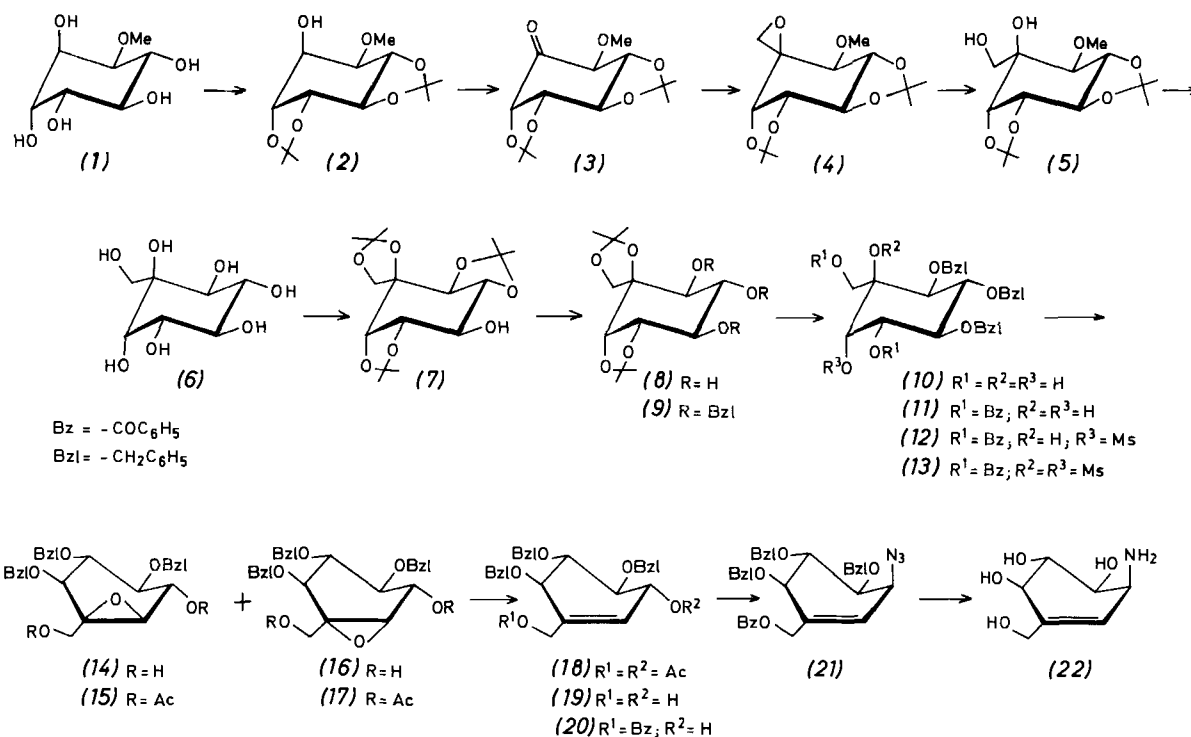


gewandelt, die sich katalytisch mit Rutheniumtetroxid/Natriumperiodat zum Keton (3) oxidieren läßt (63%,  $F_p = 86^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +1.6$ ). (3) bildet stereoselektiv mit Dimethyloxosulfoniummethylid<sup>[5]</sup> das Epoxid (4) (57%,  $F_p = 92^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +41.5$ ). Mit dem Anion des Dithian-Analogons *N*-Methylthioformaldin (5-Methylperhydro-1,3,5-dithiazin)<sup>[6]</sup> reagiert (3) – ebenfalls stereoselektiv – zum Produkt mit der anderen (unerwünschten) Stereochemie am Verzweigungspunkt. Durch Hydrolyse mit wäßrigem Alkali wird aus (4) das Öffnungsprodukt (5) erhalten (89%,  $F_p = 86^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -4.1$ ).



Da in (5) die Stereochemie der Seitenkette festgelegt ist, kann jetzt der Methylether gespalten werden; mit Bortribromid entsteht das völlig entblockierte Produkt (6). Die Umsetzung von (6) mit Dimethoxypropan ergibt die Triisopropyliden-Verbindung (7). Durch selektive Hydrolyse der *trans*-Isopropylidengruppe entsteht (8), aus dem der Tribenzylether (9) (75%,  $[\alpha]_D^{20} = -42.2$ ) zu gewinnen ist.

