

Ein neuer Weg zu Phloroglucinen - Synthese, Struktur und Reaktionen von [n](2,4)Phloroglucinophanen **

Von Franz Effenberger*, Karl-Heinz Schönwälder und John J. Stezowski

Professor Hermann Stetter zum 65. Geburtstag gewidmet

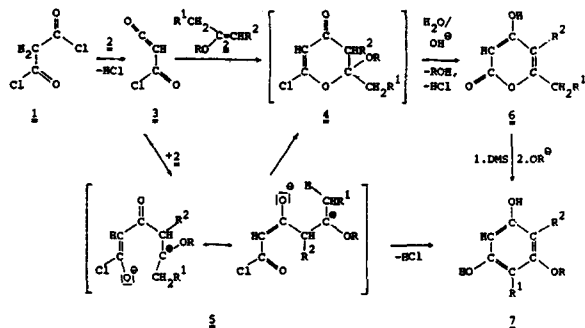
Aldehydenolether lassen sich mit reaktiven Säurechloriden wie Di- und Trichlor-acetylchlorid, Phosgen oder Malonsäuredichlorid mit sehr guten Ausbeuten acylieren /1/. Die hierbei resultierenden, zum Teil noch nicht beschriebenen β -Dicarbonyl- bzw. 1,3,5-Tricarbonylverbindungen stellen wertvolle Ausgangsprodukte, insbesondere für die Synthese von Heterocyclen, dar /1a/.

Auch die von Ketonen abgeleiteten Enolether $\underline{2}$ reagieren mit den genannten Acylierungsagentien glatt in der erwarteten Weise, mit Malonsäuredichlorid ($\underline{1}$) wird jedoch eine völlig ander-

* Prof. Dr. F. Effenberger, Dr. K. H. Schönwälder, Priv. Doz. Dr. J. J. Stezowski
 Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart
 Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

** Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung; Frau Kollat für aktive Mitarbeit bei der Strukturermittlung

re Produktbildung beobachtet. Es entstehen nicht 3,5-Diketoncarbonsäuren, sondern - je nach Struktur der eingesetzten Enolether - 4-Hydroxy-2H-pyranone $\underline{6}$ und Phloroglucine $\underline{7}$ in unterschiedlichen Mengen (Tab. 1). Nachdem sich die Pyranone $\underline{6}$ in guten Ausbeuten in Phloroglucine $\underline{7}$ überführen lassen /2/, stellt die Umsetzung von Ketonenolethern mit Malonsäuredichlorid eine allgemein anwendbare und mit sehr guten Ausbeuten verlaufende Synthese von Phloroglucin selbst und von substituierten Phloroglucinen dar.



Die beschriebene Reaktion erfolgt in guten Ausbeuten nur mit einem Überschuß an $\underline{2}$ in Ether als Lösungsmittel. Wir nehmen daher an, daß $\underline{2}$ primär als Base wirkt und aus $\underline{1}$ Chlorwasserstoff abspaltet unter Bildung des Ketenderivates $\underline{3}$ /3/. Dieses kann mit weiterem $\underline{2}$ zu $\underline{6}$ reagieren, entweder im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf über $\underline{4}$ oder durch Acylierung über die dipolare Zwischenstufe $\underline{5}$.

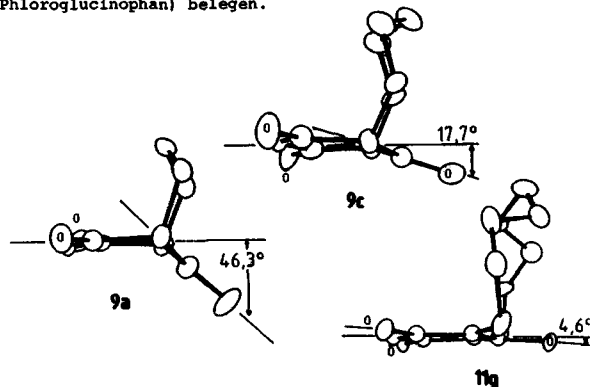
Aus letzterer entstehen über eine intramolekulare Acylierung direkt die Phloroglucine $\underline{7}$. Für die primäre Bildung eines Acylketens $\underline{3}$ bei dieser Reaktion spricht u.a. auch, daß Methylmalonsäuredichlorid mit $\underline{2}$ in vergleichbarer Weise reagiert, nicht jedoch Dimethylmalonsäuredichlorid, bei dem eine Ketenbildung nicht mehr möglich ist.

