

Übergangsmetallaktivierte organische Verbindungen, XXXVIII^[1]Chemoselektive nucleophile Methylierungen durch In-Situ-Blockierung von Aldehydgruppen unter α -Phosphonioalkoxid-Bildung[☆]

Thomas Kauffmann*, Thomas Abel, Weichang Li, Gabriele Neiteler, Martin Schreer und Dieter Schwarze

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

Eingegangen am 9. Juli 1992

Key Words: Chemoselectivity / Titanium complexes / Niobium complexes / Tantalum complexes /
Methylation of aldehydes and ketones**Transition Metal-Activated Organic Compounds, XXXVIII^[1]. – Chemoselective Nucleophilic Methylation Reactions by In-Situ-Blocking of Aldehyde Groups by α -Phosphonioalkoxide Formation^{*}**

For the selective methylation of a keto group in the presence of an aldehyde group the complex $\text{MeTiCl}_3 \cdot \text{PPh}_3$ and especially the reagent system $[\text{TiCl}_4 \cdot \text{PPh}_3 + 0.5 \text{ Me}_2\text{Zn}]$ proved to be favourable. For instance, 6-oxoheptanal (**8**) was methylated by $[\text{TiCl}_4 \cdot \text{PPh}_3 + 0.5 \text{ Me}_2\text{Zn}]$ at the keto group with 89% yield and 99:1 selectivity, whereas it was methylated by $[\text{TiCl}_4 + 0.5 \text{ Me}_2\text{Zn}]$ at the aldehyde group with 81% yield and 96:4 selectivity. A selective methylation of benzaldehyde in the presence of heptanal was achieved with $\text{MeNbCl}_4 \cdot \text{PPh}_3$ or $[\text{NbCl}_5 \cdot \text{PPh}_3 + 0.75 \text{ Me}_2\text{Zn}]$ to give (1-chloroethyl)benzene

(**14**; yield 92 or 53%; selectivity in each case 93:7) or with $[\text{TaCl}_5 \cdot \text{PPh}_3 + 1.5 \text{ Me}_2\text{Zn}]$ to give mainly 1-phenylethanol (**15**) besides **16**. A 96:4-selective benzylation (yield 74%) of a ketone in the presence of an aliphatic aldehyde was possible with $[\text{TiCl}_4 \cdot \text{PPh}_3 + 1 \text{ PhCH}_2\text{MgBr}]$. – The high chemoselectivity is caused by irreversible blocking of aliphatic aldehyde groups by α -phosphonioalkoxide formation^[1], whilst the corresponding reaction of keto groups^[1] and of benzaldehyde is reversible.

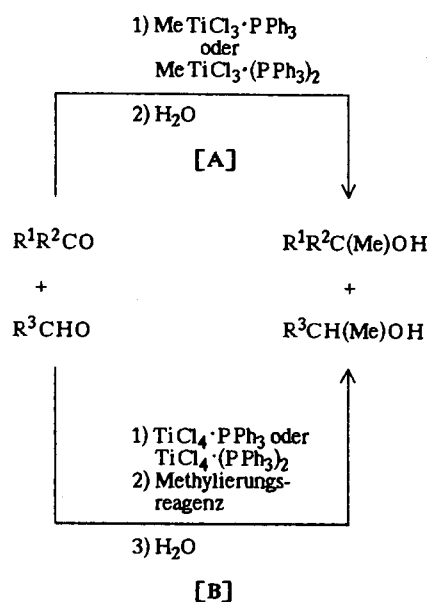
Mit Alkylderivaten einer Reihe von Übergangsmetallen können Aldehydgruppen in Gegenwart von Ketogruppen hochselektiv alkyliert werden^[2]. Reetz et al.^[3] fanden eine günstige Möglichkeit zur Selektivitätsumkehr, indem sie Aldehydgruppen durch Umsetzung mit $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ oder $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_4$ vorübergehend blockierten. Wir beobachteten^[4,5a] daß sich das Reagenz $\text{MeTiCl}_3 \cdot \text{PPh}_3$ gut zur selektiven Methylierung von Ketofunktionen in Gegenwart von Aldehydfunktionen eignet, da es letztere unter Bildung von α -Phosphonioalkoxy-Ti-Komplexen blockiert – die bei Wasserzusatz den Aldehyd zurückbilden – erstere dagegen methyliert^[4]. Einfacher und kostengünstiger ist es, Aldehydgruppen durch Zugabe der Komplexe $\text{TiCl}_4 \cdot \text{PPh}_3$ ^[4,5a], $\text{NbCl}_5 \cdot \text{PPh}_3$ ^[4,5b,6], $\text{TaCl}_5 \cdot \text{PPh}_3$ ^[5c] oder deren Komponenten unter Bildung von α -Phosphonioalkoxy-Komplexen (Isolierung: Lit.^[1]) zu blockieren und die Ketogruppen mit mäßig nucleophilen Reagenzien zu methylieren. Ketone bilden unter diesen Bedingungen zwar ebenfalls α -Phosphonioalkoxide, diese liegen jedoch in Lösung neben den freien Ketonen vor^[1]. Wir berichten hier über die Optimierung und Anwendungsbreite der neuen Verfahren zur ketoselektiven Methylierung, über eine ketoselektive Benzylierung sowie über die selektive Methylierung von Benzaldehyd in Gegenwart von Heptanal.

