

JNANENDRA NATH CHATTERJEA und NAGENDRA PRASAD

Synthese von Furanverbindungen, XXVII¹⁾

Synthese von Tri-O-methyl-wedelolacton und Dihydroerosnin

Aus dem Department of Chemistry, Patna University, Patna-5, Indien
(Eingegangen am 19. November 1963)

Das Ketonitril X lieferte mit Pyridinhydrochlorid bei 220—230° das Phenol II, dessen Methylierung Tri-O-methyl-wedelolacton (I) ergab. Analog wurde Dihydroerosnin (III) aus dem Ketonitril XVI über V (H statt CH₃) mit Methylenjodid gewonnen.

In Fortführung unserer Untersuchungen über die Synthese von Furanocumarinen, die Naturprodukten verwandt sind¹⁾, berichten wir jetzt über die Synthese von Tri-O-methyl-wedelolacton (I)²⁾ und Dihydroerosnin (III) (eng verwandt mit dem Naturstoff Erosnin (IV)³⁾) nach einer früher von uns⁴⁾ entwickelten Methode.

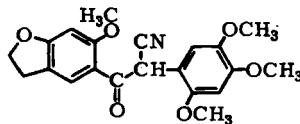
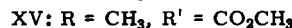
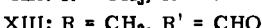
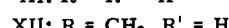
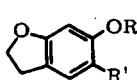
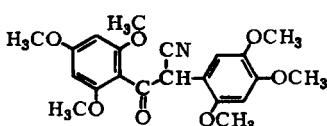
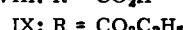
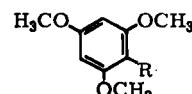
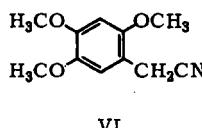
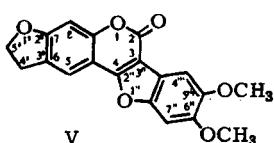
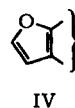
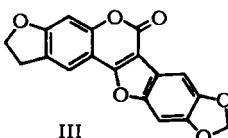
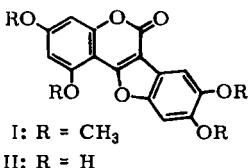
α -[2.4.6-Trimethoxy-benzoyl]-2.4.5-trimethoxy-benzylcyanid (X) wurde in guter Ausbeute durch Kondensation von 2.4.5-Trimethoxy-benzylcyanid²⁾ (VI) mit 2.4.6-Trimethoxy-benzoësäure-äthylester⁵⁾ (IX) in benzolischer Lösung in Gegenwart von Natriumhydrid erhalten. IX stellten wir durch Formylierung von Phloroglucin-trimethyläther⁶⁾ mit Dimethylformamid/Phosphoroxychlorid zum Aldehyd VII, Oxydation von VII mit Kaliumpermanganat⁷⁾ zu VIII und anschließende Veresterung her.

Das Ketonitril X ergab mit Pyridinhydrochlorid bei 220—230° das Phenol II und dieses bei der Methylierung Tri-O-methyl-wedelolacton (I).

Dihydroerosnin (III) ebenso wie V wurden aus α -[6-Methoxy-2.3-dihydro-benzofuran-carboyl-(5)]-2.4.5-trimethoxy-benzylcyanid (XVI) nach der oben beschriebenen Methode synthetisiert. Das Ketonitril XVI erhielten wir in guter Ausbeute durch Kondensation von 6-Methoxy-cumaran-carbonsäure-(5)-methylester (XV) und 2.4.5-Trimethoxy-benzylcyanid (VI) in Gegenwart von Natriumhydrid in Benzol. XV stellten wir aus 6-Hydroxy-cumaran (XI)⁸⁾ auf dem Wege XI → XII → XIII → XIV → XV dar.

