

Radikalische Cyclisierung von Petroselinensäure*

Von R. Mahler und Jürgen O. Metzger**

Fachbereich Chemie der Universität Oldenburg

Petroselinensäure wurde in 2-Iodpetroselinensäuremethylester (13) übergeführt und mit Tributylzinnhydrid zu *trans*- und *cis*-2-Dodecyl-1-cyclopentancarbonsäuremethylester (14) umgesetzt. Die Atomtransfermethode mit Hexabutyldizinn führt zu bicyclischen γ -Lactonen 16 und *trans*-2-(1'-Iodododecyl)-1-cyclopentancarbonsäuremethylestern 17. Diese Produkte werden auch erhalten, wenn man das neue Initiatorsystem $\text{SnCl}_2/\text{AgOAc}$ einsetzt. Im Vergleich mit den anderen Methoden zeigt dieses neue System die kürzeste Reaktionszeit, die höchste Ausbeute und Stereoselektivität, verbunden mit der einfachsten Aufarbeitung und der Verwendung der ungiftigsten Chemikalien.

Seit einigen Jahren erhält die organische Synthese wichtige Impulse aus der Radikalchemie. Diese Entwicklung hat zu Beginn der achtziger Jahre eingesetzt und hält immer noch an¹. Die radikalische Addition an C,C-Mehrfachbindungen ist eine außerordentlich vielseitige und präparativ überaus nützliche Methode zur Knüpfung von C,C-Bindungen^{1, 2}, die auch in der präparativen Fettchemie eingesetzt wurde und zu interessanten Produkten führte^{3, 4}. Die radikalische Addition ist intra- und intermolekular durchführbar. Von besonderem Interesse ist die Bildung von Cyclopentanderivaten durch radikalische Cyclisierung.

Das 5-Hexenylradikal 1 cyclisiert unter kinetischer Kontrolle überwiegend zum Cyclopentylmethylradikal 2 (Abb. 1)².

In der Literatur ist eine Reihe von Beispielen beschrieben, in denen Alk-6-ensäuren durch selektive Bil-

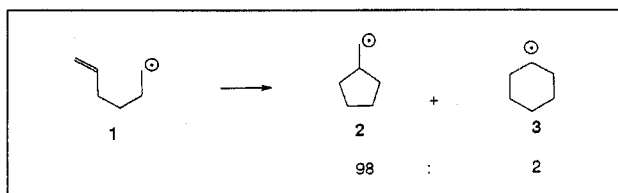


Abb. 1. Cyclisierung des 5-Hexenylradikals; es wird ganz überwiegend das Cyclopentylmethylradikal gebildet

* Vortrag anlässlich der 48. DGF-Jahrestagung in Essen am 7. September 1992.

** Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. J. O. Metzger und Dipl.-Chem. R. Mahler, Fachbereich Chemie der Universität Oldenburg, Postfach 2503, D-26111 Oldenburg.

Free-Radical Cyclization of Petroselinic Acid

Petroselinic acid was cyclized via methyl 2-iodopetroselinate (13) with tributyltin hydride to give methyl *trans*- and *cis*-2-dodecyl-1-cyclopentancarboxylate (14). The atom-transfer method with hexabutylditin resulted in the formation of bicyclic γ -lactones 16 and methyl *trans*-2-(1'-iodododecyl)-1-cyclopentancarboxylate (*trans*-17). The same products were obtained with the new initiator system $\text{SnCl}_2/\text{AgOAc}$. This method showed, if compared with the other methods, the shortest reaction time, the highest yield and stereoselectivity combined with a very simple work-up procedure and the use of less toxic chemicals.

dung eines Radikals an C-2 zu Cyclopentancarbonsäuren cyclisiert wurden. Dabei wurden hauptsächlich vier Methoden eingesetzt, die sich dadurch unterscheiden, wie das primäre Radikal an C-2 erzeugt und wie das cyclisierte Radikal in ein stabiles Produkt übergeführt wird (Abb. 2).

