

Stereoselektive Synthesen von Alkoholen, III¹⁾

Stereochemie der [2,3]sigmatropen Umlagerung von (1-Cycloalkenylmethyl)-sulfoxiden

Reinhard W. Hoffmann*, Siegfried Goldmann, Rainer Gerlach und Norbert Maak

Fachbereich Chemie der Universität Marburg,
Lahnberge, D-3550 Marburg an der Lahn

Eingegangen am 25. Mai 1979

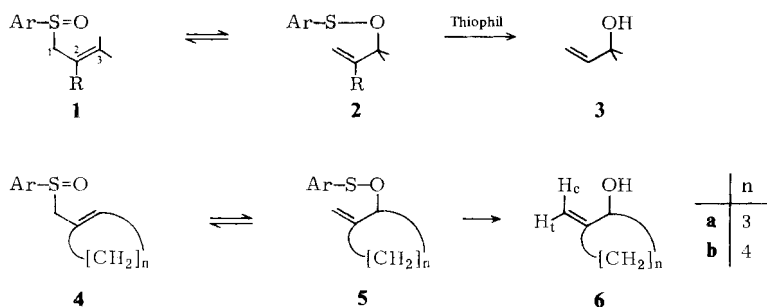
Bei der Umlagerung der chiralen Allylsulfoxide **17** und **20** über den *exo*-Übergangszustand **14** konnten die α -Methylenecycloalkanole **18** und **21** in hoher Enantiomerenreinheit erhalten werden. Bei den Allylsulfoxiden **9** und **16** war das Ausmaß der Chiralitätsübertragung mit 44% und 60% geringer.

Stereoselective Synthesis of Alcohols, III¹⁾

Stereochemistry of the [2,3]Sigmatropic Rearrangement of (1-Cycloalkenylmethyl) Sulfoxides

Rearrangement of the chiral allyl sulfoxides **17** and **20** proceeded *via* the *exo*-transition state **14** to give the α -methylene cycloalkanols **18** and **21** in high enantiomeric purity. The extent of chirality transferred was less (44 and 60%) on rearrangement of the allyl sulfoxides **9** and **16**.

In der vorausgehenden Mitteilung¹⁾ wurden die Einflüsse diskutiert, die den Energieinhalt der vier diastereomeren Übergangszustände der [2,3]sigmatropen Allylsulfoxid-(1)-Sulfensäure-allylester-(2)-Umlagerung und damit die Stereochemie der Reaktion bestimmen.

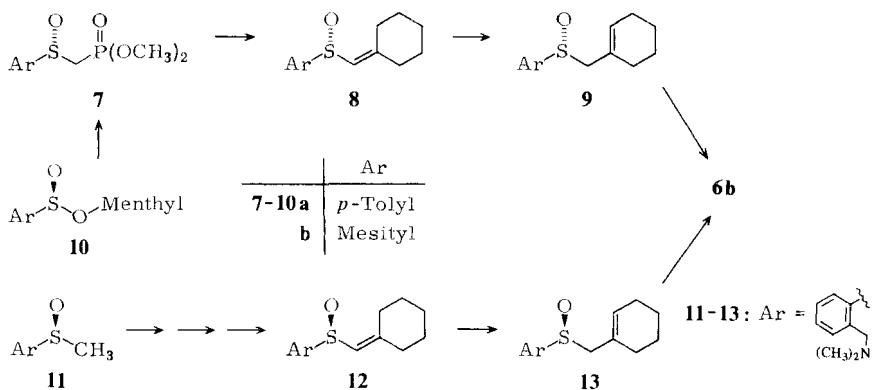


Eine Einführung von Substituenten R an C-2 sollte demnach die Umlagerung über den *endo*-Übergangszustand erschweren und damit einen bevorzugten Reaktionsablauf über den *exo*-Übergangszustand erreichen. Um diesen Sachverhalt zu prüfen, sind Al-

lylsulfoxide mit einheitlicher Konfiguration der Doppelbindung, d. h. stereoeinheitlichem Prochiralitätszentrum an C-3 nötig. Angesichts der in der vorausgehenden Arbeit angedeuteten präparativen Schwierigkeiten wandten wir uns den Aryl-(1-cycloalkenylmethyl)-sulfoxiden **4** zu, in denen die Konfiguration der Doppelbindung durch einen Ringschluß fixiert ist. Einige Ergebnisse wurden bereits vorläufig mitgeteilt²⁾.

Aryl-(1-cyclohexenylmethyl)-sulfoxide

Am Beispiel der Aryl-(1-cyclohexenylmethyl)-sulfoxide **9** und **13** versuchten wir zunächst die grundsätzlichen Aspekte der Reaktion zu klären, nämlich ob die thiophile Spaltung **5** → **6** rascher als die Rückreaktion **5** → **4** erzielt werden kann, und welchen Einfluß ein Wechsel des Arylrestes auf die Stereochemie der Reaktion **4** → **5** hat.

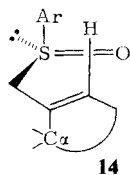
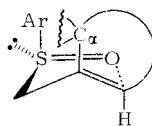


Dazu wurde ausgehend von (*S*)-**7a**¹⁻³⁾ das (1-Cyclohexenylmethyl)-sulfoxid **9a** erhalten⁴⁾ und durch Einwirkung von Trimethylphosphit zu 2-Methylen-1-cyclohexanol (**6b**) gespalten. Man erhielt (+)-(*S*)-**6b** (absolute Konfiguration s. S. 849) von 60% opt. Reinheit. Um zu prüfen, wie weit dieses Ergebnis von der Größe des Arylrestes beeinflusst ist, wurden aus Mesitylsulfinsäure⁵⁾ die Mentylester dargestellt, von denen das Diastereomere **10b** (¹³C-NMR-rein) kristallisierte. Die weitere Umsetzung zu (+)-(*S*)-**7b** (absolute Konfiguration s. S. 848) und **9b** folgte bekannten Wegen^{3,4)}. Das bei der Behandlung von **9b** mit Trimethylphosphit entstehende (+)-(*S*)-2-Methylen-1-cyclohexanol (**6b**) wies wiederum eine Enantiomerenreinheit von 60% auf.

