

MASATERU MIYANO und MASANAO MATSUI

Synthesen und Konfigurationsermittlung in der Rotenoid-Reihe, XI¹⁾

Synthese des Dihydrorotenons

Aus dem Organisch-Chemischen Laboratorium des Agrikulturchemischen Departments der Universität Tokyo, Japan

(Eingegangen am 31. März 1959)

Ausgehend von 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron (VII, R = H) wurde Roteol (VI, R = H) in 3 bzw. 4 Stufen synthetisiert. Durch Hoesch-Kondensation des Dihydrotubanol (IV, R = H) mit dem Nitril V und anschließende Verseifung gelang es leicht, Dihydroderrissäure (III) zu erhalten. Da VII aus Resorcin in 6 Stufen, IV, R = H, in 3 Stufen aus VI, R = H, bereits synthetisiert, und III in 3 Stufen in Dihydrorotenon (II) übergeführt worden ist, liegt nunmehr die 17stufige Synthese des Dihydrorotenons vor.

Die grundlegenden Erkenntnisse über Rotenon, den Hauptbestandteil der Derrisswurzel, verdanken wir den Arbeiten von BUTENANDT²⁾, LAFORGE³⁾ und TAKEI⁴⁾, die im Jahre 1932 für Rotenon die Strukturformel I aufstellten. Kürzlich haben wir die erste Partialsynthese des Rotenons mitgeteilt⁵⁾, seine Totalsynthese ist noch nicht gelungen.

Bei der katalytischen Hydrierung in neutraler bzw. saurer Lösung geht Rotenon unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff in Dihydrorotenon (II) über, welches stabiler als Rotenon ist und etwa die gleichen insektiziden Eigenschaften besitzt.

Aus dem Problem einer Synthese des Dihydrorotenons ergaben sich für uns im Verlaufe der letzten 2 Jahre drei Hauptarbeitsrichtungen. 1. Die Erzeugung des für alle Rotenoide charakteristischen Chromano-chromanon-Ringsystems, nämlich eine Partialsynthese des Dihydrorotenons durch Resynthese aus Dihydroderrissäure, welche ein Abbauprodukt des Rotenons ist. 2. Die Hoesch-Kondensation des Dihydrotubanol (IV, R = H) mit dem Nitril V und 3. die synthetische Reindarstellung des Dihydrotubanol.

SYNTHESE DES DIHYDROTUBANOLS (IV, R = H)

Bei der Alkalischmelze des Rotenons haben japanische Autoren^{6,7)} Rotensäure (VI, R = CO₂H) isoliert. S. TAKEI hat Roteol vom Schmp. 60° durch Decarboxylierung

1) X. Mittel.: Proc. Japan Acad. 35, Nr. 5 [1959], vorgetragen vor der Japanischen Akademie am 12. 4. 1959; IX. Mittel.: Bull. agric. chem. Soc. Japan 23, 141 [1959].

2) A. BUTENANDT und W. MCCARTNEY, Liebigs Ann. Chem. 494, 17 [1932].

3) F. B. LAFORGE und H. L. HALLER, J. Amer. chem. Soc. 54, 810 [1932].

4) S. TAKEI, S. MIYAJIMA und M. OHNO, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 1041 [1932].

