

Das Allopolarisierungsprinzip und seine Anwendungen, IV¹⁾

Substituenteneffekte bei der Methylierung von Enolat-Anionen

Rudolf Gompper* und Hans-Hubert Vogt²⁾Institut für Organische Chemie der Universität München,
Karlsruhe 23, D-8000 München 2

Eingegangen am 30. Dezember 1980

Das Verhältnis von *O*- zu *C*-methylierten Produkten bei der Umsetzung der Natriumsalze von Acetophenonen **1**, Propiophenonen **3**, Phenylacetonen **5**, β -Dicarbonylverbindungen **12**, α -Cyanocarbonylverbindungen **13**, Acetaldehyd, Propionaldehyd und Diethylketon mit Dimethylsulfat, Methyljodid und Trimethylphosphat in Hexamethylphosphorsäuretriamid wurde im Hinblick auf den Substituenteneffekt bestimmt. In einigen Fällen wurde auch der Einfluß des Lösungsmittels, der Konzentration und der Temperatur untersucht.

The Allopolarization Principle and its Applications, IV¹⁾

Substituent Effects in the Methylation of Enolate Anions

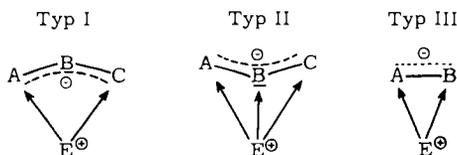
The ratio of *O*- and *C*-methylated products in the reaction of the sodium salts of acetophenones **1**, propiophenones **3**, phenylacetones **5**, β -dicarbonyl compounds **12**, α -cyanocarbonyl compounds **13**, acetaldehyde, propionaldehyde, and diethyl ketone with dimethyl sulfate, methyl iodide, and trimethyl phosphate in HMPA has been determined with regard to the effect of substituents. In some cases the influence of solvents, concentration and temperature has also been studied.

Die Reaktionen von mesomeriestabilisierten Carbanionen spielen in der synthetischen organischen Chemie eine bedeutende Rolle^{3–5)}. Derartige Carbanionen gehören zur Klasse der ambifunktionellen⁶⁾ (ambidenten⁷⁾) Verbindungen, deren reaktives Verhalten schon immer zu mechanistischen Modellvorstellungen herausgefordert hat^{5–19)}. Ambifunktionelle Anionen können in drei Typen unterteilt werden:

Typ I: Die Reaktion ist nur an einem der negativen Ladungszentren A und C möglich.

Typ II: Das Atom B kann zusätzlich mit einem freien Elektronenpaar, das nicht an der Konjugation beteiligt ist, ins Reaktionsgeschehen eingreifen.

Typ III: Das mesomere System besteht nur aus zwei Atomen.



Von den bi- und polyfunktionellen Verbindungen unterscheiden sich die ambifunktionellen dadurch, daß wegen der elektronischen Verknüpfung ihrer reaktiven Zentren die nachfolgende zwei-

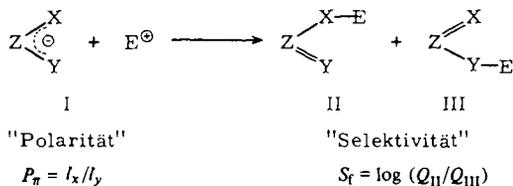
te Umsetzung mit einem Elektrophil eine wesentlich höhere Aktivierungsenergie erfordert. Ambifunktionelle Verbindungen verhalten sich also wie monofunktionelle.

Wie kann man nun vorhersagen, welches Zentrum in I schneller reagiert? Welche Produktverhältnisse hat man insbesondere bei kinetischer Kontrolle zu erwarten? Die älteren „Merksätze“ versagen häufig. Die Kornblum-Regel⁶⁾, die die Selektivität auf den Unterschied zwischen mono- und bimolekularem Substitutionsmechanismus zurückführt, kann nicht das divergierende Verhalten von Alkylierungsmitteln erklären, die eindeutig nach S_N2 reagieren. Die Vermutung, daß im Spezialfall der Keton-Anionen zwischen der Abnahme der Acidität der Ketone und der Zunahme des C-Alkyl-Anteils ein Zusammenhang bestehe²⁰⁾, läßt sich auch nicht aufrechterhalten. Auf die begrenzte Gültigkeit der Hughes-Ingold-Regel²¹⁾, die in Anlehnung an die Ostwaldsche Stufenregel²²⁾ besagt, daß sich das instabilere Isomere als erstes bilde, wurde schon von Cram²³⁾ anhand der möglichen Energieprofilendiagramme hingewiesen.

Alle neueren Theorien der ambifunktionellen Reaktivität gehen von der Vorstellung aus, daß im wesentlichen zwei Faktoren die Produktbildung bestimmen, nämlich die Polarität (Ladung, „Härte“) und die Polarisierbarkeit (Grenzorbitalkoeffizienten, „Weichheit“) der beiden Reaktionspartner. Pearson^{13,18)} hat diesen Grundgedanken in die Form des „Prinzips der harten und weichen Säuren und Basen“ (HSAB-Konzept) gekleidet; Klopman^{14,15,19)} und Hudson¹⁷⁾ erklären die chemische Reaktivität als Folge des Zusammenwirkens von „Ladungs-“ und „(Grenz-)Orbitalkontrolle“. Im Falle der ambidenten Anionen läßt sich das HSAB-Konzept allerdings nur beschränkt anwenden (vgl. Lit. 6)).

Schema 1

Das Allopolarisierungs-Prinzip bei ambifunktionellen Anionen



$$\Delta S_f = f(\Delta P)$$



$P_1 > P_1'$: Vergrößerung des P-Index (Zunahme der Polarität)-Verstärkung der Ladungskontrolle-Begünstigung der Reaktion an dem Zentrum, das die größere Ladungsdichte aufweist.

Das Allopolarisierungs-Prinzip⁶⁾ stellt eine einfache und umfassende Möglichkeit dar, die Regioselektivität bei den kinetisch kontrollierten Reaktionen ambifunktioneller Ionen mit Elektrophilen zu beschreiben und vorauszusagen. Es geht von der Überlegung aus, daß beim Zusammenreffen von Ionen mit polaren Reaktionspartnern die „Ladungskontrolle“ eine besonders große Rolle spielen sollte und eine Aussage über die Regioselektivität bei ambifunktionellen Ionen dann möglich sein müßte, wenn man nicht von den absoluten Ladungen ausgeht, sondern bei verschie-

denen – ähnlich gebauten – Ionen die Unterschiede in den Ladungsverteilungen, d. h. die unterschiedlichen „Polaritäten“, in Rechnung stellt. Das Allopolarisierungs-Prinzip sagt also aus, daß die Änderung der Selektivität (Selektivitätsfaktor S_p) eine Funktion der Änderung der Polarität (Polaritätsfaktor P) beim Übergang von einem bestimmten System zu einem anderen (substituier-ten) ist (s. Schema 1).

Der Zusammenhang zwischen Polaritätsänderung und Selektivitätsänderung gilt für alle Reaktionskomponenten, also für die ambifunktionellen Substrate (Anionen/Kationen), für die Lösungsmittel und auch für die jeweiligen Reaktionspartner (Elektrophile/Nucleophile), unabhängig davon, ob es sich bei den letzteren um Ionen oder neutrale Spezies, um ambifunktionelle oder „normale“ Reagentien handelt. Der einzige Vorbehalt bei den ambifunktionellen Ionen betrifft Ionenpaare; die P -Werte sind für freie Ionen errechnet und also nur für deren Reaktionen verwendbar.

In dieser und den folgenden Mitteilungen dieser Reihe sind die Ergebnisse, auf die sich die Argumentation für das Allopolarisierungs-Prinzip stützt, zusammen mit präparativen Nutzenanwendungen dargestellt.

