

Herstellung und synthetische Verwendung von metallierten Dimethylhydrazonen

Regio- und stereoselektive Alkylierung von Carbonylverbindungen¹⁾

Elias J. Corey*) und Dieter Enders*)**)

Department of Chemistry, Harvard University, Cambridge, Mass., 02138, USA

Eingegangen am 30. Juni 1977

Dimethylhydrazone (DMH's) **6–10** von enolisierbaren Aldehyden und Ketonen können mit *n*-Butyllithium und/oder Lithium-diisopropylamid in Tetrahydrofuran quantitativ in α -Stellung metalliert werden. Die so erhaltenen Lithiumderivate **11–14** sind hochreaktive Kohlenstoff-nucleophile. Ihre Verwendung als Enolatäquivalente wird über die Sequenz Carbonylverbindung, DMH-Derivat, Metallierung, Reaktion mit Alkylhalogeniden (\rightarrow **16, 18, 19**) und Spaltung zur α -substituierten Carbonylverbindung (**17**) an einer Anzahl von Beispielen demonstriert. Die Alkylierungen erfolgen, von Spezialfällen abgesehen, regiospezifisch am weniger substituierten Kohlenstoffatom. Cyclohexanonderivate werden stereoselektiv axial alkyliert, was zur Darstellung von *trans*-disubstituierten Cyclohexanonen ausgenutzt wird. Zur quantitativen Spaltung der Dimethylhydrazone zurück zu den Carbonylverbindungen unter milden Bedingungen (pH 7, Raumtemperatur) wurde eine neue oxidative Hydrolyse entwickelt. Die Vorteile der Methode werden kurz diskutiert.

Generation and Synthetic Use of Metallated Dimethylhydrazones

Regio and Stereoselective Alkylation of Carbonyl Compounds¹⁾

Dimethylhydrazones (DMH's) **6–10** of enolizable aldehydes and ketones can be metallated quantitatively in α -position by *n*-butyllithium and/or lithium diisopropylamide in tetrahydrofuran. The lithio derivatives thus obtained (**11–14**) are highly reactive carbon nucleophiles. Their application as enolate equivalents is demonstrated *via* the sequence carbonyl compound, DMH-derivative, metallation, reaction with alkyl halides (\rightarrow **16, 18, 19**), and cleavage to the α -substituted carbonyl compound (**17**) in a number of examples. Apart from some special cases, the alkylations occur regiospecificly at the less substituted carbon atom. Cyclohexanone derivatives are selectively axially alkylated, allowing for example the preparation of *trans*-disubstituted cyclohexanones. An efficient new conversion of dimethylhydrazones to carbonyl compounds under mild conditions (pH 7, room temperature) by oxidative hydrolysis has been developed. Advantages of the procedure are discussed briefly.

*) Sonderdruckanfragen können an beide Autoren in Cambridge bzw. Gießen gerichtet werden.

***) Neue Adresse von D. E.: Institut für Organische Chemie, Justus-Liebig-Universität, Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Gießen.

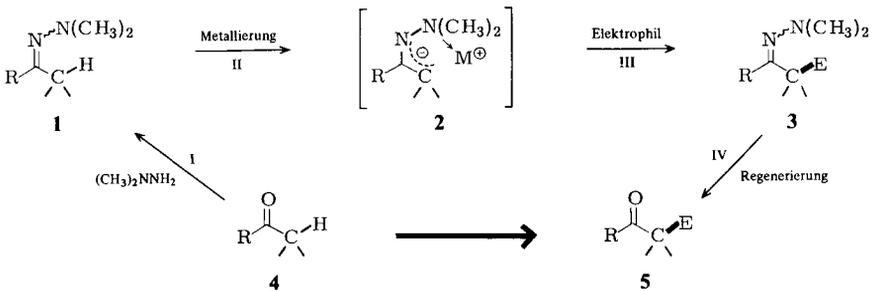
¹⁾ Vorläufige Mitteilungen: ^{1a)} E. J. Corey und D. Enders, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3, 11. –

^{1b)} E. J. Corey, D. Enders und M. G. Bock, *ebenda* **1976**, 7.

C–C-Verknüpfungen in α -Stellung zur Carbonylgruppe (**4** \rightarrow **5**, Schema 1, E aus Kohlenstoffelektrophil) spielen in der organischen Synthese eine wichtige Rolle²⁾. In der klassischen Carbonylchemie sind mit solchen Reaktionen Probleme, wie aldolartige Selbstkondensationen, schwierige Kontrolle der Regiochemie, Folgereaktionen der gewünschten Produkte und mangelnde Reaktivität, verbunden. Der Ersatz der klassischen Methoden unter Verwendung von enolatartigen Lithiumverbindungen in der modernen Laborpraxis hat wesentlich zur Lösung dieser Probleme beigetragen³⁾ wie z. B. die Einführung von metallierten Iminen als Enolatäquivalente durch *Wittig*⁴⁾ und *Stork*⁵⁾.

Auf der Suche nach neuen Methoden, die regio- und stereoselektive elektrophile Substitutionen **4** \rightarrow **5** gestatten, richteten wir unser Augenmerk auf Dimethylhydrazone **1**. Ihre Darstellung aus Carbonylverbindungen (Schritt I) und deren Rückgewinnung (Schritt IV) sind einfach. Es schien uns lohnend, Metallderivate des Typs **2** zu erzeugen und ihren synthetischen Wert als Enolatäquivalente in Reaktionen mit Elektrophilen (Schritt III) zu testen.

Schema 1. Elektrophile Substitution in α -Stellung zur Carbonylgruppe über metallierte Dimethylhydrazone



In dieser Arbeit beschreiben wir zunächst die Darstellung der Dimethylhydrazone [Gl. (1)], deren Metallierung zu Lithiumderivaten [Gl. (2)], Umsetzungen mit Alkylhalogeniden [Gl. (3)] sowie eine neue Methode zur Regenerierung der Carbonylverbindungen⁶⁾.

²⁾ ^{2a)} H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Ed., S. 492, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California 1972. — ^{2b)} J. Mathieu und J. Weill-Raynal, *Formation of C–C-Bonds*, Vol. II, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1975. Neu geknüpfte C–C-Bindungen sind im folgenden jeweils fett gedruckt.

³⁾ Neueste Übersicht: D. Seebach und K.-H. Geiß in *New Applications of Organometallic Reagents in Organic Synthesis*, Journal of Organometallic Chemistry Library 1, D. Seyferth (Ed.), S. 1, Elsevier Scientific Publ. Comp., Amsterdam 1976.

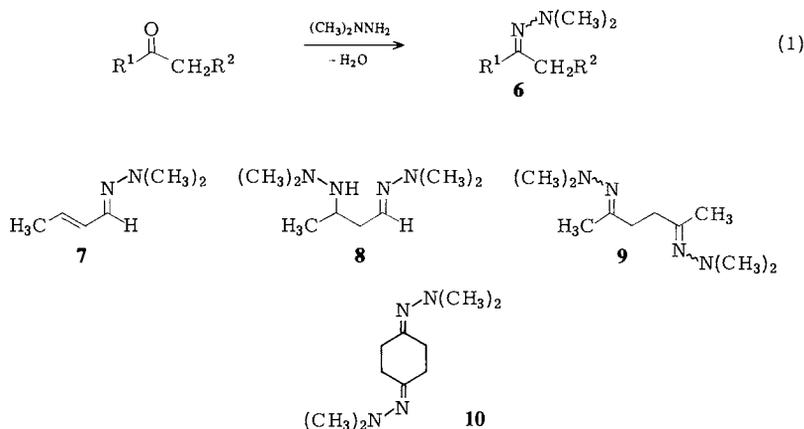
⁴⁾ G. Wittig, H. D. Frommelt und P. Suchanek, *Angew. Chem.* **75**, 978 (1963); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2**, 683 (1963); Übersichtsartikel: G. Wittig und H. Reiff, *Angew. Chem.* **80**, 8 (1968); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **7**, 7 (1968); G. Wittig und A. Hesse, *Org. Synth.* **50**, 66 (1970).

⁵⁾ G. Stork und S. R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2178 (1963); *Org. Synth.* **54**, 46 (1974).

⁶⁾ Über Reaktionen von metallierten Dimethylhydrazonen mit anderen Elektrophilen zur Darstellung polyfunktioneller Moleküle berichten wir in der nachstehenden Arbeit.

1. Darstellung der Dimethylhydrazone 6 (DMH's)⁷⁾

Hydrazone haben als präparativ vielseitig nutzbare Verbindungen breite Anwendung in der organischen Synthese gefunden⁸⁾. Die *N,N*-Dimethylderivate **6** sind jedoch bisher relativ stiefmütterlich behandelt worden. Man hat sie als Vorläufer zur Darstellung reiner, unsubstituierter Hydrazone⁹⁾ und als geschützte Aldehyde und Ketone¹⁰⁾ empfohlen. Methiodide von **6** sind Zwischenverbindungen in modifizierten *Neber*-Reaktionen¹¹⁾ und bei der Umwandlung von Aldehyden in Nitrile¹²⁾. Dimethylhydrazone bilden sich in hohen Ausbeuten beim Erhitzen der entsprechenden Carbonylverbindungen mit überschüssigem *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾ in Ethanol [Gl. (1)]¹⁴⁾.



Wir haben DMH-Derivate **6** durch 24stündiges Erwärmen der reinen Aldehyde und Ketone mit 1.3 – 1.5 Äquivalenten *N,N*-Dimethylhydrazin auf 40 °C (Aldehyde) bzw. 60 – 70 °C (Ketone) hergestellt (Variante A). Die Hydrazone bilden sich hierbei in praktisch quantitativer Ausbeute und hoher Reinheit (s. Tab. 1). Bei der Darstellung von DMH-Derivaten α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen erwies sich das Kochen unter Rückfluß in Benzol und Entfernen des Reaktionswassers mit Hilfe eines Wasserabscheiders („*Dean-Stark*-trap“) als die bessere Methode (Variante B). Während im Falle von Crotonaldehyd neben dem gewünschten Hydrazone **7** (80%) das Michaeladdukt **8** (16%) entstand,

⁷⁾ Als Kurzbezeichnung für Dimethylhydrazon-Derivate von Carbonylverbindungen benutzen wir die Abkürzung DMH¹⁾, die bereits von P. A. S. Smith und E. E. Most verwendet wurde [J. Org. Chem. **22**, 358 (1957)].

⁸⁾ Übersichtsartikel: Y. P. Kitaev und B. I. Buzykin, Russ. Chem. Rev. **41**, 495 (1972), und dort zit. Lit.

⁹⁾ G. R. Newkome und D. L. Fishel, Org. Synth. **50**, 102 (1970).

¹⁰⁾ M. Avaro, J. Levisalles und H. Rudler, Chem. Commun. **1969**, 445.

¹¹⁾ F. W. Fowler, Adv. Heterocycl. Chem. **13**, 48 (1971); R. Chaabouni, A. Laurent und B. Marquet, Tetrahedron Lett. **1976**, 3149, und dort zit. Lit.; Y. Girault, M. Decouzon und M. Azzaro, ebenda **1976**, 1175; A. Padwa, J. K. Rasmussen und A. Tremper, J. Am. Chem. Soc. **98**, 2605 (1976).

¹²⁾ R. F. Smith und L. E. Walker, J. Org. Chem. **27**, 4372 (1962).

¹³⁾ *N,N*-Dimethylhydrazin ist carcinogen und sollte nur in einem Abzug mit Einweghandschuhen gehandhabt werden; MAK-Wert = 0.1 ppm! (DFG-MAK-Werte-Liste, H. Boldt-Verlag, Boppard 1976).

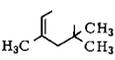
¹⁴⁾ G. R. Newkome und D. L. Fishel, J. Org. Chem. **31**, 677 (1966), und dort zit. Lit.

beobachteten wir bei der Herstellung von DMH's cyclischer Enone wie **6o–q** keine konkurrierende 1,4-Addition. Acetessigsäure-methylester-DMH (**6i**) bildet sich bei Raumtemperatur unter Trifluoressigsäure-Katalyse (1:1-Umsetzung)¹⁵⁾; analog erhielten wir das Homologe **6j** aus Lävulinsäure-ethylester. Auch Dicarbonylverbindungen, wie Acetylaceton oder 1,4-Cyclohexandion, ließen sich nach Variante A praktisch quantitativ in die Bishydrazone **9** und **10** überführen.

Mit Ausnahme des kristallinen **10** sind alle Dimethylhydrazone **6–9** Öle. Die Verbindungen können rückstandslos destilliert werden und sind im Kühlschrank über Jahre haltbar. Bishydrazone, wie **9** und **10**, zersetzen sich allmählich an der Luft unter Braunfärbung und müssen unter Schutzgas und Lichtausschluß bei möglichst tiefer Temperatur aufbewahrt werden.