A) Ketoselektive Methylierungen**Reagenzien $\text{MeTiCl}_3 \cdot \text{PPh}_3$ und $\text{MeTiCl}_3 \cdot (\text{PPh}_3)_2$**

Bei den nach Schema 1 [A] durchgeführten Umsetzungen von Tab. 1 wirkte sich die Temperaturerhöhung von -25

auf 0°C wesentlich günstiger auf die *Umsatzraten* aus als die Erhöhung des Molverhältnisses Reagenz : Substrate. Die *Ketoselektivität* andererseits wurde durch die Temperaturerhöhung kaum beeinflusst, während sie durch die Verdoppelung der Reagenzmenge und die Anwendung von $\text{MeTiCl}_3 \cdot (\text{PPh}_3)_2$ statt $\text{MeTiCl}_3 \cdot \text{PPh}_3$ deutlich verbessert wurde, was sowohl auf eine bessere Blockierung des Aldehyds durch α -

Schema 1. Intermolekulare Konkurrenzversuche mit PPh_3 -enthaltenden Ti-Reagenzien und Ti-Reagenzsystemen



Tab. 1. Konkurrenzumsetzungen von $\text{MeTiCl}_3 \cdot (\text{PPh}_3)_n$ ($n = 1, 2$) in CH_2Cl_2 mit zwei Substratpaaren, bestehend aus einem Keton (A) und Heptanal (B) nach Schema 1 [A] zur Optimierung der Bedingungen. Die hier angegebenen Verbindungen waren mit Ausnahme von 1 und 2 beschrieben (siehe Lit.^[5a] und Exp. Teil)

Substrate A/B	Molverh. MeTiCl_3 : PPh_3 :A:B	Temp. [°C]	Methylierungsprodukt [%]		Selektivität	Rückgewinnung [%]	
			von A	von B		A	B
2-Hexanon/Heptanal	1:0:1:1	-25	3	74	4:96	97	22
	1:2:1:1	-25	14	3	82:18	83	97
	2:4:1:1	-25	29	3	88:12	66	97
	1:1:1:1	0	51	13	80:20	49	86
	2:2:1:1	0	67	10	87:13	5	88
	2:4:1:1	0	77	2	97:3	15	98
4-Methoxy-2-heptanon (1)/Heptanal	1:2:1:1	-25	24 (2)	8	75:25	67	81
	2:4:1:1	-25	71 (2)	6	92:8	29	91
	1:2:1:1	0	44 (2)	19	70:30	37	73
	2:4:1:1	0	99 (2)	1	99:1	<1	99

Tab. 2. Konkurrenzumsetzungen von $\text{MeTiCl}_3 \cdot \text{PPh}_3$ in CH_2Cl_2 mit Ketonen (A) und Aldehyden (B) nach Schema 1 [A] zur Auslotung der Anwendungsbreite. Molverhältnis $\text{MeTiCl}_3 \cdot \text{PPh}_3$:Substrate = 2:1:1; 6 h bei 0°C. Die hier angegebenen Verbindungen waren beschrieben (siehe Lit.^[5a])

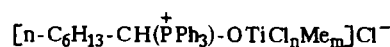
Keton (A)	Aldehyd (B)	Methylierungsprodukt [%]		Selektivität	Rückgewinnung [%]	
		von A	von B		A	B
2-Hexanon	Benzaldehyd	73	17	81:19	24	78
2-Hexanon	Octanal	79	7	92:8	21	92
2-Hexanon	Cyclohexan- carbaldehyd	69	3	96:4	26	94
2-Hexanon	2,2-Dimethyl- propanal	61	9	87:13	36	69
Di- <i>n</i> -butylketon	Heptanal	84	6	93:7	3	79
Isobutylmethyl- keton	Heptanal	85	5	94:6	2	92
Dibenzylketon	Heptanal	58	7	89:11	21	92
Cyclohexanon	Heptanal	74	6	92:8	18	89

Phosphonioalkoxid-Bildung als auch eine verstärkte Methylierung des Ketons zurückgehen dürfte. Konkurrenzumsetzungen nach Schema 1 [A] mit $\text{MeTiCl}_3 \cdot \text{PPh}_3$, bei denen die Aldehyd- und Keton-Komponente wie in Tab. 2 angegeben variiert wurde, bewiesen die große Anwendungsbreite der ketoselektiven Methylierung mit $\text{MeTiCl}_3 \cdot \text{PPh}_3$.

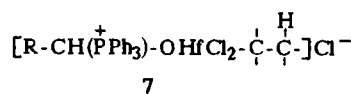
Reagensysteme des Typs $[\text{TiCl}_4 \cdot \text{PPh}_3 + \text{Methylierungsmittel}]$

Ketoselektive Methylierungen waren auch mit den Reagenssystemen des Typs $[\text{TiCl}_4 \cdot \text{PPh}_3 + \text{Methylierungsmittel}]$ möglich. Die nach Schema 1 [B] durchgeführten Umsetzungen von Tab. 3 zeigten, daß Me_2Zn , im Molverhältnis $\text{TiCl}_4 \cdot \text{PPh}_3 : \text{Me}_2\text{Zn} = 1 : 0.5$ eingesetzt, von den drei geprüften Methylierungsmitteln das bei weitem geeignetste ist, wobei sich als Reaktionstemperatur 0°C wiederum günstiger erwies als -25°C. Das Reagensystem $[\text{TiCl}_4 \cdot \text{PPh}_3 + 0.5 \text{Me}_2\text{Zn}]$ ist nicht nur kostengünstiger und bequemer anwendbar als $\text{MeTiCl}_3 \cdot \text{PPh}_3$, sondern übertrifft $\text{MeTiCl}_3 \cdot \text{PPh}_3$ auch in Umsatzrate und Selektivität. Da Me_2Zn Ketone nicht methyliert^[7], muß angenommen werden, daß der

bei Anwendung von $[\text{TiCl}_4 \cdot \text{PPh}_3 + 0.5 \text{Me}_2\text{Zn}]$ aus Heptanal gebildete α -Phosphonioalkoxy-Komplex 3^[1] durch Me_2Zn zum Monomethylderivat 4 methyliert wird, das dann das Keton methyliert. Eine Analogie zu dieser Transmetalierungsreaktion ist die Bildung von MeTiCl_3 aus TiCl_4 und Me_2Zn ^[8].



