

Regioselektive Addition von Grignard-Reagenzien an 3-Methoxy- und 3-Nitrophthalsäureanhydrid

Manfred Braun*, Reiner Veith und Gérard Moll

Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe,
Richard-Willstätter-Allee 2, D-7500 Karlsruhe

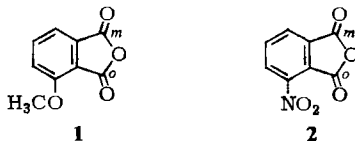
Eingegangen am 8. März 1984

Die Addition der Grignard-Reagenzien **5a** und **6a** an die Anhydride **1** und **2** wird entscheidend vom Reaktionsmedium beeinflusst: in Tetrahydrofuran/Tetramethylethylen-diamin wird hochselektiv (3:97) die *meta*-ständige, in Diethylether dagegen überwiegend, aber mit nur geringer Selektivität (maximal 78:22), die *ortho*-Carbonylgruppe angegriffen. Die Strukturen der dabei erhaltenen Addukte werden durch Umwandlung in die Ester **7–10**, in die Lactone **11** sowie in die Ketone **12** und **13** bewiesen. Im Zusammenhang mit dem Versuch, die lösungsmittelabhängige Regioselektivität zu interpretieren, wurden die LUMO-Koeffizienten der Carbonylkohlenstoff-atome in **1** und **2** berechnet.

Regioselective Addition of Grignard Reagents to 3-Methoxy- and 3-Nitrophthalic Anhydride

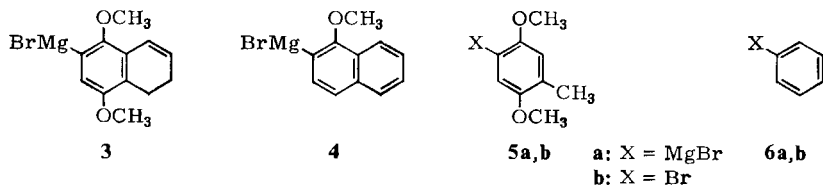
The regioselectivity in the addition of the grignard reagents **5a** and **6a** to the anhydrides **1** and **2** is determined by the solvent system: in a highly selective manner (3:97), the *meta* carbonyl group is attacked in tetrahydrofuran/tetramethylethylenediamine, while predominant, but relatively unselective (maximum 78:22) addition to the *ortho* carbonyl group is observed in diethyl ether. The influence of the solvent system on the regioselectivity is discussed. The LUMO-coefficients of the carbonyl carbon atoms in **1** and **2** were calculated.

Die Addition von Nucleophilen an Phthalsäureanhydride, die in 3-Stellung substituiert sind, kann zur Bildung regioisomerer Produkte führen, je nachdem, ob die *ortho*- oder die *meta*-ständige Carbonylgruppe angegriffen wird. Mit dieser Problematik haben sich bereits zahlreiche Studien beschäftigt, wobei scheinbar widersprüchliche Ergebnisse erzielt wurden^{1–9)}.



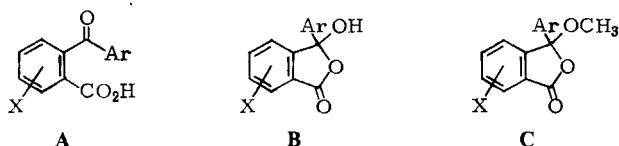
So benutzen wir zur Synthese natürlich vorkommender Anthrachinone und Anthracyclinone die Reaktion von Arylmagnesiumbromiden wie **3** mit dem Anhydrid **1**, welches stets mit hoher Regioselektivität (min. 5:95) an der zum Methoxysubstituenten *meta*-ständigen Carbonylgruppe erfolgt^{1a)}, während beispielsweise Horii und Mitarbb. berichtet hatten²⁾, daß sich das Grignard-Reagens **4** relativ unselektiv, aber doch deutlich bevorzugt an die *ortho*-Carbonylgruppe (64:23) des gleichen Anhydrids **1** addiert.

Da wir auch im Fall des 3-Nitrophthalsäureanhydrids (**2**) ähnliche Diskrepanzen zwischen literaturbekannten Resultaten³⁾ und unseren Beobachtungen feststellen mußten, haben wir die Reaktionen der Anhydride **1** und **2** nun mit dem Grignard-Reagenz **5a** sowie mit Phenylmagnesiumbromid (**6a**) in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht.



