

Als Alternative schlagen wir ein anderes Anellierungsprinzip vor, bei dem primär eine Aryl-C-Bindung mit 3-Trimethylsilyloxyacrolein **4** als C₃-Ringschluß-Reagenz⁴ geknüpft wird. Ausgangsprodukte sind die käuflichen oder in guten Ausbeuten herstellbaren *o*-Bromphenole **1**. Diese werden zum Schutz der Hydroxy-Funktion mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran in die 2-(*o*-Bromphenoxy)tetrahydropyrane **2** übergeführt⁵ (Tabellen 1 und 2). Deren Lithiierung mit Butyllithium in Ether⁶ führt zu den Organolithium-Chelaten **3**; ihre Entstehung erkennt man an der Bildung einer weißen Suspension. Nach Zusatz von 3-Trimethylsilyloxyacroleinen **4** bilden sich die Lithiumalkoholate **5** der γ -Hydroxysilylenolether. Analoge Intermediate konnten wir bei Oxopropenylierungen der 3-Alkoxyacroleine mit C-Nucleophilen (z. B. Alkylmagnesiumhalogenide, metallierte α -Picolin-Derivate) in mehreren Fällen isolieren und charakterisieren^{4,7}. Tatsächlich werden auch die Phenyllithium-Chelate **3** oxopropenyliert, wenn nach Zusatz des Anellierungs-Reagenzes **4** der Ansatz in methanolischer Trifluoroessigsäure weiterverarbeitet und dann mit Triethylamin alkalisch gemacht wird: In geringen Ausbeuten isoliert man *o*-Hydroxy-*trans*-Zimtaldehyde [(*E*)-3-(2-Hydroxyphenyl)propenale] **7**, wie die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren zeigen. – Dagegen gelingt die Heterocyclisierung mit Chlorwasserstoff in Methanol-Lösung; mit Ausbeuten zwischen 50 und 75% (Tabelle 3) isoliert man die 2-Methoxy-2*H*-chromene **6**, deren Identität durch die ¹H-NMR und ¹³C-NMR-Spektren gesichert wird (Tabellen 4 und 5).

2-Methoxy-2*H*-chromene aus 2-Bromphenolen und 3-Trimethylsilyloxyacroleinen

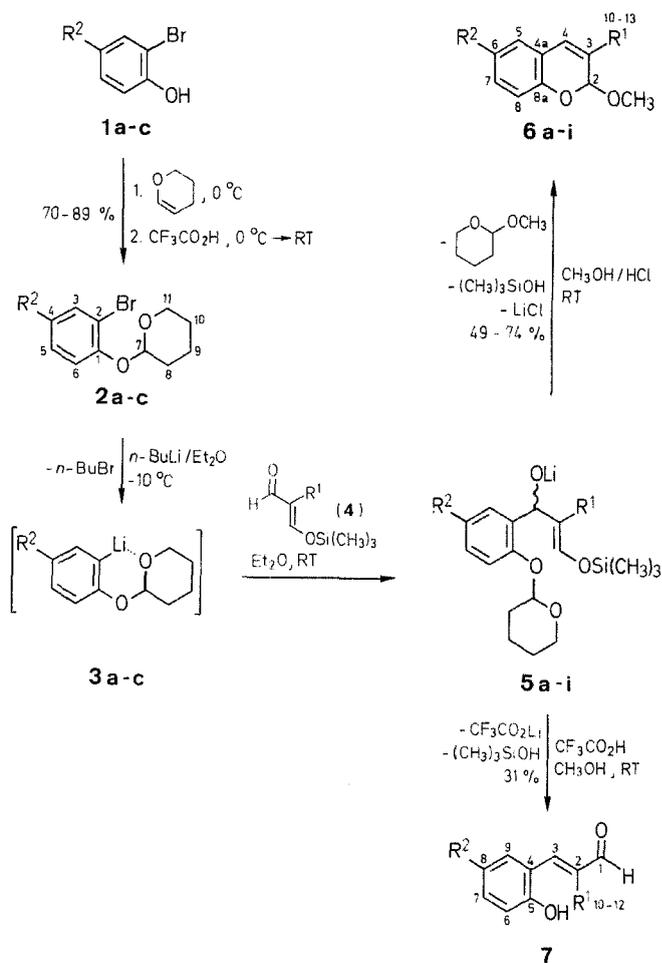
Friedrich-Wilhelm Ulrich, Eberhard Breitmaier*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn, West Germany

