

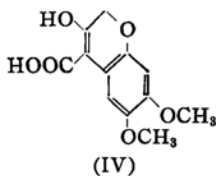
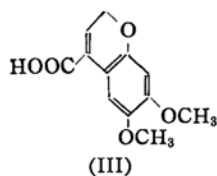
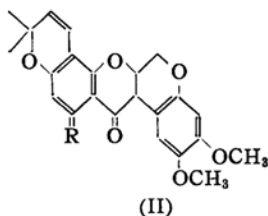
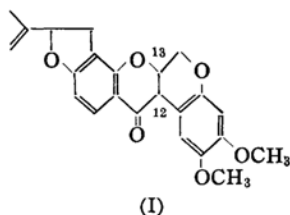
Synthesen und Konfigurationsermittlung in Rotenoid-Reihe.

I. Ein Beitrag zur Synthese der Toxicarsäure

von Masateru MIYANO und Masanao MATSUI

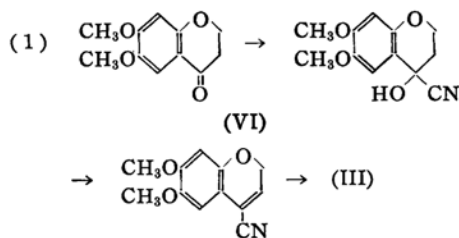
(Eingegangen am 15 Oktober, 1957)

Die Strukturformel des auf Fische und Insekten giftig wirkenden Rotenons (I) ist gleichzeitig von Takei¹⁾, von Butenandt²⁾ und von LaForge³⁾ aufgestellt worden. Seither von verschiedenen Arbeitsgruppen u. a. von Robertson und Mitarbb. sind viele Abbauprodukte der Rotenoide synthetisch dargestellt worden. Es bleibt heute die Aufgabe übrig, erstens die Konfigurationen des C₁₂- und C₁₃-Atoms aufzuschliessen, zweitens die natürlichen Rotenoide (Rotenon, Deguelin (II, R=H), Toxicarol (II, R=OH) usw.) zu synthetisieren.



In der vorliegenden Arbeit werden die verbesserten Synthesen der Toxicarsäure (6,7-Dimethoxy- Δ^3 -chromen-4-carbonsäure) (III) berichtet.

Es entspricht die Toxicarsäure bzw. Oxynetersäure (3-Oxy-6,7-dimethoxy-chroman-4-carbonsäure) (IV) dem halben Grundgerüst aller Rotenoide, daher scheint uns diese beiden Säuren die Schlüsselverbindungen für die gesamte Synthese von Rotenoiden zu sein. Die Toxicarsäure, welche von Butenandt⁴⁾ bei der Oxydation von *dl*-Toxicarol mit alkalischem Perhydrol und von Clark⁵⁾ auch bei der gleichen Oxydation von *dl*-Apotoxicarol (V) isoliert worden war, wurde durch sehr geschickte Reaktionsreihe von Robertson und Mitarbb.⁶⁻⁸⁾ synthetisch dargestellt. Am Anfang wollten wir diese Säure auf dem durch das Schema 1 dargestellten Wege erhalten, aber es war Essig damit, weil unter der gewöhnlichen Bedingung 6,7-Dimethoxy-chromanon (VI) die Blausäure nicht aufnimmt. Wir haben dann den anderen Weg gewählt. Ausgehend vom Robertsons Zwischenprodukt d. h. 6,7-Dimethoxy-chroman-3-keto-4-carbonsäure-äthylester (VII) durch die neuen



1) S. Takei, S. Miyajima und M. Ohno, *Ber.*, **65**, 1041 (1932).

2) A. Butenandt und W. McCartney, *Ann.*, **494**, 17 (1932).

3) F. B. LaForge, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 3377 (1932).

