

Friedrich Nerdel, Horst Kaminski*) und Peter Weyerstahl

Fragmentierungsreaktionen an Carbonylverbindungen mit β -ständigen elektronegativen Substituenten, XVI¹⁾

Einwirkung von Lithium- und Magnesiumorganen auf β -Tosyloxy-aldehyde

Aus der Technischen Universität Berlin, Lehrstuhl für Theoretische Organische Chemie

(Eingegangen am 21. Mai 1969)

Die β -Tosyloxy-aldehyde **10** und **11** ergeben mit CH_3Li die Spiro-oxetane **13** und **14**, deren Bildung bei der Reaktion mit CH_3MgX zurücktritt. Dagegen werden aus **9**–**12** mit Magnesiumorganen die tertiären Alkohole **15**–**19** und daneben die sekundären Alkohole **20** bis **23** gebildet. Umsetzung des deuterierten Aldehyds **34** zum tertiären Alkohol **35** und dessen unabhängige Synthese beweisen die Hydrid-Wanderung des Aldehyd-Wasserstoffes zum α -ständigen C-Atom. Isolierbare Vorstufen der tertiären Alkohole sind die entsprechenden Ketone. Es wird ein Mechanismus postuliert, der einen starken Nachbargruppeneffekt zwischen der Tosylatgruppe und dem Magnesiumorganyl voraussetzt.

Vor 10 Jahren fanden wir²⁾, daß bei der Einwirkung von Grignard-Reagentien auf bestimmte β -Chlor-ketone in einer Stufe substituierte Oxetane entstehen. Es war ferner bekannt³⁾, daß aus Phenylmagnesiumbromid und 4-Chlor-4-methyl-pentanon-(2) Isobutylen und Acetophenon bzw. dessen Folgeprodukte Methyl-diphenyl-carbinol und 1.1-Diphenyl-äthylen gebildet werden. Das Oxetan-System war also in diesem Falle nicht beständig und ergab die üblichen Spaltprodukte Olefin und Carbonylverbindung.

Zur Fragmentierung führte auch, wie *Eschenmoser*⁴⁾ fand, die Einwirkung von Methylmagnesiumjodid auf 2-Methyl-2-*p*-toluolsulfonyloxymethyl-cyclopentanon. Dieser Befund konnte von uns beim 2-Methyl-2-*p*-toluolsulfonyloxymethyl-cyclohexanon grundsätzlich bestätigt werden*), jedoch fanden wir, abweichend von *Eschenmoser*, in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen noch eine Vielzahl von Nebenprodukten.

Im Rahmen unserer systematischen Untersuchungen von β -negativ substituierten Carbonylverbindungen gegenüber nucleophilen Agentien haben wir uns erneut mit der Einwirkung von Lithium- und Magnesiumorganen auf derartige Systeme, besonders β -Tosyloxy-aldehyde, befaßt und einige gegenüber den früheren Ergebnissen²⁾ überraschende Beobachtungen gemacht.

*) H. Kaminski, Dissertat., Techn. Univ. Berlin 1968.

1) XV. Mitteil.: P. Weyerstahl, H. Kressin und F. Nerdel, Liebigs Ann. Chem. **725**, 106 (1969).

2) F. Nerdel und P. Weyerstahl, Angew. Chem. **71**, 339 (1959).

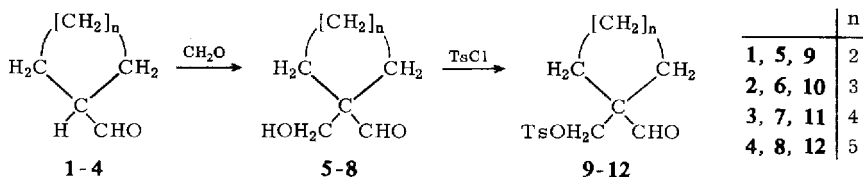
3) G. Richard und M. Mirjolle, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **224**, 284 (1947).

4) A. Eschenmoser und A. Frey, Helv. chim. Acta **35**, 1660 (1952).

Reaktion von β -Tosyloxy-aldehyden

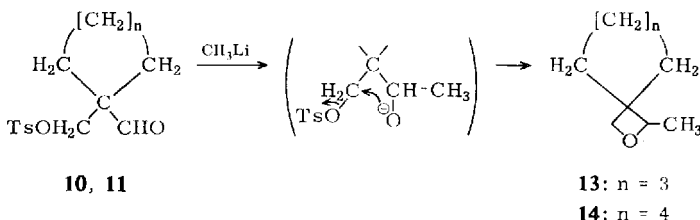
Darstellung der Ausgangsverbindungen 9–12

Die cyclischen Aldehyde **1–4** waren entweder käuflich erhältlich oder aus dem betreffenden Bromcycloalkan, Mg und Orthoameisensäureester leicht zugänglich⁵⁾. Ihre Umsetzung mit wäßrig-alkalischem Formaldehyd führte zu den β -Hydroxyaldehyden **5–8**. **7** und **8** waren nur schwer destillierbar und wurden als Rohprodukte weiterverarbeitet. Die Tosylierung von **5–8** erfolgte wie früher⁶⁾ mit *p*-Toluolsulfochlorid in Pyridin. Die β -Tosyloxy-aldehyde **9–12** wurden sorgfältig gereinigt.



Umsetzung der Aldehyde **10** und **11** mit Methyllithium

Bei der Einwirkung von ätherischer Methyllithium-Lösung auf die β -Tosyloxyaldehyde **10** und **11** entstehen als einzige Reaktionsprodukte in hohen Ausbeuten die Spiro-oxetane **13** und **14**.



