

Zum Verhalten von α -Chloroxiranen gegenüber Nucleophilen

Gert Köbrich*, Wolfgang Werner und Jutta Grosser

Institute für Organische Chemie der Universität Heidelberg und der
Technischen Universität Hannover*, D-3000 Hannover, Schneiderberg 1 B

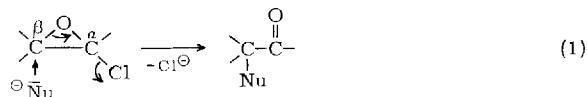
Eingegangen am 27. März 1973

2-tert-Butyl-3-chlor-2-phenyloxiran (1) ist inert gegenüber sekundären Aminen und Li-Methoxid. Mit lithiumorganischen Verbindungen und mit Li-Piperidid setzt es sich glatt zu den trisubstituierten Oxiranen 2 bzw. zum α -Hydroxyaldehyd 10 um. Der Mechanismus dieser Reaktionen wird erörtert.

On the Behaviour of α -Chlorooxiranes toward Nucleophiles

2-tert-Butyl-3-chloro-2-phenyloxirane (1) is inert toward secondary amines and Li methoxide. It smoothly reacts with lithiumorganic compounds and with Li piperide to yield the tri-substituted oxiranes 2 and the α -hydroxyaldehyde 10, respectively. The mechanism of these reactions is discussed.

Nach Kirrmann und Mitarbb. werden die reaktionsfreudigen α -Chloroxirane von nucleophilen Reagentien, wie Aminen^{1,2)} und Grignard-Verbindungen³⁾, sehr leicht, und zwar unter Spaltung am β -C-Atom angegriffen (Gleich. 1).



Das in der vorangehenden Arbeit⁴⁾ beschriebene, aus *tert*-Butylphenylketon und Dichlormethylolithium gut zugängliche *2-tert*-Butyl-3-chlor-2-phenyloxiran (1) verhielt sich — als Ausnahme dieser Regel — gegenüber Aminen (Piperidin, Morpholin) und selbst gegenüber Li-Methoxid in siedender THF/Äther-Mischung inert. Offensichtlich ist das β -Kohlenstoffatom sterisch zu stark abgeschirmt, doch ist bemerkenswert, daß auch keine Reaktion am chlor-tragenden Kohlenstoff eintritt.

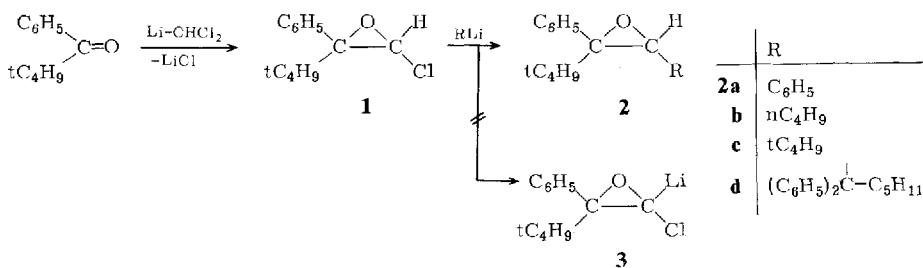
Eine Umsetzung ließ sich aber mit sehr starken Nucleophilen erzwingen: Mit Lithiumorganylen entstanden schon bei tiefer Temperatur in guten Ausbeuten die trisubstituierten Oxirane 2, deren Struktur wir analytisch und spektroskopisch sichersten (exp. Teil).

¹⁾ A. Kirrmann, P. Duhamel und R. Nouri-Bimorghi, Bull. Soc. Chim. France **1964**, 3264; Liebigs Ann. Chem. **691**, 33 (1966); A. Kirrmann und R. Nouri-Bimorghi, Bull. Soc. Chim. France **1968**, 3213.

²⁾ L. Duhamel, P. Duhamel und R. Nouri-Bimorghi, Bull. Soc. Chim. France **1967**, 1186; P. Duhamel, L. Duhamel und J. Gralak, ebenda **1970**, 3641.

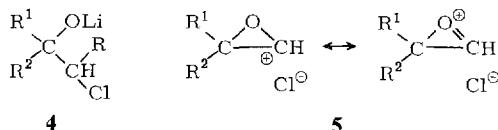
³⁾ R. Nouri-Bimorghi, Bull. Soc. Chim. France **1969**, 2812.

