

Regioselektive Lewis-Säure-bedingte α -*tert*-Alkylierung von Acyloinen und Glycolsäure

Manfred T. Reetz* und Horst Heimbach

Fachbereich Chemie der Universität Marburg,
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

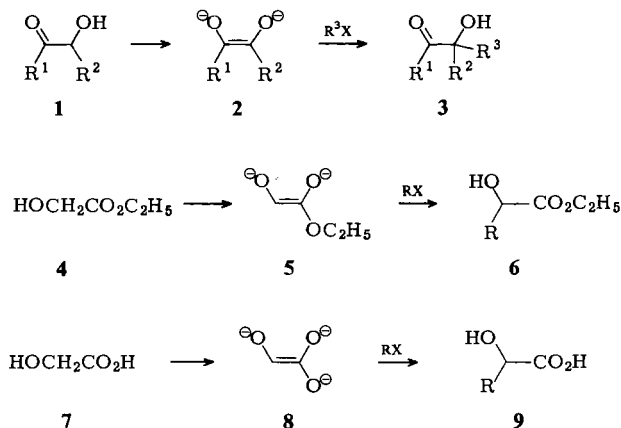
Eingegangen am 1. März 1983

O,O'-Bis-silylierte Acyloine **10a–h** sowie die tris-silylierte Form **13** der Glycolsäure (**7**) lassen sich mit *tert*-Butylchlorid oder 1-Adamantylbromid in Gegenwart von katalytischen Mengen ZnCl_2 *tert*-alkylieren. Im Fall von unsymmetrisch substituierten Derivaten wird strenge Regioselektivität im Rahmen der *Markovnikov*-Regel beobachtet. Die adamantylierten Acyloine gehen unter Einwirkung von H_2SO_4 in α,β -ungesättigte α -Adamantylketone **27–30** über.

Regioselective Lewis Acid-mediated α -*tert*-Alkylation of Acyloins and Glycolic Acid

O,O'-Bis-silylated acyloins **10a–h** as well as the tris-silylated form **13** of glycolic acid (**7**) can be *tert*-alkylated with *tert*-butyl chloride or 1-adamantyl bromide in the presence of catalytic amounts of ZnCl_2 . In case of unsymmetrically substituted derivatives, complete regioselectivity according to the *Markovnikov* rule is observed. The adamantylated acyloins are converted into α,β -unsaturated α -adamantyl ketones **27–30** upon treatment with H_2SO_4 .

Kettenverlängerungen von α -Hydroxyketonen (Acyloinen) **1** lassen sich bekanntlich mit guten bis mäßigen Ausbeuten durch Alkylierung der Anionen **2** mit $\text{S}_{\text{N}}2$ -aktiven Alkylhalogeniden realisieren¹⁾. Hingegen versagen analoge Versuche mit den Anionen **5** und **8** aus Glycolsäure-ethyl-ester (**4**) bzw. Glycolsäure (**7**)^{2,3)}. Lediglich die Reaktionen der Homologen von **4** und **7**, wie z. B. Milchsäureester, führen zum Erfolg^{2,3)}.

