

OTTO DANN und HANS-GÜNTHER ZELLER\*)

Chromane, XI<sup>1)</sup>

**Synthese von 2-Methyl-5.8-dihydroxy-furano-[3'.2':6.7]-chromon  
und von Khellin**

Aus dem Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen

(Eingegangen am 30. Juni 1960)

*Herrn Professor Dr. Richard Kuhn zum 60. Geburtstag gewidmet*

Auf der Basis Pyrogallol, Chloressigsäure,  $\beta$ -Chlor-crotonsäure-methylester wird eine rationelle Darstellung von 2-Methyl-5.8-dihydroxy-furano-[3'.2':6.7]-chromon entwickelt, welches zu Khellin methylierbar ist.

Eine früher mitgeteilte<sup>2)</sup> Synthese des Khellins (XI) verläuft nach dem Prinzip: Pyrogallol  $\rightarrow$  Bekannte Oxydation und partielle Hydrierung sowie Methylierung zum 2.5-Dimethoxy-resorcin  $\rightarrow$  Anbau des Furanringes  $\rightarrow$  Anbau des  $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -pyron-Ringes durch Verätherung mit  $\beta$ -Chlor-crotonsäure-ester und Ringschluß zum Khellin. Unbefriedigend blieben an diesem Verfahren sowohl die Ausbeuten bei der Herstellung von 2.5-Dimethoxy-resorcin als auch bei dem sterisch gehinderten Ringschluß zum Khellin (XI). Deshalb wurde die folgende Synthese entworfen, welche diese unergiebigen Reaktionsschritte vermeidet: Pyrogallol  $\rightarrow$  Anbau des Furanringes zu 6.7-Dihydroxy-cumaron<sup>3)</sup> (IV)  $\rightarrow$  Anbau des  $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -pyron-Ringes durch Verätherung mit  $\beta$ -Chlor-crotonsäure-ester und Ringschluß zu VIII  $\rightarrow$  Oxydation zum Khellin-chinon<sup>4)</sup> (IX)  $\rightarrow$  Reduktion<sup>4)</sup> zum 2-Methyl-5.8-dihydroxy-furano-[3'.2':6.7]-chromon<sup>4)</sup> (X) und Methylierung<sup>4)</sup> zum Khellin (XI).

Eine hydrierende Entacetylierung des bekannten 3.6.7-Triacetoxy-cumarons<sup>5,6,3)</sup> (II) zum 6.7-Diacetoxy-cumaron (III) haben H. SCHMID und H. BICKEL<sup>3)</sup> festgestellt, als die Hydrierung von II mit Pt in Eisessig unterbrochen wurde, während mit Pd/Kohle oder Pd/BaSO<sub>4</sub> als Katalysator von J. S. H. DAVIES und T. DEEGAN<sup>6)</sup> in Eisessig 6.7-Diacetoxy-cumaran erhalten worden war. In den eigenen Versuchen bewährte sich die Hydrierung von II zu III in Essigester mit Pt am besten, wobei die Wasseraufnahme nach Verbrauch von 1 Äquiv. H<sub>2</sub> sich deutlich verlangsamte. Die alkalische Verseifung von III zu dem in alkalischer Lösung so oxydationsfreudigen 6.7-Dihydroxy-cumaron (IV) gelang H. SCHMID und H. BICKEL<sup>3)</sup> nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen. Zur Herstellung größerer Mengen von IV wurde deshalb in

\*) Aus der Dissertation. H.-G. ZELLER, Univ. Erlangen 1960.

1) X. Mitteil.: O. DANN, J. LANG und H. VOHL, Liebigs Ann. Chem. **631**, 116 [1960].

2) Chromane, V. Mitteil.: O. DANN und G. ILLING, Liebigs Ann. Chem. **605**, 146 [1957].