	n	m
3	3	0
4	2	1
5	1	2
6	0	3



Tab. 3. Konkurrenzumsetzungen von 2-Hexanon (A) und Heptanal (B) in CH₂Cl₂ mit TiCl₄·PPh₃ und anschließend mit einem Methylierungsreagenz (Rg.) nach Schema 1 [B]

Rg.	Molverhält. TiCl ₄ ·PPh ₃ : Rg.:A:B	Bedin- gungen	Methylierungsprodukt [%]		Selektivität	Rückgewinnung [%]	
			von A	von B		A	B
Me ₂ Zn	1:0.5:1:1	[a]	63	1	98:2	27	94
	1:0.5:1:1	[b]	86	1	99:1	6	95
	1:1:1:1	[b]	93	72	61:39	1	4
MeMgBr	1:1:1:1	[a]	20	11	65:35	80	84
	1:1:1:1	[b]	62	15	81:19	37	84
	1:1.5:1:1	[b]	84	29	74:26	13	70
	2:1:1:1	[b]	62	20	76:24	35	79
MeLi	1:1:1:1	[a]	50	17	75:25	41	80
	1:1:1:1	[b]	66	18	76:24	18	71

[a] 6 h bei -25°C. — [b] 6 h bei 0°C.

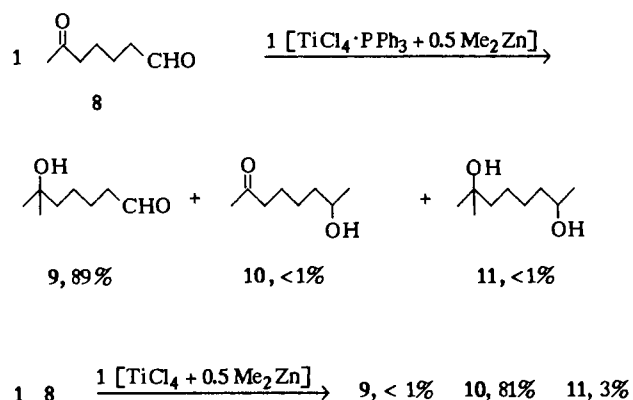
Drei Befunde bedürfen der Erörterung:

1) Die Ausbeute an Keton-Methylierungsprodukt ist bei Anwendung von [TiCl₄·PPh₃ + 0.5 Me₂Zn] wesentlich höher (86%, Tab. 3) als bei Anwendung von einem Moläquivalent MeTiCl₃·PPh₃ (51%, Tab. 1). Offenbar dient das aus Me₂Zn beim Transmetallierungsprozeß gebildete MeZnCl direkt — Alkylzinkhalogenide sind gegen Carbonylgruppen nucleophiler als Dialkylzink-Verbindungen^[7] — oder indirekt durch Bildung einer Ti-Methylspezies als zusätzlicher Methyllieferant.

2) Bei Anwendung von [TiCl₄·PPh₃ + 1 Me₂Zn] statt [TiCl₄·PPh₃ + 0.5 Me₂Zn] wurde auch der Aldehyd fast quantitativ methyliert, so daß die Ketoselektivität mit 61 : 39 gering war (Tab. 3). Da bei der Umsetzung von TiCl₄ mit 1 Moläquivalent Me₂Zn Me₂TiCl₂ entsteht^[9], vermuten wir, daß der aus TiCl₄·PPh₃ und Heptanal gebildete α-Phosphonioalkoxy-Komplex 3 zum Dimethyl- oder Trimethyl-derivat 5 bzw. 6 methyliert wird. In diesen ist die Lewis-Säurekomponente im Vergleich zu MeTiCl₃ weniger Lewis-azid, so daß der Komplex unter Bildung von Heptanal dissoziiert, das dann methyliert wird.

3) MeMgBr und MeLi sind nach der Aldehydblockierung mit TiCl₄·PPh₃ als Methylierungsreagenzien weniger geeignet als im Unterschluß eingesetztes Me₂Zn, da die Ketoselektivität geringer ist (Tab. 3). Der Grund dürfte sein, daß die beiden stark nucleophilen Reagenzien das Ti-Atom des Aldehyd-α-Phosphonioalkoxy-Komplexes 3 z. T. mehrfach methylieren, was wiederum zur Dissoziation des Komplexes führt.

Abschließend wurde mit der in Schema 2 formulierten Reaktion 8 → 9 gezeigt, daß sich das Reagenzsystem [TiCl₄·PPh₃ + 0.5 Me₂Zn] sehr gut zur ketoselektiven Methylierung des *intramolekularen Konkurrenzsystems* 6-Oxoheptanal (8) eignet. Bei Anwendung von [TiCl₄ + 0.5 Me₂Zn], d. h. ohne PPh₃-Zusatz, wurde dagegen nahezu ausschließlich die Aldehydgruppe methyliert. Der Effekt des zugesetzten PPh₃ ist somit eklatant. [TiCl₄·PPh₃ + 0.5 Me₂Zn] und [TiCl₄ + 0.5 Me₂Zn] sind wegen ihrer komplementären Wirkungsweise vielversprechende selektive Methylierungsreagenzien.

