

Synthese von zwei aus Compositen isolierten Chromanon-Derivaten

Ferdinand Bohlmann * und Edgar Vorwerk

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Berlin,
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

Eingegangen am 23. April 1980

Ausgehend von 6-Acetyl-2,2-dimethylchromen (6) sowie von 2,4-Diacetylphenol (2) wird das natürlich vorkommende Chromanon-Derivat 4 synthetisiert. Das Triketon 18 konnte nur durch Umwandlung einer Ethylgruppe in 14 in die benötigte Acetylgruppe aufgebaut werden.

Synthesis of two Chromanone Derivatives Isolated from Composites

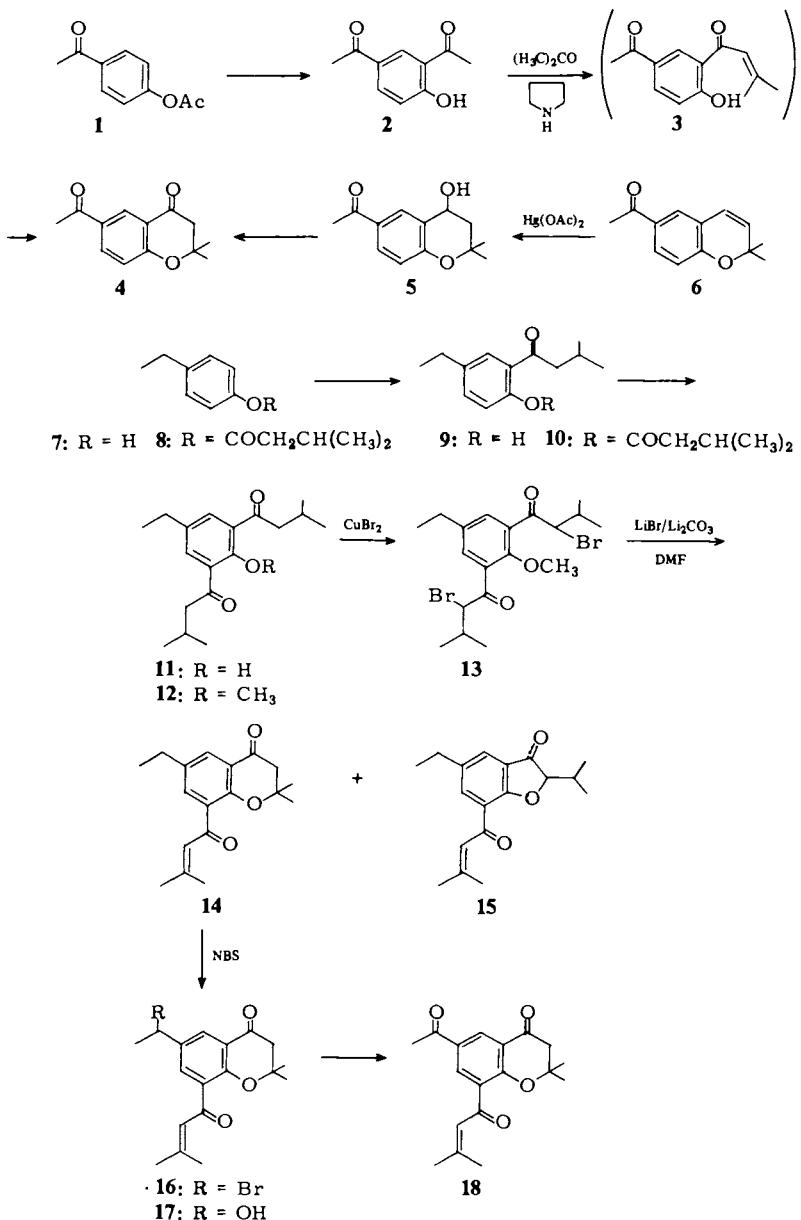
Starting with 6-acetyl-2,2-dimethylchromene (6) as well as with 2,4-diacetylphenol (2) the naturally occurring chromanone derivative 4 was synthesized. The triketone 18 could be built up only by transformation of an ethyl group in 14 into the required acetyl group.

Die aus verschiedenen Vertretern der Familie *Compositae* isolierten Chromanon-Derivate 4¹⁾ und 18²⁾ sind bisher nicht synthetisch dargestellt worden. Um für biologische Tests genügend Material zugänglich zu machen, haben wir daher die beiden Verbindungen aufgebaut.