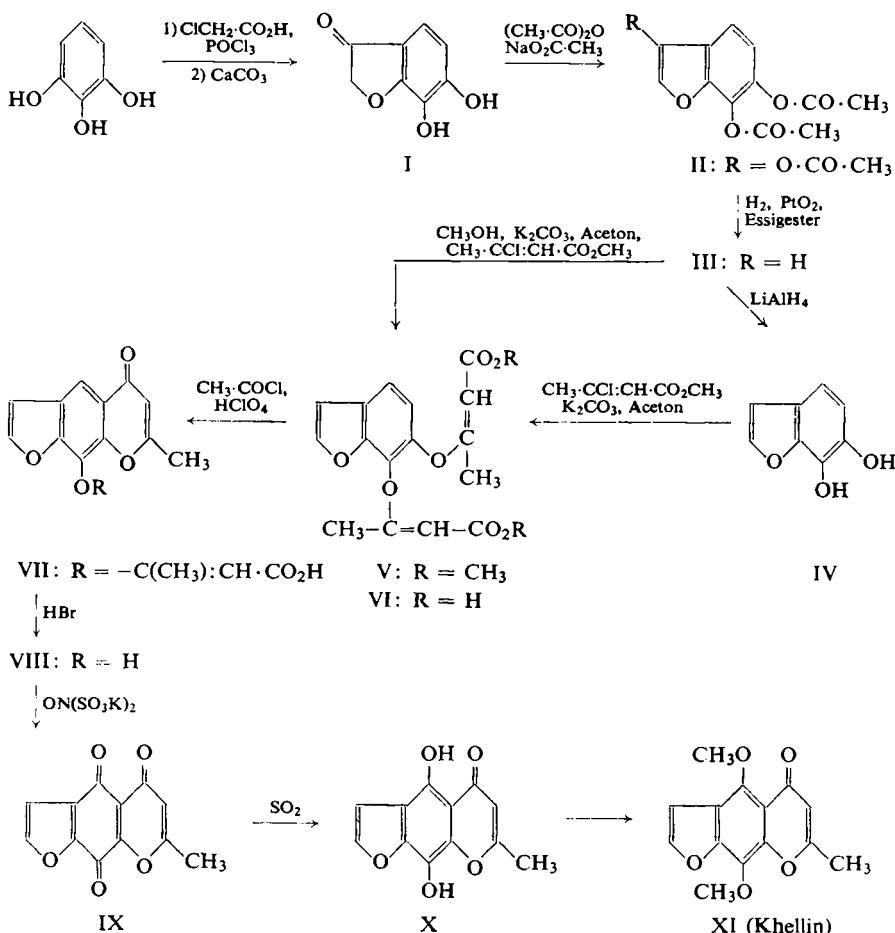
3) H. BICKEL und H. SCHMID, Helv. chim. Acta **36**, 685 [1953].

4) V. V. S. MURTI und T. R. SESADRI, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **30**, 107 [1949].

5) W. FEUERSTEIN und K. BRASS, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 817 [1904].

6) J. chem. Soc. [London] **1950**, 3202.

eigenen Versuchen III mit  $\text{LiAlH}_4$  in Äther entacetyliert zu IV, welches sich beim Kochen unter Stickstoff mit  $\beta$ -Chlor-crotonsäure-methylester und getrocknetem Kaliumcarbonat in Aceton glatt zum Dimethylester V veräthern lässt. Dessen alkalische Verseifung liefert die Dicarbonsäure VI. Erfreulicherweise kann die Di-



carbonsäure VI aus dem 6,7-Diacetoxy-cumaron (III) mit einer Ausbeute von 82% d. Th. ohne Isolierung des oxydationsfreudigen 6,7-Dihydroxy-cumarons (IV) erhalten werden, indem die Entacetylierung und Verätherung mit einem Gemisch von 6,7-Diacetoxy-cumaron (III),  $\beta$ -Chlor-crotonsäure-methylester, Methanol, Kaliumcarbonat und Aceton in einem Ansatz vorgenommen wird. Die Dicarbonsäure VI schließt beim längeren Stehenlassen in Acetylchlorid mit Zusatz von wenig Perchlorsäure gut den  $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -pyron-Ring<sup>7)</sup> zum verätherten Furano-chromon VII, welches beim Schütteln mit Bromwasserstoffsäure quantitativ in das freie Furano-

