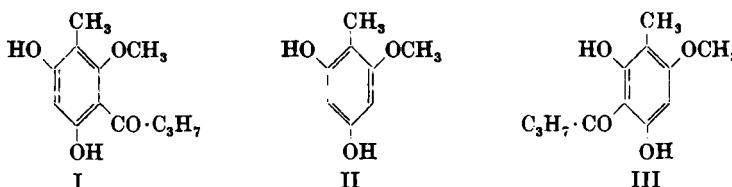


376. Wolfgang Riedl und Rudolf Mitteldorf: Synthese des Pseudoaspidinols¹⁾

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München]
(Eingegangen am 10. August 1956)

Die Acylierung von 2-Methyl-phloroglucin-1-methyläther (II) führt stets zu Aspidinol (III). Ein Syntheseweg, bei dem die reaktionsfähige *p*-Stellung in II durch eine Carbomethoxy-Gruppe geschützt wurde (IV), gelang bisher nur am Modell VII mit 3 freien OH-Gruppen: es werden 2,4,6-Trihydroxy-3-methyl-5-butyryl-benzoësäure-methylester (VIII) und dessen Abbau zur freien Säure IX, bzw. zu 3-Methyl-phlorbutyrophonen (X) beschrieben. Die partielle Benzylierung und Methylierung des letzteren lieferte 2-Methoxy-4,6-di-benzoyloxy-3-methyl-butyrophonen (XII), das bei der katalyt. Entbenzylierung Pseudoaspidinol (I) ergab.

Für die Synthese des ψ -Aspidins und Aspidins²⁾ benötigten wir Pseudoaspidinol (4,6-Dihydroxy-2-methoxy-3-methyl-butyrophonen) (I). Bei der direkten Acylierung von 2-Methyl-phloroglucin-1-methyläther (II) mit Butyronitril nach Hoesch erhielten P. Karrer und F. Widmer³⁾ Aspidinol (III)⁴⁾ und ein zweites Keton vom Schmp. 116.5°, dem notwendig die Konstitution I zugeordnet wurde.



Dieses sog. Pseudoaspidinol (I) konnte in der Folgezeit von A. Robertson und W. F. Sandrock⁵⁾ nur in Spuren nachgewiesen werden, bei der analogen Umsetzung von II mit Acetonitril wurde ausschließlich das *p*-Isomere (III-Analogon) beobachtet⁶⁾.

Auch wir erhielten bei Nacharbeitung der früheren Angaben^{3, 5)} ausschließlich Aspidinol (III). Im selben Sinne verlief die Umsetzung von II mit Butyrylchlorid nach einer milden Friedel-Crafts-Variante⁶⁾ (73 % d. Th. III).

Wir versuchten daraufhin, die reaktionsfähige *para*-Stellung in II durch eine Carbomethoxy-Gruppe zu schützen (IV) und Pseudoaspidinol (I) über die Stufen V und VI zu synthetisieren.

Modellversuche zeigten, daß sich die Carbomethoxy-Gruppe leicht wieder entfernen läßt: Bei der Umsetzung von 2,4,6-Trihydroxy-3-methyl-benzoësäure-methylester (VII)⁷⁾

¹⁾ V. Mitteil. über Bestandteile von *Filix mas* und Analoga; IV. Mitteil.: W. Riedl, J. Nickl, K. H. Risse u. R. Mitteldorf, Chem. Ber. 89, 1849 [1956].

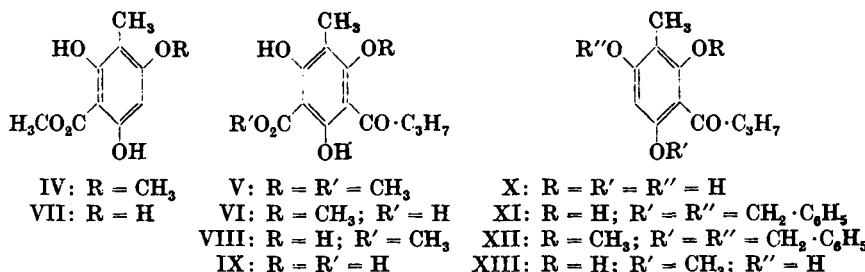
²⁾ W. Riedl u. R. Mitteldorf, Chem. Ber. 89, 2595 [1956], nachstehend.

