

Ein einfaches Verfahren zur vollständigen Methylierung der α -Positionen einiger Ketone

Manfred Lissel*, Beate Neumann und Stefan Schmidt

Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld,
Universitätsstraße 25, D-4800 Bielefeld 1

Eingegangen am 26. August 1986

A Convenient Procedure for Complete Methylation of the α -Positions of Some Ketones

2,2,6,6-Tetramethylcyclohexanone (**2a**), Pivalophenone (**4a**), and other complete methylated ketones can be prepared by a simple procedure. Therefore the ketone was treated with methyl iodide and powdered KOH in the presence of catalytical amounts of [18]crown-6.

Die literaturbekannten Verfahren zur Herstellung von 2,2,6,6-Tetramethylcyclohexanon (**2a**) und Pivalophenon (**4a**) sind präparativ aufwendig, erfordern die Umsetzung teurer Edukte oder ergeben nur eine geringe Ausbeute. Das klassische Verfahren ergibt **2a** mit 10–15proz. Ausbeute und geht von Cyclohexanon¹⁾ (**1a**), Methylcyclohexanon²⁾ oder 2,2-Dimethylcyclohexanon^{3,4)} und Methyljodid, Dimethylsulfat/Natriumamid^{1–3)}, Natrium-*tert*-amat⁴⁾ aus. Notwendig ist eine drei- bis vierstufige „Methylierungskaskade“: das Reaktionsgemisch wird nach kompletter Aufarbeitung, erneut mit einem Überschuß Base und Alkylierungsmittel umgesetzt. In der Patentliteratur wird die Herstellung von **2a** als ein Ausgangsmaterial für die Synthese von Süßstoffen beschrieben⁵⁾ und aus 2,6-Dimethylcyclohexanon mit Natriumhydrid/Dimethylsulfat gewonnen. Als Labormethode hat sich die Umsetzung von Cyclohexanon mit Methyljodid/KH⁶⁾ durchgesetzt.

Die klassischen Verfahren zur Herstellung von Pivalophenon erfordern das Arbeiten mit Magnesium-^{7–11)}, Cadmium-¹²⁾ oder Lithium-organischen^{13,14)} Verbindungen. Die Alkylierungsverfahren mit Natriumamid¹⁵⁾, Kaliumhydroxid¹⁶⁾, Kaliumhydrid⁶⁾ und Triphenylkalium¹⁷⁾ als Base haben sich nicht durchsetzen können. Gleiches gilt für eine „Organic-Syntheses“-Vorschrift nach der Benzoylchlorid mit einem großen Überschuß Lithium-phenylthio(*tert*-

butyl)cuprat¹⁸⁾ mit 84proz. Ausbeute zu **4a** umgesetzt wird. Unter Phasentransfer-Katalyse¹⁹⁾ mit 50proz. NaOH als Base und Benzyltriethylammoniumchlorid als Katalysator ergibt nur die Alkylierung aktivierter Ketone einheitliche Produkte²⁰⁾, dagegen liefern Cyclohexanon²⁰⁾ und Acetophenon²¹⁾ komplexe Gemische, in denen auch *O*-alkyliertes Produkt zu finden ist²²⁾.

Wir fanden kürzlich, daß im System gepulvertes KOH/[18]Krone-6/Toluol die Alkylierung von aromatischen Alkinen mit Alkylhalogeniden mit 63–85proz. Ausbeute möglich ist²³⁾. Werden nicht aktivierte Ketone unter diesen Bedingungen mit Methyljodid umgesetzt, wird das in α -Stellung vollständig methylierte Keton erhalten. So erhält man mit 2.5fachem Überschuß gepulvertem KOH, 2fachem Überschuß Methyljodid und katalytischen Mengen [18]Krone-6 aus Cyclohexanon mit 93proz. Ausbeute 2,2,6,6-Tetramethylcyclohexanon (**2a**) und aus Acetophenon mit 89% Pivalophenon (**4a**). Die isolierten Produkte sind gaschromatographisch einheitlich. *O*-Alkylierung oder der Verlust des Ketons durch Kondensation wird nicht beobachtet. Weitere Ergebnisse sind in Schema 1 dargestellt.

