

Hans Hofmann und Gerhard Salbeck

Synthese und Eigenschaften der 4-Chlor- und 4-Brom-2*H*-chromene sowie der 3-Brom-2*H*-chromene¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg

(Eingegangen am 14. September 1970)

Durch Abspaltung von Bromwasserstoff entstehen aus den *trans*-3,4-Dihalogen-chromanen die entsprechenden 4-Halogen-2*H*-chromene **1**–**4**. Die 3-Brom-2*H*-chromene **5** und **6** erhält man durch Dehydratisierung der *cis*-3-Brom-4-hydroxy-chromane.

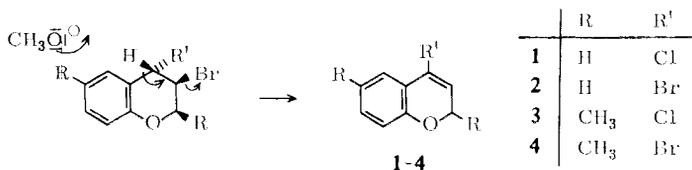
Synthesis and Properties of 4-Chloro- and 4-Bromo-2*H*-chromenes and of 3-Bromo-2*H*-chromenes¹⁾

Dehydrobromination of *trans*-3,4-dihalochromans yields the 4-halo-2*H*-chromenes **1**–**4**. Dehydration of *cis*-3-bromo-4-hydroxychromans leads to the 3-bromo-2*H*-chromenes **5** and **6**.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über 3,4-disubstituierte Chromane^{2,3)} und analoge 1-Thio-chromane^{3,4)} haben wir Darstellung und Eigenschaften der 4-Halogen-2*H*-chromene und der 3-Brom-2*H*-chromene untersucht. Dabei hat sich gezeigt, daß auf den unten beschriebenen Wegen nur die genannten O-Heterocyklen glatt zugänglich sind, während bei den analogen S-Heterocyklen bevorzugt Ringverengung zu 1-Benzothiophen-Verbindungen eintritt⁴⁾.

A) Die 4-Chlor- und 4-Brom-2*H*-chromene

Während die Solvolyse von *trans*-3-Brom-4-chlor-chroman mit Methanol glatt das *trans*-3-Brom-4-methoxy-chroman liefert²⁾, tritt bei der Umsetzung mit Natrium-methylat keine Substitution eines Halogens ein. Statt dessen erhält man mit sehr guter Ausbeute unter Abspaltung von Bromwasserstoff das 4-Chlor-2*H*-chromen (**1**). Nach diesem Schema wurden die 4-Halogen-2*H*-chromene **1**–**4** dargestellt.



¹⁾ Aus der Dissertation G. Salbeck, Univ. Erlangen 1969.

²⁾ H. Hofmann und G. Salbeck, Chem. Ber. **103**, 2768 (1970).

³⁾ H. Hofmann und G. Salbeck, Tetrahedron Letters [London] **1969**, 2587.

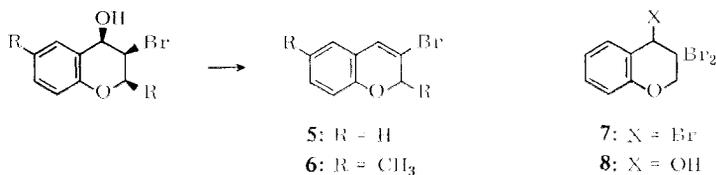
⁴⁾ H. Hofmann und G. Salbeck, Angew. Chem. **81**, 424 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 456 (1969).

Die Reaktion verläuft bei den Verbindungen **1**–**3** fast einsinnig nach obigem Schema⁵⁾. Lediglich beim Versuch zur Darstellung von **4** erhielten wir ein 1 : 1-Gemisch von **4** und dem isomeren **6**, das nicht aufgetrennt wurde. Die Bevorzugung der 4-Halogen-2*H*-chromene bei dieser Reaktion ist etwas überraschend, weil hierbei das Brom an C-3 austritt, das sich bei Substitutionsreaktionen als außerordentlich reaktionsträge erwiesen hat^{2,6)}. Weiterhin fällt auf, daß die 4,3-*cis*-Eliminierung begünstigt ist gegenüber einer ebenfalls möglichen 2,3-*trans*-Eliminierung (wobei dann die entsprechenden 4-Halogen-4*H*-chromene entstünden). Wir schreiben dies dem Zusammenwirken von leichter Ablösbarkeit des benzylicischen C-4 Protons und der nicht rein axialen bzw. äquatorialen Anordnung der Substituenten am C-4 des Chromanrings (Halbsessel) zu.

