

257. Umlagerung von α -Halogen- in α' -Halogen-cyclobutanone, Schlüsselstufe einer variationsreichen Synthese von Pyrethroiden ¹⁾²⁾

von Pierre Martin^{a)}, Hans Greuter^{a)}, Greta Rihs^{b)}, Tammo Winkler^{b)} und Daniel Bellus^{a)}
 Zentrale Forschungslaboratorien^{a)} und Zentrale Funktion Forschung, Physik^{b)}, Ciba-Geigy AG,
 CH-4002 Basel

(25. VIII. 81)

Rearrangement of α -Halogen- to α' -Halogen-cyclobutanones, Key Step of a Highly Versatile Synthesis of Pyrethroids

Summary

α -Halogenocyclobutanones, which are readily available by [2 + 2]-cycloaddition of haloketenes to terminal olefins (e. g. **5** \rightarrow **6**), undergo an efficient and stereoselective *cine*-rearrangement to α' -halogenocyclobutanones in the presence of catalysts such as tertiary amines, HX acids or quaternary ammonium salts (e. g. **6** \rightarrow **7**, Table I). Preparative as well as mechanistic aspects of the *cine*-rearrangement are discussed. The 2,4-*cis*-disubstituted cyclobutanones **7–32** thus formed represent valuable intermediates in a new synthesis of pyrethroids **1**.

The X-ray structure of 2-chloro-4-(2,2,2-trichloroethyl)-3,3-dimethylcyclobutanone (**7**), the most important precursor of *cis*-**3** (X = Cl) shows the following features: a puckered cyclobutanone ring (dihedral angle 31°), 2,4-*cis*-di-pseudoequatorial arrangement of the chloro and trichloroethyl substituents, and an *endo*-deviation (0.225 Å; 11°) of the carbonyl O-atom from the plane formed by C(1), C(2) and C(4) (Fig. 2).

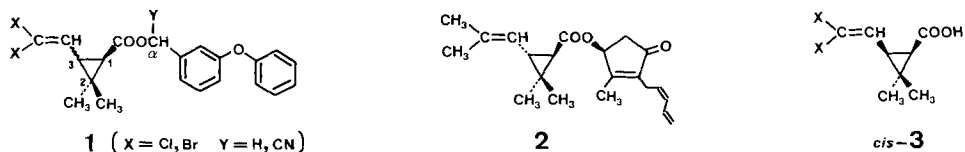
1. Einleitung und Problemstellung. – Pyrethroide vom Typus der Dihalogenvinyl-cyclopropancarbonsäureester **1** sind synthetische Abwandlungen der im *Pyrethrum* enthaltenen insektiziden Wirkstoffe. In ihrer Wirkung sind sie den natürlichen Vorbildern, z. B. dem Pyrethrin I (**2**), um ein Vielfaches überlegen [4]³⁾. Wäh-

¹⁾ 16. Mitt. über Synthese und Reaktivität von Vierringverbindungen. 15. Mitt.: [1].

²⁾ Auszugsweise vorgetragen am *International Symposium on Chemistry of the Pyrethroids* vom 16. bis 19. Juli 1979 in Oxford, am *1st European Symposium on Organic Chemistry* vom 20. bis 23. August 1979 in Köln, am *178th ACS Meeting* vom 9. bis 14. September 1979 in Washington, D.C. (Abstract ORGN-010) sowie an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 19. und 20. Oktober 1979 in Bern. Vorläufige Mitt.: [2].

³⁾ Als Beispiele seien die Pyrethroide *NRDC 149* = *Cypermethrin* = 1,3-*cis/trans*-Gemisch des (1*RS*)-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropancarbonsäure-[(α *RS*)- α -cyano-3-phenoxybenzyl]ester (**1**; X = Cl, Y = CN) [5] und *NRDC 161* = *Decamethrin* = (1*R*)-*cis*-3-(2,2-Dibromvinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropancarbonsäure-[(α *S*)- α -cyano-3-phenoxybenzyl]ester (**1**; X = Br, Y = CN) [6] genannt.

rend in den Naturprodukten die Seitenkette und die Carboxylgruppe *trans*-ständig sind, besitzen die aktivsten Vertreter von **1** (*1R*-*cis*-Konfiguration) [6] [7]. Zu ihrer Synthese ist man somit auf die Säure *cis*-**3** ($X = \text{Cl}, \text{Br}$) angewiesen, die sich aus natürlicher Chrysanthemumsäure ((*1R*)-*trans*) nicht direkt erhalten lässt [4].

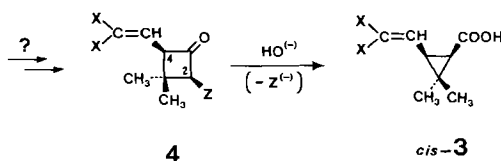


In Anbetracht der hohen biologischen Wirksamkeit, der guten Stabilität gegen Licht und Luft sowie der geringen Warmblütlertoxizität der Verbindungen **1** [4] sind verschiedene vollsynthetische Zugänge zu **3** entwickelt worden, von denen die meisten jedoch den Nachteil aufweisen, dass sie nicht stereoselektiv verlaufen und die thermodynamisch weniger stabile Säure *cis*-**3** nur als Nebenprodukt (*ca.* 30–40%) von *trans*-**3** liefern.

Beispiele solcher Synthesen von **3** ($X = \text{Cl}$) sind: a) Kupfer-katalysierte Addition von Äthoxycarbonyl-carben an 1,1-Dichlor-4-methyl-1,3-pentadien [8]; b) baseninduzierter Ringschluss von geeignet substituierten 3,3-Dimethyl-hexancarbonsäure-Derivaten bzw. Lacton-Vorläufern (vgl. die in [4b] und [4c] zit. Lit.)⁴⁾; c) *Favorskii*-Ringkontraktion von 2-Chlor- oder 2-Brom-3-dihalogenvinyl-4,4-dimethylcyclobutanon [10]; d) photochemische Umlagerung von Dihydrofuran-Derivaten [11]. Diese Synthesen haben nicht nur den Nachteil der ungünstigen *trans*-Stereoselektivität, sie sind in vielen Fällen im grösseren Massstab auch schwierig durchzuführen, da teure bzw. problematische Reagentien verwendet werden müssen (Diazo-essigester, Peroxide, Orthoester, Keteniminiumsalze). Diese zuletzt genannten Nachteile bleiben auch bei einigen neueren, mit besserer *cis*-Selektivität verlaufenden Synthesen [12] bestehen.

Angesichts der Beobachtung, dass *Favorskii*-Ringkontraktionen von α -Halogen-cyclobutanonen mit hoher Stereoselektivität verlaufen [13], dürfte ein Cyclobutanon vom Typus **4** ein geeigneter Vorläufer für *cis*-**3** sein. Dazu muss allerdings gefordert werden, dass **4** die 2,4-*cis*-Konfiguration besitzt. Inversion an C(2) während der *Favorskii*-Reaktion würde dann die neugeformte Carboxylat-Gruppe in *cis*-Stellung zur Dihalogenvinylgruppe bringen (*Schema 1*).

Schema 1

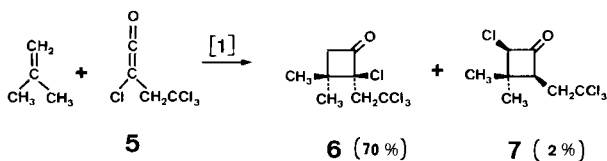


Versuche zur direkten Synthese von **4** mittels [2 + 2]-Cycloaddition geeigneter Ketene an halogenierte Olefine sind wegen des elektronenarmen Charakters solcher

4) Überraschend stereoselektiv verläuft jedoch der baseninduzierte Ringschluss eines entsprechenden Methylketons, nämlich von 4,4-Dimethyl-5,7,7,7-tetrachlor-2-heptanon, welches sich zu einem (9:1)-*cis/trans*-Gemisch cyclisieren lässt [9].

Olefine wenig erfolgversprechend⁶⁾. Der Befund jedoch, wonach bei der [2 + 2]-Cycloaddition von *in situ* erzeugtem Chlor-(2,2,2-trichloräthyl)keten **5** an 2-Methyl-1-propen neben dem erwarteten Cyclobutanon **6** (70%) überraschenderweise auch das Cyclobutanon **7** (2%) gebildet wird (*Schema 2*) [1], liess es lohnend erscheinen, die Entstehung von **7** näher zu untersuchen. Das Cyclobutanon **7** ist nämlich der Zielverbindung **4** synthetisch äquivalent, da in **7** das Cl-Atom an C(2) und die Trichloräthylgruppe an C(4) *cis*-ständig sind und die Trichloräthylgruppe einer latenten Dichlorvinylgruppe entspricht.

Schema 2



Da sich **7** nicht direkt aus den Ausgangsmaterialien, sondern durch nachfolgende Isomerisierung des Primärproduktes **6** bilden dürfte, wurden Reaktionsbedingungen gesucht, unter welchen die Umlagerung **6** → **7** zu einer präparativ wertvollen Hauptreaktion wird. Wir berichten in dieser Arbeit über das positive Ergebnis dieser Untersuchungen sowie über dessen Anwendung, die es erlaubt, durch *Cine*-Umlagerung⁵⁾, aus leicht zugänglichen α -Halogenocyclobutanonen [1] die entsprechenden α' -Halogen-Isomeren herzustellen. Damit ist ein neuer, präparativ einfacher und breit variierbarer Zugang zu substituierten Cyclopropancarbonsäuren erschlossen worden [2].

