

J. Schnekenburger und R. Kaufmann¹⁾

Zur Darstellung von 2-(Oxoalkyl)-benzylbromiden

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

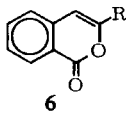
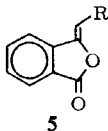
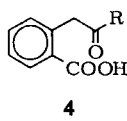
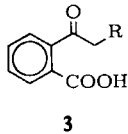
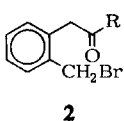
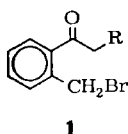
(Eingegangen am 15. Dezember 1969)

2-Substituierte Benzylbromide mit Carbonylfunktion in der Seitenkette sind in 2stufiger Reaktion aus 3-substituierten Isocoumarinen durch Lithiumalanatreduktion zu 3-substituierten Isochromenen und deren Spaltung mit Bromwasserstoff zugänglich. Reaktionsprodukte und Mechanismus der Lithiumalanatreduktion werden diskutiert.

2-(Oxoalkyl)-benzyl Bromides

The title compounds are prepared from 3-substituted isocoumarines in a two-step-procedure by lithium aluminium hydride reduction, yielding 3-substituted isochromenes, followed by ringcleavage with hydrogen bromide. Reduction products and mechanisms are discussed.

Im Rahmen von Arbeiten über den Abbau instabiler Hexaminiumsalze benötigten wir u. a. ein Verfahren zur Darstellung 2-substituierter Benzylbromide **1**, **2** mit Carbonylfunktion in Position 1' bzw. 2' der Seitenkette. Da seit einiger Zeit außer den bekannten Benzoesäuren **3** auch **4** bequem zugänglich sind²⁾, suchten wir nach einem Verfahren zur Reduktion der Carboxylgruppe mit komplexen Hydriden unter Erhaltung der Oxofunktion. Die Umsetzung der betr. Reduktionsprodukte zu **1** und **2** mußte dann ohne Schwierigkeit durchzuführen sein.



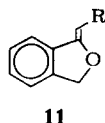
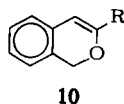
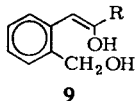
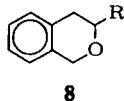
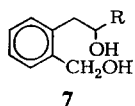
- a R = -CH₃
 b -C₆H₅
 c -C₆H₄-OCH₃(p)
 d -CH₂-C₆H₅

¹⁾ Teil der Dissertation R. Kaufmann, Kiel 1969.

²⁾ J. Schnekenburger, Arch. Pharmaz. 297, 734 (1964).

Wie Modellversuche lehrten, können **4** mit Äthylenglykol in Gegenwart von sauren Katalysatoren nicht zu 1,3-Dioxolanen umgesetzt werden; unter diesen Bedingungen entstehen ausschließlich die Enollactone **6** (z. B. **6b** aus **4b**). Andererseits sind **5** und **6** teils aus **3** und **4**, teils durch unabhängige Synthese gut zugänglich; deshalb lag der Gedanke nahe, sie als Derivate der **3** und **4** mit geschützter Oxofunktion direkt der Reduktion zu unterwerfen.

Über Reduktionen von Enollactonen mit komplexen Hydriden liegen in der Literatur z. T. widersprüchliche Ergebnisse vor. *Siegel und Coburn*³⁾ reduzierten **6b** mit Lithiumalanat (LAH) und behandelten das im HV destillierte Reaktionsprodukt, das sie als **7b** formulierten, mit Schwefelsäure in Eisessig. *Vaulx, Jones und Hauser*⁴⁾ zeigten später, daß es sich bei der hierbei erhaltenen, sehr leicht oxidierbaren Substanz vom Schmp. 114 bis 115° nicht um **8b** handeln konnte, da letzteres einen Schmp. von 76–77° besitzt und sich nach *Siegel und Coburn*³⁾ aus dem bei 88–90° schmelzenden **7b** nicht darstellen läßt. *Chatterjea*⁵⁾ erhielt bei der LAH-Reduktion von **6b** ein Produkt, welches er als **9b** ansah. Nach Destillation dieser Substanz im HV lag eine Verbindung **10b** vom Schmp. 124–125° vor, die er als sehr wenig haltbar beschrieb. *Chatterjea und Mukherjee*⁶⁾ konnten aus Indeno[1,2-c]isocoumarin mit LAH Indeno[1,2-c]isochromen darstellen. Andere Literaturstellen⁷⁾ geben zwar an, daß Enollactone mit LAH zu Diolen reduziert werden, doch scheint die Enol-Doppelbindung unter geeigneten Versuchsbedingungen und strukturellen Voraussetzungen (z. B. Konjugation mit aromatischen Systemen) gegen LAH stabil zu sein⁸⁾ 9). Unsere Versuchsergebnisse bestätigten diese Vermutung.



