

309. α -Chlor-nitronen V: Substitutionsreaktionen an Olefin- und Benzolderivaten. Eine Methode zur Darstellung von β, γ -ungesättigten und β -arylsubstituierten Aldehyden. Stereospezifische Bildung von tetra-alkylsubstituierten Olefindoppelbindungen

Über synthetische Methoden, 9. (vorläufige) Mitteilung¹⁾

von **Shimon Shatzmiller, Peter Gygax, David Hall** und **Albert Eschenmoser**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

(8. X. 73)

Summary. The Ag^+ -induced α -chloro-aldonitron/olefin reaction in polar solvents can proceed by substitution, thereby providing a method for the preparation of β, γ -unsaturated aldehydes. Positional as well as configurational retention of the olefinic double bond are mechanistically significant and preparatively useful characteristics of this process. Substitution also occurs with great ease at nucleophilic aromatic nuclei; this offers a simple preparative route to certain β -arylaldehydes.

The results illustrate a general aspect of the chemistry of α -chloro-aldonitrones: the N-alkenyl-N-alkyl-nitrosonium-ions derived from them can serve as preparative equivalents of the elusive corresponding α -acyl-carbonium-ions.

Bereits in der Anfangsphase der Untersuchungen über die Ag^+ -induzierte Reaktion von α -Chlor-aldonitronen mit Olefinen²⁾ in 1,2-Dichloräthan war aufgefallen, dass die Cycloadditionsausbeuten bei 1,2-di- und 1,1,2,2-tetra-alkylsubstituierten Olefinen (z. B. Cyclohexen und 1,2-Dimethylcyclohexen) durchwegs höher sind als bei 1,1-di- und 1,1,2-tri-alkylsubstituierten Olefinen (z. B. Methyliden-cyclohexan und 1-Methyl-cyclohexen). Wir sind den Gründen für diese Erscheinung nachgegangen und können nunmehr die damals gemachte Annahme bestätigen, dass die unsymmetrisch di- und tri-alkylsubstituierten Olefine – vorzugsweise in polaren Lösungsmitteln – hauptsächlich durch Substitution reagieren. Es wurde überdies klar, dass dieses Verhalten nicht als unerwünschte Nebenreaktion abzutun ist, sondern dass im substitutiven Verlauf der Umsetzung von α -Chlor-aldonitronen mit asymmetrisch di- und tri-alkylsubstituierten Olefinen eine potentiell wertvolle präparative Methode zur Darstellung von entsprechenden β, γ -ungesättigten Aldehyden vorliegt. Wesentliche Merkmale dieser Reaktion sind die *konstitutionelle Retention* der Olefindoppelbindung beim Substitutionsprozess sowie die bemerkenswerten, bisher allerdings nur bei einem Modellbeispiel nachgewiesene *konfigurationelle Retention* am Substitutionszentrum von asymmetrisch tri-alkylsubstituierten, aliphatischen Olefindoppelbindungen. Vom Standpunkt der Chemie der Olefine her betrachtet weisen diese beiden Merkmale auf die Möglichkeit einer stereochemisch kontrollierten Darstellung von Olefinderivaten mit konfigurationell definierter, tetra-alkylsubstituierter Doppel-

¹⁾ Ein Teil der hier mitgeteilten Ergebnisse war Gegenstand eines Kurzvortrags (S. Shatzmiller) an der Herbstversammlung der Schweiz. Chem. Ges. am 14. 10. 1972 in Luzern [1]. 8. Mitt. dieser Reihe vgl. [2].

²⁾ Vgl. 1. Mitt. dieser Reihe [3].

bindung aus entsprechenden tri-alkylsubstituierten Systemen hin. Zur stereospezifischen Darstellung von letzteren stehen heute mehrere ausgezeichnete Methoden zur Verfügung³⁾. Eine Kontrolle des stereochemischen Verlaufs der Bildung von tetra-alkylsubstituierten Doppelbindungen ist schwieriger; kürzlich ist indessen über eine solche Möglichkeit berichtet worden [5].

Ebenfalls von präparativem Interesse ist der Befund, dass nukleophil reaktive Benzolderivate mit α -Chlor-aldonitronen unter dem Einfluss von Silber-tetrafluorborat saubere Substitutionsreaktionen eingehen. Auf solche Weise dürften eine Reihe von α -Alkyl- β -aryl-aldehyden präparativ einfach zugänglich werden.

Schema 1 illustriert das Verhalten der Modellolefine 1-Methyl-cyclohexen und Methyliden-cyclohexan bei der Ag^+ -induzierten Reaktion mit 2 mol-Äquivalenten α -Chlor-propionaldonitron II⁴⁾ in flüssigem Schwefeldioxid nach cyanidierender Aufarbeitung der Reaktionsprodukte (Reaktionsbedingungen vgl. Tab.1 und Anm.4). Schwefeldioxid ist sowohl für Additions- wie auch Substitutionsreaktionen von α -Chlor-aldonitronen ein ausgezeichnetes Lösungsmittel⁵⁾. Es erlaubt die Durchführung dieser Reaktionen bei Temperaturen um -20° , und in mehreren (wenn auch nicht allen⁵⁾) Beispielen war die Summe der Ausbeuten an Substitutions- und Additionsprodukt höher als bei der Durchführung der Reaktion in 1,2-Dichloräthan [3]⁶⁾. Das Produktverhältnis Substitution/Addition liegt mit diesem Lösungsmittel bei Olefinen des Typs I und VI um 2:1; 1,2-di-substituierte Olefine wie Cyclohexen oder die diastereomeren 2-Butene (vgl. [2]) reagieren indessen auch in diesem Lösungsmittel hauptsächlich unter Addition. Die chromatographisch von den entsprechenden Cyanaddukten leicht abtrennbaren Substitutionsprodukte III und VII fallen als NMR.-spektroskopisch einheitliche Verbindungen an; es sind keine Anhaltspunkte für die Bildung von entsprechenden Nitronderivaten mit isomeren Doppelbindungslagen gefunden worden (vgl. jedoch Anm.7)). Spektroskopisch und gas-chromatographisch einheitlich sind auch die (flüssigen) Aldehyde V und IX, welche in hoher Ausbeute durch Hydrolyse der entsprechenden Nitrone im Zweiphasensystem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$ $\text{HCl-H}_2\text{O}$ erhalten werden. Im mechanistisch besonders signifikanten und experimentell einfacheren⁸⁾ Fall des Methyliden-cyclohexans VI haben wir das Substitutions/Ad-

³⁾ Vgl. die Übersichtsartikel von *Reucroft & Sammes* [4a] und von *Faulkner* [4b].

⁴⁾ Darstellung aus N-Cyclohexyl-hydroxylamin (*Fluka AG* Buchs) und α -Chlor-propionaldehyd; vgl. Anmerkung 28 in [3]. Dieses Nitronderivat gibt bei Additions- und Substitutionsreaktion mit Olefinen durchwegs höhere Ausbeuten als der Grundkörper N-Cyclohexyl- α -chlor-acetaldonitron (vgl. [3]).

