

d) 0.3 g *XXX* werden mit 20 ccm konz. Salzsäure 3 Stdn. auf 50° erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man ab und läßt das Filtrat über Nacht stehen, wobei *XXX* auskristallisiert. Rohausbeute 0.1 g (30 % d. Th.), Schmp. 185–190° (Zers.). Reinigung nach C.

FERDINAND BOHLMANN und HELMUTH KRITZLER

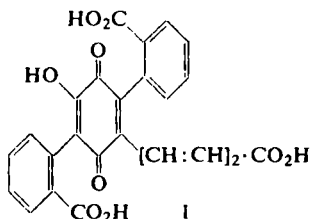
ZUR SYNTHESE DES MUSKARUFINS

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 19. März 1957)

Im Hinblick auf die Synthese des roten Farbstoffes der Fliegenpilze wurden Verbindungen mit einem Teilchromophor dieses Naturstoffes dargestellt. Durch eine Diazo-Reaktion konnte das Terphenylchinon IV ohne die Seitenkette des Muskarufins erhalten werden und, ausgehend vom Isovanillin, erstmals ein Chinonsystem mit der ungesättigten Kette, dem aber die beiden Phenylreste des Muskarufins fehlen. Die Kombination beider Wege, die zum Muskarufin selbst führen müßte, ist noch nicht gelungen.

Das Muskarufin — der rote Farbstoff des Fliegenpilzes — wurde vor etwa 25 Jahren von F. KÖGL und H. ERXLÉBEN¹⁾ isoliert und in seiner Konstitution im Sinne von I aufgeklärt.



Eine Synthese dieses Chinons ist jedoch bislang noch nicht durchgeführt worden. Kürzlich erschienen allerdings zwei Arbeiten von H. ERDTMAN und M. NILSSON²⁾, die über Versuche zur Darstellung dieses Farbstoffes berichten. Da wir ebenfalls an der Synthese dieser Verbindung arbeiten, möchten wir schon jetzt unsere bisherigen Ergebnisse mitteilen.

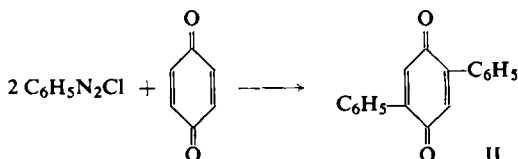
Für eine Synthese des Muskarufins ergeben sich hauptsächlich zwei Wege. Entweder man stellt zunächst ein Terphenylchinon dar und versucht anschließend die Einführung der OH-Gruppe und der ungesättigten Seitenkette, oder man synthetisiert zunächst das Chinon ohne die beiden Phenylreste. Beide Wege wurden untersucht.

Für die Darstellung geeigneter Terphenylchinone kam die Umsetzung von Chinonen mit Diazoniumsalzen in Betracht. So konnte z. B. der Grundkörper, das Terphenyl-

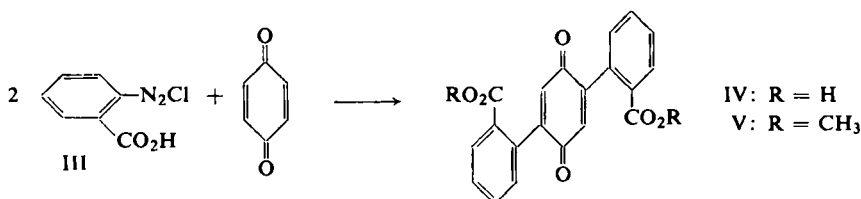
¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **479**, 11 [1930].

²⁾ H. ERDTMAN und M. NILSSON, Acta chem. scand. **10**, 735 [1956]; M. NILSSON, ebenda **10**, 1377 [1956].

chinon (II), durch eine Reaktion von Chinon mit 2 Moll. Benzoldiazoniumchlorid in geringer Menge erhalten werden³⁾:



Die Einführung von nur einem Rest in das Chinon ist von K. SCHIMMELSCHMIDT sehr gut ausgearbeitet worden⁴⁾. Für eine Synthese des Muskarufins sollten jedoch möglichst gleich beide Reste eingeführt werden. Nach Erprobung geeigneter Reaktionsbedingungen gelang es, ausgehend vom Chinon, durch Umsetzung mit dem Diazoniumsalz der Anthranilsäure das Chinon IV in 90-proz. Ausbeute darzustellen:



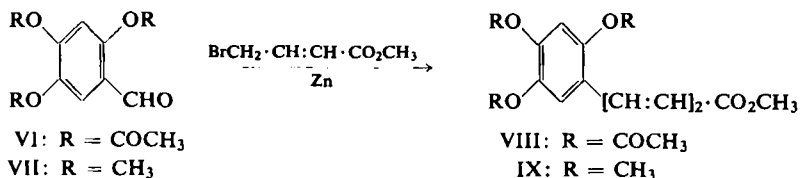
Die Dicarbonsäure IV ließ sich jedoch schlecht reinigen, so daß das Rohprodukt zweckmäßigerweise direkt mit methanolischer Salzsäure verestert wird. Analyse, UV-Spektrum und IR-Spektrum sprechen eindeutig für das Vorliegen dieses Chinons. Der Ester V wurde auf anderem Wege auch von H. ERDTMAN und M. NILSSON dargestellt²⁾. Wie auch diese Autoren fanden, wird das Chinon V sehr leicht reduziert und geht dabei in sehr schwer lösliche Substanzen über. Die Aussichten, in diese fast unlöslichen Verbindungen eine Aldehydgruppe einzuführen, dürften sehr gering sein. Aus diesem Grunde wurde der zweite Weg in Angriff genommen.

Der 2.4.5-Trihydroxy-benzaldehyd schien zunächst das geeignete Ausgangsmaterial für die Darstellung eines Chinons mit ungesättigter Seitenkette zu sein. Für den Aufbau der Seitenkette sollte die Reformatsky-Reaktion mit γ -Brom-crotonester herangezogen werden. Setzt man den 2.4.5-Triacetoxy-benzaldehyd (VI) in Tetrahydrofuran mit Zink und Bromcrotonester um, so erhält man, ohne eine Wasserabspaltung durchführen zu müssen, in 60-proz. Ausbeute eine gut kristallisierende Verbindung mit einem UV-Spektrum, das annähernd für die gewünschte Substanz (VIII) in Betracht kam⁵⁾. Die Analyse zeigte jedoch, daß das erhaltene Produkt eine völlig andere Struktur haben mußte. Die Verbindung enthielt keine Methoxygruppe und nur 2 Acetylgruppen. Im IR-Spektrum⁵⁾ erkennt man zwei verschiedene CO-Gruppen sowie zwei Banden bei 985 und 920 cm^{-1} , die das Vorhandensein einer Vinylgruppe wahrscheinlich machten.

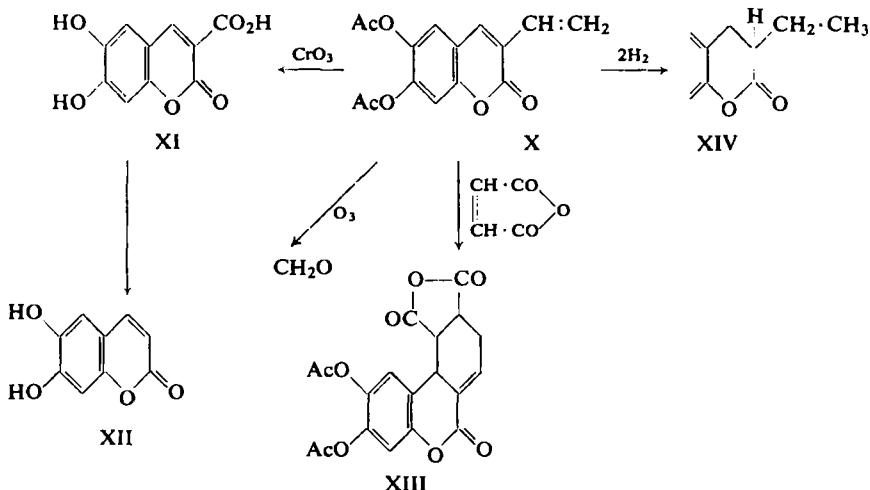
³⁾ D. E. KVALNES, J. Amer. chem. Soc. **56**, 2478 [1934].

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. **566**, 195 [1950].

⁵⁾ Vgl. F. BOHLMANN, Chem. Ber. **90**, 1519 [1957], nachstehend.



