

Iodoaceton-*O*-benzyloxim, ein Reagenz zur Einführung der Acetonyl-Gruppe

T. SEVERIN, H. LERCHE

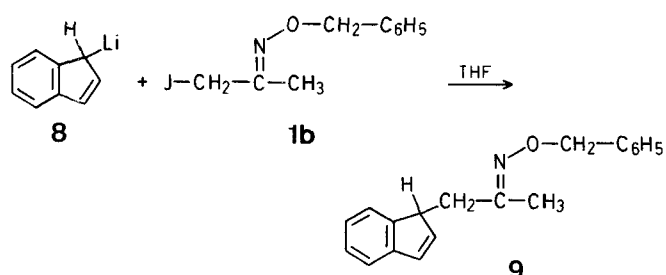
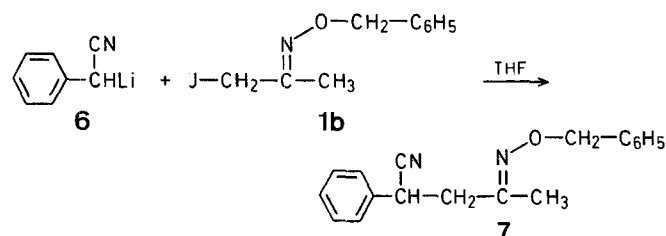
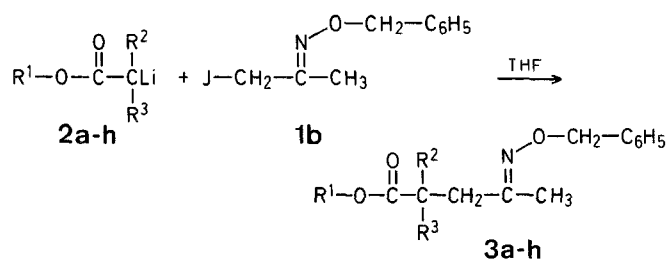
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, D-8000 München

Zur Einführung der Acetonyl-Gruppe in *CH*-acide Verbindungen sind α -Halo-Derivate des Acetons nur in wenigen Fällen geeignet. Zwar lassen sich Acetessigsäure-ester mit Bromoaceton in befriedigender Ausbeute zum entsprechenden Acetonyl-Derivat¹ umsetzen, bei schwächer *CH*-aciden Verbindungen treten jedoch Nebenreaktionen in den Vordergrund. Man hat daher andere Reagenzien für diesen Zweck herangezogen.

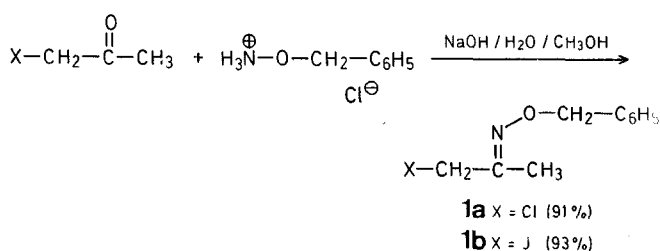
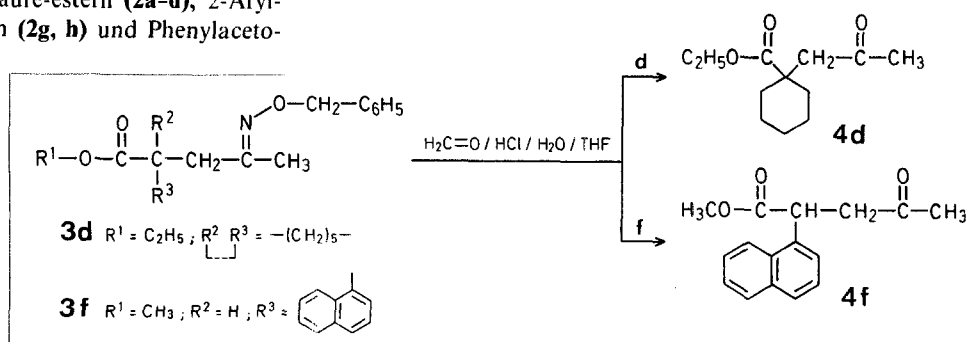
Enolate von Ketonen lassen sich mit 2,3-Dichlorpropen oder 3-Bromo-2-methoxypropen alkylieren²; durch nachfolgende Hydrolyse erhält man die entsprechenden 1,4-Diketone. Ein Nachteil derartiger Reagenzien besteht darin, daß die Allyl-Gruppierung an beiden Enden angegriffen werden kann. Mit 3-Bromo-2-methoxy-1-buten, beispielsweise, erhält man Gemische von Produkten³. Auch Oxime von α -Haloketonen wurden mit verschiedenen Nucleophilen umgesetzt⁴. Die zunächst durch Chlorwasserstoff-Abspaltung gebildeten Nitrosoalkene sind jedoch insbesondere bei einfachen Vertretern dieser Verbindungsklasse sehr instabil. Wir haben deshalb *O*-Alkyloxime von α -Haloketonen eingesetzt.