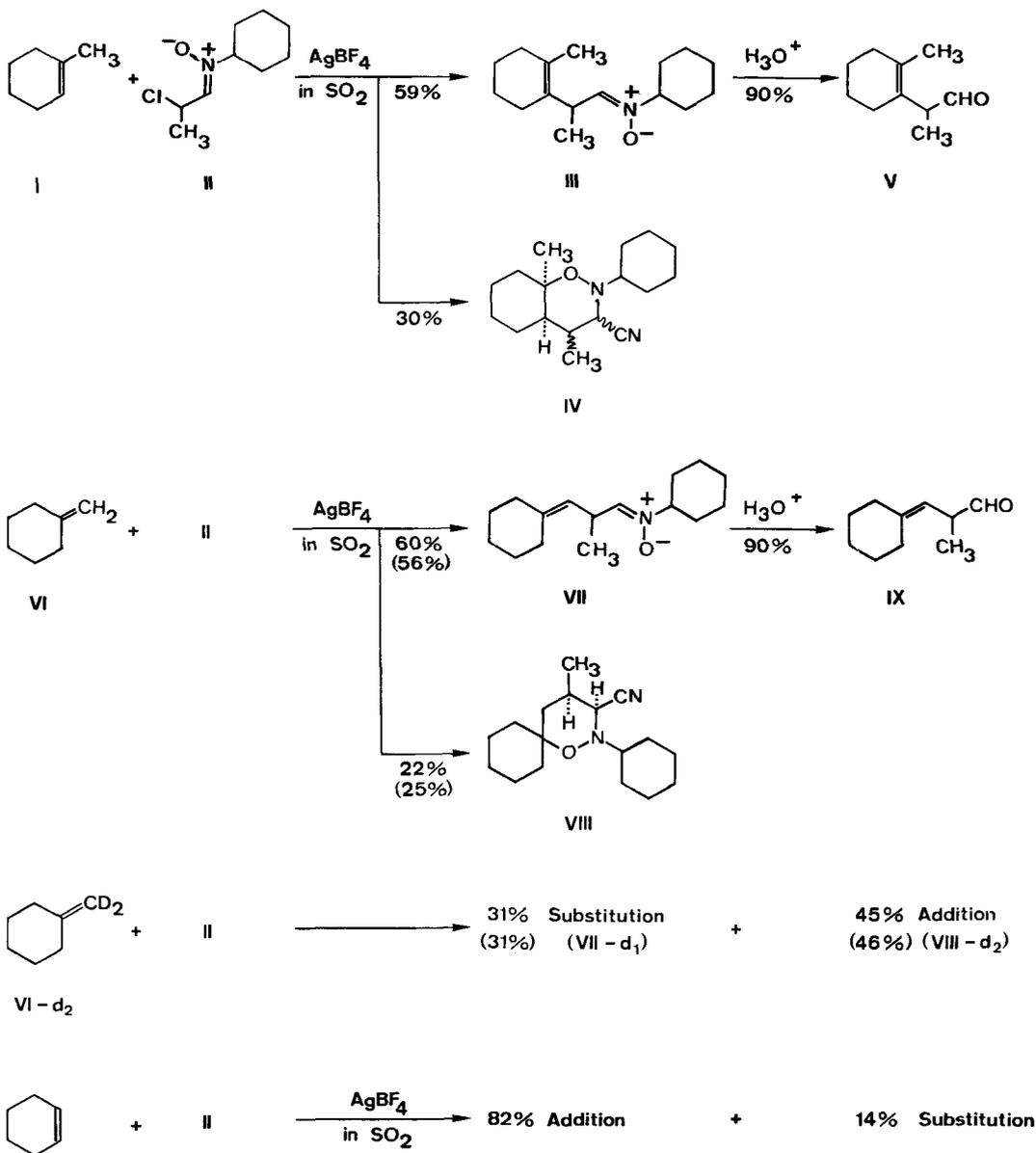
⁵⁾ Vgl. den Fall des Geraniumsäure-methylesters (*Schema 4*).

⁶⁾ Auch für die Spaltung von primären und sekundären Amidinen mit α -Chlor-aldonitronen eignet sich SO_2 im allgemeinen besser als 1,2-Dichloräthan. (Versuche von *R. Arndt & K. Lindner*).

⁷⁾ Hergestellt nach [6]. Deuteriumgehalte: Edukt VI-d₂: $13 \pm 3\%$ d₁, $87 \pm 3\%$ d₂ (¹H-NMR.), ca. 3% d₃ (MS.); Produkt VII-d₁: 71% d₁, 19% d₂ (MS.); Produkt VIII-d₂: 87% d₂, 6% d₁ (MS.). Während bei VII das ¹H-NMR.-Spektrum der chromatographisch abgetrennten Gesamtnitronfraktion (noch unkristallisiert) die Abwesenheit von Isomeren anzeigte (Kristallisationsausbeute 94%), wies das entsprechende Spektrum bei der deuterierten Verbindung Signale (ca. 15%) eines vermutlich isomeren, vinylprotonhaltigen Nitrons auf (Kristallisationsausbeute an VII-d₁ 80%). Der d₂-Gehalt von VII-d₁ deutet zusammen mit dieser Beobachtung auf die teilweise Bildung des Nitronisomeren mit endocyclischer Doppelbindungslage hin (Folge des Isotopeneffekts?).

⁸⁾ Sowohl das Substitutions-, als auch das Additionsprodukt (VII bzw. VIII) fallen hier als leicht kristallisierende, einheitliche Verbindungen an.

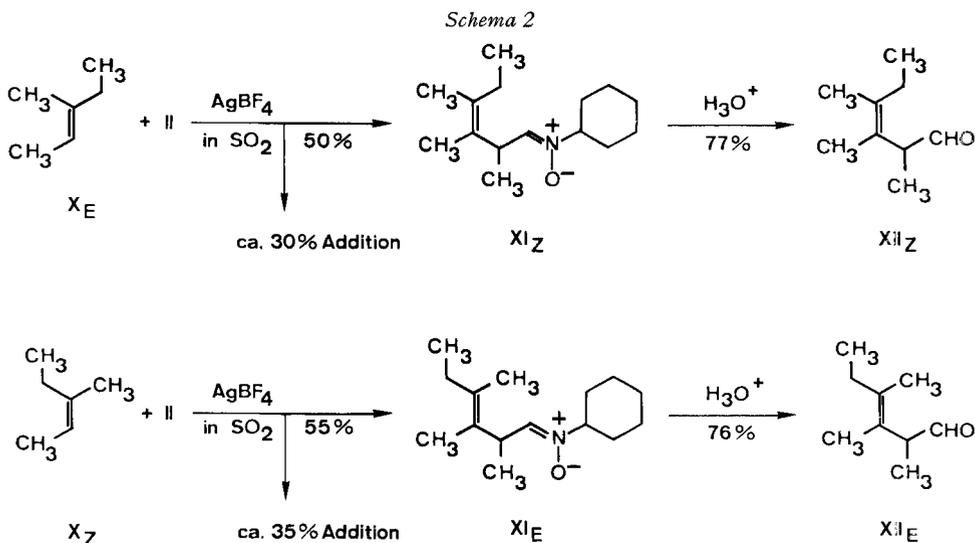
Schema 1



ditions-Produktverhältnis beim Dideuterio-Analogen VI-d₂⁷⁾ geprüft. Das Reaktionsbild ist tatsächlich deutlich verschieden (vgl. *Schema 1*) und entspricht der nächstliegenden Hypothese⁸⁾, dass Addition und Substitution sich *via* ein gemeinsa-

⁸⁾ Ein Ausschluss der Möglichkeit, dass Addition und Substitution als zwei strukturell getrennte Synchronprozesse ablaufen könnten, wird durch zusätzliche Experimente erreichbar sein.

mes kationisches Zwischenprodukt des Typs XIII (vgl. *Schema 3*) konkurrenzieren, und dass dabei die relative Geschwindigkeit einer Protonenübertragung das Produktverhältnis Substitution/Addition bestimmt. Die Vorstellung drängt sich auf, dass diese Protonenübertragung im Sinne des Formelbildes XIV *intramolekular via* einen quasi-sechsgliedrigen Ring vom Kohlenstoffatom auf das Nitron-Sauerstoffatom erfolgt, wodurch sich der bemerkenswerte experimentelle Befund der konstitutionellen Retention der Olefindoppelbindung im Substitutionsprozess zwanglos erklärt.