Die Ozonisierung ergab in der Tat Formaldehyd, und die Oxydation mit Chromsäure führte zu einer stark fluorescierenden Säure (XI), so daß die Vermutung auf das Vorhandensein eines Cumarin-Derivates nahe lag. Durch Decarboxylierung konnte die Säure XI in das Äsculetin (XII) übergeführt werden. Dem Reaktionsprodukt muß demnach die Struktur X zukommen, was durch die Bildung eines Dien-Adduktes (XIII) endgültig gesichert wurde:



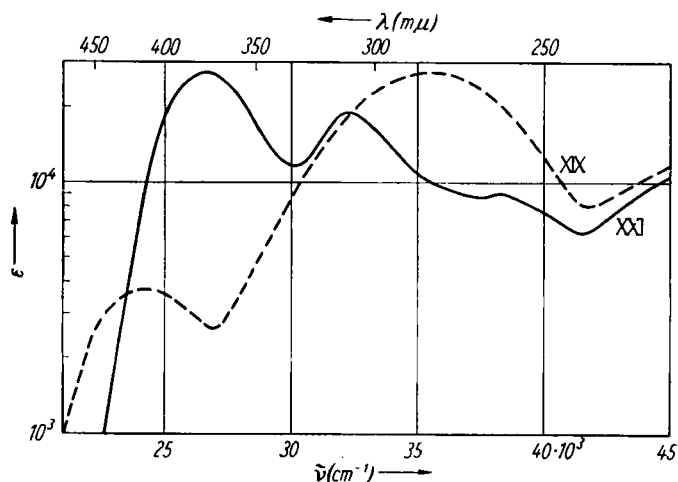
Das Cumarin-Derivat X entsteht aus VI offenbar über einen cyclischen Mechanismus⁵⁾, gefolgt von einer Abspaltung von Essigester und Zinkhydroxydbromid.

Eine genaue Untersuchung der Mutterlaugen ergab keinen Anhalt für die Bildung des gewünschten Esters VIII, so daß damit auch dieser Weg aussichtslos schien⁶⁾. Trotzdem wurde der entsprechende Triäther VII nach Reformatsky umgesetzt. Überraschenderweise erhielt man jetzt, unter gleichzeitiger Wasserabspaltung, in 90-proz. Ausbeute das normale Reaktionsprodukt IX, wie UV- und IR-Spektrum zeigen⁵⁾. Jedoch war von vornherein zu erwarten, daß die hydrolytische oder oxydative Spaltung der Äthergruppen kaum möglich sein dürfte. Alle Versuche in dieser Richtung sind auch bislang gescheitert.

Eingehende Untersuchungen über die Reformatsky-Reaktion mit substituierten Benzaldehyden⁵⁾ zeigten dann, daß Acetoxygruppen nur in *o*-Stellung anomale Addition bewirken. Es konnte daher das erste Ziel, die Darstellung eines Chinons mit ungesättigter Seitenkette, auf folgendem Wege erreicht werden. Ausgehend vom

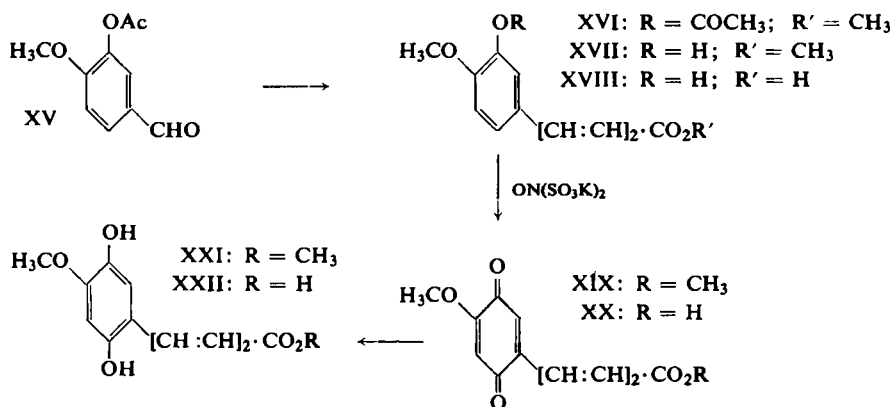
⁶⁾ Die analoge Umsetzung des Aldehyds VI mit dem Triphenylphosphor-Ylen aus Bromcrotonester ergab lediglich eine partielle Verseifung der *o*-Acetoxygruppe⁵⁾.

