

Notizen/Notes

Erschöpfende α -Alkylierung von Fünfring-Ketonen mit Natriumhydrid und Dimethylsulfat oder Ethyliodid

Rudolf Knorr*, Johann Mehlstäubl und Petra Böhler

Institut für Organische Chemie der Universität München,
Karlstraße 23, D-8000 München 2

Eingegangen am 10. Mai 1989

Key Words: Cycloalkanones / Dimethyl sulfate / Peralkylation / Sodium hydride

Exhaustive α -Alkylation of Five-Membered Ring Ketones by Sodium Hydride and Dimethyl Sulfate or Ethyl Iodide

C_α -Permethylation may be carried out by addition of a base-sensitive ketone like cyclopentanone to the inexpensive and stable mixture of sodium hydride and dimethyl sulfate. Exhaustive C_α -ethylation is exemplified with sodium hydride by simultaneous introduction of ketone **4** and ethyl iodide. The ^{13}C -NMR absorptions of 1,3-alkylated 2-indanones **3–5** are assigned and some of the CH coupling constants reported.

Bei der erschöpfenden C_α -Alkylierung des Cyclopentanons ist die Wahl der Base von entscheidender Bedeutung.

Zur Herstellung von 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanon¹⁾ (**1**) mußte die Umsetzung mit Natriumamid und Methyliodid mehrmals wiederholt werden²⁾. Auch beim Zutropfen von Natrium-*tert*-amylalkoholat in Benzol zu vorgelegtem Dimethylsulfat und Cyclopentanon in Ether resultierten Produktgemische^{3,4)}, die nach Aufarbeitung, erneuter Methylierung und Trennoperationen nur 35% **1** lieferten⁴⁾. Bei alternativen Synthesen durch Cyclisierung von 2,2,5,5-Tetramethyladipinsäure-Derivaten erhielt man zwar **1**⁵⁾ oder dessen Imin⁶⁾ ohne aufwendige Reinigungsoperationen, doch blieben die Gesamtausbeuten über die Dicarbonsäure⁵⁾ schlecht und über das Dinitril⁶⁾ mäßig.

Zur präparativ günstigsten Permethylierung cyclischer^{7,8)} und acyclischer⁷⁾ Ketone mit Methyliodid wurden 4.3 Moläquiv. Kaliumhydrid vorgelegt⁷⁾ (83% Ausbeute an **1**). Unter ähnlichen Bedingungen gelangen Tetramethylierungen auch mit dem billigeren Natriumhydrid als Base⁹⁾ oder im heterogenen Basensystem¹⁰⁾. Derartig glatte C-Methylierungen sind bemerkenswert, weil Ketone nach der Deprotonierung durch Kaliumhydrid¹¹⁾ oder Natriumhydrid^{12,13)} mit Alkylierungsmitteln in Tetrahydrofuran (THF) Enolether bilden können.

Die Verwendung von Dimethylsulfat statt Methyliodid erprobten wir jetzt in einer Versuchsführung, die für das leicht^{1,3,4)} aldolisierende Cyclopentanon als besonders geeignet erschien. Literaturangaben¹⁴⁾ ließen vermuten, daß *Dimethylsulfat im Gemisch mit vorgelegtem Natriumhydrid* in THF ausreichend lange stabil sein

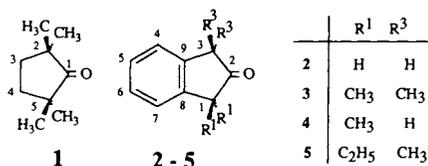
könnte. Wir gaben daher das Cyclopentanon als letzte Reaktionskomponente langsam zu und erhielten bei Raumtemperatur ca. 80% **1** ohne Trennprobleme. Da Reduktion^{7,13)} unter diesen Bedingungen nicht eintrat, durfte das Natriumhydrid im Überschuß eingesetzt werden.

Das Natriumhydrid/Dimethylsulfat-Gemisch ergab jedoch mit zutropftem 2-Indanon¹⁵⁾ (**2**) auch nach anschließendem Erhitzen das 1,1,3,3-Tetramethyl-2-indanon (**3**) in wesentlich schlechterer Ausbeute und Qualität als mit Methyliodid nach dem klassischen Verfahren¹⁶⁾, durch Phasentransfer-Methylierung¹⁷⁾ oder im heterogenen Basensystem¹⁸⁾. Vermutlich reagiert Dimethylsulfat nicht genügend rasch, um die konkurrierende Oligomerisierung¹³⁾ des 2-Indanons ganz zurückzudrängen.