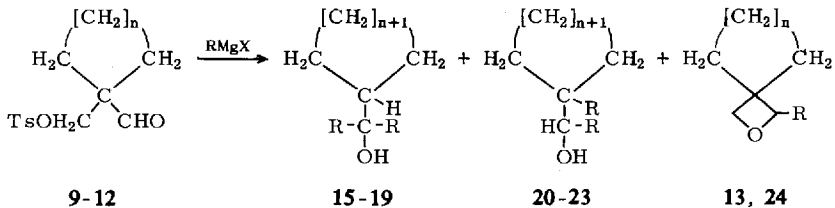
Dieser Reaktionsverlauf ist nicht überraschend und fügt sich gut in unsere bisherigen Beobachtungen, wonach beim nucleophilen Angriff auf eine β -Tosyloxy-carbonylverbindung im allgemeinen das Elektronenpaar am Sauerstoff die Tosylatgruppe intramolekular verdrängt.

Umsetzung von β -Tosyloxy-aldehyden mit Magnesiumorganyle

Die Reaktion der Aldehyde **9–12** mit Magnesiumorganyle (Grignard-Verbindungen) verlief völlig anders. Nur beim Sechsring-Aldehyd **10** wurde etwas Oxetan erhalten. Hauptprodukt war in allen Fällen ein tertiärer Alkohol mit einer um ein C-Atom erhöhten Ringgliederzahl. Daneben entstand im allgemeinen etwa 10% eines ebenfalls ringerweiterten sekundären Alkohols. Mit *Phenylmagnesiumbromid* bildete sich aus **10** allerdings kein sekundärer Alkohol, sondern nur Oxetan **24** und tertiärer Alkohol **17** in vergleichbarer Menge.

⁵⁾ A. C. Cope und P. E. Burton, J. Amer. chem. Soc. **82**, 5439 (1960).

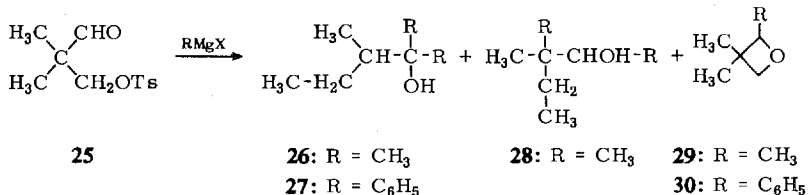
⁶⁾ F. Nerdel, D. Frank und H. Marschall, Chem. Ber. **100**, 720 (1967).



	n	R
15, 20	2	CH ₃
16, 21	3	CH ₃
17, 24	3	C ₆ H ₅
18, 22	4	CH ₃
19, 23	5	CH ₃

Die Reaktionen laufen bei Raumtemperatur bzw. in siedendem Äther spontan ab. Die Trennung der Reaktionsprodukte erfolgte meist durch präparative Gaschromatographie. Die beiden tertiären Alkohole **16** und **18** wurden zum Vergleich aus dem entsprechenden Halogenocycloalkan, Mg-Spänen und Aceton synthetisiert.

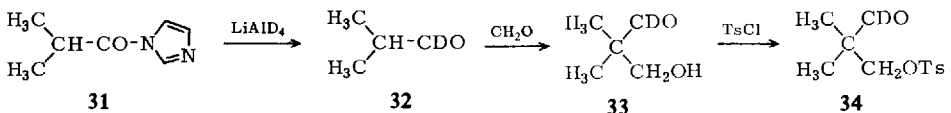
Die Umsetzung des einfachsten, offenkettigen β -Tosyloxy-aldehyds, des 2-Methyl-2-tosyloxymethyl-propanals (**25**)⁷⁾, mit Methyl- bzw. Phenylmagnesiumhalogenid ergab ein ähnliches Bild. Die tertiären Alkohole **26** und **27** sowie die Oxetane **29** und **30** bildeten sich in vergleichbarer Menge. Der sekundäre Alkohol **28** wurde nur mit Methylmagnesiumjodid zu etwa 10% erhalten. Die Struktur der Alkohole **26** und **28** wurde durch Vergleichssynthesen bewiesen.



Umsetzung des deuterierten Aldehyds **34** mit CH₃MgJ

Zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus ist es wichtig zu wissen, an welche Stelle des Moleküls das Aldehyd-Proton nach der Umsetzung tritt.

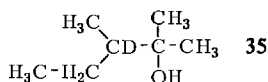
Durch Reduktion des aus Imidazol und Isobutyrylchlorid dargestellten Imidazolid **31** nach *Staab*⁸⁾ mit LiAlD₄ wurde Isobutyraldehyd-1-d (**32**) erhalten. Bei den folgenden Reaktionen mit Formaldehyd und Tosylchlorid bleibt der Deuteriumgehalt völlig erhalten, was NMR-spektroskopisch leicht nachweisbar ist.



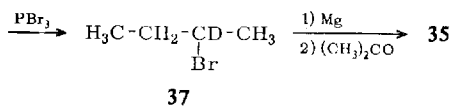
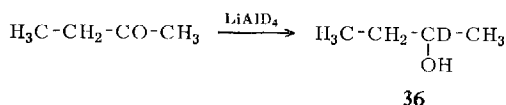
⁷⁾ F. Nerdel, D. Frank, H.-J. Lengert und P. Weyerstahl, Chem. Ber. **101**, 1850 (1968).

⁸⁾ H. A. Staab und H. Bräunling, Liebigs Ann. Chem. **654**, 119 (1962).

Der deuterierte β -Tosyloxy-aldehyd **34** wurde analog **25** mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt. Das Produktgemisch wies im Gaschromatogramm ein gleiches Bild auf wie das aus **25**. Der tertiäre Alkohol wurde präparativ gaschromatographisch abgetrennt und NMR-spektroskopisch untersucht. Obwohl danach die von uns erwartete Struktur **35** sehr wahrscheinlich war, schien uns das NMR-Spektrum nicht eindeutig genug.

