

Trimethylsilylcyanid als Umpolungsreagens, I

Nucleophile Acylierung von Alkylierungsmitteln mit aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden

Klaus Deuchert¹⁾, Ulrich Hertenstein²⁾, Siegfried Hünig* und Gregor Wehner³⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 4. August 1978

Die aus (hetero)aromatischen Aldehyden und Trimethylsilylcyanid glatt zugänglichen Addukte **7** werden von Lithium-diisopropylamid zu den Anionen **8** deprotoniert, die ohne störende Eliminierung mit Alkylhalogeniden, Dialkylsulfaten und Alkyltosylaten unter Inversion zu **19** reagieren. Entfernung der Schutzgruppe aus **19** unter sehr milden Bedingungen liefert die Ketone **20** meist in Ausbeuten von 80–90%. Die Anwendungsbreite hinsichtlich der (hetero)aromatischen Aldehyde und der Alkylierungsmittel wird demonstriert. Für die glatte Substitution von *tert*-Butyliodid durch **8** wird Mitwirkung der Lithium-Ionen nachgewiesen. Im gesteckten Rahmen ergänzt diese nucleophile Acylierung die bekannten Methoden vorteilhaft.

Trimethylsilyl Cyanide – A Reagent for Umpolung, I

Nucleophilic Acylation of Alkylating Reagents with Aromatic and Heteroaromatic Aldehydes

The readily accessible adducts **7** from (hetero)aromatic aldehydes and trimethylsilyl cyanide are deprotonated by lithium diisopropylamide. The so formed anions **8** react with alkyl halides, dialkyl sulfates and alkyl tosylates producing **19** with inversion and without interfering elimination. From **19** the protective group is removed under mild conditions and ketones **20** are produced mostly in 80–90% yield. The scope of the reaction sequence with respect to (hetero)aromatic aldehydes and alkylating agents is demonstrated. Lithium ions are shown to cooperate in the smooth substitution of *tert*-butyl iodide by **8**. Within the given limits the described reaction sequence complements advantageously the known methods of nucleophilic acylation.

A. Einführung und Zielsetzung

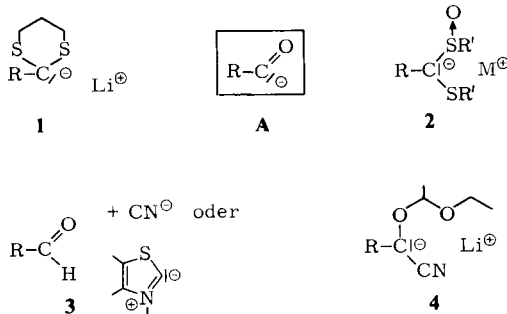
Spätestens seit Einführung der Grignard-Reaktion ist dem Chemiker bekannt, daß sich das normale Reaktionsmuster eines Reaktanden (hier Alkylierungsmittel) durch ein Hilfsreagens (hier Magnesium) in sein Gegenteil verkehren läßt. Aber erst vor wenigen Jahren ist dieses Wissen zum allgemeinen Prinzip erweitert worden, das den treffenden Namen „Umpolung“ erhielt⁴⁾. Schrittmacher dieser Entwicklung war die Umpolung von Aldehyden zu nucleophilen Acylierungsmitteln⁵⁾ mit dem Synthons A.

Als wichtigste Reagentien zur nucleophilen Acylierung, soweit sie aus Aldehyden darstellbar sind, dürften **1**⁶⁾, **2**⁷⁾ und **4**⁸⁾ gelten. Eine Ausnahmestellung nimmt die elegante katalytische Erzeugung des Synthons A mittels Cyanid⁻⁹⁾ oder Thiazolium-ylid⁻¹⁰⁾.

© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1979

0009 – 2940/79/0606 – 2045 \$ 02.50/0

Katalyse ein (3), wobei allerdings nur Carbonylverbindungen und Michael-Acceptoren als Elektrophile einsetzbar sind.

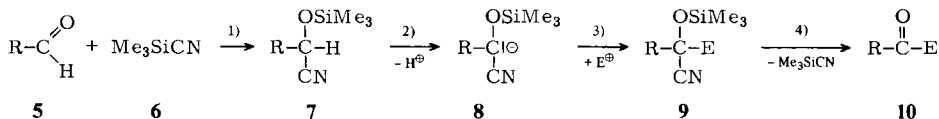


Diese Reagentien versagten bei der Übertragung auf Methylpyridinaldehyd (s. u.), die für bestimmte Syntheseeziele als nucleophile Acylierungsmittel eingesetzt werden sollten¹⁾. Dagegen bewährte sich das Reagens 7 so gut^{1, 11)}, daß eine Untersuchung seiner Anwendungsbreite hinsichtlich der Aldehydkomponenten und Elektrophile lohnend erschien. Die Ergebnisse sind in den Mitteilungen dieser Reihe niedergelegt.

Die vorliegende Abhandlung beschränkt sich auf aromatische und heteroaromatische Aldehyde sowie auf verschiedene Alkylierungsmittel als Elektrophile.

Es sei jetzt schon betont, daß die erforderlichen vier Reaktionen einer synthetisch brauchbaren Umpolungsreaktion im vorliegenden Falle innerhalb der zu besprechenden Grenzen in hohen Ausbeuten und unter milderer Bedingungen als die der bekannten Methoden verlaufen. Es sind dies:

1. Einführung des Umpolungsreagens Trimethylsilylcyanid (5 + 6 → 7),
2. Deprotonierung des umgepolten Aldehyds (7 → 8),
3. Reaktion des Carbanions mit dem Elektrophil (8 → 9),
4. Entfernung der Umpolungsgruppe und Gewinnung des nucleophilen Acylierungsproduktes (9 → 10).



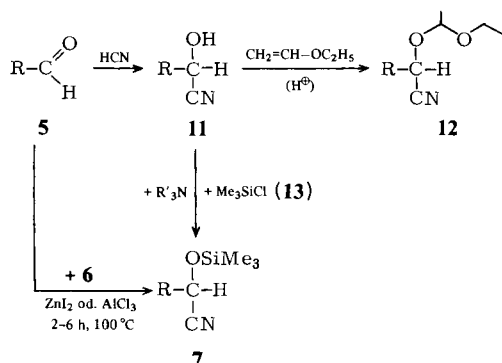
B. Trimethylsilylcyanid (6) als Umpolungsreagens

1. Addition von 6 an Aldehyde

Zur Synthese von 12, dem als Vorstufe für das Anion 4 benötigten Acetal, muß das isolierte Cyanhydrin 11 eingesetzt werden⁸⁾.

Über 11 ist auch 7 aus Trimethylsilylchlorid (13) in Gegenwart tertiärer Amine zugänglich¹²⁾. Auch die Kombination von Natriumcyanid und 13 überführt Aldehyde und Ketone mit brauchbaren Ausbeuten in das Addukt 7¹³⁾.

Da inzwischen ergiebige¹⁴⁾ und bequeme¹⁵⁾ Synthesen für Trimethylsilylcyanid (**6**) zur Verfügung stehen, erweist sich die von verschiedenen Arbeitskreisen beschriebene Addition von **6** an Carbonylverbindungen¹⁶⁾ auch hier als die eleganteste Methode, insbesondere bei kleinen Ansätzen oder kostbaren Aldehyden. Die Addukte **7** werden meist in Ausbeuten um 90% isoliert (vgl. Tab. 1)^{17, 18)}. Sie sind unter Luftabschluß monatelang haltbar.

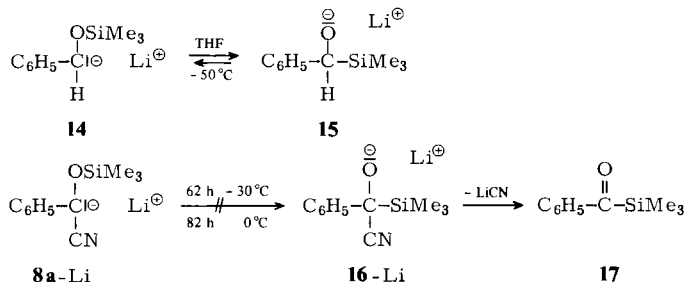


2. Deprotonierung der Addukte **7** zu den Anionen **8**

Infolge der acidifizierenden Wirkung des (hetero)aromatischen Ringes und der Cyangruppe erfolgt die Deprotonierung von **7** zum Anion **8** mit Lithium-diisopropylamid (LDA) in Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan und Ether bereits bei -78°C in 10 min quantitativ¹⁹⁾. Lediglich für **7b** (Tab. 1) werden etwa 30 min benötigt. **8-Li** fällt unter diesen Bedingungen (0.6–1.0 M Lösungen) nur in Ether und THF als gelber bis oranger Niederschlag aus. **7** mit $\text{R} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ liefert bei der Deprotonierung sofort teerige Zersetzungsprodukte.

