

PDC. 54: 31 mg XII (roh), $1\frac{1}{2}$ Pl., System: Chf-MeOH-(49:1). – 1. Z.: 20 mg XII, aus E-Cy 17 mg Nadeln vom Smp. 156–164°. Vergleich mit 3-O-, 11-O-Diacetylsarmentogenin⁸⁾ (XII): IR-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-MeOH-(49:1)] nur ein Fleck.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] N. Höriger, D. Živanov, H. H. A. Linde & K. Meyer, *Helv. 53*, 1993 (1970).
- [2] N. Höriger, H. H. A. Linde & K. Meyer, *Helv. 53*, 1503 (1970).
- [3] K. Meyer, *Helv. 32*, 1238 (1949).
- [4] F. Bernoulli, H. Linde & K. Meyer, *Helv. 45*, 240 (1962).
- [5] K. Meyer, *Helv. 32*, 1993 (1949).
- [6] F. Hunziker & T. Reichstein, *Helv. 28*, 1472 (1945).
- [7] P. Speiser & T. Reichstein, *Helv. 30*, 2143 (1947).
- [8] A. Katz, *Helv. 31*, 993 (1948).
- [9] J. P. Ruckstuhl & K. Meyer, *Helv. 40*, 1270 (1957).
- [10] K. Meyer, *Helv. 32*, 1593 (1949).
- [11] K. Meyer, *Helv. 32*, 1599 (1949).
- [12] J. Schmutz, *Helv. 32*, 1442 (1949).
- [13] W. E. Thiessen, *Chemistry & Ind. 1958*, 440.
- [14] H. Schröter, R. Rees & K. Meyer, *Helv. 42*, 1385 (1959).
- [15] Y. Kamano, H. Yamamoto, K. Hatayama, Y. Tanaka, M. Shinohara & M. Komatsu, *Tetrahedron Letters 1968*, 5669.
- [16] L. Gsell & Ch. Tamm, *Helv. 52*, 551 (1969); R. F. Zürcher, *Helv. 46*, 2054 (1963).
- [17] N. Höriger, H. H. A. Linde & K. Meyer, *Helv. 52*, 1097 (1969).
- [18] P. Hofer, H. Linde & K. Meyer, *Helv. 43*, 1955 (1960).
- [19] H. Linde & K. Meyer, *Helv. 42*, 807 (1959).
- [20] R. Tschesche, *Ber. deutsch. chem. Ges. 70*, 1554 (1937).
- [21] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc. 1946*, 39.
- [22] P. Hofer, H. Linde & K. Meyer, *Helv. 43*, 1950 (1960).

245. Endocyclische S_N -Reaktionen am gesättigten Kohlenstoff

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von L. Tenud, S. Farooq, J. Seibl und A. Eschenmoser

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

(3. X. 70)

Summary. Fig. 1 illustrates a definition of the terms *endocyclic* and *exocyclic* S_N -reactions, referring to intramolecular nucleophilic substitution processes that occur by an S_N2 -analogous mechanism.

Crossing experiments show that the methyl transfer I \rightarrow II (see scheme 1) does not follow the formally appealing mechanism of the endocyclic S_N -process III; the reaction proceeds intermolecularly under all conditions investigated. Kinetic measurements indicate that the methyl transfer XI \rightarrow XII (see scheme 3) occurs in a similar fashion. This behaviour is believed to follow from the preference of tetrahedral carbon for backside attack by the nucleophile in S_N2 -reactions.

The general experience, according to which intramolecular reaction paths over cyclic transition states with ring sizes of 5 or 6 are preferred to their intermolecular counterparts, is not to be extrapolated to S_N2 -reactions at tetrahedral carbon.

1) Eine ausführliche Beschreibung der in dieser Mitteilung erwähnten Versuche soll in *Helv.* erscheinen.

Als *endocyclische* S_N -Reaktionen am gesättigten Kohlenstoff bezeichnen wir intramolekulare Substitutionsreaktionen, die S_{N2} -analog unter intermediärer Erhöhung der Koordinationszahl am Kohlenstoff-Substitutionszentrum durch das Nucleophil ablaufen und dabei sowohl das Nucleophil (N) als auch die Abgangsgruppe (L , Leaving group) Glieder ein und desselben Ringes sind. Im Unterschied hierzu ist im Substitutionsprozess von *exocyclischen*, intramolekularen S_N -Reaktionen die Abgangsgruppe L exocyclisch angeordnet (vgl. Fig. 1). Eine explizite Unterscheidung der beiden Substitutionstypen rechtfertigt sich aus der Tatsache heraus, dass endocyclische S_N -Reaktionen bei genügend kleiner Intermediär-Ringgliederzahl dem für S_{N2} -Reaktionen am gesättigten Kohlenstoff allgemein als gültig empfundenen Grundsatz der kinetischen Bevorzugung des Rückseitenangriffs [1]²⁾ aus geometrischen Gründen nicht oder nur unter Inkaufnahme zusätzlicher Spannung folgen können, während exocyclische S_N -Reaktionen in der Regel einer solchen Beschränkung nicht unterliegen.

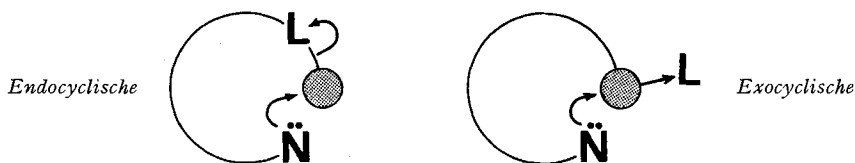


Fig. 1. intramolekulare S_N -Reaktionen

Intramolekulare S_N -Reaktionen am gesättigten Kohlenstoff sind natürlich in unabsehbarer Zahl bekannt; davon gehören jedoch jene Fälle, für welche auf Grund struktureller Kriterien klar ein intramolekularer, S_{N2} -analoger Mechanismus anzunehmen ist, durchwegs dem exocyclischen Typ an. Allerdings finden sich in der Literatur – auch in der neueren – zahlreiche Arbeiten präparativer und physikalisch-organischer Zielrichtung, in welchen endocyclische S_N -Reaktionsabläufe zwar leicht hin postuliert, dabei jedoch die hinter einer solchen Formulierung liegenden Konsequenzen ignoriert werden. Unseres Wissens scheint es bislang kein authentifiziertes Beispiel einer endocyclischen S_N -Reaktion am sp^3 -Kohlenstoff mit der Intermediär-Ringgliederzahl 4 bis 6 zu geben³⁾.

