

192. Chloracylierung und Bromacylierung von Carbonylverbindungen: Eine in Vergessenheit geratene Carbonylreaktion. I. Präparative Anwendungsbreite

von Markus Neuschwander¹⁾, Peter Bigler, Klaus Christen, Rudolf Iseli, Rolf Kyburz
und Hansueli Mühle

Institut für Organische Chemie der Universität Bern, 3012 Bern, Freiestrasse 3

(12. V. 78)

Chloroacylation and bromoacylation of carbonyl compounds:
A forgotten carbonyl reaction. I. Scope of the reaction

Summary

Aliphatic, α, β -unsaturated and aromatic aldehydes as well as aliphatic ketones react with acyl halides to (α -haloalkyl)esters. These bifunctional derivatives contain two leaving groups of different reactivity. The scope of this scarcely known carbonyl reaction is discussed.

1. Einleitung. - Carbonylreaktionen haben in der synthetischen organischen Chemie seit jeher eine grosse Rolle gespielt. Umso überraschender ist die Tatsache, dass eine bereits um die Jahrhundertwende entdeckte Carbonylreaktion fast völlig in Vergessenheit geraten ist. Anschliessend an erste Versuche von *Henry* [1] stellte *Descudé* 1901 fest, dass sich Formaldehyd und Acetaldehyd mit Acylhalogeniden (in Gegenwart katalytischer Mengen von *Lewis*-Säuren) zu (α -Halogenalkyl)estern des Typs **3** umsetzen [2] [3]. Die Reaktion wurde später von *Kirrmann* am Beispiel von Acrolein wieder aufgegriffen [4] und vor allem von *Euranto et al.* beträchtlich erweitert: In mehreren Arbeiten wurden neue (α -Halogenalkyl)ester isoliert [5-7], ferner in qualitativer Weise die Strukturabhängigkeit der Ausbeuten, der Einfluss der Katalysatoren, sowie das Verhalten von (α -Halogenalkyl)estern bei der Hydrolyse diskutiert [8].

Die Reaktion zwischen Carbonylverbindungen und Acylhalogeniden wurde bisher selten präparativ angewendet, da gewöhnlich [2-4] schlecht auftrennbare Gemische erhalten und in vielen Fällen unerklärlich niedrige Ausbeuten publiziert wurden [5-7]. Wir wissen heute, dass diese schlechten Ergebnisse auf die destillative Trennung katalysatorhaltiger Produktgemische zurückzuführen sind und dass die Reaktion deshalb einer Revision bedarf.

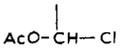
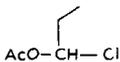
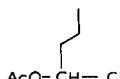
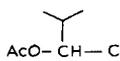
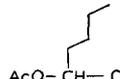
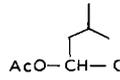
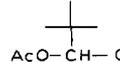
Im Rahmen von Versuchen zur Synthese von Pentafulven [9], Heptafulven [10] und Nonafulven [11] interessierten wir uns für bifunktionelle Carbonylderivate, die bei tiefen Temperaturen mit Nucleophilen reagieren sollten, ohne Nebenreaktionen des Aldol-Typs einzugehen. Die präparativ einfache Umsetzung zwischen Carbonylverbindungen und Acylhalogeniden erfüllte die Forderung nach

¹⁾ Anfragen sind an diesen Autor zu richten.

zwei Abgangsgruppen unterschiedlicher Reaktivität, schien jedoch nur dann akzeptabel zu sein, wenn es gelänge, die gewünschten (α -Halogenalkyl)ester mit hohen Ausbeuten zugänglich zu machen. Wir berichten im folgenden über erfolgreiche Versuche zur präparativen Verbesserung dieser wenig bekannten Carbonylreaktion.

2. Essigsäure-(α -halogenalkyl)ester aus aliphatischen Aldehyden²⁾. - Essigsäure-(α -halogenalkyl)ester **3** sind aus einfachen aliphatischen Aldehyden und Acetylchlorid mit sehr guten Ausbeuten zugänglich [12] [13]. Die Reaktion ver-

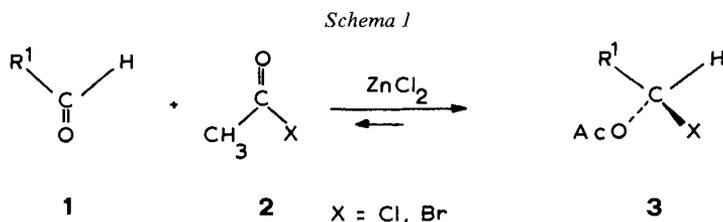
Tabelle 1. Essigsäure-(α -chloralkyl)ester **3** ($X = Cl$) aus aliphatischen Aldehyden [12] [13]

Verbindung	Ausbeute ^{a)} (%)	Ausbeute Lit. (%)
AcO-CH ₂ -Cl 3a	74 ^{b)}	ca. 70 [2]
 3b	92	44 [16]
 3c	91	? [7]
 3d	95	? [7]
 3e	96	35 [7]
 3f	92	? [7]
 3g	97	-
 3h	95	? [7]

a) Ausbeute nach Dest. i.V. [12] [13].

b) Die Verbindung enthält trotz Rektifikation ca. 6 mol-% 1,1'-Dichlor-dimethyläther, der sich im Vorlauf anreichert. Dagegen kann das schwererflüchtige Diacetoxy-methan destillativ leicht abgetrennt werden.

2) Über die Synthese von Acetoxy-chlor-methanen aus aliphatischen Aldehyden und Ketonen wurde bereits im Rahmen der Synthese von Fulvenen kurz berichtet [12] [13].


