

JOSEF NICKL

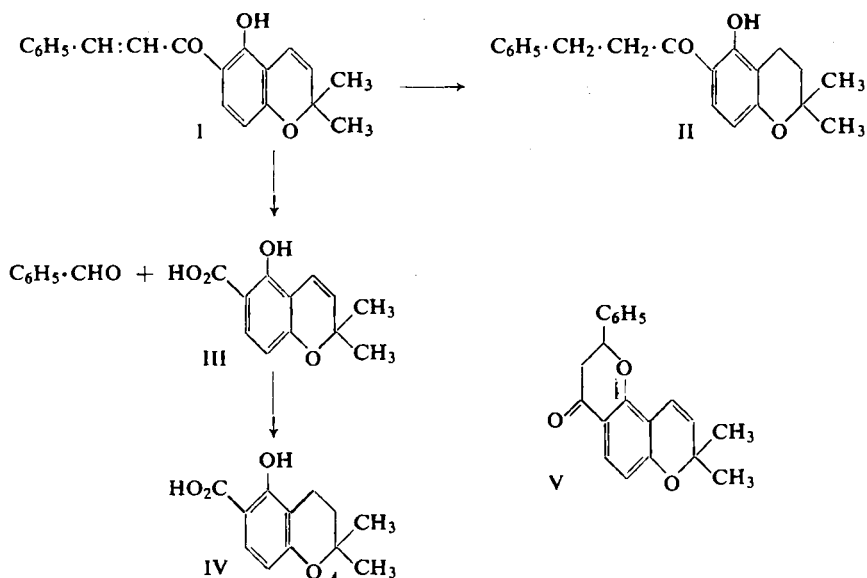
Synthese von β -Tubasäure und von Lonchocarpin

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München
(Eingegangen am 6. März 1958)

Bei der Kondensation von 2-Methyl-butin-(3)-ol-(2) (VII) mit Resorcin-carbonsäure-(4)-methylester in Gegenwart von basischem Zinkchlorid entsteht (nach anschließender Verseifung) 5-Hydroxy-2.2-dimethyl-[1.2-chromen]-carbonsäure-(6) (β -Tubasäure, III) mit 2–3 % Ausbeute. Aus der analogen Umsetzung mit Resacetophenon läßt sich das 5-Hydroxy-2.2-dimethyl-6-acetyl-[1.2-chromen] (XIb) isolieren. Dessen Benzalverbindung ist identisch mit dem natürlichen Lonchocarpin.

Als aktiven Bestandteil der insekticid wirkenden Leguminose *Lonchocarpus sericeus* (Belgisch-Kongo) hat E. CASTAGNE¹⁾ 1938 eine gelbe Substanz isoliert und *Lonchocarpin* genannt. Seine Konstitution wurde von J. BAUDRENGHIEN, J. JADOT und R. HULS²⁾ auf folgende Weise ermittelt.

Lonchocarpin (I), $C_{20}H_{18}O_3$, besitzt neben einem ätherartig gebundenen Sauerstoffatom eine phenolische Hydroxylgruppe und eine Carbonylgruppe. Zwei olefinische Doppelbindungen ließen sich durch katalytische Hydrierung zu Tetrahydrolonchocarpin (II) nachweisen. Beim Permanganatabbau entstand neben Benzaldehyd eine Säure, deren Dihydroderivat mit

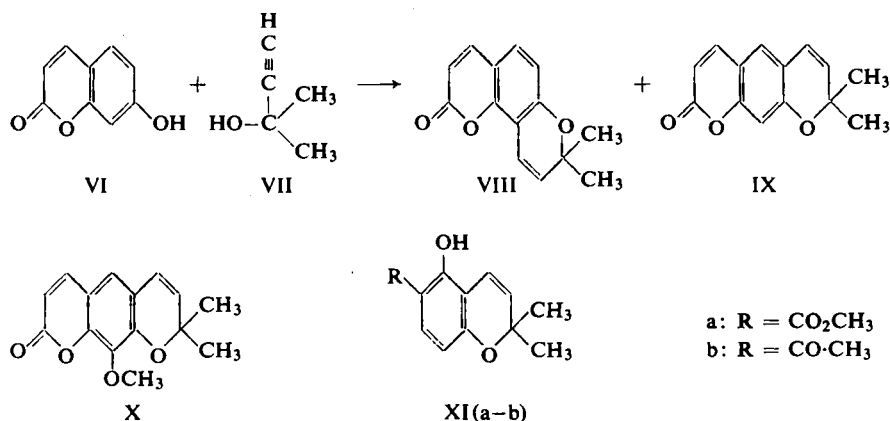


1) E. CASTAGNE, Contribution à l'étude chimique des légumineuses du Congo Belge, Hayez, Brüssel 1938.