Schema 2. Chemoselektive Methylierungen von 6-Oxoheptanal (8) mit [TiCl₄·PPh₃ + 0.5 Me₂Zn] und [TiCl₄ + 0.5 Me₂Zn]

Reagenzsysteme [NbCl₅·PPh₃ + n Me₂Zn] und [TaCl₅·PPh₃ + n Me₂Zn]

Da auch NbCl₅·PPh₃ und TaCl₅·PPh₃ mit Aldehyden α-Phosphonioalkoxide bilden^[1], war zu erwarten, daß mit den in der Überschrift genannten Reagenzsystemen ketoselektive Methylierungen möglich sind. Dies bestätigte sich^[5c]. Die Systeme [MCl₅·PPh₃ + n Me₂Zn] (M = Nb oder Ta) erwiesen sich jedoch als weniger günstig als [TiCl₄·PPh₃ + 0.5 Me₂Zn]. Was Einzelheiten betrifft, sei auf Lit.^[5a] verwiesen.

Versuche zur ketoselektiven Methylierung mit anderen Reagenzsystemen

Der Frage nachgehend, ob im Prinzip nur eine Lewis-Säure und PPh₃ notwendig sind, um Aldehydfunktionen durch Bildung von α-Phosphonioalkoxy-Komplexen zu blockieren und dadurch ketoselektive Methylierungen zu ermöglichen, wurden die Lewis-Säuren BF₃, AlCl₃ und SnCl₄, die als Zentralatom ein Hauptgruppen-Element enthalten, in Gegenwart eines Moläquivalentes PPh₃ mit dem Substratpaar 2-Hexanon/Heptanal umgesetzt. Anschließend wurde geprüft, ob das Keton durch MeMgBr selektiv me-

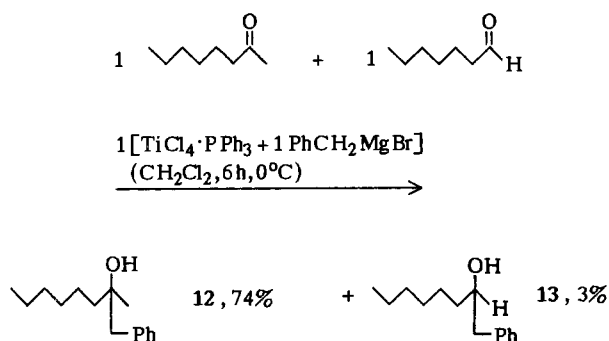
thyliert werden kann. Man beobachtete in keinem Fall deutliche Ketoselektivität, und die Ausbeute an Methylierungsprodukt war jeweils gering. Als Ursache wurde die sehr schnelle Methylierung der Lewis-Säuren durch MeMgBr ermittelt^[5a].

B) Ketoselektive Benzylierung

Versuche zur ketoselektiven Alkylierung des Substratpaares 2-Octanon/Heptanal mit Reagenzsystemen des Typs $[\text{TiCl}_4 \cdot \text{PPh}_3 + \text{AlkMgBr}]$ verliefen sehr unbefriedigend (minimale Ausbeute), wenn der Alkylrest der Grignard-Verbindung zum Metall β -ständige H-Atome aufwies (Alk = *n*-Butyl, *n*-Octyl). Es ist daher kaum zweifelhaft, daß der aus Heptanal entstandene α -Phosphonioalkoxy-Komplex **3** nach Alkylierung am Ti-Atom unter β -H-Eliminierung zerfiel (Analogie: Zerfall von *n*BuTiCl₃ bereits bei tiefer Temperatur^[10]), was zum Verlust der Alkylierungsaktivität führte. Hier zeigt sich eine empfindliche Begrenzung der in dieser Arbeit vorgestellten Methode, welche für die in der Einleitung erwähnte Methode von Reetz et al.^[3] nicht gilt. Zur Überwindung der festgestellten Begrenzung unserer Methode bedarf es weiterer Untersuchungen. Möglicherweise stellt die Aldehydblockierung mit HfCl₄ · PPh₃ einen Ausweg dar, denn Hf-Komplexe des Typs **7** sollten weniger zur β -H-Eliminierung neigen als entsprechende Ti-Komplexe, da *n*BuHfCl₃ thermisch wesentlich stabiler ist als *n*BuTiCl₃^[10].

Mit der in Schema 3 formulierten ketoselektiven Benzylierung unter Bildung von **12** und **13** konnte gezeigt werden, daß mit einem Reagenzsystem des Typs $[\text{TiCl}_4 \cdot \text{PPh}_3 + \text{AlkMgBr}]$ ein Alkylrest ketoselektiv (gefundene Selektivität 96:4) übertragen werden kann, sofern dieser kein β -H-Atom besitzt. Die Rückgewinnung von 25% des Ketons und 95% des Aldehyds läßt erkennen, daß die Reaktion ohne nennenswerte Nebenreaktionen abläuft.

Schema 3. Ketoselektive Benzylierung mit $[\text{TiCl}_4 \cdot \text{PPh}_3 + 1 \text{ PhCH}_2\text{MgBr}]$



C) Methylierungen mit Benzaldehyd-versus-Heptanal-Selektivität

Reagenz MeNbCl₄ · PPh₃

Bei Untersuchungen über den Einfluß basischer Liganden auf die Methylierung von Aldehyden mit MeNbCl₄ wurde Benzaldehyd bei der Umsetzung mit MeNbCl₄ · PPh₃ me-

