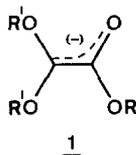


SYNTHESE HETEROCYCLISCHER α -OXO-ESSIGSAEUREESTER MIT EINEM NEUEN ACYLANIONAEQUIVALENT

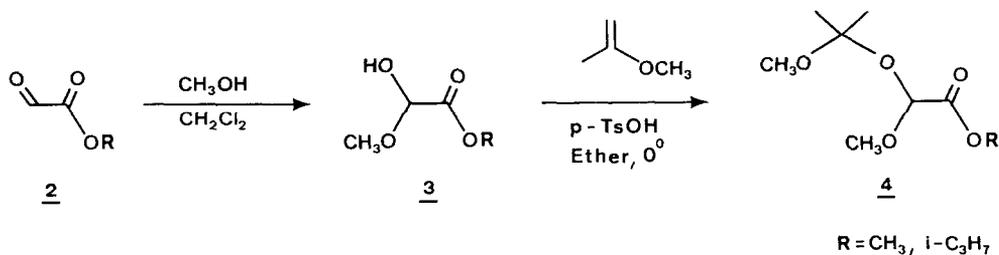
Adrian Waldner
 Zentrale Forschungslaboratorien, Ciba-Geigy AG
 CH-4002 Basel, Switzerland

Abstract: The synthesis of new heterocyclic α -oxo-acetic acid esters with the novel and easily available acylanion equivalent 5 is described.

α -Ketoester resp. -säuren sind sowohl von grossem biologischem als auch von grossem synthetischem Interesse [1]. Deshalb wurde eine Vielzahl synthetischer Zugänge entwickelt [1]. Die Umsetzung von Acylanionen des Typs 1 [2], [3] mit Heteroarylhalogeniden schien uns ein attraktiver Weg für die Synthese heterocyclischer α -Oxo-essigsäureester. Da mit Schwierigkeiten bei der anschliessenden Ketalhydrolyse gerechnet werden musste [2], [3], waren wir an einem neuen Typ mit leicht hydrolysierbarer Ketalfunktion interessiert. Im Folgenden möchten wir über die Herstellung und die Verwendung eines neuen Acylanionäquivalentes berichten.



Destillation von 2 [4] in eine Lösung von Methanol in Methylenchlorid liefert in quantitativer Ausbeute das Halbacetal 3, welches mit 2-Methoxypropen und katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure in Aether bei 0° zu 4 umgesetzt wird (Schema 1). Nach unseren Erfahrungen ist die Herstellung grosserer Mengen an 4 (1-5 Mol) trotz der thermischen Instabilität von 4 gut möglich. Das Glyoxylsäureesterketal 4 ist über mehrere Monate im Kühlschrank stabil.



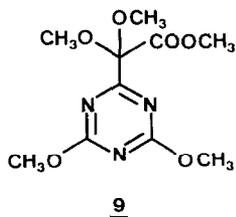
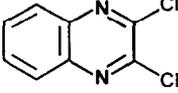
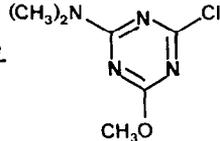
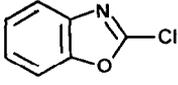
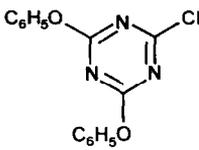
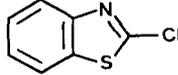
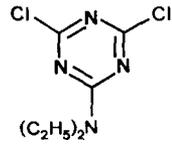
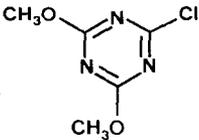


Tabelle 1

Het—X <u>6</u>	<u>8</u> (%)		Het—X <u>6</u>	<u>8</u> (%)	
	R=CH ₃	R=i-C ₃ H ₇		R=CH ₃	R=i-C ₃ H ₇
<u>a</u> 	60 ^{a)}	90 ^{a)}	<u>e</u> 	40	—
<u>b</u> 	50	80	<u>f</u> 	80	—
<u>c</u> 	25	—	<u>g</u> 	86 ^{a)}	—
<u>d</u> 	40	53			

a) mono-Substitution

Herstellung von 4: In einer Destillationsapparatur werden 264 g (3 Mol) Glyoxylsäuremethylester im Sumpf vorgelegt. In der Destillationsvorlage wird eine Lösung von 128 g (4 Mol) Methanol in 300 ml Methylchlorid unter Rühren auf 0° gekühlt. Die Apparatur wird sorgfältig mit Argon gespült und der Glyoxylsäuremethylester anschliessend auf 165° aufgeheizt. Der monomere Ester destilliert bei 117-20° bei Normaldruck als leicht gelbe Flüssigkeit. Nach beendeter Destil-

lation wird die eisgekühlte Vorlage noch 10 Minuten ausgerührt und anschliessend die flüchtigen Teile am Vakuumrotationsverdampfer abdestilliert. Ausbeute 93 % 3. Das Halbacetal 3 wird in 600 ml Aether gelöst, mit einigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure versetzt und auf 0° gekühlt. Dazu werden 1.5 Moläquivalente 2-Methoxypropen langsam zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wird 10 Minuten bei 0° ausgerührt, mit 1.5 ml Triäthylamin versetzt und am Vakuumrotationsverdampfer eingedampft. Ausbeute 96 % reines 4.

Umsetzung von 4 mit 2-Chlorbenzoxazol. Zu 0.2 Mol einer Lithiumdiisopropylamid-Lösung, aus 0.2 Mol Butyllithium in Hexan und 0.2 Mol Diisopropylamin, in 300 ml abs. THF werden bei -78° 0.2 Mol 4 in 100 ml abs. THF zugetropft. Nach Zugabe von 0.2 Mol HMPT werden 0.2 Mol 2-Chlorbenzoxazol in 40 ml abs. THF bei -78° zugetropft. Nach 2 Std. wird langsam erwärmt und bei 20° mit 2n HCL vorsichtig hydrolysiert. Nach 16 Std. wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Aether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform/Hexan kristallisiert: 50 % 8b. Smp. 145-7°.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A.J.L. Cooper, J.Z. Ginos und A. Meister, Chem. Rev. 83, 321 (1983).
- [2] G. Neef und U. Eder, Tetr. Letters 1977, 2825.
- [3] R.V. Stevens und R. Polniaszek, Tetrahedron 39, 743 (1983).
- [4] T.R. Kelly, T.E. Schmidt und J.G. Haggerty, Synthesis 1972, 544.
- [5] Alle Spektren stehen im Einklang mit der vorgeschlagenen Struktur.
- [6] J. Villieras, J.R. Disnar, P. Perriot und J.F. Normant, Synthesis 1975, 524.
- [7] Unveröffentlichte Arbeiten A. Waldner.

(Received in Germany 1 October 1986)