

Das zweite Produkt war im wesentlichen *1,1-Dimethyl-2-isopropyliden-indan* (**8**) (2,2 mg). NMR.: 7,04 (schmales *M*; vier aromatische H), 3,58 (*M*; zwei H an C-3), 1,86 (*T*;  $J \approx 2$  Hz;  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ), 1,68 (*T*;  $J \approx 1,5$  Hz;  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ), 1,43 (*S*; zwei  $\text{CH}_3$  an C-1). Die Verbindung enthielt noch ca. 20% 2-Isopropyl-3,3-dimethyl-inden (im NMR. *S* des Vinylprotons bei 6,61 ppm und *S* der Methylgruppen an C-3 bei 1,57 ppm).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. Pomerantz*, J. Amer. chem. Soc. **89**, 694 (1967).
- [2] *J. Meinwald & P. H. Mazzocchi*, J. Amer. chem. Soc. **89**, 696 (1967).
- [3] *R. B. Woodward & R. Hoffmann*; «Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie», S. 79, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstrasse 1970; Angew. Chem. **81**, 797 (1969).
- [4] *H. Heimgartner, H.-J. Hansen & H. Schmid*, Helv. **53**, 173 (1970).
- [5] *A. L. Goodman & R. H. Eastman*, J. Amer. chem. Soc. **86**, 908 (1964).
- [6] *B. D. Pearson, R. P. Ayer & N. H. Cromwell*, J. org. Chemistry **27**, 3038 (1962).
- [7] *H. Kristinsson & G. W. Griffin*, J. Amer. chem. Soc. **88**, 378 (1966); *H. Kristinsson & G. W. Griffin*, Tetrahedron Letters **1966**, 3259.
- [8] *P. J. Kropp*, J. Amer. chem. Soc. **89**, 1126 (1967).
- [9] *R. C. Cookson, S. M. de B. Costa & J. Hudec*, Chem. Commun. **1969**, 1272.
- [10] *H. Heimgartner, L. Ulrich, H.-J. Hansen & H. Schmid*, Helv. in Vorbereitung.
- [11] *J. Meinwald*, Abstracts of 21st National Organic Chemistry Symposium of the American Chemical Society, Salt Lake City, Utah, June 15–19, 1969, S. 65.
- [12] *K. Grob*, Helv. **48**, 1362 (1965).
- [13] *P. Cerutti & H. Schmid*, Helv. **45**, 1992 (1962).
- [13a] *T. S. Cantrell & H. Shechter*, J. Amer. chem. Soc. **89**, 5877 (1967).
- [14] *U. H. M. Fagerlund & D. R. Idler*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 6473 (1957).
- [15] *F. C. Whitmore, C. A. Weisgerber & A. C. Shabica*, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1469 (1943).

## 154. Transformation, par l'anhydride acétique, d'aldéhydes à caractère électrophile prononcé; catalyse par des pyridines.

### 1. Acyloïnes et hydrates di-o-acétylés d'aldéhydes

par **P. Baudet** et **Cl. Otten**

Laboratoire de Chimie biologique et organique spéciale de l'Université de Genève

(15 IV 70)

*Summary.* 2-Benzothiazole-carbaldehyde is transformed into di-O-acetyl-enol-(benzothiazole-carboxyl-2)-oin in the presence of acetic anhydride and of pyridine as catalyst. Without pyridine or with 2,6-lutidine no reaction occurs. A mechanism of this reaction is proposed. No reaction was observed in the case of benzaldehyde.

Chloral reacts with acetic anhydride in the presence of pyridine as well as of 2,6-lutidine as catalyst to give 1,1-diacetoxy-2,2,2-trichloro-ethane. A mechanism is proposed, in which in an intermediate state the acetate ion (and not pyridine, for steric reasons) attacks the carbon of the carbonyl function of the conjugate acid with the acylium cation to yield 1,1-diacetoxy-2,2,2-trichloro-ethane.

