

α -Alkoxy- β -dicarbonylverbindungen durch Acylierung von Lithiumenolaten

Kurze Mitteilung

Walter Hayden, Rainer Pucher und Herfried Griengl*

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 24. September 1986. Angenommen 14. Oktober 1986)

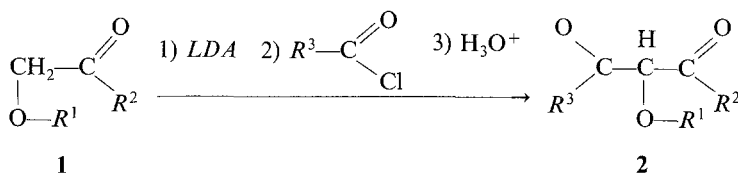
*α -Alkoxy- β -dicarbonyl Compounds by Acylation of Lithiumenolates
(Short Communication)*

A series of α -alkoxy- β -dicarbonyl compounds **2** were prepared by acylation of lithium enolates in good to excellent yields by a simple one-pot procedure.

(Keywords: Acylation; α -Alkoxy- β -ketoesters; α -Alkoxy- β -diketones)

α -Alkoxy- β -dicarbonylverbindungen sind durch klassische Methoden [1] wie Esterkondensationen nur in geringen Ausbeuten erhältlich [2]. Auch die Spaltung von α -Alkoxyoxirancarbonsäureestern [3], die Verko- chung von Diazodiacylmethanen in Gegenwart von Alkoholen [4] oder der nucleophile Austausch in 2-Brom-1,3-diphenyl-1,3-propandion [4] gibt unbefriedigende Ausbeuten. Ein einfacher synthetischer Zugang zu dieser für Pyrimidinsynthesen [5] wichtigen Substanzklasse ist hingegen durch Umsatz der Lithiumenolate der einfach zugänglichen α -Alkoxy-carbonylverbindungen **1** mit Säurechloriden in Weiterentwicklung der Methodik von Rathke [6], Krapcho [7] und Seebach [8, 9] möglich.

Um zufriedenstellende Ausbeuten an den α -Alkoxy- β -dicarbonylver- bindungen **2a—2j** zu erhalten, ist es notwendig, die doppeltmolare Menge an Lithiumdiisopropylamid (*LDA*) zu verwenden, einerseits um eine Deprotonierung des Endproduktes durch das Ausgangsenolat zu unterdrücken und um andererseits die entstehenden β -Dicarbonylverbin- dungen in ihre relativ stabilen Enolate überzuführen [6]. Durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen läßt sich weiters die Deprotonierung der Säurechloride mit α -ständigem H-Atom vollständig zurückdrängen.



1	R ¹	R ²	2	R ¹	R ²	R ³
a	Me	OMe	a	Me	OMe	<i>t</i> -Bu
b	Ph-CH ₂	OE <i>t</i>	b	Me	OMe	Ph
c	Me	Ph	c	Me	OMe	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁
			d	Ph-CH ₂	OE <i>t</i>	Ph
			e	Ph-CH ₂	OE <i>t</i>	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁
			f	Ph-CH ₂	OE <i>t</i>	4-Cl-Ph
			g	Ph-CH ₂	OE <i>t</i>	<i>i</i> -Pr
			h	Ph-CH ₂	OE <i>t</i>	<i>t</i> -Bu
			i	Me	Me	Ph
			j	Me	<i>t</i> -Bu	Ph

Mit der von uns beschriebenen Verfahrensvariante sind α -Alkoxy- β -dicarbonylverbindungen in Ausbeuten von 70 bis 91% in einer einfach durchführbaren Eintopfreaktion zugänglich. Die erhaltenen Produkte sind von hoher Reinheit und können für Folgereaktionen ohne weitere Reinigung eingesetzt werden, womit eine bei diesen Verbindungen auf Grund ihrer Thermolabilität sehr verlustreiche Destillation entfallen kann.

Dank

Die vorliegende Arbeit wurde vom Jubiläumsfonds der Oesterreichischen Nationalbank (Projekt Nr. 2250) gefördert.

Experimenteller Teil

Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit einem Hitachi Perkin-Elmer R-24 B (60 MHz) Spektrometer aufgenommen. Angabe der chemischen Verschiebung (δ) in ppm, Lösungsmittel CDCl₃, TMS als interner Standard. Analytische Proben wurden durch Säulenchromatographie der Rohprodukte auf Kieselgel 60 (Merck) unter Verwendung von Toluol/Essigester 19/1 als Eluens gereinigt. Die Analysendaten (C, H) stimmten mit den berechneten Werten auf $\pm 0.3\%$ überein.