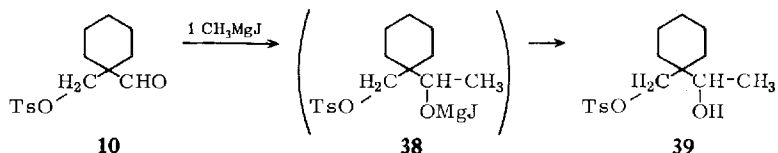


Daher wurde **35** unabhängig synthetisiert. Reduktion von Butanon-(2) mit LiAlD_4 ergab Butan-2-d-ol-(2) (**36**), Bromierung mit PBr_3 (\rightarrow **37**) und Umsetzung mit Mg-Spänen und Aceton lieferten **35**, das mit dem Produkt aus der Umsetzung von **34** identisch war.

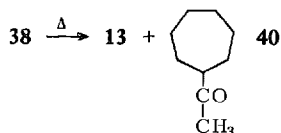


Zum Reaktionsmechanismus

Nachdem geklärt war, daß die Umlagerung zum tertiären Alkohol unter Hydridverschiebung stattfindet, wurde versucht, Zwischenstufen der Reaktion abzufangen. Bei der Umsetzung des Aldehyds **10** mit 1 Äquivalent Methylmagnesiumjodid bei -50° und nachfolgender Zersetzung bei 0° erhielt man ausschließlich den β -Tosyloxy-alkohol **39**.



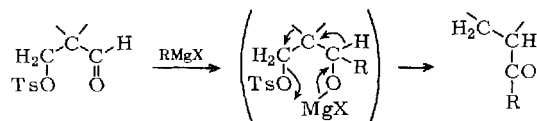
Beim Erwärmen dieses Reaktionsgemisches auf 35° und erst dann erfolgreicher Zersetzung werden im Verhältnis 1:3 das Oxetan **13** und das Siebenring-Keton **40** isoliert.



Daß das Tosyloxy-alkoholat **38** die entscheidende Zwischenstufe darstellt, von der aus die Umlagerung abläuft, legt folgender Versuch nahe: Bei der Umsetzung des

isolierten Tosyloxy-alkohols **39** mit 2 Äquivalenten Methylmagnesiumjodid wird das gleiche Produktgemisch (**13**, **16** und **21**) erhalten wie bei der Umsetzung des Aldehyds **10**.

Diese Ergebnisse veranlassen uns, folgenden cyclischen Mechanismus zu postulieren:

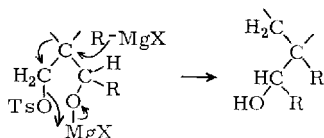


Die Bildung des tertiären Alkohols aus dem Keton ist eine bei Gegenwart von überschüssigem Grignard-Reagenz unvermeidbare Sekundärreaktion.

Der starke Nachbargruppeneffekt zwischen der Tosylatgruppe und dem Halogenmagnesiumalkoholat, der Voraussetzung für die Umlagerung ist, läßt sich noch an zwei Versuchen erkennen:

- 1) Achtstündiges Erhitzen von Neopentyltosylat mit ätherischer Äthylmagnesiumbromid-Lösung führte nicht zu einer Reaktion.
- 2) Reaktion von Tosyloxymethyl-cyclopentan (mit sekundärer Verzweigung des Nachbarkohlenstoffes) mit Methylmagnesiumjodid ergab praktisch quantitativ Jodmethyl-cyclopentan.

Die Entstehung der sekundären Alkohole (z. B. **20**–**23**), die in untergeordnetem Maße abläuft, läßt sich wohl am besten so erklären, daß nicht nur das Hydrid, sondern auch der Grignard-Komplex nucleophil eingreifen kann.



Für dieses Schema sprechen zwei Beobachtungen:

1) Bei Einwirkung der sterisch anspruchsvolleren Phenyl- und Isopropylmagnesiumhalogenide⁹⁾ auf β -Tosyloxy-aldehyde wurden niemals sekundäre Alkohole isoliert.

2) Wie schon erwähnt, entsteht kein sekundärer Alkohol, wenn 1 Äquivalent Grignard-Verbindung bei -50° zugegeben und anschließend erwärmt wird.

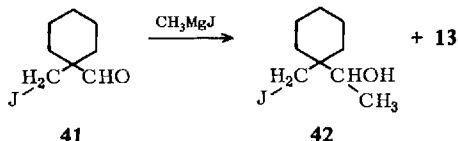
Diese Neopentyl-Umlagerung, die normalerweise mit relativ geringer Geschwindigkeit abläuft, wird in unserem Falle wiederum durch die Koordination des als Alkoholat gebundenen Magnesiums mit dem Tosyloxyrest begünstigt.

Daß sowohl bei der Bildung des Ketons als auch des sekundären Alkohols der Koordination des Magnesiums mit der Tosylatgruppe die allein entscheidende Bedeutung zukommt, wird am besten dadurch belegt, daß die Umsetzung des analog gebauten β -Jod-aldehyds **41** völlig anders verläuft.

Hier ist auch in siedendem Äther nur das Primärprodukt **42** zu erhalten. Erst bei 6stdg. Erhitzen auf 70° in THF wird eine Cyclisierung zum Oxetan **13** erzwungen. Umlagerungsprodukte konnten selbst in Spuren nicht nachgewiesen werden. Auch

⁹⁾ H. Kaminski, Diplomarb., Techn. Univ. Berlin 1966.

Fragmentierungsprodukte, die sonst stets bei Angriff nucleophiler Agentien auf β -Jod-aldehyde erhalten wurden¹⁰⁾, wurden nicht gebildet. Der Unterschied zwischen Tosyloxy- und Jod-aldehyd ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß die „harte Säure“ Mg^{2+} leichter mit der „harten Base“ OTs reagiert als mit dem „weichen“ Jodid.