Zur Beleuchtung der sich hier aufdrängenden Frage nach der konformationellen Flexibilität des hypothetischen Zwischenprodukts XIII haben wir den sterischen Verlauf der Substitution bei den zwei diastereomeren aliphatischen Olefinen *E*- und *Z*-3-Methyl-2-penten X_E und X_Z ¹⁰⁾ untersucht (vgl. *Schema 2*)¹¹⁾. Die dabei erhaltenen, von den Cyanaddukten chromatographisch abgetrennten, sehr ähnlich sich verhaltenden, flüssigen Nitron-Fractionen XI_Z und XI_E unterscheiden sich ¹H-NMR.-spektroskopisch deutlich in der Lage des α -(CH)-Multipletts sowie des singulettoiden Signals der β -Methylgruppe (vgl. Tab. 2). Aus den ¹H-NMR.-Spektren von Testmischungen der beiden Nitronfraktionen liess sich ersehen, dass die aus den beiden diastereomeren Olefinen X_E und X_Z sich bildenden Substitutionsprodukte stereochemisch zu mindestens 95% einheitlich sind¹²⁾. Die Konfigurationszuordnung dieser

¹⁰⁾ «*trans*»- und «*cis*-3-Methyl-2-penten» purum der *Fluka AG* Buchs. Die GC.- und IR.-spektroskopischen Daten der verwendeten Proben stimmten mit den Literaturdaten überein (GC.: t_R *cis/trans* = 0,9 [7–8]; IR. (liq.): *cis* 3035/812, *trans* 3020/821 cm^{-1} [9] [8]). Darstellung der Literaturproben vgl. [8] und Konfigurationsbeweis nach *Cornforth et al.* vgl. [10]. Konfiguration und Reinheit (> 98%) der hier verwendeten Proben wurden durch Aufnahme der ¹³C-NMR.-Spektren (in CDCl_3) überprüft (vgl. auch [11–12]): X_E (= *trans*): δ = 13,4 (q), 13,1 (q), 15,5 (q), 33,1 (t/ CH_2), 117,5 (d), 137,7 (s) ppm. X_Z (= *cis*): δ = 12,6 (q), 13,0 (q), 23,0 (q/ CH_3 in Stellung 3), 25,0 (t/ CH_2), 118,6 (d), 137,9 (s) ppm.

¹¹⁾ Versuche durchgeführt von *E. Vogel* (Diplomarbeit ETH, 1973).

¹²⁾ Die stereochemische Zusammensetzung der aus der Addition sich ableitenden Cyanaddukt-Gemische wurde hier nicht untersucht (vgl. eine solche Analyse in [2]).

beiden Produkte ergibt sich aus jener der entsprechenden β,γ -ungesättigten Aldehyde, die aus den beiden Nitronfraktionen durch säurekatalysierte Hydrolyse im Zweiphasensystem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$ $\text{HCl-H}_2\text{O}$ erhalten werden. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden Aldehydfractionen weisen die konstitutionelle Einheitlichkeit der Produkte nach, sind jedoch untereinander sehr ähnlich. Sie unterscheiden sich indessen drastisch und in gut interpretierbarer Weise in Gegenwart des Verschiebungsreagens' $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ [13]. Die in Tab. 3 zusammengefassten Messresultate weisen nach, dass erstens die beiden Aldehyde innerhalb der $^1\text{H-NMR}$ -Empfindlichkeitsgrenze konfigurationsell einheitlich sind¹³⁾, und zweitens, dass dem aus dem Kohlenwasserstoff X_E stammenden Aldehyd die Z -Konfiguration (XII_Z) und jenem aus X_Z die E -Konfiguration (XII_E) zukommt¹⁴⁾. Die Substitutionsreaktionen der diastereomeren 3-Methyl-2-pentene mit α -Chlor-propionaldonitron in SO_2 bei *ca.* -20° erfolgen demnach in hohem Grade *unter nicht nur konstitutioneller, sondern auch konfigurationeller Retention der Olefindoppelbindung*. In das hypothetische Reaktionsbild des Schemas 3 übersetzt würde dieser Befund bedeuten, dass die zur Protonenübertragung wünschbare Coplanarität von (CH) - σ -Bindung und leerem p-Orbital im Sinne der Formel XIV sich durch Rotation um 60° entlang der ursprünglichen Doppelbindungsachse einstellt und dass die Protonenübertragung rascher erfolgt als die konformationelle Äquilibrierung des kationischen Zwischenprodukts. Dieser Rotations-Eliminations-Modus ist für die elektrophil induzierte Substitution an einer Olefindoppelbindung das stereoelektronische Analogon der elektrophil induzierten *trans*-Addition¹⁵⁾.

Ziel der in Schema 4 zusammengefassten Versuchsreihe war die Prüfung und präparative Illustration der Möglichkeit, mit Hilfe der Chlornitron-Methode (Cycloaddition-Cycloreversion [16]) endständige Isopropylidengruppen von leicht zugänglichen terpenoiden Ausgangsprodukten regio- und stereospezifisch durch 1-Oxo-2-alkyliden-Gruppen zu ersetzen. Als Modellbeispiel, dessen Wahl sich durch die Struktur des Juvenilhormons [17] nahe legte, diente die Umwandlung des E -Geraniumsäure-methylesters XV in den Aldehyd-ester XX mit Hilfe des α -Chlor-butyraldonitrons XVI¹⁶⁾. Das Vorhaben gelang in der erhofften Weise (Zwischenprodukte XVIII und XIX) und lieferte den sterisch über 96% einheitlichen (6,7)- E -Aldehyd-ester XX (vgl. [16]). Die präparativ entscheidende Cycloadditionsstufe $\text{XV} + \text{XVI} \rightarrow \text{XVIII}$ erwies sich als schwächstes Glied der Reaktionssequenz, da die Ausbeute dieser Stufe unter den «additionsfreundlichsten» Reaktionsbedingungen (2,5 Äqu. XVI, 3,5 Äqu. AgBF_4 in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 45° ; Ausbeute 57%, vgl. Schema 4) durch die konkurrierende Substitutionsreaktion begrenzt blieb. Bei diesem Beispiel wurde indessen in orientierend durchgeführten Versuchen nachgewiesen, dass das Additions/Substitutions-Verhält-

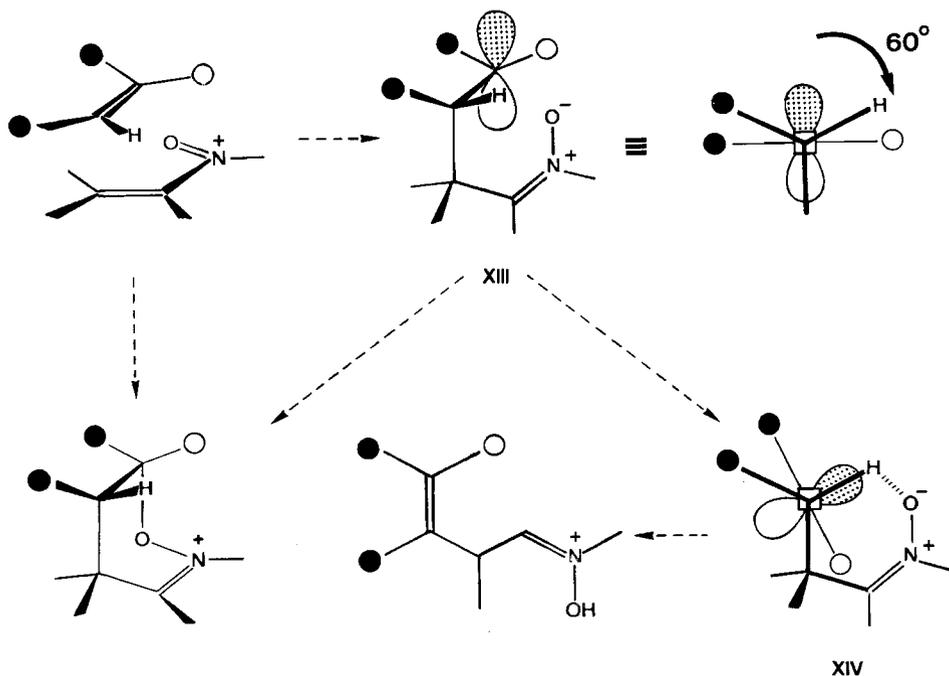
¹³⁾ Nach dem UV.-Spektrum ist der Gehalt an α, β -ungesättigten Isomeren geringer als 3%.

