

Alkylchrom- und Alkylmangan-Reagenzien, IV<sup>[1]</sup>**Über die Aldehyd- und cheleselektive Alkylierung organischer Carbonylverbindungen mit Monoalkylchrom(III)-Reagenzien**

**Thomas Kauffmann\*, Christoph Beirich, Angelika Hamsen, Thomas Möller, Christian Philipp und Dorothea Wingbermühle**

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,  
Corrensstraße 40, W-4400 Münster

Eingegangen am 12. Juli 1991

**Key Words:** Chromium organo compounds / Chemoselectivity

**Alkylchromium and Alkylmanganese Reagents, IV<sup>[1]</sup>. – On the Aldehyde and Cheleselective Alkylation of Organic Carbonyl Compounds with Monoalkylchromium(III) Reagents**

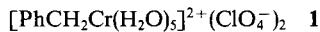
Monoalkylchromium(III) reagents, prepared in crystalline form or in solution, alkylate aldehydes but normally not ketones. Ketones with a basic group (HO, MeO, Me<sub>2</sub>N) in  $\alpha$ - or

$\beta$ -position are methylated by  $\text{MeCrCl}_2(\text{thf})_3$ , allowing the highly selective ("cheleselective") methylation of such ketones in the presence of normal ketones.

Für die Synthese von Alkylchrom(III)-Komplexen, denen unter den Alkylchromkomplexen die größte Bedeutung zukommt<sup>[2]</sup>, sind zwei Wege bekannt<sup>[2]</sup>:

1. Transmetallierung von Alkylolithium<sup>[3]</sup>, -magnesium-<sup>[4]</sup> oder -aluminium-Verbindungen<sup>[5]</sup> mit  $\text{CrCl}_3$  oder  $\text{CrCl}_3(\text{thf})_3$ . So hergestelltes  $\text{Et}_3\text{Cr}$  wurde von Zeiss et al.<sup>[6]</sup> zur Ethylierung von Ketonen eingesetzt.

2. 1-e-Oxidative Addition (Oxidative Addition mit Erhöhung des Oxidationszustands des Metalls um nur eine Einheit) organischer Halogenide an Cr(II)-Salze. Diese Methode, die zunächst zur Synthese von Pentaquaokomplexen, z.B. **1**<sup>[7]</sup>, führte, wurde von Hiyama et al. in einer Reihe von Arbeiten zur Synthese von  $\sigma$ -Organylchrom-Komplexen angewandt, mit denen Aldehyd-selektive Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen möglich waren. Da diese Umsetzungen nach dem Barbier-Prinzip erfolgen (gleichzeitige Umsetzung von z.B.  $\text{CrCl}_2$  mit Allylbromid und einem Aldehyd)<sup>[8]</sup>, wobei das  $\text{CrCl}_2$  oft durch In-situ-Reduktion aus  $\text{CrCl}_3$  bereitet wird, ist ihr Verlauf relativ unklar.



Wir fanden, daß sich durch Transmetallierung gebildete Monoalkylchrom(III)-Komplexe als selektive, gegen Hydroxylgruppen wenig empfindliche Alkylierungsmittel für Aldehyde und bestimmte Ketone<sup>[1,9–11]</sup> eignen, und beginnen hier mit einer Serie ausführlicher Publikationen synthetischer Anwendungen.

**Aldehyde und normale Ketone als Substrate; Aldehyd-vs.-Keton-Selektivität**

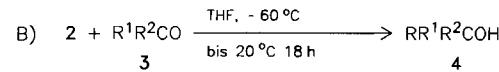
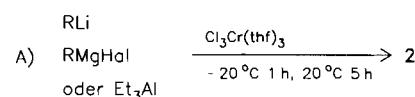
**a) Einzel-Reaktionen**

Die Durchsicht der Literatur zeigte, daß ungeklärt war, ob sich Monoalkylchrom-Verbindungen des Typs **2**, von

denen mehrere als kristalline Verbindungen bekannt sind<sup>[12]</sup>, zur Alkylierung organischer Carbonylverbindungen eignen. Wir synthetisierten daher die kristallinen Reagenzien **2a, b, e** ( $n = 3$ ) nach Nishimura et al.<sup>[5b]</sup> aus  $\text{CrCl}_3(\text{thf})_3$  und  $\text{Me}_3\text{Al}$  sowie in situ die Reagenzien **2a–g** durch Reaktion nach Schema 1,A) und setzten unter den Bedingungen von Schema 1,B) mit den in Tab. 1 aufgeführten Aldehyden und Ketonen um. Dabei zeigte sich, daß die Monoalkylchrom-Reagenzien die Aldehyde, nicht aber die Ketone alkylieren. Die Benzylpentaaquachrom-Verbindung **1** erwies sich selbst gegen Aldehyde inert.

Schema 1. Synthetisierte Alkylchrom-Reagenzien sowie Bedingungen bei der In-Situ-Synthese der Reagenzien und den Umsetzungen mit Carbonylverbindungen (die mit \* gekennzeichneten Reagenzien wurden außer in situ auch als Reinsubstanzen synthetisiert; sBu = sec-Butyl)

$\text{R}-\text{CrCl}_2(\text{thf})_n$	R	R
<b>2</b>	<b>a*</b> Me	<b>e*</b> sBu
	<b>b*</b> Et	<b>f</b> nOct
	<b>c</b> nPr	<b>g</b> PhCH <sub>2</sub>
	<b>d</b> nBu	



**b) Konkurrenz-Reaktionen**

Wie nach den Ergebnissen von Tab. 1 zu erwarten, erwiesen sich die Alkylchrom-Reagenzien in analog Schema

Tab. 1. Einzel-Reaktionen von Reagenzien **2** nach Schema 2, B)<sup>[13a,14a,b,15a,b]</sup> (n.b. = nicht bestimmt)