⁴⁾ G. Köbrich, J. Grosser und W. Werner, Chem. Ber. **106**, 2610 (1973), vorstehend.



In keinem Falle ergaben sich aus den Folgeprodukten Hinweise auf eine Metallierung des α -Chloroxirans **1** zum Carbenoid **3**, die wir nach den Erfahrungen an offenkettigen α -Chloräthern⁵⁾ zumindest mit *tert*-Butyllithium für denkbar gehalten hatten. Das mit diesem Reagenz gebildete Substitutionsprodukt **2c** ließ sich säulenchromatographisch in die beiden geometrischen Isomeren zerlegen; die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Zuordnung fußt auf der naheliegenden Annahme, das am Oxiranring haftende Proton sei in *cis*-Position zur *tert*-Butylgruppe magnetisch stärker abgeschirmt als bei *cis*-ständigem Phenylrest. Da auch das Substrat **1** ein Gemisch der geometrischen Isomeren darstellt, erlaubt dieser stereochemische Befund keine mechanistischen Rückschlüsse.

Die Substitutionen an **1**, die wir schon vor einigen Jahren kurz mitteilten⁶⁾, sind die ersten Beispiele für eine direkte Substitution des Chlors in α -Chloroxiranen. Der gleiche Typus wurde kürzlich bei zwei anderen Vertretern als im einen Falle ausschließlicher, im anderen neben der Spaltung am β -Kohlenstoffatom einhergehender Reaktionsweg bestätigt^{7,8)}. Interessanterweise erhielten die Autoren⁸⁾ bei der Substitution am α -Chloroxiran ein anderes Diastereomeren-Gemisch als bei der γ -Eliminierung von Lithiumchlorid aus dem zugehörigen Li-Alkoxid **4**, welches demnach offenbar nicht als Zwischenstufe auftritt. Sie postulierten stattdessen eine $\text{S}_{\text{N}}^{\text{I}}$ -Reaktion mit dem Carboxonium-Ionenpaar **5** als der für die Substitution verantwortlichen Zwischenstufe.



Gegen diesen Mechanismus hegen wir grundsätzliche Bedenken: Die schnelle Bildung einer so energiereichen Spezies bei tiefer Temperatur ist schon a priori unwahrscheinlich und trifft bei unserer Verbindung **1** wegen deren Indifferenz gegenüber Li-Methoxid und Aminen oberhalb Raumtemperatur mit Sicherheit nicht zu. Die Interpretation muß daher von einer Beteiligung des Lithiumorganyls im geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt ausgehen. Abgesehen von der herkömmlichen Oxiran-Spaltung zum offenkettigen Li-Alkoxid **4**, die sich für **1** bislang

5) U. Schölkopf, A. Lerch und W. Pitteroff, Tetrahedron Lett. **1962**, 241.

6) G. Köbrich und W. Werner, Tetrahedron Lett. **1969**, 2181.

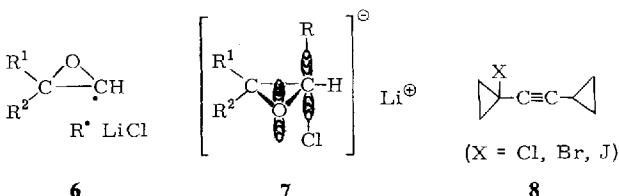
7) R. Nouri-Bimorghi, Bull. Soc. Chim. France **1971**, 2971.

8) A. Kirrmann und R. Nouri-Bimorghi, Bull. Soc. Chim. France **1972**, 2328.

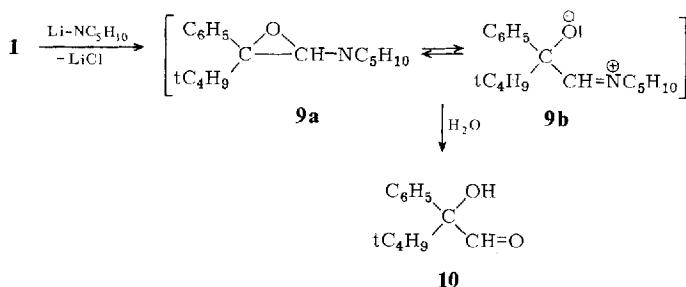
nicht ausschließen läßt, kommen vor allem die zwei folgenden Alternativen in Betracht, die sich an derzeitigen Vorstellungen vom Ablauf lithiumorganischer Kupplungen orientieren:

1. Es bildet sich durch Einelektronen-Übertragung vom Lithiumorganyl auf das α -Chloroxiran ein Radikalpaar **6**^{9,10)}, das zum Produkt rekombiniert.

