

Heterocyclensynthesen mit MF/Al₂O₃-Basensystemen: 2-Arylbenzofurane und 2,3-Diarylisochinolin-1(2H)-one

D. Hellwinkel,* K. Göke

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg, Germany

Received 28 February 1995

Synthesis of Heterocycles with MF/Al₂O₃ Base-Systems: 2-Arylbenzofuranes and 2,3-Diarylisochinolin-1(2H)-ones

2-Benzyloxybenzaldehydes, -acetophenones and -benzophenones substituted in the benzyl part with electron-withdrawing groups, cyclize easily to 2-arylbenzofuranes by using a standardized KF- or CsF-Al₂O₃ base system. An efficient one-pot synthesis for 2,3-diarylisochinolin-1(2H)-ones is possible by reacting a variety of arene carbaldehyde anils with phthalides under the same reaction conditions.

Wie wir kürzlich zeigten, läßt sich die schon länger bekannte Methodik Fluorid-initiiertes Aldolreaktionen¹ zu einer sehr praktischen Synthese von 1,2-Diarylethenen nutzen, wenn man sie unter Verwendung standardisierter Cäsium- oder Kaliumfluorid/Aluminiumoxid-Basensysteme² in Dimethylformamid auf Kondensationen von Arencarbaldehyden mit *p*-Sulfonyl-, *p*-Aroyl- oder *p*-Cyano-aktivierten Toluolen überträgt.³ Auch Triarylethene können so hergestellt werden, sofern man Edukte mit cyclisch eingebundenen Methylengruppen verwendet.

Wegen der einfachen Durchführung und Aufarbeitung wurden auch intramolekulare Varianten geprüft, um so effiziente Synthesewege zu einigen interessanten Heterocyclentypen zu erschließen.

Zur Realisierung dieses Konzepts zogen wir zunächst die aus den entsprechenden Phenolderivaten 1–3 und Ben-

zylbromiden 4 leicht zugänglichen 2-Benzyloxybenzaldehyde (5), -acetophenone (6) und -benzophenone (7) heran (Tab. 1–3), von denen bekannt ist, daß sie mit starken Basen zu den entsprechenden 2-Arylbenzofuranen 8–10 cyclokondensieren⁴ (Schema 1).

Tatsächlich lassen sich alle Edukte 5–7, deren Benzylsubstituenten R² positive σ -Konstanten aufweisen, mit den MF/Al₂O₃-Basen in durchweg guten Ausbeuten zu den Benzofuranen 8–10 umsetzen (Tab. 4–6), wobei einige signifikante Reaktivitätsabstufungen besonders ins Auge fallen. So reagiert das nicht aktivierte Grundsystem 5a (R² = H/ σ = 0) unter diesen Bedingungen überhaupt nicht. Aber auch die mit den sehr elektronegativen *o*- und *p*-Fluorsubstituenten versehenen Edukte 5e, g verbleiben unumgesetzt, weil hier – was oft übersehen wird – der negative Induktionseffekt fast völlig vom +M-Effekt ausgeglichen wird. ($\sigma_{(p-F)} = +0.06$). Beim entsprechenden *m*-Fluorderivat 5f hingegen, bei dem der induktive elektronenanziehende Charakter des Substituenten ungebremst zur Wirkung kommen kann ($\sigma_{(m-F)} = +0.34$), erfolgt glatte Cyclokondensation zum Benzofuranderivat 8d. Ebenso problemlos cyclisieren alle drei Chlor- und die *m*- und *p*-Bromderivate 5, da hier für alle Substitutionsmuster positive σ -Konstanten gewährleistet sind (Tab. 4). Es sei nochmals daran erinnert, daß die intermolekulare Variante dieser Reaktion, die Umsetzung von Benzaldehyd mit den verschiedenen Halogenoluolen nicht die gewünschten Stilbene lieferte.

Eine Modifikation der Fluorid-vermittelten Stilbensynthesen führte uns unversehens in die Reihe der Isochinolinone. Nachdem wir gefunden hatten, daß einige der bereits publizierten Stilbenkondensationen³ viel besser mit Arencarbaldehydanilen 11 an Stelle der Aldehyde selbst verliefen, (Schema 2) übertrugen wir dieses Prinzip auf die unter Verwendung von Benzaldehyd zunächst ebenfalls folgenlos gebliebene analoge Umsetzung mit Phthalid (13a) und gewannen so in einer sehr effizienten Eintopfreaktion 2,3-Diphenylisochinolin-1(2H)-on (17a).

Die große Anwendungsbreite wird belegt durch eine Reihe von ähnlich erfolgreichen Umsetzungen von unter anderem mit Methoxygruppen versehenen Edukten (Tab. 7–9) (Schema 3).

