

Isomerisierung von 2-Alkoxypropylcyclopropancarbonsäuren – Eine effektive Synthese von 4-Oxocarbonsäuren

Horst Kunz* und Markus Lindig¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz,
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

Eingegangen am 19. April 1982

(Z/E)-2-Alkoxypropylcyclopropancarboxylic esters **2/3** werden aus Enolethern **1** und Diazoessigester hergestellt. Durch Verseifen entstehen die (Z/E)-2-Alkoxypropylcyclopropancarboxylic acids **4/5**, welche in Wasser/Methanol Stereomutation zeigen. Diese Isomerisierung wird an (E)-2-Methoxy-2-phenylcyclopropancarboxylic acid (**5a**) in deuterierter Lösungsmitteln untersucht und mechanistisch interpretiert. Beim Erwärmen in Wasser/Methanol öffnen sich die Verbindungen **4/5** quantitativ zu den entsprechenden 4-Oxocarboxylic acids **6**.

Isomerisation of 2-Alkoxypropylcyclopropancarboxylic Acids – An Effective Synthesis of 4-Oxo Carboxylic Acids

(Z/E)-2-Alkoxypropylcyclopropancarboxylic esters **2/3** were prepared from enol ethers **1** and ethyl diazoacetate. The saponification of these esters gives the corresponding (Z/E)-2-alkoxypropylcyclopropancarboxylic acids **4/5**, which show stereomutation in water/methanol. This isomerisation was studied in labelled solvents and interpreted for the example of (E)-2-methoxy-2-phenylcyclopropancarboxylic acid (**5a**). On heating in water/methanol the compounds **4/5** are transformed quantitatively into the corresponding 4-oxo carboxylic acids **6**.

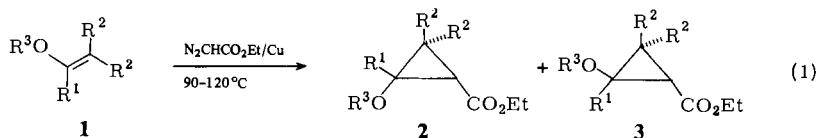
4-Oxocarboxylic acids are versatile starting materials for syntheses of γ -lactones, pyrrol- and furan-derivatives. The *Stetter*-reaction²⁾ in form of the catalyzed addition of aldehydes to α,β -unsaturated nitriles and the recently described by *Reißig* and *Mitarb.*³⁾ cleavage of 2-(silyloxy)cyclopropancarboxylic esters with triethylammoniumfluoride open new ways to this class of compounds.

In the course of the syntheses of substituted cyclopropyltrimethylammonium salts⁴⁾ we found that 4-ketocarboxylic acids are easily and quantitatively obtained from 2-alkoxypropylcyclopropancarboxylic acids. According to this concept the carbon atoms 3 and 4 of the 4-ketocarboxylic acid are derived from a ketone and the carbon atoms 1 and 2 from the diazoester.

Synthese der 2-Alkoxypropylcyclopropancarboxylic acids

For the preparation of the isomeric 2-alkoxypropylcyclopropancarboxylic esters **2** and **3** the ketones are first converted into the acetals in the enol ether **1** and these are then converted with diazoessigester in the presence of copper powder at 90–120°C to the reaction products.

Wie Tab. 1 ausweist, werden bei äquimolarem Einsatz der Ausgangskomponenten stets hohe Ausbeuten an *Z*- (2) und *E*-isomeren (3) Cyclopropan-Verbindungen erzielt, so daß auf die kürzlich empfohlenen Rhodium-Katalysatoren⁵⁾ für diese Reaktionen nicht zurückgegriffen werden muß.



Tab. 1. Synthese von *Z/E*-isomeren 2-Alkoxypropylcyclopropancarboxylate-ethylestern 2 und 3 nach Gleichung (1)

Verb.	R ¹	R ²	R ³	Reaktions-temp. (°C)	Sdp./(Druck) °C/(Torr)	Ausb. (%)
2a/3a	C ₆ H ₅	H	CH ₃	115	74–98 (0.02)	91
2b/3b	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	115	85–90 (0.05)	93
2c/3c	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	115	90 (0.01)	90
2d/3d	Veratryl ^{a)}	H	CH ₃	115	145–155 (0.02)	88
2e/3e	(CH ₃) ₂ CH	H	CH ₃	85–95	41 (0.01)	85
2f/3f	(CH ₃) ₃ C	H	CH ₃	90–100	46–47 (0.01)	79

a) 3,4-Dimethoxyphenyl.

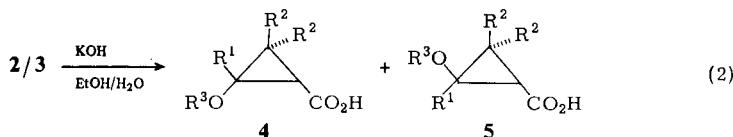
Das Isomerenverhältnis *Z*(2)/*E*(3) lag in allen Fällen nahe 1. Bei der Synthese der alkylsubstituierten Vertreter 2e/3e und 2f/3f störten geringe Anteile des Ausgangsketons im verwendeten Enolether nicht.

Nur die kürzlich erstmals beschriebenen⁵⁾ phenylsubstituierten Verbindungen 2a/3a können destillativ über eine Drehbandkolonne getrennt werden.