Für die Darstellung von 4 eignen sich zwei Wege. Durch Friessche Verschiebung lässt sich *p*-Acetoxyacetophenon (1) in guter Ausbeute in das Diketon 2 überführen. Kondensation mit Aceton in Gegenwart von Pyrrolidin (analog Lit.³⁾) liefert in 44proz. Ausbeute über das nicht gefaßte Zwischenprodukt 3 das Chromanon-Derivat 4, das in allen spektroskopischen Eigenschaften mit dem nur ölig erhaltenen Naturstoff übereinstimmt. (Die dort¹⁾ angegebene Lage der 2-Methylsignale ist ein Druckfehler, anstelle von s 1.78 muß es heißen s 1.48.) Setzt man das gut zugängliche Chromen 6⁴⁾ mit Quecksilberacetat um, so erhält man nach Reaktion mit Natriumboranat⁵⁾ in 46proz. Ausbeute 5, das mit Chromsäure in Pyridin ebenfalls 4 liefert.

Die dreifache Einführung von Acetylresten durch Friessche Verschiebung ist nicht möglich. Wir haben daher für die Synthese von 18 ausgehend vom Isovaleriansäureester des *p*-Ethylphenols (8) über das Keton 9 nach Veresterung durch erneute Friessche Verschiebung das Diketon 11 dargestellt, da die Einführung von ungesättigten Acylresten nur über die Photo-Fries-Reaktion in sehr mäßiger Ausbeute gelingt⁶⁾. Während 9 in hoher Ausbeute erhalten wird, verläuft die zweite Friessche Verschiebung nur mit mäßiger Ausbeute. Hauptprodukt ist das desacylierte Keton 9. Zur Überführung von 11 in 18 müssen die Isovaleryl- in Senecioylreste übergeführt werden. Dafür war eine regiospezifische Substitution neben den beiden Ketogruppen notwendig. Nach Schutz der phenolischen OH-Gruppe durch Methylierung mit Methyljodid in Gegenwart von Kalimcarbonat erhält man überraschend glatt mit Kupfer(II)-bromid⁷⁾ das

Diastereomeren-Gemisch **13**, das mit Lithiumbromid/Lithiumcarbonat in Dimethylformamid direkt in 56proz. Ausbeute das Diketon **14** ergibt. Nach doppelter HBr-Eliminierung erfolgt offenbar Etherspaltung und Cyclisierung. Als Nebenprodukt bildet sich auch das Benzofuranon **15**, das sich als weniger polare Verbindung durch Säulenchromatographie leicht abtrennen lässt.



Zur Überführung der Ethyl- in eine Acetylgruppe mußte wiederum eine regiospezifische Substitution gefunden werden. Mit *N*-Bromsuccinimid erhält man in 58proz. Ausbeute das gewünschte Bromid **16**, das entweder nach Hydrolyse zu **17** mit Mangan-dioxid oder direkt durch Oxidation mit Pyridin-*N*-oxid^{8,9)} in **18** übergeführt werden kann. Das erhaltene Triketon stimmt in allen Eigenschaften mit denen des Naturstoffs überein.

Dem *ERP-Sondervermögen* danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR: Beckman IR 9. – ¹H-NMR: Varian XL 100, Bruker WH 270, TMS als innerer Standard, δ -Werte. – Säulenchromatographie (SC): SiO₂, Akt.-St. II. – Dünnschichtchromatographie (DC): SiO₂ GF 254. Als Laufmittel dienten Ether/Petrolether (Sdp. 30–60°C)-Gemische (=E/PE). – Die Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.

5-Acetyl-2-hydroxyacetophenon (2): 5.87 g (32.9 mmol) **1** wurden mit 15 g (113 mmol) AlCl₃ vermenkt und in ein auf 140°C vorgeheiztes Ölbad gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 140–150°C belassen. Anschließend zersetzte man mit Eis und halbkonz. Salzsäure, nahm in Ether auf, wusch neutral und reinigte nach Eindampfen den Rückstand durch SC (E/PE 1:1). Man erhielt 4.59 g **2** (78%), gelbfarbige Kristalle aus Ether/Petrolether, Schmp. 86°C. – IR (KBr): *o*-Hydroxyketon 3400–2600, 1640; PhCO 1670 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): Aromat. H d δ = 8.38 (*J* = 2 Hz) (1), dd 7.99 (*J* = 8.5 und 2) (1), d 6.96 (*J* = 8.5) (1), COCH₃ s 2.67 (3), COCH₃ s 2.54 (3), OH s 12.61 (1).