T. Kauffmann, T. Abel, W. Li, G. Neiteler, M. Schreer, D. Schwarze

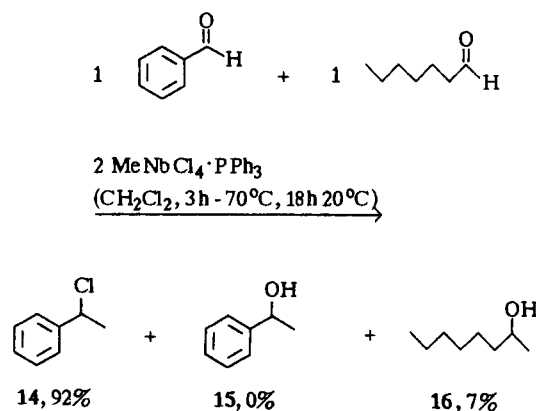
thyliert, Heptanal dagegen nicht^[5b]. Wir prüften daher mit dem in Schema 4 formulierten Konkurrenzversuch, ob Benzaldehyd in Gegenwart von Heptanal selektiv methyliert werden kann und fanden die Erwartung bestätigt^[4]. Analog zur Umsetzung von Benzaldehyd mit MeNbCl₄ ohne PPh₃-Zusatz^[5b] wurde der Benzaldehyd durch chlorierende Methylierung in (1-Chlorethyl)benzol (**14**) übergeführt. Die Selektivität zugunsten des aromatischen Aldehyds betrug 92:8. Eine ähnlich selektive Methylierung oder Alkylierung eines aromatischen in Gegenwart eines aliphatischen Aldehyds war unseres Wissens zuvor unbekannt.

Daß der aromatische Aldehyd im Gegensatz zum aliphatischen Aldehyd methyliert wurde, dürfte darauf zurückgehen, daß bei Benzaldehyd, wie bei Ketonen sehr wahrscheinlich gemacht^[1], die Bildung eines α -Phosphonioalkoxy-Komplexes reversibel ist, wobei vermutlich eine Rolle spielt, daß das Abdissoziieren von PPh₃ zu einem mesomeriestabilisierten Benzyl-Kation führt und dadurch begünstigt ist. Dementsprechend ist die bei Anwendung des Substratpaares 2-Hexanon/Benzaldehyd festgestellt Ketoselektivität von MeTiCl₃ · PPh₃ mit 81:19 relativ gering (Tab. 2).

Reagenzsysteme $[\text{MCl}_5 \cdot \text{PPh}_3 + n \text{ Me}_2\text{Zn}]$ (M = Nb, Ta)

Da das ketoselektive Reagenz MeTiCl₃ · PPh₃ mit Erfolg durch das leichter zugängliche und billigere Reagenzsystem $[\text{TiCl}_4 \cdot \text{PPh}_3 + 0.5 \text{ Me}_2\text{Zn}]$ ersetzt werden konnte [siehe A)], wurde geprüft, ob das Benzaldehyd-selektive Reagenz MeNbCl₄ · PPh₃ durch besser zugängliche Reagenzsysteme des Typs $[\text{MCl}_5 \cdot \text{PPh}_3 + n \text{ Me}_2\text{Zn}]$ (M = Nb, Ta) ersetzbar ist. Wie der dritte Versuch von Tab. 4 zeigt, konnte mit dem im Überschuß angewandten Reagenzsystem $[\text{NbCl}_5 \cdot \text{PPh}_3 + 0.75 \text{ Me}_2\text{Zn}]$ eine sehr Benzaldehyd-selektive Methylierung zu (1-Chlorethyl)benzol (**14**) erzielt werden, die Ausbeute war jedoch mit 53% niedriger als bei Anwendung von MeNbCl₄ · PPh₃ (92%). Dennoch wird man wohl dem einfacher herstellbaren und weit billigeren Reagenz $[\text{NbCl}_5 \cdot \text{PPh}_3 + 0.75 \text{ Me}_2\text{Zn}]$ den Vorzug geben. – Das im Überschuß angewandte Reagenzsystem $[\text{TaCl}_5 \cdot \text{PPh}_3 + 1.5 \text{ Me}_2\text{Zn}]$ bietet ebenfalls die Möglichkeit, Benzaldehyd in Gegenwart von Heptanal sehr selektiv zu methylieren (letz-

Schema 4. Benzaldehyd-selektive Methylierung mit MeNbCl₄ · PPh₃



Tab. 4. Konkurrenzumsetzungen von Reagenzsystemen des Typs $[MCl_5 \cdot PPh_3 + n Me_2Zn]$ ($M = Nb, Ta$) mit dem Substratpaar Benzaldehyd (A)/Heptanal (B) in CH_2Cl_2 analog Schema 4

Molverhält. $MCl_5 \cdot PPh_3$: Me_2Zn : A : B	M/Reaktions- bedingungen	Ausbeute [%]			Rück- gewinnung [%]	
		14	15	16	A	B
1:0.75:1:1	Nb ^[a]	36	0	28	53	49
2:1:1:1	Nb ^[a]	24	0	1	52	62
2:1.5:1:1	Nb ^[a]	53	0	4	23	66
2:1.5:1:1	Ta ^[a]	3	31	11	64	84
2:3:1:1	Ta ^[b]	0	12	3	75	85
2:3:1:1	Ta ^[c]	17	29	4	38	86

^[a] Zugabe von Me_2Zn bei $-70^\circ C$; in 18 h auf Raumtemp. erwärmt. — ^[b] Zugabe von Me_2Zn bei $0^\circ C$; 4 h bei $0^\circ C$. — ^[c] Zugabe von Me_2Zn bei $0^\circ C$; 18 h bei $0^\circ C$.

ter Versuch von Tab. 4), wobei in diesem Fall der Alkohol 15 das Hauptprodukt ist.

