

Zur Synthese von substituierten Spirochromanen

Von

G. Mixich* und A. Zinke†

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 28. Oktober 1964)

δ -Salicyliden-lävulinsäure (I) reagiert mit Ketonen bei Einwirkung von Chlorwasserstoff nach der Art einer *Michael*-Addition zu Addukten, die durch einen zweimaligen Ringschluß substituierte Spirochromane als Endprodukte liefern (V).

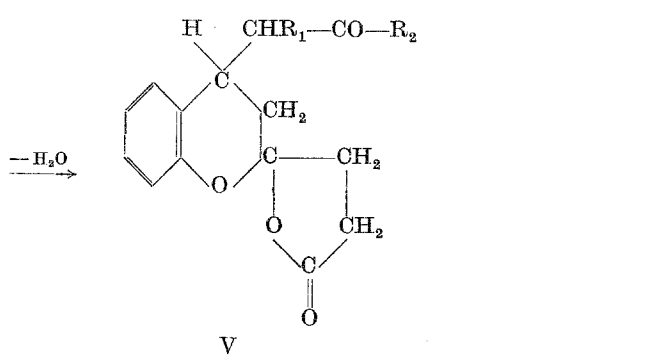
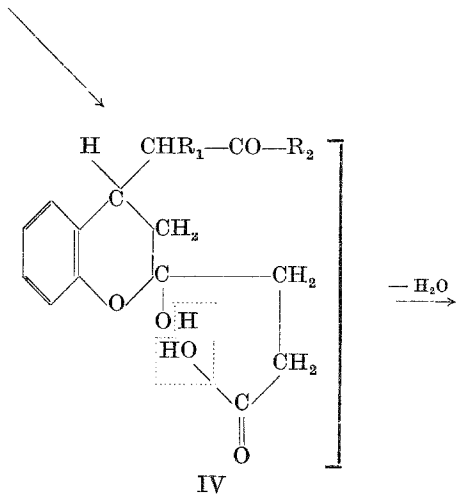
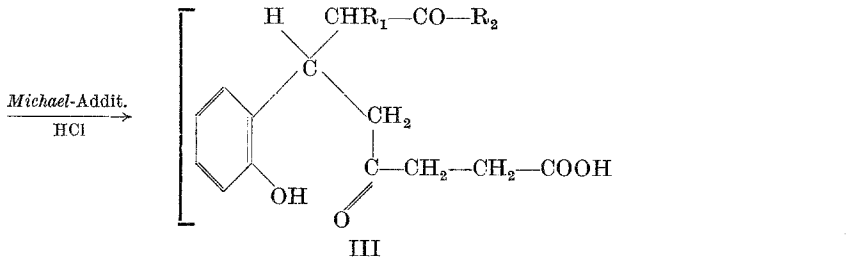
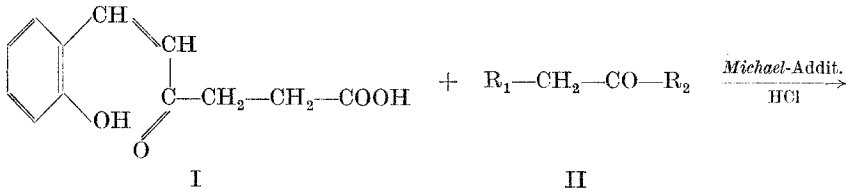
The *Michael* reaction of δ -salicyliden-levulinic acid (I) with ketones under the catalytic influence of hydrogen chloride yields adducts, from which by two ring closures spirochromanes (V) are finally obtained.

Beim Einleiten von Chlorwasserstoff in Lösungen von δ -Salicyliden-lävulinsäure (I) ist vor allem die für *o*-Hydroxybenzyliden-ketone charakteristische Bildung farbiger Benzopyrylium-chloride¹ zu erwarten. Bei Lösungen in Eisessig ist dabei eine purpurrote, in Dioxan eine dunkelblaue Färbung zu beobachten, woraus man auf das Entstehen der erwähnten Salze schließen kann. Darauf soll hier jedoch nicht eingegangen werden.