Verschiedene Gründe haben uns veranlasst, die Frage nach der Existenz endocyclischer S_N -Reaktionen experimentell aufzugreifen (vgl. [4])⁴⁾. Bei der Synthese und Umwandlung komplexer organischer Strukturen besteht heute zunehmend die Neigung, konstitutionelle und konfigurative Spezifität von Syntheseschritten durch Anwendung intramolekularer Reaktionen zu erreichen. Ob überhaupt, und wenn ja, unter welchen Voraussetzungen endocyclische S_N -Reaktionen am gesättigten Kohlenstoff oder an Heteroatomen realisierbar sind, ist eine in diesem Zusammenhang relevante Frage. Vor allem aber versprechen gezielte Versuche zum Nachweis endocyclischer S_N -Prozesse experimentelle Auskunft über das vom reaktionstheoretischen

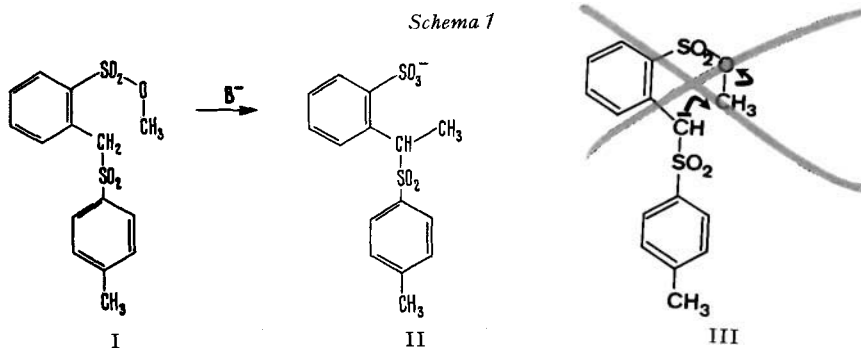
²⁾ Über neuere Ansätze zur theoretischen Interpretation der S_{N2} -Stereochemie vgl. [2].

³⁾ In scheinbar eindeutigem Widerspruch zu dieser Aussage steht eine in [3] beschriebene Reaktion des Jodmethylats des Alkaloids Lycopodin (Wir danken Prof. G. Stork, Columbia University, für diesen Hinweis). Kürzlich ist jedoch von J. E. Baldwin (MIT), Cambridge, Mass., nachgewiesen worden, dass die publizierte Konstitutionszuordnung für das Produkt dieser Umwandlung (Formel XXIII in [3]) unkorrekt ist (Privatmitteilung Prof. J. E. Baldwin).

⁴⁾ Orientierende Versuche durch M. Scheinbaum, Postdoctoral Fellow ETH, 1965.

Standpunkt aus interessierende Problem, wie tolerant der gesättigte Kohlenstoff in seiner Bevorzugung des Rückseitenangriffs und bezüglich dessen Topologie eigentlich ist. Solche Versuche rühren potentiell auch an die im Grunde nach wie vor offene Frage [5], ob S_N2 -Reaktionen am gesättigten Kohlenstoff nicht doch über trigonal-bipyramidale Kohlenstoffkomplexe als metastabile Reaktionszwischenprodukte ablaufen könnten und ob gegebenenfalls für solche Zwischenprodukte die Möglichkeit der als «Pseudorotation» [6] bezeichneten Ligandreorganisation am Koordinationszentrum bestünde. Auch ein Nachweis, dass der gesättigte Kohlenstoff unter sowohl elektronisch als auch topologisch optimalen Voraussetzungen einem endocyclischen Frontalangriff von Nucleophilen widersteht, wäre als zusätzliches experimentelles Kriterium für die Stereochemie der S_N2 -Prozesse willkommen. Wir berichten hier in vorläufiger Form über Ergebnisse von Versuchen solcher Zielrichtung.

Die unter den in Schema 1 angegebenen Reaktionsbedingungen a)–d) in hoher Ausbeute ablaufende Reaktion I \rightarrow II erfüllt nach verschiedenen Kriterien die konstitutionellen und topologischen Voraussetzungen für den einem S_N2 -Prozess entsprechenden, jedoch intramolekular und durch Frontalangriff zu erfolgenden Reaktionsablauf des Typs III. Diese Kriterien sind: Methyl als Substitutionszentrum, Sulfonyloxy als Abgangsgruppe, stark nukleophile carbanionide Eintrittsgruppe und schliesslich eine präcyclische 1,6-Anordnung von Eintrittsgruppe und Substitutionszentrum. *Experimentell steht nun aber eindeutig fest, dass der Reaktionsweg eines endocyclischen S_N -Prozesses unter den angewendeten Bedingungen nicht zu einem nachweis-*

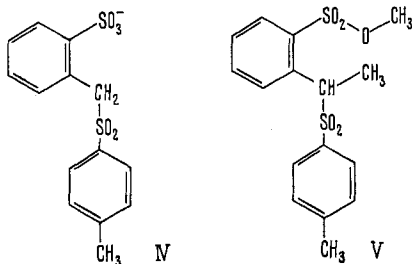


- $c(I)_{t=0} = 0,08 \text{ M}$ Ausb. $> 90\%$ 1,0 Äquiv. NaH in a) Dioxan (75°/17 Std.)
 b) Monoglym (75°/26 Std.) oder 1,0 Äquiv. KO-*t*-Bu in
 c) Monoglym (Ramutenperatur/30 Min.)
 d) Sulfolan (45°/40 Min.)

