

70. Hans A. Offe und Werner Barkow: Über die Kondensation von Resorcin und Resorcin-Derivaten mit Carbonsäuren unter dem Einfluß wasserfreier Flußsäure*).

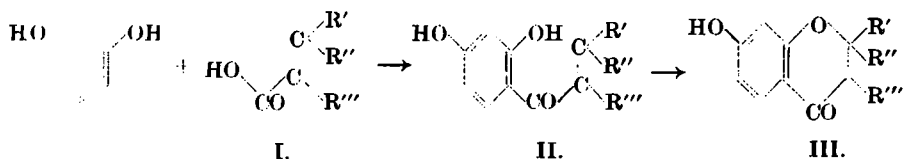
[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem, jetzt Tübingen.]

(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 23. Februar 1945.)

Die Darstellung von substituierten Chromanonen gelingt in einfacher Weise aus Resorcin-Derivaten und substituierten α,β -ungesättigten Carbonsäuren, wenn man die Säuren als solche verwendet und die Kondensation durch wasserfreie Flußsäure bewirkt.

Wasserfreie oder hochkonzentrierte Flußsäure ist ein sehr wirksames Kondensationsmittel zur Gewinnung von Ketonen aus aromatischen Verbindungen und freien Carbonsäuren. Man hat besonders aliphatische Carbonsäuren mit Aromaten kondensiert, aber auch innermolekulare Ringschlüsse sind unter Verwendung von Flußsäure gelungen¹⁾.

Im Zusammenhang mit Versuchen zur Synthese von Chromanonen und Chromano-chromanonen haben wir untersucht, in welcher Weise α,β -ungesättigte aliphatische, aromatische und kondensierte heterocyclisch-aromatische Carbonsäuren unter der Einwirkung von Flußsäure mit Phenolen reagieren. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Ergebnisse unserer Versuche, Resorcin und seine Derivate als phenolische Komponenten mit β -, α,β - und β,β -substituierten Acrylsäuren (I) umzusetzen. Dabei zeigte es sich, daß die Resorcine mit den freien Säuren in Gegenwart von Flußsäure in ähnlicher Weise reagieren wie mit den entsprechenden Säurechloriden in Gegenwart von Aluminiumchlorid: Unter der Einwirkung von Flußsäure wird in erster Stufe ein ungesättigtes Oxyketon II gebildet, das dann durch dasselbe Mittel, je nach den Bedingungen mehr oder weniger vollständig, durch Anlagerung einer phenolischen Hydroxylgruppe an die C=C-Doppelbindung



- I - III: a) $R' = C_6H_5$, $R'' = R''' = H$. b) $R' =$, $R'' = R''' = H$.
 c) $R' = C_6H_5$, $R'' = H$, $R''' = C_6H_5$. d) $R' = R'' = CH_3$, $R''' = H$.

in ein Chromanon III übergeht. Somit liegt in der Umsetzung von Phenolen mit substituierten Acrylsäuren unter der Einwirkung von Flußsäure ein neuer, einfacher Weg zur Synthese von Chromanonen vor. Der Vorteil dieser

*) Die Arbeit wurde am 1. Juli 1941 abgeschlossen.

1) Übersichtsbericht vergl. K. Wiechert, *Chemie* **56**, 338 [1943].

Arbeitsweise besteht darin, daß man die Säuren an Stelle ihrer Säurechloride benutzen kann und daß es sich erübrigt, zusätzliche Lösungsmittel zu verwenden. Dadurch wird die Aufarbeitung der Ansätze wesentlich erleichtert. Durch Abdestillieren der niedrigsiedenden Flußsäure (Sdp. 20°) oder durch Verdünnen der Reaktionslösung mit Wasser bzw. Alkali-, Carbonat- oder Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewinnt man das Kondensationsgut frei von Kondensations- und Lösungsmittel.

Als β -substituierte Acrylsäuren wurden Zimtsäure (Ia) und 4-Oxy-3-methoxy-zimtsäure (Hesperitinsäure) (Ib) mit Resorcin kondensiert. Im ersten Fall entsteht bei einstündigem Erhitzen mit wasserfreier Flußsäure auf 80° in guter Ausbeute das 2.4-Dioxy-benzal-acetophenon (IIa), d. h. es tritt vornehmlich normale Ketonbildung ein. Unter dem Säureeinfluß lagert sich dieses α,β -ungesättigte o-Oxy-keton bei höherer Temperatur in bekannter Weise in das entsprechende Chromanon IIIa, das 7-Oxy-flavanon, um.

