

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 741–746 (1979)

Ringspaltung von Chromanonen durch Oxidation mit Wasserstoffperoxid/Perchlorsäure¹⁾

Fritz Eiden* und Claus Schmiz

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität, Sophienstraße 10, 8000 München 2
Eingegangen am 8. November 1978

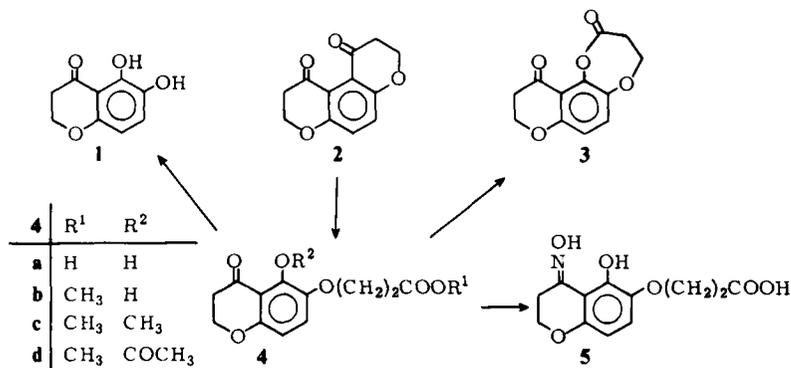
Durch Reaktion der Chromanone **2**, **6** und **14** mit Wasserstoffperoxid/Perchlorsäure entstehen die Carbonsäuren **4a**, **8** und **17a**, die sich in die Lactone **3**, **7** und **15** überführen lassen.

Ring Cleavage of Chromanones by Oxidation with Hydrogen Peroxide/Perchloric Acid

Reaction of the chromanones **2**, **6** and **14** with hydrogen peroxide/perchloric acid yields the carboxylic acids **4a**, **8** and **17a**, which in turn give the lactones **3**, **7** and **15**.

Bei Versuchen zur Darstellung von Hydroxy- und Oxo-chromanen fanden wir, daß das Tetrahydro-benzodipyran-dion **2** mit Wasserstoffperoxid und Perchlorsäure unter oxidativer Spaltung eines Pyranonringes und Bildung des Pyrano-brenzcatechin-Derivats **4a** reagiert, also in der Art einer Baeyer-Villiger-Reaktion²⁾.

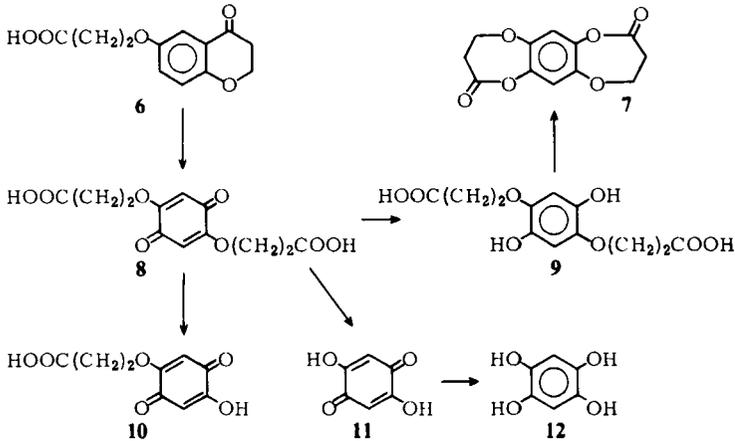
Das IR-Spektrum von **4a** zeigt Carbonylbanden bei 1745 und 1645 cm^{-1} (COOH und C=O chel.), eine OH-Bande bei 3350 cm^{-1} und eine breite Bande zwischen 3100 und 2800 cm^{-1} (COOH); im ¹H-NMR-Spektrum sind neben zwei OH-Signalen bei 11.80 und 12.20 ppm zwei Dubletts bei 6.43 und 7.28 ppm für die beiden Benzolprotonen, vier Triplets bei 2.72 und 2.90 ppm (CO-CH₂), sowie 4.20 und 4.50 ppm (O-CH₂) zu beobachten.



Wie im 1. Formelschema wiedergegeben, ließ sich **4a** in die Ester bzw. Ether **4b**, **4c** und **4d** sowie in das Oxim **5** überführen. Beim Erhitzen von **4a** mit konzentrierter Säure entstand das 5,6-Dihydroxy-chromanon **1**, mit Acetanhydrid bildete sich das Lacton **3**.