Eine ganz andere Reaktion, bei der es nicht zur Bildung von Benzopyrylium-chloriden kommt, konnten wir unter analogen Versuchsbedingungen beobachten, wenn man anstatt der erwähnten Lösungsmittel Ketone in großem Überschuß verwendet. Das Keton II reagiert dabei mit der δ -Salicyliden-lävulinsäure (I) zu Produkten, die weder die ursprünglich vorhandene C=C-Doppelbindung noch die Carboxylgruppe enthalten. Daraus kann geschlossen werden, daß die aktivierte Methyl-

* Anschrift: Dr. G. Mixich, Forschungsabt. d. Siegfried AG, Zofingen/Schweiz.

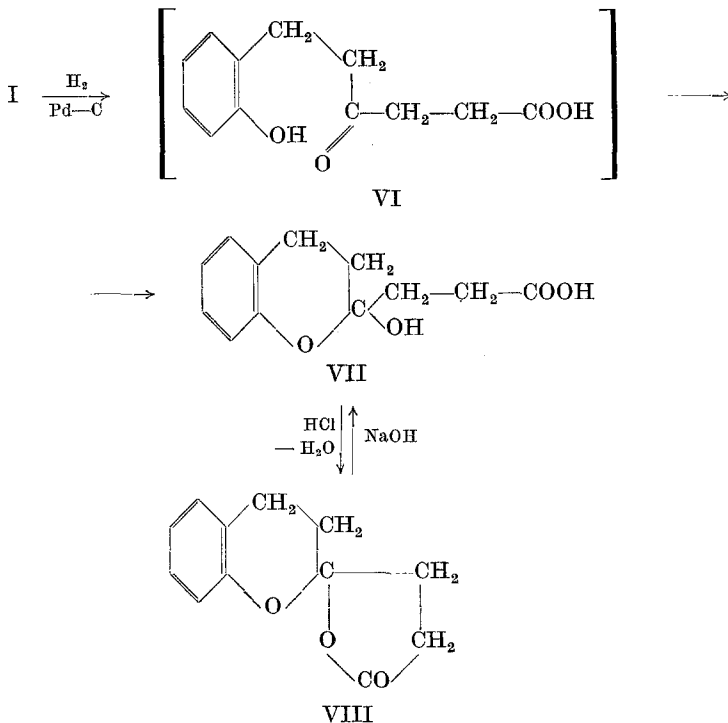
¹ H. Decker und T. v. Fallenberg, Ann. Chem. **356**, 281 (1907); W. H. Perkin jun. und R. Robinson, Proc. Chem. Soc. **23**, 149 (1907).



V	a	b	c	d	e
R ₁	H	H	H	COOC ₂ H ₅	COOH
R ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃

bzw. Methylengruppe der Ketone (II) eine nucleophile Addition mit der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung (I) nach Art einer *Michael*-Reaktion² eingeht. Die Addukte (III) sind in der offenkettigen Form nicht faßbar, da sich β -(*o*-Hydroxyphenyl)-ketone im sauren Milieu sofort zu Chroman-2-ol-derivaten (IV) cyclisieren³. Infolge des Vorhandenseins einer Carboxylgruppe kommt es außerdem noch zu einem Lacton-ringschluß mit der semiketalischen Hydroxylgruppe, so daß ein Spirochroman (V) als Endprodukt entsteht.

Um den Verlauf der Reaktion nach der *Michael*-Addition, und damit den durch *Semiketalisierung* angenommenen Ringschluß zum Chromanderi-



² Neben der sehr großen Zahl basenkatalysierter *Michael*-Additionen sind auch solche bekannt, die durch Säuren hervorgerufen werden (vgl. *E. D. Bergmann, D. Ginsburg und R. Pappo*, in *Org. Reactions*, Bd. X, S. 265, J. Wiley & Sons, New York, 1959).