Konstitutionszuordnung der regioisomeren Addukte

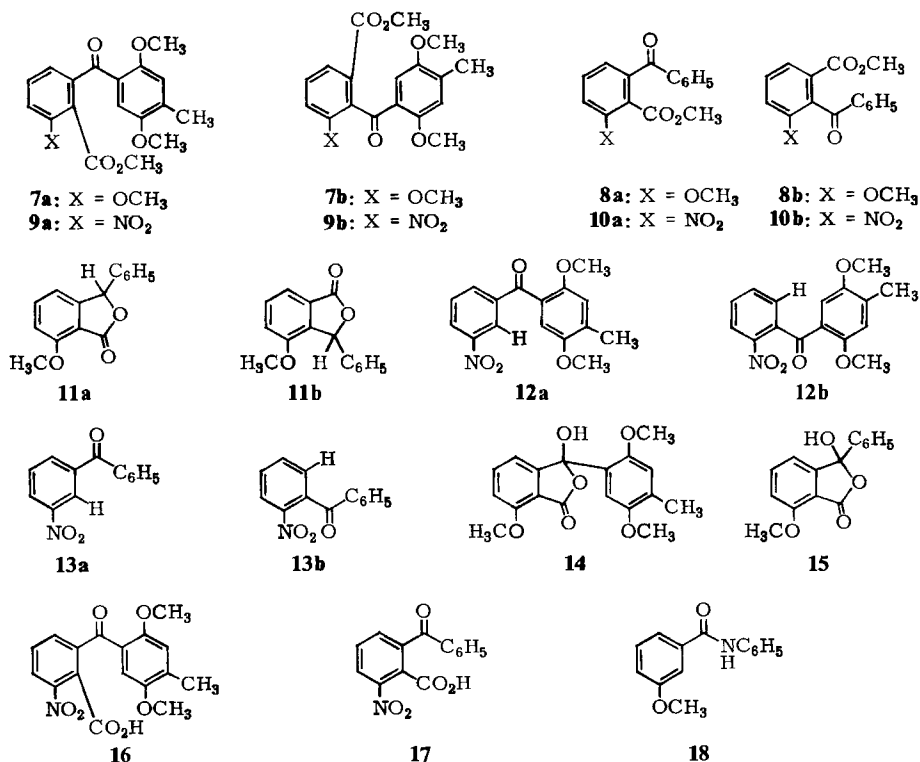
Um die Regioselektivität in der Umsetzung von Grignard-Reagenzien mit den Anhydriden **1** und **2** zu bestimmen, wurden die jeweils erhaltenen Rohaddukte, welche je nach Substitutionsmuster als Arylcarbonsäure **A** oder in Form der tautomeren Pseudosäure **B** vorliegen können¹⁰⁾, ohne Reinigung in leicht charakterisierbare Folgeprodukte umgewandelt: durch Behandlung mit Diazomethan in die Ester **7a,b**, **8a,b**, **9a,b** und **10a,b**, durch Reduktion mit Natriumborarat in die Lactone **11a,b** sowie durch Decarboxylierung in die Ketone **12a,b** und **13a,b**. Werden die Reaktionsbedingungen so gewählt (s. u.), daß nahezu ausschließlich die jeweils *meta*-ständige Carboxylgruppe von **1** und **2** angegriffen wird, so lassen sich die Addukte **14**, **15**, **16** und **17** bequem durch Umkristallisation rein erhalten.



Die Konstitution der Lactone **11a** und **11b**, welche sich in ihren ¹H-NMR-Spektren in charakteristischer Weise unterscheiden, ist mittels unabhängiger Synthese des letzteren, nämlich durch Umsetzung der aus dem Amid **18** nach der Methode von *Baldwin*¹¹⁾ erzeugten Dilithiumverbindung mit Benzaldehyd, bewiesen worden. Da sich aus der reinen Pseudosäure **15** einerseits das Lacton **11a**, andererseits der Ester **8a** gewinnen läßt, ist auch eine Strukturzuordnung der isomeren Ester **8a** und **8b** möglich.

Daß aus der Pseudosäure **15** bei Behandlung mit Diazomethan der „normale“ Ester **8a** und nicht der Pseudoester vom Typ **C** entsteht, geht eindeutig aus dem IR-Spektrum hervor und steht auch in Einklang mit Literaturbefunden¹⁰⁾. Die Ester **7a/b** sowie das Addukt **14** hatten wir bereits früher^{1a,b)} charakterisiert.

Die Decarboxylierungsprodukte **13a/b** lassen sich durch Vergleich mit dem authentischen Keton **13a**¹²⁾ identifizieren, während sich die Strukturen der Isomeren **12a/b** eindeutig anhand der ¹H-NMR-Spektren zuordnen lassen: Im Fall des Ketons **12a** zeigt das bei tiefstem Feld beobachtete Proton am C-Atom 2 lediglich Kopplung mit zwei *meta*-ständigen Protonen; eine *ortho*-Kopplung fehlt dagegen. Da sich aus der reinen Carbonsäure **16** das Keton **12a** einerseits und der Ester **9a** andererseits gewinnen lassen, ist somit auch die Konstitutionszuordnung der Isomeren **9a/b** gegeben.



Einfluß des Lösungsmittels auf die Regioselektivität

Die Grignard-Reagenzien **5a** und **6a** wurden zum einen in Diethylether bei 0–25°C, zum anderen in Tetrahydrofuran (THF)/Tetramethylethylendiamin (TMEDA) bei –78°C mit den Anhydriden **1** und **2** umgesetzt; die dabei erzielten Resultate sind in Tab. 1 wiedergegeben.

Tab. 1. Einfluß des Lösungsmittels auf die Regioselektivität der Addition der Arylmagnesiumbromide **5a** bzw. **6a** an die Anhydride **1** bzw. **2**

Versuch	Anhydrid	Grignard-Reagens	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Verhältnis <i>ortho</i> : <i>meta</i> - Addition
1	1	5a	THF/TMEDA	–78	3:97
2	1	6a	THF/TMEDA	–78	5:95
3	2	5a	THF/TMEDA	–78	2:98
4	2	6a	THF/TMEDA	–78	2:98
5	1	5a	Diethylether	0 – +25	68:32
6	1	6a	Diethylether	0	78:22
7	2	5a	Diethylether	0	45:55
8	2	6a	Diethylether	0 – +25	55:45
9	1	5a	THF	–78	14:86
10	2	5a	Diethylether/ TMEDA	0	2:98

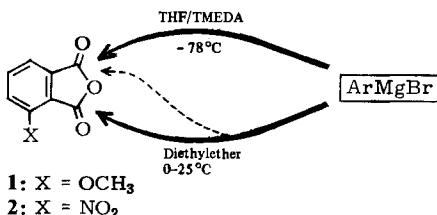
Offensichtlich hat das Lösungsmittel *den* entscheidenden Einfluß auf die Regio-selektivität: während im Medium THF/TMEDA unabhängig von der Art des Aryl-restes die Addition des Grignard-Reagens zu mindestens 95% an der *meta*-Carbonyl-gruppe sowohl des 3-Methoxy- als auch des 3-Nitrophthalsäureanhydrids (1 bzw. 2) erfolgt (Versuche 1–4), wird in Diethylether zu einem beträchtlichen Anteil (Versuch 7) bzw. überwiegend, wenn auch mit geringer Selektivität (Versuche 5, 6 und 8) die *ortho*-Carbonylgruppe beider Anhydride 1 und 2 angegriffen. Der Zusatz von TMEDA zur etherischen Lösung des Grignard-Reagens stellt die hohe *meta*-Selektivität wieder her (Versuch 10), welche bei Verwendung von reinem THF als Solvens zwar etwas vermindert wird, aber im Prinzip erhalten bleibt (Versuch 9).