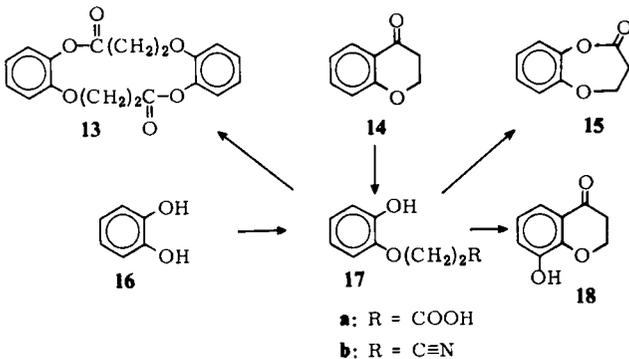
Beim Einwirken von Wasserstoffperoxid/Perchlorsäure auf die Chromanonyl-oxypionsäure **6** entstand das Chinon **8**, das sich zum Hydrochinon-Derivat **9** hydrieren ließ. Dieses bildete beim Erhitzen mit Acetanhydrid das Bislacton **7**.

Im ¹H-NMR-Spektrum des Lactons **7** wird die Symmetrie der Verbindung durch die beiden Triplets bei 2.96 und 4.54 ppm und ein Singulett für die beiden aromatischen Protonen bei 7.13 ppm angezeigt.



Durch Behandeln mit Natronlauge ließ sich **8** zu den Chinonen **10** und **11**³⁾ aufspalten; **11** ließ sich, wie bereits beschrieben, zum Tetrahydroxybenzol **12**⁴⁾ reduzieren.

Schließlich reagierte auch das unsubstituierte Chromanon (**14**) mit Wasserstoffperoxid und Perchlorsäure unter Aufspalten des Heterocyclus und wir erhielten die Hydroxy-phenoxy-propionsäure **17a**, die auch aus Brenzcatechin (**16**) durch Addition an



Acrylnitril und Verseifen des so gebildeten Nitrils **17b** dargestellt werden kann⁵⁾. Durch Behandeln von **17a** mit Acetanhydrid erhielten wir das leicht hydrolysierbare Lacton **15**. Erhitzen mit Phosphorpentoxid/Phosphorsäure führte zum 8-Hydroxychromanon **18**⁵⁾, daneben ließ sich in geringer Menge eine farblose Substanz nachweisen, die auch durch Erhitzen von **17a** in Benzol bei Säurezusatz entstand und der wir, ihrer Analysen und Spektren wegen, die Formel des macrocyclischen Lactons **13** zugeordnet haben.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

(5-Hydroxy-chroman-4-on-6-yl)-3-oxypropansäure (**4a**)

Eine Suspension von 21.8 g (0.1 mol) feingepulvertem **2** in 100 ml 30proz. H₂O₂ wurde bei Eiskühlung und schnellem Rühren tropfenweise mit 7 ml 70proz. HClO₄ versetzt. Es wurde 2 d bei 20° (Wasserbad) gerührt und der Niederschlag aus Wasser mit Kohlezusatz umkristallisiert. Gelbe Kristalle; Schmp. 128°. Ausb. 17.1 g (68 % d.Th.). C₁₂H₁₂O₆ Ber.: C 57.1 H 4.80 Mol.-Masse 252.2; Gef.: C 57.1 H 5.01 Mol.-Masse 252 (ms).

(5-Hydroxy-chroman-4-on-6-yl)-3-oxypropansäuremethylester (**4b**)

0.25 g (1 mmol) **4a** wurden in 10 g absol. Methanol unter Zusatz von 15 Tr. konz. Schwefelsäure 2 h rückfließend erhitzt. Dann wurde i.Vak. eingengt, mit 20 g Eis ausgefällt und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle; Schmp. 98°. Ausb. 0.26 g (98 % d.Th.). C₁₃H₁₄O₆ Ber.: C 58.7 H 5.30 Mol.-Masse 266.3; Gef.: C 58.5 H 5.34 Mol.-Masse 266 (ms). IR (KBr): 1720, 1645 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.86 (t, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.33 (t, 2H), 4.49 (t, 2H), 6.38 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 11.9 (s, 1H, D₂O-Tausch).