Wir wollten nun die Effizienz der externen thiophilen Spaltung des Sulfensäureesters **5** mit der einer intramolekularen Spaltung⁶⁾ vergleichen. Dazu wurde aus racemischem **11**⁴⁾ mit Hilfe von (+)-Campher-10-sulfonsäure der (*S*)-Antipode von **11** enantiomerenrein erhalten (zur absoluten Konfiguration s. S. 848) und in **13** übergeführt⁴⁾. Durch intramolekulare thiophile Spaltung resultierte daraus (–)-(*R*)-2-Methylen-1-cyclohexanol (**6b**) wiederum von 60% opt. Reinheit.

- (+)-(*R*)-**9a** → (+)-(*S*)-**6b** 60% opt. Reinheit
 (+)-(*R*)-**9b** → (+)-(*S*)-**6b** 60% opt. Reinheit
 (–)-(*S*)-**13** → (–)-(*R*)-**6b** 60% opt. Reinheit

Die Tatsache, daß die intramolekulare und die intermolekulare thiophile Spaltung des Sulfensäureesters **5b** zu **6b** gleiche Enantiomerenreinheit ergab, interpretieren wir dahingehend, daß in beiden Fällen die [2,3]sigmatrope Umlagerung irreversibel und geschwindigkeitsbestimmend ist^{6,7)}. Damit spiegelt das Enantiomerenverhältnis von **6b** das Verhältnis der Reaktionsanteile über den *exo*- und *endo*-Übergangszustand **14** bzw. **15** wider. Daß sich dieses Verhältnis von der Natur des Arylrestes als unabhängig erweist, wäre für Ar = *p*-Tolyl und 2-(Dimethylaminomethyl)phenyl noch verständlich. Die Übereinstimmung für Ar = Mesityl ist überraschend und möglicherweise zufällig.

**14***exo*-Übergangszustand**15***endo*-Übergangszustand

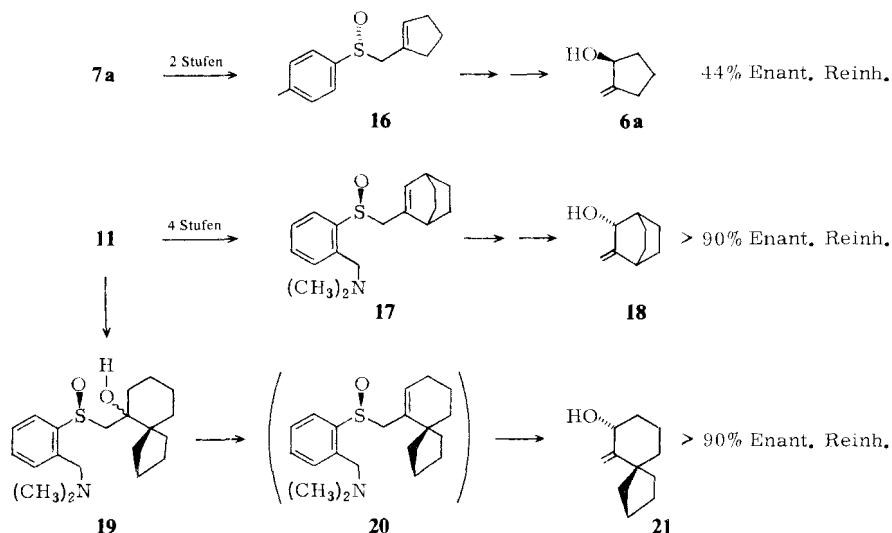
Aus der Kenntnis der absoluten Konfiguration des Sulfoxids **9a** sowie der des erhaltenen 2-Methylen-1-cyclohexanols (**6b**) folgt, daß die Reaktion **4b** → **5b** zu 80% über den *exo*-Übergangszustand **14** abgelaufen ist. Bei der Umlagerung von Allylsulfoxiden ohne Substituenten an C-2 ist der *endo*-Übergangszustand nur um ca. 0.5 kcal stabiler als der *exo*-Übergangszustand¹⁾. Nunmehr bedingt die sterische Wechselwirkung in **15**, daß bei der Umlagerung von **4b** der *endo*-Übergangszustand **15** um 0.8 kcal instabiler als der *exo*-Übergangszustand ist. Insofern sollte eine Vergrößerung der in **15** gezeigten sterischen Wechselwirkung den *endo*-Übergangszustand soweit destabilisieren, daß die Reaktion nur noch über den *exo*-Übergangszustand **14** abläuft und damit eine quantitative Chiralitätsübertragung vom Schwefel in **4** auf den Kohlenstoff in **5** bzw. **6** ermöglicht.

Weitere (1-Cycloalkenylmethyl)-sulfoxide

Zur Prüfung dieser Vorstellungen wurden die Allylsulfoxide **16** und **17** dargestellt⁴⁾. Bei der Umsetzung von **16** zum Allylalkohol **6a** war dessen Enantiomerenreinheit unabhängig von einer Verdreifachung der Trimethylphosphit-Konzentration. Dies sichert die Annahme, daß die Umwandlung von **4a** → **5a** irreversibel und geschwindigkeitsbestimmend ist. Dies sollte auch für die intramolekulare thiophile Spaltung von **17** zu **18** gelten⁶⁾. Zur Gewinnung von **21** wurde **19** aus **11** gewonnen⁴⁾ und direkt mit Kalium-*tert*-butylat in *tert*-Butylalkohol über das Allylsulfoxid **20** in den Alkohol **21** (30%) übergeführt.