Eine zum ^{13}C -NMR-Vergleich beabsichtigte Ethylierung ließ sich mit dem für dieses Vorgehen zu wenig stabilen Diethylsulfat nicht durchführen. Wir tropften daher Ethyliodid im Gemisch mit 1,1-Dimethyl-2-indanon¹⁹⁾ (**4**) zu Natriumhydrid in THF und erhitzen noch 20 h zum Rückfluß. Das in 45proz. Ausbeute isolierte, noch unbekannte 1,1-Diethyl-3,3-dimethyl-2-indanon (**5**) zeigte unabhängig vom Lösungsmittel die gleichen UV-Spektren wie **3**¹⁶⁾ oder **4**¹⁹⁾ und nahezu die gleichen IR-Absorptionen wie **3**¹⁶⁾.

Die Zuordnung der ^{13}C -NMR-Verschiebungen von **5** gelingt schon durch Spektrenvergleiche mit **3** und **4** in Tab. 1 unter Berücksichtigung von β -, γ - und δ -Alkyl-Effekten. Sie wird für alle aliphatischen Kohlenstoff-Atome sowie für C-8 und C-9 durch die CH-Kopplungsfeinstruktur oder die entsprechende Linienverbreiterung in gated-decoupling-Aufnahmen bestätigt. Zusätzlich ergeben sich durch selektives $\{^1\text{H}\}$ -Entkoppeln am 1,1-Dimethyl-2-indanon (**4**) die folgenden CH-Kopplungsbeziehungen. Bei der Bestrahlung der aromatischen Protonen wird das Multiplett bei $\delta = 134.7$ zum klaren Triplett mit $|^2J| = 5.0$ Hz und sollte deswegen zu C-9 gehören, während die Absorption von C-8 breit bleibt; zugleich verschärft sich das vorher verwaschene Multiplett für C-1 und zeigt nun $|^2J| = 4$ Hz. C-1 koppelt nur mit den Methyl-Protonen; denn deren Bestrahlung vereinfacht sowohl die Absorption von C-1 zum scharfen Singulett als auch das zuvor breite Carbonyl-Signal (C-2) zum Triplett mit $|^2J| = 5.5$ Hz, wobei auch C-8 deutlichere Signalstrukturierung gewinnt.

Die für 1,2-Dialkylbenzole anomale Hochfeldverschiebung der Signale für C-4 und C-7 stimmt mit Beobachtungen am Indan und 1,3-Dimethylindan²⁰⁾ überein; für C-7 ist in **5** eine schwache Tiefeldverschiebung gegenüber **4** durch die Ethyl-Gruppen (zusätzliche δ -Substituenten) zu erwarten. Die in der Serie **3–5** am wenigsten veränderliche Absorption wird dem ^{13}C -Kern von C-6 zugeordnet, weil C-5 in **3** um 0.4 ppm gegenüber **4** tieffeldverschoben erscheint (δ -Effekt). Bei Störung der in **3** vorliegenden C_2 -Symmetrie durch die Substituentenvariation in **4** und **5** ändern sich Verschiebungen



der Kohlenstoff-Kerne auf der unveränderten Seite der CO-Bindungsachse also nur wenig.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

Vorsicht: Natriumhydrid kann bei Kontakt mit Wasser explodieren! Die Umsetzungen und Aufarbeitungen müssen im Abzug mit zusätzlicher Sicherheitscheibe und unter Inertgas-Schutz durchgeführt werden.

2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanon (1): Im Dreihalskolben (2 l) mit KPG-Flügelrührer, Tropftrichter (100 ml) mit Druckausgleich, seitlich aufgesetztem Rückflußkühler (mit Blasenähler zur Inertgas-Einleitung) und untergestellter Sicherheitswanne werden 350 ml absol. THF vorgelegt. Man gibt unter Inertgas-Strom vorsichtig 30.0 g Natriumhydrid (80proz., 1.0 mol) zu und tropft dann unter Rühren langsam 85.0 ml Dimethylsulfat (0.9 mol) ein. Nach Abklingen der schwachen H₂-Entwicklung wird der gleiche Tropftrichter unter Inertgas-Strom mit der Lösung von 16.8 g Cyclopentanon (0.2 mol) in 50 ml absol. THF beschickt. Diese Lösung wird unter Rühren so langsam (in ca. 1 h) zugetropft, daß die Temperatur nicht wesentlich über +30°C ansteigt (H₂-Entwicklung!). Wenn der ausfallende Niederschlag steif wird, zieht man die Rührwelle hoch und läßt noch 3 bis 4 d bei Raumtemp. reagieren.