(5-Methoxy-chroman-4-on-6-yl)-3-oxypropansäuremethylester (**4c**)

0.25 g (1 mmol) **4a**, 5 g Aceton, 0.6 g getrocknetes Kaliumcarbonat und 30 Tr. Dimethylsulfat wurden 16 h rückfließend erhitzt. Dann wurde i.Vak. eingedampft, Eiswasser zugegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformextrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert. Farblose Flüssigkeit; Sdp.₁ 124°. Ausb. 0.17 g (61 % d.Th.). C₁₄H₁₆O₆ Ber.: C 60.0 H 5.75 Mol.-Masse 280.3; Gef.: C 59.2 H 5.44 Mol.-Masse 280. IR (KBr): 1740, 1690 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.76 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.29 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.19 (d, 1H).

(5-Acetoxy-chroman-4-on-6-yl)-3-oxypropansäuremethylester (**4d**)

0.27 g (1 mmol) **4b** wurden in 4.0 g Acetanhydrid 4 h bei einer Badtemp. von 140° gerührt. Dann wurde i.Vak. abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. 53°. Ausb. 0.29 g (93 % d.Th.). C₁₅H₁₆O₇ Ber.: C 58.4 H 5.23 Mol.-Masse 308.3; Gef.: C 58.3 H 5.22 Mol.-Masse 308 (ms). IR (KBr): 1760, 1730, 1680 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.46 (s, 3H), 2.83 (t, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.28 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.24 (d, 1H).

(5-Hydroxy-4-hydroxyimino-chroman-4-on-6-yl)-3-oxypropansäure (5)

0,5 g (2 mmol) **4a**, 0,9 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1,6 g getr. Kaliumcarbonat wurden in 40 ml absol. Ethanol 6 h rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingeeengt, mit wenig Eis versetzt und der Niederschlag aus verd. Essigsäure (10 %) umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. 191°. Ausb. 0,4 g (76 % d.Th.). $C_{12}H_{13}NO_6$. Ber.: C 53,9 H 4,90 N 5,2 Mol.-Masse 267,2; Gef. C 54,0 H 4,66 N 5,1 Mol.-Masse 267 (ms).

5,6-Dihydroxy-chroman-4-on (1)

Zu einer Mischung von 5,0 g P_2O_5 und 10,0 g H_3PO_4 (85 %) wurden unter Kühlung 0,75 g (3 mmol) **4a** gegeben und 5 h bei einer Badtemp. von 105° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde auf 80 g zerst. Eis gegeben. Dann wurde mit Chloroform extrahiert und der eingedampfte Extrakt aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle; Schmp. 171°. Ausb. 50 mg (10 % d.Th.). $C_9H_8O_4$. Ber.: C 60,0 H 4,48 Mol.-Masse 180,2; Gef.: C 60,2 H 4,58 Mol.-Masse 180 (ms). IR(KBr): 3210, 3100, 1640, 1615 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,83 (t,2H), 4,48 (t,2H), 5,23 (s,1H, D_2O -Tausch), 6,38 (d,1H), 7,07 (d,1H), 11,62 (s,1H, D_2O -Tausch).

2,3,9,10-Tetrahydro-pyran[3,2-g]2H-1,5-benzodioxepin-1,8-dion (3)

2,5 g (10 mmol) **4a** wurden in 25 g Acetanhydrid 4 h rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in heißem Chloroform gelöst, der Extrakt mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde aus Eisessig umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. 153°. Ausb. 0,28 g (12 % d.Th.). $C_{12}H_{10}O_5$. Ber.: C 61,5 H 4,30 Mol.-Masse 234,2; Gef.: C 61,1 H 4,61 Mol.-Masse 234 (ms). IR(KBr): 1755, 1695 cm^{-1} . 1H -NMR ($DMSO-D_6$): δ (ppm) = 2,79 (t,2H), 2,90 (t,2H), 4,48 (t,2H), 4,53 (t,2H), 6,92 (d,1H), 7,42 (d,1H).