- 1) XXVI. Mitteil.: J. N. CHATTERJEA, K. D. BANERJI und N. PRASAD, Chem. Ber. **96**, 2356 [1963].
- 2) T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN und B. R. PAI, J. chem. Soc. [London] **1956**, 629; J. sci. ind. Res. [New Delhi], Sect. B, **15**, 664 [1956]; T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN und P. C. PARTHASARATHY, J. chem. Soc. [London] **1957**, 548; T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN, B. R. PAI und P. C. PARTHASARATHY, ebenda **1957**, 545; W. J. BOWYER, A. ROBERTSON und W. B. WHALLEY, ebenda **1957**, 542; H.-W. WANZLICK, R. GRITZKY und H. HEIDEBRIEM, Chem. Ber. **96**, 305 [1963].
- 3) L. B. NORTON und ROY HANSBERRY, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1609 [1945]; J. EISENBEISS und H. SCHMID, Helv. chim. Acta **42**, 61 [1959].
- 4) J. N. CHATTERJEA und S. K. ROY, J. Indian chem. Soc. **32**, 97 [1957]; YOSHIOUKI KAWASE, Bull. chem. Soc. [Japan] **32**, 690 [1959], C. A. **56**, 1437 [1962].
- 5) J. HERZIG, F. WENZEL und H. GEHRINGER, Mh. Chem. **24**, 875 [1903].
- 6) W. WILL, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 603 [1888].
- 7) J. HERZIG, F. WENZEL und H. GEHRINGER, Mh. Chem. **24**, 873 [1903], C. **1904** I, 368.
- 8) J. S. H. DAVIES, P. A. McCREA, W. L. NORRIS und G. R. RAMAGE, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3206.

Die Dehydrierung von Dihydroerosnin (III) zu Erosnin (IV) (über Bromierung mit *N*-Brom-succinimid und nachfolgende Bromwasserstoffabspaltung⁹⁾) konnte wegen der geringen Menge des Materials nicht ausgeführt werden.



Die Autoren möchten Herrn Dr. G. JACOB, Vice-Chancellor der Universität Patna, für die Möglichkeiten zur Durchführung der Arbeiten danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

2.4,6-Trimethoxy-benzaldehyd (VII): Die Mischung von 3.0 g *Phloroglucin-trimethyläther* und 1.5 ccm *Dimethylformamid* wurde nach Kühlen mit Eiswasser unter Röhren tropfenweise mit 2.5 ccm *Phosphor oxychlorid* versetzt. Man ließ auf Raumtemperatur kommen und erhielt dann 6 Stdn. auf dem Dampfbad. Danach wurde gekühlt, das Reaktionsgemisch mit 10-proz. Natriumhydroxydösung alkalisch gemacht und *VII* gesammelt. Ausb. 2.5 g, aus heißem Wasser Nadeln vom Schmp. 116–117° (Lit.¹⁰⁾: 118°).

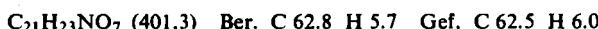
2.4,6-Trimethoxy-benzoësäure (VIII): Der Aldehyd *VII* wurde nach J. HERZIG und Mitarb.⁷⁾ mit *Kaliumpermanganat* zu *VIII* oxydiert, Schmp. 142–143° (Lit.⁷⁾: 142–144°). Mit Silberoxyd konnte *VII* nicht oxydiert werden.

2.4,6-Trimethoxy-benzoësäure-äthylester (IX): 2.0 g *VIII* wurden mit 10 ccm absol. Äthanol und 0.5 ccm konz. Schwefelsäure 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 0.5 g *IX*, aus Äthanol Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Verbindung⁵⁾ 77°.

⁹⁾ P. RAJGOPALAN und ALVIN I. KOSAK, Tetrahedron Letters [London] 21, 5 [1959].

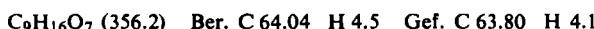
¹⁰⁾ J. HERZIG, F. WENZEL und H. GEHRINGER, Mh. Chem. 24, 866 [1903].

α-[2.4.6-Trimethoxy-benzoyl]-2.4.5-trimethoxy-benzylcyanid (X): 2.07 g 2.4.5-Trimethoxybenzylcyanid (VI) und 2.5 g 2.4.6-Trimethoxy-benzoësäure-äthylester (IX) wurden in 50 ccm Benzol gelöst. Man kühlte in Eiswasser und gab 0.4 g Natriumhydrid (in 0.4 g Paraffinöl) zu, wobei Wasserstoffentwicklung stattfand, die bald aufhörte. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde anschließend 150 Stdn. unter Rückfluß gekocht (Ölbad). Beim Abkühlen schied sich das Natriumsalz von X aus. Nach Zersetzung von überschüss. Natriumhydrid zuerst mit ein paar Tropfen Äther und dann mit Wasser extrahierte man unverändertes Ausgangsmaterial mit Äther und säuerte die wäßr. Schicht mit halbkonz. Salzsäure an (Kongorot). Das Ketonitril X schied sich als Öl ab, das beim Kühlen fest wurde. Das Produkt wurde abfiltriert und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, um die durch Hydrolyse des Esters gebildete Säure vollständig zu entfernen. Aus Äther farblose Würfel, Schmp. 105°. Ausb. 1.5 g.



