

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

312. Band, Heft 5, Seite 385–389

Verlag Chemie, GmbH, Weinheim (Bergstr.)

Stereoselektive Synthese des R-(+)-3-Phenyl-isochromans

Erwin v. Angerer und Wolfgang Wiegrebe

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 385–389 (1979)

Stereoselektive Synthese des R-(+)-3-Phenyl-isochromans

Erwin v. Angerer und Wolfgang Wiegreb^{*)**}

Institut für Pharmazie, Lehrstuhl Pharmaz. Chemie I, der Universität Regensburg, Postfach 397, 8400 Regensburg 2.

Eingegangen am 31. Mai 1978

Die Synthese der Titelverbindung R-(+)-7 geht von L-(+)-Mandelsäure aus, die mit o-Brombenzylbromid zu 4 verethert wird. Ringschluß mit n-Butyllithium führt zum Phenylisochromanon 5, das entspr. Carbinol-acetat 6c wird zu 7 hydrogenolytisch gespalten.

Stereoselective Synthesis of (R)-(+)-3-Phenylisochromane

A stereoselective synthesis of (R)-(+)-3-phenylisochromane (7) from L-(+)-mandelic acid is described. Condensation with o-bromobenzyl bromide leads to 4, ring closure with n-butyllithium produces the phenylisochromanone 5, hydrogenolytic fission of the corresponding carbinol acetate 6c gives the desired compound 7.

Im Zuge unserer Arbeiten zur Umsetzung von 1-[o-(α -Hydroxyalkyl)-benzyl]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen 1 zu 3-Phenylisochromanen 2¹⁾ (Abb. 1) haben wir u.a. die absol. Konfiguration des Eduktes 1b und die opt. Reinheit des Produktes 2b bestimmt²⁾. Im Zusammenhang damit beschreiben wir in der vorliegenden Publikation die stereoselektive Synthese des unsubstituierten Grundkörpers 7.

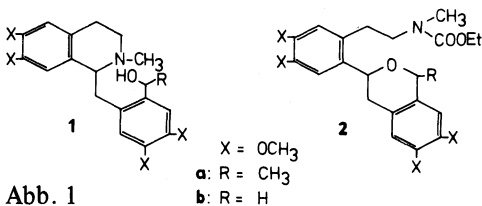


Abb. 1

In Vorversuchen wurden verschiedene Vorstufen (s. Abb. 2 und Exp. Teil) auf ihre Eignung für unterschiedliche Ringschlußreaktionen untersucht. 3b liefert mit *Friedel-Crafts*-Reagentien Styrol. Beim Versuch einer reduktiven Kupplung von 3f wurde der Benzylether gespalten. – In den Produktgemischen, die beim Behandeln des Tosylates 3k mit verschiedenen Basen entstanden, ließ sich kein 7-Hydroxy-3-phenylisochroman nachweisen. Nach diesen Versuchen an opt. inaktiven Mandelsäureethern ließ sich das Dinatriumsalz der L-(+)-Mandelsäure nicht mit 3,4-Dimethoxybenzylbromid umsetzen, die Umsetzung des L-(+)-Mandelsäuremethylesters mit diesem Benzylbromid und Ag_2O ³⁾ schlug fehl, und die *Williamson*-Ethersynthese mit 3,4-Dimethoxybenzyl-

** Herrn Prof. Dr. C. H. Brieskorn zum 65. Geburtstag gewidmet

bromid und dem O-Anion des L-(+)-Mandelsäuremethylesters führte zum Racemat des gewünschten Ethers **3g**. Daraus folgte, daß eine stereoselektive Synthese von **7** entweder über das Anion der L-(+)-Mandelsäure oder über das zugehörige Carbinol bzw. dessen Derivate zu führen war. Saure Reaktionsbedingungen schieden nach den Vorversuchen aus.