2. Präparative Aspekte. – A. *Amin-katalysierte Umlagerungen.* Wurde **6** in siedendem Toluol in Gegenwart von 5 mol-% Triäthylamin erhitzt, so bildete sich anfangs rasch, später langsamer das Umlagerungsprodukt **7**. Damit war der Prototyp einer Reaktion gefunden, die sich in der Folge verallgemeinern liess.

Die Beispiele der *Tabelle 1* zeigen, dass eine Vielfalt verschiedenartig substituierter α -Halogenocyclobutanone **A** [1] unter Basenkatalyse in die entsprechenden α' -Halogenocyclobutanone umgelagert wird. Als präparativ günstige Basen haben sich Triäthylamin und Tributylamin erwiesen, wovon in vielen Fällen bereits 1–2

5) Wir bezeichnen im folgenden als „*cine*-Umlagerung“ die Wanderung einer Gruppe X von der α - in die α' -Stellung eines Cyclobutanons. Ein ähnlicher Begriff – „*cine*-Substitution“ – wurde von *Conia* [3] für solche nukleophile Substitutionen an α -Halogenocyclobutanonen eingeführt, bei welcher die substituierte Gruppe in α' -Stellung zur Carbonylgruppe eintritt.

Anmerkung der Redaktion. Der Begriff „*cine*-Umlagerung“ wurde auf ausdrücklichem Wunsch der Autoren stehengelassen. Die Redaktion ist der Meinung, dass die Verwendung des Ausdruckes „*cine*“ – wenn überhaupt – auf Substitutionen zu beschränken ist. Dieser Ausdruck darf ihrer Meinung nach nicht auf Umlagerungen übertragen werden, da die Bezeichnung „*cine*“ im Begriff „Umlagerung“ bereits enthalten ist.

6) Unsere Versuche, das Cyclobutanon **4** durch Addition von Chlorketen an 1,1-Dichlor-4-methyl-2,4-pentadien oder durch Addition von β,β -Dichlorvinylketen an 1-Chlor-2-methylpenten zu erhalten, sind erfolglos geblieben.

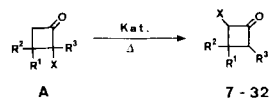


Tabelle 1. Umlagerung der α -Halogenocyclobutanone **A** [1]
in die α' -Halogenocyclobutanone **7–32**

Cyclo- butanon	X	R ¹	R ²	R ³	Smp./Sdp. [°C/Torr]	Ausbeute [%]	Katalysator [Verfahren] ^{a)}
7	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CCl ₃	56–57	94	A
						68	B
						81	C
8	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CCl ₃	132–136/13	83	C
9	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ CCl ₃	90–95/0,01	68	C
10	Cl	CH ₃	CH=CH ₂	CH ₂ CCl ₃	76–80/0,01	62	A
11	Cl	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CCl ₃	Öl	91	C
12	Cl	CH ₃	C(CH ₃)=CH ₂	CH ₂ CCl ₃	88–89	42	A
13	Cl	CH ₃	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CCl ₃	125/0,01	78	A
14	Cl	CH ₃	C ₄ H ₉	CH ₂ CCl ₃	140/0,01	94	C
15	Cl	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₂ CCl ₃	82–82	87	C
16	Cl	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ CCl ₃	105–106	88	C ^{b)}
17	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ CCl ₃	120–125/0,01	62	C
18	Cl		-(CH ₂) ₂ -	CH ₂ CCl ₃	60–65/0,005	82	A
19	Cl		-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CCl ₃	85–90/0,005	95	A
20	Cl		-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CCl ₃	95/0,005	81	C
21	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CHCl ₂	80/0,2	90	C
22	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CHClF	45–50/0,01	84	A
23	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CBr ₃	87–89	75	B
24	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CClF ₂	45–50/0,005	90	A
25	Cl	CH ₃	CH ₃	CH=CCl ₂	75/0,01	21	B
26	Cl	CH ₃	CH ₃	CCl=CCl ₂	74/0,002	90	B
27	Cl	CH ₃	CH ₃	Cl	80–83/14	86	A
28	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Öl	– ^{c)}	C ^{d)}
29	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Öl	– ^{c)}	C ^{d)}
30	Cl	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	Öl	23	C
31	Br	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CBr ₃	91–93	51	C ^{e)}
32	Br	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CCl ₃	56	50	C ^{e)}

a) A: 0,02–0,08 Mol-Äquiv. Triäthylamin oder Tributylamin, Toluol, Rückfluss; B: mit HCl-Gas gesättigtes Äthanol, Rückfluss; C: 0,05–0,1 Mol-Äquiv. Tetrabutylammoniumchlorid, Schmelze 90–120°.

b) 0,44 Mol-Äquiv. Methyl-trioctylammoniumchlorid, Schmelze 106°.

c) Produkt im Gleichgewicht mit Ausgangsmaterial, durch präp. GC. in reiner Form isolierbar.

d) 0,2 Mol-Äquiv. Tetrabutylammoniumchlorid in Dimethylformamid.

e) 0,3 Mol-Äquiv. Tetrabutylammoniumbromid, Schmelze 90°.

mol-% genügen, um die gewünschte Umlagerung in ausgezeichneter Ausbeute ablaufen zu lassen. Die Umlagerung kann in Substanz oder in Lösung durchgeführt werden; im Prinzip eignet sich jedes inerte, nicht-nucleophile Lösungsmittel. In der Praxis haben sich unpolare Lösungsmittel (insbesondere Toluol) bewährt.

Nebenreaktionen der Amin-katalysierten Umlagerungen lassen sich bei basenempfindlichen Cyclobutanonen (z. B. solchen mit einer Tribromäthylseitenkette) beobachten. Zudem kann die Tatsache, dass auch Trialkylamine eine Substitutionsreaktion mit 2-Halocyclobutanonen eingehen können ([14], vgl. auch Kap. 4), in einigen Fällen dazu führen, dass die wirksame Konzentration des Katalysators im Laufe der Reaktion rasch abnimmt. In diesen Fällen ist es angezeigt, die Umlagerung mittels einer der beiden nachstehend aufgeführten Varianten durchzuführen.

B. Säure-induzierte Umlagerungen. Wird das Cyclobutanon **6** in mit Salzsäure-Gas gesättigtem Äthanol bei 80° erhitzt, so lassen sich nach 10 Std. 68% **7** isolieren. Präparativ ist diese Methode etwas aufwendiger als die Verfahren A oder C, bei der Herstellung der Cyclobutanone **23**, **25** und **26** (vgl. *Tab. 1*) zeigte sie sich jedoch den andern Umlagerungsvarianten überlegen.

C. Halogenid-induzierte Umlagerungen. Wird **6** im Gemisch mit 8 mol-% Tetra-butylammoniumchlorid in der Schmelze bei 124° erhitzt, so lässt sich nach 6,5 Std. Reaktionsdauer **7** in 83% Ausbeute isolieren. Ähnlich wie das Amin-Verfahren ist auch das Halogenid-Verfahren breit variierbar. Als Katalysatoren eignen sich Ammoniumhalogenide, besonders die gut löslichen Tetraalkylammoniumhalogenide. Mit Vorteil jedoch wird das gleiche Halogenid wie das bei der Umlagerung wandernde verwendet, um Austauschreaktionen (speziell Brom-cyclobutanone → Chlorcyclobutanone, s. *Kap. 4*) zu vermeiden. Verglichen mit dem Amin-Verfahren liegt ein Vorteil des Halogenid-Verfahrens darin, dass auch bei Verwendung grosser Katalysatormengen (bis 3 Mol-Äquiv.) keine Nebenprodukte auftreten. Somit lässt sich die Umlagerung von thermisch labilen Cyclobutanonen stark beschleunigen (Beispiel: Herstellung von **16**, vgl. *Exper. Teil*).

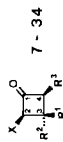
3. Struktur der Umlagerungsprodukte 7–34. – Die Struktur der Umlagerungsprodukte folgt aus Analysen und spektroskopischen Daten. Im IR.-Spektrum zeigen alle Cyclobutanone die Carbonylschwingung bei $1795 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$. Die NMR.-Spektren sind in *Tabelle 2* zusammengefasst.

Die Zuordnung der Konfiguration der Verbindungen **7–9**, **12–16**, **20–27** und **30–34** beruht auf der chemischen Verschiebung der Methyl- bzw. Methylengruppen an C (3) in den ^{13}C -NMR.-Spektren. Deren chemische Verschiebung wird nämlich durch die γ -ständigen Substituenten (d.h. in 2- und 4-Stellung) beeinflusst. Im allgemeinen verursacht ein zur beobachteten Methylgruppe *cis*-ständiger Substituent eine Hochfeldverschiebung (*gauche*- γ -Effekt) [15], während ein *trans*-ständiger Substituent einen geringen Einfluss ausübt. In den *cis*-2,4-disubstituierten Cyclobutanonen hat dann die eine Methylgruppe zwei *cis*-ständige Nachbarn, die andere keinen. Das ergibt z.B. eine chemische Verschiebung von 18,6 ppm für die *cis*-Methylgruppe von **7** und von 27,4 ppm für die *trans*-Methylgruppe. Vergleichswerte liefert das Spektrum des jeweiligen 2,2-disubstituierten Ausgangsmaterials [1], in dem jede Methylgruppe einen *cis*-ständigen Substituenten hat; für **6** z.B. betragen diese Werte 25,1 (CH_3 -*cis* zu Cl) und 23,8 ppm (CH_3 -*cis* zu CH_2CCl_3). Auch im Falle von *trans*-**7** hat jede Methylgruppe einen *cis*-ständigen Nachbarn, wodurch die beiden Methylgruppen näher beieinander absorbieren, bei 23,8 (CH_3 -*cis* zu Cl) und 22,2 ppm (CH_3 -*cis* zu CH_2CCl_3). Eine Zuordnung der beiden Methylgruppen ist hier aufgrund des grösseren *gauche*- γ -Effekts der Methylgruppe einerseits und des grösseren *trans*- γ -Effekts des Cl-Atoms andererseits möglich [16].