Tabelle. 4-Hydroxy-2H-pyranone $\underline{6}$ und Phloroglucine $\underline{7}$

| Enolether | | | Produkte | | | | | |
|------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------|---------|----------------------|--------------------|---------|-----------------------|
| $\underline{2}$ | R | R ¹ R ² | $\underline{6}$ | Ausb. % | Schmp. °C [Lit.] | + $\underline{7}$ | Ausb. % | Schmp. °C [Lit.] |
| $\underline{2a}$ | CH ₃ | H H | $\underline{6a}$ | 43 | 186-187 [186-187]/5/ | + $\underline{7a}$ | 52 | 78 [78] /4/ |
| $\underline{2b}$ | C ₂ H ₅ | H H | $\underline{6b}$ | 42 | | + $\underline{7b}$ | 43 | 84 [84-86] /6/ |
| $\underline{2c}$ | CH(CH ₃) ₂ | H H | $\underline{6c}$ | 24 | | + $\underline{7c}$ | 67 | (zähes Öl) |
| $\underline{2d}$ | C(CH ₃) ₃ | H H | | | | + $\underline{7d}$ | 79 | 131-132 |
| $\underline{2e}$ | CH ₃ | H C ₂ H ₅ | $\underline{6e}$ | 11 | 157-159 | + $\underline{7e}$ | 80 | 107-109 [109] /7/ |
| $\underline{2f}$ | CH ₃ | CH ₃ CH ₃ | $\underline{6f}$ | 30 | 165 [156-157] /8/ | + $\underline{7f}$ | 53 | 150-151 [149-151] /9/ |
| $\underline{2g}$ | CH ₃ | C ₂ H ₅ H | $\underline{6g}$ | 15 | 94-95 [94-95] /10/ | + $\underline{7g}$ | 16 | 107-109 |

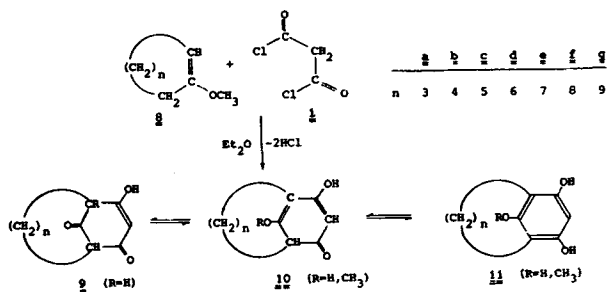
Die Übertragung der vorstehenden Reaktion auf Enolether cyclischer Ketone $\underline{8}$ führt zu Phloroglucin-metacyclophanen $\underline{9-11}$, die aufgrund der Tautomeriemöglichkeit im Aromatenteil interessante Rückschlüsse auf Struktur und Reaktionsverhalten von Metacyclophanen erwarten ließen. Die röntgenographisch ermit-

telten Strukturen für die Verbindungen mit n=3 ($\underline{9a}$), n=5 ($\underline{9c}$) und n=9 ($\underline{11g}$) und R jeweils H zeigen die zu erwartende Konkurrenz zwischen den Tautomeren $\underline{9-11}$, wie die Seitenansichten von $\underline{9a}$ (4-Hydroxybicyclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion), $\underline{9c}$ (10-Hydroxybicyclo[5.3.1]undec-9-en-8,11-dion) und $\underline{11g}$, R = H ([9](2,4)-Phloroglucinophan) belegen.



