

Synthesen und Umsetzungen von 4-Chromanonen

Von Hans-Joachim Kabbe* und Arno Widdig

Professor Herbert Grünwald zum 60. Geburtstag gewidmet

Zahlreiche Naturstoffe wie die pflanzlichen Insektizide Rotenon und Ageratochromen (Precocen), einige fungitoxische Phytoalexine, Inhaltsstoffe des Haschischs, Vitamin E und Blütenfarbstoffe enthalten das Chromangerüst. Vor mehreren Jahren fanden wir einen besonders einfachen Zugang zu dieser Heterocyclen-Klasse: Die Kondensation von *o*-Hydroxyacetophenonen mit aliphatischen Aldehyden und Ketonen in Gegenwart von Pyrrolidin führt in guten Ausbeuten zu 4-Chromanonen. Diese Synthese zeichnet sich durch einen breiten Anwendungsbereich aus; die Tabellen vermitteln einen Eindruck von der Fülle und Vielfalt der Substituenten. Untypisch verläuft die Umsetzung von *o*-Hydroxyacetophenonen z. B. mit Glyoxylsäure oder mit α,β -ungesättigten Ketonen. Die zum größeren Teil neuen Chromanone können unter anderem zur Herstellung von Chromonen, Chromenen und Chromanen sowie zum Aufbau von Tricyclen und höheren Ringsystemen verwendet werden.

1. Einführung

Benzopyranverbindungen^[**] sind in der Natur weit und in großem Formenreichtum verbreitet. Viele von ihnen weisen interessante Eigenschaften auf: Erwähnt seien die zu den Blütenfarbstoffen gehörenden Anthocyane und Flavone, von den Substanzen mit Wirkstoffcharakter die psychotropen Haschisch-Inhaltsstoffe (Tetrahydrocannabinol), die insektiziden Ageratochromene (Precocene) und Rotenon, die fungiziden Phytoalexine, Vitamin E sowie Cumarin und Catechin.

Die Verbindungsklasse wird deshalb seit langem intensiv bearbeitet; dem vielfältigen Interesse entspricht ein hoher Stand der Synthesen^[1]. Trotzdem lassen diese Verfahren (siehe auch Abschnitt 2.5) noch Wünsche offen: Teils sind die Edukte nur in engen Grenzen zu variieren, teils verhindern zu drastische Reaktionsbedingungen die Herstellung von Chromanen mit empfindlichen Substituenten. Neue Synthesen ohne diese Nachteile sind daher nach wie vor willkommen.

Bei einer Untersuchung^[2] über Umsetzungen von *o*-Acylphenolen mit Enaminen fanden wir, daß *o*-Hydroxyacetophenone 1 mit aliphatischen Aldehyden und Ketonen 2 in Gegenwart von Pyrrolidin 4 zu 4-Chromanonen 3 cyclisieren^[3,4]. Diese Reaktion eignet sich für die Herstellung einer Fülle verschiedenartig substituierter Derivate; die milden Bedingungen ermöglichen die Umsetzung von Edukten mit labilen Gruppen, und zudem lässt sich die Synthese wegen ihrer einfachen Durchführung leicht in einen größeren Maßstab übertragen. Sie eröffnet damit den erwünschten Zugang zu neuen Chromanen, bietet aber auch für bekannte Benzopyrane oft eine nützliche oder bessere Alternative. Im folgenden werden die präparative Brauchbarkeit der Methode an einigen Beispielen erläutert und Anwendungsbereich sowie Grenzen der Reaktion abgesteckt.

2. Herstellung von 4-Chromanonen

2.1. Pyrrolidin-katalysierte Synthesen

o-Hydroxyacetophenone 1 reagieren mit aliphatischen Aldehyden und Ketonen 2 in Gegenwart von Pyrrolidin 4 zu 4-Chromanonen 3 [Gl. (a)]. Tabelle 1 enthält Beispiele von 4-Chromanonen 3, an denen die Variationsmöglichkeit der Substituenten demonstriert werden soll^[4g].

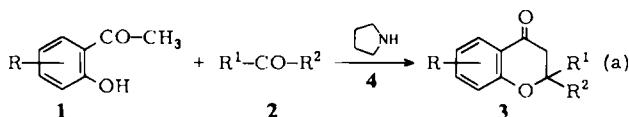


Tabelle 1. Nach Gl. (a) hergestellte 4-Chromanone 3.

R	R ¹	R ²	Ausb. [%]	Fp [°C] Kp [°C/Torr]
3a	H	CH(CH ₃) ₂	93	125/0.07
3b	H	C(CH ₃) ₃	78	54–56 [5]
3c	H	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	79	175/0.1
3d	H	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	30	185/0.05
3e	H	CH ₃	65	88–90 [6]
3f	6-CH ₃ O	H	62	53–55
3g	7-OH	—(CH ₂) ₅ —	73	170–171
3h	H	—(CH ₂) ₄ —	85 [a]	38–39
3i	H	CH ₃	55 [b]	130/0.1
3k	6-OH	CH ₃	74	79–81
3l	6-Cl	CH ₃	61 [c]	92–94
3m	6-OH	CH ₃	66 [c]	164–166
		5,7,8-(CH ₃) ₃		
3n	6-CH ₃ O	CH ₃	61 [c]	76–78
3o	H	(CH ₂) ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	75	185/0.1
3p	6-Cl	CH ₃	81	180/0.1
3q	6-CH ₃ O	CH ₃	66	175/0.1
3r	6-COOH	—(CH ₂) ₄ —	73	229–231

[a] 86% nach Gl. (b) aus vorgebildetem Enamin 5 [3]. [b] Halbstündiges Rühren mit 2 N HCl lässt die Acetalgruppe intakt. [c] Mit 1.5 Äquivalenten Pyrrolidin (zum Neutralisieren der Carboxygruppe) in Toluol, wasserfrei.

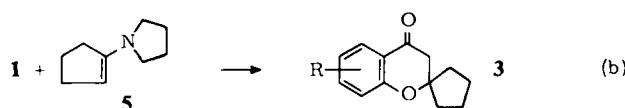
In der einfachsten Ausführung mischt man 1, 2 und 4 etwa im Verhältnis 1:1:0.5 in Toluol, lässt einige Zeit stehen und erhitzt unter Verwendung eines Wasserabscheiders zum Sieden. Die Ausbeute beträgt ca. 60–90%. Zu einem geringen Teil – meist unter 15% – bilden sich dabei

[*] Dr. H. J. Kabbe, Dr. A. Widdig
Zentralbereich Forschung und Entwicklung der Bayer AG
D-5090 Leverkusen-Bayerwerk

[**] 4-Chromanone werden seit einigen Jahren in Chemical Abstracts als 2,3-Dihydro-4H-1-benzopyran-4-one bezeichnet. Wir verwenden in dieser Übersicht die IUPAC-Nomenklatur (Regel B-2.12).

auch 4-Pyrrolidinochromene **34** (vgl. Abschnitt 2.3.3). Zur Erhöhung der Ausbeute hydrolysiert man deshalb vor der Aufarbeitung mit verdünnter Salzsäure und isoliert die Endprodukte durch Destillation oder Umkristallisieren^[3].

Anstelle der Carbonylverbindungen **2** können auch deren durch Umsetzung mit Pyrrolidin erhaltene Enamine (z.

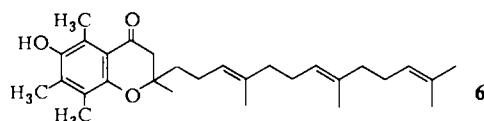


B. 5) verwendet werden [Gl. (b)]. Diese Variante ergibt die Chromanone **3** in etwa gleichen Ausbeuten wie die Reaktion nach Gl. (a), wenn man **1** und das Enamin in Toluol oder Methanol erhitzt^[3], bietet jedoch normalerweise keine Vorteile.

