

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 795–799 (1980)

3-Aryl-2-hydroxy-2,2-dimethyl-propansäureethylester und 6-Aryl-3,3,5,5-tetramethyl-tetrahydropyran-2,4-dione

Bernard Unterhalt* und Klaus Weyrich

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

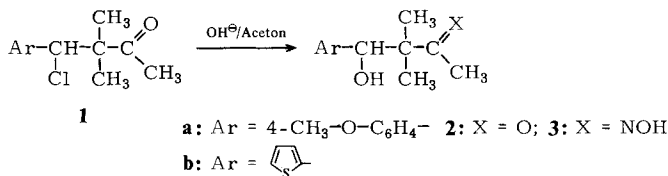
Eingegangen am 19. November 1979

Die Chlorketone **1** liefern mit der äquimolaren Menge 10 proz. Natronlauge in Aceton die Hydroxyketone **2**, die in die dem Clofibrat ähnlichen substituierten Propansäureethylester **5** übergeführt werden sollten. Da der direkte Syntheseweg fehlschlug, wurden aromatische Aldehyde mit **4** grignardiert und ergaben sowohl **5** als auch Tetrahydropyran-dione **6**.

Ethyl 3-Aryl-3-hydroxy-2,2-dimethylpropionates and 6-Aryl-3,3,5,5-tetramethyltetrahydropyran-2,4-diones

The chloroketones **1** react with equimolar amounts of a 10 % solution of sodium hydroxide in acetone to give the hydroxyketones **2**. They were to be transformed into the substituted ethyl propionates **5** which are similar to clofibrate. As this synthesis failed, we tried a Grignard reaction between aromatic aldehydes and **4**, and obtained compounds **5** as well as the tetrahydropyran diones **6**.

In einer früheren Mitt.¹⁾ berichteten wir über die Synthese von 4-Aryl-4-chlor-3,3-dimethyl-butanonen **1** und zeigten, daß das Chloratom beim Angriff von Nucleophilen, wie z.B. Alkoholen und Thioalkoholen, auszutauschen ist. Es gelang uns im Verlauf weiterer Untersuchungen, u.a. in **1a** und **1b** unter Vermeidung der Retroaldolreaktion die Hydroxylgruppe einzuführen (**2a** + **2b**), wenn wir in Aceton als Lösungsmittel unter Zugabe eines äquivalenten Anteils 10 proz. wäßriger Natronlauge arbeiteten. Waren die festen Hydroxyverbindungen nicht ganz einheitlich zu erhalten, wie z.B. **2b**, so stellten wir die zugehörigen Oxime **3** rein dar und charakterisierten diese.

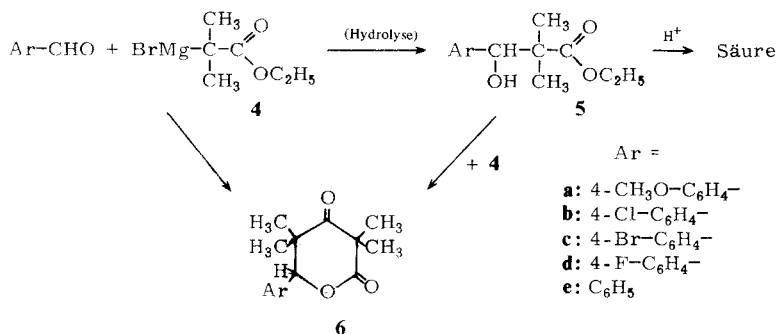


Die Verbindungen **2** sowie ihre Ether¹⁾ weisen eine gewisse Ähnlichkeit mit der lipidsenkenden Clofibrinsäure und ihren Derivaten auf, insbesondere dann, wenn man sich die Methylketongruppierung durch die Ester- bzw. Säurefunktion ersetzt denkt²⁾. Zu

dieser Umwandlung des Moleküls bot sich die Haloformreaktion an, die wider Erwarten lediglich beim Ethylether von **1a**, nicht reproduzierbar, die Tribrommethylstufe in 6 proz. Ausb. lieferte.

