aus **2** erhaltenen CrGa-Filme sind noch merklich mit C- und O-Anteilen (ca. 10 Atom-%) verunreinigt, was aber auf die vergleichsweise poröse Struktur (REM) des röntgenographisch mehrphasigen Materials zurückzuführen ist. Die Beugungsmuster der unbehandelten und der nachgetemperten Probe (500 °C, 5 h, H<sub>2</sub>) belegen, daß Chromcarbid- und -oxid-Phasen keine Rolle spielen und daß Ga<sub>2</sub>Cr<sub>3</sub> die Hauptphase (JCPDS-Kartennummer 29-447) ist. Die Filme "altern" sehr rasch an Luft (aber auch unter Schutzgas), so daß ohne In-situ-Analytik die Frage nach der ultimativ aus **2** erreichbaren Schichtqualität und Reinheit offen bleibt.
- [16] R. A. Fischer, W. Scherer, M. Kleine, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 778–780; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 748–750.
- [17] R. S. Williams, *Appl. Surf. Sci.* **1992**, *60/61*, 619–624.

## Eine nützliche Synthese von Cyclopropylaminen aus Carbonsäuredialkylamiden\*\*

Vladimir Chaplinski und Armin de Meijere\*

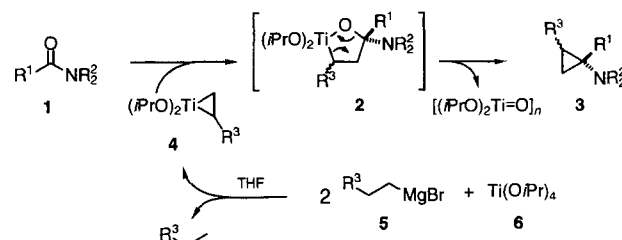
Professor Herbert W. Roesky zum 60. Geburtstag gewidmet

Der Cyclopropanring hat sich nicht nur in seiner Rolle als eigenständige funktionelle Gruppe<sup>[1]</sup> und als Teil wertvoller „zusammengesetzter Funktionalitäten“<sup>[2]</sup> in der organischen Synthese etabliert, sondern er ist auch unersetzbar als Gerüstbestandteil oder Substituent in den verschiedensten biologisch aktiven Verbindungen<sup>[3]</sup>. Cyclopropylamine und substituierte Cyclopropylamine gehören zu den wichtigsten Vorläufern für solche Verbindungen, doch gibt es bisher nur wenige Methoden zu ihrer Darstellung<sup>[4]</sup>. Unser Zugang zu Aminocyclopropanen aus Carbonsäuredialkylamiden, der einen breiten Anwendungsbereich zu haben verspricht, ergänzt die bekannten Methoden sinnvoll und erweitert den Bereich leicht zugänglicher Aminocyclopropan-Derivate erheblich.

Die neue bequeme Synthese von Cyclopropanolen aus Carbonsäureestern und Ethylmagnesiumbromid (EtMgBr) in Gegenwart von Titanetra(2-propanolat)<sup>[5]</sup> [Ti(OiPr)<sub>4</sub>] stand Pate bei der Idee, Carbonsäuredialkylamide **1** analog zu Cyclopro-

pylaminen umzusetzen. Tatsächlich ergab die Behandlung von *N,N*-Dimethylacetamid mit 2.1 Äquiv. EtMgBr in Gegenwart von 0.2 Äquiv. Ti(OiPr)<sub>4</sub> – analog zu der eines Esters<sup>[5b]</sup> – und anschließende geeignete Aufarbeitung das 1-Dimethylamino-1-methylcyclopropan **3a**, jedoch in schlechter Ausbeute (≤ 30 %).

Die Ausbeute an **3a** stieg erheblich bei Anwendung einer stöchiometrischen Menge (1 Äquiv. bezogen auf **1**) Ti(OiPr)<sub>4</sub> (Schema 1 und Eintrag 1 in Tabelle 1). Die Methode ist eben-



Schema 1. Synthese von Cyclopropylaminen **3**. Reaktionsbedingungen und Einzelheiten siehe Tabelle 1.

falls anwendbar auf Carbonsäure-*N,N*-dibenzylamide, allerdings bei erhöhter Temperatur<sup>[6]</sup>, und ergibt die 1-Alkyl-1-dibenzylaminocyclopropane **3b–d** (Einträge 2–4), aus denen primäre Cyclopropylamine durch katalytische Hydrierung erhalten werden<sup>[7]</sup>. Homologe Alkylmagnesiumbromide ergeben die 1,2-dialkylsubstituierten Cyclopropylamine **3e–h** in brauchbaren Ausbeuten (35–51 %, Einträge 5–8).