Auch die kaum nucleophilen Alkalimetall-disilazane²⁰⁾ eignen sich zur Deprotonierung. Auch *n*-Butyllithium, das bekanntlich Alkylnitrile bei -78°C metalliert²¹⁾, ist einsetzbar, ohne daß Addition an die Cyangruppe oder Verdrängung des Trimethylsilylrestes²²⁾ zu beobachten ist.

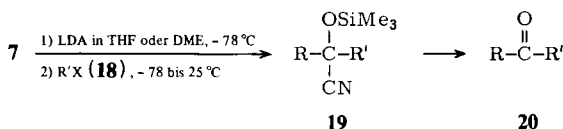
Die Lösungen der Anionen **8** sind selbst bei 0°C über mehrere Stunden stabil. Das ist nicht selbstverständlich, da für die verwandten Anionen **14** schon bei -50°C eine rasche reversible Silylgruppenwanderung zu **15** beschrieben ist²²⁾. Zumindest für **8a** scheidet ein entsprechendes Gleichgewicht aus, da das isomere Anion **16** unter Cyanidverlust irreversibel zum bekannten Silylketon **17**²³⁾ reagieren müßte. Tatsächlich läßt sich **8a**



nach 62 h bei -30°C unzersetzt zum Edukt **7a** reprotonieren. Nach weiteren 82 h bei 0°C liegen zwar neben **7a** etwa 50% Zersetzungsprodukte vor, die aber keinerlei Hinweise (IR, $^1\text{H-NMR}$) auf das zu erwartende **17** geben.

3. Reaktion der Anionen **8** mit Alkylierungsmitteln **18**

Die verschiedenen Addukte **7** (Tab. 1) wurden als Anionen **8** in Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan bei -78°C mit den Alkylierungsmitteln $\text{R}'\text{X}$ (**18**) (Tab. 1 und 2) versetzt und die Lösungen in 2–5 h bis Raumtemperatur auftauen gelassen. Die Addukte **19** wurden nur selten isoliert, sondern unmittelbar zu den Ketonen **20** gespalten.



4. Abspaltung der Umpolungsgruppe aus **19** zu den Ketonen **20**

a) Wie die acetalgeschützten Cyanhydrine **12** und ihre Alkylierungsprodukte⁸⁾ lassen sich auch die Produkte **19** bequem mit verdünnter Salzsäure zunächst zu den Cyanhydrinen hydrolysieren, die beim kurzen Schütteln mit verdünnter Natronlauge sofort die Ketone **20** freisetzen. Vornehmlich aus Löslichkeitsgründen hängen die Hydrolysezeiten stark von den Resten R und R' ab, z. B. benötigt $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ mit $\text{R}' = \text{CH}_3$ (**20a/a**) 0.5 h, dagegen mit $\text{R}' = \text{c-C}_6\text{H}_{11}$ (**20a/i**) 10 h bei Raumtemperatur.

b) Die hohe Nucleophilie und Reaktionsgeschwindigkeit von Fluorid-Ionen gegenüber Silicium ist bereits zur säurefreien Spaltung von Silylethern mit Tetrabutylammoniumfluorid ausgenutzt worden²⁴⁾. Das leichter zugängliche, jedoch genauso hygroskopische Benzyltrimethylammonium-fluorid, welches die gleichen Dienste leistet²⁵⁾, spaltet die Addukte **19** in Tetrahydrofuran oder Dichlormethan in 30 min unmittelbar zu den Ketonen **20**. Es ersetzt damit das teure Silberfluorid für Spaltungen unter neutralen Bedingungen²⁶⁾.

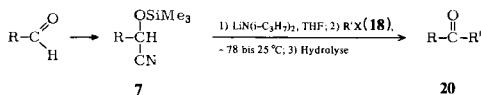
Als noch bequemer erweist sich Triethylammonium-fluorid, das beim Eindampfen einer Mischung von 48proz. Fluorwasserstoffsäure und Triethylamin als honigartiges Salz zurückbleibt. Es löst sich im Gegensatz zu den quartären Fluoriden glatt in Tetrahydrofuran, Dichlormethan und Chloroform und spaltet auch sperrige Addukte **19** in 30–40 min^{18b)}. Das zunächst anfallende Gemisch aus Cyanhydrin und Keton wird durch kurzes Schütteln mit verdünnter Natronlauge völlig ins Keton übergeführt.


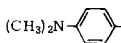








Damit können Alkylierungsmittel mit zusätzlichen säurelabilen Gruppen eingesetzt werden, die bei den bisher bekannten nucleophilen Acylierungen wegen des letzten Schrittes gefährdet sind (s. u.).

5. Ergebnisse der nucleophilen Acylierung^{17,18)}

5.1. Variation der Aldehydkomponente

Tab. 1 faßt die nicht optimierten Ergebnisse zusammen, die mit der nucleophilen Acylierung einiger Alkylhalogenide durch repräsentative (hetero)aromatische Aldehyde erzielt wurden.

Tab. 1. Nucleophile Acylierung einiger Alkylierungsmittel R'X (**18**) mit verschiedenen (hetero)-aromatischen *O*-(Trimethylsilyl)cyanhydrinen **7** zu den Ketonen **20**

Nr.	R	% 7	R'X (18)	Zeit (h)	Nr. ^{a)}	% 20
7a		96	CH ₃ I i-C ₃ H ₇ I	2 3	20a/a 20a/h	98 ^{b)} 95 ^{b)}
7b		76	CH ₃ I i-C ₃ H ₇ I	2 2	20b/a 20b/h	92 ^{b)} 90 ^{b)}
7c		88	2 CH ₃ I 2 C ₆ H ₅ CH ₂ Br	3 3	20c/a 20c/p	80 ^{c)} 52 ^{c)}
7d		88	CH ₃ I i-C ₃ H ₇ I	4 3	20d/a 20d/h	80 ^{b)} 78 ^{b)}
7e		90	C ₆ H ₅ CH ₂ Br i-C ₃ H ₇ I	3 5	20e/p 20e/h	84 ^{c)} 78 ^{c)}
7f		91	CH ₃ I i-C ₃ H ₇ I	3 3	20f/a 20f/h	84 ^{c)} 80 ^{c)}
7g		89	CH ₃ I C ₆ H ₅ CH ₂ Br	4 4	20g/a 20g/p	63 ^{c)} 59 ^{c)}
7h		87	2 CH ₃ I 2 C ₆ H ₅ CH ₂ Br	3 3	20h/a 20h/p	44 ^{c)} 68 ^{c)}
7i		98	CH ₃ I i-C ₃ H ₇ I	3 3	20i/a 20i/h	92 ^{b)} 80 ^{b)}
7j		75	CH ₃ I	5	20j/a	89 ^{c)}

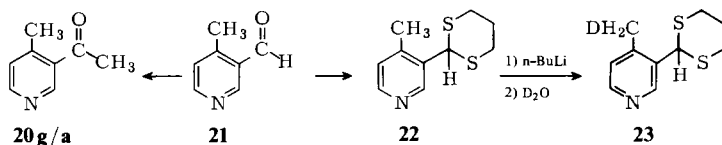
^{a)} Der zweite Buchstabe bezeichnet das aus R'X eingeführte R'.

^{b)} ¹H-NMR-Spektroskopisch reines Rohketon.

^{c)} Destilliertes bzw. umkristallisiertes Reinprodukt.

Die hohe Ausbeute an Keton mit dem Benzaldehyd-Derivat **7a** bleibt auch bei substituierten Benzaldehyden erhalten (Ausnahme 4-Nitrobenzaldehyd, s. o.), wofür **7b** als Beispiel steht. Auch der Dialdehyd **7c** läßt sich problemlos alkylieren, während sich das Derivat des *o*-Phthaldialdehyds — nicht ganz unerwartet — bereits bei der Deprotonierung zersetzt ^{1, 17)}.

Bemerkenswert glatt verläuft die nucleophile Acylierung mit den Pyridinderivaten **7d–h**, unabhängig von der Stellung der Aldehydfunktion, der Anwesenheit von reaktiven Methylgruppen und der Bifunktionalität ¹⁾.



Der Anstoß zur Ausarbeitung dieser nucleophilen Acylierungsreaktion war folgendes Synthesziel. Die geplante Überführung des Aldehyds **21** in das erwünschte Methylketon **20g/a** nach der *Corey-Seebach-Methode*^{5,6)} scheiterte an der zu geringen Acidität des Dithians **22**. Die Deprotonierung erfolgt an der acideren 4-Methylgruppe, wie die anschließende Deuterierung zu **23** zeigt. Die wesentlich höhere Acidität der nach *Stork* acetalgeschützten Cyanhydrine vom Typ **12**⁸⁾ ließ sich an **21** nicht erproben, da die Isolierung des Cyanhydrins mißlang¹⁾. Erst das Trimethylsilylcyanid-Addukt **7g** eröffnete den gewünschten Syntheseweg.