Da dieser Synthesablauf somit ausschied, mußten wir einen anderen Weg beschreiten: wir ließen die aromatischen Aldehyde mit der Grignard-Verbindung **4** reagieren. Nach der Destillation i. Hochvak. erhielten wir in der 1. Fraktion gelbgefärbte Öle, die allmählich kristallin wurden. Beim Einsatz von 4-Methoxybenzaldehyd ließ das ^1H -NMR-Spektrum dieser Fraktion ein Gemisch zweier Produkte im Verhältnis 4:1 erkennen, aus dem durch präp. DC einheitliches **5a** gewonnen wurde.

Im IR-Spektrum ist für **5a** die OH-Bande bei 3445 cm^{-1} und die Carbonylschwingung bei 1700 cm^{-1} zu sehen. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt neben den Signalen für die Estergruppe (tr, $\delta = 1,20\text{ ppm}$, $-\text{CH}_3$; qu, $\delta = 4,07\text{ ppm}$, $J = 7\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-$) das gegen Deuterium austauschbare OH-Singulett bei $\delta = 3,10\text{ ppm}$, die OCH_3 -Gruppe bei $\delta = 3,73\text{ ppm}$, das Methinproton bei $\delta = 4,73\text{ ppm}$ sowie die Phenylprotonen als A_2B_2 -System mit den Zentren bei $\delta = 6,70\text{ ppm}$ und $\delta = 7,13\text{ ppm}$ (Kohlenstofftetrachlorid als Lösungsmittel).



Die Verbindung **6a** fiel bei der Destillation in der höher siedenden Fraktion als farbloses Kristallinat vom Schmp. $94-96^\circ$ an, ohne daß eine Strukturbestimmung wegen der geringen Ausbeute möglich war. Der Einsatz von 4-Chlorbenzaldehyd erbrachte dann neben **5b**, das nach dem Verseifen als Säure bestimmt wurde, eine wesentlich höhere Ausbeute an farblosen Kristallen der zu **6a** analogen unbekannten Substanz.

Elementaranalyse und Massenzahl 280 deuteten an, daß 1 mol Aldehyd und 2 mol Grignard-Reagens **4** miteinander reagiert hatten. Im IR-Spektrum waren 2 Carbonylbanden bei 1710 cm^{-1} sowie 1750 cm^{-1} registriert, im ^1H -NMR-Spektrum 4 Methylgruppen bei $\delta = 0,93; 0,96; 1,40; 1,44\text{ ppm}$ sowie 4 Phenylprotonen bei $\delta = 7,30\text{ ppm}$ und ein einzelnes Proton bei $\delta = 5,30\text{ ppm}$.

Mit diesen Befunden ist das 6-Ringlacton **6** vereinbar, das sich als außerordentlich stabil gegenüber Alkali erwies. Gestützt wird der Strukturvorschlag zusätzlich durch das ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 1).

6c-6e erhielten wir mit 4-Brombenzaldehyd, 4-Fluorbenzaldehyd und Benzaldehyd mit einer maximalen Ausbeute von 60 %. Eine weitere Ausbeutesteigerung wurde möglich, indem wir einen großen Überschuß von **4** verwendeten und auf diese Weise das Intermediat **5** praktisch vollständig in **6** überführten.