Die Benzoylierung des aus (9) durch saure Hydrolyse erhältlichen Tetrols (10) kann so gelenkt werden, daß sich selektiv das Dibenzoat (11) bildet (82%,  $F_p = 162^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -18.5$ ). Die OH-Gruppe am Verzweigungspunkt und die 6-OH-Gruppe sind erheblich weniger reaktiv. Bei der Mesylierung von (11) erhält man ein nicht trennbares Gemisch von Mono- (12) und Dimesylat (Ms = CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>) (13). Mit Natriumethanolat entsteht daraus das Gemisch der Epoxide (14) und (16), die als Acetate (15) + (17) isoliert werden. Die Doppelbindung wird durch Umsetzung von (15) + (17) mit Natriumiodid und anschließende Eliminierung mit Phosphoroxidtrichlorid eingeführt; dabei entsteht einheitlich das Olefin (18) (69%,  $[\alpha]_D^{20} = -85.9$ ).

Zur Einführung der Aminogruppe wird nach Hydrolyse zu (19) die Seitenkette durch selektive Benzoylierung zu (20) geschützt. Es gelingt jetzt, die freie allylständige Hydroxygruppe mit Stickstoffwasserstoffsäure/Triphenylphosphan/Azodicarbonsäureester<sup>[7]</sup> in das Azid (21) (72%,  $[\alpha]_D^{20} = +53.3$ ) umzuwandeln, das die Stereochemie des Valienamins aufweist. Die Azidgruppe in (21) wird mit Triphenylphosphan zum Phosphinimid umgesetzt<sup>[8]</sup>, das zur Amino-

gruppe hydrolysiert werden kann. Die Abspaltung der Benzylether-Schutzgruppen gelingt mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Valienamin (22) wird als Hydrochlorid isoliert; seine optische Drehung beträgt +48.6.

Eingegangen am 4. Juli 1980 [Z 591 b]

- [1] Y. Kameda, S. Horii, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 746, 747; T. Sumi, J. Antibiot. 32, S-91 (1979).  
[2] D. D. Schmidt, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, W. Wingender, E. Trusceit, Naturwissenschaften 64, 535 (1977).  
[3] W. Puls, U. Keup, H. P. Krause, G. Thomas, F. Hoffmeister, Naturwissenschaften 64, 536 (1977); W. Puls, Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf 1980.

- [4] J. van Alphen, Ind. Eng. Chem. 43, 141 (1951).  
[5] E. J. Corey, M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 87, 1353 (1965).  
[6] R. D. Balanson, V. M. Kobal, R. R. Schumaker, J. Org. Chem. 42, 393 (1977).  
[7] H. Loibner, E. Zbiral, Helv. Chim. Acta 59, 2100 (1976).  
[8] H.-J. Altenbach, H. Stegelmeier, M. Wilhelm, B. Voss, J. Lex, E. Vogel, Angew. Chem. 91, 1028 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 962 (1979).

### Geminale Dialkylierung von Ketonen mit Grignard-Verbindungen und Methyltitan(IV)-chloriden<sup>[\*]</sup>

Von Manfred T. Reetz, Jürgen Westermann und Rainer Steinbach<sup>[\*]</sup>

Während Alkyltitan(IV)-Verbindungen in Zusammenhang mit Alkylaluminium-Verbindungen als Ziegler-Natta-Polymerisationskatalysatoren genutzt werden, ist über ihre Eignung als Agentien in der präparativen organischen Chemie praktisch nichts bekannt<sup>[1a]</sup>. Wir beschreiben hier die Anwendung zur geminalen Dialkylierung von Ketonen. Setzt man die aus Ketonen (1) leicht zugänglichen *tert*-Alkylchloro-

[\*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dipl.-Chem. J. Westermann, Dipl.-Chem. R. Steinbach  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn  
Neue Anschrift: Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

ride (2) mit Methyltitantrichlorid (3) oder Dimethyltitan-dichlorid (4) bei  $-30^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur um, so wird Chlor gegen die Methylgruppe unter Bildung des gewünschten Produkts (5) mit quartärem C-Atom ausgetauscht.

