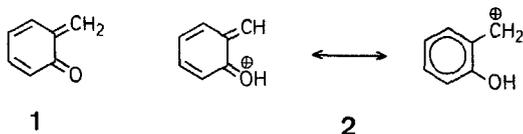


## Ein einfacher Weg in die Chroman- und Chromen-Reihe<sup>1</sup>

Richard R. SCHMIDT und Irmela NEUMANN

Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart, D-7 Stuttgart 1, Azenbergstraße 14

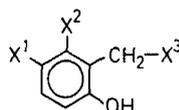
*o*-Chinonmethide (z. B. **1**) bzw. deren protonierte Formen (**2**) sind im allgemeinen<sup>2</sup> instabil. Verbindung **1** kann jedoch *in situ* erzeugt werden; die Cycloaddition an Olefine und Enoläther führt in mäßigen Ausbeuten zu Chromanen<sup>3-6</sup>. Chromane lassen sich jedoch in weit besserer Ausbeute durch Cycloaddition von **2** an Olefine und Enoläther synthetisieren<sup>6,7</sup>, wobei offensichtlich die Polarität der Additionspartner das Ergebnis positiv beeinflusst. Bei Verwendung von *o*-Benzochinonmethid (**1**) sollten gute Ergebnisse jedoch nicht nur durch Protonierung zu **2** erreicht werden, sondern auch durch Verwendung polarerer Olefine als Additionspartner, z. B. von Olefinen mit stark elektronenliefernden Substituenten. Aus diesem Grund wurden Enamine und Enamide als Reaktionspartner eingesetzt.



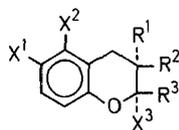
Verwandte Reaktionen sind die Umsetzung von Salicylaldehyd<sup>8</sup>, Salicylsäure und -Derivaten<sup>9,10</sup> sowie von Heterodienen<sup>11</sup> mit Enaminen. Auch über Cycloadditionen durch Thermolyse von *o*-Hydroxy-benzylaminen ist berichtet worden<sup>12</sup>.

Zur *in situ*-Bildung der *o*-Chinonmethide **1** wurde die Basen-Behandlung von *o*-Hydroxy-benzylhalogeniden herangezogen<sup>6</sup>. Die Umsetzung der 2-Hydroxy-5-nitro-benzylhalogenide **3** mit den Enaminen 1-Morpholino-cyclohexen, *trans*-1-Morpholino-propen und 1-Piperidino-cyclohexen führt so in guten Ausbeuten zu den Chroman-Derivaten **5**, **6** und **7**. Dabei hat die Verwendung des Benzylchlorids **3a** bzw. des Benzylbromids **3b** als Ausgangsstoff keinen Einfluß auf die Ausbeute. Ebenso liefert die Umsetzung von 2-Hydroxy-6-nitro-benzylchlorid mit den Enaminen 1-Morpholino-cyclohexen und *trans*-1-Morpholino-buten-(1) die Chromane **8** und **9**. Die Reaktionen werden am besten in Äthern durchgeführt; besonders bewährt hat sich 1,2-Dimethoxy-äthan. Für vollständigen Umsatz des Ausgangsstoffes ist mindestens die doppelte molare Menge Enamin oder die äquimolare Menge einer Hilfsbase erforderlich.

Das nicht genügend basische Enamid N-Vinyl-pyrrolidon kann nur in Gegenwart einer Hilfsbase mit **3a** umgesetzt werden. Unter Zusatz von molaren Mengen Triäthylamin oder anderen tertiären Aminen erhält man so das Chroman-Derivat **10**.

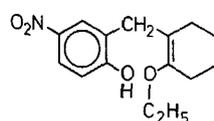


	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>
<b>3a</b>	-NO <sub>2</sub>	H	Cl
<b>3b</b>	-NO <sub>2</sub>	H	Br
<b>4</b>	H	-NO <sub>2</sub>	Cl