2. Es liegt eine S_N2-artige Reaktion vor. Sie ist gegenüber offenkettigen α -Chloräthern wegen der im Übergangszustand **7** auftretenden zusätzlichen Ringspannung erschwert und nur mit starken Nucleophilen möglich. Gegenüber den notorisch reaktionsträgen Chlorcyclopropanen ist sie jedoch erleichtert, weil eine bindende Wechselwirkung zwischen dem p-Orbital und n-Elektronen am Ringsauerstoffatom möglich ist. Auch halogenierte Dicyclopropylacetylene **8** kuppeln leicht mit Lithiumorganylen, weil stabilisierende Nachbarorbitale — hier als π -Bindung in der Seitenkette — zur Verfügung stehen¹¹⁾.



Mit Lithiumpiperidid setzte sich **1** glatt zum α -Hydroxyaldehyd **10** um. Wegen der zuvor besprochenen Resultate ist wiederum ein Angriff am chlortragenden Kohlenstoff anzunehmen, dem die Hydrolyse des Primärproduktes (**9a** und/oder **9b**) bei der Aufarbeitung nachfolgt.



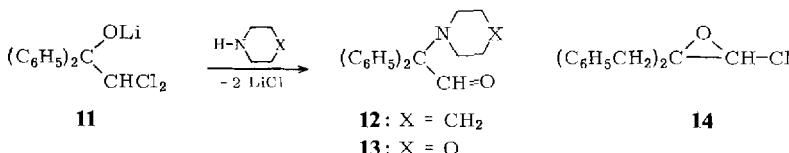
Wir überzeugten uns davon, daß sich aus dem Li-Alkoxid **11** unter den Bedingungen der Umlagerung in den zugehörigen α -Chloraldehyd bei Gegenwart von Piperidin und von Morpholin die entsprechenden α -Aminoaldehyde **12** bzw. **13** bilden¹⁾ (s. exp. Teil). Jedoch setzte sich das α -Chloroxiran **14**, das der Thermolyse zum α -Chlor-

9) Vgl. z. B.: *D. Bryce-Smith*, J. Chem. Soc. **1956**, 1603, *D. Bryce-Smith* und *G. F. Cox*, ebenda **1958**, 1050; *C. G. Screttas* und *J. F. Eastham*, J. Amer. Chem. Soc. **88**, 5668 (1966); *J. Sauer* und *W. Braig*, Tetrahedron Lett. **1969**, 4275; *M. Szwarc*, Progr. Phys. Org. Chem. **6**, 323 (1969); *H. R. Ward*, Accounts Chem. Res. **5**, 18 (1972), und dort zitierte Lit.

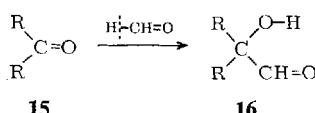
10) Zum Auftreten von Oxiranyl-Radikalen vgl. *L. J. Altman* und *R. C. Baldwin*, Tetrahedron Lett. **1972**, 981.

11) *D. Merkel* und *G. Köbrich*, Chem. Ber. **106**, 2025, 2040 (1973).

aldehyd widersteht⁴⁾, nicht mit diesen Aminen um. Vermutlich bilden sich also die α -Aminoaldehyde **12** und **13** unter den gewählten Bedingungen nicht am intermediären α -Chloroxiran, sondern erst bei oder nach dessen Umlagerung zum α -Chloraldehyd.



Unabhängig von dieser Frage hätte sich ein etwa aus **1** nach Gleichung (1) gebildeter α -Aminoaldehyd — wie **12** und **13** — sicherlich isolieren lassen. Der α -Hydroxyaldehyd **10** entsteht demnach nicht durch Verseifung aus der zugehörigen α -Amino-Verbindung. Dies stützt die oben postulierte Bildung von **10** durch direkte Substitution am α -C-Atom von **1**. Die vom *tert*-Butylphenylketon zum α -Hydroxyaldehyd **10** führende „Zweitopf-Synthese“ entspricht im Ergebnis einer nucleophilen Formylierung **15** → **16**¹²⁾, die besonders bei sterisch gehinderten Ketonen synthetisch nutzbar sein könnte.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines:* Schmp. sind korrigiert. Die Darstellung von **1** und die allgemeinen Maßnahmen zur Durchführung der metallorganischen Reaktionen sind der voranstehenden Arbeit⁴⁾ bzw. der dort zitierten Literatur zu entnehmen. NMR-Spektren wurden an Geräten A 60 und HA 100 (Varian) in CCl_4 mit TMS als Standard registriert.