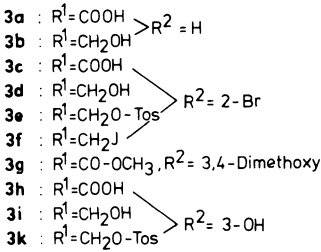
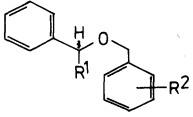


Abb. 2

Die Umsetzung der Carbonsäure **4** mit 2 Mol n-Butyllithium⁴⁾ liefert opt. aktives **5** in 10–20proz. Ausbeute. Der Grad an opt. Reinheit ist bei **5** aller Voraussicht nach gering, doch sind opt. aktive Benzoinen bekannt⁵⁾. Die Reduktion von **5** mit LiAlH_4 liefert **6a** erwartungsgemäß als Diastereomerenmischung, das als Gemisch der Tosylate **6b** mit LiAlH_4 umgesetzt wurde: Das Produktgemisch war optisch inaktiv und enthielt Carbonylverbindungen, vermutlich als Folge einer basenkatalysierten Eliminierung zum Enoether und dessen Spaltung beim Aufarbeiten unter Hydrolyse-Bedingungen. Nach Acetylierung von **6a** zu **6c** wurde deshalb mit Pd/BaSO_4 als Katalysator hydriert und **7** mit einer Restaktivität $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10^\circ$ erhalten. Die Struktur wurde durch Vergleich mit authentischem Racemat⁶⁾ bewiesen.

Da das Chiralitätszentrum bei keinem Reaktionsschritt angegriffen wurde, überwiegt in **7** das Enantiomer mit R-Konfiguration. Bisher konnte **7** wegen der partiellen Racemisierung von **5** nicht optisch rein erhalten werden.

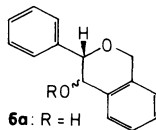
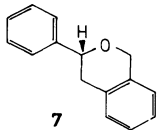
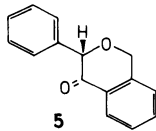
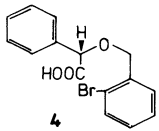


Abb. 3

Experimenteller Teil

1. Racemische Dibenzylether

1.1. 3,4-Dimethoxybenzylbromid

Abweichend von der Lit. Vorschrift⁷⁾ werden 3,36 g (20 mmol) Veratrylalkohol in 50 ml absol. Ether gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß bei -10° mit 2,0 g PBr_3 versetzt. Man rührt je eine h bei -10° , 0° und Raumtemp., gießt auf Eis und extrahiert zweimal mit je 20 ml Wasser. Nach Trocknen (MgSO_4) und Abziehen des Ethers erhält man 3,80 g reines, kristallines Produkt. Schmp. 56° (Petrolether $50-70^{\circ}$). Lit.:⁷⁾ 59° . $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (232,1); Ber.: C 46,6, H 4,80; Gef.: C 47,6, H 4,64. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6.90 (verbreitert. s; 2 H arom.), 6.80 (verbreitert. s; 1 H arom.), 4.47 (s; 2 H, CH_2Br), 3.87 (s; 3 H, OCH_3), 3.84 (s; 3 H, OCH_3).

1.2. 2-Phenyl-2-benzyloxy-ethanol (3b)

3a³⁾ wird mit LiAlH_4 in Ether bei Raumtemp. reduziert. Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel 60 (Merck) mit Ether/Methylenchlorid (1:1); Ausb.: 86 % eines farblosen Öls. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.34 (s; 5 H arom.), 7.30 (s; 5 H arom.), 4.46 (m; 3 H $\text{Ar-CH}_2\text{-O}$, $>\text{CH-O}$), 3.63 (m, 2 H $\text{CH}_2\text{-OH}$), 2,67 (s; 1 H OH).