Isovanillinacetat (XV) erhält man mit γ -Brom-crotonester und Zink in befriedigender Ausbeute den Ester XVI und nach partieller Verseifung das Phenol XVII. Dieses gibt nach der Methode von H.-J. TEUBER⁷⁾ mit Fremys Radikal das Chinon XIX. Die in roten Kristallen erhaltene Verbindung ist äußerst schwer löslich, ließ sich jedoch aus Dioxan umkristallisieren. Das UV-Spektrum ist zusammen mit dem des Hydrochinons XXI in der Abbild. wiedergegeben. Das IR-Spektrum zeigt die zu er-



UV-Spektren von XIX und XXI in Methanol

wartenden Banden, so daß an der Struktur dieses erstmals synthetisch erhaltenen Chinons mit konjugierter ungesättigter Seitenkette nicht zu zweifeln sein dürfte. Die Bestätigung der Konstitution brachte die Reduktion zum entsprechenden Hydrochinon, das durch Methylierung in den oben beschriebenen Ester IX übergeführt werden konnte:



⁷⁾ H.-J. TEUBER und G. JELLINEK, Chem. Ber. **85**, 95 [1952]; H.-J. TEUBER und W. RAU, ebenda **86**, 1036 [1953]; H.-J. TEUBER und N. GÖTZ, ebenda **87**, 1236 [1954].

Die Versuche, das Chinon XIX zu verseifen, scheiterten an der Schwerlöslichkeit und Unbeständigkeit der Verbindung, so daß es ratsam schien, den Ester XVI gleich zur Säure zu verseifen und diese zum Chinon zu oxydieren. Auf diese Weise erhält man das Chinon XX, das jedoch ebenfalls sehr schwer löslich ist. Die Versuche, XX nach der gleichen Methode wie bei IV in den Muskarufin-monomethyläther überzuführen, sind bisher noch nicht gelungen. Ob hierfür die außerordentlich geringe Löslichkeit oder sterische Gründe maßgebend sind, wird weiter untersucht.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden im Unicam-Spektrophotometer und die IR-Spektren im Leitz-Gerät gemessen. Die Analysen führte Dr.-Ing. A. SCHOELLER, Kronach, aus.

2.5-Bis-[2-carbomethoxy-phenyl]-benzochinon-(1.4) (V): Zu einer Chinon-Suspension aus 110g Hydrochinon in 1000ccm Wasser (vgl. l.c.⁴⁾) in einer 10-l-Schale, die mit Eis gekühlt wurde, fügte man 500g Natriumhydrogencarbonat. Bei intensivem Rühren mit einem saugend wirkenden Rührer ließ man aus einem zur Kapillare ausgezogenen Tropftrichter unter die Oberfläche eine frisch bereitete auf 0° gehaltene Diazoniumsalzlösung aus 350g *Anthranilsäure* in 500ccm Wasser, 500ccm konz. Salzsäure, 2000g Eis und 350ccm 40-proz. Natriumnitritlösung zutropfen. Man fügte etwas Hydrochinon hinzu und regulierte die Tropfgeschwindigkeit so, daß die Gesamtmenge in 7 Stdn. zugelaufen war. Dabei mußte laufend mit kleinen Mengen Amylalkohol der auftretende zähe Schaum zerstört werden. Nach Abfiltrieren von Verunreinigungen versetzte man mit 800ccm konz. Salzsäure, wobei das Reaktionsprodukt (IV) ausfiel. Ausb. ca. 90% d.Th.

23.1g des rohen Chinons wurden in 580ccm *Methanol* gelöst und bei Raumtemperatur mit Chlorwasserstoff gesättigt. Der *Diester V* schied sich kristallin aus und war nach Auskochen mit *Methanol* praktisch rein; Ausb. 23.2g. Nach Umkristallisieren aus *Methanol* Schmp. 189° (Kofler-Bank 222°). IR-Spektrum: COOR 1715; Chinon-CO 1660cm⁻¹ (in Chloroform); UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 272, 324 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 10500, 3890$) (in *Methanol*).