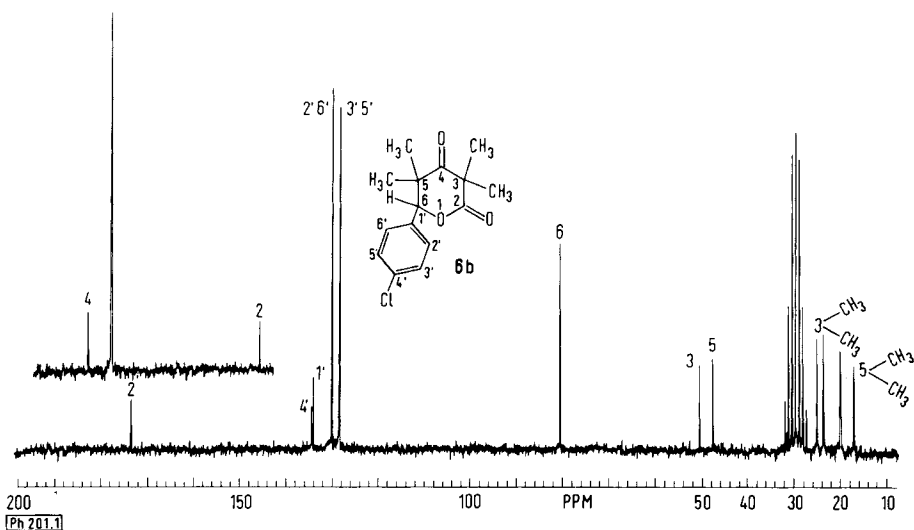


Abb. 1: ^{13}C -NMR-Spektrum von **6b** (entkoppelt, Aceton- d_6)

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Geräte: NMR-Spektrometer Varian XL 100, A 60 A und T 60 (TMS als int. Stand., 40°); IR-Spektrometer Perkin-Elmer 257; Linström-Gerät (ohne Korrektur); 185 CHN-Analyzer „Hewlett-Packard“ und CH-Analysator n. Salzer; Halogen n. Schöniger.

4-(4'-Methoxyphenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-butanon (**2a**)

Zu einer Lösung von 2,4 g **1a** in 10 ml Aceton tropft man langsam unter Rühren 4 ml 10proz. Natronlauge, gibt 20 ml Wasser hinzu, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird auf einen Tonteller aufgetragen und nach etwa 1 Std. aus Ethanol umkristallisiert. Schmp.: $72-73^\circ$, Ausb.: 1,6 g (72 % d. Th.). $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (222,3) Ber.: C 70,2 H 8,16 Gef.: C 70,1 H 8,23.

^1H -NMR (Aceton- d_6): δ (ppm) = 0,93 und 1,02 (2 s, 2 $-\text{CH}_3$); 2,20 (s, 3 H); 3,80 (s, $-\text{OCH}_3$); 4,31 (br.s., $-\text{OH}$); 4,98 (br.s., $-\text{CH}$); 6,90 + 7,30 (A_2B_2).

4-(4'-Methoxyphenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-butanon-oxim (**3a**)

2,2 g **2a** und 1,4 g Hydroxylamin-HCl werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 1,2 g Bariumcarbonat versetzt. Man erhitzt 14 Std. auf etwa 70° , entfernt nach dem Erkalten den größten Teil des Lösungsmittels, versetzt mit Wasser, extrahiert mit Dichlormethan, engt ein und kristallisiert um.

Schmp.: 120° (Petrolether), Ausb.: 1,7 g (72 % d. Th.). $C_{13}H_{19}NO_3$ (237,3) Ber.: C 65,8 H 8,07 N 5,90 Gef.: C 65,7 H 8,13 N 5,83.

1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,90 und 1,00 (2 s, 2 $-CH_3$); 1,80 (s, 3 H); 3,76 (s, 3 H, $-OCH_3$); 4,62 (s, 1 H); 6,87 + 7,23 (A_2B_2), 10,45 (s, $-OH$).

4-(2'-Thienyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-butanon (**2b**) und Oxim **3b**

2b wird analog **2a**, ausgehend von 2,2 g **1b**, dargestellt. Ausb.: 1,1 g (55 % d. Th.), nicht einheitlich.

1H -NMR (CCl_4): δ (ppm) = 1,00 und 1,13 (2 s, 2 $-CH_3$); 2,10 (s, 3 H); 3,90 (d, $J=3$ Hz, $-OH$); 5,08 (d, $J=3$ Hz, $-CH$); 6,90 (m, 2 H); 7,20 (m, 1 H).