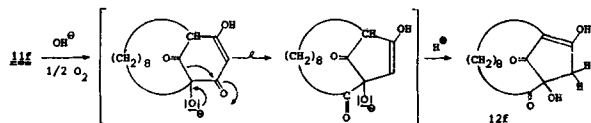
$\underline{9a}$ ist aufgrund der ermittelten Bindungslängen und -winkel eine völlig spannungsfreie Verknüpfung eines Cyclohexanrings in Sesselkonformation mit einem Cyclohexen-1,3-dion vergleichbar dem Dimedon /11/. In $\underline{9c}$ liegt die Kombination eines Cyclohexen-1,3-dions mit einem Cyclooctanonring in der energetisch ungünstigeren Sessel-Sessel-Konformation vor. In $\underline{11g}$ findet man bestätigt, daß erst ein 12-gliedriger Ring in 1,3-Verknüpfung an Aromaten spannungsfrei ist, wie die geringe Abweichung von der Planarität (4.6°) im Phloroglucinteil beweist. Dies stimmt mit der experimentellen Erfahrung bei der Herstel-

lung von nichttautomeriefähigen Metacyclophanen überein, wo die Grenze für intramolekulare Ringschlüsse bei 12-gliedrigen Ringen liegt /12/. Frühere Annahmen /13/, daß in Metacyclophanen [9] der Cycloaliphant in derselben Ebene wie der Benzolring liegt, sind durch die ermittelte Struktur $\underline{11g}$, die eine nahezu orthogonale Anordnung der beiden Strukturteile wiedergibt, widerlegt. Interessant ist auch das chemische Verhalten dieser Verbindungsklasse in Abhängigkeit von der Ringgröße. Bei den Umsetzungen von $\underline{9a}-\underline{9c}$ in Ether entstehen bei wässrig alkalischer Aufarbeitung direkt die Verbindungen $\underline{9a}-\underline{9c}$, während bei der Aufarbeitung in Methanol über primär gebildete α -Halogenether die 9,9- bzw. 10,10-Dimethylketale von $\underline{9a}, \underline{b}$ entstehen. Bei nichtwässriger Aufarbeitung der Umsetzungsprodukte aus $\underline{9c}-\underline{9g}$ lassen sich die Hydrochloride der Methylether von $\underline{10}$ bzw. $\underline{11}$ isolieren, was auf eine ungewöhnlich große Basizität dieser Phloroglucinderivate schließen läßt. Von den Hydrochloriden können die Verbindungen mit $n=5,8,9$ bereits mit Wasser zu den entsprechenden Hydroxyverbindungen $\underline{9a}, \underline{11f}$



- 1837 -

(R=H) bzw. $\underline{11g}$ (R=H) gespalten werden. Dagegen erfolgt auch unter drastischen Bedingungen z.B. mit konz. HBr keine Spaltung bei den Verbindungen mit $n=6,7$. Offensichtlich ist hierbei die für die Etherspaltung notwendige S_N2 -Angriff des Nucleophils aus sterischen Gründen - Abschirmung des Methoxyrestes durch die Methylengruppen - nicht mehr möglich. Der Einfluß der Ringspannung auf das Reaktionsverhalten der Metacyclophane macht sich auch bei ihrer Aufarbeitung in wässrigem Alkali bemerkbar. Es erfolgt relativ rasch Oxidation an einem Brückenkopfatom durch Luftsauerstoff, wobei das aus $\underline{11f}$ (R=H) erhaltene Oxidationsprodukt zu dem offenbar stabilen Bicyclus $\underline{12f}$ umlagert, der sich in guten Ausbeuten isolieren läßt und dessen Strukturermittlung röntgenographisch gelang.