Wir danken dem *Senator für Wirtschaft* für die Bereitstellung von Mitteln aus dem *ERP-Sondervermögen* zur Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden in einem Bestimmungsapparat der Fa. Büchi bzw. mit dem Mettler-Gerät FP 1 (im folgenden abgekürzt M.) gemessen. Die IR-Spektren in CCl_4 wurden mit einem Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer 125, die NMR-Spektren, wenn nicht anders angegeben, in CCl_4 im Varian A-60 mit TMS als innerem Standard, die Massenspektren mit einem AEI-Massenspektrographen MS-9 aufgenommen.

Die präparativen gaschromatographischen Trennungen wurden mit einem Wilkens Autoprep A-700 (Wärmeleitfähigkeitsdetektor, 200 ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$) vorgenommen. Alle dargestellten Verbindungen wurden dünnschichtchromatographisch oder mit dem Perkin-Elmer-Fraktometer F 6-4 (50-m-Golaysäule 2 G 3, Apiezonfett L-Belag, Flammenionisationsdetektor, Trägergas N_2) auf Reinheit bzw. Zusammensetzung untersucht.

Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faaß.

Darstellung der Aldehyde 1, 3 und 4

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Die äther. Grignard-Lösung aus 1.0 Mol Halogencycloalkan und 1.0 g-Atom Mg-Spänen wird mit 0.9 Mol Orthoameisensäure-triäthylester 6 Std. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird der Äther weitgehend abdestilliert und Eiswasser sowie verd. Schwefelsäure werden bis zur sauren Reaktion zugegeben. Durch langsame Wasserdampfdestillation werden die sich bildenden Aldehyde ausgetrieben. Das Destillat wird getrennt, die wäßr. Phase mehrmals ausgeäthert, die vereinigten Ätherphasen werden getrocknet und über eine Füllkörperkolonne destilliert.

Formyl-cyclopentan (1): Aus Bromcyclopentan. Ausb. 30%, Sdp.₁₀₀ 75–76° (Lit.¹¹⁾: Sdp.₁₀₀ 78°).

Formyl-cycloheptan (3): Aus Chlorcycloheptan. Ausb. 48%, Sdp.₁₃ 75–76° (Lit.¹²⁾: Sdp.₈ 60–62°).

Formyl-cyclooctan (4): Aus Bromcyclooctan. Ausb. 22%, Sdp.₁₃ 92° (Lit.⁵⁾: Sdp.₁₁ 101.6 bis 103.5°).

¹⁰⁾ F. Nerdel, D. Frank und H.-J. Lengert, Chem. Ber. **98**, 728 (1965).

¹¹⁾ O. Grumit, J. Liska und G. Greul, Org. Syntheses **44**, 26 (1964).

¹²⁾ W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager und T. Toepel, Liebigs Ann. Chem. **560**, 1 (1948).

Darstellung der β -Hydroxy-aldehyde 5–8

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu der mäßig gerührten Emulsion aus 1.0 Mol des betreffenden Aldehyds 1–4 und 1.1 Mol 40proz. Formalin-Lösung werden bei 0° 50 ccm 2*n* NaOH getropft. Dann wird bei 10–15° noch 8 Stdn. gerührt, danach wie üblich mit Wasser/Äther aufgearbeitet und der unumgesetzte Aldehyd über eine kleine Vigreux-Kolonne abdestilliert.

1-Hydroxymethyl-1-formyl-cyclopentan (5): Aus 1, Ausb. 40%, Sdp.₁₄ 92–95° (Lit.¹³⁾: Sdp.₁₅ 88–90°. — IR: 3360 (breit), 1700/cm.

1-Hydroxymethyl-1-formyl-cyclohexan (6): Aus 2, Ausb. 45%, Sdp._{0.5} 107–110°. — IR: 3400 (breit), 1705/cm.

C₈H₁₄O₂ (142.2) Ber. C 67.57 H 9.92 Gef. C 67.16 H 9.81

1-Hydroxymethyl-1-formyl-cycloheptan (7): Aus 3; wurde als Rohprodukt weiterverarbeitet. IR: 3410 (breit), 1725/cm.

1-Hydroxymethyl-1-formyl-cyclooctan (8): Aus 4; wurde als Rohprodukt weiterverarbeitet. Zur Analyse wurde eine kleine Menge säulenchromatographisch (Kieselgel, Benzin + 20% Äther) gereinigt und im Kugelrohr bei 130°/0.1 Torr destilliert. — IR: 3400 (breit), 1725/cm.

C₁₀H₁₈O₂ (170.3) Ber. C 70.55 H 10.65 Gef. C 70.41 H 10.47

Darstellung der β -Tosyloxy-aldehyde 9–12

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu 0.5 Mol *p*-Toluolsulfochlorid in 1.1 Mol Pyridin werden unter Rühren bei 0° 0.4 Mol des jeweiligen β -Hydroxy-aldehyds 5–8 gegeben, 3 Tage bei Raumtemp. gerührt, mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und dreimal ausgeäthert. Nach Neutralwaschen mit Wasser wird über MgSO₄ getrocknet, der Äther abgezogen und das Rohprodukt chromatographiert (Kieselgel, Benzin + 20% Äther) oder aus Benzin umkristallisiert.

1-p-Toluolsulfonyloxymethyl-1-formyl-cyclopentan (9): Aus 5, Schmp. 59°, Ausb. 43%.

C₁₄H₁₈O₄S (282.4) Ber. C 59.55 H 6.43 S 11.36 Gef. C 60.13 H 6.72 S 10.40
IR: 2700, 1720, 1600, 1185, 1175/cm.

NMR: CHO s τ 1.49 (1), CH₂OTs s 5.95 (2).

1-p-Toluolsulfonyloxymethyl-1-formyl-cyclohexan (10): Aus 6, erstarrt unterhalb –20°, n_D^{20} 1.5258, Ausb. 76%.