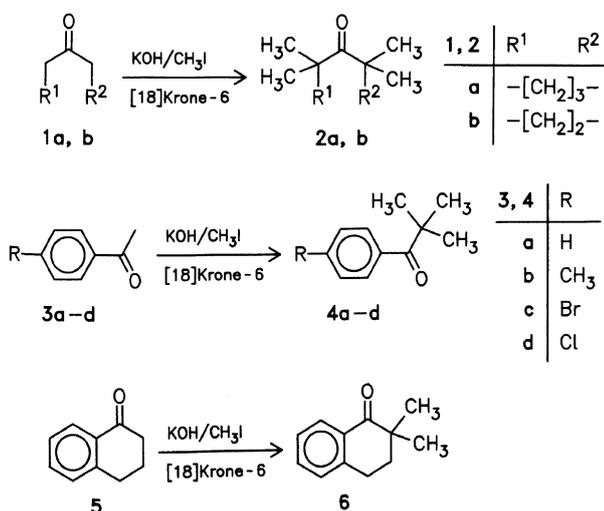
Wir präsentieren dieses Verfahren, weil es unserer Meinung nach das bisher einfachste ist und folgende Vorteile hat: 1) eine hohe Ausbeute wird in einer raschen Reaktion unter milden Bedingungen erhalten; 2) die verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel sind preiswert und leicht zu handhaben; 3) eine nicht wäßrige Aufarbeitung ist möglich (der anorganische Rückstand wird filtriert und gewaschen, das Produkt dann destilliert).

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Siedepunkte beziehen sich auf die Luftbadtemperatur bei Kugelrohrdestillation. — ¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten Varian EM 360 in CCl₄ oder Bruker WH 80 in CDCl₃ aufgenommen; IR-Spektren wurden mit einem Gerät Acculab 8 (Fa. Beckman) in CCl₄ aufgenommen. — Analytische Gaschromatographie erfolgte mit einem Chromatographen 4200 der Fa. Carlo Erba an einer 3-m-Säule mit 10% OV 17 auf Chromosorb W-HD oder an einer 25-m-Glaskapillarsäule mit OV 101 als stationärer Phase. — Die Elementaranalysen wurden mit einem Gerät Perkin-Elmer 240 bestimmt.

2,2,6,6-Tetramethylcyclohexanon (**2a**): 56.0 g (1.0 mol) gepulvertes Kaliumhydroxid werden mit 100 ml Toluol überschichtet und mit 0.1 mmol [18]Krone-6 versetzt. Dazu kommen 9.8 g (0.1 mol) Cyclohexanon (**1a**). Die exotherme Reaktion wird durch Erwärmen auf 70°C unterstützt. Zur Reaktionslösung werden 114.0 g (0.8 mol) Methyljodid getropft. Die gaschromatographische Analyse nach 1 h zeigt vollständige Umsetzung und **2a** als einziges Produkt. Zum Aufarbeiten wird mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und dann eingengt. Der Rückstand wird anschließend im Kugelrohr destilliert. Es werden 14.3 g (93%) **2a** erhalten; Sdp. 175–185°C/760 Torr, (Lit.⁶⁾ Sdp. 183–185°C/760 Torr. — IR (CCl₄): 2960 cm⁻¹, 2920,

Schema 1



2860, 1690, 1460, 1370, 1350, 1020, 980. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.6 (s; 6H), 1.0 (s; 12H).

2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanon (2b): Wie voranstehend beschrieben werden 8.4 g (0.1 mol) Cyclopentanon (**1b**) umgesetzt. Es werden 12.2 g (87%) **2b** erhalten; Sdp. 150–157°C/760 Torr (Lit.²⁴: Sdp. 154–155°C/760 Torr).

2,2-Dimethyl-1-phenyl-1-propanon (4a): Wie oben beschrieben werden 1.2 g (10 mmol) Acetophenon (**3a**) umgesetzt. Es werden 1.4 g (89%) **4a** erhalten; Sdp. 100–110°C/12 Torr (Lit.¹⁸: Sdp. 105–115°C/15 Torr). — IR (CCl₄): 3020 cm⁻¹, 2980, 2880, 1660, 1460, 1270, 950, 710, 690. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 7.4–7.7 (m; 2H), 7.0–7.3 (m; 3H), 1.3 (s; 9H).

2,2-Dimethyl-1-(4-methylphenyl)-1-propanon (4b): Wie oben beschrieben werden 1.34 g (10 mmol) 4-Methylacetophenon (**3b**) umgesetzt. Es werden 1.38 g (78%) **4b** erhalten; Sdp. 105–110°C/12 Torr (Lit.⁷: Sdp. 85°C/2 Torr). — IR (CCl₄): 3000 cm⁻¹, 2960, 2940, 1660, 1590, 1460, 1440, 1260, 1160, 950, 830. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 7.3–7.6 (m; 2H), 6.7–7.1 (m; 3H), 2.1 (s; 3H), 1.2 (s; 9H).

1-(4-Bromphenyl)-2,2-dimethyl-1-propanon (4c): Wie oben beschrieben werden 1.99 g (10 mmol) 4-Bromacetophenon (**3c**) umgesetzt. Es werden 2.3 g (95%) **4c** erhalten; Sdp. 130–136°C/12 Torr (Lit.⁷: Sdp. 84–86°C/1 Torr). — IR (CCl₄): 2980 cm⁻¹, 2940, 1660, 1570, 1460, 1380, 1260, 1060, 950, 830. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 7.4 (s; 4H), 1.3 (s; 9H).