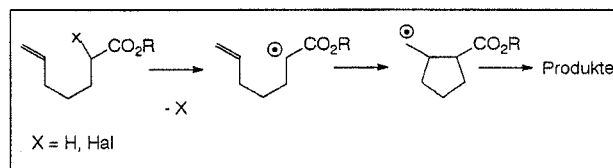


Abb. 2. Schema der selektiven Erzeugung eines Radikalzentrums an C-2 von Alk-6-ensäuren gefolgt von Cyclisierung und Produktbildung; das Radikal wird durch homolytische Spaltung einer C,H- bzw. C,Hal-Bindung erzeugt

Enolisierbare Verbindungen können mit Mangan(III)-acetat unter Spaltung der C,H-Bindung zum Radikal oxidiert werden. So wird der Malonester 4 mit Mangan(III)-acetat radikalisch zu dem bicyclischen γ -Lacton 5 und dem Cyclopentandicarbonsäureester 6 cyclisiert, wobei

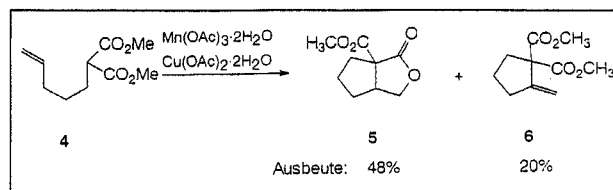


Abb. 3. Mangan(III)acetat induzierte oxidative Cyclisierung von 4-Pentenylmalonsäuredimethylester (4)⁵

das cyclisierte Radikal durch ein zweites Äquivalent Kupfer(II)acetat zum Lacton oxidiert wird⁵ (Abb. 3).

Die Cyclisierung von Monocarbonsäureestern ist mit der Mangan(III)acetat-Methode noch nicht gelungen. Offensichtlich sind zwei aktivierende elektronenziehende Gruppen wie in Malonester **4** für das Gelingen der Reaktion notwendig.

Carbonsäureester **7** kann jedoch mit Di-*tert.*-butylperoxid als Initiator in mäßiger Ausbeute zu dem Cyclopentancarbonsäureester **8** cyclisiert werden (Abb. 4)⁶. Bei dieser Reaktion abstrahiert das durch thermischen Zerfall des Initiators gebildete *tert.*-Butoxyradikal selektiv ein Wasserstoffatom von C-2 des Edukts **7**. Wasserstoffübertragung vom Solvens bzw. Edukt **7** auf das cyclisierte Radikal gibt Produkt **8**.

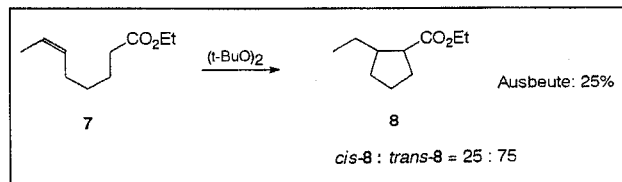


Abb. 4. Radikalische Cyclisierung von Oct-6-ensäuremethyl-ester (**7**) durch Di-*tert.*-butylperoxid⁶

Mit teilweise besseren Ausbeuten verlaufen reaktiv radikalische Cyclisierungen von 2-Halogenalk-6-ensäureestern. Ein häufig verwendetes Reagenz für solche Reaktionen ist das Tributylzinnhydrid⁷.

Die Reaktion von **9** mit Tributylzinnhydrid führt zu dem cyclisierten Produkt **10** sowie zu nicht cyclisiertem Produkt **11**, das durch Reduktion des Primärradikals gebildet wird. Effektiver Wasserstoffdonor ist Tributylzinnhydrid unter Bildung des Tributylzinnradikals. Dieses abstrahiert Halogen von **9**. Insgesamt werden die Produkte so in einer sehr effektiven Radikalkettenreaktion gebildet (Abb. 5).