Die Alkylierung von Enolat-Anionen: Allgemeine Regeln

In den letzten Jahren sind zahlreiche Publikationen über carbonyl-stabilisierte Carbanionen erschienen. Die Reaktionen dieser Enolat-Anionen können als Modelle für die Chemie der ambifunktionellen Anionen gelten. Aus diesen Untersuchungen^{3,4,5,16,24-36} läßt sich folgendes entnehmen:

Protische Lösungsmittel solvatisieren durch Wasserstoffbrückenbindungen die Sauerstoffseite des Anions und geben zu „C-Alkylierung“ Anlaß (vgl. auch neuere Untersuchungen über 2-Naphtholat³⁷). Aprotische Lösungsmittel üben einen indirekten Einfluß auf das Alkylierungsverhältnis O/C aus: Je größer ihre trennende Wirkung für Ionenpaare ist, desto mehr Enolether wird gebildet. Eine hohe Donizität^{38,39} der Solventien, d. h. eine hohe Solvatationskraft für Kationen, verringert den Kationeneffekt stark, während gewöhnlich die Q_O/Q_C -Verhältnisse (Q_O und Q_C sind die Ausbeuten an O - und C -Alkylierungsprodukten) vom kleineren zum größeren Ion ($Li^{\oplus} < Na^{\oplus} < K^{\oplus} < Cs^{\oplus} < Et_4N^{\oplus}$) deutlich ansteigen. Auch eine Adduktbildung aus Solvens und Alkylierungsmittel ist in Betracht zu ziehen⁴⁰. Eine Möglichkeit der speziellen Kationenkomplexierung wurde in der Anwendung von „Kronenethern“ und „Kryptanden“⁴¹⁻⁴³ entdeckt. Mit ihrer Hilfe lassen sich in Lösungsmitteln niedrigerer Donizität ähnlich hohe Q_O/Q_C -Verhältnisse erzielen wie in Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT)⁴⁴⁻⁴⁶. Erhöhte Konzentrationen bewirken ebenso wie Salzzusätze³² und Heterogenität der Reaktion⁴⁷ infolge der geringeren Ionenpaardissoziation eine Bevorzugung des C -Alkylprodukts. Insgesamt reagieren also, wie *Le Noble*⁴⁸ feststellte, Enolat-Ionen umso leichter am Sauerstoff, je „freier“ sie sind.

Der Einfluß der Reaktionstemperatur ist wenig untersucht. In den bekannten Fällen^{49,50} zeigt sich eine starke Abhängigkeit des Temperatureffekts vom Lösungsmittel und von der speziellen Struktur des ambifunktionellen Anions (β -Dicarbonylverbindungen) und des Elektrophils, so daß keine Vorhersage getroffen werden kann. Einschränkend muß aber hinzugefügt werden, daß unter den beschriebenen Bedingungen wohl keine freien Anionen vorgelegen haben.

Breiten Raum nimmt in der Literatur die Diskussion des Einflusses des Elektrophils ein: Sterisch anspruchsvolle Gruppen im einzuführenden Rest erhöhen die Ausbeuten an Enolether^{4,48,51,52}. Bezüglich der austretenden Gruppe läßt sich feststellen, daß die Ausbeute an Enolether in der Reihenfolge $I^{\ominus} < Br^{\ominus} < Cl^{\ominus} < (RO)_2PO_2^{\ominus} < ROSO_3^{\ominus} < OTos^{\ominus} < F^{\ominus} < BF_4^{\ominus}$ ansteigt^{3,31,33,34,53,54}. Auch Säurechloride und -anhydride ergeben O -Derivate³⁻⁶.

Lösungsmittel-, Konzentrations- und Temperatur-Einfluß

Als typische Vertreter der Enolate haben wir für diese Experimente die Na-Salze **4f** und **6d** des Propiophenons und Phenylacetons gewählt (hergestellt mit Natriumhydrid). Sie besitzen relativ große Stabilität; Nebeneffekte durch Chelatisierung der Kationen sind ausgeschlossen. Außerdem sind sie geeignete „Standardverbindungen“ für die Untersuchung der Substituentenabhängigkeit. Als Alkylierungsmittel wurden Methyljodid, Dimethylsulfat (DMS) und Trimethylphosphat (TMP) gewählt. Ein Wechsel des Substitutionsmechanismus von S_N2 nach S_N1 ist bei diesen Umsetzungen nicht zu erwarten.

Für die Kronenetherversuche wurde Propiophenon (**3f**) in 1 M Lösungen in Gegenwart von 1 Äquivalent 18-Krone-6 mit Natriumhydrid deprotoniert. Die anschließende Alkylierung wurde mit DMS durchgeführt. Die Resultate sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Zum Vergleich ist das mit DMS ohne 18-Krone-6 erhaltene Alkylierungsverhältnis Q_O/Q_C in HMPT angegeben. Da dieser Wert fast mit dem mit Dibutylsulfat (DBS) unter identischen Bedingungen erhaltenen Ergebnis übereinstimmt⁵³), läßt sich ein Vergleich mit den in anderen Lösungsmitteln gefundenen Q_O/Q_C -Werten rechtfertigen. Vergleichsdaten für Hexan und Benzol fehlen, da die Deprotonierung in diesen unpolaren Lösungsmitteln zu langsam verläuft.

Tab. 1. Lösungsmittelabhängigkeit von Q_O/Q_C bei der Alkylierung von **4f** mit Dimethylsulfat (DMS) und Dibutylsulfat (DBS)

	Hexan	Benzol	Ether	THF	DMSO	HMPT
DMS + 18-Krone-6	1.2 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.3 ± 0.1	2.3 ± 0.1	3.7 ± 0.1
DMS DBS ⁵³⁾			0.12	0.12	0.37	4.9 ± 0.1 4.7

Tab. 2. Konzentrations- und Temperatureinfluß auf Q_O/Q_C bei der Methylierung von **4f**

	Q_O/Q_C (Methyljodid)			
	1	0.5	0.2	0.1 mol/l
20°C	0.1 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.01
40°C	0.2 ± 0.02			0.12 ± 0.01
	Q_O/Q_C (Dimethylsulfat)			
	1	0.5	0.2	0.1 mol/l
20°C	4.9 ± 0.4	6.0 ± 0.6	6.6 ± 0.6	9.5 ± 0.5
40°C	5.0 ± 0.5			
60°C	5.1 ± 0.5			14 ± 1
	Q_O/Q_C (Trimethylphosphat)			
	1	0.5	0.2	0.1 mol/l
20°C	3.8 ± 0.3			3.4 ± 0.3
40°C	2.8 ± 0.3			
60°C	2.5 ± 0.2			3.3 ± 0.3

Man erkennt, daß die Komplexierung des Kations mit 18-Krone-6 in unpolarprotischen Lösungsmitteln eine durchschnittliche Steigerung des Q_O/Q_C -Wertes um den Faktor 12 bewirkt. In HMPT wird jedoch auffallenderweise durch Zusatz von 18-Krone-6 die Enoletherausbeute herabgesetzt.

Die Untersuchungen des Temperatur- und Konzentrationseinflusses auf das Alkylierungsverhältnis wurden mit 1, 0.5, 0.2 und 0.1 M Lösungen von **4f** bzw. **6d** bei 20°C, 40°C und 60°C durchgeführt. Eine allgemeingültige Regel läßt sich aus den in Tab. 2 und 3 zusammengefaßten Ergebnissen nicht herauslesen. Einen wichtigen Hinweis liefern jedoch die Verdünnungsreihen. Im untersuchten Konzentrationsbereich läßt sich kein Ionenpaareffekt feststellen, der sich durch eine sprunghafte Änderung des Q_O/Q_C -Wertes zu erkennen gäbe. Die Experimente zur Bestimmung des Substituenteneffektes können also mit 1 M HMPT-Lösungen durchgeführt werden, ohne daß verfälschende Ionenpaareffekte zu befürchten sind.