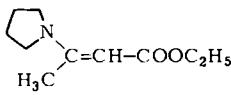
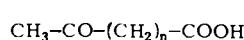
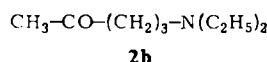
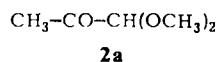
Saure Gruppen in **1** oder **2** (Carboxy- und weitere phenolische Hydroxygruppen) müssen vorher neutralisiert werden, am einfachsten durch zusätzliches Pyrrolidin^[3] (siehe **3g**, **3k-n**, **3r** in Tabelle 1).

2.2. Anwendungsbereich und Grenzen der Reaktion

Tabelle 1 gibt einen Eindruck von der Anwendungsbreite der Synthese. Die milden Bedingungen ermöglichen auch die Herstellung von **3** mit empfindlichen Substituenten. Die meisten anderen Chromanon-Synthesen sind in der letzten Stufe säurekatalysiert, d. h. sie sind für Verbindungen mit säurelabilen Gruppen ungeeignet. So wird zum Beispiel bei 4-Oxotocotrienol **6** die isoprenoide Seitenkette in Gegenwart von Säuren cyclisiert^[7]; unter den Bedingungen der Chromanon-Synthese nach Gl. (a) entsteht **6** mit ca. 80% Ausbeute aus 2,5-Dihydroxy-3,4,6-trimethylacetophenon und Farnesylaceton^[4].



Auch Acetal- (**2a**), Amino- (**2b**) sowie Carboxygruppen (**2c**) bleiben bei der Synthese unverändert. Sterisch anspruchsvolle Reste behindern den Reaktionsverlauf nicht, wie die Synthese von 2-*tert*-Butyl-4-chromanon **3b** zeigt (früher auf vierstufigem Weg erzeugt^[5]).



Damit steht für diese Synthese der große Vorrat der *o*-Hydroxyacetophenone **1** und der noch größere an aliphatischen Carbonylverbindungen zur Verfügung, die weitgehend (Ausnahmen siehe Abschnitt 2.3) in diesem Verfahren genutzt werden können.

Limitierungen ergeben sich dort, wo β -Dicarbonylverbindungen **2** mit **4** stabile Endprodukte bilden. So reagiert

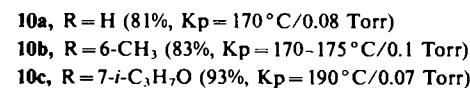
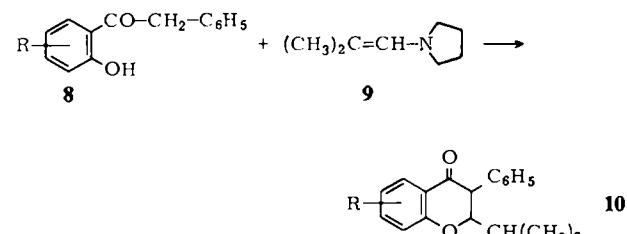
z. B. das aus Acetessigester und Pyrrolidin entstehende Enamin **7** – ein vinyliges Urethan – nicht mehr im Sinne von Gl. (b).

Im Gegensatz zu **1** und **2** kann der basische Katalysator praktisch nicht variiert werden. In allen untersuchten Fällen erwies sich Pyrrolidin als weitaus am besten; mit anderen sekundären Aminen (Piperidin, Morpholin, Diethylamin) bilden sich die Chromanone viel langsamer oder gar nicht. Diese Sonderstellung des Pyrrolidins bei Enamin-Reaktionen ist bekannt^[8, 9, 50].

Auch die Anwendung von Natronlauge und tertiären Aminen (Triethylamin, Diazabicyclononen, *N*-Methylpyrrolidin) führt nicht zum Erfolg. Diese Beobachtungen legen die Annahme nahe, daß Pyrrolidin nicht nur als Base („Protonenfänger“) reagiert, sondern über Zwischenprodukte in die Synthese eingeht (siehe Abschnitt 2.4). Die relativ enge Begrenzung auf Pyrrolidin als Katalysator dürfte ein Grund dafür sein, daß diese formal so einfache Chromanon-Synthese erst 1976 gefunden wurde.

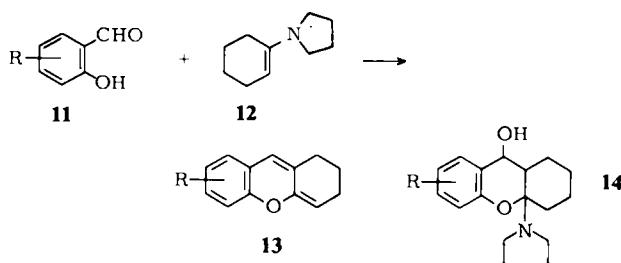
Der Zusatz von etwa 30–80 Mol-% Pyrrolidin als „Katalysator“ ist erfahrungsgemäß für einen befriedigenden Reaktionsverlauf erforderlich. Diese Menge kann im Prinzip verringert werden, wobei sich allerdings die Reaktionszeiten wesentlich verlängern. Auch muß man berücksichtigen, daß ein Teil der Base für Nebenprodukte (z. B. für 4-Pyrrolidinochromene, vgl. Abschnitt 2.3.3) verbraucht wird.

Die Veränderung des Acylrestes in **1** hat mehrere Konsequenzen. Verwendet man anstelle der *o*-Hydroxyacetophenone **2**-Acylphenole mit längeren Alkylketten, so sinkt die Ausbeute stark. Erst wenn die Methylengruppe des Acylrestes zusätzlich aktiviert ist wie etwa in der Phenylacetylgruppe, können z. B. 2-Isopropyl-isoflavanone **10** mit befriedigenden Ausbeuten erhalten werden. Dazu erwärmt man **8** und **9** ohne Lösungsmittel 2–5 h auf 100–125 °C. Diese Reaktion gelingt allerdings nur mit aus Aldehyden vorgebildeten Enaminen; die freien Carbonylverbindungen setzen sich ebensowenig mit **8** um wie die von Ketonen abgeleiteten Enamine (z. B. **5**). Isopropyl- und Phenylgruppe in **10** sind überwiegend (ca. 75%) *trans*-ständig angeordnet.

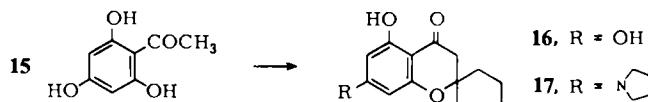


Erwähnt sei, daß Salicylaldehyde **11** mit einigen von Pyrrolidin abgeleiteten Enaminen wie **12** anders reagieren; man erhält in relativ engen Grenzen die Xanthene **13**^[2], wobei die intermediären Hydroxyamine **14**^[10] nacheinander Wasser und Pyrrolidin abspalten.

In Phloroglucin lassen sich ein oder zwei Hydroxygruppen gegen andere nucleophile Gruppen austauschen^[11]. So entsteht aus **15**, Cyclopentanon und Pyrrolidin nicht das



Dihydroxychromanon **16**, sondern dessen Substitutionsprodukt **17** als Hauptprodukt.



2.3. Sonderfälle

2.3.1. Glyoxylsäure

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß Oxocarbonsäuren gut zu Chromanonen umgesetzt werden können. Anders als bei ungesättigten Ketonen (siehe Abschnitt 2.3.2) spielt es dabei keine Rolle, ob beide Funktionen benachbart (siehe **3l**) oder durch mehrere Methylengruppen getrennt sind (siehe **3m**, **3n**).

Bei Glyoxylsäure **18**, dem Anfangsglied der Oxoalkancarbonsäuren, bleibt die Umsetzung jedoch nicht auf der Primärstufe **20** stehen. Addition eines zweiten Moleküls **18**, Wasserabspaltung und Stabilisierung zum Chromongerüst führen mit guter Ausbeute zu den Dicarbonsäuren **19**^[12] (Tabelle 2).