2. *Umsetzung von **1** mit Phenyllithium:* 4.20 g (20 mmol) **1** in 50 ml THF versetzte man in 20 min bei -70°C mit 20 mmol äther. Phenyllithium (0.86 M), hielt weitere 2 h bei dieser Temp. und hydrolysierte nach dem Erwärmen auf 0°C . Die übliche Weiterverarbeitung erbrachte 5.1 g 2-*tert*-Butyl-2,3-diphenyloxiran (**2a**) als gelbes Öl, das im Gaschromatogramm nur einen Peak zeigte. Die Chromatographie an 180 g Kieselgel mit Petroläther ($60-70^\circ\text{C}$) ergab 4.55 g (90%) farbloses Produkt mit Schmp. $64-65.5^\circ\text{C}$.

NMR: δ 7.1–6.8 (m, 10 H, C_6H_5), 4.20 (s, 1 H) und 1.03 ppm (s, 9 H, tC_4H_9).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}$ (252.3) Ber. C 85.68 H 7.99 Gef. C 85.57 H 7.99

3. *Umsetzung von **1** mit n-Butyllithium:* 2.10 g (10 mmol) **1** in 60 ml Trapp-Mischung versetzte man in 30 min bei -100°C mit 10 mmol n-BuLi (1.61 M), rührte weitere 30 min bei -100°C nach, erwärmte anschließend auf -40°C und versetzte bei dieser Temp. mit Methanol im Überschuss. Die gewohnte Aufarbeitung ergab in der wäßr. Phase 9.4 mmol (94%) Chlorid und als Rückstand des organ. Auszuges 2.00 g gelbgrünes Öl, das man an Kieselgel

¹²⁾ Übersichten: D. Seebach, Synthesis **1969**, 17; Angew. Chem. **81**, 690 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 639 (1969).

mit Petroläther unter Zusatz von 2% Äther chromatographierte. Man erhielt 1.52 g (66%) 3-Butyl-2-*tert*-butyl-2-phenyloxiran (**2b**) als farblose Flüssigkeit. Zur Analyse kam eine nochmals chromatographierte Probe, $n_{D}^{20} = 1.4899$.

NMR: δ 7.25–7.12 (m, 5 H, C₆H₅), 3.05 (m, 1 H, HCO) und 1.35–0.80 ppm (s + m, 18 H).

C₁₆H₂₄O (232.4) Ber. C 82.70 H 10.41 Gef. C 82.84 H 10.33

4. Umsetzung von **1 mit *tert*-Butyllithium:** 2.10 g (10 mmol) **1** setzte man analog zu 3., jedoch mit 15.0 mmol *tert*-Butyllithium (1.2 M in Hexan, Metallgesellschaft A. G.), um. Nach der Aufarbeitung fanden sich in der währ. Phase 9.65 mmol (97%) Chlorid und im organischen Auszug 2.0 g farbloses Öl, das man an Kieselgel mit Petroläther unter Zusatz von 2–5% Äther chromatographierte. Nach einem Vorlauf (20 mg farblose Kristalle vom Schmp. 42.5°C, vermutlich α,β -Di-*tert*-butylstyrol) traten 1.70 g (73%) 2,3-Di-*tert*-butyl-2-phenyloxiran (**2c**) aus, $n_{D}^{20} = 1.5015$, nach Gaschromatogrammen ein Gemisch von (*Z*)- und (*E*)-Isomeren im ungefähren Verhältnis 2:3. Durch sorgfältige Chromatographie an Kieselgel mit Petroläther (60–70°C)/Benzol (4:1) erhielt man kleine Mengen der reinen Stereoisomeren. Zur Analyse kam das Isomerengemisch.

NMR: (*Z*)-Isomeres: δ 7.4–7.2 (m, C₆H₅); 2.80 (s, HCO), 0.93 (s, C₄H₉) und 0.63 ppm (s, C₄H₉); (*E*)-Isomeres: δ 7.19 (s, C₆H₅), 2.50 (s, HCO), 1.15 (s, C₄H₉) und 1.05 ppm (s, C₄H₉).