Zur Hydrolyse wird der Tropftrichter unter Inertgas-Strom mit eiskaltem Wasser gefüllt. Unter vorsichtigem Rühren tropft man hinter der Sicherheitscheibe kleine Mengen davon anfangs sehr langsam zu und beobachtet die H₂-Entwicklung am Blasenähler (Inertgas kurzfristig abstellen). Bei abklingender Gasentwicklung wird weiteres eiskaltes Wasser eingetropft und dann noch 1 bis 2 h weitergerührt, bis sich die letzten Reste des Niederschlags aufgelöst haben. Man verdrängt den restlichen Wasserstoff vollständig durch Inertgas und spült dann den Kolbeninhalt mit 500 ml eiskaltem Wasser und mit Diethylether in einen Scheidetrichter (2 l). Die beim viermaligen Extrahieren mit Ether erhaltenen Lösungen werden mit dest. Wasser neutral gewaschen (5mal) und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration (nachwaschen mit Ether) wird der Ether abdestilliert und der Rückstand fraktioniert: Nach einem THF-haltigen Vorlauf gehen 70–90% **1** mit Sdp. ca. 130–150°C/720 Torr über (Lit. 155–156°C¹⁾, 154–155°C⁴⁾, 153°C⁷⁾). — ¹H-NMR (CCl₄)^{7,21)}: δ = 0.99 (s, 4 CH₃), 1.72 (s, 2 CH₂). — ¹³C-NMR: Lit.²²⁾. — 2,4-Dinitrophenylhydrazon von **1**: Schmp. 196–199°C (Lit. 205–206°C⁵⁾).

Wenn bei der Hydrolyse keine H₂-Entwicklung eintritt, kann die Lösung das giftige Dimethylsulfat in größerer Menge enthalten. Man zerstört es durch mehrstündiges Rühren mit einer ausreichenden Menge Ammoniak-Lösung und wäscht die wie oben erhaltenen Ether-Extrakte zusätzlich mit verd. Salzsäure.

1,1-Dimethyl-2-indanon (4): Das Keton bildet sich erst bei der Behandlung mit siedender verd. Schwefelsäure¹⁹⁾. Die erschöpfende Wasserdampfdestillation liefert 46% Ausb.; Sdp. 120–150°C (Badtemp.)/12 Torr (Lit. 49°C/0.1 Torr¹⁹⁾). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30 (s, 2 CH₃), 3.51 (s, CH₂), 7.15 (s). — ¹³C-NMR: s. Tab. 1.

1,1-Diethyl-3,3-dimethyl-2-indanon (5): Zu 6.70 g (28.0 mmol) Natriumhydrid (mit Pentan ölfrei gewaschen) in 20 ml absol. THF tropft man unter Inertgas eine Lösung von 1.80 g (11.2 mmol) 1,1-Dimethyl-2-indanon (**4**) und 6.11 g (39.2 mmol) Ethyliodid in 5 ml absol. THF unter Rühren so langsam, daß die Innentemperatur nicht über +31°C steigt (90 min). Die langsame Gasentwicklung (Ethylen-Nachweis mit Brom-Lösung negativ) endet mit dem Zu-

trofen. Während des 20stdg. Erhitzens zum Rückfluß entfärbt sich die zunächst dunkelrote Lösung allmählich und scheidet dabei einen feinpulvrigen Niederschlag ab. Nach Abkühlen werden Hydrolyse mit 4 ml eiskaltem Wasser (**Vorsicht**, s. oben) und Aufarbeitung wie bei **1** durchgeführt. Die mit 45% Reinausb. (1.10 g) bei 55–57°C/0.001 Torr destillierende, farblose Flüssigkeit wird erst an der Mikro-Spaltröhrenkolonne analytisch rein erhalten. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3068 cm⁻¹, 3043, 3019, 2967 (s), 2928 (s), 2879 (CH), 1745 (CO), 1480, 1455, 1378, 1028, 757. — UV: In Cyclohexan oder Ethanol nahezu deckungsgleich mit λ_{\max} (lg ϵ) = 273 nm (3.20) und Feinstruktur ca. 1000 cm⁻¹ zu geringeren Wellenlängen. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.62 (t, ³J = 7.2 Hz, 2 Ethyl-CH₃), 1.27 (s, 2 CH₃), 1.77 (2 CH₂, distereotop), 7.15 (schmales m, C₆H₄). — ¹³C-NMR: s. Tab. 1.

C₁₅H₂₀O (216.3) Ber. C 83.28 H 9.32 Gef. C 83.49 H 9.21

Tab. 1. ¹³C-NMR-Spektren der 2-Indanone **3–5** in CDCl₃ bei +23°C und 25.15 MHz; δ(ppm), J[Hz], in Klammern Halbwertsbreiten Δν_{1/2} [Hz]