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (376.4) Ber. C 70.20 H 4.29 Gef. C 70.13 H 4.79

3-Vinyl-6,7-diacetoxy-cumarin (X): Zu 15.6g frisch aktiviertem Zink⁵⁾ in 30ccm Tetrahydrofuran ließ man 45g 2.4.5-Triacetoxy-benzaldehyd und 43g γ -Brom-crotonsäure-methylester in 300ccm Tetrahydrofuran zutropfen, wobei die Reaktion zunächst durch Erwärmen in Gang gebracht werden mußte. Anschließend erhitze man 15 Min. zum Sieden und zersetzte mit 10-proz. Schwefelsäure. Das in Äther aufgenommene Reaktionsprodukt wurde nach Abdampfen des Lösungsmittels als Kristallbrei erhalten. Nach Umkristallisieren aus *Methanol* farblose Kristalle, Schmp. 144–145°; Ausb. 60% d.Th.; UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 333, 305, 293 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 15600, 12200, 13300$) (in Äther). IR-Spektrum l.c.⁵⁾.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$ (288.3) Ber. C 62.50 H 4.20 Acetyl 29.9 Gef. C 62.50 H 4.27 Acetyl 29.8

122.3mg X in 25ccm Eisessig nahmen in 40 Min. mit 20mg Platinoxid 19.2ccm Wasserstoff auf (Ber. für 2 Moll. 19.0ccm).

Ozonisierung: 970mg X wurden in 40ccm Essigester gelöst und bei 0° ozonisiert; anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgesaugt und mit Zink und Wasser versetzt. Nach der Wasserdampfdestillation konnte in der Vorlage der *Formaldehyd* mit Dimedon gefällt werden.

Ausb. 575 mg = 58.4% d.Th. an Kondensationsprodukt, Schmp. 190°. Eine Mischung mit einem authentischen Präparat zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

Maleinsäure-anhydrid-Addukt (XIII): 100 mg *X* wurden in 10 ccm Benzol gelöst und mit 1 g *Maleinsäure-anhydrid* versetzt. Im eingeschmolzenen Glasrohr wurde 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach 24 Stdn. kristallisierte das Addukt aus, welches, aus Aceton/Petroläther umkristallisiert, bei 264° schmolz.

$C_{19}H_{14}O_9$ (386.4) Ber. C 59.07 H 3.65 Gef. C 59.10 H 3.86

Abbau zum Äsculetin (XII): 2.2 g *X* wurden in der Wärme in 22.5 ccm Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 2.64 g Chromsäure in 22.5 ccm Wasser und 22.5 ccm Eisessig versetzt und 20–30 Min. auf dem kochenden Wasserbad erhitzt. Anschließend versetzte man mit verd. Salzsäure und extrahierte 24 Stdn. mit Äther. Die Ätherlösung wurde mit Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt, angesäuert und erneut mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben Kristalle, die aus Methanol umkristallisiert wurden, Schmp. 270°. 100 mg der erhaltenen Säure wurden in 10 kleine Gläschen verteilt und ca. 1 Min. in ein auf 305° erhitztes Metallbad eingehängt. Das Sublimat konnte aus Alkohol umkristallisiert werden, Schmp. 270°. Misch-Schmp. mit authentischer Substanz 270°; auch die IR-Spektren waren identisch. Mit Eisen(III)-chlorid erhielt man die typische Grünfärbung.

3-[4-Carbomethoxy- $\Delta^{1,3}$ -butadienyl]-1.4.6-trimethoxy-benzol (IX): Zu 9.8 g Zink in 20 ccm Tetrahydrofuran ließ man 26.9 g γ -Brom-crotonsäure-methylester und 19 g 2.4.5-Trimethoxybenzaldehyd in 150 ccm Tetrahydrofuran zutropfen. Die Reaktion setzte nach kurzem Erwärmen sofort ein. Nach Hydrolyse mit 10-proz. Schwefelsäure wurde ausgeäthert und neutral gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben Kristalle, die aus Methanol umkristallisiert wurden, Ausb. 20.5 g; aus der Mutterlauge weitere Kristalle, nach dem UV-Spektrum insgesamt ca. 90% d.Th.; Schmp. 110°. UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 364, 309, 249 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 27800, 18300, 10300$) (in Äther).

$C_{15}H_{18}O_5$ (278.3) Ber. C 64.73 H 6.52 Gef. C 64.80 H 6.33

1-Acetoxy-3-[4-carbomethoxy- $\Delta^{1,3}$ -butadienyl]-6-methoxy-benzol (XVI): 54 g Isonanillinacetat, 21 g Zink und 38 ccm γ -Brom-crotonsäure-methylester wurden wie oben in 500 ccm Tetrahydrofuran umgesetzt. Nach $\frac{1}{2}$ stdg. Kochen wurde mit 10-proz. Schwefelsäure zersetzt, ausgeäthert, neutral gewaschen und eingedampft. Den Rückstand löste man in 500 ccm Benzol und erwärmte 3 Stdn. mit 1 g Toluolsulfonsäure, wobei laufend das Wasser azeotrop abdestilliert wurde. Anschließend wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutral gewaschen und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Anspritzen mit Methanol. Hellgelbe Kristalle aus Methanol, Ausb. ca. 20 g, Schmp. 161°. UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 327, 238 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 39100, 10500$) (in Äther).

