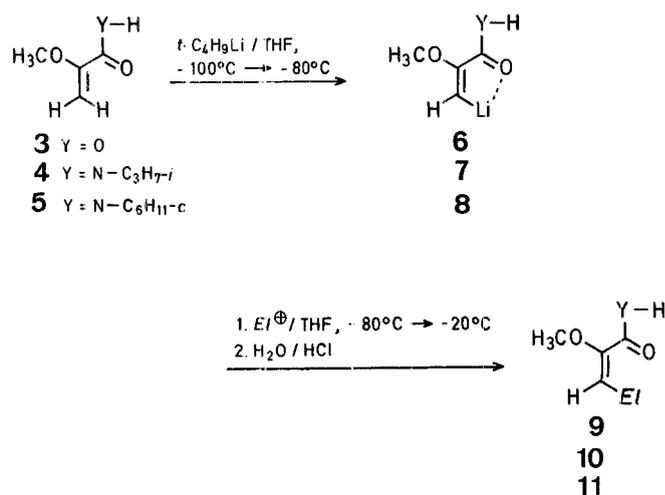


Der direkte Wasserstoff/Metall-Austausch wird durch die Anwesenheit eines α -funktionellen Substituenten begünstigt^{2,4}. β -Funktionelle Substituenten unterstützen nach Untersuchungen an Benzol- und Zimtsäure-Derivaten die direkte Metallierung ebenfalls, sie haben jedoch eine geringere aktivierende Wirkung^{5,6}. Die Carboxy-Gruppe und ihre Derivate haben sich zur Aktivierung vergleichsweise gut bewährt^{5,6,7}.

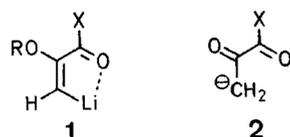
Wir haben deshalb die direkte Metallierung der α -Methoxyacrylsäure (**3**)⁸ mit verschiedenen Basensystemen zum Dianion **6** untersucht. Dabei wurde mit 2.2 Äquivalenten *t*-Butyllithium in Tetrahydrofuran bei -100°C bis -80°C und anschließender Deuterierung mit Methanol-OD die β -deuterierte α -Methoxyacrylsäure **9a** in 58% Ausbeute erhalten (Deuterierungsgrad: 75–80%; somit effektive Bildung des Dianions **6** ca. 45%). Als Nebenprodukt wurde außerdem das *t*-Butylketon **12** (15% Ausbeute) gebildet⁹. Dieses Ergebnis wurde in der Umsetzung mit anderen Elektrophilen bestätigt (Tabelle). So lieferte *n*-Butyraldehyd nach Erwärmen auf 50°C das α -methoxy-substituierte Butenolid **9b** (31%) und entsprechend 2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-D-arabinose¹⁰ ein Diastereomerenmischung der Butenolide **9c** (41%; *manno-9c*¹¹/*gluco-9c*: 2/1).



Vinyl-Carbanionen; **22**¹; Direkte C-Lithiierung von α -Methoxyacrylsäure und ihren Derivaten

Richard R. SCHMIDT, Alfons ENHSEN, Rainer BETZ
Fakultät Chemie, Universität Konstanz, Postfach 5560,
D-7750 Konstanz

Die direkte C-Lithiierung von β - und α,β -funktionell substituierten Acrylsäuren liefert vielseitig einsetzbare C_3 -Bausteine^{2,3}. Die entsprechende direkte β -C-Lithiierung von α -funktionell substituierten Acrylsäuren bzw. Derivaten sollte zu einem Brenztraubensäure-äquivalenten C_3 -Baustein **1** führen, der vorteilhaft anstelle des Brenztraubensäure-Carbanions **2** eingesetzt werden kann.



Als gute β -funktionelle Aktivatoren der direkten Metallierung haben sich auch *N*-Monoalkylamid-Gruppen erwiesen^{7a}. Wir haben deshalb aus α -Methoxyacrylsäure-ester mit Isopropylamin und Cyclohexylamin die Amide **4** bzw. **5** hergestellt. Nach Behandlung mit 2.2 Äquivalenten *t*-Butyllithium (THF, -100° bis -80°C) und anschließend mit CH_3OD wurden in den isolierten Produkten **10a** bzw. **11a** bei nahezu quantitativer Ausbeute insgesamt deutlich höhere Deuterierung erzielt, so daß höhere Konzentrationen der Dianionen **7** bzw. **8** vorgelegen haben. Nebenprodukte durch Reaktion an der Carbonyl-Gruppe traten praktisch nicht auf. Durch die Umsetzungen mit verschiedenen Elektrophilen zu den Produkten **10b, c** und **11b–f** wurde dies bestätigt (Tabelle).