Anhand von **33** (X=F) lässt sich das oben aufgeführte Verschiebungsargument mit der Kopplung zwischen Fluor- und (Methyl)-C-Atom überprüfen, da diese Kopplung einer *Karplus*-Beziehung gehorcht [17]; sie bestätigen die aufgrund einer chemischen Verschiebung der Methylgruppen abgeleitete Struktur ($^3J_{\text{C,F}} < 0,3 \text{ Hz}$ für CH_3 *trans* zu F und $^3J_{\text{C,F}} = 7$ für CH_3 *cis* zu F).

Für die Verbindung **8**, **9**, **12–16** und **20** gilt das Verschiebungsargument analog (nach Korrektur für den Einfluss des jeweiligen Substituenten in 3-Stellung, die das Spektrum der entsprechenden Ausgangsverbindungen [1] liefert).

Die für 1,3-*cis*-disubstituierte Cyclobutane sowohl experimentell gemessene als auch berechnete Präferenz der thermodynamisch stabileren di-pseudoäquatorialen Konformation [18] lässt vermuten, dass auch die 2,4-*cis*-disubstituierten Cyclobutanone **7–34** in Lösung der stabileren di-pseudoäquatorialen Konformation auftreten. Für das kristalline *cis*-2-Chlor-3,3-dimethyl-4-(2,2,2-trichloräthyl)cyclobutanon (**7**) wurde diese Konformation durch seine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.



7-34

Tabelle 2. ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Cyclobutanone 7-34

X	R ¹	R ²	R ³	H-C(2) (<i>d</i> , <i>J</i> =2)	H-C(4) (<i>m</i>)	H ₃ C-(3) (<i>s</i>)	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	CH ₃ -C(3)
7	Cl	CH ₃	CH ₂ CCl ₃	4,70	3,47	1,14 u. 1,63	197,0	69,4	36,8	60,6	27,4 u. 18,6
(<i>trans</i> -7)	Cl	CH ₃	CH ₂ CCl ₃	(4,37)	(3,68)	(1,36 u. 1,48)	(198,6)	(70,7)	(36,5)	(63,4)	(23,8 u. 22,2)
8	Cl	H	CH ₂ CCl ₃	5,52	4)	1,83 ^{b)}	198,1	66,0	40,1	58,9	18,8
9	Cl	CH ₃	CH ₂ CCl ₃	4,79	3,44	1,10	197,1	67,4	40,3	59,2	16,1
10	Cl	CH ₃	CH=CH ₂	4,96	3,67	1,20					
11	Cl	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	4,77	3,42	1,01					
12	Cl	CH ₃	C(CH ₃)=CH ₂	4,95	3,80	1,20	196,2	68,3	44,1	58,0	19,3
13	Cl	CH ₃	CH ₂ OCH ₃	5,20	3,97	1,10	197,4	63,8	40,4	54,7	14,3
14	Cl	CH ₃	C ₄ H ₉	4,81	3,46	1,13	197,1	67,9	39,9	59,9	16,5
15	Cl	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₃	4,83	3,36	1,17	197,7	69,0	40,4	64,0	17,5
16	Cl	CH ₃	C ₆ H ₅	5,16	4,05	1,42	196,4	70,3	43,0	59,2	20,1
17	Cl	C ₂ H ₅	CH ₂ CCl ₃	4,73	3,33	-					
18	Cl	-(CH ₂) ₂ -	CH ₂ CCl ₃	5,15	3,96	-					
19	Cl	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CCl ₃	4,94	3,56	-					
20	Cl	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CCl ₃	4,87	3,69	-					
21	Cl	CH ₃	CH ₂ CHCl ₂	4,74	3,31	1,55 u. 1,05	196,9	70,1	47,3	58,2	39,8 u. 28 ^{c)}
22 ^{d)}	Cl	CH ₃	CH ₂ CHClF	4,71	a)	1,57 u. 1,07	198,6	69,4	36,3	58,4	27,5 u. 18,6
				4,69			198,5		58,3	58,3	27,5 u. 18,5
23	Cl	CH ₃	CH ₂ CBr ₃	4,75	3,30	1,65 u. 1,12	196,9	69,6	36,9	63,3	27,8 u. 18,9
24	Cl	CH ₃	CH ₂ CClF ₂	4,73	3,30	1,57 u. 1,09	196,9	69,6	36,7	57,2	27,4 u. 18,4
25	Cl	CH ₃	CH=CCl ₂	4,73	3,98	1,61 u. 1,09	195,8	69,4	38,7	63,6	27,8 u. 19,1
26	Cl	CH ₃	CCl=CCl ₂	4,63 ^{e)}	4,48 ^{e)}	1,65 u. 1,29	193,2	68,5	40,6	65,8	28,8 u. 19,2
(<i>trans</i> -26)	Cl	CH ₃	CCl=CCl ₂			(1,47 u. 1,42)	(195,2)	(71,0)	(49,6)	(70,8)	(24,9 u. 22,6)
27	Cl	CH ₃	Cl	4,66 ^{f)}	4,66	1,57 u. 1,15	194,7	69,3	46,4	69,3	22,3
				4,63 ^{g)}	4,63	1,41	193,2	67,0	39,4	67,0	25,9 u. 18,8
28	Cl	CH ₃	CH ₃	4,66	3,05	1,47 u. 0,97					
29	Cl	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4,60	2,95	1,51 u. 1,02	198,6	69,0	38,9	67,3	28,1 u. 19,3
30	Cl	CH ₃	C ₆ H ₅	4,76	4,25	1,62 u. 0,82	196,4	59,9	36,4	63,2	27,8 u. 21,3
31	Br	CH ₃	CH ₂ CBr ₃	4,96	3,42	1,67 u. 1,18	196,7	59,8	36,4	60,7	27,6 u. 21,0
32	Br	CH ₃	CH ₂ CCl ₃	4,99	3,47	1,67 u. 1,23	198,8	99,7	35,7	56,6	20,7 ^{k)} u. 15,9 ^{l)}
33	F	CH ₃	CH ₂ CCl ₃	5,22 ^{h)}	a)	1,63 ⁱ⁾ u. 1,10 ⁱ⁾	202,7	94,4	35,6	57,9	28,7 u. 16,4
34	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ CCl ₃	4,30	3,15	1,60 u. 1,02					

a) Lage nicht bestimmt (Überlagerung der *m* von H-C(4) und H₃C-C(4)). b) *d*, *J* = 6,5 Hz. c) Signale der -CH₂-C(3)-Gruppen. d) *ca.* (1:1)-Diastereomerenmisch. e) Die Daten für H-C(2) und H-C(4) sind unter sich austauschbar. f) Signale von *trans*-27 (ganze Zeile). g) Signale von *cis*-27 (ganze Zeile). h) *J*(H,F) = 53 Hz. i) *J*(H,F) ≈ 0. j) *J*(H,F) = 3 Hz. k) *J*(C,F) ≈ 0 Hz. l) *J*(C,F) = 7 Hz.

Figur 1 zeigt eine ORTEP-Zeichnung der Molekel 7 mit der Numerierung der Atome. In den Tabellen 3–5 (s. *Exper. Teil*) sind die Bindungslängen, Bindungswinkel bzw. Koordinaten der Atome von 7 zusammengestellt.

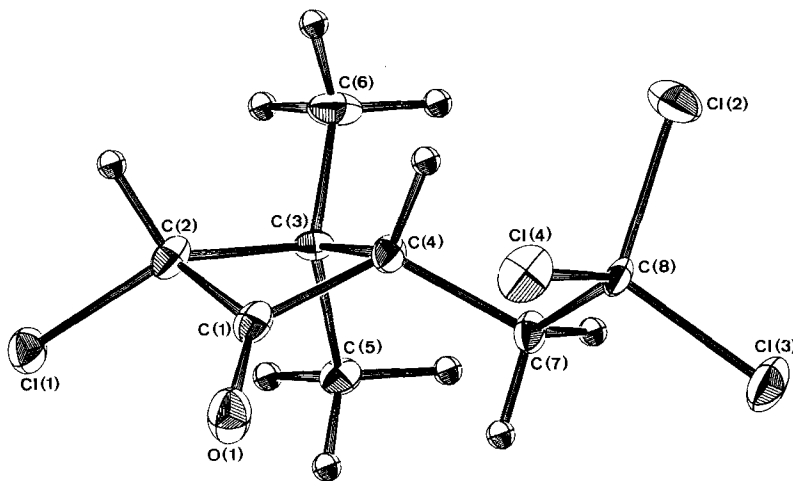


Fig. 1. Räumliche Darstellung (ORTEP) von (7) mit Numerierung

Innerhalb der Messgenauigkeit entsprechen alle Bindungslängen und -winkel den erwarteten Werten. Der Vierring ist nicht planar, der Normalenwinkel zwischen den durch die Atome C(1), C(2) und C(3) sowie C(1), C(3) und C(4) definierten Ebenen beträgt 31° (s. Fig. 2)⁷⁾.

