

## ALEXANDER SCHÖNBERG und ERICH SINGER

## Über die Dimerisierung des Chromons

Aus der Fakultät für Allgemeine Ingenieurwissenschaften der Technischen Universität Berlin

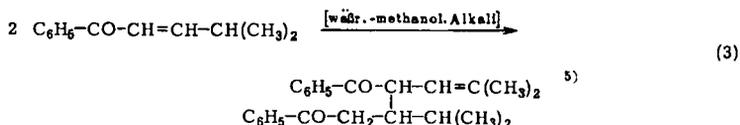
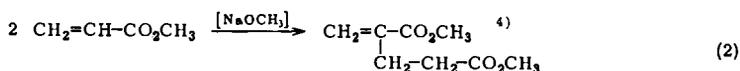
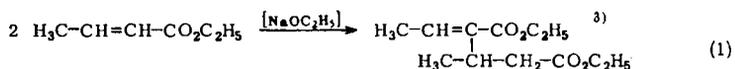
(Eingegangen am 5. Januar 1963)

Unter der Einwirkung von Natriumäthylat wird Chromon (I) zu II dimerisiert. Analog verhalten sich 6-Methyl-chromon und 7.8-Benzo-chromon (vgl. IV und V). II läßt sich reversibel zu III isomerisieren.

In einer früheren Mitteilung<sup>1)</sup> berichteten wir kurz über die Dimerisierung des Chromons, ohne nähere Angaben über die Konstitution des Reaktionsproduktes machen zu können. Es hat sich nun herausgestellt, daß diese unter der Einwirkung von Natriumäthylat in absolutem Äther verlaufende Reaktion nicht auf das Chromon (I) beschränkt ist, sondern sich auch mit 6-Methyl-chromon und 7.8-Benzo-chromon durchführen läßt (vgl. IV und V).

Verbindungen mit der Gruppierung  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ , wie sie auch im Chromon enthalten ist, dimerisieren sich unter der Einwirkung des Lichtes zu Cyclobutan-Derivaten. Solche Reaktionen sind in großer Zahl durchgeführt worden<sup>2)</sup>.

Dimerisierungen dieses Verbindungstyps unter der Einwirkung von alkalischen Kondensationsmitteln sind dagegen in der Literatur selten beschrieben. Folgende Reaktionen seien als Beispiele angeführt:



Nimmt man als Arbeitshypothese eine derartige Dimerisierung auch für das Chromon (I) an, so sollte das 1.5-Diketon III oder in einer Folgereaktion unter dem Einfluß des alkalischen Kondensationsmittels das einem *o*-Hydroxy-chalkon entsprechende II entstehen.

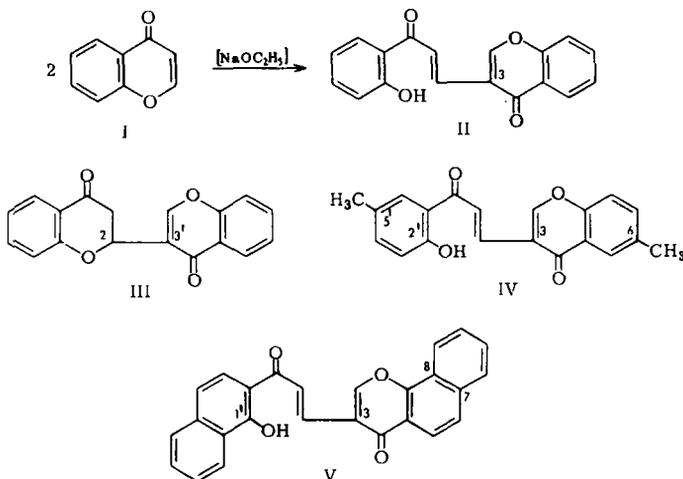
1) A. SCHÖNBERG, E. SINGER und M. M. SIDKY, Chem. Ber. 94, 660 [1961].