Auch bei den Furanderivaten **7i** und **7j** stellten sich keine Komplikationen ein. Die Ausbeuten sind sehr wahrscheinlich noch zu verbessern. Es besteht kein Zweifel, daß die Reaktionsfolge auf andere heteroaromatische Aldehyde, z. B. Thiazol- und Pyrimidin-derivate ausgedehnt werden kann.

5.2. Variation des Alkylierungsmittels^{17,18)}

In dieser Versuchsreihe wurde als Standardreagens *O*-(Trimethylsilyl)benzaldehydcyanhydrin (**7a**) eingesetzt, um die Grenzen geeigneter Alkylierungsmittel abzutasten.

Die Ergebnisse sind, in bestimmten Gruppen geordnet, in Tab. 2 zusammengefaßt.

Folgende Einflüsse auf die Ketonausbeute lassen sich aus Tab. 2 ablesen:

a) Einfluß der Abgangsgruppe bei primärem Rest R

Primäre Alkylidide liefern grundsätzlich hohe Ketonausbeuten, die im Falle der Bromide (vgl. **18c Br**, **18f Br₂**, **18g BrCl**, **18o Br**) etwa gleich groß sind. Die stark reduzierte Reaktivität von Alkylchloriden läßt sich durch verlängerte Reaktionszeiten voll ausgleichen (**18c Cl**).

Von besonderer Bedeutung ist die glatte Reaktion primärer Tosylate und Dialkylsulfate, da bei Synthesesequenzen häufig an Stelle von Alkylhalogeniden zunächst Alkohole auftreten. Nach der Dithianmethode läßt sich die nucleophile Acylierung von Alkoholen nur über die Benzolsulfonsäureester erzwingen^{6b)}.

Wie nicht anders zu erwarten, verhalten sich die Neopentylderivate **18d I** und **18d Tos** inert, selbst bei stark verlängerter Reaktionszeit. Zusatz von HMPT bewirkt lediglich Zersetzung des Anions **8a**.

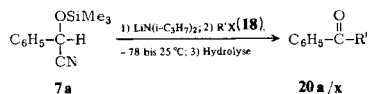
b) Einfluß der Bifunktionalität primärer Dihalogenide

In Bestätigung des besprochenen Verhaltens wird 1,3-Dibrompropan (**18f Br₂**) glatt zweifach acyliert, ähnlich wie bei der Dithianmethode^{6b)}. Selbst 1,2-Dibromethan (**18e Br₂**), das 2-Lithio-1,3-dithiane lediglich oxidativ dimerisiert⁶⁾, liefert noch 30% 1,4-Diphenyl-1,4-butanon (**20a/e**). Der starke Reaktivitätsunterschied Brom/Chlor erlaubt die selektive Synthese von 4-Chlor-1-phenyl-1-butanon (**20a/g**, 85%) aus 1-Brom-3-chlorpropan (**18g BrCl**), wie das Massenspektrum belegt.

c) Einfluß sekundärer Alkylreste R'

Schon aus Tab. 1 war zu ersehen, daß sowohl mit Methyliodid als auch mit Isopropyliodid gleich hohe Alkylierungsausbeuten erzielt werden. Auch Isopropyltosylat (**18h** Tos)

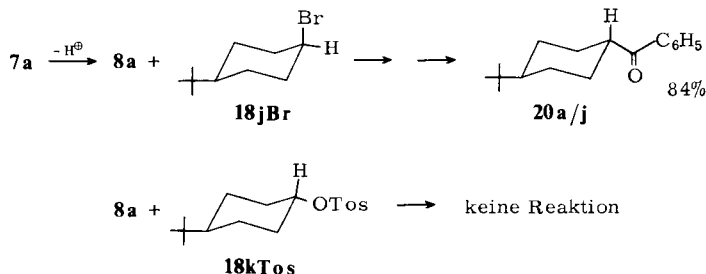
Tab. 2. Nucleophile Acylierung verschiedener Alkylierungsmittel **18** mit *O*-(Trimethylsilyl)benzaldehyd-cyanhydrin (**7a**) zu den Ketonen **20**



Nr.	R'X (18)	Solvens	Zeit (h)	Nr. ^{a)}	% 20
18a I	CH ₃ I	THF	2	20 a/a	98 ^{b)}
18b I	C ₂ H ₅ I	THF	2	20 a/b	98 ^{b)}
18c I	n-C ₄ H ₉ I	THF	1	20 a/c	74 ^{c, e)}
18c Br	n-C ₄ H ₉ Br	THF	1	20 a/c	72 ^{c, e)}
18c Cl	n-C ₄ H ₉ Cl	THF	1	20 a/c	22
		THF	24	20 a/c	87 ^{c, e)}
18a Tos	CH ₃ OTos	THF	1	20 a/a	80 ^{c)}
18b Tos	C ₂ H ₅ OTos	THF	1	20 a/b	85 ^{c)}
18c Tos	n-C ₄ H ₉ OTos	DME	2	20 a/c	91 ^{c, e)}
18a S	(CH ₃ O) ₂ SO ₂	THF	1	20 a/a	92 ^{c)}
18b S	(C ₂ H ₅ O) ₂ SO ₂	THF	1	20 a/b	70 ^{c)}
18d I	(CH ₃) ₃ CCH ₂ I	THF	24	20 a/d	keine Reaktion
18d Tos	(CH ₃) ₃ CCH ₂ OTos	DME	24	20 a/d	keine Reaktion
18e Br₂	1/2 Br[CH ₂] ₂ Br	DME	4	20 a/e	30 ^{c)}
18f Br₂	1/2 Br[CH ₂] ₃ Br	DME	3	20 a/f	80 ^{c)}
18g BrCl	Br[CH ₂] ₃ Cl	DME	2	20 a/g	85 ^{c, d)}
18h I	i-C ₃ H ₇ I	THF	3	20 a/h	95 ^{b)}
18h Tos	i-C ₃ H ₇ OTos	DME	21	20 a/h	81 ^{c)}
18i Br	Bromcyclohexan	THF	4	20 a/i	23
		THF	17	20 a/i	48 ^{c)}
18j Br	cis-1-Brom-4-tert-butylcyclohexan	DME	4	20 a/j	84 ^{c)}
18k Tos	trans-4-tert-Butylcyclohexyltosylat	DME	36	20 a/k	keine Reaktion
		DME/HMPT	6	20 a/k	keine Reaktion
18l I	1-Iodadamantan	DME	192 ^{f)}	20 a/l	keine Reaktion
18m I	(CH ₃) ₃ CI	THF	7	20 a/m	75 ^{c)}
18m I	(CH ₃) ₃ CI ^{g)}	THF	14	20 a/m	8 ^{c, h)}
18m Br	(CH ₃) ₃ CBr	THF	17	20 a/m	keine Reaktion
18m Cl	(CH ₃) ₃ CCl	THF	24	20 a/m	keine Reaktion
18n Br	CH ₂ =CHCH ₂ Br	THF	1	20 a/n	96 ^{b)}
18o I	(Iodmethyl)cyclopropan	THF	18	20 a/o	80 ^{c)}
18o Br	(Brommethyl)cyclopropan	THF	18	20 a/o	76 ^{c)}
18p Br	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	THF	2	20 a/p	96 ^{b)}
18q Br	BrCH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	THF	19	20 a/q	20 ^{c)}
18r Br	2-Brommethyl-1,3-dioxolan	THF	17	20 a/r	60 ^{c)}
18s Br	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ Br	THF	2	20 a/s	62 ^{c)}

^{a)} Der zweite Buchstabe bezeichnet das aus R'X eingeführte R — ^{b)} ¹H-NMR-Spektroskopisch reines Rohketon. — ^{c)} Destilliertes Reinprodukt. — ^{d)} 4-Chlor-1-phenyl-1-butanon. — ^{e)} Zunächst 96–98% **19** isoliert. — ^{f)} Bei 0°C. — ^{g)} +12,0 mmol 12-Krone-4. — ^{h)} 45% **18m I** c) zurückgewonnen.

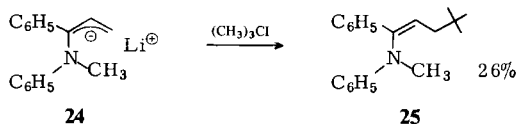
alkyliert bei genügend langer Reaktionszeit sehr gut. Entsprechend verhält sich *cis*-1-Brom-4-*tert*-butylcyclohexan (**18j Br**), das unter glatter Inversion zum bekannten *trans*-1-Benzoyl-4-*tert*-butylcyclohexan²⁷⁾ führt und damit den erwarteten S_N2-Charakter dieser nucleophilen Acylierung bestätigt. Dem entspricht der Befund, daß das Anion **8a** das entsprechende *cis*-Tosylat **18k Tos** selbst bei verlängerter Reaktionszeit nicht angreift und HMPT-Zusatz – wie im Falle von **18d Tos** – lediglich das Anion zersetzt. Es ist sehr bemerkenswert, daß **8a** nicht als Eliminierungsbasis wirkt: Das eingesetzte Elektrophil **18k Tos** wird unverändert zurückgewonnen.