C₁₅H₂₀O₄S (296.4) Ber. C 60.78 H 6.80 S 10.81 Gef. C 60.61 H 6.92 S 10.15
IR: 2680, 1705, 1600, 1185, 1175/cm.

NMR: CHO s τ 1.44 (1), CH₂OTs s 6.08 (2).

1-p-Toluolsulfonyloxymethyl-1-formyl-cycloheptan (11): Aus 7, Schmp. 75.1° (M.), Ausb. 39%.

C₁₆H₂₂O₄S (310.4) Ber. C 61.91 H 7.14 S 10.33 Gef. C 62.09 H 7.33 S 10.39
IR: 2690, 1725, 1600, 1187, 1177/cm.

NMR: CHO s τ 1.50 (1), CH₂OTs s 6.14 (2).

1-p-Toluolsulfonyloxymethyl-1-formyl-cyclooctan (12): Aus 8, ölig, Ausb. 18%.

C₁₇H₂₄O₄S (324.4) Ber. C 62.93 H 7.46 S 9.88 Gef. C 63.23 H 7.66 S 9.33
IR: 2700, 1730, 1600, 1185, 1175/cm.

NMR: CHO s τ 1.20 (1), CH₂OTs s 6.11 (2).

¹³⁾ M. Mousseron, R. Jacquier und A. Fontaine, Bull. Soc. chim. France 19, 767 (1952).

Umsetzung der β -Tosyloxy-aldehyde **10** und **11** mit Methylithium

Umsetzung von *1-p-Toluolsulfonyloxymethyl-1-formyl-cyclohexan* (**10**): Zu 6.0 g (0.02 Mol) **10** in 150 ccm absol. Äther werden unter N_2 bei -40° 30 ccm einer 0.74 *m* äther. Methylithium-Lösung (0.022 Mol) unter Rühren getropft und nach Entfernen der Kühlung noch 8 Stdn. gerührt. Dann wird bei 0° mit Wasser zersetzt und wie üblich aufgearbeitet. Der Äther wird über eine Füllkörper-Kolonnen abdestilliert. Beim Sdp.₅₀ 140° (Kugelrohr) werden 2.3 g (82%) *1-Methyl-2-oxa-spiro[3.5]nonan* (**13**) erhalten. Reinheit (gaschromatographisch) 98%, n_D^{20} 1.4605.

$C_9H_{16}O$ (140.2) Ber. C 77.09 H 11.50 Gef. C 76.95 H 11.73

IR: 982/cm (stark).

NMR: $HC-CH_3$ q τ 5.63 (1) ($J = 6.5$ Hz), CH_2-O AB-Spektrum 5.92, 5.85 (2) ($J_{AB} = 6.5$ Hz), CH_3 d 8.83 (3) ($J = 6.5$ Hz).

Umsetzung von *1-p-Toluolsulfonyloxymethyl-1-formyl-cycloheptan* (**11**): 9.3 g (0.03 Mol) **11** in 200 ccm absol. Äther werden wie voranstehend mit 0.07 Mol Methylithium-Lösung umgesetzt und aufgearbeitet. Beim Sdp.₅₀ 150° (Kugelrohr) werden 3.4 g (73%) *1-Methyl-2-oxa-spiro[3.6]decan* (**14**) erhalten. Reinheit (gaschromatographisch) $>99\%$, n_D^{20} 1.4725.

$C_{10}H_{18}O$ (154.2) Ber. C 77.86 H 11.76 Gef. C 76.92 H 11.87

IR: 978/cm (stark).

NMR: $HC-CH_3$ q τ 5.58 (1) ($J = 6.5$ Hz), CH_2-O AB-Spektrum 5.98, 5.85 (2) ($J_{AB} = 5.3$ Hz), CH_3 d 8.80 (3) ($J = 6.5$ Hz).

Umsetzung der β -Tosyloxy-aldehyde **9**—**12** und **25** mit Magnesiumorganyle

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zur Grignard-Lösung aus 1 Äquiv. Mg-Spänen und 1 Äquiv. Methyljodid bzw. Brombenzol wird langsam eine äther. Lösung von 0.4 Äquivv. des betreffenden β -Tosyloxy-aldehyds **9**—**12** bzw. **25** getropft. Nach 2stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird bei -5° mit Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt, wie üblich aufgearbeitet, der Äther vorsichtig abdestilliert, das Rohprodukt i. Vak. in eine Kühlfalle destilliert und präparativ gaschromatographisch getrennt.

Umsetzung von *1-p-Toluolsulfonyloxymethyl-1-formyl-cyclopentan* (**9**) mit CH_3MgJ : 5.6 g (0.02 Mol) **9** ergeben 2.7 g Rohprodukt. Trennung auf Carbowax 250-Säule, 160° :

2-Cyclohexyl-propanol-(2) (**15**) erscheint als 1. Fraktion, zu 61% im Gemisch enthalten. n_D^{20} 1.4682 (Lit.¹⁴): n_D^{20} 1.472).

1-Methyl-1-[1-hydroxy-äthyl]-cyclohexan (**20**) als 2. Fraktion, zu 16% im Gemisch enthalten.

NMR: $HC-CH_3$ q τ 6.58 (1) ($J = 6$ Hz), OH s 8.1 (1), $HC-CH_3$ d 8.96 (3) ($J = 6$ Hz), CH_3 s 9.19 (3)

Umsetzung von *1-p-Toluolsulfonyloxymethyl-1-formyl-cyclohexan* (**10**) mit CH_3MgJ : 10.0 g (0.033 Mol) **10** ergeben 5.4 g Rohprodukt. Trennung auf Carbowax 250-Säule, 175° .

13 als 1. Fraktion, zu 14% im Gemisch enthalten.

2-Cycloheptyl-propanol-(2) (**16**) als 2. Fraktion, zu 45% im Gemisch enthalten, n_D^{20} 1.4764.