1-(4-Chlorphenyl)-2,2-dimethyl-1-propanon (4d): Wie oben beschrieben werden 1.54 g (10 mmol) 4-Chloracetophenon (**3d**) umgesetzt. Es werden 1.72 g (88%) **4d** erhalten; Sdp. 130–134°C/12 Torr (Lit.²⁶: Sdp. 84–86°C/0.7 Torr). — IR (CCl₄): 2980 cm⁻¹, 2930, 1660, 1570, 1460, 1260, 1160, 1180, 1060, 840. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 7.4 (d, J = 8 Hz; 2H), 7.1 (d, J = 8 Hz; 2H), 1.2 (s; 9H).

2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on (6): Wie oben beschrieben werden 7.3 g (50 mmol) α-Tetralon (**5**) mit 0.2 mol KOH und 0.15 mol Methyljodid umgesetzt. Es werden 8.2 g (95%) **6** erhalten; Sdp. 125–135°C/12 Torr (Lit.²⁶: Sdp. 106°C/0.5 Torr). — IR (CCl₄): 3040 cm⁻¹, 3000, 2940, 2900, 1670, 1590, 1440, 1300, 1210. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 7.6–7.9 (m; 1H), 6.7–7.1 (m; 3H), 2.7 (t, J = 6 Hz; 2H), 1.8 (t, J = 6 Hz; 2H), 1.1 (s; 6H).

CAS-Registry-Nummern

1a: 108-94-1 / **1b:** 120-92-3 / **2a:** 1195-93-3 / **2b:** 4541-35-9 / **3a:** 98-86-2 / **3b:** 122-00-9 / **3c:** 99-90-1 / **3d:** 99-91-2 / **4a:** 938-16-9 / **4b:** 30314-44-4 / **4c:** 30314-45-5 / **4d:** 30314-42-2 / **5:** 529-34-0 / **6:** 2977-45-9

- ¹ A. Haller, *C. R. Acad. Sci.* **156** (1913) 1199.
- ² A. Haller, R. Cornubert, *Bull. Soc. Chim. Fr.* [4] **41** (1927) 367.
- ³ H. Sobotta, J. D. Chanley, *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 4136.
- ⁴ S. Bory, M. Fetizon, P. Laszlo, D. H. Williams, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 2541.
- ⁵ Pfizer Inc. (Erf. T. M. Brennan, M. E. Hendrick), *Eur. Pat. Appl.* 0069811 (2. Sept. 1981) und *Eur. Pat. Appl.* 0069811 (19. Jan. 1983) [*Chem. Abstr.* **101** (1984) 22238].
- ⁶ A. A. Millard, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 1834.
- ⁷ D. E. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 4169.
- ⁸ J. H. Ford, C. D. Thompson, C. S. Marvel, *J. Am. Chem. Soc.* **57** (1935) 2619.
- ⁹ P. Ramart, Mlle. Laclotre, M. Anagnostopoulos, *C. R. Acad. Sci.* **185** (1927) 283.
- ¹⁰ A. Willemart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* [5] **2** (1935) 867.
- ¹¹ A. Favorskii, *Bull. So. Chim. Fr.* [5] **3** (1936) 238.
- ¹² P. L. de Benneville, *J. Org. Chem.* **6** (1941) 462.
- ¹³ C. H. Heathcock, R. Radcliff, zitiert in M. J. Jörgensen, *Org. React.* **18** (1970) 1, dort, Fußnote 20.
- ¹⁴ S. Kim, J. I. Lee, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 2608.
- ¹⁵ A. Haller, E. Bauer, *C. R. Acad. Sci.* **148** (1909) 70.
- ¹⁶ J. U. Nef, *Liebigs Ann. Chem.* **310** (1900) 316.
- ¹⁷ J. W. Huffmann, G. Harris, *Synth. Commun.* **7** (1977), 137.
- ¹⁸ G. H. Posner, C. E. Whitten, *Org. Synth.* **55** (1976) 122.
- ¹⁹ E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim — Deerfield Beach — Basel 1983.
- ²⁰ A. Jonczyk, B. Serafin, M. Makosza, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1351.
- ²¹ U. Junggren, *Ph. D. Dissertation*, Göteborg 1972; zitiert in A. Brändström, *Preparative Ion Pair Extraction. An Introduction to Theory and Practice*, S. 139, Apotekarsocieteten/Hässlé Läke-medel, Stockholm 1974.
- ²² I. Artaud, G. Trossiant, P. Viout, *Tetrahedron* **41** (1985) 5031.
- ²³ M. Lissel, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 1843. Weitere Beispiele präsentiert beim: *Vth European Symposium on Organic Chemistry*, Aix-en-Provence, 2.–6. Sept. 1985.
- ²⁴ J. M. Conia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 437.
- ²⁵ M. Mousseron, R. Jacquier, M. Christol, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, 846.
- ²⁶ E. J. Skerrett, D. Woodcock, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2718.

[139/86]