 Tabelle 2. Essigsäure-(α -bromalkyl)ester **3** aus aliphatischen Aldehyden

Verbindung	NMR. (CDCl ₃) δ (ppm)	IR. $\tilde{\nu}$ (C=O) d ₄ ⁸ $\tilde{\nu}$ (C—O—C) (cm ⁻¹)	n _D ²⁰	Ausbeute (%)
AcO—CH ₂ —Br 3i	5,82/s/2 H 2,15/s/3 H			75 ^{a)}
 3k	6,56/d(J=4,4)/1 H 2,5–1,8/m/4 H, darin 2,13/s/3 H 1,09/d(J=6,6)/6 H	1767 _s 1207 _s 1038 _s	1,326 1,4490	95 ^{b)}
 3l	6,70/«t»/1 H 2,3–1,5/m/6 H, darin 2,11/s/3 H 0,95/m/6 H	1767 _s 1201 _s 1018 _{m-s}	1,269 1,4468	99 ^{b)}
 3m	6,50/s/1 H 2,13/s/3 H 1,11/s/9 H	1767 _s 1203 _s 1044 _s	1,268 1,4476	98 ^{b)}

a) Ausbeute nach Abfiltrieren des Katalysators, Einengen und Destillieren bei 20°/3 Torr. Das Produkt enthält ca. 10 mol-% 1,1'-Dibrom-dimethyläther, der bei der Ausbeutebestimmung abgezogen wurde. Das Nebenprodukt wird bei der frakt. Dest. im Rückstand angereichert [13].

b) Ausbeute nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen. Im ¹H-NMR.-Spektrum sind höchstens Spuren von Verunreinigungen erkennbar.

läuft in Gegenwart von Lewis-Säuren rasch und exotherm, das Gleichgewicht $\mathbf{1} + \mathbf{2} \rightleftharpoons \mathbf{3}$ liegt in 5–10proz. Lösungen so weit auf der Produktseite, dass die Gleichgewichtskonstante mittels ¹H-NMR.-Spektroskopie nicht ermittelt werden kann³⁾. Zur Erzielung hoher Ausbeuten und reiner Produkte ist wesentlich, dass bei tiefen Temperaturen (–10 bis 0°) gearbeitet und der Katalysator vor der Rektifikation des Produkts abgetrennt wird. Bei schonender Arbeitsweise in inerten Lösungsmitteln können Nebenprodukte⁴⁾ weitgehend unterdrückt werden, so dass sich eine fraktionierte Destillation des Reaktionsgemisches erübrigt. Eine Ausnahme bildet die Umsetzung von Formaldehyd mit Acetylchlorid, wo nebst dem Hauptprodukt zu erheblichen Anteilen 1,1'-Dichlor-dimethyläther sowie Diacetyloxymethan gebildet werden [3][14].

3) Über die Abhängigkeit der Lage des Gleichgewichts $\mathbf{1} + \mathbf{2} \rightleftharpoons \mathbf{3}$ von den Reaktionsparametern soll später berichtet werden [14].

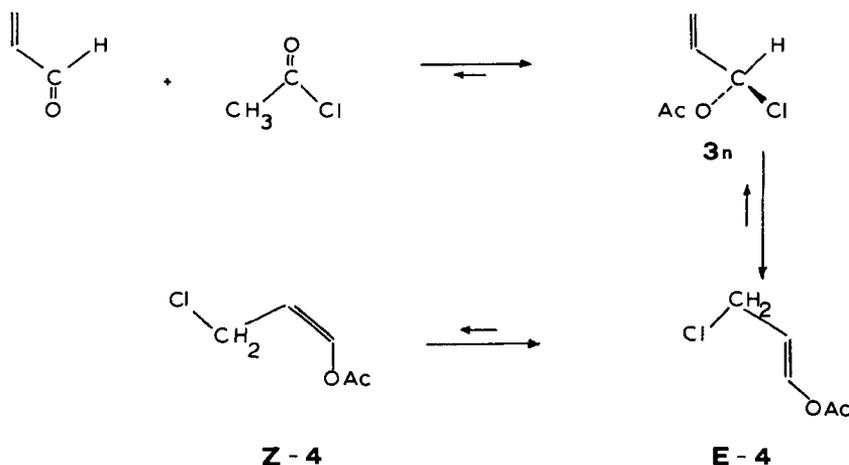
4) Über die Analyse der Nebenprodukte sowie die Abhängigkeit des Nebenproduktgehalts von den Reaktionsparametern soll später berichtet werden [14].

Ersetzt man Acetylchlorid durch Acetylbromid, so verschiebt sich das Gleichgewicht $1+2 \rightleftharpoons 3$ weiter auf die Produktseite³ [14] [15]. Demnach sind auch Essigsäure-(α -bromalkyl)ester mit sehr hohen Ausbeuten zugänglich (Tab. 2). Auch hier machen sich beim Einsatz von Formaldehyd Nebenprodukte bemerkbar⁴ [14] [15], die durch fraktionierte Destillation nur schwer abgetrennt werden können [13].

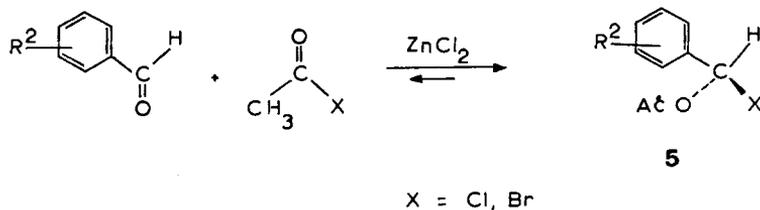
3. Essigsäure-(α -halogenalkyl)ester aus α,β -ungesättigten und aromatischen Aldehyden. - Nach [4] bietet die Reaktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Acetylchlorid einige Probleme. Bereits Kirrmann [4] stellte fest, dass beim Umsetzen von Acrolein mit Acetylchlorid ohne Katalysator zunächst bevorzugt Essigsäure-(α -chlorallyl)ester (**3n**) gebildet wird, der sich bereits unter den Synthesebedingungen teilweise zu Essigsäure-(3-chlor-1-propenyl)ester (**4**) isomerisiert. Wir konnten diese Befunde bestätigen. Ferner stellten wir fest, dass bei der Allylumlagerung mit hoher Stereoselektivität das (*E*)-Isomere **4** anfällt, welches sich (bei Katalyse mit Lewis-Säuren) mit dem (*Z*)-Isomeren ins Gleichgewicht setzt.