3b wird analog **3a**, ausgehend von 2,0 g **2b**, dargestellt, Schmp. 97° (Ethanol).

$C_{10}H_{15}NO_2S$ (213,3) Ber.: C 56,3 H 7,09 N 6,57 Gef.: C 56,3 H 7,05 N 6,41.

1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,00 und 1,10 (2 s, 2 $-CH_3$); 1,80 (s, 3 H); 4,98 (d, $J=4$ Hz, $-CH$); 5,70 (d, $J=4$ Hz, $-OH$); 6,90 (m, 2 H); 7,40 (m, 1 H); 10,45 (s, $-OH$).

4-(4'-Methoxyphenyl)-4-ethoxy-3,3-dimethyl-1,1,1-tribrom-2-butanon

Zu einer Lösung von 4,0 g Natriumhydroxid in 20 ml Wasser tropft man 4,8 g Brom so hinzu, daß die Temp. unterhalb 10° bleibt, gibt 2,5 g Methylketon langsam hinzu, rührt 1 Std. bei Raumtemp. und trennt das Bromoform ab. Nach der Zugabe von 1 g Natriumdisulfid säuert man mit konz. Salzsäure an. Schmp.: 54° (Ethanol), Ausb.: 0,3 g (6 % d. Th.). $C_{15}H_{19}Br_3O_3$ (487,0) Ber.: C 37,0 H 3,93 Br 49,2 Gef.: C 36,8 H 3,73 Br 49,4.

1H -NMR (CCl_4): δ (ppm) = 1,10 (tr, $-CH_3$); 1,36 und 1,60 (2 s, 2 $-CH_3$); 3,33 (m, $-CH_2-$); 3,80 (s, $-OCH_3$); 4,78 (s, $-CH$); 6,86 + 7,30 (A_2B_2).

3-(4'-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-propansäure-ethylester (**5a**) und 6-(4'-Methoxyphenyl)-3,3,5,5-tetramethyl-tetrahydropyran-2,4-dion (**6a**)

Zu 0,5 g Magnesiumspänen in 10 ml absol. Diethylether tropft man langsam 3,9 g 2-Brom-2-methylpropansäureethylester, gibt nach etwa 30 Min. eine Lösung von 2,7 g 4-Methoxybenzaldehyd in Ether hinzu, erhitzt 2 Std. auf dem Wasserbad, kühlt ab, hydrolysiert mit Eiswasser und löst den Niederschlag in verd. Salzsäure. Nach dem Extrahieren mit Ether trocknet man über Natriumsulfat, engt ein und destilliert i. Feinvak., $Sdp_{0,2} = 140-145^\circ$. **5a** wird durch DC rein isoliert, Ausb.: 1,5 g (30 % d. Th.), Schmp.: 65–67° (Ethanol). $C_{14}H_{20}O_4$ (252,3) Ber.: C 66,7 H 7,99 Gef.: C 66,7 H 7,93.

6a erhält man aus dem DC bzw. durch Destillation des Rückstandes von **5a** in etwa 4 proz. (0,1 g) Ausb., Schmp.: 94–96° (Ethanol). $C_{16}H_{20}O_4$ (276,3) Ber.: C 69,6 H 7,30 Gef.: C 69,6 H 7,33.