2-Methoxy-2*H*-chromenes from 2-Bromophenols and 3-Trimethylsilyloxyacroleins

The preparation of 2-methoxy-2*H*-chromenes **6** from 2-bromophenols **1** and 3-trimethylsilyloxyacroleins **4** as C₃ anellation reagents is described. Heterocyclization involves C–C linkage of *ortho*-lithiated 2-phenoxy-tetrahydropyrans **3** with 3-trimethylsilyloxyacroleins **4**, followed by cyclization of the intermediate γ -hydroxysilylenolethers as lithium alkoxides **5**, induced by hydrogen chloride in methanol. *o*-Hydroxycinnamic aldehydes **7** are isolated upon workup with trifluoroacetic acid instead of hydrogen chloride.

Im Zusammenhang mit der Herstellung von Anthocyanidin-Derivaten sind ergiebige Methoden zur Synthese von Chromen-Derivaten nützlich. Seit langem bekannt ist die Darstellung von 2-Arylbzopyrylium-Salzen durch Grignard-Arylierung des Cumarins¹. Allgemeiner anwendbar sind Anellierungen von Salicylaldehyden mit α -Methylen-carbonyl-Verbindungen als C₂-Ringschluß-Reagenzien über 2-Hydroxyphenylene als offenkettige Zwischenstufen^{1,2}. Nach demselben Prinzip wurden auch 3-Alkylbenzopyrylium-Perchlorate aus Salicylaldehyden und α -Methylenacetalen hergestellt³.



2-(*o*-Bromphenoxy)tetrahydropyrane **2**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

o-Bromphenol **1**^B (0.5 mol) rührt man unter Eiskühlung in 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (50 mL, 0.55 mol). Nach Zusatz von CF₃CO₂H (0.1 mL) wird der Ansatz zunächst 1 h unter Eiskühlung, dann 4 h bei Raumtemperatur gerührt; danach wird mit 1 M Natronlauge (3 × 100 mL) und

Tabelle 1. Hergestellte 2-(*o*-Bromphenoxy)tetrahydropyran **2a–c**

Produkt	R ²	Ausbeute (%)	Kp/mbar (°C)	Summenformel ^a	MS <i>m/e</i> (M ⁺) (rel. Int. %)
2a	H	89	99/0.3	C ₁₁ H ₁₃ BrO ₂ (257.1)	256 (2)
2b	CH ₃	82	111/0.3	C ₁₂ H ₁₅ BrO ₂ (271.2)	270 (0.9)
2c	OCH ₃	70	136/0.7	C ₁₂ H ₁₅ BrO ₃ (287.2)	286

^a Mikroanalyse: C ± 0.33, H ± 0.09.

mit gesättigter Kochsalzlösung (50 mL) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet (K₂CO₃) und unter Zusatz von K₂CO₃ (0.5 g) im Vakuum destilliert (Tabellen 1 und 2).

3-Alkyl-2-methoxy-2H-chromene 6; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Unter Stickstoffatmosphäre tropft man zu einer Lösung von 2-(*o*-Bromphenoxy)tetrahydropyran (**2a–c**, 45 mmol) in absolutem Ether (45 mL) bei –10 °C eine Lösung von BuLi (30 mL, 48 mmol). Es bildet sich eine weiße Suspension der Aryllithiumverbindung **3**, die 1 h bei Raumtemperatur gerührt wird. Der Ansatz wird dann wieder auf –10 °C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 2-Alkyl-3-trimethylsilyloxyacrolein **4**⁹ (48 mmol) in absolutem Ether (20 mL) versetzt. Nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur hydrolysiert man mit 20-proz. wäßriger NH₄Cl-Lösung (50 mL). Die Phasen werden getrennt; die wäßrige Lösung wird mit Ether (2 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigt-

Tabelle 2. ¹H- und ¹³C-NMR-Verschiebungen der 2-(*o*-Bromphenoxy)tetrahydropyran **2a–c** in CDCl₃ bei 30 °C^a