Zur Interpretation des Reaktionsverlaufs kann man wieder davon ausgehen, daß das durch α -Deprotonierung des Phthalids gebildete benzyliche Carbanion sich an das Anil 11 zum Zwischenprodukt 14 addiert, welches dann aber nicht zum Benzalphthalid 15 eliminiert, sondern in einer intramolekularen Umacylierung das Tetrahydroisochinolinon 16 bildet, das vom CsF/Al₂O₃-Basensystem sofort zu 17 dehydratisiert wird. Da diese Reaktionen Mindesttemperaturen von ca. 90°C verlangen, erlauben sie nicht die Isolierung oder den Nachweis der

Tabelle 1. Hergestellte 2-(Benzyloxy)-Edukte 5–7

Pro- dukt	Ausgangs- material	R ¹	R ²	Me- tho- de	Aus- beute (%) ^a	mp (°C) ^b
5–7	1–3	4				
5a	1	a	H	A	68	47 (47–48) ⁶
5b	1	b ⁷	H	A	53	105 (105–106) ⁶
5c	1	c ⁸	H	C ₁	52	118 (118) ⁹
5d	1	d ¹⁰	H	C ₁	77	147
5e	1	e ¹¹	H	B	58	40
5f	1	f ¹¹	H	B	53	52
5g	1	g ¹²	H	C ₂	(47)	30 ^d
5h	1	h ¹³	H	B	72	91–92
5i	1	i ¹⁴	H	C ₁	67	54
5j	1	j ¹⁴	H	C ₁	73	93 (68) ¹⁶
5k	1	k ¹⁵	H	B	63	68 (70) ¹⁶
5l	1	l ¹⁷	H	C ₂	(57)	36 ^e
5m	1	m ¹⁷	H	B	62	82 (82) ¹⁶
6a	2 ¹⁸	b	Me	B	66	97
6b	2	c	Me	C ₂	(44)	105 (98–99) ¹⁹
7a	3 ²⁰	b	Ph	C ₁ ^f	49	110
7b	3	j	Ph	B	57	97
7c	3	d	Ph	C ₁	64	136

^a in Klammer mit KF/Al₂O₃.^b Literaturschmelzpunkt in Klammern.^c mit CH₂Cl₂ extrahieren.^d bp 138°C/0.00001 Torr.^e bp 160°C/0.001 Torr.^f Bei RT arbeiten.

Tabelle 2. ^1H NMR-Daten der *para*-substituierten 2-(Benzyloxy)-Edukte **5b–d, g, j, m, 6a–b, 7a–c**

Produkt	H- α	H-3	H-4	H-5	H-6	H-2',6'	H-3',5'
5b ^a	5.26, s	6.99, d	7.52, td	7.09, t	7.86, dd	7.57, d	7.70, d
5c	5.30, s	7.00, d	7.55, td	7.08, t	7.86, dd	7.64, d	8.25, d
5d ^b	5.24, s	7.01, d	7.52, td	7.03, t	7.80, dd	7.60, d	7.76, d
5g	5.16, s	7.05–7.09	7.54, td	7.05–7.09	7.85, dd	7.42, dd ^c	7.07, dd ^d
5j	5.13, s	7.01, d	7.50–7.56	7.05, t	7.85, dd	7.31, d	7.50–7.56
5m	5.12, s	7.01, d	7.51, td	7.02, t	7.84, dd	7.34, s	7.34, s
6a ^e	5.22, s	6.95, d	7.45, ddd	7.05, td	7.73, dd	7.56, d	7.70, d
6b	5.26, s	6.96, d	7.43, td	7.03, td	7.71, dd	7.62, d	8.24, d
7a ^f	4.94, s	6.98, d	7.54, t	7.08, t	7.39–7.48	7.00, d	7.39–7.48
7b	5.08, s	7.00, d	7.41–7.49	7.09, t	7.41–7.49	6.81, d	7.10, d
7c ^g	5.02, s	7.04, d	7.58, t	7.13, t	7.59, d	7.11, t	7.49, d

^a Aldehydprotonen: $\delta = 10.52\text{--}10.55$ (s).^b $\text{R}^2 = \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$: $\delta = 2.65$ (s).^c $J_{\text{H,F}}$: 5.2 Hz.^d $J_{\text{H,F}}$: 19.9 Hz.^e Acetylprotonen: $\delta = 2.61\text{--}2.67$ (s).^f Benzoylprotonen: Enges Multiplett bei $\delta = 7.45\text{--}7.84$.^g $\text{R}^2 = \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$: $\delta = 2.67$ (s).**Tabelle 3.** ^1H NMR-Daten der *ortho*- und *meta*-substituierten 2-(Benzyloxy)-Edukte **5e–f, h, i, k–l**