R von <b>2</b>	Substrat 3	Molverhältnis 2:3	Ausb. (%) <b>4</b>	Rückgewinnung (%) <b>3</b>
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>			
Me	Ph	H	3:1	90 <sup>a)</sup> , 87
Me	nHex	H	3:1 (1:1)	85 (36)
Me	Me	Me	1:1	0 (59)
Et	Ph	H	1:1	54 <sup>a)</sup> , 65
Et	nHex	H	1:1	38
Et	nHex	H	3:1 (1:1)	70 (51)
nPr	nHex	H	3:1 (1:1)	73 (52)
nPr	Et	Et	1:1	0 (0)
sBu	Ph	H	1:1	30 <sup>a)</sup> , 27 <sup>b)</sup>
sBu	nHex	H	1:1	44
sBu	[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub>		1:1	0 <sup>b)</sup>
nOct	nHex	H	1:1	39
nOct	Et	Et	1:1	0 (0)
PhCH <sub>2</sub>	nHex	H	3:1 (1:1)	65 (52)
PhCH <sub>2</sub>	Et	Et	1:1	0 (0)

<sup>a)</sup> Isoliertes Reagenz eingesetzt, in den übrigen Fällen „In-situ-Reagenz“. — <sup>b)</sup> Bei diesen Versuchen entstanden als Nebenprodukte durch Reduktion 25% Benzylalkohol bzw. 10% Cyclohexanol.

Tab. 2. Konkurrenz-Reaktionen von RCrCl<sub>2</sub> mit Aldehyden und Ketonen mit Substratpaar A (PhCHO/PhCOMe) oder B (nHexCHO/EtCOEt) analog Schema 2,B)<sup>[13a,14b,15a]</sup> (n.b. = nicht bestimmt)

R von <b>2</b>	Substrat- Paar	Molverhältnis Reagenz: Sub- strate	Alkylierung (%) Aldehyd	Keton	Rückgewinnung (%) Aldehyd	Keton
Me	A	3:1:1	81	0	10	quant.
Et	A	1:1:1	45	0	43	90
nPr	A	1:1:1	51	0	34	quant.
sBu	A	1:1:1	17	0 <sup>a)</sup>	53	87
Me	B	1:1:1	37 <sup>[14c]</sup>	0	53	94
Me	B	2:1:1	71	0	n.b.	n.b.
Me	B	3:1:1	94	0	n.b.	n.b.
Et	B	1:1:1	52	0	4	94
nPr	B	1:1:1	70	0	10	quant.
sBu	B	1:1:1	33	0 <sup>a)</sup>	27	quant.

<sup>a)</sup> Bei diesen Versuchen entstand zu 17% 1-Phenylethanol bzw. zu 10% 3-Pentanol.

1,B) durchgeföhrten Aldehyd-Keton-Konkurrenzversuchen als Aldehyd-spezifisch (Tab. 2).

Der erste Versuch von Tab. 2 zeigt, daß Aldehyd-vs.-Keton-Spezifität auch noch gegeben ist, wenn das Reagenz in deutlichem Überschuß eingesetzt wird, so daß die Ausbeute an Aldehyd-Alkylierungsprodukt durch Anwendung von überschüssigem Reagenz optimiert werden kann. Hierin sind die Monoalkylchrom(III)-Reagenzien den im Überschuß angewandten Alkyltitan-<sup>[16]</sup> und Alkylmangan-Reagenzien<sup>[17]</sup> überlegen.

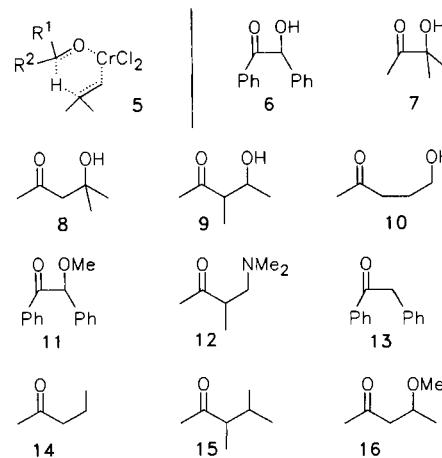
Man erkennt aus Tab. 1 und 2, daß die alkylierende Wirkung der Reagenzien RCrCl<sub>2</sub> auf Heptanal in der Reihe R = Me, Et, nPr deutlich ansteigt und dann in der Reihe nPr, sBu, nOct abfällt. Bei Anwendung des sec-Butylreagens wurde in mehreren Fällen Reduktion des Substrats zum Alkohol beobachtet (Anmerkungen zu Tab. 1 und 2). Diese Reduktionen dürften via Übergangszustand **5** erfolgen.

#### Reaktivität gegenüber funktionalisierten Ketonen: Cheleselektivität

##### a) Methylierungen

Wie in unserer Arbeitsgruppe gefunden<sup>[1b]</sup>, steigt der Zusatz von wenig Ethanol oder Wasser die methylierende Wir-

kung von MeCrCl<sub>2</sub>(thf)<sub>3</sub> bei der Umsetzung mit Heptanal in THF. Diese Beobachtung führte zur Frage, ob die Alkylierung von Carbonylgruppen durch Alkylchrom-Reagenzien erleichtert ist, wenn das Substrat in der Nachbarschaft zur Carbonylgruppe eine Hydroxy- oder andere Elektronendonor-Gruppe enthält. Tatsächlich zeigte sich, daß das als Reinsubstanz eingesetzte MeCrCl<sub>2</sub>(thf)<sub>3</sub> oder das entsprechende In-Situ-Reagenz die Ketogruppe der funktionalisierten Ketone **6–12** in präparativ brauchbarer Ausbeute methyliert, wobei dem Reaktionsgemisch zugesetzte normale Ketone (**13–15**) erwartungsgemäß nicht oder praktisch nicht methyliert werden. Diese Ergebnisse sind in Tab. 3 aufgelistet; die dort angegebenen Produkte (den Buchstaben **a** aufweisende Formelziffern) sind die durch Methylierung der Ketogruppe von **6–15** (Schema 2) entstehenden tertiären Alkohole.