Ersetzt man Acrolein durch Furfurol, Propionaldehyd oder 3-Acetoxy- bzw. 3-Chlor-acrolein, so läuft die unerwünschte Allylumlagerung nicht oder wesentlich langsamer ab, so dass die bifunktionellen Carbonylderivate **3o-3r** frei von stören-

Schema 2



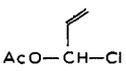
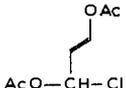
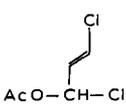
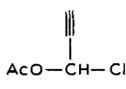
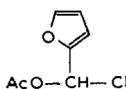
Schema 3



den Nebenprodukten des Typs **4** zugänglich sind. Die Polymerisationsempfindlichkeit der α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen macht sich in einem geringfügigen Abfall der Ausbeuten bemerkbar (Tab. 3).

Tabelle 4 lehrt, dass Essigsäure-(α -halogenbenzyl)ester **5** aus aromatischen Aldehyden in grosser Variationsbreite und mit hohen Ausbeuten zugänglich sind. Auch hier liegt das Gleichgewicht deutlich auf der Produktseite, ist aber im Gegensatz zu aliphatischen Aldehyden bereits messbar [14]: Im Vergleich zu $R^2=H$ verschieben ($-M/-I$)-Substituenten am Aromaten das Gleichgewicht auf die Produktseite, ($+M/+I$)-Substituenten dagegen auf die Seite des Reaktanden. Aus diesem Grund werden ausgehend von *p*-Methoxy-benzaldehyd oder *p*-Dimethylamino-benzaldehyd schlechtere Ausbeuten erzielt, ferner nimmt der Anteil an Nebenprodukten zu. Präparativ arbeitet man bevorzugt mit einem Acetylchlorid-Überschuss, der destillativ leicht zurückgewonnen werden kann. Wünscht man eine höhere Reaktivität der Produkte **5** gegenüber Nucleophilen, so bereitet man mit ähnlich guten Ausbeuten Essigsäure-(α -brombenzyl)ester **5** ($X=Br$).

Tabelle 3. Essigsäure-(α -chloralkyl)ester aus α,β -ungesättigten Aldehyden [12] [13]

Verbindung	Ausbeute ^{a)} (%)	Ausbeute Lit. (%)
 3n	68 ^{b)}	55 [4]
 3o^{c)}	80	-
 3p	80	-
 3q	94	-
 3r	75	-

^{a)} Ausbeute nach Dest. i.V.

^{b)} Gesamtausbeute. Das Produkt enthält stets 10-20 mol-% **4** und 90-80 mol-% **3n**.

^{c)} (*Z/E*)-Gemisch.

Tabelle 4. Essigsäure-(*a*-halogenbenzyl)ester 5 aus aromatischen Aldehyden

Verbindung	R ²	x	Aus- beute ^{a)} %	Smp. ^{b)}	¹ H-NMR. ^{b)} δ (ppm)	IR. ^{b)} ν̄ (C=O), ν̄ (C-O-C) (cm ⁻¹)
5a	<i>p</i> -NO ₂	Cl	99	95-96°	8,28/m/2 H 7,77/m/2 H 7,48/s/1H 2,27/s/3 H	1775 _s 1191 _s 1043 _{m-s}
5b	<i>m</i> -NO ₂	Cl	99		8,5-7,6/m/4 H 7,50/s/1H 2,28/s/3 H	1765 _s 1191 _s 1030 _{m-s}
5c	<i>p</i> -CN	Cl	99	75-76°	7,74/s/4 H 7,45/s/1H 2,24/s/3 H	1777 _s 1192 _s 1042 _{m-s}
5d	<i>m</i> -Cl	Cl	96		7,52/m/1H 7,35/m/3 H 7,30/s/1H 2,17/s/3 H	1770 _s 1190 _s 1035 _s
5e	<i>p</i> -Cl	Cl	96	29-30°	7,7-7,3/m/5 H, darin 7,40/s/1H 2,25/s/3 H	1774 _s 1204 _s ^{c)} 1192 _s ^{c)} 1040 _{m-s}
5f	<i>p</i> -Br	Cl	97	32,5-34°	7,7-7,25/m/5 H, darin 7,36/s/1H 2,18/s/3 H	1773 _s 1201 _s ^{c)} 1192 _{sh} ^{c)} 1035 _{m-s}
5g	H	Cl	97		7,7-7,2/m/6 H, darin 7,33/s/1H 2,09/s/3 H	1775 _s 1205 _s 1037 _{m-s} ^{c)} 1025 _{m-s} ^{c)}
5h	H	Br	99	15,5-16,5°	7,8-7,25/m/6 H, darin 7,67/s/1H 2,16/s/3 H	1770 _s 1201 _s 1037 _{m-s} ^{c)} 1025 _{m-s} ^{c)}
5i	<i>p</i> -F	Cl	96	9,5-11°	7,7-7,45/m/2 H 7,43/s/1H 7,4-7,0/m/2 H 2,24/s/3 H	1773 _s 1205 _s ^{c)} 1192 _s ^{c)} 1032 _{m-s}
5k	<i>p</i> -CH ₃	Cl	99		7,7-7,1/m/5 H darin 7,30/s/1H 2,37/s/3 H 2,13/s/3 H	
5l	<i>p</i> -CH ₃	Br	99	31,5-33°	7,62/s/1H 7,49/m/2 H 7,26/m/2 H 2,40/s/3 H 2,23/s/3 H	1772 _s 1202 _s 1037 _{m-s}

a) Ausbeute nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen. Das ¹H-NMR.-Spektrum zeigt höchstens Spuren von Verunreinigungen an.

b) Smp. und analytische Daten nach Tieftemp.-Kristallisation.

c) Zuordnung unsicher.