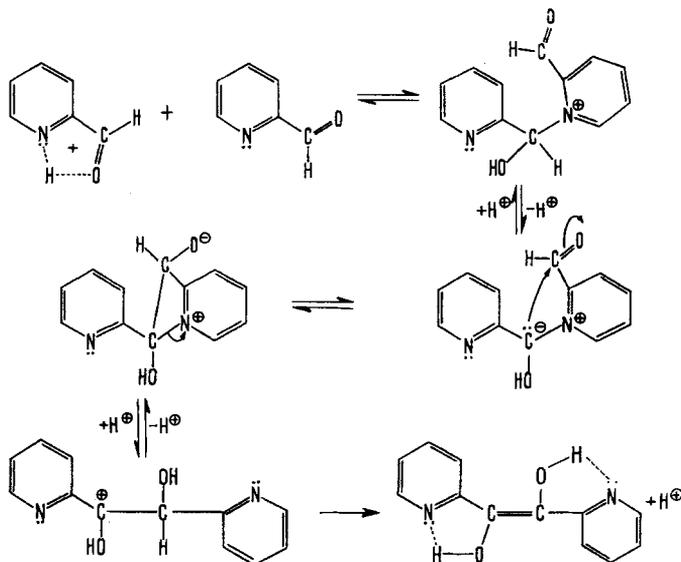
These two reactions occur only with aldehydes whose carbonyl is very electrophilic, and seem to be a possible way to point out the presence of an acylium cation in pyridine medium.

Dans certaines circonstances, les condensations acyloïniques peuvent avoir lieu en milieu acide: *Hensel* [1] a montré que le pyridinecarbaldehyde-2 se transforme

dans l'acide acétique glacial en  $\alpha$ -picoloïne. Etudiant le mécanisme de cette condensation *Schaeffer & Bertram* [2] constatent qu'elle est catalysée par  $H^+$  et qu'elle est de second ordre par rapport à l'aldéhyde. L'étude de l'effet isotopique indique que dans l'étape lente de la réaction, la liaison hydrogène-carbonyle est rompue, ce qui fournit le carbanion nécessaire à l'acyloïnation. Ces auteurs proposent un mécanisme de la réaction de *Hensel* où l'addition nucléophile de l'azote du pyridinecarbaldéhyde-2 sur le carbonyle d'une autre molécule de cet aldéhyde, mais protonée, conduit à un ylïde. Cet ylïde attaque intramoléculairement par sa charge négative le carbonyle aldéhydique de l'autre reste du pyridinecarbaldéhyde-2, fournissant l' $\alpha$ -picoloïne (voir schéma 1).

Dans une réaction en milieu acide, mais d'un mécanisme différent, nous observons [3] que l'acide benzothiazolyl-2-glyoxylique (obtenu *in situ* à partir de son ester éthylique **1**) fournit dans l'acide chlorhydrique dilué de la (benzothiazolecarboxyl-2)-oïne (**5**) après élimination de  $CO_2$ . Nous avons interprété [3] le mécanisme de cette acyloïnation comme suit (v. schéma 2): le carbanion **4a** provenant de la décarboxylation de l'acide benzothiazolyl-2-glyoxylique à fonction cétonique hydratée (**3**) – formé par l'hydrolyse de l'ester **2a** réagit avec le carbonyle cétonique protoné d'une autre molécule de l' $\alpha$ -céto-ester **2**. Au cours de cette réaction, il se forme également des quantités plus ou moins importantes selon la concentration du substrat, de l'acide benzothiazolecarboxylique-2 (**6**) qui semble provenir de l'oxydation du carbanion par élimination de l'ion hydrure.