¹⁴⁾ Vgl. den analogen Fall einer Konfigurationszuordnung in [5]; vgl. ferner auch [14].

¹⁵⁾ Dieses Postulat ist 1955 in der Publikation über die stereochemische Interpretation der biogenetischen Isoprenregel zur Ableitung des hypothetischen sterischen Verlaufs von Folgereaktionen elektrophiler Substitutionsreaktionen an Olefindoppelbindungen verwendet worden (vgl. S. 1895 in [15]).

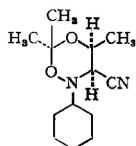
¹⁶⁾ Hergestellt aus α -Chlor-butanal [18], analog wie II (vgl. Anmerkung 28 in [3]). Eigenschaften von XVI: Smp. 95° , $\tilde{\nu} (\text{>C=N<O})$ 1577 cm^{-1} , $\lambda_{\text{max}} = 251 \text{ nm}$ ($\epsilon = 9500$) in Hexan; $\delta = 0,9\text{--}2,2 \text{ ppm}$ (Signalhaufen inkl. CH_3 -t bei $1,08 \text{ ppm}$ ($J = 6 \text{ Hz}$) Σ 15H); $3,55\text{--}3,90$ ($m/1\text{H}$); $5,14$ ($q/J = 7 \text{ Hz/1H}$); $6,84$ ($d/J = 7 \text{ Hz/1H}$) in CDCl_3 .

Schema 3

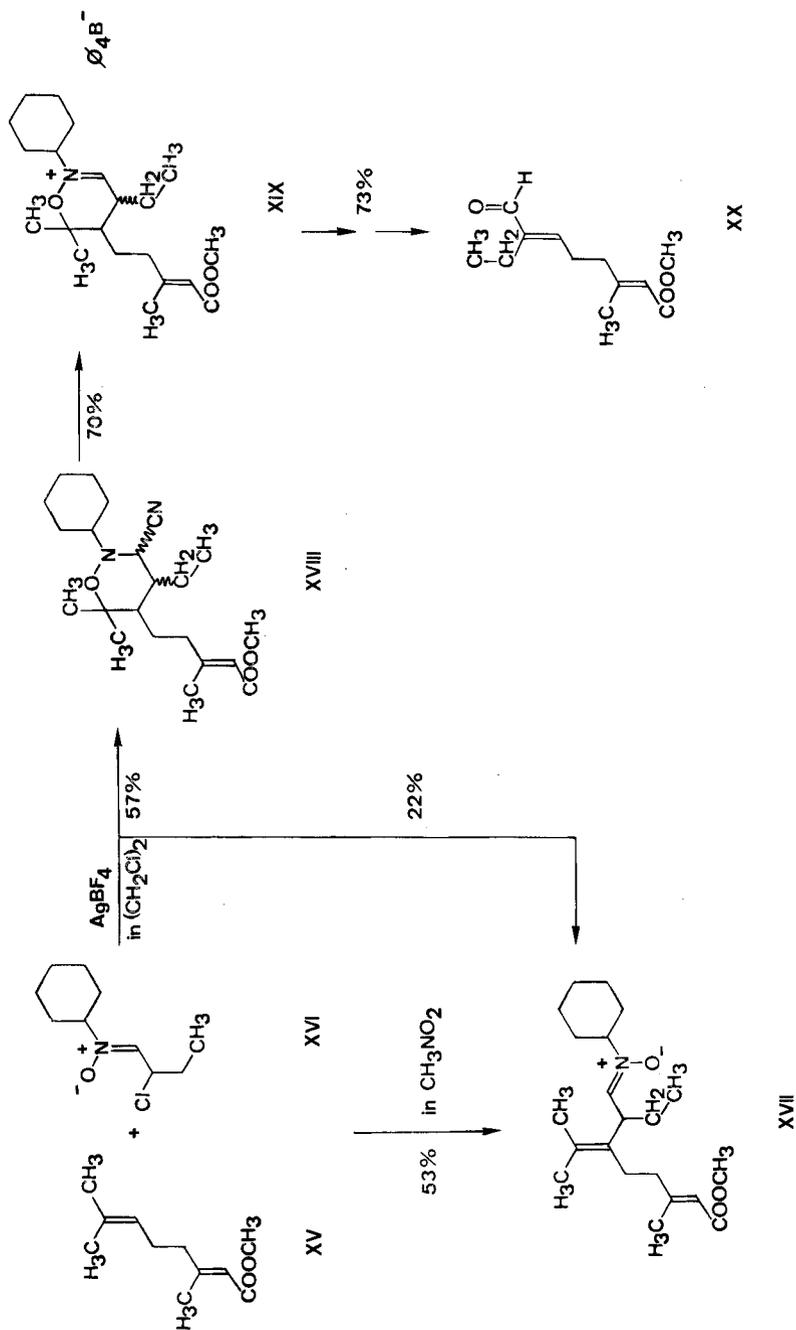


nis sowohl durch die Wahl des Lösungsmittels, als auch die Reaktionstemperatur gesteuert werden kann. In Nitromethan lieferte die Umsetzung bei sonst analogen Reaktionsbedingungen 53% Nitronderivat XVII nebst *ca.* 30% Ausgangsprodukt, aber praktisch kein Additionsprodukt. In 1,2-Dichloräthan lagen die Cyanaddukt-Ausbeuten um 50% bei 45° und um 10% bei –20° Reaktionstemperatur; die zugehörigen Substitutionsausbeuten betragen *ca.* 20% bzw. *ca.* 55%. Die in diesen beiden Lösungsmitteln gebildeten Reaktionsprodukte bestätigen die Erwartung, dass Chlornitron-Olefin-Reaktionen Doppelbindungen gemäss ihrer relativen Nucleophilie selektionieren und zudem mit der Anwesenheit von Carbonsäuremethylester-Gruppen verträglich sein können¹⁷⁾. Dies scheint allerdings für das Lösungsmittel SO₂ nur be-

¹⁷⁾ Vermutlich ist diese Verträglichkeit nicht Folge einer *Inertheit* der Estergruppe gegenüber den N-Alkenyl-nitronium-ionen, sondern eine Folge der *Reversibilität* der entsprechenden Carbonylsauerstoffalkylierung. Freie Carbonsäuren geben mit α -Chlor-aldonitronen und AgBF₄ in SO₂ bei –10° quantitativ entsprechende Nitronester (unpublizierte Resultate von R. Arndt & K. Lindner, ETH), und Aceton liefert z. B. mit II + AgBF₄ in SO₂ nach Aufarbeitung mit KCN das folgende Addukt (Smp. 91°).



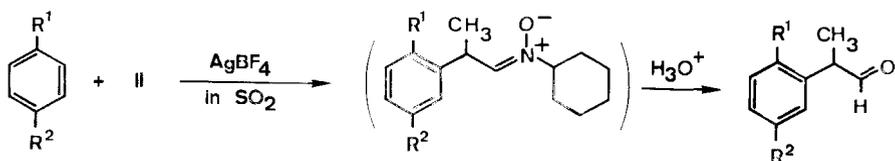
Scheme 4



schränkt zu gelten, denn Versuche in diesem Medium (-20° ; 2 Std.; XV/XVI/ AgBF_4 1:2:2) lieferten nebst *ca.* 40% Substitutionsprodukt und *ca.* 5% Cyanaddukt keine weiteren Neutralprodukte.