Zur Optimierung der entscheidenden *tert*-Alkylierung (2)  $\rightarrow$  (5) haben wir drei Varianten (A, B, C) entwickelt. Obwohl Alkyltitan(IV)-Verbindungen aus Titantetrachlorid und gängigen Organometall-Vorstufen wie Alkyl-lithium- und -magnesium-Verbindungen zugänglich sind, benutzten wir aus ökonomischen Gründen das aus Methyljodid und Zink leicht erhältliche Dimethylzink (6), das sich mit Titantetrachlorid quantitativ zu (3) oder (4) umsetzt<sup>[10]</sup>. Die Ergebnisse der Reaktionen von (2) mit (3) (Variante A), (4) (Variante B) oder (6) in Gegenwart katalytischer Mengen Titantetrachlorid (Variante C) sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

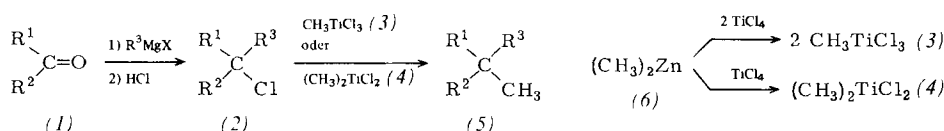


Tabelle 1. Geminale Dialkylierung von Ketonen (1) über *tert*-Alkylchloride (2) [a].

	(1)	R <sup>1</sup>	Variante [b]	(5)	Ausb. [%] [c]
(1a)	Cyclopentanon	Methyl	C	(5a) 1,1-Dimethylcyclopentan	88
(1b)	Cyclohexanon	Methyl	A	(5b) 1,1-Dimethylcyclohexan	80
	Cyclohexanon	Methyl	B	1,1-Dimethylcyclohexan	85
	Cyclohexanon	Methyl	C	1,1-Dimethylcyclohexan	93
	Cyclohexanon	<i>n</i> -Butyl	C	(5c) 1-Butyl-1-methylcyclohexan	95
	Cyclohexanon	Ethyl	C	(5d) 1-Ethyl-1-methylcyclohexan	90
	Cyclohexanon	Cyclohexyl	C	(5e) 1-Cyclohexyl-1-methylcyclohexan	66
(1c)	4- <i>tert</i> -Butylcyclohexanon	Methyl	C	(5f) 4- <i>tert</i> -Butyl-1,1-dimethylcyclohexan	86
(1d)	Cycloheptanon	Methyl	A	(5g) 1,1-Dimethylcycloheptan	70
(1e)	Cyclooctanon	Methyl	A	(5h) 1,1-Dimethylcyclooctan	72
(1f)	Cyclododecanon	Methyl	C	(5i) 1,1-Dimethylcyclododecan	90
(1g)	Aceton	<i>n</i> -Propyl	C	(5j) 2,2-Dimethylpentan	74
(1h)	3-Methyl-2-butanon	Methyl	C	(5k) 2,2,3-Trimethylbutan	63
(1i)	3-Pentanon	Ethyl	C	(5l) 3-Ethyl-3-methylpentan	78
(1j)	2-Hexanon	Methyl	C	(5m) 2,2-Dimethylhexan	77
(1k)	3-Hexanon	Methyl	C	(5n) 3,3-Dimethylhexan	79
(1l)	2-Heptanon	<i>n</i> -Butyl	C	(5o) 5,5-Dimethyldecan	95
(1l)	2-Heptanon	Methyl	B	(5p) 2,2-Dimethylheptan	83
(1m)	4-Heptanon	Methyl	C	(5q) 4,4-Dimethylheptan	85
(1n)	1-Adamantylmethylketon	Methyl	C	(5r) 1- <i>tert</i> -Butyladamantan	97
(1o)	<i>cis</i> - + <i>trans</i> -2-Decalon	Methyl	C	(5s) <i>cis</i> - + <i>trans</i> -2,2-Dimethyldecalin	73
(1p)	3-Cholestanon	Methyl	C	(5t) 3,3-Dimethylcholestan	92
(1q)	2-Adamantanon	Methyl	C	(5u) 2,2-Dimethyladamantan	92

[a] Die Ketone (1) wurden konventionell durch Grignardierung und folgende Chlorierung mit HCl oder PCl<sub>5</sub> in die *tert*-Alkylchloride (2) umgewandelt. [b] Variante A: mit CH<sub>3</sub>TiCl<sub>3</sub> (3), B: mit (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>, C: mit (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Zn (6) + katalytischen Mengen TiCl<sub>4</sub>. Solvens: Dichlormethan; 1,2-Dichlorethan eignet sich ebenfalls. [c] Ausbeute an isoliertem (5) bezogen auf (2).