Damit ist der eingangs erwähnte Widerspruch zwischen unseren Resultaten¹⁾ und den Beobachtungen in der Literatur²⁾ geklärt: wir hatten das Anhydrid 1 stets im Lösungsmittelsystem THF/TMEDA umgesetzt und dabei hochselektive *meta*-Addition erzielt, während bei den früheren literaturbekannten Arbeiten nur in mäßiger Selektivität die *ortho*-Addukte erhalten wurden, da hierbei Diethylether oder Mischungen aus Diethylether und Benzol als Solventien verwendet worden sind.

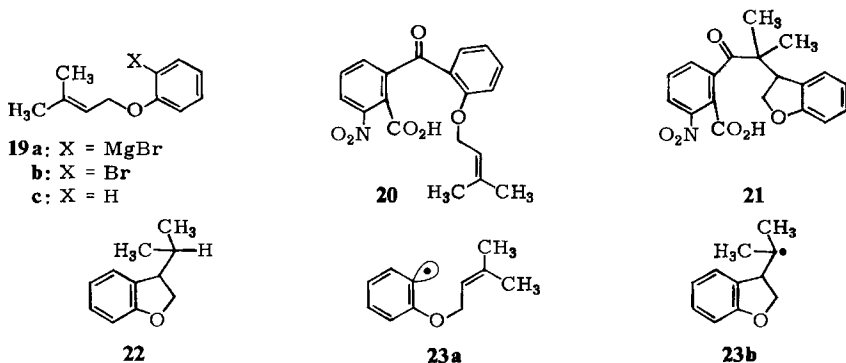
Untersuchungen von Brown und Mitarbb.³⁾ hatten ergeben, daß 3-Nitrophthalsäureanhydrid (2) mit Phenylmagnesiumbromid überwiegende *ortho*-Addition zeigt unter Verwendung von Diethylether/Anisol als Lösungsmittel; ein Resultat, das auch mit unseren Befunden mit Diethylether (Versuch 8) in Einklang steht.

Der Lösungsmiteleinfluß läßt sich also kurz in Schema 1 zusammenfassen.

Schema 1



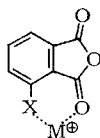
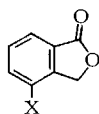
Setzt man das Anhydrid 2 mit der aus dem Bromid 19b gewonnenen Magnesiumverbindung 19a in THF/TMEDA um, so erhält man nur eine Säure, welcher aufgrund der oben geschilderten Resultate die Struktur eines *meta*-Addukts 20 zugeordnet wird.



Daneben wird infolge unvollständiger Umsetzung der Ether **19c** isoliert. Die Tatsache, daß weder „cyclisierte“ Säure **21** noch der Heterocyclus **22** gebildet worden sind, spricht gegen das Auftreten radikalischer Zwischenstufen, welche in neuerer Zeit häufig bei Umsetzungen von Grignard-Reagenzien mit Arylketonen diskutiert werden¹³⁾. Durch Tributylzinhydrid-Reduktion des Bromids **19b**, welche zu **22** führt, konnten wir zeigen, daß über ein Radikal **23a** (\rightarrow **23b**) in der Tat Cyclisierung erfolgt.

Diskussion der Ergebnisse

Zur Erklärung der Beobachtung, daß die Anhydride **1** und **2** nicht nur bei der Umsetzung mit Grignard-Reagenzien in Diethylether, sondern auch bei der Reduktion mit Lithiumalanat oder Natriumboranat^{7,8)} überwiegend mit der *ortho*-Carbonylgruppe reagieren, ist eine Komplexbildung des entsprechenden Metall-Ions M^{\oplus} im Sinne des Formelbildes **D** ($X = OCH_3, NO_2$) herangezogen worden^{8b)}; eine derartige Chelatbildung sollte eine erhöhte Reaktivität der *ortho*-Carbonylgruppe gegenüber einem Nucleophil bewirken. Um diese Hypothese zu prüfen, haben wir die Reduktion der Anhydride **1** und **2** zu den Phthaliden **24a** und **25a** bzw. **24b** und **25b** mit Tetrabutylammonium-boranat ($n\text{-Bu}_4\text{NBH}_4$) untersucht. In Tab. 2 sind die dabei erzielten Isomerenverhältnisse denen der Natriumboranat-Reduktion gegenübergestellt. Es zeigt sich, daß in allen Fällen die *ortho*-Reduktion überwiegt. Da das Tetrabutylammonium-Kation nicht zur Chelatbildung im Sinne von **D** befähigt ist, muß die Komplexbildung als Erklärung der *ortho*-Selektivität zumindest im Falle der Boranat-Reduktion wohl ausgeschlossen werden, könnte aber bei der Addition von Grignard-Reagenzien in Diethylether an 3-Methoxyphthalsäureanhydrid eine, wenn auch untergeordnete Rolle spielen.

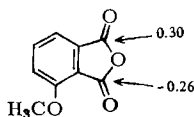
**D****24a**: $X = OCH_3$ **24b**: $X = NO_2$ **25a**: $X = OCH_3$ **25b**: $X = NO_2$ Tab. 2. Reduktion der Anhydride **1** und **2** mit NaBH_4 und mit $n\text{-Bu}_4\text{NBH}_4$

Anhydrid	Reduktionsmittel	Verhältnis 24 : 25	
1	NaBH_4	a	87 : 13 ^{a)}
1	NaBH_4	a	67 : 33 ^{b)}
1	$n\text{-Bu}_4\text{NBH}_4$	a	83 : 17 ^{b)}
2	NaBH_4	b	83 : 17 ^{c)}
2	NaBH_4	b	86 : 14 ^{b)}
2	$n\text{-Bu}_4\text{NBH}_4$	b	80 : 20 ^{b)}

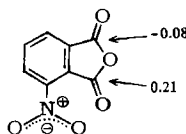
a) Lit. 7). — b) Diese Arbeit. — c) Lit. 8a).