5^a	H-3	H-4	H-5	H-6	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'
e	7.05, d	7.56, td	7.08, t	7.86, dd	–	7.35, dd ^b	7.12, t ^c	7.19, td	7.51, dd
f	7.01, d	7.53, ddd	7.05, t	7.85, dd	7.15, d ^d	–	7.03, t	7.36, td ^e	7.21, d
h	7.05, d	7.59, td	7.09, t	7.87, dd	–	7.55, d	7.21, td	7.35, td	7.53, dd
i	7.02, d	7.55, td	7.07, t	7.87, dd	7.61, s	–	7.49, d	7.28, t	7.38, d
k	7.05, d	7.55, t	7.05, t	7.86, dd	–	7.27–7.33	7.39–7.42	7.27–7.33	7.53, dd
l	7.03, d	7.55, td	7.09, t	7.88, dd	7.45, s	–	7.35, s	7.35, s	7.35, s

^a Aldehydprotonen: $\delta = 10.55\text{--}10.58$ (s); H- α : $\delta = 5.18\text{--}5.24$ (s).^b $J_{\text{H,F}}$: 14.6 Hz, 4.4 Hz.^c $J_{\text{H,F}}$: 9.9 Hz.^d $J_{\text{H,F}}$: 12.6 Hz.^e $J_{\text{H,F}}$: 8.1, 5.9 Hz.**Tabelle 4.** Hergestellte 2-Arylbenzofurane **8–10**

Pro- dukt 8–10	Edukt 5–7	R ¹	R ²	(σ -Werte) ²¹	T (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)	mp (°C) ^a
8a	5b	H	4-CN	+0.66	RT	3.5	57	145 (145–146) ⁶
8b	5c	H	4-NO ₂	+0.78	RT	5	68	180.5 (182) ⁹
8c	5d	H	4-SO ₂ NMe ₂	+0.65	RT	4	80	184
8d	5f	H	3-F	+0.34	153	4	47	83
8e	5i	H	3-Br	+0.39	153	6	25	85
8f	5j	H	4-Br	+0.23	153	4	29	160 ²²
8g	5k	H	2-Cl	–	153	4	43	48 (47–48) ²³
8h	5l	H	3-Cl	+0.37	153	4	59	90–91 (220/20 Torr) ^{b,23}
8i	5m	H	4-Cl	+0.23	153	4	47	148 (144) ²⁴
9a	6a	Me	4-CN	+0.66	153	6	59	139 (140) ⁶
9b	6b	Me	4-NO ₂	+0.78	110	4	58	140 (140) ²⁵
10a	7a	Ph	4-CN	+0.66	120	4	74	162
10b	7b	Ph	4-Br	+0.23	153	6	80	112
10c	7c	Ph	4-SO ₂ NMe ₂	+0.65	80	4	59	157

^a Literaturschmelzpunkt in Klammern.^b Literatursiedepunkt in Klammern.

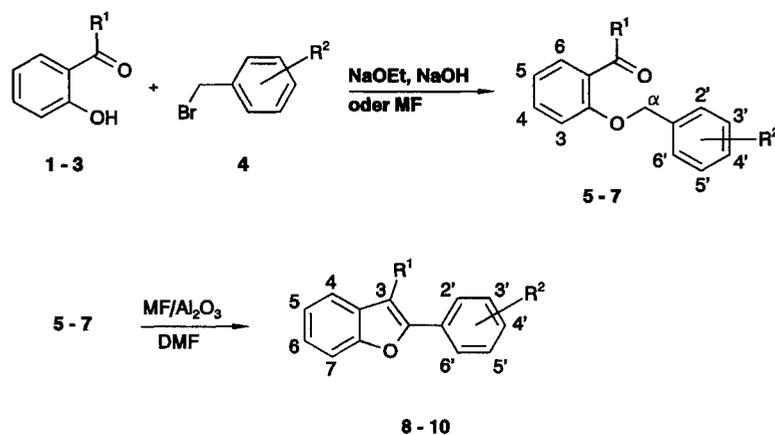


Tabelle 5. ^1H NMR-Daten der *para*-substituierten 2-Arylbenzofurane **8a–c**, **f**, **i**, **9a–b**, **10a–c**

Produkt	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-2',6'	H-3',5'
8a	7.18, s	7.63, d	7.27, t	7.36, td	7.54, d	7.73, d	7.94, d
8b	7.24, d	7.64, d	7.28, td	7.37, td	7.56, d	7.99, d	8.30, d
8c^a	7.18, d	7.62, d	7.26, td	7.34, td	7.54, d	7.84, d	8.00, d
8f	7.03, d	7.58, d	7.24, td	7.31, td	7.52, d	7.58, d	7.73, d
8i	7.00, s	7.59, d	7.24, td	7.31, td	7.52, d	7.41, d	7.79, d
9a	2.54, s ^b	7.59, d	7.30, td	7.37, td	7.51, d	7.76, d	7.94, d
9b	2.56, s ^b	7.59, d	7.30, td	7.38, td	7.51, d	7.97, d	8.32, d
10a	7.47–7.53 ^c	7.47–7.53	7.29, t	7.41, td	7.47–7.53	7.59, d	7.77, d
10b	7.43–7.52 ^c	7.56, d	7.26, t	7.36, t	7.43–7.52	7.43–7.52	7.43–7.52
10c^d	7.51, s ^c	7.59, d	7.28, t	7.41, t	7.52, d	7.72, d	7.84, d

^a $\text{R}^2 = \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $\delta = 2.74$ (s).