Chloroaceton-*O*-benzyloxim (**1a**) ist aus Chloroaceton und *O*-Benzylhydroxylamin leicht zugänglich. In **1a** läßt sich das Cl-Atom durch verschiedene Nucleophile verdrängen. Eine erhöhte Reaktivität zeigt das Iodoaceton-*O*-benzyloxim (**1b**), das man analog **1a** aus Iodoaceton und *O*-Benzylhydroxylamin erhält (Iodoaceton wird seinerseits aus Chloroaceton und Kaliumiodid nach Finkelstein hergestellt)⁵.

Die α -Lithio-Derivate von Alkansäure-estern (**2a-d**), 2-Arylalkansäure-estern (**2e, f**), Lactonen (**2g, h**) und Phenylaceto-

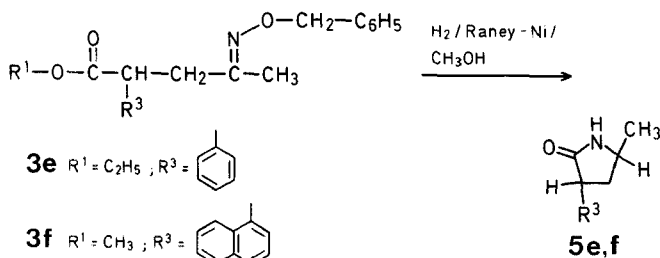


Bei Dünnschicht-Chromatographie der Produkte **3**, **7** und **9** erhält man jeweils einen Doppelfleck, der durch das Vorliegen von *syn*- und *anti*-Form bedingt ist. Durch Spaltung der Oxime mittels Formaldehyd und Salzsäure in Tetrahydrofuran/Wasser sind aus den Verbindungen **3** die 4-Oxoester zugänglich, wie am Beispiel der Herstellung der Ester **4d** und **4f** gezeigt wird.



nitril (**6**) sowie 1-Indenyllithium (**8**) [hergestellt durch Metallierung dieser Verbindungen mit Lithium-diisopropylamid in Tetrahydrofuran] reagieren mit Iodoaceton-*O*-benzyloxim (**1b**) zu den entsprechenden 4-Benzyloximinooalkansäure-estern (**3a-f**), α -(2-Benzyloximinopropyl)-lactonen (**3g-h**), 4-Benzyloximinoo-2-phenylpentannitril (**7**) bzw. 1-Indenylaceton-*O*-benzyloxim (**9**).

Bei katalytischer Hydrierung der 4-Benzyloximinooalkansäure-ester **3e, f** erhält man durch reduktive Cyclisierung die Lactame **5e** bzw. **5f**.



Chloroaceton-*O*-benzyloxim (**1a**):

Man neutralisiert die Lösung von *O*-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid (15.69 g, 0.1 mol) in Methanol/Wasser (100/30 ml) mit 2 normaler

Tabelle. Funktionell substituierte *O*-Benzyloxime (**3**, **7**, **9**) aus *CH*-aciden Verbindungen und Iodoaceton-*O*-benzyloxim (**1b**)