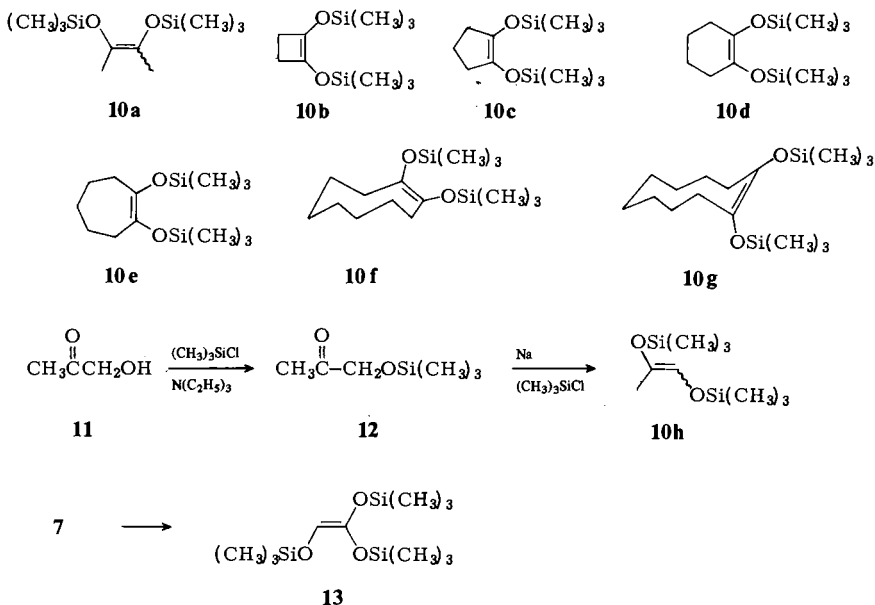


Die Einführung von tertiären Resten ist mit obiger Methode in keinem Fall möglich, weil die basenlabilen *tert*-Alkylhalogenide nicht zu $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen befähigt sind. Demgegenüber sollten

die silylierten Formen der Anionen mit diesen Alkylierungsmitteln in Gegenwart von Lewis-Säuren, d. h. unter S_N1 -Bedingungen, die gewünschten C–C-Verknüpfungen eingehen⁴⁾. Der vorliegende Bericht beschreibt unsere Bemühungen auf diesem Gebiet.

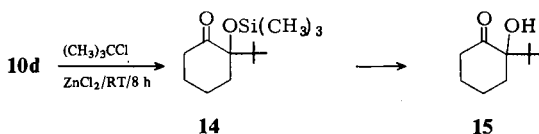
Synthese der *O*-silylierten Carbonylverbindungen

O,O'-Bis-silylierte Acyloine sind entweder direkt durch die *Rühlmann*-Variante der Acyloin-Kondensation zugänglich⁵⁾, oder durch Silylierung der Acyloine **1**^{5,6)}. **10a–g** wurden schon von *Rühlmann* dargestellt⁵⁾, das unsymmetrische Derivat **10h** konnten wir durch doppelte Silylierung von **11** erstmals synthetisieren. Die tris-silylierte Form **13** der Glycolsäure (**7**) wurde erstmals von *Wissner* beschrieben⁷⁾.

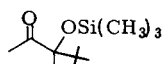
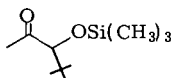
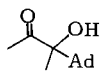
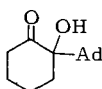
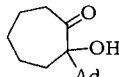
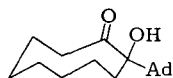
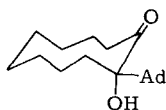
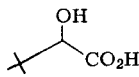
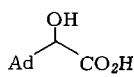


α -*tert*-Alkylierungen

Im Zuge von Optimierungsversuchen⁶⁾ zur α -*tert*-Butylierung von **10d** stellte sich heraus, daß TiCl_4 als Lewis-Säure völlig ungeeignet ist, im Gegensatz zu SnCl_4 ($\approx 60\%$ Umsatz bei 0°C) und ZnCl_2 ($\approx 90\%$ Umsatz bei Raumtemperatur). Die Aufarbeitung gestaltete sich zunächst schwierig, denn die Destillation des primären Produkts **14** führte teilweise zu Silanol-Abspaltung. Die wäßrige Aufarbeitung ergab **15**, welches beim Versuch der Destillation eine H_2O -Abspaltung einging. Filtrierte man jedoch das Produkt **14** über eine kurze Kieselgelsäule, so erhielt man analysenreines **15** zu 66% .