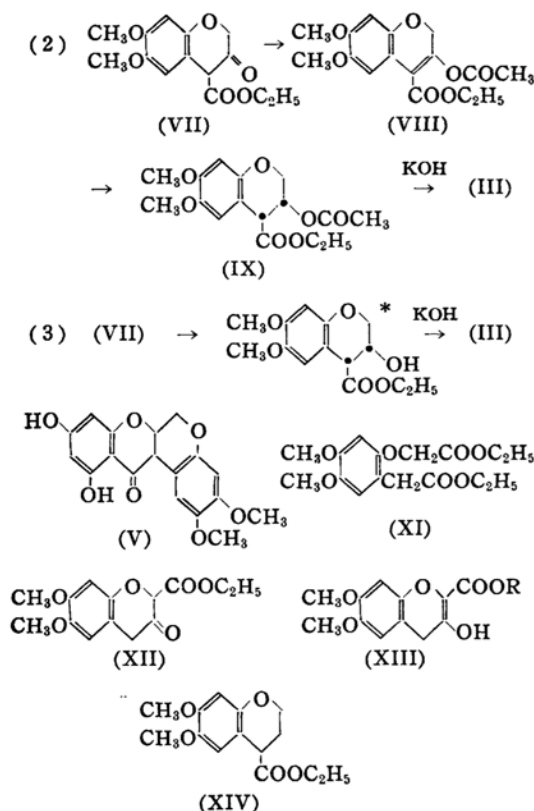
4) A. Butenandt und G. Hilgetag, *Ann.*, **495**, 172 (1932).

5) E. P. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 2537 (1932).

6) A. Robertson, *J. Chem. Soc.*, **1930**, 2440.

7) A. Robertson, *ebenda*, **1932**, 1380.

8) A. Robertson und G. L. Rusby, *ebenda*, **1936**, 212.



Reaktionen 2 und 3 haben wir die Toxicarsäure erhalten. Bei der intramolekulare Kondensation des Derrsäure-diäthylesters (XI) unter Einwirkung von Natrium hat Robertson⁵⁾ nur den 6,7-Dimethoxy-chroman-3-keto-4-carbonsäure-äthylester (VI) isoliert, dagegen haben wir neben dem letzteren den bisher noch nicht beschriebenen 6,7-Dimethoxy-chroman-3-keto-2-carbonsäure-äthylester (XII) erhalten, welcher bei der anschliessenden katalytischen Hydrierung 3-Oxy-6,7-dimethoxy-chroman-2-carbonsäure-äthylester (XIII, R=C₂H₅) liefert. Durch Versetzung vom Ketoester (VII) mit Acetanhydrid in Pyridin haben wir das entsprechende Enolacetat (VIII) dargestellt. Obwohl sich unser Enolacetat um 12~3°C niedriger Schmp. (71~2°C) als Literatur (84°C) zeigt, machen das IR- und UV-Spektrum sowie die Analysenzahlen sicher, dass unserem Enolacetat die in der Formel VIII angegebene Struktur zukommt. Bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Kohle in Äthanol geht das Enolacetat in den noch nicht bekannten *dl-cis*-Acetoxynetorsäure-äthylester (3-Acetoxy-

6,7-dimethoxy-chroman-4-carbonsäure-äthylester) (IX) über, der durch Behandlung mit alkoholischer Kalilauge oder Natriumcarbonat die Toxicarsäure liefert. Hingegen hat Robertson berichtet, dass sein Enolacetat (Schmp. 84°C) bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid Netorsäure-äthylester (XIV) lieferte. Auf Grund der guten Gesamtausbeute und sehr leicht verlaufenden Hydrierung scheint uns die Reaktionsfolge (2) der beste Weg zur Darstellung der Toxicarsäure zu sein. Andererseits haben wir die Robertsons Hydrierungsbedingung vom Schritt (VII) → (X) verbessert. Behandelt man den Ester (X) mit siedender alkoholischer Kalilauge, so geht es in die Toxicarsäure über. Dieser Weg ist auch das Beste zur Synthese der Toxicarsäure.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmp. sind unkorrigiert.