3-(4'-Chlorphenyl)-3-hydroxy-2,2-dimethylpropansäure und 6-(4'-Chlorphenyl)-3,3,5,5-tetramethyl-tetrahydropyran-2,4-dion (**6b**)

Der Ester **5b** wird analog **5a** aus 0,5 g Magnesium, 3,9 g 2-Brom-2-methylpropansäuremethylester und 2,8 g 4-Chlorbenzaldehyd gewonnen. 1,3 g **5b** erhitzt man mit 0,64 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser und 20 ml Ethanol 4 Std. zum Sieden, destilliert etwa die Hälfte des Alkohols ab, löst den Rückstand in Wasser und säuert mit konz. Salzsäure an. Nach dem Extrahieren mit Diethylether wird über Natriumsulfat getrocknet, der Ether entfernt und der Rückstand umkristallisiert. Schmp.: 141–142° (Ethanol), Ausb.: 0,4 g (35 % d. Th.). $C_{11}H_{13}ClO_3$ (228,7) Ber.: C 57,8 H 5,73 Cl 15,5 Gef.: C 57,7 H 5,59 Cl 15,6.

6b erhält man durch Destillation der höher siedenden Fraktion: Sdp_{0,15} 150–205°, Schmp.: 127–129° (Ethanol), Ausb.: 0,55 g (20 % d. Th.). C₁₅H₁₇ClO₃ (280,8) Ber.: C 64,2 H 6,10 Cl 12,6 Gef.: C 63,9 H 6,15 Cl 12,6.

3-(4'-Bromphenyl)-3-hydroxy-2,2-dimethylpropansäure und 6-(4'-Bromphenyl)-3,3,5,5-tetramethyl-tetrahydropyran-2,4-dion (6c).

1,5 g des Esters **5c** werden analog **5b** hydrolysiert. Schmp.: 155–157° (Ethanol), Ausb.: 0,5 g (23 % d. Th.). C₁₅H₁₃BrO₃ (273,1) Ber.: C 48,4 H 4,80 Gef.: C 48,0 H 4,79.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 0,91 und 1,03 (2s, 2 –CH₃); 4,85 (s, –CH); 7,26 + 7,53 (A₂B₂); OH-Protonen werden nicht registriert!

6c erhält man aus der höher siedenden Fraktion. Schmp.: 130–132° (Methanol), Ausb.: 1,6 g (50 % d. Th.). C₁₅H₁₇BrO₃ (325,2) Ber.: C 55,4 H 5,27 Br 24,6 Gef.: C 55,1 H 5,24 Br 24,4.

¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 0,93; 0,96; 1,40; 144 (4s, 4–CH₃); 5,31 (s, –CH); 7,25 + 7,55 (A₂B₂).

6-(4'-Fluorphenyl)-3,3,5,5-tetramethyl-tetrahydropyran-2,4-dion (6d)

6d erhält man analog **6b** aus 0,5 g Magnesium, 3,9 g 2-Brom-2-methylpropansäureethylester und 2,4 g 4-Fluorbenzaldehyd. Schmp.: 152–154° (Ethanol), Ausb.: 1,1 g (40 % d. Th.). C₁₅H₁₇FO₃ (264,3) Ber.: C 68,2 H 6,48 Gef.: C 68,2 H 6,49.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,00; 1,02; 1,51; 1,53 (4s, 4 –CH₃); 5,40 (s, –CH); 6,90–7,50 (m, 4 H).

6-Phenyl-3,3,5,5-tetramethyl-tetrahydropyran-2,4-dion (6e)

6e erhält man analog **6d** (2,0 g Benzaldehyd). Schmp.: 128–130°⁽³⁾ (Petrolether), Ausb.: 1,5 g (60 % d. Th.). C₁₅H₁₈O₃ (246,3) Ber.: C 73,2 H 7,37 Gef.: C 73,1 H 7,37.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,00 und 1,51 (2br.s, 2 mal je 2 –CH₃); 5,45 (s, –CH); 7,40 (s, 5 H).

Literatur

- 1 B. Unterhalt und H. J. Reinhold, Arch. Pharm. (Weinheim) **308**, 422 (1975).
- 2 E. Schacht, Top. Current Chem. **72**, 99 (1977).
- 3 D. A. Cornforth, A. E. Opara und G. Read, J. Chem. Soc. (C) **1969**, 2805, geben Schmp. 129–131° an.

[Ph 201]