^b $\text{R}^1 = \text{CH}_3$.

^c $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$.

^d $\text{R}^2 = \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $\delta = 2.72$ (s).

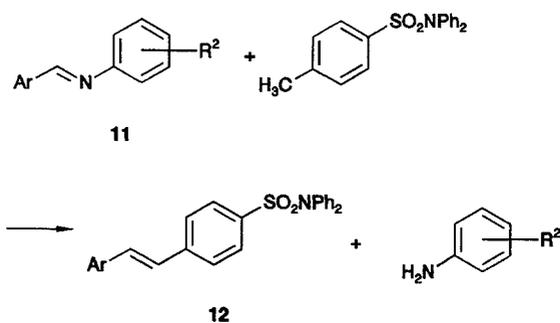
Tabelle 6. ^1H NMR-Daten der *meta*- und *ortho*-substituierten 2-Arylbenzofurane **8d–e**, **g–h**

8	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-2'	H-4'	H-5'	H-6'
d	7.05, s	7.64, d	7.26, td	7.32, td	7.54, d	7.56, s	7.05, ddd ^a	7.41, ddd ^b	7.61, dd
e	7.04, d	7.60, d	7.26, td	7.32, td	7.53, d	8.03, dd	7.47, ddd	7.31, t	7.78, ddd
g	7.56, s	7.57, d	7.29, t	7.36, td	7.52, dd	8.08, dd ^c	7.40, td	7.28, t	7.67, dd
h	7.06, d	7.60, d	7.26, td	7.29–7.36	7.54, d	7.88, td	7.29–7.36	7.39, t	7.76, ddd

^a $J_{\text{H,F}}$: 10.7 Hz, 8.5 Hz, 2.6 Hz.

^b $J_{\text{H,F}}$: 8.1 Hz, 8.1 Hz, 5.9 Hz.

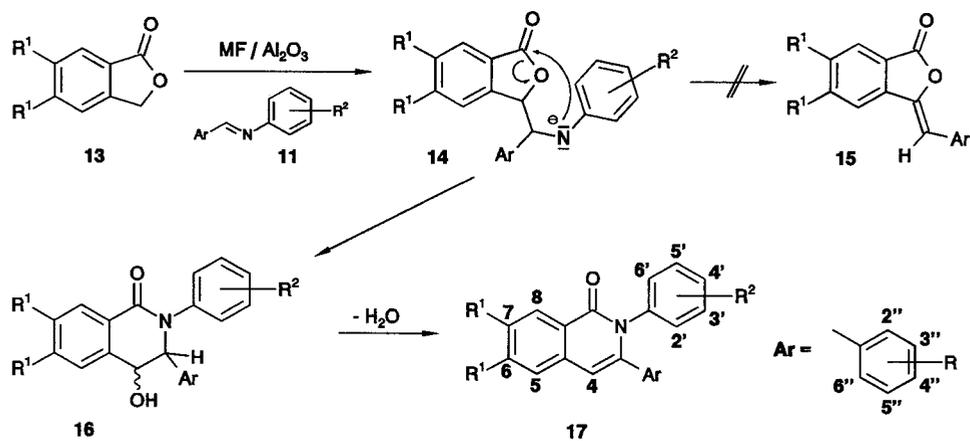
^c 3'-H.



Zwischenstufen, ganz im Gegensatz zu den analogen Umsetzungen der gleichen Edukte mit starken Basen wie Lithiumdiisopropylamid oder Kalium-*tert.*-butoxid, die bereits bei Temperaturen unter 0°C einsetzen.⁵

Alle Reaktionen wurden mit absoluten Lösungsmitteln und in vorher mehrfach unter Vakuum ausgeheizten Apparaturen unter Reinstickstoff ausgeführt.

^1H NMR-Spektren wurden mit einem 300 MHz-Gerät WH 300 der Firma Bruker, Karlsruhe unter Verwendung von TMS als internem Standard aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde generell CDCl_3 eingesetzt. Die Analyse der Kopplungsmuster nach 1. Ordnung ergab $J_o = 8.0 \pm 1$ Hz, $J_m = 1-2$ Hz.