C₁₀H₁₀O₃ (178.2) Ber. C 67.41 H 5.66 Gef. C 67.16 H 5.82

6-Acetyl-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-4H-1-benzopyran-4-on (4)

a) 8.00 g (44.9 mmol) **2** in 120 ml Toluol versetzte man mit 4.4 ml (60 mmol) Aceton sowie 1.3 ml Pyrrolidin und ließ die Lösung 1 h bei Raumtemp. stehen. Dann wurde am Wasserabscheider 5.5 h zum Sieden erhitzt. Man schüttelte mit halbkonz. Salzsäure und Wasser aus und reinigte durch SC (E/PE 1:1). Ausb. 4.28 g **4** (44%), farblose Kristalle aus Ether/Petrolether, Schmp. 96°C. – IR (CHCl₃): PhCO 1685 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): Aromat. H d δ = 8.41 (*J* = 2 Hz) (1), dd 8.10 (*J* = 9 und 2) (1), d 6.95 (*J* = 9) (1), 3-H s 2.75 (2), 2-CH₃ s 1.49 (6), COCH₃ s 2.57 (3).

b) Zu einer Lösung von 3.22 ml (40 mmol) absol. Pyridin in 50 ml absol. Methylenchlorid gab man 2.0 g (20 mmol) CrO₃ und rührte 15 min bei Raumtemp. Zu dieser Suspension des Chromsäure-Pyridinkomplexes wurde die Lösung von 700 mg (3.18 mmol) **5** in 5 ml Methylenchlorid gegeben und 20 min bei Raumtemp. gerührt. Man schüttelte mit halbkonz. Salzsäure und Wasser aus und reinigte durch DC (E/PE 1:1). Ausb. 460 mg **4** (66%), farblose Kristalle, Schmp. 96°C.

C₁₃H₁₄O₃ (218.3) Ber. C 71.54 H 6.47 Gef. C 71.58 H 6.53

1-(3,4-Dihydro-4-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-yl)ethanon (5): Eine Suspension von 7.30 g (22.92 mmol) Hg(OAc)₂ in 30 ml THF/dest. Wasser (1:1) wurde mit einer Lösung von 1.544 g (7.64 mmol) **6**⁴⁾ in 15 ml THF versetzt und 3 Tage bei Raumtemp. gerührt. Man zerstörte die quecksilberorganische Verbindung durch Zugabe von 25 ml 3 N NaOH und 25 ml einer 0.5 M Natriumborhydridlösung in 3 N NaOH. Es wurde in Ether aufgenommen, die wässr. Phase mit NaCl gesättigt und zusammen mit dem ausgefallenen Quecksilber abgetrennt. Man reinigte durch DC (E/PE 2:1) und erhielt 776 mg **5** (46%) als gelbfliches Öl. – IR (CHCl₃): OH 3600; PhCO 1680 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): Aromat. H d δ = 8.10 (*J* = 2 Hz) (1), dd 7.69 (*J* = 9 und 2) (1), d 6.73 (*J* = 9) (1); CH(OH)CH₂C(CH₃)₂ dd (br) 4.82 (*J* = 9 und 6) (1), dd 2.16 (*J* = 13.5 und 6) (1), dd 1.86 (*J* = 13.5 und 9) (1), s 1.44 (3), s 1.30 (3); COCH₃ s 2.45 (3).

C₁₃H₁₆O₃ (220.3) Ber. C 70.89 H 7.32 Gef. C 71.26 H 7.34

3-Methylbutansäure-(4-ethylphenylester) (8) 46.73 g (383 mmol) 4-Ethylphenol in 250 ml Chloroform und 10 ml Pyridin versetzte man unter Kühlung mit 45 ml Isovalerylchlorid und erhitzte danach 2.5 h zum Sieden. Die neutral gewaschene Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand destilliert. Man erhielt 69.7 g 8 (88%) farbloses Öl, Sdp. 150–155°C/18 Torr. – IR (CCl₄): PhOCOR 1760 cm⁻¹.