Versetzte man eine Suspension von **6b** in Diäthyläther unter Eiskühlung allmählich mit einer Lösung von LAH (200% d. Th.), hydrolysierte mit Wasser und kristallisierte den Rückstand der Ätherphase aus Äthanol um, so erhielt man in hoher Ausbeute eine farblose Verbindung C₁₅H₁₂O vom Schmp. 120°. Nach IR-Spektrum (Tab. 3) und NMR-Spektrum (Tab. 2) war Struktur **10b** erwiesen. Die Substanz ist allerdings im Gegensatz zu Befunden von *Chatterjea*⁵⁾ bei Raumtemp. stabil; offensichtlich war sein Präparat nicht rein, denn wir konnten dieselbe Instabilität bei einem unreinen Anteil der Verbindung beobachten. Andererseits müssen schon *Siegel und Coburn*³⁾ **10b** in der Hand gehabt haben, und zwar bereits vor der Destillation. **10b** kann katalytisch zu **8b** (NMR-Daten Tab. 2) hydriert werden, das übereinstimmend mit ⁴⁾ bei 76° schmilzt.

³⁾ S. *Siegel* und S. *Coburn*, J. Amer. chem. Soc. 73, 5494 (1951).

⁴⁾ R. L. *Vaulx*, F. N. *Jones* und Ch. R. *Hauser*, J. org. Chemistry 29, 1390 (1964).

⁵⁾ J. N. *Chatterjea*, Chem. Ber. 91, 2636 (1958).

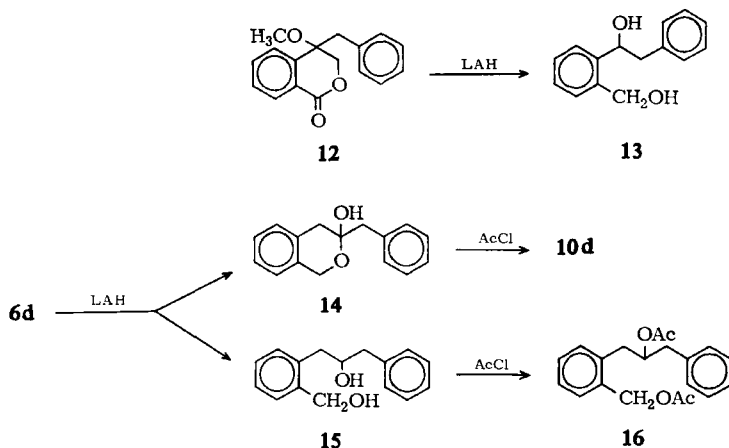
⁶⁾ J. N. *Chatterjea* und H. *Mukherjee*, J. Ind. chem. Soc. 37, 443 (1960).

⁷⁾ R. D. *Barry*, Chem. Rev. 64, 246 (1964).

⁸⁾ R. F. *Nystrom* und W. G. *Brown*, J. Amer. chem. Soc. 70, 3738 (1948).

⁹⁾ R. L. *Wear*, J. Amer. chem. Soc. 73, 2390 (1951).