7) Chromane, VI. Mitteil.: O. DANN und G. ILLING, Liebigs Ann. Chem. 605, 158 [1957].

chromon VIII übergeht. Durch eine Oxydation nach H.-J. TEUBER<sup>8)</sup> mit Kalium-nitrosodisulfonat in gepufferter Lösung entsteht daraus glatt das bekannte<sup>4)</sup> Khellinchinon (IX), welches aus Khellin<sup>4)</sup> oder aus Visnagin<sup>9,10,11)</sup>, einem natürlichen Begleiter des Khellins, hergestellt worden ist.

In Anbetracht der glatten Oxydation des Pyrogallol-Derivates VIII zum Khellinchinon (IX) erscheint es aussichtsreich, die Oxydation des isomeren Phloroglucin-Derivates, 5-Nor-visnagin, ebenfalls mit Nitrosodisulfonat an Stelle von Persulfat<sup>11)</sup> zu versuchen.

Die Reduktion<sup>4)</sup> des Khellinchinons (IX) liefert 2-Methyl-5,8-dihydroxy-furano-[3',2':6,7]-chromon (X), das 5,8-Bisnor-khellin<sup>12)</sup>, welches sich unschwer zu Khellin methylieren<sup>4)</sup> läßt. Das Bisnor-khellin (X) beansprucht besonderes Interesse, weil es die stufenweise Alkylierung zuerst der nicht chelierten 8-Hydroxy-Gruppe<sup>13,14)</sup> und dann der chelierten 5-Hydroxy-Gruppe<sup>15)</sup> mit wasserlöslichmachenden Resten erlaubt.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sind wir für eine Sachbeihilfe zu Dank verpflichtet.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE<sup>16)</sup>

6.7-Diacetoxy-cumaron (III)<sup>3)</sup>: 10 g (34 mMol) 3,6,7-Triacetoxy-cumaron (II)<sup>6,3)</sup>, hergestellt aus rohem 6,7-Dihydroxy-cumaranon-(3) (I)<sup>5)</sup> mit Acetanhydrid und Natriumacetat<sup>5)</sup> in Eisessig und Kugelrohrdestillation<sup>6)</sup> bei 170°/0.01 Torr, wurden in 80 ccm Essigester gelöst und nach Zusatz von 0.1 g PtO<sub>2</sub> nach ADAMS unter Normaldruck bei Raumtemperatur hydriert. Nach 5 Stdn. waren 885 ccm (35 mMol) Wasserstoff verbraucht und die Wasserstoffaufnahme verlangsamte sich deutlich. Beim Eindampfen der filtrierten Lösung unter verminderterem Druck auf dem Wasserbad blieb ein blaßgelber, öliger Rückstand, welcher bald durchkristallisierte. Jetzt löste man in wenig Aceton und rührte die acetonische Lösung in 1/4 l Wasser ein. Der ausgefallene Niederschlag wog nach dem Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Vakuum-exsikkator 8 g und schmolz bei 78–85°. Eine Kugelrohrdestillation bei 120°/0.1 Torr ergab 7.2 g (90% d. Th.) III vom Schmp. 88–91°, das weiterverarbeitet wurde, und das nach dem Umlösen aus Essigester/Petroläther (2:1) bei 96–97° (96–97<sup>3)</sup>) schmolz.

6.7-Dihydroxy-cumaron (IV)<sup>3)</sup>: Zur Suspension von 1.5 g (39 mMol) LiAlH<sub>4</sub> in 100 ccm trockenem Äther ließ man unter Rühren und Rückflußkühlung sowie Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung von 4 g (17 mMol) III in 90 ccm trockenem Äther so langsam zutropfen, daß lebhaftes Aufsieden vermieden wurde. Anschließend wurde 3 1/2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Unter Kühlung mit Eiswasser setzte man nun vorsichtig 5 ccm Essigester und dann 80 ccm 2 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu. Die im Scheidetrichter abgetrennte Ätherschicht wurde mit Wasser neutral ge-

<sup>8)</sup> H.-J. TEUBER und G. JELLINEK, Chem. Ber. **85**, 95 [1952], sowie spätere Veröffentlichungen.