Schema 3

Tabelle 7. Hergestellte 2,3-Diarylisochinolin-1(2H)-one 17

Produkt 17	Edukt 11	R ¹	R ²	Ar	Ausbeute (%) ^a	mp (°C) ^b
a	a ²⁶	H	H	Ph	70 (62)	185 (189) ²⁷
b	b ²⁸	H	H	4-Py ^c	52	210
c	c ²⁹	H	H	4-C ₆ H ₄ OMe	58 (55)	190 (193) ³²
d	d ³⁰	H	H	4-C ₆ H ₄ X ^d	43	283
e ^e	d	H	H	4-C ₆ H ₄ X ^d	50	327
f	e ³¹	H	4-OMe	Ph	55	191 (194) ³²
g	f ³³	H	4-OEt	Ph	63	163
h	g ³⁴	H	3-F	Ph	56	169
i	h ³⁵	H	4-Cl	2-Th ^f	55	185
j	i	H	4-SO ₂ NEt ₂	Ph	51	209–210
k	a	MeO	H	Ph	(46)	212 (208–209) ²⁷
l ^e	d	MeO	H	4-C ₆ H ₄ X ^d	37	> 330
m	e	MeO	4-OMe	Ph	54	243

^a mit CsF/Al₂O₃; in Klammern mit KF/Al₂O₃.

^b Literaturschmelzpunkt in Klammern.

^c 4-Pyridyl-.

^d Edukt 11 = 5 mmol Terephthalanil, X = CHNPh bzw. 1-Oxo-2-phenylisochinolin-3-yl.

^e (2.89 g, 11 mmol) CsF/Al₂O₃.

^f 2-Thiophenyl-.

Tabelle 8. ¹H NMR-Daten der 2,3-Diarylisochinolin-1(2H)-one 17a, f–g, j–k, m

17	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-2',6'	H-3',5'	H-2''-6''
a ^a	6.62, s	7.58, d	7.70, t	7.53, t	8.49, d	7.14, d	7.31, t	7.19, s
f ^b	6.58, s	7.55, d	7.68, t	7.50, t	8.45, d	7.03, d	6.78, d	7.18, s
g ^c	6.59, s	7.57, d	7.68, t	7.51, t	8.48, d	7.02, d	6.77, d	7.20, s
j ^d	6.64, s	7.58, d	7.73, t	7.54, t	8.44, d	7.71, d	7.28, d	7.11–7.20
k	6.52, s	6.92, s	4.00, s ^e	4.00, s ^e	7.84, s	7.12, d	7.18–7.28 ^f	7.15, s
m ^g	6.50, s	6.90, s	4.00, s ^e	4.00, s ^e	7.82, s	7.01, d	6.76, d	7.16, s

^a 4'-H: $\delta = 7.25$ (t, $J_o = 7.1$ Hz).

^b R² = 4'-OCH₃: $\delta = 3.74$ (s).

^c R² = 4'-OCH₂: $\delta = 3.96$ (q, $J_o = 7.0$ Hz), CH₃: $\delta = 1.38$ (t, $J_o = 7.0$ Hz).

^d R² = 4'-SO₂NHCH₂: $\delta = 3.18$ (q, $J_o = 7.2$ Hz), CH₃: $\delta = 1.07$ (t, $J_o = 7.2$ Hz).

^e R¹ = CH₃O.

^f inklusiv 4'-H.

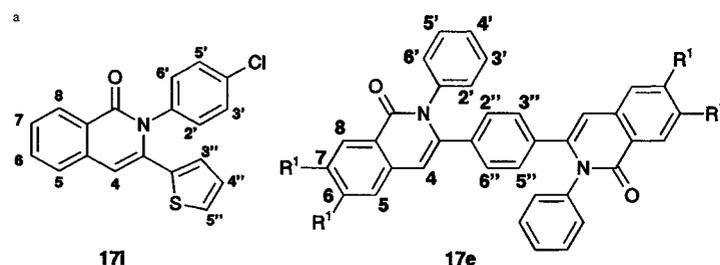
^g R² = 4'-OCH₃: $\delta = 3.73$ (s).

Tabelle 9. ¹H NMR-Daten der 2,3-Diarylisochinolin-1(2*H*)-one **17b–c, e, h**

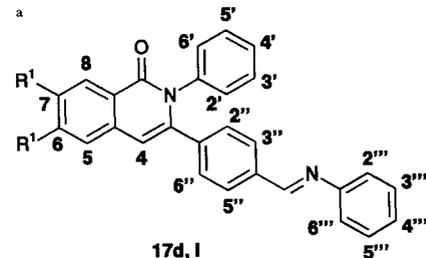
17	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-2',6'	H-3',5'	H-4'	H-2'',6''	H-3'',5''
b	6.64, s	7.60, d	7.73, t	7.57, t	8.47, d	7.15, d	7.23–7.34	7.23–7.34	7.09, d ^a	8.44, d ^b
c^c	6.59, s	7.56, d	7.67, t	7.51, t	8.46, d	7.14, d	7.30, t	7.24, t	7.09, d	6.68, d
e	6.53, s	7.55, d	7.70, t	7.52, t	8.45, d	7.04–7.06	7.18–7.31	7.18–7.31	6.98, s	6.98, s
h	6.62, s	7.58, d	7.72, t	7.54, t	8.47, d	6.91–6.96	7.17–7.24 ^d	6.91–6.96	7.17–7.24	7.17–7.24