Bei der Kondensation von Resorcin mit Hesperitinsäure (Ib) scheint sich der zunächst gebildete Stoff weiter zu verändern. An Stelle des zu erwartenden 7.4'-Dioxy-3'-methoxy-flavanons $C_{18}H_{14}O_5$ (IIIb) erhielten wir in wiederholten Ansätzen neben starker Verharzung in nur geringer Ausbeute einen Stoff von der Zusammensetzung $C_{18}H_{10}O_5$. Das analytische Ergebnis läßt sich befriedigend dahin deuten, daß Spaltung der Methyläthergruppierung und Dehydrierung zum Flavon, u. U. unter dem Einfluß des als Gefäßmaterial verwendeten Kupfers, eintreten.

Sehr glatt setzt sich das Resorcin mit der als Beispiel einer α,β -disubstituierten Acrylsäure verwendeten α -Phenyl-zimtsäure (Ic) um. Bei 1½-stdg. Erhitzen mit dem zwölfwachen Überschuß an wasserfreier Flußsäure²⁾ auf 80° bildet sich leicht das 7-Oxy-2.3-diphenyl-chromanon (IIIc), ohne daß die bei der Kondensation mit Aluminiumchlorid noch beobachteten zahlreichen weiteren Reaktionsprodukte³⁾ auftreten.

Die Kondensation von β,β -substituierten Acrylsäuren mit Phenolen kann unter geeigneten Bedingungen zu Chromanonen führen, die als Ausgangsmaterialien für die Synthese von Naturstoffen und ihren Abbauprodukten von besonderer Bedeutung sind.

So bildet sich aus dem 7-Oxy-2.2-dimethyl-chromanon (IIId) bei der Reduktion nach Clemmensen das 7-Oxy-2.2-dimethyl-chroman⁴⁾, das gewissen Abbauprodukten der Rotenoide Toxicarol und Deguelin nahesteht. Das 6-Oxy-2.2.5.7.8-pentamethyl-chromanon kann auf die gleiche Weise in das niedrigste Homologe des α -Tocopherols (Vitamin E) verwandelt werden⁵⁾.

Als Beispiele einer β,β -substituierten Acrylsäure verwendeten wir die β,β -Dimethyl-acrylsäure (Id); bei ihrer Kondensation mit Resorcin in Gegenwart von Flußsäure bildet sich in guter Ausbeute dasselbe 7-Oxy-2.2-dimethyl-chromanon (IIId), das aus dem entsprechenden Säurechlorid und Resorcin mit Aluminiumchlorid entsteht. Das Auftreten eines Cumaranon

²⁾ Die Flußsäuremenge wird im folgenden immer auf die Gesamtmenge der Reaktionsteilnehmer bezogen.

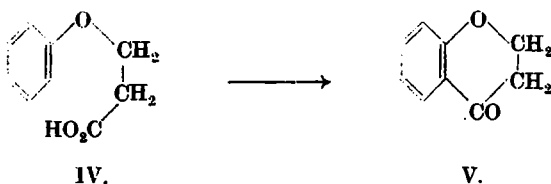
³⁾ Siehe H. A. Offe, vorstehende Mittell., B. 80, 449 [1947].

⁴⁾ A. Robertson, Journ. chem. Soc. London 1937, 1530.

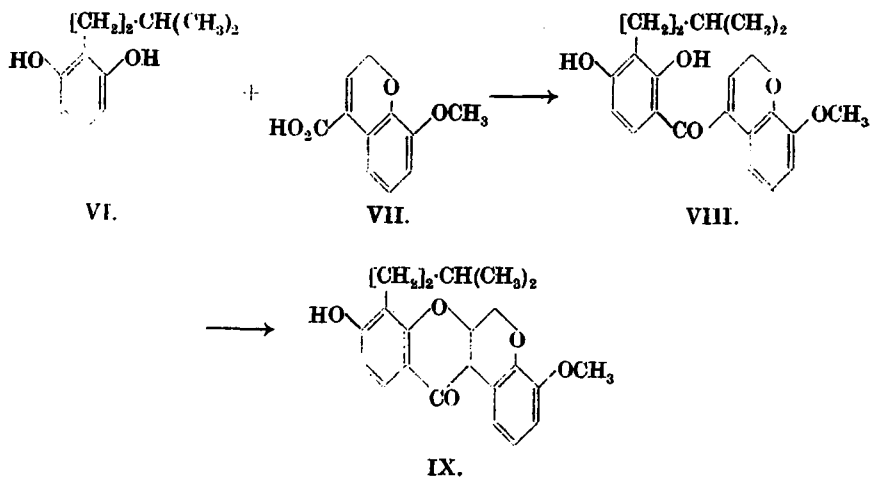
⁵⁾ W. John, P. Günther und M. Schmeil, B. 71, 2637 [1938].