Für die ¹H-NMR-spektroskopische Konfigurationszuordnung ist die bereits von *E. O. Fischer* und Mitarb.⁶⁾ an ähnlichen Verbindungen genutzte magnetische Anisotropie von Arylsubstituenten hilfreich. Sie bewirkt, daß in den Spektren der *Z*-Isomeren 2 das Signal der zur Carboxylgruppe benachbarten Protonen im Vergleich zum entsprechenden Signal der *E*-Isomeren 3 um ca. 0.2 ppm hochfeldverschoben ist. Für die schnelle Abschätzung der Isomerenanteile im Gemisch ist die geringe aber charakteristische Tieffeldverschiebung der Methoxy- (bzw. Ethoxy-) Signale der *Z*-Verbindungen um ca. 0.1 ppm geeignet, die auf die Entschirmung durch die *cis*-ständige Estercarbonylgruppe zurückzuführen ist.

Die Verseifungsgeschwindigkeit der Gemische der *Z/E*-isomeren Cyclopropancarbonsäureester 2/3 mit 0.4 N KOH in Ethanol/Wasser ist von den Substituenten am Dreiring abhängig. Während die Ester 2a/3a und 2b/3b bereits nach 30 min bei Siedetemperatur zu 90% hydrolysiert sind, ist dieser Umsatz bei den Isopropylverbindungen 2e/3e nach 2 h und bei den 3,3-Dimethyl-Derivaten 2c/3c erst nach 7 h erreicht.

Die Verseifung der Ester 2a, 2d/3d und 2f/3f ist von einer mehr oder weniger starken Verschiebung des *Z/E*-Verhältnisses begleitet. Tab. 2 zeigt die Ergebnisse der Esterhydrolysen nach Gl. (2).



Tab. 2. Hydrolyse der isomeren Cyclopropancarbonsäure-ethylester 2, 3 nach Gleichung (2)

Produkt	R ¹	R ²	R ³	Z/E-Verhältnis		Schmelzbereich (°C)	Ausb. (%)
				Ester 2/3	Säure 4/5		
4a/5a	C ₆ H ₅	H	CH ₃	Z	7/1	70–72	95
5a	C ₆ H ₅	H	CH ₃	E	E	96–97	90
4b/5b	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	1/1	1/1	63–66	93
4c/5c	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	1/1	1/1	84–87	90
4d	Veratryla ^{a)}	H	CH ₃	1/1	Z	Öl	85
4e/5e	(CH ₃) ₂ CH	H	CH ₃	1/1	1/1	Öl	85
4f, (5f)	(CH ₃) ₃ C	H	CH ₃	1/1	8/1-Z	93–94	84

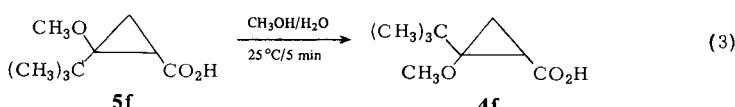
a) 3,4-Dimethoxyphenyl.

Die Hydrolyse des Gemisches der veratrylsubstituierten Ester **2d/3d** ergibt reine Z-Carbonsäure **4d**, die der *tert*-butylsubstituierten **2f/3f** führt zu stark Z-angereicherten Gemischen oder zu reiner Z-Verbindung **4f**. Dabei zeigt im letzteren Falle das bei der Aufarbeitung aus dem alkalischen Etherauszug zurückisolierte Estergemisch **2f/3f** ein Z/E-Verhältnis von 1:3. Bei dessen weiterer Verseifung bildet sich wiederum überwiegend die Z-Säure **4f**. Die isomerenreine Z-Verbindung **2a** erleidet bei der alkalischen Hydrolyse ebenfalls teilweise Isomerisierung. In einer Reihe von Versuchen lag der Anteil an gebildeter E-Säure zwischen 12 und 25%.

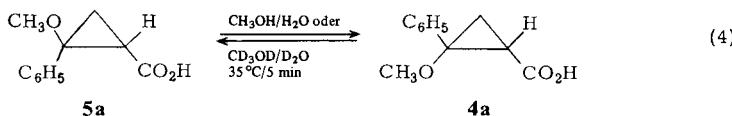
Die Konfiguration und die Isomerenverhältnisse der Carbonsäuren **4/5** wurden wiederum anhand der ¹H-NMR-Spektren bestimmt. Wie bei den Estern ist in den Spektren der arylsubstituierten Z-Derivate das Signal des zum Carbonylsubstituenten nachbarsständigen Protons um ca. $\Delta\delta \approx 0.15$ ppm hochfeldverschoben, während die Alkoxy-signale aller Z-konfigurierten Säuren **4** um ca. 0.1 ppm bei tieferem Feld erscheinen als die der E-Derivate.

Isomerisierung der 2-Alkoxy-cyclopropancarbonsäuren

Für die partielle Isomerisierung bei der Verseifung von 2-Alkoxy-cyclopropancarbonsäuren könnte die α -Deprotonierung der Ester verantwortlich gemacht werden. Dagegen spricht aber, daß bei einigen Verseifungsansätzen von **2f/3f** ein Anteil nicht isomerisierter *trans*-2-Methoxy-*cis*-2-*tert*-butylcyclopropancarbonsäure (**5f**) anfällt, der beim Umfällen aus Methanol/Wasser bei Raumtemperatur in reine Z-Verbindung **4f** übergeführt wird.



Die gleiche *E*-*Z*-Umwandlung tritt ein, wenn reine *trans*-2-Methoxy-*cis*-2-phenylcyclopropancarbonsäure (**5a**) in wäßrig-methanolischer Lösung 5 min bei 35 °C gehalten wird. Sie führt zu einem Gemisch von etwa gleichen Teilen aus *E*-(**5a**) und *Z*-(**4a**)-Verbindung, wie am Erscheinen der Methoxysignale beider Isomeren im ¹H-NMR-Spektrum zu erkennen ist. Die teilweise Bildung der *E*-Säure **5a** bei der Verseifung des *Z*-Esters **2a** (Tab. 2) dürfte auf die entsprechende, entgegengesetzte Stereomutation zurückzuführen sein.