Dies belegt, daß das Titanacyclopentan **4**, welches vermutlich durch  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung aus dem zunächst aus 2 Äquiv. Alkylmagnesiumbromid **5** und Titanetra(2-propanolat) **6** gebildeten Dialkylxodi(propan-2-olato)titan-Intermediat resultiert<sup>[5,9]</sup>, an die C-O-Doppelbindung eines Säureamids addieren und ein aminosubstituiertes Titanaoxacyclopentan **2** ergeben kann. Infolge der Oxophilie des Titans und der geringen Abgangsgruppenqualität der Dialkylamino-Gruppe cyclorevertiert dieses Intermediat, wahrscheinlich unterstützt durch das am Titan angreifende Donorsolvens THF, zum Aminocyclopropan **3** und einem Oxotitan-Oligomer, welches letztlich zu TiO<sub>2</sub> solvolysiert. Deshalb fallen auch die Ausbeuten an **3** drastisch ab, wenn Ti(OiPr)<sub>4</sub> im Unterschuß eingesetzt wird.

Das Titanacyclopentan **4** greift glatt die nur schwach elektrophile Carbonylgruppe eines *N,N*-Dialkylamids an. Nach dieser Beobachtung ist es jedoch nicht überraschend, daß *N,N*-Dialkylformamide schneller reagieren als höhere Carbonsäureamide. Das Verfahren kann für Formamide erheblich vereinfacht werden (Einträge 9–12 in Tabelle 1) und gibt trotzdem bessere Ausbeuten (69–74 %). Mit zwei voluminösen Isopropylgruppen am Formamid muß die Reaktionsmischung zwar drei Tage unter Rückfluß erhitzt werden, trotzdem wurde das sterisch überfrachtete Cyclopropyldiisopropylamin **3m** aus Diisopropylformamid<sup>[11]</sup> in 76 % Ausbeute erhalten, und selbst *N,N*-Di-*tert*-butylformamid<sup>[12]</sup> ergab bei der Behandlung mit dem Reagens in dreifachem Überschuß bei erhöhter Temperatur und langer Reaktionsdauer Cyclopropyldi-*tert*-butylamin **3n**, das wohl sterisch am stärksten belastete tertiäre Amin<sup>[13]</sup>, wenn auch in niedriger Ausbeute. Ein Konkurrenzexperiment zeigte, daß die Cyclopropanierung von Dibenzylformamid rascher erfolgt als die von *tert*-Butylacetat. Dialkylformamide können auch mit Reagentien aus  $\beta$ -substituierten Ethylmagnesiumbromiden und Ti(OiPr)<sub>4</sub> cyclopropaniert werden, doch werden die 2-Alkyl-1-dialkylaminocyclopropane **3o, p** mit geringer oder gar keiner Diastereoselektivität erhalten (Einträge 15, 16 in Tabelle 1).

[\*] Prof. Dr. A. de Meijere, Dipl.-Chem. V. Chaplinski  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen  
Telefax: Int. +551/39 94 75  
E-mail: ameijer1@gwdg.de

[\*\*] Cyclopropyl Building Blocks for Organic Synthesis, 33. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie sowie den Firmen BASF, Bayer, Degussa und Hüls AG (Chemikalien) gefördert. V. C. dankt der Gottlieb-Daimler-und-Carl-Benz-Stiftung für ein Promotionsstipendium. Die Autoren danken Herrn Dr. B. Knieriem für seine Durchsicht dieses Manuskripts. – 32. Mitteilung: S. Bräse, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2741; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2545.

Tabelle 1. Substituierte und unsubstituierte *N,N*-Dialkylaminocyclopropane **3** [8] aus Carbonsäure-*N,N*-dialkylamiden **1**, Alkylmagnesiumbromiden **5** und Titanate-*tr*(2-propanolat) **6**.

Eintrag	Ausgangsmaterial <b>1</b>	<b>5</b>	Bedingun- gen [a]	Produkt <b>3</b>	Ausb. [%] [b]
1			A, 5 h	 <b>3a</b>	56
2			B, 10 h	 <b>3b</b>	60
3			B, 24 h	 <b>3c</b>	63
4			B, 24 h	 <b>3d</b>	52
5			B, 24 h	 <b>3e</b>	50[c]
6			B, 24 h	 <b>3f</b>	51[c]
7			B, 24 h	 <b>3g</b>	38[c]
8			B, 24 h	 <b>3h</b>	35[c]
9			C 5 h	 <b>3i</b>	73
10			C, 10 h	 <b>3j</b>	74[c]
11			C, 10 h	 <b>3k</b>	74[c]
12			C, 10 h	 <b>3l</b>	69[c]
13			D 3 d	 <b>3m</b>	76[c]
14			E 10 d	 <b>3n</b>	20
15			B, 24 h	 <b>3o</b>	63[c]
16			B, 24 h	 <b>3p</b>	52[c]