Tabelle 1 macht deutlich, daß eine Vielfalt von Ketonen geminal dialkyliert werden kann, wobei sich die Varianten B und C besser als A eignen. So sind 1,1-Dialkylcycloalkane erstmals leicht zugänglich, ebenso Derivate von bi- und polycyclischen Ketonen wie 2-Decalon, 3-Cholestanon und 2-Adamantanon. Bei den offenkettigen verzweigten *tert*-Alkylchloriden (2) findet die C—C-Verknüpfung ausschließlich am tertiären C-Atom statt; bei Friedel-Crafts-Reaktionen mit diesen Verbindungen ist das nicht der Fall<sup>[2]</sup>.

Die Güte der Methode läßt sich auch an weiteren Beispielen illustrieren<sup>[3]</sup>. Im Gegensatz zu diesen verlaufen die wenigen bekannten Reaktionen von *tert*-Alkylhalogeniden mit Alkyl-natrium<sup>[1b]</sup>, -magnesium<sup>[1b]</sup> oder -zink-Verbindungen<sup>[1b]</sup> sowie mit Cupraten<sup>[4a]</sup> in der Regel nur mit 10–50% Ausbeute. Eine Reaktion von einfachen *tert*-Alkylhalogeniden mit Trimethylaluminium wurde nicht in präparativem Maßstab durchgeführt<sup>[4b]</sup>. 2-Chlor-2-methylheptan ergibt mit Triethylaluminium 3,3-Dimethyloctan, das zu 21% isoliert wurde<sup>[5]</sup>. Verwandte Reaktionen mit Trialkylalumi-

um-Verbindungen verlaufen mit guten Ausbeuten, haben aber den Nachteil, daß nur eine organische Gruppe übertragen wird<sup>[6]</sup>. Erwähnenswert ist auch die erschöpfende Methylierung von Carbonylverbindungen nach Meisters und Mole, die einen großen Überschuß an Trimethylaluminium unter pyrolytischen Bedingungen (120–180 °C) erfordert und zu mäßigen Ausbeuten führt<sup>[7]</sup>. Andere Synthesestrategien sind weniger ergiebig oder nur an wenigen einfachen Beispielen erprobt<sup>[8]</sup>.

Bei der Verallgemeinerung unseres Verfahrens lassen wir uns von der Arbeitshypothese leiten, daß das Metall eine wirksame Lewis-Säure und die organische Gruppe eine schwache Lewis-Base sein muß. Herkömmliche Alkyl-lithium-, -natrium- oder -magnesium-Verbindungen eignen sich nicht, weil sie aufgrund ihrer schwach Lewis-sauren bzw.

stark Lewis-basischen Zentren bei *tert*-Alkylhalogeniden unerwünschte olefinbildende HX-Eliminierung herbeiführen.

#### Arbeitsvorschrift

(5i) nach Variante C über 1-Chlor-1-methylcyclododecan: Die Mischung von 23.8 g (120 mmol) 1-Methyl-1-cyclododecanol (aus Cyclododecanon (1f) in 88% Ausbeute gewonnen<sup>[9]</sup>) und 700 mg Zinkchlorid in 50 ml trockenem Ether wird bei 0 °C mit HCl-Gas gesättigt<sup>[10]</sup>. Nach 1 h Rühren bei 0 °C setzt man Eiswasser zu, neutralisiert mit Natriumcarbonat, extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit Ether, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Essigsäureethylester um: 22.0 g (87%) 1-Chlor-1-methylcyclododecan, Fp = 76 °C.

