

## **$\alpha$ -Alkoxy- $\beta$ -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)

*$\alpha$ -Alkoxy- $\beta$ -dicarbonyl Compounds by Acylation of Lithiumenolates  
(Short Communication)*

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

(Keywords: Acylation;  $\alpha$ -Alkoxy- $\beta$ -ketoesters;  $\alpha$ -Alkoxy- $\beta$ -diketones)

$\alpha$ -Alkoxy- $\beta$ -dicarbonylverbindungen sind durch klassische Methoden [1] wie Esterkondensationen nur in geringen Ausbeuten erhältlich [2]. Auch die Spaltung von  $\alpha$ -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  $\alpha$ -Alkoxy-carbonylverbindungen **1** mit Säurechloriden in Weiterentwicklung der Methodik von Rathke [6], Krapcho [7] und Seebach [8, 9] möglich.

Um zufriedenstellende Ausbeuten an den  $\alpha$ -Alkoxy- $\beta$ -dicarbonylverbindungen **2 a—2 j** 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  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen in ihre relativ stabilen Enolate überzuführen [6]. Durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen läßt sich weiters die Deprotonierung der Säurechloride mit  $\alpha$ -ständigem H-Atom vollständig zurückdrängen.



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.

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

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der $\beta$ -Dicarbonylverbindungen **2**

Zu einer Lösung von 1 mol Lithiumdiisopropylamid in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden bei  $-90^\circ\text{C}$  0.5 mol der Alkoxyessigsäureester **1 a** bzw. **1 b** oder  $\omega$ -Methoxyacetophenon (**1 c**) zugesetzt und die Lösung 1 h bei  $-90^\circ\text{C}$  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  $-90^\circ\text{C}$  gehalten. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf  $-50^\circ\text{C}$  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  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung säurefrei gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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.<sub>0.03</sub>:  $56\text{—}59^\circ\text{C}$  [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—CH<sub>3</sub>), 3.7 (s, 3 H, CO—O—CH<sub>3</sub>), 4.6 (s, 1 H, CH).

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

Ausbeute 37.48 g (75%), Sdp.<sub>0.025</sub>:  $95\text{—}98^\circ\text{C}$ ;  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (208.20);  $^1\text{H-NMR}$ : 3.5 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.7 (s, 3 H, CO—O—CH<sub>3</sub>), 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.<sub>0.02</sub>:  $83\text{—}85^\circ\text{C}$ ;  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (214.28);  $^1\text{H-NMR}$ : 1.0—2.0 (m, 10 H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 2.8 (s, breit, 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 3.4 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.7 (s, 3 H, CO—O—CH<sub>3</sub>), 4.3 (s, 1 H, CH).

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

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

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

Ausbeute 45.16 g (91%), wurde bei  $120^\circ\text{C}$  und 0.01 mbar kugelrohrdestilliert;  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$  (304.36);  $^1\text{H-NMR}$ : 1.2 (t,  $J = 7$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.1—2.0 (m, 10 H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 2.8 (s, breit, 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 4.15 (q,  $J = 7$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>), 4.5 (AB-System, 2 H, CH<sub>2</sub>-*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, Deitch 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