Aus der Seitenprojektion von 7 in der Richtung der C(4),C(2)-Bindungsachse (s. Fig. 2) lässt sich eine ungewöhnliche Abweichung sowohl der *endo*-Methylgruppe an C(3) als auch des Carbonyl-O-Atoms nach der *endo*-Seite des gefalteten Cyclobutanons ablesen. Die Abweichung von O(1) von der durch C(1), C(2) und C(4) definierten Ebene beträgt $0,225 \text{ \AA}$ bzw. 11° und ist damit wesentlich grösser als bei anderen röntgenstrukturanalytisch vermessenen Cyclobutanonen⁸⁾.

Eine Erklärung für diese ausgeprägte Einschwenkung des Carbonyl-O-Atoms O(1) in den *endo*-Raum des gefalteten 7 ist nicht einfach zu finden. Möglicherweise ist sie das Resultat der sterischen Abstoßung zweier entlang der Kristallachse *a* benachbarten Molekeln; der intermolekulare Abstand zwischen $H^A-C(7)$ und O(1)

⁷⁾ Dieser Wert liegt im Bereich der bekannten Spitzenwerte für monocyclische Cyclobutane (etwa $30 \pm 5^\circ$) [18]. Über Normalenwinkel von 2,4-*cis*-disubstituierten Cyclobutanonen ist bislang nichts veröffentlicht worden; in kristallinem 2,2-Dichlor-3-phenylcyclobutanon beträgt er $16,6 \pm 0,9^\circ$ [19].

⁸⁾ Bei 2,2-Dichlor-3-phenylcyclobutanon beträgt die anhand der veröffentlichten Röntgenstrukturdaten berechnete *endo*-Abweichung des Carbonyl-O-Atoms O(1) von der Ebene durch die C-Atome C(1), C(2) und C(4) $0,05 \text{ \AA}$ [19]. Die analog für *cis*-2,4-Dibrom-2,4-di-*t*-butylcyclobutanon berechnete O(1)-Abweichung nach der *endo*-Seite beträgt $0,12 \text{ \AA}$ [20]. Schliesslich wird für *cis*-2,4-Dibenzyl-2,4-diphenyl-1,3-cyclobutandion eine $0,08 \text{ \AA}$ Abweichung von O(1) nach der *endo*-Seite angegeben [21].

beträgt 2,53 Å und ist damit etwas kleiner als die Summe der *van-der-Waals*-Radien von 2,60 Å⁹⁾.

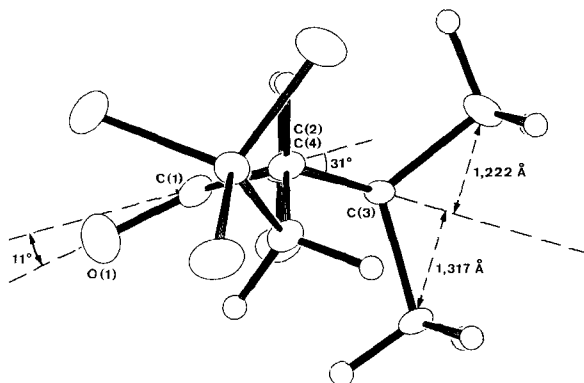


Fig. 2. Seitenansicht von **7** in Richtung C(4)–C(2)

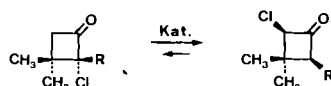
4. Mechanistische Aspekte. – Die experimentellen Befunde lassen erkennen, dass die Umlagerung der α -Halogen-cyclobutanone in die entsprechenden α' -Halogen-cyclobutanone **7–33** thermodynamisch kontrolliert ist. Im Falle der Cyclobutanone **6** und **35**, die in α -Stellung mit den elektronenziehenden Gruppen CH_2CCl_3 bzw. Cl substituiert sind, liegt das Gleichgewicht vollständig auf der Seite der α' -Halogen-cyclobutanone **7** bzw. **27** (Schema 3). Eine Rückumlagerung wird in diesen Fällen nicht beobachtet. Anders liegt der Fall der 2-Alkylcyclobutanone **36** und **37**: Hier lässt sich die Umlagerung nur unvollständig durchführen, da sich ein Gleichgewicht einstellt. So beträgt z. B. **36/28** im Gleichgewicht 57:43, unabhängig davon, ob von **36** oder **28** ausgegangen wird.

Thermodynamische Kontrolle wird nicht nur bezüglich der Regioselektivität, sondern auch bezüglich der Stereoselektivität der Produktbildung beobachtet. Wie im Kap. 3 dargelegt, besitzen die Hauptprodukte der Umlagerung in allen Fällen die jeweils thermodynamisch stabilste Konfiguration, bei der die Substituenten in 2- und 4-Stellung *cis*-ständig angeordnet sind und, im Falle verschiedenartiger

⁹⁾ Diese durch die Kristall-Packung bedingte Abstossung kann die *endo*-Abweichung von O(1) im kristallinen **7** erklären, hingegen kann sie *a priori* nicht als Ursache für die O(1)-*endo*-Abweichung gelten, die in drei weiteren Cyclobutanonen (s. Fussnote 8) gemessen wurde. Es bietet sich deswegen eine andere spekulative Erklärung an, die ein Cyclobutan-Modell mit «Bananen»-Bindungen ('bent-bond model') gemäss *Coulson & Moffitt* [22] berücksichtigt. Unter der Annahme, dass auch das Cyclobutanon **7** C,C-Ringbindungen mit mindestens schwachem «Bananen»-Charakter enthält, dürfte sich der Schwerpunkt der Elektronendichte der Bindungen zwischen den jeweiligen C-Ringatomen nicht nur ausserhalb des Cyclobutanrings, d. h. der C,C-Bindungsachsen, sondern auch oberhalb der beiden Ebenen (d. h. C(1)–C(2)–C(4) bzw. C(2)–C(3)–C(4)) im gefalteten **7** befinden. Die Bindungen zwischen C(1) und C(2), C(4) sowie zwischen C(3) und C(4) in *Figur 2* müssten somit nach oben gekrümmt gezeichnet werden. Elektronischen Zwängen folgend würde dann das Carbonyl-O-Atom und der Mittelpunkt zwischen den beiden Methylgruppen etwa in der Fortsetzung solcher gekrümmter «Bananen»-Bindungen erscheinen (s. *Fig. 2*). Damit stehen die *p*-Orbitale am C(1) und O(1) senkrecht auf der C(1)-Tangentialebene der «Bananen»-Bindungen, was eine optimale sp^2 -Hybridisierung am C(1) ergibt. – Für eine interessante Diskussion zu diesem Problem danken wir Herrn Prof. A. Eschenmoser und Dr. H. R. Blattmann herzlich.

Gruppen in Stellung 3, bezüglich des grösseren Substituenten die *trans*-Stellung einnehmen. Die Äquilibration der Umlagerungsprodukte zum Endprodukt mit der energetisch günstigsten Konfiguration (d. h. **9** im Beispiel von *Schema 4*) erfolgt somit unter den angegebenen Reaktionsbedingungen rascher als die *Cine*-Umlagerung selber. Wird z. B. ein (1:1)-Gemisch der Stereoisomeren **38a** und **38b** mit 8 mol-% Tributylamin in Chlorbenzol bei 124° umgelagert (s. *Schema 4*), so reagieren beide Isomeren mit gleicher Geschwindigkeit; ¹H-NMR.-spektroskopisch lässt sich zeigen, dass bereits bei geringem Umsatz der Anteil des Hauptproduktes **9** unter den Umlagerungsprodukten überwiegt¹⁰⁾.

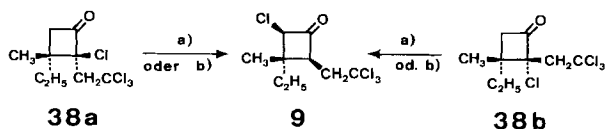
Schema 3



R = CH ₂ CCl ₃	6 (0 %)	7 (100 %)
R = Cl	35 (0 %)	27 (100 %)
R = CH ₃	36 (57 %)	28 (43 %)
R = CH ₂ CH(CH ₃) ₂	37 (15 %)	29 (85 %)

Die gleiche Beobachtung wird auch dann gemacht, wenn als Katalysator Tetrabutylammoniumchlorid in Chlorbenzol eingesetzt wird. Die Umlagerung verläuft dabei (bei gleicher Temperatur und Katalysatorkonzentration) etwa fünfmal langsamer.

Schema 4



- a) Chlorbenzol/0,08 Mol-Äquiv. Tributylamin/124°.
 b) Chlorbenzol/0,08 Mol-Äquiv. Tetrabutylammoniumchlorid/124°.