Dieses Verhalten von **8a** findet sich gegenüber Bromcyclohexan (**18i Br**) wieder. Die bevorzugte e-Konformation behindert die Substitution stark: Auch nach 17 h können nur 48% Benzoylcyclohexan (**20a/i**) isoliert werden; das restliche Elektrophil wird wiedergewonnen. Das acetalgeschützte Benzaldehyd-cyanhydrin vom Typ **12** liefert 41% **20a/i**; ob zusätzlich Eliminierung eintritt, ist nicht bekannt. Dagegen reagieren 2-Lithio-1,3-dithiane mit dem gleichen Elektrophil nur unter Eliminierung^{6a)}.

d) Einfluß tertiärer Alkylreste R'

Wegen der stark bevorzugten Eliminierung sind bisher an tertiären Halogeniden kaum Substitutionen durch C-Nucleophile bekannt. So reagieren 2-Lithio-1,3-dithiane mit *tert*-Butyliodid ausschließlich unter Eliminierung^{6a)}. Lediglich die Enamin-Anionen **24** substituierten *tert*-Butyliodid mit 26% Ausbeute zu **25**²⁸⁾.



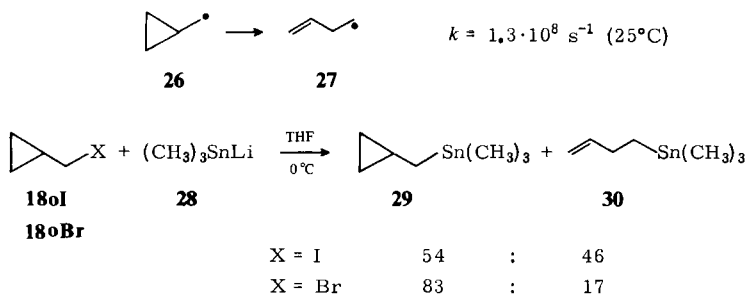
Um so erstaunlicher ist die hohe Ausbeute von 75% an *tert*-Butylphenylketon (**20a/m**) beim Einsatz des sperrigen Anions **8a**. Auffälligerweise versagt die Reaktion mit *tert*-Butylbromid und -chlorid (**18m Br** und **18m Cl**) ganz. Auch hier können die so basenempfindlichen Halogenide zurückgewonnen werden.

Damit stellt sich die Frage nach dem Ablauf der glatten Substitution, die prinzipiell nach S_N1 oder S_N2 sowie über Radikalpaare verlaufen kann.

Die Sonderstellung des Iodids als Abgangsgruppe läßt an eine Reaktionsfolge denken, in der durch Elektronentransfer aus dem Nucleophil **8a** unter Iodidabspaltung ein *tert*-

Butyl-Radikal entsteht, das sich mit dem nunmehr radikalischen **8a** verbindet. Dieser Weg wird durch die folgenden Befunde ausgeschlossen.

Es ist bekannt, daß sich Cyclopropylcarbinyl-Radikale (**26**) sehr rasch in Homoallyl-Radikale (**27**) umlagern²⁹⁾. Die Reaktion von **18o I** und **18o Br** mit Lithiotrimethylstannan (**28**) zu dem Produktgemisch **29** und **30** beweist zumindest für das Umlagerungsprodukt **30** die radikalische Zwischenstufe **26**, die erwartungsgemäß mit **18o I** verstärkt auftritt³⁰⁾.

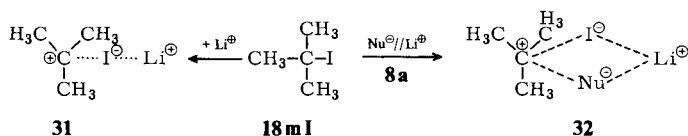


Dagegen ist aus Tab. 2 zu entnehmen, daß das Nucleophil **8a** sowohl mit **18o I** als auch mit **18o Br** unter glatter S_N2-Substitution zum Cyclopropylketon **20a/o** reagiert. Auch das Rohprodukt läßt im ¹H-NMR-Spektrum keine Allylgruppe erkennen.

Wenn **8a** *tert*-Butyliodid unter Elektronenübertragung angreift, sollte diese Reaktion bei dem primären Iodid **18o I** wenigstens teilweise zu sehen sein. Beim Übergang von Ethyliodid zu *tert*-Butyliodid sinkt nämlich die C–I-Dissoziationsenergie nur von 54 auf 50 kcal/mol³¹⁾. Wegen des Cyclopropylrestes dürfte für **18o I** eher der niedrigere Wert gelten.

Schließlich wird durch das viel zu negative Reduktionspotential von –1.59 V für *tert*-Butyliodid im Vergleich zum Oxidationspotential von –0.75 V für **8a** eine Elektronenübertragung gänzlich unwahrscheinlich. Dieses Argument gilt auch für **18o I** mit einem Reduktionspotential von –1.64 V.

Daß die Reaktion einen stark polaren Charakter trägt, zeigt die Bedeutung des Lithium-Ions. Wiederholt man nämlich die in Tab. 2 beschriebene Reaktion von **8a** mit *tert*-Butyliodid (**18m I**) in Gegenwart von 12-Krone-4 als starkem Lithium-Liganden, so sinkt trotz Verdoppelung der Reaktionszeit die Ausbeute an *tert*-Butylphenylketon (**20a/m**) von 75% auf 8%, wobei 45% an **18m I** zurückgewonnen werden können.



Die beschleunigende Wirkung des Lithium-Ions muß wohl in einer Ionisationshilfe für **18m I** bestehen³²⁾. Dabei könnten die (Kontakt?-) Ionenaggregate **31** auftreten, die vorwiegend unter Rückseitenangriff mit dem Nucleophil **8a** reagieren müßten. Ein

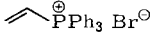
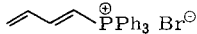
unmittelbarer Angriff von **8a** als solvensgetrenntes Ionenpaar in einer Art Vierzentrenreaktion³³⁾ mit **32** als Zwischenstufe ist nicht auszuschließen. Allerdings sollte **32** auch vom 1-Iodadamantan (**181I**) durchlaufen werden können. **181I** reagiert jedoch auch bei einer gegenüber **18mI** 80–100fach³⁴⁾ verlängerten Reaktionszeit bei 0°C in DME nicht mit **8a** (Tab. 2). Das isolierte Rohprodukt, aus dem eingesetztes **181I** auskristallisiert, zeigt im ¹H-NMR-Spektrum nur Zersetzungsprodukte von **8a**, aber kein Benzoyladamantan. Von diesem hätten 5–10% entstehen können, wenn man die relativen Solvolysengeschwindigkeiten **18mI**:**181I** = 1093:1 in 80proz. Ethanol³⁵⁾ als Maß für die relativen Ionisierungsgeschwindigkeiten wählt.

Eine Zwischenstufe vom Typ **31** erklärt auch gut die Reaktion von Pyrrolylmagnesiumbromid in Ether mit *tert*-Butylchlorid. Dieses reagiert viel rascher als primäre Alkylhalogenide und ohne Eliminierung und liefert 60% C-alkylierte Pyrrole³⁶⁾.

6. Erfolglos geprüfte Elektrophile

Als nucleophile Acylierungsmittel wurden bisher nur 2-Lithio-1,3-dithiane an Oxirane addiert⁶⁾. Selbst bei diesen starken Nucleophilen werden Reaktionszeiten von mehreren Stunden bei 0°C benötigt.

Wie befürchtet, reagieren die geprüften Oxirane **33–35** in Tetrahydrofuran auch bei verlängerter Reaktionszeit nicht mit **8a**. Eine Aktivierung von **8a** mit HMPT bewirkt lediglich dessen rasche Zersetzung.

	R ¹	R ²	R ³	
33	CH ₃	CH ₃	H	
34	H	CH ₃	CH ₃	
35	C ₆ H ₅	H	H	

Die Vinyl- bzw. Butadienyl-phosphonium-Salze **36** und **37** reagieren mit Enolaten zu interessanten Produkten, allerdings nur in DMSO oder HMPT unterhalb Raumtemperatur genügend rasch³⁷⁾. Da diese Solventien für **8a** nicht eingesetzt werden können, wurde in DME gearbeitet. Sowohl mit **36** als auch mit **37** blieb die Reaktion – auch beim Einsatz der Perchlorate – aus, wohl vornehmlich wegen der Schwerlöslichkeit dieser Salze.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *BASF-Aktiengesellschaft*, Ludwigs-hafen, für die Förderung dieses Projektes.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (korr.): Heitzischmikroskop nach Kofler. – ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60, EM 360 und EM 390, innerer Standard TMS oder Solvenssignale (CHCl₃, CH₂Cl₂). – IR-Spektren: Perkin-Elmer 157 G und IR 33. – Massenspektren: Varian MAT SM 1 BH.