4. Essigsäure-(α -halogenalkyl)ester aus Ketonen. - Auch aliphatische und alicyclische Ketone können mit Acetylchlorid unter geeigneten Bedingungen umgesetzt werden. Zur Einstellung des Gleichgewichts wird oft wasserfreies Aluminiumchlorid verwendet [6] [17]. Ferner sind im Gleichgewicht bei Raumtemperatur sowohl Reaktanden wie Produkt nachweisbar.

Ist **1** ein *offenkettiges aliphatisches Keton*, so liegt das Gleichgewicht $1 + 2 \rightleftharpoons 6$ bei Raumtemperatur (und ohne Lösungsmittel) bereits deutlich auf der Seite der Reaktanden [14]: Der Anteil Additionsprodukt im Gleichgewicht sinkt von 38 mol-% (bei Aceton) mit zunehmender Länge bzw. Raumbeanspruchung der

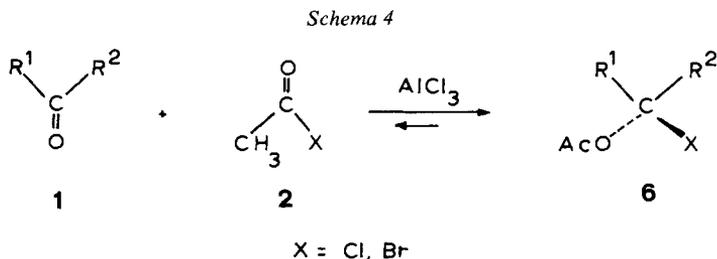
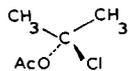
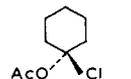
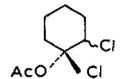
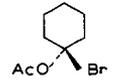
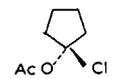


Tabelle 5. Essigsäure-(α -halogenalkyl)ester **6** aus aliphatischen Ketonen

Verbindung	Ausbeute ^{a)} (%)	Ausbeute Lit. (%)	n_D^{20}	¹ H-NMR. δ (ppm)
	85	5 [7]	1,4149	2,00/s 1,96/s
	77	17 [7]	1,4638	2,4-2,1/m/4 H 2,05/s/3 H 1,9-1,1/m/6 H
	76	-	1,4832	5,14/m/1H 2,8-1,2/m/11H, darin 2,13/s/3 H
	77,5	-	1,4872	2,6-2,1/m/4 H 2,10/s/3 H 1,9-1,2/m/6 H
	82	-	1,4563	2,7-1,6/m/11H darin 2,00/s/3 H
	93	-	1,4451	2,75/m/4 H 2,07/s/5 H ca. 2,0/m/5 H

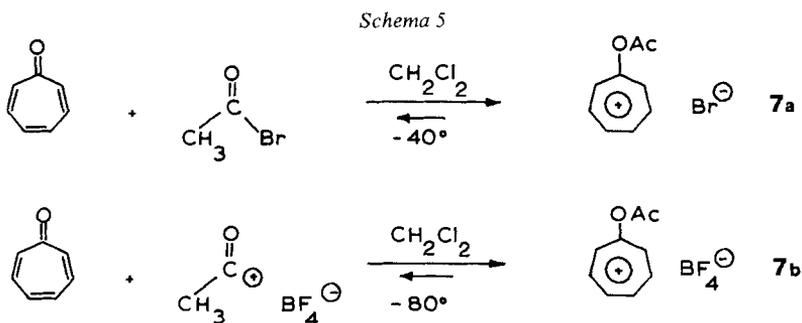
^{a)} Ausbeute bei optimalen Bedingungen (vgl. Text und exper. Teil).

aliphatischen Seitenkette immer mehr ab. Die Reaktion mit *alicyclischen Ketonen* zeigt eine ausgeprägte Abhängigkeit der Gleichgewichtslage von der Ringgrösse, die mit sterischen Effekten im Zusammenhang stehen dürfte [14]: Bei Cyclobutanon und Cyclohexanon liegt das Gleichgewicht bereits bei Raumtemperatur deutlich auf der Produktseite, bei Cyclopentanon und Cycloheptanon (ohne Solvens) dagegen dominieren die Reaktanden. Zur Erzielung guter Ausbeuten sollten möglichst tiefe Reaktionstemperaturen eingehalten werden und der Katalysator bei möglichst tiefer Temperatur abgetrennt werden; ferner muss ohne Lösungsmittel gearbeitet werden, und schliesslich ist Acetylchlorid-Überschuss von Vorteil. *Tabelle 5* demonstriert, dass man ausgehend von Cyclobutanon unter optimalen Bedingungen annähernd quantitative Ausbeuten an **6** erzielen kann. Auch ausgehend von Cyclopentanon, Cyclohexanon und *a*-Chlor-cyclohexanon lassen sich auf diese Weise akzeptable Ausbeuten erreichen.

Abschliessend sei betont, dass (*a*-Chloralkyl)ester aus aliphatischen Ketonen strikt bei -20° aufbewahrt werden sollten und am besten kurz vor der synthetischen Verwendung bereitet werden, da sich das Gleichgewicht $1 + 2 \rightleftharpoons 6$ bei Raumtemperatur in Gegenwart von Spuren von Säuren oder *Lewis*-Säuren rasch einstellt!