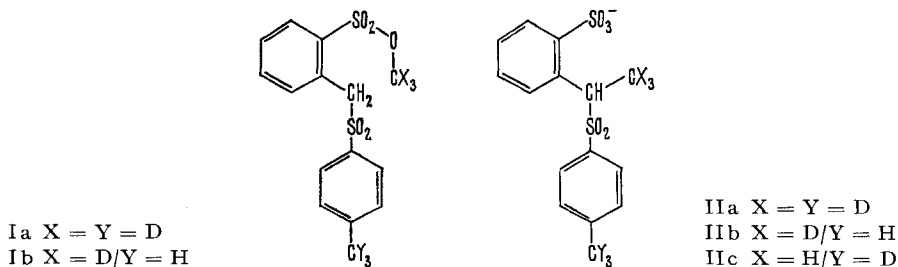
baren Ausmass beschritten wird, sondern dass diese Reaktion intermolekular abläuft. Den Beweis hiezu geben folgende Befunde⁵⁾:

- ⁵⁾ Alle in dieser Arbeit isolierten Verbindungen wurden, gegebenenfalls in Form kristallisierter Derivate, analytisch und spektroskopisch voll charakterisiert (vgl. [4]). Darstellung von I: *o*-Toluylsulton [7] + Natrium-*p*-tolyl-sulfinat in Gegenwart von Natriumjodid in Aceton \rightarrow IV \rightarrow Umsetzung mit PCl_5 in CHCl_3 und anschliessende Methanolyse mit Natrium-methylat in Methanol \rightarrow I (Smp. 106°; $\delta = 2,46 \text{ ppm}$ (*s*/3H), 3,76 ppm (*s*/3H), 4,88 ppm (*s*/2H), 7,22–8,17 ppm (*m*/8H) in CDCl_3). – Die Konstitution des *o*-Toluylsultons haben wir NMR.- und massenspektroskopisch sowie durch Molgewichtsbestimmung in Lösung bestätigt.

1) Unterbricht man die Reaktion unter den Bedingungen a) nach 15 Minuten, so lässt sich aus dem Reaktionsgemisch das Produkt II ($\sim 23\%$), das O-demethylierte Edukt IV ($\sim 38\%$) und das C-methylierte Edukt V^{a)} ($\sim 36\%$) isolieren. Die Einwirkung eines halben Äquivalents Base unter den Bedingungen d) zeitigte nach 10 Min. NMR.-analytisch ein analoges Ergebnis ($\sim 29\%$ I, $\sim 28\%$ II, $\sim 22\%$ IV, $\sim 20\%$ V).

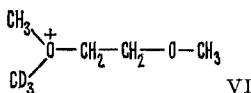


2) Kreuzungsexperimente mit äquimolaren Mengen des Edukts I und seines Hexadeuteroanalogis Ia unter den Reaktionsbedingungen a), b) und c) ergaben eine



Produkt-Deuteriumverteilung $d_0:d_3:d_6$, welche signifikant den berechneten Erwartungswerten einer statistisch erfolgenden, intermolekularen Kreuzung zu II + IIa + IIb + IIc entspricht (vgl. Tabelle 1). Man findet innerhalb der experimentellen Fehlergrenze die gleiche Deuteriumverteilung $d_0:d_3:d_6 \sim 1:2:1$ unabhängig davon, ob man das Produkt nach partiellem oder vollständigem Reaktionsumsatz isoliert oder ob man die Kreuzungsexperimente mit Edukt-Konzentrationen von 0,08 M oder bei der hohen Verdünnung von 0,005 M durchführt.

3) Nach 25-stündigem Erhitzen des O-Trideuteromethyl-Edukts Ib ($X = D/Y = H$) auf 75° in Monoglym liess sich in 83% Ausbeute Edukt zurückgewinnen, das nach Massenspektrum weniger als 3% Trideuteromethylgruppe gegen Methyl des Lösungsmittels ausgetauscht hatte. Die Transmethylierungsreaktion unter den Bedingungen b) in Monoglym führte zu einem Produkt IIb, dessen NMR.-Spektrum keinen nachweisbaren Verlust von Trideuteromethyl gegen Methyl anzeigte. In Übereinstimmung mit den Kreuzungsexperimenten tritt demnach bei der Transmethylierung in Monoglym das hypothetische Oxonium-ion VI nicht als kinetisch freies, transmethylierendes Zwischenprodukt auf.



4) Bei Unterbrechung des Kreuzungsversuchs Nr. 8 (Monoglym KO-*t*-Bu/0°) nach 10 Min. durch Ansäuern mit Deuterotrifluoressigsäure liess sich u. a. in 24% Ausbeute Edukt (I + Ia) isolieren, das nach NMR.-Spektrum und Massenspektrum zu ca. 30% an der benzylicischen Methylengruppe deuteriert war und in den beiden Methylgruppen einen unveränderten d_0 - bzw. d_6 -Gehalt aufwies. Ein Zustandekommen der statistischen Verteilung der CH_3 - und CD_3 -Gruppen im Reaktionsprodukt II/IIa-c durch einen intermolekularen (mechanistisch nicht näher zu definierenden) Austausch der OCH_3 - bzw. OCD_3 -Gruppen im neutralen oder deprotonierten Edukt ist deshalb auszuschliessen. Ebenso entfällt die (an sich unwahrscheinliche) Möglichkeit einer nach-

Tabelle 1. Kreuzungsexperimente 0,50 Äquiv. I + 0,50 Äquiv. Ia⁶⁾ → II + IIa + IIb + IIc

Ver- such Nr.	Konzen- tration c (I + Ia) _{$t=0$} M	Base/ Lösungsmittel	Reaktions- temperatur °C	Reaktions- dauer Std	Deuteriumverteilung in Methylester des Produkts II/IIa-c ⁷⁾ ($\Sigma d_0 + d_3 + d_6 = 100\%$)		
					d_0 %	d_3 %	d_6 %
1	0,08	NaH/Monoglym	75	16	25,9	49,1	25,0
2	0,08	NaH/Monoglym	75	16	27,6	48,0	24,4
3	0,08	KO- <i>t</i> -Bu/Monoglym	ca. 20	1	27,2	48,5	24,3
4	0,005 ⁸⁾	KO- <i>t</i> -Bu/Monoglym	ca. 20	1	26,7	49,5	23,8
5	0,005 ⁸⁾	KO- <i>t</i> -Bu/Monoglym	ca. 20	15	26,8	48,7	24,5
6	0,005 ⁸⁾	KO- <i>t</i> -Bu/Monoglym	ca. 20	18	27,7	49,0	23,3
7	0,08	NaH/Dioxan	75	1/4 (part. Umsatz)	25,9	49,5	24,6
8	0,08	KO- <i>t</i> -Bu/Monoglym	0	1/6 (part. Umsatz)	26,0	49,1	24,9
<i>Blindversuche</i> ⁹⁾ :							
a) Äquimolare Mengen ($\pm 0,5\%$) der separat hergestellten Methylester von II und IIa gemischt und umkristallisiert (93%)					50,9	0,0	49,1
b) Äquimolare Mengen ($\pm 0,5\%$) von II und IIa separat hergestellt, vereinigt und verestert					49,9	0,0	50,1
c) <i>dito</i>					49,2	0,0	50,8
<i>Berechnet</i> ⁶⁾ :							
Intramolekular $d_0:d_3:d_6 = 1:0:1$					54,7	0,0	45,3
Intermolekular $d_0:d_3:d_6 = 1:2:1$					27,4	50,0	22,6