Dabei findet die Isomerisierung sicher nicht auf der Stufe des Carboxylat-Ions statt. Das belegt die überwiegende Konfigurationserhaltung bei der Esterspaltung (Gl. 2) im stark alkalischen Medium.

Da die Ester **2/3** in Methanol/Wasser auch nach mehreren Tagen keinerlei Stereomutation zeigen, ist das Carboxylproton für die Isomerisierung der Carbonsäuren **4/5** nach Gl. (3) und (4) essentiell. Dennoch wird es bei diesen Vorgängen nicht in den Cyclopropanring eingebaut.

Nimmt man die Isomerisierung **5a** → **4a** in Deuteriomethanol/Deuteriumoxid vor, so tritt weder der Austausch eines Cyclopropan-Protons – auch nicht desjenigen in 1-Stellung – noch der der Methoxygruppe ein. Im Zuge der Isomerisierung findet daher kein protonenkatalysierter Austritt von Methanol und keine Öffnung einer Dreiringbindung unter Protonierung statt.

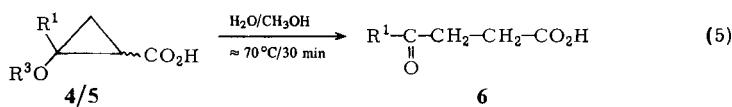
Der Mechanismus dieser Isomerisierung ist nach diesen Befunden unklar. Die gut untersuchten thermischen *cis-trans*-Umwandlungen an Cyclopropan-Derivaten⁷⁻¹¹⁾ bieten hier keine Analogien, zumal das Lösungsmittel auf die Stereomutation **4** ⇌ **5** einen großen Einfluß hat. Im Gegensatz zur schnellen Isomerisierung in Methanol/Wasser nach Gl. (3) und (4) unterbleibt diese in Tetrahydrofuran auch nach mehreren Stunden.

Eine Parallele zu dieser Isomerisierung findet man im Verhalten Donor-Acceptor-substituierter Ethylene, deren Rotationsbarrieren stark erniedrigt sind^{12,13)}. Ähnlich könnten in den Cyclopropancarbonsäuren **4/5** die Substituenten mit Unterstützung des polarisierenden Protons eine Polarisierung und damit Schwächung der π -artigen¹⁴⁾ Walsh-Orbitale¹⁵⁾ des Dreiringes verursachen und so die leichte Isomerisierung im polaren Medium ermöglichen.

Sterische Einflüsse und die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen in den *Z*-Verbindungen **4** könnten die Richtung und die Gleichgewichtslage der Stereomutation **4** ⇌ **5** bestimmen. Eine vergleichbare, offenbar über polare Bindungslockerungen verlaufende Isomerisierung beobachteten *Quast* und *Stawitz*¹⁶⁾ an Cyclopropan-1,2-diammoniumsalzen. Dort dürfte die elektrostatische Abstoßung der beiden geladenen Gruppen die Bildung der *trans*-Verbindung begünstigen.

Ringöffnung zu 4-Oxocarbonsäuren

Beim Erhitzen ihrer wäßrig-methanolischen Lösungen unter Rückfluß gehen alle 2-Alkoxycyclopropancarbonsäuren **4/5** mit Ausnahme der 3,3-dimethylsubstituierten Vertreter **4c/5c** nach 30 min quantitativ in die 4-Oxocarbonsäuren **6** über.



Die Ergebnisse dieser Umwandlung sind Tab. 3 zu entnehmen.

Tab. 3. Isomerisierung der 2-Alkoxycyclopropancarbonsäuren **4/5** zu 4-Oxocarbonsäuren **6** nach Gleichung (5). Ausbeuten an **6** quantitativ

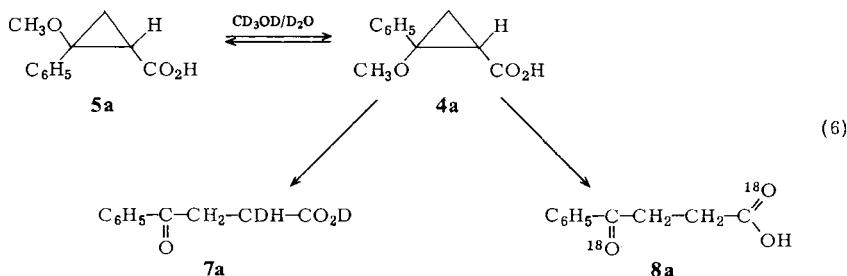
Produkt	R ¹	Schmp. (°C)	Summenformel (Molmasse)	Analyse	
				C	H
6a	C ₆ H ₅	117 (Lit. ¹⁷) 116	C ₁₀ H ₁₀ O ₃ (178.2)	Ber. 67.41	5.66
6d	Veratryl ^{a)}	164 (Lit. ¹⁸) 165	C ₁₂ H ₁₄ O ₅ (238.2)	Ber. 60.50	5.92
6e	(CH ₃) ₂ CH	40 (Lit. ¹⁹) 41 – 42	C ₇ H ₁₂ O ₃ (144.2)	Ber. 58.32	8.39
6f	(CH ₃) ₃ C	64 (Lit. ²⁰) 65 – 66	C ₈ H ₁₄ O ₃ (158.2)	Ber. 60.74	8.92
				Gef. 60.88	8.96

^{a)} Veratryl = 3,4-Dimethoxyphenyl.