Schema 2. Übergangszustand **5** sowie die als Substrate eingesetzten Ketone **6–16** (vgl. Tab. 3)Tab. 3. Konkurrenz-Reaktionen von MeCrCl<sub>2</sub>(thf)<sub>3</sub> mit funktionalisierten und normalen Ketonen<sup>[14a]</sup> unter Bildung der entsprechenden tertiären Alkohole

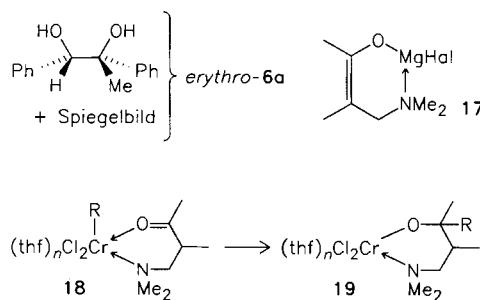
Substrate	Molverhältnis Reagenz: Substrate	Produkte <sup>a)</sup>	Ausb. (%)	Substrat-Rückgewinnung (%)
<b>6 + 13</b>	2:1:1	<b>6a</b> 58 <sup>b)</sup> , 56	<b>13a</b> 0 <sup>b)</sup> , 0	35 <sup>b)</sup> , 36
<b>6 + 13</b>	1:1:1	<b>6a</b> 40	<b>13a</b> 0	52
<b>7 + 14</b>	2:1:1	<b>7a</b> 68	<b>14a</b> 1	24
<b>7 + 14</b>	1:1:1	<b>7a</b> 40	<b>14a</b> 0	58
<b>8 + 15</b>	2:1:1	<b>8a</b> 67	<b>14a</b> 1	29
<b>8 + 15</b>	1:1:1	<b>8a</b> 41	<b>15a</b> 1	53
<b>9 + 14</b>	2:1:1	<b>9a</b> 75 <sup>b)</sup> , 77	<b>14a</b> 0 <sup>b)</sup> , 1	14 <sup>b)</sup> , 16
<b>9 + 14</b>	1:1:1	<b>9a</b> 51	<b>14a</b> 1	45
<b>10 + 14</b>	2:1:1	<b>10a</b> 11	<b>14a</b> 1	cl
<b>10 + 14</b>	1:1:1	<b>10a</b> 4	<b>14a</b> 1	cl
<b>11 + 13</b>	2:1:1	<b>11a</b> 70	<b>13a</b> 0	24
<b>12 + 14</b>	1:1:1	<b>12a</b> 60	<b>14a</b> 0	4

<sup>a)</sup> Durch Methylierung der Ketogruppe entstandene Alkohole (siehe Schema 3). — <sup>b)</sup> In diesen Fällen wurde das isolierte Reagenz MeCrCl<sub>2</sub>(thf)<sub>3</sub> eingesetzt, in den übrigen Fällen das entsprechende In-Situ-Reagenz. — <sup>c)</sup> Die Rückbestimmung von **10** war nicht möglich, da der entsprechende Peak im GC ungewöhnlich breit war.

Bei den Umsetzungen mit Hydroxyketonen war die Ausbeute bei **9** am höchsten und bei **10** am niedrigsten. In einigen Fällen (Tab. 5 im Experimentellen Teil) wurden ana-

logie Konkurrenz-Reaktionen mit MeLi und MeMgBr durchgeführt, wobei diese Reagenzien in der Regel ganz unselektiv reagierten. Eine Ausnahme machte lediglich das Substratpaar **11/13**, bei dem auch MeMgI und MeLi das funktionalisierte Keton stark bevorzugt methylierten. Dies dürfte dadurch bedingt sein, daß das Substrat **13** (Benzylphenylketon) durch Enolat-Bildung der Methylierung an der Ketogruppe entzogen wurde.

Das Methylierungsprodukt **6a** des Benzoin füllt bei der Umsetzung mit  $\text{MeCrCl}_2(\text{thf})_3$  als nahezu reines *erythro*-**6a** an. Die Ermittlung des Diastereomerenverhältnisses *erythro*:*threo* = 99:1 und die Konfigurationszuordnung erfolgten  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch anhand des authentischen, von Reetz et al.<sup>[18]</sup> strukturell geklärten *erythro*-**6a**<sup>[14a]</sup>. Das Methylierungsprodukt **11a** entstand ebenfalls als praktisch reines Diastereomer (keine doppelten Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum).