³⁾ Helv. chim. Acta 3, 392 [1920].

⁴⁾ Die Konstitution III des Aspidinols war bereits von R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. 329, 269 [1903], abgeleitet worden. Sie wurde später noch von A. Robertson u. Mitarb.⁵⁾ auf einem anderen Wege bestätigt. ⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1933, 819.

⁶⁾ W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. 585, 40 [1954].

⁷⁾ J. Herzig u. F. Wenzel, Mh. Chem. 23, 81 [1902].



mit Butyronitril nach Hoesch erhielten wir den Ester VIII, der sich mit Aluminiumbromid in Chlorbenzol leicht spalten ließ zu 2,4,6-Trihydroxy-3-methyl-5-butyryl-benzosäure (IX). Beim Aufkochen der wäßrigen Lösung decarboxylierte IX unter Bildung des bereits bekannten⁸⁾ 3-Methyl-phlorbutyrophenos (X). Die Konstitutionen VIII und IX sind durch diese Reaktionsfolge gesichert.

Weiterhin ließ sich der Ester VIII auch in einer direkten Ketonspaltung⁹⁾, durch Erhitzen mit wasserhaltigem Glycerin¹⁰⁾ in X überführen.

Die C-Acylierung des Methylätheresters IV⁷⁾ nach Hoesch zu V misslang jedoch bisher. Bei der Anwendung einer Friedel-Crafts-Variante konnten wir zwar ein Produkt (Schmp. 102°) von der Zusammensetzung des Pseudoaspidinol-carbonsäure-methylesters (V)¹¹⁾ erhalten, die Abbauversuche mit Aluminiumbromid oder wäßr. Glycerin zeigten aber, daß es sich dabei offenbar um ein O-Butyryl-Derivat von IV handelte.

Die Synthese des Pseudoaspidinols (I) gelang schließlich durch partielle Benzylierung und Methylierung von 3-Methyl-phlorbutyrophenoxyacetone (X) nach der von A. Robertson und Mitarb.¹²⁾ in der Rottleron-Chemie angewandten Methode: Die Umsetzung von X mit Benzylbromid/Kaliumcarbonat in Aceton lieferte in geringer Ausbeute (7 %) den Dibenzyläther XI, der sich mit Dimethylsulfat/Kaliumcarbonat in Aceton quantitativ zu XII methylierten ließ. Dessen katalytische Entbenzylierung ergab Pseudoaspidinol (I) vom Schmp. 71–72°¹³⁾.

Die Konstitution der Dibenzyl-Verbindung C₂₆H₂₆O₄ vom Schmp. 128° als 2-Hydroxy-4,6-dibenzoyloxy-3-methyl-butyrophenon (XI) geht hervor aus a) dem Ergebnis bei der katalytischen Entbenzylierung, wobei 3-Methyl-phlorbutyrophenoxyacetone (X) (85% d. Th.) gebildet wird, b) der positiven Eisenchlorid-Reaktion, die eine freie Hydroxyl-Gruppe in ortho-Stellung zum Butyryl-Rest anzeigt, und c) aus der Übereinstimmung in Bildungsweise und Eigenschaften (Unlöslichkeit in Natronlauge; braunviolette Eisenchlorid-Reaktion) mit 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-3-methyl-acetophenon¹⁴⁾.

⁸⁾ P. Karrer, Helv. chim. Acta 2, 473 [1919].

⁹⁾ Den Hinweis auf diese Methode verdanken wir Herrn Professor Dr. Hans Meerwein, Marburg/Lahn.