Tab. 3. Konzentrations- und Temperatureinfluß auf Q_O/Q_C bei der Methylierung von **6d**

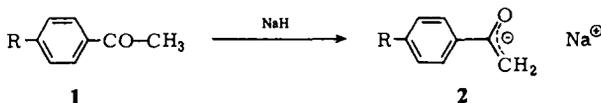
	Q_O/Q_C (Methyliodid)		
	1	0.5	0.1 mol/l
20°C	nur C	nur C	nur C
40°C	nur C		nur C
	Q_O/Q_C (Dimethylsulfat)		
	1	0.5	0.2 mol/l
20°C	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	2.2 ± 0.2
40°C	0.5 ± 0.05		
60°C	0.5 ± 0.05		
	Q_O/Q_C (Trimethylphosphat)		
	1	0.5	0.1 mol/l
20°C	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.1
40°C	1.0 ± 0.1		
60°C	1.4 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.1

Substituenteneffekte

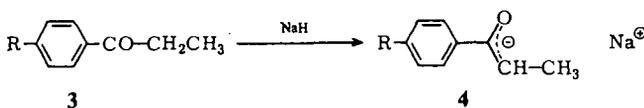
Acetophenone, Phenylacetone

Die Untersuchung elektronischer Substituenteneffekte läßt sich am besten mit *p*-substituierten Benzolderivaten durchführen. Hier bleibt in guter Näherung die enge Umgebung des Reaktionsortes räumlich unverändert. Unter diesem Gesichtspunkt wurden die *p*-substituierten Acetophenone **1**, Propiophenone **3** und Phenylacetone **5** ausgewählt (vgl. auch Lit.⁵⁵). Die Arylalkylketone **1** und **3** wurden nach Literaturvorschriften gewonnen.

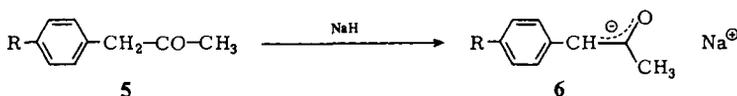
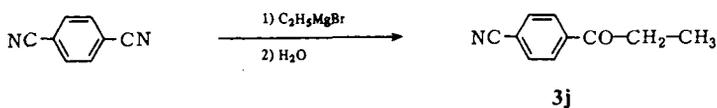
Für die *p*-substituierten Phenylacetone **5** wurde auf der Grundlage der bekannten, durch Bortrifluorid katalysierten Epoxid-Keton-Umlagerung⁷⁰) ein neuer Syntheseweg eingeschlagen. Ausgehend von den Benzaldehyden **7** und 2-Chlorpropionsäure-methylester können in guten Ausbeuten nach einer Literaturvorschrift⁷¹) die Epoxyzimtsäureester **8** hergestellt werden. Diese lagern in Benzol bei Raumtemperatur mit Bortrifluorid-Etherat zu den α -Arylacetessigestern **9** um. Durch Erhitzen in 6 N HCl auf 106°C wurden diese verseift und decarboxyliert und so die Ketone **5** gebildet. Die Produkte wurden durch Vergleich der physikalischen Daten mit den Literaturwerten und



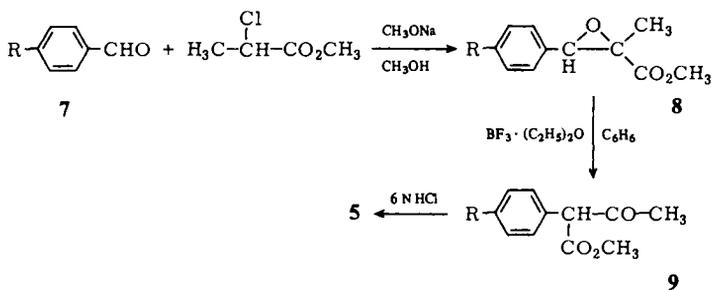
1	a	b	c	d	e	f
R	(CH ₃) ₂ N ⁵⁶	CH ₃ O ⁵⁷	CH ₃ ⁵⁷	H ⁵⁷	Cl ⁵⁷	COCH ₃ ⁵⁸



3	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
R	(CH ₃) ₂ N ⁵⁶	CH ₃ O ⁵⁹	CH ₃ ⁶⁰	(CH ₃) ₃ C ⁶¹	C ₆ H ₅ ⁶²	H	F ⁶³	Cl ⁶³	Br ⁶³	NC ⁶⁴



5	a	b	c	d	e	f	g
R	(CH ₃) ₂ N ⁶⁵	CH ₃ O ⁶⁶	CH ₃ ⁶⁷	H	F ⁶⁸	2-Cl ^{69a}	NC ^{69b}



durch die IR- und NMR-Spektren charakterisiert. Das Epoxid **8a** wurde durch wässrige Salzsäure mit 70% Ausbeute unmittelbar in **5a** umgewandelt.

Die mit Natriumhydrid in HMPT hergestellten Salze **2** von **1** wurden bei $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ mit 2 Äquivalenten DMS alkyliert. Die aus mindestens 3 Versuchen erhaltenen und gemittelten Resultate sind in Tab. 4 zusammengefaßt. Bei der Diskussion ist zu berücksichtigen, daß die Ausbeute an alkylierten Produkten durch Kondensationsreaktionen herabgesetzt ist. Außerdem treten infolge von Umprotonierungen Mehrfachalkylier-

Tab. 4. Q_O/Q_C -Verhältnisse bei der Methylierung der *p*-substituierten Acetophenon-Enolate 2 mit DMS und charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Produkte (CDCl_3 ; δ (ppm))

2	R	Q_O/Q_C	OCH_3 (s; 3H)	$=\text{CH}_2$ (d; 1H)	$^1\text{H-NMR}$ $=\text{CH}_F$ (d; 1H)	CH_2CH_3 (t; 3H)	CH_2CH_3 (q; 2H)
a	$(\text{CH}_3)_2\text{N}$	1.1 ± 0.2	3.68	4.04	4.48	1.19	2.88
b	CH_3O	2.5 ± 0.2	3.70	4.14	4.37	1.22	2.90
c	CH_3	4.8 ± 0.2	3.68	4.15	4.61	1.20	2.94
d	H	5.0 ± 0.5	3.72	4.20	4.65	1.23	2.97
e	Cl	7.0 ± 0.1	3.70	4.22	4.63	1.20	2.97
f	CH_3CO	16.2 ± 1.0	3.74	4.35	4.79	1.24	3.07

 Tab. 5. Q_O/Q_C -Verhältnisse bei der Methylierung der *p*-substituierten Propiophenon-Enolate 4 mit DMS und MeI sowie charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Produkte (CDCl_3 ; δ (ppm))

4	R	Q_O/Q_C (DMS)	Q_O/Q_C (MeI)	OCH_3 (s; 3H)	$=\text{CHCH}_3$ (q; 1H)	$^1\text{H-NMR}$ $=\text{CHCH}_3$ (d; 3H)	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (h; 1H)	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (d; 6H)
a	$(\text{CH}_3)_2\text{N}$	1.2 ± 0.1		3.49	5.16	1.74	3.52	1.17
b	CH_3O	2.3 ± 0.1	0.07 ± 0.01	3.50	5.21	1.75	3.50	1.18
c	CH_3	4.2 ± 0.1	0.11 ± 0.01	3.50	5.30	1.75	3.54	1.20
d	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$	4.3 ± 0.1		3.53	5.33	1.78	3.53	1.21
e	C_6H_5	4.1 ± 0.1		3.48	5.28	1.76	3.53	1.17
f	H	4.9 ± 0.1	0.12 ± 0.01	3.52	5.33	1.77	3.55	1.16
g	F	5.2 ± 0.1	0.10 ± 0.01	3.50	5.30	1.70	3.52	1.20
h	Cl	7.0 ± 0.2	0.20 ± 0.02	3.47	5.25	1.75	3.50	1.15
i	Br	3.0 ± 0.2		3.50	5.38	1.77	3.50	1.20
j	NC	19.1 ± 0.3		3.55	5.63	1.81	3.55	1.20

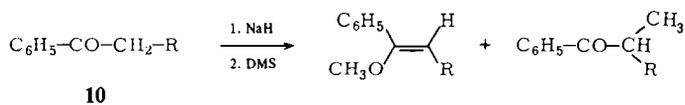
ungen auf. Der Umsatz lag deshalb nur bei 50%. Die Q_O/Q_C -Werte sind daher mit einer relativ großen Ungenauigkeit behaftet.