Die Struktur von **1**–**4** folgt eindeutig aus der Analyse von **2** und **4** (Austritt von Brom) sowie aus den spektralen Daten: So findet man in den IR-Spektren (KBr) eine starke C=C-Valenzschwingung um 1630/cm, in den ¹H-NMR-Spektren liegen die Signale für die 2-H um τ 5.2, für die 3-H um τ 4.2 mit $J_{2,3} = 3$ –4 Hz. Ganz besonders eindeutig ist das Spektrum von **3** mit dem Dublett für 3-H bei τ 4.37, $J_{2,3} = 4$ Hz, und dem Multipllett (8 Linien) für 2-H um τ 5.15, $J_{2,3} = 4$ Hz und $J_{2,\alpha} = 7$ Hz (zur CH₃-Gruppe), wodurch die beiden anderen denkbaren Strukturen eindeutig ausgeschlossen werden (weitere Angaben im Versuchsteil). **1**–**4** sind farblose, leichtbewegliche Flüssigkeiten, i. Vak. ohne Zersetzung destillierbar und bei –20° einige Tage unzersetzt haltbar.

B) Die 3-Brom-2*H*-chromene

Die Darstellung der 3-Brom-2*H*-chromene gelingt durch Wasserabspaltung aus den *cis*-3-Brom-4-hydroxy-chromanen^{2,7)} mit Kaliumhydrogensulfat.



5 und **6** sind farblose, i. Vak. destillierbare Verbindungen, im Kühlschrank längere Zeit haltbar. Ihre Struktur⁶⁾ sichern folgende Argumente: Im ¹H-NMR-Spektrum von **5** liegt das Signal des 4-H bei τ 3.3, deutlich nach tieferem Feld verschoben gegenüber dem Signal von 3-H des Isomeren **2** und wird durch die 2-H mit $J_{2,4} = 1.3$ Hz allylisch aufgespalten. Die C=C-Valenzschwingung dagegen liegt im gleichen Bereich

⁵⁾ Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts von **2** findet man mit ca. 10% Anteil auch die Signale des isomeren **5**.

⁶⁾ Offensichtlich durch die sonstige Reaktionsträgheit des Brom an C-3 verleitet, hat P. Maitte, Ann. Chimie **9**, 431 (1954), dem von ihm aus 3,4-Dibrom-chroman mit Natrium-methylat in Äther erhaltenen Produkt fälschlicherweise die 3-Brom-2*H*-chromen-Struktur zugeschrieben. Wir meinen auf Grund seiner Angaben, daß er wie wir das 4-Brom-2*H*-chromen erhalten hat.

⁷⁾ Die schwerer zugänglichen Verbindungen der *trans*-Reihe wurden bislang noch nicht untersucht.

wie die von **1**–**3**. Analoges gilt für **6** (Versuchsteil). Weiterhin wurde bei der Addition von Brom an **5** das 3.3.4-Tribrom-chroman (**7**) erhalten, identisch mit einem Präparat, das auf folgendem Weg dargestellt worden war: Das bekannte⁸⁾ 3.3-Dibrom-chromanon-(4) wurde zum 3.3-Dibrom-4-hydroxy-chroman (**8**) reduziert und dann mit Phosphortribromid zu **7** umgesetzt. Dadurch wird auch die für **5** an sich mögliche Struktur eines 2-Brommethyl-1-benzofurans ausgeschlossen und so gezeigt, daß in der O-Reihe keine Ringverengung wie bei den gleichen S-Verbindungen eintritt⁴⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir herzlich für die Förderung dieser Arbeit. Herrn Prof. G. Hesse schulde ich Dank für sein wohlwollendes Interesse.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte, mit einem Bock-Heizmikroskop „Monoskop VS“ ermittelt, sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen führte Herr H. Zankl aus. Die IR-Spektren wurden mit einem Leitz-Doppelstrahlgerät (mit Natriumchlorid-Prisma) aufgenommen, die ¹H-NMR-Spektren an einem 60-MHz-Gerät der Fa. Jeol, Tokio (TMS als innerer Standard).