Die Lösungsmittel THF, DME und Ether wurden in einer Umlaufapparatur über Na/K-Legierung getrocknet und unmittelbar vor Gebrauch destilliert. Diisopropylamin und HMPT wurden durch Destillation über Calciumhydrid getrocknet. Chlortrimethylsilan (**13**) wurde vor Gebrauch unter Stickstoff über Calciumhydrid destilliert.

Die Versuche mit metallorganischen Reagentien wurden in ausgeheizten, mehrmals evakuierten und mit trockenem Stickstoff belüfteten Reaktionsgefäßen unter einem leichten Stickstoffüberdruck durchgeführt. Lösungsmittel und flüssige Reagentien wurden mit Spritzen zugegeben.

Der Gehalt der verwendeten n-Butyllithium-Lösungen wurde durch Doppeltitration nach Gilman³⁹⁾ bestimmt.

Zur Destillation der in Metallierungsversuchen erhaltenen Rohprodukte wurde eine Kugelrohrdestillationsapparatur der Firma Büchi verwendet.

Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Darstellung der O-(Trimethylsilyl)cyanhydrine 7a–m

Zu 0.11 mol Trimethylsilylcyanid (**6**) und einer Mikrospatelspitze wasserfreiem ZnI_2 werden bei Raumtemp. 0.10 mol frisch destillierter Aldehyd zugetropft; feste Aldehyde werden bei 50 bis 70°C in **6** gelöst. Es wird auf 90–100°C erwärmt, bis eine Probe im IR-Spektrum keine Carbonylbande mehr zeigt (2–8 h) und dann im Ölpumpenvakuum destilliert. Ausbeuten, physikalische und spektroskopische Daten der Verbindungen **7a–m** finden sich in den Tabellen 1 und 3.

AAV 2: Metallierung der O-(Trimethylsilyl)cyanhydrine 7 mit Lithium-diisopropylamid (LDA)

Die auf –78°C gekühlte Lösung von Diisopropylamin in 10 ml THF, DME oder Ether wird mit 11 mmol n-BuLi (20proz. Lösung in Hexan) versetzt. Nach 15 min werden 10.0 ml **7** in 2 ml Solvens über Spritze zugetropft und noch 30 min bei –78°C gerührt.

AAV 3: Reaktionen der O-(Trimethylsilyl)cyanhydrine 7 mit Alkylierungsmitteln

2.05 g (10.0 mmol) **7** werden nach AAV 2 metalliert und bei –78°C mit 10.0 mmol (**18e Br**₂, **18f Br**₂ 5.00 mmol) des Elektrophils in 2 ml Solvens (feste Elektrophile werden in möglichst wenig Solvens gelöst) versetzt. Nach dem Auftauen bis Raumtemp. innerhalb der angegebenen Zeit wird nach AAV 4, 5 oder 6 aufgearbeitet (vgl. Tab. 1 und 2). Die physikalischen und analytischen Daten der Ketone **20** (Tab. 1 und 2) sind in Tab. 4 enthalten.

AAV 4: Isolierung der O-(Trimethylsilyl)cyanhydrine 19

Die nach AAV 3 erhaltene Reaktionslösung wird mit 20 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt und noch kurz bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 25 ml Ether wird die organische Phase noch zweimal mit gesättigter NH_4Cl -Lösung geschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und im Rotationsverdampfer vom Solvens befreit. Die Rohprodukte **19** sind meist ¹H-NMR-spektroskopisch rein. Sie zeigen u. a. die charakteristischen Signale für die O-Trimethylsilyl-Gruppe und im IR-Spektrum für die Cyangruppe (schwach).

Beispiele:

19a/a: ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 7.80–7.35 (m; 5 H), 1.92 (s; 3 H), 0.25 (s; 9 H).

19a/h: ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 7.53–7.17 (m; 5 H), 2.35–1.75 (m; 1 H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz; 3 H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz; 3 H), 0.12 (s; 9 H).

19a/r: ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 7.65–7.22 (m; 5 H), 4.95 (t, J = 5.0 Hz; 1 H), 4.00–3.73 (m; 4 H), 2.37 und 2.30 (2d, J = 5.0 Hz; 2 H), 0.12 (s; 9 H).

AAV 5: Hydrolyse von 19 zu den Ketonen 20 mit verdünnter Salzsäure

Die nach AAV 3 erhaltene Reaktionslösung wird mit einem Gemisch aus 20 ml 2 N HCl und 10 ml Methanol über Nacht gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser wird dreimal mit Ether extrahiert. Die Extrakte werden kurz mit 1 N NaOH und Wasser geschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das nach Abziehen des Solvens erhaltene Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation oder Umkristallisation gereinigt.

Zur Isolierung der Pyridylketone wird nach der Hydrolyse die HCl-Phase abgetrennt, die organische Phase mit 30 ml Methylenchlorid versetzt und mit 2 × 20 ml 2 N HCl extrahiert. Die gesammelten HCl-Phasen werden einmal mit 20 ml CH_2Cl_2 gewaschen und dann mit NaOH

Tab. 3. *O*-(Trimethylsilyl)cyanhydrine **7a–m**

Nr.	Name Summenformel (Molmasse) Elementaranalyse	a) Sdp. °C/Torr b) Schmp. °C	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ-Werte
7a	Phenyl(trimethylsiloxy)- acetonitril C ₁₁ H ₁₅ NOSi (205.1) Ber. C 64.41 H 7.31 N 6.82 Gef. C 64.50 H 7.10 N 6.55	a) 73 – 75/0.01	7.36 (m; 5H), 5.41 (s; 1H), 0.18 (s; 9H)
7b	[4-(Dimethylamino)phenyl]- (trimethylsiloxy)acetonitril C ₁₃ H ₂₀ N ₂ OSi (248.4) Ber. C 62.85 H 8.11 N 11.28 Gef. C 63.03 H 7.74 N 11.80	a) 120/0.03 b) 67	7.4 – 7.25 (m; 2H), 6.8 – 6.65 (m; 2H), 5.4 (s; 1H), 3.0 (s; 6H), 0.25 (s; 9H)
7c	1,3-Bis[cyan(trimethylsiloxy)- methyl]benzol C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ Si ₂ (323.5) Ber. C 57.78 H 7.27 N 8.42 Gef. C 57.47 H 7.47 N 8.68	a) 124/0.1	7.45 (s; 4H), 5.54 (s; 2H), 0.4 (s; 18H)
7d	(2-Pyridyl)(trimethylsiloxy)- acetonitril C ₁₀ H ₁₄ N ₂ OSi (206.3) Ber. C 58.21 H 6.84 N 13.58 Gef. C 58.29 H 6.77 N 13.67	a) 88/0.01	8.9 – 7.1 (m; 4H), 5.59 (s; 1H), 0.2 (s; 9H)
7e	(3-Pyridyl)(trimethylsiloxy)- acetonitril C ₁₀ H ₁₄ N ₂ OSi (206.3) Ber. C 58.21 H 6.84 N 13.58 Gef. C 58.39 H 7.04 N 13.91	a) 85/0.01	8.85 – 8.55 (m; 2H), 8.0 – 7.75 (m; 1H), 7.5 – 7.25 (m; 1H), 5.6 (s; 1H), 0.25 (s; 9H)
7f	(4-Pyridyl)(trimethylsiloxy)- acetonitril C ₁₀ H ₁₄ N ₂ OSi (206.3) Ber. C 58.21 H 6.84 N 13.58 Gef. C 58.18 H 6.89 N 13.75	a) 92 – 94/0.05	8.75 – 8.6 (m; 2H), 7.45 – 7.25 (m; 2H), 5.5 (s; 1H), 0.25 (s; 9H)
7g	(4-Methyl-3-pyridyl)- (trimethylsiloxy)acetonitril	a) 75 – 78/0.01	8.65 (s; 1H), 8.55 (d; 1H), 6.98 (d; 1H), 5.6 (s; 1H), 2.35 (s; 3H), 0.18 (s; 9H)
7h	3,5-Bis[cyan(trimethylsiloxy)- methyl]-4-methylpyridin	a) 160 – 164/0.01	8.71 (s; 2H), 5.63 (s; 2H), 2.58 (s; 3H), 0.27 (s; 18H)
7i	(2-Furyl)(trimethylsiloxy)- acetonitril C ₉ H ₁₃ NO ₂ Si (195.3) Ber. C 55.35 H 6.71 N 7.17 Gef. C 55.39 H 6.61 N 7.76		7.55 (m; 1H), 7.1 (m; 1H), 6.55 (m; 1H), 5.65 (s; 1H), 0.3 (s; 9H)
7j	(5-Methyl-2-furyl)(trimethylsiloxy)acetonitril C ₁₀ H ₁₅ NO ₂ Si (209.3) Ber. C 57.38 H 7.22 N 6.69 Gef. C 57.64 H 7.17 N 7.06	a) 70/0.1	6.35 (d; 1H), 5.9 (m; 1H), 5.45 (s; 1H), 2.25 (s; 3H), 0.15 (s; 9H)
7k	(4-Nitrophenyl)(trimethylsiloxy)- acetonitril	a) 130/0.05	8.35 – 7.5 (m; 4H), 5.6 (s; 1H), 0.2 (s; 9H)
7l	1,2-Bis[cyan(trimethylsiloxy)- methyl]benzol	a) 100/0.01	7.55 (m; 4H), 5.95 (s; 2H), 0.4 (s; 18H)
7m	1,4-Bis[cyan(trimethylsiloxy)- methyl]benzol	a) 118/0.1	7.65 (s; 4H), 5.64 (s; 2H), 0.35 (s; 18H)