Diesen Schwierigkeiten begegnet man bei den Propiophenonen **3** nicht. Doppelalkylierungen wurden trotz Basenüberschuß nur in wenigen Fällen beobachtet, Kondensationen nie. Daher können zur Sicherstellung einer vollständigen Deprotonierung auch 2 Äquivalente Natriumhydrid eingesetzt werden. Die Umsetzungen von **4** mit 2 Äquivalenten DMS oder Methylodid ergaben Ausbeuten über 90%; die gemittelten Ergebnisse sind in Tab. 5 zusammengefaßt.

Im Falle der Phenylacetone **5** wurde nur 1 Äquivalent Base zur Anionenherstellung eingesetzt. Im übrigen wurde wie bei den Acetophenonen und Propiophenonen gearbeitet. Die aus jeweils mindestens 3 Versuchen gemittelten Daten sind in Tab. 6 zusammengestellt.

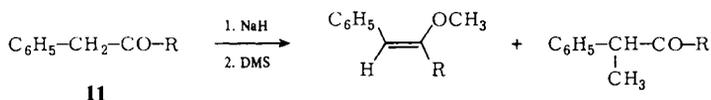
Tab. 6. Q_O/Q_C -Verhältnisse bei der Methylierung der *p*-substituierten Phenylacetone-Enolate **6** mit DMS und MeI und charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Produkte (CDCl_3 ; $\delta(\text{ppm})$)

6	R	Q_O/Q_C (DMS)	Q_O/Q_C (MeI)	OCH ₃ (s; 3 H)	$^1\text{H-NMR}$		
					=CHC ₆ H ₅ (q; 1 H)	CHCH ₃ (d; 3 H)	CHCH ₃ (q; 1 H)
a	(CH ₃) ₂ N	0.3 ± 0.05	nur C	3.62	5.20	1.33	3.66
b	CH ₃ O	0.6 ± 0.1	nur C	3.68	5.28	1.35	3.69
c	CH ₃	1.0 ± 0.1	nur C	3.70	5.27	1.37	3.71
d	H	1.0 ± 0.1	nur C	3.60	5.24	1.35	3.73
e	F	1.2 ± 0.1	nur C	3.65	5.26	1.34	3.80
f	Cl	1.2 ± 0.1	nur C	3.70	5.20	1.36	3.75
g	NC	1.4 ± 0.1	nur C	3.78	5.30	1.42	3.78



10	a	b	c	d	e	f
R	(CH ₃) ₂ N ⁷²⁾	CH ₃ O ⁷³⁾	CO ₂ CH ₃ ⁷⁴⁾	CO ₂ C ₆ H ₅ ⁷⁵⁾	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇ ⁷⁶⁾

10	g	h	i	j	k	l	m
R	i-C ₃ H ₇ ⁷⁷⁾	t-C ₄ H ₉ ⁷⁸⁾	F ⁷⁹⁾	Cl	Br	CO ₂ CH ₃ ⁸⁰⁾	(CH ₃) ₃ N [⊖]]CH ₃ OSO ₃ [⊖]



11	a	b	c	d
R	CH ₃ O	C ₆ H ₅	H	H ₃ CO ₂ C ⁷⁰⁾

Auf die beschriebene Weise wurden auch die ω -substituierten Acetophenone **10** (**10m** wurde durch Alkylierung von **10a** mit DMS erhalten) und Benzylcarbonylverbindungen **11** mit Natriumhydrid und DMS umgesetzt. Die Ergebnisse sind in den Tab. 7 und 8 zusammengefaßt.

Tab. 7. Q_O/Q_C -Verhältnisse bei der Methylierung der ω -substituierten Acetophenone **10** mit DMS in HMPT und charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Produkte ($\text{CDCl}_3/\delta(\text{ppm})$)

	R	Q_O/Q_C	OCH_3 (s; 3H)	$^1\text{H-NMR}$ = CH - R (1H)	CHR - CH ₃ (3H)
10a	$(\text{CH}_3)_2\text{N}$	30	3.53	5.75 (s)	
10b	CH_3O	20 ± 2	3.60	6.18 (s)	1.49 (d)
10c	CO_2CH_3	(Zers.)			
10d	$\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	(Zers.)			
3f	CH_3	4.7 ± 0.5	3.52	5.33 (q)	1.16 (d)
10e	CH_2CH_3	5.0 ± 0.5	3.35	5.24 (t)	1.17 (d)
10f	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	5.8 ± 0.5	3.32	5.22 (t)	1.02 (d)
10g	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}$	5.8 ± 0.5	3.32	5.02/5.07 (m)	1.10 (d)
10h	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$	30	3.36	5.01 (s)	
11b	C_6H_5	$15 \pm 2^{\text{a)}$ $5 \pm 1^{\text{b)}$	3.57	6.09 (s)	1.52 (d)
1d	H	5.0 ± 0.5	3.72	4.20 (d) 4.65 (d)	1.23 (t)
10i	F	(Zers.)			
10j	Cl	(Zers.)			
10k	Br	(Zers.)			
10l	CO_2CH_3	1.4 ± 0.1	3.77	5.59 (s)	1.42 (d)
10m	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{N}^{\oplus}$ $\text{CH}_3\text{OSO}_3^{\ominus}$	30	3.83	5.83 (s)	

^{a)} In 10 ml HMPT (homogene Lösung). – ^{b)} In 5 ml HMPT (nur teilweise gelöst).

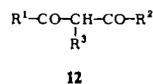
Tab. 8. Q_O/Q_C -Verhältnisse bei der Methylierung der Anionen der Benzylcarbonylverbindungen **11** mit DMS in HMPT und charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Produkte ($\text{CDCl}_3/\delta(\text{ppm})$)

	R	Q_O/Q_C	OCH_3 (s; 3H)	$^1\text{H-NMR}$ -CH= (1H)	CHCH ₃ (d; 3H)	CHCH ₃ (q; 1H)
11a	OCH_3	nur C			1.43	3.61
5d	CH_3	1.0	3.70	5.27 (s)	1.37	3.71
11b	C_6H_5	15 ± 1	3.57	6.09 (s)	1.52	4.69
11c	H	nur O	3.65 ^{a)} 3.23 ^{b)}	5.17 (d ^{a)} 5.77 (d ^{b)}		
11d	CO_2CH_3	nur O	3.77	7.00 (s)		

^{a)} *cis*- β -Methoxystyrol. – ^{b)} *trans*- β -Methoxystyrol (*cis:trans* = 7:2).