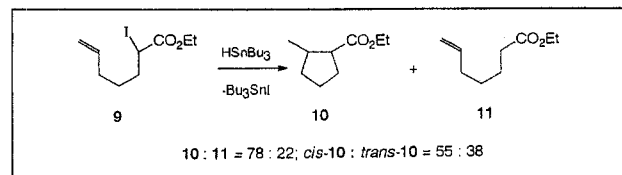


Abb. 5. Reduktive radikalische Cyclisierung von 2-Iodhept-6-ensäureethylester (**9**) mit Tributylzinnhydrid⁷

Das Problem der Reduktion des Primärradikals vor einer Cyclisierung läßt sich mit der Atomtransfermethode⁷ umgehen. Dabei wird das cyclisierte Radikal durch Iodatomtransfer vom Edukt selbst abgesättigt. Das Tributylzinnradikal wird photolytisch aus Hexabutyldizinn gebildet. Die Anwendung der Iodatransfermethode auf **9** führt zu den Iodcyclopentancarbonsäureestern **12** (Abb. 6).

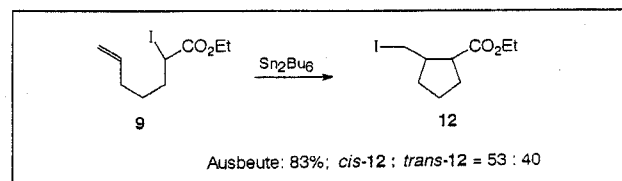


Abb. 6. Cyclisierung von 2-Iodhept-6-ensäureethylester (**9**) unter Anwendung der Iodatransfermethode⁷

Das Strukturelement für solche radikalischen Cyclisierungen zu Cyclopentanderivaten ist in der Petroselinensäure (*cis*-6-Octadecensäure) enthalten. Petroselinensäure ist mit einem Gehalt von bis zu 80% die Hauptfettsäure des Samenöls von *Coriandrum sativum* und als nachwachsender Rohstoff von hohem Interesse⁸. Die selektive Bildung eines Radikals an C-2 von Petroselinensäure und die folgende intramolekulare Cyclisierung sollten interessante 1,2-disubstituierte Cyclopentanderivate ergeben.

Wir versuchten zunächst, durch Oxidation von Petroselinensäure mit Mn(III)acetat an C-2 ein Radikal zu erzeugen. Dies gelang jedoch nicht. Es konnte kein Cyclisierungsprodukt nachgewiesen werden. Offensichtlich wäre auch hier eine Aktivierung durch zwei elektronenziehende Gruppen notwendig⁵.

Darauf beschlossen wir, das Radikal reaktiv zu erzeugen⁹. Dazu mußte die Petroselinensäure zunächst in den 2-Iodpetroselinensäuremethyl-ester **13** übergeführt werden, was mit Lithiumdiisopropylamid und Iod leicht gelingt¹⁰. **13** wurde mit Tributylzinnhydrid in Gegenwart katalytischer Mengen von AIBN in Benzol umgesetzt. Ein Gemisch der cyclisierten Produkte *cis*-**14** und *trans*-**14** konnte nach DBU (1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en)-Aufarbeitung⁷, Kugelrohrdestillation und Harnstoffkristallisation in 35% Ausbeute erhalten werden. **14** konnte durch ¹H-NMR, ¹³C-NMR, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert werden. Das Nebenprodukt **15** konnte durch GC-MS identifiziert werden (Abb. 7).

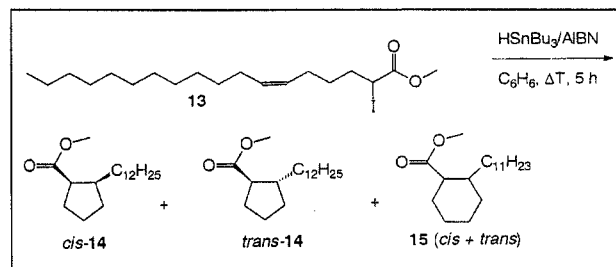


Abb. 7. Radikalische Cyclisierung von 2-Iodpetroselinensäuremethyl-ester (**13**) mit Tributylzinnhydrid

Das Verhältnis der Produkte zueinander war *cis*-**14** : *trans*-**14** : **15** (*cis* : *trans*) 49:45:6 (3:3), wie die GC-Analyse ergab.