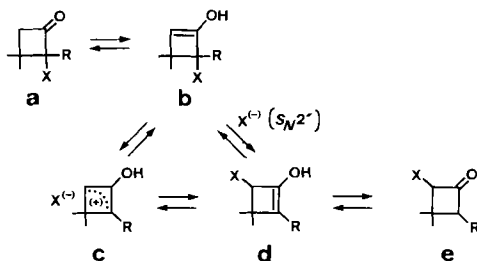
Eine Aussage über den Mechanismus der ($\alpha \rightarrow \alpha'$)-Halogenwanderungen aufgrund stereochemischer Aspekte wird durch das Vorliegen der thermodynamischen Produktkontrolle verunmöglicht. Obwohl nur qualitative kinetische Daten vorliegen, soll dennoch auf mögliche Mechanismen dieser *Cine*-Umlagerung spekulativ eingegangen werden.

¹⁰⁾ Das ¹H-NMR.-Spektrum zeigt im Bereiche von 4,6-4,2 ppm vier Dublette von H-C(2) der vier möglichen stereoisomeren *Cine*-Umlagerungsprodukte, wobei der Anteil des Signals von **9** bei 4,58 ppm nach 25proz. Umsatz bereits 80% beträgt.

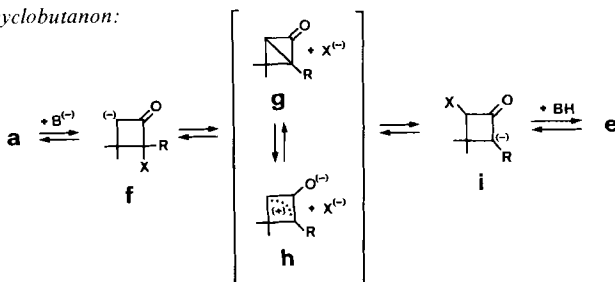
Es sind die in *Schema 5* dargestellten Möglichkeiten i) und ii) denkbar.

Schema 5. Mögliche Mechanismen der ($\alpha \rightarrow \alpha'$)-Halogenwanderung in α -Halogenocyclobutanonen ($X = \text{Cl}$ oder Br)

i) via *Enol*:



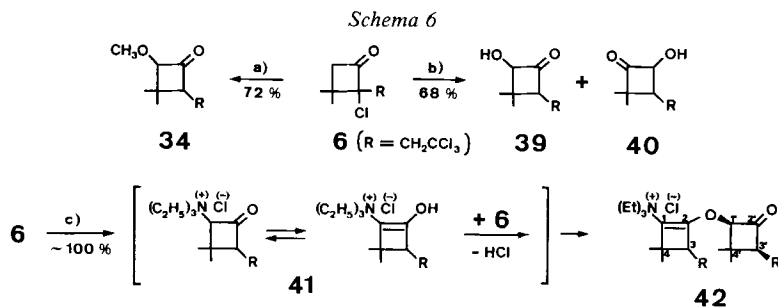
ii) via *Enolat/Bicyclobutanon*:



Die Voraussetzung für den Reaktionsweg i), nämlich die Enolisierung $\mathbf{a} \rightleftharpoons \mathbf{b}$, wird unter allen Umlagerungsbedingungen (A: basisch, B: stark sauer, C: ionisches, polares Medium; vgl. *Tabelle 1*) erfüllt. Eine nucleophile Substitution $\mathbf{b} \rightarrow \mathbf{d}$ kann (S_N2') bzw. *via* das Ionenpaar \mathbf{c} erfolgen. Für diesen Reaktionsschritt sind insbesondere die Bedingungen der Verfahren B und C geeignet¹¹⁾, während er bei der Amin-Katalyse A weniger begünstigt sein sollte. Mangels externem Nucleophil könnte die Umlagerung nämlich nur *via* Kollaps des Ionenpaars \mathbf{c} erfolgen, dessen Ausbildung jedoch unter den bevorzugten Reaktionsbedingungen (unpolare Lösungsmittel) erschwert sein sollte. Würde unter allen Reaktionsbedingungen der Weg i) beschränkt, so wäre zu erwarten, dass die Amin-katalysierte Umlagerung von allen Varianten die langsamste darstellt. Da aber genau das Gegenteil beobachtet wird, ist anzunehmen, dass für die Amin-katalysierte Umlagerung ein anderer Mechanismus zum Zuge kommt. Der Weg ii) *via* Enolat \mathbf{f} unter Ausbildung des Bicyclobutanons \mathbf{g} bzw. der dipolaren Spezies \mathbf{h} ist zwar aufgrund des vorhandenen experimentellen Materials nicht beweisbar, bietet sich aber als plausible Alternative an. Bicyclo[1.1.0]butan-Derivate können sehr leicht durch 1,3-Eliminierung aus den entsprechenden Halogenocyclobutanen erhalten werden [24]. Auch für die Ausbildung der Oxidoallyl-Spezies \mathbf{h} sind die geometrischen Bedingungen nahezu ideal: Nach Berechnungen von *Carpenter* beträgt der Winkel zwischen den C-Atomen im offenen Oxidoallyl-Kation nämlich $81,5^\circ$ [25].

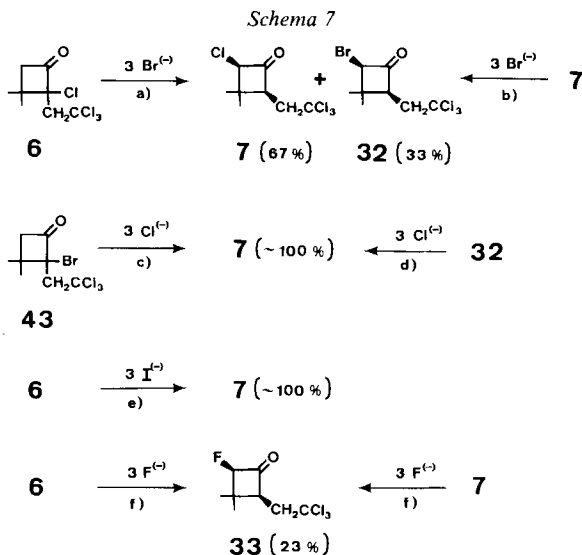
Mit den Reaktionsweisen i) wie auch ii) im Einklang ist die Beobachtung, dass in Gegenwart von konkurrenzfähigen Nucleophilen anstelle der *Cine*-Umlagerung eine *Cine*-Substitution auftritt. So z. B. wird bei der Reaktion von **6** mit Triäthylamin

¹¹⁾ Über die säurekatalysierte ($\alpha \rightarrow \alpha'$)-Halogenwanderung in offenkettigen Ketonen bzw. Cyclohexanon-Derivaten wurde schon mehrfach berichtet, wobei einerseits Allyl-Umlagerung des Halogenid-Ions *via* Enol analog zu Weg i), andererseits auch, speziell bei Brom-Ketonen, ein Dehalogenierung-Halogenierungsmechanismus angenommen wurde (vgl. [23] und dort zit. Lit.).



- a) Triäthylamin/Methanol/25°/28 Std.
 b) 1N Na₂CO₃ (H₂O)/Dioxan/70°/7 Std.
 c) Triäthylamin/CDCl₃/-12°/7 Tage.

in Methanol nur das Methoxy-cyclobutanon **34** gebildet (s. *Schema 6*)¹²). Die Reaktion von **6** in wässrigem Hydrogencarbonat liefert ein (2:1)-Gemisch der Hydroxy-cyclobutanone **39** und **40**¹³). Auch Triäthylamin kann substituierend wirken: Bei Umsatz von **6** mit einer äquimolaren Menge Triäthylamin in Chloroform wird schon in der Kälte quantitativ das «Dimere» **42** *via* das nicht isolierbare Ammoniumsalz **41** gebildet¹⁴).



- a) 3 Mol-Äquiv. Tetrabutylammoniumbromid/Schmelze 110°/6 Std.
 b) 3 Mol-Äquiv. Tetrabutylammoniumbromid/Schmelze 100°/1 Std.
 c) 3 Mol-Äquiv. Tetrabutylammoniumchlorid/Schmelze 90°/4 Std.
 d) 3 Mol-Äquiv. Tetrabutylammoniumchlorid/Schmelze 100°/1 Std.
 e) 3 Mol-Äquiv. Tetrabutylammoniumjodid/Schmelze 110°/6 Std.
 f) 3 Mol-Äquiv. Kaliumfluorid/0,1 Äquiv. Dibenzo-18-crown-6/Xylol/120°/18 Std.

¹²) Analoge *Cine*-Substitutionen mit O-Nucleophilen (mit Alkoholat- und Acetoxy-Anionen) wurden schon früher an anderen Halogencyclobutanonen beobachtet [3] [26].

¹³) Unter diesen Bedingungen wird kein Produkt einer *Favorskii*-Ringkontraktion gebildet.

¹⁴) Das umlagerte Cyclobutanon **7** ist unter den gleichen Bedingungen gegenüber Triäthylamin inert.