Aus Methyljodid und Zink erhaltenes (6)<sup>[1c]</sup> wird bei 0 °C mit wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einem mit einer Serumkappe versehenen Kolben bis auf etwa 5 mol/l verdünnt; diese Lö-

sung ist im Kühlschrank wochenlang haltbar<sup>[11]</sup>. – Zur Lösung aus 12 mmol (6) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden bei –30 °C 0.44 ml (4 mmol) TiCl<sub>4</sub> gegeben. Dazu tropft man langsam 4.34 g (20 mmol) 1-Chlor-1-methylcyclododecan in kaltem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach etwa 30 min Rühren wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Destillation (136 °C/11 Torr) ergibt 3.5 g (90%) (5i); <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): δ=0.81 (s, 6H), 1.33 (m, 22H).

Eingegangen am 24. April 1980 [Z 592a]  
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

- [1] Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart; a) A. Segnitz in Bd. 13/7, S. 366 ff. (1975); b) F. Asinger, H. H. Vogel in Bd. 5/1a, S. 347 ff. (1970); c) K. Nützel in Bd. 13/2a, S. 570 ff. (1973).  
[2] A. A. Khalafi, R. M. Roberts, J. Org. Chem. 35, 3717 (1970); zit. Lit.  
[3] M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, Angew. Chem. 92, 933 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, Nr. 11 (1980).  
[4] a) G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 91, 4871 (1969); b) J. P. Kennedy, U. V. Desai, S. Sivaram, ibid. 95, 6386 (1973); siehe jedoch H.-D. Beckhaus, G. Hellmann, C. Rüchardt, Chem. Ber. 111, 72 (1978).  
[5] D. B. Miller, J. Org. Chem. 31, 908 (1966).  
[6] E. Negishi, S. Baba, J. Am. Chem. Soc. 97, 7385 (1975).  
[7] A. Meisters, T. Mole, Aust. J. Chem. 27, 1665 (1974).  
[8] G. H. Posner, D. Brunelle, Tetrahedron Lett. 1973, 935; Z. Majerski, P. von R. Schleyer, ibid. 1968, 6195; W. Oppolzer, T. Godel, J. Am. Chem. Soc. 100, 2583 (1978).  
[9] J. Casonova, B. Waegell, Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 1289.  
[10] Bei empfindlichen Systemen werden mildere Agentien wie PCl<sub>5</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> verwendet: R. M. Carman, I. M. Shaw, Aust. J. Chem. 79, 133 (1976).  
[11] J. Westermann, Diplomarbeit, Universität Bonn 1980; R. Steinbach, Diplomarbeit, Universität Bonn 1980.

## Chemoselektive und positionsspezifische Methylierung von *tert*-Alkylhalogeniden mit Methyltitan(IV)-chloriden<sup>[\*\*]</sup>

Von Manfred T. Reetz, Jürgen Westermann und Rainer Steinbach<sup>[\*]</sup>

Aus Ketonen erhältliche *tert*-Alkylchloride werden von Methyltitan(IV)-chloriden glatt alkyliert<sup>[1]</sup>. Wir berichten hier über weiterführende Untersuchungen, unter anderem an besonders empfindlichen Verbindungen. Zunächst wurde die Chemoselektivität der Reaktionen von α,α-Dialkylbenzylchloriden [(2)→(3)] untersucht, bei der konkurrierende Friedel-Crafts-Selbstalkylierungen sowie HCl-Eliminierungen erwartet werden können. Die Umwandlung von (2) in (3) wurde mit Methyltitantrichlorid (Variante A), Dimethyltitantrichlorid (Variante B) oder Dimethylzink in Gegenwart katalytischer Mengen Titantetrachlorid (Variante C) vorgenommen<sup>[1]</sup> (Tabelle 1).

Während Variante A bei –30 °C bis Raumtemperatur bevorzugt zu den genannten unerwünschten Reaktionen führt<sup>[2]</sup>, erhält man bei –78 °C gute bis sehr gute Ausbeuten (Tabelle 1). Die Reaktionssequenz (1)→(2)→(3) ermöglicht nicht nur die geminale Dialkylierung von Ketonen, sondern macht die durch Friedel-Crafts-Alkylierung nicht darstellbaren *meta*-substituierten Derivate erstmals leicht zugänglich.