Vorversuche mit *aromatischen Ketonen* (z.B. Acetophenon) und Acetylchlorid zeigten, dass die Gleichgewichtskonstante der Reaktion $1 + 2 \rightleftharpoons 6$ sehr klein sein muss. Es ist deshalb wenig wahrscheinlich, dass (*a*-Halogenbenzyl)ester aus aromatischen Ketonen in präparativ vernünftigen Mengen hergestellt werden können.

Für unsere synthetischen Arbeiten war *Tropon* eine attraktive Keton-Komponente. Auch hier zeigt sich, dass das Gleichgewicht beim Ersatz von Acetylchlorid durch Acetylbromid auf die Produktseite verschoben wird:



Während zwischen Tropon und Acetylchlorid bei 0 bis -40° keine sichtbare Reaktion eintritt, fällt beim Umsatz von Tropon mit Acetylbromid in Solventien mittlerer Polarität ein leuchtend gelber Niederschlag von Acetoxy-tropyliumbromid aus [18]. Da das Gleichgewicht Reaktand \rightleftharpoons Produkt in diesem Fall bereits bei 0° auf die Reaktandenseite verschoben liegt, wird mit Vorteil das elektrophilere Acetyl-fluoroborat verwendet und bei -80° mit hoher Ausbeute das reaktive Acetoxy-tropylium-fluoroborat **7b** isoliert, das als Schlüsselverbindung zur Synthese von Heptafulven und Sesquifulvalen dienen kann [10].

5. Variation der Acylgruppe. - Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit, durch Variation der Acylgruppe zu neuen (α -Halogenalkyl)estern zu gelangen. Verbindungen dieses Typs sind von *Euranto et al.* [6] [7] mit unterschiedlichem Erfolg hergestellt worden. Sie waren für uns deshalb von geringem Interesse, weil die isolierten (α -Chloralkyl)ester letztlich zur Olefinsynthese eingesetzt werden sollten [9-13], wobei die Acyloxygruppe im letzten Schritt eliminiert wird. Es wäre allerdings möglich, durch Änderung des Acylrests die Austritts-Tendenz der Acyloxy-Gruppe zu variieren.

6. Diskussion. - Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, dass (α -Halogenalkyl)ester aus aliphatischen, α,β -ungesättigten und aromatischen Aldehyden sowie alicyclischen Ketonen bei geeigneter Arbeitsweise mit hoher Ausbeute zugänglich sind. Frühere schlechtere Ergebnisse der Literatur sind hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Reaktion nicht unter optimalen Bedingungen durchgeführt wurde. Besonders wichtig sind tiefe Reaktionstemperaturen sowie das Abfiltrieren des Katalysators. Die Umsetzung kann sowohl in Substanz wie in Lösung durchgeführt werden. Allerdings nimmt der Nebenproduktgehalt wesentlich ab, wenn die Reaktion in unpolaren Solventien sowie bei Acylhalogenid-Überschuss durchgeführt wird. Mittels einer einfachen Eintopfreaktion sind so in vielen Fällen reine Produkte zugänglich, die direkt zur Synthese weiterverwendet werden können. Die Produkte sind bifunktionelle Verbindungen mit zwei Abgangsgruppen unterschiedlicher Reaktivität, deren präparative Vorteile bereits mehrfach ausgenutzt wurden [9-13]. Die Chloracylierung bzw. Bromacylierung von Carbonylverbindungen ist eine Reaktion mit recht grossem Anwendungsbereich; sie verdient es, gleichwertig neben anderen typischen Carbonylreaktionen Erwähnung zu finden.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekte Nr. 2.108-074 und 2.517-076) für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. - Siehe auch [13]. Alle Reaktionen wurden in absoluten Solventien unter striktem Ausschluss von Wasser durchgeführt.

1. Essigsäure-(α -chloralkyl)ester 3 aus aliphatischen Aldehyden (Tab. 1) [12] [13].

2. Essigsäure-(α -bromalkyl)ester 3 aus aliphatischen Aldehyden (Tab. 2). - 2.1. *Allgemeine Arbeitsvorschrift.* In einem 100 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Thermometer und Magnetrührer werden unter N_2 13,6 g (0,11 mol) katalysatorhaltiges Acetylbromid mit 20 ml abs. CH_2Cl_2 sowie einer Spatelspitze $ZnCl_2$ *sicc.*⁵⁾ versetzt. Sodann wird bei $-10 \pm 5^\circ$ 0,1 mol Aldehyd zugegeben. Die Reaktion verläuft stark exotherm, wobei sich die Lsg. blassgelb oder hellbraun färbt⁶⁾. Man lässt ca. 2 Std. bei

- 5) Alternative zur Herstellung von katalysatorhaltigen Lösungen: 10 ml frisch dest. Acetylchlorid bzw. Acetylbromid werden mit einer Spatelspitze (ca. 60 mg) $ZnCl_2$ *sicc.* versetzt und kurz unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird die goldgelbe Lsg. unter N_2 zentrifugiert, ins Reaktionsgefäss umgefüllt und mit der zusätzlich nötigen Menge Acetylchlorid bzw. Acetylbromid versetzt.
- 6) Falls die Reaktion nach Zugabe von $\frac{1}{4}$ des Aldehyds nicht anspringt, versetzt man nochmals mit einer Spatelspitze (ca. 60 mg) $ZnCl_2$ *sicc.*

– $10 \pm 5^\circ$ ausreagieren und kontrolliert das Produkt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Der Katalysator wird bei -10° über 10 g Al_2O_3 basisch I abfiltriert (doppelwandige gekühlte Chromatographiesäule), das Produkt mit insgesamt 20 ml abs. CH_2Cl_2 eluiert und das Eluat bei $0^\circ/10$ Torr i.R.V. eingedampft. Nach 2maligem Abschleppen mit je 10 ml CH_2Cl_2 : farbloses oder blassgelbes Öl, das bei -20° unter Feuchtigkeitsausschluss monatelang haltbar ist. Das Produkt weist höchstens Spuren von Verunreinigungen auf⁷⁾ und wird direkt zur Synthese eingesetzt. Zur Bestimmung der physikalischen und analytischen Daten wird ein aliquoter Teil bei $0-20^\circ/10^{-2}$ Torr im Kugelrohr destilliert⁸⁾.