2) Bull. Soc. roy. Sci. Liège 18, 52 [1949]; Bull. Cl. Sci., Acad. roy. Belgique 39, 105 [1953].

der aus Rutenon gewonnenen Dihydro- β -tubasäure (IV) identisch war. Daraus folgte für die zugrunde liegende ungesättigte Säure die Konstitution III (β -Tubasäure). Verd. Alkali lieferte Isolonchocarpin (V). Aus diesen Befunden schlossen Baudrenghien und Mitarbb. auf die Konstitutionsformel I (5-Hydroxy-2.2-dimethyl-6-cinnamoyl-[1.2-chromen]) für das Lonchocarpin.

Den Beweis für die Richtigkeit der Konstitutionsformel I konnte dann R. HULS³⁾ mit einer übersichtlichen Synthese des Tetrahydrolonchocarpins (II) erbringen. Somit gehört das Lonchocarpin jener Klasse phenolischer Naturstoffe an, welche das Isoprenskelett in Form eines 2.2-Dimethylchromen-Ringes tragen⁴⁾. Die Synthese einiger solcher natürlicher Chromene gelang E. SPÄTH und Mitarbb. Diese Autoren erhitzen z. B. Umbelliferon (VI) mit 2-Methyl-butin-(3)-ol-(2) (VII) und konnten daraus die beiden isomeren Pyrano-cumarine Seseiin (VIII)^{5a)} und Xanthyletin (IX)^{5b)} in geringer Ausbeute isolieren. Die analoge Umsetzung mit Daphnetin-8-methyläther führte zum Luvangetin (X)^{5c)}.



Im folgenden wird die Synthese der β -Tubasäure und des Lonchocarpins beschrieben. Dazu wurde zunächst Resorcin-carbonsäure-(4)-methylester mit VII nach der Methode von SPÄTH^{5a,b,c)} erhitzt⁶⁾. Diese Versuche verliefen erfolglos. Beim Zusatz von Zinkchlorid⁷⁾ jedoch, besser noch von basischem Zinkchlorid zur Vermeidung allzu großer unerwünschter Harzmengen, trat bei 100–130° eine stürmische Reaktion unter Schwarzfärbung ein. Aus der ätherischen Lösung des teerigen Reaktionsgemisches konnte, nach Abtrennung der alkalilöslichen (größtenteils Ausgangsmaterial) und der polymeren Anteile in geringer Ausbeute (4–6%) ein i. Hochvak. destillierbares Öl

³⁾ Bull. Cl. Sci., Acad. roy. Belgique 39, 1064 [1953].

⁴⁾ Zusammenfassende Übersichten: R. C. ELDERFIELD, *Heterocyclic Compounds*, Bd. 2, S. 277, J. Wiley & Sons, New York 1951; F. M. DEAN, *Naturally occurring Coumarins*, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe [Wien], Bd. IX, S. 276, Springer-Verlag [1952]; L. FEINSTEIN, M. JACOBSON, *Insecticides occurring in Higher Plants*, ebenda, Bd. X, S. 436 [1953].

⁵⁾ a) E. SPÄTH und R. HILLEL, Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 963 [1939]; b) 72, 2093 [1939]; c) E. SPÄTH und H. SCHMID, ebenda 74, 193 [1941].

⁶⁾ Die eingehend studierte Methode zur Darstellung von 2.2-Dialkyl-chromenen durch Umsetzung von Coumarinen mit Grignard-Lösungen (J. HOUBEN, Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 494 [1904]) ist offenbar auf hydroxylierte Coumarine nicht anwendbar, vgl. l.c.³⁾.