Die Förderung der direkten Lithiierung durch intramolekulare Komplexierung mit der Carboxy-Gruppe führt zum Austausch des *cis*-ständigen Wasserstoffatoms unter Bildung von **9a, 10a** und **11a**. Die leichte Bildung der Butenolide **9b, c** bestätigt dieses Ergebnis. Zur Struktursicherung wurden außerdem die Amide **11e, f** durch Erhitzen in Petrolether (Kp. $110\text{--}140^\circ\text{C}$) in die oben erhaltenen Butenolide **9b** bzw. **9c** übergeführt.

Tabelle. Hergestellte Verbindungen 9-11

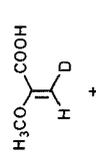
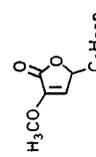
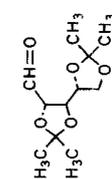
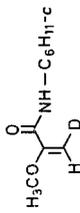
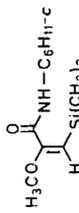
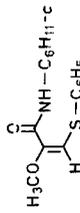
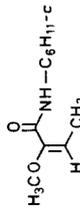
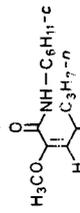
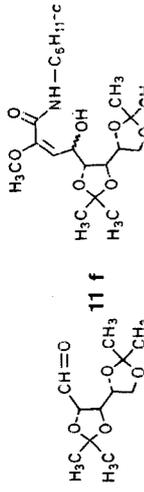
Edukt Elektrophil	Produkt	Reaktionszeit [h] ^a	Ausbeute [%] ^b	F [°C] bzw. Kp [°C]/torr	R _F (Laufmittel) ^c	Summenformel ^d	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS _{int} , 80 MHz) δ [ppm]
3 H ₃ C-OD		0.5	58	52°	0.43 (1/1)	C ₄ H ₅ DO ₃ (103.1)	3.37 (s, 3H, OCH ₃); 4.85 (s, 1H, =CHD); 11.45 (s, 1H, COOH)
	12		15	100-110°/760	0.59 (9/1)	C ₈ H ₁₄ O ₂ (142.2)	1.14 (s, 9H, <i>t</i> -C ₄ H ₉); 3.75 (s, 3H, OCH ₃); 4.40 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1H, =CH ₂); 5.05 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1H, =CH ₂)
3 <i>n</i> -C ₃ H ₇ -CH=O		0.5	31	120°/0.01	0.56 (1/1)	C ₈ H ₁₂ O ₂ (136.2)	1.00 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 1.25-1.9 (m, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 3.80 (s, 3H, OCH ₃); 4.90 (dt, <i>J</i> = 6 Hz, 2H, H-4); 6.07 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H, H-3)
4 	9 c	15	27	105-107°	0.52 (1/1)	C ₁₅ H ₂₂ O ₇ (314.3)	1.34-1.41 [4s, 12H, C(CH ₃) ₂]; 3.82 (s, 3H, OCH ₃); 3.89 (m, 2H, H-8, H-8'); 4.06-4.16 (m, 3H, H-5, H-6, H-7); 5.04 (dd, <i>J</i> = 1.83 Hz, 5.18 Hz, 1H, H-4); 6.14 (d, <i>J</i> = 2.14 Hz, 1H, H-3) ^e
	9 c		14	109-110°	0.44 (1/1)	C ₁₅ H ₂₂ O ₇ (314.3)	1.34, 1.35, 1.39, 1.43 [4s, 12H, C(CH ₃) ₂]; 3.82 (s, 3H, OCH ₃); 3.99-4.19 (m, 5H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-8'); 5.11 (br. s, <i>J</i> < 0.5 Hz, 1H, H-4); 6.07 (d, <i>J</i> = 2.14 Hz, 1H, H-3) ^e
4 H ₃ C-OD	10 a	0.5	84	52°	0.44 (6/4)	C ₇ H ₁₂ DNO ₂ (144.2)	1.23 [d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H, CH(CH ₃) ₂]; 3.70 (s, 3H, OCH ₃); 4.1 [m, 1H, CH(CH ₃) ₂]; 4.40 (s, 1H, H-3); 6.45 (br. s, 1H, NH)
4 (H ₃ Cl) ₃ Si-Cl	10	12	65	119°	0.44 (9/1)	C ₁₀ H ₂₁ NO ₂ Si (215.4)	0.15 [s, 9H, Si(CH ₃) ₃]; 1.20 [d, <i>J</i> = 6 Hz, 6H, CH(CH ₃) ₂]; 3.62 (s, 3H, OCH ₃); 3.9-4.35 [m, 1H, CH(CH ₃) ₂]; 4.72 (s, 1H, H-3); 6.55 (br. s, 1H, NH)
4 (<i>n</i> -C ₄ H ₉ -S)- ₂	10 c	14	49	Öl	0.57 (7/13)	C ₁₁ H ₂₁ NO ₂ S (231.4)	0.90 [t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H, -(CH ₂) ₃ -CH ₃]; 1.15 [d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H, CH(CH ₃) ₂]; 1.3-2.85 [m, 4H, -(CH ₂) ₂ -CH ₃]; 2.60 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H, S-CH ₂); 3.60 (s, 3H, OCH ₃); 3.85-4.3 [m, 1H, CH(CH ₃) ₂]; 6.65 (s, 1H, H-3); 6.25 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1H, NH)