Eine Möglichkeit zu prüfen, inwieweit elektronische Effekte der Anhydride **1** und **2** die Richtung der Addition von Nucleophilen beeinflussen, ist die Ermittlung der LUMO-Koeffizienten der Carbonylkohlenstoffatome. Unter der Annahme einer orbi-

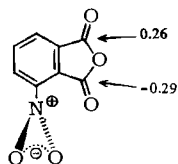
talkontrollierten Reaktion sollte die Carbonylgruppe mit dem größten LUMO-Koeffizienten bevorzugt mit dem HOMO des Nucleophils in Wechselwirkung treten. Die nach einer MINDO/3-Rechnung¹⁴⁾ ermittelten Werte sind in den Formelbildern E – G angegeben.



E



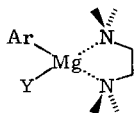
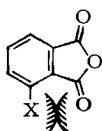
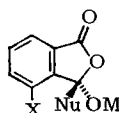
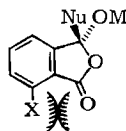
F



G

Beim 3-Methoxyphthalsäureanhydrid (**E**) findet man keine signifikante Differenz. Im Fall des 3-Nitrophthalsäureanhydrids erhält man sehr unterschiedliche Ergebnisse, je nachdem ob man eine planare (**F**) oder senkrechte Anordnung (**G**) der Nitrogruppe bezüglich der Ebene des aromatischen π -Systems annimmt. Im ersten Fall ergibt sich für die *meta*-Carbonylgruppe ein deutlich geringerer Koeffizient als für die *ortho*-Carbonylgruppe; im zweiten Fall dagegen unterscheiden sich die Werte für *ortho*- und *meta*-Carbonylkohlenstoffe kaum. Da unsere Rechnungen für das nichtplanare Anhydrid **G** eine größere Stabilität vorhersagen als für das planare¹⁵⁾, kann angenommen werden, daß nicht nur im 3-Methoxy-, sondern auch im 3-Nitrophthalsäureanhydrid die Differenz zwischen den jeweiligen LUMO-Koeffizienten zu gering ist, um eine eindeutige Vorhersage über die bevorzugte Reaktion einer der jeweiligen Carbonylgruppen gegenüber einem Nucleophil zu treffen.

Schließlich bleibt die Möglichkeit, die Regioselektivität auf sterische Effekte zurückzuführen. Dabei ist zunächst festzustellen, daß die Reaktivität der Grignard-Reagenzien in den Solventien THF/TMEDA einerseits und Diethylether andererseits sehr verschieden ist. In Gegenwart von TMEDA liegt ein äußerst reaktives und zugleich sterisch anspruchsvolles Nucleophil **H** (auch die Diarylverbindung **I** muß als Reagens in Betracht gezogen werden¹⁶⁾) vor, das bereits bei -78°C mit den Anhydriden **1** und **2** reagiert. Bei Verwendung von Diethylether als Lösungsmittel wird die Reaktivität sehr stark vermindert, Temperaturen von 0 bis 25°C sowie Reaktionszeiten von mindestens 30 h sind erforderlich.

**H**: Y = Br**I**: Y = Ar**K** (X = OCH₃, NO₂)**L****M**

Man kann davon ausgehen, daß in den Anhydriden **1** und **2** die *ortho*-Carbonylgruppe durch den Substituenten (OCH₃ bzw. NO₂) eine merkliche sterische Abschrägung im Vergleich zur *meta*-Carbonylgruppe erfährt (siehe Formelbild **K**).

Deshalb greifen *sterisch anspruchsvolle* Nucleophile, die zugleich sehr *reaktiv* sind (Grignard-Reagenzien in TMEDA), unter Durchlaufen eines *frühen, eduktartigen Übergangszustandes* bevorzugt die *meta*-Carbonylgruppe an.

Da die Umwandlung des *ortho*-Carbonylkohlenstoffatoms in ein sp^3 -hybridisiertes Zentrum mit einem Nachlassen der Spannung verbunden sein dürfte, kann man andererseits erwarten, daß das *Produkt* der *ortho*-Addition (**L**) im allgemeinen stabiler ist als das des *meta*-Angriffs (**M**). Deshalb greifen *relativ reaktionsträge*, sterisch nicht sehr anspruchsvolle Nucleophile (Nu) (z.B. Grignard-Reagenzien in Diethylether, Diphenylcadmium in Benzol^{6a)}) unter Durchlaufen eines *späten, produktartigen*, Übergangszustandes bevorzugt die *ortho*-Carbonylgruppe an. Zu dieser Art von Nucleophilen gehören sicherlich auch die erwähnten Reduktionsmittel sowie das Phenolat-Anion, welches mit dem Anhydrid **1** ausschließlich an der *ortho*-Carbonylgruppe reagiert⁵⁾. Bei der Addition der Grignard-Reagenzien in Diethylether könnte die bereits diskutierte Chelatisierung, sei es des Arylmagnesiumbromids oder des im Schlenk-Gleichgewicht ebenfalls vorliegenden $MgBr_2$, im gleichen Sinne wirken.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung, der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Gewährung einer Sachbeihilfe (Br 604-6/1) sowie eines *Heisenberg-Stipendiums* (an M.B.). Frau Dipl. Chem. *Annemarie Kubitzki* war uns bei der Durchführung einiger Versuche behilflich. Für die Aufnahme von Spektren und die Ausführung von Elementaranalysen danken wir Frau *I. Mayer*, Frau *I. Süß* sowie den Herren Dr. *H. Röttele* und *U. Tanger*. Besonderer Dank gilt Prof. Dr. *R. Gleiter*, Universität Heidelberg, für die Durchführung der MINDO/3-Rechnungen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert; Tottoli-Schmelzpunktbestimmungsapparat der Fa. Büchi. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 221; Beckman Acculab 8. – NMR-Spektren: Bruker WH 90 und WH 250. Die Angabe der Signale erfolgt in δ -Werten mit Tetramethylsilan als innerem Standard. – Massenspektren: Varian MAT CH-5. – Dünnschichtchromatographie: Polygran-Sil-G/UV₂₅₄-Fertigfolien der Fa. Macherey-Nagel. – Präparative Schichtchromatographie: Kieselgel GF₂₅₄ (Typ 60) sowie DC-Fertigplatten Sil G-200/UV₂₅₄ der Fa. Merck.