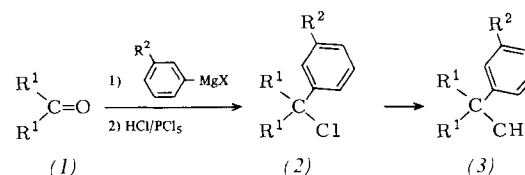
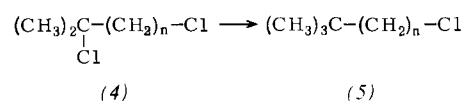


Tabelle 1. Methylierung von α,α-Dialkylbenzylchloriden (2) zu (3) bei –78 °C.

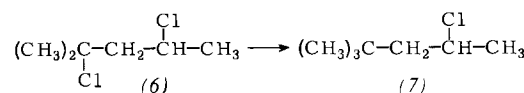
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Variante [a]	t [min]	Ausb. [%] [b]
CH <sub>3</sub>	H	A	30	(3a) 70
CH <sub>3</sub>	H	C	15	(3a) 91
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	A	20	(3b) 90
[c]	CH <sub>3</sub>	C	20	(3c) 85
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	A	20	(3d) 62
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C [d]	20	(3e) 95

[a] Varianten A, B, C siehe Text. [b] Ausbeute an isoliertem (3). [c] –R<sup>1</sup>–R<sup>1</sup>– = –(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>–. [d] Bei 0 °C.

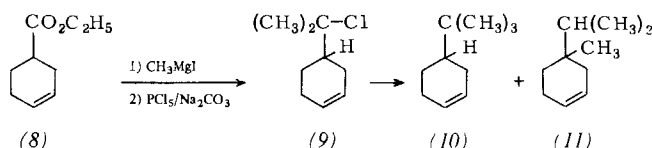
Bemerkenswert ist auch die Chemoselektivität bei *tert*-Alkylchloriden, die eine zusätzliche *prim*- oder *sec*-Alkylchlorid-Einheit enthalten. So reagieren (4a), (4b) und (6) nach Methode B nur am tertiären C-Atom unter Bildung von (5a), (5b) bzw. (7) in 81, 74 bzw. 61% Ausbeute.



(a)<sub>2</sub> n = 2; (b)<sub>2</sub> n = 3



Um zu prüfen, ob auch olefinische Doppelbindungen toleriert werden, wurde zunächst der Ester (8) mit konventionellen Methoden zu (9) umgesetzt. Bei –30 °C ergibt Methode C (5 Mol-% TiCl<sub>4</sub>) 1:1-Gemische von (10) und (11). Die Doppelbindung wird zwar nicht angegriffen, doch tritt eine unerwünschte 1,2-Hydridverschiebung ein. Dagegen wird bei –78 °C eine Positionsspezifität von 90% und eine Ausbeute an (10) + (11) von 73% erreicht. Bei Variante C ist die Reaktion zu 96% positionsspezifisch, die Ausbeute an (10) + (11) beträgt 81%. Demnach drängen tiefe Temperaturen und möglichst kleine Mengen an wirksamer Lewis-Säure (TiCl<sub>4</sub>) die 1,2-Hydridverschiebung nahezu vollständig zurück.



Alkylierungen sind auch in Gegenwart von Esterfunktionen realisierbar. Allerdings ist zur Erzielung maximaler Ausbeuten ein zusätzliches Äquivalent Titantetrachlorid erforderlich, da sonst Methyltitantrichlorid durch die Estergruppe teilweise komplexiert oder deaktiviert wird. So reagiert (12) mit einer 1:1-Mischung von CH<sub>3</sub>TiCl<sub>3</sub> und TiCl<sub>4</sub> chemoselektiv zu (13) mit einem Umsatz von 95% (87% isoliert), während ohne TiCl<sub>4</sub> nur 10% (13) entstehen<sup>[2]</sup>.

Schließlich untersuchten wir die Positionsspezifität bei zwei weiteren umlagerungsfähigen Systemen. Das aus 2-Norbornanon (14a) leicht darstellbare *tert*-Alkylchlorid

[\*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dipl.-Chem. J. Westermann, Dipl.-Chem. R. Steinbach  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn  
Neue Anschrift: Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.