Die Atomtransfercyclisierung von **13** wurde nach der Methode von Curran und Chang⁷ durchgeführt. Dreitägige Bestrahlung von **13** mit einer 300 W Tageslichtlampe in Benzol in Gegenwart von 10% Hexabutyldizinn führt zu den bicyclischen γ -Lactonen **16** und *trans*-**17**. Das Verhältnis der Produkte α -**16**: β -**16**:*trans*-**17** war 33:28:39, wie die GC-Analyse ergab (Abb. 8). Die bicyclischen γ -Lactone α -**16** und β -**16** konnten nach DBU-Aufarbeitung und Flash-Chromatographie erhalten werden. Die Iodide **17** konnten durch Harnstoffkristallisation aufkonzentriert werden. Die Gesamtausbeute an cyclisierten Produkten betrug 50%.

Die Verwendung von Zinnorganen hat einige entscheidende Nachteile wie

- schwierige Aufarbeitung und Isolierung der Produkte,
- Verunreinigungen der Produkte durch Spuren der Zinnorganyle,
- toxische Eigenschaften der Zinnorganyle¹¹.

Aus diesen Gründen sind Methoden, die die Anwendung der Zinnorganyle vermeiden, von großem Interesse.

Wir haben zum erstenmal das System Silber(I)acetat/Zinn(II)chlorid¹², das bisher zur Addition von Perfluoralkyliodiden via Perfluoralkylradikale an die C,C-Doppelbindung ungesättigter Fettstoffe benutzt wurde⁴, zur Generierung von Radikalen aus α -Iodcarbonsäureestern benutzt⁹.

Die Reaktion von **13** mit AgOAc/SnCl₂ in Methanol bei Raumtemperatur führte zu den gleichen Produkten, die auch durch die Atomtransfermethode erhalten wurden (Abb. 8). Die Reaktionszeit betrug 4 Stunden. Das

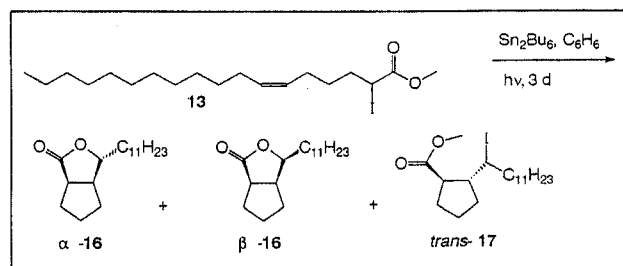


Abb. 8. Umsetzung von 2-Iodpetroselinsäuremethyl ester (**13**) nach der Iodatombtransfermethode mit Hexabutyldizinn

Verhältnis der Produkte α -**16**: β -**16**:*trans*-**17** war 35:31:34. Die Aufarbeitung war sehr einfach, da das Initiatorsystem durch Kieselgelfiltration von den Produkten abgetrennt werden konnte. Die Lactone **16** konnten durch Flash-Chromatographie erhalten werden. Die Fraktionen, die *trans*-**17** enthielten, wurden mit Tributylzinnhydrid reduziert, so daß *trans*-**14** erhalten wurde. Verseifen mit methanolischem Kaliumhydroxid führte zu der freien Säure **18** (Abb. 9). Die Gesamtausbeute an cyclisierten Produkten betrug 68 %.

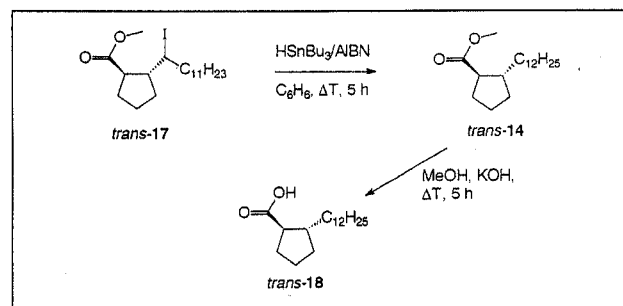


Abb. 9. Synthese von *trans*-2-Dodecyl-1-cyclopentancarbonsäure (*trans*-**18**)

Wir nehmen an, daß die Reaktion durch Elektronentransfer von elementarem Silber auf das Iodid **13** initiiert wird (Abb. 10). Cyclisierung des gebildeten Radikals und Iodatombtransfer von **13** gibt die stereoisomeren Produkte *cis*-**17** und *trans*-**17**. Die Reaktion verläuft nur mit einer kurzen Kettenlänge, da AgOAc/SnCl₂ in stöchiometrischen Mengen zugesetzt werden mußten. *Cis*-**17** konnte in der Reaktionsmischung durch die GC-Analyse nicht nachgewiesen werden, da es in einer ionischen Folgereaktion zu dem Lacton **16** weiterreagiert.