¹⁰⁾ N. J. Toivonen u. Mitarb., Acta chem. scand. 1, 133 [1947]; vergl. H. Meerwein, Liebigs Ann. Chem. 398, 242 [1913].

¹¹⁾ W. Riedl, Angew. Chem. 67, 184 [1955] (Versammlungsbericht).

¹²⁾ Th. Backhouse u. A. Robertson, J. chem. Soc. [London] 1939, 1257; vergl. W. B. Whalley, ebenda 1955, 105.

¹³⁾ Wir danken Hrn. Prof. Paul Karrer für eine erneute Untersuchung des beschriebenen³⁾ Produkts vom Schmp. 116.5°. Es ergab sich vorerst keine Erklärungsmöglichkeit für die Abweichungen.

¹⁴⁾ F. H. Curd u. A. Robertson, J. chem. Soc. [London] 1938, 437.

Unabhängig davon ist auch allein der Verlauf der Synthese beweisend: Die beiden anderen theoret. möglichen Dibenzyläther, nämlich das 2.4- und das 2.6-Derivat, hätten bei der gleichen Reaktionsfolge Isoaspidinol (XIII) (Schmp. 151.5°)¹⁵⁾ bzw. Aspidinol (III) (Schmp. 143°) ergeben müssen.

Zur weiteren Charakterisierung von I führten wir den Alkali-Abbau zu 2-Methyl-phloroglucin-1-methyläther (II) durch (13.5 % d. Th.). Die niedrige Ausbeute an II stimmt überein mit den Ergebnissen anderer Autoren bei Derivaten des Pseudoaspidinols (Aspidin²⁾, Kosine¹⁶⁾).

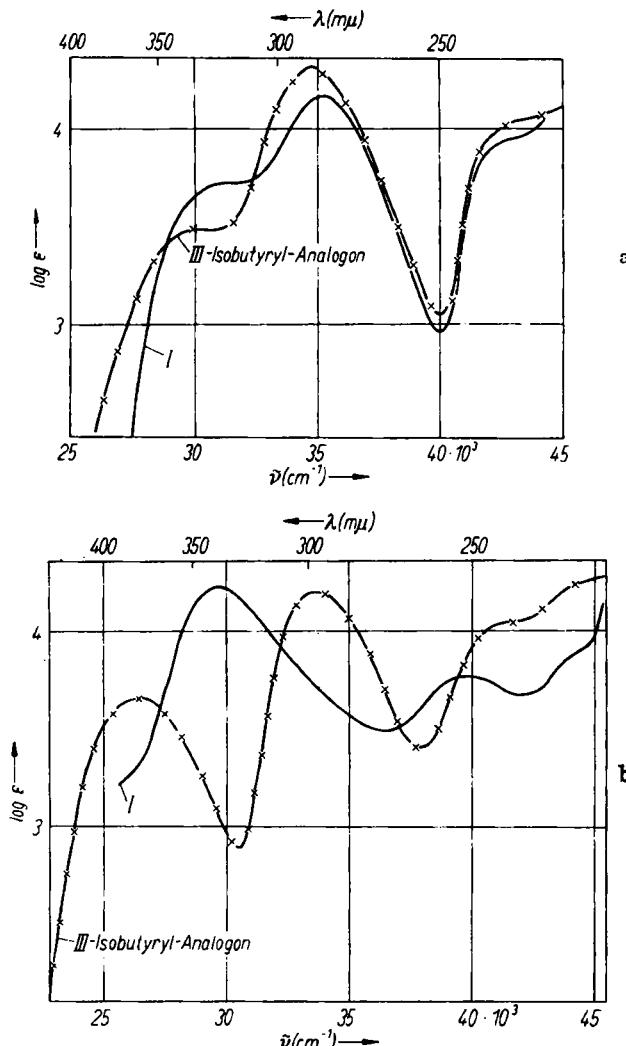


Abbildung. 1. UV-Spektren (in Äthanol) von 4,6-Dihydroxy-2-methoxy-3-methylbutyrophenon (I) und 2,6-Dihydroxy-4-methoxy-3-methyl-isobutyrophenon¹³⁾ (III-Analogon); a) in neutraler Lösung, b) in alkalischer Lösung

¹⁵⁾ P. Karrer, Helv. chim. Acta 2, 466 [1919].