Wir danken der Volkswagen-Stiftung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Umsetzungen mit metallorganischen Verbindungen wurden in getrockneten Solvenzien unter Argon in der beschriebenen Apparatur^[11] oder in Schlenk-Rohren vorgenommen. — Methyl-lithium 1.6 m in Ether; genaue Gehaltsbestimmung nach Lit.^[12] — Petrolether 30–60°C. — Ausbeutebestimmungen: durch Substanzisolierung oder gaschromatographisch (Gerät: Shimadzu GC-9A), authentische Vergleichssubstanzen als interne Standards^[13]; bei den Versuchen sind angegeben Säulentyp, interner Standard, Ofentemperatur, Haltezeit, Aufheizrate pro min, Endtemperatur (jeweils in °C). Säulen: Fused Silica 50 m-Kapillarsäulen: FS-SE 30, FS-OV 225 und FS-FFAP der Fa. Macherey und Nagel. — Blitzchromatographie: Kieselgel der Korngröße 0.040–0.060. mm. 230–240 mesh. — IR: Perkin-Elmer 298. — ¹H- und ¹³C-NMR: Bruker WM 300. — MS: Varian MAT CH 7.

1. Ketoselektive Methylierungen und eine ketoselektive Benzylie- rung mit Ti-Reagenzien

1.1. Reagenzien $MeTiCl_3 \cdot PPh_3$ und $MeTiCl_3 \cdot (PPh_3)_2$ (Tab. 1 und 2): Der Lösung von 508 mg (3.0 mmol) $MeTiCl_3$ ^[8] in 20 ml CH_2Cl_2 wurden bei Raumtemp. 0.79 bzw. 1.57 g (3.0 bzw. 6.0 mmol) PPh_3 zugesetzt. Nach 10 min. Rühren wurde bei 0 oder $-25^\circ C$ (siehe Tab. 1 und 2) mit der in Tab. 1 und 2 angegebenen Menge eines Ketons und eines Aldehyds versetzt. Man ließ 6 h bei der jeweiligen Temp. rühren und hydrolysierte mit 10 ml Wasser. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde die wäßrige Phase viermal mit 15 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Einengen auf 10 ml erfolgte die gaschromatographische Auswertung. GC-Bedingungen, Umsetzungen von Tab. 1: FS-SE 30, 1-Phenylethanol, 60/4/6/200; Umsetzungen von Tab. 2, an denen 2-Hexanon beteiligt ist: FS-SE 30, 2-Octanol, 60/5/6/200; Umsetzungen von Tab. 2, an denen Heptanal beteiligt ist: FS-SE 30, 1-Phenylethanol, 60/6/6/200.

1.2. Reagenzsysteme des Typs $[TiCl_4 \cdot PPh_3 +$ Methylierungs- mittel]. Intermolekulare Konkurrenzversuche (Tab. 3): 0.57 bzw. 1.14 g (3.0 bzw. 6.0 mmol) $TiCl_4$ wurden bei 0 bzw. $-25^\circ C$ in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst. Bei Zusatz von 0.79 bzw. 1.57 g (3.0 bzw. 6.0 mmol) PPh_3 entstanden dunkelrote Lösungen, die sich bei Zugabe von 300 mg (3.0 mmol) 2-Hexanon und 343 mg (3.0 mmol) Heptanal

gelb färbten. Nach 15 min. Rühren wurden 1.5, 3.0 bzw. 6.0 mmol eines Alkylierungsmittels (siehe Tab. 3) zugetropft, worauf sofort wieder dunkelrote Lösungen entstanden. Es wurde 6 h bei der in Tab. 3 genannten Temp. gerührt, dann analog zu 1.1. aufgearbeitet. GC-Bedingungen: FS-SE 30, 1-Phenylethanol, 60/4/6/200. Ergebnisse: Tab. 3.

Intramolekulare Konkurrenzversuche (Schema 2): 379.4 mg (2.0 mmol) $TiCl_4$ wurden bei $0^\circ C$ in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 524.6 mg (2.0 mmol) PPh_3 versetzt. Es wurden 256.3 mg (2.0 mmol) 6-Oxoheptanal (8) und nach 15 min 95.4 mg (1.0 mmol) Me_2Zn in wenig n-Pentan zugesetzt. Man ließ 6 h bei $0^\circ C$ rühren und arbeitete analog 1.1. auf. Entsprechend wurde ein Versuch ohne PPh_3 -Zusatz durchgeführt. GC-Bedingungen: jeweils FS-FFAP, 2-Octanol, 80/2/8/200. Ergebnisse: Schema 2.

1.3. Reagenzsystem $[TiCl_4 \cdot PPh_3 + 1 PhCH_2MgBr]$ (Schema 3): Zur Lösung von 0.95 g (5.0 mmol) $TiCl_4$ in 50 ml CH_2Cl_2 wurden bei Raumtemp. 1.31 g (5.0 mmol) PPh_3 , gelöst in wenig CH_2Cl_2 , gegeben. Nach Abkühlung auf $0^\circ C$ wurde ein Gemisch aus je 4.5 mmol 2-Octanon (0.57 g) und Heptanal (0.51 g) zugefügt. Bei dieser Temp. wurden 5.0 mmol Benzylmagnesiumbromid-Lösung (ca. 1.5 m in Ether), die mit 25 ml CH_2Cl_2 verdünnt war, so langsam zugetropft, daß die Rotfärbung an der Eintropfstelle verschwunden war, bevor der nächste Tropfen fiel (ca. 20 Tropfen pro min). Dabei färbte sich die Lösung nach und nach grünlich und wurde trüb. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h gerührt, dann bei $0^\circ C$ analog 1.1. hydrolysiert und aufgearbeitet. GC-Bedingungen: jeweils FS-FFAP, Biphenyl, 80/0/8/200. Erhaltene Produkte: Schema 3. 1.1 mmol (25%) 2-Octanon und 4.3 mmol (95%) Heptanal wurden zurückgewonnen.