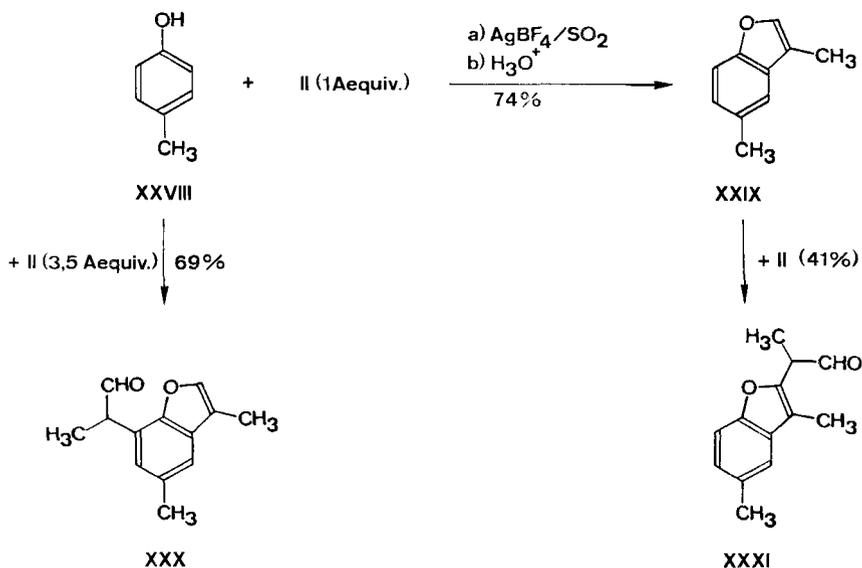
Benzolderivate mit aktivierenden Substituenten gehen bei der Umsetzung mit α -Chlor-aldonitronen und Silber-tetrafluorborat in flüssigem SO_2 mit hohen Ausbeuten elektrophile Substitutionsreaktionen ein (vgl. *Schema 5*). Bei den methoxylierten Modellderivaten XXI und XXII genügt die Anwendung eines mol-Äquivalents α -Chlornitron II, beim *p*-Xylol ist zur Erreichung einer ähnlich hohen Produktausbeute der Einsatz eines 2–3fachen Reagensüberschusses notwendig. Die Umsetzung von freien Phenolen mit α -Chlor-aldonitronen mit anschließender Säurebehandlung stellt einen direkten Zugang zu 3-Alkyl-benzofuranen dar; der produktbestimmende Alkylierungsschritt erfolgt nicht am Sauerstoffatom der phenolischen Hydroxyl-

Schema 5



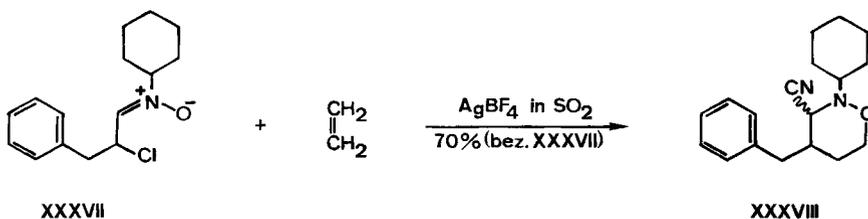
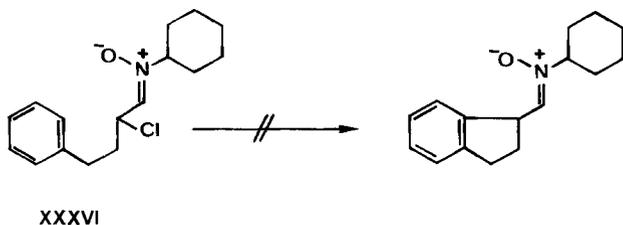
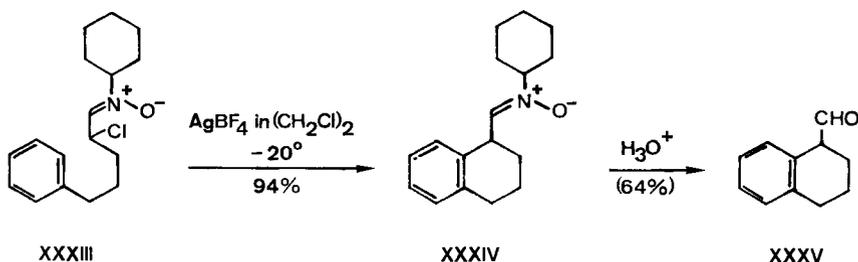
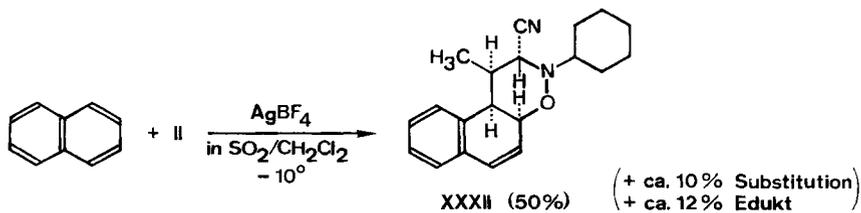
	R ¹	R ²
XXI	OCH ₃	OCH ₃
XXII	OCH ₃	CH ₃
XXIII	CH ₃	CH ₃

	R ¹	R ²	Ausb. (bez. XXI – XXIII)
XXV	OCH ₃	OCH ₃	81%
XXVI	OCH ₃	CH ₃	80%
XXVII	CH ₃	CH ₃	78%



gruppe, sondern am aromatischen Kern¹⁸⁾. Im Modellfall des *p*-Kresols führt die Verwendung eines Äquivalents des α -Chlornitrons II zum 3,5-Dimethylbenzofuran XXIX¹⁹⁾, mit Reagensüberschuss lässt sich in guter Ausbeute ein einheitliches, aus

Schema 6



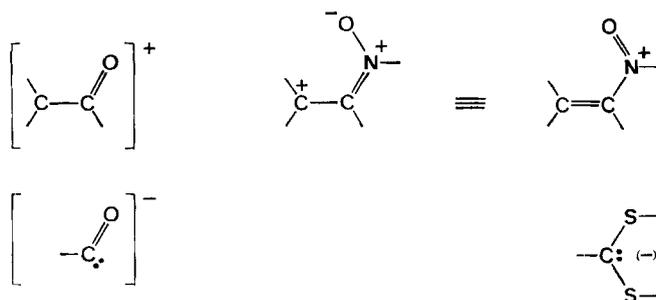
¹⁸⁾ Würde man gegebenenfalls ein entsprechendes 2-Alkyl-benzofuranderivat benötigen, liessen sich vermutlich Reaktionsbedingungen zur O-Alkylierung finden.

¹⁹⁾ Die Stellung der Methylgruppe am Furankern ist aus dem ¹H-NMR.-Spektrum ersichtlich: Das Signal des Protons am Furankern ($d/J = 2$ Hz; allylisch gekoppelt mit den Protonen der furanständigen Methylgruppe $\delta = 2,23$ ppm) liegt bei 7,25 ppm; das entsprechende Signal des 2,5-Dimethyl-benzofurans liegt bei 6,03 ppm [19].

doppelter Substitution sich ableitendes Derivat XXX gewinnen. Alkylierung des Benzofurans XXIX führt zum isomeren Aldehyd XXXI²⁰⁾.

Benzol liefert unter verschiedenen Bedingungen (in SO₂ oder (CH₂Cl)₂ bei –20° → 60°) mit II und AgBF₄ kein Reaktionsprodukt. Naphthalin reagiert in SO₂/CH₂Cl₂ bei < 0° hauptsächlich durch Cycloaddition (einheitliches Cyanaddukt XXXII vgl. *Schema 6*). Bei Raumtemperatur scheint hier der Cycloadditionsschritt reversibel zu sein, denn bei Versuchen, das rein isolierte Cyanaddukt XXXII²¹⁾ bei Raumtemperatur mit AgBF₄ in das entsprechende Iminium-Salz überzuführen, wurde zum Teil wieder Naphthalin erhalten (ca. 40%). Ausserordentlich glatt lässt sich beim N-Cyclohexyl- α -chlor- δ -phenyl-valeraldonitron XXXIII²²⁾ eine intramolekulare Substitution zum bicyclischen Nitron XXXIV erreichen. Es ist auffallend und vermutlich mechanistisch bedeutsam, dass ein analoger Ringschluss beim nächst niederen Homologen XXXVI²²⁾ nicht stattfindet; desgleichen lässt sich auch aus der Umsetzung des α -Chlor- β -phenyl-propionaldonitrons XXXVII²²⁾ mit AgBF₄ kein Produkt isolieren, das eine intramolekulare Einbeziehung des Benzolkerns nachweisen würde. Die Cycloaddition mit Äthylen (XXXVII → XXXVIII) zeigt denn auch die Verfügbarkeit des entsprechenden Nitrosonium-ions für intermolekulare Reaktionen; bei dieser Gelegenheit ist damit übrigens der bisher fehlende Nachweis

Schema 7



²⁰⁾ H. Gerlach & H. Wetter hatten schon vorgängig dieses Versuchs festgestellt, dass die elektrophile Substitution von monocyclischen Furanen mit N-Cyclohexyl- α -chlor-propionaldonitron erfolgreich ist und in α -Stellung erfolgt (Privatmitteilung PD Dr. H. Gerlach, Org.-chem. Laboratorium, ETH).