³ *W. Baker und J. Walker*, *J. Chem. Soc.* [London] **1935**, 646.

vat, besser studieren zu können, versuchten wir, eine den hypothetisch postulierten Addukten (III bzw. IV) entsprechende Verbindung darzustellen. Zu diesem Zweck wurde hier — statt der Addition von Ketonen— Wasserstoff an die C=C-Doppelbindung von I angelagert, um das so entstandene Hydrierungsprodukt, das sich bei Abwesenheit von HCl bildete, untersuchen zu können. Wir erhielten wieder eine cyclische Verbindung, und zwar das ebenfalls durch Semiketalisierung gebildete Hydroxychroman (VII) und nicht etwa die offenkettige δ -Salicyl-lävulinsäure (VI). Das so gewonnene Produkt VII ist somit den bei der *Michael*-Addition nicht faßbaren Verbindungen (IV) analog und bildet bei Einwirkung von Chlorwasserstoff das entsprechende, in 4-Stellung unsubstituierte Spirochroman VIII.

Daraus kann geschlossen werden, daß die unter dem Einfluß des Chlorwasserstoffes primär stattfindende *Michael*-Addition für den Chromanringschluß verantwortlich ist, wobei die Säure die Cyclisierung noch begünstigt, wie dies ganz allgemein bei β -(*o*-Hydroxyphenyl)-ketonen die Regel zu sein pflegt³.

Zum Nachweis der angenommenen cyclischen Formen bedienten wir uns spektroskopischer Methoden. Chromanderivate zeigen eine sehr charakteristische, in zwei Teilbanden aufgespaltene Absorption im Bereich von 270 bis 290 $m\mu$.

Tabelle 1. Angegeben sind die in Äthanol gemessenen Werte der charakteristischen Maxima bei der entsprechenden Wellenlänge in $m\mu$ und die dazugehörigen Logarithmen der molaren Extinktionskoeffizienten ϵ . Zum Vergleich ist das aus der Literatur bekannte Spektrum von Chroman angeführt⁴

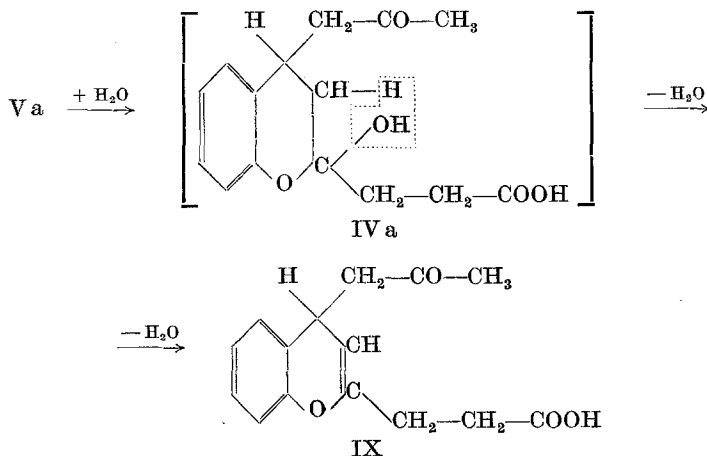
	Max.	
	$m\mu$	$\log \epsilon$
Chroman ⁴	274	3,2
	279	
V a	272	3,28
	279	3,25
VII	275	3,36
	281	3,32
VIII	272	3,22
	278	3,25

Auch die Struktur der durch Hydrierung von δ -Salicylidenlävulinsäure gewonnenen Verbindung VII konnte auf Grund ihres UV-Absorptionsspektrums bewiesen werden. Es standen zwei Formeln zur Diskussion, eine offenkettige (VI) und eine durch Semiketalisierung gebildete cyclische (VII).

⁴ G. Chatelus, Ann. Chim. [12] 4, 505 (1949).

Erhalten wurde nicht das für 3-(*o*-Hydroxyphenyl)-ketone charakteristische Spektrum⁵, sondern, wie aus der Tab. 1 ersichtlich, das für Chromane typische, so daß man auch hier die cyclische Form als die richtige annehmen darf. Es soll erwähnt werden, daß bereits beim katalytischen Hydrieren in Dioxan geringe Mengen des durch Lactonisierung gebildeten Spirochromanderivates (VIII) entstehen. Die Verbindung VIII kann durch kurzes Erwärmen mit 2*n*-NaOH und Fällen mit der erforderlichen Menge 2*n*-HCl in ihre Ausgangssubstanz (VII) zurückverwandelt werden.