¹⁶⁾ W. Riedl, Chem. Ber. 89, 2500 [1956].

Das UV-Spektrum des Pseudoaspidinols (I) ähnelt weitgehend dem des Aspidinols (III) bzw. Analoga (Abbild. 1a). Erst in alkalischer Lösung manifestieren sich die unterschiedlichen Stellungen der Acyl-Reste in charakteristischer Weise (Abbild. 1b).

Im Gegensatz zu Aspidinol (III) (grün) ergibt Pseudoaspidinol (I) ferner eine rotbraune Eisenchlorid-Reaktion.

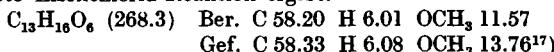
Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Gewährung einer Sachbeihilfe zu besonderem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Aspidinol (III). a) Hoesch-Methode: Der durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die Suspension von 1.5 g 2-Methyl-phloroglucin-1-methyläther (II), 1 ccm Butyronitril und 0.4 g frisch geschmolzenem, fein gepulvertem Zinkchlorid in 10 ccm absol. Äther erhaltene Ketimidhydrochlorid-Niederschlag wurde 1. nach P. Karrer und F. Widmer³⁾, 2. nach A. Robertson⁵⁾ aufgearbeitet. Es konnte stets nur Aspidinol (III) vom Schmp. 143° (Ausb. ca. 50% d. Th.) isoliert werden, das in Alkohol grüne Eisenchlorid-Reaktion ergibt. Die Suche nach Pseudoaspidinol (I) (Schmp. 72°; rotbraune Eisenchlorid-Reaktion) verlief ergebnislos, auch als die Reaktionsbedingungen (Konzentration, Reaktionsdauer, Verkochungs- und Extraktionszeit) variiert wurden.

b) Friedel-Crafts-Methode⁶⁾: 0.67 g (4.35 mMol) II und 1.74 g gepulvertes Aluminiumchlorid (3×4.35 mMol) wurden mit 4 ccm Schwefelkohlenstoff überschichtet und langsam 3 ccm Nitrobenzol zugegeben (Rückflußkühler). Nachdem die Reaktion abgeklungen und völlige Lösung eingetreten war (20 Min.), wurde Butyrylchlorid (0.5 g; 4.7 mMol) zugegeben und 30 Min. gelinde erwärmt. Zur Zersetzung wurde das Reaktionsgemisch noch warm in eine Mischung aus 30 ccm Eiswasser und 4 ccm konz. Salzsäure eingerührt und Schwefelkohlenstoff und Nitrobenzol mit Wasserdampf entfernt. Aus dem kristallinen Rückstand (0.72 g (73% d. Th.) vom Schmp. 105–125°) konnte durch Umkristallisieren aus Heptan (Sdp. 80–100°) ebenfalls ausschließlich Aspidinol (III) vom Schmp. und Misch-Schmp. 143° gewonnen werden. UV-Spektren des Isobutyryl-Analogs¹⁶⁾ vergl. Abbild. 1a und b.

2.4.6-Trihydroxy-3-methyl-5-butyryl-benzoësäure-methylester (VIII): Die Umsetzung von 2.4.6-Trihydroxy-3-methyl-benzoësäure-methylester (VII)⁷⁾ mit Butyronitril in üblicher Weise ergab VIII (Ausb. 52% d. Th.), das aus verd. Alkohol in schwach rötlichen Nadelbüscheln vom Schmp. 95.5° kristallisiert und in Alkohol eine weinrote Eisenchlorid-Reaktion ergibt.