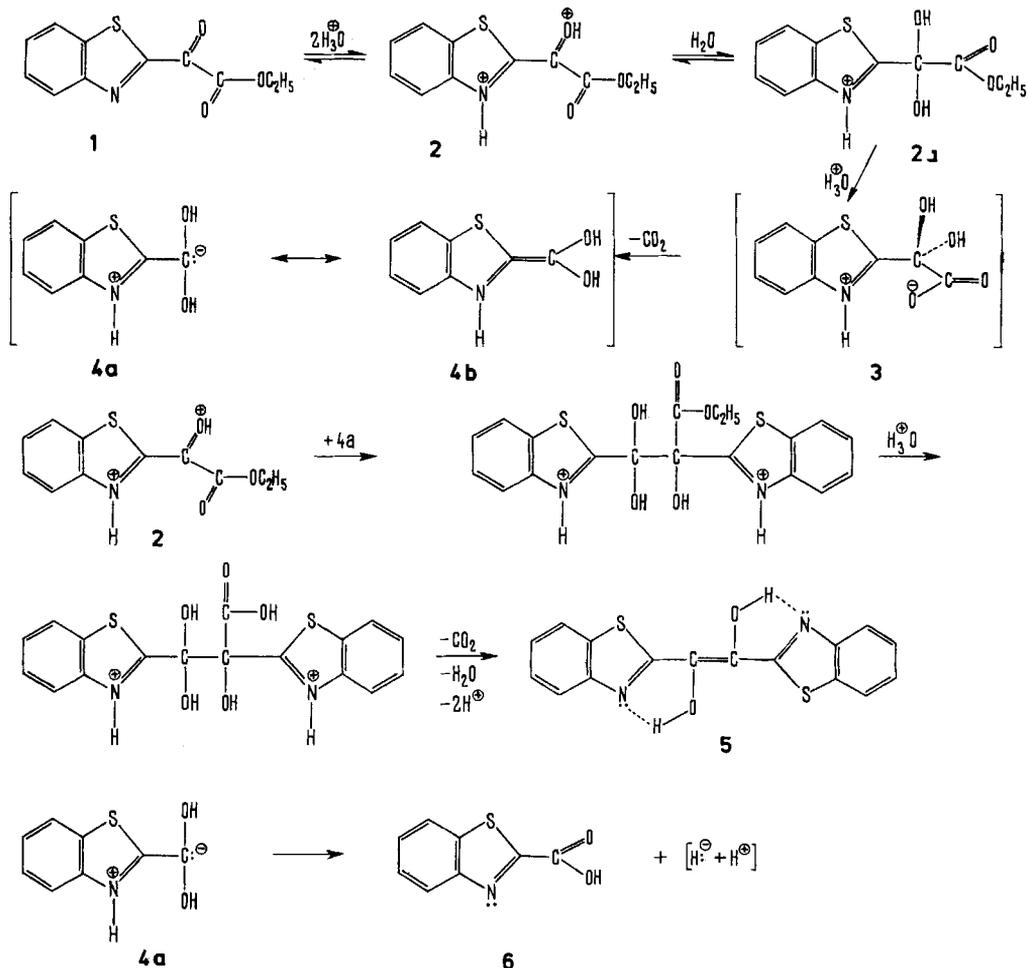
Schéma 1



Nous avons observé que le benzothiazolecarbaldéhyde-2 (**7**) n'est transformé en (benzothiazolecarboxyl-2)-oïne (**5**) selon *Hensel* [1] que dans l'acide acétique bouillant.

Ces nouvelles acyloïnements sont catalysés par les protons. Elles pouvaient l'être a priori par d'autres espèces électrophiles. On admet [4] que la pyridine hétérolyse