β -Dicarbonylverbindungen, β -Cyan-carbonylverbindungen

Die meisten der bisher in der Literatur beschriebenen Selektivitätsuntersuchungen bei Alkylierungen von Enolaten wurden mit Acetessigester (z. B. ^{31,32,34,44}) oder ähnlichen β -Dicarbonyl-

Tab. 9. Q_O/Q_C -Verhältnisse bei der Methylierung der Na-Salze der β -Dicarbonylverbindungen **12** und charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Produkte (CDCl_3 ; $\delta(\text{ppm})$)

12	R ¹	R ²	R ³	Q_O/Q_C	$^1\text{H-NMR}$		CH ₃
					OCH ₃ (s; 3H)	=CH (1H)	
a	CH ₃ O	CH ₃ O	H	nur C			1.44 (d; 3H)
b	CH ₃ O	H	H	nur O	3.82	6.35 (d)	
c	CH ₃ O	CO ₂ C ₂ H ₅	H	nur O	3.66 3.90	5.22 (s) 6.12 (s)	
d	CH ₃	CH ₃ O	H	3.50 ± 0.1	3.57	4.93 (s)	1.33 (d; 3H)
e	CH ₃	CH ₃	H	10 ± 0.5	3.64	5.50 (s)	1.29 (d; 6H)
f	C ₆ H ₅	CH ₃ O	H	1.40 ± 0.1	3.77	5.59 (s)	1.42 (d; 3H)
g	C ₆ H ₅	CH ₃	H	2.20 ± 0.1	3.72	6.12 (s)	1.42 (d; 3H)
h	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	2.50 ± 0.1	3.85	6.18 (s)	1.57 (d; 3H)
i	C ₆ H ₅	H	H	nur O	3.82	6.35 (d)	
j	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	H	nur O (30%)	3.82 (6H)	6.26 (s)	
k	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₆ H ₅	nur C (40%)			1.85 (s; 3H)

Analog wie **12** wurden die Nitrile **13** methyliert (s. Tab. 10).

Tab. 10. Q_O/Q_C -Verhältnisse bei der Methylierung der Na-Salze der α -Cyancarboxylverbindungen **13** und charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Produkte (CDCl_3 ; $\delta(\text{ppm})$)

	13	Q_O/Q_C	$^1\text{H-NMR}$	
			OCH ₃	CH ₃
a	NC-CH ₂ -CO ₂ CH ₃	nur C		1,60(s; 6 H) ^{a)}
b	$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3^{83)} \end{array}$	nur C		1,83(s; 3 H)
c	$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3^{83)} \end{array}$	1,7	3,40(s; 3 H)	1,66(s; 3 H)
d	$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3^{83)} \end{array}$	1,2	3,70(s; 3 H)	1,65(s; 3 H)
e	$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3^{83)} \end{array}$	2,4	3,46(s; 3 H)	1,64(s; 3 H)
f	$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CO}-\text{CO}_2\text{CH}_3^{84)} \end{array}$	nur O	3,83(s; 3 H)	

a) Zweifach alkyliertes Produkt

verbindungen^{34,81)} durchgeführt. Das Augenmerk wurde allerdings bisher kaum auf den Substituenteneinfluß gerichtet.

Um sterische Effekte auszuschließen, die die Planarität des Systems beeinflussen könnten, wurden vorzugsweise die Systeme **12** mit R³ = H studiert. Einzige Ausnahme war das Anion des Phenylmalonsäure-dimethylesters (**12k**), das aber nur das mit **12a**

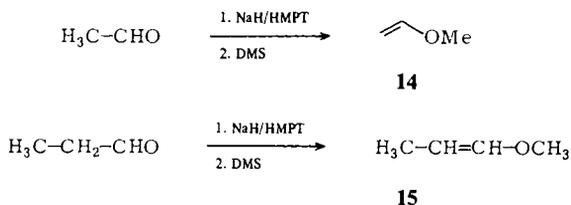
erhaltene Ergebnis bestätigt. Die Methylierungsexperimente wurden nach dem Standardverfahren durchgeführt. Ein Überschuß an Natriumhydrid muß vermieden werden, da nach der ersten Methylierung äußerst rasch nochmals Deprotonierung und Methylierung eintritt. Die Ergebnisse sind in Tab. 9 zusammengefaßt.

Einfache Carbonylverbindungen

Angesichts der starken Abhängigkeit des Q_O/Q_C -Verhältnisses vom Substituentenmuster stellt sich die Frage nach dem Verhalten des Grundkörpers der Enolat-Anionen, dem Anion des Acetaldehyds. Bei der Deprotonierung von Acetaldehyd tritt vor allem Kondensation mit noch vorhandenem Aldehyd ein. Daher wurde versucht, das Acetaldehyd-Anion aus Vinylalkoholderivaten herzustellen⁸⁵⁻⁹¹⁾; nach Einwirkung von DMS auf die Produktgemische ließen sich aber keine Alkylierungsprodukte des Acetaldehyds auffinden. Über die Herstellung der Kaliumenolate von substituierten Aldehyden mit Kaliumhydrid und ihre C-Alkylierung wurde kürzlich berichtet^{92,93)}.

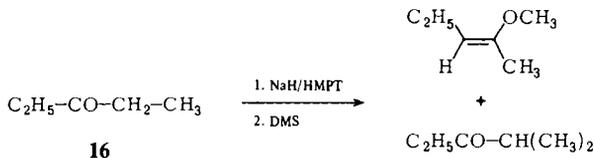
Es wurde deshalb eine schlechte Ausbeute bei der Darstellung des Anions aus Acetaldehyd und Natriumhydrid in Kauf genommen. Die anschließende Umsetzung mit DMS ergab nur O-Alkylierung; der entstandene Methylvinylether (**14**) wurde in einem auf -78°C gekühlten Kolben aufgefangen. Weitere Alkylierungsprodukte konnten nicht nachgewiesen werden.

Die Methylierung von Propionaldehyd unter analogen Bedingungen ergibt gleichfalls nur den Enolether **15**.



Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit dem Befund, daß auch das Anion des Phenylacetaldehyds (**11c**) ausschließlich am Sauerstoff alkyliert wird (vgl. Lit.⁵⁴⁾; Natriumformylessigester wird in HMPT ebenfalls nur O-alkyliert⁹⁴⁾, Thalliumsals von substituierten Formylessigestern dagegen liefern vorwiegend C-Alkylprodukte⁹⁵⁾.

Die Methylierung von Diethylketon (**16**) schließlich führt zu einem O/C-Verhältnis von 1.1 ± 0.1 .



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Verwendete Geräte: ^1H -Kernresonanzspektrometer A 60 (Varian), Tetramethylsilan interner Standard. – IR-Spektralphotometer Modell 125 und Modell 157 (Routinemessungen) (Perkin Elmer). – Massenspektrometer MS 902 (AEI). – Schmelzpunkte: Bestimmung in Kapillaren, nicht korrigiert. – Die Reinigung der Lösungsmittel erfolgte nach den üblichen Standardvorschriften^{96,97}); HMPT wurde nach der Methode von Kloosterziel⁵⁴) absolutiert.

Zu Tabelle 1: Q_O/Q_C -Verhältnisse und Gesamtausbeuten () bei den Methylierungen von **4f** in Abhängigkeit vom Lösungsmittel (Vorschrift B, statt HMPT jedoch 5 ml des jeweiligen Lösungsmittels und 1.32 g 18-Krone-6 (5.0 mmol))

Lösungsmittel	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
Hexan	1.13 (91)	1.22 (93)	1.26 (87)
Benzol	1.45 (88)	1.47 (92)	1.57 (93)
Ether	1.55 (93)	1.65 (90)	
THF	1.24 (89)	1.31 (92)	1.34 (91)
DMSO	2.22 (92)	2.34 (89)	2.35 (88)
HMPT	3.60 (90)	3.78 (93)	

(4-Methoxyphenyl)aceton (**5b**): 13.6 g **7b** (0.10 mol) wurden mit 18.3 g 2-Chlorpropionsäuremethylester (0.15 mol) zu 11.1 g Epoxyzimtsäureester **8**⁷¹) umgesetzt, und zu diesem, gelöst in 150 ml Benzol, 7.1 g (0.050 mol) Bortrifluorid-Etherat getropft. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde 3 h mit 100 ml 6 N HCl zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Ether extrahiert, die organische Phase mit Natriumcarbonat und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der nach Abdampfen des Ethers verbleibende Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 4.7 g (29%), farblose Flüssigkeit, Sdp. 83–84 °C/0.02 mbar (Lit.⁶⁶) 136–142 °C/10–14 mbar).