Während die Aldehydhydrazone **6a–d** ausschließlich in der *E*-Form vorliegen¹⁶⁾, sind die DMH's von unsymmetrischen Ketonen laut Aussage der NMR-Spektren *E/Z*-Isomerengemische¹⁷⁾. Die IR-Spektren der Dimethylhydrazone zeigen die typischen *Bohlmann*-Banden der Dimethylaminogruppe bei 2825–2810 und 2780–2770 cm^{-1} ¹⁸⁾ sowie die charakteristischen Banden der CN-Doppelbindung bei 1650–1590 cm^{-1} ¹⁹⁾.

Tab. 1. Dargestellte Dimethylhydrazone **6**

	R ¹	R ²	Ausb. [%] ^{a)}	R ¹	R ²	Ausb. [%] ^{a)}
6a	H	H	>95 (85)	6j	C ₂ H ₅ O ₂ C[CH ₂] ₂ –	H 99
b	H	CH ₃	100 (95)	k	–[CH ₂] ₃ –	98
c	H	n-C ₁₀ H ₂₁	100	l	–[CH ₂] ₄ –	100
d	H	b)	100	m		98
e	CH ₃	H	100 (94)	n		97
f	n-C ₃ H ₇	H	100 (90)	o		>95 (90)
g	n-C ₅ H ₁₁	H	100 (95)	p		>95 (89)
h	C ₆ H ₅ CH ₂	H	100	q		95
i	CH ₃ O ₂ CCH ₂	H	95 (86)			

^{a)} Ausbeuten der spektroskopisch und dünnschichtchromatographisch reinen Rohprodukte; in Klammern: Ausbeute nach sorgfältiger Destillation über Glaswolle.

^{b)} CH₂R² = c-C₆H₁₁.

¹⁵⁾ H. Ahlbrecht und H. Henk, Chem. Ber. **108**, 1659 (1975).

¹⁶⁾ G. J. Karabatsos, R. A. Taller und F. M. Vane, Tetrahedron Lett. **1964**, 1081.

¹⁷⁾ G. J. Karabatsos und R. A. Taller, Tetrahedron **24**, 3923 (1968).

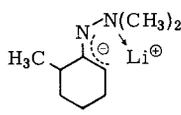
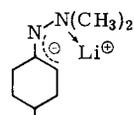
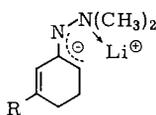
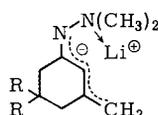
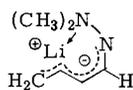
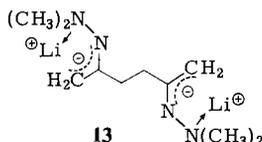
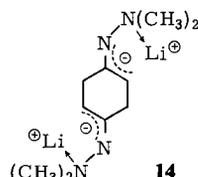
¹⁸⁾ J. Skolik, P. J. Krueger und M. Wiewiorowski, Tetrahedron **24**, 5439 (1968), und dort zit. Lit.

¹⁹⁾ ^{19a)} R. H. Wiley, S. C. Slaymaker und H. Kraus, J. Org. Chem. **22**, 204 (1957). – ^{19b)} R. H. Wiley und G. Irick, ebenda **24**, 1925 (1959).

2. Metallierung der Dimethylhydrazone zu den Lithiumderivaten 11 – 14

Über α -metallierte Hydrazone wurde erstmals 1967 durch *Hauser et al.*²⁰⁾ in Form von doppelt metallierten Phenylhydrazonen berichtet. Bei der Umsetzung von Tosylhydrazonen mit Alkyllithiumverbindungen treten intermediär ebenfalls $C-\alpha,N$ -doppelt metallierte Hydrazone auf²¹⁾. Die α -Metallierung von Dialkylhydrazonen einfacher Aldehyde und Ketone war jedoch noch nicht beschrieben^{22, 23)}.

Auf der Suche nach Bedingungen, unter denen die Lithiumderivate **11** quantitativ erzeugbar sind, setzten wir zunächst das einfachste Ketohydraxon, Aceton-DMH (**6e**),

**11m****11n****11o**: R = H
p: R = CH₃**11p'**: R = H
q: R = CH₃**12****13****14**

in Tetrahydrofuran (THF) bei -78°C mit *n*-Butyllithium um. Es trat sofort eine gelbe Farbe auf, und nach wenigen Minuten fiel ein farbloser Feststoff aus. Durch Reaktion mit Elektrophilen konnten wir zeigen, daß sich die Lithiumverbindung **11e** (s. Tab. 2) quantitativ gebildet hatte [Gl. (2)]²⁴⁾. Analog haben wir die DMH-Derivate von 2-Pentanon **6f**

²⁰⁾ *F. E. Henoch, K. G. Hampton und C. R. Hauser, J. Am. Chem. Soc.* **89**, 463 (1967); *C. F. Beam, C. W. Thomas, R. M. Sandifer, R. S. Foote und C. R. Hauser, Chem. Ind. (London)* **1976**, 487; *R. M. Sandifer, S. E. Davis und C. F. Beam, Synth. Commun.* **6**, 339 (1976), und dort zit. frühere Arbeiten.

²¹⁾ *R. H. Shapiro und M. J. Heath, J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5734 (1967); *G. Kaufman, F. Cook, H. Shechter, J. Bayless und L. Friedman, ebenda* **89**, 5736 (1967); *R. H. Shapiro, Org. React.* **23**, 405 (1976).

²²⁾ *G. Stork und J. Benaim* beschreiben die erfolgreiche Monoalkylierung zweier α,β -ungesättigter Dimethylhydrazone, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5928 (1971).

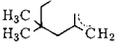
²³⁾ Inzwischen wurde über die Metallierung von Aldehyd-dimethylhydrazonen mit „Aktiviertem Amid“ berichtet: *T. Cuvigny, J. F. Le Borgne, M. Larchevêque und H. Normant, Synthesis* **1976**, 237, 238; *J. Organomet. Chem.* **97**, C1 (1975).

²⁴⁾ Unter diesen Bedingungen erfolgt keine Addition an die CN-Doppelbindung; vgl. *A. Marxer und M. Horvath, Helv. Chim. Acta* **47**, 1101 (1964).

und 2-Heptanon **6g** quantitativ an der Methylgruppe zu **11f** und **11g** lithiiert. Im Falle des Dimethylhydrazons von Benzylmethylketon **6h** erfolgte nur zu etwa 10% Metallierung an der Methylgruppe zu **11h**; zu 90% entstand durch Wasserstoffabstraktion an der benzylicischen Position **11h'** (Abfangen mit Methyljodid, NMR). Bei Verwendung von Lithium-diisopropylamid (LDA) als Base bei 0°C bildete sich ausschließlich das thermodynamisch stabilere **11h'**. **11e–g** sind so ebenfalls zugänglich.

Die Metallierung am sekundären Kohlenstoffatom von offenkettigen und cyclischen Dimethylketohydrazonen gelingt mit *n*- oder *tert*-Butyllithium bei tiefen Temperaturen nicht. Die Lithiumverbindungen **11l–n** lassen sich jedoch quantitativ erzeugen, wenn man LDA bei 0°C als Base verwendet. α,β -Ungesättigte DMH-Derivate, wie die des Cyclohexenons **6o** und Isophorons **6q**, werden regio-spezifisch zu **11o** bzw **11q** metalliert, während aus 3-Methylcyclohexanon-DMH **6p** ein 1:2-Gemisch von **11p** und **11p'** entsteht.

Tab. 2. Metallierungsbedingungen zur Darstellung der lithiierten Dimethylhydrazone **11–14**

	R ¹	R ²	Metallierungsbedingungen (in THF)	Ausb. ^{a)} [%]
11a	H	H	LDA, 0°C, 15 min	81
b	H	CH ₃	LDA, 0°C, 20 min	90
12			LDA, 0°C, 1 h	95
11e	CH ₃	H	<i>n</i> -BuLi, –78°C, 15 min	100
f	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	<i>n</i> -BuLi, –78°C, 15 min	100
g	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	<i>n</i> -BuLi, –78°C, 15 min	>95
h	C ₆ H ₅ CH ₂	H	<i>n</i> -BuLi, –78°C, 10 min	10 ^{b)}
h'	CH ₃	C ₆ H ₅	LDA, –78–0°C, 1 h	100
l		–[CH ₂] ₄ –	LDA, 0°C, 1.5 h	90
m			LDA, 0°C, 20 h	100
n		 t-C ₄ H ₉	LDA, 0°C, 2 h	100
o			LDA, 0°C, 1 h	>95
p			LDA, 0°C, 0.5 h	35 ^{c)}
p'			LDA, 0°C, 0.5 h	65 ^{d)}
q			LDA, 0°C, 1.2 h	>95
13			2 <i>n</i> -BuLi, –78°C, 1 h; –20°C, 20 min	>95
14			2 LDA, 0°C, 2 h	20 ^{e)}

^{a)} Jeweils höchste bei der Umsetzung mit Elektrophilen erreichte Ausbeuten.

^{b)} 90% sind **11h'**.

^{c)} Neben 65% **11p'**.

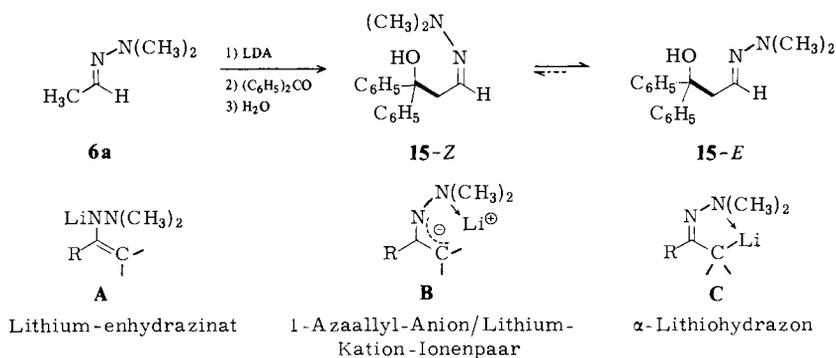
^{d)} Neben 35% **11p**.

^{e)} Nicht optimiert.

Erste Versuche, Acetaldehyd-DMH (**6a**) unter den für **6e** optimalen Bedingungen mit *n*-Butyllithium zu metallieren, schlugen fehl. Auch in diesem Fall erwies sich LDA bei 0°C als das Metallierungsmittel der Wahl. Die Bildung von **11a** konnten wir durch Abfangen mit Benzophenon zum Addukt **15** nachweisen. Unter diesen Bedingungen gelingt auch die Metallierung am sekundären Kohlenstoffatom von **6b** zu **11b** und die Darstellung von lithiiertem Crotonaldehyd-DMH **12**.

Die Bishydrazone **9** und **10** wurden durch Umsetzung mit zwei Äquivalenten Base in die Dilithiumverbindungen **13** (*n*-Butyllithium, 100%) und **14** (LDA, 20%, nicht optimiert) übergeführt. Die Metallierungsbedingungen zur Darstellung der Lithiumverbindungen **11**–**14** sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

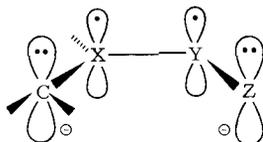
Die wichtige Frage nach der Struktur der lithiierten Dimethylhydrazone läßt sich derzeit noch nicht exakt beantworten. Die angegebenen Formeln besitzen daher hypothetischen Charakter. Als diskutabile Strukturformeln zur Beschreibung der Lithiumverbindungen seien das Lithium-enhydrazinat **A**, das 1-Azaallyl-Anion/Lithium-Kation-Ionenpaar **B** und das α -Lithiohydrazone **C** genannt²⁵⁾. Wie bereits in den Formeln **2** und **11**–**14** vorweggenommen, benutzen wir vorerst Formel **B**, die mit allen Versuchsergebnissen im Einklang steht. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung wichtig, daß in den Rohprodukten der substituierten Hydrazone **3** laut NMR-Spektren dasjenige Isomere in hohem Maße überwiegt, in dem die Dimethylaminogruppe *cis* zur neugeknüpften C–C-Bindung steht (in vielen Fällen nun das thermodynamisch weniger stabile *Z*-Isomere). Wohl am eindrucksvollsten läßt sich diese Tatsache mit der erstmaligen Darstellung von (*Z*)-Dialkylaldehydhydrazonen demonstrieren. Im Falle des Addukts **15** konnten wir zum Beispiel bei schneller Aufarbeitung im Rohprodukt NMR-spektroskopisch 62% **15-Z** nachweisen, das schnell zu **15-E** isomerisiert. Die Bevorzugung der *cis*-Konfiguration in metallierten Hydrazonen überrascht nicht angesichts der Tatsache, daß dieser „*cis*-Effekt“ in ähnlichen mono- und dimetallierten Verbindungen ebenfalls beobachtet wurde. Beispielhaft seien die in den letzten zwei Jahren bekannt gewordenen Spezies **D** aufgeführt, die man formal als mit dem Butadien-Dianion isoelektronisch betrachten kann. Welchen Beitrag elektronische Effekte²⁶⁾ und/oder die in Formel **B** und **C** angedeutete intramolekulare Chelatisierung



²⁵⁾ Mit ins Kalkül einbeziehen sollte man, daß die Lithiumverbindungen aggregiert vorliegen können.