Pro- dukt	R ¹	R ²	R ³	Aus- beute [%]	Kp/ mbar [°C]	Summen- formel ^a	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS _{int}) δ [ppm]
3a	C ₂ H ₅	H	H	89	90–100°/0.1	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃ (249.3)	1.22, 1.23 (2t, 3 H, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₃); 1.90 (s, 3 H, CH ₃); 2.57 (br s, 4 H, 2CH ₂); 4.13, 4.15 (2q, 2 H, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₂); 5.11 (s, 2 H, CH ₂ —O); 7.38 (s, 5 H _{arom})
3b	C ₂ H ₅	H	CH ₃	87	80–95°/0.1	C ₁₅ H ₂₁ NO ₃ (263.3)	1.19 (d, 3 H, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₃); 1.27, 1.28 (2t, 3 H, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₃); 1.91 (s, 3 H, CH ₃); 2.0–3.1 (m, 3 H, CH—CH ₂); 4.10, 4.13 (2q, 2 H, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₂ —O); 5.08 (s, 2 H, CH ₂ —O); 7.32 (s, 5 H _{arom})
3c	C ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	91	95–110°/0.05	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄ (293.3)	1.0–1.4 (m, 6 H, 2CH ₃); 1.95 (s, 3 H, CH ₃); 2.5–2.9 (m, 2 H, CH ₂); 3.50 (q, 2 H, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₂ —O); 4.21 (q, 2 H, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₂ —O); 4.0–4.4 (m, 1 H, CH); 5.13 (s, 2 H, CH ₂ —O); 7.40 (s, 5 H _{arom})
3d	C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₅ —		85	120–130°/0.1	C ₁₉ H ₂₇ NO ₃ (317.4)	1.28, 1.29 (2t, 3 H, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₃); 1.1–2.1 (m, 10 H, C ₆ H ₁₀); 1.86 (s, 3 H, CH ₃); 2.47 (s, 2 H, CH ₂); 4.12, 4.13 (2q, 2 H, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₂ —O); 5.09 (br s, 2 H, CH ₂ —O); 7.33 (s, 5 H _{arom})
3e	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	97	125–135°/0.1	C ₃₀ H ₂₃ NO ₃ (325.4)	1.18, 1.19 (2t, 3 H, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₃); 1.67, 1.85 (2s, 3 H, CH ₃); 2.4–3.5 (m, 2 H, CH ₂); 3.8–4.3 (m, 3 H, CH, CH ₂ —O); 5.06, 5.07 (2s, 2 H, CH ₂ —O); 7.2–7.4 (m, 10 H _{arom})
3f	CH ₃	H	1-naphthyl	91	161–170°/0.1	C ₂₃ H ₂₃ NO ₃ (361.4)	1.73, 1.82 (2s, 2 H, CH ₃); 2.4–3.4 (m, 2 H, CH ₂); 3.59, 3.63 (2s, 3 H, H ₃ C—O); 4.8–5.1 (m, 1 H, CH); 5.10, 5.12 (2s, 2 H, CH ₂ —O); 7.2–8.3 (m, 12 H _{arom})
3g	—(CH ₂) ₃ —	H		87	150–170°/0.1	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃ (261.3)	1.3–2.3 (m, 4 H, 2CH ₂); 1.87 (s, 3 H, CH ₃); 2.4–3.1 (m, 3 H, CH ₂ , CH); 4.1–4.5 (m, CH ₂ —O); 5.09 (s, 2 H, CH ₂ —O); 7.38 (s, 5 H _{arom})
3h	<i>o</i> -C ₆ H ₄	H		93	130–150°/0.1	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃ (295.3)	1.92, 1.94 (2s, 3 H, CH ₃); 2.6–3.2 (m, 2 H, CH ₂); 3.8–4.3 (m, 1 H, CH); 5.04, 5.09 (2s, 2 H, CH ₂ —O); 6.8–7.6 (m, 9 H _{arom})
7	—	—	—	95	120–140°/0.1	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O (278.4)	1.76, 1.82 (2s, 3 H, CH ₃); 2.5–2.9 (m, 2 H, CH ₂); 3.9–4.4 (m, 1 H, CH); 5.04 (s, 2 H, CH ₂ —O); 7.1–7.4 (m, 10 H _{arom})
9	—	—	—	91	124–140°/0.1	C ₁₉ H ₁₉ NO (277.4)	1.88, 1.90 (2s, 3 H, CH ₃); 3.3–3.8 (m, 3 H, CH ₂ , CH); 5.00 (s, 2 H, CH ₂ —O); 6.2–6.4 (m, 1 H, CH); 7.0–7.9 (m, 10 H _{arom})

^a Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.17; H, ±0.24; N, ±0.12. Die Mol-Massen wurden massen-spektrometrisch bestimmt.

Natronlauge (~50 ml), gibt dann Chloraceton (9.2 g, 0.1 mol) zu und rührt das Gemisch 5 h bei Raumtemperatur. Danach wird das Gemisch im Vakuum bis auf ~70 ml eingengt und mit Dichloromethan (2 × 50 ml) extrahiert. Man trocknet den Extrakt mit Natriumsulfat und dampft ihn im Vakuum ein; Ausbeute: 17.92 g (91%) farbloses Öl; Kp: 110–120 °C/0.1 mbar.

C₁₆H₁₂ClNO ber. C 60.77 H 6.12 N 7.09
(197.7) gef. 60.53 6.20 7.18

I.R. (Film): ν = 1630 cm⁻¹ (C=N).