Diisopropylamin wurde 24 h mit fester NaOH gerührt und über NaOH in eine Vorlage mit Septumkappe destilliert. Tetrahydrofuran wurde 6 h über Natrium/Benzophenon gekocht und unter N₂ in eine Vorlage destilliert, aus der es mit Spritzen entnommen wurde. Alle Reagentien wurden vor Gebrauch frisch destilliert.

Für Kühlbäder wurden *Dewar*-Gefäße, gefüllt mit Ethanol/flüssigem Stickstoff, verwendet. Alle Reaktionen wurden in sorgfältig getrockneten Dreihalskolben mit KGP-Rührer unter Stickstoff durchgeführt. Die Reagenzienzugabe erfolgte durch ein Septum mittels Glasspritzen.

ω -Methoxyacetophenon (**1 c**) wurde nach Lit. [10, 11], Benzyloxyessigsäureethylester nach Lit. [12] hergestellt. Methoxyessigsäuremethylester: Fa. Aldrich.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der β -Dicarbonylverbindungen **2**

Zu einer Lösung von 1 mol Lithiumdiisopropylamid in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden bei -90°C 0.5 mol der Alkoxyessigsäureester **1 a** bzw. **1 b** oder ω -Methoxyacetophenon (**1 c**) zugesetzt und die Lösung 1 h bei -90°C heftig gerührt. Nach Zusatz des entsprechenden Säurechlorides in einem (0.5 mol zur Synthese der Ketoester **2 a—2 h** bzw. 1.5 mol zur Synthese der Diketone **2 i—2 j**) wurde 50 min bei -90°C gehalten. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf -50°C erwärmen gelassen und mit 130 ml 6 N HCl versetzt. Nach Zusatz von 300 ml Ether wurde die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase 2mal mit je 150 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung säurefrei gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt, als Rückstand erhält man gelbliche Öle.

2-Methoxy-4,4-dimethyl-3-oxopentansäuremethylester (**2 a**)

Ausbeute 16.72 g (74%), Sdp._{0.03}: $56\text{—}59^\circ\text{C}$ [3]; $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$ (188.21); $^1\text{H-NMR}$: 1.2 (s, 9 H, *t*-Bu), 3.45 (s, 3 H, O—CH₃), 3.7 (s, 3 H, CO—O—CH₃), 4.6 (s, 1 H, CH).

2-Methoxy-3-oxo-3-phenylpropionsäuremethylester (**2 b**)

Ausbeute 37.48 g (75%), Sdp._{0.025}: $95\text{—}98^\circ\text{C}$; $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (208.20); $^1\text{H-NMR}$: 3.5 (s, 3 H, CH₃), 3.7 (s, 3 H, CO—O—CH₃), 5.0 (s, 1 H, CH), 7.5—8.1 (m, 5 H, Ph).

3-Cyclohexyl-2-methoxy-3-oxopropionsäuremethylester (**2 c**)

Ausbeute 18.00 g (70%), Sdp._{0.02}: $83\text{—}85^\circ\text{C}$; $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (214.28); $^1\text{H-NMR}$: 1.0—2.0 (m, 10 H, C_6H_{11}), 2.8 (s, breit, 1 H, C_6H_{11}), 3.4 (s, 3 H, CH₃), 3.7 (s, 3 H, CO—O—CH₃), 4.3 (s, 1 H, CH).

2-Benzyloxy-3-oxo-3-phenylpropionsäureethylester (**2 d**)

Ausbeute 39.32 g (81%), wurde bei 120°C und 0.01 mbar kugelrohrdestilliert; $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (298.32); $^1\text{H-NMR}$: 1.1 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H, CH₃), 4.15 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H, CH₂—CH₃), 4.6 (s, 2 H, CH₂-Ph), 5.0 (s, 1 H, CH), 7.2 (s, 5 H, CH₂-Ph), 7.0—8.0 (m, 5 H, Ph).

2-Benzyloxy-3-cyclohexyl-3-oxopropionsäureethylester (**2 e**)

Ausbeute 45.16 g (91%), wurde bei 120°C und 0.01 mbar kugelrohrdestilliert; $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (304.36); $^1\text{H-NMR}$: 1.2 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3 H, CH₃), 1.1—2.0 (m, 10 H, C_6H_{11}), 2.8 (s, breit, 1 H, C_6H_{11}), 4.15 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2 H, CH₂—CH₃), 4.5 (AB-System, 2 H, CH₂-Ph), 4.55 (s, 1 H, CH), 7.15 (s, 5 H, Ph).