Nach demselben Verfahren wurden **5a**, **c**, **e–g** hergestellt:

[4-(Dimethylamino)phenyl]aceton (**5a**): Aus 14.9 g **7a** (0.10 mol). Ausb. 5.7 g (32%), gelbe Flüssigkeit, Sdp. 86–89 °C/0.02 mbar (Lit.⁶⁵) 120 °C/2 mbar).

(4-Methylphenyl)aceton (**5c**): Aus 12.0 g **7c** (0.10 mol). Ausb. 5.8 g (43%), farblose Flüssigkeit, Sdp. 45–47 °C/0.02 mbar (Lit.⁶⁷) 104–106 °C/10 mbar).

(4-Fluorphenyl)aceton (**5e**): Aus 12.4 g **7e** (0.10 mol). Ausb. 5.4 g (36%), farblose Flüssigkeit, Sdp. 100–101 °C/12 mbar (Lit.⁶⁸) 106–107 °C/18 mbar).

(2-Chlorphenyl)aceton (**5f**): Aus 14.1 g **7f** (0.10 mol). Ausb. 6.2 g (37%), farblose Flüssigkeit, Sdp. 68–70 °C/0.02 mbar (Lit.⁶⁹) 85–86 °C/1 mbar).

4-(2-Oxopropyl)benzotrifl[4-(Cyanphenyl)aceton] (**5g**): Aus 13.1 g **7g** (0.10 mol). Ausb. 3.8 g (24%), farblose Nadeln, Schmp. 82–84 °C (Lit.^{69a}) 78–80 °C).

Trimethylphenacylammonium-methylsulfat (**10m**): 16.3 g **10a** (0.10 mol), gelöst in 20 ml Acetonitril, wurden mit 12.6 g Dimethylsulfat (DMS) (0.10 mol), gelöst in 20 ml Acetonitril, versetzt. Die Lösung erwärmte sich zur Siedehitze und wurde 5 min bei dieser Temp. gehalten. Die nach Abkühlen auskristallisierten Nadeln wurden aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 21.7 g (75%), farblose Nadelchen, Schmp. 162–164 °C. – ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 3.39 (9H; s), 3.39 (3H; s), 5.33 (2H; s), 7.64 (3H; m), 7.97 (2H; m).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ (289.4) Ber. C 49.82 H 6.62 N 4.84 Gef. C 50.09 H 6.76 N 4.54

Allgemeine Vorschrift A für die Deprotonierung von 1, 5, 10, 12 und die Methylierung der entstandenen Natriumsalze: In einem im Stickstoffstrom ausgeheizten Schlenkkolben wurden 0.12 g mit Benzol und Ether gereinigtes Natriumhydrid (5.0 mmol) in 5 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) suspendiert. Dazu wurden unter Wasserkühlung 5.0 mmol der Carbonylverbindung gegeben. Nach Ende der Gasentwicklung wurde die auf 20°C thermostatisierte Lösung auf einmal mit 1.26 g Dimethylsulfat (DMS) (10 mmol) versetzt. Die Lösung wurde mit 50 ml Ether verdünnt, zur Entfernung des überschüssigen DMS einmal mit 5 ml 2 N Dimethylaminlösung und anschließend dreimal mit je 5 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wurde der Ether i. Vak. abgedampft und die Produktzusammensetzung ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

Zu den Tabellen 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10: Q_O/Q_C-Verhältnisse und Gesamtausbeuten (%) bei den einzelnen Methylierungsreaktionen mit DMS bzw. Mel zum Studium des Substituenteneffekts

a)	Q _O /Q _C (% Gesamtausbeute) mit DMS			b)	Q _O /Q _C (% Gesamtausbeute) mit Mel		
	1	2	3		1	2	3
1 a	0.9 (52)	1.1 (45)	1.2 (60)	A			
b	2.3 (58)	2.4 (60)	2.6 (48)				
c	4.7 (50)	4.8 (55)	5.0 (52)				
d	4.6 (61)	5.0 (56)	5.3 (52)				
e	6.9 (54)	7.0 (57)	7.1 (49)				
f	15.5 (55)	16.0 (47)	17.0 (48)				
3 a	1.1 (92)	1.2 (90)	1.2 (93)	B			
b	2.2 (91)	2.3 (89)	2.4 (92)		0.06 (87)	0.08 (90)	
c	4.1 (93)	4.2 (94)	4.3 (91)		0.09 (91)	0.11 (91)	0.12 (92)
d	4.0 (90)	4.2 (92)	4.2 (90)				
e	4.2 (89)	4.3 (94)	4.3 (92)				
f	4.8 (90)	4.9 (91)	5.0 (93)		0.11 (93)	0.11 (91)	0.13 (90)
g	5.1 (92)	5.1 (91)	5.3 (90)		0.09 (92)	0.10 (94)	0.11 (87)
h	6.8 (91)	7.1 (89)	7.2 (93)		0.18 (89)	0.21 (92)	0.22 (93)
i	2.8 (89)	2.9 (90)	3.2 (88)				
j	18.7 (92)	19.1 (93)	19.6 (90)				
5 a	0.25 (91)	0.31 (88)	0.34 (92)	A	<.03 (92)	<.03 (87)	
b	0.57 (92)	0.58 (87)	0.64 (89)		<.03 (94)	<.03 (91)	
c	0.94 (90)	1.05 (91)	1.10 (88)		<.03 (90)	<.03 (89)	
d	0.96 (88)	1.02 (92)	1.03 (86)		<.03 (91)	<.03 (88)	
e	1.15 (92)	1.10 (89)	1.25 (91)		<.03 (92)	<.03 (67)	
f	1.13 (94)	1.21 (91)	1.24 (92)		<.03 (91)	<.03 (89)	
g	1.35 (91)	1.37 (88)	1.50 (90)		<.03 (89)	<.03 (88)	
h	1.38 (90)	1.41 (93)	1.43 (94)		<.03 (90)	<.03 (86)	
10 a	>30 (91)	>30 (89)	>30 (93)	A			
b	18.5 (87)	19.7 (88)	22.6 (92)				
c	Zersetzung						
d	Zersetzung						
e	4.6 (94)	4.9 (90)	5.4 (91)				
f	5.5 (89)	5.6 (92)	6.3 (92)				
g	5.4 (90)	5.9 (87)	6.2 (99)				
h	>30 (92)	>30 (94)	>30 (91)				
i	Zersetzung						
j	Zersetzung						
k	Zersetzung						
l	1.3 (87)	1.3 (92)	1.5 (90)				
m	>30 (86)	>30 (89)	>30 (91)				

Tab. (Fortsetzung)

a)	Q_O/Q_C (% Gesamtausbeute) mit DMS			b)	Q_O/Q_C (% Gesamtausbeute) mit Mel		
	1	2	3		1	2	3
11 a	<0.03 (90)	<0.03 (91)	<0.03 (93)	B			
c	14.3 (89)	14.9 (88)	15.7 (92)				
b	{	4.3 (91)	4.9 (93)		5.9 (87)		
d		>30 (94)	>30 (90)		>30 (92)		
d	>30 (87)	>30 (94)	>30 (91)				
12 a	<0.03 (94)	<0.03 (93)	<0.03 (90)	A			
b	>30 (80)	>30 (82)	>30 (78)				
c	>30 (70)	>30 (81)	>30 (84)				
d	3.3 (90)	3.6 (94)	3.7 (91)				
e	9.4 (87)	9.9 (92)	10.5 (89)				
f	1.3 (85)	1.4 (88)	1.5 (87)				
g	2.1 (86)	2.3 (91)	2.3 (85)				
h	2.4 (81)	2.5 (87)	2.6 (83)				
i	>30 (60)	>30 (67)	>30 (71)				
j	>30 (28)	>30 (32)	>30 (30)				
k	<0.03 (40)	<0.03 (37)	<0.03 (41)				
13 a	<0.03 (88)	<0.03 (87)	<0.03 (92)	B			
b	<0.03 (91)	<0.03 (85)	<0.03 (87)				
c	1.6 (75)	1.7 (80)	2.0 (80)				
d	1.1 (82)	1.2 (77)	1.3 (74)				
e	2.2 (76)	2.5 (74)	2.6 (80)				
f	>30 (80)	>30 (82)	>30 (78)				

a) Edukt. – b) Deprotonierungs-/Methylierungs-Vorschrift. – c) In 10 ml HMPT (homogene Lösung).
– d) In 5 ml HMPT (nur teilweise gelöst).