konnte auch bei Abänderung der Bedingungen nicht beobachtet werden. Das Chromanon entstand sowohl bei 146-stdg. Einwirkung von kalter Flußsäure als auch bei 1-stdg. von Flußsäure bei 80°. Beide Male war das 5-fache des Gewichts der Reaktionsteilnehmer an Flußsäure angewandt worden. Am besten gelingt die Kondensation, wenn man Flußsäure-Gas in die Nitrobenzol-Lösung der Komponenten bei 100° eine Stde. einleitet. Dabei scheint es gleichgültig zu sein, ob man das Reaktionsprodukt bei der Aufarbeitung der Einwirkung von Alkali aussetzt oder nicht, während K. von Auwers⁶⁾ gefunden hatte, daß bei den von ihm untersuchten Beispielen der Chromanon- und Cumaranon-Bildung Alkali eine wichtige Rolle spielt.

Die Versuche ergaben somit, daß Resorcin mit den drei untersuchten Typen von Acrylsäuren unter dem Einfluß von wasserfreier Flußsäure zu sechsgliedrigen, sauerstoffhaltigen Heterocyclen vom γ -Pyron-System zusammentritt, ohne daß sich Dihydrocumarine⁵⁾ bilden.



Auch die Grundverbindung der Reihe, das γ -Chromanon (V) selbst, läßt sich in vergleichbarer Weise gewinnen. Allerdings ist es untunlich, Phenol und Acrylsäure als Ausgangsmaterialien zu verwenden, vielmehr haben wir



die Stufe der Anlagerung der phenolischen OH-Gruppe an die Doppelbindung durch Verwendung von β -Phenoxy-propionsäure (IV) umgangen. Mit der

⁶⁾ A. 421, 1 [1920].

doppelten Menge Flußsäure versetzt, cyclisiert sie sich beim Stehen in der Kälte zum Chromanon; der Umsatz beträgt 76%.

Auf Grund der vorstehenden Ergebnisse haben wir in einem orientierenden Versuch auch eine Δ^3 -Chromen-carbonsäure-(4) mit einem Resorcin-Derivat zu einem für Rotenoide kennzeichnenden Chromano-chromanon-System umzusetzen versucht.

Diese Reaktion bot besonderes Interesse, da sie unter Verwendung des Chromencarbonsäurechlorids gar nicht durchzuführen ist; wie viele Acrylsäurechloride sind auch die Chloride der Chromencarbonsäuren recht unbeständig und lassen sich schwer darstellen.

Als Beispiel wurde aus praktischen Gründen die 8-Methoxy- Δ^3 -chromen-carbonsäure-(4)⁷⁾ (VII) und als phenolische Komponente das γ -Isoamyl-resorcin (VI) gewählt. Die 8-Methoxy-chromencarbonsäure unterscheidet sich von der als Abbauprodukt mancher Rotenoide vorkommenden 6,7-Dimethoxy-chromencarbonsäure (Toxicarsäure) nur durch den Mindergehalt einer und die Stellung der restlichen Methoxy-Gruppe. Das γ -Isoamyl-resorcin (Tetrahydrotubanol) ist ein Abbauprodukt des Rotenons, aus dem es durch energische Hydrierung und nachfolgende Oxydation des entstandenen Tetrahydrototenons gewonnen wird⁸⁾.

Läßt man auf ein Gemisch von 8-Methoxy- Δ^3 -chromen-carbonsäure-(4) (VII) und einen Überschuß von γ -Isoamyl-resorcin (VI) die etwa 15-fache Menge an wasserfreier Flußsäure bei 70° 3 Stdn. einwirken, so entstehen 3 Kondensationsprodukte der erwarteten Zusammensetzung $C_{22}H_{24}O_5$ mit den Schmelzpunkten 245°, 195° und 150°.

Nimmt man entsprechend unserer Erfahrung den in der Formelreihe VI bis IX wiedergegebenen Reaktionsverlauf als wahrscheinlich an (sieht also von der in unseren Versuchen mit Resorcin bisher nie beobachteten Bildung von Indanonen, Dihydrocoumarinen und von Spiro-Verbindungen ab), so liegt in dem Reaktionsprodukt vom Schmp. 245°, das ein gut krystallisiertes Diacetat liefert, das Chalkon VIII vor, während wir die mit ihm isomeren Verbindungen vom Schmp. 195° und 150° als isomere Chromano-chromanone des Typus IX ansprechen möchten. Ihre nähere Untersuchung ist noch durchzuführen.