C₁₃H₁₈O₂ (206.3) Ber. C 75.69 H 8.80 Gef. C 75.60 H 8.52

1-(5-Ethyl-2-hydroxyphenyl)-3-methyl-1-butanon (9): 153 g (1.15 mol) AlCl₃ wurden unter Rühren in 69.5 g (337 mmol) 8 eingetragen. Danach wurde die Mischung 2 h in ein auf 140°C vorgeheiztes Ölbad gehalten. Man zersetzte mit Eis und halbkonz. Salzsäure, nahm in Ether auf, wusch neutral, reinigte nach Eindampfen den Rückstand durch Destillation und erhielt 65.34 g 9 (94%) als hellgelbes Öl, Sdp. 96–98°C/0.3 Torr. – IR (CCl₄): *o*-Hydroxyketon 3400–2600, 1640 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CCl₄): Aromat. H d δ = 7.43 (J = 2 Hz) (1), dd 7.18 (J = 8.5 und 2) (1), d 6.79 (J = 8.5) (1), COCH₂CH(CH₃)₂ d 2.81 (J = 7) (2), t qq 2.33 (J = 7 und 7) (1), d 1.03 (J = 7) (6), CH₂CH₃ q 2.60 (J = 7.5) (2), t 1.23 (J = 7.5) (3).

C₁₃H₁₈O₂ (206.3) Ber. C 75.69 H 8.80 Gef. C 75.45 H 8.84

3-Methylbutansäure-[4-ethyl-2-(3-methyl-1-oxobutyl)phenylester] (10): 28.26 g (137 mmol) 9 in 300 ml Chloroform und 30 ml Pyridin versetzte man unter Kühlung mit 35 ml Isovalerylchlorid und ließ während der Nacht bei Raumtemp. röhren. Die neutral gewaschene Lösung wurde i. Vak. eingedampft. Nach Destillation (Kugelrohr, Badtemp. 180–185°C, 3 Torr) erhielt man 38.2 g 10 (96%) als hellgelbes Öl. – IR (CCl₄): PhOCOR 1765; PhCO 1690 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): Aromat. H d δ = 7.50 (J = 2 Hz) (1), dd 7.32 (J = 8 und 2) (1), d 6.99 (J = 8) (1), COCH₂CH(CH₃)₂ d 2.74 (J = 7) (2), m 2.3–2.2 (1), d 1.07 (J = 6.5) (6), OCOCH₂CH(CH₃)₂ d 2.47 (J = 7) (2), m 2.3–2.2 (1), d 0.97 (J = 6.5) (6), CH₂CH₃ q 2.68 (J = 7.5) (2), t 1.26 (J = 7.5) (3).

C₁₈H₂₆O₃ (290.4) Ber. C 74.45 H 9.02 Gef. C 74.15 H 8.95

1,1'-(5-Ethyl-2-hydroxy-1,3-benzoldiyl)bis[3-methyl-1-butanon] (11): 23.52 g (81 mmol) 10 wurden mit 37.8 g (284 mmol) AlCl₃ verrührt und danach 1.5 h in ein auf 150–160°C vorgeheiztes Ölbad gehalten. Man zersetzte mit Eis und halbkonz. Salzsäure, nahm in Ether auf, wusch neutral und reinigte den Eindampfrückstand durch SC (E/PE 1:9). Nach anschließender Destillation (Kugelrohr, Badtemp. 115–125°C, 0.2 Torr) wurden 6.58 g 11 (28%) als gelbes Öl sowie 8.1 g 9 (48%) erhalten. – IR (CCl₄): *o*-Hydroxyketon 3400–2600, 1640; PhCO 1680 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): Aromat. H s δ = 7.78 (2), COCH₂CH(CH₃)₂ d 2.94 (J = 6.5 Hz) (4), thp 2.31 (J = 6.5 und 6.5) (2), d 1.00 (J = 6.5) (12), CH₂CH₃ q 2.64 (J = 7.5) (2), t 1.25 (J = 7.5) (3), OH s 12.81 (1).

C₁₈H₂₆O₃ (290.4) Ber. C 74.45 H 9.02 Gef. C 74.48 H 8.91

1,1'-(5-Ethyl-2-methoxy-1,3-benzoldiyl)bis[3-methyl-1-butanon] (12): 11.33 g (39 mmol) 11 und 33 g Kaliumcarbonat in 140 ml Aceton versetzte man mit 25 ml Methyljodid und rührte 20 h bei Raumtemp. Nach Eindampfen i. Vak. nahm man in Ether auf, schüttelte mit Wasser aus und reinigte durch Destillation (Kugelrohr, Badtemp. 110–115°C, 0.3 Torr), wobei 11.28 g 12 (95%) als hellgelbes Öl erhalten wurden. – IR (CCl₄): PhCO 1680 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): Aromat. H s δ = 7.40 (2), COCH₂CH(CH₃)₂ d 2.85 (J = 7 Hz) (4), t qq 2.24 (J = 7 und 7) (2), d 0.97 (J = 7) (12), CH₂CH₃ q 2.65 (J = 7) (2), t 1.23 (J = 7) (3), OCH₃ s 3.75 (3).