Verb.	¹ H-δ Werte									4-(O)CH ₃
	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8,9,10-H	11 _a -H ^b	11 _e -H ^b		
2a	7.52 dd	6.85 ddd	7.23 ddd	7.14 dd	5.51 t	1.52–2.21	3.90 ddd	3.60 dm	–	
2b	7.29 qd	–	6.94 ddq	6.98 d	5.39 t	1.52–2.19	3.85 td	3.53 dm	2.19 s	
2c	7.09 d	–	6.77 dd	7.07 d	5.34 t	1.56–2.17	3.94 ddd	3.58 dtd	3.74 s	

Verb.	¹³ C-δ Werte										
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11
2a	153.4 S	113.1 S	133.3 D	122.8 D	128.4 D	116.6 D	96.7 D	30.2 T	18.3 T	25.3 T	61.8 T
2b ^c	151.0 S	112.6 S	133.2 D	132.1 S	128.6 D	116.4 D	96.5 D	30.0 T	18.2 T	25.1 T	61.4 T
2c ^c	147.6 S	113.8 S	118.4 D	154.8 S	113.8 D	118.3 D	97.7 D	30.3 T	18.5 T	25.3 T	61.9 T

^a Für Singulett, Dublett, Triplett, Quartett, Quintett, Sextett, Septett, Multiplett stehen s, d, t, q, qi, sx, sp, m, bei Mehrfachaufspaltungen in der Reihenfolge abnehmender Kopplungskonstanten; Großbuchstaben für Kopplungen über eine Bindung (¹³C); Kleinbuchstaben für Kopplungen über mehrere Bindungen (¹H).

^b _a-H und _e-H bedeuten axiales und äquatoriales H in Pos. 11.

^c 4-CH₃: 20.0 Q (**2b**); 4-OCH₃: 55.8 (**2c**).

Tabelle 3. Hergestellte 3-Alkyl-2-methoxy-2H-chromene **6a–i**

Produkt	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	Kp/mbar (°C)	Summenformel ^a	MS <i>m/e</i> (M ⁺) (rel. Int. %)
6a	CH ₃	H	59	58/0.13	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ (176.1)	176 (18)
6b	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	74	110/0.53	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ (218.3)	218 (26)
6c	CH ₃	CH ₃	74	61/0.07	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ (190.2)	190 (21)
6d	C ₂ H ₅	CH ₃	52	81/0.3	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ (204.3)	204 (24)
6e	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	63	81/0.07	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ (218.1)	218 (25)
6f	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	63	104/0.53	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ (218.1)	218 (24)
6g	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	60	128/0.8	C ₁₅ H ₂₀ O ₂ (232.3)	232 (21)
6h	CH ₃	OCH ₃	52	92/0.07	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ (206.2)	206 (21)
6i	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	49	151/1.5	C ₁₅ H ₂₀ O ₃ (248.3)	248 (23)

^a Mikroanalyse: C ± 0.36, H ± 0.36.

Tabelle 4. ¹H-NMR-Verschiebungen der Verbindungen **6a–i** in CDCl₃ bei 30 °C^a

Verb.	2-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	9-H	10-H	11-H	12-H	13-H	(O)CH ₃
6a	5.37 qi	6.39 qt	7.03 dd	6.90 dddd	7.13 ddd	6.95 ddd	3.44 d	1.92 d	–	–	–	–
6b	5.39 s	6.40 q	7.07 dd	6.92 dddd	7.14 ddd	6.96 ddd	3.46 s	2.25 tt	–	–	–	–
6c	5.37 s	6.37 q	6.88 d	–	6.95 dd	6.87 d	3.46 s	1.96 d	–	–	–	2.27 s
6d	5.34 s	6.33 t	6.87 m	–	6.93 dd	6.85 d	3.43 s	2.19 dqd 2.31 dqd	1.14 t	–	–	2.24 s
6e	5.41 s	6.40 s	6.94 d	–	6.96 dd	6.88 d	3.46 s	2.51 sp 1.20 d	1.16 d	–	–	2.28 s
6f	5.35 s	6.35 s	6.88 m	–	6.95 dd	6.86 d	3.43 s	2.22 t	1.58 sx	0.97 t	–	2.26 s
6g	5.35 s	6.36 q	6.88 d	–	6.94 dd	6.87 d	3.44 s	2.24 t	1.28 bis 1.61 m	–	0.93 t	2.26 s
6h	5.36 s	6.38 s	6.64 d	–	6.74 dd	6.94 d	3.48 s	1.96 d	–	–	–	3.73 s
6i	5.33 s	6.36 s	6.64 d	–	6.72 dd	6.89 d	3.45 s	2.25 td	1.29 bis 1.61 m	–	0.93 t	3.73 s

