

Notizen

Unerwarteter Verlauf der Umsetzung von 4-Hydroxybenzoesäure-2-bromethylester mit Natronlauge

Axel Nonnenmacher und Hans Plieninger*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

Eingegangen am 7. August 1981

Unexpected Behaviour of 2-Bromoethyl 4-Hydroxybenzoate with Sodium Hydroxide

Whereas 2-bromoethyl benzoate hydrolyzes quickly with sodium hydroxide to yield benzoic acid, 2-bromoethyl 4-hydroxybenzoate (**1**) with equimolar amounts of sodium hydroxide gives quantitatively 2-hydroxyethyl 4-hydroxybenzoate (**6**). It is proved with deuterated compounds that this reaction proceeds with internal C=O alkylation via the intermediate **5**.

Seit den Arbeiten von *Winstein*¹⁾ weiß man, daß 4-Hydroxyphenylalkylhalogenide und -tosylate (**A**) unter „Ar₁⁽⁻⁾-5-participation“ zu Spirocyclohexadienonen (**B**) reagieren können.

Wir haben untersucht, ob sich auch 4-Hydroxybenzoesäure-2-bromethylester (Typ **1** oder **2**) zu Dienonen (**3** oder **4**) cyclisieren lassen. Nachdem dies bei dem komplizierter gebauten Ester **2** nicht gelang²⁾, wurden mit dem Grundkörper **1** verschiedenartige Cyclisierungsversuche vorgenommen³⁾. Hierbei tritt mit äquimolarer Menge Natronlauge zunächst eine intensiv violette Farbe auf, und man erhält nach dem Aufarbeiten quantitativ 4-Hydroxybenzoesäure-2-hydroxyethyl-ester (**6**). Der entsprechende Versuch mit Benzoesäure-2-bromethylester gibt nicht die violette Farbe, und man erhält ausschließlich Hydrolyse zu Natriumbenzoat.

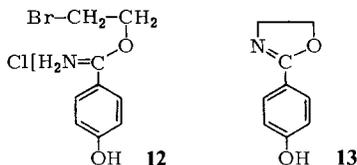
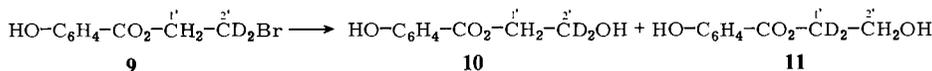
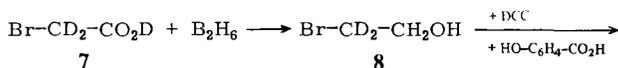
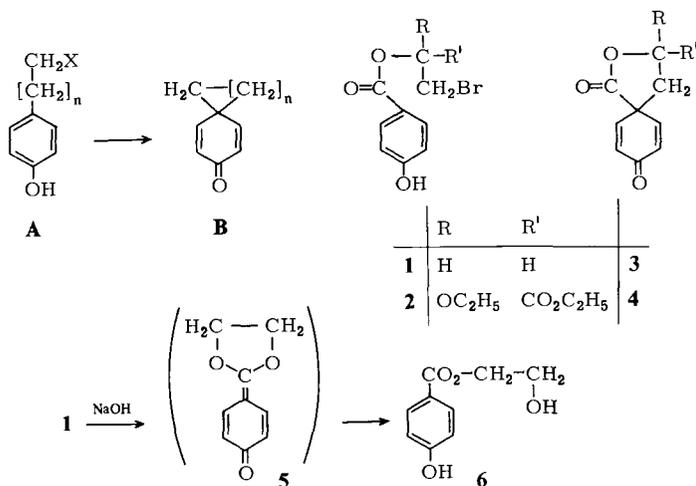
Unsere früher schon geäußerte Vermutung²⁾, daß bei Verbindungen vom Typ **1** eine intramolekulare C=O-Alkylierung erfolgt, und daß beim Übergang von **1** in **6** die nicht faßbare Zwischenstufe **5** auftritt, konnte jetzt mit Hilfe deuterierter Verbindungen bewiesen werden.