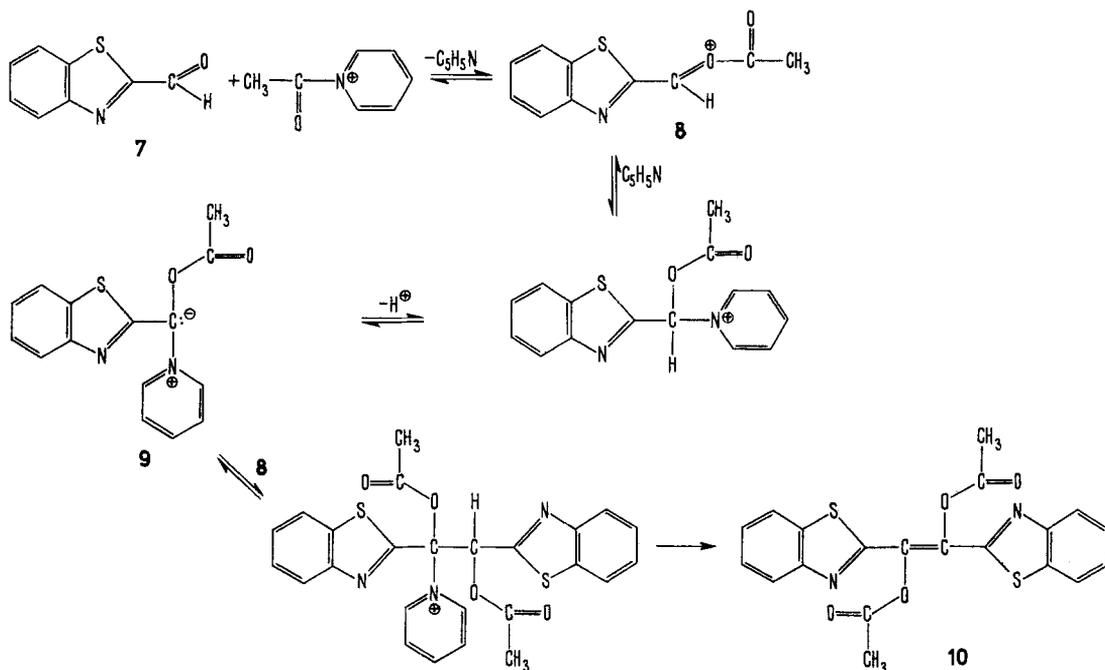
Schéma 2



l'anhydride acétique avec production du cation N-acétyl-pyridinium. *Fersht & Jencks* [5] ont suivi la formation de ce cation à 280 nm dans un appareil à «stopped flow» et trouvé une constante de vitesse  $K_1$  de 80 mole<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> et  $K_{-1}$  de 900 mole<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> pour la réaction inverse. On pouvait prévoir que cet électrophile pût former un acide conjugué **8** du benzothiazolecarbaldéhyde-2 (**7**), rendant le carbonyle aldéhydique capable d'additionner une molécule de pyridine. En effet, en solution pyridinique et en présence de plusieurs équivalents d'anhydride acétique, cet aldéhyde fournit quantitativement le dérivé diacétylé **10** de l'énol de la (benzothiazolecarboxyl-2)-oïne (Schéma 3). Si dans cette réaction la pyridine ne participe qu'à la formation du cation acétyl, son remplacement par une pyridine à azote encombré stériquement comme la lutidine-2,6 devrait seulement ralentir la réaction. Or, nous constatons que ce remplacement l'empêche totalement. Nous sommes donc en droit de penser qu'une deuxième molécule de pyridine intervient dans une étape où l'encombrement stérique

de l'azote pyridinique joue un rôle, et nous devons envisager une réaction en trois étapes (voir schéma 3). La première conduit à l'acide conjugué du carbonyle aldéhydique avec l'ion acétylium (8); la deuxième, à la fixation d'une molécule de pyridine sur cet acide conjugué, suivie de la formation d'un ylidyne 9, par départ d'un proton;