Analog (Abweichungen sind ausdrücklich angegeben) wurden hergestellt:

2.2. *Essigsäure-(brommethyl)ester (3i)*: [13].

2.3. *Essigsäure-(α -brom-isobutyl)ester (3k)*. Aus 13,6 g (0,11 mol) Acetylbromid und 7,21 g (0,1 mol) Isobutyraldehyd. Nach Filtrieren, Einengen und Abschleppen: 18,49 g (95%) **3k**, das laut $^1\text{H-NMR}$. ausser 4% 1,1'-Dibrom-düisobutyläther keine Verunreinigungen enthält⁹⁾.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (195,06) Ber. C 36,95 H 5,68 Br 40,96% Gef. C 37,01 H 5,80 Br 40,81%

2.4. *Essigsäure-(α -brom-isopentyl)ester (3l)*. Aus 13,6 g (0,11 mol) Acetylbromid und 8,62 g (0,1 mol) Isovaleraldehyd. Nach Filtrieren, Einengen und Abschleppen: 20,83 g (99,5%) **3l**, das laut $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum keine Verunreinigungen enthält⁹⁾.

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (209,08) Ber. C 40,21 H 6,27 Br 38,22% Gef. C 40,28 H 6,36 Br 38,43%

2.5. *Essigsäure-(α -brom-neopentyl)ester (3m)*. Aus 13,6 g (0,11 mol) Acetylbromid und 8,62 g (0,1 mol) Pivalaldehyd⁵⁾. Nach Filtrieren, Einengen und Abschleppen 20,47 g (98%) **3m**, das laut $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum keine Verunreinigungen enthält⁹⁾.

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (209,08) Ber. C 40,21 H 6,27 Br 38,22% Gef. C 40,35 H 6,31 Br 38,34%

3. Essigsäure-(α -chloralkyl)ester 3 aus ungesättigten Aldehyden (Tab. 3). – 3.1. *Essigsäure-(1-chlor-allyl)ester (3n)*. Nach 2.1, aber ohne Katalysator, werden 18,84 g (0,24 mol) frisch dest. Acetylchlorid mit 11,2 g (0,2 mol) frisch dest. Acrolein umgesetzt. Man entfernt die Kältemischung und rührt 7 Tage bei ca. 20° (NMR.-Kontrolle). Nicht umgesetzte Reaktanden werden i.R.V. bei $20^\circ/50$ Torr entfernt. Destillation bei $20^\circ/1$ Torr ergibt 22,2 g (82,5%) farbloses Öl, das laut NMR. 83 mol-% (18,43 g = 68,5%) **3n** und 17 mol-% (3,77 g = 14%) **4** enthält.

3.2. *Essigsäure-(3-chlor-1-propenyl)ester (4)*. Nach 2.1 werden 18,84 g (0,24 mol) frisch dest. Acetylchlorid mit 11,2 g (0,2 mol) frisch dest. Acrolein in Gegenwart von ZnCl_2 umgesetzt. Destillation des filtrierten Rohprodukts bei $20^\circ/1$ Torr ergibt 23,17 g (86%) farbloses Öl **4**.

3.3. *Essigsäure-(3-acetoxy-1-chlorallyl)ester (3o)*: [13].

3.4. *Essigsäure-(1,3-dichlor-allyl)ester (3p)*: [13].

3.5. *Essigsäure-(1-chlor-propargyl)ester (3q)*: [12].

3.6. *Essigsäure-(α -chlorfurfuryl)ester (3r)*: [13].

4. Essigsäure-(α -halogenbenzyl)ester aus aromatischen Aldehyden (Tab. 4) [15]. – 4.1. *Allgemeine Arbeitsvorschrift*. In einem 250 ml Dreihalskolben mit Thermometer, Tropftrichter und CaCl_2 -Rohr werden 40 g mit ZnCl_2 ges. Acetylchlorid (0,51 mol) in 50 ml abs. CHCl_3 vorgelegt und im Eisbad (Eis/ NaCl) gekühlt. Man tropft unter Rühren (bei -10 bis -5°) 0,2 mol frisch destillierten Aldehyd zu und rührt 2 Std. bei -10° . Der Katalysator wird bei -10° über 20 g Al_2O_3 (basisch, Aktivität I) abfiltriert (doppelwandige gekühlte Chromatographiesäule), das Produkt mit ungefähr 50 ml abs. CHCl_3 eluiert. Durch Einengen bei $20^\circ/2-3$ Torr werden überschüssiges Acetylchlorid und Lösungsmittel entfernt. Die anfallenden Produkte sind praktisch NMR.-rein und können direkt zur Synthese weiterverwendet werden¹⁰⁾.

⁷⁾ Ausnahme: Brommethylacetat [13].

⁸⁾ Zur Destillation von grösseren Mengen Acetoxybrom-methan i.V. vgl. [13], Apparatur *ibidem*, S. 1067.

⁹⁾ Daten vgl. Tabelle 2.

¹⁰⁾ Zur Bestimmung der physikalischen und analytischen Daten wird das Produkt durch Kristallisation, Tieftemperatur-Kristallisation [10] oder Kugelrohrdestillation i.HV. gereinigt.