Kern	3		4		5		
	(CH ₃) ₄ δ	δ	1,1-Dimethyl- ¹ J _{CH}	³ J _{CH}	1,1-Diethyl-3,3-dimethyl- δ	¹ J _{CH}	³ J _{CH}
C-1	48.8	50.1		(14) ^{a)}	59.0		(20) ^{a)}
C-2	226.3	220.1		(breit)	226.1		(30) ^{a)}
C-3	48.8	41.6	132 t		49.0		(12) ^{a)}
CH ₃ -1	26.6	25.3	129 q	4.2			
CH ₃ -3	26.6				25.8	129 q	5 q
CH ₂ -1					31.9	128 t	3.5 ^{b)} m
CH ₃ (Et)					9.7	125 q	3.5 ^{b)} t
C-4	122.8	124.6	159 d	m	122.6	157 d	m
C-5	127.5	127.1	160 d	7 d	127.3	160 d	d
C-6	127.5	127.6	159 d	7 d	127.3	160 d	d
C-7	122.8	122.9	159 d	6 d	123.4	158 d	m
C-8	145.7	148.1		(20) ^{a)}	147.6		(17) ^{a)}
C-9	145.7	134.7		m	142.2		(16) ^{a)}

a) Δν_{1/2} [Hz]. — b) ²J_{CH} [Hz].

CAS-Registry-Nummern

1: 4541-35-9 / **3:** 5689-12-3 / **4:** 38634-65-0 / **5:** 121425-51-2 / Cyclopentanon: 120-92-3 / Natriumhydrid: 7646-69-7 / Dimethylsulfat: 77-78-1 / Ethyliodid: 75-03-6

¹⁾ A. Haller, R. Cornubert, *C. R. Acad. Sci.* **158** (1914) 298.

²⁾ A. K. Cheng, J. B. Stothers, C. T. Tan, *Can. J. Chem.* **55** (1977) 447.

³⁾ F. G. Gault, J. E. Germain, J. M. Conia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, 1064.

⁴⁾ J. M. Conia, *Ann. Chim. (Paris), Ser. 12*, **8** (1953) 709 und zwar S. 748; gleiche Vorschrift bei J. M. Conia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 537 und zwar S. 541.

⁵⁾ L. Rand, W. Wagner, P. O. Warner, L. R. Kovac, *J. Org. Chem.* **27** (1962) 1034.

⁶⁾ C. P. Klages, J. Voss, *J. Chem. Res.* **1977**, (S) 146, (M) 1831.

⁷⁾ A. A. Millard, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 1834.

⁸⁾ A. L. J. Beckwith, T. Lawrence, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 1535.

^{9a)} Cyclopentanon: Privatmitteilung Prof. Murray Goodman (28. 7. 1986). — ^{9b)} 4-Methylcyclohexanon: J. F. Arnett, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **37** (1972) 3678. — H. M. Walborsky, L. M. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 2273.

¹⁰⁾ Kaliumhydroxid in Dimethylsulfoxid: C. Finkentey, E. Langhals, H. Langhals, *Chem. Ber.* **116** (1983) 2394. Frau Dr. E. Langhals danken wir für die Mitteilung der ergiebigen Synthese von **1** (90%) mit Methyliodid unter diesen Bedingungen.

¹¹⁾ J. E. Dubois, C. Lion, A. Panaye, *Nouv. J. Chim.* **5** (1981) 381.

- ¹² R. Gompper, H.-H. Vogt, *Chem. Ber.* **114** (1981) 2866.
- ¹³ P. Baierweck, D. Hoell, K. Müllen, *Angew. Chem.* **97** (1985) 959; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 972. — P. Baierweck, U. Simmross, K. Müllen, *Chem. Ber.* **121** (1988) 2195.
- ¹⁴ H. Quast, W. Risler, G. Döllscher, *Synthesis* **1972**, 558. — Vgl. H. A. Staab, T. Saupe, C. Krieger, *Angew. Chem.* **95** (1983) 748; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22** (1983) 731.
- ¹⁵ J. E. Horan, R. W. Schießler, *Org. Synth.* **41** (1961) 53.
- ¹⁶ J. E. Starr, R. H. Eastman, *J. Org. Chem.* **31** (1966) 1393. — R. Knorr, E. Lattke, E. Rappke, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1207.
- ¹⁷ C. P. Klages, J. Voß, *Chem. Ber.* **113** (1980) 2255.
- ¹⁸ Frau Dipl.-Chem. Th. von Roman danken wir für die Erprobung dieser Synthese von **3** (75%) aus **2** nach der Methode von Langhals¹⁰.
- ¹⁹ K. K. de Fonseca, J. J. McCullough, A. J. Yarwood, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 3277.
- ²⁰ S. Q. A. Rizvi, B. D. Gupta, W. Adcock, D. Doddrell, W. Kitching, *J. Organomet. Chem.* **63** (1973) 67. — W. Adcock, B. D. Gupta, T. C. Khor, D. Doddrell, D. Jordan, W. Kitching, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 1595.
- ²¹ M. H. Rei, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 2173.
- ²² J. B. Stothers, C. T. Tan, *Can. J. Chem.* **52** (1974) 308.

[147/89]