

T. Széll und F. Eiden

## Über die Kostanecki-Robinson-Reaktion von 2-Hydroxy- $\omega$ -formylacetophenon<sup>1)</sup>

Aus dem Institut für Angewandte Chemie der Universität Szeged und dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München  
(Eingegangen am 12. Februar 1971)

Die bei der Darstellung von 3-Acetylchromon(4) durch Reaktion von 2-Hydroxy- $\omega$ -formylacetophenon(1) mit Acetanhydrid/Natriumacetat (Kostanecki-Robinson-Reaktion) gefundenen Zwischenprodukte wurden als Acylal 2 bzw. Enolacetat 3 formuliert. 3 kann auch mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge in 4 umgewandelt werden.

### On the Kostanecki-Robinson-Reaction from 2-Hydroxy- $\omega$ -formylacetophenone

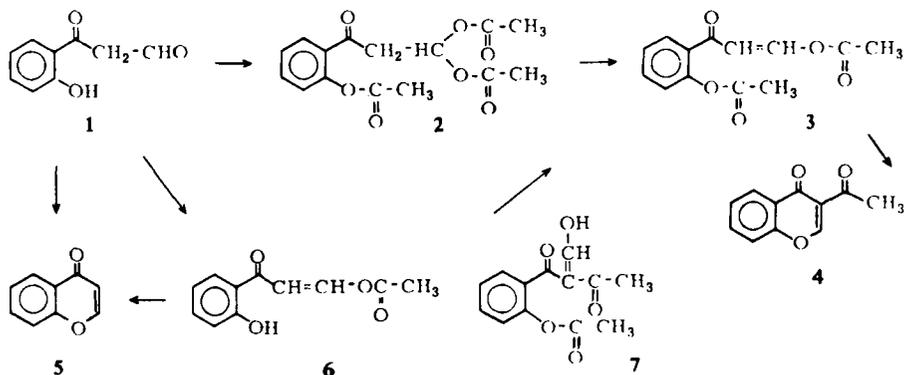
The intermediary products found during the preparation of 3-acetylchromone (4) by the reaction of 2-hydroxy- $\omega$ -formylacetophenone (1) with acetic anhydride/sodium acetate (Kostanecki-Robinson-Reaction) were described as acylal 2 and enolacetate 3. With alcoholic-aqueous alkali 3 can be converted into 4.

Wie wir vor einiger Zeit beschrieben haben, reagiert 2-Hydroxy- $\omega$ -formylacetophenon (1) mit Acetanhydrid/Natriumacetat zum 3-Acetylchromon (4); ein Nebenprodukt wurde als Enolester 3 formuliert<sup>2)</sup>.

Kürzlich wurde an einer Reihe von Beispielen gezeigt, daß bei der Kostanecki-Robinson-Reaktion Trans-Enolester als Zwischenprodukte auftreten können<sup>3,4)</sup>. Diese lassen sich in wäßrigen und nichtwäßrigen Lösungsmitteln in Gegenwart von Basen zu Chromonen cyclisieren<sup>4,5)</sup>.

Im NMR-Spektrum von 3 sprechen die Vinylprotonen-Signale mit einer Kopplungskonstanten von 12 Hz für eine Trans-Anordnung. Wir haben deshalb untersucht, ob die Bildung von 4 über 3 verläuft, ob also 3 als Zwischenprodukt bei der Umsetzung von 1 nach Kostanecki-Robinson auftreten kann.

- 1 34. Mitt. der Untersuchungen an 4-Pyronen. 33. Mit.: F. Eiden, H. Müller und G. Bachmann, Arch. Pharmaz. 305, 2 (1972).
- 2 F. Eiden und H. Haverland, Arch. Pharmaz. 300, 806 (1967).
- 3 T. Széll, L. Dózsai, M. S. Zarándy und K. Menyhárth, Tetrahedron (London) 25, 715 (1969).
- 4 T. Széll, K. Kovács, M. S. Zarándy und A. Erdöhelyi, Helv. chim. Acta 52, 2636 (1969).
- 5 T. Széll, J. chem. Soc. (London) 1971 C, 2041.



Tatsächlich erhielten wir beim Erhitzen von 3 in Acetanhydrid/Natriumacetat neben teerartigen Produkten das 3-Acetyl-chromon (4). Eine genauere Untersuchung zeigte, daß beim Erhitzen von 1 in Acetanhydrid/Natriumacetat zuerst das Acylal 2 gebildet wurde, dann daneben in zunehmender Menge der Enolester 3 entstand und schließlich, beim Erhitzen über eine Stunde, hauptsächlich 4 isolierbar war. Auch wenn mit 2 begonnen wurde, führte die Kostanecki-Robinson-Reaktion stets zu 4, wobei nach wenigen Minuten Reaktionszeit 2 in 3 umgewandelt worden war. Nach mehr als zwei Stunden Reaktionszeit konnte neben 4 ein gelbes Produkt isoliert werden, dessen Struktur wir, der Analysen, IR- und NMR-Spektren wegen, als Hydroxymethylen-benzoylacetone-Derivat 7 formuliert haben.