Wir danken Hrn. Professor A. Butenandt, Tübingen, und Hrn. Dr. Joh. Jaenicke, Frankfurt/Main, für die Förderung dieser Arbeit sowie der früheren I. G. Farbenindustrie A. G. für die Bereitstellung von Mitteln zu ihrer Durchführung.

Beschreibung der Versuche.

Im folgenden ist unter Flußsäure immer die technische wasserfreie Flußsäure verstanden. Als Reaktionsgefäß diente ein Kupferautoklav von 500 ccm Inhalt. Das Gemisch der Reaktionsteilnehmer wurde in dem Autoklaven mit einer abgewogenen Menge flüssiger Flußsäure übergossen. Anschließend wurde der Autoklav verschlossen und angeheizt. Besondere Maßnahmen zur Fernhaltung der Luftfeuchtigkeit beim Abwiegen und Einfüllen der Flußsäure wurden nicht getroffen.

⁷⁾ Vergl. H. A. Offe u. H. Jatzkewitz, nachfolgende Mittell., B. 80, 469 [1947].

⁸⁾ Vergl. A. Butenandt u. Mitarb., A. 494, 17 [1932]; 495, 172 [1932]; 506, 158 [1933].

Kondensation von Resorcin mit Zimtsäure: 2.2 g Resorcin wurden mit 3 g Zimtsäure und 50 g Flußsäure 1 Stde. auf 80° erwärmt. Die erkaltete Lösung wurde auf Eis gegossen. Dabei schieden sich gelbe Krystalle aus, die nach dem Umlösen aus Eisessig oder Toluol bei 142—143° schmolzen. Der Misch-Schmp. mit aus Zimtsäurechlorid und Resorcin mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol bereitetem 2.4-Dioxy-benzal-acetophenon vom Schmp. 142° ergab keine Erniedrigung.

$C_{15}H_{12}O_2$ (224.3) Ber. C 74.97 H 5.06 Gef. C 75.13 H 5.17.

Kondensation von Resorcin mit Hesperitinsäure: 1.2 g Resorcin und 2 g Hesperitinsäure wurden in 30 g Flußsäure gelöst und 1 Stde. auf 80° erwärmt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde auf Eis gegossen; die abgeschiedenen Krystalle wurden abfiltriert. Schmp. aus Alkohol konstant 230°; Ausb. mäßig.

$C_{15}H_{10}O_5$ (270.2) Ber. C 66.66 H 3.70 Gef. C 66.53 H 3.83.

2 g Hesperitinsäure, allein mit 20 g Flußsäure 2 Stdn. auf 100° erhitzt, ergab ein braunes Harz, aus dem weder Ausgangsmaterial noch der Stoff vom Schmp. 230° oder ein anderes Krystallisat isoliert werden konnte.

Kondensation von Resorcin mit Phenylzimtsäure: 2.5 g Phenylzimtsäure und 1.5 g Resorcin in 50 g Flußsäure wurden 1.5 Stdn. auf 80° erwärmt. Die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen und ausgeäthert, die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Alkohol bis zum konst. Schmp. 220° umgelöst. Misch-Schmp. mit 7-Oxy-2.3-diphenyl-chromanon 220°³⁾; Ausb. 1.6 g ohne Berücksichtigung der Mutterlaugen.

Der Versuch, 0.75 g Resorcinmonoacetat und 1.25 g Phenylzimtsäure unter gleichen Bedingungen zu kondensieren, lieferte als einziges Krystallisat Phenylzimtsäure.

Kondensation von Resorcin mit β,β -Dimethyl-acrylsäure: a) 3 g Dimethylacrylsäure und 3.5 g Resorcin in 30 g Flußsäure wurden 1 Stde. auf 80° erwärmt. Der beim Eingießen in Eiswasser ausgefallene Niederschlag wurde aus Alkohol bis zum konst. Schmp. 172° umgelöst. Keine Misch-Schmp.-Erniedrigung mit einem mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol aus dem Säurechlorid und Resorcin dargestellten 7-Oxy-2.2-dimethyl-chromanon.

$C_{11}H_{12}O_3$ (192.2) Ber. C 68.75 H 6.25 Gef. C 68.88 H 6.38.