^a Multiplettkürzel siehe Fußnote a in Tabelle 2.

Tabelle 5. ^{13}C -NMR-Verschiebungen der Verbindungen **6a-i** in CDCl_3 bei 30°C ^a

Verb.	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13
6a	99.5 D	129.1 S	121.8 D	121.3 S	126.1 D	121.5 D	128.2 D	116.0 D	150.0 S	55.0 Q	18.9 Q	—	—	—
6b	99.0 D	133.6 S	120.8 D	121.5 S	126.4 D	121.6 D	128.3 D	116.1 D	150.2 S	55.2 Q	32.5 T	29.7 T	—	—
6c	99.5 D	129.1 S	121.8 D	121.0 S	126.5 D	130.6 S	128.7 D	115.7 D	147.8 S	54.9 Q	19.0 Q	—	—	—
6d	99.1 D	134.9 S	119.8 D	121.2 S	126.7 D	130.6 S	128.8 D	115.8 D	148.0 S	55.0 Q	25.6 T	11.7 Q	—	—
6e	98.2 D	139.2 S	118.8 D	121.4 S	126.9 D	130.7 S	128.8 D	115.9 D	147.9 S	55.0 Q	31.1 D	21.3 Q	—	—
												21.5 Q	—	—
6f	98.9 D	133.3 S	120.8 D	121.2 S	126.7 D	130.6 S	128.7 D	115.8 D	148.0 S	55.0 Q	34.9 T	20.7 T	13.8 Q	—
6g	99.0 D	133.6 S	120.8 D	121.3 S	126.7 D	130.7 S	128.8 D	115.9 D	148.0 S	55.1 Q	32.5 T	29.7 T	22.4 T	13.9 Q
6h	99.4 D	129.9 S	121.6 D	121.7 S	110.7 S	154.1 S	113.7 D	116.4 D	143.8 S	54.8 Q	18.7 Q	—	—	—
6i	99.0 D	134.5 S	120.7 D	122.1 S	111.0 D	154.3 S	114.0 S	116.7 D	144.0 S	55.2 Q	32.5 T	29.6 T	22.4 T	13.9 Q

^a Multiplettkürzel siehe Fußnote a in Tabelle 2. Zusätzliche Signale: $\text{R}^2 = \text{CH}_3$: 20.5 Q (**6c**); 20.5 Q (**6d**); 20.6 Q (**6e**); 20.5 Q (**6f**); 20.6 Q (**6g**); $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$: 55.4 Q (**6h**); 55.7 Q (**6i**).

ten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl Lösung (50 mL) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Ethers im Vakuum wird der Rückstand (A, s.u.) in mit HCl gesättigtem absolutem CH_3OH (100 mL) 1 h gerührt und dann mit einem Überschuß an festem K_2CO_3 versetzt. Die Lösung ist im Sauren gelb, wird bei Erreichen des Neutralpunktes blaß und mit weiter zunehmendem pH wieder gelb, später braun. Sobald der pH-Wert im Alkalischen liegt, wird filtriert. Das Filtrat wird im Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand in Petrolether (40–60°C) aufgenommen. Das sich absetzende braune Öl wird an MgSO_4 adsorbiert und von der Petrolether-Lösung abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand im Vakuum destilliert (Tabellen 3–5).