Die Allylalkohole **18** und **21** fielen in hoher Enantiomerenreinheit an. Die Umlagerung verlief also weitgehend über einen einzigen Übergangszustand. Unter der Voraussetzung, daß die Zuordnung der absoluten Konfiguration von **18** richtig ist, sollte dies der *exo*-Übergangszustand **14** sein. Im Falle der Umlagerung von **17** ist C-2α tertiär (vgl. **15**), bei der von **20** quartär. Insofern sollte bei **20** die Umlagerung in noch höherem Maße über den *exo*-Übergangszustand verlaufen sein.

Im Falle der Umlagerung **16** → **6a** ist die absolute Konfiguration des entstehenden **6a** und damit der bevorzugte Reaktionsverlauf über den *exo*-Übergangszustand **14** zwar wahrscheinlich, aber nicht gesichert. Vergleicht man den stereochemischen Verlauf der Umlagerungen von **13** und **16**, so ist beim Fünfring die sterische Wechselwirkung im *endo*-Übergangszustand **15** geringer als beim Sechsring. Infolgedessen läuft die Bildung von **6a** in höherem Maße (28%) über den *endo*-Übergangszustand als die Bildung von **6b** (20%).



Als Ergebnis dieser Untersuchungen darf man schließen, daß die Umlagerung **1** → **2** dann einheitlich über den *exo*-Übergangszustand **14** abläuft, wenn der Substituent an C-2 tertiär oder quartär ist und ein *Z*-ständiger Substituent an C-3¹⁾ abwesend ist.

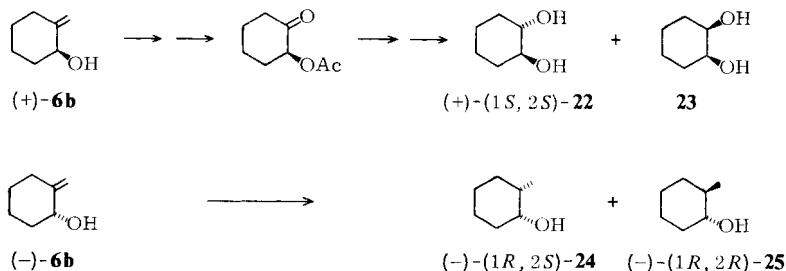
Stereochemische Zuordnungen

a) Sulfoxide

Die absolute Konfiguration und optische Reinheit von **7a** ist bekannt^{1,3)}. Die in Lit.³⁾ gewählte Bezeichnung (+)-*R* entspricht wegen der Priorität von Phosphor über Kohlenstoff nicht den Nomenklaturregeln und muß (+)-*S* lauten. **7b** wurde aus einem einheitlichen Diastereomeren von **10** gewonnen und sollte daher optisch rein sein. Der Drehsinn von **7b** und aller davon abgeleiteten Derivate stimmt jeweils mit dem von (*S*)-**7a** und den davon abgeleiteten Verbindungen überein. (+)-**7b** sollte also *S*-konfiguriert sein. Diese Zuordnung ist im Einklang mit den Regeln des Cotton-Effektes bei Aryl-alkyl-sulfoxiden⁸⁾, sowie der Annahme eines einheitlichen stereochemischen Verlaufs der Umlagerung von **9a**, **9b** und **13** (vgl. S. 846).

b) Allylalkohole

Die Enantiomerenreinheit aller hier dargestellten Allylalkohole wurde mit Eu(TFC)₃⁹⁾ bestimmt. Die absolute Konfiguration von **6b** wurde durch nachstehende chemische Korrelation gesichert:



(+)-**6b** wurde nach Überführen in das Acetat ozonisiert. Das resultierende Keto-Acetat wurde anschließend mit NaBH_4 zu einem 1:1-Gemisch von *cis*- und *trans*-1,2-Cyclohexandiol reduziert. Da das Gemisch rechtsdrehend war und **23** eine *meso*-Form ist, wurde (1*S*,2*S*)-**22** erhalten¹⁰. Daraus folgt, daß (+)-**6b** *S*-konfiguriert ist. Unabhängig davon wurde (-)-**6b** einer katalytischen Hydrierung¹¹) unterworfen, wobei ein linksdrehendes Gemisch von *cis*- (**24**) und *trans*-2-Methyl-1-cyclohexanol (**25**) anfiel. Da der Drehsinn von **24** und **25** unabhängig von der relativen Konfiguration der Methylgruppe ist¹²), zeigt die Bildung von (-)-(1*R*,2*RS*)-Methyl-cyclohexanol, daß (-)-**6b** die (*R*)-Konfiguration besitzt. Die absolute Konfiguration von **6b** ist damit durch chemische Korrelation mit zwei unabhängigen stereochemischen Familien¹³) gesichert, die damit ihrerseits verknüpft wurden.

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration (-)-(*R*) für **18** stützt sich auf eine Regel für den Cotton-Effekt bei Allylalkoholen¹⁴) (Circulardichroismus¹⁵) $\Delta\epsilon = -0.9$, $\lambda_{\text{max}} \approx 210$ nm). Im Falle der restlichen Allylalkohole **6a** und **21** stimmt die Zuordnung der absoluten Konfiguration mit einer empirischen Regel¹⁶) überein, wonach auf Zusatz des von *d*-Campher abgeleiteten $\text{Eu}(\text{TFC})_3$ ⁹) zu den α -Methylencycloalkanolen **6** das ¹H-NMR-Signal von H_c des *S*-Enantiomeren eine stärkere Tieffeldverschiebung erleidet als das entsprechende Signal des *R*-Enantiomeren. Schließlich sind die hier getroffenen tentativen Konfigurationszuordnungen nicht im Widerspruch zu den stereochemischen Überlegungen dieser Arbeit.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Untersuchung. Unser Dank gilt ebenso dem *Verband der Chemischen Industrie* für ein Promotionsstipendium für S. Goldmann und der *Konrad-Adenauer-Stiftung* für ein Promotionsstipendium für N. Maak. Weiterhin danken wir der *BASF Aktiengesellschaft* und der *BAYER Aktiengesellschaft* für großzügige Chemikalienspenden.