2) A. SCHÖNBERG, „Präparative Organische Photochemie“, S. 26, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958.

3) H. v. PECHMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 3323 [1900].

4) H. v. PECHMANN und O. RÖHM, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 427 [1901].

5) R. ANET, J. org. Chemistry 26, 246 [1961].

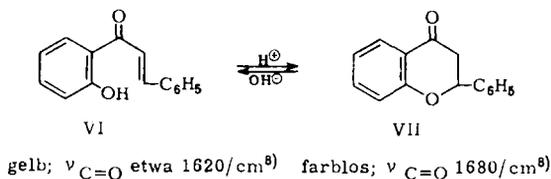


Das Reaktionsprodukt der Dimerisierung des Chromons erwies sich in der Tat als II.

#### KONSTITUTIONSBEWIS

II ist eine gelbe Verbindung (vgl. die gelbe Farbe des *o*-Hydroxy-chalkons VI) und gibt in Methanol eine intensive Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Die Zerewitinoff-Bestimmung ergab *ein* aktives H-Atom<sup>6)</sup>. Die Oxydation mit Wasserstoffperoxyd in alkalischem Medium lieferte Salicylsäure.

Durch Behandeln mit konz. Schwefelsäure in Eisessig erhielten wir aus II das farblose Isomere III, das durch Natronlauge reversibel in II zurückverwandelt werden kann. Dieser Prozess erinnert an die Beziehungen zwischen *o*-Hydroxy-chalkon (VI) und Flavanon (VII)<sup>7)</sup>.



#### IR-SPEKTREN<sup>9)</sup>

Das IR-Spektrum von III zeigt zwei Carbonylbanden, von denen die bei 1685/cm liegende der Ketogruppe im Chromanonring zuzuordnen ist (vgl.  $\nu_{\text{C=O}}$  von VII). Die zweite Bande bei 1638/cm wird durch die Carbonylgruppe im Chromonring hervor-

<sup>6)</sup> Ber. (1H) 0.34, gef. 0.34.

<sup>7)</sup> Vgl. R. C. ELDERFIELD, „Heterocyclic Compounds“, Bd. 2, S. 348 und 383, John Wiley & Sons, New York 1951.

<sup>8)</sup> H. L. HERGERT und E. F. KURTH, J. Amer. chem. Soc. 75, 1623 [1953], in kristallisiertem Zustand in Nujol verteilt.

<sup>9)</sup> In kristallisiertem Zustand (KBr-Preßling).

gerufen (vgl. 2-Methyl-chromon:  $\nu_{C=O} = 1640/\text{cm}^{10}$ ; 3-Methyl-chromon:  $\nu_{C=O} = 1640/\text{cm}^{10}$ ; 3,6-Dimethyl-chromon:  $\nu_{C=O} = 1640/\text{cm}^{10}$ ).

Dagegen findet man im IR-Spektrum von II nur eine sehr breite Carbonylbande im Bereich von etwa 1660 bis etwa 1640/cm. Da sowohl *o*-Hydroxy-chalkone (vgl. VI) als auch Chromone Carbonylbanden in ähnlichen Bereichen zeigen, dürfte diese breite Bande durch Überlagerung der Banden der beiden Carbonylgruppen in II entstanden sein.

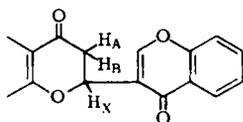
#### NMR-SPEKTREN

Das NMR-Spektrum von II zeigt:

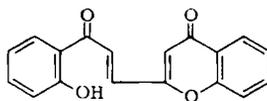
a) ein Signal bei  $\delta = 12.9$  ppm (nach Integration = 1 H), das dem phenolischen, durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke mit der *o*-ständigen Carbonylgruppe verknüpften Wasserstoffatom entspricht.

b) Ein bei  $\delta = 8.75$  ppm ( $J = 14$  Hz) zentriertes Dublett, das nach Integration einem einzigen Wasserstoffatom zuzuschreiben ist, kann nur dadurch erklärt werden, daß es sich um kein aromatisches, sondern um das  $\beta$ -H-Atom des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylsystems handelt. Die Größe von  $J$  läßt auf eine *trans*-Anordnung der Wasserstoffatome an der Doppelbindung schließen. Das  $\alpha$ -ständige H-Atom kann hingegen nicht gefunden werden und ist wahrscheinlich bei den aromatischen H-Atomen untergetaucht<sup>11)</sup>.