Schéma 3

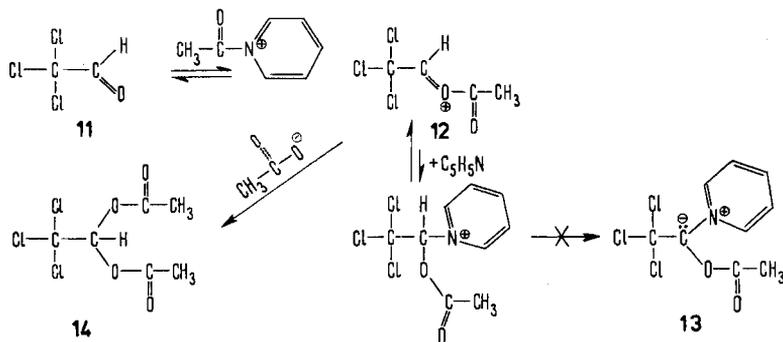


la troisième à l'attaque intermoléculaire du carbonyle de l'acide conjugué en question par le carbone chargé négativement de l'ylidyne, le produit de cette réaction fournissant finalement l'énol diacétylé 10 de l'acyloïne. Ce mécanisme est proche de celui que Schaeffer & Bertram [2] proposent pour la réaction de Hensel.

Le benzaldéhyde ne réagit pas avec l'anhydride acétique en présence de pyridine. Il semble donc que le caractère électrophile du carbonyle aldéhydique doit être fortement accusé pour que celui-ci puisse réagir. Pour le benzothiazolcarbaldéhyde-2 le caractère électrophile prononcé se traduit par exemple par la formation d'un hydrate stable 15a (voir partie expérimentale). Il était donc intéressant de compléter cette information en étudiant le comportement du chloral. Cet aldéhyde - comme le benzothiazolcarbaldéhyde-2 - ne réagit avec l'anhydride acétique qu'en présence de pyridine. Cependant, le produit n'est pas une énol-acyloïne diacétylée, mais le di-acétoxy-1,1-trichloro-2,2-éthane (14) fourni quantitativement. Dans ce cas, le remplacement de la pyridine - qui crée le cation acétylium - par la lutidine-2,6 - qui le forme également, quoique beaucoup plus lentement - ne devrait pas empêcher l'addition sur le carbonyle du chloral de la particule active provenant de l'anhydride acétique. C'est ce que nous avons constaté. Nous proposons donc un schéma de réaction (voir schéma 4) où n'intervient qu'une molécule de pyridine. A la place de

la pyridine notablement plus nucléophile, l'anion acétate réagirait sur l'acide conjugué **12** du carbonyle du chloral avec l'ion acétylium. Cette anomalie peut s'expliquer par l'instabilité, pour raison d'encombrement stérique, de l'ylide **13**, à cation pyridinium. Rappelons qu'un ion dipolaire de ce type (**9**) serait le précurseur de l'acyloïne (voir schéma 3).

Schéma 4



Le benzothiazolecarbaldéhyde-2 demeure inchangé dans de la pyridine contenant à la place de 10 équivalents d'anhydride acétique 10 équivalents de gaz chlorhydrique. Cette différence de comportement des espèces électrophiles acétylium et proton doit provenir en fait d'une dissociation du cation N-acétyl-pyridinium en acétylium et pyridine beaucoup plus grande, que celle du cation proton-pyridinium en proton et pyridine.

Bien que cette nouvelle condensation acyloïnique soit amorcée par une catalyse acide (formation d'un acide conjugué du carbonyle aldéhydique avec le cation acétylium), elle est achevée par une catalyse basique. En effet, la création du carbanion – intermédiaire essentiel de la condensation – dépend de l'attaque du carbonyle par la pyridine, qui fournit un sel de pyridinium, source du carbone négatif. Le mécanisme fondamental de cette condensation acyloïnique ne diffère pas en cela de la formation de la benzoïne, caractérisée par l'attaque du carbonyle benzaldéhydique par un nucléophile (l'ion cyanure). Seule la condensation acyloïnique provenant de l'hydrolyse du benzothiazolyl-2-glyoxylate d'éthyle dépend entièrement de catalyses acides; le carbanion est formé en effet par la décarboxylation du cétohydrate de l' $\alpha$ -céto-acide [3].

Le réactif commun à ces deux réactions est, d'après nos observations, l'acide conjugué du carbonyle aldéhydique avec l'ion acétylium. Il semble que ces réactions puissent être un moyen de reconnaître la présence d'un cation acylium en un milieu pyridinique.