¹H-N.M.R. (CDCl₃/TMS): δ = 2.00 (s, 3 H, CH₃); 4.06 (s, 2 H, CH₂); 5.17 (s, 2 H, CH₂—O); 7.36 ppm (s, 5 H_{arom}); nach mehrtägigem Stehen (*E/Z*)-Isomerenmischung, wie 1:1, es treten 2 zusätzliche Singulets bei 2.03 und 4.29 ppm auf.

Iodoaceton-*O*-benzyloxim (**1b**):

Hergestellt analog **1a** aus Iodoaceton (18.4 g, 0.1 mol) als farbloses Öl, das sich beim Stehen gelb bis hellbraun färbt. Unter Schutzgas ist es im Kühlschrank wochenlang haltbar; Ausbeute: 26.88 g (93%); Kp: 80–90 °C/0.1 mbar.

C₁₀H₁₂JNO ber. C 41.54 H 4.18 N 4.84
(289.1) gef. 41.63 4.25 5.01

M.S. (70 eV): *m/e* = 289 (M⁺, 5%); 162 (70); 91 (100).

I.R. (Film): ν = 1620 cm⁻¹ (C=N).

¹H-N.M.R. (CDCl₃/TMS): δ = 2.01 (s, 3 H, CH₃); 3.87, 3.90 (2s, 2 H, CH₂); 5.02, 5.18 (2s, 2 H, CH₂—O); 7.37 ppm (m, 5 H_{arom}); (*E/Z*)-Isomere wie 1:1.

Umsetzung der Lithium-Derivate **3**, **6** und **8** mit Iodoaceton-*O*-benzyloxim (**1b**); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von Lithium-diisopropylamid (hergestellt nach Lit.⁶; 2.5 mmol) in Tetrahydrofuran (15 ml) unter Stickstoff spritzt man bei

0 °C unter Rühren durch ein Gummiseptum die Lösung der CH-Komponente (2.5 mmol) in Tetrahydrofuran (3 ml), kühlt das Gemisch auf –30° bis –50 °C und gibt nach 45 min auf die gleiche Weise eine Lösung von Reagenz **1b** (0.72 g, 2.5 mmol) in Tetrahydrofuran (3 ml) zu. Die langsam auf Raumtemperatur erwärmte Lösung wird 30 min unter Rückfluß erhitzt und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand nimmt man mit Dichloromethan (30 ml) auf, wäscht mit Wasser (2 × 5 ml), trocknet mit Calciumchlorid und engt erneut im Vakuum ein. Die farblosen bis blaßgelben Öle sind meist dünn-schicht-chromatographisch und ¹H-N.M.R.-spektroskopisch rein, zeigen jedoch im Dünnschicht-Chromatogramm (Silica-Gel, Woelm zur Trockensäulen-Chromatographie) Doppelflecken, die einem (*Z/E*)-Isomereengemisch entsprechen.

4-Oxoalkansäure-ester **4d** und **4f**:

Man rührt eine Lösung von Ester **3d** bzw. **3f** (2.5 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) mit 35%iger wäßriger Formaldehyd-Lösung (1 ml) und konz. Salzsäure (0.8 ml) 1 h bei Raumtemperatur. Die Lösung wird in Eiswasser (50 ml) gegossen und die Mischung mit Dichloromethan (3 × 25 ml) extrahiert. Man wäscht den Extrakt mit Wasser (10 ml), trocknet ihn mit Calciumchlorid und dampft ihn im Vakuum ein.

1-Acetonylcyclohexancarbonsäure-ethylester (**4d**); Ausbeute: 0.42 g (79%); farbloses Öl, Kp: 56–60 °C/0.05 mbar.

C₁₂H₂₀O₃ ber. C 67.89 H 9.49
(212.3) gef. 67.65 9.46

M.S. (70 eV): *m/e* = 212 (M⁺, 2%); 155 (86); 127 (41); 81 (46); 43 (100).

I.R. (Film): ν = 1720, 1735 cm⁻¹ (2C=O).

¹H-N.M.R. (CDCl₃/TMS): δ = 1.23 (t, 3 H, *J* = 7 Hz, CH₃); 1.0–2.1 (m, 10 H, C₆H₁₀); 2.10 (s, 3 H, CH₃); 2.75 (s, 2 H, CH₂); 4.13 ppm (q, 2 H, *J* = 7 Hz, CH₂—O).

2-(1-Naphthyl)-4-oxopentansäure-methylester (**4f**); Ausbeute: 0.55 g (85%); farbloses Öl, Kp: 135–140 °C/0.05 mbar.