Die Lösungsmittel THF und Diethylether werden zunächst über Kaliumhydroxid gekocht, dann destilliert und anschließend über $LiAlH_4$ unter N_2 -Atmosphäre in eine Vorlage destilliert, aus der sie mit Spritzen entnommen werden können. – Zur Arbeitstechnik bei Herstellung und Umsetzung der magnesiumorganischen Verbindungen siehe Lit.^{1b)}.

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der Grignard-Reagenzien 5a und 6a mit 1 bzw. 2 (A. V. 1): Zu 10 ml THF bzw. Diethylether, die mit 150 mg (6.17 mmol) Magnesiumspänen unter N_2 -Atmosphäre zum Sieden erhitzt werden, gibt man zunächst 2 ml einer Lösung von 5.00 mmol **5b**¹⁷⁾ bzw. **6b** in 8 ml THF bzw. 8 ml Diethylether, dann 2 bis 3 Tropfen 1,2-Dibromethan und schließlich die restliche Lösung des Bromids **5b** bzw. **6b**. Man kocht 90 min bei Verwendung von Diethylether bzw. 30 min bei THF, kühlt dann auf 0°C ab, setzt gegebenenfalls 2 ml TMEDA zu und gibt die Lösung innerhalb von 5 min zur Suspension der Anhydride **1** bzw. **2** in THF bzw. Diethylether. Reaktionen in THF/TMEDA werden bei –78°C, Umsetzungen in Diethylether bei 0°C unter anschließendem Aufwärmen auf Raumtemp. durchgeführt. Die Reaktionsdauer beträgt 16–20 h.

Zur Aufarbeitung gibt man zunächst 5 ml Wasser zu, entfernt das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer und verteilt den Rückstand zwischen 100 ml Diethylether und 100 ml 7proz. Kalilauge. Nach Abtrennen der wäßrigen Phase und zweimaligem Waschen der etherischen Phase mit

Tab. 3. Ausbeuten, Schmelzpunkte, spektroskopische Daten und Elementaranalysen der Addukte 15 – 17 sowie der Ester 8a, 9a und 10a

Verbindung	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	IR-Spektrum (Lösungsmittel) Hauptbanden in cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Lösungsmittel)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse C H N
3-Hydroxy-7-methoxy-3-phenyl-(3 <i>H</i>)-isobenzofuranon (15)	62	146 – 147	(KBr): 3400, 3100 – 2840, 1760, 1740, 1600, 1480, 1450, 1400, 1290, 1225, 1040, 800, 760, 690	(CDCl_3): δ = 4.05 (s; 3H, OCH_3), 7.09 (t, J = 8 Hz; 2H, Aromaten-H), 7.36 – 7.69 (m; 4H, Aromaten-H), 7.7 (dd, J = 7.5, 0.5 Hz; 2H, Aromaten-H)	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (256.2)	Ber. 70.32 4.72 Gef. 70.37 4.54
6-(2,5-Dimethoxy-4-methylbenzoyl)-2-nitrobenzoesäure (16)	46	217 – 218	(KBr): 3290, 1755, 1645, 1610, 1530, 1500, 1470, 1400, 1355, 1280, 1255, 1215, 1115, 1040, 770, 680, 645	($[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 2.31 (s; 3H, Ar-CH_3), 3.80, 4.19 (s; je 3H, OCH_3), 7.96 (s; 1H, 6'-H), 8.25 (s; 1H, 3'-H), 8.94 (mc; 2H, 5-, 4-H), 9.38 (dd; J = 8.5, 2.5 Hz; 1H, 3-H)	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_7$ (345.3)	Ber. 59.13 4.38 4.05 Gef. 58.95 4.43 3.98
6-Benzoyl-2-nitrobenzoesäure (17)	46	158 Lit. ^{6a} : 158 – 160	(CHCl_3): 3030, 1725, 1675, 1600, 1542, 1468, 1352, 1318, 1275, 980, 825, 690	(CDCl_3): δ = 7.48 – 7.70 (m; 7H, Aromaten-H), 8.18 (d; J = 8 Hz; 1H, 3-H)	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_5$ (271.2)	

Tab. 3 (Fortsetzung)

Verbindung	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	IR-Spektrum (Lösungsmittel) Hauptbanden in cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Lösungsmittel)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse C H N
6-Benzoyl-2-methoxy- benzoesäure-methyl- ester (8a)	86	90–92	(KBr): 2960, 1735, 1650, 1590, 1580, 1475, 1430, 1320, 1305, 1280, 1260, 1185, 1115, 1080, 1070, 980, 955, 830, 805, 765, 730, 710, 650	(CDCl_3): δ = 3.57, 3.86 (s; je 3 H, CO_2CH_3 und Ar- OCH_3), 7.04 (d, J = 3–4 Hz; 1 H, Aromaten-H), 7.1 (d, J = 3–4 Hz; 1 H, Aromaten-H), 7.43–7.61 (m; 4 H, Aromaten-H), 7.78 (dd, J = 9, 2 Hz; 2 H, Aromaten-H)	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (270.3)	Ber. 71.13 5.22 Gef. 71.27 5.24
6-(2,5-Dimethoxy- 4-methylbenzoyl)- 2-nitrobenzoesäure- methylester (9a)	90	118–119	(CHCl_3): 3025, 2960, 2935, 2860, 1743, 1690, 1622, 1540, 1502, 1468, 1400, 1350, 1283, 1040, 955, 865, 822	(CDCl_3): δ = 2.28 (s; 3 H, CH_3), 3.54 (s; 3 H, CO_2CH_3), 3.76, 3.83 (s; je 3 H, Ar- OCH_3), 6.77 (s; 1 H, 3'-H), 7.14 (s; 1 H, 6'-H), 7.61 (t, J = 8 Hz; 1 H, 4-H), 7.78 (d, J = 8 Hz; 1 H, 5-H), 8.19 (d, J = 8 Hz; 1 H, 3-H)	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ (359.3)	Ber. 60.16 4.70 3.90 Gef. 59.71 4.72 3.90
6-Benzoyl-2-nitro- benzoesäure-methyl- ester (10a)	82	95–97	(CCl_4): 2960, 1740, 1680, 1600, 1540, 1470, 1450, 1435, 1355, 1280, 1120, 1070, 980	(CDCl_3): δ = 3.74 (s; 3 H, CO_2CH_3), 7.5–7.78 (m; 7 H, Aromaten-H), 8.20 (dd, J = 8, 2 Hz; 1 H, 3-H)	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (285.2)	Ber. 63.16 3.89 4.91 Gef. 62.78 3.63 4.68