### Partie expérimentale<sup>1)</sup>

**1. Les méthodes analytiques.** – Pour les analyses centésimales<sup>2)</sup> les produits ont été séchés à 78°/0,05 Torr. Les F. (corrigés) ont été déterminés sur la platine chauffante du microscope de

<sup>1)</sup> L'élimination des solvants est toujours effectuée sous pression réduite dans un évaporateur rotatif.

<sup>2)</sup> Effectuées par le Dr K. Eder au Laboratoire de microchimie du Lab. de chimie analytique de l'Université de Genève.

Kofler. Les spectres IR. ont été établis par un spectromètre *Perkin-Elmer* 257; leurs caractéristiques sont données sous 5. Les spectres de masse (SM.) ont été obtenus avec un spectromètre *Atlas CH-4*<sup>3)</sup>.

**2. Synthèses** – 2.1. *Benzothiazolecarbaldéhyde-2* (**7**) préparé selon [6]. Rdt 45%; F. 74–78°. Analyse élémentaire conforme à la théorie.

2.2. *Chlorhydrate de l'hydrate du benzothiazolecarbaldéhyde-2* (**15**). On dissout 163,1 mg (1 mmole) de **7** dans 5 ml de HCl 3N et après 30 min évapore la solution à 45°. **15** est obtenu quantitativement comme résidu cristallin. F. 89–91° (décomposition en ses composants).

$C_8H_8ClNO_2S$	Calc. C 44,14	H 3,70	N 6,43	S 14,73%
(217,65)	Tr. ,, 44,12	,, 3,82	,, 6,53	,, 14,38%

2.3. *Di-acétoxy-1,1-trichloro-2,2-éthane* (**14**), préparé selon [7]. Analyse élémentaire conforme à la théorie. Eb. 111–113°/10 Torr;  $n_D^{20} = 1,4560$ .

2.4. *Di-O-acétyl-énol-(benzothiazolecarboxyl-2-oïne)* (**10**). A une suspension de 0,300 g (1,02 mmole) de (benzothiazolecarboxyl-2)-oïne (**5**) dans 15 ml de pyridine on ajoute 1,86 g d'anhydride acétique. Après 2 h le précipité formé est essoré et lavé à l'éther.

$C_{20}H_{14}N_2O_4S_2$	Calc. C 58,25	H 3,88	N 6,79	S 15,53%
(410,45)	Tr. ,, 58,32	,, 3,90	,, 6,88	,, 15,45%

**3. Transformations du benzothiazolecarbaldéhyde-2** (**7**). – 3.1. *En présence de pyridine et de 10 équiv. d'anhydride acétique*. A une sol. de 1 g de **7** (6,1 mmoles) dans 10 ml de pyridine *puriss.* on ajoute 4,3 ml (61 mmoles) d'anhydride acétique. Après 1 h, un précipité jaune se forme sur les parois du ballon laboratoire. Après 15 h à temp. ordinaire, à l'abri de la lumière, on essore, lave les cristaux par de l'éther: 1,169 g (93,6% de la th.) de **10**; F. 235–237°.

$C_{20}H_{14}N_2O_4S_2$	Calc. C 58,25	H 3,88	N 6,79	S 15,38%
(410,45)	Tr. ,, 58,30	,, 3,86	,, 6,98	,, 15,26%

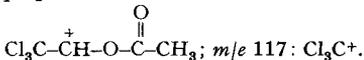
SM.:  $M^+ = 410$ ;  $m/e$  368: **10** → mono-O-acétyl-énol-(benzothiazolecarboxyl-2)-oïne + cétène;  $m/e$  326: mono-O-acétyl-(benzothiazolecarboxyl-2) → (benzothiazolecarboxyl-2)-oïne + cétène.