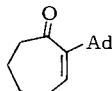
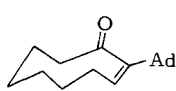
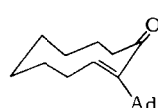
Unter Einsatz von *tert*-Butylchlorid und 1-Adamantylbromid wurden weitere ZnCl_2 -katalysierte Alkylierungen erfolgreich durchgeführt. Im Falle von **10a** und **10h** konnten die *tert*-butylierten Produkte in der *O*-silylgeschützten Form **16** bzw. **17** destillativ isoliert werden. Der Fünfring **10c** ging nach der Adamantylieung eine rasche Eliminierung unter Bildung des α,β -ungesättigten Ketons **20** ein. Im Fall von **13** wurde eine saure wäßrige Aufarbeitung gewählt, die zu den α -Hydroxycarbonsäuren **25** und **26** führte. Regioselektivität im Sinne der *Markovnikov*-Regel wird in relevanten Fällen beobachtet (s. **17**, **25**, **26**).

**16** (72%)**17** (61%)**18** (63%)**19** (59%)**20** (43%)**21** (66%)**22** (70%)**23** (62%)**24** (64%)**25** (72%)**26** (68%)

Ad = 1-Adamantyl

Überführung der adamantylierten Acyloine in α,β -ungesättigte Ketone

Da adamantylierte Ketone z. T. interessante Eigenschaften als antivirale Mittel aufweisen⁸⁾, erschien es sinnvoll, weitere Derivate herzustellen. α,β -Ungesättigte α -Adamantylketone stellen eine kaum untersuchte Substanzklasse dar⁹⁾. Neben **20** konnten wir weitere Vertreter **27**–**30** durch H_2SO_4 -bedingte H_2O -Eliminierung der adamantylierten Acyloine herstellen. Im Fall von **19** ließ sich aus Gründen der Ringspannung allerdings keine H_2O -Abspaltung herbeiführen⁶⁾.

**27** (84%)**28** (90%)**29** (93%)**30** (93%)

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt.

Experimenteller Teil

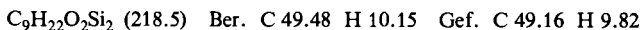
Alle Alkylierungen wurden in trockenen Apparaturen unter gereinigtem Stickstoff mit wasserfreien Lewis-Säuren durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden nach bekannten Verfahren absolutiert. Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 457. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian T-60, XL-100 sowie Perkin-Elmer EM-360, δ -Werte, TMS als innerer Standard. – Die Elementaranalysen wurden in der Analytischen Abteilung des Fachbereichs Chemie Marburg sowie im Mikroanalytischen Labor *Beller* (Göttingen) ausgeführt.

Darstellung der O-silylierten Carbonylverbindungen

10a – **g** wurden durch Acyloin-Kondensation nach *Rühlmann*⁵⁾ dargestellt, **13** durch dreifache Silylierung von **7** nach *Wissner*⁷⁾.

1) *1-(Trimethylsilyloxy)-2-propanon (12)*: In Abänderung einer älteren Vorschrift¹⁰⁾ zur Silylierung werden 66.0 g (0.89 mol) Acetol (**11**) in 200 ml absol. Ether gelöst und mit 108.0 g (1.07 mol) absol. Triethylamin versetzt. Bei 0°C werden 116.0 g (1.07 mol) Chlortrimethylsilan innerhalb von 30 min zugetropft. Das Gemisch wird bei Raumtemp. über Nacht gerührt, das Triethylamin-hydrochlorid abfiltriert und dreimal mit je 50 ml absol. Ether gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden fraktioniert: 92.5 g (70%) farblose Flüssigkeit vom Sdp. 41°C/10 Torr (Lit.¹⁰⁾ 140–141°C/760 Torr). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 0.13 (s; 9H), 2.07 (s; 3H), 4.0 (s; 2H).