je 100 ml 7proz. Kalilauge werden die vereinigten KOH-Phasen unter Eiskühlung mit halbkonzentrierter Salzsäure auf pH = 1 gebracht und mit insgesamt 300 bis 400 ml Chloroform mehrmals extrahiert. Nach Waschen der vereinigten Extrakte mit gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Bei Durchführung der Reaktion in THF/TMEDA werden die so erhaltenen Rohprodukte entweder durch Umkristallisation gereinigt (physikalische und analytische Daten: siehe Tab. 3) oder – wie auch die in Diethylether erhaltenen Addukte – ohne Reinigung weiterverarbeitet.

Allgemeine Vorschrift zur Veresterung der aus 5a bzw. 6a und 1 bzw. 2 erhaltenen Addukte (A.V. 2): Zu einer Lösung von 100 mg eines der nach A.V. 1 hergestellten gereinigten Addukte **15**–**17** in 90proz. wäßrigem Methanol tropft man etherische Diazomethanlösung, bis die gelbe Farbe bestehen bleibt und keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Man läßt noch 30 min bei Raumtemp. rühren und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Das zurückbleibende Öl wird in Chloroform oder Diethylether aufgenommen, die Lösung einmal mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisation werden die in Tab. 3 mit ihren analytischen und physikalischen Daten aufgeführten Ester **8a**, **9a** und **10a** in den angegebenen Ausbeuten erhalten.

Die Veresterung der nach A.V. 1 unter Verwendung von Diethylether hergestellten Rohaddukte liefert daneben noch die jeweiligen Regioisomeren, welche anhand ihrer Signale in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren identifiziert werden können:

2-Benzoyl-3-methoxybenzoesäure-methylester (8b): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.61 und 3.67 (s; je 3H, OCH_3).

2-(2,5-Dimethoxy-4-methylbenzoyl)-3-nitrobenzoesäure-methylester (9b): Die Abtrennung vom Isomeren **9a** gelingt durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel; Benzol/Ethylacetat = 95:5). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.27 (s; 3H, Aryl-CH_3), 3.35, 3.77 und 3.95 (s; je 3H, OCH_3), 6.70 (s; 1H, 6'-H), 7.65 (t, J = 8 Hz; 1H, 5-H), 7.73 (s; 1H, 3'-H), 8.38 und 8.43 (d, J = 8 Hz; je 1H, 4-H und 6-H).

2-Benzoyl-3-nitrobenzoesäure-methylester (10b): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.70 (s; 3H, OCH_3).

4-Methoxy-3-phenylphthalid (11b) aus 18: Zu einer bei -78°C unter N_2 -Atmosphäre gerührten Lösung von 2.27 g (10.0 mmol) **18** in 15 ml THF werden 14.7 ml einer 1.5 N Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft. Man läßt innerhalb von 4 h auf -10°C aufwärmen, kühlt auf -78°C ab, versetzt mit 1.06 g (10.0 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd in 10 ml THF und läßt anschließend noch 90 min bei -78°C rühren. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und mit insgesamt 300 ml Chloroform mehrmals extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit verd. Salzsäure und mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisation des Rückstandes aus Ethanol verbleiben 2.10 g (87%) **11b** vom Schmp. 160 – 161°C . – IR (KBr): 1770 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.76 (s; 3H, OCH_3), 6.43 (s; 1H, O–C–H), 7.11 (dd, $J_{5,6}$ = 7, $J_{5,7}$ = 1.5 Hz; 1H, 5-H), 7.27–7.60 (m; 7H, übrige Aromaten-H). – MS (70 eV): m/e = 240 (100%, M^+), 163 (29%, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$), 105 (63%, $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (240.3) Ber. C 74.98 H 5.03 Gef. C 75.37 H 5.26

7-Methoxy-3-phenylphthalid (11a) aus 15: Eine Mischung aus 50 mg NaBH_4 und 10 ml absol. Ethanol wird unter Rühren bei Raumtemp. mit einer Lösung von 52.0 mg (0.20 mmol) **15** in 5 ml Ethanol versetzt. Nach 20stdg. Rühren bei Raumtemp. säuert man vorsichtig mit verd. Salzsäure an und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und wieder mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer und Trocknen des Rückstandes im Ölpumpenvak. verbleiben 41 mg (86%) **11a** vom Schmp. 141°C (Ethanol/Wasser). –

IR (KBr): 1765 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.03$ (s; 3 H, OCH_3), 6.32 (s; 1 H, $\text{O}-\text{C}-\text{H}$), 6.85 (d, $J = 7\text{ Hz}$; 1 H, Aromaten-H), 6.96 (d, $J = 7\text{ Hz}$; 1 H, Aromaten-H), $7.27-7.40$ (m; 5 H, Aromaten-H), 7.58 (t, $J = 8\text{ Hz}$; 1 H, 5-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (240.3) Ber. C 74.98 H 5.03 Gef. C 74.13 H 5.01

Die analoge Reduktion eines aus **1** und **6a** in Diethylether hergestellten Addukts führt zu einer Mischung der Phthalide **11a** und **11b** im Verhältnis 25 : 75.