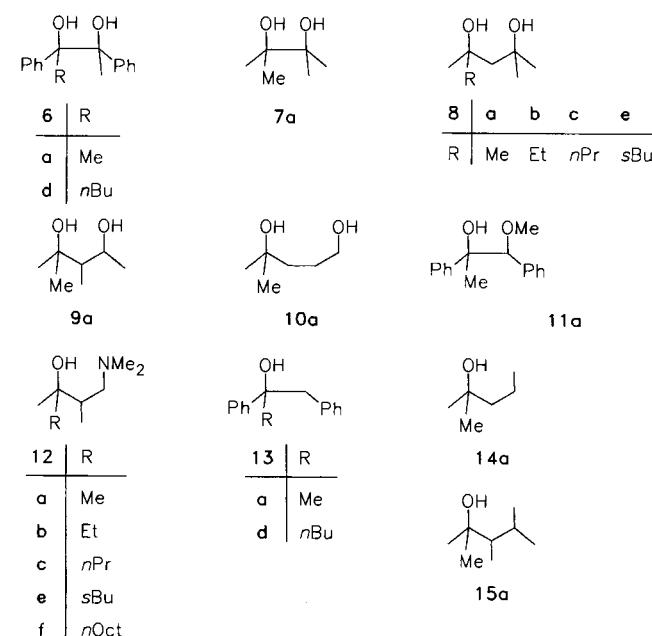
### b) Übertragung höherer Alkylreste

Aus den Versuchen von Tab. 3 geht hervor, daß eine Elektronendonator-Gruppe in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung zu einer Ketogruppe die Methylierung der Ketogruppe durch  $\text{MeCrCl}_2(\text{thf})_3$  stark begünstigt. Daher wurde durch Umsetzung unter den Bedingungen von Schema 1,B) mit den funktionalisierten Ketonen **6**, **8**, **12** und **16** geprüft, ob dies auch für die Übertragung größerer Alkylreste zutrifft. Es zeigte sich, daß die in reiner Form eingesetzten Reagenzien  $\text{Et-CrCl}_2(\text{thf})_3$  und  $\text{sBuCrCl}_2(\text{thf})_3$  sowie die In-situ-Reagenzien  $n\text{PrCrCl}_2(\text{thf})_n$  und  $n\text{BuCrCl}_2(\text{thf})_n$  das  $\beta$ -Hydroxyketon **8** und das  $\beta$ -Methoxyketon **16** nicht alkylieren (80–100proz. Rückgewinnung des Ketons). Alkylierung trat dagegen bei den Umsetzungen mit dem  $\beta$ -(Dimethylamino)keton **12** und dem  $\alpha$ -Hydroxyketon **6** ein. Tab. 4 enthält die Ergebnisse. Die dort angegebenen Produkte sind die durch Ethylierung, *n*-Propylierung, *n*-Butylierung, *sec*-Butylierung bzw. *n*-Octylierung der Ketogruppe von **6**, **8**, **12** und **13** entstehenden oder zu erwartenden tertiären Alkohole.

Bei den Reaktionen von **12** in Tab. 4 entstand von den beiden möglichen Diastereomeren, die in der Literatur noch nicht beschrieben sind, jeweils praktisch nur eines (keine doppelten Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum). Aus theoretischen Gründen (siehe unten) ist die Bildung des Enantiomerenpaares (*R,S*)-**12x**/*(S,R)*-**12a** (*x* = **b,c,e**) wahrscheinlich, der experimentelle Nachweis hierfür steht aber noch aus. Die gleichen Diastereomeren wurden nahezu isomerenrein auch bei der Umsetzung von **12** mit Grignard-Verbindungen erhalten (Tab. 6 im Experimentellen Teil). Die dabei

erzielten Ausbeuten sind aber durchweg weit niedriger als die mit Cr-Reagenzien erhaltenen. Hierfür dürfte die Bildung des Enolats **17** verantwortlich sein. Es ist bekannt, daß bei  $\beta$ -Aminoketonen die nucleophile Addition von Grignard-Verbindungen durch Enolatbildung zurückgedrängt wird<sup>[19]</sup>.

Schema 3. Aus Ketonen mit **2** erhaltene tertiäre Alkohole (zu Tab. 4)



Tab. 4. Übertragung höherer Alkylreste auf funktionalisierte Ketone mit Monoalkylchrom-Reagenzien<sup>[14b]</sup> unter Bildung der entsprechenden tertiären Alkohole

Reagenz (R)	Substrate	Molverh. Reagenz: Substrate	Produkte <sup>a)</sup> und Ausbeuten (%)	Substrat- Rück- gewinnung (%)
2b (Et <sup>b)</sup> )	12	1:1	12b 52	44
2b (Et <sup>b)</sup> )	12 + 8	1:1:1	12b 35    8b 0	60 quant.
2c (nPr)	12	1:1	12c 63	10
2c (nPr)	12 + 8	1:1:1	12c 55    8c 0	27 quant.
2d (nBu <sup>c)</sup> )	6 + 13	2:1:1	6d 44    13d 0	26    90
2e (sBu <sup>d)</sup> )	12	1:1	12e 65	8
2e (sBu <sup>d)</sup> )	12 + 8	1:1:1	12e 60    8e 0	30 quant.
2f (nOct <sup>d)</sup> )	12	1:1	12f 3	nicht bestimmt

<sup>a)</sup> Durch Alkylierung der Ketogruppe entstandene Alkohole. —  
<sup>b)</sup> Als isoliertes Reagenz eingesetzt, in den übrigen Fällen als In-situ-Reagenz. —<sup>c)</sup> Versuch von Möller<sup>[14a]</sup>. —<sup>d)</sup> Versuch von Wingbermühle<sup>[15b]</sup>; 12f wurde nur durch GC-MS identifiziert.

### c) Cheleselektivität: Zum Begriff und zur vermutlichen Ursache im vorliegenden Fall

Die Ergebnisse von Tab. 3 und 4 zeigen, daß Monoalkylchrom(III)-Reagenzien z.T. sehr gut zwischen einem funktionalisierten Keton und einem normalen Keton unterscheiden können<sup>[20]</sup>. Bei dadurch ausgelösten Untersuchungen wurde analoges Verhalten auch bei Alkylderivaten von Ti<sup>[9,10]</sup>, Hf<sup>[10]</sup>, V<sup>[10]</sup>, Mn<sup>[10]</sup>, Fe<sup>[21]</sup>, Co<sup>[14d]</sup> und Cu<sup>[10]</sup> nachgewiesen. Offenbar handelt es sich um eine Eigenschaft von Alkylübergangsmetall-Reagenzien, die ähnlich weit verbreitet ist, wie die „Aldehyd-vs.-Keton-Selektivität“. Für diese

neue Art der Selektivität, die zur regiospezifischen Monoalkylierung von Diketonen ausgenutzt werden konnte<sup>[22,13b,c]</sup>, wurde der Begriff „Cheleselektivität“ vorgeschlagen<sup>[22]</sup>. „Chele“ (griechisch Krebsschere) soll darauf hindeuten, daß diese Selektivität auftreten kann, wenn dem Reagenz zwei benachbarte funktionelle Gruppen des Substrats zur Anknüpfung zur Verfügung stehen. „Chele“ soll dagegen nicht zum Ausdruck bringen, daß Chelatbildung die Ursache der Cheleselektivität ist, da auch andere Ursachen denkbar sind und es unklug wäre, diesen Begriff mit einem eventuell nur schwer nachweisbaren mechanistischen Detail zu verknüpfen. Dieser Begriff ermöglicht die notwendige knappe sprachliche Unterscheidung zwischen Reaktionen, bei denen eine Gruppierung, bestehend aus funktioneller Gruppe und Nachbargruppe, schneller als eine entsprechende einzeln stehende funktionelle Gruppe angegriffen wird (reaktionsbeschleunigender Nachbargruppen-Effekt), und den gar nicht so seltenen Reaktionen, für die das Umgekehrte gilt („Anticheleselektivität“<sup>[22]</sup>; reaktionshemmender Nachbargruppen-Effekt). Der früher von uns verwendete Begriff „Gruppierungsselektivität“<sup>[10]</sup> wurde verworfen, da die Verwechslungsgefahr mit „Funktionsgruppenselektivität“ deutlich wurde.