^a $J_o = 4.4$ Hz.^b $J_o = 5.5$ Hz.^c 4''OCH₃: $\delta = 3.74$ (s).^d nur 5'H.**Tabelle 10.** ¹H NMR-Daten von 2-(4-Chlorphenyl)-3-thiophen-2-yl-isochinolin-1(2*H*)-on (**17i**)^a

H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-2',6'	H-3',5'	H-3''	H-4''	H-5''
6.80, s	7.56, d	7.70, t	7.53, t	8.44, d	7.35, d	7.17, d	6.78, dd ($J_o = 3.7$; $J_m = 1.1$)	6.86, dd ($J_o = 5.1$; 3.7)	7.25, dd ($J_o = 5.2$; $J_m = 1.1$)

^a**Tabelle 11.** ¹H NMR-Daten der 2,3-Diarylisochinolin-1(2*H*)-one **17d** und **17l**^a

17	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-2''',6'''	H-3''',5'''	C ₆ H ₅ ^b	CH=N
d	6.67, s	7.60, d	7.72, t	7.55, t	8.49, d	7.73, d	7.40, t	7.17–7.34	8.38, s
l	6.59, s	6.96, s	4.03, s ^c	4.03, s ^c	7.86, s	7.72, d	7.39, t	7.16–7.32	8.37, s

^a^b C₆H₅ = 2'-6',2''-6'',4'''-H.^c CH₃O.

Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktapparatur nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi/Flawil gemessen und sind nicht korrigiert.

Von allen neuen Verbindungen wurden zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C, H, Br, Cl, N, S \pm 0.30.

Die Edukte wurden nach Literaturvorschriften oder analog hergestellt (s. Literaturhinweise in den Tabellen 1 und 7). Alle anderen Reagentien sind kommerziell erhältlich.

Herstellung des MF/Al₂O₃-Systems:

MF (M = Cs: 15.1 g, 0.1 mol; M = K: 14.0 g, 0.24 mol) und Al₂O₃ (20.0 g, 0.20 mol) werden mit Wasser (120 mL) versetzt und gut durchmischt. Anschließend wird das Wasser bei 50–60 °C im Vakuum abgezogen. Das so präparierte Adsorbens wird dann im Ölpumpenvakuum unter Rühren bei 130 °C 6 h getrocknet.

Stilbene **12**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu CsF/Al₂O₃ (1.77 g, 5 mmol CsF) in abs. DMF (20 mL) gab man das Anil **11** (7 mmol) und 4-Methyl-*N,N*-diphenylbenzolsulfonamid

(1.62 g, 5 mmol). Dieses Reaktionsgemisch wurde 4 h unter Rühren zum Sieden erhitzt, anschließend das Basengemisch abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Rohprodukte **12** wurden durch Umkristallisation gereinigt.

12a: (1.27 g **11a**); Ausbeute: 78%; mp 168 °C (EtOH).

¹H NMR³⁸: $\delta = 7.12$ (d, β -H, $J = 16.3$ Hz), 7.25 (d, α -H, $J = 16.2$ Hz), 7.27–7.36 (m, 4-H), 7.39 (m, 3,5-H), 7.54 (d, 2,6-H), 7.59 (d, 2',6'-H), 7.68 (d, 3',5'-H).

12b: (1.51 g **11j**; Ar = 4-ClC₆H₄, R² = H); Ausbeute: 54%; mp 190 °C (EtOH/EtOAc).

¹H NMR³⁸: $\delta = 7.09$ (d, β -H, $J = 16.6$ Hz), 7.15 (d, α -H, $J = 16.6$ Hz), 7.37 (d, 2,6-H), 7.48 (d, 3,5-H), 7.59 (d, 2',6'-H), 7.70 (d, 3',5'-H).

12c: (1.28 g **11b**); Ausbeute: 68%; mp 208–211 °C (EtOH/EtOAc).

¹H NMR³⁸: $\delta = 7.15$ (d, β -H, $J = 16.6$ Hz), 7.26–7.37 (m, α -H), 7.63 (d, 2,6-H), 7.63 (d, 2',6'-H), 7.71 (d, 3',5'-H), 8.63 (d, 3,5-H, $J = 4.4$ Hz).

12d: (1.55 g **11h**); Ausbeute: 54%; mp 200°C (EtOAc).

