

Notiz zur Herstellung von 1-Isochroman-essigsäure

Note to the Synthesis of 1-Isochroman acetic acid

Bernard Unterhalt* und Birgit Nocon

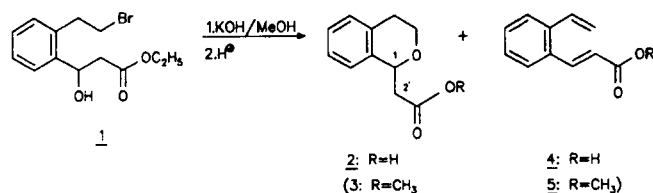
Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität, Hittorfstr. 58-62, D-48149 Münster

Eingegangen am 2. September 1994

Zur Synthese von Isochromanylpenicillinen¹⁾ benötigten wir u.a. 1-Isochroman-essigsäure (**2**), die aus 3-[2'-(β -Bromomethyl)-phenyl]-3-hydroxypropansäureethylester (**1**) durch 1stdg. Erhitzen mit methanol. KOH und Ansäuern zugänglich ist²⁾. Beim Aufarbeiten der Ansätze fielen farblose Kristalle an, deren Schmp. der Literaturangabe entsprach. Im ¹H-NMR-Spektrum jedoch erkannten wir im Vinylprotonenbereich eine Verunreinigung, die durch Destillieren sowie Umkristallisieren nicht zu entfernen war.

Nach Überführung des Rohprodukts in den Methylester konnte **3** durch Destillation rein erhalten werden und lieferte bei der sauren Hydrolyse **2** mit einem um 5°C höheren Schmp.. Die im Vorlauf enthaltene Verunreinigung erwies sich nach der Trennung und ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung als 3-(2'-Ethenylphenyl)-propensäuremethylester (**5**), die zugehörige Säure **4** wurde daraufhin in geringer Menge durch PSC aus dem ursprünglichen Ansatz isoliert und charakterisiert.

Diese bisher nicht beschriebene Nebenreaktion ist u.E. so zu deuten, daß entweder parallel zum Ringschluß in geringem Maße zweifache Eliminierung und Verseifung zu **4** erfolgen oder aber der Ring partiell durch den Angriff von Basen an der 2'-Position von **3** geöffnet wird. Bei Besetzung beider 2'-Positionen in **3** mit Methylgruppen unterbleibt nämlich die Spaltung⁴⁾.



Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für seine Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Lit.³⁾

3-[2'-(β -Bromomethyl)-phenyl]-3-hydroxypropansäureethylester (**1**) und 1-Isochroman-essigsäure (**2**)

20.0 g (0.31 mol) mit 12.5proz. HCl, H₂O, EtOH und Et₂O gewaschenes Zinkpulver überführt man in einen 2 l Vierhalskolben mit Rührer sowie

Intensivkühler und fügt 100 ml Toluol hinzu. Nach dem Abdestillieren von 50 ml Toluol gibt man 50 ml absol. THF hinzu und tropft unter N₂ und Feuchtigkeitsausschluß 37.2 g (0.18 mol) 2-(2'-Bromomethyl)-benzaldehyd sowie 29.4 g (0.18 mol) Bromessigsäureethylester in 200 ml absol. THF so schnell in die heiße Suspension, daß die Mischung schwach siedet. Es wird 2 h rückflußerhitzt, abgekühlt, vom Zn dekantiert und in eine Eis/konz. HCl-Mischung gegossen. Nach Zusatz von 200 ml Et₂O trennt man die Phasen, schüttelt die wäßrige Phase 3 mal mit je 150 ml Et₂O aus, wäscht die Et₂O-Extrakte 3 mal mit ges. NaCl-Lsg. und 1 mal mit ges. NaHCO₃-Lsg. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen wird das Rohprodukt (42.4 g; 81%) mit 27.5 g (0.49 mol) KOH in 250 ml MeOH 1 h zum Sieden erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel, löst den Rückstand in der erforderlichen Menge H₂O, wäscht die wäßrige Lsg. mit Et₂O, säuert unter Eiskühlung mit konz. HCl an und extrahiert 3 mal mit je 150 ml CH₂Cl₂. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird in einen Säbelkolben destilliert und aus Petroleumbenzin (Sdp. 60-90°C) umkristallisiert. Ausb. 11.8 g (44%), farblose Kristalle, Schmp. 69-71°C (69-71°C: Lit.²⁾).