Die Produkte fallen sofort analysenrein an. Dabei ist es für die Synthese von 4-Oxo-4-phenylbutansäure (**6a**) unerheblich, ob von den 2-Methoxy-(**4a/5a**) oder von den 2-Ethoxy-2-phenylcyclopropancarbonsäuren (**4b/5b**) ausgegangen wird.

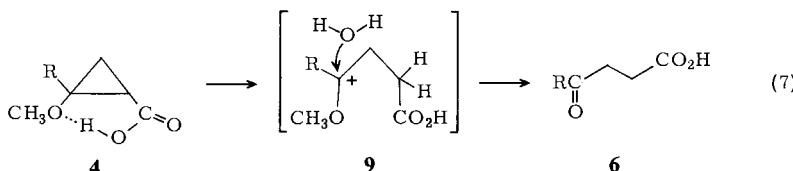
Erhitzt man reine (*E*)-2-Methoxy-2-phenylcyclopropanäure (**5a**) in wäßrig-methanolischer Lösung 5 min unter Rückfluß, so kann ¹H-NMR-spektroskopisch – erkennbar an den Signalen der Protonen in Nachbarstellung zu den Carbonylgruppen – noch keine Ketocarbonsäure **6a** nachgewiesen werden, während das mit der *Z*-Säure angereicherte Gemisch **4a/5a** unter gleichen Bedingungen zu mehr als 50% in das ringgeöffnete Produkt **6a** übergegangen ist. Danach sollte die Ringöffnungsreaktion bevorzugt an der *Z*-Säure **4** erfolgen, wobei diesem langsameren Vorgang die schnellere Stereomutation der Cyclopropancarbonsäuren vorgelagert ist.

Nimmt man den Ringöffnungsprozeß am Gemisch **4a/5a** in Deuteriomethanol/D₂O vor, so tritt erwartungsgemäß ein Deuterium in die zur Carboxylgruppe benachbarte Methylengruppe der Ketosäure ein.



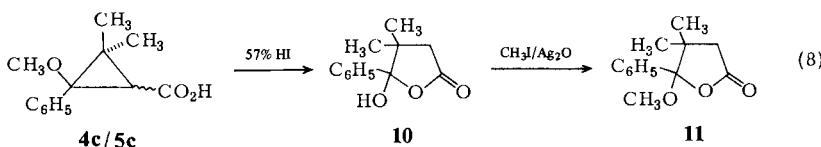
Bei Reaktionsführung in ^{18}O -dotiertem Wasser/Methanol findet man den Einbau von ^{18}O in die Ketocarbonylgruppe und teilweise in die Carboxylgruppe. Gegen den Einwand, daß beide ^{18}O -Atome in die Carboxylgruppe eingetreten sind, ist anzuführen, daß das Massenspektrum der dotierten Verbindung **8a** ein charakteristisches Benzoyl-Ion mit $m/e = 107$ gegenüber $m/e = 105$ bei der undotierten Verbindung ausweist.

Die Ringöffnung wird demnach durch Protonierung der C-1 – C-2-Dreiringbindung eingeleitet, wobei in den (Z)-2-Alkoxypropionycyclopropancarbonsäuren **4** die Fixierung des Carboxylprotons durch die Wasserstoffbrücke auf der *endo*-Seite die Reaktion begünstigt. Es bildet sich das stabilisierte Carbonium-Oxonium-Kation, welches mit Wasser über das Halbacetal zur 4-Oxocarbonsäure weiterreagiert.



Hinweise auf ein analoges Reaktionsverhalten beschrieben *Rambaud* und Mitarb.²¹⁾, die bei der Verseifung von 2-Alkoxypropionycyclopropancarbonsäure-ethylestern die Bildung von 3-Formylpropionsäure beobachteten. Hier dürfte die zum Freisetzen der Carbonsäure verwendete Mineralsäure die schnelle Ringöffnung ausgelöst haben. Auch die saure Spaltung von 2-Alkoxypropionycyclopropancarbonsäureestern zu 4-Hydroxy- γ -lactonen²²⁾ verläuft über eine externe Protonierung an C-1 durch die eingesetzte Mineralsäure.

Durch starke Säuren, wie 57 proz. Iodwasserstoffsäure, wird schließlich auch das nach Gl. (5) nicht reagierende 3,3-dimethylsubstituierte Isomerenpaar **4c/5c** zum Lacton **10** geöffnet. Die Struktur von **10** gibt sich außer in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren in der Methylierung zum Methoxy-Derivat **11** zu erkennen.



In den ^1H -NMR-Spektren von **10** und **11** fehlen die charakteristischen Signale der *O*-Benzoylprotonen und in den ^{13}C -NMR-Spektren jeweils das Signal eines zweiten Carboxyl-Kohlenstoffs. Festzuhalten ist, daß selbst unter den in diesem Falle angewandten stark sauren Bedingungen eine streng regioselektive Anti-Markownikow²³⁾-Ringöffnung eingetreten ist.

Offenbar sind im Dreiring Gesamtelektronendichte und Grenzelektronendichte am Carboxyl-substituierten Kohlenstoff am größten, wodurch sowohl die leichte Stereomutation als auch die regioselektive Öffnung zu 4-Oxocarbonsäuren möglich werden.

Da Enolether **1** und Diazocarbonsäureester vielfältig abgewandelt werden können und alle Schritte der weiteren Synthese mit hohen Ausbeuten verlaufen, bietet das beschriebene Reaktionsprinzip einen allgemeinen und leistungsfähigen Zugang zu γ -Ketosäuren und ihren Derivaten.

