

in farblosen Kristallen aus; Ausb. 4.3 g. Nach Umkristallisieren aus verd. Äthanol Schmp. 228°, Zers. (Berl-Block).

$C_8H_{11}O_3N$  (133.2) Ber. C 45.10 H 8.33 N 10.52 Gef. C 45.18 H 8.32 N 10.51

Papierchromatographie der Aminosäuren: Es wurde absteigend im System Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:5 auf Schleicher & Schüll 2043 B chromatographiert. Zur Sichtbarmachung der mit Ninhydrin nicht nachweisbaren Flecken diente eine 0.04-proz. Lösung von Thymolblau in *n*-Butanol-Äthanol 1:1, die an Schwefelsäure 0.01 *n* war<sup>14)</sup>. Die Chromatogramme wurden vor dem Besprühen mit der Indikatorlösung 10 Min. bei 100° getrocknet.

Es wurden folgende  $R_F$ -Werte gefunden:

	$R_F$		$R_F$
Threonin .....	0.26	<i>N</i> -Dimethyl- $\beta$ -oxy-valin ...	0.47
<i>N</i> -Dimethyl-serin .....	0.36	Pikrocininsäure .....	0.43
$\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxy-buttersäure ...	0.31	Pikrocinsäure .....	0.36
<i>N</i> -Dimethyl-threonin .....	0.40		

### 134. Wolfgang Riedl und Klaus Heinz Risse: Synthese des Filicinsäurebutanons, III. Mittel.\*) über Bestandteile von *Filix mas*

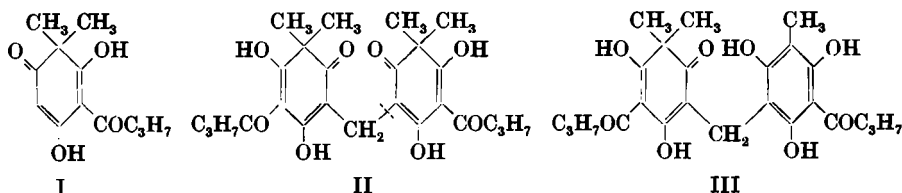
[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München]

(Eingegangen am 26. März 1954)

Herrn Professor Dr. Stefan Goldschmidt in Verehrung und Dankbarkeit zum 65. Geburtstag gewidmet

Es gelang eine Synthese des Filicinsäurebutanons aus Filicinsäure und Butyrylchlorid. Als Modellsbstanz für diese Umsetzung diente die leicht zugängliche 3-Methyl-filicinsäure, die sich zur kürzlich beschriebenen 5-Acetyl- sowie zur noch unbekanntenen 5-Butyryl-3-methyl-filicinsäure acylieren ließ.

Filicinsäurebutanon (I, bzw. tautomere Formen) wurde 1898 von R. Boehm<sup>1)</sup> als Spaltprodukt der Filixsäure entdeckt. Es entsteht durch Hydrogenolyse (mit Zinkstaub/Alkali) aus Albaspidin (II)<sup>2)</sup>, Flavaspidsäure (III)<sup>2, 3)</sup> sowie aus Filixsäure<sup>1-4)</sup>. Boehm<sup>3)</sup> leitete für die Verbindung die Konstitution einer 3-Butyryl-filicinsäure (I) ab. Wir selbst fanden damit übereinstimmend, daß das UV-Spektrum von I weitgehend dem des Lupulons und seiner Analoga gleicht<sup>5, 6)</sup>.



<sup>14)</sup> V. M. Ingram, J. biol. Chemistry **202**, 193 [1953].

\*) II. Mittel.: W. Riedl u. K. H. Risse, Liebigs Ann. Chem. **585**, 209 [1954].

<sup>1)</sup> Liebigs Ann. Chem. **802**, 171 [1898].

<sup>2)</sup> R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. **318**, 253 [1901].

<sup>3)</sup> R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. **318**, 230 [1901].

<sup>4)</sup> R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. **307**, 249 [1899].

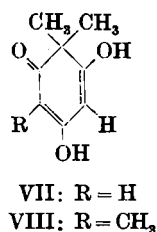
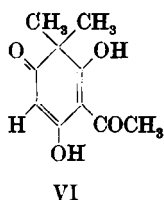
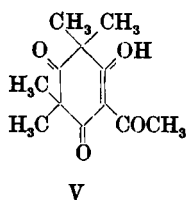
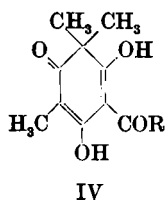
<sup>5)</sup> W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. **585**, 32 [1954].