1,4-Benzochinon-2,5-di-(3-oxypropansäure) (8)

Zu einer eisgekühlten Mischung von 17,5 g (74 mmol) feingepulverter Säure **6**, 42 g Hydrogenperoxid (30proz.) und 25 g Eisessig wurden 40 Tropfen Perchlorsäure (70proz.) gegeben. Dann wurde 3 d bei 20° (Wasserbad) gerührt, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Gelbe Kristalle; Schmp. 240° (Zers.). Ausb. 16,4 g (78 % d.Th.). $C_{12}H_{12}O_8$. Ber.: C 50,7 H 4,26 Mol.-Masse 284,2; Gef.: C 50,6 H 4,42 Mol.-Masse 284 (ms). IR(KBr): 3080–2950, 1710, 1670 cm^{-1} . 1H -NMR ($DMSO-D_6$): δ (ppm) = 2,80 (t,4H), 4,25 (t,4H), 6,20 (s,2H).

Hydrochinon-2,5-di-(3-oxypropansäure) 9

4,0 g (14 mmol) **8** wurden in 80 g Eisessig mit 0,20 g Palladium/Kohle (10 %) 16 h bei 60° mit Wasserstoff geschüttelt. Es wurde aus Essigsäure umkristallisiert. Rosafarbene Kristalle; Schmp. 252° (Zers.), Ausb. 3,8 g (96 % d.Th.). $C_{12}H_{14}O_8$. Ber.: C 50,4 H 4,93 Mol.-Masse 286,2; Gef.: C 49,7 H 4,96 Mol.-Masse 286 (ms). IR(KBr): 3460, 3050–2950, 1715, 1690 cm^{-1} . 1H -NMR ($DMSO-D_6$): δ (ppm) = 2,75 (t,4H), 4,15 (t,4H), 6,55 (s,2H), 8,9 (breit, D_2O -Tausch), 11,7 (breit, D_2O -Tausch).

3,4,9,10-Tetrahydro-benzo[1,2-b][4,5-b']bis-1,5-dioxepin-2,8-dion (7)

2,9 g (10 mmol) **9** wurden in 20 g Acetanhydrid 4 h rückfließend erhitzt. Nach 24 h bei -10° wurde abgesaugt. Farblose Kristalle. Schmp. 260° (Zers.). Ausb. 0,73 g (29 % d.Th.). $C_{12}H_{10}O_6$. Ber.: C 57,6 H 4,03 Mol.-Masse 250,2; Gef.: C 57,4 H 3,99 Mol.-Masse 250 (ms). IR(KBr): 1760–1780 cm^{-1} .

1,4-Benzochinon-5-hydroxy-2-(3-oxypropansäure) 10

0.3 g (1 mmol) **8** und 6.0 g N-NaOH wurden nach dem Umschütteln 3 d bei 5° aufbewahrt. Dann wurde in 20 ml 2 N-HCl und Eis gegeben und der Niederschlag aus Methanol umkristallisiert. Rote Kristalle; Schmp. 202° (Zers.). C₉H₈O₆. Ber.: C 51,0 H 3.80 Mol.-Masse 212.2; Gef.: C 50.4 H 4.00 Mol.-Masse 212 (ms). IR(KBr): 3200, 1710, 1655 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ (ppm) = 2.75 (t,2H), 4.17 (t,2H), 5.85 (s,1H), 6.06 (s,1H), 10 (breit, 2H, D₂O-Tausch).

2,5-Dihydroxy-1,4-benzochinon (11) und 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzol (12) aus 8

2.0 g (7 mmol) **8** wurden mit 19 g 3 N-NaOH unter Rühren 30 min auf 70° erwärmt. Dann wurde auf 0° gekühlt, der Niederschlag in heißem Wasser gelöst und unter Kühlung und Rühren mit Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wurde aus Essigester umkristallisiert. Rote Kristalle (= **11**); Schmp. 215–222° (Zers. und Sublim.) (Lit.³) 215–220°. 0.5 g **11** wurden in 20 g Ethanol mit 0.03 g Palladium/Kohle (10 %) unter Schütteln hydriert. Nach 1 h wurde unter Stickstoff abfiltriert und i.Vak. eingedampft. Farblosgraue Kristalle (= **12**); Schmp. 230° (Zers.) (Lit.⁴) 215–220°.