¹H NMR³⁸: δ = 6.94 (d, β-H, J = 16.2 Hz), 7.05 (dd, 4-H, J = 3.7, 5.2 Hz), 7.16 (d, 3-H, J = 3.0 Hz), 7.29 (d, 5-H, J = 4.8 Hz), 7.38 (d, α-H, J = 16.2 Hz), 7.55 (d, 2',6'-H), 7.67 (d, 3',5'-H).

2-(Benzyloxy)benzaldehyde 5, -acetophenone 6 und -benzophenone 7; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Methode A: Zu einer frisch bereiteten NaOMe-Lösung aus Natrium (2.3 g, 0.1 mol) und abs. EtOH (50 mL) tropfte man bei 80°C während 30 min eine Lösung des Phenolderivats **1–3** (0.08 mol) in abs. DMF (60 mL). Man rührte noch 30 min bei 80°C und fügte dann innerhalb 30 min eine Lösung des Benzylbromids **4** (0.09 mol) in abs. DMF (60 mL) zu. Die Reaktionsmischung wurde noch 1 h bei Siedetemperatur gerührt. Anschließend wurde das Solvensgemisch bis zu einer Innentemperatur von 145°C abdestilliert, die Lösung auf 20–25°C gekühlt und auf ein Gemisch aus Eis/Wasser (400 mL) und MeOH (100 mL) gegeben. Man rührte noch 30 min bei 0°C, saugte die gebildeten Kristalle ab und wusch mit Wasser. Die Produkte **5–7** wurden im Vakuum bei RT getrocknet und aus EtOH umkristallisiert.

Methode B: NaOH (1.04 g, 25 mmol) wurde in EtOH (30 mL) unter Rühren und Erwärmen gelöst. In der Siedehitze gab man dann das Phenolderivat **1–3** (25 mmol) zu, wobei nach kurzer Zeit das gebildete gelbe Phenolat ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde noch 30 min am Rückfluß gehalten. Anschließend wurde das Benzylbromid **4** (25 mmol) in kleinen Portionen zugegeben, worauf man 3 h unter Rückfluß erhitze. Nach Abkühlen der Lösung goß man in H₂O (150 mL), etherte zweimal aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ und zog das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Die so erhaltenen Produkte **5–7** wurden durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt.

Methode C₁ und C₂: Die Phenolkomponenten **1–3** (5 mmol), Benzylbromid **4** (5 mmol) und MF/Al₂O₃ (Variante C₁: M = Cs, 1.77 g CsF/Al₂O₃; Variante C₂: M = K, 0.76 g KF/Al₂O₃) wurden mit abs. DMF (20 mL) gemischt und 4 h bei 153°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde abgesaugt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das zurückgebliebene Produkt **5–7** durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt.

2-Arylbenzofurane 8–10; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die 2-Benzyloxy-carbonylverbindung **5–7** (5 mmol) wurde in abs. DMF (20 mL) gelöst, CsF/Al₂O₃ (1.77 g) bzw. KF/Al₂O₃ (0.76 g) zugefügt und nach den Angaben in Tabelle 4 weiterbehandelt. Vom MF/Al₂O₃-Gemisch wurde abfiltriert und das Lösungsmittel DMF am Rotationsverdampfer entfernt. Das feste Rohprodukt **8–10** wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt.

2,3-Diarylisochinolin-1(2H)-one 17; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu MF/Al₂O₃ (M = Cs: 1.77 g; M = K: 0.76 g) in abs. DMF (20 mL) wurden das Anil **11** (7 mmol) und Isobenzofuran-1(3H)-on (**13a**) (0.67 g, 5 mmol; für **17e** 1.47 g, 11 mmol) bzw. 6,7-Dimethoxy-1(3H)-isobenzofuranon³⁶ (**13b**) (0.97 g, 5 mmol; für **17** 2.13 g, 11 mmol) gegeben. Dieses Reaktionsgemisch wurde unter Rühren 4 h auf 140°C erhitzt. Nachfolgend wurde vom Basengemisch heiß abgesaugt und das DMF am Rotationsverdampfer abgezogen. Das verbleibende Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt.

Diese Untersuchungen wurden teilweise mit Mitteln des Graduiertenkollegs "Selektivität in der Organischen und Metallorganischen Synthese und Katalyse" gefördert.