Analog (Abweichungen sind ausdrücklich angegeben) wurden hergestellt:

4.2. *Essigsäure-(a-chlor-p-nitrobenzyl)ester (5a)*. Aus 3,69 g (47 mmol) Acetylchlorid in 30 ml CHCl_3 und 6,95 g (46 mmol) *p*-Nitro-benzaldehyd: 10,46 g (99%) blassgelbe Kristalle, Smp. 95–96° (CCl_4).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_4$	Ber. C 47,09	H 3,48	N 6,10	Cl 15,44%
(229,62)	Gef. ,, 47,20	,, 3,59	,, 6,27	,, 15,64%

4.3. *Essigsäure-(a-chlor-m-nitrobenzyl)ester (5b)*. Aus 4,95 g (63 mmol) Acetylchlorid in 30 ml CHCl_3 und 9,52 g (63 mmol) *m*-Nitro-benzaldehyd: 14,32 g (99%) blassgelbes Öl.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_4$	Ber. C 47,09	H 3,48	N 6,10	Cl 15,44%
(229,62)	Gef. ,, 47,21	,, 3,75	,, 6,23	,, 15,66%

4.4. *Essigsäure-(a-chlor-p-cyanobenzyl)ester (5c)*. Aus 5,18 g (66 mmol) Acetylchlorid in 30 ml CHCl_3 und 5,01 g (38 mmol) *p*-Cyanobenzaldehyd: 7,91 g (99%) weisse Kristalle, Smp. 75–76° (CCl_4).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}_2$	Ber. C 57,57	H 3,80	N 6,65	Cl 16,85%
(210,38)	Gef. ,, 57,50	,, 3,97	,, 6,80	,, 17,05%

4.5. *Essigsäure-(a,m-dichlorbenzyl)ester (5d)*. Aus 6,99 g (89 mmol) Acetylchlorid in 6 ml CCl_4 und 4,36 g (31 mmol) *m*-Chlorbenzaldehyd: 6,52 g (96%) farbloses Öl.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_2$ (219,01)	Ber. C 49,36	H 3,65	Cl 32,38%	Gef. C 49,21	H 3,83	Cl 32,33%
--	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

4.6. *Essigsäure-(a,p-dichlorbenzyl)ester (5e)*. Aus 6,99 g (89 mmol) Acetylchlorid in 15 ml CHCl_3 und 5,06 g (36 mmol) *p*-Chlorbenzaldehyd: 7,57 g (96%) farblose Kristalle, Smp. 29–30° (nach Tieftemp.-Krist. aus Petroläther/Äther 9:1).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_2$ (219,01)	Ber. C 49,36	H 3,65	Cl 32,38%	Gef. C 49,47	H 3,84	Cl 32,43%
--	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

4.7. *Essigsäure-(a-chlor-p-brombenzyl)ester (5f)*. Aus 2,59 g (33 mmol) Acetylchlorid in 5 ml CCl_4 und 2,03 g (11 mmol) *p*-Brombenzaldehyd: 2,81 g (97%) farblose Kristalle, Smp. 32,5–34° (nach Tieftemp.-Krist. aus CHCl_3).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{BrClO}_2$ (263,45)	Ber. C 41,03	H 3,04	Cl + Br 43,79%	Gef. C 41,13	H 3,27	Cl + Br 43,92%
---	--------------	--------	----------------	--------------	--------	----------------

4.8. *Essigsäure-(a-chlorbenzyl)ester (5g)*. Aus 40,04 g (0,51 mol) Acetylchlorid in 50 ml CHCl_3 und 20,14 g (0,19 mol) Benzaldehyd: 34,0 g (97%) farbloses Öl.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_2$ (184,54)	Ber. C 58,57	H 4,88	Cl 19,21%	Gef. C 58,39	H 5,06	Cl 19,15%
---	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

4.9. *Essigsäure-(a-brombenzyl)ester (5h)*. Aus 38,01 g (0,31 mol) Acetylbromid in 50 g CHCl_3 und 19,11 g (0,18 mol) Benzaldehyd: 40,82 g (99%) weisse Kristalle, Smp. 15,5–16,5° (nach Tieftemp.-Krist. aus Petroläther/Äther 9:1).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$ (229,08)	Ber. C 47,18	H 3,96%	Gef. C 47,48	H 4,33%
---	--------------	---------	--------------	---------

4.10. *Essigsäure-(a-chlor-p-fluorbenzyl)ester (5i)*. Aus 3,77 g (48 mmol) Acetylchlorid in 5 ml CCl_4 und 1,99 g (16 mmol) *p*-Fluorbenzaldehyd: 3,11 g (96%) farblose Kristalle, Smp. 9,5–11° (nach Tieftemp.-Krist. aus Petroläther/Äther 9:1).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{ClFO}_2$	Ber. C 53,37	H 3,95	Cl 17,50	F 9,38%
(202,62)	Gef. ,, 53,44	,, 4,12	,, 17,79	,, 9,25%

4.11. *Essigsäure-(a-chlor-p-xylyl)ester (5k)*. Aus 9,42 g (0,12 mol) Acetylchlorid in 10 ml CCl_4 und 5,04 g (42 mmol) *p*-Methylbenzaldehyd: 8,26 g (99%) blassgelbe, bei RT. unscharf schmelzende Kristalle.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ (198,56)	Ber. C 60,49	H 5,54	Cl 17,85%	Gef. C 60,39	H 5,74	Cl 17,70%
---	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

4.12. *Essigsäure-(a-brom-p-xylyl)ester (5l)*. Aus 19,54 g (0,159 mol) Acetylbromid in 15 g CHCl_3 und 10,33 g (86 mmol) *p*-Methylbenzaldehyd: 20,70 g (99%) weisse Kristalle, Smp. 31,5–33° (nach Tieftemp.-Krist. aus Äther).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (243,11)	Ber. C 49,40	H 4,56%	Gef. C 49,78	H 4,81%
---	--------------	---------	--------------	---------