3-(2-Hydroxy-phenoxy)-propansäure 17a

Zu 14.8 g (0.1 mol) **14** und 150 g 30 proz. Hydrogenperoxid ließ man langsam unter Rühren 7 ml 70 proz. Perchlorsäure zutropfen. Dann wurde 4 d bei 20° (Wasserbad) gerührt und der Niederschlag aus Wasser mit Kohlezusatz umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. 131° (Lit.⁵) 128–130°. Ausb. 17.3 g (95 % d. Th.).

8-Hydroxy-chroman-4-on (18)

Eine unter Kühlung hergestellte Mischung von 100 g 85 proz. Phosphorsäure und 50 g Phosphorpentoxid wurde nach Zusatz von 9.1 g (0.05 mol) **17a** langsam unter Rühren auf 105° erhitzt. Nach 4 h wurde abgekühlt und auf 500 g zerstoßenes Eis gegeben. Der Niederschlag wurde aus Ethanol/Wasser 15:85 umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. 169° (Lit.⁵) 169°.

3,4-Dihydro-2H-benzodioxepin-2-on (15)

9.1 g (0.05 mol) **17a** wurden in 70 g Acetanhydrid 4 h rückfließend erhitzt. Dann wurde i.Vak. eingedampft, der Rückstand in 100 ml Chloroform gelöst, die Lösung je zweimal mit 15 ml 3N-NaOH und Wasser ausgeschüttelt und destilliert. Farblose, viskose Flüssigkeit: Sdp.₁₀ 153°. C₉H₈O₃. Ber.: C 65.9 H 4.91 Mol.-Masse 164.2; Gef.: C 65.6 H 4.73 Mol.-Masse 164 (ms). IR(KBr): 1775 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.86 (t,2H), 4.58 (t,2H), 7.15 (s,4H).

Dibenzo[b,i][1,4,8,11]tetraoxa-tetradecan-6,15-dion (13)

3.6 g (20 mmol) **17a** wurden in 200 g absol. Benzol unter Zusatz von 10.0 g p-Toluolsulfonsäure 16 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde je zweimal mit Wasser, 2N-NaOH und wieder Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingedampft und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. 185°. C₁₈H₁₆O₆. Ber.: C 65.9 H 4.91 Mol.-Masse 328.3; Gef.: C 65.8 H 4.99 Mol.-Masse 328. IR(KBr): 1775 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.00 (t,4H), 4.37 (t,4H), 6.8–7.4 (m,8H).

Literatur

- 1 79. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten, 78. Mitt.: F. Eiden und E.G. Teupe, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 591 (1979).
- 2 Über die Baeyer-Villiger-Reaktion: C.H. Hassall in Organic Reactions, Vol. IX, S. 73, J. Wiley and Sons. Inc., New York-London-Sydney 1964.
- 3 K. Loewy, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 19, 2385 (1886); R. G. Jones und H. A. Shoule, J. Am. Chem. Soc. 67, 1034 (1945).
- 4 R. Nietzki und F. Schmidt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 21, 2374 (1888); O. Neunhoeffer und W. Pelz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 72, 433 (1939).
- 5 Literatur dazu: F. Eiden und C. Schmitz, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 529 (1976).

[Ph 54]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 746-751 (1979)

Ungesättigte Oxime, 22. Mitt.¹⁾**2-Alkoximino-4-phenylbutene**

Bernard Unterhalt* und Hildegard Koehler**

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn
Eingegangen am 13. November 1978

4-Phenyl-3-buten-2-on-oxim (**1**) wird methyliert und benzyliert. Die isomeren Ether **3,4** und **5** lassen sich durch DC trennen und werden NMR-spektroskopisch untersucht.

Unsaturated Oximes, XXII:**2-Alkoximino-4-phenylbutenes**

4-Phenyl-3-buten-2-one oxime (**1**) is reacted with methylating and benzylating agents. The isomeric ethers **3, 4** and **5** are separated by thin-layer chromatography and studied by nmr spectroscopy.

Widersprüchliche Literaturangaben zu der Alkylierungsreaktion an Oximen waren Veranlassung für uns, das Verhalten von (E)- und (Z)-4-Phenyl-3-buten-2-on-oxim (**1**) zu untersuchen²⁾. Wir setzten das bei der Darstellung anfallende (E/Z)-Gemisch **1** (E:Z~4:1) sowie die vorher dc getrennten Isomere (E) -**1** und (Z) -**1** und deren Natriumsalze zunächst mit einigen Methylierungsagentien um und überprüften die