Das IR-Spektrum von 2 (in KBr) zeigt Ester-carbonylbanden bei 1780 und 1740/cm, eine Keton-carbonylbande bei 1693/cm. Im NMR-Spektrum (in  $\text{CDCl}_3$ ) lassen sich folgende Signale beobachten: 2,05 ppm (s, 6 H,  $-\text{C}(\text{OCOCH}_3)_2$ ); 2,34 ppm (s, 3 H  $\text{Ar}-\text{OCOCH}_3$ ); 3,42 ppm (d, J = 6 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 7,0 – 8,0 ppm (m, 5 H, arom. Protonen, Acylal-Proton).

Im IR-Spektrum von 7 (in KBr) treten drei Carbonylbanden auf: bei 1755, 1690 und 1670/cm. Das NMR-Spektrum (in  $\text{CDCl}_3$ ) zeigt bei 2,20 und 2,50 ppm zwei  $-\text{COCH}_3$ -Signale (s, je 3 H), bei 6,40 ppm (s, 1 H) ein Signal für das Hydroxymethylen-Proton; ein Aromaten-Multipllett bei 6,8 – 8,0 ppm (4 H) und bei 9,7 ppm ein OH-Singulett (1 H).

I konnte nach einem von Chattaway angegebenen Verfahren<sup>6</sup>) in den Enolester 6 verwandelt werden, eine gelbe Verbindung, die eine positive Eisenchlorid-Reaktion gab und mit Salzsäure zum Chromon 5 cyclisierte. Mit Acetanhydrid/Natriumacetat bildete 6 den Enolester 3, aus dem dann – wie bei anderen Enolestern<sup>7</sup>) – mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge das 3-Acetyl-chromon (4) entstand.

Im IR-Spektrum von 6 (in KBr) lassen sich Carbonylbanden bei 1780/cm (Enolester) und 1655/cm (unges. Keton) beobachten. Das NMR-Spektrum (in  $\text{CDCl}_3$ ) zeigt Signale bei 2,26 ppm (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 6,8 – 8,0 ppm (m, 5 H, aromatische und olefinische Protonen) und 12,50 ppm (s, 1 H, OH).

6 F. D. Chattaway, J. chem. Soc. (London) 1931, 2495.

7 T. Széll, G. Schöbel, und L. Balásperi, Tetrahedron (London) 25, 707 (1969).

Wir danken dem Ministerium für Erziehung, Ungarn, und dem Fonds der Chemischen Industrie, BRD, für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, Herrn Dr. P. Sohar, Pharmaceutical Research Institute, Budapest, für das Anfertigen und Diskutieren von Spektren.

## Beschreibung der Versuche

### 2-Hydroxy- $\omega$ -formyl-acetophenon (1)

Nach der von Schönberg<sup>8)</sup> angegebenen, von uns<sup>9)</sup> modifizierten Methode. Die zuerst in öli- ger Form anfallende Substanz wird durch Zusatz von Petroläther (Siedeber. 30 – 40°) kristallin. Schmp. 95 – 96° (Benzol/Toluol 1 : 3).

Kostanecki-Robinson-Reaktion von 1: Nach angegebener Vorschrift<sup>2)</sup> mit frisch destilliertem Acetanhydrid und frisch geschmolzenem und gepulvertem Natriumacetat sowie unter Verwendung von Lignoïn, das mit Schwefelsäure gereinigt, dann gewaschen, getrocknet und destilliert worden war.

Die Reaktion ist schwer reproduzierbar: 4 wurde bei allen Ansätzen isoliert (maximale Ausbeute 20 % d. Th.); bei 10 Ansätzen erhielten wir dreimal neben 4 den Enolester 3; bei drei Ansätzen kristallisierte aus dem Äthanolextrakt 7 aus; in zwei Fällen wurde daneben 2 in schlechten Ausbeuten isoliert.