Experimenteller Teil¹⁷)

1. (-)-(*R*)-(Cyclohexylidenmethyl)-*p*-tolyl-sulfoxid (**8a**): 8.0 g (30 mmol) (+)-(*S*)-(*p*-Tolylsulfanyl)methanphosphonsäure-dimethylester (**7a**) wurden wie in Lit.⁴) mit 3.0 g (30 mmol) Cyclohexanon umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Petrolether (60–70 °C)/Ether (1:1) erhielt man 4.2 g (62%) **8a** vom Schmp. 77 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -274.2^\circ$ ($c = 1$ in Aceton).

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 7.5$ (AB, $J = 9$ Hz, 4H), 6.0 (s, 1H), 2.6–2.9 (m, 2H), 2.6 (s, CH_3), 2.0–2.3 (m, 2H), 1.6–1.9 (s, 6H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{OS}$ (234.3) Ber. C 71.75 H 7.74 S 13.68 Gef. C 71.84 H 7.97 S 13.55

2. (*R*)-(1-Cyclohexenylmethyl)-*p*-tolyl-sulfoxid (**9a**): 448 mg (11 mmol) Kaliumhydrid wurden wie in Lit.⁴⁾ mit 2.3 g (10 mmol) **8a** umgesetzt. Nach Protonierung mit Methanol wurde entspr. Lit.⁴⁾ aufgearbeitet und das Rohprodukt aus Petrolether (60–70°C) umkristallisiert: 2.2 g (94%) **9a** vom Schmp. 54–55°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.5 (AB, *J* = 8 Hz, 4H), 5.6 (m, 1H), 3.4 (AB, *J* = 12 Hz, 2H), 2.45 (s, CH₃), 2.8 (m, 4H), 1.7 (m, 4H).

C₁₄H₁₈OS (234.3) Ber. C 71.75 H 7.74 S 13.68 Gef. C 71.88 H 7.86 S 13.8

3. (+)-(*S*)-2-Methylen-1-cyclohexanol (**6b**): 4.7 g (20 mmol) (–)-(*R*)-**8a** wurden wie in Lit.⁴⁾ mit Kaliumhydrid und dann mit Trimethylphosphit und Dimethylammoniumchlorid umgesetzt. Nach Wasserdampfdestillation und Chromatographie an Silikagel mit Ether erhielt man 1.7 g (75%) **6b** mit [α]_D²⁵ = +12.7° (in Substanz). Zur Analyse wurde eine Probe durch Gaschromatographie (1.5 m × 0.7 cm-Säule mit Apiezon M auf Chromosorb G-AW-DMCS/60–80 mesh, 120°C, 150 ml He/min) gereinigt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1–2.5 (m, 9H), 3.8–4.2 (m, 1H), 4.7 (br. s, 1H), 4.85 (br. s, 1H); vgl. Lit.¹⁸⁾.

C₇H₁₂O (112.2) Ber. C 74.95 H 10.78 Gef. C 74.98 H 10.70

Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit wurden 36.3 mg **6b** mit 105 mg Eu(TFC)₃⁹⁾ in 0.5 ml CDCl₃ gelöst und das ¹H-NMR-Spektrum vermessen: 60% opt. Reinheit.

4. (–)-(*S*)-Mesitylensäure-menthylester (**10b**): Zu einer Lösung von 8.0 g (67 mmol) frisch dest. Thionylchlorid in 30 ml wasserfreiem Ether wurden portionsweise 9.3 g (50 mmol) Mesitylensäure⁵⁾ gegeben und 5 h bei 30°C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in 100 ml wasserfreiem Petrolether aufgenommen und erneut vom Lösungsmittel befreit: 10.1 g (99%) Mesitylensäurechlorid vom Schmp. 64–66°C. Dieses wurde zusammen mit 7.8 g (50 mmol) (–)-Menthol in 100 ml wasserfreiem Ether gelöst und unter starkem Rühren mit 12 ml wasserfreiem Pyridin versetzt. Andernorts wurde das Pyridiniumchlorid abgesaugt und das Filtrat je 4mal mit 10proz. Salzsäure und Natriumcarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ gewann man 15.5 g (96%) eines 2:1-Diastereomeren-Gemischs. Nach Aufnehmen im gleichen Vol. Aceton kristallisierten nach Animpfen bei –30°C 5.1 g (33%) (–)-**10b** vom Schmp. 86–88°C aus. [α]_D²⁵ = –225° (*c* = 76.8 mg/ml CCl₄).

¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.7–2.5 (m, 18H), 2.3 (s, 3H), 2.6 (s, 6H), 3.8–4.4 (m, 1H), 6.9 (s, 2H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 15.2, 18.8, 20.8, 20.9, 21.9, 22.9, 25.1, 31.5, 34.0, 41.9, 47.8, 78.9, 130.4, 137.1, 138.8, 141.4.

C₁₉H₃₀O₂S (322.5) Ber. C 70.76 H 9.38 S 9.94 Gef. C 70.69 H 9.23 S 9.50

5. (+)-(*S*)-(Mesitylsulfinyl)methanphosphonsäure-dimethylester (**7b**): Zu 2.48 g (20 mmol) Methanphosphonsäure-dimethylester¹⁹⁾ in 20 ml wasserfreiem THF wurden bei –78°C 12.6 ml (22 mmol) *n*-Butyllithium (15proz. in Hexan) getropft. Nach 15 min wurde zu der Suspension 3.22 g (10 mmol) (–)-(*S*)-**10b** in 20 ml THF getropft. Nach 1 h bei 25°C wurde mit wäbr. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden vom Lösungsmittel befreit. Der überschüssige Methanphosphonsäureester wurde bei 80°C i. Vak. entfernt und der Rückstand zwischen je 30 ml Wasser und Petrolether (40–60°C) verteilt. Der Petrolether wurde 3mal mit Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten wäbr. Phasen wurden 5mal mit Chloroform extrahiert. Aus den Chloroform-Extrakten wurde nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen 2.06 g (71%) **7b** als farbloses Öl gewonnen. Zur Analyse wurde eine Probe mit Aceton an Kieselgel chromatographiert. [α]_D²⁵ = +145° (*c* = 125.1 mg/ml CCl₄).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.3 (s, 3H), 2.6 (s, 6H), 3.4–3.9 (m, 2H), 3.75 (d, J = 6 Hz, 3H), 3.8 (d, J = 6 Hz, 3H), 6.9 (s, 2H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{PS}$ (290.3) Ber. C 49.65 H 6.60 S 11.04 Gef. C 49.59 H 6.43 S 11.0