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und vom *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt.

Experimenteller Teil

^1H -NMR-Spektren (TMS als innerer Standard): Jeol-JNM-60-Gerät. – ^{13}C -NMR-Spektren: Bruker-WH-90-Gerät. – IR-Spektren: Beckman-Acculab-2-Spektrophotometer. – Massenspektren: Varian MAT CH 7 A-Gerät. – Schmelzpunkte: unkorrigiert.

α -Methoxystyrol²⁴⁾, α -Ethoxystyrol²⁴⁾, 2-Methoxy-3-methyl-1-buten²⁵⁾ und 2-Methoxy-3,3-dimethyl-1-buten²⁶⁾ wurden nach Literaturverfahren hergestellt. Die beiden letzteren wurden aus den entsprechenden Dimethylacetalen mit 85proz. Phosphorsäure/Pyridin (statt mit *p*-Toluolsulfonsäure²⁵⁾) gewonnen und enthalten laut Gaschromatogramm 5 bzw. 8% des Ausgangsacetals.

$\alpha,3,4$ -Trimethoxystyrol: 180 g (1.0 mol) 3,4-Dimethoxyacetophenon²⁷⁾ werden mit 32 g (1.0 mol) absol. Methanol und 106 g (1.0 mol) Orthoameisensäure-trimethylester unter Zugabe von 1 ml konz. Salzsäure 15 h bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wird mit Piperidin alkalisch gemacht und fraktioniert destilliert. Ausb. 181 g (80%) 3,4-Dimethoxyacetophenon-dimethylacetal, Sdp. 102 °C/0.1 Torr. 113.2 g (0.50 mol) des Acetals werden mit 0.5 g 85proz. Phosphorsäure und 1 g Pyridin analog zu Lit.²⁴⁾ zum Enolether umgesetzt. Ausb. 165 g (85%), Sdp. 104 °C/0.1 Torr. – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.3 - 6.7$ (m, 3H, aromat.), 4.55 (d, $J = 3$ Hz, 1H, Vinyl), 4.1 (d, $J = 3$ Hz, 1H, Vinyl), 3.9 (s, 6H, aromat. OCH_3), 3.7 (s, 3H, OCH_3).

α -Methoxy- β,β -dimethylstyrol: Aus 148 g (1.0 mol) Isobutyrophenon, 32 g (1.0 mol) absol. Methanol, 106 g (1.0 mol) Orthoameisensäure-trimethylester und 10 ml konz. Salzsäure gewinnt man nach 10 Tagen Erhitzen unter Rückfluß, Alkalisieren mit Piperidin und fraktionierter Destillation das entsprechende Dimethylacetal. Ausb. 151 g (78%), Sdp. 83 °C/0.3 Torr.

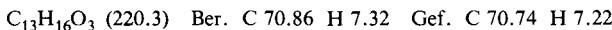
151 g (0.78 mol) dieses Acetals werden mit 0.8 g 85proz. Phosphorsäure und 1.9 g Piperidin analog Lit.²⁴⁾ zum Enolether umgesetzt. Ausb. 120 g (95%), Sdp. 42 °C/0.02 Torr. – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.1$ („s“, 5H, Ph), 3.2 (s, 3H, OCH_3), 1.8 (s, 3H, CH_3), 1.6 (s, 3H, CH_3).

2-Substituierte 2-Alkoxypropylcarbonsäure-ethylester 2/3 (Allgemeine Arbeitsvorschrift): Zu 0.10 mol des betreffenden Enolethers 1 und 0.50 g Kupferpulver gibt man bei 120 – 125 °C (bei Verwendung von 2-Methoxy-3-methyl-1-buten bzw. 2-Methoxy-3,3-dimethyl-1-buten und 3 g Cu-Pulver steigt die Reaktionstemp. während der Reaktion langsam von 85 auf 95 – 100 °C an) tropfenweise 11.4 g (0.10 mol) Diazoessigsäure-ethylester. Man röhrt 1 h bei 120 °C bzw. bei den aliphatischen Vertretern bei 95 °C und isoliert die Z/E-isomeren 2-Alkoxypropylcarbonsäure-ethylester 2/3 durch fraktionierte Destillation. Ausb. und Siedepunkte s. Tab. 1. Die phenylsubstituierten Vertreter werden durch Destillation über eine Drehbandkolonne getrennt.

(E)-2-Methoxy-2-phenylcyclopropylcarbonsäure-ethylester (3a): Sdp. 82 – 84 °C/0.02 Torr, $n_D^{20} = 1.5034$. – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.35$ (m, 5H, Ph), 3.86 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2), 3.1 (s, 3H, OCH_3), 2.3 (dd, 1H, $J_{\text{trans}} = 7$, $J_{\text{cis}} = 9$ Hz, CHCO_2Et), 1.8 (dd, 1H, $J_{\text{trans}} = 7$, $J_{\text{gem.}} = 6$ Hz, CH cis zu CO_2Et), 1.5 (dd, 1H, $J_{\text{cis}} = 9$, $J_{\text{gem.}} = 6$ Hz, CH trans zu CO_2Et), 0.96 (t, $J = 7$ Hz, 3H, Et-CH_3).

(Z)-2-Methoxy-2-phenylcyclopropylcarbonsäure-ethylester (2a): Sdp. 89 – 92 °C/0.02 Torr, $n_D^{20} = 1.5145$. – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.30$ („s“, 5H, Ph), 4.16 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2), 3.20 (s, 3H, OCH_3), ≈ 2.1 (m, CHCO_2Et), ≈ 2.0 (m, CH cis zu CO_2Et), ≈ 1.5 (m, CH trans zu CO_2Et), überlagert von 1.3 (t, 3H, $J = 7$ Hz, Et-CH_3).