²¹⁾ Nach ¹H-NMR.-Spektrum der Gesamtnitrilfraktion bildet sich nur ein Cyanaddukt-Isomeres; die im Formelbild XXXII enthaltene Konfigurationszuordnung ist tentativ. Die konstitutionelle Orientierung der Cycloaddition ergibt sich aus ¹H-NMR.-Entkopplungsexperimenten, durch welche nachgewiesen ist, dass das Signal des (>CH–O)-Protons bei 4,97 ppm mit beiden Protonensignalen der Doppelbindung koppelt (*J* ca. 2 bzw. 1 Hz), während dies für das Signal der anderen carbocyclisch gebundenen (>CH–) Gruppe (3,40 ppm; identifiziert durch Entkopplung sowohl mit >CH–O–, als auch mit >CH–CH₃) nicht der Fall ist. Das triplettoide Signal bei 3,94 ppm ist mit den Signalen bei 2,28 (2 Hz) und 4,97 (~ 1 Hz) ppm gekoppelt.

²²⁾ Die α -Chlor-nitrone XXXIII, XXXVI und XXXVII sind kristalline, stabile Verbindungen (Smp. 70°, 82° und 87°). Die entsprechenden α -Chlor-aldehyde wurden durch Chlorierung [18] der zugehörigen Aldehyde mit SO₂Cl₂ (5 mmol Aldehyd in 5 ml CH₂Cl₂ + 5 mmol SO₂Cl₂ in 5 ml CH₂Cl₂, 0° → + 20°, ca. 2 Std.) hergestellt, Ausb. 80–90%. Details werden in einer späteren Arbeit beschrieben werden.

erbracht worden, dass auch der einfachste Vertreter der Olefine mit α -Chlor-aldonitrone in der üblichen Weise reagiert.

Die in dieser Arbeit mitgeteilten Erfahrungen beleuchten in ihrer Gesamtheit einen allgemeinen präparativen Aspekt der Chemie der α -Chlor-nitrone: *mit Hilfe dieser Derivate lassen sich u.a. solche Strukturumwandlungen erzielen, die man infolge der Schwerzugänglichkeit von α -Acyl-carboniumionen in der Regel nicht realisieren kann.* Bekanntlich bestehen aus nicht völlig unverständenen Gründen präparativ bedeutende Unterschiede in der Leichtigkeit von nukleophilen Substitutionsprozessen in der α -Stellung von Carbonylgruppen. Während sich elektrophile Abgangsgruppen in solcher Stellung bei S_N2 -Prozessen hochreaktiv verhalten, ist deren S_N1 -Chemie als Folge der offenbar sehr hohen Elektrophilie der α -Acylcarbonium-ionen in der Regel präparativ nicht zugänglich. Syntheseschritte, wie z. B. die Knüpfung von α -Acyl-al-

Tabelle 1. Reaktionsbedingungen [21]

VI + II \rightarrow VII + VIII:	Zu 1 mmol VI + 2 mmol AgBF_4 in 20 ml SO_2 Lösung von 2 mmol II ⁴) in 10 ml $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ innert 1 Std. getropft; 1,5 Std. -10° , + 20 ml $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, SO_2 bei RT. mit N_2 vollständig abgeblasen, 1 Min. mit 15proz. KCN/ H_2O geschüttelt, VII und VIII durch Chromatographie an Alox getrennt. (II + I, VI-d ₂ , Cyclohexen, X _E und X _Z analog).
VII \rightarrow IX:	1 mmol VII in 30 ml CH_2Cl_2 , 3,5 Std. bei RT. mit 30 ml 5proz. HCl/ H_2O geschüttelt. (Hydrolyse von III, XI _Z und XI _E analog, XI _Z und XI _E gas-chromatographisch von CH_2Cl_2 abgetrennt).
XV + XVI \rightarrow XVIII:	Zu 4,9 mmol XV + 17,2 mmol AgBF_4 in 40 ml $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ bei 45° innert 1,5 Std. unter intensivem Rühren Lösung von 12,4 mmol XVI in 40 ml $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ getropft; 1 Std. 45° , AgCl abfiltriert, mit KCN/ H_2O geschüttelt, Chromatographie an Alox. (XVIII \rightarrow XIX \rightarrow XX analog wie in [3] und [16]).
XXI + II \rightarrow XXIV \rightarrow XXV:	Zu 2,2 mmol XXI + 2,2 mmol AgBF_4 in 40 ml SO_2 bei -20° unter intensivem Rühren innert 2 Std. Lösung von 2,2 mmol II in 10 ml CH_2Cl_2 getropft; 6 Std. -10° , SO_2 abgesaugt, + CH_2Cl_2 , AgCl abfiltriert, 5 Std. mit 60 ml 5proz. HCl/ H_2O gerührt. (XXII + II analog).
XXIII + II \rightarrow XXVII:	Zu 1,2 mmol XXIII + 3,3 mmol AgBF_4 in 35 ml SO_2 bei -20° unter intensivem Rühren innert 1,5 Std. Lösung von 1,6 mmol II in 5 ml $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ getropft; 24 Std. -20° , nochmals gleiche Menge II gleich zutropft, 20 Std. -20° , dann analog wie oben.
XXVIII \rightarrow XXIX:	1 mmol XXVIII + 1 mmol AgBF_4 in 20 ml SO_2 + 5 ml $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ + 1 mmol II in 15 ml $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 8 Std. -20° , SO_2 abgesaugt, AgCl abfiltriert, aus 40proz. Oxalsäure rasch wasserdampfdestilliert. (XXIV \rightarrow XXXI analog; ebenso XXVIII \rightarrow XXX; jedoch mit 3,5 mmol II/ AgBF_4).
Naphthalin \rightarrow XXXII:	Analog wie VI + II, jedoch mit 3,3 Äqu. II/ AgBF_4 ; 5 Std. -10° .
XXXIII \rightarrow XXXIV \rightarrow XXXV:	0,83 mmol XXXIII in 45 ml $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ bei -25° innert 1,5 Std. unter Rühren zu Lösung von 0,84 mmol AgBF_4 in 50 ml $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ getropft. Bei RT. mit KCN/ H_2O geschüttelt. Hydrolyse: aus 40proz. Oxalsäure rasch wasserdampfdestilliert.