4-Chlor-2H-chromen (1): Zu einer Suspension von 2.4 g (50 mMol) 50proz. Natriumhydrid-Dispersion⁹⁾ in 30 ccm trockenem Äthylenglykoldimethyläther gab man 1.6 g (50 mMol) Methanol, erhitzte zum Sieden und tropfte dann unter Rühren eine Lösung von 12.3 g (50 mMol) 4t-Chlor-3r-brom-chroman²⁾ in 30 ccm Äthylenglykoldimethyläther zu. Dann wurde 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, anschließend gekühlt und mit 0.3 l Äther verdünnt. Man wusch mit Wasser neutral, trocknete über Natriumsulfat, dampfte i. Vak. ein und destillierte den Rückstand i. Vak.; Ausb. 6.5 g (78%) mit Sdp._{0.3} 72°. Redestillation brachte reines **1** mit Sdp._{0.2} 67.5–68°.

IR (Film): C=C 1633/cm.

¹H-NMR (CCl₄): 2-H d τ 5.35, J = 4.5 Hz; 3-H t 4.35, J = 4.5 Hz.

C₉H₇ClO (166.5) Ber. C 64.93 H 4.20 Gef. C 64.91 H 4.36

4-Brom-2H-chromen (2): Wie bei **1** wurden 8.8 g (30 mMol) 3r.4t-Dibrom-chroman²⁾ mit 1.6 g (33 mMol) 50proz. Natriumhydrid-Dispersion⁹⁾ und 0.96 g (30 mMol) Methanol behandelt. Die Destillation brachte 4.5 g (71%) wasserklare Flüssigkeit, Sdp._{0.8} 92–94°, Redestillation lieferte reines **2** mit Sdp._{1.0} 97°.

IR (Film): C=C 1624/cm.

¹H-NMR (CCl₄): 2-H d τ 5.35, J = 3.5 Hz; 3-H t 4.05, J = 3.5 Hz.

C₉H₇BrO (210.9) Ber. C 51.21 H 3.32 Gef. C 51.23 H 3.45

4-Chlor-2.6-dimethyl-2H-chromen (3): 5.5 g (20 mMol) 4t-Chlor-3c-brom-2r.6-dimethyl-chroman²⁾ wurden mit 1.2 g (25 mMol) 50proz. Natriumhydrid-Dispersion⁹⁾ und 0.8 g (25 mMol) Methanol in 30 ccm Äthylenglykoldimethyläther wie oben behandelt und 2.6 g (67%) mit Sdp._{0.15} 81° erhalten. Das reine **3** hatte Sdp._{0.01} 67–68°.

IR (Film): C=C 1628/cm.

¹H-NMR (CCl₄): 2-CH₃ d τ 8.65, J = 7 Hz; 6-CH₃ s 7.8; 2-H m 5.15, J_{2,3} = 4 Hz, J_{2,α} = 7 Hz; 3-H d 4.37, J_{2,3} = 4 Hz.

C₁₁H₁₁ClO (194.5) Ber. C 67.97 H 5.66 Gef. C 67.96 H 5.80

⁸⁾ J. Colonge und A. Guyot, Bull. Soc. chim. France **1958**, 329.

⁹⁾ Natriumhydrid-Dispersion (50proz. in Öl) der Fa. Fluka A. G., Buchs SG, Schweiz.

4-Brom-2.6-dimethyl-2H-chromen (4): 3.1 g (10 mMol) *3c.4t-Dibrom-2r.6-dimethyl-chroman*²⁾ wurden mit 0.5 g (11 mMol) 50proz. *Natriumhydrid*-Dispersion⁹⁾ und 0.32 g (0.11 mMol) *Methanol* in 20 ccm Äthylenglykoldimethyläther wie oben umgesetzt und aufgearbeitet. Die bei einer zweiten Destillation mit Sdp._{0.05} 80–86° erhaltene Fraktion war dem NMR-Spektrum nach ein 1:1-Gemisch aus **4** und dem isomeren **6**, das nicht weiter aufgetrennt wurde. Eine zweite, höhersiedende Fraktion enthielt noch eine weitere Substanz und wurde nicht mehr weiter untersucht.

¹H-NMR (CCl₄): 2-CH₃ d τ 8.62, *J* = 7 Hz; 6-CH₃ s 7.8; 2-H m 5.15; 3-H d 4.15, *J*_{2,3} = 3 Hz.

Das Gemisch wurde nicht analysiert.