6. *(-)-(R)-(Cyclohexylidenmethyl)-mesityl-sulfoxid* (**8b**): 1.16 g (4.0 mmol) (+)-*(S)*-**7b** in 40 ml THF wurden bei -78°C mit 2.5 ml (4.0 mmol) *n*-Butyllithium (15proz. in Hexan) anionisiert und mit 0.5 ml (5 mmol) Cyclohexanon versetzt. Nach 45 min bei Raumtemp. wurde auf wäßr. Ammoniumchloridlösung gegossen. Aus der Mischung wurde das THF i. Vak. abgezogen und der wäßr. Rückstand erschöpfend mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat gewann man 0.97 g (92%) **8b** als hellbraunes Öl. Zur Analyse wurde eine Probe mit Ether an Kieselgel chromatographiert. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -46^\circ$ (c = 16.0 mg/ml CCl_4).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.5–2.0 (m, 6H), 2.1–2.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.5–2.8 (m, 2H), 2.6 (s, 6H), 6.6 (s, 1H), 6.95 (s, 2H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{OS}$ (262.4) Ber. C 73.24 H 8.38 S 12.22 Gef. C 73.41 H 8.50 S 11.7

7. *(+)-(R)-(1-Cyclohexenylmethyl)-mesityl-sulfoxid* (**9b**) und *2-Methylen-1-cyclohexanol* (**6b**): Zu 0.12 g (3 mmol) in 10 ml THF suspendiertem, von Paraffin befreitem Kaliumhydrid wurden 0.39 g (1.5 mmol) *(-)-(R)*-**8b** in 3 ml THF bei 0°C getropft. Nach 30 min bei Raumtemp. wurde die Lösung vom überschüssigen Kaliumhydrid abgehoben und in Eiswasser gespritzt. Die Aufarbeitung wie unter 6. (möglichst schnell bei 0°C) ergab 0.38 g (96%) hellbraunes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 1.4–1.8 (m, 4H), 1.8–2.2 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (s, 6H), 3.4 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.7 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.6 (s, br., 1H), 6.8 (s, 2H).

0.38 g (1.4 mmol) des rohen (+)-**9b** wurden bei 0°C in 5 ml Ether und 2 ml Methanol gelöst und mit 1 ml Trimethylphosphit versetzt. Nach 5 d bei Raumtemp. veränderte sich der Drehwert der Lösung nicht mehr. Die Reaktionsmischung wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Methylenchlorid abdestilliert. Der Rückstand ergab nach Gaschromatographie (1.5 m \times 0.7 cm-Säule mit Apiezon M auf Chromosorb G-AW DMCS/60–80 mesh, 120°C , 150 ml He/min) 46 mg (28%) (+)-*2-Methylen-1-cyclohexanol* (**6b**). Die Enantiomerenreinheit wurde wie unter 3. bestimmt.

8. *(-)-(S)-[2-(Dimethylaminomethyl)phenyl]-methyl-sulfoxid* (**11**): 11.6 g (58.8 mmol) racemisches **11**⁴⁾ in 50 ml Aceton wurde mit einer Lösung von 14.7 g (58.8 mmol) (+)-Campher-10-sulfonsäure-monohydrat in 200 ml heißem Aceton versetzt und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Das nach und nach ausfallende Salz wurde heiß abgenutscht: 8.8 g (61%) vom Schmp. $181-186^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -28.4^\circ$ (c = 171.6 mg/ml Methanol).

$[\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NOS}][\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{S}]$ (429.3) Ber. C 55.92 H 7.27 N 3.26 Gef. C 56.17 H 7.18 N 3.41

Aus dem Filtrat kristallisierten beim Abkühlen 11.2 g des nicht diastereomerenreinen rechtsdrehenden Salzes aus, Schmp. $120-145^\circ\text{C}$.

7.20 g (16.7 mmol) des linksdrehenden Salzes wurden in 50 ml Wasser gelöst, mit 10proz. Kalilauge versetzt und erschöpfend mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden nach Trocknen über Na_2SO_4 vom Lösungsmittel befreit: 3.2 g (96%) *(-)-(S)*-**11** vom Schmp. $58-61^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -108^\circ$ (c = 45.5 mg/ml Methanol). Die Enantiomerenreinheit wurde anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums einer Lösung von 28.7 mg (0.15 mmol) **11** und 33.1 mg (0.037 mmol) $\text{Eu}(\text{TFC})_3$ ⁹⁾ in 0.5 ml CDCl_3 gesichert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.2 (s, 6H), 2.8 (s, 3H), 3.0 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.9 (d, J = 13 Hz, 1H), 7.0–7.6 (m, 3H), 8.0–8.2 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 43.2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) und $\text{SO}-\text{CH}_3$), 60.3, 122.6, 127.6, 128.1, 129.0, 135.4, 145.8.