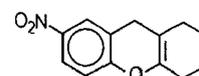


	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>5</b>	-NO <sub>2</sub>	H	H <sup>a</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		-N<img alt="piperidine ring" style="vertical-align: middle;"/>
<b>6</b>	-NO <sub>2</sub>	H	H <sup>a</sup>	CH <sub>3</sub>	H <sup>b</sup>	-N<img alt="piperidine ring" style="vertical-align: middle;"/>
<b>7</b>	-NO <sub>2</sub>	H	H <sup>a</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		-N<img alt="piperidine ring" style="vertical-align: middle;"/>
<b>8</b>	H	-NO <sub>2</sub>	H <sup>a</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		-N<img alt="piperidine ring" style="vertical-align: middle;"/>
<b>9</b>	H	-NO <sub>2</sub>	H <sup>a</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-N<img alt="piperidine ring" style="vertical-align: middle;"/>
<b>10</b>	-NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	-N<img alt="pyrrolidine ring" style="vertical-align: middle;"/>
<b>11</b>	-NO <sub>2</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		-O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

H<sup>a</sup> und H<sup>b</sup> bezieht sich auf die N.M.R.-Daten (Tab. 1).



**12**



**13**

Tab. 1. Ausbeute und Eigenschaften der Chromane 5-9

Chroman-Derivat	Ausbeute %	F	Analyse				N. M. R. (in CDCl <sub>3</sub> )			
			$\tau$ H <sub>a</sub>	$\tau$ H <sub>b</sub>	J <sub>ab</sub>	Hz				
5	90	148°	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ber.	C 64.13	H 6.97	N 8.80	7.8 (m)	—	—	
			(318.4) gef.	63.89	6.90	8.52				
6	65	130-131°	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ber.	C 60.42	H 6.52	N 10.07	7.3-8.0 (m)	5.53 (2)	8.9	
			(278.3) gef.	60.12	6.42	10.28				
7	60	133-134°	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ber.	C 68.33	H 7.65	N 8.85	7.8 (m)	—	—	
			(316.4) gef.	68.29	7.66	8.68				
8	58	114°	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ber.	C 64.13	H 6.97	N 8.80	7.8 (m)	—	—	
			(318.4) gef.	63.98	6.88	8.85				
9	60	78-80°	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ber.	C 61.63	H 6.90	N 9.58	7.8-8.5 (m)	5.54 (2)	8.6	
			(292.3) gef.	61.67	6.92	9.53				

Die Strukturen der Verbindungen 5-10 wurden N.M.R.-spektrometrisch gesichert (Tab. 1). Diese Verbindungen wurden als Enantiomeren-Gemische isoliert. Diastereoisomere als Folge einer *cis*- und *trans*-Addition oder einer 180°-Rotation um die C—C-Bindung des Enamins wurden nicht beobachtet. Die J<sub>ab</sub>-Kopplungen bei 6 und 9 sind nur mit einer *cis*-Addition an die oben erwähnten *trans*-Enamine vereinbar.

Das Auftreten eines *o*-Chinonmethids als Zwischenstufe bei dieser Cycloaddition wird durch folgende Beobachtungen gestützt. Die Ausbeute an 5 ist unabhängig von der Verwendung von 3a oder 3b als Ausgangsstoff. Die glatte Reaktion des N-Vinylpyrrolidons bei Verwendung von Hilfsbasen spricht für die Bildung einer einheitlichen reaktiven Zwischenstufe im ersten Reaktionsschritt. (Die *cis*-Addition ist eher von einem *o*-Chinonmethid als von einem elektrophilen Benzylhalogenid zu erwarten). Der Verlauf des Cycloadditionsschrittes muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Die Säurebehandlung von 5 und 7 in äthanolischer Lösung führt zur Substitution des sekundären Amin-Restes durch die Äthoxy-Gruppe. Als Reaktionsprodukt wird erwartungsgemäß (nach N.M.R.-Spektrum) jeweils das Chroman-Derivat 11 und als Nebenprodukt das ringoffene Eliminierungsprodukt 12 erhalten.

Behandlung von 5 oder 7 mit Säure in einem aprotischen Lösungsmittel gibt das entsprechende Chromen 13.

#### 4a-Morpholino-7-nitro-*cis*-1,2,3,4,4a,9a-hexahydro-xanthen (5):

Zu einer Lösung von 1-Morpholino-cyclohexen (3.34 g, 20 mmol) in absolutem 1,2-Dimethoxy-äthan (50 ml) wurde 2-Hydroxy-5-nitro-benzylchlorid (3a; 1.87 g, 10 mmol) gegeben. Es bildeten sich allmählich farblose Kristalle von Enamin-hydrochlorid. Die Kristalle wurden nach 12 Stunden abfiltriert, die Mutterlauge eingeeengt und das zurückbleibende 5 aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute: 3.05 g (95%); farblose Nadeln, F: 148°.