⁷⁾ Vgl. P. KARRER, R. C. LEGLER und G. SCHWAB, Helv. chim. Acta 23, 1132 [1940].

mit violetter Eisenchloridreaktion erhalten werden. Die Analysendaten dieser Verbindung stimmten zwar nicht genau auf $C_{13}H_{14}O_4$ (XIa). Doch entstand daraus durch alkalische Verseifung eine Carbonsäure $C_{12}H_{12}O_4$. Diese ist nach Schmelzpunkt und Eigenschaften identisch mit der β -Tubasäure (III). Ebenso wie diese läßt sich das synthetische Produkt katalytisch hydrieren zur Dihydro- β -tubasäure.

Die analoge Umsetzung von Resacetophenon mit VII und basischem Zinkchlorid im Mol.-Verhältnis 1:3:1.5 lieferte aus dem Neutralanteil durch Destillation i. Hochvak. das erwartete, bisher unbekannte Acetylchromen XI b in ca. 2-proz. Ausbeute. Die Verbindung gibt eine violette Eisenchloridreaktion und löst sich leicht in Petroläther. Bei der katalytischen Hydrierung entsteht daraus unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff das entsprechende Chroman. Schließlich wurde das Acetylchromen XI b in üblicher Weise mit Benzaldehyd zum Chalkon umgesetzt, das sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem natürlichen Lonchocarpin erwies⁸⁾.

Herrn Prof. Dr. STEFAN GOLDSCHMIDT schulde ich für die Bereitstellung von Institutsmitteln meinen aufrichtigsten Dank. Herrn Priv.-Doz. Dr. WOLFGANG RIEDL danke ich herzlich für fördernde Diskussionen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁹⁾

2-Methyl-butin-(3)-ol-(2) (VII) wurde aus Acetylen-natrium und Aceton in flüssigem Ammoniak¹⁰⁾ als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 102–104°, n_D^{20} 1.4202, gewonnen.

Basisches Zinkchlorid, durch Zusammenschmelzen von 1 Mol. Zinkchlorid mit 1 Mol. Wasser.

(Unreiner) *5-Hydroxy-2.2-dimethyl-[1.2-chromen]-carbonsäure-(6)-methylester* (XIa): In einem typischen Ansatz wurde die Lösung von 6 g *Resorcin-carbonsäure-(4)-methylester*¹¹⁾ (35.8 mMol) in 11 ccm (9 g, 3 mal 35.8 mMol) VII mit 6.3 g fein pulverisiertem basischem Zinkchlorid versetzt. Die Mischung wurde unter Rühren im Ölbad $\frac{1}{2}$ Stde. auf 100°, dann ebenso lange auf 130° erhitzt. Die dabei entstehende schwarze teerige Masse wurde in Äther aufgenommen und durch Schütteln mit verd. Salzsäure von den Zinksalzen befreit. Die äther. Lösung wurde anschließend 3 mal mit je 50 ccm n NaOH ausgezogen. Dabei fielen an der Phasengrenzfläche erhebliche Mengen schmieriger Harze aus, welche sich durch Glaswolle abfiltrieren ließen. Das klare äther. Filtrat (Neutralanteil) wuschl man mit Wasser und dampfte es nach dem Trocknen ein. Der hinterbleibende, etwa 3.5 g wiegende, harzige Rückstand wurde heiß in 60 ccm Methanol gelöst und in einem Scheidetrichter mit 70 ccm Petroläther (Sdp. 40–60°) gemischt. Nach Zugabe von 60 ccm Wasser und Schütteln fielen weitere Mengen petrolätherunlöslicher Harze aus. Nach deren Abtrennung mittels Glaswolle wurde die klare Petrolätherlösung eingedampft und das verbleibende Öl (2.2 g) destilliert. Bei 110–160° Luftbadtemp./0.2 Torr gingen 0.51 g farbl. Öl (6 % Rohausb.) über, das eine violette Eisenchloridreaktion gab, leicht löslich in Äthanol und Petroläther und unlöslich in Wasser

⁸⁾ Herr Dr. JADOT, Lüttich, hatte die Freundlichkeit, das synthetische Produkt mit dem natürlichen Lonchocarpin mit Hilfe des Misch-Schmelzpunktes und des UV-Spektrums zu vergleichen. Dafür schulde ich ihm aufrichtigen Dank.