3.2. *En présence de pyridine et de 1 équiv. d'anhydride acétique*. On examine en IR. dans une cuvette de 50  $\mu$ , une solution de 238 mg (1,45 mmole) de benzothiazolecarbaldéhyde-2 (**7**) dans 5,5 ml de pyridine *puriss.* (IR.:  $-\overset{H}{C}=\overset{O}{C}$ : 1690  $cm^{-1}$ ). On y introduit 0,14 ml (1,5 mmole) d'anhydride

acétique. Le spectre IR. de cette solution, pris immédiatement après cet ajout, est la superposition des spectres des composants, mais après 30 min le spectre est modifié et l'absorption du carbonyle aldéhydique est déplacé à 1705  $cm^{-1}$ . Dès la 35<sup>e</sup> min, la di-O-acétyl-énol-(benzothiazolecarboxyl-2)-oïne (**10**) commence à cristalliser. Après 48 h d'attente à l'obscurité et à temp. ord., on isole 0,164 g (58%) de cette acyloïne énolique di acétylée. Le liqueur-mère ne contient plus d'anhydride acétique.

3.3. *En présence de lutidine-2,6 et de 10 équiv. d'anhydride acétique*. A une solution de 196,5 mg (1,2 mmole) de **7** dans 4 ml de lutidine-2,6 *puriss.* on ajoute 0,12 ml (12 mmoles) d'anhydride acétique. La solution est conservée comme en 3.1. Les examens IR., même après 72 h, n'indiquent aucune transformation.

**4. Transformation du chloral**. – 4.1. *En présence de pyridine et de 20 équiv. d'anhydride acétique*. A une solution de 189 ml (2 moles) d'anhydride acétique dans 150 ml de pyridine *puriss.* on ajoute 9,7 ml 14,75 g (0,1 mole) de chloral. Après 24 h d'attente à l'obscurité et à temp. ord., on élimine les réactifs par évaporation: 24,9 g (100%) de di-acétoxy-1,1-trichloro-2,2-éthane (**14**); Eb.: 49°/0,5 Torr, 111–113°/10 Torr;  $n_D^{20} = 1,4557$ . Le produit distillé, qui est identique à celui préparé selon 2.3., est obtenu avec un rendement de 99%;  $n_D^{20} = 1,4560$ . SM.:  $m/e$  189;



$C_6H_7Cl_3O_4$ (249,48)	Calc. C 28,88	H 2,82	Cl 42,63%	Tr. C 28,92	H 3,15	Cl 42,56%
--------------------------	---------------	--------	-----------	-------------	--------	-----------

4.2. *En présence de lutidine-2,6 et de 10 équiv. d'anhydride acétique*. A une solution de 1 g (0,66 ml; 6,8 mmoles) de chloral dans 5 ml de lutidine-2,6 on ajoute 6,40 ml (68 mmoles) d'anhydride

<sup>3)</sup> Dans le laboratoire de spectrométrie de masse de l'Université de Genève. Nous en remercions le Prof. A. Buchs.

acétique et conserve le mélange dans l'obscurité. L'examen IR. indique après 120 min un début de réaction, pratiquement achevée après 24 h. Par évaporation on obtient comme résidu 1,63 g (99,2%) de di-O-acétoxy-1,1-trichloro-2,2,2-éthane (**14**).