9. *(-)-(S)-[2-(Dimethylaminomethyl)phenyl]-(1-hydroxycyclohexyl)-sulfoxid*: 4.6 ml (33 mmol) Diisopropylamin wurden in 30 ml THF bei 0°C mit 20.0 ml (31.5 mmol) *n*-Butyllithium

(15proz. in Hexan) versetzt und nach 5 min auf -78°C gekühlt. Dann wurden 5.92 g (30.0 mmol) (-)-**S**-11 in 30 ml THF und nach 15 min 2.94 g (30.0 mmol) Cyclohexanon in 10 ml THF zugetropft. Nach dem Auftauen auf Raumtemp. wurde mit Wasser hydrolysiert, das THF abgezogen und die wäßr. Phase mit Methylenechlorid extrahiert. Aus den über Na_2SO_4 getrockneten Extrakten gewann man 8.28 g (93%) eines bald erstarrenden Öls. Zur Analyse wurde eine Probe mit Aceton an Kieselgel chromatographiert: Schmp. $58-61^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -161^{\circ}$ ($c = 33.6$ mg/ml Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.1-2.0$ (m, 10H), 2.1 (s, 6H), 2.9 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.0 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.2 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.0 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.5-4.8 (s, OH), 7.0-7.3 (m, 3H), 7.9-8.2 (m, 1H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$ (295.4) Ber. C 65.05 H 8.53 N 4.74 Gef. C 65.11 H 8.37 N 4.70

10. (-)-**S**-[2-(Dimethylaminomethyl)phenyl]-[1-(trimethylsilyloxy)cyclohexyl]-sulfoxid: 8.86 g (30.0 mmol) des (-)-**S**-Alkohols nach 9. wurden in 50 ml CCl_4 mit 5.1 ml (35 mmol) Trimethylsilylimidazol über Nacht belassen. Nach Abziehen der flüchtigen Komponenten bei $60^{\circ}\text{C}/0.01$ Torr wurde der Rückstand in 100 ml Petrolether ($40-60^{\circ}\text{C}$) aufgenommen. Beim Stehenlassen im Kühlschrank kristallisierte das Imidazol aus. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit: 10.1 g (92.0%) eines farblosen Öls: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -155^{\circ}$ ($c = 57.1$ mg/ml CCl_4).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.1$ (s, 9H), 1.0-2.1 (m, 10H), 2.2 (s, 6H), 3.0 (s, 2H), 3.1 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 7.3-7.9 (m, 3H), 8.2-8.5 (m, 1H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{SSi}$ (367.2) Ber. C 62.08 H 9.05 N 3.81 Gef. C 62.27 H 8.85 N 3.65

11. (+)-**S**-(Cyclohexyldenmethyl)-[2-(dimethylaminomethyl)phenyl]-sulfoxid (**12**): Zu 30 mmol Lithium-diisopropylamid in 60 ml THF - vgl. 9. - wurden bei -78°C 3.68 g (10.0 mmol) des (-)-**S**-Trimethylsilylethers nach 10. in 10 ml THF getropft. Nach 15 min bei -78°C wurde bis zur Entfärbung mit Wasser versetzt, das THF abgezogen und der wäßr. Rückstand mit Methylenechlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 gewann man 2.6 g (95%) rohes **12**, das zur Analyse an Kieselgel mit Aceton chromatographiert wurde: hellgelbes Öl. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +59^{\circ}$ ($c = 13.1$ mg/ml CCl_4).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.5-2.0$ (m, 6H), 2.2 (s, 6H), 2.0-2.5 (m, 2H), 2.5-3.0 (m, 2H), 3.3 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3.7 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 6.0 (s, 1H), 7.3-7.8 (m, 3H), 8.0-8.4 (m, 1H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NOS}$ (277.4) Ber. C 69.27 H 8.36 N 5.05 Gef. C 69.43 H 8.13 N 4.79

12. (-)-**S**-(1-Cyclohexenylmethyl)-[2-(dimethylaminomethyl)-phenyl]-sulfoxid (**13**) und (-)-**R**-2-Methylen-1-cyclohexanol (**6b**): 2.77 g (10.0 mmol) (+)-**S**-**12** wurden wie unter 7. umgesetzt: 2.67 g (96.3%) linksdrehendes (CH_2Cl_2) **13** als gelbes Öl. - $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.1-2.3$ (m, 8H), 2.1 (s, 6H), 3.0 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.1 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.6 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 5.6-5.8 (s, 1H), 7.2-7.8 (m, 3H), 8.0-8.3 (m, 1H).

1.1 g (4.0 mmol) des rohen **13** wurden in 3 ml Methylenechlorid gelöst, mit 0.82 g (10 mmol) Dimethylammoniumchlorid versetzt und 14 d bei Raumtemp. belassen. Nach Aufarbeitung wie unter 7. gewann man nach gaschromatographischer Reinigung 0.32 g (71%) (-)-2-Methylen-1-cyclohexanol, dessen Enantiomerenreinheit wie unter 7. zu 60% bestimmt wurde.

13. (-)-**R**-(Cyclopentylidenmethyl)-*p*-tolyl-sulfoxid: 9.3 g (35 mmol) (+)-**S**-(*p*-Tolylsulfinyl)methanphosphonsäure-dimethylester (**7a**) wurden in 100 ml wasserfreiem THF mit 33 mmol *n*-Butyllithium und 3.0 g (38 mmol) Cyclopentanone in 30 ml THF wie in Lit.⁴⁾ umgesetzt. Das honigartige Rohprodukt (6.8 g) enthielt laut $^1\text{H-NMR}$ 10% **7a** und 5% **16**.

Zur Analyse wurde 1 g an Kieselgel mit Ether chromatographiert: 0.7 g (–)-(*R*)-(Cyclopentylidenmethyl)-*p*-tolyl-sulfoxid vom Schmp. 57–58 °C. $[\alpha]_D^{20} = -283^\circ$ ($c = 1$ in Aceton).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.8\text{--}2.9$ (m, 8H), 2.4 (s, 3H), 6.1 (m, 1H), 7.4 (AB, 4H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OS}$ (220.3) Ber. C 70.87 H 7.32 S 14.55 Gef. C 70.66 H 7.26 S 14.80

Zur weiteren Reinigung wurden 5 g des Rohproduktes aus 100 ml Ether/Petrolether (40–60 °C) (1:1) bei –20 °C kristallisiert: 4.0 g vom Schmp. 50–55 °C (frei von **16**).