Was ist die Ursache der Cheleselektivität der Monoalkylchrom(III)-Reagenzien? Die geringe Nucleophilie von  $\text{MeNbCl}_4$  oder  $\text{MeTiCl}_3$  gegenüber Ketonen im Lösungsmittel THF ist eine Folge der starken Bindung von THF-Molekülen an das Metall<sup>[16,22]</sup>. Die Reagenzien  $\text{RCrCl}_2$  sind ebenfalls starke Lewissäuren [von  $\text{MeCrCl}_2(\text{thf})_3$  kann das THF im Vakuum nicht entfernt werden]. In THF-Lösung dürfte daher die Koordinierung eines Ketons und somit die Voraussetzung für eine Alkylübertragung ebenfalls durch die THF-Liganden erschwert sein. Bessere Koordinierungschancen hat ein Keton, das in der Nachbarschaft zur Ketogruppe über eine Elektronendonorguppe verfügt. Wir nehmen daher an, daß die  $\alpha$ - und  $\beta$ -funktionalisierten Ketone mit den Reagenzien  $\text{RCrCl}_2$  5- bzw. 6-Ring-Chelate (z.B. **18**) bilden. Hierdurch wird sowohl die Ketogruppe (Verringerung der Elektronendichte) als auch die Cr—C-Bindung (Erhöhung der Elektronendichte) aktiviert, so daß die inter- oder intramolekulare Übertragung des Alkylrestes von  $\text{RCrCl}_2$  auf die Ketogruppe (z.B. **18** → **19**) erleichtert ist. Daß bei der Methylierung von Benzoin durch  $\text{MeCrCl}_2$  praktisch nur das *erythro*-Isomer von **6a** entsteht<sup>[4a]</sup>, zeigt eine Methylübertragung von der sterisch weniger gehinderten Seite des Chelats an. Für das intermediäre Auftreten eines Chelats spricht auch, daß bei der Umsetzung von  $\text{C}_3\text{H}_7\text{CrCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_3$  mit Salicylaldehyd (Sal = an der Hydroxygruppe deprotonierter Salicylaldehyd) in Pyridin (Py) nachweislich der Chelatkomplex  $\text{C}_3\text{H}_7\text{Cr}(\text{Sal})_2(\text{Py})$  entsteht<sup>[23]</sup>.

Wie gezeigt, fördern die relativ schwach basischen Elektronendonorguppen ( $\text{HO}$ ,  $\text{MeO}$ ) der Ketone **8** und **16** die Übertragung der Gruppen Et,  $n\text{Pr}$  und  $s\text{Bu}$  durch Chromreagenzien nicht, während die Übertragung der Methylgruppe deutlich gefördert wird. Vermutlich ist bei den größeren Alkylresten aus sterischen Gründen sowohl die Bildung des zu **18** analogen Chelats als auch des zu **19** analogen

Addukts erschwert. Bei Anwendung des *n*-Octylreagenzes **2f** vermag sogar die sonst so wirksame Dimethylamino-gruppe von **12** die Übertragung des *n*-Octylrestes auf die Ketogruppe nicht ausreichend zu fördern (Tab. 4). — Für die cheleselektive Übertragung von größeren Alkylresten auf  $\alpha$ - und  $\beta$ -funktionalisierte Ketone sind Alkylmangan(II)-Reagenzien (z.B.  $n\text{Oct}_3\text{MnMgBr}$ : Lit.<sup>[22]</sup>, Schema 20A) wesentlich günstiger als Alkylchrom(III)-Reagenzien<sup>[13d]</sup>.

Ein besonderer Fall ist die *n*-Butylierung von Benzoin (**6**) durch Reagenz **2d** (Tab. 4): Sie kann mit der günstigeren Entropie bei der Bildung eines 5-Ring-Chelats im Vergleich zur Bildung eines 6-Ring-Chelats erklärt werden. Indessen ist nicht auszuschließen, daß hier der  $-I$ -Effekt der Hydroxygruppe von **6** (eventuell durch Koordinierung dieser Gruppe an Cr verstärkt) die entscheidende Rolle spielt.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sowie dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die finanzielle Unterstützung.

## Experimenteller Teil

Die Umsetzungen mit metallorganischen Verbindungen wurden in getrockneten Lösungsmitteln (THF vor Gebrauch von Kalium/Benzophenon destilliert) unter Argon durchgeführt. Methylolithium: 1.4 M in Ether; *n*-Butyllithium: 1.6 M in *n*-Hexan. Die Ausbeutebestimmung erfolgte unter Verwendung authentischer Vergleichsstoffe nach der Methode des internen Standards<sup>[24]</sup> (Octan-2-ol) an einem Gerät Shimadzu GC-9A oder Perkin Elmer GCF 22 mit Kapillarsäulen FFAP (40 m), SE 52 (25–40 m) oder FS-SE-30 (50 m). — IR: Perkin-Elmer IR-Spektrophotometer 298. —  $^1\text{H-NMR}$ : Bruker WM 300 (300 MHz). — MS: Varian MAT CH (70 eV).

### Darstellung der Chrom-Reagenzien

*Isolierte Reagenzien:* **2a,b** und **e** wurden nach Nishimura et al.<sup>[5b]</sup> in kristalliner Form dargestellt. Die Ausbeuten betrugen 50, 53 bzw. 9% (Lit.<sup>[5b]</sup>: 46, 78 bzw. 20%). Die Lagerung erfolgte ohne Reaktivitätsverlust unter Argon bei  $-30^\circ\text{C}$ . Das für die Synthese verwendete  $\text{CrCl}_3(\text{thf})_3$  wurde nach Lit.<sup>[25]</sup> hergestellt. Nach unseren Ergebnissen kann ohne weiteres auch eine Suspension von  $\text{CrCl}_3$  in THF eingesetzt werden. Auch in diesem Fall findet vollständige Reaktion statt, was an der Bildung einer klaren Lösung der Alkylchrom-Reagenzien zu erkennen ist.