2) *1,2-Bis(trimethylsilyloxy)-1-propen (10h)*: In einen 500-ml-Dreihalskolben mit Thermometer, Rückflußkühler, Tropftrichter und N_2 -Aufsatz gibt man unter einer N_2 -Atmosphäre 300 ml absol. Toluol und 4.6 g (0.2 mol) Natrium, erhitzt auf 100°C und stellt mit einem Ultraturrax-Rührer eine Natrium-Suspension her. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird das Toluol dekantiert, der Natriumsand mit 50 ml Benzol gewaschen und 300 ml Benzol sowie 21.7 g (200 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Es wird zum gelinden Sieden erhitzt und unter Rühren 29.2 g (200 mmol) **12** langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 3 h unter Rückfluß nachgerührt. Das auf Raumtemp. abgekühlte Gemisch wird filtriert, das abgetrennte NaCl mit 50 ml Benzol gewaschen und die vereinigten Filtrate destilliert: 9.4 g (22%) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 58°C/10 Torr. – IR (Film): 2980, 1695, 1390, 1360, 1260, 1230, 1160, 1020, 980 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.10 (s; 18H), 1.57 (s; 3H), 5.53 (s; 1H).



Standardmethode zur tert-Alkylierung

In einem 100-ml-Stickstoffkölbchen mit Rührfisch werden unter Vakuum 0.68 g (5.0 mmol) wasserfreies ZnCl_2 bis zur Schmelze mit einem Bunsenbrenner erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit N_2 belüftet, die erstarrte Schmelze zu einem Pulver zerschlagen und 50 ml trockenes CH_2Cl_2 zugegeben. Zu dieser Suspension gibt man bei Raumtemp. 25 mmol der silylierten Carbonylverbindung sowie 25 mmol des Alkylierungsmittels und rührt über Nacht (die Reaktion ist häufig schon nach 6–8 h abgeschlossen).

Nach der *Aufarbeitungsvariante A* wird auf 200 ml Eiswasser gegossen, kräftig geschüttelt, die organische Phase abgetrennt und mit 100 ml Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen wird der Rückstand entweder umkristallisiert oder destilliert.

Bei der *Aufarbeitungsvariante B* wird das Reaktionsgemisch auf eine Chromatographiesäule (\approx 60 cm lang; Kieselgel/ CH_2Cl_2) gegeben und das Produkt eluiert und danach umkristallisiert.

Bei der *Aufarbeitungsvariante C* wird das Reaktionsgemisch durch Dekantieren vom ungelösten ZnCl_2 getrennt, die Lösung eingeeengt und der Rückstand mit einem Kugelrohr destilliert.

1) *2-tert-Butyl-2-hydroxy-1-cyclohexanon (15)*: Aufarbeitungsvariante B. Sdp. 39°C/0.05 Torr; die Substanz erstarrt beim Stehenlassen, Schmp. 22°C. – IR (Film): 3400, 2940, 2860,

1700, 1390, 1360, 1220, 1090, 970 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.93$ (s; 9H), 1.3–2.6 (m; 8H), 3.3 (s; 1H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (170.8) Ber. C 70.55 H 10.65 Gef. C 70.53 H 10.77

2) *3,4,4-Trimethyl-3-(trimethylsiloxy)-2-pentanon* (16): Aufarbeitungsvariante C. Sdp. 80–82°C/12 Torr. – IR (Film): 2965, 2900, 1715, 1260, 1155, 1040 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.23$ (s; 9H), 0.92 (s; 9H), 1.32 (s; 3H), 2.16 (s; 3H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$ (216.4) Ber. C 61.05 H 11.18 Gef. C 61.71 H 11.29

3) *4,4-Dimethyl-3-(trimethylsiloxy)-2-pentanon* (17): Aufarbeitungsvariante C; Kugelrohrdestillation (60°C/12 Torr). – IR (Film): 2960, 2910, 2880, 1710, 1350, 1260, 1100, 1040, 890 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.16$ (s; 9H), 0.97 (s; 9H), 2.15 (s; 3H), 3.60 (s; 1H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$ (202.4) Ber. C 59.35 H 10.96 Gef. C 59.36 H 11.06

4) *3-(1-Adamantyl)-3-hydroxy-2-butanon* (18): Aufarbeitungsvariante B. Schmp. 96°C (Ether). – IR (KBr): 3470, 2910, 2850, 1690, 1450, 1360, 1220, 1125, 1110, 915 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.30$ (s; 3H), 1.50–2.20 (m; 15H), 2.27 (s; 3H), 3.53 (br. s; 1H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (222.3) Ber. C 75.63 H 9.98 Gef. C 75.53 H 10.20