Bei der Umsetzung mit Aceton erhält man eine andere Verbindung, wenn man nach dem Einleiten von HCl die Reaktionsmischung mehrere Tage stehen läßt. Die so entstandene Substanz unterscheidet sich von den Spirochromanen durch das Vorhandensein einer Carboxylgruppe und einer C=C-Doppelbindung. Aus der Rückbildung der Carboxylgruppe kann geschlossen werden, daß sich durch Wasseraufnahme der Lactonring wieder öffnet und das so entstandene Chroman-2-ol-derivat durch intracyclische Wasserabspaltung in ein γ -Chromen (IX) umwandelt. Chroman-2-ole bilden bekanntlich durch Wasseraustritt besonders leicht γ -Chromene³. Von den Umwandlungsreaktionen der Spirochromane soll jedoch später zusammenfassend berichtet werden.



R. Kuhn und D. Weiser⁶ erhielten aus Salicylidenacetone und Acetessigester über eine basenkatalysierte *Michael*-Addition ebenfalls ein Chromanderivat. Trotz der ähnlichen Ausgangs- und Endprodukte besteht eine Analogie mit der von uns hier beschriebenen Reaktion nur in der *Michael*-Addition, während der Chromanringschluß auf verschiedene Weise zustandekommt. Führt die basenkatalysierte Reaktion⁶ über eine vorherige Aldolisierung zum Ringschluß, so bildet sich der Chromanring bei der von uns gefundenen

⁵ G. A. Holmberg und J. Åzberg, Acta Chem. Scand. **17**, 967 (1963). In dieser Arbeit werden ganz ähnliche Strukturprobleme diskutiert.

⁶ R. Kuhn und D. Weiser, Chem. Ber. **88**, 1601 (1955).

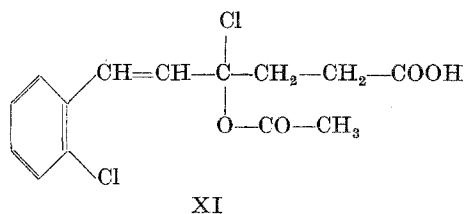
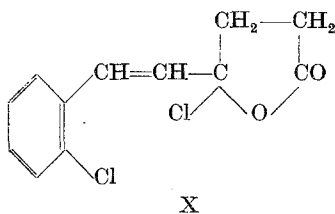
Reaktion durch Semiketalisierung: IV bzw. VII. Für die Richtigkeit beider Annahmen sprechen die durch Weiterreaktion entstandenen Endprodukte sowie das isolierbare Semiketal VII.

Für das Zustandekommen der *Michael*-Addition unter den hier beschriebenen Reaktionsbedingungen ist die o-ständige OH-Gruppe am Benzolkern von ausschlaggebender Bedeutung, denn weder die δ -Benzyliden-lävulinsäure noch die δ -[2-Chlor-benzyliden]-lävulinsäure geben mit Ketonen ein entsprechendes Addukt. Diese Tatsache läßt sich folgendermaßen begründen. Für eine *Michael*-Reaktion ist die polarisierende Wirkung der Carbonylgruppe auf das endständige C-Atom des vinylogenen Systems entscheidend:



Der Benzolkern wirkt als negativierender Substituent R mit seinem $-I$ -Effekt dieser Polarisation kompensierend entgegen, so daß eine Reaktion erst bei Abschwächung seiner Wirkung, z. B. wie hier durch eine o-ständige OH-Gruppe, bei der ein schwacher $-I$ -Effekt von einem starken $+M$ -Effekt überwogen wird, zustandekommen kann. Bei der nicht reagierenden o-Chlorverbindung ist es gerade umgekehrt, denn hier übertrifft ein relativ starker $-I$ -Effekt einen schwachen $+M$ -Effekt, so daß die ungünstige Wirkung des Phenylrestes nur noch verstärkt wird.

Bei der δ -[2-Chlor-benzyliden]-lävulinsäure konnten wir aber eine andere Reaktion beobachten. Beim Einleiten von HCl in eine Eisessiglösung waren zwei Substanzen isolierbar, und zwar traten in einem Fall der Chlorwasserstoff, im anderen außerdem auch der Eisessig als Reaktionspartner auf. Es konnten auf Grund von Untersuchungen ihrer chemischen Eigenschaften folgende zwei Formeln aufgestellt werden:



Am speziellen Beispiel der δ -Salicyliden-lävulinsäure (I) wurde gezeigt, daß man durch Addition von Ketonen (II) über eine saure *Michael*-Addition in 4-Stellung substituierte Chromanderivate erhält. Die allgemeine Anwendbarkeit dieser Reaktion auch auf andere o-Hydroxybenzyliden-ketone ist sehr wahrscheinlich und wert, näher untersucht zu werden.