Z/E-Gemisch 4a/5a:



(Z/E)-2-Ethoxy-2-phenylcyclopropylcarbonsäure-ethylester (2b/3b): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.3$ (m, 2×5 H, Ph), 4.2 (q, 2 H, OCH_2 Ester, Z), 3.85 (q, 2 H, OCH_2 Ester, E), 3.4 (dq, 4 H, OCH_2 Ethoxy, Z und E), 1.2 (t, 3 H, Et-CH₃ Ester, Z), 1.1 (t, 3 H, Et-CH₃ Ester, E), 0.95 (t, 6 H, Et-CH₃ Ethoxy, Z und E).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234.3) Ber. C 69.89 H 6.84 Gef. C 69.82 H 6.76

(Z/E)-2-Methoxy-3,3-dimethyl-2-phenylcyclopropylcarbonsäure-ethylester (2c/3c): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Z-Ester 2c (90-MHz): $\delta = 7.1$ („s“, 5 H, Ph), 4.1 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.09 (s, 3 H, OCH_3), 1.83 (s, 1 H, H_a), 1.56 (s, 3 H, CH₃ Z), 1.3 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, Et-CH₃), 0.8 (s, 3 H, CH₃ E).

E-Ester 3c: $\delta = 7.2$ („s“, 5 H, Ph), 4.0 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.02 (s, 3 H, OCH_3), 1.95 (s, 1 H, H_a), 1.46 (s, 3 H, CH₃ Z), 1.21 (s, 3 H, CH₃ E), 1.2 (t, 3 H, Et-CH₃).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (248.3) Ber. C 72.55 H 8.12 Gef. C 72.59 H 8.30

(Z/E)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methoxycyclopropylcarbonsäure-ethylester (2d/3d): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.7 - 6.9$ (m, 2×3 H, H_{aromat}), 3.8 (s, 2×6 H, OCH_3 an Aromat), 3.2 (s, 3 H, OCH_3 , Z), 3.1 (s, 3 H, OCH_3 , E), 1.2 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, Et-CH₃, Z), 1.0 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, Et-CH₃, E).

(Z/E)-2-Isopropyl-2-methoxycyclopropylcarbonsäure-ethylester (2e/3e): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.1$ (q, $J = 7$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.3 (s, 3 H, OCH_3), 1.2 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, Et-CH₃), 0.9 – 1.2 (m, 6 H, CH(CH₃)₂).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (186.3) Ber. C 64.49 H 9.74 Gef. C 64.15 H 10.01

(Z/E)-2-tert-Butyl-2-methoxycyclopropylcarbonsäure-ethylester (2f/3f): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.1$ (q, $J = 7$ Hz, 2 \times 2 H, OCH_2), 3.26 (s, 3 H, OCH_3 , Z), 3.20 (s, 3 H, OCH_3 , E), 1.2 (t, $J = 7$ Hz, 2 \times 3 H, Et-CH₃), 1.0 (s, 9 H, tBu, E), 0.9 (s, 9 H, tBu, Z).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (200.3) Ber. C 65.97 H 10.07 Gef. C 65.87 H 9.90

2-Alkoxypropylcyclopropancarbonsäuren 4/5 (Allgemeine Arbeitsvorschrift): 0.10 mol des entsprechenden Esters bzw. Estergemisches 2/3 (vgl. Tab. 2) werden mit 5.65 g (0.10 mol) KOH in 50 ml Wasser und 200 ml Ethanol unter Rückfluß erhitzt. Zur Hydrolyse der Ester 2d/3d und 2f/3f läßt man 2 h, zur Hydrolyse der 3,3-dimethylsubstituierten Ester 2c/3c 7 h reagieren, während die Reaktion der übrigen Ester bereits nach 1 h abgeschlossen ist. Anschließend wird das Ethanol abdestilliert, die wäßrige Phase dreimal mit 50 ml Ether extrahiert, mit 2 N HCl angesäuert (pH 1 – 2) und dreimal mit 100 ml Ether ausgeschüttelt. Diese vereinigten Etherphasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Ausbeuten und Schmp. s. Tab. 2.

(Z)-2-Methoxy-2-phenylcyclopropylcarbonsäure (4a) (enthält 12% E-Verbindung 5a): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.3$ („s“, 5 H, Ph), 3.26 (s, 3 H, OCH_3), 2.1 (m, 1 H, CHCO_2Et), 2.0 (m, 1 H, CH cis zu CO₂H), 1.55 (m, 1 H, CH trans zu CO₂H).

(E)-2-Methoxy-2-phenylcyclopropylcarbonsäure (5a): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.3$ (m, 5 H, Ph), 3.06 (s, 3 H, OCH_3), 2.25 (dd, 1 H, $J_{trans} = 6$, $J_{cis} = 10$ Hz, CHCO_2Et), 1.7 (dd, 1 H, $J_{trans} = 6$, $J_{gem.} = 6$ Hz, CH cis zu CO₂H), 1.5 („t“, 1 H, $J_{cis} = 6$, $J_{gem.} = 6$ Hz, CH trans zu CO₂H).