Tab. 4. Physikalische und analytische Daten der Ketone **20**

Nr.	Name Summenformel (Molmasse) Elementaranalyse	a) Sdp. °C/Torr ^{a)} b) Schmp. °C	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ-Werte
20a/a	1-Phenyl-1-ethanon	Lit. ³⁹⁾	8.05 – 7.75 (m; 2H), 7.55 – 7.20 (m; 3H), 2.50 (s; 3H)
20a/b	1-Phenyl-1-propanon	Lit. ⁴⁰⁾	8.10 – 7.80 (m; 2H), 7.60 – 7.25 (m; 3H), 2.95 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz; 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)
20a/c	1-Phenyl-1-pentanon	a) 116 – 118/16 Lit. ⁴¹⁾	8.05 – 7.25 (m; 5H), 3.10 – 2.75 (t; 2H), 2.00 – 0.80 (m; 7H)
20a/e	1,4-Diphenyl-1,4-butanondion	b) 145 (Ethanol) Lit. ⁴²⁾ 145	8.20 – 7.35 (m; 10H), 3.45 (s; 4H)
20a/f	1,5-Diphenyl-1,5-pentanondion	b) 66 (Ether) Lit. ⁴³⁾ 66 – 67	8.15 – 7.25 (m; 10H), 3.70 – 3.00 (m; 4H), 2.60 – 2.10 (m; 2H)
20a/g	4-Chlor-1-phenyl-1-butanon C ₁₀ H ₁₁ ClO (182.5) Ber. C 65.74 H 6.07 Cl 19.42 Gef. C 65.91 H 5.92 Cl 19.58 MS: <i>m/e</i> = 182 (M ⁺)	a) 110/0.01	8.15 – 7.25 (m; 5H), 3.75 (t; 2H), 3.20 (t; 2H), 2.55 – 2.00 (m; 2H)
20a/h	2-Methyl-1-phenyl-1-propanon	a) 100/16 Lit. ⁴⁴⁾	7.95 – 7.25 (m; 5H), 3.50 (s; 1H), 0.85 (d; 6H)
20a/i	Benzoylcyclohexan	b) 58 – 59 (Methanol) Lit. ⁴⁵⁾ 59	8.10 – 7.20 (m; 5H), 3.40 – 3.00 (m; 1H), 2.22 – 1.05 (m; 10H)
20a/j	<i>trans</i> -1-Benzoyl-4- <i>tert</i> -butyl-cyclohexan	b) 78 – 80 Lit. ²⁷⁾ 80	8.10 – 7.45 (m; 5H), 3.42 – 2.95 (m; 1H), 2.32 – 1.08 (m; 8H), 0.92 (s; 9H)
20a/m	1-Phenyl-2,2-dimethyl-1-propanon	a) 120/16 Lit. ⁴⁶⁾	7.95 – 7.25 (m; 5H), 1.35 (s; 9H)
20a/n	1-Phenyl-3-buten-1-on	Lit. ⁴⁷⁾	8.15 – 7.20 (m; 5H), 6.50 – 5.75 (m; 1H), 5.45 – 4.95 (m; 2H), 3.90 – 3.63 (m; 2H)
20a/o	2-Cyclopropyl-1-phenyl-1-ethanon C ₁₁ H ₁₂ O (160.2) Ber. C 82.46 H 7.55 Gef. C 82.17 H 7.61	a) 80/0.01	8.00 – 7.75 (m; 2H), 7.55 – 7.15 (m; 3H), 2.80 (d, <i>J</i> = 6.50 Hz; 2H), 1.40 – 0.00 (m; 5H)
20a/p	1,2-Diphenylethanon	Lit. ⁴⁸⁾	7.45 (m; 10H), 4.40 (s; 2H)
20a/q	3,3-Diethoxy-1-phenyl-1-propanon	a) 80/0.1 Lit. ⁴⁹⁾ 111/1	8.10 – 7.25 (m; 5H), 5.45 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz; 2H), 3.63 (dq, 4H), 3.35 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz; 2H), 1.25 (t; 6H)
20a/r	2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-1-phenyl-1-ethanon C ₁₁ H ₁₂ O ₃ (192.2) Ber. C 68.73 H 6.29 Gef. C 68.86 H 6.29	b) 57 – 59 (Ether)	8.10 – 7.25 (m; 5H), 5.55 – 5.30 (t; 1H), 4.05 – 3.82 (m; 4H), 3.32 (d; 2H)
20a/s	1,3-Diphenyl-1-propanon	b) 71 – 72 (Ethanol) Lit. ⁵⁰⁾ 72	7.90 – 6.85 (m; 10H), 3.35 – 2.72 (m; 4H)
20b/a	1-[4-(Dimethylamino)phenyl]-1-ethanon	b) 102 Lit. ⁵¹⁾ 104	8.00 – 7.80 (d; 2H), 6.85 – 6.65 (d; 2H), 3.12 (s; 6H), 2.55 (s; 3H)
20b/h	1-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-methyl-1-propanon	b) 42 – 44 Lit. ⁵²⁾ 46	8.02 – 7.83 (m; 2H), 6.85 – 6.55 (m; 2H), 3.75 – 3.20 (m; 1H), 3.11 (s; 6H), 1.22 (d; 6H)

Tab. 4 (Fortsetzung)

Nr.	Name Summenformel (Molmasse) Elementaranalyse	a) Sdp. °C/Torr ^{a)} b) Schmp. °C	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ-Werte
20c/a	1,3-Diacetylbenzol	b) 30 Lit. ⁵³⁾ 32	8.60–7.25 (m; 4 H), 2.57 (s; 6 H)
20c/p	1,3-Bis(phenylacetyl)benzol C ₂₂ H ₁₈ O ₂ (314.4) Ber. C 83.97 H 5.77 Gef. C 83.37 H 5.53	b) 77	7.60–7.25 (m; 4 H), 7.20 (s; 10 H), 3.14 (s; 4 H)
20d/a	1-(2-Pyridyl)-1-ethanon	b) 130–131 Lit. ⁵⁴⁾ 131	8.55–8.35 und 7.90–7.10 (m; 4 H), 2.55 (s; 3 H)
20d/h	2-Methyl-1-(2-pyridyl)- 1-propanon	b) 179–180 Lit. ⁵⁵⁾ 181	8.55–8.35 und 7.90–7.10 (m; 4 H), 4.10 (sept; 1 H), 1.20 (d; 6 H)
20e/p	2-Phenyl-1-(3-pyridyl)- 1-ethanon	b) 58 Lit. ⁵⁶⁾ 58–59	9.35–8.60 (m; 3 H), 8.10–7.75 (m; 1 H), 7.20–7.10 (m; 5 H), 4.55 (s; 2 H)
20e/h	2-Methyl-1-(3-pyridyl)- 1-propanon C ₉ H ₁₁ NO · HClO ₄ (249.6) Ber. C 43.30 H 4.84 N 5.61 Gef. C 43.08 H 5.11 N 5.83	b) 117 ^{b)}	9.20–8.50 (m; 3 H), 7.95–7.65 (m; 1 H), 3.80–3.22 (sept; 1 H), 1.05–0.85 (d; 6 H)
20f/a	1-(4-Pyridyl)-1-ethanon	b) 130 Lit. ⁵⁷⁾ 130	9.15–8.85 (m; 2 H), 8.20–8.10 (m; 2 H), 2.65 (s; 3 H)
20f/h	2-Methyl-1-(4-pyridyl)- 1-propanon C ₉ H ₁₁ NO · HClO ₄ (249.6) Ber. C 43.30 H 4.84 N 5.61 Gef. C 43.09 H 5.17 N 5.53	b) 144–145 ^{b)}	9.00–8.80 (m; 2 H), 8.20–8.00 (m; 2 H), 3.55 (sept; 1 H), 1.02 (d; 6 H)
20g/a	1-(4-Methyl-3-pyridyl)- 1-ethanon	b) 147 Lit. ⁵⁸⁾ 147	8.92 (s; 1 H), 8.52 (d; 1 H), 7.22 (d; 1 H), 2.61 (s; 3 H), 2.55 (s; 3 H)
20g/p	1-(4-Methyl-3-pyridyl)- 2-phenyl-1-ethanon C ₁₄ H ₁₃ NO · HClO ₄ (311.7) Ber. Cl 11.4 N 4.50 Gef. Cl 11.5 N 4.67	b) 171–173 ^{b)}	8.95 (s; 1 H), 8.47 (d; 1 H), 7.14 (d; 1 H), 7.24 (s; 5 H), 4.22 (s; 2 H), 2.43 (s; 3 H)
20h/a	1,3-Diacetyl-4-methylpyridin	b) 64–66 Lit. ⁵⁹⁾ 67	8.84 (s; 2 H), 2.59 (s; 6 H), 2.48 (s; 3 H)
20h/p	4-Methyl-1,3-bis(phenylacetyl)- pyridin C ₂₂ H ₁₉ NO ₂ (329.0) Ber. C 80.31 H 5.82 N 4.25 Gef. C 80.33 H 6.06 N 4.15	b) 78–80	8.77 (s; 2 H), 7.30 (s; 10 H), 4.18 (s; 4 H), 2.52 (s; 3 H)
20i/a	1-(2-Furyl)-1-ethanon	b) 33 Lit. ⁶⁰⁾ 33	7.50 (m; 1 H), 7.10 (m; 1 H), 6.45 (m; 1 H), 2.40 (s; 3 H)
20i/h	1-(2-Furyl)-2-methyl- 1-propanon	Lit. ⁶¹⁾	7.40 (m; 1 H), 7.10 (m; 1 H), 6.40 (m; 1 H), 3.50 (sept; 1 H), 1.23 (d; 6 H)
20j/a	1-(5-Methyl-2-furyl)-1-ethanon	a) 90/16 Lit. ⁶²⁾ 100/25	6.90 (d; <i>J</i> = 3.0 Hz; 1 H), 5.95 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz; 1 H), 2.30 (s; 3 H), 2.18 (s; 3 H)