Die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid-Pyridin in der Kälte liefert das Monoacetat⁴⁾; Nadeln aus Petroläther vom Schmp. 89°.

b) 10 g Dimethylacrylsäure und 11 g Resorcin wurden bei Zimmertemp. 146 Stdn. mit 100 g Flußsäure in verschlossenem Gefäß stehen gelassen. Das Reaktionsgut wurde in 2 l 10-proz. Natronlauge langsam eingerührt, wobei alles in Lösung ging. Beim Ausäthern dieser Lösung ließen sich nur geringe Spuren an Verunreinigungen extrahieren. Die alkal. Lösung wurde angesäuert und erneut ausgeäthert. Die äther. Lösung lieferte rohes 7-Oxy-2.2-dimethyl-chromanon. Nach dem Umlösen aus Alkohol Schmp. und Misch-Schmp. 170°; Ausb. 7 g (= 30% d. Th.).

c) 2 g Dimethylacrylsäure und 2.2 g Resorcin wurden in 40 ccm Nitrobenzol bei 100° gelöst. In diese Lösung wurde während 1 Stde. ein langsamer Strom von Flußsäure eingeleitet. Nach dem Erkalten erfolgte erschöpf-

fende Extraktion des Nitrobenzols mit 10-proz. Natronlauge; die alkal. Lösung wurde angesäuert und ausgeäthert. Die Äther-Lösung enthielt 7-Oxy-2,2-dimethyl-chromanon, das nach Umlösen aus Methanol den Schmp. und Misch-Schmp. 172° zeigte; Ausb. 72% d. Theorie.

Dimethylacrylsäure (3 g), in 50 ccm Nitrobenzol gelöst, ergab bei 1-stdg. Behandlung mit Flußsäure bei 100° kein Umwandlungsprodukt.

Cyclisierung der β -Phenoxy-propionsäure: 5 g Phenoxypropionsäure wurden mit 10 g Flußsäure 200 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen, in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die Äther-Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen, getrocknet und eingedampft; Ausb. 3.4 g Chromanon (76% d. Th.) vom Sdp.₃ 92—93° und dem Schmp. 41°.

Kondensation von 8-Methoxy- Δ^3 -chromen-carbonsäure-(4) mit 2,6-Dioxy-1-isoamyl-benzol (Tetrahydrotubanol): 1 g der Chromen-carbonsäure wurde mit 1.4 g Tetrahydrotubanol (Schmp. 179—180°) vermischt und im Kupfer-Autoklaven mit 20 g wasserfreier Flußsäure 3 Stdn. auf 70° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert und der Äther nach dem Trocknen abdestilliert. Es hinterblieb ein Öl, aus dem mit Alkohol keine Krystalle abzuscheiden waren. Aus Eisessig krystallisierte eine geringe Menge unveränderter Chromencarbonsäure. Die Mutterlauge lieferte nach Entfernung des Eisessigs einen Rückstand, der beim Anreiben mit Benzol teilweise krystallisierte. Durch Umlösen der in Benzol schwer und in Aceton leicht löslichen Krystalle aus Gemischen dieser Lösungsmittel wurden 100 mg eines Stoffes vom Schmp. 245° erhalten.

$C_{22}H_{24}O_5$ (368.4) Ber. C 71.74 H 6.52 Gef. C 71.74 H 6.80.

Diacetat: 25 mg des Stoffes vom Schmp. 245° wurden mit 0.5 ccm Essigsäureanhydrid und 1.5 ccm Pyridin in das Diacetat vom Schmp. 194° (aus Methanol) übergeführt.

$C_{26}H_{28}O_7$ (452.6) Ber. C 69.02 H 6.17 Gef. C 69.02 H 6.48.

Der erste Anteil der Mutterlauge des bei 245° schmelzenden Stoffes wurde im Hochvak. destilliert. Zunächst gingen 460 mg Tetrahydrotubanol über (Schmp. und Misch-Schmp). Sodann sublimierten etwa 50 mg eines Stoffes vom Schmp. 195°; der durch Umlösen aus Methanol gereinigt wurde.

$C_{22}H_{24}O_5$ (368.4) Ber. C 71.74 H 6.52 Gef. C 71.60 H 6.56.

Aus den Mutterlauge dieses Stoffes vom Schmp. 195° wurden durch weiteres Umlösen aus Methanol 37 mg eines Krystallisates vom konst. Schmp. 150° isoliert.

$C_{22}H_{24}O_5$ (368.4) Ber. C 71.74 H 6.52 Gef. C 71.96 H 6.68.