6,7-Dimethoxy-chroman-3-keto-4-carbonsäure-äthylester (VII) und 6,7-Dimethoxy-chroman-3-keto-2-carbonsäure-äthylester (XII)—Eine Lösung von 68 g Derrsäure-diäthylester (XI) in 350 ccm Toluol und 50 ccm Xylol wird mit 8 g Natrium versetzt und 4 Stunden auf 110°C erhitzt. Nach dem Erkalten und der Zersetzung des zurückbleibenden Natriums durch Zutropfen von 40 ccm Eisessig, wird die Toluol-lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die so erhaltenen rohen Kristalle werden in 250 ccm heissem Äthanol aufgenommen, unter Aktivkohlezusatz abfiltriert, und das Filtrat lässt sich bei Zimmertemperatur stehen. Die ausgeschiedenen Nadeln werden abgenutscht, und mit kaltem Alkohol gewaschen. Schmp. 103~5°C, Ausbeute 45 g. Beim Konzentrieren und bei der Behandlung mit Aktivkohle erhält man weitere Menge von Kristallnadeln (3 g). Obgleich diese Kristalle rein genug zu sein scheinen, sind es zwar ein Gemisch von zwei isomeren Estern. Durch zweimalige Umkristallisation aus Alkohol werden 27.5 g reinen 6,7-Dimethoxy-chroman-3-keto-4-carbonsäure-äthylester vom Schmp. 109°C isoliert.

Anal. Gef. C, 59.9; H, 5.7. Ber. für C₁₄H₁₆O₆: C, 60.0; H, 5.75%.

$\lambda_{\text{max}}^{\text{Isopropanol}}$ 247 m μ (ϵ 18800)

λ_{max} 6.01 (C=O), 6.17 (C=C) μ

6,7-Dimethoxy-chroman-3-keto-2-carbonsäure-äthylester vom Schmp. 95°C wird aus der Mutterlauge isoliert.

Anal. Gef. C, 60.0; H, 5.8. Ber. für C₁₄H₁₆O₆: C, 60.0; H, 5.75%.

$\lambda_{\text{max}}^{\text{Isopropanol}}$ 295 m μ (ϵ 5210)

λ_{max} 6.11 (C=O), 6.21 (C=C) μ

***dl-cis**-3-Oxy-6,7-dimethoxy-chroman-4-carbonsäure-äthylester (*dl-cis*-Oxynetorsäure-äthylester) (X)**—a) Der Ketoester (VII) (10 g) in 150 ccm Essigester wird mit 4 g 10 proz. Palladium-Kohle

* Bestimmung dieser Konfiguration wird in der nachfolgenden Mitteilung berichtet werden.

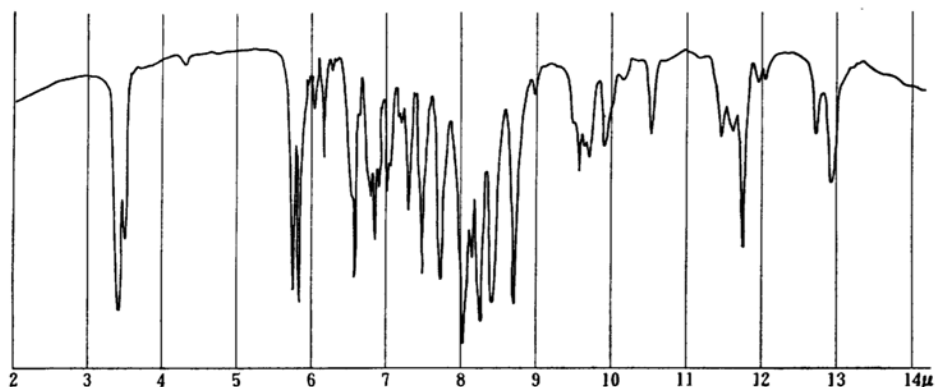


Abb. 1. IR-Spektrum des Enolacetats (XIII) in Nujol
5.75 μ (Acetat C=O), 5.84 μ (Ester C=O), 6.04 μ (konj. C=C), 8.25 μ (Enolacetat C-C)

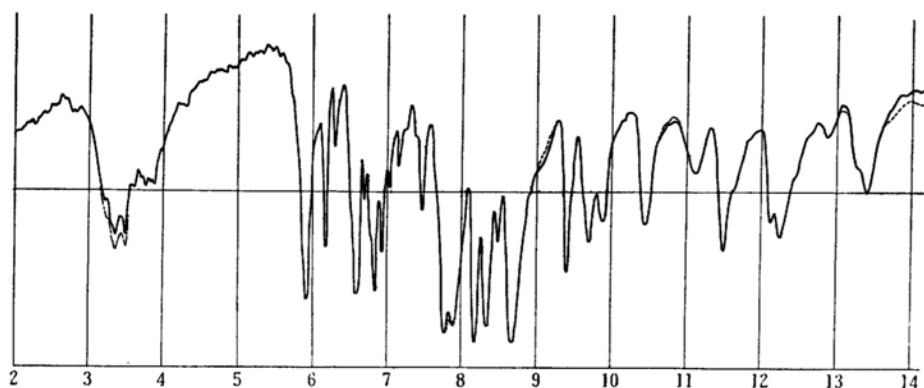


Abb. 2. IR-Spektrum der Toxicarsäure (Kaliumbromid-Presslinge)