Im ¹H-NMR-Spektrum des Kristallisats erscheinen Peaks im Vinylprotonenbereich, die **4** zugeordnet werden können, das zu etwa 20% im Rohprodukt enthalten ist. Reines **2** erhält man über den Methylester **3**, **4** aus dem Rohprodukt von **2**.

1-Isochroman-essigsäuremethylester (**3**) und 1-Isochroman-essigsäure (**2**)

53.1 g (0.28 mol) **2** (Rohprodukt) werden mit 26.5 g (0.83 mol) MeOH, 4.1 g *p*-Toluolsulfonsäure und 80 ml CCl₄ 12 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten filtriert man, wäscht mit ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O, trocknet über Na₂SO₄ und destilliert über eine 10 cm Vigreux-Kolonnen: 12.9 g (23%) farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.1} 108-109°C. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2.71 (dddd, J₁ = 16.3 Hz, J₂ = 4.11 Hz, J₃ = 4.11 Hz, J₄ = 0.75 Hz, 1H, 4-H_a), 2.77 (A), 2.89 (B), 5.25 (X) (ABX-System, J_{AX} = 9.93 Hz, J_{BX} = 3.31 Hz, J_{AB} = 15.2 Hz, 3H, 1-H (X), 2'-H₂ (A,B)), 2.98 (dddd, J₁ = 16.3 Hz, J₂ = 9.02 Hz, J₃ = 5.27 Hz, J₄ = 0.73 Hz, 1H, 4-H_b), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (ddd, J₁ = 11.4 Hz, J₂ = 8.97 Hz, J₃ = 4.07 Hz, 1H, 3-H_a), 4.13 (ddd, J₁ = 11.4 Hz, J₂ = 5.26 Hz, J₃ = 4.26 Hz, 1H, 3-H_b), 6.98-7.26 (m, 4H arom.). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50.3 MHz): δ (ppm) = 28.85 (C-4), 41.64 (C-2'), 51.91 (OCH₃), 63.24 (C-3), 73.09 (C-1), 124.79, 126.61, 127.04, 129.41 (CH arom.), 134.27, 137.03 (C arom.), 172.13 (C-1'). MS: m/z (%) = 206 (14) [M⁺], 188 (66), 146 (66), 133 (100), 115 (74), 105 (82), 103 (53), 91 (48), 77 (52), 65 (17), 63 (20), 59 (14), 55 (20), 51 (86). C₁₂H₁₄O₃ (206.2) Ber. C 69.9 H 6.84 Gef. C 69.8 H 6.78.

7.6 g (37 mmol) **3** werden mit HCl/Eisessig verseift, nach dem Ausschütteln mit Et₂O, dem Waschen mit ges. NaCl-Lsg. und dem Einengen am Kugelrohr destilliert sowie durch SC [Et₂O: Petroleumbenzin (40-60°C): Eisessig = 8.4:0.5] gereinigt: 4.5 g (63%) **2**: farblose Kristalle, Schmp. 74-76°C [Toluol/Petroleumbenzin (100-140°C)]. ¹H-NMR

(CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 2.73 (ddd, $J_1 = 16.3$ Hz, $J_2 = 3.94$ Hz, $J_3 = 3.94$ Hz, 1H, 4-H_e), 2.81 (A), 2.96 (B), 5.26 (X) (ABX-System, $J_{AX} = 9.80$ Hz, $J_{BX} = 3.29$ Hz, $J_{AB} = 15.4$ Hz, 3H, 1-H (X), 2'-H₂ (A,B)), 3.00 (ddd, $J_1 = 16.13$ Hz, $J_2 = 9.38$ Hz, $J_3 = 5.61$ Hz, 1H, 4-H_a), 3.85 (ddd, $J_1 = 11.38$ Hz, $J_2 = 8.90$ Hz, $J_3 = 4.09$ Hz, 1H, 3-H_a), 4.16 (ddd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 4.79$ Hz, $J_3 = 4.79$ Hz, 1H, 3-H_e), 6.97-7.31 (m, 4H arom.), 10.36 (bs, 1H, OH).- ¹³C-NMR (CDCl₃, 50.3 MHz): δ (ppm) = 28.84 (C-4), 41.62 (C-2'), 63.41 (C-3), 72.93 (C-1), 124.86, 126.80, 127.29, 129.53 (CH arom.), 134.24, 136.62 (C arom.), 177.18 (C-1').