Das NMR-Spektrum von III zeigt eine komplizierte Region mit 9 aromatischen Wasserstoffatomen. Das Dublett bei  $\delta = 8.75$  ppm ist darin nicht zu finden. Hingegen findet man ein drei Wasserstoffatomen entsprechendes Zwölflinienspektrum, das ein klassisches Beispiel eines ABX-Systems ist<sup>12)</sup>. Die Analyse dieses Spektrums liefert folgende Parameter:  $\delta_A = 2.80 \pm 0.02$  ppm;  $\delta_B = 3.27 \pm 0.02$  ppm;  $\delta_X = 5.68 \pm 0.02$  ppm;  $J_{AB} = 12.2$  Hz;  $J_{AX} = 11.0$  Hz;  $J_{BX} = 3.7$  Hz. Dieses System kann nur den drei Wasserstoffatomen am Chromanonring zugeteilt und die Größe der beobachteten Spinkoppelungskonstanten  $J_{AX}$  nur mit der Annahme erklärt werden<sup>11)</sup>, daß  $H_X$  in axialer und der Chromon-Substituent in äquatorialer Lage vorliegen (vgl. III').



III'



IIa

<sup>10)</sup> G. PFISTER-GUILLOUZO und N. LOZAC'H, Bull. Soc. chim. France 1962, 1624, in kristallisiertem Zustand (KBr-Preßling).

<sup>11)</sup> Wir verdanken diese Auskunft Herrn Dr. A. MELERA, Varian AG, Zürich. Die Spektren wurden in den Forschungslaboratorien der Fa. Varian AG, Zürich, der wir für das freundliche Entgegenkommen zu Dank verpflichtet sind, aufgenommen. Zur Aufnahme diente ein bei 60 MHz arbeitendes Spektrometer des Typs DP-60. Die Eichung erfolgte mittels der Seitenband-Technik, wobei Tetramethylsilan als innerer Standard diente.

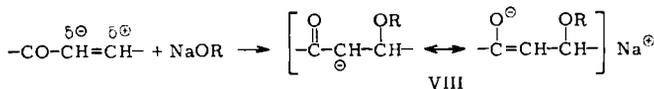
<sup>12)</sup> J. A. POPLÉ, W. G. SCHNEIDER und H. J. BERNSTEIN, „High Resolution Nuclear Magnetic Resonance“, S. 131, McGraw Hill, London 1959.

Die NMR-Spektren geben auch einen Hinweis, daß IIa als Formel für das gelbe, dimere Chromon II abzulehnen ist. IIa ist schon aus Analogiegründen zu den eingangs erwähnten Dimerisierungen<sup>3-5)</sup> unwahrscheinlich. Wie N. A. STARKOVSKY<sup>13)</sup> unfreundlicherweise mitteilte, zeigen eine Reihe von Chromonen mit unbesetzter 3-Stellung ein Signal im Bereich von  $\delta = 6.5$  bis  $\delta = 5.8$  ppm (z. B. 2-Methyl-chromon  $\delta = 6.28$  ppm; 2-Äthyl-chromon  $\delta = 6.28$  ppm; Khellin  $\delta = 5.94$  ppm; Benzalkhellin  $\delta = 6.31$  ppm), das nur dem 3-ständigen Wasserstoffatom am Chromonring zugeordnet werden kann. Die NMR-Spektren von II und III zeigen in dem genannten Bereich keine Signale und schließen damit die Variante IIa und das entsprechende, ringgeschlossene Isomere, die beide einen Chromonring mit unbesetzter 3-Stellung enthalten, aus.