Vorschrift B: Bei den Verbindungen **3**, **11** und **13** wurde analog, aber mit 0.24 g Natriumhydrid (10 mmol), 5.0 mmol Carbonylverbindung und 1.26 g DMS (10 mmol) gearbeitet.

Methylvinylether (14): In einer im Stickstoffstrom ausgeheizten Destillationsapparatur wurden im Destillationskolben 0.36 g Natriumhydrid (15 mmol) in 20 ml HMPT suspendiert. Dazu wurden bei 5 °C rasch 0.44 g Acetaldehyd (10 mmol) getropft. Nach Ende der Wasserstoffentwicklung wurde auf 20 °C thermostatisiert und die Vorlage auf –78 °C abgekühlt. Bei Zugabe von 1.26 g DMS (10 mmol) trat heftige Reaktion ein, und es bildete sich Kondensat in der Vorlage. Der Destillationskolben wurden unter reduziertem Druck (100 mbar) auf 70 °C erwärmt; es ging aber kein weiteres Produkt über. Das Kondensat wurde in Tetrachlormethan aufgenommen und ¹H-NMR-spektroskopisch analysiert. Ausb. 0.45 g (78%), 0.47 g (81%). ¹H-NMR-Spektrum s. Tab. 11.

Isopropenylmethylether (15): Wie für **14** beschrieben aus 0.58 g Propionaldehyd (10 mmol), Ausb. 0.61 g (85%), 0.64 g (89%). ¹H-NMR-Spektrum s. Tab. 11.

Methylierung von Diethylketon (16): Wie für **14** beschrieben aus 0.86 g (10 mmol) Diethylketon, aber Destillationskolben zur Produktisolierung auf 80 °C bei 10 mbar Druck erhitzt. Ausb. 0.70 g (81%), 0.75 g (87%). ¹H-NMR-Spektrum s. Tab. 11.

Zu Tabelle 2: Q_O/Q_C -Verhältnisse und Gesamtausbeuten () bei den Methylierungen von **4f** in HMPT (Vorschrift B, aber HMP-T-Menge und Temperatur variiert. Verwendung von 1.42 g MeI (10 mmol) bzw. 1.4 g TMP (10 mmol) bzw. 1.26 g DMS (10 mmol))

mol/l	T (°C)	MeI			DMS			TMP		
		Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
1	20	0.09 (88)	0.09 (94)	0.12 (89)	4.8 (92)	4.7 (87)	5.1 (81)	3.5 (93)	4.0 (95)	
	40	0.19 (90)	0.22 (88)	0.21 (91)	5.3 (91)	4.7 (94)	4.9 (90)	2.6 (94)	3.0 (91)	
	60				5.0 (93)	5.3 (91)	4.9 (88)	2.3 (92)	2.3 (89)	2.5 (93)
0.5	20	0.06 (87)	0.08 (92)		5.7 (89)	6.2 (95)				
	40									
	60									
0.2	20	0.05 (89)	0.07 (92)	0.06 (93)	6.7 (85)	6.2 (92)	6.8 (90)			
	40									
	60									
0.1	20	0.04 (92)	0.04 (87)	0.06 (94)	9.3 (92)	9.6 (89)	9.7 (91)	3.1 (87)	3.6 (92)	3.5 (89)
	40	0.11 (87)	0.13 (91)		13.5 (88)	14.7 (87)	13.7 (91)	3.1 (92)	3.5 (95)	
	60									

Zu Tabelle 3: Q_O/Q_C -Verhältnisse und Gesamtausbeuten () bei den Methylierungen von **6d** in HMPT (Methode A)

mol/l	T (°C)	MeI			DMS			TMP		
		Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
1	20	0.03 (87)	0.03 (91)	0.03 (88)	0.9 (87)	1.1 (91)	0.8 (88)	0.8 (85)	0.6 (93)	
	40	0.03 (89)	0.03 (85)		0.4 (91)	0.6 (93)		0.9 (92)	1.1 (91)	
	60				0.4 (92)	0.6 (90)	0.5 (86)	1.3 (91)	1.4 (89)	
0.5	20	0.03 (90)	0.03 (88)		0.9 (91)	1.1 (92)	0.8 (94)	0.7 (88)	0.9 (90)	
	40									
	60									
0.2	20				2.1 (87)	2.3 (89)	2.1 (86)			
	40									
	60									
0.1	20	0.03 (90)	0.03 (88)					1.0 (89)	0.9 (92)	
	40	0.03 (92)	0.03 (91)					1.1 (90)	1.2 (85)	
	60									

Tab. 11. Q_O/Q_C -Verhältnisse bei der Methylierung der Enolate von Acetaldehyd, Propionaldehyd und Diethylketon sowie strukturwichtige $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Produkte

Edukt	Q_O/Q_C	CH_3O	$\text{RCH}=\text{}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$=\text{CH}-\text{OCH}_3$
MeCHO	> 30	3.56 (s; 3H)	4.06 (m; 1H) ^Z 3.90 (m; 1H) ^E		6.47 (m; 1H)
EtCHO	> 30	3.58 (s; 3H) ^{a)} 3.62 (s; 3H) ^{b)}	4.60 (m; 1H) 4.28 (m; 1H)		6.20 (m; 1H) 5.77 (m; 1H)
Et ₂ CO	1.1 ± 0.1	3.49 (s; 3H)	4.46 (q; 1H) Z:E = 8:5	1.05 (d; 6H)	

a) *cis.* – b) *trans.*

- 1) III. Mittel.: R. Gompper und R. Sobotta, *Synthesis* **1979**, 385.
- 2) Aus der Dissertation von H.-H. Vogt, Universität München 1977.
- 3) H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., S. 492 ff, Benjamin, Menlo Park, Calif. **1972**.
- 4) W. J. Le Noble, *Synthesis* **1970**, 1.
- 5) R. Gompper, *Angew. Chem.* **76**, 412 (1964); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **3**, 560 (1964).
- 6) R. Gompper und H.-U. Wagner, *Angew. Chem.* **88**, 389 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 321 (1976).
- 7) F. Pfommer, *Chem. Ztg.* **81**, 457 (1957).
- 8) N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood und D. C. Iffland, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 6269 (1955).
- 9) A. Brandström, *Ark. Kemi* **6**, 155 (1953).
- 10) I. Forsblad, *Ark. Kemi* **15**, 403 (1960).
- 11) D. Y. Custin und D. H. Dybrig, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 225 (1962).
- 12) J. Hine, *J. Org. Chem.* **31**, 1236 (1966).
- 13) R. G. Pearson und J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1827 (1967).
- 14) G. Klopman und F. Hudson, *Theor. Chim. Acta* **8**, 165 (1967).
- 15) G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 233 (1968).
- 16) S. A. Sheveler, *Russ. Chem. Rev.* **1970**, 844.
- 17) R. F. Hudson, *Angew. Chem.* **85**, 63 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 36 (1973).
- 18) R. G. Pearson, *Hard and Soft Acids and Bases*, Dowden, Hutchinson and Ross, Stroudsbouurg, Penn. 1973.
- 19) G. Klopman, *Chemical Reactivity and Reaction Paths*, Wiley, New York 1974.
- 20) H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., S. 520, 523, 530, Benjamin, Menlo Park, Calif. **1972**.
- 21) C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, S. 565, G. Bell, London 1953.
- 22) Römpps Chemie Lexikon, Franck'sche Verlagshandlung, Stuttgart 1974.
- 23) D. J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, S. 206, Academic Press, New York 1965.
- 24) N. Kornblum, R. Seltzer und P. Haberfield, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1148 (1963).
- 25) C. Agag, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2183.
- 26) J. F. Coetzee und C. D. Ritchie, *Solut-Solvent-Interactions*, Dekker, New York 1969.
- 27) A. J. Parker, *Adv. Org. Chem.* **5**, 1 (1965).
- 28) A. J. Parker, *Adv. Phys. Org. Chem.* **5**, 173 (1967).
- 29) H. E. Zaugg, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 837 (1961).
- 30) H. D. Zook, *J. Org. Chem.* **33**, 2222 (1968).
- 31) G. Bram, F. Guibe und P. Sarthou, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **277**, 429 (1973).
- 32) F. Guibe, P. Sarthou und G. Bram, *Tetrahedron* **30**, 3139 (1974).
- 33) Y. Hara und M. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **49**, 1126 (1976).