$C_{10}H_{20}O$ (156.3) Ber. C 76.86 H 12.90 Gef. C 76.14 H 12.75

IR: 3620 (scharf), 3480/cm (breit).

NMR: OH s τ 8.02 (1), $2CH_3$ s 8.91 (6).

¹⁴ R. Sabatier und A. Mailhe, Ann. chim. France [8] **10**, 527 (1907).

1-Methyl-1-[1-hydroxy-äthyl]-cycloheptan (21) als 3. Fraktion, zu 8% im Gemisch enthalten.

IR: 3620 (scharf), 3480/cm (breit).

NMR: HC—CH₃ q τ 6.54 (1) (*J* = 6.5 Hz), OH s 7.98 (1), HC—CH₃ d 8.94 (3) (*J* = 6.5 Hz), CH₃ s 9.22 (3).

Umsetzung von **10** mit C₆H₅MgBr: 10.0 g (0.033 Mol) **10** ergeben 13.5 g Rohprodukt, die säulenchromatographisch (Kieselgel, Benzin + steigende Mengen Äther) getrennt werden.

1-Phenyl-2-oxa-spiro[3.5]nonan (24) als 1. Fraktion, Ausb. 3.1 g (46%), Sdp._{0.001} 80—83° (Lit.¹⁵⁾: Sdp.₂ 111—112°, *n*_D²⁰ 1.5369 (Lit.¹⁵): *n*_D²⁰ 1.5362.

IR: 980/cm (stark).

NMR: HC—O s τ 4.73 (1), CH₂—O AB-Spektrum 5.79, 5.65 (2) (*J*_{AB} = 5 Hz).

Cycloheptyl-diphenyl-carbinol (17) als 2. Fraktion, Ausb. 3.6 g (37%), Sdp._{0.0003} 125°.

C₂₀H₂₄O (280.4) Ber. C 85.67 H 8.63 Gef. C 85.50 H 8.56

IR: 3610 (scharf), 3380/cm (breit).

Massenspektrum: 262 Basispeak (M⁺ — H₂O).

Umsetzung von *1-p-Toluolsulfonyloxymethyl-1-formyl-cycloheptan (11)* mit CH₃MgJ: 9.3 g (0.03 Mol) **11** ergeben 4.1 g Rohprodukt. Trennung auf Carbowax 250-Säule, 150—220° (programmiert).

2-Cyclooctyl-propanol-(2) (18) als 1. Fraktion, zu 80% im Gemisch enthalten, Schmp. 25°.

C₁₁H₂₂O (170.3) Ber. C 77.59 H 13.02 Gef. C 78.63 H 13.15

IR: 3610 (scharf), 3480/cm (breit).

NMR: OH s (breit) τ 8.2 (1), 2 CH₃ s 8.92 (6).

Massenspektrum: 152 Basispeak (M⁺ — H₂O), 59 (HO—C(CH₃)₂).

1-Methyl-1-[1-hydroxy-äthyl]-cyclooctan (22) als 2. Fraktion, zu 6% im Gemisch enthalten.

NMR (HA-100): HC—CH₃ q τ 6.48 (1) (*J* = 6.5 Hz), HC—CH₃ d 8.95 (3) (*J* = 6.5 Hz), CH₃ s 9.27 (3).

Umsetzung von *1-p-Toluolsulfonyloxymethyl-1-formyl-cyclooctan (12)* mit CH₃MgJ: 3.3 g (0.01 Mol) **12** ergeben 1.55 g Rohprodukt. Trennung auf Glassäule Stap-Aeropak 30, 150°.

2-Cyclononyl-propanol-(2) (19) als 1. Fraktion, zu 70% im Gemisch enthalten, *n*_D²⁰ 1.4888.

C₁₂H₂₄O (184.3) Ber. C 78.19 H 13.12 Gef. C 78.12 H 13.08

IR: 3620 (scharf), 3480/cm (breit).

NMR: 2 CH₃ s τ 8.90 (6).

1-Methyl-1-[1-hydroxy-äthyl]-cyclononan (23) als 2. Fraktion, zu 15% im Gemisch enthalten.

C₁₂H₂₄O (184.3) Gef. C 78.48 H 13.10

IR: 3620 (scharf), 3500/cm (breit).

NMR: HC—CH₃ q τ 6.50 (1) (*J* = 6.5 Hz), HC—CH₃ d 8.96 (3) (*J* = 6.5 Hz), CH₃ s 9.32 (3).

Umsetzung von *2-Methyl-2-p-toluolsulfonyloxymethyl-propanal (25)* mit CH₃MgJ: 51 g (0.2 Mol) **25**⁷⁾ ergeben 15.5 g Rohprodukt. Durch Fraktionierung über eine 20-cm-Füllkörper-

¹⁵⁾ J. Sasajima, K. Shima und H. Sakurai, Nippon Kagaku Zasshi **86**, 1299 (1965), C. A. **65**, 13491 (1966).

kolonne werden beim Sdp. 95.5–96.5° 5.7 g (29%) 2.3.3-Trimethyl-oxetan (**29**) erhalten; n_D^{20} 1.4037.

$C_6H_{12}O$ (100.1) Ber. C 71.95 H 12.07 Gef. C 71.72 H 12.26

IR: 978/cm (stark).

NMR: CH—O τ 5.62 (1) ($J = 6$ Hz), CH₂—O AB-Spektrum 6.07, 5.87 (2) ($J_{AB} = 5$ Hz), CH—CH₃ d 8.87 (3) ($J = 6$ Hz), CH₃ s 8.85 (3), CH₃ s 8.91 (3).

Der Rückstand wird präparativ gaschromatographisch getrennt. Die Ausbeuten sind gaschromatographisch ermittelt.