In gleicher Weise wie **6b** zu **10b**, konnten **6c**¹⁰⁾ in guter Ausbeute zu **10c** und **5b**¹¹⁾ zu **11b** reduziert werden (NMR-Daten Tab. 2, IR-Banden Tab. 3). Chemisch ist die C=C-Doppelbindung in **10** durch Entfärbung einer Br₂/CCl₄-Lösung nachzuweisen; **6** geben die Reaktion nicht. Die Umsetzung von **12**¹²⁾ mit LAH führte dagegen ausschließlich zu **13**. Aus **6d** wurden 2 Reduktionsprodukte gebildet, von denen das eine durch Kristallisation aus Äthanol in 41 % d. Th. zu isolieren war. IR-Spektrum (Tab. 3) und NMR-Spektrum (Tab. 2) stützen Struktur **14** für diese Verbindung C₁₆H₁₆O₂. Der Rückstand der Mutterlauge von **14** enthielt nach dem NMR-Spektrum neben etwa 10% **14** das zweite Reduktionsprodukt, welches nach NMR-Daten (Tab. 2) **15** sein mußte. Behandelte man dieses Substanzgemisch mit Acetylchlorid und trennte die beiden Acetylprodukte an Kieselgel, so war die in geringerer Menge vorliegende Verbindung durch ihr NMR-Spektrum (Tab. 2) als **10d** zu identifizieren, das durch Eliminierung von Wasser aus **14** entstanden war. Als Hauptprodukt wurde das Diacetat **16** von **15** isoliert: Das NMR-Spektrum zeigte die erwarteten Signale (Tab. 2).



Ein 3-substituiertes 3-Hydroxychroman erhielten bereits *Knabe* und *Schaller*¹³⁾ bei der LAH-Reduktion eines substituierten 3-Benzylisocumarins.

Aus **6a**¹⁴⁾ entstand ein nicht trennbares Gemisch, das neben unverändertem Ausgangsmaterial 4–5 Substanzen enthielt (dc). In diesem Fall war kein **10a** zu isolieren. Trennte man jedoch nach beendeter Umsetzung die überstehende Ätherlösung vor der Hydrolyse ab und arbeitete sie auf, so erhielt man ein Gemisch aus

¹⁰⁾ A. Horeau und J. Jacques, Bull. Soc. chim. France 1948, 53.

¹¹⁾ J. R. Johnson und H. R. Snyder, Org. Syntheses Coll. Vol. II, 61 (1948).

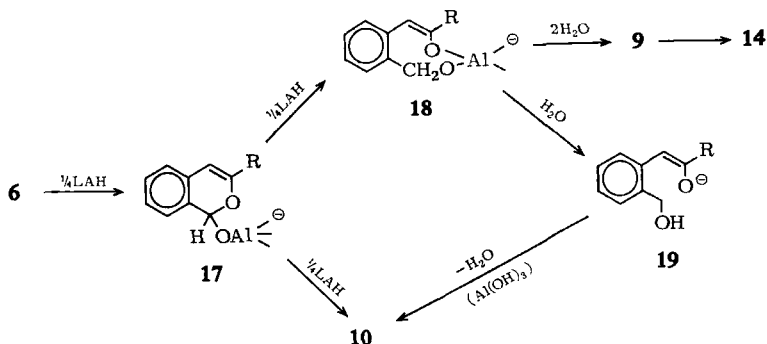
¹²⁾ L. K. Creumer, A. Fischer und J. Vaughan, J. chem. Soc. (London) 1962, 2141.

¹³⁾ J. Knabe und K. Schaller, Arch. Pharmaz. 301, 457 (1968).

¹⁴⁾ S. Gabriel und H. Neumann, Chem. Ber. 25, 3565 (1892).

6a und einer Verbindung, der auf Grund ihrer NMR-Signale Struktur **10a** zukommt (Tab. 2).