5) *2-(1-Adamantyl)-2-hydroxy-1-cyclobutanon* (19): Aufarbeitungsvariante B. Schmp. 109°C (Ether). – IR (KBr): 3360, 2900, 2845, 1750, 1450, 1390, 1340, 1150, 1075, 1020, 820 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.3$ –3.0 (m; 19H), 3.17 (s; 1H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (220.3) Ber. C 76.33 H 9.15 Gef. C 76.11 H 9.26

6) *2-(1-Adamantyl)-2-cyclopenten-1-on* (20): Aufarbeitungsvariante A. Schmp. 90°C (Methanol). – IR (KBr): 2900, 2845, 1690, 1610, 1450, 1440, 1400, 1325, 1255, 1115, 1100, 990, 995 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.3$ –3.0 (m; 19H), 7.33 (t, $J = 3.0$ Hz; 1H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}$ (216.3) Ber. C 83.28 H 9.32 Gef. C 83.34 H 9.47

7) *2-(1-Adamantyl)-2-hydroxy-1-cyclohexanon* (21): Aufarbeitungsvariante B. Schmp. 74°C (Ether). – IR (KBr): 3500, 2900, 2845, 1705, 1450, 1340, 1090, 1020, 815, 760 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.0$ –2.9 (m; 23H), 3.3 (s; 1H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (248.4) Ber. C 77.38 H 9.74 Gef. C 77.49 H 9.77

8) *2-(1-Adamantyl)-2-hydroxy-1-cycloheptanon* (22): Aufarbeitungsvariante B. Schmp. 133°C (Ether). – IR (KBr): 1450, 1340, 1325, 1160, 1080, 1010, 940 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.0$ –2.4 (m; 25H), 3.6 (s; 1H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (262.4) Ber. C 77.82 H 9.99 Gef. C 77.75 H 9.90

9) *2-(1-Adamantyl)-2-hydroxy-1-cyclononanon* (23): Aufarbeitungsvariante B. Schmp. 114–115°C (Ether). – IR (KBr): 3490, 2900, 2840, 1685, 1472, 1345, 1080, 1050, 980, 870, 760 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.0$ –2.3 (m; 29H), 3.4 (s; 1H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (290.5) Ber. C 78.57 H 10.41 Gef. C 78.71 H 10.55

10) *2-(1-Adamantyl)-2-hydroxy-1-cyclodecanon* (24): Aufarbeitungsvariante B. Schmp. 88–89°C (Ether). – IR (KBr): 3415, 2900, 2840, 1680, 1470, 1440, 1360, 1345, 1090, 975, 790 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.0$ –2.5 (m; 31H), 4.0 (s; 1H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (304.5) Ber. C 78.90 H 10.60 Gef. C 78.87 H 10.81

11) *2-Hydroxy-3,3-dimethylbuttersäure* (25): Aufarbeitungsvariante A (Ether statt CH_2Cl_2). Schmp. 85–86°C (Ether) (Lit.¹¹⁾ 87–88°C). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 0.93$ (s; 9H), 3.77 (s; 1H).

12) 1-Adamantanglycolsäure (26): Aufarbeitungsvariante A (Ether statt CH_2Cl_2). Schmp. 164°C (Petrolether $40-60^\circ\text{C}$). – IR (KBr): 3390, 2900, 2850, 1715, 1445, 1215, 1125, 1070, 980, 875 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 1.50-2.20$ (m; 15H), 3.45 (s; 1H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (210.3) Ber. C 68.55 H 8.63 Gef. C 68.69 H 8.75

Überführung der adamantylierten Acyloine in α,β -ungesättigte Ketone

Die Mischung von 10 mmol eines adamantylierten Acyloins und 5 ml konz. Schwefelsäure/Eisessig (20:80)¹²⁾ wird 1 h unter Rühren auf 80°C erhitzt. Es wird mit 20 g Eis und 30 ml Ether versetzt, kräftig geschüttelt, die organische Phase abgetrennt und nacheinander mit jeweils 50 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit 50 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand über eine kurze Filtriersäule (Kieselgel) mit CH_2Cl_2 filtriert und aus Methanol umkristallisiert.