3-Brom-2H-chromen (5)⁶⁾: Ein gut verriebenes Gemisch von 2.3 g (10 mMol) *3c-Brom-4r-hydroxy-chroman*²⁾ und 0.5 g *Kaliumhydrogensulfat* wurde bei 0.5 Torr und 140° Badtemperatur im Kugelrohr destilliert. Man erhielt 1.1 g (52%) farbloses Destillat, das beim Abkühlen erstarrte und bei 30–35° schmolz. Umkristallisieren aus Petroläther lieferte reines **5** mit Schmp. 33–35°.

IR (KBr): C=C 1627/cm.

¹H-NMR (CDCl₃): 2-H d τ 5.18, *J* = 1.3 Hz; 4-H t 3.3, *J* = 1.3 Hz.

C₉H₇BrO (210.9) Ber. C 51.21 H 3.32 Gef. C 50.96 H 3.25

3-Brom-2.6-dimethyl-2H-chromen (6): Wie oben wurden 2.0 g (7.8 mMol) *3c-Brom-4c-hydroxy-2r.6-dimethyl-chroman*²⁾ mit 0.5 g *Kaliumhydrogensulfat* bei 0.1 Torr und 200° Badtemperatur destilliert. Redestillation der farblosen Flüssigkeit (1.0 g, 46%) brachte reines **6** mit Sdp._{0.05} 66–68°.

IR (Film): C=C 1628/cm.

¹H-NMR (CDCl₃): 2-CH₃ d τ 8.57, *J* = 7 Hz; 6-CH₃ s 7.78; 2-H q 5.05, *J* = 7 Hz; 4-H im Bereich der aromatischen H.

C₁₁H₁₁BrO (238.9) Ber. C 55.25 H 4.61 Gef. C 55.60 H 4.61

3.3-Dibrom-4-hydroxy-chroman (8): Zu einer Suspension von 6.2 g (20.2 mMol) *3.3-Dibrom-chromanon-(4)*⁸⁾ in 60 ccm Isopropylalkohol und 6 ccm Wasser gab man 0.8 g (21 mMol) *Natriumborant* und rührte 7 Stdn. bei Raumtemperatur. Danach wurde in 0.5 l Wasser eingerührt, das feste, farblose Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet: 4.3 g (69%), Schmp. 89–91°. Umkristallisieren aus 50 ccm Cyclohexan lieferte 3.8 g (61%) reines **8** mit Schmp. 92–93°.

C₉H₈Br₂O₂ (307.8) Ber. C 35.06 H 2.59 Gef. C 35.27 H 2.59

8-Acetat: 1.0 g **8**, 5 ccm *Acetanhydrid* und 5 ccm Pyridin hielt man 3 Tage bei Raumtemperatur und kristallisierte das Rohprodukt aus Petroläther: Schmp. 92–94°.

¹H-NMR (CDCl₃): CH₃CO s τ 7.9; 2-H s 5.55; 4-H s 3.7.

C₁₁H₁₀Br₂O₃ (348.8) Ber. C 37.71 H 2.86 Gef. C 38.03 H 2.90

3.3.4-Tribrom-chroman (7)

a) *Aus 8:* Zu einer Lösung von 1.5 g (4.9 mMol) **8** in 25 ccm trockenem Chloroform gab man 2 ccm *Phosphortribromid* und rührte 24 Stdn. bei Raumtemperatur. Dann wurde in 150 ccm Eiswasser eingerührt, ausgeäthert, die organische Phase mit Wasser neutral ge-

waschen und über Natriumsulfat getrocknet. Abdampfen i. Vak. lieferte ein Öl, das beim Anreiben kristallisierte (1.6 g; 89%; Schmp. 75–77°), aus 30 ccm Petroläther 1.4 g (78%) **7** mit Schmp. 80–81°.

b) *Aus 5*: Zu einer mit Eis/Kochsalz gekühlten Lösung von 1.4 g (6.6 mMol) **5** in 30 ccm Chloroform tropfte man die Lösung von 1.06 g (6.6 mMol) *Brom* in 10 ccm Chloroform. Nach dem Verschwinden der Bromfärbung wurde i. Vak. bei 30° Badtemperatur eingedampft und aus Petroläther umkristallisiert: Schmp. 80–81°, unverändert im Gemisch mit dem nach a) erhaltenen **7**.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2-H H_A dd τ 5.55, $J_{AB} = 13$ Hz, $J_{2,4} = 2$ Hz³⁾, H_B d 5.1, $J_{AB} = 13$ Hz; 4-H d 4.23, $J_{2,4} = 2$ Hz.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{Br}_3\text{O}$ (370.7) Ber. C 29.13 H 1.89 Gef. C 29.47 H 1.84

[323/70]