14. (+)-(*S*)-2-Methylen-1-cyclopentanol (**6a**): 6.6 g (30 mmol) des wie oben gereinigten (–)-(*R*)-Sulfoxids in 100 ml wasserfreiem THF wurden bei –10 °C zu einer Suspension von 1.44 g (36 mmol) Kaliumhydrid in 50 ml wasserfreiem THF gegeben. Nach 1 h bei 0 °C wurde die Hälfte der Reaktionsmischung bei –10 °C in eine Lösung aus 20 ml Methanol und 2.0 g (25 mmol) Dimethylammoniumchlorid und 2.5 g (20 mmol) Trimethylphosphit getropft. Die andere Hälfte der Lösung wurde in eine gleichartige Mischung, die 10.0 g (80 mmol) Trimethylphosphit enthielt, eingetropf. Nach 4 d wurden beide Lösungen wie in Lit.⁴⁾ aufgearbeitet: Nach präp. Gaschromatographie erhielt man je 0.94 g (zus. 63%) an **6a**. Die Proben zeigten $[\alpha]_D^{20} = +59.8$ bzw. 60.4° (in Substanz). Die Enantiomerenreinheit wurde an einer Lösung von 30.0 mg **6a** und 227.8 mg Eu(TFC)₃⁹⁾ in CDCl_3 zu 43 bzw. 45% bestimmt.

15. (–)-(*R*)-3-Methylenbicyclo[2.2.2]octan-2-ol (**18**): 3.95 g (20.0 mmol) (–)-(*S*)-[2-(Dimethylaminomethyl)phenyl]-methyl-sulfoxid (**11**) wurden wie in Lit.⁴⁾ angegeben ohne Reinigung der Zwischenprodukte zu **18** umgesetzt: 1.2 g (43%) farblose Flüssigkeit; $[\alpha]_D^{25} = -57^\circ$ ($c = 69$ mg/ml Methanol); $\Delta\epsilon = -0.9$, $\lambda_{\text{max}} = 209$ nm ($c = 76$ mg/100 ml Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.1\text{--}2.1$ (m, 9H und OH), 2.2 (s, 1H), 4.2 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 5.0 (s, 1H).

Die Enantiomerenreinheit wurde anhand einer Lösung von 46 mg (0.33 mmol) **18** und 80.0 mg (0.09 mmol) Eu(TFC)₃⁹⁾ in 0.5 ml CDCl_3 bestimmt.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$ (138.2) Ber. C 78.21 H 10.21 Gef. C 78.21 H 10.20

16. (–)-(*S*)-[2-(Dimethylaminomethyl)phenyl]-(6-hydroxySpiro[4.5]dec-6-ylmethyl)-sulfoxid (**19**): 3.95 g (20.0 mmol) (–)-(*S*)-**11** wurden wie unter 9. mit 3.04 g (20.0 mmol) Spiro[4.5]decan-6-on²⁰⁾ umgesetzt: 6.7 g (96%) eines Diastereomeren-Gemischs von **19** als helles Öl. Zur Analyse wurde eine Probe mit Aceton an Kieselgel chromatographiert (eine Trennung der Diastereomeren ist mit Ether als Laufmittel möglich). $[\alpha]_D^{25} = -124^\circ$ ($c = 75.6$ mg/ml Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.0\text{--}2.2$ (m, 16H), 2.2 (s, 6H), 2.5–4.5 (m, 4H und OH), 7.1–7.8 (m, 3H), 8.1–8.4 (m, 1H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$ (349.5) Ber. C 68.73 H 8.94 N 4.01 Gef. C 68.55 H 8.78 N 3.92

17. (+)-(*R*)-6-Methylspiro[4.5]decan-7-ol (**21**): 3.49 g (10.0 mmol) (–)-(*S*)-**19** wurden in 30 ml *tert*-Butylalkohol mit 4.5 g (40 mmol) Kalium-*tert*-butylat versetzt und 10 d bei Raumtemp. belassen. Nach Zugabe von Ammoniumchlorid wurde die Hauptmenge des Lösungsmittels abdestilliert und der Rückstand mit Wasserdampf destilliert. Nach Extraktion des Destillats mit Methylenchlorid, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen wurde **21** durch Gaschromatographie (1.5 m × 0.7 cm-Säule mit Apiezon M auf Chromosorb G-AW-DMCS/60–80 mesh, 150 °C, 150 ml He/min) abgetrennt: 0.53 g (32%) farblose Flüssigkeit. $[\alpha]_D^{25} = +0.9^\circ$ ($c = 82.5$ mg/ml Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.1\text{--}2.4$ (m, 14H und OH), 4.0–4.5 (m, 1H), 4.8 (s, 1H), 5.0 (s, 1H).

Die Enantiomerenreinheit wurde anhand einer Lösung von 9.8 mg (0.059 mmol) **21** und 50.0 mg (0.056 mmol) Eu(TFC)₃⁹⁾ in 0.5 ml CDCl_3 bestimmt.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ (166.3) Ber. C 79.46 H 10.91 Gef. C 79.48 H 10.77

18. *Abbau von (+)-(S)-2-Methylen-1-cyclohexanol (6b)*: 649 mg (5.8 mmol) (+)-(S)-**6b** ($\alpha_D^{25} = +0.030^\circ$, 0.1 cm, in Substanz = 14% opt. Reinheit) wurden mit 0.55 ml (5.8 mmol) Acetanhydrid und 1 ml Pyridin über Nacht bei Raumtemp. belassen, auf Eis gegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit 10proz. Salzsäure und schließlich mit wäbr. Natriumcarbonatlösung neutral gewaschen. Nach Befreien vom Lösungsmittel: 683 mg (77%) (+)-(S)-(2-Methylen-cyclohexyl)acetat. ($\alpha_D^{25} = +0.020^\circ$, 0.1 cm, in Substanz). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.2\text{--}2.5$ (m, 8H), 2.0 (s, 3H), 4.9 (s, 2H), 5.3 (s, 1H).