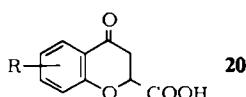
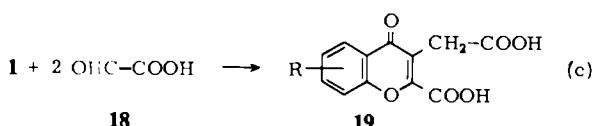


Tabelle 2. Nach Gl. (c) hergestellte Dicarbonsäuren **19** [a].

R	Bedingungen	Ausb. [%]	Fp [°C]
19a	H	6 d/25 °C	232-234
19b	7-CH ₃	6 d/25 °C	147-148
19c	6-Cl	4 h/60 °C	253-255
19d	7-Cl	6 d/25 °C	150-152
19e	6,8-Cl ₂	5 d/25 °C	230-232
19f	6-CH ₃ O	4 h/60 °C	219-221
19g	7,8-(CH ₃ O) ₂	6 h/60 °C	230-232

[a] **1** und **18** werden im stöchiometrischen Verhältnis verwendet (hier also 1:2). Man neutralisiert **18** mit Natronlauge oder Pyrrolidin **4** und bringt die Kondensation mit ca. 0.5 Äquivalenten **4** in Gang. Als Lösungsmittel eignet sich Wasser, eventuell im Gemisch mit Methanol oder Isopropanol. Bei 70-80 °C ist die Reaktion in 1 h beendet; einwöchiges Stehenlassen bei Raumtemperatur gibt noch etwas höhere Ausbeuten. - Aus den wäßrigen Lösungen der Salze von **19** können die Säuren mit verdünnter Salzsäure ausgefällt werden.

In siedendem Acetylchlorid (vier- bis achtfacher Überschuß, 10 h 25 °C, 10 h Rückfluß) entstehen aus **19** die Anhydride **21**, aus denen man die Imide **22** herstellen kann

(Tabelle 3). Deren Reaktion mit Diazoniumsalzen^[13] führt zu sehr farbstarke gelben Pigmentfarbstoffen wie **23**. Veresterung von **19a** mit Ethanol gibt den Diethylester **24**, der als einzige Verbindung dieser Serie auf einem anderen Wege schon früher hergestellt worden ist^[14].

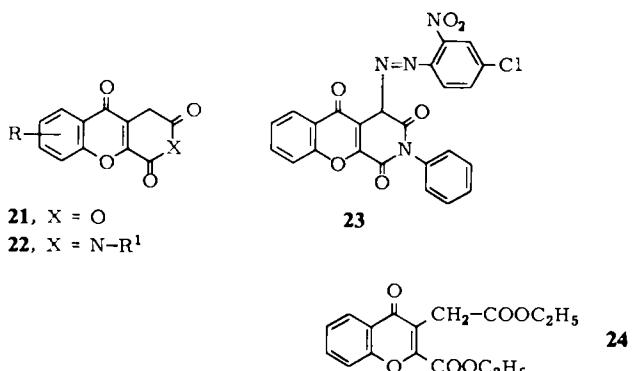


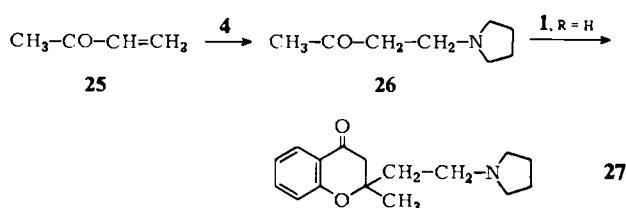
Tabelle 3. Aus den Dicarbonsäuren **19** hergestellte Anhydride **21** und Imide **22**; Ausbeute bezogen auf **19** bzw. **21**.

X	R	Ausb. [%]	Fp [°C]
21a	O	H	86
21b	O	6-CH ₃	69
21c	O	6-Cl	83
21d	O	7-Cl	74
21e	O	7-CH ₃ O	79
22a	C ₆ H ₅ N	H	86
22b	4-ClC ₆ H ₄ N	H	65
22c	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ N	H	70
22d	C ₆ H ₅ CH ₂ N	6-Cl	53

2.3.2. α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

Die Verbindungen **3k** und **6** zeigen, daß von der CO-Gruppe weiter entfernte Doppelbindungen in der Carbonylkomponente den Benzopyranon-Ringschluß nicht behindern. Arbeitet man jedoch mit α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen, so nehmen die Umsetzungen einen anderen Verlauf. Zwei Reaktionsweisen haben wir beobachtet.

Aus **1**, R = H, und Methylvinylketon **25** entsteht mit ca. 50% Ausbeute **27**. Daß das Primäraddukt **26** als Zwischenstufe fungiert, läßt sich durch Umsetzung von **25** mit Pyrrolidin **4** (kleiner Unterschluß) zu **26** nachweisen^[15], das mit **1** und weiterem **4** zu **27** reagiert.



Völlig anders verhält sich Mesityloxid **28**. Setzt man **1**, R = H, mit **28** um, so erhält man 2,2-Dimethyl-4-chromanon **29a** (= **3e**), also das gleiche Produkt wie mit Aceton, und zwar in etwas besserer Ausbeute (75% gegenüber 65%). Auch mit **30** wird **29** gebildet. Tabelle 4 enthält Beispiele für **29**.

Beide Varianten bieten einen basekatalysierten Zugang zu dem in der Natur häufiger anzutreffenden 2,2-Dime-

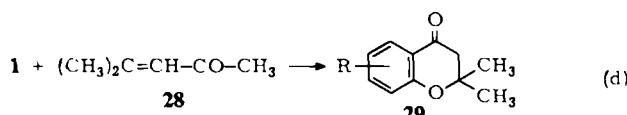
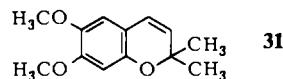


Tabelle 4. Nach Gl. (d) hergestellte 2,2-Dimethylchromanone **29** [a].

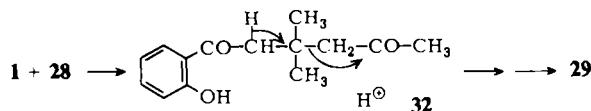
R	Ausb. [%]	Fp [°C]
29a	75	88–90
29b	79	[b]
29c	79	71–72
29d	63	87–89
29e	69	68–70
29f	50	98–100
29g	40	72–74

[a] Man löst **1**, **28** und Pyrrolidin in Toluol und erwärmt nach 24 h wenige h zum Sieden. Anschließend arbeitet man wie bei der Isolierung von **3** (Abschnitt 2.1) mit 2 N Salzsäure auf und isoliert **29** durch Destillation. [b] $K_p = 110\text{--}115\text{ }^\circ\text{C}/0.05\text{ Torr}$.

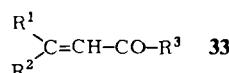
thylchroman-System. Ein Beispiel ist das insektizide Ageratochromen (Precocen) **31**^[16].



29 bildet sich vermutlich durch eine Sequenz von Michael-Addition (**1** an **28**) und Retro-Michael-Spaltung (von **32**). Einzelheiten sind noch unklar.

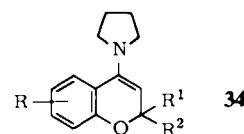


Im Endprodukt **29** verbleibt nur einer der beiden – im Falle von **28** und **30** identischen! – Bausteine dieser Aldol-Addukte. Weitere Versuche, mit ungesättigten Aldehyden und Ketonen vom Typ **33** gezielt nur den $\text{R}^1-\text{C}-\text{R}^2$ -Teil in das Chromanon einzubringen, blieben ohne Erfolg; entweder konnten keine definierten Folgeprodukte isoliert werden oder die Reaktion verlief anders (z. B. mit Methylvinylketon **25** zu **27**).