C₁₆H₂₄O (232.3) Ber. C 82.70 H 10.41 Gef. C 82.76 H 10.16

5. Umsetzung von **1 mit 1,1-Diphenylhexyllithium:** Zu einer Lösung von 1,1-Diphenylhexyllithium, die bei –75°C in 50 ml THF aus je 20 mmol 1,1-Diphenyläthylen und n-Butyllithium bereitet worden war, tropfte man 3.25 g (14.4 mmol) **1** in 30 ml Äther und rührte weitere 14 h bei –70°C, bevor man auf Raumtemp. erwärme, hydrolysierte und wie gewohnt aufarbeitete. Das rohe 2-*tert*-Butyl-3-(1,1-diphenylhexyl)-2-phenyloxiran (**2d**) (7.87 g zart-gelbes Öl) schied bei mehrtägigem Aufbewahren im Kühlschrank 3.65 g (57%) farblose Kristalle vom Schmp. 63–65°C (roh) bzw. 68–69°C (aus Methanol) ab.

NMR: δ 7.40–6.90 (m, 15 H, C₆H₅), 3.95 (s, 1 H, HCO) und 0.90–0.70 (s + m, 20 H, tC₄H₉ und nC₅H₁₁).

C₃₀H₃₆O (412.6) Ber. C 87.32 H 8.80 Gef. C 87.41 H 8.63

6. Versuchte Umsetzung von **1 mit Morpholin:** Einen Ansatz nach Lit.⁴⁾ aus je 50 mmol Dichlormethylolithium und *tert*-Butylphenylketon erwärme man ohne Solvolyse von anfangs –100°C auf Raumtemp., versetzte mit 8.7 g (100 mmol) absol. Morpholin in 50 ml Äther und kochte 80 min unter Rückfluß. Nach der Hydrolyse extrahierte man das Amin mit verd. Schwefelsäure und arbeitete wie üblich auf. In der währ. Phase ermittelte man 46.5 mmol Chlorid. Das organische Produkt (8.9 g braune Flüssigkeit) zeigte im IR-Spektrum keine OH- oder C=O-Bande und ergab nach der beschriebenen⁴⁾ Chromatographie das α -Chlor-oxiran **1** (Rohausb. 85%), identifiziert durch Mischprobe und IR-Spektrum.

7. Versuchte Umsetzung von **1 mit Lithiummethoxid:** 1.05 g (5.0 mmol) **1** in 60 ml Trapp-Mischung ließ man bei –20°C in eine aus 0.15 g (5.0 mmol) absol. Methanol in 10 ml Äther und 5.0 mmol n-BuLi bereitete LiOCH₃-Lösung fließen, rührte 30 min bei –20°C weiter, kochte sodann 2 h unter Rückfluß, hydrolysierte und arbeitete in gewohnter Weise auf. In der währ. Phase fand sich <1% Chlorid, im organ. Auszug 1.0 g unumgesetztes **1** als farbloses, beim Kühlen erstarrendes Öl vom Roh-Schmp. 27°C (identifiziert durch Mischprobe, Mischchromatogramme und IR-Vergleich).

8. Umsetzung von **1 mit Lithiumpiperidid:** In eine Lösung von 1.05 g (5.0 mmol) **1** in 24 ml Trapp-Mischung ließ man bei –100°C eine Lithiumpiperidid-Lösung tropfen, die aus 0.6 g

(7.0 mmol) absol. Piperidin in 20 ml Äther und 7.0 mmol n-BuLi bereitet worden war. Die Mischung wurde weitere 30 min bei -100°C gerührt, dann langsam auf -40°C erwärmt und bei dieser Temp. mit Methanol/Eisessig solvolysiert. Nach üblicher Aufarbeitung ermittelte man im wäßr. Auszug 4.5 mmol (90 %) Chlorid. Der organ. Auszug hinterließ ein rotes Öl (1.1 g), das man durch Wasserdampfdestillation reinigte. Man erhielt 0.45 g (47 %) 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-2-phenylbutanal (**10**) in gelben Kristallen vom Schmp. $44.5-45^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3480 (OH) und 1715 cm^{-1} (C=O). — NMR: δ 10.22 (s, 1 H, CHO), 7.65 - 7.15 (m, 5 H, C_6H_5), 3.78 (s, breit, 1 H, OH) und 0.99 ppm (s, 9 H, C_4H_9).