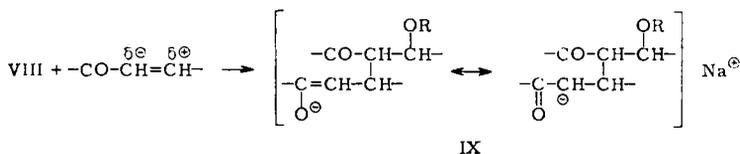
#### REAKTIONSMCHANISMUS

Die Dimerisierung des Chromons und die eingangs zitierten Beispiele<sup>3-5)</sup> verlaufen alle unter Bedingungen, wie sie für Michael-Additionen charakteristisch sind<sup>14)</sup>. Die Akzeptoreigenschaften des Systems  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$  bedürfen wegen der Polarisierung der Doppelbindung durch die benachbarte Carbonylgruppe keiner Diskussion.

Die Donatoreigenschaften des gleichen Systems bei diesen Dimerisierungen erfordern besonders im Falle des Acrylsäure-methylesters und des Chromons einen neuen Mechanismus, weil in diesen Fällen die Bildung des additionsfähigen Anions sonst mit der sehr unwahrscheinlichen Ablösung eines Protons vom negativ polarisierten  $\alpha$ -C-Atom einer Doppelbindung verbunden wäre. Deshalb schlagen wir folgenden Weg vor:



Das durch Alkoholatanlagerung<sup>14a)</sup> entstandene, additionsfähige Anion VIII entspricht dem Anion des Donators in der Michael-Addition<sup>14)</sup> und reagiert weiter wie dieses:



Aus IX entsteht wahrscheinlich bei der sauren Aufarbeitung durch Abspaltung von ROH im Falle des Crotonsäure-äthylesters<sup>3)</sup> und des Acrylsäure-methylesters<sup>4)</sup> das

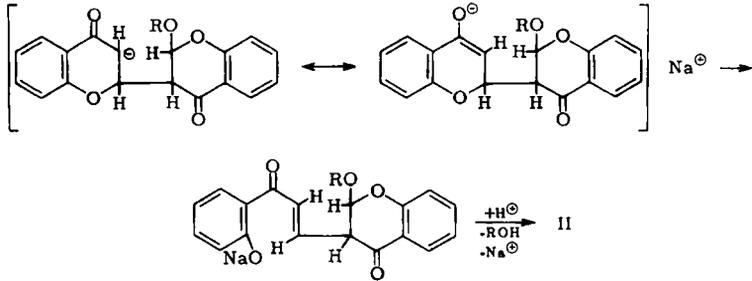
<sup>13)</sup> Unveröffentlichte Arbeiten. Die NMR-Spektren wurden in Deuteriochloroform-Lösung mit einem Spektrometer vom Typ A-60 der Fa. Varian Ass. aufgenommen. Als innerer Standard diente Tetramethylsilan.

<sup>14)</sup> Vgl. u. a. E. D. BERGMANN, D. GINSBURG und R. PAPPO, „The Michael Reaction“ in „Organic Reactions“, Bd. 10, S. 179, John Wiley & Sons, Inc., New York 1959.

<sup>14a)</sup> *Nachschrift b. d. Korr.* (25. März 1963): M. F. ZINN, TH. M. HARRIS, D. G. HILL und CH. R. HAUSER (J. Amer. chem. Soc. **85**, 71 [1963]) geben für die durch Natriumäthylat katalysierte  $\alpha$ -Deuterierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern und Ketonen in Deuteroäthanol u. a. einen Mechanismus an, der ein VIII analoges Anion zur Erklärung des Wasserstoff-Deuterium-Austausches verwendet.