⁶⁾ D-Verteilung im Edukt Ia: 83,2% d_6 , 15,3% d_5 , 1,5% d_4 (Mittel aus 5 Ausmessungen der Molekelsignale $M^+ = 344-348$ im MS.; Meßstreuung innerhalb ca. 2%); in SO_2OCD_3 : 94,0% d_3 , 5,5% d_2 , 0,5% d_1 (aus Fragmenten m/e 186-188 [$M^+ - \text{CD}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$]; in $\Phi\text{-CD}_3$: 89,5% d_3 , 9,3% d_2 , 1,2% d_1 (aus Fragmenten m/e 246-248 [$M^+ - \text{SO}_2\text{OCD}_3$])). Eigenschaften von V: Smp. 133°; $\delta = 1,66$ ppm ($d/J = 7$ Hz/3H), 2,45 ppm ($s/3\text{H}$), 3,76 ppm ($s/3\text{H}$), 5,38 ppm ($q/J = 7$ Hz/1H), 7,25-8,26 ppm ($m/8\text{H}$) in CDCl_3 .

⁷⁾ Kristallisiertes *p*-Toluidinsalz des Produkts II/IIa-c isoliert (Smp. 238°) und verestert durch Umsetzung mit PCl_5 in CHCl_3 und Methanolyse des Chlorids mit NaOCH_3 in CH_3OH . In den Versuchen Nr. 3-6 und 8 sowie in den Blindversuchen b und c wurde das Rohprodukt direkt durch Erhitzen in Dimethylsulfat (3 Std./150°) verestert. Massenspektroskopische D-Bestimmung an den Fragmenten m/e : 259/262/265 ($M^+ - \text{SO}_3\text{CH}_3$) und 199/202 ($M^+ - \text{CD}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), gemittelt aus je 3-8 Messungen, Meßstreuung innerhalb ca. 4%.

⁸⁾ Versuche 4-6: Ausbeute an IIa ca. 40% im Gemisch mit II.

⁹⁾ Die vermutlich auf einen Massenspektroskopie-Isotopeneffekt zurückzuführende Abweichung des gefundenen d_0/d_6 -Verhältnisses vom berechneten Wert entspricht den in den Kreuzungsversuchen beobachteten Abweichungen.

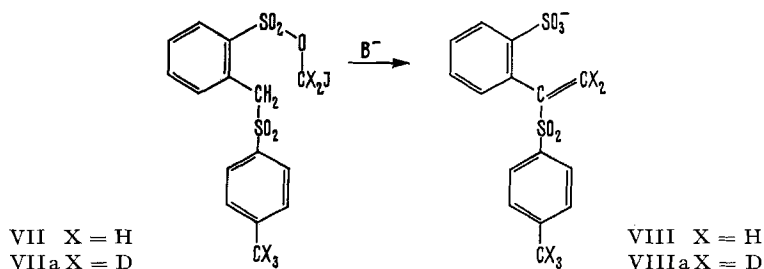
trägliches CH_3/CD_3 -Äquilibrium der Produkte: die Deuteriumverteilung eines 1:1-Gemisches der d_0 - und d_6 -Produkte verändert sich unter Reaktionsbedingungen c) (12 Std.) nicht.

Die Signifikanz dieser Ergebnisse für die Frage der Realisierbarkeit des endocyclischen S_N -Prozesses III ist an die durch Modellbetrachtungen begründete Annahme gebunden, dass keine *problemfremden* konformationellen Faktoren die Erreichung einer präcyclischen Anordnung der Reaktionszentren im deprotonierten Edukt I verhindern. Diese Annahme ist wie folgt untermauert.

Der Jodmethyl-sulfonsäureester VII (vgl. Schema 2) bringt für einen intramolekularen S_N -Prozess analoge konformationelle Voraussetzungen mit sich wie der Methylsulfonsäureester I, jedoch mit dem wesentlichen Unterschied, dass sich diesem System die Ausstossung des Jodid-Ions durch eine *exocyclische* S_N -Reaktion anbietet (vgl. IX).

Die Einwirkung von einem Äquivalent starker Base auf den Jodmethyl-sulfonsäureester VII¹⁰⁾ unter den Reaktionsbedingungen e), f) und g) liefert das Reaktions-

Schema 2

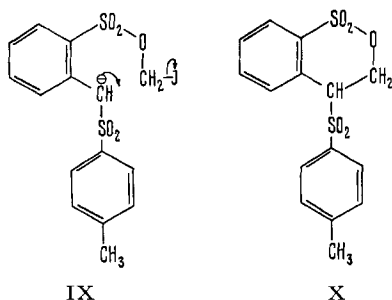


$$c(\text{VII})_{t=0} = 0,08 \text{ M}$$

e) 1,0 NaH oder KO-*t*-Am
in Sulfolan, 45°/2 Std.

f) 1,0 KO-*t*-Bu in Monoglym
Raumtemp./40 Min.

g) 1,0 KO-*t*-Am in Benzol
45°/40 Min.