C₁₉H₂₈O₃ (304.4) Ber. C 74.96 H 9.27 Gef. C 75.33 H 9.39

1,1'-(5-Ethyl-2-methoxy-1,3-benzoldiyl)bis[2-brom-3-methyl-1-butanon] (13): Eine Suspension von 16.6 g (74.4 mmol) Kupfer(II)-bromid in 100 ml Essigester wurde unter N₂ zum Sieden erhitzt. Dazu wurde zügig eine Lösung von 5.66 g (18.6 mmol) 12 in 100 ml Chloroform getropft. Man erhitzte 2.5 h zum Sieden, schüttelte nach Erkalten mit halbkonz. Salzsäure aus, wusch und

reinigte durch SC (E/PE 1:2). Ausb. 8.34 g **13** (97%) (Isomerengemisch) als cognacfarbenes Öl. – IR (CHCl₃): PhCO 1695 cm⁻¹.

C₁₉H₂₆Br₂O₃ (462.2) Ber. C 49.37 H 5.67 Gef. C 49.17 H 5.76

6-Ethyl-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-8-(3-methyl-2-butenoyl)-4H-1-benzopyran-4-on (14) und 5-Ethyl-2-isopropyl-7-(3-methyl-2-butenoyl)-3(2H)-benzofuranon (15): Zu einer Lösung von 8.32 g (18 mmol) **13** in 100 ml absol. DMF gab man 9.4 g (108 mmol) Lithiumbromid sowie 6.66 g (90 mmol) Lithiumcarbonat und erhitzte unter N₂ 3.5 h zum Sieden. Man dampfte i. Vak. ein, nahm den Rückstand in Ether auf, schüttelte mit Wasser aus und reinigte durch SC (E/PE 1:1).

Von **14** wurden 2.885 g (56%) als hellgelbe Kristalle, Schmp. 57°C, erhalten. – IR (CHCl₃): PhCO 1690; C=C – COPh 1645 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): Aromat. H d δ = 7.84 (J = 2 Hz) (1), d 7.68 (J = 2) (1), 3-H s 2.73 (2), 2-CH₃ s 1.48 (6), COCH = C(CH₃)₂ qq 6.69 (J = 1 und 1) (1), d 2.22 (J = 1) (3), d 1.96 (J = 1) (3), CH₂CH₃ q 2.62 (J = 7) (2), t 1.22 (J = 7) (3).

C₁₈H₂₂O₃ (286.4) Ber. C 75.50 H 7.74 **14:** Gef. C 75.43 H 7.77

15: Gef. C 75.40 H 7.74

Von der weniger polaren Verbindung **15** erhielt man 1.242 g (24%), hellgelbe Kristalle, Schmp. 47°C. – IR (CHCl₃): PhCO 1710; C=C – COPh 1655 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): Aromat. H d δ = 8.06 (J = 2 Hz) (1), d 7.63 (J = 2) (1), COCHCH(CH₃)₂ d 4.49 (J = 4) (1), m 2.35 (1), d 1.21 (J = 7) (3), d 0.92 (J = 7) (3), COCH = C(CH₃)₂ qq 7.06 (J = 1 und 1) (1), d 2.29 (J = 1) (3), d 2.03 (J = 1) (3), CH₂CH₃ q 2.70 (J = 8) (2), t 1.25 (J = 8) (3).

6-(1-Bromethyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-8-(3-methyl-2-butenoyl)-4H-1-benzopyran-4-on (16): 527 mg (1.84 mmol) **14**, 445 mg (2.5 mmol) *N*-Bromsuccinimid (NBS) und einige mg Azoisobutyronitril in 30 ml absol. CCl₄ wurden unter N₂ 45 min zum Sieden erhitzt. Man filtrierte den Feststoff ab, engte vorsichtig i. Vak. ein und reinigte durch mehrfache DC (E/PE 1:3). Ausb. 391 mg **16** (58%), grünlich gelbes Öl. – IR (CHCl₃): PhCO 1695; C=C – COPh 1655 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): Aromat. H d δ = 8.05 (J = 2 Hz) (1), d 7.90 (J = 2) (1), 3-H s 2.77 (2), 2-CH₃ s 1.51 (6), COCH = C(CH₃)₂ qq 6.67 (J = 1 und 1) (1), d 2.24 (J = 1) (3), d 1.99 (J = 1) (3), CH(Br)CH₃ q 5.19 (J = 7) (1), d 2.03 (J = 7) (3).