- (1) (a) Leleau, P.M.; Morris, J.A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 239.
- (b) Clark, J.H.; Miller, J.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2063.
- (c) Yoshikoshi, A.; Kato, M.; Yanami, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 726.
- (d) Le Goff, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3975.
- (e) Rand, L.; Swisher, J.; Cronin, C.J. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3505.
- (f) Villemin, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1092.
- (g) Villemin, D.; Labiad, B.; Alloum, A.B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 386.
- (h) Villemin, D. *Chem. Ind.* **1983**, 478.
- (i) Villemin, D. *Chem. Ind.* **1985**, 166.
- (j) Villemin, D.; Alloum, A.B. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 63.
- (k) Villemin, D.; Ricard, M. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 283.
- (l) Villemin, D.; Alloum, A.B. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3325.
- (m) Villemin, D.; Ricard, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1059.
- (n) Texier-Boulet, F.; Mélot, J.-M.; Foucaud, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 493.
- (2) Ando, T.; Yamawaki, J.; Kawate, T.; Hanafusa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1885.
- (3) Hellwinkel, D.; Göke, K.; Karle, R. *Synthesis* **1994**, 973.
- (4) (a) Stoermer, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 3979.
- (b) Mathur, K.B.L.; Mehra, H.S. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1954.
- (c) Sahm, W.; Roesch, G. (Hoechst AG), German Patent 2238644; *Chem. Abstr.* **1973**, *79*, 43682; Sahm, W.; Horn, A. (Hoechst AG), German Patent 2238628; *Chem. Abstr.* **1973**, *78*, 159406.
- (d) Sahm, W.; Schinzel, E.; Jürges, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, *523*.
- (5) (a) Dodsworth, D.J.; Pia-Calcagno, M.; Ehrmann, E.U.; Quesada, M.; Nuñez, O.; Sammes, P.G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1453.
- (b) Dodsworth, D.J.; Pia-Calcagno, M.; Ehrmann, E.U.; Sammes, P.G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5075.
- (c) U. Steiner, geplante Dissertation Univ. Heidelberg, 1995.
- (6) Sahm, W.; Schinzel, E.; Jürges, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, *523*.
- (7) Case, F.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1405.
- (8) Theilacker, W.; Wendtland, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1950**, *570*, 33.
- (9) Mathur, K.B.L.; Mehra, H.S. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1954.
- (10) Farbenwerke Bayer, D.B.P. 853444, 1951; D.R.B.P. Org. Chem. **1950–51**, *6*, 1872; *Chem. Abstr.* **1955**, *49*, 15960.
- (11) Sampey, J.R.; McCuen, A.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3814.
- (12) Berger, R.S.; Jacobson, A.E.; Kondritzer, A.A. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 452.
- (13) Fuson, R.C.; Freedman, B. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1161.
- (14) Goerner, G.L.; Nametz, R.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2940.
- (15) Barnes, R.A.; Gordon, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2646.
- (16) Buu-Hoi, Ng.Ph.; Xuong, Ng.D.; Binon, F. *J. Chem. Soc.* **1956**, 713.
- (17) Spickett, R.G.W.; Timmis, G.M. *J. Chem. Soc.* **1954**, 2891.
- (18) Freudenberg, K.; Orther, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, *55*, 1749.
- (19) Cast, J.; Stevens, T.S.; Holmes, J. *J. Chem. Soc.* **1960**, 3523.
- (20) Cullinane, N.M.; Morgan, N.M.E.; Plummer, C.A. *J. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1937**, *56*, 631.
- (21) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R.W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.
- (22) Vernin, G.; Coen, S.; Metzger, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 97.
- (23) Astoin, J.; Demerseman, P.; Riveron, A.; Royer, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 867.
- (24) Seemuth, P.D.; Zimmer, H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3063.
- (25) Singh, H.; Verma, J.C. *J. Ind. Chem. Soc.* **1962**, *39*, 49; *Chem. Abstr.* **1962**, *57*, 11138.
- (26) Bigelow, L.A.; Eatough, H. *Org. Synth. Coll. Vol. I*, **1932**, 80.
- (27) Stanoeva, E.; Haimova, M.; Ognyanov, V. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 389.
- (28) Mesli, A.; Tirouflet, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 1753.
- (29) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2606.
- (30) Steinkopf, W.; Leitsmann, R.; Müller, A.H.; Wilhelm, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1939**, *541*, 260.
- (31) v. Miller, W.; Plöchl, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2706.
- (32) Legrand, L.; Lozac'h, N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 3828.
- (33) Tabei, K.; Saitou, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2693.
- (34) Kurapov, P.B.; Yunnikova, L.P.; Bakulev, V.M.; Granberg,

- I.I. *Zh. Org. Khim.* **1989**, 25, 1933; *J. Org. Chem. USSR* **1989**, 25, 1747.
- (35) Angert, L. G.; Gol'dfarb, Ya. L.; Gorseshkina, G. I.; Zenchenko, A. I.; Fedorov, B. P.; Kuz'minskii, A. S. *Zhur. Priklad. Khim.* **1959**, 32, 408; *Chem. Abstr.* **1959**, 53, 13132f.
- (36) Cachia, M.; Wahl, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 1418.
- (37) Dodsworth, D. J.; Caliagno, M.-P.; Ehrmann, U. E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 5075.
- (38) Die Phenyl-Protonen der Diphenylsulfonamidgruppe werden generell als enges Multiplett ($\Delta\delta \approx 0.15$ ppm) bei $\delta \approx 7.3$ beobachtet.