1.3. Phenyl-(2-brom-benzyloxy)-essigsäure (3c)

6,1 g (36 mmol) Mandelsäuremethylester in 70 ml absol. Dioxan werden mit 30 g o-Brombenzylbromid, 20 g Ag_2O und 10 g MgSO_4 versetzt und 15 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen saugt man ab, wäscht mit 100 ml Dioxan nach, gibt 60 ml Wasser und 3,5 ml konz. H_2SO_4 zu und erhitzt 20 h zum Sieden. Man versetzt mit 2 N NaOH bis zur alkalischen Reaktion, extrahiert mit Methylenchlorid, säuert an und schüttelt wieder mit Methylenchlorid aus. Der Extrakt enthält 12,0 g eines Öls, aus dem durch Kristallisation aus Petrolether 9,7 g **3c** als farblose Kristalle erhalten werden. Ausb.: 83 %, Schmp. $87-88^{\circ}$. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$ (321,3); Ber.: C 56,1, H 4,08; Gef.: C 56,1, H 3,67. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 11.37 (s; 1 H COOH), 7.40 (m; 9 H arom.), 5.00 (s; 1 H $>\text{CH-O}$), 4.66 (s; $\text{Ar-CH}_2\text{-O}$).

1.4. 2-Phenyl-2-(2-brom-benzyloxy)-ethanol (3d)

Reduktion von **3c** mit LiAlH_4 in Ether. Ausb.: 90 % farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.33 (m; 9 H arom.), 4.50 (m; 3 H $\text{Ar-CH}_2\text{-O} + >\text{CH-O}$), 3.67 (m; 2 H $\text{CH}_2\text{-OH}$), 2.70 (s; 1 H OH).

1.5. Toluolsulfonsäureester von **3d** (3e)

Tosylierung nach Organikum⁸⁾. Ausb.: 46 %, Schmp. $81-82^{\circ}$ (Ethanol). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.77 (d; $J = 8$ Hz, 2 H arom.), 7.33 (m; 11 H arom.), 4.63 (m; 1 H $>\text{CH-O}$), 4.43 (s; 2 H $\text{Ar-CH}_2\text{-O}$), 4.20 (m; 2 H $\text{CH}_2\text{-O-Tos}$), 2.40 (s; 3 H CH_3).

1.6. 1-Phenyl-1-(2-brom-benzyloxy)-2-jod-ethan (3f)

3,30 g (7 mmol) **3e** und 1,6 g NaJ werden in 30 ml Aceton 50 h zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. nimmt man in Ether auf und entfernt das Solvens i. Vak. Der Rückstand wird an Kieselgel 60 (Merck) chromatographiert (Methylenchlorid). Ausb.: 45 %, Sdp._{0,1} 150° . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.35 (m; 9 H arom.), 4.50 (m; 3 H $>\text{CH-O} + \text{Ar-CH}_2\text{-O}$), 3.33 (m; 2 H CH_2J).

1.7. Phenyl-(3,4-dimethoxy-benzyloxy)-essigsäuremethylester (3g)

1,68 g (10 mmol) Mandelsäuremethylester in 10 ml absol. Ether werden bei 0° in eine Suspension von 300 mg NaH in 20 ml absol. Ether getropft. Nach Bildung eines Niederschlages gibt man 2,33 g (10 mmol) 3,4-Dimethoxybenzylbromid in 15 ml Ether zu und erhitzt 3 h zum Sieden. Man ersetzt den Ether durch 30 ml Dioxan, kocht über Nacht unter Rückfluß, gießt in 150 ml Wasser und extrahiert mit Ether. Das so erhaltene farblose Öl wird durch Chromatographie an Al₂O₃ (Aktivitätsstufe II–III) mit Ether gereinigt: 1,10 g (35 %) 3g. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.37 (m; 5 H arom.), 6.87 (m; 3 H arom.), 4.90 (s; 1 H > CH-O), 4.50 (s; 2 H Ar-CH₂-O), 3.83 (s; 6 H OCH₃), 3.67 (s; 3 H COOCH₃).