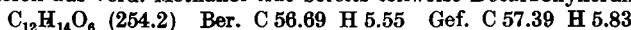


Abbau von VIII zu 2.4.6-Trihydroxy-3-methyl-5-butyryl-benzoësäure (IX) und 3-Methyl-phlorbutyphenon (X)

a) Durch Entmethylierung mit Aluminiumbromid in Chlorbenzol und Decarboxylierung: 2.0 g (7.5 mMol) VIII wurden in 35 ccm warmem Chlorbenzol gelöst, nach Abkühlen in einer Kältemischung allmählich mit 5.57 g Aluminiumbromid (2.8×7.5 mMol) versetzt und anschließend 1 Stde. auf 80° erwärmt. Hierbei schied sich allmählich das Aluminiumsalz der Carbonsäure IX ab. Zur Isolierung wurde auf eine Mischung aus 20 g Eis und 1.85 ccm konz. Salzsäure gegossen, das Chlorbenzol schnell durch Ausschütteln mit Äther entfernt und die Abscheidung von IX durch Zugabe weiterer 4 ccm konz. Salzsäure unter Kratzen und Kühlung vervollständigt; 1.28 g (67.7% d. Th.) feine, farblose Nadeln vom Schmp. ca. 140° (Zers. unter Decarboxylierung). IX ist in

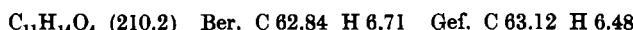
¹⁷⁾ Bezuglich der zu hohen OCH₃-Werte vergl. W. Riedl u. K. H. Risse, Liebigs Ann. Chem. 585, 212 [1954], Fußnote ⁶⁾.

wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter CO_2 -Entwicklung und Abscheidung eines Natriumsalzes löslich. In Alkohol erhält man eine rein blaue Eisenchlorid-Reaktion. Beim Umkristallisieren aus verd. Methanol trat bereits teilweise Decarboxylierung ein.



Zur vollständigen Decarboxylierung wurde eine wässrige Lösung 10 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte 3-Methyl-phlorbutyrophonen (X) (82% d. Th.)^{18,19} vom Schmp. und Misch-Schmp. 161–162° aus.

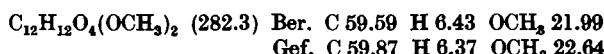
b) Durch Ketonspaltung in wässrigem Glycerin¹⁸): 1.0 g (3.73 mMol) VIII und 2 ccm 95-proz. Glycerin (entsprechend ca. 5 mMol Wasser) wurden im Verlauf einer Stde. langsam auf 200° erhitzt. Ab 150° etwa erfolgte deutliche Gasentwicklung. Nach Abkühlung wurde das Reaktionsgemisch mit 6 ccm Wasser verdünnt und erschöpfend mit Äther (zus. 30 ccm) extrahiert. Die rötlich gefärbten Ätherauszüge hinterließen nach dem Eindampfen i. Vak. 0.9 g Harz, das mit 3 × 50 ccm Wasser ausgekocht wurde. Daraus kristallisierten 0.34 g (43% d. Th.) 3-Methyl-phlorbutyrophonen (X) vom Schmp. 157–159°, nach Sublimation bei 130–140°/0.2 Torr vom Schmp. und Misch-Schmp. 161 bis 162°.



Versuche zur Synthese des Pseudoaspidinol-carbonsäure-methylesters (V)

a) Hoesch-Methode: Bei Versuchen zur Acylierung von IV⁷) mit Butyronitril in üblicher Weise wurde stets nur das Ausgangsmaterial (ca. 80%) zurück erhalten.

b) Friedel-Crafts-Methode: 2.50 g (11.8 mMol) IV und 1.88 g Butyrylchlorid (1.5×11.8 mMol) wurden mit 4.72 g Aluminiumchlorid (3×11.8 mMol) in 11 ccm Schwefelkohlenstoff und 8 ccm Nitrobenzol, wie bei Aspidinol beschrieben, umgesetzt. Das nach der Wasserdampfdestillation verbleibende Öl kristallisierte aus verd. Alkohol oder Hexan in derben, unregelmäßigen Prismen (1.30 g; 39% d. Th.) vom Schmp. 102°, die in Alkohol eine rotbraune Eisenchlorid-Reaktion ergaben und die erwartete (V) Zusammensetzung zeigten.