Diese Reaktion ist dem Übergang von Deoxyhumulon in Humulon und dessen Umlagerung zum Isohumulon vergleichbar /14/, jedoch mit dem Unterschied, daß $\underline{11f}$ deutlich rascher autoxydiert und umlagert, was durch die Spannungsminderung beim Übergang des 11- zum 12-gliedrigen Ring gedeutet werden kann. Dies zeigten auch vergleichende Autoxydationsversuche von $\underline{11f}$ und $\underline{11g}$ (R jeweils H), die bei $\underline{11f}$ bereits nach 19 min, bei $\underline{11g}$ jedoch erst nach 125 min zu einem 50-proz. Umsatz führten.

- 1838 -

Arbeitsvorschriften

4-Hydroxy-2H-pyranone $\underline{6}$ und Phloroglucine $\underline{7}$

Man läßt zu der Lösung von 0.04 mol $\underline{2}$ in 10 ml absol. Ether bei -19°C langsam die Lösung von 1.42 g (0.01 mol) $\underline{1}$ in 10 ml absol. Ether unter Rühren zutropfen, gibt nach 2 h eine Lösung von 2.24 g (0.04 mol) Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser und 0.1 g Triethylbenzylammoniumchlorid zu, erwärmt unter kräftigem Rühren auf Raumtemperatur, rührt 4 h, trennt die etherische Phase ab, säuert die wässrige Phase nach einmaligem Waschen mit Ether mit Salzsäure an und extrahiert 5 mal mit Ether. Nach Trocknen der vereinigten Etherextrakte über Natriumsulfat und Abrotieren des Ethers wird der Rückstand mit Essigsäureethylester gelöst und über eine 25 cm lange Kieselgelsäule filtriert, das Filtrat wird eingeeengt und das zurückbleibende Produktgemisch durch Mitteldruckchromatographie mit tiefsiedendem Petrolether/Essigsäureethylester (3/1) getrennt. $\underline{7e}$: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ (168.2) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.22 H 7.16 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.30 (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 6.00 (s, 3H, Aromaten-H), 5.5-6.5 (2H, OH).

$\underline{7d}$: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (182.0943) Gef. durch Masseneinbestimmung nach Peakmatch-Verfahren: 182.0941.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton): $\delta = 1.32$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 5.85-6.1 (m, 3H, Aromaten-H), 8.5 (2H, OH).

$\underline{6b}$: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$ (154.0630) Gef. 154.0627 nach Peakmatch-Verfahren $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 1.05$ (t, 3H, CH_2CH_3), 2.15 (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$), 2.38 (q, 2H, CH_2CH_3), 5.37 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{O}$).

- 1839 -

Acylierung cyclischer Ketonenolether $\underline{8}$:

a) unter wässrig-alkalischer Aufarbeitung: Wie bei der Darstellung von $\underline{6}$ und $\underline{7}$ beschrieben, jedoch wird der nach Einrotieren der Etherextrakte erhaltene Rückstand i.Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet und aus Benzol, Toluol oder Xylol umkristallisiert.

$\underline{9a}$: Aus 4.49 g $\underline{8a}$ Ausb. 1.41 g (84%), Schmp. $158.5-160^\circ\text{C}$
 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ (166.2) Ber. C 65.05 H 6.07 Gef. C 64.98 H 6.18
 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 1.4-2.1$ (m, 6H, $-(\text{CH}_2)_3-$), 2.95 (2H, $-\text{CH}-$), 5.66 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{O}$).

$\underline{9b}$: Aus 5.05 g $\underline{8b}$ Ausb. 1.58 g (88%), Schmp. $173-174.5^\circ\text{C}$.
 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (180.2) Ber. C 66.65 H 6.71 Gef. C 66.44 H 6.61
 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 1.30-2.0$ (m, 8H, $-(\text{CH}_2)_4-$), 3.14 (t, 2H, $-\text{CH}-$), 5.53 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{O}$).