<sup>6)</sup> W. Riedl u. K. H. Risse, Liebigs Ann. Chem. **585**, 209 [1954].

Durch Kondensation von aus natürlichem Material gewonnenen I mit Formaldehyd erhielt Boehm<sup>2)</sup> in einer Teilsynthese wiederum Albaspidin (II), dessen Konstitutionsermittlung damit auf I basiert. Weiterhin gelang A. Robertson und Mitarbb.<sup>7)</sup> sowie dem einen von uns<sup>5)</sup> auf ähnliche Weise kürzlich die Teilsynthese der Flavaspidsäure (III). Die Synthese des Filicinsäurebutanons (I) selbst war daher von einigem Interesse.

Für die Synthese von I kommen theoretisch zwei Möglichkeiten in Betracht:

Wie wir kürzlich beschrieben haben<sup>6)</sup>, läßt sich Phloracetophenon mit Natriummethylat und Methyljodid direkt am Kern methylieren; man erhält aus der in Hydrogencarbonat löslichen Fraktion der Reaktionsprodukte nebeneinander 5-Acetyl-3-methyl-filicinsäure (IV, R=CH<sub>3</sub> bzw. tautomere Formen) (Ausb. 40–60%), das Leptospermon-Analogon V (1–3%) sowie das einfachste Analogon von I, die 3-Acetyl-filicinsäure (VI) (4–6%).



Bei der Übertragung dieser Methode auf Phlor-butyrophenon konnten wir Filicinsäurebutanon (I) aber bisher noch nicht in reiner Form isolieren. Die Abtrennung von seinen Begleitern (des Types IV und V) ist hier (infolge der durch den verlängerten Acyl-Rest bewirkten größeren Lipoidlöslichkeit<sup>8)</sup>) mit Schwierigkeiten verbunden; wir werden hierüber zu einem späteren Zeitpunkt berichten.

Die zweite Möglichkeit besteht darin, von der Filicinsäure (VII) auszugehen und den Buttersäure-Rest nachträglich einzuführen.

Die Filicinsäure (VII bzw. tautomere Formen) selbst ist nach der von A. Robertson und Mitarbb.<sup>9)</sup> 1933 entwickelten eleganten Synthese aus aliphatischem Material zugänglich. Für präparative Zwecke vorteilhafter ist aber die von uns kürzlich beschriebene, dreistufige Synthese<sup>6)</sup> (Kernmethylierung von Phloracetophenon, saure Hydrolyse der 3-Acetyl-filicinsäure (VI)). Da aber auch nach diesem Verfahren gewonnen, Filicinsäure (VII) immer noch eine teure Substanz darstellt, wählten wir die in Eigenschaften und Reaktionsfähigkeit sehr ähnliche, aber leicht erhältliche<sup>6)</sup> 3-Methyl-filicinsäure (VIII) zu Modellversuchen.

Das erste Ziel war die Rück-acetylierung von VIII zu IV (R = CH<sub>3</sub>).

<sup>7)</sup> A. McGookin, A. Robertson u. T. H. Simpson, *J. chem. Soc. [London]* **1953**, 1828. <sup>8)</sup> Vergl. I. c. <sup>6)</sup>, Fußnote <sup>14)</sup>.

<sup>9)</sup> A. Robertson u. W. F. Sandrock, *J. chem. Soc. [London]* **1933**, 1617.

Bei der Einwirkung von Acetanhydrid-Natriumacetat, die bei Dihydro-resorcin glatt die 2-Acetyl-Verbindung liefert<sup>10)</sup>, erhielten wir aus VIII nur ein sehr uneinheitliches Reaktionsgemisch, das sich zwar in alkalilösliche Fraktionen und einen Neutralteil auf-trennen ließ, aus dem IV ( $R = CH_3$ ) aber auf keine Weise zu isolieren war.

Auch Versuche zur Umsetzung von VIII mit Acetonitril nach Hoesch führten nicht zum Ziel; es wurden stets ca. 80% unveränderte 3-Methyl-filicinsäure zurückgewonnen.