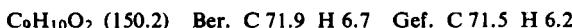
Tri-O-methyl-wedelolacton (I): 0.5 g des Ketonitrils X wurden mit 5 g Pyridinhydrochlorid 40 Min. unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluß auf 220–230° erhitzt. Die Schmelze wurde abgekühlt und mit verd. Salzsäure 1/2 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Kühlen der klaren, rotbraunen Lösung schied sich hellbraunes II aus. Das Filtrat extrahierte man gründlich mit Äther und erhielt nach Trocknen und Verdampfen des Äthers wenig braunes Material, das mit dem ersten vereinigt und gründlich im Vakuumexsikkator getrocknet wurde.

Man kochte das getrocknete, braune II 8 Stdn. mit 20 ccm absol. Aceton, 5 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 3 ccm *Methyljodid* unter Rückfluß. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand mit Wasser behandelt, das kristalline *Tri-O-methyl-wedelolacton* abgesaugt, in Benzol zur Reinigung durch eine desaktivierte Aluminiumoxydsäule filtriert und das Benzol anschließend entfernt. Der cremefarbene Rückstand kristallisierte aus Essigester in Nadeln vom Schmp. 245–246° (Lit.²⁾: 246–247°), Ausb. 20 mg (4.5% d. Th.). UV-Spektrum: λ_{max} (log ε) 247 (4.59), 300 (4.15), 350 mμ (4.71) (in Äther).

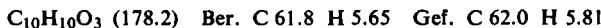


6-Hydroxy-cumaran (XI): Nach DAVIES und Mitarbb.⁸⁾ wurde *Resorcin* in Nitrobenzol in Gegenwart von AlCl₃ mit *Chloracetylchlorid* kondensiert. Das resultierende 6-Hydroxy-cumaron-(3) ergab bei der WOLFF-KISHNER-Reduktion XI.

6-Methoxy-cumaran (XII): Zur Lösung von 12.0 g XI in 200 ccm 10-proz. Natriumhydroxydlösung gab man innerhalb von 3 Stdn. unter Röhren 35 ccm *Dimethylsulfat* und führte weitere 3 Stdn., wobei die Lösung deutlich alkalisch gehalten wurde. Das ausgeschiedene Öl wurde mit Äther extrahiert, die Ätherschicht mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Die Destillation des Rückstandes bei 140°/0.5 Torr ergab 12.2 g XII.



6-Methoxy-5-formyl-cumaran (XIII): Unter Röhren wurden zur gekühlten Lösung (Eisbad) von 12 g XII in 7.2 ccm *Dimethylformamid* schrittweise 8.5 ccm Phosphoroxychlorid gegeben. Man ließ auf Raumtemperatur kommen und erhitzte über Nacht auf dem Dampfbad. Nach Kühlen wurde mit 10-proz. Natriumhydroxydlösung alkalisch gemacht und das kristalline XIII (12 g) abfiltriert; aus Benzol Plättchen, Schmp. 120° (Lit.¹¹⁾: 121°).



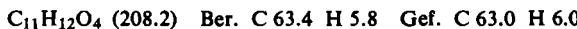
6-Methoxy-cumaran-carbonsäure-(5) (XIV): 11.9 g XIII wurden mit 22.7 g *Silbernitrat* in 300 ccm Wasser unter Rückfluß gekocht. Man gab zu der siedenden Mischung tropfenweise 15-proz. Natriumhydroxydlösung (8.5 g in 56 ccm Wasser), kochte weiter, bis der gebildete Silberspiegel zerfiel, und filtrierte die noch heiße Mischung. Beim Ansäuern mit konz. Salz-

¹¹⁾ E. SIMONITSCH, H. FREI und H. SCHMID, Mh. Chem. 88, 541 [1957].

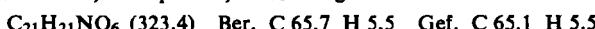
säure (Kongorot) erhielt man 10.0 g der Säure *XIV*, aus Benzol Nadelbüschel, Schmp. 162° (Lit.³⁾: 162–163.5°).