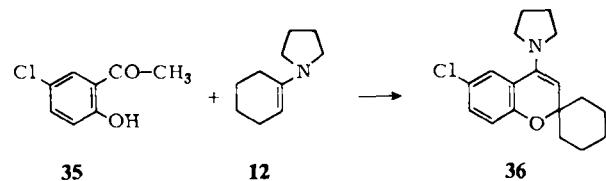
2.3.3. Pyrrolidinochromene

Bei der Herstellung der 4-Chromanone nach Gl. (a) und (b) entsteht neben **3** ein gewisser Anteil (meist unter 15%)



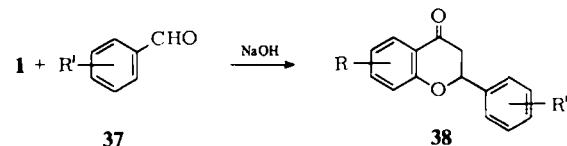
der 4-Pyrrolidinochromene **34**. Diese Nebenreaktion interessiert, weil die Enamine **34** nicht aus 4-Chromanonen **3** und Pyrrolidin zu erhalten sind^[17]. Ihre somit überraschende Bildung sollte Rückschlüsse auf den Reaktionsverlauf ermöglichen.

Wir haben die Entstehung und den Anteil der Enamine **34** nicht im einzelnen quantitativ untersucht, da sie bei der Herstellung von **3** unerwünschte Nebenprodukte sind, die den zusätzlichen Hydrolyseschritt bei der Aufarbeitung bedingen. In einem Fall jedoch – Umsatz des Enamins **12** mit **35** im Verhältnis 1.1:1 in Petrolether, 2 d bei 25 °C – erhält man **36** mit 56% Ausbeute^[18] (neben ca. 15% **3s**); in Methanol entstehen je ca. 40% **36** und **3s**.



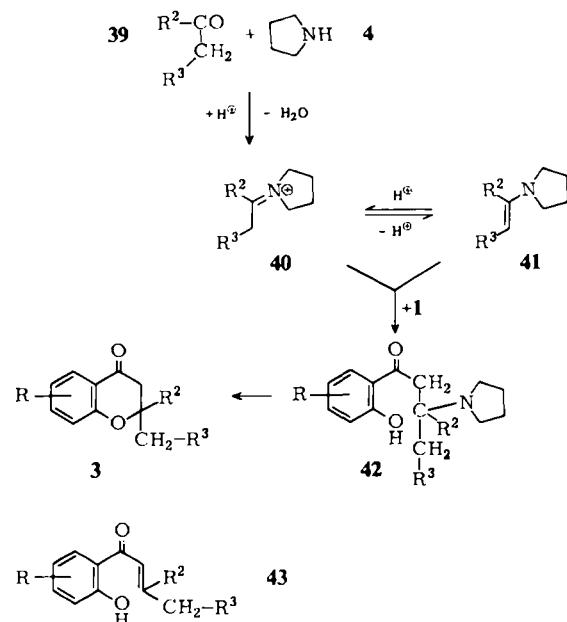
2.4. Reaktionsverlauf

Formal wird bei unserer Chromanon-Synthese aus **1** und **2** lediglich Wasser abgespalten. Einen Spezialfall dieser Reaktion kennt man schon sehr lange: Setzt man **1** mit aromatischen Aldehyden **37** in Gegenwart von Natronlauge um, so entstehen in zumeist guten Ausbeuten die Flavanone **38**^[19]. Diese Synthese ist vor einigen Jahren op-



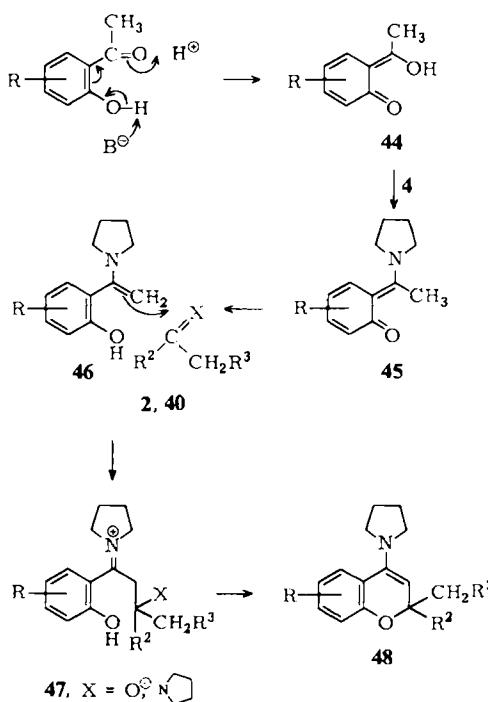
timiert worden^[20]. Bei den übrigen aliphatischen Aldehyden sowie bei Ketonen **2** führen diese Reaktionsbedingungen jedoch nicht zum Ziel; mit Natronlauge werden keine Chromanone **3** erhalten^[3, 21].

Wir schlagen folgenden Reaktionsverlauf vor^[23]: Aus **39** ($\equiv \text{2}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3\text{CH}_2$) und **1** bildet sich in Gegenwart von Pyrrolidin **4** intermediär das Anlagerungsprodukt **42**, und zwar entweder über das Enamin **41** oder das Alkylienenammonium-Ion **40** (mit **1** als Protonen-Donor). Verdrängung des Amins durch das *o*-substituierte Phenolat-Ion – eventuell nach Bildung des ungesättigten Ketons **43** – beenden die Reaktion zum Chromanon **3** (Schema 1).



Schema 1.

Die leichte Bildung der Pyrrolidinochromene **48** (\equiv **34**, $R^1 = R^3\text{CH}_2$) könnte durch Schema 2 erklärt werden.

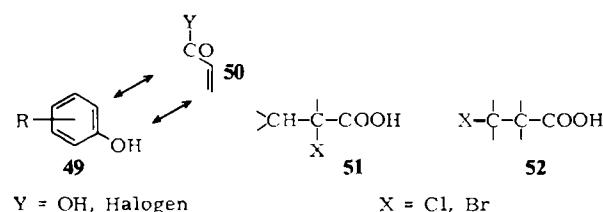


Schema 2.

Schlüsselzwischenstufe wäre danach das Enamin **46** (aus **1** und **4** über **44** entstanden), dessen Reaktion mit **2** und/oder **40/41** über **47** zwangsläufig die Endprodukte **48** ergäbe.

2.5. Andere Chromanon-Synthesen zum Vergleich

Die Synthese der Chromanone nach Gl. (a) ergänzt die in der Literatur beschriebenen Verfahren^[24]; sie ermöglicht die Herstellung einer großen Zahl bisher nur schwer zugänglicher Chromanone und bietet in vielen Fällen eine lohnende präparative Alternative. Der folgende Vergleich mit den wichtigsten bekannten Verfahren soll die Auswahl der jeweils geeigneten Herstellungsmethode erleichtern.

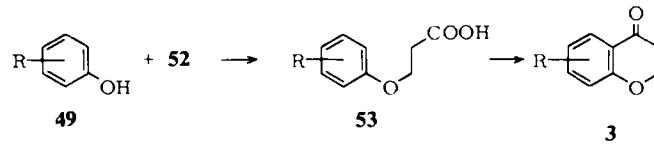


Die Mehrzahl der Chromanon-Synthesen verläuft im entscheidenden Schritt in Gegenwart von sauer reagierenden Agentien (bevorzugt Polyphosphorsäure, wasserfreie Flußsäure^[25] und Methansulfonsäure mit Phosphorpentoxid^[26]). Im Prinzip addiert sich dabei ein Phenol **49** an C_β von Acrylsäuren oder ihren Derivaten **50** (oder deren potentiellen Äquivalenten wie α - und β -Halogenpropionsäuren **51**, **52**), während die Carboxygruppe das Aren *o*-acyliert.