$\underline{9c}$: Aus 5.61 g $\underline{8c}$ Ausb. 1.77 g (91%), Schmp. $174-175^\circ\text{C}$.
 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (194.2) Ber. C 68.02 H 7.27 Gef. C 68.30 H 7.50
 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 3.00$ (t, 2H, $-\text{CH}-$), 5.73 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{O}$).

b) Aufarbeitung in Methanol: Man läßt zu der Lösung von 0.04 mol $\underline{8}$ in 10 ml absol. Ether bei 0°C die Lösung von 2.84 g (0.02 mol) $\underline{1}$ in 10 ml absol. Ether zutropfen, rührt 2 h, gibt 20 ml absol. Methanol und anschließend 4.05 g (0.04 mol) Triethylamin in 20 ml absol. Ether zu, erwärmt auf Raumtemperatur, saugt Triethylaminhydrochlorid ab, engt die Etherlösung ein und befreit den Rückstand mehrere h i.Vak. von Lösungsmittelresten. Die hierbei entstehenden Kristalle werden mit Ether, dann mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet.

- 1840 -

9,9-Dimethylketal von 9a: Aus 4.49 g 8a Ausb. 1.87 g (44%), Schmp. 153-155°C
C₁₁H₁₆O₄ (212.2) Ber. C 62.25 H 7.60 Gef. C 62.04 H 7.69
¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.62 (t, 2H, -CH), 3.02 und 3.11 (s, 6H, OCH₃), 5.37 (s, 1H, -CH=), 11.0 (1H, OH).

10,10-Dimethylketal von 9b: Aus 5.05 g 8b Ausb. 2.14 g (48%), Schmp. 141-143°C

C₁₂H₁₈O₄ (226.3) Ber. C 63.70 H 8.02 Gef. C 63.73 H 8.12
¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 1.45-1.95 (m, 8H, -(CH₂)₄-), 2.80 (t, 2H, -CH), 3.03 und 3.20 (s, 6H, OCH₃), 5.30 (s, 1H, -CH=).

c) nicht wässrige Aufarbeitung: Man tropft zu 0.04 mol 8 in 10 ml absol. Ether bei 0°C 2.82 g (0.02 mol) 1 in 10 ml absol. Ether zu, rührt 5 h, saugt nach Erwärmen auf Raumtemperatur das Hydrochlorid ab und wäscht es mit Ether. Suspension in 10 ml Wasser, 4 h Rühren, Absaugen und Trocknen über P₂O₅ i. Vak. führt zu den HCl-freien Hydroxyverbindungen.

9c: Aus 5.61 g 8c und 0.01 mol 1 Ausb. 1.36 g (70%) 9c
Schmp. 174-175°C

10d-HCl (R=CH₃): Aus 6.17 g 8d Ausb. 1.68 g (31%), Schmp. 168°C
C₁₃H₁₉O₃Cl (258.7) Ber. C 60.35 H 7.40 Cl 13.70
Gef. C 60.14 H 7.45 Cl 13.96

10d (R=CH₃): Aus 6.17 g 8d Ausb. 1.4 g (31%), Schmp. 198°C

C₁₃H₁₈O₃ (222.3) Ber. C 70.24 H 8.16
Gef. C 69.94 H 8.18

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 3.58 (t, 1H, -CH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 5.46 (s, 1H, -CH=).

- 1841 -

- 1843 -

11e-HCl (R=CH₃): Aus 6.74 g 8e Ausb. 1.02 g (18%), Schmp. 164°C
C₁₄H₂₁O₃Cl (272.8) Ber. C 61.65 H 7.76 Cl 13.01
Gef. C 61.40 H 7.64 Cl 12.83

11e (R=CH₃): Aus 6.74 g 8e Ausb. 0.88 g (18%), Schmp. 185-186°C (Benzol)

C₁₄H₂₀O₃ (236.3) Ber. C 71.16 H 8.53 Gef. C 71.11 H 8.58
¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.6-2.8 (m, 4H, -CH₂-(CH₂)₅-CH₂-), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 6.19 (s, 1H, Aromaten-H), 7.0-9.0 (2H, OH)

11f-HCl (R=CH₃): Aus 7.30 g 8f Ausb. 3.17 g (55%), Schmp. 154°C
C₁₅H₂₃O₃Cl (286.8) Ber. C 62.81 H 8.08 Cl 12.38
Gef. C 62.93 H 8.00 Cl 11.66