6-Methoxy-cumaran-carbonsäure-(5)-methylester (*XV*): Man gab zu 10.0 g *XIV* eine äther. Lösung von *Diazomethan* (aus 10 g Nitrosomethylharnstoff) und ließ über Nacht stehen. Anschließend wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieb der Ester *XV* als öliger Rückstand, der bei 170°/5 Torr destillierte und beim Abkühlen fest wurde. Ausb. 9.5 g, Schmp. 52–53°.



***a*-[6-Methoxy-2,3-dihydro-benzofuran-carboyl-(5)]-2,4,5-trimethoxy-benzylcyanid (*XVI*):** Zur gekühlten Lösung von 4.5 g *XV* und 4.14 g 2,4,5-Trimethoxy-benzylcyanid (*VI*) in 75 ccm Benzol wurden 0.75 g *Natriumhydrid* in 0.75 g Paraffinöl gegeben, wobei Wasserstoffentwicklung eintrat, die bald abklang. Anschließend kochte man 33 Stdn. unter Rückfluß (Ölbad, Feuchtigkeitsausschluß). Beim Abkühlen schied sich das gelbe Natriumsalz von *XVI* ab. Man zersetzte überschüss. *Natriumhydrid* sorgfältig mit ein paar Tropfen Äthanol und dann mit Wasser, extrahierte unverändertes Ausgangsmaterial mit Äther und säuerte die währ. Phase mit halbkonz. Salzsäure an (Kongorot), wobei sich das Ketonitril *XVI* als Öl ausschied, das beim Kühlen fest wurde. Es wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, um jede Spur Säure (entstanden bei Hydrolyse des Esters) zu entfernen. Aus Äthanol farblose Würfel, Schmp. 155°, Ausb. 5.3 g.



5'',6''-Dimethoxy-4',5'-dihydro-[furano-3'.2': 6.7; benzofurano-3''.2'': 3.4-cumarin] (*V*): Unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoff wurden 1.5 g des Ketonitrils *XVI* mit 8 g Pyridinhydrochlorid 40 Min. auf 230–240° erhitzt. Dann wurde abgekühlt, mit verd. Salzsäure behandelt und 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man dekantierte den braunroten Überstand ab, wusch die dunkel gefärbte, verharzte Masse mit Wasser und trocknete sie im Vakuumexsikkator. Der Überstand wurde mit Äther extrahiert, der Äther mit MgSO₄ getrocknet und verdampft, der Rückstand mit dem harzartigen Produkt vereinigt und gründlich getrocknet. Man suspendierte ihn in 100 ccm Methyläthylketon oder Aceton, fügte 20 g Kaliumcarbonat und 7 ccm *Methylenjodid* hinzu und kochte 12 Stdn. unter Rückfluß. Die Lösung wurde filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mehrmals mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden durch desaktiviertes Al₂O₃ geschickt. Nach Verdampfen des Benzols hinterblieb schwach braunes *V*, aus Äthylacetat cremefarbene Plättchen, Schmp. 245°, Ausb. 30 mg. CO-IR-Absorption: 1733/cm (5.77 μ).



Dihydroerosnin (*III*): 3.5 g des rohen, getrockneten Materials aus der Pyridinhydrochlorid-Reaktion des Ketonitrils *XVI* (vorstehender Ansatz) wurden unter Rückfluß 120 Stdn. in 150 ccm Aceton oder Methyläthylketon mit 40 g wasserfreiem, gepulvertem Kaliumcarbonat und 20 ccm *Methylenjodid* gekocht. Nach Verdampfen des Lösungsmittels aus dem Filtrat und Entfernen des überschüss. Methylenjodids durch Wasserdampfdestillation blieb eine harzartige Masse zurück. Man extrahierte sie mehrmals mit Benzol, schickte die Extrakte durch eine Al₂O₃-Säule, verdampfte das Benzol aus dem Eluat und erhielt *Dihydroerosnin* in schwach braunroten Kristallen. Aus Essigester blaß-rahmfarbene Plättchen, Schmp. 326–327° unter Dunkelwerden und leichter Zers. *III* gibt eine starke, blaue Fluoreszenz in Benzol, Äther und Essigester. CO-IR-Absorption: 1733/cm (5.77 μ), UV-Spektrum: $\lambda_{\max} (\log \epsilon)$ 245 (4.17), 316 (3.27), 357 mμ (3.91) (in CHCl₃).