Erfolgreich verliefen dagegen Umsetzungen nach einer Friedel-Crafts-Variante, die zur schonenden Darstellung verschiedener Phlor-acylophenone kürzlich entwickelt worden war<sup>11)</sup>. Bei der Umsetzung von VIII mit Acetylchlorid und Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff/Nitrobenzol erhält man 5-Acetyl-3-methyl-filicinsäure (IV,  $R = CH_3$ ) mit 65% Ausbeute.

Hierbei erfolgt in Schwefelkohlenstoff allein keine Umsetzung und erst bei Zugabe von Nitrobenzol tritt Reaktion ein unter Bildung eines löslichen Komplexes. Bei der Zerlegung mit Eiswasser geht der Hauptteil der Reaktionsprodukte in die wäßrige Schicht (wahrscheinlich in Form von Aluminiumsalzen) und scheidet sich nach starkem Ansäuern im Verlauf von Stunden oder Tagen bereits sehr rein ab.

Die analoge Umsetzung von VIII mit Butyrylchlorid führte zur bisher unbekanntenen 5-Butyryl-3-methyl-filicinsäure (IV,  $R = n-C_3H_7$ ), die in allen Eigenschaften weitgehend dem Filicinsäurebutanon (I) gleicht, aber unbeständiger ist.

Dieser Umstand sowie die schon (bei a) erwähnten Trennungsschwierigkeiten können erklären, warum IV ( $R = n-C_3H_7$ ) bisher nie als Spaltprodukt bei der Hydrogenolyse der Filixkörper (oder bei deren Behandlung mit Diazoamidobenzol) gefunden wurde, obwohl die Bildung theoretisch zu fordern ist (vergl. Albaspidin (II), Hydrogenolyse am markierten Ort).

Die Übertragung der obigen Reaktionsbedingungen auf die Umsetzung von Filicinsäure (VII) mit Butyrylchlorid ergab schließlich Filicinsäurebutanon (I) (Ausb. 14%), das sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem aus natürlichem Material zu gewinnenden Produkt erwies.

Diese Synthese ist, in Zusammenhang mit den UV-Spektren<sup>5,6)</sup>, beweisend für die Konstitution I. Weiterhin sind Albaspidin (II) und Flavaspidsäure (III) nun vollsynthetisch zugänglich.

Der Bayrischen Akademie der Wissenschaften danken wir für eine Forschungsbeihilfe. Den Firmen Knoll A.G., Ludwigshafen, und E. Merck, Darmstadt, danken wir für die Unterstützung der Arbeit mit Sachbeihilfen.

### Beschreibung der Versuche

#### Acylierung von 3-Methyl-filicinsäure (VIII)

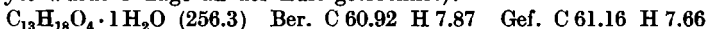
a) 5-Acetyl-3-methyl-filicinsäure (IV;  $R = CH_3$ ): 2.00 g 3-Methyl-filicinsäure (VIII)<sup>9)</sup> und 3.16 g Aluminiumchlorid ( $2 \times 11.9$  mMol) werden mit 8 ccm Schwefelkohlenstoff überschichtet, tropfenweise mit 6 ccm Nitrobenzol versetzt und 15 Min. am Rückflußkühler gekocht. Hierbei erfolgt unter Chlorwasserstoff-Entwicklung Lösung des Reaktionsgemisches. Anschließend gibt man 1.4 g Acetylchlorid ( $1.5 \times 11.9$  mMol) zu und kocht noch 1 Stde. weiter. Dann wird auf eine Mischung aus 60 g Eis und 8 ccm konz. Salzsäure gegossen und gut durchgerührt. Nach 10 Min. schüttelt man mit  $10 \times 20$  ccm Äther aus. Die wäßr. Schicht wird dann mit 30 ccm konz. Salzsäure versetzt;

<sup>10)</sup> H. Smith, J. chem. Soc. [London] 1953, 803.