Sowohl das letztgenannte Versuchsergebnis als auch die Isolierung der Enoläther **10** nach Hydrolyse der betr. Reaktionsgemische in Abwesenheit von Säuren werfen die Frage der Zwischenstufen bei diesen LAH-Reduktionen auf. Nach dem allgemein akzeptierten Mechanismus müßte vor der Hydrolyse das Dianion **18** vorliegen, das anschließend zu **9** bzw. dessen Tautomeren hydrolysiert wird. Letzteres cyclisiert — in Gegenwart eines wäßrig-alkalischen Milieus — zwar zu **14**, doch ist die Wasserabspaltung zu **10** nicht begünstigt. Letztere Reaktion könnte im Anfangsstadium der Hydrolyse (also nach Zugabe geringer Mengen Wasser) dadurch ermöglicht werden, daß bei Gegenwart von nicht hydratisiertem Aluminiumhydroxid der Enolatsauerstoff, z. B. im Monoanion **19**, die Hydroxymethylgruppe nucleophil angreift. Andererseits ist auch eine Hydrogenolyse des Primärkomplexes **17** durch das zweite Hydridion zu diskutieren, die entweder zu **18** oder — bei genügender Stabilisierung der C-1-O-Bindung durch konjugierte Systeme oder Substituenten mit +I-Effekt — direkt zu **10** führen kann.



Da bei Umsetzung von **6** mit LAH nicht **9** bzw. deren Tautomere, sondern **10**, **11** und **14** erhalten wurden, versuchten wir die direkte Spaltung dieser Enoläther bzw. Hemiketale mit HBr zu **1** bzw. **2**. Solche Spaltungen sind vereinzelt an Dihydropyranen durchgeführt und ergeben 5-Bromketone¹⁵⁾¹⁶⁾. Erwartungsgemäß setzten sich **10b** und **10c** mit HBr/Eisessig (im letzteren Fall bei Raumtemp.) in hoher Ausbeute zu **2b** bzw. **2c** um (NMR-Daten Tab. 2). Aus **11b** hingegen entstanden auch unter schonenden Bedingungen, vermutlich infolge der Instabilität dieser Verbindung¹⁷⁾, nur Zersetzungsprodukte. **2d** wurde aus **14** in einem Reaktionsschritt durch Umsetzung mit Acetylbromid dargestellt. In Tab. 1 sind die

¹⁵⁾ E. P. Anderson, J. V. Crawford und M. L. Sherrill, J. Amer. chem. Soc. 68, 1294 (1946).

¹⁶⁾ R. G. Fargher und W. H. Perkin, J. chem. Soc. (London) 105, 1353 (1914).

¹⁷⁾ S. Natelson und A. Pearl, J. Amer. chem. Soc. 58, 2448 (1936).

vorstehend beschriebenen Reduktions- und Halolyseprodukte, in Tab. 2 wichtige ^1H -NMR-Signale, in Tab. 3 einige IR-Banden von Enollactonen und Enoläthern zusammengestellt.

Tabelle 1

Enollacton	LAH-Reduktionsprodukt		Benzylbromid	
		Schmp.		Schmp.
5b	11b	101° ¹⁷⁾	—	
6a	10a	—*)	—	
6b	10b	120° ⁴⁾ ⁸⁾	2b	92°
6c	10c	130°	2c	94°
6d	14	94°	2d	62°

*) nur NMR-spektroskopisch nachgewiesen

Tabelle 2

Chemische Verschiebungen in ppm (δ) rel. zu TMS der nicht aromatisch gebund. Protonen
Lösungsmittel CDCl_3

Verbin- dung	H_a	H_b	H_c	H_d	OH
2b	4,45 s	4,45 s			
2c	4,47 s	4,40 s			
2d	4,32 s	3,88 s		3,77 s	
5b			6,35 s		
6a		6,25 ¹		2,25 ¹	
6b		6,86 s			
6c		6,75 s			
6d		5,94 ¹		3,71 ¹	
10a	5,05 s	5,63 s		2,25 s	
10b	5,16 s	6,40 s			
10c²	5,15 s	6,30 s			
10d	5,00 s	5,62 ¹		3,47 ¹	
11b	5,33 s		5,73 s		
8	4,94 s	2,92 } AA' 3,05 }	4,67 2d ($J_{\text{AX}} = 11,6\text{ Hz}$, $J_{\text{A}'\text{X}} = 2,5\text{ Hz}$)		
14	4,72 AB ($J_{\text{AB}} = 14,5\text{ Hz}$, $\Delta_{\text{AB}} = 11,5\text{ Hz}$)	2,82 AB ($J_{\text{AB}} = 16,5\text{ Hz}$, $\Delta_{\text{AB}} = 14,6\text{ Hz}$)		3,00 AB ($J_{\text{AB}} = 13,5\text{ Hz}$, $\Delta_{\text{AB}} = 6,5\text{ Hz}$)	2,45 ³
13	4,53 s	5,10 t	3,06 d ($J_{\text{bc}} = 6,5\text{ Hz}$)		2,62 ⁴
15	4,46 s	2,78 d	3,90 m	2,78 d ($J_{\text{bc}} = J_{\text{cd}} = 6,5\text{ Hz}$)	3,24 ⁵
16⁶	5,08 s	2,90 d	5,20 m	2,86 d ($J_{\text{bc}} = J_{\text{cd}} = 6,5\text{ Hz}$)	