C₁₉H₂₁BrO₃ (365.3) Ber. C 59.19 H 5.79 Gef. C 59.10 H 6.04

2,3-Dihydro-6-(1-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-8-(3-methyl-2-butenoyl)-4H-1-benzopyran-4-on (17): 365 mg (1.0 mmol) **16** in 7 ml Dioxan versetzte man mit einer Lösung von 168 mg (3.0 mmol) KOH in 2 ml dest. Wasser und schüttelte 10 min. Es wurde mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, die wässr. Phase mit NaCl gesättigt und mit Ether extrahiert. Man reinigte durch mehrfache DC (E/PE 1:1) und erhielt 160 mg **17** (53%) als hellgelbes Öl. – IR (CHCl₃): OH 3610; PhCO 1690; C=C – COPh 1660 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): Aromat. H d δ = 8.01 (J = 2 Hz) (1), d 7.86 (J = 2) (1), 3-H s 2.76 (2), 2-CH₃ s 1.50 (6), COCH = C(CH₃)₂ qq 6.67 (J = 1 und 1) (1), d 2.24 (J = 1) (3), d 1.99 (J = 1) (3), CH(OH)CH₃ q 4.90 (J = 6) (1), d 1.50 (J = 6) (3).

C₁₈H₂₂O₄ (302.4) Ber. C 71.50 H 7.33 Gef. C 71.44 H 7.70

6-Acetyl-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-8-(3-methyl-2-butenoyl)-4H-1-benzopyran-4-on (Dehydroisostoebenon) (18)

a) 500 mg (1.37 mmol) **16**, 911 mg (9.59 mmol) Pyridin-*N*-oxid⁹⁾ und 806 mg (9.59 mmol) NaHCO₃ in 40 ml absol. Toluol wurden unter N₂ 9 h zum Sieden erhitzt. Man schüttelte mit halbkonz. Salzsäure und Wasser aus und reinigte durch mehrfache DC (E/PE 1:2). Ausb. 238 mg **18** (58%) als gelbliches Öl.

b) Die Lösung von 125 mg (0.413 mmol) **17** in 15 ml Ether wurde mit 1.0 g Mangandioxid versetzt und bei Raumtemp. 20 h gerührt. Man filtrierte den Feststoff ab, dampfte i. Vak. ein, reinigte durch DC (E/PE 1:1) und erhielt 78 mg **18** (63%) als gelbliches Öl. – IR (CHCl₃): PhCO

1685; C=C-COPh 1665 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): Aromat. H d $\delta = 8.57$ ($J = 2\text{ Hz}$) (1), d 8.40 ($J = 2$) (1), 3-H s 2.82 (2), 2-CH₃ s 1.54 (6), COCH=C(CH₃)₂ qq 6.62 ($J = 1$ und 1) (1), 2.26 ($J = 1$) (3), d 2.01 ($J = 1$) (3), COCH₃ s 2.61 (3).

C₁₈H₂₀O₄ (300.4) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 72.03 H 6.60

-
- ¹⁾ F. Bohlmann, C. Zdero und M. Lonitz, *Phytochemistry* **16**, 575 (1977).
 - ²⁾ F. Bohlmann und C. Zdero, *Chem. Ber.* **105**, 2604 (1972).
 - ³⁾ H. J. Kabbe, *Synthesis* **12**, 886 (1978).
 - ⁴⁾ F. Bohlmann und U. Bühlmann, *Chem. Ber.* **105**, 863 (1972).
 - ⁵⁾ H. C. Brown und P. Geoghegan, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1522 (1967).
 - ⁶⁾ F. Bohlmann und E. Vorwerk, *Chem. Ber.* **113**, 261 (1980).
 - ⁷⁾ Analog L. C. King und G. K. Ostrum, *J. Org. Chem.* **29**, 3459 (1964).
 - ⁸⁾ Analog J. C. Stowell, *J. Org. Chem.* **35**, 244 (1970).
 - ⁹⁾ E. Ochiai, *J. Org. Chem.* **18**, 534 (1953).

[130/80]