2-Benzylxy-3-(4-chlorphenyl)-3-oxopropionsäureethylester (2f)

Ausbeute 45.22 g (84%), wurde bei 120 °C und 0.01 mbar kugelrohrdestilliert; $C_{18}H_{17}ClO_4$ (332.76); 1H -NMR: 1.2 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, CH_3), 4.15 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, CH_2-CH_3), 4.6 (s, 2 H, CH_2-Ph), 5.0 (s, 1 H, CH), 7.2 (s, 5 H, CH_2-Ph), 7.3 und 7.9 ($2 \times d$, $J = 9$ Hz, 4 H, 4-Cl- Ph).

2-Benzylxy-4-methyl-3-oxopentansäureethylester (2g)

Ausbeute 32.13 g (71%), wurde bei 90 °C und 0.01 mbar kugelrohrdestilliert; $C_{15}H_{20}O_4$ (264.30); 1H -NMR: 1.1 (d, $J = 7$ Hz, 6 H, i -Pr), 1.3 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, CH_2-CH_3), 3.1 (sept., $J = 7$ Hz, 1 H, CH- i -Pr), 4.2 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, CH_2-CH_3), 4.55 (AB-System, 2 H, CH_2-Ph), 4.6 (s, 1 H, CH), 7.3 (s, 5 H, Ph).

2-Benzylxy-4,4-dimethyl-3-oxopentansäureethylester (2h)

Ausbeute 31.86 g (72%), wurde bei 100 °C und 0.01 mbar kugelrohrdestilliert; $C_{16}H_{22}O_4$ (278.26); 1H -NMR: 1.2 (s, 9 H, t -Bu), 1.3 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, CH_2-CH_3), 4.2 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, CH_2-CH_3), 4.3–4.8 (m, 3 H, CH_2-Ph , CH), 7.3 (s, 5 H, Ph).

2-Methoxy-1-phenylbutan-1,3-dion (2i)

Ausbeute 4.73 g (83%), Sdp._{0.04}: 88–90 °C; $C_{11}H_{12}O_3$ (192.20); 1H -NMR: 2.0 (s, 3 H, CH_3), 3.3 (s, 3 H, O- CH_3), 6.2 (s, 1 H, CH), 7.0 (s, 5 H, Ph).

2-Methoxy-4,4-dimethyl-1-phenylpentan-1,3-dion (2j)

Ausbeute 10.50 g (74%), Sdp._{0.08}: 98–102 °C; $C_{14}H_{18}O_3$ (234.28); 1H -NMR: 1.0 (s, 9 H, t -Bu), 3.3 (s, 3 H, O- CH_3), 6.1 (s, 1 H, CH), 6.9 (s, 5 H, Ph).

Literatur

- [1] Hauser CR, Hudson BE Jr (1942) Org React 1: 266; Hauser CR, Swamer FW, Adams JT (1954) Org React 8: 59; House HO (1972) Modern synthetic reactions, 2nd edn. Benjamin, p 734
- [2] Munch-Peterson J, Hauser CR (1949) J Amer Chem Soc 71: 770
- [3] Combret JC, Padart JM (1975) CR Hebd Seances Acad Sci Ser C 1975: 329
- [4] Regitz M, Schäfer A (1981) Liebigs Ann Chem 1981: 1173
- [5] Brown DJ (1962) In: Weissberger A (ed) The pyrimidines. Interscience, New York (The chemistry of heterocyclic compounds, vol 16, pp 23–31). [Suppl] 1: 36–48 (1970); [Suppl] 2: 28–39 (1985)
- [6] Rathke MW, Deich J (1971) Tetrahedron Lett 1971: 2953
- [7] Krapcho AP, Jahngen EGE, Kashdan DS, Kashdan J (1974) Tetrahedron Lett 1974: 2721
- [8] Beck AK, Hoekstra MS, Seebach D (1977) Tetrahedron Lett 1977: 1187
- [9] Seebach D, Weller T, Protschuk G, Beck AK, Hoekstra MS (1981) Helv Chim Acta 64: 716
- [10] Scarrone JA, Allen CFH (1948) Org Synth coll vol 2: 387
- [11] Moffett RB, Shriner RL (1955) Org Synth, coll vol 3: 562
- [12] Harris RNL (1976) Aust J Chem 29: 1335