2.3-Dimethyl-pentanol-(2) (**26**) als 1. Fraktion, Ausb. 30%; n_D^{20} 1.4258 (Lit.¹⁶): n_D^{20} 1.4262). — IR: 3610 (scharf), 3470/cm (breit).

3.3-Dimethyl-pentanol-(2) (**28**) als 2. Fraktion, Ausb. 11%; n_D^{20} 1.4300 (Lit.¹⁷): n_D^{20} 1.4301). — IR: 3620 (scharf), 3460/cm (breit).

Umsetzung von **25** mit C_6H_5MgBr : 10.2 g (0.04 Mol) **25** ergeben 9.2 g Rohprodukt. Trennung auf Glassäule Stap-Aeropak 30, 160°.

3.3-Dimethyl-2-phenyl-oxetan (**30**) als 1. Fraktion, zu 43% im Gemisch enthalten; n_D^{20} 1.5118.

$C_{11}H_{14}O$ (162.2) Ber. C 81.43 H 8.70 Gef. C 80.72 H 8.91

IR: 982/cm (stark).

NMR: HC—O s τ 4.68 (1), CH₂—O AB-Spektrum 5.90, 5.65 (2) ($J_{AB} = 5$ Hz), 2 CH₃ s 8.67 (3), s 9.27 (3).

2-Methyl-1.1-diphenyl-butanol-(1) (**27**) als 2. Fraktion, zu 46% im Gemisch enthalten, n_D^{25} 1.5671 (Lit.¹⁸): n_D^{20} 1.5664).

Vergleichssynthesen

2-Cycloheptyl-propanol-(2) (**16**): Aus 0.6 g (0.025 g-Atom) Mg-Spänen und 2.7 g (0.02 Mol) Chloreycloheptan wird eine Grignard-Lösung dargestellt und mit 1.2 g (0.02 Mol) Aceton umgesetzt. Das erhaltene **16** ist identisch mit dem aus der Reaktion von **10** erhaltenen Produkt.

2-Cyclooctyl-propanol-(2) (**18**): Aus Mg-Spänen, Bromcyclooctan und Aceton wie oben. Identisch mit dem Produkt aus der Reaktion von **11**.

2.3-Dimethyl-pentanol-(2) (**26**): Aus Mg-Spänen, sek.-Butylbromid und Aceton wie oben. Identisch mit dem Produkt aus der Reaktion von **25**.

3.3-Dimethyl-pentanol-(2) (**28**): Aus Mg-Spänen, 2-Chlor-2-methyl-butan (dargestellt aus 2-Methyl-butanol-(2) und PCl_3) und Acetaldehyd wie oben. Identisch mit dem Produkt aus der Reaktion von **25**.

Darstellung und Umsetzung des deuterierten Aldehyds **34**

N-Isobutyryl-imidazol (**31**): Nach I. c.¹⁹) aus Isobutyrylchlorid und Imidazol in Benzol. Sdp._{0,6} 65°, Schmp. 41–42°.

$C_7H_{10}N_2O$ (138.2) Ber. C 60.85 H 7.29 N 20.28 Gef. C 60.50 H 7.14 N 20.87

Isobutyraldehyd-1-d (**32**): 30 g (0.22 Mol) **31** werden in 200 ccm absol. Äther gelöst und bei –20° mit 3.0 g (0.07 Mol) $LiAlD_4$ versetzt. Nach 2stdg. Rühren bei 0° wird zersetzt und

¹⁶) J. D. Roberts und W. G. Joung, J. Amer. chem. Soc. **67**, 149 (1945).

¹⁷) C. N. Pillci und H. Pines, J. Amer. chem. Soc. **83**, 3274 (1961).

¹⁸) R. C. Huston und R. J. Jackson, J. Amer. chem. Soc. **63**, 541 (1941).

¹⁹) T. Wieland und G. Schneider, Liebigs Ann. Chem. **580**, 159 (1953).

wie üblich aufgearbeitet. Der Äther wird über eine Drehbandkolonne abdestilliert und die von 45–61° siedende Fraktion, die noch etwa 20% Äther enthält, aufgefangen. Ausb. 8.0 g (50%, gaschromatographisch ermittelt).

2-Methyl-2-hydroxymethyl-propanal-1-d (**33**): Aus **32** und *Formaldehyd* nach l. c.⁷⁾, Sdp.₁₄ 76°, teilweise kristallisierend. — NMR: Von τ 0.5–2.0 kein Signal.

2-Methyl-2-p-toluolsulfonyloxymethyl-propanal-1-d (**34**): Aus **33** und *p-Toluolsulfochlorid* nach l. c.⁷⁾.

IR: 2120, 2050, 1725, 1600, 1185, 1175/cm.

NMR: Unterhalb τ 2.2 kein Signal, CH₂OTs s 6.30 (2), 2 CH₃ s 9.13 (6).

Umsetzung von **34** mit CH₃MgJ: 2.0 g (0.008 Mol) **34** ergeben 0.8 g Rohprodukt, das im Gaschromatogramm die gleiche Produktverteilung aufweist wie bei der Umsetzung von **25** mit CH₃MgJ. Trennung auf Carbowax 250-Säule, 130°.

2,3-Dimethyl-propan-3-d-ol-(2) (**35**) erscheint als 2. Fraktion. — IR: 3610 (scharf), 3470 (breit), 2130, 1320/cm.

Vergleichssynthese von **35**

Butan-2-d-ol-(2) (**36**): Aus *Butanon-(2)* und LiAlD₄ nach l. c.²⁰⁾. — IR: 3620, 3360, 2140, 2090/cm.

2-Brom-butan-2-d (**37**): Aus **36** nach l. c.²⁰⁾. — IR: 2200/cm.