*In-situ-Synthese von  $\text{EtCrCl}_2$  (**2b**):* Zu einer Suspension von 1.10 g (2.94 mmol)  $\text{CrCl}_3(\text{thf})_3$  in 30 ml THF wurden bei  $-20^\circ\text{C}$  2.9 mmol Triethylaluminium getropft. Man ließ 1 h bei  $-20^\circ\text{C}$  und 5 h bei Raumtemp. röhren. Die olivgrüne Lösung wurde für jede Umsetzung frisch hergestellt.

*Allgemeine Vorschrift für die In-situ-Synthese der übrigen Monoalkylchrom-Reagenzien:* Zu einer Suspension von 1.10 g (2.94 mmol)  $\text{CrCl}_3(\text{thf})_3$  in 30 ml THF ließ man bei  $-20^\circ\text{C}$  eine THF-Lösung von 2.94 mmol der entsprechenden Grignard-Verbindung (Reagenzien **2a**, **2c**, **2f**, **2g**) oder Alkyllithium-Verbindung (Reagenzien **2d**, **2e**) tropfen. Es wurde 1 h bei  $-20^\circ\text{C}$  und 5 h bei Raumtemp. gerührt, wobei jeweils eine rotbraune oder dunkelbraune klare Lösung entstand. Der Gilman-Test mit Michlers Keton<sup>[26]</sup> oder die Umsetzung mit Benzonitril<sup>[27]</sup> zeigte, daß keine Grignard- bzw. Alkyllithium-Verbindung mehr vorhanden war.

### Umsetzungen mit Aldehyden und Ketonen

*Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung mit Alkylchrom-Reagenzien:* Zu der THF-Lösung des jeweiligen Chrom-Reagenzes ließ man bei  $-60^\circ\text{C}$  entweder eine THF-Lösung von 5.0 mmol der

Carbonylverbindung (Einzelversuch) oder je 2.5 mmol der beiden Carbonylverbindungen (Konkurrenzversuche) tropfen. Dann wurde in 18 h auf Raumtemp. erwärmt und mit gesättigter Na-HCO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert. Zur besseren Phasentrennung wurde in manchen Fällen NaCl zugesetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase erfolgte 4malige Extraktion der wässrigen Phase mit Ether. Nach Vereinigung der organischen Phasen wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und durch Abdestillieren des Lösungsmittels eingeengt. Die Produkte und die nicht umgesetzten Carbonylverbindungen wurden durch GC-Vergleich mit authentischen Vergleichssubstanzen (nicht triviale Vergleichssubstanzen s. unten) identifiziert und durch GC quantitativ bestimmt. Ergebnisse: Tab. 1–4.

*Umsetzung mit klassischen Methylierungsreagenzien:* Die in Tab. 5 und 6 angegebenen Umsetzungen erfolgten in THF bei –60 °C, wobei man die THF-Lösungen der metallorganischen Reagenzien zur Lösung der Carbonylverbindungen tropfen ließ. Anschließend wurde in 18 h auf Raumtemp. erwärmt und wie vorstehend aufgearbeitet.

Tab. 5. Konkurrenz-Reaktionen von klassischen Methylierungsreagenzien mit funktionalisierten und normalen Ketonen<sup>[4a]</sup> unter Bildung der entsprechenden tertiären Alkohole

MeMgX oder MeLi	Substrate	Molverh. Reagenz: Substrate	Produkte <sup>a)</sup> und Ausbeuten (%)	Substrat- Rückgewinnung (%)
Mgl	6 + 13	2:1:1	<b>6a</b> 38 <b>13a</b> 29	59    61
		2:1:1	<b>6a</b> 15 <b>13a</b> 20	67    75
Li	6 + 13	2:1:1	<b>6a</b> 23 <b>13a</b> 41	54    48
		1:1:1	<b>6a</b> 10 <b>13a</b> 25	73    75
Mgl	8 + 15	1:1:1	<b>8a</b> 13 <b>15a</b> 22	65    70
		1:1:1	<b>11a</b> 63 <b>13a</b> 4	25    89
Li	11 + 13	1:1:1	<b>11a</b> 61 <b>13a</b> 7	23    87
		1:1:1	<b>12a</b> 34 <b>14a</b> 43	1    10

<sup>a)</sup> Durch Alkylierung der Ketogruppe entstandene Alkohole (Schema 3).

Tab. 6. Reaktionen von Grignard-Verbindungen mit 4-(Dimethylamino)-3-methylbutan-2-on (12)<sup>[4b]</sup> unter Bildung der entsprechenden tertiären Alkohole

R	RMgX	RMgX: <b>12</b>	Produkt <sup>a)</sup>	Ausbeute (%)
Et	Br	2:1	<b>12b</b>	12
nPr	I	2:1	<b>12c</b>	12
sBu	Br	2:1	<b>12e</b>	17

<sup>a)</sup> Durch Alkylierung der Ketogruppe entstandene Alkohole (Schema 3).

*Darstellung der Vergleichssubstanzen:* Die benötigten Verbindungen wurden nach Standardmethoden durch Umsetzung der entsprechenden Aldehyde und Ketone (alle in der Literatur beschrieben und meist im Handel erhältlich) mit Grignard-Verbindungen, n-Butyllithium oder sec-Butyllithium dargestellt. Bis auf die nachstehend aufgeführten waren diese Vergleichssubstanzen alle literaturbekannt.

1-(Dimethylamino)-2,3-dimethylpentan-3-ol (**12b**), 1-(Dimethylamino)-2,3-dimethylhexan-3-ol (**12c**), 1-(Dimethylamino)-2,3,5-trimethylhexan-3-ol (**12e**) wurden nach der allgemeinen Vorschrift durch Umsetzung der Monoalkylchrom-Reagenzien mit 4-(Dimethylamino)-3-methylbutan-2-on (**12**) als farblose Öle gewonnen und durch Vakuumdestillation isoliert (gaschromatographisch be-

stimzte Ausbeuten: Tab. 4). Zum Vergleich wurden sie auch durch Grignard-Reaktion wie oben hergestellt. Ausbeuten: Tab. 6.