Dazu wurde Tetradeuteriomalonsäure in Ether bromiert und die entstandene Monobrommalonsäure zu Trideuterio-bromessigsäure (**7**) decarboxyliert. Diese wurde mit Diboran in Tetrahydrofuran zu dem Dideuterio-bromethanol **8** reduziert, das anschließend mit 4-Hydroxybenzoesäure und Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zum spezifisch deuterierten 4-Hydroxybenzoesäure-2-bromethylester **9** umgesetzt wurde. Die ¹H-NMR-Spektren von **7**–**9** beweisen die angenommene Deuterierung.

Nach Umsetzung von **9** mit Natronlauge wurde ein 1:1-Gemisch der deuterierten 4-Hydroxybenzoesäure-2-hydroxyethylester **10** und **11** erhalten.

Im ¹H-NMR-Spektrum geben die Protonen an C-1' der Verbindung **10** und die C-2'-Protonen von **11** jeweils nur ein etwas verbreitertes Singulett. Die Integration der Signale ergibt ein **10**:**11**-Verhältnis von 1:1. Gegenüber den anderen Protonen des Moleküls zeigen die Protonen an C-1' und -2' jeweils die halbe Intensität. Die Protonen am aromatischen Ring erscheinen bei gleichem Feld.

Eine Ähnlichkeit mit der Bildung von **5** erkennt man in der Cyclisierung des Imidiumchlorids **12** zum Oxazolinderivat **13**.



Experimenteller Teil

2-Bromethanol wurde mit bei 180 °C aktiviertem MgSO₄, etherische Solventien mit Natrium und anschließend mit Lithiumalanat getrocknet. – Schmelzpunkte: unkorrigiert. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Chemischen Institute, Universität Heidelberg. – ¹H-NMR-Spektren: Standard TMS, 90 MHz, Varian EM 390.

Die deuterierten und nicht deuterierten Verbindungen stimmen in den ¹H-NMR-Spektren im nicht deuterierten Teil sowie im chromatographischen Verhalten überein. – Die Elementaranalysen der den Verbindungen 9 und 10 entsprechenden nicht markierten Verbindungen liegen vor und stehen im Einklang mit den berechneten Werten.

Bromtrideuterioessigsäure (7): 20.4 g (0.20 mol) Tetradeuteriomalonsäure wurden nach Literaturvorschrift⁴⁾ mit Brom zur Monobromverbindung umgesetzt. Nach Beseitigung des Lösungsmittels wurde diese bei 130 °C (40 min) decarboxyliert. Bei der Destillation des öligen Rückstandes (14 Torr; 84 °C) bildeten sich in der Vorlage farblose Kristalle vom Schmp. 51 °C (17.6 g; 62%).

2-Brom-2,2-dideuterioethanol (8): 21 ml BF₃-Etherat wurden in 1 h bei 0 °C zu einer Lösung von 5.0 g NaBH₄ in 40 ml Diglyme getropft. Das sich entwickelnde B₂H₆ wurde in eine –25 °C kalte Tetrahydrofuranlösung geleitet. Der Gehalt an B₂H₆ wurde volumetrisch über den freiwerdenden Wasserstoff bei der Zersetzung der Lösung mit HCl bestimmt. Die so hergestellte

Diboran-Tetrahydrofuran-Lösung (50proz. Überschuß an Diboran) gab man so zu einer Lösung von 14.1 g (0.10 mol) **7** in 100 ml Tetrahydrofuran, daß die Temperatur nicht über 5 °C stieg. Anschließend wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt, das überschüssige Diboran mit konz. Salzsäure zerstört und das Tetrahydrofuran im Rotavapor abgedampft. Die zurückbleibende wäßrige Lösung neutralisierte man mit Na₂CO₃, sättigte sie mit NaCl und extrahierte sie dreimal mit Ether. Den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand destillierte man i. Vak. Sdp. 43 °C/14 Torr; 3.9 g (31%). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.8 (1 H, s), 3.9 (2 H, s).