⁹⁾ Die Mikroanalysen wurden von Herrn A. RICHTER, München-Obermenzing, ausgeführt.

¹⁰⁾ J. F. FRONING und G. F. HENNION, J. Amer. chem. Soc. **62**, 654 [1940].

¹¹⁾ M. NIERENSTEIN und D. A. CLIBBENS, Org. Syntheses **10**, 94 [1930]; A. BAEYER, Liebigs Ann. Chem. **372**, 85 [1910].

ist. Zur Rohanalyse wurde die zwischen 120 und 130° Luftbadtemp./0.2 Torr übergehende Fraktion verwendet.

$C_{13}H_{14}O_4$ (234.2) Ber. C 66.65 H 6.02 Gef. C 68.20 H 6.91

5-Hydroxy-2.2-dimethyl-[1.2-chromen]-carbonsäure-(6), β -Tubasäure (III): Zur Verseifung wurden 400 mg des vorstehend erhaltenen Öls, in 2 ccm Methanol gelöst, mit 3 ccm 20-proz. Natronlauge 2 Stdn. gekocht. Nach Abtrennung der ungelösten Öltröpfchen mittels Äthers wurde die alkalische Lösung angesäuert. Die dabei ausfallenden Kristalle vom Schmp. 140–154° (270 mg, Ausb. 4.4 % d. Th., bez. auf Resorcin-carbonsäure-(4)-methylester) wurden durch Sublimation bei 130–150° Luftbadtemp./0.2 Torr und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus verd. Methanol gereinigt. Büschelförmige Nadeln vom Schmp. 159–160°, welche in Äthanol eine blauviolette Eisenchloridreaktion zeigen und in Äthanol, Chloroform und Benzol leicht, in Petroläther schwer und in Wasser unlösl. sind. Vgl. I. c.²⁾

$C_{12}H_{12}O_4$ (220.2) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.53 H 5.61

5-Hydroxy-2.2-dimethyl-chroman-carbonsäure-(6), *Dihydro- β -tubasäure* (IV): 100 mg III wurden in Methanol in Gegenwart von PtO_2 hydriert. Nachdem der Katalysator ausgeflockt war, kam die Reaktion zum Stillstand. Nach dem Abfiltrieren und Eindampfen hinterblieben 80 mg rohe *Dihydro- β -tubasäure*, welche nach einmaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol den richtigen Schmp. 170–171° zeigte. Nadelförmige Prismen mit blauvioletter Eisenchloridreaktion, vgl. I. c.²⁾

$C_{12}H_{14}O_4$ (222.2) Ber. C 64.85 H 6.35 Gef. C 64.65 H 6.47

5-Hydroxy-2.2-dimethyl-6-acetyl-[1.2-chromen] (XIb): Die Lösung von 10 g *Resacetophenon*¹²⁾ (66 mMol) in 25 ccm (21.5 g, 180 mMol) VII wurde mit 11.6 g basischem Zinkchlorid (100 mMol), wie bei XIa beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Nach der Reinigung mittels Petroläthers verblieben 3.5 g Öl, das i. Hochvak. destilliert wurde. Bei 110 bis 160° Luftbadtemp./0.2 Torr gingen 700 mg gelbes Destillat über, welches beim Abkühlen krist. erstarrte. Bei nochmaliger Destillation (110–120° Luftbadtemp./0.2 Torr) kristallisierte das Destillat in gut ausgebildeten Prismen, die auf der Nutsche mit eiskaltem Methanol gewaschen wurden. Durch Umkristallisieren aus verd. Methanol wurden 350 mg (2.4 % d. Th.) reines XIb vom Schmp. 103° erhalten. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol/Wasser stieg der Schmp. auf 104–105°. Die Substanz ist leicht lösl. in Petroläther, mäßig in Methanol und unlösl. in Wasser. Die Eisenchloridreaktion in Äthanol ist rotviolett.