¹⁰⁾ Dargestellt durch Reaktion des Ag-Salzes von IV mit CH_2I_2 in CH_3CN und Umsetzung des dabei gebildeten Methylene-bis-sulfonsäureesters mit NaJ in Aceton (Details s. [4b]. Smp. 104°; $\delta = 2,45 \text{ ppm}$ (*s*/3H), 4,84 ppm (*s*/2H), 5,84 ppm (*s*/2H), 7,20–8,20 ppm (*m*/8H) in CDCl_3 .

produkt VIII (isoliert als krist. Methylester¹¹) nach Methylierung mit Trimethyloxonium-tetrafluorborat) neben einer ungefähr äquivalenten Menge unveränderten Ausgangsmaterials. Wie die in Tabelle 2 zusammengefassten Resultate von Kreuzungsexperimenten zwischen VII (X = H) und VIIa (X = D) zeigen, handelt es sich hier erwartungsgemäss um eine *intramolekular* verlaufende Reaktion. Wir interpretieren sie als exocyclischen *SN*-Prozess des Typs IX und müssen annehmen, dass das Primärprodukt X deshalb nicht isolierbar ist, weil es unter Verbrauch eines Äquivalents Base in einer (im Vergleich zur Bildung) rasch ablaufenden Eliminationsreaktion in VIII übergeht.

Ebensowenig wie bei der Transmethylierung I → II der *intramolekulare* Reaktionsweg durch hohe Verdünnung (0,005 M) in den Bereich der Beobachtbarkeit gerückt wird, lässt sich bei der Reaktion VII → VIII durch Erhöhung der Konzentration

Tabelle 2. Kreuzungsexperimente 0,50 Äquiv. VII + 0,50 Äquiv. VIIa → VIII + VIIIa¹²)

Ver- such Nr.	Konzentration $c(\text{VII} + \text{VIIa})_{t=0}$ M	Base/ Lösungsmittel	Reaktions- temperatur °C	Reak- tions- dauer	Deuteriumverteilung in Methylester des Produkts VIII/VIIIa ¹³) ($\sum d_0 + d_2 + d_3 + d_5 = 100\%$)			
					d_0 %	d_2 %	d_3 %	d_5 %
1	0,08	KO- <i>t</i> -Bu/Monoglym	Raumtemp.	40 min.	49,2	5,1	4,8	40,9
2	0,08	KO- <i>t</i> -Bu/Monoglym	Raumtemp.	40 min.	52,3	2,1	2,6	43,0
3	0,20	KO- <i>t</i> -Bu/Monoglym	Raumtemp.	40 min.	50,4	3,8	4,1	41,7
4	0,08	KO- <i>t</i> -Am/Sulfolan	45	40 min.	52,7	1,3	1,6	44,4
5	0,08	KO- <i>t</i> -Am/Sulfolan	45	40 min.	52,1	1,3	2,1	44,5
6	0,16	KO- <i>t</i> -Am/Sulfolan	45	40 min.	50,9	2,9	3,9	42,3
7	0,08	NaH/Sulfolan	45	15 Std.	53,5	1,9	2,1	42,5
8	0,16	NaH/Sulfolan	45	2 Std.	50,4	2,1	2,7	44,8
9	0,33	NaH/Sulfolan	45	2 Std.	51,2	2,8	3,6	42,4
10	0,64	NaH/Sulfolan	45	2 Std.	52,7	1,5	3,1	42,7
<i>Blindversuche:</i> a) Äquimolare Mengen ($\pm 0,3\%$) der separat hergestellten Methylester von VIII und VIIIa (80,7% d_5 ; 17,6% d_4 ; 1,7% d_3) gemischt und umkristallisiert (83%)					53,4	0,0	1,3	45,3
b) Äquimolare Mengen ($\pm 0,3\%$) von VIII und VIIIa separat hergestellt, vereinigt und verestert					51,8	0,6	2,4	45,2
<i>Berechnet</i> ¹²): Intramolekular $d_0:d_2:d_3:d_5 = 1:0:0:1$					54,6	0,0	0,6	44,8
Intermolekular $d_n:d_2:d_3:d_5 = 1:1:1:1$					26,3	30,1	22,1	21,5

¹¹) Lösung des K-(Na)-Salzes von VIII in CH_2Cl_2 mit Überschuss $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ ca. 20 Std. bei ca. 20° gerührt, Ausb. > 76%. Smp. 133°–135°; $\delta = 2,48$ ppm (*s*/3H), 3,75 ppm (*s*/3H), 6,18 ppm (*d*/J ~ 1 Hz/1H), 6,71 ppm (*d*/J ~ 1 Hz/1H), 7,25–8,25 ppm (*m*/8H) in CDCl_3 .

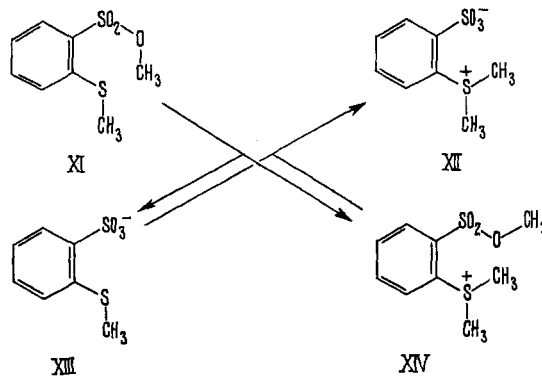
¹²) D-Verteilung im Edukt VIIa: 81,1% d_5 , 17,3% d_4 , 1,6% d_3 (Mittel aus 3 Messungen der ($M^+ - J$)-Signale 342–344 im MS, Meßstreuung innerhalb 1,7%); in $\text{SO}_2\text{OCD}_2\text{J}$: 98,5% d_2 , 1,5% d_1 (gleichgesetzt der D-Verteilung im verwendeten CD_2J_2 (Mittel aus 3 Messungen an den M^+ -Signalen *m/e* 269/270, Meßstreuung innerhalb 0,1%), vgl. [8]; in $\Phi\text{-CD}_3$: 83,2% d_3 , 16,1% d_2 , 0,7% d_1 (Mittel aus 3 Messungen der ($M^+ - \text{OCD}_2\text{J}$)-Signale *m/e* 310–312, Meßstreuung innerhalb 0,5%).

¹³) Massenspektroskopische D-Bestimmung an den Fragmenten *m/e*: 257–262 ($M^+ - \text{SO}_3\text{CH}_3$), gemittelt aus je 3 Messungen, Meßstreuung innerhalb ca. 2%.