Z/E-Gemisch:

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (192.2) Ber. C 68.73 H 6.30 Gef. C 68.77 H 6.32

(Z/E)-2-Ethoxy-2-phenylcyclopropylcarbonsäure (4b/5b): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.4$ (s, 5 H, Ph), 3.4 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.05 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, Et-CH₃), 1.3 – 2.5 (m, 3 H, Dreiringprotonen), 11.3 (s, 1 H, CO₂H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (206.2) Ber. C 69.89 H 6.84 Gef. C 69.82 H 6.76

(Z/E)-2-Methoxy-3,3-dimethyl-2-phenylcyclopropancarbonsäure (4c/5c): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.20 - 7.15$ (s, 10H, Ph Z und E), 3.10 (s, 3H, OCH_3 , Z), 3.07 (s, 3H, OCH_3 , E), 1.97 (s, 1H, CHCO_2Et , E), 1.85 (s, 1H, CHCO_2Et , Z), 1.57 (s, 3H, CH_3 cis in Z), 1.48 (s, 3H, CH_3 cis in E), 1.21 (s, 3H, CH_3 trans in E), 0.83 (s, 3H, CH_3 trans in Z).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (220.3) Ber. C 70.89 H 7.32 Gef. C 70.62 H 7.35

(Z)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methoxycyclopropancarbonsäure (4d): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.8 - 7.0$ (m, 3H, H_{aromat}), 3.9 (s, 6H, OCH_3 an Phenyl), 3.1 (s, 3H, OCH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (252.3) Ber. C 61.90 H 6.39 Gef. C 61.78 H 6.34

(Z/E)-2-Isopropyl-2-methoxycyclopropancarbonsäure (4e/5e): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.0$ (s, 1H, CO_2H), 3.2 (s, 3H, OCH_3), 2.0 – 1.1 (m, 3H, Cyclopropan), 0.9 – 1.2 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ (158.2) Ber. C 60.74 H 8.92 Gef. C 60.54 H 9.11

(Z)-2-tert-Butyl-2-methoxycyclopropancarbonsäure (4f): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.0$ (s, 1H, CO_2H), 3.2 (s, 3H, OCH_3), 2 – 1.5 (m, 2H, CHCO_2H und CH cis zu CO_2H), 1.2 (m, 1H, CH trans zu CO_2H).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ (172.2) Ber. C 62.77 H 9.36 Gef. C 62.54 H 9.59

Isomerisierung von (E)-2-Methoxy-2-phenylcyclopropancarbonsäure (5a): 1.93 g (10 mmol) **5a** (CO_2D) werden in 5 ml D_2O und 2.5 ml CD_3OD 5 min unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittelgemisch wird i. Vak. abdestilliert. Es bleibt quantitativ das Gemisch der Ausgangsverbindung **5a** mit ihrem Z-Isomeren (CO_2D) **4a** (Verhältnis 1:1) zurück. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.26$ (s, 3H, OCH_3 Z), 3.06 (s, 3H, OCH_3 E), 2.25 (dd, 1H, CHCO_2D E), 2.1 (m, 1H, CHCO_2D Z).

Öffnung der 2-Alkoxy-cyclopropancarbonsäuren 4/5 zu 4-Oxocarbonsäuren 6 (Allgemeine Arbeitsvorschrift): 10 mmol der 2-Alkoxy-cyclopropancarbonsäuren (mit Ausnahme von **4c/5c**) werden in 10 ml Wasser und 2.5 ml Methanol (bei **4d/5d** verwendet man doppelte Lösungsmittelmengen) 30 min gerührt und unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man die 4-Oxocarbonsäure **6** quantitativ und kristallin (s. Tab. 3).

4-Oxo-4-phenylbutansäure (6a): MS: $m/e = 178$ (M^+), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\overset{+}{\text{C}} = \text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.0$ (s, 1H, CO_2H), 8.0 – 7.2 (m, 5H, Ph), 3.3 (m, 2H, 3-H₂), 2.8 (m, 2H, 2-H₂).

4-(^{18}O O)Oxo-4-phenylbutansäure (8a): 4 mg ($2.1 \cdot 10^{-3}$ mmol) **5a** werden in 0.025 ml ^{18}O -Wasser und 0.005 ml Methanol 1 h bei 70 °C gehalten. Dann wird entsprechend der allgemeinen Vorschrift aufgearbeitet. – MS: $m/e = 182$ (M^+ mit $2 \times ^{18}\text{O}$), 180 ($\text{M}^+ ^{18}\text{O}$), 107 ($\text{C}_6\text{H}_5\overset{+}{\text{C}} = ^{18}\text{O}$), 77 (Ph).

4-Oxo-4-phenyl-[2-²H]butan-[D]säure (7a): 1.93 g (10 mmol) **4a/5a** werden in 10 ml D_2O und 2 ml CD_3OD entsprechend der allgemeinen Vorschrift behandelt. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.0 - 7.2$ (m, 5H, Ph), 3.3 (d, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CHD}\text{CO}_2\text{D}$), 2.8 (breites t, $J = 7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHD}\text{CO}_2\text{D}$).

4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-oxobutansäure (6d): MS: $m/e = 238$ (M^+), 165 ($(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3\overset{+}{\text{C}} = \text{O}$).

5-Methyl-4-oxohexansäure (6e): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.7$ (m, 5H, 2-, 3-H₂, 5-H), 1.1 (d, $J = 7$ Hz, 6H, 5-CH₃).