$C_{13}H_{14}O_3$ (218.2) Ber. C 71.54 H 6.47 Gef. C 71.46 H 6.32

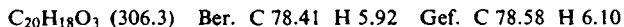
5-Hydroxy-2.2-dimethyl-6-acetyl-chroman: 100 mg XIb wurden in Methanol in Gegenwart von PtO_2 hydriert. Nachdem die Reaktion zum Stillstand gekommen war, wurde abfiltriert, eingedampft und der Rückstand aus verd. Methanol umkristallisiert: 65 mg Kristalle vom Schmp. 72°. Durch Sublimation i. Hochvak. und Umkristallisieren aus verd. Methanol wurden nadelförmige Prismen vom Schmp. 72–73° erhalten.

$C_{13}H_{16}O_3$ (220.3) Ber. C 70.88 H 7.36 Gef. C 70.88 H 7.41

Lonchocarpin (I): 260 mg (1.2 mMol) XIb wurden in 3 ccm Methanol mit 182 mg (1.7 mMol) *Benzaldehyd* und 2 ccm 50-proz. Kalilauge versetzt. Die sich schnell rot färbende Lösung wurde unter Stickstoff 24 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt, dann mit Wasser verdünnt und mit verd. Salzsäure auf p_H 8 gebracht. Das dabei ausfallende rote Öl wurde sogleich ausgeäthert, die äther. Lösung nach dem Trocknen eingedampft und der ölige Rück-

¹²⁾ GATTERMANN-WIELAND, Praxis des organ. Chemikers, Verlag Walter de Gruyter, Berlin 1947, S. 315.

stand in 3 ccm Hexan (Sdp. 60–69°) heiß gelöst. Im Eisschrank schieden sich daraus 200 mg (53 %) rohes Lonchocarpin vom Schmp. 103° aus. Durch Umkristallisieren aus 6 ccm Methanol wurden 130 mg und aus der Mutterlauge noch weitere 25 mg reine Substanz erhalten. *Lonchocarpin* (1) kristallisiert aus Petroläther oder aus Methanol in langen gelben Plättchen vom Schmp. 110°. Es läßt sich bei 100–110° Luftbadtemp./0.2 Torr sublimieren. In Äthanol gibt es eine grünbraune Eisenchloridreaktion, in konz. Schwefelsäure Rotfärbung.



Eigenschaften von Lonchocarpin

natürlich	synthetisch
Gelbe Plättchen aus Methanol Grün-braune Eisenchloridreaktion Schmp. 108°	Gelbe Plättchen aus Methanol Grün-braune Eisenchloridreaktion Schmp. 110°
Misch-Schmp. 108° ⁸⁾	

UV-Spektrum in Methanol⁸⁾

$\lambda_{\text{max } 1}$: 350 m μ ; ϵ = 27 500, 27 600
$\lambda_{\text{max } 2}$: 300 m μ ; ϵ = 23 200, 23 200
$\lambda_{\text{max } 3}$: 229 m μ ; ϵ = 22 800, 22 000
$\lambda_{\text{min } 1}$: 317 m μ ; ϵ = 19 000, 19 000
$\lambda_{\text{min } 2}$: 235 m μ ; ϵ = 4 900, 4 900

HERMANN KÄMMERER, LEOPOLD HORNER und HERWIG BECK¹⁾

Die hydrierende Dehalogenierung aromatischer Halogenverbindungen mit Raney-Nickel und Alkali

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz

(Eingegangen am 26. März 1958)

Halogensubstituierte aromatische Kohlenwasserstoffe sowie halogenierte Aniline, Dimethylanilinc, Phenole, Anisole, Naphthole, Benzoesäuren, Pyridine und Chinoline lassen sich bei Zimmertemperatur mit Raney-Nickel in Gegenwart äquivalenter Menge an Basen in guter Ausbeute und stets reproduzierbar hydrierend enthalogenieren. Bei gleichwertig substituierten Dihalogenverbindungen können die Halogenatome in Abhängigkeit von der Menge an vorgelegter Base schrittweise entfernt werden.

Bekanntlich haben M. BUSCH²⁾ und etwa gleichzeitig C. KELBER³⁾ beobachtet, daß organisch gebundenes Halogen an Palladium- bzw. Nickelkontakten durch Wasserstoff ausgetauscht werden kann. Diese Hydrierverfahren hatten jedoch den Nachteil

¹⁾ Auszug aus der Dissertat. Univ. Mainz 1956.

²⁾ M. BUSCH und H. STÖVE, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 1063 [1916].

³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **50**, 305 [1917]; **54**, 2255 [1921].