**12b:** Sdp. 29 °C/0.02 Torr,  $n_D^{20} = 1.4357$ . — IR:  $\tilde{\nu} = 3100$  bis 3380 cm<sup>−1</sup> (OH). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.62$  (d,  $J_{2,2'} = 7$  Hz, 3 H, HC—CH<sub>3</sub>), 0.84 (t,  $J_{6,5} = 7.4$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (s; 3 H, HO—C—CH<sub>3</sub>), 1.33–1.38 (m; 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.84 (m, 2 H, HC—CH<sub>3</sub>, OH), 1.98 (dd,  $J_{1a,1b} = 12.5$ ,  $J_{1,2} = 3.2$  Hz, 1 H, NCHH), 2.17 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.56 (dd,  $J_{1a,1b} = 12.5$  Hz, 1 H, NCHH). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 159 (3.7) [M<sup>+</sup>], 84 (10), 69 (10), 59 (19), 58 (100).

**C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>NO** (159.3) Ber. C 67.87 H 13.29 N 8.79  
Gef. C 67.37 H 13.83 N 8.92

**12c:** Sdp. 63 °C/2 Torr,  $n_D^{20} = 1.4392$ . — IR:  $\tilde{\nu} = 3100$  bis 3400 cm<sup>−1</sup> (OH). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.65$  (d,  $J_{2,2'} = 7$  Hz, 3 H, HC—CH<sub>3</sub>), 0.84 (t,  $J_{6,5} = 7$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.98 (s; 3 H, HO—C—CH<sub>3</sub>), 1.23–1.44 (m; 4 H, CH<sub>2</sub>), 1.86 (m; 2 H, HC—CH<sub>3</sub>, OH), 1.99 (dd,  $J_{1a,1b} = 12.5$ ,  $J_{1,2} = 3.2$  Hz, 1 H, NCHH), 2.18 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.58 (dd,  $J_{1a,1b} = 12.5$  Hz, 1 H, N—CH). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 173 (10) [M<sup>+</sup>], 158 (6), 130 (20), 87 (42), 86 (31), 84 (36), 71 (40), 69 (56), 59 (100), 58 (100).

**C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>NO** (173.3) Ber. C 69.30 H 13.37 N 8.09  
Gef. C 68.43 H 13.36 N 8.05

**12e:** Sdp. 52 °C/0.02 Torr,  $n_D^{20} = 1.4381$ . — IR:  $\tilde{\nu} = 3100$  bis 3350 cm<sup>−1</sup> (OH). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.64$  (d,  $J_{2,2'} = 7$  Hz, 3 H, H—C—CH<sub>3</sub>), 0.89 (d,  $J_{6,5} = 6.6$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (d,  $J_{6,5} = 6.7$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.99 (s; 6 H, HO—C—CH<sub>3</sub>), 1.26–1.29 (m; 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.80–1.95 (m; 2 H, HC—CH<sub>3</sub>, OH), 2.00 (dd,  $J_{1a,1b} = 12.5$  Hz, 1 H, NCHH), 2.20 [s; 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.60 (dd,  $J_{1a,1b} = 12.5$ ,  $J_{1,2} = 3.3$  Hz; 1 H, NCHH). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 187 (10) [M<sup>+</sup>], 149 (10), 131 (12), 108 (10), 107 (98), 79 (82), 77 (50), 59 (56), 58 (100), 57 (70).

**C<sub>11</sub>H<sub>25</sub>NO** (187.3) Ber. C 70.53 H 13.45 N 7.48  
Gef. C 69.83 H 13.83 N 7.70

*Literatur für nicht triviale Vergleichssubstanzen:* erythro-1,2-Diphenylpropan-1,2-diol (**erythro-6a**)<sup>[18]</sup>; threo-1,2-Diphenylpropan-1,2-diol (**threo-6a**)<sup>[28]</sup>; rac-1,2-Diphenylhexan-1,2-diol (**6d**)<sup>[29]</sup>; rac-1,2-Diphenylpropan-2-ol (**13a**)<sup>[30]</sup>; 4-(Dimethylamino)-2,3-dimethylbutan-2-ol (**12a**)<sup>[31]</sup>. Angaben über weitere Vergleichssubstanzen: Lit. [13a, 14a, 14b].

#### CAS-Registry-Nummern

**2a:** 36153-92-1 / **2b:** 36153-93-2 / **2c:** 36153-94-3 / **2d:** 81628-68-4 / **2e:** 81628-69-5 / **2f:** 81628-70-8 / **2g:** 81628-71-9 / **3** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ): 98-86-2 / **3** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ): 100-52-7 / **3** ( $R^1 = n\text{Hex}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ): 111-71-7 / **3** ( $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ): 67-64-1 / **3** ( $R^1 = R^2 = \text{Et}$ ): 96-22-0 / **3** ( $R^1, R^2 = [\text{CH}_2]$ ): 108-94-1 / **4** ( $R = \text{Me}$ ,  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ): 98-85-1 / **4** ( $R = \text{Me}$ ,  $R^1 = n\text{Hex}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ): 123-96-6 / **4** ( $R = \text{Et}$ ,  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ): 93-54-9 / **4** ( $R = \text{Et}$ ,  $R^1 = n\text{Hex}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ): 624-51-1 / **4** ( $R = n\text{Pr}$ ,  $R^1 = n\text{Hex}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ): 2051-31-2 / **4** ( $R = s\text{Bu}$ ,  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ): 3968-86-3 / **4** ( $R = s\text{Bu}$ ,  $R^1 = n\text{Hex}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ): 55816-17-6 / **4** ( $R = n\text{Oct}$ ,  $R^1 = n\text{Hex}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ): 4104-59-0 / **4** ( $R = \text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $R^1 = n\text{Hex}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ): 19396-72-6 / **4** ( $R = n\text{Pr}$ ,  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ): 614-14-2 / **6**: 119-53-9 / **6a:** 1084-78-2 / **7:** 115-22-0 / **7a:** 76-09-5 / **8:** 123-42-2 / **8a:** 24892-49-7 / **9:** 565-79-7 / **9a:** 24893-39-8 / **10:** 1071-73-4 / **10a:** 1462-10-8 / **11:** 3524-62-7 / **11a:** 95673-87-3 / **12:** 22104-62-7 / **12a:** 90839-74-0 / **12b:** 102439-15-8 / **12c:** 103862-41-5 / **12e:** 137041-57-7 / **12f:** 137041-58-8 / **13:** 451-40-1 / **13a:** 5342-87-0 / **14:** 107-87-9 / **14a:** 590-36-3 / **15:** 565-78-6 / **15a:** 66576-26-9 / CrCl<sub>3</sub>(thf)<sub>3</sub>: 10170-68-0 / MeMgI: 917-64-6 / MeLi: 917-54-4 / EtMgBr: 925-90-6 / nPrMgI: 10557-57-0 / sBuMgBr: 922-66-7