^{26a)} R. C. Bingham, J. Am. Chem. Soc. **98**, 535 (1976). — ^{26b)} N. D. Epiotis, S. Sarkanen, D. Bjorkquist, L. Bjorkquist und R. Yates, ebenda **96**, 4075 (1974). — ^{26c)} R. Hoffmann und R. A. Olofson, ebenda **88**, 943 (1966).

zu diesem „cis-Effekt“ leisten, werden wir im Falle der metallierten Hydrazone weiter untersuchen.

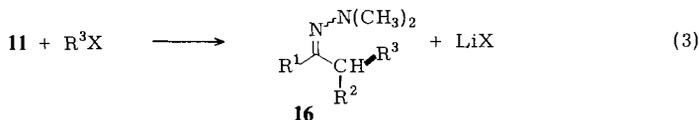


D

X	Y	Z	Lit.
C	C	OR	27)
C	C	S [⊖]	28), 27c)
C	C	NR ₂	29)
C	N	NTs [⊖]	30)
C	N	OR	31)
C	N	O [⊖]	32)
C	N	NR ₂	1), diese Arbeit
N	N	O	33), 32c)
C	C	R	34)

3. Alkylierungen der Lithiumderivate 11 – 14

Die Umsetzung der metallierten Dimethylhydrazone **11** mit Alkylhalogeniden wie Methyljodid, Isopropyljodid oder Benzylbromid führt in praktisch quantitativen Ausbeuten zu den α -substituierten Hydrazonen **16**. Die Halogenide wurden bei -78°C zu den THF-Suspensionen der Lithiumverbindungen getropft. Die Reaktionszeit betrug in der Regel 15 h (Aufwärmen auf Raumtemperatur).



So haben wir zum Beispiel aus **11f** und **g** durch Methylierung **16a** (93%) und **16b** (94%) hergestellt. Aus Phenylaceton-DMH (**6h**) erhält man analog in 90proz. Ausbeute regio-spezifisch **16d**. Die Alkylierung von **11g** mit einem sekundären Alkylhalogenid zu

²⁷⁾ ^{27a)} D. A. Evans, G. C. Andrews und B. Buckwalter, J. Am. Chem. Soc. **96**, 5560 (1974). — ^{27b)} W. C. Still und T. L. Macdonald, ebenda **96**, 5561 (1974). — ^{27c)} J. Hartmann, R. Muthukrishnan und M. Schlosser, Helv. Chim. Acta **57**, 2261 (1974), und dort zit. Lit.

²⁸⁾ K. H. Geiss, B. Seuring, R. Pieter und D. Seebach, Angew. Chem. **86**, 484 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 479 (1974).

²⁹⁾ H. Ahlbrecht und C. Vonderheid, Synthesis **1975**, 512, dort zit. frühere Arbeiten und private Mitteilungen; A. Schouteeten und M. Julia, Tetrahedron Lett. **1975**, 607; P. Savignac, P. Controt und Y. Leroux, C. R. Acad. Sci., Ser. C **279**, 609 (1974).

³⁰⁾ R. H. Shapiro, M. F. Lipton, K. J. Kolonka, R. L. Buswell und L. A. Capuano, Tetrahedron Lett. **1975**, 1811.

³¹⁾ ^{31a)} T. A. Spencer und C. W. Leong, Tetrahedron Lett. **1975**, 3889. — ^{31b)} R. R. Fraser und K. L. Dhawan, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1976**, 674, und dort zit. Lit.

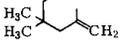
³²⁾ ^{32a)} W. G. Kofron und M.-K. Yeh, J. Org. Chem. **41**, 439 (1976). — ^{32b)} M. E. Jung, P. A. Blair und J. A. Lowe, Tetrahedron Lett. **1976**, 1439. — ^{32c)} R. E. Lyle, J. E. Saavedra, G. G. Lyle, H. M. Fribush, J. L. Marshall, W. Lijinsky und G. M. Singer, ebenda **1976**, 4431.

³³⁾ ^{33a)} D. Seebach und D. Enders, Angew. Chem. **87**, 1 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 15 (1975); New Synthetic Methods, Vol. 2, S. 69, Verlag Chemie, Weinheim 1975. — ^{33b)} R. R. Fraser und L. K. Ng, J. Am. Chem. Soc. **98**, 5895 (1976), und dort zit. Lit. — ^{33c)} D. H. R. Barton, R. D. Bracho, A. A. L. Gunatilaka und D. A. Widdowson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1975**, 579.

³⁴⁾ M. Schlosser und J. Hartmann, J. Am. Chem. Soc. **98**, 4674 (1976), und dort zit. Lit.

16c in 83 proz. Ausbeute weist die ambifunktionellen Anionen³⁵⁾ als hochreaktive Kohlenstoffnucleophile aus.

Tab. 3. Alkylierung der metallierten Dimethylhydrazone **11** zu den Produkten **16**

16	Alkylierte R ¹	Dimethylhydrazone R ²	R ³	Hergestellt aus 11 und R ³ X	Ausb. [%] roh ^{a)}	rein ^{b)}
a	n-C ₃ H ₇	H	CH ₃	11f + Methyljodid	100	93
b	n-C ₅ H ₁₁	H	CH ₃	11g + Methyljodid	100	94
c	n-C ₅ H ₁₁	H	i-C ₃ H ₇	11g + Isopropyljodid	90	83
d	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	11h' + Methyljodid	>95	90
e	H	CH ₂ =CH	CH ₃	12 + Methyljodid	100	95
f	H	CH ₂ =CH	C ₆ H ₅ CH ₂	12 + Benzylbromid	100 ^{c)}	90
g			CH ₃	11n + Methyljodid	100	95
h			CH ₃	11m + Methyljodid	100	95
i			CH ₃	11o + Methyljodid	>95	80
j			CH ₃	11p + Methyljodid	35 ^{d)}	30
k			CH ₃	11p' + Methyljodid	65 ^{e)}	60 ^{f)}
l			CH ₃	11q + Methyljodid	100	95 ^{g)}

^{a)} Aus Gewicht und NMR-Spektrum der Rohprodukte bestimmt; isomere Produkte waren dünnstschichtchromatographisch nicht nachweisbar.

^{b)} Nach rückstandsfreier Kurzwegdestillation über Glaswolle oder nach chromatographischer Reinigung.

^{c)} Das Rohprodukt enthält ca. 5% des Isomeren **16f'**, das chromatographisch abgetrennt werden kann.

^{d)} Neben 65% **16k**.

^{e)} Neben 35% **16j**.

^{f)} Als **16k'** isoliert.

^{g)} Die Verbindung enthält ca. 10% des Isomeren **16l'**.

Das metallierte Dimethylhydrazon des Crotonaldehyds **12** kann theoretisch am Stickstoff, in α - und γ -Position alkyliert werden. Durch Umsetzung mit Methyljodid und Benzylbromid erhielten wir in praktisch quantitativen Ausbeuten ausschließlich die α -alkylierten Produkte **16e** und **16f**³⁶⁾. Letzteres enthielt ca. 5% des Doppelbindungsisomeren **16f'**, das leicht chromatographisch abgetrennt werden kann.

³⁵⁾ R. Gompper und H.-U. Wagner, *Angew. Chem.* **88**, 389 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 321 (1976).

³⁶⁾ Crotonaldehyd-cyclohexylimid wird ebenfalls regiospezifisch in α -Stellung alkyliert: G. R. Kiecykowski, R. H. Schlessinger und R. B. Sulsky, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 597; vgl. auch K. Takabe, H. Fujiwara, T. Katagiri und J. Tanaka, ebenda **1975**, 1237. Über Reaktionen von **11c** mit Carbonylverbindungen berichten wir in der nachstehenden Arbeit.

Die Methylierung von α,β -ungesättigten cyclischen Hydrazonen erfolgt, im Falle von 2-Cyclohexen-1-on-DMH (**6o**) regiospezifisch in α' -Position zu **16i**, während ausgehend von 3-Methyl-2-cyclohexen-1-on-DMH (**6p**) eine 1:2-Mischung aus **16j** und **16k** resultiert. Isophoron-DMH (**6q**) läßt sich nicht in α' -Position alkylieren, es entsteht ausschließlich das α -methylierte β,γ -ungesättigte Hydrazon **16l**. Beim Erhitzen isomerisieren **16k** und **l** unter Verschiebung der Doppelbindung zu den konjugierten Verbindungen **16k'** und **l'**.

Schließlich haben wir die dilithiierten Bishydrzone **13** und **14** zu den Produkten **18** (90%) und **19** (>95%) doppelt alkyliert.

In den NMR-Spektren aller Rohprodukte **16** sowie **18** spiegelt sich die *cis*-Konfiguration der Lithiumverbindungen wider. So erhielten wir beispielsweise **16a, b** und **18** ausschließlich als *E*-Isomere, während in den DMH-Derivaten **16c–g** und **i** zunächst ein überwiegender Anteil an *Z*-Form nachweisbar war. Regioisomere *C*- α - und *N*-alkylierte Produkte oder polyalkylierte Verbindungen konnten wir weder in den Rohprodukten **16** (NMR, DC), noch in den entsprechenden Produktketonen und Aldehyden (NMR, DC, GC, s. Kapitel 4) nachweisen.

Die Regiospezifität dieser Alkylierungen ist nicht ganz selbstverständlich, wenn man bedenkt, daß im Falle von unsymmetrischen Ketonen in den entsprechenden Ausgangshydrazonen **6** *E/Z*-Isomerengemische vorliegen³⁹⁾.

Wenn man von den Spezialfällen **6h** (benzyllische Stabilisierung) und **6p** und **6q** (allyllische Stabilisierung) absieht, erfolgen alle Alkylierungen regiospezifisch am weniger substituierten Kohlenstoffatom. Die durchgeführten Alkylierungen **11** \rightarrow **16** sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

4. Oxidative und saure Hydrolyse der Dimethylhydrzone zu Carbonylverbindungen

Als letzter Schritt der synthetischen Gesamtoperation **4** \rightarrow **5** (Schema 1) verbleibt die Abspaltung des Hydrazinrestes unter Freisetzung der nun α -substituierten Carbonylverbindungen. Es ist bekannt, daß man Dialkyldihydrzone mit wäßrigen Säuren bei pH-Werten <1 direkt und quantitativ zu den Carbonylverbindungen hydrolysieren kann. Dieses relativ „rabiante“ Vorgehen ist natürlich für eine allgemein anwendbare Methode ungeeignet, nach der auch labile, polyfunktionelle Moleküle elektrophil substituierbar sein sollen. Nach *Levisalles* et al.¹⁰⁾ lassen sich Methoiodide von DMH-Derivaten bereits durch einfaches Erhitzen in Wasser oder 95proz. Ethanol hydrolysieren. Die Spaltung gelingt jedoch nicht quantitativ (80–90%), und in unseren Händen waren Rückflußzeiten von 1 Tag und mehr nötig. Inspiriert durch Untersuchungen von *Horner* und *Ferneks*⁴⁰⁾, die Dialkyldihydrzone mit Peressigsäure spalteten (65–75% Carbonylausbeute) sowie *Erickson* et al.⁴¹⁾ (Ozonspaltung, 90–100% Ausb.), fanden wir mit Natriummetaperiodat ein Reagens, das die eng gesteckten Forderungen für den Schritt IV (>90%

³⁹⁾ Dilithiierte Oxime, die mit den metallierten Dimethylhydrazonen isoelektronisch sind, liefern so beispielsweise Gemische von Regioisomeren, entsprechend dem *E/Z*-Verhältnis der Ausgangsoxime^{32a)}.

⁴⁰⁾ *L. Horner* und *H. Fernekess*, Chem. Ber. **94**, 712 (1961).

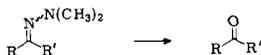
⁴¹⁾ *R. E. Erickson*, *P. J. Andrulis jr.*, *J. C. Collins*, *M. L. Lungle* und *G. D. Mercer*, J. Org. Chem. **34**, 2961 (1969).

Ausbeute, milde Reaktionsbedingungen, möglichst pH 7 und Raumtemperatur, akzeptable Reaktionszeiten) erfüllte.

Versetzt man Lösungen von Keton-dimethylhydrazonen in Tetrahydrofuran, Methanol oder *tert*-Butylalkohol bei 20–25°C mit einer pH 7-Phosphatpufferlösung und anschließend mit einer wäßrigen Natrium-metaperiodat-Lösung, so tritt sofort Gasentwicklung⁴²⁾ ein, und nach einigen Minuten fällt Natriumiodat als farbloser Niederschlag aus. Der Fortgang der Reaktion kann leicht dünnschichtchromatographisch bis zum völligen Verschwinden des Hydrazons (in der Regel 2–3 h, maximal 15 h) verfolgt werden. Die resultierenden Ketone bilden sich hierbei sauber in oft praktisch quantitativen Ausbeuten (Methode A, s. Tab. 5).