Bei der *Cine*-Substitution mit externen Halogeniden wird thermodynamische Kontrolle beobachtet: Erhitzen von **6** mit 3 Mol-Äquiv. Tetrabutylammoniumbromid liefert ein (2:1)-Gemisch der Produkte **7** und **32** (Weg a); s. *Schema 7*). Das gleiche Gemisch wird auch erhalten, wenn **7** mit 3 Mol-Äquiv. Tetrabutylammoniumbromid erhitzt wird (Weg b)). Ausgehend von **43** [1] bzw. **32** wird hingegen in Gegenwart von 3 Mol-Äquiv. Tetraammoniumchlorid nur die Bildung von **7**¹⁵⁾ beobachtet (Weg c) bzw. d)). Beim Erhitzen von **6** mit Tetrabutylammoniumjodid wird nur **7**, jedoch kein Jodcyclobutanon gebildet. Reaktion von **6** oder **7** mit Kaliumfluorid/Kronenäther in Xylol bei 120° liefert das Fluorcyclobutanon **33**, jedoch nur in schlechter Ausbeute, da Kondensationsreaktionen die Bildung von **33** konkurrieren.

Die hier beschriebene *Cine*-Umlagerung und *Cine*-Substitution lassen sich also auch verwenden, um Cyclobutanone mit verschiedenartiger Abgangsgruppe in α' -Stellung zu synthetisieren. Damit ist es möglich geworden, die Reaktivität verschiedener Abgangsgruppen sowie die Stereoselektivität der *Favorskii*-Umlagerung der Cyclobutanone zu studieren [2c].

5. Bedeutung der Befunde. – Die vorliegende *Cine*-Umlagerungs- bzw. *Cine*-Substitutionsreaktion von leicht zugänglichen 2-Halo-2-haloalkylcyclobutanonen [1] hat einen variationsreichen präparativen Zugang zu den neuen, auf anderen Wegen wahrscheinlich nur schwierig herstellbaren 4-Halo-2-haloalkylcyclobutanonen **7–32** eröffnet. Bei diesen Cyclobutanonen können die Substituenten R¹, R² und R³ in breiten Grenzen variiert werden. Die stereoselektive Bildung der 4-Halogen-cyclobutanone und deren stereoselektive *Favorskii*-Ringkontraktionen erlauben es, zu 3,3-disubstituierten *cis*-2-Haloalkyl-cyclopropan-carbonsäuren zu gelangen. Die Synthese von *cis*-**3** (X = Cl bzw. Br) *via* **7** bzw. **23** stellt ein Beispiel einer besonders wirtschaftlichen und in industriellem Massstab durchführbaren Synthese von wichtigen Pyrethroid-Vorläufern dar [27].

Experimenteller Teil

Allgemeines. Siehe [28]. Die Herstellung der Ausgangsmaterialien, der 2-Halogencyclobutanone **A** (vgl. *Tabelle 1*), ist in [1] beschrieben. Die hier nicht beschriebene Herstellung der Cyclobutanone **8–15**, **17–22** und **24–32** erfolgt analog den exemplarisch aufgeführten Vorschriften für **7**, **16** und **23**. Vergleichende Ausbeuteangaben, Smp. und spektrale Daten sind den *Tabellen 1* und *2* zu entnehmen.

1. Präparative *Cine*-Umlagerung von 2-Halogencyclobutanonen. – a) *Trialkylamin-katalysierte Umlagerung. Herstellung von cis-2-Chlor-4-(2',2',2'-trichloräthyl)-3,3-dimethyl-cyclobutanon (7).* Es werden 132 g (0,5 mol) 2-Chlor-2-(2',2',2'-trichloräthyl)-3,3-dimethyl-cyclobutanon (**6**) [1] mit 700 ml Toluol und 1 ml Triäthylamin versetzt und unter Rückfluss gekocht. Nach 13 Std. wird erneut 1 ml Triäthylamin zugegeben und 7 Std. weitergekocht. Nach dem Erkalten wird das Gemisch zuerst mit verd. Salzsäure und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der erstarrte, im DC. einheitliche Rückstand (124 g; 94%) wird aus Hexan kristallisiert: 105,8 g **7** vom Smp. 56–57°. – ¹H- und ¹³C-NMR.: s. *Tab. 2*.

C₈H₁₀Cl₄O (263,98) Ber. C 36,40 H 3,82 Cl 53,72% Gef. C 36,60 H 3,82 Cl 53,68%

¹⁵⁾ Die Nachweisgrenze von **32** beträgt ca. 5%. Unter Berücksichtigung der bei Weg a) beobachteten Gleichgewichtsverhältnisse lässt sich der Anteil von **32** im Gleichgewicht $7 + Cl^- \rightleftharpoons 32 + Br^-$ unter den Bedingungen c) und d) zu 2,6% errechnen.

b) *Chlorwasserstoff-katalysierte Umlagerung. Herstellung von cis-4-(2',2',2'-Tribromäthyl)-2-chlor-3,3-dimethylcyclobutanon (23).* – Mit HCl-Gas werden 220 ml abs. Äthanol gesättigt. Nach Zugabe von 22,8 g (54 mmol) 2-(2',2',2'-Tribromäthyl)-2-chlor-3,3-dimethylcyclobutanon [1] wird 5 Std. bei 80° gerührt. Dann wird i. RV. auf ca. 1/3 des Ausgangsvolumens eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird zunächst mit ges. NaCl-, dann mit NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol chromatographiert: 17,1 g (75%) **23**; Smp. 87–89°. – ¹H- und ¹³C-NMR.: s. Tab. 2.

C ₈ H ₁₀ Br ₃ ClO	Ber.	C 24,18	H 2,54	Br 60,33	Cl 8,92%
(397,35)	Gef.	„ 24,09	„ 2,65	„ 59,96	„ 9,04%

c) *Halogenid-induzierte Umlagerung. Herstellung von r-2-Chlor-c-4-(2',2',2'-trichloräthyl)-c-3-methyl-2-phenylcyclobutanon (16).* Ein Gemisch von 32,6 g (100 mmol) 2-Chlor-2-(2',2',2'-trichloräthyl)-3-methyl-3-phenylcyclobutanon (ca. (1:1)-Diastereomeregemisch) [1] und 17,9 g (44 mmol) Methyl-trioctylammoniumchlorid wird 5 Std. bei 106° gerührt. Nach dem Erkalten wird das Produkt in Toluol aufgenommen und durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Toluol 4:1 von geringen Mengen unpolarer Nebenprodukte sowie vom Ammoniumsalz befreit. Eindampfen der reinen Fraktionen ergibt 28,6 g (88%) **16**, Smp. 100–104°; nach Umkristallisieren aus Hexan Smp. 105–106°. – ¹H- und ¹³C-NMR.: s. Tab. 2.

C ₁₃ H ₁₂ Cl ₄ O (326,05)	Ber.	C 47,89	H 3,71	Cl 43,49%	Gef.	C 47,91	H 3,86	Cl 43,62%
--	------	---------	--------	-----------	------	---------	--------	-----------

2. Untersuchungen über den thermodynamisch kontrollierten Verlauf der (α → α)-Halogenwanderungen. – *Versuch a).* Eine Lösung von 264 mg (1 mmol) **7** in 1 ml Chlorbenzol wird im NMR.-Röhrchen auf 115° erhitzt und mit 12 μl (0,05 mol) Tributylamin versetzt. Nach 5 Min. zeigt das ¹H-NMR. neben den Signalen von **7** (4,48 (*d*, *J*=2; H-C(2)); 1,28 und 0,85 (je *s*; 2 H₃C-C(3)) auch diejenigen von *trans*-**7** (gleichbedeutende Signale bei 4,18, 1,23 und 0,97). Nach 1 Std. wie auch nach 15 Std. beträgt das Verhältnis *7/trans*-**7**=9:1. Andere Produkte, z. B. **6** (CH₃-Signale bei 1,15 und 1,04), sind nicht nachweisbar (≤1%).

Versuch b). Eine Lösung von 1,47 g (10 mmol) 2-Chlor-2,3,3-trimethylcyclobutanon (**36**) in 1 ml Dimethylformamid wird mit 0,46 g (2 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid auf 116–120° erhitzt. Proben der Lösung werden nach Verdünnen mit Wasser mit Pentan extrahiert. Im GC. beträgt das Verhältnis **36/28** nach 120 Min. 58:42 und nach 180 Min. 57:43. Durch präp. GC. (5% SE-52/Chromosorb/100°) wird eine Probe **28** in reiner Form erhalten.

Versuch c). Eine Lösung von 1,47 g (10 mmol) 2-Chlor-3,3,4-trimethylcyclobutanon (**28**; aus 2-Methyl-2-buten und Chlorketen erhalten [29]) wird analog Versuch b) umgelagert. Nach 120 Min. wird ein Verhältnis **36/28** von 56:44 gemessen.

Versuch d). Eine Lösung von 270 mg (0,97 mmol) (1:1)-Diastereomeregemisch von 3-Äthyl-2-chlor-2-(2',2',2'-trichloräthyl)-3-methylcyclobutanon (**38a** und **38b**) [1] wird zusammen mit 14,5 mg (0,078 mmol) Tributylamin in 1 ml Chlorbenzol bei 124° erhitzt. Nach 15 Min. hat sich die Intensität der H₃C-C(3)-Signale (1,10 bzw. 1,02 ppm) von **38a/b** um je ca. 25% vermindert. Neu treten bei 4,60–4,20 ppm die Signale von H-C(4) der Umlagerungsprodukte auf, wobei der Anteil des Signals von *t*-3-Äthyl-*r*-2-chlor-c-4-(2',2',2'-trichloräthyl)-3-methylcyclobutanon (**9**) bei 4,58 ppm (*d*, *J*=2 Hz) bereits ca. 80% beträgt. Dieser Anteil vergrößert sich im Laufe des Erhitzens noch und beträgt nach 12½ Std. ca. 90–95%.