1.8. Phenyl-(3-hydroxy-benzyloxy)-essigsäure (3h)

2,60 g (15 mmol) Mandelsäuremethylester werden in 30 ml absol. Dioxan gelöst und mit 25 g m-Acetoxybenzylbromid, 10 g Ag₂O und 5 g wasserfreiem MgSO₄ versetzt. Unter kräftigem Rühren kocht man 15 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen saugt man ab, wäscht mit 100 ml Dioxan nach, fügt 40 ml Wasser und 2,0 ml konz. H₂SO₄ zu und erhitzt 6 h zum Sieden. Nach Zugabe von weiteren 100 ml Wasser extrahiert man mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt; nach Ansäuern und Extraktion mit Methylenchlorid erhält man 3,3 g (82 %) 3h als gelbes Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.00 (s; 2 H OH + COOH), 7.30 (m; 5 H arom.), 6.80 (m; 4 H arom.), 4.90 (s; 1 H > CH-O), 4.43 (s; 2 H Ar-CH₂-O).

1.9. 2-Phenyl-2-(3-hydroxy-benzyloxy)-ethanol (3i)

Reduktion von 3h mit einem 30proz. Überschuß an LiAlH₄ in Ether: farbloses Öl, das kristallin erstarrt. Schmp.: 101–103° (Benzol/Petrolether). C₁₅H₁₆O₃ (244,3); Ber.: C 73,8, H 6,60; Gef.: C 73,9, H 6,48. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.33 (s; 5 H arom.), 6.83 (m; 4 H arom.), 6.75 (s; 2 H 2 x OH), 4.55 (dd; J = 5/7 Hz, 1 H > CH-O), 4.53 (d; J = 12 Hz, 1 H Ar-CH₂-O), 4.23 (d; J = 12 Hz, 1 H Ar-CH₂-O), 3.74 (d; J = 7 Hz, 1 H CH₂-OH), 3.70 (d; J = 5 Hz, 1 H CH₂-OH).

1.10. p-Toluolsulfonsäureester von 3i (3k)

Tosylierung nach Organikum⁸). Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel 60 (Merck) (Methylenchlorid/Ether 1:1): Ausb.: 70 % farbloses, kristallisierendes Öl, Schmp. 108–110°, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.67 (d; J = 8 Hz, 2 H arom.), 7.07 (d; J = 8 Hz, 2 H arom.), 7.27 (s; 5 H arom.), 6.83 (m; 4 H arom.), 5.50 (s; 1 H OH), 4.63 (dd; J = 7/5 Hz, 1 H > CH-O), 4.52 (d; J = 12 Hz, 1 H Ar-CH₂-O), 4.20 (d; J = 12 Hz, 1 H Ar-CH₂-O), 4.13 (d; J = 7 Hz, 1 H CH₂-O-Tos), 4.10 (d; J = 5 Hz, 1 H CH₂-O-Tos), 2.37 (s; 3 H CH₃).

2. Umsetzung mit opt. aktiven Mandelsäure-Derivaten

2.1. S-(+)-Phenyl-(2-brom-benzyloxy)-essigsäure (4)

Analog 1.3. Ausb.: 85 %. Schmp. 97–98° (Petrolether), [α]_D²⁰ = +76°. C₁₅H₁₃BrO₃ (321,3); Ber.: C 56,1; H 4,08, Br 24,9; Gef.: C 55,9, H 4,12, Br 25,4.

2.2. S-(+)-3-Phenylisochromanon-4 (5)

2,0 g (6,6 mmol) 4 werden unter N₂ in 100 ml absol. THF gelöst. Bei –70° tropft man 8,5 ml Butyllithium-Lösung (15proz.) hinzu, rührt 60 min. bei –70° und je 30 min. bei –55°, –45°, –35° und –25°, fügt 5 ml Wasser zu und engt i. Vak. auf 15 ml ein. Die verbleibende Lösung gibt man

zu 100 ml Wasser und 100 ml Ether und wäscht die organische Phase neutral. Nach Trocknen und Abziehen des Solvens verbleiben 270 mg eines farblosen Öles (19 %), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11^{\circ}$ (CDCl₃). IR: 1695 cm⁻¹ (Film). ¹H-NMR identisch mit (±)-3-Phenylisochromanon-4⁹).