(0,6M) ein Überhandnehmen des *intermolekularen* Reaktionsmodus herbeiführen. Demgegenüber erwies sich die zu VII \rightarrow VIII konstitutionell analog verlaufende Umsetzung des Fluormethyl-sulfonsäureesters (VII: Fluor anstelle von Jod) in entsprechenden Kreuzungsversuchen (1,0 Äquiv. KO-*t*-Bu in Monoglym, RT, 40 Min.) bei Eduktkonzentrationen von 0,005, 0,02 und 0,08M als eine *intermolekulare* Reaktion (Details s. [4b]). Dieses Verhalten ist wohl als Folge der z.B. bei Alkyl-derivaten im Vergleich zu Jod und Benzolsulfonyloxy ca. 10^4 mal [5] geringeren nucleofugen SN_2 -Reaktivität des Fluorliganden zu deuten.

Soweit bisher beigebrachte experimentelle Befunde besagen, scheint sich das 2-Methoxysulfonyl-thioanisol XI¹⁴⁾ in seiner Transmethylierung zum Sulfonium-sulfonat XII¹⁵⁾ (vgl. Schema 3) analog wie die Reaktion I \rightarrow II zu verhalten. Die Umwandlung erfolgt bei Anfangskonzentrationen von 0,5M in Sulfolan bei 135° während 18 Std. oder in Trifluoressigsäure bei 70° während 6 Std. praktisch quantitativ, in Xylol und Bromoform bei 150° während 48 Std. zu je ca. 80%.

Schema 3



Die NMR.-spektroskopisch leicht zu verfolgende Reaktion in Trifluoressigsäure gehorcht bei 38° mit Edukt-Anfangskonzentrationen von 0,75/1,00/1,25 und 1,50M dem Zeitgesetz *zweiter* Ordnung $-d[XI]/dt = k[XI]^2$ mit $k = 1,02 \pm 0,10 \cdot 10^{-4} \text{ l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ¹⁶⁾; dies stimmt mit der NMR.-spektroskopisch gestützten (und plausiblen) Vorstellung überein, dass die Produktbildung zur Hauptsache auf dem Weg $2 \text{ XI} \rightarrow \text{XIII} + \text{XIV} \rightarrow (\text{rasch}) \rightarrow 2 \text{ XII}$ erfolgt¹⁷⁾. Die im Vergleich zu kinetischen Bestimmungen weit empfindlicheren Kreuzungsversuche konnten hier nicht

¹⁴⁾ Dargestellt durch Methylierung von *o*-Mercapto-benzolsulfonsäure [9] in alkalischer Lösung mit Dimethylsulfat, Umsetzung mit PCl_5 und Methanolyse des *o*-Methylthio-benzolsulfonsäurechlorids mit NaOCH_3 in Methanol; Smp. 55°; $\delta = 2,57 \text{ ppm}$ (*s*/3H), 3,81 ppm (*3*/3H) 7,10–8,10 ppm (*m*/4H) in CDCl_3 (CH_3 -Singulette in $\text{CF}_3\text{-COOH}$: 2,53 und 3,78 ppm); Basis-Signal im MS.: 218 (= M^+).

¹⁵⁾ Smp. 281–283°; $\delta = 3,39 \text{ ppm}$ (6H), 7,83–8,50 ppm (*m*/4H) in CF_3COOH . MS. (Aufnahmetemperatur 270°) sehr ähnlich jenem von XI. Sublimation des Betains bei 250°/0,01 Torr. liefert Verbindung XI.

¹⁶⁾ Details der kinetischen Analyse, vgl. *Temud* [4 a].

¹⁷⁾ NMR.-Spektrum der Verbindung XIV: $\delta = 3,46 \text{ ppm}$ (6H), 4,13 ppm (*s*/3H), 8,0–8,6 ppm (*m*/4H) in CF_3COOH . Diese Methylsignale traten bei der Reaktion $\text{XI} \rightarrow \text{XII}$ in CF_3COOH mit stationärer Intensität auf; letztere entsprach einer Konzentration von 0,025–0,05M bei $c(\text{XI})_{t=0} = 1,0\text{M}$.

durchgeführt werden, da bei der Massenspektroskopie von XII d_0/d_8 -Gemischen die CH_3 - bzw. CD_3 -Gruppen intermolekular austauschen.

Es erscheint zwingend, das Ausweichen der Transmethylierungsreaktionen $I \rightarrow II$ und $XI \rightarrow XII$ auf den intermolekularen Reaktionsweg als Ausdruck der Eigenschaft des gesättigten Kohlenstoffs aufzufassen, bei S_N^2 -Reaktionen den Angriff des Nucleophils von der Rückseite her zu fordern. *Die generelle Erfahrung der kinetischen Überlegenheit von intramolekularen gegenüber intermolekularen Reaktionswegen unter topologisch günstigen Voraussetzungen ist nicht einfach auf endocyclische S_N -Prozesse kritischer Ringgröße extrapolierbar.* Mechanistische *ad-hoc*-Vorschläge dieser Art, so attraktiv sie formal auch erscheinen mögen, haben eine ausgezeichnete Chance, unkorrekt zu sein; gegebenenfalls erfordern sie einen spezifischen experimentellen Beweis. Dass z.B. bei der *Meisenheimer*-, *Wittig*- und *Stevens*-1,2-Umlagerung jene mechanistischen Versionen nicht zutreffen, welche endocyclischen S_N -Prozessen im Singulett-Grundzustand mit der Intermediär-Ringgliederzahl 3 entsprächen, ist experimentell und theoretisch eingehend begründet worden [10]; diese Umlagerungen scheinen auf Reaktionswege auszuweichen, die durch thermische Anregung zugängliche Triplett-Zwischenprodukte (intern gebundene Biradikalkomplexe oder im Lösungsmittelkäfingehaltene Radikalpaare) umfassen. Für das Beispiel einer formalen 1,3-(O \rightarrow N)-Transmethylierung der Intermediär-Ringgliederzahl 4 ist ein intermolekularer Ablauf nachgewiesen worden [11].