C ₁₆ H ₁₆ O ₃	ber.	C 74.98	H 6.29
(256.3)	gef.	74.75	6.18

M.S. (70 eV): m/e = 256 (M^{+} , 17%); 225 (33); 153 (75); 43 (100).

I.R. (Film): ν = 1720, 1740 cm⁻¹ (C=O).

¹H-N.M.R. (CDCl₃/TMS): δ = 2.18 (s, 3 H, CH₃); 2.74 (dd, 1 H, J = 4 und 18 Hz, CH); 3.63 (dd, 1 H, J = 10 und 18 Hz, CH); 3.64 (s, 3 H, H₃C—O); 5.00 (dd, 1 H, J = 4.10 Hz, CH); 7.2–8.3 ppm (m, 7 H_{arom}).

2-Aryl-4-pentanlactame (**5e, f**):

Eine Lösung von Verbindung **3e** bzw. **3f** (2.5 mmol) in Methanol (30 ml) wird mit Raney-Nickel (0.5 g) bei Raumtemperatur und Normaldruck unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Nach 12 h wird das Nickel abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Benzylalkohol wird im Hochvakuum-Umlaufverdampfer bei 30 °C abgetrennt oder mit Petrolether herausgelöst.

5-Methyl-2-oxo-3-phenylpyrrolidin (**5e**); aus Cyclohexan/Isopropanol farblose Kristalle; Ausbeute: 0.38 g (87%); F: 162 °C.

C ₁₁ H ₁₃ NO	ber.	C 75.40	H 7.48	N 7.99
(175.2)	gef.	75.55	7.54	7.73

M.S. (70 eV): m/e = 175 (M^{+} , 100%); 160 (10); 132 (77); 117 (93).

I.R. (KBr): ν = 3200 (NH); 1700 cm⁻¹ (C=O).

¹H-N.M.R. (CDCl₃/TMS): δ = 1.28 (d, 3 H, 6 Hz, CH₃); 1.7–2.9 (m, 2 H, CH₂); 3.5–4.0 (m, 2 H, 2 CH); 7.05 (br s, 1 H, NH); 7.30 ppm (s, 5 H_{arom}).

5-Methyl-3-(1-naphthyl)-2-oxopyrrolidin (**5f**); aus Cyclohexan/Isopropanol farblose Kristalle; Ausbeute: 0.47 g (83%); F: 170 °C.

C ₁₅ H ₁₅ NO	ber.	C 79.97	H 6.71	N 6.22
(225.3)	gef.	79.81	6.53	6.11

M.S. (70 eV): m/e = 225 (M^{+} , 100%); 167 (83); 153 (82).

I.R. (KBr): ν = 3250 cm⁻¹ (NH); 1695 (C=O).

¹H-N.M.R. (CDCl₃/TMS): δ = 1.23 (d, 3 H, J = 6 Hz, CH₃); 1.6–3.0 (m, 2 H, CH₂); 3.82 [q (Linien verbreitert), 1 H, J = 6 Hz, CH—N]; 4.2–4.7 (m, 1 H, CH); 7.3–8.2 ppm (m, 8 H, NH, 7 H_{arom}).

Eingang: 17. August 1981

¹ H. Hunsdiecker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **75**, 454 (1942).

² E. I. Nienhouse, R. M. Irwin, G. R. Finni, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4557 (1967).

Y. Fukujama, T. Tokoroyama, Tekubota, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4869.

T. Cuvigny, M. Lercheveque, H. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1237.

R. M. Jacobson, R. A. Rath, J. H. McDonald, *J. Org. Chem.* **42**, 2545 (1977); hier weitere Literatur.

Vgl. auch:

B. M. Trost, F. W. Gowland, *J. Org. Chem.* **44**, 3448 (1979).

B. M. Trost, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5699 (1980).

E. Pears, B. Abeysekera, J. R. Scheffer, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3279; hier weitere Literatur.

³ R. M. Jacobson, A. Abbaspour, G. P. Lahm, *J. Org. Chem.* **43**, 4650 (1978).

⁴ A. Dornow, H. D. Jordan, *Chem. Ber.* **94**, 76 (1961).

W. Oppolzer, M. Petrzilka, K. Bättig, *Helv. Chim. Acta* **60**, 2964 (1977).

T. L. Gilchrist, D. A. Lingham, T. G. Roberts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 1089.

⁵ A. Roedig, in: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Auflage, herausgegeben von E. Müller, Band 5/4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1960, p. 601.

⁶ D. Seebach et al., *Helv. Chim. Acta* **64**, 725, 727 (1981).