<sup>[1]</sup> Als I.–III. Mitteilungen gilt: <sup>[1a]</sup> T. Kauffmann, A. Hamsen, C. Beirich, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 145–146; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 144. — <sup>[1b]</sup> T. Kauffmann, R. Abeln, D. Wing-

- bermühle, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 724; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 729. — <sup>[16]</sup> T. Kauffmann, B. Bisling, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 293–296.
- <sup>[2]</sup> R. P. A. Sneeden, *Organochromium Compounds*, Academic Press, New York, **1975**.
- <sup>[3]</sup> K. Clauss, C. Beermann, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 627.
- <sup>[4]</sup> W. Herwig, H. H. Zeiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4798–4801; M. Tsutsui, H. H. Zeiss, *ibid.* **1959**, *81*, 6090–6091.
- <sup>[5]</sup> <sup>[5a]</sup> E. Kurras, *Naturwissenschaften* **1959**, *46*, 171; — <sup>[5b]</sup> K. Nishimura, H. Kurabayashi, A. Yamamoto, S. Igeda, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, 317–329.
- <sup>[6]</sup> R. P. A. Sneeden, T. F. Burger, H. H. Zeiss, *J. Organomet. Chem.* **1965**, *4*, 397–403.
- <sup>[7]</sup> F. A. L. Anet, E. Leblanc, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2649–2650.
- <sup>[8]</sup> Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3180.
- <sup>[9]</sup> T. Kauffmann, T. Möller, H. Rennefeld, S. Welke, R. Wieschollek, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 351–352; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 348.
- <sup>[10]</sup> T. Kauffmann, K. Abel, W. Bonrath, M. Kolb, T. Möller, C. Pahde, S. Raedeker, M. Robert, M. Wensing, B. Wichmann, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5351–5354.
- <sup>[11]</sup> T. Kauffmann, T. Abel, C. Beirich, G. Kieper, C. Pahde, M. Schreer, E. Tolliopoulos, R. Wieschollek, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5355–5358.
- <sup>[12]</sup> S. Segnitz, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th Ed. **1975**, Bd. 13/7a, S. 389.
- <sup>[13]</sup> Dissertationen, Universität Münster: <sup>[13a]</sup> C. Beirich, **1984**. — <sup>[13b]</sup> M. Enk, **1990**. — <sup>[13c]</sup> D. Scherler, **1989**. — <sup>[13d]</sup> D. Schlosser, **1991**.
- <sup>[14]</sup> Diplomarbeiten, Universität Münster: <sup>[14a]</sup> T. Möller, **1985**. — <sup>[14b]</sup> C. Philipp, **1986**. — <sup>[14c]</sup> M. Robert, **1985**.
- <sup>[15]</sup> <sup>[15a]</sup> A. Hamsen, Versuche 1985/86. — <sup>[15b]</sup> D. Wingbermühle, Versuche 1985/86.
- <sup>[16]</sup> Vgl. T. Kauffmann, T. Abel, M. Schreer, D. Wingbermühle, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2021–2028.
- <sup>[17]</sup> J.-F. Normant, G. Cahiez in *Modern Synthetic Methods* (Hrsg.: R. Scheffold), Salle, Frankfurt/M., Bd. 3, S. 173–216.
- <sup>[18]</sup> M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Urz, B. Wendoroth, R. Peter, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 133–134; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 135.
- <sup>[19]</sup> K. Nützel, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th Ed. **1973**, Bd. 13/2a, S. 295 und 320.
- M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1–54, fand vor unseren Untersuchungen, daß bei der Umsetzung von  $\text{MeTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$  mit 2-Methoxybenzaldehyd und Benzaldehyd im Konkurrenzversuch die Methoxyverbindung stark bevorzugt methyliert wurde (Molverhältnis der Methylierungsprodukte 87:13; keine Ausbeuteangabe).
- <sup>[21]</sup> T. Kauffmann, B. Laarmann, D. Menges, K.-U. Voß, D. Wingbermühle, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 507–510.
- <sup>[22]</sup> T. Kauffmann in *Organometallics in Organic Synthesis 2* (Hrsg.: H. Werner, G. Erker), Springer, Berlin, **1989**, S. 161–183.
- <sup>[23]</sup> A. M. van den Bergen, K. S. Murray, R. M. Sheahan, B. O. West, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *90*, 299–307.
- <sup>[24]</sup> R. Kaiser, *Chromatographie in der Gasphase*, Bibliographisches Institut, Mannheim, **1965**, 4. Tl., Bd. 1, S. 209.
- <sup>[25]</sup> W. Herwig, H. H. Zeiss, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1404.
- <sup>[26]</sup> H. Gilman, F. Schulze, *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 2002–2005.
- <sup>[27]</sup> Lit.<sup>[19]</sup>, S. 353.
- <sup>[28]</sup> G. Berti, F. Bottari, B. Macchia, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 545–550.
- <sup>[29]</sup> F. Billard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1921**, *29*, 439.
- <sup>[30]</sup> F. A. Abd Elhafez, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 339–346.
- <sup>[31]</sup> I. N. Nazarov, L. Z. Kazaryan, *Zh. Obshch. Khim.* **1957**, *27*, 3302–3309; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 8953.

[273/91]