- Authentische Probe
- Verseifung und Deacetylierung von Acetoxyster (s. Beschreibung der Versuche a))
- .-.- Verseifung und Dehydratisierung von Oxynetorsäureäthylester (s. Beschreibung der Versuche b))

unter Wasserstoffström geschüttelt. Die Reaktion kommt nach Verbrauch von 1 Mol. Wasserstoff zum Stillstand. Die abfiltrierte Lösung wird in Vakuum konzentriert, mit 5 ccm Benzol aufgenommen und durch Zutropfen von 20 ccm Cyclohexan kristallisiert. Farblose Nadelchen werden abgesaugt, mit Äther gewaschen. Schmp. 108°C, Ausbeute 8.6 g.

Anal. Gef. C, 59.6; H, 6.4. Ber. für $C_{14}H_{18}O_6$: C, 59.6; H 6.5%.

Beim Eindampfen des Filtrats wird eine weitere Menge von Kristallen gewonnen (0.6 g, Schmp. 102~3°C).

b) In analoger Weise werden 10 g des Ketoesters (VII) in 50 ccm Essigster mit 1.0 g Platinoxid unter Wasserstoffström geschüttelt. Der Oxyester (7.5 g) vom Schmp. 108°C wird erhalten.

c) Der Ketoester (VII) (5 g) nimmt 1 Mol. Wasserstoff auf beim Schütteln in 80 ccm Essigester in Gegenwart von 0.5 g Platinoxid unter Zugabe von 1 ccm Morpholin. Die von Katalysator abgetrennte Lösung wird nach Waschen mit verd. Salzsäure, Bicarbonat-lösung und Wasser, über Natriumsulfat getrocknet, und das

Lösungsmittel wird verdampft. Beim Versetzen von Äther und Cyclohexan und Stehen bei Zimmertemperatur erhält man 4.2 g von farblosen Nadelchen vom Schmp. 102~3°C. IR-Spektren der durch a), b) und c) gewonnenen drei Oxyester, die in Nujol Paste aufgenommen werden, sind ganz gleich.

dl-3-Oxy-6,7-dimethoxy-chroman-2-carbonsäure (XIII, $R=H$) und sein Äthylester (XII, $R=C_2H_5$) — 6,7-Dimethoxy-chroman-3-keto-2-carbonsäure-äthylester (XII) wird in Essigester in Gegenwart von Platinoxid reduziert. Das Hydrierungsprodukt wird vom Katalysator und Essigester befreit und gereinigt durch Umlösen aus Benzol. Schmp. 141°C.

Anal. Gef. C, 59.6; H, 6.4. Ber. für $C_{14}H_{18}O_6$: C, 59.5; H, 6.4%.

Der Oxyester wird beim 3stündigen Rückfließen in 10 proz. alkoholischer Kalilauge zur freien Säure verseift. Schmp. 222~3°C (Umkristallisation aus Wasser).

Anal. Gef. C, 56.7; H, 5.5. Ber. für $C_{12}H_{14}O_6$: C, 5.67; H, 5.55%.

6,7-Dimethoxy-3-acetoxy-Δ³-chromen-4-carbon-

säure-äthylester (VIII)—Der Ketoester (VII) (9.0 g) wird mit 90 ccm Acetanhydrid und 45 ccm Pyridin versetzt, und die Mischung wird eine Stunde auf einem siedenden Wasserbad erhitzt, dann lässt sich bei Zimmertemperatur über Nacht stehen. Zu dieser Lösung wird 45 ccm Äthanol gegeben, und nach dem Erkalten wird das Produkt mit Äther aufgenommen. Nach Neutralwaschen der ätherischen Lösung mit verd. Salzsäure, Wasser, Bicarbonat und schliesslich mit Wasser, wird es über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird verdampft. Nach der Umkristallisation aus Benzol—Cyclohexan erhält man 8.0 g des Enolacetats vom Schmp. $71\sim 2^{\circ}\text{C}$ (Literatur 84°C).