Die neutrale Periodathydrolyse ist nicht für die Spaltung von aromatischen und α,β -ungesättigten Aldehyd-DMH's geeignet, da neben den erwünschten Aldehyden in beträchtlichem Maße die entsprechenden Nitrile gebildet werden. Dieser Befund ist in Übereinstimmung mit einer früheren Arbeit von Smith et al.⁴³⁾, die Nitrile durch Reaktion von Aldehyd-DMH's mit Wasserstoffperoxid hergestellt haben. Unter modifizierten Bedingungen lassen sich jedoch nichtkonjugierte Aldehyde aus den entsprechenden Hydrazonen in hohen Ausbeuten erhalten. So haben wir zum Beispiel *n*-Dodecanal (**17l**) und Cyclohexancarbaldehyd (**17m**) durch Reaktion der DMH-Derivate mit 1 Äquivalent Periodsäure in einer Ausbeute von >90% hergestellt (Methode B, Tab. 4). Der Anteil an Nitril lag nach gaschromatographischer Untersuchung der Rohprodukte unter 1%. Ganz allgemein kann man sagen, daß bei den Periodatspaltungen die Nitrilbildung bei höheren pH-Werten auf Kosten von Aldehyd begünstigt ist.

Tab. 4. Methoden A–D zur Spaltung von Dimethylhydrazonen zu Carbonylverbindungen



Methode	Reaktionsbedingungen	geeignet für
A	2.2 Äquivalente wäbr. NaIO ₄ , Cosolvens, pH 7-Pufferlösung, 20–25°C, 1–15 h	Ketone
B	1 Äquivalent H ₅ IO ₆ , THF/Wasser (1:1), pH 4.5-Pufferlösung (HOAc/NaOAc), 20–25°C, 2–3 h	aliphatische Aldehyde
C	1. Überschüss. CH ₃ I, Rückfluß, 3–6 h 2. 0.1 N NaHCO ₃ (pH 8.4), 20–60°C, 3–5 h oder Wasser, Rückfluß, 1 d	Ketone
D	1. Überschüss. CH ₃ I, Rückfluß, 3–6 h 2. Zweiphasensystem (5 proz. wäbr. Salzsäure, <i>n</i> -Pentan oder Ether), 20–25°C, < 1 h	Ketone, Aldehyde (auch α,β -ungesättigte und aromatische)

⁴²⁾ Die Masse des farblosen Gases konnten wir massenspektroskopisch zu 44 bestimmen; vermutlich handelt es sich um Methylidiazon (CH₃N=NH) oder N₂O. Die Aufnahme eines hochauflösenden Massenspektrums sowie eines ¹H-NMR-Spektrums stehen noch aus.

⁴³⁾ R. F. Smith, J. A. Albright und A. M. Waring, J. Org. Chem. 31, 4100 (1966).

Die Hydrolyse von Aldehyd-DMH's über die Methoiodide¹⁰⁾ führt zur Bildung von viel Nitril, selbst beim Erwärmen in Wasser oder 0.1 N Natriumhydrogencarbonat-Lösung (pH 8.4) (Methode C). Erneut vergrößert sich das Verhältnis von Nitril zu Aldehyd mit steigendem pH-Wert. Diese Variante ist daher nur für Ketone geeignet.

Falls man saure Bedingungen in Kauf nehmen kann, läßt sich die Spaltung der Hydrazonium-iodide zu Carbonylverbindungen, auch bei α,β -ungesättigten und aromatischen Aldehyden, problemlos und schnell mit verdünnter Salzsäure bewerkstelligen. Um die relativ drastischen Bedingungen zu „entschärfen“, empfiehlt es sich, ein Zweiphasensystem (5proz. wäbr. Salzsäure/n-Pentan oder Ether, 20–25°C) zu verwenden (Methode D)⁴⁴⁾. Die verschiedenen Varianten sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Inzwischen wurde die Palette der Spaltungsmethoden von Dimethylhydrazonen erweitert. Kürzlich berichteten wir über die kupferionen-katalysierte Hydrolyse von DMH's, die unter milden Bedingungen und in hohen Ausbeuten abläuft⁴⁵⁾. Olah und Ho et al. verwendeten Nitrosyl- und Nitryl-tetrafluorborat^{46a)}, Molybdänoxchlorid und Molybdänhexafluorid^{46b)}, Wolframhexafluorid^{46c)} sowie Uranhexafluorid^{46d)} zur DMH-Spaltung. Weitere Varianten, die wir am Beispiel des Hydrazons von 4-*tert*-Butylcyclohexanon-DMH (**6n**) testeten, wie Rühren über Kieselgel (Ether, 25°C, 1 d, 70%), 30proz. Wasserstoffperoxid, 25°C, 1 d (80%), Kaliumpermanganat, Wasser, Aceton, 25°C, 15 h (35%) oder Titan(III)-chlorid/Natriumacetat (1:2), 25°C, 1.5 h (80%), lieferten im Vergleich zu Methode A schlechtere Ergebnisse⁴⁷⁾. Schließlich sei erwähnt, daß auch Ketoxime durch Periodatspaltung bei pH 5 quantitativ in die Ketone gespalten werden können⁴⁷⁾.

Die Produkthydrazone **16** haben wir in der Regel nach Methode A zu den Ketonen **17** hydrolysiert (s. Tab. 5). Aus **16g** erhielten wir so **17d** in einem *cis/trans*-Verhältnis von 15:85. Die Methoden C und D lieferten einen höheren Anteil des thermodynamisch stabileren *cis*-Isomeren⁴⁸⁾. Analog entsteht aus **16h** (*cis:trans* = 3:97) isomerisierungsfrei **17e** im gleichen *cis/trans*-Verhältnis⁴⁹⁾. Zur Regenerierung von cyclischen Enonen erwies sich *tert*-Butylalkohol als das beste Cosolvens. Während **17f** aus **6p** problemlos und quantitativ erhalten wurde, entstand bei der oxidativen Hydrolyse von **16i** neben dem erwarteten **17g** (70%) überraschenderweise auch das hydratisierte Keton **17g'** (30%) als 1:1-*cis/trans*-Gemisch⁵⁰⁾. Die Hydrazone **16k** und **l** konnten selbst unter den neutralen Bedingungen

⁴⁴⁾ Unter diesen Bedingungen sind sogar leicht racemisierbare α -chirale Aldehyde und Ketone aus Hydrazonen regenerierbar: D. Enders und H. Eichenauer, *Angew. Chem.* **88**, 579 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 549 (1976); *Tetrahedron Lett.* **1977**, 191.

⁴⁵⁾ ^{45a)} E. J. Corey und S. Knapp, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3667. – ^{45b)} E. J. Corey und S. Knapp, ebenda **1976**, 4687.

⁴⁶⁾ ^{46a)} G. A. Olah und T. L. Ho, *Synthesis* **1976**, 610. – ^{46b)} G. A. Olah, J. Welch, G. K. Surya Prakash und T. L. Ho, ebenda **1976**, 808. – ^{46c)} G. A. Olah und J. Welch, ebenda **1976**, 809. – ^{46d)} G. A. Olah, J. Welch und T. L. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 6717 (1976).

⁴⁷⁾ E. J. Corey und D. Enders, unveröffentlichte Versuche, Harvard-University, Cambridge 1975.

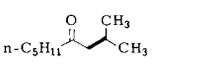
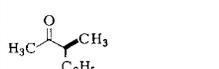
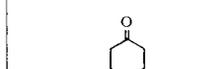
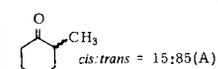
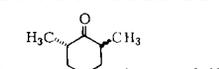
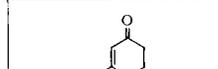
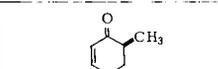
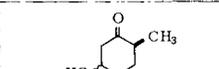
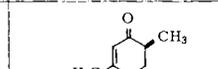
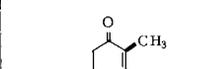
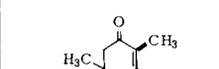
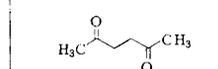
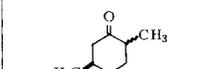
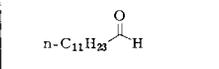
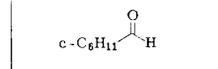
⁴⁸⁾ ^{48a)} Bei analogen Imin- und Enaminalkylierungen wurde **17d** in einem *cis/trans*-Verhältnis von 95:5 bzw. 40:60 erhalten: J. Ficini und A. Maujean, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 219. – ^{48b)} Über eine ausführliche Diskussion der Stereochemie der Alkylierung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon siehe H. O. House, B. A. Tefertiller und H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **33**, 935 (1968).

⁴⁹⁾ *cis*-2,6-Disubstituierte Cyclohexanone können über Semicarbazone in ihre thermodynamisch weniger stabilen *trans*-Isomeren übergeführt werden: F. Johnson und L. G. Duquette, *Chem. Commun.* **1969**, 1448.

⁵⁰⁾ Hydratisierungen von Enonen wurden bisher nur unter basischen oder sauren Bedingungen beobachtet: J. L. Jensen und H. Hashroudi, *J. Org. Chem.* **41**, 3299 (1976), und dort zit. Lit.

der Periodatmethode nicht in die entsprechenden β,γ -ungesättigten Ketone mit einer *exo*-Doppelbindung übergeführt werden. In beiden Fällen entstanden die Enone **17h'** bzw. **i**. Auch Diketone wie **17j** und **k** können in hohen Ausbeuten nach Methode A oder D hergestellt werden. Zur Aufklärung des Mechanismus der periodatinduzierten Hydrolyse von Dimethylhydrazonen zu Carbonylverbindungen sind weitere Untersuchungen nötig^{42, 51)}.

Tab. 5. Aus den DMH-Derivaten **6**, **9**, **16** und **19** durch oxidative und saure Hydrolyse dargestellte Carbonylverbindungen **17**^{a)}

 17a 90% (A)	 17b 95% (A)	 17c 100% (A)
 17d 100% <i>cis:trans</i> = 15:85(A) <i>cis:trans</i> = 65:35(C) <i>cis:trans</i> = 70:30(D)	 17e 100% (A, D) <i>cis:trans</i> = 3:97 (A)	 17f 100% (A)
 17g 70% ^{b)} (A)	 17g' 30% ^{c)} (A) <i>cis:trans</i> = 1:1	 17h > 95% ^{d)} (A, D)
 17h' > 95% ^{d)} (A, D)	 17i 100% (A, D)	 17j > 95% (A)
 17k > 95% (D)	 17l 91% (B)	 17m 95% (B)

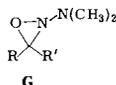
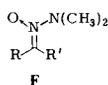
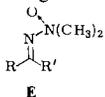
^{a)} Die jeweils verwendete Hydrolysemethode ist in Klammern angegeben; neu geknüpfte C–C-Bindungen sind fett gedruckt.

^{b)} Neben 30% **17g'**.

^{c)} Neben 70% **17g**.

^{d)} Gesamtausbeute von **17h** und **h'**.

⁵¹⁾ Diskutable Oxidationsprodukte der DMH-Derivate sind die Verbindungen **E**, **F** und **G**, die unter den Reaktionsbedingungen sehr leicht zu Carbonylverbindungen hydrolysieren sollten. Die hohe Effektivität und Anwendungsbreite der neuen Methode wird an zahlreichen weiteren Beispielen in der nachfolgenden Arbeit demonstriert.



Tab. 6. Elementaranalysen, NMR-, IR- und massenspektroskopische Daten der Dimethylhydrazone **16** und **18** (Ausbeuten und Siedepunkte s. Tab. 3 und exp. Teil)

Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse			NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CDCl_3 ; b: CCl_4) δ (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Film) Hauptbanden in cm^{-1} (Zuordnung)
	C	H	N		
16a $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2$ (142.2)	Ber. 67.55 Gef. 67.19	12.75 12.63	19.70 19.43	(b) 0.75–2.20 (komplexer Bereich, n- C_3H_7), 1.05 (t, CH_3), 2.25 (q, CH_2), 2.28 (s, NMe_2)	2960, 2855; 2810, 2770 (NMe_2), 1633 (CN), 1470, 1380, 1195, 1160, 1022, 960, 790
16b $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (170.3)	Ber. 70.52 Gef. 70.23	13.02 12.98	16.45 16.32	(a) 0.80 (m, CH_3 -8), 1.10 (t, CH_3 -1), 1.30 (m, $[\text{CH}_2]_3$), 2.00–2.70 (komplexer Bereich, CH_2 -2 und -4), 2.40 (s, NMe_2)	2940, 2855; 2820, 2770 (NMe_2), 1630 (CN), 1460, 1375, 1155, 1020, 950
16c $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2$ (198.4)	Ber. 72.66 Gef. 72.37	13.21 13.14	14.13 14.01	(a) 0.90 (d und t, CH_3 -1, -2 und -9), 1.10–1.70 (m, $[\text{CH}_2]_3$), 1.80–2.60 (komplexer Bereich, CH_2 -3 und -5, CH), 2.34 und 2.38 (zwei s, NMe_2 -E/Z), E:Z = 1:1	2960, 2860; 2820, 2770 (NMe_2), 1630 (CN), 1470, 1380, 1370, 1155, 1022, 960, 790
16d $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{H}_2$ (190.3)	Ber. 75.74 Gef. 75.75	9.53 9.50	14.73 14.51	(a) 1.40 (d, CH_3 -4), 1.73 (s, CH_3 -1), 2.45 (s, NMe_2), 3.65 (q, CH), 7.23 (m, C_6H_5)	3080, 3060, 3030 (C_6H_5), 2980, 2955, 2860; 2820, 2770 (NMe_2), 1638 (CN), 1600, 1560, 1490, 1460, 1450, 1370, 1360, 1190, 1155, 1070, 1020, 985, 950, 760, 740, 700
16e $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2$ (126.2)	Ber. 66.62 Gef. 66.71	11.10 11.20	22.20 21.92	(b) 1.12 (d, CH_3), 2.69 (s, NMe_2), 3.00 (mc, CH), 5.00 (mc, = CH_2), 5.85 (ddd, $J_{\text{mm}} = 18$, $J_{\text{cc}} = 10$, $J_{\text{vic}} = 6.5$ Hz, = CH -3), 6.37 (d, $J = 6$ Hz, CH-1)	3085 (= CH_2), 2970, 2860; 2830, 2785 (NMe_2), 1640 (C=C), 1605 (CN), 1475, 1450, 1420, 1380, 1360, 1260, 1145, 1015, 915, 810, 790, 680
16f $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (202.3)	Ber. 77.18 Gef. 76.95	8.97 8.80	13.85 13.90	(a) 2.67 (s, NMe_2), 2.88 (mc, CH_2), 3.30 (mc, CH-2), 5.00 (mc, = CH_2), 5.8 (ddd, = CH -3), 6.48 (d, CH-1), 7.20 (m, C_6H_5)	3090 (= CH_2), 3065, 3030 (C_6H_5), 2980, 2955, 2860; 2820, 2785 (NMe_2), 1640 (C=C), 1605 (CN), 1500, 1475, 1460, 1450, 1365, 1260, 1145, 1030, 1000, 920, 825, 750, 700
16f $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (202.3)	202 (M^+), 111 (100%, M^+ - $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)			(a) 1.80 (d, CH_3), 2.78 (s, NMe_2), 3.75 (s, CH_2), 5.00–5.80 (komplexer Bereich, = CH -3), 7.06 (d, CH-1), 7.25 (m, C_6H_5)	3090, 3065, 3040 (= CH_2 , C_6H_5), 2960, 2930, 2860; 2795 (NMe_2), 1645 (C=C), 1605; 1575 (CN), 1500, 1470, 1460, 1450, 1270, 1140, 1075, 1035, 995, 910, 825, 760, 735, 700

Tab. 6 (Fortsetzung)

Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse			NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CDCl ₃ ; b: CCl ₄) δ (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Film) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)
	C	H	N		
16g C ₁₃ H ₂₆ N ₂ (210.4)	Ber. 74.22 Gef. 74.01 210 (M ⁺)	12.46 12.32 57 (100%, t-Bu)	13.22 13.10	(a) 0.85 (s, t-Bu), 1.15 (d, J = 7 Hz, CH ₃), 1.00–2.80 (m, Ring-H), 2.42 (s, NMe ₂), 3.00–3.40 (m, CH)	2950, 2860; 2775 (NMe ₂), 1640 (CN), 1470, 1395, 1370 (t-Bu), 1020, 960
16h C ₁₀ H ₂₀ N ₂ (168.3)	Ber. 71.37 Gef. 71.40	11.98 12.01	16.65 16.42	(b) 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 2-CH ₃), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 6-CH ₃), 1.20–2.40 (br. m, Ring-H), 2.30 (s, NMe ₂), 3.40–3.80 (br. m, H, CH)	2980, 2935, 2860; 2820, 2775 (NMe ₂), 1630 (CN), 1470–1450, 1380, 1205, 1160, 1145, 1090, 1040, 1025, 970, 855, 820
16i C ₉ H ₁₆ N ₂ (152.2)	Ber. 71.00 Gef. 70.68 152 (M ⁺)	10.60 10.48	18.49 18.38	(b) 1.06 (d, J = 7 Hz, CH ₃ -Z), 1.10 (d, J = 7 Hz, CH ₃ -E), 1.77 (m, CH ₂ -5), 2.20 (m, CH ₂ -4), 2.35 und 2.40 (zwei s, NMe ₂ -E/Z), 2.40–2.80 (m, CH-E), 3.40 (m, CH-Z), 5.60 und 5.95 (zwei m, olef. H-Z), 6.10 (t von d, J _{cis} = 10, J _{trans} = 3.5 Hz, 3-H-E), 6.62 (t von d, J _{cis} = 10, J _{trans} = 2 Hz, 2-H-E); E:Z = 4:1	3035 (= CH), 2960, 2930, 2860; 2820, 2775 (NMe ₂), 1635 (C=C), 1590 (CN), 1470, 1450, 1430, 1388, 1378, 1200, 1125, 1090, 1025, 975, 890, 800
16j C ₁₀ H ₁₈ N ₂ (166.3)	Ber. 72.24 Gef. 72.30 166 (M ⁺)	10.91 10.95	16.85 16.58	(a) 1.07 und 1.12 (zwei d, J = 7 Hz, 6-CH ₃ -E/Z), 1.86 (m, 3-CH ₃), 1.50–2.50 (m, CH ₂ -4 und -5), 2.45 (s, NMe ₂), 2.60 und 3.40 (br. m, CH-E/Z), 5.90 und 6.48 (zwei m, 2-H-E/Z)	3040 (= CH), 2990–2855; 2820, 2775 (NMe ₂), 1640 (C=C), 1595 (CN), 1470, 1380, 1020, 970
16k C ₁₀ H ₁₈ N ₂ (166.3)	166 (M ⁺)			(b) 1.20 (d, J = 7 Hz, CH ₃), 1.50–2.70 (br. m, CH ₂ -4, -5 und -6), 2.30 (s, NMe ₂), 4.15 (q, CH), 4.65 (br. d, =CH ₂)	3075 (= CH ₂), 2980, 2940, 2855; 2770 (NMe ₂), 1650 (C=C), 1632 (CN), 1470, 1440
16k C ₁₀ H ₁₈ N ₂ (166.3)	166 (M ⁺)	44 (100%, NMe ₂)		(a) 1.50–2.70 (m, CH ₂ -4, -5 und -6), 1.70–1.95 (vier br. s, 2- und 3-CH ₃ -E/Z), 2.45 (s, NMe ₂)	2990–2860; 2820, 2780 (NMe ₂), 1635 (C=C), 1580 (CN), 1470, 1455, 1435, 1380, 1080, 1010
16l C ₁₂ H ₂₂ N ₂ (194.3)	Ber. 74.17 Gef. 74.20 194 (M ⁺)	11.41 11.25	14.41 14.21	(a) 0.75 (s, 5-CH ₃), 1.08 (s, 5-CH ₃), 1.20 (d, J = 7 Hz, 2-CH ₃), 1.80, 2.05 und 2.30 (drei m, CH ₂ -4 und -6), 2.42 (s, NMe ₂), 4.18 (q, J = 7 Hz, CH), 4.67 und 4.87 (zwei pseudo-t, =CH ₂)	3075 (= CH ₂), 2960, 2860; 2820, 2770 (NMe ₂), 1650 (C=C), 1630 (CN), 1465, 1430, 1385, 1370, 1330, 1250, 1198, 1160, 1050, 1020, 970, 890
18 C ₁₂ H ₂₆ N ₄ (226.4)	Ber. 63.67 Gef. 63.72 226 (M ⁺)	11.58 11.61	24.75 24.30	(b) 1.08 (t, CH ₃ -1 und -8), 2.27 (s, CH ₂ -3 und -4-E), 2.30 (s, NMe ₂), 2.34 (q, CH ₂ -2 und -7) HNMe ₂	2950, 2850; 2815, 2770 (NMe ₂), 1630 (CN), 1470, 1450, 1375, 1360, 1195, 1155, 1088, 1020, 960

5. Diskussion der Ergebnisse

Die hier beschriebenen Versuche zeigen, daß synthetisch besonders wichtige elektrophile Substitutionen unter C–C-Verknüpfung in α -Stellung zur Carbonylgruppe über die in Schema 1 formulierte Sequenz $4 \rightarrow 1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 5$ regio- und stereoselektiv in hohen Ausbeuten durchgeführt werden können. Die quantitativ erzeugbaren α -lithiierten Dimethylhydrazone **2** erweisen sich hierbei als hochreaktive Enolat-Äquivalente⁵²⁾. Obwohl viele der hier beschriebenen Reaktionen analog zu solchen über Enolate und α -metallierte *N*-Alkylimine verlaufen, wie sie bereits früher von *Wittig, Stork, House* und anderen Gruppen beschrieben wurden^{4, 5, 52)}, sind etliche Vorteile der metallierten Dimethylhydrazone hervorzuheben: a) Quantitative Erzeugbarkeit ohne die bei der Enolatherstellung von freien Carbonylverbindungen auftretenden Nebenreaktionen wie aldolartige Selbstkondensationen oder C=O-Addition – b) Stabilität (in Abwesenheit von O₂, CO₂, H₂O etc.) selbst bei 25 °C – c) Größere Reaktivität gegenüber Elektrophilen wie Alkylhalogeniden sowie Oxirane und Carbonylverbindungen (siehe nachfolgende Arbeit) und damit höhere Ausbeuten – d) Ausschließliche Bildung von monosubstituierten Produkten bei Reaktionen mit Elektrophilen (im Vergleich zu di- und polyalkylierten Nebenprodukten bei Enolaten) – e) Regiospezifität der Erzeugung (Metallierung am weniger substituierten α -C-Atom) – f) Hohe Stereoselektivität der C–C-Verknüpfungen (z. B. Darstellung von *trans*-disubstituierten Cyclohexanonen) und g) Zugänglichkeit der entsprechenden Cuprate (siehe nachfolgende Arbeit).

Diese Arbeit wurde durch die *U. S. National Science Foundation* unterstützt. Für die Gewährung eines USA-Stipendiums ist D. E. der *Studienstiftung des Deutschen Volkes* zu Dank verpflichtet. Frau *J. Smith*, Herrn *C. S. Shiner* und Herrn *J. W. Suggs* (Cambridge) danken wir für die Aufnahme von Massenspektren, Herrn *A. Schönke* (Gießen) für die Durchführung von Elementaranalysen und Frau *L. Dybowski* (Gießen) für die Anfertigung des Manuskripts.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Tottoli-Schmelzpunktsbestimmungsapparat der Firma Büchi mit 50 °C-Bereichs-Anschützthermometern (1/5 °C-Eichung); die Siede- und Schmelzpunkte sind unkorrigiert. – Siedepunkte von **16**–**18**: Ölbadtemperaturen bei Mikro-Kurzwegdestillation über Glaswolle. – IR-Spektren: Perkin-Elmer-267-Spektrophotometer. – NMR-Spektren: Varian A 60-, T 60- und HA-100-Spektrometer (TMS innerer Standard). – Massenspektren: AEI-MS9-Spektrometer (70 eV).

Das als Lösungsmittel verwendete THF wurde über LiAlH₄ oder Benzophenon/Natrium-Ketyl unter Inertgas destilliert und jeweils mit Spritzen entnommen. Der Gehalt des *n*-Butyllithiums (ca. 1.6 M in *n*-Hexan) wurde vor Gebrauch acidimetrisch bestimmt. Diisopropylamin wurde über KOH destilliert und über CaH₂ aufbewahrt. *N,N*-Dimethylhydrazin (Aldrich) ist carcinogen und wurde nur in einem gut ziehenden Abzug mit Einweghandschuhen gehandhabt¹³⁾. Natriummetaperiodat, Periodsäure sowie alle Ausgangscarbonylverbindungen waren im Handel erhältlich.

⁵²⁾ Ein Übersichtsartikel über die regioselektive Erzeugung und die synthetische Verwendung von Ketonenolaten ist kürzlich erschienen: *J. d'Angelo*, *Tetrahedron* **32**, 2979 (1976); vgl. auch *G. Stork*, *Pure Appl. Chem.* **43**, 553 (1975); neueste Übersicht über Ketonalkylierungen: *H. Stetter* in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), Bd. VII/2b, S. 1385, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1976.

Die Reaktionsgefäße wurden mehrere h bei 130°C getrocknet. Nach Abkühlen im Exsiccator über P_4O_{10} wurde der Kolben mit einem Magnetührstab und Dreiweghahn versehen und der seitliche Ansatz mit einer Serumkappe verschlossen, die sich öfters mit Injektionsnadeln durchstoßen ließ. Durch dreimaliges Evakuieren und Belüften mit Argon wurde der Kolben mit Inertgas gefüllt. Das Argon wurde zur Trocknung durch konz. Schwefelsäure und über P_4O_{10} geleitet. Während der gesamten Reaktionszeit wurde der Kolbeninhalt mit Hilfe eines „Quecksilber-Überdruckventils“ unter 100 Torr Argonüberdruck gehalten. Durch die Serumkappe konnten Flüssigkeiten, Lösungen und Lösungsmittel eingespritzt und Proben entnommen werden. Zur Kühlung dienten Spezial-Dewargefäße der Firma Isotherm (Karlsruhe).