Analog wurden die Verbindungen 6-9 erhalten (Tab. 1).

#### 6-Nitro-2-(2-oxo-pyrrolidino)-chroman (10):

Zu einer Lösung von 2-Hydroxy-5-nitro-benzylchlorid (3a; 1.87 g, 10 mmol) in absolutem N-Vinyl-pyrrolidon (15 ml) wurde tropfenweise Triäthylamin (1.01 g, 10 mmol) gegeben. Nach 4 Stunden wurde an der Ölpumpe eingeeengt, das Reaktionsgemisch mit Wasser behandelt und das reine Produkt 10 durch Chromatographie und Kieselgel mit Essigsäure-äthylester gewonnen; Ausbeute: 1.10 g (42%); F: 147-149°, aus Äthanol.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ber. C 59.54 H 5.38 N 10.68  
(262.3) gef. 59.73 5.46 10.48

#### 4a-Äthoxy-7-nitro-*cis*-1,2,3,4,4a,9a-hexahydro-xanthen (11) und 1-Äthoxy-2-(2-hydroxy-5-nitro-benzyl)-cyclohexen (12):

Verbindung 5 (0.32 g, 1 mmol) wurde in 1 M äthanolischem Chlorwasserstoff (10 ml) 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde eingeeengt, mit Wasser und Äther aufgenommen, die ätherische Phase abgetrennt, der Äther abgedampft und der Rückstand (11 + 12) an Kieselgel mit Benzol chromatographisch getrennt.

Verbindung 11. Ausbeute: 0.21 g (76%); F: 92°, aus Äthanol.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> ber. C 64.99 H 6.91 N 5.05  
(277.3) gef. 64.79 6.94 4.88

Verbindung 12. Ausbeute: 0.06 g (21%); F: 76°.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> ber. C 64.99 H 6.91 N 5.05  
(277.3) gef. 65.08 6.83 4.75

#### 7-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-xanthen (13):

Verbindung 5 (0.32 g, 1 mmol) wurde in einem Gemisch von Acetonitril (10 ml), 1,2-Dimethoxy-äthan (10 ml), und konz. Schwefelsäure (0.1 ml) 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser behandelt, das unlösliche 13 abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute: 0.16 g (70%); F: 114°.

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> ber. C 67.49 H 5.66 N 6.05  
(231.2) gef. 67.66 5.39 5.76

R. R. S. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe.

Eingang: 3. Januar 1972

<sup>1</sup> 2. Mitteilung über „die Synthese von Chromanen und Chromenen“. 1. Mitteilung s. Zitat 7.

<sup>2</sup> R. GOMPPER, R. R. SCHMIDT, E. KUTTER, Liebigs Ann. Chem. **684**, 37 (1965).

<sup>3</sup> K. HULTZSCH, J. Prakt. Chem. [2] **158**, 257 (1941); Angew. Chem. **60**, 179 (1948).

<sup>4</sup> G. R. SPRENGLING, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 2937 (1952).

<sup>5</sup> J. BRUGIDOU, H. CHRISTOL, C. R. Acad. Sci. **256**, 3149, 3323 (1963); Bull. Soc. Chim. France **1966**, 1974.

<sup>6</sup> M. WAKSELMAN, M. VILKAS, C. R. Acad. Sci. **258**, 1526 (1964).

<sup>7</sup> R. R. SCHMIDT, Tetrahedron Lett. **1969**, 5279.

<sup>8</sup> L. A. PAQUETTE, H. STUCKI, J. Org. Chem. **31**, 1232 (1966).

<sup>9</sup> G. V. BOYD, D. HEWSON, Chem. Commun. **1965**, 536.

<sup>10</sup> M. MIYANO, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 3958 (1965).

<sup>11</sup> G. TACCONI, A. GAMBA, F. MARIONE, G. DESIMONI, Tetrahedron **27**, 561 (1971).

<sup>12</sup> M. v. STRANDTMANN, M. P. COHEN, J. SHAVEL, J. Heterocyclic Chem. **7**, 1311 (1970).