**5. Spectres IR. (Nujol): Principales bandes d'absorption** (intensité: *F* forte, *mf* moyenne, *f* faible).

Produit	Nombre d'ondes (cm <sup>-1</sup> )					
Benzothiazolecarbaldéhyde-2 ( <b>7</b> )	3060 <i>f</i>	1697 <i>F</i>	1555 <i>f</i>	1990 <i>mf</i>	1430 <i>f</i>	1325 <i>mf</i>
	1250 <i>f</i>	1235 <i>f</i>	1210 <i>mf</i>	1180 <i>f</i>	1125 <i>f</i>	1065 <i>f</i>
Benzothiazolecarbaldéhyde-2 hydraté (comme chlorhydrate) ( <b>15</b> )	870 <i>mf</i>	780 <i>mf</i>	765 <i>f</i>	740 <i>mf</i>	638 <i>F</i>	
	3820 <i>mf</i>	3140 <i>F</i>	3020 <i>F</i>	2705 <i>mf</i>	2670 <i>mf</i>	2330 <i>mf</i>
Diacétoxy-1,1-trichloro-2,2,2- éthane ( <b>14</b> )	1900 <i>mf</i>	1835 <i>f</i>	1600 <i>f</i>	1585 <i>mf</i>	1530 <i>mf</i>	1440 <i>mf</i>
	1425 <i>mf</i>	1320 <i>mf</i>	1300 <i>f</i>	1270 <i>f</i>	1420 <i>f</i>	1170 <i>mf</i>
	1105 <i>mf</i>	1085 <i>F</i>	1070 <i>mf</i>	1032 <i>F</i>	975 <i>mf</i>	926 <i>mf</i>
Di-O-acétyl-énol-(benzo- thiazolecarboxyl-2)-oïne ( <b>10</b> )	785 <i>mf</i>	752 <i>F</i>	730 <i>mf</i>	700 <i>f</i>		
	2985 <i>f</i>	1790 <i>F</i>	1430 <i>f</i>	1375 <i>mf</i>	1220 <i>F</i>	1190 <i>F</i>
	1115 <i>mf</i>	1175 <i>f</i>	1040 <i>F</i>	950 <i>mf</i>	985 <i>mf</i>	800 <i>F</i>
Di-O-acétyl-énol-(benzo- thiazolecarboxyl-2)-oïne ( <b>10</b> )	645 <i>mf</i>					
	1775 <i>F</i>	1480 <i>mf</i>	1320 <i>mf</i>	1230 <i>f</i>	1175 <i>F</i>	1122 <i>F</i>
	1015 <i>f</i>	1005 <i>f</i>	910 <i>mf</i>	855 <i>mf</i>	765 <i>f</i>	735 <i>mf</i>
	710 <i>f</i>	690 <i>f</i>				

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* (subside No 3763) et la maison *Hoffmann-La Roche* à Bâle, dont l'appui a permis la réalisation de ce travail.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] *H. Hensel*, *Angew. Chem.* **65**, 491 (1953).
- [2] *J. P. Schaeffer & J. L. Bertram*, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 4121 (1967).
- [3] *P. Baudet & Cl. Otten*, *Chemistry & Ind.* **1968**, 485.
- [4] *V. Gold & E. G. Jefferson*, *J. chem. Soc.* **1953**, 1406.
- [5] *A. R. Fersht & W. P. Jencks*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 2125 (1969).
- [6] *W. Borsche & W. Doeller*, *Liebigs Ann. Chem.* **537**, 53 (1939).
- [7] *E. Späth*, *Mh. Chem.* **36**, 37 (1915).

## 155. Herstellung der 1-Thio-D-chinovose

von **W. Schüep** und **E. Hardegger**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

(17. VI. 70)

*Zusammenfassung.* Aus  $\beta$ -Pentaacetyl-D-glucose wurde unter Variation und methodischer Verbesserung der Reaktionsbedingungen über die bekannten Zwischenprodukte II, III, IIIa die ebenfalls bekannte  $\alpha$ -Acetobrom-D-chinovose (IV) hergestellt. Der Übergang in die 1-Thio-D-chinovose-Reihe, V, Va, VI bis VIc, erfolgte in durchwegs sehr guten Ausbeuten aus der Acetohalogenose IV mit Kalium-äthylxanthogenat und Folgereaktionen, bzw. mit Kaliumthioacetat. Die krist., wenig beständige 1-Thio-D-chinovose wurde als  $\beta$ -Pyranose VIa formuliert.

Die noch unbekannt 1-Thio-D-chinovose (VIa) und ihre Derivate V, Va, VI, VIb, VIc wurden ausgehend von  $\beta$ -Pentaacetyl-D-glucose (I) nach der im Formelschema ersichtlichen Reaktionsfolge gewonnen. Die Umwandlung der  $\beta$ -Pentaacetyl-D-glucose nach *Fischer & Armstrong* [1] mit Bromwasserstoff in die sog. Acetodibromglucose