<sup>9)</sup> A. SCHÖNBERG und N. BADRAN, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2960 [1951].

<sup>10)</sup> S. K. MUKERJEE und T. R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **35**, 323 [1952].

<sup>11)</sup> R. ANEJA, S. K. MUKERJEE und T. R. SESHADRI, Chem. Ber. **93**, 297 [1960].

<sup>12)</sup> A. SCHÖNBERG und G. AZIZ, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3265 [1953]; A. SCHÖNBERG und A. SINA, ebenda **72**, 3396 [1950].

<sup>13)</sup> J. P. FOURNEAU, Ann. pharmac. franç. **11**, 685 [1953]; Engl. Pat. 735729 und Amer. Pat. 2736727 (C. A. **50**, 3503c, 8714i [1956]).

<sup>14)</sup> J. KLOSA, Pharmazie **10**, 62 [1955], und Dtsch. Bundes-Pat. Anmeldung 1067033.

<sup>15)</sup> R. SELLERI und G. DI PACO, Ann. Chimica **48**, 1205 [1958].

<sup>16)</sup> Die unkorrigierten Schmelzpunktsangaben wurden im Kupferblock nach LINDSTRÖM ermittelt. — Zur Messung der UV-Absorption diente ein Zeiss-Spektralphotometer M4Q. — Die Mikroanalysen wurden bei A. BERNHARDT, Mülheim/Ruhr, ausgeführt.

waschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen der filtrierten, ätherischen Lösung bei Raumtemperatur i. Vak. hinterblieben 2.2 g farbloses Öl, welches nach 1 1/2 Tagen kristallin erstarrt war. Durch Lösen in 40–50° warmem Benzol und Ausfällen mit Benzin erhielt man 1.6 g IV vom Schmp. 70–74° (72.5–74°<sup>33</sup>), welches die Haut schwarz färbte und in mineralsaurer, wässriger Lösung ein in Benzol unlösliches, nicht näher untersuchtes Produkt ergab.

**6.7-Bis-[ $\alpha$ -methyl- $\beta$ -carbomethoxy-vinyloxy]-cumaron (V):** Ein mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehener 500-ccm-Dreihalskolben, welcher mit 20 g (0.15 Mol) trockenem<sup>2)</sup> Kaliumcarbonat beschickt war, wurde mit Stickstoff (nachgereinigt) gefüllt, indem man 7 mal evakuierte und Stickstoff nachgab. Unter weiterem Luftausschluß ließ man eine Lösung von 2.7 g (0.02 Mol)  $\beta$ -Chlor-crotonsäure-methylester<sup>21</sup> und 1.5 g (0.01 Mol) IV in 200 ccm über  $\text{CaCl}_2$  aufbewahrtem Aceton zutropfen und ließ anschließend 10 Stdn. weiterhin unter Stickstoff kochen. Noch heiß saugte man von den anorganischen Salzen ab, welche mit heißem Aceton gründlich ausgewaschen wurden. Nach dem Abdampfen des Acetons i. Vak. verblieb ein brauner, öliger Rückstand, der nach kurzem Digerieren mit Benzin braungraue Kristalle ergab, 2.1 g (61.5% d. Th.) vom Schmp. 121–124°. Nach Umlösen aus Cyclohexan/Benzin und aus Methanol/Wasser schmolz der Dimethylester V bei 124–126°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_7$  (346.3) Ber. C 62.42 H 5.24 Gef. C 61.92 H 5.28

**6.7-Bis-[ $\alpha$ -methyl- $\beta$ -carboxy-vinyloxy]-cumaron (VI)**

a) *Aus dem Dimethylester V:* Die Mischung von 2.5 g V, 50 ccm 96-proz. Äthanol und 7 ccm 50-proz. Natronlauge blieb unter gelegentlichem Umschütteln 24 Stdn. stehen. Beim Ansäuern mit 5 n HCl fielen 1.9 g Verseifungsprodukt aus. Aus Methanol/Wasser umgelöst, schmolz die Dicarbonsäure VI unter Decarboxylierung bei 224–227°. Äquiv.-Gew. ber. 159, gef. 152.