683 mg (4.4 mmol) des Acetats wurden in 5 ml Methanol bei -78°C bis zur beginnenden Blaufärbung ozonisiert. Nach 10 min wurde bei -78°C mit 0.5 ml Dimethylsulfid versetzt und unter Auftauen 1 h gerührt. Nach Befreien vom Lösungsmittel und gaschromatographischer Reinigung (wie unter 17., 170°C) erhielt man 494 mg (71%) (–)-(S)-2-Acetoxy-1-cyclohexanon. ($\alpha_D^{30} = -0.071^\circ$, 0.1 cm, in Substanz). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.2\text{--}2.7$ (m, 8H), 2.1 (s, 3H), 5.0–5.4 (m, 1H).

494 mg (3.2 mmol) des Ketons wurden in 4 ml wasserfreiem Methanol gelöst und mit 140 mg Natriumborhydrid 10 min gerührt. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wurde mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte wurden vom Lösungsmittel befreit: Das entstandene Monoacetat wurde in 10 ml Methanol aufgenommen und mit einer Spatelspitze wasserfreiem Kaliumcarbonat 30 min unter Rückfluß gekocht. Nach Befreien vom Lösungsmittel wurde in Methylenchlorid aufgenommen, filtriert, eingengt und wie oben gaschromatographisch gereinigt: 200 mg eines 1:1-Gemisches von (+)-(S,S)-1,2-Cyclohexandiol (**22**) und *meso*-1,2-Cyclohexandiol (**23**) ($\alpha_D^{25} = +0.030^\circ$, 1 cm, $c = 100$ mg/ml H_2O). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stimmte mit Literaturangaben²¹⁾ überein.

19. *Hydrierung von (–)-(R)-2-Methylen-1-cyclohexanol (6b)*: 46.9 mg (–)-(R)-2-Methylen-1-cyclohexanol von 60% opt. Reinheit wurden in 1 ml Ethanol in Gegenwart von 12 mg Pt (5%) auf Kohle und 5 mg Natriumnitrit über 3 h bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Die Reaktionsmischung wurde mit Methylenchlorid verdünnt, filtriert und vorsichtig vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde wie unter 17. gaschromatographisch (120°C) gereinigt: 10 mg eines 2:3-Gemisches aus **24** und **25**. ($\alpha_D^{25} = -0.025^\circ$, 1 cm, $c = 10$ mg/0.5 ml wasserfreiem Methanol). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stimmte mit Literaturangaben²¹⁾ überein.

Literatur

- ¹⁾ II. Mittel.: S. Goldmann, R. W. Hoffmann, N. Maak und K. J. Geueke, Chem. Ber. **113**, 831 (1980), vorstehend; vgl. auch: D. N. Jones, J. Blenkinsopp, A. C. F. Edmonds, E. Helmy und R. J. K. Taylor, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1973**, 2602.
- ²⁾ R. W. Hoffmann und N. Maak, Tetrahedron Lett. **1976**, 2237; R. W. Hoffmann, R. Gerlach und S. Goldmann, ebenda **1978**, 2599.
- ³⁾ M. Mikolajczyk, W. Midura, S. Grzeszczak, A. Zatorski und A. Chęfczynska, J. Org. Chem. **43**, 473 (1978).
- ⁴⁾ R. W. Hoffmann, S. Goldmann, N. Maak, R. Gerlach, F. Frickel und G. Steinbach, Chem. Ber. **113**, 819 (1980).
- ⁵⁾ Gewonnen durch Na_2SO_3 -Reduktion von Mesitylensulfonylchlorid; C. H. Wang und S. G. Cohen, J. Am. Chem. Soc. **79**, 1924 (1957); Zur Substanz s. E. Knoevenagel und J. Kenner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **41**, 3315 (1908).
- ⁶⁾ R. W. Hoffmann und S. Goldmann, Chem. Ber. **111**, 2716 (1978).
- ⁷⁾ D. A. Evans und G. C. Andrews, J. Am. Chem. Soc. **94**, 3672 (1972).
- ⁸⁾ M. Legrand und M. J. Rougier, in H. Kagan, Hrsg., Stereochemistry, Bd. 2, S. 167, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- ⁹⁾ H. L. Goering, J. N. Eikenberry und G. S. Koerner, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5913 (1971).
- ¹⁰⁾ D. M. Jerina, H. Ziffer und J. W. Daly, J. Am. Chem. Soc. **92**, 1056 (1970).

- 11) *M. C. Dart* und *H. B. Henbest*, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3563.
- 12) *C. Beard*, *C. Djerassi*, *T. Elliott* und *R. C. C. Tao*, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 875 (1962).
- 13) *W. Klyne* und *J. Buckingham*, *Atlas of Stereochemistry*, Chapman & Hall, London 1974.
- 14) *A. F. Beecham*, *Tetrahedron* **27**, 5207 (1971).
- 15) *G. Snatzke*, persönliche Mitteilung, Dez. 1977.
- 16) *S. Goldmann* und *R. Gerlach*, unveröffentlicht; vgl. auch *S. Goldmann*, Dissertation, Univ. Marburg 1979.
- 17) Allgemeine Bemerkungen s. Lit.⁴⁾.
- 18) Vgl. *K. Arata*, *S. Akutagawa* und *K. Tanabe*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **48**, 1097 (1975).
- 19) *S. R. Landauer* und *H. N. Rydon*, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2224.
- 20) *H. Christol*, *A. P. Krapcho* und *F. Pietrasanta*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 4059.
- 21) *C. J. Pouchert* und *J. R. Campbell*, *The Aldrich Library of NMR-Spectra*, Bd. 1, Aldrich Chemical Company, Milwaukee 1974.

[180/79]