Die *a-priori*-Infragestellung des intramolekularen Ablaufs von formal als endocyclische S_N -Prozesse formulierbaren Reaktionen erheischt nun allerdings dann besondere Zurückhaltung, wenn der betreffenden Umwandlung der Reaktionsweg einer im Singulett-Grundzustand erlaubten, sigmatropen Umlagerung [12] entlang eines π -Systems zur Verfügung steht. Ein solcher, am wandernden C-Atom unter Retention verlaufender Prozess ist zum Beispiel bei π -Systemen des Typs XV mit L und N als Heteroatomen denkbar (vgl. Fig. 2). Eine Problemstellung dieser Art ergibt sich z.B. bei 1,4-Transmethylierungsreaktionen von gewissen Benzolderivaten (vgl. z.B. [13])¹⁸⁾ oder bei der bekannten Umlagerung von 2-Alkoxy-pyridin-N-oxiden zu den entsprechenden 1-Alkyloxy-2-pyridonen (vgl. z.B. [14])¹⁹⁾.

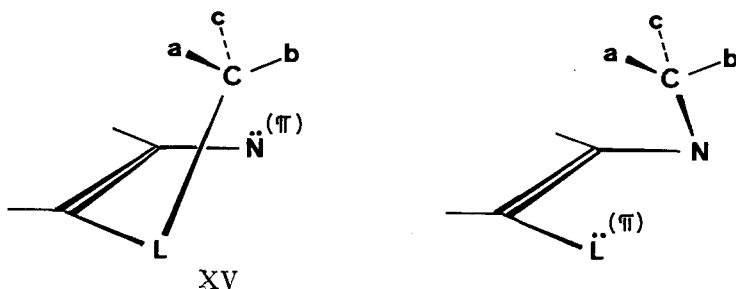


Fig. 2. Sigmatrope 1,4-Umlagerungen als formale endocyclische S_N -Reaktionen

¹⁸⁾ Solche Reaktionen werden zurzeit von *D.G. Morris* untersucht. Wir danken *Dr. Morris*, University of Glasgow, für die Mitteilung noch unveröffentlichter Ergebnisse.

¹⁹⁾ Die Eigenschaften dieses Reaktionstyps werden zurzeit im Laboratorium von *U. Schöllkopf* untersucht. Wir danken *Prof. Schöllkopf*, Universität Göttingen, für die Mitteilung noch unveröffentlichter Resultate.

Vorsicht bezüglich einer allzu formal argumentierenden Bezweiflung der Möglichkeit endocyclischer S_N -Prozesse ist auch in jenen Fällen angebracht, wo Epoxid-Sauerstoff oder Aziridin-Stickstoff als Abgangsgruppen fungieren. Molekelmodelle zeigen, dass die sp^2 -ähnliche Geometrie an Epoxid-Substitutionszentren endocyclischen Rückseitenangriffen geringere sterische Beschränkungen auferlegt, und die gängigen Bindungsmodelle des Epoxidringes lassen vermuten, dass der Epoxidkohlenstoff gegenüber Abweichungen von einer linearen Anordnung der drei am Substitutionsprozess unmittelbar beteiligten Reaktionszentren toleranter sein sollte als der sp^2 -Kohlenstoff. Die kürzlich beschriebene, interne Alkylierung des γ, δ -Epoxybutylmalonsäure-diäthylesters [15]²⁰ scheint diesen Aspekt zu illustrieren. Für die Unzulässigkeit einer Extrapolation des Verhaltens des gesättigten Kohlenstoffs auf andere tetraedrale Substitutionszentren wie Silicium [17] oder Phosphor [18] bietet die Literatur Hinweise genug (über mögliche endocyclische S_N -Prozesse am Sulfoxoniumschwefel s. [19]).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. K. Ingold, «Structure and Mechanisms in Organic Chemistry», S. 306, Cornell University Press, Ithaca, N.Y. 1953.
- [2] H. Kato, K. Morokuma, T. Yonezawa & K. Fukui, Bull. chem. Soc. Japan 38, 1749 (1965); N. L. Allinger, J. C. Tai & F. T. Wu, J. Amer. chem. Soc. 92, 579 (1970); C. D. Ritchie & G. A. Chappell, *ibid.* 92, 1819 (1970); J. A. Berson, Angew. Chem. 80, 765 (1968).
- [3] W. H. Harrison, M. Curcumelli-Rodostamo, D. F. Carson, L. R. C. Barclay & D. B. MacLean, Canad. J. Chemistry 39, 2086 (1961).
- [4] a) L. Tenud, Diss. ETH Zürich 1969; b) S. Farooq, Diss. ETH Zürich (erscheint 1971).
- [5] A. Streitwieser Jr., Chem. Revs. 56, 571 (1954).
- [6] R. S. Berry, J. chem. Physics 32, 933 (1960); E. A. Dennis & F. H. Westheimer, J. Amer. chem. Soc. 88, 3432 (1966); F. H. Westheimer, Accounts Chem. Res. 1, 70 (1968); Th. Navratil, Diplomarbeit ETH Zürich 1965.
- [7] J. H. Hellberger, G. Manecke & R. Heyden, Liebigs Ann. Chem. 565, 22 (1949).
- [8] J. G. Atkinson, D. W. Cillis & R. S. Stuart, Canad. J. Chemistry 47, 477 (1969).
- [9] R. H. Huntley & S. Smiles, J. chem. Soc. 1926, 1824.
- [10] U. Schöllkopf, M. Patsch & H. Schäfer, Tetrahedron Letters 1964, 2515; U. Schöllkopf & H. Schäfer, Liebigs Ann. Chem. 683, 42 (1965); U. Schöllkopf, U. Ludwig, G. Ostermann & M. Patsch, Tetrahedron Letters 1969, 3415; U. Schöllkopf, G. Ostermann & J. Schossig, *ibid.* 1969, 2619; R. T. Lansbury, H. A. Pattison, J. D. Sidler & J. B. Bieber, J. Amer. chem. Soc. 88, 78 (1966); A. R. Lepley, *ibid.* 91, 1237 (1969); Chem. Comm. 1969, 1460; A. R. Lepley, P. M. Cook & G. F. Willard, J. Amer. chem. Soc. 92, 1101 (1970); R. W. Jemison & D. A. Morris, Chem. Comm. 1969, 1226; J. E. Baldwin & J. E. Brown, J. Amer. chem. Soc. 91, 3647 (1969); J. E. Baldwin, W. F. Erickson, R. E. Hackler & R. M. Scott, Chem. Comm. 1970, 576.
- [11] P. F. Ziegler & M. Orchin, J. org. Chemistry 33, 443 (1968).
- [12] R. B. Woodward & R. Hoffmann, «Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie», S. 114, Verlag Chemie, Weinheim 1970.
- [13] A. M. Simonov, N. K. Chub & U. V. Magakyan, J. Gen. Chem. U.S.S.R. 30, 2663 (1960); J. L. Dunn & T. S. Stephens, J. chem. Soc. 1934, 279.
- [14] J. E. Lister & H. Tiekemann, J. Amer. chem. Soc. 90, 4361 (1968).
- [15] P. A. Cruickshank & M. Fishman, J. org. Chemistry 34, 4060 (1969).
- [16] N. H. Cromwell, N. G. Barker, R. A. Wankel, P. J. Vanderhorst, F. W. Olson & J. N. Anglin Jr., J. Amer. chem. Soc. 73, 1044 (1951); A. Pawda, J. org. Chemistry 30, 1274 (1965); T. Nishiguchi, H. Tchio, A. Nabeya & Y. Iwakura, J. Amer. chem. Soc. 91, 5835 (1969).