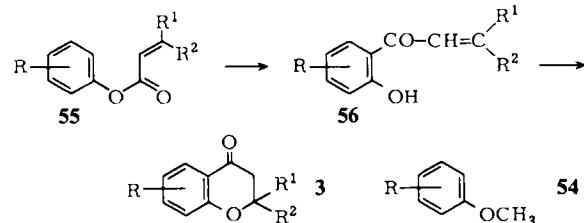
Die variabelsten und daher am häufigsten angewendeten Verfahren sind: 1) Cyclisierung von β -Phenoxypro-

pionsäuren **53**^[27], 2) Reaktion von Phenolen mit alkylierten Acrylsäuren^[28].

Die erste Synthese geht von Phenolen **49** und β -Halogenpropionsäuren **52** aus. Der besondere Vorzug ist die Möglichkeit, an C_2 unsubstituierte Chromanone zu gewinnen, die nach den meisten anderen Verfahren nicht zugänglich sind.



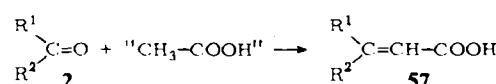
Die zweite Synthese kann relativ stark modifiziert werden. Statt der Phenole **49** können auch ihre Methyläther **54** angewendet werden, da sie unter den Reaktionsbedingungen gespalten werden^[29]; auf die Gleichwertigkeit von **50**, **51** und **52** wurde schon hingewiesen. Schließlich kann man **3** auch über eine „Fries-Verschiebung“ von **55** erhalten^[6, 30]. Diese Synthese gelingt am besten, wenn **50–52** alkylsubstituiert sind; demnach sind mit diesem Verfahren



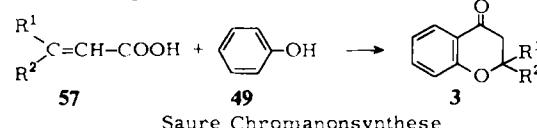
vor allem 2-Alkyl- und 2,2-Dialkylchromanone, eventuell mit zusätzlicher 3-Alkylgruppe, gut zugänglich. Die Ausbeute ist manchmal wegen *p*-Acylierung von **49** vermindert.

Diese beiden säurekatalysierten Chromanon-Synthesen und die basekatalysierte Chromanon-Synthese nach Gl. (a) sind in Schema 3 einander gegenübergestellt; dabei wurden auch die jeweiligen Ausgangsstoffe berücksichtigt.

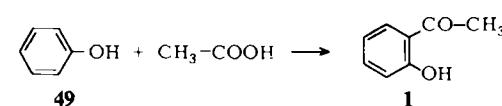
“Aldolstufe”



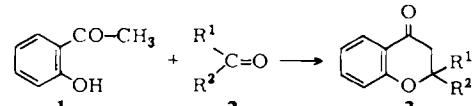
“Acylierungsstufe”



“Acylierungsstufe”



“Aldolstufe”



Basische Chromanon-Synthese

Schema 3. Die Substituenten R wurden weggelassen.

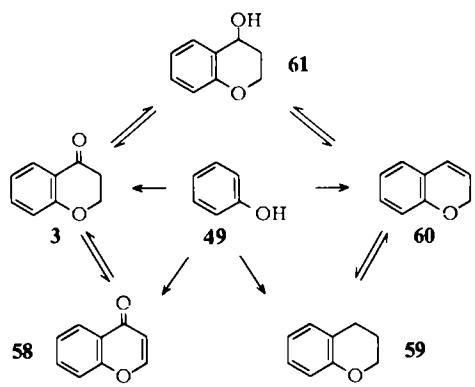
Soweit dieser vergleichbare Bereich geht (die Acrylsäuren bei der sauren Chromanon-Synthese müssen nicht durch Aldolkondensationen entstanden sein!), sind die Vorteile des basekatalysierten Verfahrens ersichtlich: Der saure, unselektive und die Substituentenauswahl verringende Acylierungsschritt ist in die Synthese der einfachen und billigen Ausgangsstoffe verlegt.

3. Reaktionen mit 4-Chromanonen

3.1. Umwandlung in Benzopyran-Derivate anderer Oxidationsstufen

Chroman-Derivate werden hauptsächlich auf zwei Wege hergestellt:

1. Man geht von einem Phenol **49** aus und addiert anellierend eine C₃- oder eine C₁- plus eine C₂-Einheit, 2. man wandelt Verbindungen mit Benzopyrangerüst ineinander um.



Schema 4. Die Substituenten R, R¹ und R² wurden weggelassen.

Schema 4 führt nur einige der wichtigsten Klassen gesättigter und ungesättigter Chroman-Verbindungen mit und ohne Sauerstoffsubstitution auf. Es zeigt, daß z. B. bei der Herstellung von Chromonen **58**, Chromanonen **3**, Chromonen **60** und Chromonen **59** wahlweise die Direktsynthese angewendet werden kann und andere Benzopyrane – z. B. die 4-Chromanole **61** – bevorzugt oder ausschließlich aus verwandten Verbindungen mit Benzopyrangerüst gewonnen werden.

Schema 4 ist ferner zu entnehmen, daß für die gegenseitige Umwandlung der Verbindungsklassen häufig nur sehr einfache Syntheseschritte wie Reduktion, Oxidation, Dehydratisierung usw. erforderlich sind. Aus diesen Gründen wird in der Chroman-Chemie sehr oft auf eine in Ausbeute oder Substituentenauswahl limitierte Direktsynthese zugunsten einer zwar stufenreichereren, aber insgesamt doch vorteilhafteren indirekten Synthese verzichtet. Anders ausgedrückt: Jeder verbreiterte Zugang zu *einer* der Benzopyranklassen vermehrt mittelbar auch die Vielfalt der anderen.

In diesem Sinne haben wir unsere Chromanon-Synthese nach Gl. (a) auch als Zugang zu Benzopyranen einiger anderer Klassen aufgefaßt und vor allem die Herstellung von Chromanolen und deren unmittelbaren Folgeprodukten wie Chromonen, 4-Halogenchromanen, 4-Aminochromanen und 4-Alkoxychromanen auf diesem Weg untersucht. Einige Beispiele werden in den folgenden Abschnitten angeführt.

3.1.1. 4-Chromanole **61**

4-Chromanone **3** lassen sich zumeist glatt zu den Chromanolen **61** reduzieren. Umsetzungen mit komplexen Hydriden (LiAlH₄, NaBH₄) sind ebenso geeignet wie die katalytische Hydrierung^[31]. Tabelle 5 zeigt Beispiele. Bei ungleichen Resten R¹ und R² läßt sich als Hauptprodukt diejenige Verbindung kristallin isolieren, in der die größere Gruppe an C-2 und die Hydroxygruppe an C-4 äquatorial angeordnet sind.

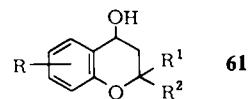


Tabelle 5. Durch Reduktion von 4-Chromanonen **3** mit NaBH₄ hergestellte 4-Chromanole **61**.

R	R ¹	R ²	Ausb. [%]	Fp [°C]
61a	H	n-C ₆ H ₁₃	73	48-50
61b	H	—(CH ₂) ₄ —	95	56-58
61c	H	CH ₃	42	100-101
61d	6-Br	CH ₃	86	97-98
61e	6-Cl	CH ₃	88	[a]
61f	7-Cl	CH ₃	96	82-84
61g	6,8-Cl ₂	—(CH ₂) ₄ —	96	94-96
61h	7-C ₆ H ₅	—(CH ₂) ₄ —	69	91-93
61i	6-CH ₃ O	n-C ₆ H ₁₃	78	66-68
61k	6-OH	n-C ₆ H ₁₃	75	112-115
61l	6-OH, 5,7,8-(CH ₃) ₃	3-Cyclohexenyl	96	198-200

[a] Kp = 180 °C/0.2 Torr.