2',5'-Dimethoxy-4'-methyl-3-nitrobenzophenon (12a): Eine Mischung aus 50.0 mg (0.15 mmol) **16** und 2 ml frisch destilliertem Chinolin wird mit 70 mg Kupferpulver versetzt und 1 h auf 200°C erhitzt. Man filtriert die noch heiße Lösung in 40 ml halbkonzentrierte Salzsäure, saugt nach einigen Stunden den dabei gebildeten Niederschlag ab, wäscht nacheinander mit 5proz. Salzsäure, Wasser, gesättigter NaHCO_3 -Lösung, nochmals mit Wasser und trocknet dann i. Vak. Nach Umkristallisation aus Ethanol werden 32.0 mg (82%) **12a** vom Schmp. $126-127^\circ\text{C}$ erhalten. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.33$ (s; 3 H, Aryl-CH_3), 3.60 und 3.85 (s; je 3 H, OCH_3), 6.85 (s; 1 H, 3'-H), 7.00 (s; 1 H, 6'-H), 7.66 (t, $J = 8\text{ Hz}$; 1 H, 5-H), 8.06 und 8.32 (mc; je 1 H, 4-H und 6-H), 8.51 (t, $J = 1\text{ Hz}$; 1 H, 2-H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (301.3) Ber. C 63.78 H 5.02 N 4.65 Gef. C 63.87 H 5.04 N 4.54

3-Nitrobenzophenon (13a) wird analog aus **17** erhalten. – Schmp. $93-94^\circ\text{C}$ (Lit.) $94-95^\circ\text{C}$).

(2-Bromphenyl)(3-methyl-2-butenyl)ether (19b): Unter Feuchtigkeitsausschluß wird eine Mischung aus 1.33 g (7.70 mmol) 2-Bromphenol, 1.15 g (7.70 mmol) 1-Brom-3-methyl-2-buten, 10 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 40 ml trockenem Aceton 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemp. filtriert man und engt das Filtrat i. Vak. ein. Destillation des Rückstandes liefert 1.66 g (90%) **19b**; Sdp. $77-78^\circ\text{C}/0.01\text{ Torr}$. – IR (Film): 2990, 2950, 2890, 1595, 1485, 1450, 1390, 1300, 1280, 1250, 1060, 1040, 1000, 750 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.74$, 1.78 (s; je 3 H, CH_3), 4.80 (d, $J = 12\text{ Hz}$; 2 H, CH_2), 5.50 (t, $J = 12\text{ Hz}$; 1 H, Vinyl-H), $6.7-7.8$ (m; 4 H, Aromaten-H). – MS (70 eV): $m/e = 242, 240$ (6%, M^+), 172, 174 (100%, $\text{M} - \text{C}_5\text{H}_8$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}$ (241.1) Ber. C 54.79 H 5.43 Br 33.13 Gef. C 54.94 H 5.40 Br 33.26

6-[2-(3-Methyl-2-butenyloxy)benzoyl]-2-nitrobenzoesäure (20): Eine bei -5°C unter N_2 gerührte Mischung von 603 mg (2.50 mmol) **19b** und 7 ml THF wird mit 1.7 ml einer 1.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan versetzt, 30 min bei 0°C gerührt und sodann zu einer eisgekühlten Suspension von Magnesiumbromid (in situ hergestellt aus 80 mg Magnesiumspänen und 470 mg 1,2-Dibromethan) in THF gegeben. Nach Zusatz von 1 ml TMEDA tropft man die nun klare Lösung zu einer bei 0°C gerührten Mischung aus 483 mg (2.50 mmol) **2** und 20 ml THF. Nach 20stdg. Rühren unter Eiskühlung arbeitet man wie in A.V. 1 beschrieben auf und erhält 202 mg (23%) **20** vom Schmp. 150°C . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.56, 1.64$ (s; je 3 H, CH_3), 4.35 (d, $J = 7\text{ Hz}$; 2 H, CH_2), 4.95 (mc; 1 H, Vinyl-H), $6.90-7.05$ (m; 2 H, Aromaten-H), $7.36-7.51$ (m; 2 H, Aromaten-H), $7.61, 7.72, 7.95$ (d, $J = 8\text{ Hz}$; je 1 H, Aromaten-H). – MS (70 eV): $m/e = 355$ (1%, M^+), 287 (71%, $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_8$), 269 (41%), 226 (17%), 161 (100%), 139 (14%), 116 (36%), 121 (30%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (355.3) Ber. C 64.22 H 4.82 Gef. C 64.03 H 5.66

Daneben wurde aus der Etherphase als nicht alkalilösliches Produkt die Verbindung **19c** isoliert.

2,3-Dihydro-3-isopropylbenzofuran (22): Zu einer bei 70°C unter N_2 -Atmosphäre gerührten Mischung aus 603 mg (2.50 mmol) **19b**, 10 mg Azobisisobutyronitril, 0.5 ml TMEDA und 5 ml THF werden im Verlauf von 2.5 h eine Lösung von 730 mg (2.50 mmol) Tri-*n*-butylzinnhydrid in 10 ml THF getropft. Nach 19stdg. Rühren bei 70°C läßt man auf Raumtemp. abkühlen, versetzt

die Mischung mit etherischer Schwefelsäure und gießt dann auf 5proz. wäßrige Schwefelsäure. Mehrmaliges Extrahieren mit Diethylether, Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser, verd. NaHCO_3 -Lösung und nochmals mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Destillation des Rückstandes liefern 200 mg (49%) **22**^{1b)}; Sdp. $43^\circ\text{C}/1-2$ Torr. – IR (Film): 2970, 2940, 2880, 1600, 1490, 1460, 1390, 1380, 1240, 960, 750 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.88, 0.96$ (d, $J = 7.5$ Hz; je 3 H, CH_3), 1.98 (mc; 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.36 (mc; 1 H, 3-H), 4.47 (mc; 2 H, 2-H), 6.78–6.90 (m; 2 H, Aromaten-H), 7.13–7.23 (m; 2 H, Aromaten-H).