4-Hydroxybenzoesäure-(2-brom-2,2-dideuterioethylester) (**9**): Eine Lösung von 3.8 g (30 mmol) **8** und 4.14 g (30 mmol) 4-Hydroxybenzoesäure in 50 ml Ether wurde mit einer Lösung von 6.15 g (30 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 15 ml Ether tropfenweise bei Raumtemp. umgesetzt und nach 2 h Rühren der entstandene Niederschlag abgesaugt. Die verbleibende etherische Lösung wusch man zweimal mit 2 N HCl, dann mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung und schließlich mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde die zurückbleibende zähe Masse an Kieselgel (Petrolether 60–70 °C/Essigester 1:1) chromatographiert. Die mittlere Fraktion enthielt den gewünschten Ester. Schmp. 113 °C (CHCl₃); 3.6 g (48%). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 4.5 (2H, s), 6.9–7.0 (2H, m), 7.9–8.0 (2H, m).

C₉H₉BrO₃ (245.1) Ber. C 44.12 H 3.70 Br 32.62 Gef. C 44.03 H 3.69 Br 32.35

4-Hydroxybenzoesäure-(2-hydroxy-2,2-dideuterioethylester) (**10**) und *4-Hydroxybenzoesäure-(2-hydroxy-1,1-dideuterioethylester)* (**11**): 1.5 g (5.0 mmol) **9** und die äquimolare Menge NaOH wurden in Wasser gelöst und 15 min unter Rückfluß gekocht. Anschließend etherete man die Lösung dreimal aus, dampfte den Ether i. Vak. ab und kristallisierte aus Toluol um. Schmp. 135 °C. – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 3.85 (2H, s, breit, halbe Intensität); 4.3 (2H, s, breit, halbe Intensität), 6.8–6.9 (2H, m); 7.8–7.9 (2H, m).

4-Hydroxybenzylcarboximidssäure-2-bromethylester-hydrochlorid (**12**): Zu einer Lösung von 5.95 g (50 mmol) 4-Hydroxybenzonnitril in 15 ml 2-Bromethanol wurden 70 ml Ether gegeben. Unter Eiskühlung wurden 1.87 g trockenes HCl unter Rühren eingeleitet. Nach 24 h Verbleiben im Kühlschrank bei –4 °C wurde das Hydrochlorid abgesaugt und mit kaltem Ether nachgewaschen. Die Verbindung wurde NMR-spektroskopisch identifiziert. Aufgrund der starken Hydrolyseempfindlichkeit war es nicht möglich, befriedigende Analysen zu erhalten. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 4.1 (2H, m), 4.4 (2H, m), 6.9–7.1 (2H, m), 8–8.2 (2H, m).

4-(2-Oxazolin-2-yl)phenol (**13**): 1.33 g (5.0 mmol) **12** wurden in 90 ml Methanol 48 h bei 40 °C gerührt. Danach wurde das Methanol abdestilliert und der Rückstand mit Ether versetzt. Nach Entfernen des Ethers im Rotationsverdampfer blieben 480 mg eines gelben Öls zurück, die auf eine Kieselgelsäule gegeben wurden (Laufmittel Petrolether 60–70 °C/Essigester 4:6). Nach Abtrennen der ersten Substanz wurde dem Laufmittel kontinuierlich Methanol bis zu einer Konzentration von etwa 10% zugemischt. Die gesuchte Verbindung befand sich in der vierten Fraktion. Schmp. 208 °C; 120 mg (15%). – ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 3.9 (2H, m), 4.4 (2H, m), 6.7–6.8 (2H, m), 7.7–7.8 (2H, m).

C₉H₉NO₂ (163.2) Ber. C 66.25 H 5.56 N 8.58 Gef. C 66.17 H 5.52 N 8.49

¹) R. Baird und S. Winstein, J. Am. Chem. Soc. **84**, 788 (1962).

²) W. Hofeditz, S. A. Khan und H. Plieninger, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1980**, 2691.

³) A. Nonnenmacher, Diplomarbeit, Univ. Heidelberg 1979.

⁴) E. Bilmann und E. Höst Madsen, Liebigs Ann. Chem. **402**, 331 (1913).