3.1.2. 4-Brom-, 4-Amino- und 4-Alkoxychromane **63-65**

4-Chromanole **61** werden mit Phosphortribromid **62** in 4-Bromchromane **63** umgewandelt^[32]. **63** eliminiert beim Erwärmen leicht Bromwasserstoff unter Bildung der 2H-Chromene **60**. Mit primären und sekundären Aminen können aus **63** die 4-Aminochromane **64**^[32] und mit Alkoholen in Gegenwart von Triethylamin die 4-Alkoxychromane **65** hergestellt werden (Tabelle 6); die dabei in geringer Menge entstehenden Chromene **60** lassen sich von den höher siedenden Endprodukten **64** und **65** destillativ einfach abtrennen.

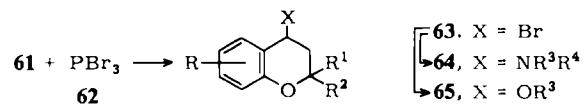


Tabelle 6. 4-Amino- und 4-Alkoxychromane **64** und **65** (Ausbeuten bezogen auf **63**; **63** mit ca. 85% Ausbeute aus **61** erhalten und roh weiterverarbeitet). R¹—R² = —(CH₂)₄—, bei **65a** jedoch R¹ = H, R² = CH(C₆H₅).

R	X	Ausb. [%]	Kp [°C/Torr]
64a	H	61	150/0.2
64b	H	55	[a]
64c	H	91	145-155/0.1
64d	6,8-Cl ₂	74	160-165/0.1
64e	6-CH ₃ O	56	190-200/0.1
65a	OCH ₃	79	100-105/0.1
65b	O—(CH ₂) ₂ —OCH ₃	84	140-145/0.05
65c	O—CH ₂ —C≡CH	78	135-145/0.07

[a] Kp = 85-87 °C.

3.1.3. 2H-Chromene (2H-Benzopyrane) 60

4-Chromanole **61** werden häufig zur Synthese von 2H-Chromenen **60** verwendet^[16] (Tabelle 7). Die Dehydratisierung gelingt mit sauren Agentien, wobei die besten Bedingungen (z. B. Rückfluß in Toluol mit *p*-Toluolsulfinsäure oder Erwärmen mit Salzsäure in Alkoholen) im Einzelfall erarbeitet werden müssen. Elektronenliefernde Reste im Aren erleichtern die Dehydratisierung; so ergibt 4-Hydroxytocotrienol (vgl. auch **6**) schon bei der Destillation 3,4-Didehydrotocotrienol **66**^[4]. Auf die leichte Bildung von **60** via 4-Bromchroman **63** wurde schon hingewiesen (Abschnitt 3.1.2).

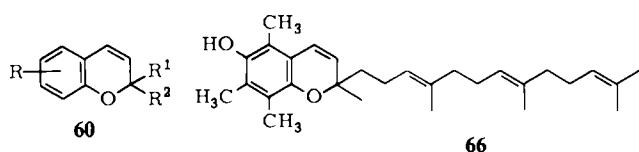


Tabelle 7. Aus 4-Chromanolen **61** hergestellte Chromene **60**.

R	R ¹	R ²	Ausb. [%]	Kp [°C/Torr]
60a	H	—(CH ₂) ₄ —	92	100/0.1
60b	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	84	115–117/0.1
60c	6-Cl	CH ₃ (CH ₂) ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	81	120–125/0.06
60d	7-CH ₃ O	CH ₃ (CH ₂) ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	70	140/0.03

3.1.4. Chromane 59

Ausgehend von 4-Chromanonen **3** kann man über die Stufen **61** und **60** auch die Chromane **59** herstellen. Im Falle der Synthese von Vitamin E **67** haben wir diesen Weg beschritten^[4]. Attraktiver wäre eine direkte Umwandlung von **3** in **59**. Von den bekannten Verfahren ist allerdings nur die Clemmensen-Reaktion brauchbar^[33], während unter den stark basischen Bedingungen der Wolff-Kishner-Reduktion der Pyranring geöffnet wird. Bei Chromanonen, die keine gegen Boran empfindlichen Gruppen enthalten, sei die Reaktion mit B₂H₆-erzeugenden Agentien empfohlen^[34]; wir haben in der Kombination der Addukte **68** und **69** eine bequeme Möglichkeit gefunden, **3** direkt zu **59** zu reduzieren (siehe Tabelle 8)^[35].

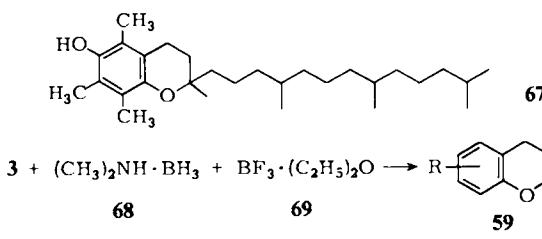


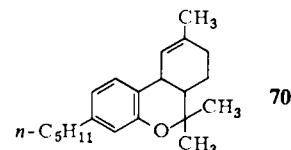
Tabelle 8. Durch Reduktion von 4-Chromanonen **3** mit **68** + **69** hergestellte Chromane **59**.

R	R ¹	R ²	Ausb. [%]	Kp [°C/Torr]
59a[a]	H	—(CH ₂) ₄ —	82	95/0.1
59b	7-CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	90	200/0.1
59c	7-OH	CH ₃ <i>n</i> -C ₆ H ₁₃	65	185–190/0.1

[a] **59a** kann auch aus Dihydrocumarin und der aus 1,4-Dibrombutan hergestellten Bis-Grignard-Verbindung erhalten werden [51].

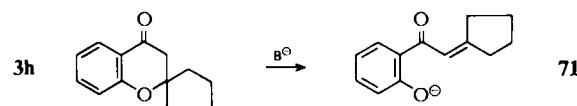
3.2. Aufbauende Synthesen

Das präparative Erschließen der Chroman-Chemie über Chromanone **3** interessiert auch für aufbauende Synthesen. Wir haben als Beispiel die Anellierung sechsgliedriger Carbocyclen an C-3 und C-4 des Chroman-Gerüstes untersucht. Die so zu gewinnenden tricyclischen Systeme kommen unter anderem in Naturstoffen wie Tetrahydrocannabinol **70** vor.



Die üblichen basekatalysierten Reaktionen für derartige Angliederungen (Michael-Addition, Robinson-Anellierung, Esterkondensation) erwiesen sich infolge der Alkalilabilität der Chromanone (Beispiel: **3h** → **71**) gelegentlich als nur eingeschränkt anwendbar oder ergaben unerwartete Produkte.

Die Alkaliempfindlichkeit 2-unsubstituierter und 2,2-dimethylierter Chromanone ist seit langem bekannt^[36,37]. Sie spielt allerdings erst bei Einwirkung starker Basen unter verschärften Bedingungen eine Rolle und führt zu verhältnismäßig unspezifischen Reaktionen. Bei den von uns bevorzugt untersuchten, an C-2 spiranartig verknüpften oder mit längeren Alkylketten substituierten Chromanonen wird dagegen der Pyranring durch Alkalieinwirkung besonders leicht geöffnet, und zwar um so schneller und vollständiger, je stärker die Base und je polarer das Lösungsmittel ist.



Aus **71** kann das freie Phenol **76** (Fp = 49 °C) durch vorsichtiges Ansäuern gewonnen werden; es recycliert in Säuren allerdings schnell. Nachteile dieses Verhaltens für basekatalysierte Reaktionen sind: 1) Bei Anwendung größerer Mengen Base wird häufig ein beträchtlicher Anteil der Chromanonmoleküle gespalten und bei der gewöhnlich sauren Aufarbeitung recycliert; dieser Anteil hat dann scheinbar „nicht reagiert“; 2) die als Katalysator vorgesehene Base wird zur Bildung des Phenolats vom Typ **71** „verbraucht“ und kann somit ihre Aufgabe nicht erfüllen.