1) 2-(1-Adamantyl)-2-cyclohexen-1-on (27): Schmp. $57-58^\circ\text{C}$. – IR (KBr): 2900, 2845, 1670, 1450, 1340, 1255, 1120, 985 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.0-2.93$ (m; 21H), 6.60 (t, $J = 4.5\text{ Hz}$; 1H). $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$ (230.4) Ber. C 83.43 H 9.63 Gef. C 83.51 H 9.74

2) 2-(1-Adamantyl)-2-cyclohepten-1-on (28): Schmp. 38°C . – IR (KBr): 2900, 2845, 1670, 1450, 1340, 990, 910 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.17-2.8$ (m; 23H), 5.93 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$; 1H). $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}$ (244.4) Ber. C 83.55 H 9.90 Gef. C 83.61 H 10.06

3) 2-(1-Adamantyl)-2-cyclononen-1-on (29): Schmp. 82°C – IR (KBr): 2900, 2840, 1675, 1445, 1340, 1100, 1010, 905 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.30-2.77$ (m; 27H), 5.43 (t, $J = 9.1\text{ Hz}$; 1H). $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}$ (272.4) Ber. C 83.77 H 10.36 Gef. C 83.62 H 10.31

4) 2-(1-Adamantyl)-2-cyclodecen-1-on (30): Schmp. 65°C . – IR (KBr): 2900, 2840, 1670, 1620, 1440, 1340, 1240, 1060, 930 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.03-2.66$ (m; 29H), 5.23 (t, $J = 9.8\text{ Hz}$; 1H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$ (286.5) Ber. C 83.86 H 10.56 Gef. C 83.75 H 10.62

1) T. Colonge und P. Brison, Bull. Soc. Chim. Fr. **1962**, 175; T. H. van de Sande und K. R. Kopecky, Can. J. Chem. **47**, 163 (1969); T. Wakamatsu, K. Adasawa und Y. Ban, Tetrahedron Lett. **1974**, 3883; T. Wakamatsu, M. Fukui und Y. Ban, Synthesis **1976**, 341.

2) L. J. Ciocchetto, D. E. Bergbreiter und M. Newcomb, J. Org. Chem. **42**, 2948 (1977).

3) M. Newcomb und D. E. Bergbreiter, J. Org. Chem. **43**, 3963 (1978).

4) Übersicht über Lewis-Säure-bedingte α -Alkylierung von Carbonylverbindungen: M. T. Reetz, Angew. Chem. **94**, 97 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 96 (1982).

5) K. Rühlmann, Synthesis **1971**, 236; Übersicht: T. J. Bloomfield, D. C. Owsley und T. M. Nelke, Org. React. **23**, 259 (1976).

6) H. Heimbach, Dissertation, Univ. Marburg 1982.

7) A. Wissner, Tetrahedron Lett. **1978**, 2749.

8) K. Aigami, Y. Inamoto, N. Takaishi und K. Hattori, J. Med. Chem. **18**, 713 (1975); M. T. Reetz, W. F. Maier, K. Schweltnus und I. Chatziiosifidis, Angew. Chem. **91**, 78 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 72 (1979).

9) R. C. Fort, Adamantane: The Chemistry of Diamond Molecules, Marcel Dekker, New York 1976.

10) H. Teichmann und V. Prey, Liebigs Ann. Chem. **732**, 121 (1970).

11) T. Tanabe, S. Yajima und M. Imaida, Bull. Chem. Soc. Jpn. **41**, 2178 (1968).

12) E. W. Garbisch, J. Org. Chem. **26**, 4165 (1961).