Tabelle 2. Spektroskopische Eigenschaften von Reaktionsprodukten²³⁾

	¹ H-NMR. (in CDCl ₃) δ ppm	IR. (CHCl ₃) cm ⁻¹ UV. (C ₂ H ₅ OH) nm (ε) MS. m/e (%)
V Sdp. ca. 80°/ 1 Torr	1,15 (<i>d</i> / <i>J</i> = 7 Hz/CH ₃); 1,72 (<i>s</i> /CH ₃); 3,48 (<i>q</i> / <i>J</i> = 7 Hz/1 H); 9,51 (<i>s</i> /1 H).	2715 w, 1715 s; 307 (80), ε ₂₂₃ = 2000; 152 (<i>M</i> ⁺) (12), 123 (94), 81 (100).
VII Smp. 71°	1,13 (<i>d</i> / <i>J</i> = 7 Hz/CH ₃); 3,6–4,2 (<i>m</i> /1 H); (VII-d ₁ : 4,02 (<i>q</i> / <i>J</i> = 7 Hz)); 4,94 (<i>d</i> / <i>J</i> = 8 Hz/1 H) (bei VII-d ₁ abwesend); 6,49 (<i>d</i> / <i>J</i> = 8 Hz/1 H).	1590 m; 237 (9300); 250 (4), 249 (<i>M</i> ⁺) (26), 248 (2), 83 (100). (VII-d ₁ : 251 (7), 250 (20), 249 (3), 83 (100)).
VIII ²⁴⁾ Smp. 112°	1,08 (<i>d</i> / <i>J</i> = 7 Hz/CH ₃); 3,95 (<i>d</i> / <i>J</i> = 4,5 Hz/>>CHCN).	2225 w (C≡N); 276 (<i>M</i> ⁺) (11), 275 (0), 123 (100). (VIII-d ₂ : 278 (11), 277 (0,9), 124 (100)).
IX Sdp. ca. 80°/ 0,5 Torr	1,14 (<i>d</i> / <i>J</i> = 7 Hz/CH ₃); 3,11–3,43 (quintetoides <i>m</i> / <i>J</i> = 7/9/2 Hz/1 H); 4,87 (<i>d</i> / <i>J</i> = 9 Hz/1 H); 9,43 (<i>d</i> / <i>J</i> = 2 Hz/1 H).	2710 w, 1720 s; 305 (110), ε ₂₂₁ = 2600; 152 (<i>M</i> ⁺) (20), 123 (70), 81 (100).
XI _Z	0,99 (<i>t</i> / <i>J</i> = 7 Hz/CH ₃); 1,11 (<i>d</i> / <i>J</i> = 7 Hz/CH ₃); 1,57/1,66 (2 <i>s</i> /2CH ₃); 4,09 (<i>q</i> / <i>J</i> = 7 Hz/1 H); 6,46 (<i>d</i> / <i>J</i> = 7 Hz/1 H) (in CCl ₄).	1573 m (>C=N ⁺ -O) (CCl ₄); 250 (8700), ε ₂₂₀ = 3200 (Pentan); 237 (<i>M</i> ⁺) (4), 55 (100).
XI _E	0,96 (<i>t</i> / <i>J</i> = 7 Hz/CH ₃); 1,10 (<i>d</i> / <i>J</i> = 7 Hz/CH ₃); 1,57/1,74 (2 <i>s</i> mit Feinaufspaltung/2CH ₃); 4,04 (<i>q</i> / <i>J</i> = 7 Hz/1 H); 6,47 (<i>d</i> / <i>J</i> = 7 Hz/1 H) (in CCl ₄).	1572 m (>C=N ⁺ -O) (CCl ₄); 252 (7800), ε ₂₂₀ = 2100 (Pentan); 237 (<i>M</i> ⁺) (7), 55 (100).
XII _Z	Vgl. Tab. 3	2708 m, 1727 s (CCl ₄); 305 (115) (Pentan); 140 (<i>M</i> ⁺) (4), 69 (100).
XII _E	Vgl. Tab. 3	2705 m, 1725 s (CCl ₄); 308 (130) (Pentan); 140 (<i>M</i> ⁺) (5), 69 (100).
XVII Smp. 86°	0,90 (<i>t</i> / <i>J</i> = 8 Hz/CH ₃); 1,72/1,84 (2 <i>s</i> /2CH ₃); 2,20 (<i>d</i> / <i>J</i> = 2 Hz/CH ₃); 3,72 (<i>s</i> /OCH ₃); 3,95 (<i>q</i> / <i>J</i> = 7/7 Hz/1 H); 5,65 (doublettoides <i>m</i> /1 H); 6,66 (<i>d</i> / <i>J</i> = 7 Hz/1 H).	1710 s, 1645 s, 1580 w; 243 (12600), ε ₂₂₀ = 14600 (Hexan); 349 (<i>M</i> ⁺) (10), 55 (100).

²³⁾ Auszug von relevanten spektroskopischen Daten. Von allen Verbindungen wurden korrekte Analysenwerte erhalten. Sdp.-Angaben beziehen sich auf Badtemp. bei Kugelrohrdestillation.

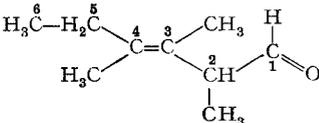
²⁴⁾ Gesamtnitrilfraktion vor Kristallisation von VIII nach ¹H-NMR. einheitlich; Kristallisationsausbeute 91%.

Tabelle 2 (Fortsetzung)

	¹ H-NMR. (in CDCl ₃) δ ppm	IR. (CHCl ₃) cm ⁻¹ UV. (C ₂ H ₅ OH) nm (ε) MS. m/e (%)
XX Sdp. ca. 100°/ 0,005 Torr	1,00 (t/J = 7 Hz/CH ₃); 2,2–2,8 (m + CH ₃ – s bei 2,22/Σ 9 H); 3,70 (s/OCH ₃); 5,72 (singlettoides m/1 H); 6,38 (t/J = 7 Hz/1 H); 9,33 (s/1 H); Spurensignal bei 10,10 (entsprechend < 4% isomeren Aldehyds).	2720 w, 1710 s, 1685 s, 1650 m; 225 (21 400); 210 (M ⁺) (5), 178 (100), 149 (100).
XXVI Sdp. ca. 90°/ 1,5 Torr	1,38 (d/J = 7 Hz/CH ₃); 2,30 (s/CH ₃); 3,79 (s/CH ₃); 3,82 (q/J = 7 Hz/1 H); 6,78 (d/J = 8 Hz/1 H); 6,88 (d/J = 2 Hz/1 H); 7,05 (d × d/J = 8/2 Hz/1 H); 9,61 (s/CHO).	2740 w/1725 s (CHO); 280 (2300); 178 (M ⁺) (14), 149 (100).
XXIX Sdp. ca. 90°/ 11 Torr	2,23 (d/J = 2 Hz/CH ₃); 2,46 (s/CH ₃); 6,97 (d × d/J = 8/2 Hz/1 H); 7,17 (d/J = 2 Hz/1 H); 7,20 (d/J = 8 Hz/1 H); 7,25 (d/J = 2 Hz/1 H/entkoppelt mit CH ₃ -Dublett bei 2,23 ppm).	1285 s, 1185 s, 1090 s; 250 (6900), 272 (1500), 278 (1800), 283 (2100), 289 (2400); 146 (M ⁺) (95), 145 (100).
XXX Sdp. ca. 130°/ 11 Torr	1,50 (d/J = 8 Hz/CH ₃); 2,25 (d/J = 1,5 Hz/CH ₃); 2,46 (s/CH ₃); 3,98 (q/J = 8 Hz/1 H); 6,79 (s/1 H); 7,15 (s/1 H); 7,31 (d/J ~ 1,5 Hz/1 H/entkoppelt mit CH ₃ -Dublett bei 2,25 ppm); 9,66 (s/CHO).	2720 w/1725 s (CHO), 1295 m, 1180 m, 1090 s; 252 (9000), 282 (2400), 291 (2400).
XXXII Smp. 138°	0,89 (d/J = 7 Hz/CH ₃); 2,28 (quintettoides m/J = 7/6/2 Hz/ >CH–CH ₃); 3,40 (t/J ~ 6/8 Hz/>CH– benzylisch); 3,93 (triplettoides m/J ~ 2 Hz/≥CHCN); 4,97 (dublettoides m/J = 8/2/1 Hz/>CH–O–); 6,06 (d × d/J = 10/1 Hz =CH–); 6,32 (d × d/J = 10/2 Hz =CH–).	2235 w (CN); 262 (5500), 268 (Sch/5200) (Pentan); 281 (M ⁺ – HCN) (0,5), 155 (100).
XXXIV Smp. 119°	4,56 (quartettoides m/J >CH–); 6,77 (d/J = 8 Hz/–HC=N–O); 7,12 (s/4 H).	1583 m (>C=N–O); 250 (8000) (Pentan); 257 (M ⁺) (62).
XXXV Sdp. ca. 70°/ 0,04 Torr	1,6–2,4 (m/4 H); 2,76 (t/J = 6 Hz/2 H); 3,46 (triplettoides m/J >CH–); 7,10 (s/4 H); 9,53 (d/J = 2 Hz/CHO) (CCl ₄).	2725 m, 1721 s, 1690 w (CHO); 160 (M ⁺) (13), 131 (100).