[a] A: Zu 2.5 Äquiv. RMgBr in THF gab man 1 Äquiv. Ti(OiPr)<sub>4</sub> in THF bei -78 °C, dann 1 Äquiv. eines Carbonsäure-*N,N*-dialkylamids **1** in THF, erwärmte die Mischung auf 20 °C und rührte noch die angegebene Zeit. – B: Wie unter A, jedoch wurde die Mischung schließlich für die angegebene Zeit unter Rückfluß erhitzt. – C: Zu 1 Äquiv. *N,N*-Dialkylformamid und 1.1 Äquiv. Ti(OiPr)<sub>4</sub> in THF gab man bei +20 °C innerhalb 20 s 2.5 Äquiv. EtMgBr in Et<sub>2</sub>O. Die Mischung erwärmte sich auf 45 °C und wurde schwarz unter Ethan-Entwicklung. Sie wurde bei +20 °C für die angegebene Zeit gerührt. – D: Wie unter A, jedoch wurden 6 Äquiv. RMgBr und 3 Äquiv. Ti(OiPr)<sub>4</sub> verwendet. – E: Wie unter D, jedoch wurde die Reaktionsmischung schließlich für die angegebene Zeit unter Rückfluß erhitzt. [b] Isoliert als Hydrochlorid, wenn nicht anders angegeben. [c] Als freies Amin durch Säulenchromatographie isoliert.

## Experimentelles

Allgemeine Vorschrift zur Cyclopropanierung von Carbonsäure-*N,N*-dialkylamiden: Zu einer Suspension von 50 mmol (25% Überschuß) des Alkylmagnesiumbromids in 200 mL THF gibt man bei -78 °C unter Stickstoff durch eine Stahlkanüle 20 mmol Ti(OiPr)<sub>4</sub> in 10 mL THF. Nachdem man die Mischung 2 min gerührt hat, gibt man 20 mmol des Dialkylamids in 10 mL THF hinzu, läßt die Mischung auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt sie bei dieser Temperatur noch 3 h.

Flüchtige Amide (mit Siedepunkten nahe bei denjenigen von THF und Isopropylalkohol) werden aus der Reaktionsmischung ohne Zusatz von Wasser zusammen mit THF unter vermindertem Druck (100 Torr) in eine gekühlte Vorlage (-78 °C) destilliert. Bei Zugabe einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ether fällt das Hydrochlorid des Cyclopropylamins aus. Die Kristalle werden abfiltriert und aus CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>O umkristallisiert.

Amine mit höheren Siedepunkten (ein oder zwei Benzyl-, Isopropyl- oder Cyclopropylgruppen außer dem neugebildeten Cyclopropanring enthaltend) werden isoliert,

indem man zunächst 150 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und dann 50 mL Wasser hinzufügt, die Lösung filtriert, um den möglicherweise gebildeten Niederschlag zu entfernen, und sie schließlich mit Ether (3 × 50 mL) extrahiert, nachdem man die Lösung zunächst mit 15proz. Natriumhydroxid-Lösung basisch (pH 11) gemacht hat. Die vereinigten etherischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> oder K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft (C<sub>8</sub>-C<sub>11</sub>-Amine werden zunächst mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung in nichtflüchtige Salze überführt). Größere Mengen können durch Destillation gereinigt werden.

Für Dialkylformamide kann die Vorschrift vereinfacht werden: Zu einer Lösung von 5 mmol Dialkylformamid in 30 mL THF gibt man 5.5 mol Ti(OiPr)<sub>4</sub> und dann bei Raumtemperatur innerhalb 20 s 4.4 mL einer 2.85 M Ethylmagnesiumbromid-Lösung in Ether (12.5 mmol). Die Mischung erwärmt sich dabei auf 45 °C und wird unter Ethan-Entwicklung schwarz. Nachdem man die Mischung noch 10 h gerührt hat, wird sie mit 15 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung behandelt, nötigenfalls filtriert, um ausgefallenes TiO<sub>2</sub> zu entfernen, und mit Ether (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten etherischen Extrakte werden mit 20 mL Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und eingedampft.

Eingegangen am 30. Juni 1995 [Z 8147]

Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.