### 1-[2'-Acetoxy-benzoyl]-1-hydroxymethylen-aceton (7)

Schmp. 192 – 193° (Äthanol)

$C_{13}H_{12}O_5$  (248,2)

Ber.: C 62,90 H 4,87

Gef.: C 62,74 H 4,90

### 1-[2'-Acetoxy-benzoyl]-2-diacetoxy-äthen (2)

Die Umsetzung von 1 g 1 und 0,5 g Natriumacetat wurde in 2 ml Acetanhydrid 4 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Dann wurde rasch mit Eis gekühlt und mit 10 ml Eiswasser zersetzt. Nach 1 Std. wurde dreimal mit 5 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte mit 5 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 5,3 % d. Th. (Bei einigen Ansätzen wurde zusätzlich 3 erhalten, insbesondere bei längeren Reaktionszeiten). Eisenchlorid-Reaktion negativ. Schmp. 76 – 78°; Mischschmp. von 2 und 3 zeigt deutliche Depression.

$C_{15}H_{16}O_7$  (308,3)

Ber.: C 58,44 H 5,23

Gef.: C 58,34 H 5,42

### 1-[2'-Acetoxy-benzoyl]-2-acetoxy-äthen (3)

A. aus 2: Je 0,1 g 2 und Natriumacetat wurden in 0,4 ml Acetanhydrid gelöst und 10 Min. auf 100° erhitzt. Es wurde dann rasch mit Eis gekühlt, mit Eiswasser versetzt und nach 3stdg. Stehen bei – 5° mit dreimal 1 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden dreimal mit 3 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der

8 A. Schönberg und A. Sina, J. Amer. chem. Soc. 72, 3396 (1950).

9 F. Eiden und H. Haverland, Chem. Ber. 100, 2554 (1967).

Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 77 – 79°. Substanz stimmte mit authentischer Probe von 3 überein.

B. aus 6: Je 5,2 g 6 und Natriumacetat wurden in 2 ml Acetanhydrid 5 Min. auf 100° erhitzt. Es wurde dann, wie unter A beschrieben, aufgearbeitet. Schmp. 77 – 79° (Äthanol), Ausbeute 39 % d. Th.

#### 3-Acetylchromon (4)

A. aus 3 im alkal. Medium: 0,1 g 3 wurde in 0,8 ml Äthanol gelöst und 1 ml 2n NaOH zugegeben. Es wurde 3 Min. auf 45° erwärmt, dann mit 1,5 ml 2n HCl angesäuert und über Nacht bei – 5° stehengelassen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Ligroin extrahiert. Schmp. 126 – 128° (Lit.<sup>2)</sup> 129°), Ausbeute 72 % d. Th.

B. aus 2 oder 3 nach Kostanecki-Robinson: Beim Erhitzen in Acetanhydrid/Natriumacetat entstand aus 2 oder 3 stets 4; Rohausbeute 17 – 31 % d. Th.; Schmp. nach Umkristallisieren: 127 – 128°.

#### Enolacetat des $\omega$ -2-Hydroxy-formyl-acetophenons (6)

1,0 g 1 wurde in 3,6 ml 10proz. Natronlauge gelöst und dann mit 4,5 g zerkleinertem Eis und 1 ml Acetanhydrid 15 Min. geschüttelt. Die gelbe Suspension wurde viermal mit 5 ml Tetrachlorkohlenstoff extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln, 97 – 99°; Eisenchlorid-Reaktion positiv.



Ber.:	C 64,07	H 4,88
Gef.:	C 64,36	H 4,63

#### Chromon (5)

A. aus 6: 0,21 g 6 wurden in gesättigter Äthanol-Lösung mit 1,5 ml 2 n HCl 3 Min. auf 50° erwärmt. Nach einer Woche Stehenlassen bei – 5° wurde der Niederschlag abgesaugt. Schmp. 57 – 58°; Ausbeute 80 % d. Th.; Substanz stimmte überein mit einer Vergleichsprobe von 5.

B. aus 1: 0,5 g 1 wurden mit 2 ml Acetanhydrid und 3 Tropfen HClO<sub>4</sub>-Lösung 1/2 Std. bei Raumtemp. umgesetzt. Es entstand ein gelber Niederschlag, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Ligroin umkristallisiert wurde. Schmp. 56 – 57°; Ausbeute 70 % d. Th. 5 wurde auch bei 1 1/2stdg. Erhitzen von 0,5 g 1 in 2 ml Acetanhydrid und 0,05 g p-Toluolsulfonsäure gebildet. Es wurde mit 4 ml Wasser versetzt, viermal mit 4 ml Tetrachlorkohlenstoff extrahiert, die vereinigten Extrakte getrocknet, abgedampft und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 57 – 58°; Ausbeute 60 % d. Th.

Anschrift: Dr. T. Széll, Ungarn, Szeged, J. A. T. E.; Béke épület; gegenwärtige Adresse: United Nations International School, 418 East 54th Street, New York, N. Y. 10022, USA;

Prof. Dr. F. Eiden, BRD, 8 München 2, Sophienstr. 10

[Ph 12]