Allgemeine Vorschrift zur Reduktion von 1 und 2 mit NaBH_4 bzw. $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NBH}_4$ (A. V. 3): Eine Lösung von 2.50 mmol des Anhydrids 1 bzw. 2 in 20 ml THF wird bei Raumtemp. zu einer Mischung aus 2.5 mmol NaBH_4 bzw. $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NBH}_4$ und 20 ml THF gegeben. Anschließend läßt man 4 h bei Raumtemp. rühren. Im Falle der Reduktion mit NaBH_4 setzt man nach 1.5 h 2 Tropfen 6 N HCl zu. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit 5 ml 3 N HCl versetzt und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser/Diethylether aufgenommen, die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Ether extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. liefert Gemische der Lactone **24a** und **25a** bzw. **24b** und **25b**, deren jeweilige Zusammensetzung durch Vergleich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums mit Literaturangaben (s. u.) bestimmt werden kann (s. Tab. 2).

4-Methoxy-1(3H)-isobenzofuranon (24a) und 7-Methoxy-1(3H)-isobenzofuranon (25a): Ausb. 54% mit NaBH_4 , 89% mit $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NBH}_4$.

24a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.88$ (s; 3 H, OCH_3), 5.24 (s; 2 H, OCH_2), 7.08 (t, $J = 4$ Hz; 1 H, 6-H), 7.50–7.60 (m; 2 H, 5-H und 7-H).

25a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.97$ (s; 3 H, OCH_3), 5.21 (s; 2 H, OCH_2), 6.90, 6.98 (d, $J = 8$ Hz; je 1 H, 4-H und 6-H), 7.60 (t, $J = 8$ Hz; 1 H, 5-H); laut Lit.¹⁹⁾: $\delta = 4.01$ (s; 3 H), 5.23 (s; 2 H), 6.94 (d, $J = 8$ Hz; 1 H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz; 1 H), 7.62 (t, $J = 8$ Hz; 1 H).

4-Nitro-1(3H)-isobenzofuranon (24b) und 7-Nitro-1(3H)-isobenzofuranon (25b): Ausb. 55% mit NaBH_4 , 88% mit $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NBH}_4$.

24b: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.78$ (s; 2 H, OCH_2), 7.85 (t, $J = 8$ Hz; 1 H, 6-H), 8.30, 8.56 (d, $J = 8$ Hz; je 1 H, 5-H und 7-H); lt. Lit.^{8a)}: $\delta = 5.75$ (s; 2 H).

25b: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.42$ (s; 2 H, OCH_2); die Signale der aromatischen Protonen konnten nicht vermessen werden; lt. Lit.^{8a)}: $\delta = 5.40$ (s; 2 H).

1) 1a) M. Braun, Angew. Chem. 90, 1000 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 17, 945 (1978). –

1b) M. Braun, Liebigs Ann. Chem. 1981, 2247. – 1c) M. Braun, Tetrahedron Lett. 21, 3871 (1980).

2) Z. Horii, H. Hakusui, T. Momose und E. Yoshi, Chem. Pharm. Bull. 16, 1251 (1968); vgl. auch C. E. Morreal und V. Alks, J. Chem. Eng. Data 22, 118 (1977).

3) R. Goncalves, M. R. Kegelmann und E. V. Brown, J. Org. Chem. 17, 705 (1952).

4) M. S. Newman und C. W. Muth, J. Am. Chem. Soc. 72, 5191 (1950); M. S. Newman und P. G. Scheurer, ebenda 78, 5004 (1956).

5) D. G. Miller, S. Trenbeath und C. J. Sih, Tetrahedron Lett. 1976, 1637.

6) 6a) T. Suehiro, Chem. Ber. 100, 905 (1967). – 6b) A. Allahdad und D. W. Knight, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1982, 1855. – 6c) A. A. Durrani und J. H. P. Tyman, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1979, 2069. – 6d) S. Krishnamurthy und W. B. Vreeland, Heterocycles 18, 265 (1982).

7) A. J. McAlees, R. McCrindle und D. W. Sneddon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1977, 2037.

8) 8a) M. M. Kayser und P. Morand, Can. J. Chem. 58, 2484 (1980). – 8b) M. M. Kayser und O. Eisenstein, Can. J. Chem. 59, 2457 (1981).

9) M. A. Makhlouf und B. Rickborn, J. Org. Chem. 46, 4810 (1981).

10) M. S. Newman und B. T. Lord, J. Am. Chem. Soc. 66, 731 (1944); M. S. Newman und C. D. McCleary, ebenda 63, 1537 (1941).

- ¹¹⁾ J. E. Baldwin und K. W. Bair, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2559.
- ¹²⁾ H. Oelschläger, *Arch. Pharm., Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **290**, 587 (1957).
- ¹³⁾ E. C. Ashby, *Pure Appl. Chem.* **52**, 545 (1980).
- ¹⁴⁾ R. C. Bingham, M. J. S. Dewar und D. H. Lo, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1255 (1975); P. Bischof, ebenda **98**, 6844 (1976); *Quantum Chem. Proj. Exch.* **12**, 383 (1979).
- ¹⁵⁾ Die bei dem Anhydrid **2** beobachtete Differenz zwischen berechnetem und gemessenem Dipolmoment wird mit dem Herausdrehen der Nitrogruppe aus der Ebene des Aromaten erklärt: L. R. Caswell, L. Y. Soo, D. H. Lee, R. G. Fowler und J. B. Campbell, *J. Org. Chem.* **39**, 1527 (1974).
- ¹⁶⁾ C. Agami, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 1619 u. dort zit. Lit.; D. F. Evans und M. S. Kahn, *J. Chem. Soc. A* **1967**, 1648; J. A. Magnuson und J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* **37**, 133 (1972); D. Thoennes und E. Weiss, *Chem. Ber.* **111**, 3381 (1978).
- ¹⁷⁾ A. Lüttringhaus und H. Graalheer, *Liebigs Ann. Chem.* **550**, 67 (1942).
- ¹⁸⁾ V. D. Ryabov, A. K. Sopkina und V. S. Vesova, *Neftekhimiya* **5**, 335 (1965) [Chem. Abstr. **63**, 11407 f (1965)].
- ¹⁹⁾ B. M. Trost, G. T. Rivers und J. M. Gold, *J. Org. Chem.* **45**, 1835 (1980).

[130/84]