Tabelle. (continued)

Edukt Elektrophil	Produkt	Reaktionszeit [h] ^a	Ausbeute [%] ^b	F [°C] bzw. Kp [°C]/torr	R _F (Laufmittel) ^c	Summenformel ^d	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS _{int} , 80 MHz) δ [ppm]
5 H ₃ C-OD		0.5	90	72.5°	0.58 (6/4)	C ₁₀ H ₁₆ DNO ₂ (184.2)	1.0-1.9 (m, 10H _{Cyclohexyl}); 3.63 (m + s, 3H, OCH ₃ + 1H _{Cyclohexyl}); 4.70 (s, 1H, H-3); 7.60 (br. s, 1H, NH) ^f
5 (H ₃ C) ₃ Si-Cl		12	69	116°	0.58 (9/1)	C ₁₃ H ₂₅ NO ₂ Si (255.4)	0.15 [s, 9H, Si(CH ₃) ₃]; 1.0-2.1 (m, 10H _{Cyclohexyl}); 3.5-4.0 (m + s, 3H, OCH ₃ + 1H _{Cyclohexyl}); 4.70 (s, 1H, H-3); 6.50 (br. s, 1H, NH)
5 (C ₆ H ₅ -S-) ₂		12	51	74°	0.61 (7/3)	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂ S (291.4)	1.0-2.1 (m, 10H _{Cyclohexyl}); 3.67 (s, 3H, OCH ₃); 3.75-4.0 (m, 1H _{Cyclohexyl}); 6.00 (s, 1H, H-3); 6.15 (br. s, 1H, NH); 7.1-7.6 (m, 5H _{arom})
5 H ₃ C-J		12	64	Öl	0.43 (6/4)	C ₁₁ H ₁₉ NO ₂ (197.3)	1.0-2.0 (m, 10H _{Cyclohexyl}); 2.10 (d, J = 8 Hz, 3H, CH ₃); 3.55 (s, 3H, OCH ₃); 3.7-4.0 (m, 1H _{Cyclohexyl}); 5.12 (q, J = 8 Hz, 1H, H-3); 6.50 (br. s, 1H, NH)
5 n-C ₃ H ₇ -CH=O		1	38	Öl	0.48 (1/1)	C ₁₄ H ₂₅ NO ₃ (225.4)	0.9-2.0 (m, 17H _{aliph.}); 3.60 (s, 3H, OCH ₃); 3.65-3.9 (m, 1H _{Cyclohexyl}); 4.7 (m, 1H, H-4); 5.05 (s, 1H, OH); 5.15 (d, J = 8 Hz, 1H, H-3); 6.65 (br. s, 1H, NH)
5		15	49	Öl	0.39 (1/1)	C ₂₁ H ₃₅ NO ₇ (413.5)	1.09-1.94 [m, 10H _{Cyclohexyl} + 12H, C(CH ₃) ₂]; 3.62, 3.63 (2s, 3H, OCH ₃); 3.75-4.23 (m, 5H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-8' + 1H _{Cyclohexyl}); 4.59, 4.85 (2d, J = 4.9 Hz, 5.1 Hz, 1H, OH); 4.89, 4.97 (2dd, 1H, H-4); 5.31, 5.41 (2d, J = 6.4 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-3); 6.58-6.65 (m, 1H, NH) ^e

^a Reaktionszeit des Elektrophils mit **6-8** bei -20°C nachdem zuvor 1 h bei -80°C belassen wurde (vgl. allgemeine Arbeitsvorschrift).

^b Isoliertes Produkt bezogen auf eingesetztes Edukt **3-5**.

^c Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel mit Petrolether (Kp. 35-70°C)/Ethyl-acetat-Gemischen.

^d Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C ± 0.21, H ± 0.10, N ± 0.19; Ausnahme **11f**: C + 0.45, N + 0.52.

^e Bei 250 MHz aufgenommen.

^f In DMSO-d₆.

2-Methoxy-propensäure-N-isopropylamid (4):

Eine Lösung von 2-Methoxy-propensäure-methylester (11.5 g, 99 mmol), und Isopropylamin (11 g, 186 mmol) in absolutem Methanol (40 ml) wird zwei Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen engt man im Wasserstrahlvakuum ein. Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert; Ausbeute: 11.0 g (78%); F.: 52°C; $R_F = 0.44$ in Petrolether/Ethyl-acetat (6/4).