Der LAEVOSAN-Gesellschaft, Chemisch-pharmazeutische Industrie, Linz a. D., danken wir für die Bereitstellung von Lävulinsäure und für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Alle angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

1. δ -Salicyliden-lävulinsäure⁷ (I)

24,5 g Salicylaldehyd werden in 40 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 46,5 g Lävulinsäure in 250 ml Wasser zusammengebracht. Zu der am Wasserbad erwärmten Mischung läßt man nun eine Lösung von 32 g NaOH in 200 ml Wasser zutropfen und setzt das Erhitzen 3 Stdn. fort. Danach wird die Reaktionsflüssigkeit gut abgekühlt und mit 800 ml eisgekühlter 2*n*-HCl unter Zutropfen versetzt. Es fällt ein gelber Niederschlag aus. Man läßt darauf noch einige Stdn. im Kühlschrank stehen. Das durch Absaugen gewonnene Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen, trockengesaugt und mit nicht zu viel Äther von einer harzigen Verunreinigung befreit. Die Ausb. an Rohprodukt beträgt 57% d. Th. Die gut getrocknete Substanz wird aus Eisessig umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 165—167° (unter Rotfärbung).

C₁₂H₁₂O₄ (220,4). Ber. C 65,51, H 5,50. Gef. C 65,40, H 5,50.

2. Spiro-[chroman-2,5'-tetrahydrofuranon-(2')-4,1"-propanon-(2'')] (Va)

2 g δ -Salicyliden-lävulinsäure (I) werden in 100 ml Aceton gelöst und während 2 Stdn. allmählich trockenes HCl eingeleitet. Danach wird 1 Stde. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Nach dem Abdestillieren der Flüssigkeit im Vak. wird der dunkel gefärbte Rückstand mit Äther digeriert, wobei Kristallisation eintritt. Das abgesaugte und mit Äther gewaschene Rohprodukt (56% d. Th.) ist fast rein weiß. Geringe Mengen der Verbindung IX können mit Na-Bicarbonatlösung herausgelöst werden. Aus Äthanol—Äther farblose Nadeln, Schmp. 155° (Kofler).

C₁₅H₁₆O₄ (260,3). Ber. C 69,22, H 6,19. Gef. C 69,24, H 6,11.

3. Spiro-[chroman-2,5'-tetrahydrofuranon-(2')-4,1"-butanon-(2'')] (Vb)

3 g I werden in 100 ml Methyl-äthylketon gelöst, wobei man schwach erwärmen muß. In die wieder abgekühlte, gesätt. Lösung wird 1 Stde. wie vorher HCl eingeleitet und darauf 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vak. wird der dunkelgefärbte Rückstand mit einer Mischung aus Äther und wenig Äthanol behandelt, worauf Kristallisation eintritt. Aus Äthanol farblose Prismen, Schmp. 123°. Ausb.: 16,5% d. Th.

C₁₆H₁₈O₄ (274,3). Ber. C 70,06, H 6,61. Gef. C 70,13, H 6,58.

4. Spiro-[chroman-2,5'-tetrahydrofuranon-(2')-4,1"-acetophenon] (Vc)

In 40 ml Acetophenon wird 30 Min. trockenes HCl eingeleitet. Darauf gibt man 1,5 g I dazu und läßt 5 Stdn. bei Zimmertemp. stehen. Nach dem Entfernen der Flüssigkeit im Vak. bringt man den Rückstand durch Zugabe von Äthanol zum Kristallisieren. Aus CCl₄ und wenig CHCl₃ erhält man farblose Kristalle, Schmp. 183°. Ausb.: 80% d. Th.

C₂₀H₁₈O₄ (322,36). Ber. C 74,52, H 5,63. Gef. C 74,56, H 5,83.