^{a)} Temperatur des Kugelrohrfens. — ^{b)} Schmp. des Hydroperchlorats.

alkalisiert. Die abgeschiedene organische Phase wird mit 3×50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Das nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels anfallende Rohprodukt wird durch Evakuieren mit der Ölpumpe von noch vorhandenem Amin befreit, dann in wenig Ethanol gelöst und durch Zusatz von 70proz. HClO_4 als Hydroperchlorat gefällt. Die Salze werden abgesaugt, mit kaltem Ethanol gewaschen und, falls nötig, umkristallisiert. Ausbeuten, physikalische und spektroskopische Daten der Ketone finden sich in den Tabellen 1, 2 und 4.

AAV 6: Hydrolyse von 19 zu den Ketonen 20 mit Triethylamin-hydrofluorid

Das nach AAV 3 erhaltene Reaktionsgemisch wird mit einer Lösung von 2.0 g Triethylamin-hydrofluorid in 20 ml THF 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase nochmals mit 0.1 N NaOH geschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das nach Abziehen des Solvens verbleibende Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation oder Umkristallisation gereinigt.

AAV 7: Hydrolyse mit Benzyltrimethylammonium-fluorid

Das nach AAV 3 erhaltene Reaktionsgemisch wird mit einer Lösung von 1.7 g (10 mmol) Benzyltrimethylammonium-fluorid²⁵⁾ in 20 ml Methylenchlorid 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser wird die organische Phase noch zweimal mit Wasser geschüttelt und dann über Na_2SO_4 getrocknet. Die Reinigung der Rohprodukte erfolgt durch Kugelrohrdestillation oder Umkristallisation. Die nach AAV 5–7 gewonnenen Ketone 20 finden sich mit ihren Daten in Tab. 1, 2 und 4.

Darstellung von Triethylamin-hydrofluorid: 141 g (1.40 mol) Triethylamin werden unter Eiskühlung langsam mit 50.0 g (1.20 mol) 48proz. Fluorwasserstoffsäure versetzt. Es bilden sich zwei Phasen; die obere wird dekantiert, der Rest bei 40°C im Rotationsverdampfer eingengt und anschließend am Wasserabscheider mit Benzol azeotrop getrocknet. Es verbleibt ein sehr zähes Öl, das in Tetrahydrofuran, Methylenchlorid und Chloroform löslich ist. Die stöchiometrische Zusammensetzung des Salzes ist nicht gesichert.

Metallierung des O-(Trimethylsilyl)benzaldehyd-cyanhydrins (7a) mit n-BuLi in THF und anschließende Alkylierung: Zu 2.05 g (10.0 mmol) 7a in 10 ml THF werden bei –78°C 10.5 mmol n-BuLi innerhalb 5 min zugetropft. Es entsteht sofort eine gelbe Lösung, aus der nach wenigen Minuten ein gelber Niederschlag ausfällt. Für weitere Umsetzungen eignet sich diese Reaktionsmischung in gleicher Weise wie die nach AAV 2 erhaltene.

Deuterierung der Anionen 8 am Beispiel 8a: 10.0 mmol 7a werden nach AAV 2 in 8a übergeführt und nach 10 min mit 2 ml D_2O in 10 ml THF versetzt. Nach Aufarbeitung (AAV 5) werden 2.01 g (98%) Deuteriobenzaldehyd⁶³⁾ isoliert. Reinheit laut ^1H -NMR-Spektrum mindestens 98%.

Umsetzung von 7a mit Triphenylvinylphosphonium-Salzen: Zu 10.0 mmol aus 7a erzeugtem 8a (AAV 2) in 15 ml DME werden bei 0°C 3.59 g (10.0 mmol) Triphenylvinylphosphonium-bromid (36)⁶⁴⁾ und 20 ml DME zugegeben. Nach 16 h Rühren bei 0°C (die charakteristische Rotfärbung des Phosphorans tritt nicht auf) und Aufarbeitung nach AAV 5 werden 1.98 g (96%) 7a (^1H -NMR) isoliert. Aus der wäßrigen Phase können mit Methylenchlorid 3.45 g (95%) 36 (Identifizierung durch Schmp.) extrahiert werden. Wiederholung des Versuchs mit 3.78 g (10.0 mmol) Triphenylvinylphosphonium-perchlorat⁶⁵⁾ führt zum gleichen Ergebnis.

Umsetzung von 7a mit Butadienyltriphenylphosphonium-Salzen: Zu 10.0 mmol aus 7a erzeugtem 8a (AAV 3) in 15 ml DME werden bei –20°C 3.85 g (10.0 mmol) Butadienyltriphenylphosphonium-bromid (37)³⁷⁾ und 20 ml DME gegeben. Nach 18 h Rühren bei 0°C ist die Reaktionslösung unverändert gelb gefärbt. Aufarbeitung nach AAV 4 liefert 1.90 g (92%) 7a (^1H -NMR); aus der wäßrigen Phase kann 37 mit Methylenchlorid wieder isoliert werden. Wiederholung des Versuchs

mit 4.15 g (10.0 mmol) Butadienyltriphenylphosphonium-perchlorat⁶⁵⁾ führt zum gleichen Ergebnis.

Umsetzung von 7a mit den Oxiranen 33–35

a) Zu 10.0 mmol aus 7a erzeugtem 8a (AAV 3) in 12 ml DME werden bei -78°C 0.73 g (10.0 mmol) Butenoxid (33) bzw. Isobutenoxid (34) (über CaO gekocht und destilliert) gegeben. Nach Auftauen bis 0°C (18 h) wird nach AAV 4 aufgearbeitet. 2.10 g gelbe Flüssigkeit, die nach Aussage des ^1H -NMR-Spektrums neben 7a noch mehrere Verbindungen unbekannter Struktur enthält. Hinweise auf alkyliertes Produkt liegen nicht vor; das IR-Spektrum zeigt keine OH-Bande.

b) Zu 10.0 mmol aus 7a erzeugtem 8a (AAV 3) in 15 ml DME werden bei -20°C 1.30 g (11.0 mmol) Styroloxid (35) gegeben. Nach 17 h bei 0°C wird die rot gefärbte Reaktionslösung nach AAV 4 aufgearbeitet. 3.40 g rotes Öl. Aus dem ^1H -NMR-Spektrum geht hervor, daß überwiegend 7a und 35 neben wenig nicht identifizierten Produkten isoliert wurde. Hinweise auf alkyliertes Produkt liegen nicht vor.

c) Wiederholung von Ansatz b), jedoch mit 15 ml DME und 1.8 ml HMPT. Nach Auftauen bis Raumtemp. (18 h) wird nach AAV 4 aufgearbeitet. In der organischen Phase bildet sich ein flockiger Niederschlag, der auch in Methylenchlorid nicht mehr löslich ist. Nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Abziehen des Solvens werden 2.18 g eines braunen Öls erhalten, das im ^1H -NMR-Spektrum neben den Signalen für Styroloxid mehrere Silylsignale geringer Intensität zeigt. Das Aromatensignal deutet auf polymeres Material. Signale von 7a und alkyliertem Produkt sind nicht vorhanden.