1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Dimethylhydrazone (DMH's) 6–10

Variante A: Zu 1 Äquiv. Carbonylverbindung werden portionsweise unter Rühren bei 20°C (Ketone) bzw. 0°C (Aldehyde) 1.3–1.5 Äquiv. *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾ gegeben. Ohne zu rühren wird nun 1 d auf 60–70°C (Keton) bzw. 40°C (Aldehyd) erwärmt (Intensivkühler). Das entstehende Reaktionswasser scheidet sich hierbei oft als getrennte Phase ab. Die gebildeten Hydrazone werden durch sorgfältiges Extrahieren mit Ether vom Wasser abgetrennt. Trocknen der organischen Phase über $MgSO_4$ und Einengen liefert die spektroskopisch (NMR, IR) und dünnschichtchromatographisch reinen Dimethylhydrazone in praktisch quantitativer Ausbeute. Die schwach hellgelben Öle können rückstandsfrei über Glaswolle destilliert werden.

Variante B: 1 Äquiv. der Carbonylverbindung wird in Benzol gelöst (70 ml/100 mmol) und mit 1.1–1.2 Äquiv. *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾ versetzt. Das entstehende Reaktionswasser wird mit Hilfe eines Wasserabscheiders („Dean-Stark-trap“) azeotrop entfernt (ca. 15 h Rückfluß). Die Benzolphase wird über $MgSO_4$ getrocknet und i. Vak. eingengt. Die zurückbleibenden gelben Öle werden durch Destillation gereinigt.

Nach Variante A haben wir beispielsweise Acetaldehyd-dimethylhydrazon (**6a**), Sdp. 91–93°C (Lit.⁵³⁾ 90–93°C), Aceton-dimethylhydrazon (**6e**), Sdp. 92–95°C (Lit.^{19a)} 92–94°C), Cyclopentanon-dimethylhydrazon (**6k**), Sdp. 50°C/8 Torr (Lit.^{19b)} 86°C/61 Torr) und Cyclohexanon-dimethylhydrazon (**6l**), Sdp. 58°C/8 Torr (Lit.⁷⁾ 59–60°C/11.5 Torr) hergestellt. Acetessigsäuremethylester-dimethylhydrazon (**6i**) erhielten wir nach einer Literaturvorschrift, Sdp. 101–103°C/27 Torr (Lit.¹⁵⁾ 75–78°C/12 Torr). Alle weiteren Vertreter siehe Einzelbeschreibungen.

2. Allgemeine Metallierungsvorschrift zur Darstellung der lithiierten Dimethylhydrazone 11–14

a) *Metallierung mit n-Butyllithium (geeignet für Methylketon-DMH's):* In einen, wie oben beschrieben, vorbereiteten Rundkolben gibt man mit Hilfe von Spritzen durch die Serumkappe 1 Äquiv. Methylketon-DMH und THF (30 ml/10 mmol). Nach Abkühlen mit Methanol/Trockeneis auf –78°C läßt man unter Rühren langsam die äquivalente Menge 1.6 M *n*-Butyllithium in *n*-Hexan zutropfen. Die Reaktionsmischung nimmt eine mehr oder weniger gelbe Farbe an, und nach einigen min fällt ein farbloser Feststoff aus. Das Elektrophil (1 Äquiv.) wird 15 min nach beachteter Zugabe des Metallierungsmittels pur oder in THF-Lösung (bei Feststoffen) zugetropft, wobei sich der farblose Niederschlag allmählich auflöst.

b) *Metallierung mit Lithium-diisopropylamid (LDA):* In einen, wie oben beschrieben, vorbereiteten Rundkolben gibt man mittels Spritzen 1 Äquiv. Diisopropylamin und THF (30 ml/10 mmol). Nach Abkühlen auf 0°C läßt man unter Rühren die äquivalente Menge 1.6 M *n*-Butyllithium in *n*-Hexan zutropfen und rührt noch 15 min weiter. Zu der so hergestellten LDA-Lösung gibt man tropfenweise 1 Äquiv. des entsprechenden Dimethylhydrazons. Es entsteht eine gelbe, in einigen Fällen durch einen farblosen Niederschlag getrübe Lösung. Das Elektrophil (1 Äquiv.) wird, je nach Struktur des DMH, nach einer Metallierungsdauer von 15 min–20 h (siehe Tab. 2) bei –78°C langsam zugetropft.

⁵³⁾ F. Klages, G. Nober, F. Kircher und M. Bock, Liebigs Ann. Chem. **547**, 1 (1941).

3. *Allgemeine Aufarbeitungsvorschrift*: Nach der Umsetzung mit Elektrophilen wird in der Regel 12 h gerührt, wobei die Kühlbadtemp. von -78°C langsam auf Raumtemp. steigt. Der Kolbeninhalt wird in Methylenchlorid/Wasser (3:1) geschüttet. Nach Schütteln und Trennen der Schichten wird die wäbr. Phase noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und dann im Rotationsverdampfer eingengt. Die Rohprodukte sind hellgelbe Öle, die gelegentlich auskristallisieren. Alternativ, vor allem bei Umsetzungen mit Alkyljodiden (LiI gelangt in die CH_2Cl_2 -Phase), kann Ether als Lösungsmittel verwendet werden (Trocknen mit MgSO_4). In Einzelfällen notwendige Abweichungen von diesem allgemeinen Verfahren siehe Einzelbeschreibungen.

4. *Allgemeine Vorschriften zur Hydrolyse von Dimethylhydrazonen zu den Carbonylverbindungen 17*

Methode A (NaIO_4): Das DMH (1 mmol) wird in 15 ml Methanol und 3 ml 1 N Phosphatpufferlösung von pH 7 gelöst und dann bei Raumtemp. unter Rühren mit 2.2 Äquiv. NaIO_4 in 5 ml Wasser versetzt. Es setzt sofort eine Gasentwicklung ein, und nach kurzer Zeit fällt NaIO_3 aus. Nach vollständiger Hydrolyse (DC-Analyse, in der Regel 2–3 h) wird filtriert, mit Wasser versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. liefert die Ketone. Andere Lösungsmittelsysteme, wie *tert*-Butylalkohol/Wasser (3:1) und THF/Wasser (1:1 bis 4:1) können ebenfalls verwendet werden. In letzterem Medium ist die Hydrolyse meist am schnellsten. In Fällen, in denen die oxidative Hydrolyse gegen Ende unerwünscht langsam verläuft, kann die Hydrolyse von noch vorhandenem DMH durch weitere Zugabe von NaIO_4 erheblich beschleunigt werden.

Methode B (H_5IO_6): Das DMH (1 mmol) wird in 15 ml THF und 10 ml Wasser gelöst und bei $20-25^{\circ}\text{C}$ unter Rühren mit 5 ml einer wäbr. Lösung von 1 Äquiv. H_5IO_6 (mit HOAc/NaOAc auf pH 4.5 gepuffert) versetzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Analyse, in der Regel 2–3 h) wird mit Wasser/ CH_2Cl_2 aufgearbeitet und die organische Phase mit NaHSO_3 (Entfernung von Iod), NaHCO_3 (Entfernung von HOAc) und Wasser gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer liefert die Aldehyde.

Methode C (CH_3I , H_2O oder NaHCO_3): Das DMH wird mit überschüssigem Methyljodid 3–6 h unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen der Reaktionsmischung i. Vak. bleibt das gebildete Trimethylhydrazonium-iodid kristallin oder als viskoses Öl zurück. Es wird in Wasser gelöst und 1–1.5 d unter Rückfluß gekocht. Extraktion mit Ether, Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels liefert die Ketone. Alternativ kann das Methoiodid in 0.1 N NaHCO_3 -Lösung (pH 8.4) gelöst und bei $20-60^{\circ}\text{C}$ gerührt werden. Die Reaktionszeit verkürzt sich hierbei beträchtlich (3–5 h).

Methode D (CH_3I , $\text{H}_3\text{O}^{\oplus}$): Das DMH-Methoiodid wird, wie unter C beschrieben, hergestellt, in 5proz. (1.4 N) HCl unter Rühren gelöst und mit *n*-Pentan (oder Ether) überschichtet. Nach 30 min Rühren bei $20-25^{\circ}\text{C}$ werden die Schichten getrennt und die wäbr. Phase noch zweimal mit *n*-Pentan (Ether) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO_3 und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 (MgSO_4) getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer liefert die Carbonylverbindungen.

5. *Darstellung der Dimethylhydrazone 6–10*

(*E*)-Propanal-dimethylhydrazon (**6b**) wurde nach Variante A aus 22.8 ml (300 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾ und 14.4 ml (200 mmol) frisch destilliertem Propanal hergestellt. Destillation über eine 25-cm-Vigreux-Kolonnen ergab 19.0 g (95%) eines hellgelben Öls. Sdp. $112-114^{\circ}\text{C}$. – IR (Film): 2825, 2780 (NMe_2), 1615 ($\text{C}=\text{N}$) cm^{-1} . Das NMR-Spektrum stimmte mit Literaturangaben¹⁷⁾ überein.

(*E*)-*n*-Dodecanal-dimethylhydrazon (**6c**): Nach Variante A aus 4.55 ml (60 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾ und 9.2 g (50 mmol) *n*-Dodecanal. Das viskose Öl war analysenrein. Ausb. 11.3 g

(100%). – IR (Film): 2930, 2860, 2825, 2790 (NMe₂), 1615 (C=N), 1475, 1270, 1145, 1035, 730 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.85 (m, CH₃), 1.30 (m, [CH₂]₉), 2.20 (m, allyl. CH₂), 2.62 (s, NMe₂), 6.43 (t, CH).

C₁₄H₃₀N₂ (226.4) Ber. C 74.27 H 13.36 N 12.37 Gef. C 73.99 H 13.20 N 12.61

(*E*)-Cyclohexancarbaldehyd-dimethylhydrazon (**6d**): Nach Variante A aus 10 ml (82 mmol) Cyclohexancarbaldehyd und 9.5 ml (125 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾. Fast farbloses Öl, 12.6 g (100%). – IR (Film): 2990, 2930, 2860, 2825, 2790 (NMe₂), 1610 (C=N), 1475, 1455, 1355, 1260, 1145, 1015, 905, 835, 740 cm⁻¹. – Die NMR-Daten stimmten mit Literaturangaben¹⁷⁾ überein.

2-Pentanon-dimethylhydrazon (**6f**): Nach Variante A, Ausb. 90%. Fast farbloses Öl vom Sdp. 134°C (Lit.⁵⁴⁾ 131–132°C). – IR (Film): 2960, 2860; 2820, 2770 (NMe₂), 1640 (C=N), 1470, 1450, 1435, 1360, 1255, 1195, 1155, 1105, 1025, 985, 965, 910, 810 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.90 (t, CH₃), 1.20–1.85 (m, CH₂), 1.87 (s, CH₃-Z), 1.90 (s, CH₃-E), 2.00–2.30 (m, allyl. CH₂), 2.35 (s, NMe₂-Z), 2.38 (s, NMe₂-E).

2-Heptanon-dimethylhydrazon (**6g**): Nach Variante A. Destillation lieferte ein hellgelbes Öl (Ausb. 95%) vom Sdp. 54–58°C/8 Torr. – IR (Film): 2940, 2850; 2770 (NMe₂), 1635 (C=N), 1465, 1360, 1150, 1020, 960 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.70–1.10 (m, CH₃), 1.10–1.90 (m, [CH₂]₃), 1.90 (s, CH₃-Z), 1.95 (s, CH₃-E), 2.05–2.40 (m, allyl. CH₂), 2.40 (s, NMe₂-Z), 2.44 (s, NMe₂-E); *E:Z* = 85:15.

C₉H₂₀N₂ (156.3) Ber. C 69.17 H 12.90 N 17.93 Gef. C 69.08 H 12.81 N 17.63

Phenylaceton-dimethylhydrazon (**6h**): Nach Variante A. Das Rohprodukt war spektroskopisch (IR, NMR) und chromatographisch (DC) rein (Ausb. 100%). Destillation lieferte ein hellgelbes Öl vom Sdp. 101–103°C/10 Torr (Lit.⁷⁾ 101–102°C/10 Torr). – IR (Film): 3085, 3065, 3030 (C₆H₅), 2990, 2955, 2860; 2820, 2775 (NMe₂), 1640 (C=N), 1600, 1585, 1495 (C₆H₅), 1470, 1455, 1435, 1360, 1150, 1020, 970, 745, 700 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.75 (s, CH₃-Z), 1.78 (s, CH₃-E), 2.38 (s, NMe₂), 3.42 (s, CH₂-E), 3.75 (s, CH₂-Z), 7.17 (m, C₆H₅).

Lävulinsäure-ethylester-dimethylhydrazon (**6j**) wurde nach Variante A in Gegenwart einer Spur Trifluoressigsäure aus 14.4 g (100 mmol) Lävulinsäure-ethylester und 7.6 ml (100 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾ als hellgelbes Öl rein erhalten. Ausb. 18.5 g (99%). – IR (Film): 2990, 2960, 2860; 2825, 2780 (NMe₂), 1740 (CO), 1650 (C=N), 1475, 1450, 1380, 1310, 1170, 1100, 1065, 1035, 960, 855, 740 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.23 (t, CH₃), 1.90 (s, CH₃-5), 2.30 (s, NMe₂), 2.45 (m, [CH₂]₂), 4.08 (q, CH₂); >95% *E*-Form.