kylresten an schwach nukleophile π -Systeme (Olefindoppelbindungen und Benzolkerne) durch elektrophile Additions- oder Substitutionsprozesse, erfordern jedoch carbocationoides S_N1 -Verhalten des α -Acyl-alkyl-Partners. *N-Alkenyl-N-alkyl-nitrosonium-ionen sind Nitronderivate von α -Acyl-carbonium-ionen* (vgl. Schema 7); als Systeme mit klassisch gefüllten Valenzschalen sind sie weniger elektrophil und deshalb zugänglicher als diese, zeigen indessen noch genügend hohe carbocationoide Reaktivität, um präparativ wichtige Teile der potentiellen Chemie der α -Acyl-carbonium-ionen zu vollbringen²⁵). Von diesem Gesichtspunkt aus ist die Verwendung der α -Chlornitronen ein weiteres Beispiel des methodischen Konzepts, durch geeignete Derivatisierung funktioneller Gruppen die Chemie experimentell unzugänglicher Reaktionszwischenprodukts-Typen zu erzwingen. Die *Corey-Seebach*'sche Methodik der Simulation der Chemie der Acyl-anionen durch Deprotonierung der Dithioacetale [20] (vgl. Schema 7) darf als klassisches Beispiel dieser Art gelten.

Tabelle 3. 1H -NMR.-spektroskopische Daten der diastereomeren
2,3,4-Trimethyl-3-hexenale XII_{Z/E}²⁶)

			
XII _E		XII _Z	
Protonen	δ (ppm) in CCl ₄	$\Delta\delta \left(\frac{[(dpm)_3Eu]}{[Aldehyd]} = 1 \right)$ in Hz ²⁶	δ (ppm) in CCl ₄
C(1)—H	9,42 (s)	+ 2200	9,42 (s)
C(2)—H	3,42 (q/J = 7 Hz)	1190	3,45 (q/J = 7 Hz)
C(2)—CH ₃	1,12 (d/J = 7 Hz)	925	1,12 (d/J = 7 Hz)
C(3)—CH ₃	1,55 (sm/J < 1 Hz)	595	1,52 (sm/J < 1 Hz)
C(4)—CH ₃	1,77 (sm/J < 1 Hz)	370	1,76 (sm/J < 1 Hz)
C(5)—H ₂	2,13 (q/J = 8 Hz)	216	2,14 (q/J = 7 Hz)
C(6)—H ₃	1,02 (t/J = 8 Hz)	107	1,03 (t/J = 7 Hz)

Wir danken der *Ciba-Geigy AG*, Basel, und der *Firmenich SA*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Vgl. S. Shatzmiller, M. Petzilkka, A. Rüttimann & A. Eschenmoser, *Chimia* 26, 658 (1972).
 [2] M. Petzilkka, D. Felix & A. Eschenmoser, *Helv.* 56, 2950 (1973).
 [3] U. M. Kempe, T. K. Das Gupta, K. Blatt, P. Gyax, D. Felix & A. Eschenmoser, *Helv.* 55, 2187 (1972).
 [4] a) J. R. Reucroft & P. G. Sammes, *Quart. Rev.* 25, 135 (1971); b) D. J. Faulkner, *Synthesis* 1971, 175.

²⁵) Auch von diesem Gesichtspunkt aus stellt sich erneut die Frage nach den α -Chlor-ketonitronen. Mit einiger Mühe ist es gelungen, reine Vertreter dieser Verbindungsklasse in kristalliner Form herzustellen; ihre hohe Labilität und Schwerzugänglichkeit haben uns bisher von einer systematischen Untersuchung ihrer Eigenschaften abgehalten.

²⁶) Die Eu(dpm)₃-Verschiebungswerte sind durch lineare Extrapolation aus den Werten von je vier Messungen in den Molverhältnis-Bereichen [(dpm)₃Eu]/[Aldehyd] 0,05/0,15/0,30 und 0,6 ermittelt (geschätzter Fehler ca. $\pm 5\%$).

- [5] E. J. Corey & R. H. K. Chen, *Tetrahedron Letters* 1973, 1611.
[6] D. Seyferth, W. B. Hughes & J. K. Heeren, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 2847 (1965).
[7] R. A. Hively, *Analyt. Chemistry* 35, 1921 (1963).
[8] K. W. Greenlee & V. G. Wiley, *J. org. Chemistry* 27, 2304 (1962).
[9] J. K. Clark, *J. Appl. Spectr.* 22, 204 (1968).
[10] J. W. Cornforth, R. H. Cornforth & K. K. Mathew, *J. chem. Soc.* 1959, 112.
[11] J. W. de Haan & L. J. M. van de Ven, *Tetrahedron Letters* 1971, 3965.
[12] D. M. Grant & B. V. Cheney, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 5315 (1967).
[13] C. C. Hinckley, *J. Amer. chem. Soc.* 91, 5160 (1969).
[14] R. E. Rondeau & R. E. Sievers, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 1522 (1971); J. W. de Haan & J. M. van de Ven, *Tetrahedron Letters* 1971, 2703; K. Tsukida, M. Ito & F. Ikeda, *Experientia* 28, 721 (1972).
[15] A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger & D. Arigoni, *Helv.* 38, 1890 (1955).
[16] P. Gygax, T. K. Das Gupta & A. Eschenmoser, *Helv.* 55, 2205 (1972).
[17] Vgl. z.B. B. M. Trost, *Accounts Chem. Res.* 3, 120 (1970).
[18] C. L. Stevens, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 2695 (1954).
[19] N. Šarčević, J. Zsindely & H. Schmid, *Helv.* 56, 1457, 1474 (1973).
[20] E. J. Corey & D. Seebach, *J. org. Chemistry* 31, 4097 (1966); D. Seebach, *Synthesis* 1, 17 (1969).
[21] Vgl. P. Gygax, *Diss. ETH* (noch nicht erschienen).

310. α -Chlor-nitrone VI: Ag^+ -induzierte Reaktion mit Acetylen-derivaten. Eine neue Bildungsweise von α, β -ungesättigten Carbonylsystemen

Über synthetische Methoden, 10. (vorläufige) Mitteilung¹⁾

von **Shimon Shatzmiller** und **Albert Eschenmoser**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

(8. X. 73)

Summary. α -Chloro-aldonitrones provide a novel synthetic pathway from acetylenes to α, β -unsaturated enone systems.

Versuche zur Übertragung der Reaktionssequenz der indirekten carboxolytischen Spaltung von Olefindoppelbindungen [2] auf den Verbindungstyp der Acetylene haben einen neuartigen Zugang zu α, β -ungesättigten Carbonylsystemen aufgedeckt, über den wir hier in vorläufiger Form berichten.

Im Kern der Reaktionssequenz, die ausgehend von Olefinen und α -Chlor-aldonitronen eine Spaltung der C, C.-Doppelbindung herbeiführt, liegt die Deprotonierung eines Iminium-ions I zum enaminoide System II. Dieses zerfällt bereits bei Raumtemperatur im Sinne einer *Diels-Alder*-Reversion in die Komponenten III (vgl. *Schema 1*). Die Übertragung dieser Reaktionsfolge auf Iminium-ionen des Typs IV, d.h. auf (2+4)-Cycloadditionsprodukte aus Acetylenen und N-Alkenyl-N-alkylnitrosonium-ionen, liess die Bildung von Verbindungen des Typs VIII *via* enaminoide Zwischenprodukte der Struktur VII erwarten. Das Experiment zeigt jedoch einen anderen Reaktionsverlauf: basische Reagenzien B^- , welche Iminium-ionen des Typs I

¹⁾ 9. Mitt. dieser Reihe vgl. [1].