b) *Aus 6,7-Diacetoxy-cumaron (III):* Zu 42 g (0.3 Mol) trockenem Kaliumcarbonat wurde in Stickstoffatmosphäre unter Röhren und Rückflußkühlung eine Lösung von 11.7 g (0.05 Mol) III und 35 g (0.26 Mol)  $\beta$ -Chlor-crotonsäure-methylester in 36 g (1.1 Mol) wasserfreiem Methanol und 280 ccm über  $\text{CaCl}_2$  aufbewahrtem Aceton gegeben. Das Reaktionsgemisch hielt man 20 Stdn. unter fortgesetztem Röhren im Sieden, wobei sich das Gemisch von Rosa über Dunkelgrün nach Gelbbräun färbte. Anschließend wurde noch heiß vom anorganischen Rückstand abgesaugt und gut mit heißem Aceton ausgewaschen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. verblieb ein brauner, öliger Rückstand, der in 150 ccm Äthanol aufgenommen und mit 75 g einer 50-proz., wässrigen Natronlauge versetzt wurde. Nach 24 stdg. Aufbewahren, wobei gelegentlich umgeschüttelt wurde, säuerte man mit 2 n HCl an und verdünnte mit Wasser auf das doppelte Volumen. Das ausgefallene Verseifungsprodukt wog nach dem Trocknen 13 g (82% d. Th.), schmolz unter Decarboxylierung bei 213–216° und konnte ohne Reinigung weiterverarbeitet werden.

**2-Methyl-8-[ $\alpha$ -methyl- $\beta$ -carboxy-vinyloxy]-furano-[3',2':6,7]-chromon (VII):** Zu einer Mischung von 15 ccm Acetylchlorid und 16 Tropfen 70-proz., wässriger Perchlorsäure ( $d = 1.67$ ) wurde 1 g (3.1 mMol) Dicarbonsäure VI gegeben, welche sich unter Gelbbräunfärbung auflöste. Der Ansatz blieb 5 Tage bei Raumtemperatur stehen, wobei sich gelegentlich ein Niederschlag bildete. Anschließend wurde die Hauptmenge des Acetylchlorids i. Vak. bei 20° abgedampft und die verbliebene Restlösung in Eiswasser gegossen. Den dabei entstandenen, grauen Niederschlag sammelte man auf einer Nutsche, wusch gut mit Wasser aus, suspendierte ihn in 30–40 ccm Wasser und kochte kurz auf. Das nach dem Abkühlen abgenutzte Produkt wog 0.8 g (85% d. Th.) und schmolz von 235–245° unter Decarboxylierung. Umlösen aus n-Butanol ergab VII vom Schmp. 258–260° (Decarboxylierung). Phenol-

reaktion: Mit 4-Amino-antipyrin<sup>17)</sup> eine tiefe Violettfärbung; mit Eisen(III)-chlorid in Methanol keine Reaktion. VII ist in Pyridin und Dimethylformamid leicht, in Methanol schwer löslich. — UV-Absorption (in Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  238 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4.94$ );  $\lambda_{\text{min}}$  222 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4.78$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_6$  (300.3) Ber. C 64.00 H 4.02 Gef. C 64.02 H 4.01