5. Essigsäure-(α -halogenalkyl)ester 6 und 7 aus Ketonen (Tab. 5). - 5.1. *Allgemeine Arbeitsvorschrift für cyclische Ketone.* In einem 100 ml Dreihalskolben mit Thermometer, Tropftrichter und Magnetrührer wird 0,1 mol in 10 ml CCl_4 gelöstes Keton unter N_2 zu 14,92 g (0,19 mol) mit ZnCl_2 ges. Acetylchlorid⁵⁾ bei 0° (Kühlung mit Eis/Kochsalz) getropft und das Gemisch 2 Std. bei -10° bis 0° weitergerührt. Der Verlauf der Reaktion wird NMR.-spektroskopisch kontrolliert (Signale der Acetyl-Methylgruppen). Der Katalysator wird in einer doppelwandigen, auf -10° gekühlten Chromatographiesäule über 10 g Al_2O_3 (basisch, Aktivität I) abfiltriert. Das mit 10 ml CCl_4 eluierte Gemisch wird nach Zusatz von zwei Tropfen Triäthylamin (Neutralisation von Säurespuren!) i.R.V. bei 20°/ca. 12 Torr eingeeengt und anschließend destilliert. Die NMR.-reinen Produkte sind bei -60° einige Zeit (Wochen) haltbar. Bei RT. stellt sich in Gegenwart von Säurespuren rasch das Gleichgewicht $1 + 2 \rightleftharpoons 6$ ein.

Analog (Abweichungen sind ausdrücklich angegeben) wurden hergestellt:

5.2. *Essigsäure-(α -chlor-isopropyl)ester (6a).* Vgl. auch [12]. Aus 31,4 g (0,4 mol) Acetylchlorid und 11,6 g (0,2 mol) frisch dest. Aceton bei -5°. Nach 1 Std. Rühren bei 20° wird 2 Std. bei -15° ausreagiert. Destillation bei RT. und 1 Torr ergibt 23,2 g (85%) farbloses Öl (6a).

5.3. *Essigsäure-(1-chlor-cyclohexyl)ester (6b).* Aus 14,92 g (0,19 mol) Acetylchlorid und 9,81 g (0,1 mol) Cyclohexanon, gelöst in 10 ml CCl_4 . Destillation bei RT. und 10^{-3} Torr liefert 13,6 g (77%) farbloses Öl (6b), $n_D^{20} = 1,4628$.

5.4. *Essigsäure-(1,2-dichlor-cyclohexyl)ester (6c).* Aus 15,27 (0,2 mol) Acetylchlorid und 13,26 g (0,1 mol) 2-Chlor-cyclohexanon. Destillation bei RT. und 10^{-3} Torr liefert 16,09 g (76%) farbloses Öl (6c).

5.5. *Essigsäure-(1-brom-cyclohexyl)ester (6d).* Aus 24,58 g (0,2 mol) frisch dest. Acetylbromid und 9,81 g (0,1 mol) Cyclohexanon. Destillation bei RT. und 10^{-2} Torr liefert 16,88 g (77,5%) farbloses Öl (6d).

5.6. *Essigsäure-(1-chlor-cyclopentyl)ester (6e).* Aus 29,83 g (0,38 mol) Acetylchlorid und 16,0 g (0,19 mol) Cyclopentanon, gelöst in 10 ml CCl_4 . Destillation bei 45°/2-3 Torr liefert 25,33 g (82%) farbloses Öl (6e), $n_D^{20} = 1,4558$.

5.7. *Essigsäure-(1-chlor-cyclobutyl)ester (6f).* Aus 1,96 g (25 mmol) Acetylchlorid und 0,98 g (14 mmol) Cyclobutanon, gelöst in 1 ml CCl_4 . Destillation bei RT. und 10^{-2} Torr ergibt 1,93 g (93%) farbloses Öl (6f), $n_D^{20} = 1,4451$.

5.8. *Acetoxy-tropylium-bromid (7a):* [18].

5.9. *Acetoxy-tropylium-tetrafluorborat (7b):* [10].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. Henry, Bull. Acad. roy. Belg. 1900, 48.
- [2] M. Descudé, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 1901, 1567.
- [3] M. Descudé, Bull. Soc. chim. France 1902, 867.
- [4] A. Kirmann, Bull. Soc. chim. France 1938, 256.
- [5] E. K. Euranto, Ann. Univ. Turku Ser. A I, Nr. 31 (1959).
- [6] E. K. Euranto & T. Kujanpää, Acta chem. scand. 15, 1209 (1961); E. K. Euranto & O. Leppänen, ibid. 17, 2765 (1963).
- [7] E. K. Euranto, A. Noponen & T. Kujanpää, Acta chem. scand. 20, 1273 (1966); dort weitere Zitate.
- [8] E. K. Euranto, Ann. Univ. Turku Ser. A, Nr. 42 (1960); dort weitere Zitate.
- [9] H. Schaltegger, M. Neuenschwander & D. Meuche, Helv. 48, 955 (1965).
- [10] W. K. Schenk, R. Kyburz & M. Neuenschwander, Helv. 58, 1099 (1975).
- [11] M. Neuenschwander & A. Frey, Chimia 28, 117, 119 (1974); 29, 212 (1975).
- [12] R. Kyburz, H. Schaltegger & M. Neuenschwander, Helv. 54, 1037 (1971).
- [13] M. Neuenschwander & R. Iseli, Helv. 60, 1061 (1977).
- [14] P. Bigler & M. Neuenschwander, in Vorbereitung.
- [15] P. Bigler, Dissertation, Bern (1976).
- [16] A. Y. Yakubovich, V. V. Razumovskii, Z. N. Vostrukhina & S. M. Rozenshtein, Ž. obšč. Chim. 28, 1930 (1958), Chem. Abstr. 53, 1324 (1959).
- [17] Brit. Pat. 837486 (1960).
- [18] P. Engel, U. M. Keller, P. Bigler & M. Neuenschwander, Helv. 59, 2344 (1976).