C₉H₁₈N₂O₂ (186.3) Ber. C 58.03 H 9.74 N 15.04 Gef. C 57.90 H 9.39 N 14.55

2-Methylcyclohexanon-dimethylhydrazon (**6m**): Nach Variante A aus 11.22 g (100 mmol) 2-Methylcyclohexanon und 11.4 ml (150 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾; hellgelbes Öl, 15.11 g (98%); Sdp. 56°C/8 Torr (Lit.¹⁴⁾ 31–32°C/0.2 Torr). – IR (Film): 2930, 2855; 2820, 2770 (NMe₂), 1625 (C=N), 1470, 1445, 1375, 1200, 1150, 1020, 970 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.04 (d, CH₃-E), 1.10 (d, CH₃-Z), 1.2–2.20 (br, m, [CH₂]₄), 2.30 (s, NMe₂), 2.75–3.18 (m, CH); *E:Z* = 83:17 (GC-Analyse).

4-*tert*-Butylcyclohexanon-dimethylhydrazon (**6n**): Nach Variante A aus 7.71 g (50 mmol) 4-*tert*-Butylcyclohexanon und 5.7 ml (75 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾; farbloses Öl, 9.56 g (97%); Sdp. 53°C/0.04 Torr. – IR (Film): 2950, 2860; 2820, 2770 (NMe₂), 1638 (C=N), 1470, 1445,

⁵⁴⁾ G. S. Gol'din, S. N. Tsiomo und G. S. Shor, Zh. Org. Khim. **6**, 754 (1970) [Chem. Abstr. **73**, 14045 n (1970)].

1395, 1368, 1020, 995, 965, 740 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.88$ (s, t-Bu), 1.10–2.70 (br. m, Ring-H), 2.43 (s, NMe_2), 3.15–3.50 (m, 1H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2$ (196.3) Ber. C 73.41 H 12.32 N 14.27 Gef. C 73.60 H 12.06 N 14.54

2-Cyclohexen-1-on-dimethylhydrazon (6o): Nach Variante B aus 9.75 ml (100 mmol) 2-Cyclohexen-1-on und 8.36 ml (110 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾. Destillation über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne lieferte 12.4 g (90%) eines intensiv gelben Öls; Sdp. 35°C/0.2 Torr. — IR (Film): 3040 (C=C), 2990, 2960, 2860; 2820, 2780 (NMe_2), 1630 (C=C), 1590 (C=N), 1470, 1440, 1400, 1390, 1340, 1250, 1205, 1158, 1148, 1132, 1055, 1025, 995, 975, 952, 875, 848, 740 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.83$ (m, CH_2 -5), 2.20 (m, CH_2 -4), 2.35 und 2.40 (zwei s, NMe_2 -E/Z), 2.50 (m, CH_2 -6), 6.05, 6.25 und 6.60 (drei m, olefin. H-E/Z); E:Z oder Z:E = 3:1.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2$ (138.2) Ber. C 69.52 H 10.21 N 20.27

Gef. C 68.97 H 10.10 N 19.89 Molmasse 138 (MS)

3-Methyl-2-cyclohexen-1-on-dimethylhydrazon (6p): Nach Variante B aus 5.68 g (51.5 mmol) 3-Methyl-2-cyclohexen-1-on und 4.7 ml (62 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾. Destillation über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne lieferte 7.00 g (89%) eines intensiv gelben Öls; Sdp. 59–61°C/1 Torr. — IR (Film): 3040 (C=C), 2980 sh, 2950, 2910 sh, 2850; 2820, 2770 (NMe_2), 1640 (C=C), 1590 (C=N), 1470, 1435, 1380, 1365, 1348, 1270, 1250, 1205, 1160, 1140, 1020, 970, 885, 835, 800 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.60$ –2.30 (m, CH_2 -5 und -4), 1.83 (m, CH_3), 2.32 und 2.36 (zwei s, NMe_2 -E/Z), 2.47 (m, CH_2 -6), 5.84 und 6.49 (zwei m, olefin. H-E/Z); E:Z oder Z:E = 2:1.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2$ (152.2) Ber. C 71.00 H 10.59 N 18.40 Gef. C 71.16 H 10.96 N 18.41

3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexen-1-on-dimethylhydrazon (6q): Das Isophoronhydrazon²²⁾ wurde nach Variante B hergestellt (Ausb. 95%). — IR (Film): 3040 (=CH), 2950, 2895, 2860; 2820, 2770 (NMe_2), 1638 (C=C), 1590 (C=N), 1470, 1440, 1380, 1370, 1205, 1130, 1020, 975, 900, 840 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.97$ (s, 5- CH_3), 1.70–2.30 (komplexer Bereich, 3- CH_3 , CH_2 -4, CH_2 -6), 2.35 (s, NMe_2), 5.84 und 6.48 (zwei m, olefin. H-E/Z); E:Z \cong 1:1.

(E)-[(E)-2-Butenal]-dimethylhydrazon (7): Nach Variante B aus 16.4 ml (200 mmol) (E)-2-Butenal und 18.2 ml (240 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾. Fraktionierte Destillation über eine 15-cm-Vigreux-Kolonne und anschließende chromatographische Filtration (Kieselgel, Ether) zur Entfernung geringer Mengen **8** lieferte 17.9 g (80%) eines hellgelben Öls; Sdp. 137–140°C/200 Torr. — IR (Film): 3030 (=CH), 3000, 2960, 2860; 2790 (NMe_2), 1640 sw (C=C), 1575 (C=N), 1475, 1450, 1385, 1365, 1275, 1178, 1140, 1095, 1025, 970, 940, 900, 830, 730 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.75$ (d, CH_3), 2.72 (s, NMe_2), 5.30–6.45 (komplexer Bereich, olefin. H), 6.87 (d, $J = 16$ Hz, 1-H); neben **7** waren ca. 10% des (1E,2Z)-Isomeren nachweisbar: $\delta = 2.80$ (s, NMe_2), 7.10 (d, $J = 18$ Hz, 1-H).

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2$ (112.2) Ber. C 64.24 H 10.78 N 24.98 Gef. C 64.22 H 10.67 N 24.51

(E)-3-(2,2-Dimethylhydrazino)butanal-dimethylhydrazon (8): Der Destillationsrückstand von **7** wurde in Ether gelöst und durch chromatographische Filtration (Kieselgel, Ether) von noch vorhandenem **7** befreit. Das polarere **8** wurde anschließend mit Methanol von der Säule eluiert: 5.5 g (16%) farbloses Öl. — IR (Film): 3420, 3200 (NH), 2960, 2850; 2775 (NMe_2), 1610 (C=N), 1475, 1450, 1375, 1260, 1145, 1020, 900, 810, 770 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.98$ (d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 2.22 (m, CH_2), 2.33 (s, DMH- NMe_2), 2.68 (s, Hydrazin- NMe_2), 2.98 (sext., $J = 6.5$ Hz, CH), 6.53 (t, $J = 5$ Hz, 1-H).

$\text{C}_8\text{H}_{20}\text{N}_4$ (172.3) Ber. C 55.77 H 11.70 N 32.52

Gef. C 55.52 H 11.61 N 32.19 Molmasse 172 (MS)

2,5-Hexandion-bis(dimethylhydrazon) (9): Nach Variante A aus 11.75 ml (100 mmol) 2,5-Hexandion und 22.8 ml (300 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾. Gelbes Öl, Ausb. 19.46 g (98.5%),

Sdp. 49°C/0.05 Torr. — IR (Film): 2985, 2955, 2855; 2820, 2775 (NMe₂), 1643 (C=N), 1470, 1450, 1360, 1200, 1155, 1025, 998, 965 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.85, 1.88 und 1.89 (drei s, CH₃-EE/EZ), 2.25 und 2.30 (zwei s, NMe₂-EE/EZ), 2.35 und 2.30–2.50 (br. s und schwache Signale, 4 H, CH₂-EE/EZ); 90% liegen in der EE-Form vor.

C₁₀H₂₂N₄ (198.3) Ber. C 60.56 H 11.18 N 28.25

Gef. C 60.21 H 11.00 N 27.95 Molmasse 198 (MS)

1,4-Cyclohexandion-bis(dimethylhydrazon) (**10**): Nach Variante A aus 4.15 g (37 mmol) 1,4-Cyclohexandion und 7.6 ml (100 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾. Das hellgelbe Öl, 7.26 g (100%), kristallisierte. **10** kann aus Petrolether bei –20°C umkristallisiert werden; hellgelbe Kristalle vom Schmp. 71–73°C (Lit.⁵⁵⁾ 63–65°C). — IR (Film): 2990, 2960, 2900, 2860; 2820, 2775 (NMe₂), 1640 (C=N), 1470, 1435, 1275, 1222, 1195, 1155, 1090, 1022, 985, 956, 850 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.33 (s, NMe₂), 2.50 (AA'BB'-System, CH₂).

6. Alkylierung der metallierten Dimethylhydrazone **11–14** zu den Produkten **15, 16, 18, 19** (vgl. Arbeitsvorschriften 2 und 3)

(*E*)-3-Hydroxy-3,3-diphenylpropanal-dimethylhydrazon (**15**): 0.93 ml (10 mmol) **6a** wurden mit LDA metalliert und nach 15 min bei –78°C tropfenweise mit einer Lösung von 1.82 g (10 mmol) Benzophenon in 3 ml THF versetzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein gelbes Öl, das kristallisierte. Nichtumgesetztes Benzophenon wurde durch Extrahieren mit eiskaltem Petrolether und Dekantieren entfernt und der Rückstand aus Petrolether/Ether (1:2, –20°C) umkristallisiert. 2.08 g (81%) farblose Kristalle vom Schmp. 64–64.5°C. — IR (Film): 3370 (OH), 3085, 3060, 3030 (C₆H₅), 2995–2785 (CH), 1660 (C=N), 1600, 1493, 1470, 1450, 1280, 1255, 1170, 1140, 1060, 1030, 900, 790, 760, 700 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.58 (s, NMe₂), 3.15 (d, CH₂), 4.75 (s, OH), 6.55 (t, CH), 7.1–7.60 (m, C₆H₅); Signale des *Z*-Isomeren: 2.47 (s, NMe₂), 3.30 (d, CH₂), 7.15 (t, CH). — MS: *m/e* = 268 (M⁺), 105 (100%).

C₁₇H₂₀N₂O (268.4) Ber. C 76.08 H 7.51 N 10.44 Gef. C 75.95 H 7.48 N 10.32

(*E*)-3-Hexanon-dimethylhydrazon (**16a**): Aus 1.28 g (10 mmol) **6f** mit *n*-Butyllithium und 0.63 ml (10 mmol) Methylidid. Nach Destillation 1.32 g (93%) farbloses Öl vom Sdp. 45°C/7 Torr.

(*E*)-3-Octanon-dimethylhydrazon (**16b**): Aus 1.56 g (10 mmol) **6g** mit *n*-Butyllithium und 0.63 ml (10 mmol) Methylidid. Nach Destillation schwach hellgelbes Öl vom Sdp. 80°C/10 Torr; Ausb. 1.60 g (94%).

2-Methyl-4-nonanon-dimethylhydrazon (**16c**): Aus 0.78 g (5 mmol) **6g** mit *n*-Butyllithium und 0.5 ml (5 mmol) frisch destilliertem Isopropylidid. Destillation lieferte 0.82 g (83%) eines farblosen Öls vom Sdp. 95°C/8 Torr.

(*E*)-3-Phenyl-2-butanon-dimethylhydrazon (**16d**): Aus 1.76 g (10 mmol) **6h** mit *n*-Butyllithium und 0.63 ml (10 mmol) Methylidid. Ausb. 1.91 g (100%) hellgelbes Öl (NMR-Spektrum: 9:1-Mischung von **16d** und 1-Phenyl-2-butanon-DMH). Metallierung unter „thermodynamischen Bedingungen“ (geringer Unterschub LDA, 0°C) und Umsetzung mit Methylidid ergab ausschließlich **16d**. Destillation lieferte 1.71 g (90%) eines farblosen Öls vom Sdp. 65–70°C/0.08 Torr.

(*E*)-2-Methyl-3-butenal-dimethylhydrazon (**16e**): Aus 0.64 ml (5 mmol) **7** mit LDA und 0.31 ml (5 mmol) Methylidid. Nach Destillation 0.60 g (95%) farbloses Öl vom Sdp. 100°C/120 Torr.

(*E*)-2-Benzyl-3-butenal-dimethylhydrazon (**16f**) und (*E*)-2-Benzyl-2-butenal-dimethylhydrazon (**16f'**): Aus 0.64 ml (5 mmol) **7** mit LDA und 0.6 ml (5 mmol) Benzylbromid. Die übliche Aufarbeitung lieferte 1.0 g (100%) eines gelben Öls, das sich aus **16f** und ca. 5% des Doppelbindungsisomeren

⁵⁵⁾ N. N. Domnin und N. S. Glebovskaya, Zh. Obshch. Khim. **27**, 665 (1957) [Chem. Abstr. **51**, 16314h (1957)].