⁷ Modifizierte Methode nach: a) R. N. Sen und B. Ch. Roy, J. Indian Chem. Soc. 7, 401 (1930); b) S. H. Zaheer, I. K. Kacker und N. Shanmukha Rao, Chem. Ber. 89, 351 (1956).

5. *Spiro-[chroman-2,5'-tetrahydrofuranon-(2')-4,3''-β-ketobuttersäure]* (Ve)

1 g I wird in 50 ml Acetessigester in der Wärme gelöst und in die wieder abgekühlte, gesätt. Lösung 30 Min. wie oben HCl eingeleitet. Dann wird in einem Bad von 120° 45 Min. erwärmt. Nach dem Abdestillieren der Flüssigkeit im Vak. wird der Rückstand, der nicht kristallisierte, verseift, indem man 5 Min. in 2*n*-NaOH kocht und mit konz. HCl eine zähe, braune Masse zur Ausscheidung bringt. Beim langsamen Abkühlen und gelegentlichen Reiben mit einem Glasstab tritt Kristallisation ein. Aus Äthanol farblose lange Nadeln vom Schmp. 207—213° (n. Zers.).

$C_{16}H_{16}O_6$ (304,3). Ber. C 63,16, H 5,30. Gef. C 63,12, H 5,48.

6. *2-(β-Carboxy-äthyl)-4-propanon-(2')-yl-γ-chromen* (IX)

Darstellung gleich wie Va mit dem Unterschied, daß nach dem HCl-Einleiten 4 Tage stehen gelassen wird. Aus einem Äthanol—Äthergemisch erhält man farblose lange Rechtecke vom Schmp. 176° (Kofler). Ausb.: 50% d. Th.

$C_{15}H_{16}O_4$ (260,3). Ber. C 69,22, H 6,19. Gef. C 69,11, H 6,15.

7. *2-Hydroxy-2-(β-carboxyäthyl)-chroman* (VII)

2,2 g I werden in 50 ml Dioxan in Gegenwart eines Pd—Aktivkohle-Katalysators hydriert. Nach der Aufnahme der ber. Menge H₂ wird die Flüssigkeit im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Geringe Mengen der Verbindung VIII entfernt man durch Herauslösen mit CHCl₃. Schmp. 107°.

$C_{12}H_{14}O_4$ (222,2). Ber. C 64,87, H 6,30. Gef. C 64,98, H 6,10.

8. *Spiro-[chroman-2,5'-tetrahydrofuranon-(2')]* (VIII)

Man löst VII in Eisessig oder Dioxan und leitet kurz trockenes HCl ein. Die Reaktionsflüssigkeit läßt man über Nacht stehen und destilliert dann das Lösungsmittel im Vak. ab. Aus CCl₄ erhält man farblose Kristalle, Schmp. 106°. Ausb.: 96% d. Th.

$C_{12}H_{12}O_3$ (204,2). Ber. C 70,57, H 5,92. Gef. C 70,49, H 5,83.

9. *δ-[2-Chlorbenzyliden]-γ-chlor-γ-valerolacton* (X)

1 g δ-[2-Chlor-benzyliden]-lävulinsäure^{7b} werden in 50 ml Eisessig gelöst und während 5 Stdn. trockenes HCl eingeleitet. Man läßt über Nacht stehen und destilliert darauf das Lösungsmittel im Vak. ab. Mit heißem CCl₄ wird die Verbindung XI herausgelöst. Der Rückstand ergibt, aus Benzol umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 194°. Ausb.: 12% d. Th.

$C_{12}H_{10}Cl_2O_2$ (257,12). Ber. C 56,07, H 3,92, Cl 27,59.
Gef. C 56,10, H 3,82, Cl 27,56.

10. *δ-[2-Chlorbenzyliden]-γ-acetoxy-γ-chlor-valeriansäure* (XI)

Kristallisiert im Filtrat bei der Abtrennung von X aus. Aus CCl₄ erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 70°. Ausb.: 25% d. Th.

$C_{14}H_{14}Cl_2O_4$ (317,17). Ber. C 53,03, H 4,45, Cl 22,35.
Gef. C 53,64, H 4,35, Cl 22,45.