$\alpha,\beta$ -ungesättigte Dimere (vgl. Schema 1 und 2), während sich bei der Dimerisierung des 1-Phenyl-4-methyl-penten-(2)-ons-(1)<sup>5)</sup> das  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Dimere bildet (vgl. Schema 3).

Bei der Dimerisierung des Chromons erfolgt neben der Abspaltung von ROH auch eine Umlagerung:



Diese Ringöffnung entspricht dem Übergang VII  $\rightarrow$  VI unter dem Einfluß starker Laugen<sup>7)</sup>.

Bisher wurde die Dimerisierung der 2-Methyl-chromone<sup>1)</sup> zu farblosen und jetzt die Dimerisierung der Chromone zu gelben Produkten beschrieben. Es sei deshalb darauf verwiesen, daß 2-Äthyl- und 2-Propyl-chromone unter gleichen Bedingungen zu intensiv roten Verbindungen dimerisieren. Im Falle des 2-Äthyl-chromons selbst handelt es sich um eine Substanz vom Schmp. 164–165°, die in Methanol eine dunkelbraune Eisen(II)-chlorid-Reaktion gibt. Über Konstitution und Darstellung dieser Verbindungsgruppe soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Oxydation des  $\alpha$ -[Chromonyl-(3)]- $\beta$ -salicyl-äthylens (II)<sup>1)</sup>*: 0.50 g II wurden in 15 ccm Äthanol und 10 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst und die dunkelrote Lösung mit 1 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt. Man ließ eine Woche bei Raumtemperatur stehen, verdünnte mit Wasser, säuerte mit Salzsäure an und zog die Lösung mit Benzol aus. Die organische Phase wurde getrocknet, i. Vak. verjagt und der Rückstand mit einer gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt. Aus dieser Lösung fielen beim Ansäuern Kristalle, die durch Mischprobe und Eisen(III)-chlorid-Reaktion als *Salicylsäure* identifiziert wurden. Ausb. 0.15 g.

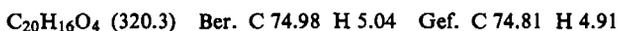
*2-[Chromonyl-(3')]-chromanon (III)*: 1.00 g II wurde in 50 ccm Eisessig und 2 ccm konz. Schwefelsäure 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten trug man die Lösung in viel kaltes Wasser ein, filtrierte den entstandenen roten Niederschlag ab und trocknete ihn. Er wurde in wenig Chloroform gelöst und die Lösung auf eine mit Chloroform eingeschlammte Aluminiumoxyd<sup>15)</sup>-Säule gegeben. Man wusch mit Chloroform nach, brachte die fast farblose, erste Fraktion zur Trockne und kristallisierte den gelblichen Rückstand aus Benzin (90–100°)/Benzol (10:1) unter Zusatz von Tierkohle um. Eine weitere Umkristallisation aus Benzin (90–100°) lieferte das analysenreine Produkt in farblosen Prismen. Schmp. 154–155°, hellgelbe Schmelze, Ausb. 0.44 g (44% d. Th.).

$C_{18}H_{12}O_4$  (292.3) Ber. C 73.96 H 4.14 Gef. C 73.93 H 4.13  
Mol.-Gew. 298 (in Exalton), 307 (in Campher)

<sup>15)</sup> Aluminiumoxyd, standardisiert nach BROCKMANN, der Fa. MERCK, Darmstadt.

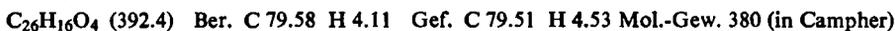
III gibt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Eine äthanol. Suspension von III gab, mit etwa 10-proz. Natronlauge versetzt, eine rote Lösung, die beim Ansäuern das gelbe II abschied. Mischprobe.