Anal. Gef. C, 59.6; H, 5.6. Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_7$: C, 59.6; H, 5.6%.

$\lambda_{\text{max}}^{\text{Isopropanol}}$ 326 $\text{m}\mu$ (ϵ 4090)

Weitere Mengen (1.5 g) des Esters werden beim Eindampfen der Mutterlauge isoliert.

dl-cis-6,7-Dimethoxy-3-acetoxy-chroman-4-carbonsäure-äthylester (IX)

1.9 g des Enolacetats (VIII) werden in Äthanol mit 0.3 g 10 proz. Palladium-Kohle geschüttelt. Nach der raschen Aufnahme ($2\sim 3$ Min) des Wasserstoffs (170 ccm, 1.2 Mol.) hörte die Reaktion plötzlich auf. Die alkoholische Lösung wird von Katalysator befreit und dann eingeeengt. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung in die nachfolgende Reaktion übergeführt werden, nur ein Teil des Produktes wurde durch Chromatographie (vorläufig mit Säure behandelte Alumina, Benzol als Lösungsmittel) gereinigt für Elementaranalyse.

Anal. Gef. C, 59.2; H, 6.4. Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7$: C, 59.3; H, 6.2%.

n_D^{25} 1.5250

Toxicarsäure (6,7-Dimethoxy-4³-chromen-4-carbonsäure) (III)—a) Verseifung und Deacetylierung des Acetoxyesters (IX). Eine halbe Menge des rohen Acetoxyesters, der wie oben gezeigt aus den 1.9 g Enolacetaten (VIII) dargestellt wird, wird mit 15 ccm 10 proz. alkoholischer Kalilauge versetzt, und lässt sich 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Zu dieser Lösung wird 50 ccm verd. Salzsäure zugegeben. Nach 2-

tägigem Stehen in Eisschrank, werden die ausgeschiedenen braunen Kristallnadeln abgesaugt, mit Wasser gewaschen. So erhält man 0.7 g der fast reinen Toxicarsäure vom Schmp. 209°C (zersetz.).

Anal. Gef. C, 61.0; H, 5.1. Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C, 61.0; H, 5.1.

$\lambda_{\text{max}}^{\text{Isopropanol}}$ 330 $\text{m}\mu$ (ϵ 4070)

Diese Säure stimmt an allen Eigenschaften mit der authentischen Toxicarsäure überein.

Die andere Hälfte des rohen Acetoxyesters wird in einer Lösung von 20 ccm 5 proz. Kaliumcarbonat und 20 ccm Äthanol gelöst. Nach 9-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wird die entstandene Toxicarsäure (0.6 g) analogerweise isoliert.

b) Verseifung und Dehydratisierung von Oxynotorsäure-äthylester (X)—4.0 g des *dl-cis*-Oxynotorsäure-äthylesters werden 3 Stunden in 35 ccm 10 proz. alkoholischer Kalilauge unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten werden 190 ccm Wasser und 10 ccm konz. Salzsäure zugegeben. Die ausgeschiedenen gelbbraunen Kristallnadeln werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen. 2.7 g (80% der Theorie) des Toxicarsäure vom Schmp. 210°C (zersetz.) werden erhalten.

Anal. Gef. C, 61.0; H, 5.3. Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C, 61.0; H, 5.1%.

Herren Professor Dr. R. Yamamoto und Professor Dr. Y. Sumiki danken wir herzlich für die Unterstützung und Förderung dieser Arbeit. Wir danken Herrn K. Aizawa für die Aufnahme des IR-Spektrums; Frau K. Satô, Fräulein M. Suzuki und Fräulein I. Isobe für Mikroanalysen. Herrn Dr. S. Tamura möchten wir auch an dieser Stelle für seine entgegenkommende Unterstützung danken.

Organisch-Chemisches Laboratorium,
Agrikulturlich-Chemisches
Département, Universität
zu Tokyo, Hongo, Tokyo