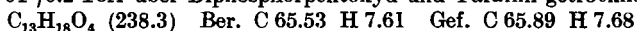
<sup>11)</sup> W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. 585, 38 [1954].

sie scheidet nach zweitägigem Aufbewahren im Eisschrank IV ( $R = CH_3$ ) in Form flacher Prismen (1.2 g) vom Schmp. 159° ab. Die vereinigten, rotgefärbten Ätherextrakte werden mit  $2 \times 10$  ccm Wasser gewaschen, filtriert und eingedampft (zuletzt i. Vak.). Der gelbbraune Rückstand wird zur Entfernung des Nitrobenzols kurz mit Wasserdampf behandelt. Aus dem wäbr. Destillationsrückstand (100 ccm) scheiden sich beim Erkalten weitere 0.4 g IV ( $R = CH_3$ ) ab; die nach dem Umkristallisieren (Methanol/Wasser) erhaltenen Prismen vom Schmp. 160° sind nach Misch-Schmelzpunkt und Eigenschaften identisch mit durch Kernmethylierung gewonnener<sup>6</sup>) 5-Acetyl-3-methyl-filicinsäure (IV,  $R = CH_3$ ); Ausb. 1.6 g (64% d.Th.).

b) 5-*n*-Butyryl-3-methyl-filicinsäure (IV;  $R = n-C_3H_7$ ): In einem zu a) völlig analogen Ansatz, unter Anwendung von 1.9 g ( $1.5 \times 11.9$  mMol) Butyrylchlorid, ließ sich aus den ätherischen Extrakten nur ein öliges Produkt gewinnen, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. Aus der stark sauren wäbr. Schicht scheidet sich nach kurzer Zeit ein gelbbraunes Öl aus, das nach 2 Tagen im Eisschrank kristallisiert: kleine, verwachsene Prismen (0.5 g) vom Schmp. 81°. Aus der Mutterlaug e erhält man durch Einengen auf 25 ccm und Stehenlassen im Eisschrank über Nacht weitere 0.3 g vom Schmp. 78°. 5-*n*-Butyryl-3-methyl-filicinsäure (IV,  $R = n-C_3H_7$ ) (Ausb. 0.8 g = 28%) ergibt in alkohol. Lösung die weinrote Eisenchlorid-Reaktion des Lupulons und seiner Analoga und ist leicht löslich in Äther, Benzol, Alkohol, Aceton, wäbriger Natronlauge und Sodalösung, mäßig löslich in Hexan (Sdp. 60–69°) und wäbr. Hydrogencarbonat, fast unlöslich in Wasser. Aus wäbr. Aceton (5:1) erhält man lange, verwachsene Prismen vom Schmp. 87°, die – wie Filicinsäurebutanon (I) – ein Mol. Kristallwasser enthalten (zur Analyse wurde 3 Tage an der Luft getrocknet):



Aus Hexan (Sdp. 60–69°) erhält man wasserfreie, farblose Prismen vom Schmp. 87°: 12 Stdn. bei 64°/0.2 Torr über Diphosphorpentoxid und Paraffin getrocknet).



#### Acylierung von Filicinsäure (VII)

3-*n*-Butyryl-filicinsäure (I): 0.50 g Filicinsäure<sup>6</sup>) und 0.86 g Aluminiumchlorid ( $2 \times 3.24$  mMol), suspendiert in 2 ccm Schwefelkohlenstoff, wurden mit 2 ccm Nitrobenzol und 0.42 g *n*-Butyrylchlorid ( $1.2 \times 3.24$  mMol) wie oben umgesetzt und aufgearbeitet. Aus den Ätherextrakten ließ sich durch Ausschütteln mit  $2 \times 20$  ccm gesättigter, wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Ansäuern eine amorphe Masse (0.16 g, Schmp. ca. 110°) gewinnen, die nicht näher charakterisiert werden konnte, aber beim üblichen Abbau mit  $2nHCl$ <sup>6</sup>) wieder Filicinsäure vom Schmp. 214° ergab. Die stark saure wäbr. Schicht setzte nach 2stdg. Stehenlassen ein Öl ab, von dem abdekantiert wurde. Dieses Öl kristallisierte aus 70 ccm 20-proz. wäbr. Aceton in mikroskopisch kleinen Prismen (0.1 g) vom Schmp. etwa 110°; das Produkt lieferte mit  $2nHCl$  ebenfalls Filicinsäure.

Aus der abdekantierten Flüssigkeit schied sich dann endlich im Verlauf von vier Tagen eine amorphe Masse (0.1 g = 14% d.Th.) vom Schmp. etwa 70° ab: 3-*n*-Butyryl-filicinsäure (I), nach zweimaligem Umkristallisieren aus je 3 ccm Hexan (Sdp. 60–69°) farblose, zu Kugeln vereinte Prismen vom Schmelz- und Misch-Schmp. 97°. Die Substanz ist nach Analyse und Eigenschaften identisch mit durch Hydrogenolyse aus Filixsäure<sup>5</sup>) gewonnenem I.