*2-Methyl-8-hydroxy-furano-[3'.2':6.7]-chromon (VIII):* 1.14 g (3.8 mMol) VII wurden im Mörser fein verrieben und in einer 100-ccm-Glasstöpselflasche mit 18 g (0.1 Mol) 48-proz., wäßriger Bromwasserstoffsäure versetzt. Die entstehende, grünlich gefärbte Suspension wurde 24 Stdn. maschinell geschüttelt und das dabei entstandene Oxoniumsalz abgenutscht. Anschließend zersetzte man mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, wobei nach vorübergehender Auflösung ein gräulicher Niederschlag wieder ausfiel, welcher 0.77 g (94 % d. Th.) wog, und welcher bei 266° beginnende Zersetzung, bei 280° starke Sublimation zeigte, und bei 296—300° mit endgültiger Zersetzung schmolz. Aus Eisessig umgelöstes VIII bildete kleine, blättchenförmige Kristalle mit gleichem Schmelzverhalten, die in 2 n NaOH löslich waren. Mit 4-Amino-antipyrin<sup>17)</sup> Blaufärbung, die beim Stehenlassen in Braun überging, mit Eisen(III)-chlorid keine Verfärbung.

Zur Identifizierung wurde mit Diazomethan methyliert. Das aus Methanol kristallisierte *2-Methyl-8-methoxy-furano-[3'.2':6.7]-chromon*<sup>6)</sup> schmolz bei 204—205.5° (196—197°<sup>6)</sup>).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$  (230.2) Ber. C 67.82 H 4.38 Gef. C 67.95 H 4.53

*Khellinchinon (IX)*<sup>4)</sup>: Die Lösung von 1 g (4.6 mMol) VIII in 75 ccm Dimethylformamid versetzte man in einem 500-ccm-Rundkolben mit Stöpsel auf einmal mit einer Lösung von 3.1 g (11 mMol) Kalium-nitrosodisulfonat und 1.2 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  in 230 ccm Wasser und schüttete die Mischung einige Minuten lang kräftig, wobei sie sich von Violett nach Rotbraun verfärbte. Nach etwa 10 Min. begannen gelbe Nadeln auszufallen, und nach 24 stdg. Stehenlassen unter gelegentlichem Umschütteln konnten 0.8 g (75 % d. Th.) zur Weiterverarbeitung geeignetes Khellinchinon (IX) vom Schmp. 196—202° (Zers.) abgenutscht werden (215—216°<sup>4)</sup>).

*2-Methyl-5,8-dihydroxy-furano-[3'.2':6.7]-chromon*<sup>4)</sup> (*5,8-Bisnor-khellin*<sup>12)</sup>) (X): 0.57 g IX wurden in 57 ccm Äthanol suspendiert und in die Suspension 1/2 Stde. lang Schwefeldioxyd eingeleitet. Das Khellinchinon ging dabei in Lösung; gegen Ende fiel X teilweise aus. Das Lösungsmittel verdampfte man i. Vak. auf dem Wasserbad weitgehend und nutschte das ausgefallene Produkt ab. Man erhielt 0.52 g (90.5 % d. Th.) X vom Schmp. 280—282° (285 bis 287°<sup>4)</sup>), welches gleich weiterverarbeitet werden konnte.

*Khellin*<sup>10)</sup> (XI): In einer Stickstoffatmosphäre wurde zu 23 g (0.16 Mol) trockenem Kaliumcarbonat die Lösung von 0.51 g (2.2 mMol) *Bisnor-khellin* (X) und 1 ccm (10 mMol) *Dimethylsulfat* in 145 ccm über  $\text{CaCl}_2$  aufbewahrtem Aceton gegeben und die Suspension 28 Stdn. unter Rühren und Rückflußkühlung gekocht. Die Farbe schlug dabei von Grün über Grau nach Gelbbraun um. Noch heiß saugte man ab und wusch den Rückstand gut mit heißem Aceton. Die Filtrate wurden i. Vak. abgedampft und der verbleibende, harzige Rückstand 10 Min. mit 150 ccm Wasser ausgekocht, wobei der größte Teil in Lösung ging. Noch heiß wurde abermals filtriert und die Lösung in den Eisschrank gestellt. Nach 6 Stdn. hatten sich 0.4 g (70 % d. Th.) Nadeln vom Schmp. 150—152.5° abgeschieden, welche im Gemisch mit natürlichem *Khellin* unverändert schmolzen.

<sup>17)</sup> Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 2, S. 370, 4. Aufl., Verlag G. Thieme, Stuttgart 1953.