$C_{15}H_{16}O_5$ (276.3) Ber. C 65.20 H 5.84 Gef. C 65.01 H 5.85

1-Hydroxy-3-[4-carbomethoxy- $\Delta^{1,3}$ -butadienyl]-6-methoxy-benzol (XVII): 6 g XVI in 240 ccm Methanol und 24 ccm konz. Salzsäure wurden 2 Stdn. gekocht. Nach Einengen saugte man die Kristalle ab; aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 180°.

1-Hydroxy-3-[4-carboxy- $\Delta^{1,3}$ -butadienyl]-6-methoxy-benzol (XVIII): 9 g XVI in 450 ccm Methanol und 90 ccm 50-proz. methanol. Kalilauge wurden 1 Stde. gekocht, anschließend mit verd. Schwefelsäure versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Nach Umkristallisieren aus Methanol farblose Blättchen, Schmp. 223°; Ausb. 7.7 g.

$C_{12}H_{12}O_4$ (220.2) Ber. C 65.51 H 5.50 Gef. C 65.47 H 5.63

3-[4-Carbomethoxy- $\Delta^{1,3}$ -butadienyl]-6-methoxy-benzochinon-(1.4) (XIX): Eisgekühlte Lösungen von 5 g XVII in 500 ccm Pyridin und 10 g Fremys Radikal in 500 ccm Wasser wurden

zusammengegeben, wobei nach kurzer Zeit ein roter Niederschlag entstand. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser kristallisierte man aus Dioxan um; Ausb. 4.5 g, Schmp. 180°. UV-Spektrum s. Abbild., IR-Spektrum: COOR 1705, Chinon-CO 1665, [CH:CH]₂ 1610, 990 cm⁻¹ (in Kaliumbromid).

C₁₃H₁₂O₅ (248.2) Ber. C 62.90 H 4.87 Gef. C 62.36 H 4.82

3-[4-Carbomethoxy-Δ^{1,3}-butadienyl]-6-methoxy-hydrochinon-(1.4) (XXI): 500 mg XIX, 60 ccm Eisessig, 20 ccm Wasser und überschüssiges Zinn(II)-chlorid wurden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Verschwinden des Chinons goß man das Reaktionsgemisch in Wasser, ätherte aus und kristallisierte den Rückstand nach Abdampfen des Lösungsmittels aus Methanol um; Schmp. 189°. UV-Spektrum s. Abbild.

C₁₃H₁₄O₅ (250.2) Ber. C 62.40 H 5.64 Gef. C 62.50 H 5.53

100 mg XXI wurden in der berechneten Menge 2 n NaOH mit Dimethylsulfat veräthert. Das Reaktionsprodukt filtrierte man, in Chloroform gelöst, über Aluminiumoxyd (sauer, Woelm, Akt.-St. III) und kristallisierte den Eindampfrückstand aus Methanol um. Gelbe Kristalle, Schmp. 109° (mit IX keine Depression).

3-[4-Carboxy-Δ^{1,3}-butadienyl]-6-methoxy-benzochinon-(1.4) (XX): Eisgekühlte Lösungen von 8.1 g XVIII in 480 ccm Aceton und 11.7 ccm Pyridin sowie 19.75 g Fremy-Radikal in 1200 ccm Wasser wurden zusammengegeben. Nach 20 Min. wurde der rote Niederschlag abgesaugt und mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Ausb. 6.5 g; Zers.-P. 250°; UV-Spektrum: λ_{max} = 442 mμ (in Methanol).

3-[4-Carboxy-Δ^{1,3}-butadienyl]-6-methoxy-hydrochinon-(1.4) (XXII): 500 mg XX, 60 ccm Eisessig, 20 ccm Wasser und überschüssiges Zinn(II)-chlorid wurden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach beendeter Reaktion wurde in Wasser eingegossen, ausgeäthert und das Lösungsmittel abgesaugt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 237 bis 241°.

C₁₂H₁₂O₅ (236.2) Ber. C 61.01 H 5.12 Gef. C 60.30 H 4.96