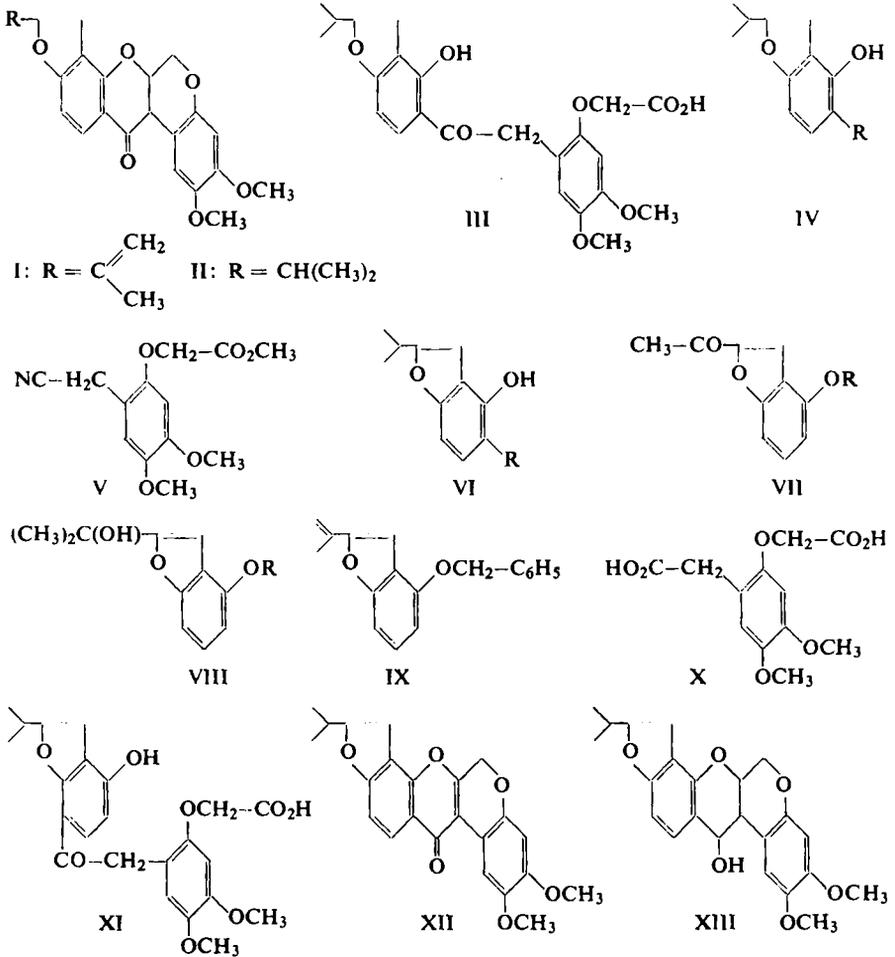
5) M. MIYANO und M. MATSUI, Chem. Ber. 91, 2044 [1958].

6) S. TAKEI, Biochem. Z. 157, 1 [1925].

7) T. KARIYONE, Y. KIMURA und K. KONDÔ, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 44, 1049 [1924].

von Rotensäure erhalten⁸⁾. REICHSTEIN und Mitarbb.^{9,10)} haben das Roteol vom Schmp. 37–39° (nach Umkristallisation aus Pentan) auf einem komplizierten Weg über Isopropylfurfural in sehr geringer Ausbeute synthetisch dargestellt.

Wir haben nun das mit einer Probe natürlicher Herkunft identische Roteol (VI, R = H) vom Schmp. 59–60° synthetisiert. Als Ausgangsstoff diente 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron (VII, R = H), für dessen Darstellung wir das Verfahren von



A. A. SHAMSHURIN¹¹⁾ modifizierten. Da 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron selbst wegen seiner Unlöslichkeit der Grignard-Reaktion nicht zugänglich ist, führten wir es in das Acetyl- bzw. Benzylderivat über. Zunächst schien uns das Acetylderivat günstiger

⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1003 [1928].

⁹⁾ T. REICHSTEIN, H. ZSCHOKKE, R. GEHRING und G. RONE, Helv. chim. Acta 15, 1118 [1932].

¹⁰⁾ T. REICHSTEIN und R. HIRT, Helv. chim. Acta 16, 121 [1933].

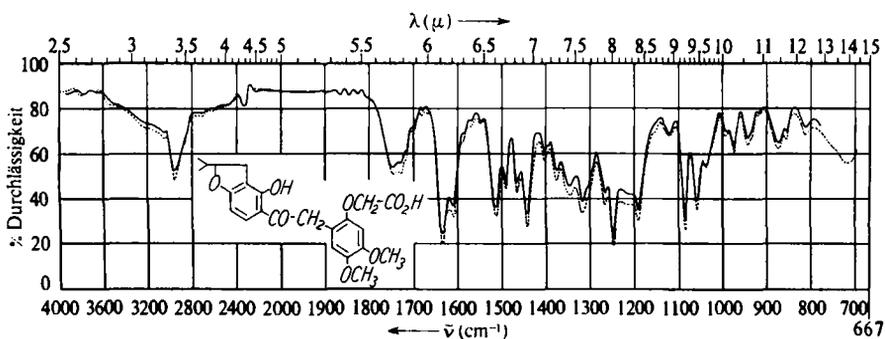
¹¹⁾ A. A. SHAMSHURIN, J. gen. Chem. (U. S. S. R.) 16, 1877 [1946].