35: Aus der Grignard-Lösung von 2.8 g (0.02 Mol) **37** und 0.6 g (0.025 g-Atom) *Mg-Spänen* mit 1.1 g (0.02 Mol) *Aceton*. Trennung auf Glassäule Stap-Aeropak 30, 90°. IR- und NMR-Spektren stimmen überein mit dem Produkt aus der Umsetzung von **34** mit CH₃MgJ.

Reaktionen zum Beweis des Mechanismus

Umsetzung von **10** mit 1 Äquivalent CH₃MgJ

a) Bei –50°: Zu 9.0 g (0.03 Mol) **10** mol absol. Äther wird bei –50° unter Rühren langsam eine Grignard-Lösung aus 1.0 g (0.04 g-Atom) *Mg-Spänen* und 6.0 g (0.04 Mol) *Methyljodid* in 50 ccm Äther getropft. Im Verlauf von 3 Stdn. wird auf 0° erwärmt und wie üblich zersetzt und aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Benzin + steigende Mengen Äther). Neben etwa 10% nicht umgesetztem **10** wird als einziges Produkt *1-p-Toluolsulfonyloxymethyl-1-[1-hydroxy-äthyl]-cyclohexan* (**39**) als zähes Öl isoliert.

C₁₆H₂₄O₄S (312.4) Ber. C 61.51 H 7.74 S 10.26 Gef. C 61.50 H 7.73 S 9.99

IR: 3630 (schwach), 3560 (schwach), 1600, 1185, 1175/cm.

NMR: CH–O q τ 4.40 (1) (*J* = 6.5 Hz), OH s (breit) 7.8 (1), CH₃ d 8.95 (3) (*J* = 6.5 Hz).

b) Bei 35°: Wie oben, jedoch wird anschließend noch 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung ergibt die Destillation in eine Kühlfalle 4.2 g Rohprodukt. Trennung auf Carbowax 250-Säule, 140°.

Methyl-cycloheptyl-ke-ton (**40**) als 1. Fraktion, zu 75% im Gemisch enthalten.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 117–118° (zweimal aus Äthanol) (Lit.²¹⁾; Schmp. 117–118°).

13 als 2. Fraktion, zu 25% im Gemisch enthalten.

²⁰⁾ G. K. Helmkamp und N. Schnautz, J. org. Chemistry **24**, 529 (1959).

²¹⁾ S. L. Friess und R. Rinson, jr., J. Amer. chem. Soc. **73**, 9512 (1951).

Umsetzung von **39** mit CH_3MgJ : 3.1 g (0.01 Mol) **39** werden mit 0.025 Mol einer CH_3MgJ -Lösung umgesetzt und wie üblich aufgearbeitet. Es resultiert das gleiche Produktgemisch (nach Gaschromatographie) wie bei der Umsetzung von **10** mit 2 Äquiv. CH_3MgJ .

Reaktion von Neopentyltosylat mit C_2H_5MgBr : Zu einer C_2H_5MgBr -Lösung aus 3.0 g (0.12 g-Atom) Mg -Spänen und 13 g (0.12 Mol) Äthylbromid werden 23 g (0.1 Mol) Neopentyltosylat, gelöst in 50 ccm Äther, gegeben und 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung werden lediglich 21.5 g unverändertes Ausgangsmaterial isoliert.

Umsetzung von *p*-Toluolsulfonyloxymethyl-cyclopentan mit CH_3MgJ : 0.05 Mol einer CH_3MgJ -Lösung werden mit 10 g (0.04 Mol) *p*-Toluolsulfonyloxymethyl-cyclopentan 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung werden 6.2 g Jodmethyl-cyclopentan vom Sdp._{0.1} 50° (Lit.²²): Sdp.₁₉ 75° erhalten. Das Produkt ist identisch mit einem aus dem obigen Tosylat und NaJ in Aceton hergestellten.

1-Jodmethyl-1-formyl-cyclohexan (**41**): 12 g (0.04 Mol) **10** werden mit 10 g (0.06 Mol) KJ in 50 ccm absol. Aceton 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung werden beim Sdp._{0.1} 110° (Kugelrohr) 7 g Rohprodukt erhalten. Zur Reinigung wird an Kieselgel mit Benzin +20% Äther chromatographiert. Ausb. 5.5 g (55%).

$C_8H_{13}JO$ (252.1) Ber. C 38.12 H 5.20 J 50.34 Gef. C 39.70 H 5.49 J 50.49

NMR: CHO s τ 1.41 (1), CH_2J s 6.88 (2).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Gelbe Nadeln, Schmp. 172°.

$C_{14}H_{17}N_4O_4$ (432.2) Ber. C 38.90 H 3.96 N 12.97 J 29.36

Gef. C 39.14 H 3.91 N 13.06 J 28.88

Umsetzung von **41** mit CH_3MgJ

a) Bei 35°: Zu 0.05 Mol einer CH_3MgJ -Lösung werden 4.2 g (0.017 Mol) **41** in 10 ccm Äther gegeben und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung werden bei Sdp._{0.1} 115° (Kugelrohr) 4.3 g (94%) 1-Jodmethyl-1-[1-hydroxy-äthyl]-cyclohexan (**42**) erhalten. Schmp. 36.7° (M.).

$C_9H_{17}JO$ (268.1) Ber. C 40.31 H 6.38 J 47.34 Gef. C 40.26 H 6.21 J 47.80

IR: 3620 (scharf), 3470/cm (breit).

NMR: CH_2J AB-Spektrum τ 6.69, 6.48 (2) ($J = 10$ Hz), $HC-O$ q 6.36 (1) ($J = 6$ Hz), CH_3 d 8.89 (3) ($J = 6$ Hz).

b) Bei 70°: Analog a), jedoch 6 Stdn. in siedendem THF. Nach üblicher Aufarbeitung werden gaschromatographisch folgende Anteile ermittelt: 56% **13** und 12% **42**.

²² N. D. Zelinsky, S. E. Michlina und M. S. Eventova, Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 1422 (1933).