Bei Versuchen, durch Entmethylierung mit Aluminiumbromid oder durch direkte Ketonspaltung mit wässr. Glycerin (vergl. oben) zu Pseudoaspidinol (I) zu gelangen, wurden aber stets butyryl-freie Abbauprodukte (2-Methyl-phloroglucin, 2-Methyl-phloroglucin-1-methyläther (II)) erhalten. Daraus ergibt sich, daß das obige Produkt vom Schmp. 102° ein Monobutyryl des Ausgangsmaterials IV darstellen dürfte.

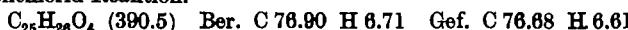
Synthese des Pseudoaspidinols (I)

2-Hydroxy-4,6-dibenzyloxy-3-methyl-butyrophenon (XI): 9.5 g (45 mMol) 3-Methyl-phlorbutyrophonen (X)¹⁹), gelöst in 150 ccm Aceton, wurden mit 23 g Benzylbromid (3×45 mMol) und 32 g Kaliumcarbonat (5×45 mMol; zugegeben in 2 Portionen nach 0 bzw. 12 Stdn.) unter Rückfluß gekocht. Nach 24 Stdn. wurden die Kaliumsalze abfiltriert, mit warmem Aceton (100 ccm) und Benzol (50 ccm) ausgewaschen und Filtrat und Wasch-Extrakte vereint i. Vak. eingedampft. Das zurückgebliebene Harz (23.3 g) wurde mit 40 ccm, dann noch mit 50 ccm Methanol ausgekocht. Aus dem 1. Extrakt schieden sich 1.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 118–122° ab, die, in 30 ccm Benzol gelöst, erschöpfend mit 2 n NaOH ausgeschüttelt wurden, um Ausgangsmaterial X und mono-benzilierte Produkte zu entfernen. Nach Eindampfen der Benzol-Lösung und Umkristallisieren des Rückstands (0.9 g) aus Methanol wurde XI in Form farbloser Prismen vom Schmp. 128° erhalten. Aus dem 2. methanol. Extrakt ließen sich auf gleiche Weise weitere 0.3 g XI gewinnen (Gesamtausb. 1.2 g = 6.8% d. Th.). XI läßt sich bei 120–130°/0.5 Torr unzersetzt sublimieren, ist leicht löslich in Benzol, mäßig in Äther und,

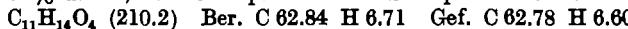
¹⁸⁾ W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. 585, 32 [1954].

¹⁹⁾ Wir danken der Fa. Ringwood, Chemical Corporation, Chicago, USA, bestens für eine 1-kg-Spende 2-Methyl-phloroglucin.

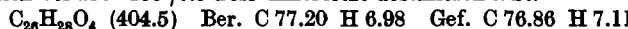
ähnlich wie 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-3-methyl-acetophenon¹⁴⁾, unlöslich in wässriger oder 50-proz. methanolisch-wässriger 2nNaOH. In Alkohol erhält man allmählich eine braun-violette Eisenchlorid-Reaktion.



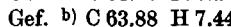
Entbenzylierung von XI zu 3-Methyl-phlorbutyrophenen (X): 200 mg XI wurden, in 15 ccm Methanol suspendiert, mit 100 mg 5-proz. Palladium/Tierkohle bei Normaldruck und Zimmertemperatur hydriert (H_2 -Aufnahme 95% d. Th. innerhalb von 3 Stdn.). Nach Abfiltrieren des Katalysators, Eindampfen der methanol. Lösung i. Vak. und Umkristallisieren des Rückstands aus 15 ccm Wasser wurde X in Form farbloser Nadeln (90 mg, 84% d. Th.) vom Schmp. und Misch-Schmp. 161–162° erhalten.