Versuch e). Eine Lösung von 270 mg **38a/b** (1:1) wird mit 22,5 mg (0,078 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid in 1 ml Chlorbenzol bei 124° erhitzt. Nach 2 Std. beträgt der Umsatz ca. 33%. Im übrigen gelten die gleichen Beobachtungen wie unter d).

3. Nucleophile Substitution an 2-Halogencyclobutanonen. – a) *Bildung von 4-(2',2',2'-Trichloräthyl)-2-fluor-3,3-dimethylcyclobutanon (33).* Eine Lösung von 26,4 g (0,1 mol) **7** und 3,6 g (0,01 mol) Dibenzo-18-crown-6 in 100 ml Xylol wird mit 17,4 g (0,3 mol) trockenem Kaliumfluorid versetzt und 18 Std. bei 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wird filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand an 250 g Kieselgel mit Petroläther/Äther (0–100%) filtriert. Die **33** sowie höher molekulare Produkte enthaltenden Fraktionen werden eingeeengt und i. V. destilliert: 5,6 g (23%) farbloses **33** als Öl mit Sdp.75–80°/35 Torr. – ¹H- und ¹³C-NMR.: s. Tab. 2.

C ₈ H ₁₀ Cl ₃ FO	Ber.	C 38,82	H 4,07	Cl 42,97	F 7,67%
(247,52)	Gef.	„ 38,96	„ 4,02	„ 42,52	„ 7,64%

b) *Bildung von 2-(2',2',2'-Trichloräthyl)-4-methoxy-3,3-dimethylcyclobutanon (34).* Eine Lösung von 13,2 g (50 mmol) **6** in 100 ml Methanol wird mit 5,6 g (55 mmol) Triäthylamin 28 Std. bei RT. gerührt.

Das Gemisch wird mit 150 ml 2N HCl versetzt, die entstandene Emulsion mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand liefert nach Kristallisation aus Hexan 9,4 g (72%) **34**, Smp. 48–50°. – ^1H - und ^{13}C -NMR.: s. *Tab. 2*.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{O}_2$ (259,5) Ber. C 41,6 H 5,0 Cl 41,0% Gef. C 41,5 H 5,0 Cl 40,8%

c) *Bildung von 4-(2',2',2'-Trichloräthyl)-2-hydroxy-3,3-dimethylcyclobutanon (39) und 3-(2',2',2'-Trichloräthyl)-2-hydroxy-4,4-dimethylcyclobutanon (40)*. Ein Gemisch von 52,8 g (0,2 mol) **6**, 500 ml 1N Na_2CO_3 und 20 ml Dioxan wird 6 Std. bei 70° gerührt. Dann wird mit 18proz. Salzsäure sauer gestellt und mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft: 32,4 g (67%) viskoses Öl, bestehend aus **39** und **40** im Verhältnis 2:1. – IR. (CHCl_3): u. a. 3300 (OH), 1780 (CO). – ^1H -NMR.: **39**: 4,71 (*d*, $J=2$, H–C(2)); 3,3–2,6 (*m*, 3 H); 1,60 und 1,00 (je *s*, 2 H_3C –C(3)); **40**: 4,90 (*d*, $J=8$, H–C(4)); 3,3–2,6 (*m*, 3 H); 1,41 und 1,23 (je *s*, 2 H_3C –C(2)).

d) *Reaktion von 6 mit Triäthylamin: Herstellung von 3-(2,2,2-Trichloräthyl)-[2-{3'-(2,2,2-trichloräthyl)-4',4'-dimethyl-2'-oxo-1'-cyclobutoxy]-4,4-dimethyl-1-cyclobutenyl}-triäthylammonium-chlorid (42)*. Eine Lösung von 1,056 g (4 mmol) **6** in 3 ml Deuteriochloroform wird bei ca. –40° langsam mit einer Lösung von 404 mg (4 mmol) Triäthylamin in 1 ml Deuteriochloroform versetzt. Nach 7 Tagen Stehen bei –12° kann im DC. kein **6** mehr nachgewiesen werden. Gemäss NMR. werden 1 Mol-Äquiv. Triäthylamin-hydrochlorid sowie 1 Mol-Äquiv. **42** als (2:3)-Epimerengemisch erhalten. – IR. (CHCl_3): u. a. 1782 (CO), 1703 (C=C). – ^1H -NMR.¹⁶⁾: 5,39 bzw. 5,20 (je ein *d*, $J=2$, Intensitätsverhältnis 2:3, total 1 H, H–C(1') (je *trans*)); 4,00–3,65 (*qa*, $J=7$, 6 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$); 3,60–2,60 (*m*, überlagert von *qa* mit $J=7$ von $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}^+$ –C(1), total 13 H); 1,69 (*s*, 3 H, H_3C –C(2') (*trans*)); 1,68–1,30 (*m*, 8 CH_3); 1,10 (*s*, 3 H, H_3C –C(2') (*cis*)). – ^{13}C -NMR.: 199,7, 199,5 (je *s*, C(4')); 143,5, 143,3 (je *s*, C(2)); 116,0, 114,1 (je *s*, C(1)); 98,2, 97,7, 97,6 (je *s*, CH_2 CCl_3); 89,6, 89,1 (je *d*, C(1')); 58,5, 57,8 (je *d*, C(1')); 55,2, 55,1 (je *t*, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}^+$ –C(2)); 50,3, 48,3 (je *d*, C(3)); 48,8, 48,7 (je *t*, CH_2CCl_3); 46,1 (*t*, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}$); 45,3, 45,0 (je *s*, C(4)); 36,0, 35,6 (je *s*, C(2')); 27,5, 26,8, 26,6 (je *qa*, CH_3 –C(4), CH_3 –C(2') (*trans*)); 23,4, 23,3 (je *qa*, CH_3 –C(4) (*cis*)); 17,1 16,7 (je *qa*, CH_3 –C(2') (*cis*)); 8,8 (*qa*, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}$); 8,6 (*qa*, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}^+$ –C(2)).

e) Die Schmelze von 2,64 g (10 mmol) **6** und 9,66 g (30 mmol) Tetrabutylammoniumbromid wird 6 Std. bei 110° gerührt (s. Weg a) in *Schema 7*). Das Gemisch wird in Toluol/Cyclohexan 1:1 aufgenommen und durch Filtration über wenig Kieselgel vom Ammoniumsalz befreit. Eindampfen des Filtrats ergibt 2,37 g Gemisch, das gemäss ^1H -NMR. aus **7** und **32** im Verhältnis 2:1 besteht.

f) Ein Gemisch von 3,08 g (10 mmol) 2-Brom-2-(2',2',2'-Trichloräthyl)-3,3-dimethylcyclobutanon (**43**) [1] und 8,35 g (30 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid wird bei 90° gerührt (s. Weg c) in *Schema 7*). Nach 1 Std. zeigt das ^1H -NMR. einer Probe **32/7** im Verhältnis 1:15 an; nach 4 Std. ist nur noch **7** nachweisbar.

g) Die Schmelze von 2,64 g (10 mmol) **6** und 10,82 g (30 mmol) Tetrabutylammoniumjodid wird 6 Std. bei 110° gerührt (s. Weg e) in *Schema 7*). Nach Aufarbeitung gemäss b) zeigt das ^1H -NMR. des Rohproduktes nur die Signale von **7/trans-7** (95:5). Umkristallisation aus Hexan liefert 1,90 g (72%) **7**, Smp. 54–56°.

h) Gleichgewichtsversuche $\text{32} + \text{Cl}^- \rightleftharpoons \text{7} + \text{Br}^-$ werden analog den vorangehenden Versuchen e)–g) durchgeführt (s. *Schema 7*).

4. Röntgenstrukturanalytischer Teil. – *Kristalldaten*: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{OCl}_4$, MG. = 264,00, Kristallsystem monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, Zellkonstanten $a=6,375$, $b=18,030$, $c=9,886$ Å, $\beta=90,40$, $Z=4$. Im Bereich von $6^\circ \leq 2\theta \leq 110^\circ$ wurden auf einem Philips-PW-1100-Diffraktometer 1591 Reflexe vermessen (CuK α -Strahlung, Graphit-Monochromator). Daraus resultierten nach der Datenreduktion 1355 signifikante Intensitäten ($I > 2\sigma(I)$).

Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst (Programm MULTAN 77). Blockdiagonale Verfeinerungen nach der Methode der kleinsten Quadraten mit anisotropen Temperaturfaktoren konvergieren bei $R=0,098$ für alle Nicht-H-Atome. Die 10 H-Atome konnten in einer Differenz-Fourier-Synthese lokalisiert werden. Die Mitverfeinerung der H-Atome mit isotropen Temperaturfaktoren verbesserte den R-Faktor auf 0,078. Die endgültigen Lageparameter sind in *Tabelle 5* aufgeführt.

¹⁶⁾ Die Bezeichnungen *cis* bzw. *trans* stehen für die Beziehung bzgl. der CH_2CCl_3 -Gruppe in Cyclobutanringen.