¹ long-range-Kopplung $J_{\text{bd}} = 1\text{ Hz}$. ² $\text{OCH}_3 = 3,79$. ³ 1 -OH. ⁴ 2 -OH. ⁵ 2 -OH.

⁶ $-\text{OCOCH}_3 = 1,85\text{ und }2,02$.

Tabelle 3

IR-Banden von 5 , 6 , 10 , 11 und 14 in cm^{-1} (CCl_4 -Lösung)			
Verbindung	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	ν_{OH}
5b	1800	1666	
6b	1745	1642	
6c	1740*)	1636*)	
6d	1745	1662	
10b	—	1633	
10c		1615	
11b	—	1664	
14	—	—	3410

*) KBr-Präparat

Dem Fonds der Chemischen Industrie sei für Sachbeihilfen bestens gedankt.

Beschreibung der Versuche

IR-Spektren wurden mit dem Infracord 237 (Perkin-Elmer), ^1H -NMR-Spektren mit dem Varian A60-A-Gerät (Lösungsmittel CDCl_3 , inn. Standard TMS) aufgenommen. Schmp. wurden mit dem Mettler-Gerät FP 1 bestimmt.

1. 3-Benzyl-isocumarin (6d)

10,25 g (40,5 mMol) 2-(2'-Oxo-3'-phenyl-propyl)-benzoesäure (**4d**), 4,8 g (61 mMol) Acetylchlorid und 200 ml abs. Benzol wurden 5 Std. am Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Reaktionslösung i. Vak., Lösen des Rückstands in wenig Benzol, Ausschütteln mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Trocknen der Benzolphase wurde letztere durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Benzol) gereinigt. Der Rückstand des Eluats, aus Cyclohexan umkristallisiert, gab 7,1 g (75% d. Th.) an farblosen Kristallen vom Schmp. 45°.

2. 3-Phenylisochromen (10b)

Zu einer Suspension von 13,5 g (61 mMol) 3-Phenylisocumarin (**6b**) in 200 ml abs. Diäthyläther ließ man in 20 Min. unter Eiskühlung eine Lösung von 60 mMol LAH in 40 ml abs. Diäthyläther zutropfen. Anschließend ließ man weitere 30 Min. ohne Kühlung weiterrühren, versetzte vorsichtig mit Wasser und extrahierte mit Diäthyläther. Nach Trocknung der vereinigten Ätherphasen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Solvens wurde der farblose viskose Rückstand aus abs. Äthanol umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 115–120°, Ausbeute 10,85 g (86% d. Th.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$ (208,3) Ber.: C 86,51 H 5,81
 Gef.: C 86,32 H 5,86

3. 3-Phenylisochroman (8)

0,34 g (1,64 mMol) **10b**, in 40 ml Essigsäureäthylester gelöst, wurden bei 25° über 10proz. Pd-Kohle hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators, Verdampfen des Solvens und Umkristallisieren des Rückstands aus abs. Äthanol: Farblose Kristalle vom Schmp. 76° (Lit.⁴⁾ 76–77,5°), Ausbeute 0,25 g (73% d. Th.).

4. 3-(4'-Methoxyphenyl)-isochromen (10c)

12,50 g 3-(4'-Methoxyphenyl)-isocumarin (**6c**) wurden mit 1,42 g LAH wie unter 3. beschrieben umgesetzt: 8,9 g (74,4%) an farblosen Blättchen vom Schmp. 130° (Äthanol).