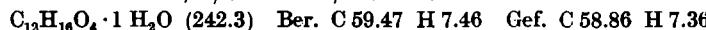
2-Methoxy-4,6-dibenzylxy-3-methyl-butyrophenon (Pseudoaspidinol-dibenzyläther) (XII): 2.3 g (5.9 mMol) XI, gelöst in 70 ccm Aceton, wurden mit 4.0 g Kaliumcarbonat (28.6 mMol) und 3.6 g Dimethylsulfat unter Rückfluß gekocht. Nach 2 Tagen wurden weitere 15 mMol Kaliumcarbonat und Dimethylsulfat zugegeben und die Methylierung nach insgesamt 4 Tagen abgebrochen. Der nach dem Abfiltrieren der Kaliumsalze und Eindampfen verbleibende ölige Rückstand ergab keine Eisenchlorid-Reaktion mehr und wurde durch Destillation gereinigt. XII (Ausb. 92.5% d. Th.) stellt ein farbloses Öl dar, das sich bei 150–160°/0.5 Torr unzersetzt destillieren lässt.



Pseudoaspidinol (4,6-Dihydroxy-2-methoxy-3-methyl-butyrophenon) (I): 2.2 g XII, gelöst in 100 ccm Methanol, wurden mit 0.75 g 5-proz. Palladium/Tierkohle bei Normaldruck und Zimmertemperatur hydriert (H_2 -Aufnahme 93% d. Th. innerhalb von 4 Stdn.). Nach Abfiltrieren des Katalysators, Eindampfen der methanol. Lösung i. Vak. und Auskochen des Rückstands mit 200 ccm Hexan (Sdp. 60–69°) wurde Pseudoaspidinol (I) in Form farbloser Prismen (0.69 g = 56.5% d. Th.) vom Schmp. 64–66° erhalten. Durch Umkristallisieren aus Hexan (Analyse (a)) oder durch Sublimation bei 100–110°/0.5 Torr (b) steigt der Schmp. auf 71–72°. I ergibt auf einem mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan keine Farbreaktion, in alkoholischer Lösung eine rotbraune Eisenchlorid-Reaktion. Es ist leicht löslich in kaltem Alkohol, schwer in kochendem Hexan und Wasser. Aus letzterem kristallisiert es als Monohydrat in Form unregelmäßiger, derber Kristalle vom Schmp. 80–81°.



a) aus Hexan umkristallisiert; b) bei 100–110°/0.5 Torr sublimiert.



UV-Spektren vergl. Abbild. 1a und b.

Alkali-Abbau von Pseudoaspidinol (I) zu 2-Methyl-phloroglucin-1-methyläther (II): 200 mg I wurden mit 4.5 ccm 2nNaOH 90 Min. im N_2 -Strom unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Ansäuern mit 18-proz. Salzsäure wurde mit 16×10 ccm Äther extrahiert, der Äther-Extrakt zur Entfernung der Buttersäure mit 5 ccm gesätt. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und dann i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Harz wurde mit 1 ccm Wasser ausgekocht. Daraus kristallisierten allmählich die charakteristischen, zusammengebackenen, schwach rötlich gefärbten Kristalle von 2-Methyl-phloroglucin-1-methyläther-hydrat (II) (19 mg = 13.5% d. Th. vom Schmp. 75–81° (lufttrocken)). Nach dem Trocknen über Schwefelsäure stieg der Schmp. auf 112 bis 115° (kristallwasser-frei), durch Sublimation bei 140–150°/0.5 Torr auf 116–118°. Die Verbindung ergab die beschriebene²⁰⁾ Fichtenspan-(rot) und Eisenchlorid-Reaktion (in Wasser indigoblau) und beim Misch-Schmp. mit authent. II keine Depression.

²⁰⁾ R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. 302, 171 [1898].