3-(2'-Ethenylphenyl)-propensäure (4)

Eine analysenreine Probe von **4** gewinnt man aus dem 2-Rohprodukt (etwa 20% **4**) durch präp. DC [Et₂O: Petroleumbenzin (40-60°C): Eisessig = 8:4:0.5] und Umkristallisieren aus Toluol/Petroleumbenzin (100-140°C): farblose Kristalle, Schmp. 145-146°C.- ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 5.46 (dd, $J = 1.23$ Hz, $J_{cis} = 11.02$ Hz, 1H, 2''-H), 5.65 (dd, $J = 1.23$ Hz, $J_{trans} = 17.4$ Hz, 1H, 2''-H), 6.39 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, 2-H), 7.08 (dd, $J_{trans} = 17.3$ Hz, $J_{cis} = 10.9$ Hz, 1H, 1''-H), 7.21-7.66 (m, 4H arom.), 8.17 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, 3-H), 8.60 (bs, 1H, OH).- ¹³C-NMR (CDCl₃, 50.3 MHz): δ (ppm) = 118.84 (C-2''), 119.60 (C-2), 127.57, 128.38, 130.84 (CH_{arom.} 1 Signal verdeckt), 132.47, 138.80 (C_{arom.}), 134.52 (C-1'), 145.27 (C-3), 172.1 (C-1).- MS: m/z (%) = 174 (11) [M⁺], 146 (4), 133 (13), 129 (100), 128 (66), 115 (15), 105 (6), 102 (10), 91 (7), 77 (10), 51 (13).- C₁₁H₁₀O₂ (174.2) Ber. C 75.8 H 5.79 Gef. C 75.9 H 5.96.

3-(2'-Ethenylphenyl)-propensäuremethylester (5)

Der bei der Destillation von **3** anfallende Vorlauf (Sdp._{0.1} 70-108°C) ergibt bei der präp. DC [Et₂O/Petroleumbenzin (40-60°C) = 1/1] eine geringe Menge analysenreines **5**.- ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.43 (dd, $J = 1.19$ Hz, $J_{cis} = 11.0$ Hz, 1H, 2''-H), 5.64 (dd, $J = 1.25$ Hz, $J_{trans} = 17.4$ Hz, 1H, 2''-H), 6.35 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, 2-H), 7.07 (dd, $J_{trans} = 17.4$ Hz, $J_{cis} = 11.01$ Hz, 1H, 1''-H), 7.22-7.42 (m, 2H arom.), 7.44-7.59 (m, 2H arom.), 8.05 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, 3-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃, 50.3 MHz): δ (ppm) = 51.75 (OCH₃), 118.35 (C-2''), 120.16 (C-2), 127.2, 128.23, 130.32 (CH arom., 1 Signal verdeckt), 132.79, 138.40 (C arom.), 134.56 (C-1'), 142.95 (C-3), 167.66 (C-1).- MS: m/z (%) = 189 (4) [M + 1]⁺, 188 (2) [M⁺], 158 (5), 157 (3), 130 (100), 129 (88), 128 (48), 116 (13), 102 (14), 91 (6), 77 (30), 63 (55), 59 (22), 52 (22), 51 (74).- C₁₂H₁₂O₂ (188.2) Ber. C 76.6 H 6.43 Gef. C 76.5 H 6.50.

Literatur

- 1 B. Unterhalt, B. Nocon, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck.
- 2 J.A. Faust, M. Sahyun, US Pat. 3,438,995 (15. April 1969); *Chem. Abstr.* **1969**, 71, 13126m.
- 3 B. Unterhalt, B. Krebs, M. Läge, B. Nocon, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1994**, 327, 799-804.
- 4 B. Nocon, Diss., Universität Münster, **1991**.

[KPh638]