2. Methylierungen mit Benzaldehyd-versus-Heptanal-Selektivität

2.1. Reagenz $MeNbCl_4 \cdot PPh_3$ (Schema 4): Zur orangen, auf $-20^\circ C$ gekühlten Lösung von 0.57 g (2.28 mmol) $MeNbCl_4$ ^[14] in ca. 60 ml CH_2Cl_2 wurden 0.60 g (2.28 mmol) PPh_3 , gelöst in 3 ml CH_2Cl_2 , gegeben. Nach 30 min wurde auf $-70^\circ C$ gekühlt und mit 0.12 g (1.14 mmol) Benzaldehyd und 0.13 g (1.14 mmol) Heptanal in 5 ml CH_2Cl_2 rasch versetzt. Man ließ 3 h bei $-70^\circ C$ und 18 h bei $20^\circ C$ rühren, arbeitete analog 1.1. auf und wertete gaschromatographisch aus. GC-Bedingungen: FS-SE 30, Tetradecan, 80/2/5/200. Ergebnis: Schema 4.

2.2. Reagenzsysteme des Typs $[MCl_5 \cdot PPh_3 + n Me_2Zn]$; $M = Nb, Ta$ (Tab. 4): Nach Lit.^[1] wurde eine Suspension von 2.00 mmol $NbCl_5 \cdot PPh_3$ bzw. $TaCl_5 \cdot PPh_3$ in je 60 ml CH_2Cl_2 hergestellt. Bei $-70^\circ C$ wurde je 1.00 mmol Benzaldehyd (106 mg) und Heptanal (114 mg) zugefügt. Nach 3stdg. Rühren bei $-70^\circ C$ gab man entsprechend dem in Tab. 4 genannten Molverhältnis Me_2Zn zu. Die

weitere Reaktionsführung ist in den Anmerkungen^[a-c] der Tab. 4 angegeben. Die Aufarbeitung erfolgte analog 1.1. GC-Bedingungen: FS-OV 225, Dodecan, 50/0/4/200. Ergebnisse: Tab. 4.

3. Synthese von Ausgangssubstanzen

Die nicht erwähnten Ausgangsverbindungen wurden über den Chemikalienhandel bezogen und gereinigt. Die Synthese von Trichlormethyltitan^[8], Tetrachlormethylniob^[14], Dimethylzink^[15] und 6-Oxoheptanal (**8**)^[16] erfolgte nach der angegebenen Lit.

4-Methoxy-2-heptanon (1): 39.44 g (0.35 mol) 3-Hepten-2-on in 30 ml Methanol wurden auf eine mit Austauschharz (Dowex 50W-X8) gefüllte Säule (2 × 60 cm) gegeben. Es wurde eine Tropfgeschwindigkeit von ca. 0.5 ml/min eingestellt und nach dem Durchtropfen mit 300 ml Methanol nachgewaschen. Das Methanol wurde im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand zweimal mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und destilliert. Ausb. 26.24 g (52%); **1** (noch nicht beschrieben), Sdp. 80°C/20 Torr, $n_D^{20} = 1.4186$. — IR: $\tilde{\nu} = 2820 \text{ cm}^{-1}$ (O—CH₃), 1708 (C=O), 1355 (CO—CH₃) 1085 (C—O). — ¹H-NMR (300 MHz): $\delta = 0.95$ (t, 3H, CH₂CH₃), 1.30–1.60 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.48 (dd, ²J = 15.8, ³J = 4.9 Hz, 1H, CH₂CO₂), 2.70 (dd, ²J = 15.8, ³J = 7.4 Hz, 1H, CH₂CO), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (mc, 1H, CH). — ¹³C-NMR (90.5 MHz): $\delta = 13.5$ (s, CH₂CH₃), 17.8 (s, CH₂), 30.2 (s, CH₃), 35.5 (s, CH₂), 47.6 (s, CH₂), 56.1 (s, OCH₃), 76.4 (s, CH), 206.6 (s, CO). — GC/MS, *m/z* (%): 129 (5), 101 (26), 87 (10), 59 (9), 45 (29), 43 (100).

C₈H₁₆O₂ (144.2) Ber. C 66.63 H 11.18 Gef. C 65.88 H 11.21

4. Synthese von Vergleichssubstanzen zur gaschromatographischen Produkt-Identifizierung und -Quantifizierung

Die folgenden bekannten Verbindungen wurden nach den angegebenen Literaturstellen synthetisiert: 7-Hydroxy-2-octanon (**10**)^[17], 2-Methyl-2,7-octandiol (**11**)^[18], 2-Methyl-1-phenyl-2-octanol (**12**)^[19], 1-Phenyl-2-octanol (**13**)^[20]. Die folgenden Vergleichssubstanzen waren noch nicht beschrieben:

4-Methoxy-2-methyl-2-heptanol (2): Zu 31.7 mmol MeMgI in 40 ml Ether wurden bei 0–5°C 3.61 g (25.0 mmol) 4-Methoxy-2-heptanon (**1**), gelöst im gleichen Volumen Ether, getropft. Man ließ 1 h bei Raumtemp. rühren und erhitze noch 2 h unter Rückfluß. Nach Hydrolyse mit ges. NH₄Cl-Lösung wurde die wäßrige Phase dreimal mit 40 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten, mit Wasser gewaschenen organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und über eine Vigreuxkolonne destilliert. Man erhielt 1.81 g (45%) **2** mit Sdp. 83°C/16 Torr und $n_D^{20} = 1.4243$. — IR: $\tilde{\nu} = 3420 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2820 (O—CH₃), 1075 (C—O). — ¹H-NMR (300 MHz): $\delta = 0.86$ (t, 3H, CH₂CH₃), 1.13 (s, 3H, CCH₃), 1.17 (s, 3H, CCH₃), 1.20–1.50 (m, 5H, CH₂), 1.65 (dd; ²J = 14.7, ³J = 10.8 Hz, 1H, CCH₂), 3.29 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (mc, 1H, CH), 3.98 (s, 1H, OH). — ¹³C-NMR (75.4 MHz): $\delta = 13.8$ (s, CH₂CH₃), 17.3 (s, CH₂CH₃), 28.0 (s, CCH₃), 30.4 (s, CCH₃), 34.8 (s, CH₂), 45.5 (s, CH₂), 55.0 (s, OCH₃), 69.5 (s, C), 78.6 (s, CH). — GC/MS, *m/z* (%): 145 (4), 117 (7), 87 (26), 59 (100), 45 (24), 43 (30).