3.2.1. Michael-Addition und Robinson-Anellierung

Zur Angliederung eines sechsgliedrigen Carbocyclus an C-3 und C-4 des Chroman-Gerüstes bietet sich besonders die Robinson-Anellierung^[38,39] an. Versuche, das tricyclische Chroman-Derivat **73** durch Eintopfreaktion zu erhalten, verliefen unbefriedigend. In Anlehnung an bekannte Beispiele versuchten wir deshalb die stufenweise Reaktion unter Isolierung der Michael-Addukte **72** (Tabelle 9).

Um das Problem der selektiven Monoaddition von Methylvinylketon **25** zu umgehen, wollten wir **3** vor der Addition reversibel formylieren^[40]. Eine solche Verfahrensweise über **74** und **75** ist zwar aus der Chroman-Chemie bekannt^[41,42], lässt sich aber aus den in Abschnitt 3.2.2 ge-

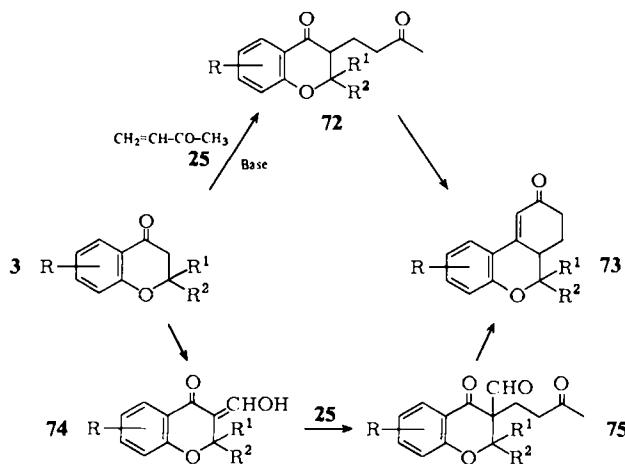


Tabelle 9. 3- γ -Oxobutyl-4-chromanone 72 und 6a,7-Dihydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-9(8H)-one 73.

R	R ¹	R ²	72 [a]		73 [b]	
			Ausb. [%]	Kp [°C/Torr]	Ausb. [%]	Fp [°C]
H	H	C ₆ H ₅	23	165–170/0.5	68	98–99
H	CH ₃	CH ₃	32	120–125/0.2	78	75–77
H	—(CH ₂) ₄ —	—	72	158–167/0.14	84	121–123
H	—(CH ₂) ₅ —	—	68	160–170/0.2	78	101–103
7-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	25	155–160/0.1	60	103–105
6-Cl	CH ₃	CH ₃	39	135–140/0.1	58	100–102
7-OCH ₃	—(CH ₂) ₄ —	—	52	160–165/0.2	36	105–107
6-Cl	—(CH ₂) ₄ —	—	51	170–175/0.1	63	122–123
6-CH ₃	—(CH ₂) ₄ —	—	65	155–165/0.2	75	86–87

[a] Ausbeute (bezogen auf 3) gaschromatographisch bestimmt. Durch Destillation lassen sich davon zwei Drittel oder mehr rein gewinnen; zur Cyclisierung nach Robinson zu 73 genügen allerdings auch weniger gereinigte Chargen. [b] Ausbeute bezogen auf 72.

schilderten Gründen bei einer Reihe stark alkalilabiler Chromanone nicht durchführen.

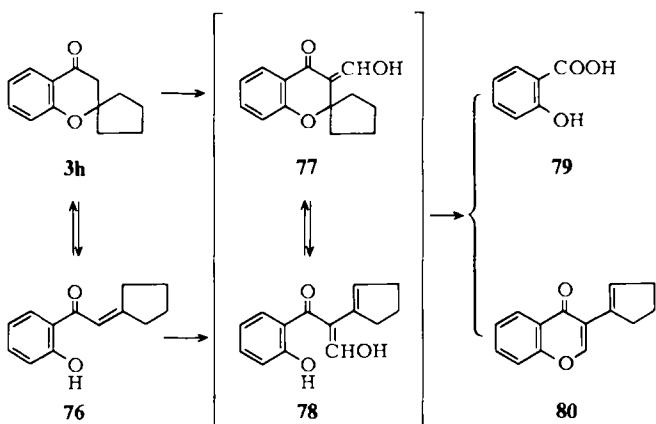
Damit waren wir gezwungen, in den uns interessierenden Fällen empirisch Bedingungen zu erarbeiten, unter denen die Chromanone 3 bevorzugt monoalkyliert werden. Starke Basen wie Natriumhydrid, Natriumalkoholat und Benzyltrimethylammoniumhydroxid erwiesen sich meist als wenig brauchbar; geeignet waren dagegen Diazabicyclononen (DBN) und Diazabicycloundecen (DBU), wobei man am besten mit wenig Lösungsmittel und einem größeren (ca. fünffachen) Überschuß an 25 bei Raumtemperatur arbeitet^[43]. Das Verfahren führt bei Chromanonen, die an C-2 längere Alkylketten oder spirocyclisch verknüpfte Gruppen aufweisen, zu befriedigenden Ausbeuten. Bei Chromanonen mit kleinen Substituenten (z. B. zwei Methylgruppen) entstehen 3-mono- und 3,3-disubstituierte Produkte in etwa gleicher Menge.

Der letzte Schritt zur Herstellung der erwünschten Dibenzopyranone 73 (Tabelle 9), die Cyclisierung der Monoaddukte 72, gelingt mit NaOCH₃ in Methanol (1 d bei Raumtemperatur, 72 : NaOCH₃ = 1 : 1.5; vgl. ^[44]).

3.2.2. Esterkondensation

3-Formylchromanone 75 fungieren als Zwischenstufen der selektiven Monoaddition von Methylvinylketon 25 an 3. Einige 2-unsubstituierte sowie 2,2-dimethylierte Chromanone sind bereits mit Ameisensäureester unter den üblichen alkalischen Bedingungen in Tricyclen umgewandelt

worden^[45–48]. Die Übertragung auf 2,2-substituierte Chromanone mit größeren Substituenten gelang uns wegen der erhöhten Baseempfindlichkeit dieser Verbindungen nicht. Die Umsetzung von 3h ergibt das in Schema 5 gezeigte Resultat.



Schema 5.

Neben maximal 60% „unverändertem“ 3h bilden sich ungefähr 20–25% Salicylsäure 79 und etwa ebenso viel 3-Cyclopenten-1-ylchromon 80a. Beide Verbindungen können aus 78 entstehen. Das erwartete Hydroxymethylenchromanon 77 wird nicht gefunden.

Deutlich besser als mit Ameisensäureester verläuft die Synthese der Chromone 80 mit Dimethylformamidacetat 82 als Formylierungsmittel; man erhält die neuartigen (Cyclo-)alkenylchromone 80 mit Ausbeuten bis zu ca. 50% beim mehrstündigen Erhitzen der Reaktionspartner im Verhältnis von etwa 1 : 1.5 (Tabelle 10).

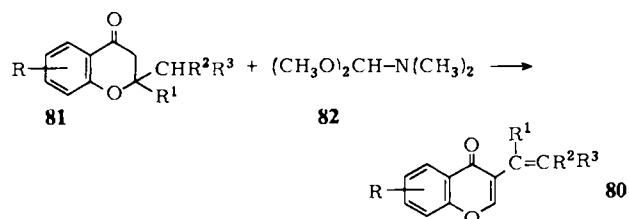


Tabelle 10. Herstellung von 3-Alkenylchromonen 80 aus 2,2-Dialkylchromonen 81 und Dimethylformamidacetat 82.