2.3. 3S-(+)-4-Hydroxy-3-phenylisochromane (6a) (Diastereomeren-Gemisch)

250 mg Phenylisochromanon 5 (1,1 mmol) in absol. Ether werden mit überschüssigem LiAlH₄ versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung verbleiben 190 mg schmieriger Kristalle. Chromatographie mit CH₂Cl₂ an Kieselgel 60 (Merck) liefert 110 mg (44 %) farblose Kristalle. Schmp. 88–89° (Cyclohexan). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46^{\circ}$ (CDCl₃). ¹H-NMR identisch mit (+)-4-Hydroxy-3-phenylisochroman⁹).

2.4. 3S-(+)-4-Acetoxy-3-phenylisochromane (6c) (Diastereomeren-Gemisch)

270 mg (1,2 mmol) 6a, 1,5 mmol Acetanhydrid und 1,5 mmol Pyridin werden in 4 ml Chloroform 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Ausschütteln mit verd. H₂SO₄ und Wasser und Abziehen des Solvens erhält man ein farbloses Öl. Chromatographie an Kieselgel 60 (Merck) (Methylenchlorid/Ether 2:1) erbringt 180 mg (56 %) kristallines Produkt. Schmp. 112–115° (Ethanol); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32^{\circ}$ (CHCl₃). C₁₇H₁₆O₃ (268,3); Ber.: C 76,1, H 6,01; Gef.: 76,0, H 6,00. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.26 (m; 9 H arom.), 6.13 (m; 1 H > CH-O-Ac), 4.90 (m; 3 H > CH-O + Ar-CH₂-O), 2.00 (s) + 1.73 (s) (zusammen 3 H CH₃).

2.5. R-(+)-3-Phenylisochroman (7)

270 mg (1 mmol) 6c werden in 150 ml Ethanol (96 %) suspendiert und nach Zugabe von 250 mg Katalysator (10 % Pd auf BaSO₄) in Wasserstoffatmosphäre 30 min. bei 35° und 3 h bei Raumtemp. unter Normaldruck geschüttelt. Nach Abziehen des Lösungsmittels unterwirft man den Rückstand der Chromatographie an Kieselgel 60 (Merck) (Methylenchlorid/Petrolether 1:1). Ausb.: 160 mg (76 %) farblose Kristalle. Schmp. 75–76° (Ethanol); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9,8^{\circ}$ (CDCl₃), ¹H-NMR: identisch mit (±)-Phenylisochroman⁶). UV (absol. Ethanol) λ_{max} (log ε): 223 (3, 18), 251 (2,52), 257 (2,67), 263 (2,71), 272 (2,65) nm. C₁₅H₁₄O (210,3); Ber.: C 85,7, H 6,71; Gef.: C 85,2, H 6,70.

Literatur

- 1 W. Wiegrebe, Arch. Pharm. (Weinheim) 301, 672 (1968).
- 2 H.M. Stephan, G. Langer und W. Wiegrebe, Pharm. Acta Helv. 51, 164 (1976).
- 3 W.A. Bonner, J. Org. Chem. 32, 2496 (1967).
- 4 R.J. Boatman, B.J. Whitlock und H.W. Whitlock, Jr., J. Am. Chem. Soc. 99, 4822 (1977).
- 5 M. McKenzie und H. Wren, J. Chem. Soc. 93, 309 (1908).
- 6 R.L. Vaulx, F.N. Jones und C.R. Hauser, J. Org. Chem. 29, 1387 (1964).
- 7 K. Freudenberg, G. Carrara und E. Cohn, Justus Liebigs Ann. Chem. 446, 87 (1926).
- 8 Organikum, 14. Aufl., S. 608, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1975.
- 9 C. Normant-Chefnay, Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 1351, 1362.