(*E*)-3-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-methylpropenal (**7**; $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$):

Unter Stickstoffatmosphäre tropft man zu einer Lösung von 2-(*o*-Brom-*p*-methoxyphenoxy)-tetrahydropyran (**2c**; 5.75 g, 20 mmol) in absolutem Ether (20 mL) bei -10°C eine Lösung von 1.6 M BuLi (13 mL, 21 mmol). Die entstehende weiße Suspension wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, auf -10°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 2-Methyl-3-trimethylsilyloxyacrolein (**4**;⁹ $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, 2.35 g, 21 mmol) in absolutem Ether (15 mL) versetzt. Man verfährt dann zunächst wie bei der Arbeitsvorschrift zur Herstellung der 3-Alkyl-2-methoxy-2*H*-chromene. Der dort mit A gekennzeichnete Rückstand wird in absolutem CH_3OH (100 mL) gelöst und mit $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1.65 mL, 21 mmol) versetzt. Die Reaktion wird mit TLC kontrolliert, um den günstigsten Zeitpunkt zum Abbruch festzustellen: bei langer Reaktionszeit oder großer Säurekonzentration nimmt die Ausbeute an *o*-Hydroxymaldehyd ab zugunsten der Cyclisierung zum 3-Methyl-2-methoxy-2*H*-chromen (**6h**). Durch Zugabe von Triethylamin bis zur alkalischen Reaktion wird die Acidolyse abgebrochen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Ether (100 mL) aufgenommen, die Etherlösung mit 10 proz. wäßriger NaHCO_3 (3×50 mL) Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Abdestillieren des Ethers am Rotationsverdampfer wird der kristallisierende Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert; Ausbeute: 1.2 g (31%); Schmp.: 135°C .

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ ber. C 68.68 H 6.24
(192.2) gef. 68.75 6.15

^1H -NMR (CDCl_3 , 30°C): $\delta = 1.99$ (d, 3H, 10-H, $J = 1.0$ Hz), 3.75 (s, 3H, OCH_3); 6.88 (dd, 1H, 7-H, $J = 8.0, 2.5$ Hz); 6.91 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz); 7.04 (d, 1H, 9-H, $J = 2.5$ Hz); 7.64 (q, 1H, 3-H, $J = 1.0$ Hz); 8.55 (s, 1H, OH); 9.59 (s, 1H, 1-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 30°C): $\delta = 11.1$ (Q, C-10); 56.0 (Q, OCH_3); 115.3 (D, C-9); 117.3 (D, C-6); 117.9 (D, C-7); 123.6 (S, C-4); 138.5 (S, C-2); 145.3 (D, C-3); 150.7 (S, C-5); 153.8 (S, C-8); 195.8 (D-C-1). [*trans*-Konfiguration von Aldehyd- und Phenyl-Gruppe: $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungen von C-1 mit 3-H (10.2 Hz, *cis*) und von C-10 mit 3-H (8 Hz, *trans*-Konfiguration).¹¹ Multiplettkürzel siehe Fußnote zu Tabelle 1.]

Received: 30 April 1987

- (1) Decker, H., von Feltenberg, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 281.
(2) Decker, H., von Feltenberg, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1909**, 364, 21.

- (3) Bouvier, P., Andrieux, J., Molho, D. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1033.
(4) Breitmaier, E., Ullrich, F.-W., Potthoff, B., Böhme, R., Bastian, H. *Synthesis* **1987**, 1.
(5) Baumeyer, G., Dittus, G., Müller, E., in: *Houben-Weyl*, Bd. VI/4, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1973, S. 375.
(6) Gieman, H., Santucci, L., Swayampati, D. R., Ranck, R. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3077.
(7) Kustemeier, K., Breitmaier, E. *Angew. Chem.* **1980**, 92, 841; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 816.
(8) Jones, B. *J. Chem. Soc.* **1941**, 359.
Vgl. auch: Orth, U., Pfeiffer, H.-P., Breitmaier, E. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 3507.
(9) Reichardt, C., Rust, C. *Synthesis* **1980**, 232.
Ullrich, F.-W., Rotscheidt, K., Breitmaier, E. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 1737.
(10) Bouvier, P., Andrieux, J., Cunha, H., Molho, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 1187.
(11) Marshall, J. L. *Carbon-Carbon and Carbon-Proton NMR Couplings: Applications to Organic Stereochemistry and Conformational Analysis*, Verlag Chemie International, Deerfield Beach, FL, 1983.