Das Verhältnis der stereoisomeren Cyclisierungsprodukte ist temperaturabhängig. Der Anteil an *cis*-**14** bzw. **16** sinkt mit steigender Reaktionstemperatur relativ zu *trans*-**14** bzw. *trans*-**17** (Tabelle 1).

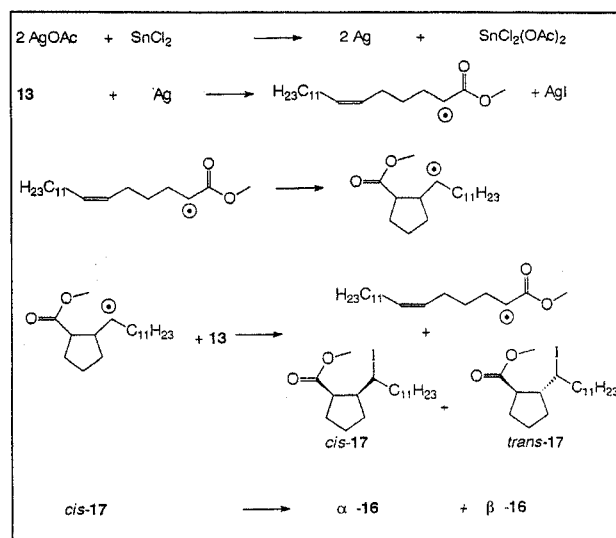


Abb. 10. Mechanismus der Cyclisierung von 2-Iodpetroselinsäuremethyl ester (**13**) mit dem neuen Initiatorsystem Silber(I)-acetat/Zinn(II)chlorid

Tabelle 1

Verhältnis der Stereoisomeren der Cyclisierung von 2-Iodpetroselinsäuremethyl ester **13** mit verschiedenen Methoden

Initiatorsystem	Reaktionstemperatur [°C]	<i>cis/trans</i>
HSnBu ₃ /AIBN	80	52:48 ^[a]
Sn ₂ Bu ₆ /hv	80	53:47 ^[b]
Sn ₂ Bu ₆ /hv	45	61:39 ^[b]
SnCl ₂ /AgOAc	25	66:34 ^[b]

^[a] *cis*-**14**/*trans*-**14**; ^[b] **16**/*trans*-**17**

Literatur

- M. Regitz u. B. Giese, "C-Radikale" in: Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4. Aufl., 1989, Band E 19a.
- B. Giese, in: "Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds, Pergamon Press, 1989, S. 144.
- J. O. Metzger u. U. Linker, Fat Sci. Technol. **93**, 244 [1991].
- J. O. Metzger u. U. Riedner, Fat Sci. Technol. **91**, 18 [1989].
- J. O. Metzger u. U. Linker, Liebigs Ann. Chem. **1992**, 209.
- B. B. Snider, J. E. Merritt, M. A. Dombrowski u. B. O. Buckman, J. Org. Chem. **56**, 5544 [1991].
- M. Julia, Pure Appl. Chem. **15**, 167 [1967].
- D. P. Curran u. C.-T. Chang, J. Org. Chem. **54**, 3140 [1989].
- H. Meier zu Beerentrup u. G. Röbbelen, Fat Sci. Technol. **89**, 227 [1987].
- J. O. Metzger u. R. Mahler, Liebigs Ann. Chem. **1993**, 203.
- M. W. Rathke u. A. Lindert, J. Am. Chem. Soc. **93**, 2318 [1971].
- C. Chatgililoglu, Acc. Chem. Res. **25**, 188 [1992].
- T. Ishihara u. M. Kuroboshi, Synth. Commun. **19**, 1611 [1989].

Dank

Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (Förderkennzeichen 0319450 D) gefördert. Wir danken den Firmen Henkel KGaA, Hoechst AG, Schering und Unichema für die Bereitstellung von Chemikalien.

Eingegangen am 5. Juli 1993.