R	R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%]	Fp [°C]
80a	H	—(CH ₂) ₅ —	H	48	115–116
80b	H	H	CH ₃	47	61–62
80c	H	H	C ₆ H ₅ CH ₃	28	105–107
80d	6-Cl	—(CH ₂) ₅ —	H	40	156–158
80e	7-CH ₃ O	—(CH ₂) ₅ —	H	52	139–140
80f	7-C ₆ H ₅	H	CH ₃	53	171–173

4. Schlußbetrachtung

Das hier beschriebene Verfahren zur Herstellung von Chromanonen (und einigen Folgeprodukten) kann mehrfach genutzt werden. Außer zur Synthese einzelner Benzopyrane – etwa lange bekannter oder erst vor kurzem isolierter Naturstoffe (z. B. 6-Acetyl-2,2-dimethyl-4-chroman^[49]) – bietet sich nach unserer Meinung die Reaktion vor allem für die industrielle Wirkstoff-Forschung an.

Diese Forschung orientiert sich häufig an natürlich vorkommenden „Leitsubstanzen“; für die Herausarbeitung des optimalen Eigenschaftsprofils der Wirksubstanzen sind Synthesen mit großer Variationsfähigkeit erforderlich. Beide Gesichtspunkte – Naturstoffnähe und präparative Beweglichkeit – scheinen uns im hier vorgestellten Verfahren in hohem Maße vereinigt.

Für ihre Mithilfe bei den hier beschriebenen Untersuchungen danken wir Dr. H. Heitzer, Dr. L. Oehlmann, Dr. D. Wendisch und Dr. H. Ziemann.

Eingegangen am 14. Januar 1981 [A 405]

- [1] a) G. P. Ellis: *Chromenes, Chromanones and Chromones*, Wiley, New York 1977; b) G. P. Ellis, I. M. Lockhart: *Chromans and Tocopherols*, Wiley, New York 1981.
- [2] H. J. Kabbe, H. Heitzer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 511.
- [3] H. J. Kabbe, *Synthesis* 1978, 886.
- [4] H. J. Kabbe, H. Heitzer, *Synthesis* 1978, 888.
- [5] K. Kabuto, Y. Kikuchi, S. Yamaguchi, N. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 46 (1973) 1839.
- [6] W. Baker, A. J. Floyd, J. F. W. McOmie, G. Pope, A. S. Weaving, J. H. Wild, *J. Chem. Soc.* 1956, 2010.
- [7] P. Karrer, H. Rentschler, *Helv. Chim. Acta* 27 (1944) 1297.
- [8] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 207.
- [9] M. E. Kuehne, T. Garbacik, *J. Org. Chem.* 35 (1970) 1555.
- [10] L. A. Paquette, H. Stucki, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 1232.
- [11] A. Robertson, T. S. Subramaniam, *J. Chem. Soc.* 1937, 286.
- [12] H. J. Kabbe, P. E. Frohberger, H. P. Roessler, DOS 2731566 (1977), Bayer AG.
- [13] D. vor der Brück, H. J. Kabbe, DOS 2935720 (1979), Bayer AG.
- [14] G. P. Ellis, I. L. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1974, 2570.
- [15] Die Addition (in Toluol) ist leicht exotherm und nach 1 h vollständig; der Verlauf kann IR-spektroskopisch gut beobachtet werden.
- [16] W. S. Bowers, T. Ohta, J. S. Cleere, P. A. Marsella, *Science* 193 (1976) 542.
- [17] F. M. Dean, K. B. Hindley, *Tetrahedron Lett.* 1972, 1445.
- [18] Nach der Reaktion gießt man die petroetherische Lösung vom abgesonderten Öl (ca. 2 mL bei einem Ansatz von 0.1 mol) ab, engt auf die Hälfte ein, kühlt auf 0°C und saugt nach 3 d ab; $F_p = 88-90^\circ\text{C}$.
- [19] A. Löwenbein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 57 (1924) 1515.
- [20] N. S. Poonia, K. Chhabra, C. Kumar, V. W. Bhagwat, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 3311.
- [21] Eine weitere baseunterstützte Chromanon-Synthese aus 1 und 2-Alkanonen gelingt in Gegenwart von 2 Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid; andere Carbonylverbindungen als diese Methylketone wurden nicht verwendet [22].
- [22] A. Banerji, N. C. Goomer, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3685.
- [23] Für interessante Diskussionen und Hinweise zu diesem Problem danken wir Prof. Dr. I. Ugi und Prof. Dr. H. Ahlbrecht.
- [24] I. M. Lockhart in [1a], S. 207.
- [25] H. A. Offe, W. Barkow, *Chem. Ber.* 80 (1947) 458.
- [26] F. Camps, J. Coll, A. Messeguer, M. A. Pericas, S. Ricart, W. S. Bowers, D. M. Soderlund, *Synthesis* 1980, 725.
- [27] Siehe [1a], S. 228.
- [28] Siehe [1a], S. 237.
- [29] K. von Auwers, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 439 (1924) 132.
- [30] G. W. K. Cavill, F. M. Dean, A. McGookin, B. M. Marshall, A. Robertson, *J. Chem. Soc.* 1954, 4573.
- [31] I. M. Lockhart in [1a], S. 149.
- [32] H. J. Kabbe, A. Widdig, W. Stendel, P. Roessler, DOS 2745305 (1977), Bayer AG.
- [33] P. S. Bramwell, A. O. Fitton, *J. Chem. Soc.* 1965, 3882.
- [34] F. N. Lahey, R. V. Stick, *Aust. J. Chem.* 26 (1973) 2291.
- [35] Chromanon 3 in Glycoldimethylether lösen, nacheinander 68 und 69 in beliebiger Reihenfolge bei 25–30°C vorsichtig zugeben (Molverhältnis 3 : 68 : 69 = 1 : 1 : 1), 1 d stehen lassen oder ca. 5 h auf 50°C erwärmen; die Reaktion ist bei 0°C sehr langsam und kann beim Erwärmen stark exotherm ablaufen!
- [36] E. M. Padfield, M. L. Tomlinson, *J. Chem. Soc.* 1950, 2272.
- [37] J. von Braun, O. Bayer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 451 (1927) 54.
- [38] R. E. Gawley, *Synthesis* 1976, 777.
- [39] M. E. Jung, *Tetrahedron* 32 (1976) 3.
- [40] Siehe [38], S. 783.
- [41] K. E. Fahrenholtz, M. Lurie, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 5934.
- [42] M. Davis, M. Pettett, D. B. Scanlon, V. Ferrito, *Aust. J. Chem.* 31 (1978) 1053.
- [43] A. Widdig, H. J. Kabbe, M. Scheer, R. Sitt, DOS 2814983 (1978), Bayer AG.
- [44] A. S. Dreiding, A. J. Tomasewski, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 411.
- [45] P. Schenone, G. Bignardi, S. Morasco, *J. Heterocycl. Chem.* 9 (1972) 1341.
- [46] T. R. Kasturi, T. Arunachalam, *Indian J. Chem.* 8 (1970) 203.
- [47] T. R. Kasturi, K. M. Damodaran, *Tetrahedron* 22 (1966) 1027.
- [48] M. Davis, M. Pettett, D. B. Scanlon, V. Ferrito, *Aust. J. Chem.* 30 (1977) 2289.
- [49] Anwendung dieses Verfahrens zur Synthese des aus *Compositae* isolierten 6-Acetyl-2,2-dimethyl-4-chromanons: F. Bohlmann, E. Vorwerk, *Chem. Ber.* 114 (1981) 147.
- [50] J. Hine, R. C. Dempsey, R. A. Evangelista, E. T. Jarvi, J. M. Wilson, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1593.
- [51] P. Cannone, D. Bélanger, G. Lemay, *Synthesis* 1981, 301.