$C_7H_{13}NO_2$ ber. C 58.72 H 9.15 N 9.78
(143.2) gef. 58.75 9.11 9.80

1H -N.M.R. ($CDCl_3/TMS_{int}$): $\delta = 1.23$ [d, $J = 6.5$ Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$]; 3.70 (s, 3H, OCH_3); 4.1 [m, 1H, $CH(CH_3)_2$]; 4.40 [d, $J = 3$ Hz, 1H, (*Z*)-H-3]; 5.40 [d, $J = 3$ Hz, 1H, (*E*)-H-3]; 6.45 ppm (br. s, 1H, NH).

2-Methoxy-propensäure-N-cyclohexylamid (5):

Herstellung analog zu 4. Man engt zuerst im Wasserstrahlvakuum, dann im Hochvakuum ein. Zur Reinigung wird aus Ethanol/Ethyl-acetat/Petrolether umkristallisiert; Ausbeute: 79%; F.: 72.5°C; $R_F = 0.58$ in Petrolether/Ethyl-acetat (6/4).

$C_{10}H_{17}NO_2$ ber. C 65.54 H 9.35 N 7.64
(183.2) gef. 65.45 9.65 7.59

1H -N.M.R. ($DMSO-d_6$): $\delta = 1.0-1.9$ (m, 10 $H_{Cyclohexyl}$); 3.63 (m + s, 1 $H_{Cyclohexyl}$ + 3H, OCH_3); 4.47 [d, $J = 2$ Hz, 1H (*Z*)-H-3]; 5.10 [d, $J = 2$ Hz, 1H, (*E*)-H-3]; 7.60 ppm (br. d, $J = 4$ Hz, 1H, NH).

Lithiierung von 3, 4, 5 und Umsetzung mit Elektrophilen zu den Produkten 9a-c, 12, 10a-c, 11a-f; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das Acrylsäure-Derivat (5 mmol) wird in THF (50 ml) gelöst und auf $-100^\circ C$ gekühlt. Unter kräftigem Rühren tropft man langsam 2.2 Äquivalente 1.5-molares *t*-Butyllithium in THF zu. Nach 1 h bei $-100^\circ C$ wird noch 2 h bei $-80^\circ C$ deprotoniert. Danach gibt man das Elektrophil (7.5 mmol), in wenig THF gelöst, zu und rührt noch 1 h bei $-80^\circ C$. Anschließend wird für eine bestimmte Zeit (Tabelle) bei $-20^\circ C$ belassen. Das Reaktionsgemisch gibt man in Eiswasser (100 ml) und säuert mit konz. Salzsäure auf pH 1 an. Nachdem mit Ether (3×50 ml) extrahiert wurde, trocknet man über Magnesiumsulfat, filtriert und engt im Wasserstrahlvakuum ein. Die Produkte werden durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: siehe Tabelle, entsprechend D. C.) rein erhalten.

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

Eingang: 27. Juni 1984

* Korrespondenz-Adresse

¹ Teil 21, siehe Lit.³.

² Zusammenfassung: R. R. Schmidt, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **92**, 825 (1983).

³ R. R. Schmidt, R. Hirsenkorn, *Tetrahedron Lett.* **25**, 4357 (1984).

⁴ R. R. Schmidt, R. Betz, *Angew. Chem.* **95**, 420 (1984); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23**, 430 (1984).

⁵ Zusammenfassung: H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* **26**, 1 (1979).

⁶ R. R. Schmidt, H. Speer, *Synthesis* **1979**, 797.

B. A. Feit, U. Melamed, R. R. Schmidt, H. Speer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1329; *Tetrahedron* **37**, 2143 (1981).

⁷ (a) P. Beak, A. Tse, J. Hawkins, C. W. Chen, S. Mills, *Tetrahedron* **39**, 1955 (1983).

(b) M. Iwao, K. K. Mahalanabis, M. Watanabe, S. O. de Silva, V. Snieckus, *Tetrahedron* **39**, 1955 (1983); und dort zitierte Literatur.

⁸ Synthese des α -Methoxyacrylsäure-methylesters: C. G. Wermuth, H. Marx, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 732.

Synthese von 3: L. N. Owen, H. M. B. Somade, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1030.

⁹ H. Gilman, P. van Ess, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 1258 (1933).

¹⁰ H. Zinner, E. Wittenburg, G. Rembarz, *Chem. Ber.* **92**, 1614 (1959).

¹¹ Verbindung *manno-9c* ist Vorstufe in einer 3-Desoxy-D-*manno*-2-octulosensäure (KDO)-Synthese; sie ist dadurch strukturell gesichert: R. Betz, *Dissertation*, Konstanz, 1984.