Literatur

- ¹⁾ Aus der Dissertation, Univ. Würzburg 1974.
- ²⁾ Aus der Dissertation, Univ. Würzburg 1977.
- ³⁾ Aus der Dissertation, Univ. Würzburg 1978.
- ⁴⁾ Übersicht: D. Seebach und M. Kolb, Chem. Ind. (London) **1974**, 687.
- ⁵⁾ Übersicht: D. Seebach, Angew. Chem. **81**, 690 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 639 (1969); O. W. Lever jr., Tetrahedron **32**, 1943 (1976).
- ⁶⁾ Übersicht: ^{6a)} D. Seebach, Synthesis **1969**, 17; D. Seebach und E. J. Corey, J. Org. Chem. **40**, 231 (1975). — ^{6b)} B.-Th. Gröbel und D. Seebach, Synthesis **1977**, 357.
- ⁷⁾ Übersicht: Lit. ^{6b)}.
- ⁸⁾ G. Stork und L. Maldonado, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5286 (1973); **96**, 5272 (1974); G. Stork, J. C. Depeyay und J. d'Angelo, Tetrahedron Lett. **1975**, 389; A. Kalir und D. Balderman, Synthesis **1973**, 358.
- ⁹⁾ H. Stetter, Angew. Chem. **88**, 695 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 639 (1976); H. Stetter und J. Krasselt, J. Heterocycl. Chem. **14**, 573 (1977).
- ¹⁰⁾ H. Stetter und H. Kuhlmann, Angew. Chem. **86**, 589 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 539 (1974); H. Stetter und H. Kuhlmann, Chem. Ber. **109**, 3426 (1976).
- ¹¹⁾ S. Hünig und K. Deuchert, New Trends in Heterocyclic Chemistry (Indien), im Druck.
- ¹²⁾ K. C. Frisch und M. Wolf, J. Org. Chem. **18**, 657 (1953).
- ¹³⁾ J. K. Rasmussen und S. M. Heilmann, Synthesis **1978**, 219.
- ¹⁴⁾ W. Sundermeyer, Z. Anorg. Allg. Chem. **313**, 290 (1962); B. Uznanski und W. J. Stec, Synthesis **1978**, 154; J. W. Zubrick, B. I. Dunbar und H. D. Durst, Tetrahedron Lett. **1975**, 71.
- ¹⁵⁾ S. Hünig und G. Wehner, Synthesis **1978**, im Druck.
- ¹⁶⁾ W. Lidy und W. Sundermeyer, Chem. Ber. **106**, 687 (1973); H. Neef und H. Müller, J. Prakt. Chem. **315**, 367 (1973); D. A. Evans und L. K. Truesdale, Tetrahedron Lett. **1973**, 4929; D. A. Evans, J. M. Hoffmann und L. K. Truesdale, J. Am. Chem. Soc. **95**, 5822 (1973).
- ¹⁷⁾ K. Deuchert, U. Hertenstein und S. Hünig, Synthesis **1973**, 777.
- ¹⁸⁾ S. Hünig und G. Wehner, Synthesis **1975**, ^{18a)} 180, ^{18b)} 391.
- ¹⁹⁾ Die Lösungen enthalten stets noch Hexan von der Reaktion $n\text{-BuLi} + \text{HN}(\text{i-C}_3\text{H}_7)_2$.
- ²⁰⁾ M. Tanabe und D. F. Crowe, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1973**, 564; U. Wannagat, Pure Appl. Chem. **19**, 329 (1969); C. A. Brown, Synthesis **1974**, 427.
- ²¹⁾ D. N. Crouse und D. Seebach, Chem. Ber. **101**, 3113 (1968).

- ²²⁾ A. Wright und R. West, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3214 (1974).
- ²³⁾ A. G. Brook, M. A. Quigley, G. J. D. Peddle, N. V. Schwartz und C. M. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5102 (1960).
- ²⁴⁾ E. J. Corey und A. Veukateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6190 (1972).
- ²⁵⁾ W. B. Moniz und C. F. Poranski, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 3258 (1975).
- ²⁶⁾ D. A. Evans, J. M. Hoffmann und L. K. Truesdale, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5822 (1973).
- ²⁷⁾ D. Bandry, J. P. Begue, M. Bettahar, M. Charpentier-Morize, C. Pardo und J. Sansoulet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 1413.
- ²⁸⁾ Übersicht: H. Ahlbrecht, *Chimia* **31**, 391 (1977).
- ²⁹⁾ B. Maillard, D. Forrest und K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7024 (1976); J. K. Kochi, P. J. Krusic und D. R. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1877 (1969).
- ³⁰⁾ P. J. Krusic, P. J. Fagan und J. San Filippo jr., *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 250 (1977).
- ³¹⁾ S. W. Benson, *J. Chem. Educ.* **42**, 502 (1965); J. A. Kerr, *Chem. Rev.* **66**, 465 (1966).
- ³²⁾ Die Bedeutung von Ionenpaaren bei S_N1 - und S_N2 -Reaktionen ist ausführlich studiert worden, vorwiegend jedoch in protischen Solventien. Vgl. J. M. Harris, *Prog. Phys. Org. Chem.* **11**, 89 (1974); D. J. Raber, J. M. Harris und P. v. R. Schleyer, in M. Szwarc, *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions*, Vol. 2, S. 247–374, J. Wiley and Sons, New York 1974; J. March, *McGraw-Hill Series, in Advanced Organic Chemistry*, 2. Aufl., S. 273, McGraw-Hill, New York 1977.
- ³³⁾ Vgl. K. Okamoto, T. Kinoshita und Y. Osada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 253, dort weitere Lit.
- ³⁴⁾ Dabei wird für die Bildung von **31** aus **18 m I** bei 0°C eine Reaktionszeit von 2–3 h angenommen.
- ³⁵⁾ P. v. R. Schleyer und R. D. Nickolas, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2700 (1961).
- ³⁶⁾ P. S. Skell und G. P. Bean, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4655 (1962).
- ³⁷⁾ I. Kawamoto, S. Muramatsu und Y. Yura, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4223; P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4055; R. M. Cory und D. M. T. Chan, ebenda **1975**, 4441.
- ³⁸⁾ H. Gilman und F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.* **2**, 447 (1964); H. Gilman und A. H. Heublein, *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1515 (1944).
- ³⁹⁾ J. W. Williams und J. M. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 3438 (1939).
- ⁴⁰⁾ K. W. F. Kohlrausch und H. Pongratz, *Monatsh. Chem.* **64**, 374 (1934).
- ⁴¹⁾ C. R. Hauser, W. J. Humphlett und M. J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 426 (1948).
- ⁴²⁾ H. B. Heubest, E. R. H. Jones und I. M. S. Walls, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2696.
- ⁴³⁾ W. Borsche, *Liebigs Ann. Chem.* **526**, 17 (1936).
- ⁴⁴⁾ B. E. Hudson und C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 3163 (1941).
- ⁴⁵⁾ V. Meyer und W. Scharvin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **30**, 1942 (1897).
- ⁴⁶⁾ P. Skell und C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 2633 (1942).
- ⁴⁷⁾ M. Makosza und T. Goetzen, *Org. Prep. Proced.* **5**, 203 (1973).
- ⁴⁸⁾ V. Meyer und L. Oelkers, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **21**, 1296 (1888).
- ⁴⁹⁾ K. Bowden, E. A. Braude und E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* **1946**, 945, 947.
- ⁵⁰⁾ W. Schneidewind, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **21**, 1325 (1888).
- ⁵¹⁾ M. Sekiya, M. Tonnie und N. J. Leonard, *J. Org. Chem.* **33**, 318 (1968).
- ⁵²⁾ H. Eilingsfeld, M. Seefelder und H. Weidinger, *Chem. Ber.* **96**, 2671 (1963).
- ⁵³⁾ P. Ruggli und A. Staub, *Helv. Chim. Acta* **19**, 962 (1936).
- ⁵⁴⁾ P. C. Teague, A. R. Ballentine und G. L. Rushton, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3429 (1953).
- ⁵⁵⁾ B. H. Walker, *J. Org. Chem.* **25**, 1047 (1960).
- ⁵⁶⁾ A. Burger und C. R. Walter, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 1988 (1950).
- ⁵⁷⁾ C. Engler und P. Rozumow, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **24**, 2527 (1891).
- ⁵⁸⁾ J. L. Webb und A. H. Corwin, *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1456 (1944).
- ⁵⁹⁾ F. Michel und H. Dralle, *Liebigs Ann. Chem.* **670**, 57 (1963).
- ⁶⁰⁾ S. S. Sandelin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **33**, 487 (1900).
- ⁶¹⁾ H. Gilman und N. O. Calloway, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 4201 (1933).
- ⁶²⁾ M. Fetizon und P. Baranger, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, 1311.
- ⁶³⁾ D. Seebach, B. W. Erickson und G. Singh, *J. Org. Chem.* **31**, 4303 (1966).
- ⁶⁴⁾ E. Schweizer und R. D. Bach, *Org. Synth.* **48**, 129.
- ⁶⁵⁾ Darstellung aus Vinyl- und Butadienyltriphenylphosphonium-bromid und Natriumperchlorat.

[285/78]