5,5-Dimethyl-4-oxohexansäure (6f): MS: $m/e = 158$ (2.80%, M^+), 57 (34.38%, $\text{M} - \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.0$ (s, 1H, CO_2H), 2.7 (m, 4H, 2-, 3-H₂), 1.1 (s, 9H, tBu). – 22.63-MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 214.00$ ($\text{C} = \text{O}$), 178.0 (CO_2H), 43.79 (C-5), 31.18 (C-3), 28.00 (C-2), 26.37 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

4,5-Dihydro-5-hydroxy-4,4-dimethyl-5-phenyl-2(3H)-furanon (10): 2.3 g (10 mmol) 4c/5c werden in 5 ml Wasser, 2 ml Methanol sowie mit 6 ml 57proz. Iodwasserstoffsäure 30 min unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittelgemisch auf 1 ml Volumen eingeeignet und dann etwa zehnmal mit 50 ml Wasser zur Trockene gebracht, um noch vorhandenes HI zu entfernen. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 1.5 g (73%), Schmp. 99–100°C. – IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1715 (Lacton-C=O), 3000 (breit, OH). – MS: *m/e* = 206 (1.23%, M⁺), 178 (2.08, M – CO), 123 (15.18%, C₆H₅CO⁺(OH)₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.3 (s, 5H, Ph), 7.0 (s, 1H, OH), 2.9 (s, 2H, CH₂), 1.4 (s, 6H, CH₃). – 22.63-MHz-¹³C-NMR (CD₃OD): δ = 176.7 (C=O).

C₁₂H₁₄O₃ (206.2) Ber. C 69.88 H 6.84 Gef. C 69.82 H 6.91

4,5-Dihydro-5-methoxy-4,4-dimethyl-5-phenyl-2(3H)-furanon (11): 0.20 g (1.0 mmol) 10 werden mit 50 mg Ag₂O in 2 ml Methyliodid bei Raumtemp. unter Lichtausschluß 2 d gerührt. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft, mit 10 ml Aceton versetzt und der Silberiodid- und überschüssiger Ag₂O-Niederschlag abfiltriert. Anschließend wird Aceton i. Vak. entfernt. Ausb. quantitativ, ölige Flüssigkeit. – IR (NaCl): ν (cm⁻¹) = 1715 (Lacton-C=O), keine OH-Bande. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.2–7.7 (m, 5H, Ph), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 2.75 (s, 2H, CH₂), 1.4 (s, 6H, CH₃). C₁₃H₁₆O₃ (220.3) Ber. C 70.64 H 7.38 Gef. C 70.89 H 7.32

¹⁾ Auszug aus der Dissertation von *M. Lindig*, Univ. Mainz 1981.

²⁾ *H. Stetter*, Angew. Chem. **88**, 695 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 639 (1976).

³⁾ *H.-U. Reißig, E. Hirsch* und *I. Böhm*, Angew. Chem. **93**, 593 (1981); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **20**, 574 (1981); *H.-U. Reißig* und *E. Hirsch*, Angew. Chem. **92**, 839 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **19**, 813 (1980).

⁴⁾ *H. Kunz*, Z. Naturforsch., Teil B **31**, 1676 (1976).

⁵⁾ *M. P. Doyle, D. van Leusen* und *W. H. Tamblin*, Synthesis **1981**, 787.

⁶⁾ *E. O. Fischer* und *K. H. Dönnitz*, Chem. Ber. **103**, 1273 (1970).

⁷⁾ *R. J. Crawford* und *T. R. Lynch*, Can. J. Chem. **46**, 1457 (1968).

⁸⁾ *W. Carter* und *R. G. Bergman*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 7344 (1968).

⁹⁾ *A. Chmurny* und *D. J. Cram*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 4237 (1973).

¹⁰⁾ *W. v. E. Doehring* und *K. Sachdev*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 1168 (1974).

¹¹⁾ *J. A. Berson, L. D. Pedersen* und *B. K. Carpenter*, J. Am. Chem. Soc. **98**, 122 (1976).

¹²⁾ ^{12a)} *I. Wennerbeck* und *J. Sandström*, Org. Magn. Reson. **4**, 783 (1972). – ^{12b)} *J. Sandström* und *U. Sjöstrand*, Tetrahedron **34**, 371 (1978).

¹³⁾ *H. Kalinowski* und *H. Kessler*, Topics in Stereochemistry, Bd. 7, S. 295, Interscience, New York 1973.

¹⁴⁾ *R. Hoffmann*, Tetrahedron Lett. **1965**, 3819.

¹⁵⁾ *A. D. Walsh*, Trans. Faraday Soc. **45**, 179 (1949).

¹⁶⁾ *H. Quast* und *J. Stawitz*, Tetrahedron Lett. **1976**, 3803.

¹⁷⁾ *C. Allen, M. Gilbert* und *D. Young*, J. Org. Chem. **2**, 227 (1938).

¹⁸⁾ *M. A. Hag, M. L. Kapur* und *J. N. Ray*, J. Chem. Soc. **1933**, 1087.

¹⁹⁾ *A. Spassoff*, Bull. Soc. Chim. Fr. **1937**, 1659.

²⁰⁾ *G. A. Hill, V. Salvin* und *W. T. M. O'Brien*, J. Am. Chem. Soc. **59**, 2385 (1937).

²¹⁾ *R. Rambaud, M. Bini-Fritz* und *S. Durif*, Bull. Soc. Chem. Fr. **1957**, 681.

²²⁾ *E. Wenkert, R. A. Mueller, E. J. Reardon jr., S. S. Sathe, D. J. Scharf* und *G. Tosi*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 7428 (1970).

²³⁾ Vgl. *C. H. De Puy*, Top. Curr. Chem. **40**, 73 (1973).

²⁴⁾ Organikum, 12. Aufl., S. 261, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1973.

²⁵⁾ *E. Taskinen*, J. Chem. Thermodyn. **6**, 345 (1974).

²⁶⁾ *E. Taskinen* und *E. Kukkamaki*, Tetrahedron **33**, 2691 (1977).

²⁷⁾ Lit. ²⁴⁾, S. 354.

[121/82]