²⁰) Wir danken Dr. K. Heusler, CIBA AG, Basel, für den Hinweis auf diese Literaturstelle. – Zur S_N -Problematik bei Aziridinderivaten vgl. [16].

- [17] *R. West & M. Ishikawa*, J. Amer. chem. Soc. 89, 5049 (1967); *R. West, M. Ishikawa & S. Murai*, *ibid.* 90, 727 (1968); *L. H. Sommer*, «Stereochemistry, Mechanism and Silicon», McGraw-Hill, New York 1965.
- [18] *R. F. Hudson & M. Green*, Angew. Chem. 75, 47 (1963).
- [19] *J. Day & J. D. Cram*, J. Amer. chem. Soc. 87, 4398 (1965); *D. R. Rayner, D. M. von Schriltz, J. Day & D. J. Cram*, *ibid.* 90, 2721 (1968); *S. Oae, M. Yokoyama, M. Kise & N. Furukawa*, Tetrahedron Letters 1968, 4131; *B. W. Christensen & A. Kjaer*, Chem. Comm. 1969, 934.

246. Darstellung und Eigenschaften von Tris-(β -chloräthyl)phosphinoxid und Bis-(β -chloräthyl)-(chlormethyl)-phosphinoxid

43. Mitteilung über organische Phosphorverbindungen [1]

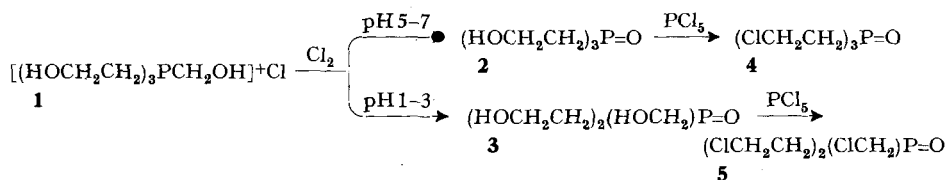
von **Ludwig Maler**

Monsanto Research S.A., Eggbühlstrasse 36, CH-8050 Zürich

(6. X. 70)

Summary. The oxidative degradation of $[(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{PCH}_2\text{OH}]^+\text{Cl}^-$ (**1**) with Cl_2 yields, dependent on the pH used, either $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{P}=\text{O}$ (**2**) or $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2(\text{HOCH}_2)\text{P}=\text{O}$ (**3**). Chlorination of **2** and **3** with PCl_5 produces the corresponding chlorides $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_3\text{P}=\text{O}$ (**4**) and $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2(\text{ClCH}_2)\text{P}=\text{O}$ (**5**), respectively. Acetylation of **2** and **3** gives the corresponding esters $(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{P}=\text{O}$ (**6**), and $(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2)\text{P}=\text{O}$ (**7**), respectively. Reaction of **7** with HBr results in the formation of $(\text{BrCH}_2\text{CH}_2)_2(\text{BrCH}_2)\text{P}=\text{O}$. Nucleophilic substitution of the chlorine atoms in **4** and **5** with alkoxide or mercaptide gives *e.g.*, **9**, **10**, **11** or **11 a**, while treatment with tertiary amines yields the vinyl compounds $(\text{CH}_2=\text{CH})_3\text{P}=\text{O}$ (**12**) and $(\text{CH}_2=\text{CH})_2(\text{CH}_2\text{Cl})\text{P}=\text{O}$ (**13**). **4** and **5** also undergo an *Arbuzov* type reaction with tertiary phosphites to give **14** and **15**, respectively, which on hydrolysis with conc. HCl give the corresponding acids **16** and **17**, respectively.

Der oxydative Abbau von Tris-(β -hydroxyäthyl)-hydroxymethyl-phosphoniumchlorid [2] (**1**), ^{31}P -NMR.: $-30,3$ ppm, mit Chlor liefert bei pH 5–7 Tris-(β -hydroxyäthyl)-phosphinoxid (**2**), ^{31}P -NMR.: $-52,0$ ppm, während bei pH 1–3 Bis-(β -hydroxyäthyl)-hydroxymethyl-phosphinoxid (**3**), ^{31}P -NMR.: $-52,1$ ppm, in über 90% Ausbeute erhalten wird. Alkalischer Abbau von **1** gibt ebenfalls **3**. Chlorierung von **2** und **3** mit PCl_5 oder SOCl_2 gibt die entsprechenden Chloride, Tris-(β -chloräthyl)-phosphinoxid (**4**), F. $89-90,3^\circ$; ^{31}P : $-41,1$ ppm (in CHCl_3), und Bis-(β -chloräthyl)-chlormethyl-phosphinoxid (**5**), F. $45-47^\circ$; ^{31}P : $-41,4$ ppm (in CHCl_3).



Acetylierung von **2** und **3** mit Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid liefert die entsprechenden Essigsäureester: $(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{P}=\text{O}$ (**6**), Sdp. $155-6^\circ/0,005$ Torr, ^{31}P : $-55,2$ ppm, und $(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2)\text{P}=\text{O}$ (**7**), Sdp. $155-60^\circ/0,01$ Torr,