16f zusammensetzte. Das Gemisch wurde destilliert; farbloses Öl vom Sdp. 85°C/0.02 Torr. Eine Trennung der Isomeren gelang chromatographisch [Kieselgel-Fertigplatten (Merck), Ether/Petrolether (1:2)]; **16f** besitzt den größeren R_F -Wert und ist ein gelbes Öl.

trans-4-*tert*-Butyl-2-methylcyclohexanon-dimethylhydrazon (**16g**): Aus 1.96 g (10 mmol) **6n** mit LDA (10.5 mmol) und 0.66 ml (10.5 mmol) Methyljodid. Die rückstandsfreie Destillation lieferte 2.07 g (98%) eines hellgelben Öls vom Sdp. 75°C/0.04 Torr. Das 1:1-*E/Z*-Isomerengemisch [NMR, DC, GC (Säulenlänge 2 m, 5% Carbowax 20 M, 2% KOH auf Chromosorb W, 135°C, Ether)] kann chromatographisch getrennt werden (Kieselgel-Fertigplatten, Merck, Ether). **16g** wurde unabhängig aus 4-*tert*-Butyl-2-methylcyclohexanon und *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾ hergestellt. Das *E/Z*-Verhältnis dieser Probe betrug 92:8 [NMR, GC (2 m, 10% Diethylenglycol-succinat, 135°C)].

trans-2,6-Dimethylcyclohexanon-dimethylhydrazon (**16h**): Aus 0.86 g (5.6 mmol) **6m** mit LDA (6.2 mmol) und 0.39 ml (6.2 mmol) Methyljodid. Ausb. 0.95 g (100%) **16h**, das 10% des *cis*-Isomeren enthielt [NMR, DC, GC (2 m, 5% Carbowax, 20 M, 2% KOH auf Chromosorb W, 120°C)]. Durch Destillation erhielt man ein gelbes Öl vom Sdp. 78°C/15 Torr. **16h** wurde unabhängig aus 2,6-Dimethylcyclohexanon (Aldrich, 85% *cis*, 15% *trans*) und *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾ hergestellt; das *cis/trans*-Verhältnis betrug 3:97 (GC).

6-Methyl-2-cyclohexen-1-on-dimethylhydrazon (**16i**): Aus 0.75 ml (5 mmol) **6o** mit LDA und 0.31 ml (5 mmol) Methyljodid. Ausb. praktisch quantitativ. Nach Destillation 0.61 g (80%) gelbes Öl vom Sdp. 75°C/1 Torr.

3,6-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on-dimethylhydrazon (**16j**), 2-Methyl-3-methylencyclohexanon-dimethylhydrazon (**16k**) und 2,3-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on-dimethylhydrazon (**16k'**): Aus 0.76 g (5 mmol) **6p** mit LDA (5 mmol) und 0.31 ml (5 mmol) Methyljodid. Ausb. 0.83 g (100%) gelbes Öl, eine 1:2-Mischung von **16j** und **k** (DC, NMR, IR). Während der Destillation der Mischung, Sdp. 40–50°C/0.1 Torr, isomerisierte **16k** zu **16k'**. Das resultierende **16j/16k'**-Gemisch wurde chromatographisch getrennt (Kieselgel-Fertigplatten, Merck; Ether, **16j** R_F = 0.55, **16k'** R_F = 0.80).

2,5,5-Trimethyl-3-methylencyclohexanon-dimethylhydrazon (**16l**): Aus 0.9 g (5 mmol) **6q** mit LDA (5.2 mmol) und 0.33 ml (5.2 mmol) Methyljodid. Ausb. 0.98 g (100%) gelbes Öl von praktisch reinem **16l** (NMR). Während der Destillation, Sdp. 80°C/6 Torr, isomerisierte es zu etwa 10% zu **16l'**, das bei etwa 120°C/6 Torr übergang [IR (Film): 1585 cm^{-1} (CN); NMR (CDCl_3): δ = 0.95 (s, 5- CH_3), 1.82 (m, 2-, 3- CH_3)].

(*E,E*)-3,6-Octandion-bis(dimethylhydrazon) (**18**): 0.99 g (5 mmol) **9** wurden mit *n*-Butyllithium (10 mmol) zu **13** metalliert (s. Tab. 2) und mit 0.63 ml (10 mmol) Methyljodid umgesetzt. Die übliche Aufarbeitung und Destillation lieferten 1.03 g (91%) eines gelben Öls vom Sdp. 70°C/0.03 Torr.

7. Oxidative und saure Hydrolyse der DMH's **6**, **9**, **16** und **19** zu den Carbonylverbindungen **17** (vgl. Vorschrift 4)

2-Methyl-4-nonanon (**17a**): Aus 0.6 g (3 mmol) **16c** nach Methode A (2 h). Das erhaltene gelbe Öl wurde destilliert; 0.42 g (90%) farbloses Öl vom Sdp. 76°C/10 Torr (Lit.⁵⁶⁾ 206–209°C). – IR (Film): 3000–2800 (CH), 1715 (CO), 1470, 1370, 1100 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 0.85 bis 1.00 (m, CH_3 -1, -2 und -9), 1.00–1.80 (br. m, CH_2 -6, -7 und -8, CH), 2.00–2.50 (m, CH_2 -3 und -5).

3-Phenyl-2-butanon (**17b**): Aus 0.19 g (1 mmol) **16d** nach Methode A (3 h). Nach Destillation 0.14 g (95%) farbloses Öl vom Sdp. 100°C/20 Torr (Lit.⁵⁷⁾ 106–107°C/22 Torr). – IR (Film):

⁵⁶⁾ Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie, Bd. 1, Erstes Ergänzungswerk, S. 368; vgl. auch Chem. Abstr. **58**, 4503 d (1963).

⁵⁷⁾ C. M. Suter und A. W. Weston, J. Am. Chem. Soc. **64**, 533 (1942).

3090, 3065, 3035 (C_6H_5), 2980, 2940 (CH), 1720 (CO), 1605, 1585, 1498 (C_6H_5), 1460, 1360, 1270, 1200, 1170, 1070, 1030, 955; 770, 705 cm^{-1} (C_6H_5). – 1H -NMR (CCl_4): δ = 1.33 (d, CH_3 -4), 1.94 (s, CH_3 -1), 3.65 (q, CH), 7.19 (m, C_6H_5).

trans-4-*tert*-Butyl-2-methylcyclohexanon (**17d**): Aus 0.21 g (1 mmol) **16g** (hergestellt aus **11n** und Methyljodid) nach Methode A. Die Spaltung von *Z*-**16g** ist hierbei bereits nach 5 min, die von *E*-**16g** nach 2 h komplett (DC-Analyse). Die übliche Aufarbeitung lieferte 0.17 g (100%) eines hellgelben Öls, das neben *trans*-**17d** 15% des *cis*-Isomeren enthielt (GC: 3 m, 10% Diethylenglycol-succinat auf Chromosorb W, 135 °C). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit den Literaturangaben^{48b)} überein. **17d** wurde auch durch Hydrolyse von **16g** nach Methode C (*cis*:*trans* = 65:35) und D (*cis*:*trans* = 70:30) hergestellt; Sdp. 120 °C/7 Torr (Lit.⁵⁸⁾ 45 °C/0.1 Torr).

trans-2,6-Dimethylcyclohexanon (**17e**)⁴⁹⁾: 0.17 g (1 mmol) **16h** (hergestellt aus **11m** und Methyljodid) wurden 1 h bei 80 °C mit einem Überschuss von *N,N*-Dimethylhydrazin¹³⁾ unter Rückfluß gekocht und nach Entfernen des Hydrazins i. Vak. nach Methode A oxidativ hydrolysiert (2 h). Die übliche Aufarbeitung lieferte 0.13 g (100%) eines hellgelben Öls, das neben *trans*-**17e** noch 3% des *cis*-Isomeren enthielt (GC: 3 m, 10% Diethylenglycol-succinat auf Chromosorb W, 110 °C). – 1H -NMR (CCl_4): δ = 1.07 (d, J = 7 Hz, CH_3), 1.30–2.20 (m, 6H), 2.30–2.80 (m, 2H). Das IR-Spektrum und die GC-Daten stimmten mit denen von authentischem **17e** (Aldrich, *cis*:*trans* = 85:15) überein.

6-Methyl-2-cyclohexen-1-on (**17g**) und 5-Hydroxy-2-methylcyclohexanon (**17g'**): 0.15 g (1 mmol) **16i** wurden nach Methode A (Cosolvens: *tert*-Butylalkohol, 3 mmol $NaIO_4$, 15 h) oxidativ hydrolysiert. Nach der üblichen Aufarbeitung und Entfernung des *tert*-Butylalkohols i. Vak. blieben 0.14 g eines Öls zurück, das aus **17g** (70%) und **17g'** (30%) bestand (DC, IR, NMR-Integration). Das Gemisch wurde chromatographisch getrennt (Kieselgel-Fertigplatten, Merck, Ether). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) von **17g** (R_F = 0.75) stimmten mit Literaturangaben⁵⁹⁾ überein. **17g'** (R_F = 0.30), IR (Film): 3420 (OH), 2970, 2940, 2870 (CH), 1710 (CO), 1455, 1360, 1080, 995, 790, 765 cm^{-1} . – 1H -NMR (CCl_4): δ = 0.98 und 1.00 (zwei d, J = 6.5 Hz, CH_3 -*cis/trans* = 1:1), 1.70–2.90 (m, CH_2 -3, -4 und -6), 3.30, 3.80 und 4.45 (drei m, CH-2 und -5, OH).

3,6-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on (**17h**) und 2,3-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on (**17h'**): 0.17 g (1 mmol) **16j/16k'** (1:2) wurden nach Methode A oder D hydrolysiert. Das resultierende Öl bestand aus einer 1:2-Mischung von **17h** und **17h'** (DC, NMR-Integration), 0.12 g (100%). Eine chromatographische Trennung der beiden Ketone gelang nicht vollständig (Kieselgel-Fertigplatte, Merck, Ether). Die spektroskopischen Daten stimmten mit den Literaturangaben für **17h**⁶⁰⁾ und **17h'**⁶¹⁾ überein.

2,3,5,5-Tetramethyl-2-cyclohexen-1-on (**17i**): Aus 0.49 g (2.5 mmol) **16l** nach Methode D oder A. Ausb. 0.38 g (100%) **17i**, das destilliert wurde; hellgelbes Öl vom Sdp. 100 °C/10 Torr (Lit.⁶²⁾ 60 °C/0.5 Torr). – IR (Film): 2955, 2860, 2820 (CH), 1665 (CO), 1635 (C=C), 1460–1410, 1375, 1365, 1355, 1318, 1280, 1195, 1150, 1080 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.00 (s, 5- CH_3), 1.80 (m, 2- CH_3), 1.92 (m, 3- CH_3), 2.22 (m, CH_2 -4), 2.25 (s, CH_2 -6). – MS: m/e = 152 (M^+).

2,5-Dimethyl-1,4-cyclohexandion (**17k**): 0.98 g (5 mmol) **10** wurden mit LDA (10 mmol) metalliert und die resultierende, braune Suspension mit 0.63 ml (10 mmol) Methyljodid versetzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 1.14 g eines schwarzbraunen Öls. **19** wurde nicht isoliert, sondern sogleich nach Methode D hydrolysiert. Aus dem Rohprodukt kristallisierte **17k** in der Kälte aus; es wurde

⁵⁸⁾ C. Beard, C. Djerassi, J. Sicher, F. Šipoš und M. Tichý, *Tetrahedron* **19**, 919 (1963).

⁵⁹⁾ W. G. Dauben, G. W. Shaffer und N. D. Vietmeyer, *J. Org. Chem.* **33**, 4060 (1968).

⁶⁰⁾ F. Boyer und J. Decombe, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 281; R. Chapurlat, J. Huet und J. Dreux, ebenda **1967**, 2446.

⁶¹⁾ R. Ramage und A. Sattar, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 649.

⁶²⁾ M. A. Kazi, I. H. Khan und M. Y. Khan, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1511.

aus Ether/Petrolether bei -20°C umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. $99-101^{\circ}\text{C}$. – IR (CHCl_3): 2975, 2940, 2880 (CH), 1715 (CO), 1455, 1410, 1380, 1260, 1170, 1145, 1090 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.15$ (d, CH_3), 2.15–3.05 (komplexer Bereich, Ring-H); die NMR-Daten sprechen für das Vorliegen von *trans*-**17k**.

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ (140.2) Ber. C 68.55 H 8.63

Gef. C 68.80 H 8.41 Molmasse 140 (MS)

Die Ketone **17c**, **f** und **j** wurden analog nach Methode A, die Aldehyde **17l** und **m** nach Methode B aus den entsprechenden DMH-Derivaten hergestellt (s. Tab. 5). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten jeweils mit authentischen Proben überein.

[210/77]