C₉H₂₀O (160.3) Ber. C 67.45 H 12.58 Gef. C 67.56 H 12.75

6-Hydroxy-6-methylheptanal (9): Zu 25.0 mmol MeLi in 50 ml Ether wurden 4.03 g (23.1 mmol) 7,7-Dimethoxy-2-heptanon, nach Lit.^[21] in 45proz. Ausb. dargestellt, getropft, worauf die Lösung 17 h bei Raumtemp. gerührt wurde. Es wurde mit Eis/2 N HCl hydro-

lysiert, die wäßrige Phase abgetrennt und dreimal mit 20 ml Ether ausgeschüttelt. Nach Entfernen des Solvens wurde der Rückstand in 40 ml THF aufgenommen, die Lösung bei 0°C mit 40 ml 3proz. Perchlorsäure versetzt und 3 h bei 0°C sowie 3 h bei Raumtemp. gerührt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und dreimal mit 40 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten, mit Wasser gewaschenen organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Durch Eindampfen und Blitzchromatographie (2 × 50 cm, CHCl₃/2-Propanol, 10:1) erhielt man 1.54 g (46%) öliges **9**. — IR: $\tilde{\nu} = 3430 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2725 (CO—H), 1725 (C=O). — ¹H-NMR (300 MHz): $\delta = 1.11$ (d, 3H, CHCH₃), 1.20–1.45 (m, 4H, CH₂), 1.45–1.65 (m, 2H, CH₂), 1.95 (s, 1H, OH), 2.07 (s, 3H, CCH₃), 2.38 (t, 2H, CCH₂), 3.70 (sept, 1H, CH). — ¹³C-NMR (75.4 MHz): $\delta = 22.2$ (s, CH₂), 23.6 (s, CH₂), 28.8 (s, CH₃), 43.2 (s, CH₂), 43.5 (s, CH₂), 70.3 (s, C), 202.6 (CO). — GC/MS, *m/z* (%): 129 (2), 111 (10), 86 (13), 82 (20), 67 (14), 59 (100), 43 (69), 41 (35), 39 (14).

C₈H₁₆O₂ (144.2) Ber. C 66.63 H 11.18 Gef. C 66.31 H 11.15

* Herrn Professor Ulrich Schöllkopf zum 65. Geburtstag gewidmet.

- [1] XXXVII. Mitteilung: T. Kauffmann, T. Abel, D. Schwarze, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 453–457.
 [2] Übersicht: T. Kauffmann in *Organometallics in Organic Synthesis 2* (Hrsg.: H. Werner, G. Erker), Springer Verlag, Berlin, **1989**, S. 161–183.
 [3] M. T. Reetz, B. Wenderoth, R. Peter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 406–408; M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1–54; siehe auch M. T. Reetz, B. Wenderoth, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5259–5262.
 [4] T. Kauffmann, T. Abel, M. Schreer, *Angew. Chem.* **198**, *100*, 1006–1008; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 944.
 [5] Dissertationen, Universität Münster: [5a] T. Abel, **1988**. — [5b] M. Schreer, **1988**. — [5c] D. Schwarze, **1991**.
 [6] G. Neiteler, Diplomarbeit, Universität Münster, **1989**.
 [7] K. Nützel in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller) 4. Aufl.*, Bd. 13/2, Thieme Verlag, Stuttgart, **1975**, S. 710.
 [8] K. H. Thiele, P. Zdunneck, D. Baumgart, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1970**, *378*, 62–70.
 [9] Gmelin, *Handbuch der Anorganischen Chemie*, 8. Aufl., Bd. 40, Springer Verlag, Berlin, **1977**, S. 47.
 [10] T. Kauffmann, C. Pahde, D. Wingbermühle, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4059–4062.
 [11] T. Kauffmann, C. Kosel, D. Wolf, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1540–1551.
 [12] S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165–168.
 [13] R. Kaiser, *Chromatographie in der Gasphase*, 4. Teil, Bd. 1, Hochschultaschenbücher, Bibliographisches Institut, Mannheim, **1965**, S. 209.
 [14] G. W. A. Fowles, D. A. Rice, J. D. Wilkins, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 2313–2318.
 [15] A. P. Gray, A. B. Callear, F. H. Edgecombe, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1502–1510.
 [16] A. W. Burgstrahler, L. O. Weigel, C. G. Shaefer, *Synthesis* **1976**, 767–768; Y. Inouy, S. Inomata, Y. Ishihara, H. Kakisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 208–211.
 [17] R. N. Vaskan, B. G. Kovalev, *J. Org. Chem. USSR* **1973**, *9*, 501–503.
 [18] I. J. Jakovac, J. B. Jones, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2165–2168.
 [19] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.
 [20] J. L. Namy, J. Collin, J. Zhang, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *328*, 81–86.
 [21] T. Hudlik, B. C. Ranu, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 123–127.

[280/92]