5. 3-Benzyl-3-hydroxy-isochroman (14)

6,32 g 3-Benzylisocumarin (6d) wurden mit 1,14 g LAH wie unter 3. beschrieben umgesetzt. Aus dem in wenig Äthanol aufgenommenen Rückstand der Ätherphase fielen bei — 30° farblose Kristalle vom Schmp. 94° aus. Ausbeute 2,62 g (41 % d. Th.).

$C_{16}H_{16}O_2$ (240,3)	Ber.: C 79,97	H 6,71
	Gef.: C 79,97	H 6,77

6. 3-Benzyliden-phthalan (11b)

11,1 g 3-Benzyliden-phthalid (5b) wurden mit 1,9 g LAH wie unter 3. beschrieben umgesetzt. Der Rückstand der Ätherphase wurde aus abs. Äthanol umkristallisiert: 5,2 g (51 % d. Th.) an farblosen Kristallen vom Schmp. 101° (Lit.¹⁷) goldgelbe Kristalle vom Schmp. 94°.

7. 2-(1'-Hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-benzylalkohol (13)

9,7 g 3-Methoxy-3-benzyl-phthalid (12) wurden mit 1,44 g LAH wie unter 3. beschrieben umgesetzt (Hydrolyse mit Wasser und Schwefelsäure). Der Rückstand der Ätherphase, aus Äther umkristallisiert, gab 6,5 g (75 % d. Th.) an farblosen Nadeln vom Schmp. 106°.

8. 2-(2'-Oxo-2'-phenyl-äthyl)-benzylbromid (2b)

3,50 g (17 mMol) 10b, 10 ml HBr-Eisessiglösung entspr. 51 mMol HBr und 3 ml Eisessig wurden unter häufigem Umschwenken 5 Std. auf 90° erwärmt, wobei sich allmählich 2 Schichten bildeten. Die Reaktionslösung wurde anschließend am Rotationsverdampfer weitgehend vom Solvens befreit, der Rückstand in Benzol gelöst, mit Natriumhydrogencarbonatlösung säurefrei gewaschen und der Rückstand der über Natriumsulfat getrockneten Benzolphase aus Cyclohexan umkristallisiert: 4,25 g (88 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 92°.

$C_{15}H_{13}BrO$ (289,2)	Ber.: C 62,30	H 4,53	O 5,53
	Gef.: C 62,55	H 4,64	O 5,32

9. 2-[2'-Oxo-2'-(4''-methoxyphenyl)-äthyl]-benzylbromid (2c)

2,38 g (10 mMol) 3-(4'-Methoxyphenyl)-isochromen (10c), 2,2 ml HBr-Eisessiglösung (11,2 mMol) HBr und 4 ml Eisessig wurden im verschlossenen Gefäß unter häufigem Umschwenken 1 Std. bei Raumtemp. aufbewahrt, wobei die zunächst schwach gelb gefärbte Lösung allmählich rot wurde. Das Lösungsmittel wurde anschließend ohne Erwärmung i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Chloroform gelöst und die Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat destillierte man das Solvens i. Vak. ab und kristallisierte den Rückstand aus abs. Äthanol um: 2,84 g (89 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 94°.

$C_{16}H_{15}BrO_2$ (319,2)	Ber.: C 60,21	H 4,74	O 10,02
	Gef.: C 60,75	H 4,97	O 9,87

10. 2-(2'-Oxo-3'-phenyl-propyl)-benzylbromid (2d)

1,0 g (4,17 mMol) 3-Benzyl-3-hydroxy-isochroman (14), 1,0 g (8,2 mMol) Acetylbromid und 30 ml abs. Benzol wurden 3 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß auf 60° erwärmt. Anschließend ließ man das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemp. stehen. Nach Abdestillieren des Solvens i. Vak., Aufnehmen des Rückstands in Benzol, Ausschütteln der Benzollösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Trocknen über Natriumsulfat engte man i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Cyclohexan um: 1,14 g (90,5 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 62°.

$C_{16}H_{15}BrO$ (303,2)	Ber.: C 63,38	H 4,99	O 5,28
	Gef.: C 63,48	H 5,01	O 5,20