$\alpha$ -[6-Methyl-chromonyl-(3)]- $\beta$ -[2'-hydroxy-5'-methyl-benzoyl]-äthylen (IV): Natriumäthylat aus 2 g Natrium, frisch dargestellt durch Lösen des Metalles in absol. Äthanol und Vertreiben des Lösungsmittels i. Vak. bei 170—180° Badtemperatur, wurde in 100 ccm absol. Äther suspendiert, 2,9 g 6-Methyl-chromon hinzugefügt und das Gemisch 2 Stdn. maschinell geschüttelt. Dabei färbte es sich rotbraun. Nach 24 Stdn. bei Raumtemperatur filtrierte man den farbigen Niederschlag ab und zersetzte ihn mit 10-proz. eiskalter Essigsäure. Gelbe Nadeln aus n-Propanol, Schmp. 192—193°, Ausb. 1,9 g (65% d. Th.).



IV entspricht in allen Eigenschaften der Verbindung II<sup>1)</sup>.

$\alpha$ -[7.8-Benzo-chromonyl-(3)]- $\beta$ -[1'-hydroxy-naphthoyl-(2')]-äthylen (V): Natriumäthylat aus 2 g Natrium (vgl. Darstellung von IV) wurde in 100 ccm absol. Äther suspendiert, 2 g 7.8-Benzo-chromon<sup>16)</sup> hinzugefügt und das Gemisch 2 Stdn. maschinell geschüttelt. Nach 3 Tagen bei Raumtemperatur zersetzte man mit eiskalter, 10-proz. Essigsäure, filtrierte den aus der Ätherphase ausgefallenen Niederschlag ab und wusch ihn mit verd. Äthanol. Rohausb. 1,6 g. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus n-Butanol erhielt man gelborangefarbene Nadelchen. Schmp. 255—257°, rote Schmelze. V sintert ab 250°. Ausb. 1,0 g (50% d. Th.).



V gibt in Aceton eine braune Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$\omega$ -Formyl-2-hydroxy-5-methyl-acetophenon: Die Lösung von 8 g 2-Hydroxy-5-methyl-acetophenon in 30 ccm Ameisensäure-äthylester wurde unter Kühlung portionsweise mit 3 g Natriumstaub versetzt. Nach Abklingen der Reaktion gab man weitere 7 ccm Ester und 1 g Natriumstaub hinzu. Nach 48 Stdn. bei Raumtemperatur wurde das feste Reaktionsprodukt in Eiswasser gelöst, die Lösung ausgeäthert, die wäßrige Phase i. Vak. von Ätherresten befreit und mit verd. Salzsäure angesäuert. Es fiel ein braunes Öl aus, das nach einiger Zeit kristallin erstarrte. Es wurde abfiltriert und aus Benzol oder einem Benzol/Benzin-Gemisch umkristallisiert. Farblose Prismen, Schmp. 137—138°, Ausb. 4,8 g (51% d. Th.).



Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol braun-violett. Die Verbindung löst sich in konz. Schwefelsäure mit gelber Farbe. Die Lösung zeigt im UV-Licht eine kräftige, blaue Fluoreszenz.

6-Methyl-chromon: 1,0 g  $\omega$ -Formyl-2-hydroxy-5-methyl-acetophenon wurde in 70 ccm Wasser und 16 ccm konz. Schwefelsäure 30 Min. auf siedendem Wasserbad erhitzt. Man filtrierte die Lösung und neutralisierte sie mit Natriumhydrogencarbonat. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Benzin (30—50°) umkristallisiert. Ausb. 0,85 g (94% d. Th.), Mischprobe mit 6-Methyl-chromon anderer Darstellung<sup>17)</sup>.

<sup>16)</sup> P. PFEIFFER und J. GRIMMER, Ber. dtsh. chem. Ges. 50, 911 [1917].

<sup>17)</sup> K. v. AUWERS und E. LÄMMERHIRT, Liebigs Ann. Chem. 421, 29 [1920].