11f (R=H): Aus 7.30 g 8f Ausb. 2.62 g (55%), Schmp. 146-148°C (Benzol)

C₁₄H₂₀O₃ (236.3) Ber. C 71.16 H 8.53 Gef. C 71.28 H 8.68
¹H-NMR (d₆-DMSO): 2.4-2.8 (m, 4H, -CH₂-(CH₂)₆-CH₂-), 6.00 (s, 1H, Aromaten-H), 6.4-8.0 (3H, OH).

11g-HCl (R=CH₃): Aus 7.85 g 8g Ausb. 1.72 g (28%), Schmp. 121-122°C

C₁₆H₂₅O₃Cl (300.8) Ber. C 63.89 H 8.32 Cl 11.78
Gef. C 63.82 H 8.42 Cl 11.72

11g (R=H): Aus 7.85 g 8g Ausb. 1.44 g (28%), Schmp. 148-149.5°C

C₁₅H₂₂O₃ (250.3) Ber. C 71.97 H 8.86 Gef. C 71.89 H 8.94
¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 1.2-1.9 (m, 14H, -CH₂-(CH₂)₇-CH₂-), 2.4-2.8 (m, 4H, -CH₂-(CH₂)₇-CH₂-), 6.00 (s, 1H, Aromaten-H), 7.9-8.2 (3H, OH).

12f: Aus 7.30 g 8f, jedoch wird das ausgefallene Hydrochlorid in 25 ml wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ca. 5 min erhitzt, die entstandene Lösung mit konz. Salzsäure neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Beim Stehenlassen in der Kälte kristallisieren 0.98 g (19%) 12f, Schmp. 188-190°C

C₁₄H₂₀O₄ (252.3) Ber. C 66.64 H 7.99 Gef. C 66.53 H 7.95

- /1/ a) P.Effenberger, R.Meier, K.H.Schönwälder, T.Ziegler, Chem.Ber. **115**, 2766 (1982); b) P.Fischer "Enolethers - Structure, Synthesis and Reactions" in Patai: The Chemistry of Functional Groups, Suppl.E., Part 2, S.761, Wiley, New York 1980.
- /2/ U.Huber, Ger.Offen. 2,705,874 (Cl.C07C39/10) 18.8.1977; Chem.Abstr. **87** (1977) 167718y.
- /3/ E.Ziegler, Chimia **24** (1970) 62.
- /4/ H.Brockmann, H.Junge, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **76** (1943B) 751.
- /5/ R.F.Witter, E.Stotz, J.Biol.Chem. **176** (1948) 487.
- /6/ J.Herzig, F.Aigner, Monatsh.Chem. **21** (1900) 444.
- /7/ W.B.Whally, J.Chem.Soc. (1951) 665.
- /8/ T.Kappe, H.Schmidt, Tetrahedron Lett. (1970) 5105.
- /9/ W.E.Hillis, H.Morita, Aust.J.Chem. **22** (1969) 1471.
- /10/ F.Kögl, C.A.Salemink, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas **71** (1952) 779.
- /11/ D.Semingsen, Acta Chem.Scand.B **28** (1974) 169.
- /12/ a) A.Lüttringhaus, Liebigs Ann.Chem. **528** (1936) 181; b) E.L.Eliel: Stereochemie der Kohlenwasserstoffverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966, S.238 ff.
- /13/ V.Prelog, K.Wiesner, W.Ingold, O.Häfliger, Helv.Chim.Acta **31** (1948) 1325.
- /14/ a) R.Stevens, Chem.Rev. **67** (1967) 19; b) E.Collins, G.D.John, P.V.R.Shannon, J.Chem.Soc., Perkin Trans.I (1975) 96.

Eingegangen am 14. Juni,

in veränderter Fassung am 30. August 1982 /Z 63/64 S/

- 1842 -

- 1844 -