- 34) A. L. Kurts, A. Macias, I. P. Beletskaya und O. A. Reutov, *Tetrahedron* **27**, 4759, 4769, 4777 (1971).
- 35) A. L. Kurts, S. M. Sakembaeva, I. P. Beletskaya und O. A. Reutov, *Zh. Org. Khim.* **9**, 1553 (1973).
- 36) J. A. Miller und H. D. Zook, *J. Org. Chem.* **42**, 2629 (1977).
- 37) S. Shinkai, T. Fukunaga und O. Manabe, *J. Org. Chem.* **44**, 4990 (1979).
- 38) V. Gutmann, *Angew. Chem.* **82**, 858 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 843 (1970).
- 39) V. Gutmann, *Coord. Chem. Rev.* **18**, 225 (1976).
- 40) E. M. Arnett und V. M. De Palma, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5828 (1977); V. M. De Palma und E. M. Arnett, ebenda **100**, 3514 (1978).
- 41) B. Dietrich, J. M. Lehn und J. P. Sauvage, *Chem. Commun.* **1970**, 1055.
- 42) J. J. Christensen, D. J. Eatough und R. M. Izatt, *Chem. Rev.* **74**, 351 (1974).
- 43) G. W. Gokel und H. D. Durst, *Synthesis* **1976**, 168.
- 44) C. Cambillan, P. Sarthou und G. Bram, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 281.
- 45) A. L. Kurts, S. M. Sakembaeva, I. P. Beletskaya und O. A. Reutov, *Zh. Org. Khim.* **10**, 1572 (1974).
- 46) A. L. Kurts, P. I. Dem'yanov, I. P. Beletskaya und O. A. Reutov, *Zh. Org. Khim.* **9**, 1313 (1973).
- 47) N. Kornblum und A. D. Lusie, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2705 (1959).
- 48) W. J. Le Noble und H. F. Morris, *J. Org. Chem.* **34**, 1969 (1969).
- 49) G. Brieger und W. M. Pelletier, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3555.
- 50) S. J. Rhoads und R. W. Hasbrouck, *Tetrahedron* **22**, 3557 (1966).
- 51) W. J. Le Noble und J. E. Puerta, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1087.
- 52) H. Rinderknecht, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5770 (1951).
- 53) R. Gompper, W. Schmidt und M. Osman, unveröffentlicht.
- 54) G. J. Heizwolf und H. Kloosterziel, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **89**, 1153 (1970).
- 55) W. Kunz und H. Kristinsson, *Helv. Chim. Acta* **62**, 872 (1979).
- 56) A. W. Nineham, *J. Chem. Soc.* **1952**, 635.
- 57) R. Adams und C. R. Noller, *Org. Synth.* **1**, 109.
- 58) L. Berend und P. Herms, *J. prakt. Chem.* **2**, **74**, 134 (1906).
- 59) L. Gattermann, R. Ehrhardt und H. Maisch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **23**, 1203 (1890).
- 60) C. R. Nollers und R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **46**, 1892 (1924).
- 61) R. T. Lagemann, B. F. Landrum, C. T. Lester und O. Milner, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1602 (1952).
- 62) L. M. Long und H. R. Henze, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 1939 (1941).
- 63) B. L. Zenitz und W. H. Hartung, *J. Org. Chem.* **11**, 444, 446, 447 (1946).
- 64) (Eastman-Kodak Co.) (Erf. R. H. Sprangne), US Pat. 2 622 082, Dec. 16 (1952) [*Chem. Abstr.* **47**, P 3159 c (1953)].
- 65) J. Finkelstein, J. A. Romano, E. Chiang und J. Lee, *J. Med. Chem.* **6**, 153 (1963).
- 66) G. D. Goodall und R. D. Haworth, *J. Chem. Soc.* **1930**, 2483.
- 67) T. I. Temnikova und V. J. Vekster, *Zhur. Obshch. Khim.* **19**, 1318 (1949).
- 68) C. M. Suter und A. W. Weston, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 602 (1941).
- 69) ^{69a)} T. M. Patrick jr., E. T. McBee und H. B. Hass, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1135 (1946). – ^{69b)} B. Eistert, H. Juraszyk und T. J. Arackal, *Chem. Ber.* **109**, 640 (1976).
- 70) H. O. House, J. W. Blaker und D. A. Madden, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 6386 (1958).
- 71) *Organikum*, 11. Aufl., S. 523, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1973.
- 72) J. v. Braun und K. Weissbach, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **62**, 2425 (1929).
- 73) M. S. Newman und P. F. Beal, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5161 (1950).
- 74) H. R. Henze und W. C. Craig, *J. Org. Chem.* **10**, **2**, 7 (1945).
- 75) J. B. Rather und E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **41**, 83 (1919).
- 76) Siehe Lit. ⁷¹⁾, S. 354.
- 77) A. Claus, *J. prakt. Chem.* **2**, **46**, 489 (1892).
- 78) E. Berliner und F. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 222 (1950).
- 79) F. Bergmann und A. Kalmes, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 4137 (1954).
- 80) Siehe Lit. ⁷¹⁾, S. 529.
- 81) S. T. Yoffe, K. V. Katsuro, E. E. Kryutcheva und M. I. Kabachnik, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 593.
- 82) V. H. Wallingford, D. M. Jones und A. H. Homeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 576 (1942).
- 83) A. Takada, *Chem. Pharm. Bull.* **9**, 908 (1961).
- 84) Siehe Lit. ⁷¹⁾, S. 521.
- 85) H. O. House, *Rec. Chem. Progr.* **28**, 99 (1967).

- 86) *D. Stork* und *P. F. Hudrlík*, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4462, 4464 (1968).
87) *I. Kuwajima* und *Nakamura*, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 3257 (1975).
88) *R. B. Bates*, *L. M. Kroposki* und *D. E. Potter*, *J. Org. Chem.* **37**, 560 (1972).
89) *M. E. Jung* und *R. B. Blum*, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3791.
90) *A. Reubaum*, *S. P. Siao* und *N. Indictor*, *J. Polymer Sci.* **56**, 17 (1962).
91) *F. Weygand*, *A. Schroll* und *H. Daniel*, *Chem. Ber.* **97**, 857 (1964).
92) *P. Groenewegen*, *H. Kallenberg* und *A. van der Gen*, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 491.
93) *D. Ladjama* und *J. J. Riehl*, *Synthesis* **1979**, 504.
94) *B. Föhlisch* und *W. Giering*, *Synthesis* **1980**, 231.
95) *E. S. Stratford* und *R. W. Curley jr.*, *J. Org. Chem.* **45**, 2576 (1980).
96) *W. Bunge* in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. I/2, S. 765, Thieme, Stuttgart 1959.
97) *A. Weissberger* und *E. S. Proskauer*, *Organic Solvents*, Bd. VII von *Technique of Organic Chemistry*, Interscience Publ., New York 1955.

[420/80]