Tabelle 3. Bindungslängen [\AA] in 7

Bindung	Länge	Bindung	Länge
C(1)–C(2)	1,493 (14)	C(3)–C(6)	1,516 (14)
C(1)–C(4)	1,531 (13)	C(4)–C(7)	1,539 (13)
C(1)–O(1)	1,212 (12)	C(7)–C(8)	1,504 (14)
C(2)–C(3)	1,569 (13)	C(8)–Cl(2)	1,781 (10)
C(2)–Cl(1)	1,762 (10)	C(8)–Cl(3)	1,770 (10)
C(3)–C(4)	1,550 (13)	C(8)–Cl(4)	1,789 (10)
C(3)–C(5)	1,535 (14)		

Tabelle 4. Bindungswinkel [$^\circ$] in 7

Winkel	Grad	Winkel	Grad
C(2)–C(1)–C(4)	91,2 (7)	C(5)–C(3)–C(6)	112,8 (8)
C(2)–C(1)–O(1)	133,3 (9)	C(1)–C(4)–C(3)	86,0 (7)
C(4)–C(1)–O(1)	133,6 (9)	C(1)–C(4)–C(7)	120,0 (8)
C(1)–C(2)–C(3)	86,6 (7)	C(3)–C(4)–C(7)	120,3 (8)
C(1)–C(2)–Cl(1)	119,7 (7)	C(4)–C(7)–C(8)	112,4 (8)
C(3)–C(2)–Cl(1)	120,9 (7)	C(7)–C(8)–Cl(2)	110,8 (7)
C(2)–C(3)–C(4)	87,7 (7)	C(7)–C(8)–Cl(3)	110,0 (7)
C(2)–C(3)–C(5)	111,1 (8)	C(7)–C(8)–Cl(4)	112,9 (7)
C(2)–C(3)–C(6)	115,3 (8)	Cl(2)–C(8)–Cl(3)	108,8 (5)
C(4)–C(3)–C(5)	112,4 (8)	Cl(2)–C(8)–Cl(4)	107,1 (5)
C(4)–C(3)–C(6)	115,2 (8)	Cl(3)–C(8)–Cl(4)	107,1 (5)

Tabelle 5. Koordinaten der Atome in 7

Atom	X/A	Y/B	Z/C
C(1)	0,1418 (15)	0,8551 (5)	0,8185 (10)
C(2)	0,0897 (16)	0,7918 (5)	0,9097 (10)
C(3)	-0,1463 (14)	0,8079 (5)	0,8743 (9)
C(4)	-0,0786 (14)	0,8875 (5)	0,8346 (10)
C(5)	-0,2190 (15)	0,7621 (5)	0,7518 (10)
C(6)	-0,2963 (18)	0,8031 (6)	0,9923 (11)
C(7)	-0,1856 (15)	0,9273 (5)	0,7150 (10)
C(8)	-0,1780 (14)	1,0104 (6)	0,7288 (10)
O(1)	0,2833 (12)	0,8664 (4)	0,7398 (8)
Cl(1)	0,2004 (5)	0,7038 (1)	0,8798 (3)
Cl(2)	-0,3337 (5)	1,0404 (2)	0,8673 (3)
Cl(3)	-0,2734 (6)	1,0527 (2)	0,5791 (3)
Cl(4)	0,0818 (5)	1,0448 (2)	0,7571 (3)
H–C(2)	0,139 (17)	0,794 (6)	1,013 (12)
H–C(4)	-0,103 (17)	0,932 (6)	0,903 (12)
H ^A –C(5)	-0,112 (16)	0,768 (6)	0,673 (12)
H ^B –C(5)	-0,228 (18)	0,705 (6)	0,781 (12)
H ^C –C(5)	-0,374 (16)	0,782 (6)	0,721 (12)
H ^A –C(6)	-0,307 (18)	0,747 (6)	1,024 (12)
H ^B –C(6)	-0,443 (17)	0,823 (6)	0,964 (12)
H ^C –C(6)	-0,231 (17)	0,837 (6)	1,073 (12)
H ^A –C(7)	-0,346 (16)	0,910 (6)	0,697 (11)
H ^B –C(7)	-0,099 (16)	0,910 (6)	0,633 (12)

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *P. Martin, H. Greuter & D. Belluš*, *Helv. Chim. Acta* **64**, 64 (1981).
- [2] a) *P. Martin, H. Greuter & D. Belluš*, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 5853 (1979); b) *D. Belluš, H. Greuter, P. Martin & E. Steiner*, *Chimia* **34**, 237 (1980); c) *P. Martin, H. Greuter & D. Belluš*, *Pestic. Sci.* **11**, 141 (1980).
- [3] *J. M. Conia & M. J. Robson*, *Angew. Chem.* **87**, 505 (1975).
- [4] a) *M. Elliott*, *ACS Symp. Ser.* **42**, 1 (1977); b) *M. Elliott & N. F. Janes*, *Chem. Soc. Rev.* **7**, 473 (1978); c) *K. Naumann* in «Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel», Band 7, Herausgeber R. Wegler, Springer-Verlag, Berlin 1981.
- [5] *M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham & D. A. Pulman*, *Pestic. Sci.* **6**, 537 (1975).
- [6] *M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham & D. A. Pulman*, *Nature* **248**, 710 (1974).
- [7] *M. Elliott & N. F. Janes*, in 'Advances in Pesticide Science', Part 2, Herausgeber H. Geissbühler, Pergamon Press, Oxford 1979, S. 166; *P. Ackermann, F. Bourgeois & J. Drabek*, *Pestic. Sci.* **11**, 169 (1980).
- [8] *J. Farkaš, P. Kouřim & F. Šorm*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **24**, 2230 (1959).
- [9] *N. Itaya, T. Matsuo, N. Ohno, T. Mizutani, F. Fujita, H. Yoshioka*, *ACS Symp. Ser.* **42**, 45 (1977).
- [10] *H.-G. Heine & W. Hartmann* (Bayer AG), DOS 2638356, *Chem. Abstr.* **88**, 190209n (1978); DOS 2654062 (1976), *Chem. Abstr.* **89**, 59704y (1978); DOS 2918468 (1979), *Chem. Abstr.* **94**, 208429 (1981).
- [11] *K. Ohkata, T. Isako & T. Hanafusa*, *Chem. and Ind.* **1978**, 274.
- [12] *D. Holland & D. J. Milner*, *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 317; *K. Kondo, T. Takashima & D. Tunemoto*, *Chem. Lett.* **1979**, 1185.
- [13] *J. M. Conia & J. R. Salaun*, *Acc. Chem. Res.* **5**, 33 (1972).
- [14] *J. M. Conia & J.-L. Ripoll*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 755.
- [15] *E. L. Eliel & K. M. Pietrusiewicz*, *Org. Magn. Reson.* **13**, 193 (1980).
- [16] *E. L. Eliel, W. F. Bailey, L. D. Kopp, R. L. Willer, D. M. Grant, R. Bertrand, K. A. Christensen, D. K. Dalling, M. W. Duch, E. Wenkert, F. M. Schnell & D. W. Cochran*, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 322 (1975).
- [17] *H. J. Schneider, W. Gschwendtner, D. Heiske, V. Hoppen & F. Thomas*, *Tetrahedron* **33**, 1769 (1977).
- [18] *R. H. Moriarty*, in 'Topics in Stereochemistry', Vol. 8, Herausgeber E. I. Eliel & N. L. Allinger, Wiley Interscience, New York 1974, S. 271 und dort zit. Arbeiten; *F. A. Cotton & B. A. Frenz*, *Tetrahedron* **30**, 1587 (1974).
- [19] *R. Hoge, J. Jager & K. Fischer*, *Cryst. Struct. Comm.* **1977**, 287.
- [20] *C. Riche*, *Acta Cryst. B* **30**, 587 (1974).
- [21] *E. V. Dehmlow, M. Slopianka & J. Pickardt*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 572.
- [22] *C. A. Coulson & W. E. Moffitt*, *Phil. Mag.* **40**, 1 (1949); *R. Hoffmann & R. B. Davidson*, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5699 (1971).
- [23] *E. Warnhoff, M. Rampersad, P. Sundara Raman & F. W. Yershoff*, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1659.
- [24] *H. K. Hall, jr., E. P. Blanchard, jr., S. C. Cherkofsky, J. B. Sieja & W. A. Sheppard*, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 110 (1971).
- [25] *B. K. Carpenter*, *J. Chem. Soc., Perkin II* **1974**, 1.
- [26] *V. R. Fletcher & A. Hassner*, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1071; *W. T. Brady & J. P. Hieble*, *J. Org. Chem.* **36**, 2033 (1971); *W. T. Brady & A. D. Patel*, *J. Org. Chem.* **38**, 4106 (1973).
- [27] *P. Martin, H. Greuter, E. Steiner & D. Belluš* (Ciba-Geigy AG), DOS 281337 (1977), *Chem. Abstr.* **90**, 22309a (1979); *US. Pat.* 4,242,278 (1980).
- [28] *D. Belluš, H.-P. Fischer, H. Greuter & P. Martin*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 1784 (1978); *D. Belluš, K. von Bredow, H. Sauter & C. D. Weiss* *ibid.* **56**, 3004 (1973).
- [29] *M. J. van den Brink, H. Austerhülle-Bertola & P. A. Kramer* (Shell), DOS 2539048 (1975); *Chem. Abstr.* **85**, 20680e (1976).

258. Diese Mitteilung wird als erster Artikel im nächsten Heft erscheinen.