**Stichworte:** Amine · Carbonsäureamide · Cyclopropane · Titanverbindungen

- [1] a) *Small Ring Compounds in Organic Synthesis I–V* (Top. Curr. Chem.) **1986**, 133; **1987**, 135, **1988**, 144; **1990**, 155; **1996**, 178; b) H.-U. Reißig in *The Chemistry of the Cyclopropyl Group* (Hrsg.: Z. Rapoport), Wiley, Chichester, **1987**, S. 375; c) H. N. C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 165; d) J. Salaün, *ibid.* **1989**, 89, 1247.
- [2] B. M. Trost in *Strain and its Implications in Organic Chemistry* (NATO ASI Ser. C **1989**, 273).
- [3] Die in der Natur wohl am weitesten verbreitete Verbindung ist Aminocyclopropanecarbonsäure (ACC): H.-W. Liu, C. T. Walsh in *The Chemistry of the Cyclopropyl Group* (Hrsg.: Z. Rapoport), Wiley, Chichester, **1987**, S. 1010 ff; das moderne Breitband-Antibiotikum „Ciprofloxacin“ von Bayer enthält einen Cyclopropylsubstituenten an einem Stickstoffatom: *Pharmakologie und Toxikologie* (Hrsg.: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke), Wissenschaftsverlag, Mannheim, **1993**, S. 655 ff; c) Ein neueres Beispiel ist das natürliche Peptidolacton „Hormamycin“, welches zwei (2'-Nitrocyclopropyl)alanin-Einheiten enthält: N. Andres, H. Wolf, H. Zährner, E. Rössner, A. Zeeck, W. A. König, V. Sinnwell, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 426.
- [4] a) *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. IV/3 (Hrsg.: E. Müller, Autor D. Wendisch), Thieme, Stuttgart, **1971**, b) *The Chemistry of the Cyclopropyl Group* (Hrsg.: Z. Rapoport), Wiley, Chichester, **1987**; *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. E 19 b (Hrsg.: M. Regitz), Thieme, Stuttgart, **1989**.
- [5] Diese faszinierende Reaktion wurde erst vor wenigen Jahren entdeckt: a) O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevskii, T. S. Pritytskaya, *Zh. Org. Khim.* **1989**, 25, 2245; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1990**, 25, 2027; b) O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevskii, *Synthesis* **1991**, 234; c) O. G. Kulinkovich, D. A. Vasilevskii, A. I. Savchenko, S. V. Sviridov, *Zh. Org. Khim.* **1991**, 27, 1428; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1992**, 27, 1249; sie wurde mittlerweile auch von anderen Gruppen angewendet: d) A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, T. Späth, N. S. Zefirov, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 502; und zu einer enantioselektiven Variante weiterentwickelt: e) E. J. Corey, S. Achyutha Rao, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9345.
- [6] Im Gegensatz zu früheren Berichten [5], kann das bei dieser Reaktion intermediär gebildete Titanreagens einige Zeit auf 55 °C erhitzt werden.
- [7] Obwohl der Cyclopropanring unter drastischen Bedingungen hydrogenolytisch geöffnet werden kann, bleibt er bei der reduktiven Debenzylierung einer benachbarten Dibenzylaminogruppe erhalten: a) M. Es-Sayed, C. Gratkowski, N. Krass, A. I. Meyers, A. de Meijere, *Synlett* **1992**, 962; b) M. Es-Sayed, C. Gratkowski, N. Krass, A. I. Meyers, A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 289.
- [8] Alle neuen Verbindungen wurden spektroskopisch (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR, IR) und massenspektrometrisch vollständig charakterisiert und ihre Bruttoformeln durch Elementaranalysen oder hochauflösende Massenspektrometrie bestätigt.
- [9] O. G. Kulinkovich, A. I. Savchenko, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevskii, *Mendeleev Commun.* **1993**, 192.
- [10] Alkyltitan-Reagentien sind allgemein weniger basisch und weniger reaktiv als die entsprechenden Magnesium- und Lithium-Reagentien: M. Reetz in *Organometallics in Synthesis* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, Chichester, **1994**, zit. Lit.
- [11] *Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. E5/2 (Hrsg.: J. Falbe), Thieme, Stuttgart, **1985**, S. 1043.
- [12] C. A. Audeh, S. E. Fuller, R. J. Hutchinson, J. R. L. Smith, *J. Chem. Res. Synop.* **1979**, 270; *J. Chem. Res. Miniprint* **1979**, 2984.
- [13] Nach einer Literaturrecherche ist das einzige bisher bekannte tertiäre Amin mit zwei *tert*-Butylgruppen am Stickstoff das Di-*tert*-butylmethylamin [12].