Zur Analyse kam das Semicarbazon vom Schmp. 225°C (aus Äthanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (249.3) Ber. C 62.62 H 7.68 N 16.89 Gef. C 62.56 H 7.65 N 16.84

9. *Thermolyse von **11** in Gegenwart von Piperidin bzw. Morpholin:* 2.67 g (10 mmol) **11** (H statt Li), die in je 10 ml absol. Äther und Petroläther ($60-70^{\circ}\text{C}$) gelöst waren, ließ man in eine auf -70°C gekühlte Mischung aus 1.70 g (20 mmol) Piperidin in 40 ml THF und 10 mmol Methylolithium (0.6 M in Äther) tropfen, erwärmte anschließend in 30 min auf Raumtemp. und kochte danach 3 h unter Rückfluß (Abscheidung von LiCl). Nach der Hydrolyse extrahierte man verbliebenes Piperidin mit verd. Schwefelsäure und bestimmte im wäßr. Auszug 15.5 mmol Chlorid. Den wie üblich isolierten organ. Anteil (2.36 g zähes, gelbes Öl) chromatographierte man an Kieselgel und eluierte mit Petroläther ($60-70^{\circ}\text{C}$)/Äther (anfangs 19:1, zuletzt 1:1) zunächst 1.10 g (40 %) α -Piperidinodiphenylacetalddehyd (**12**)¹³⁾ als zähes Öl, das zu farblosen Kristallen mit Schmp. $63-64^{\circ}\text{C}$ erstarrte.

IR (Kapillarfilm): 1730 cm^{-1} (C=O). — NMR: δ 8.15 (s, 1 H, CHO), 7.30 (m, 10 H, C_6H_5), 2.4-2.1 (m, 4 H, NCH_2) und 1.9-0.85 ppm (m, 6 H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$ (279.4) Ber. C 81.68 H 7.58 N 5.01 Gef. C 81.21 H 7.89 N 5.00

Die weitere Elution erbrachte ferner 0.1 g Substrat **11** (H statt Li) und schließlich 0.33 g (18 %) Benzhydrol mit Schmp. 63°C (Mischprobe, IR-Vergleich). Aus einem ähnlichen Versuch, bei dem man zunächst das Li-Alkoxid **11** bereitet und anschließend mit 2 Mol-Äquivv. Piperidin umgesetzt hatte, isolierte man 40 % **12** und 39 % Benzhydrol.

Bei Verwendung von Morpholin statt Piperidin erhielt man α -Morpholinodiphenylacetalddehyd (**13**)¹³⁾ in farblosen Kristallen mit Schmp. 133°C (aus Ligroin), Rein-Ausb. 39 %. — IR: 1730 cm^{-1} (C=O). — NMR (CDCl_3): δ 9.50 (s, 1 H, CHO), 7.38 (m, 10 H, C_6H_5), 3.80 (m, 4 H, OCH_2), 2.35 (m, 4 H, NCH_2).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (281.4) Ber. C 76.84 H 6.81 N 4.98 Gef. C 77.11 H 6.88 N 5.03

Im Kontrollversuch wurde sichergestellt, daß der Alkohol **11** (H statt Li) sich auch unter schärferen als den oben angegebenen Bedingungen weder mit Piperidin noch mit Morpholin umsetzte.

10. *Versuchte Umsetzung von **14** mit Morpholin:* 0.96 g (3.7 mmol) **14** in 10 ml Äther versetzte man bei Raumtemp. mit 0.65 g (7.4 mmol) Morpholin in 10 ml Äther und kochte danach 80 min unter Rückfluß. Nach dem Erkalten extrahierte man die organ. Phase mit verd. Schwefelsäure und erhielt nach gewohnter Weiterbehandlung 0.8 g gelbliches Öl, das durch IR-Vergleich und Mischchromatogramme als **14** identifiziert wurde. Zum gleichen Ergebnis führte ein analoger Versuch in THF statt Äther.

¹³⁾ Die Verbindungen **12** und **13** wurden von A. Kirrmann, R. Nouri-Bimorghi und E. Elkik, Bull. Soc. Chim. France 1969, 2385, für Umsetzungen benutzt, aber u. W. bisher in der Literatur nicht durch physikalische Daten charakterisiert.