als das Benzylderivat zu sein, da sich die Acetylgruppe bei der nachfolgenden Grignard-Reaktion gleichzeitig entfernen läßt. Weitere Untersuchungen zeigten jedoch, daß bei der Umsetzung von 2-Acetyl-4-acetoxy-cumaron (VII, $R = \text{COCH}_3$) mit Methylmagnesiumjodid sich ein Gemisch von 2-[α -Hydroxy-isopropyl]-4-hydroxy-cumaron (VIII, $R = \text{H}$) und 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron bildet, dessen Trennung schwierig ist. Dagegen wurde bei der Umsetzung von 2-Acetyl-4-benzyloxy-cumaron (VII, $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) mit Methylmagnesiumjodid nach Grignard ein Öl erhalten, aus dem sich die erwarteten Cumarone, 2-[α -Hydroxy-isopropyl]-4-benzyloxy-cumaron (VIII, $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) und 2-Isopropenyl-4-benzyloxy-cumaron (IX), chromatographisch rein abtrennen ließen. Bei der katalytischen Hydrierung in Gegenwart von Palladium/Kohle geht nun 2-Isopropenyl-4-benzyloxy-cumaron unter Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff in Roteol (2-Isopropyl-4-hydroxy-cumaron) (VI, $R = \text{H}$) über. Unter gleichen Bedingungen ergibt 2-[α -Hydroxy-isopropyl]-4-benzyloxy-cumaron unter schneller Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff das Hydroxyroteol (2-[α -Hydroxy-isopropyl]-4-hydroxy-cumaron) (VIII, $R = \text{H}$) und unter langsamer Aufnahme von einem weiteren Mol. Wasserstoff unter Hydrogenolyse der Hydroxygruppe das Roteol. Falls das Ausgangsmaterial unrein ist, wird das zweite Moll. Wasserstoff nicht aufgenommen. Es ist von Interesse, daß die Hydroxygruppe vor der Doppelbindung im Furanring bevorzugt hydriert wird.

Roteol geht durch Umsetzung mit Natriumhydrogencarbonat nach KOLBE-SCHMITT-BRUNNER in Rotensäure (VI, $R = \text{CO}_2\text{H}$) über^{10,12}, welche bei der katalytischen Hydrierung in Gegenwart von Platinoxid *d,l*-Dihydrotubensäure (IV, $R = \text{CO}_2\text{H}$) ergibt^{13,14}. Das genannte Racemat wird über das Brucinsalz in zwei optisch aktive Formen gespalten. Die linksdrehende Säure ist mit authentischer Dihydrotubensäure identisch^{13,14}, durch Decarboxylierung wird sie in Dihydrotubanol übergeführt¹⁵.

SYNTHESE DER DIHYDRODERRIS-SÄURE (III)

Dihydrotubanol lieferte durch Kondensation mit dem Nitril V bei Gegenwart von Zinkchlorid und wasserfreiem Chlorwasserstoff den Dihydroderrissäure-methylester,



IR-Spektrum von natürlicher (—) und synthetischer (-----) Dihydroderrissäure (III)

12) S. MIYAJIMA, Derris 105, Asakura-Verlag, 1944.

13) A. BUTENANDT und F. HILDEBRANDT, Liebigs Ann. Chem. 477, 245 [1930].

14) S. TAKEI, M. KOIDE und S. MIYAJIMA, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1363 [1930].

15) S. TAKEI und M. KOIDE, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 3030 [1929].

der anschließend zu Dihydroderrissäure verseift wurde. Die Säure erwies sich durch Schmp. und Misch-Schmp. 171° sowie das IR-Spektrum (Abbild.) mit authentischer Dihydroderrissäure als identisch. Das Isomere XI konnte nicht isoliert werden. Das Ausgangsmaterial, Dihydrotribanol, wurde durch Abbau von Rotenon dargestellt¹⁶⁾.

SYNTHESE DES DIHYDROROTENONS

Die synthetische Reindarstellung des Dihydrorotenons aus Dihydroderrissäure ist von uns schon mitgeteilt worden⁵⁾: Dihydroderrissäure geht durch Einwirkung von Acetanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat in Dihydro-dehydrorotenon (XII) über, welches durch Natriumborhydrid-Reduktion Dihydrorotenol (XIII) ergibt. Dihydrorotenon wird durch OPPENAUER-Oxydation von Dihydrorotenol erhalten.

Unserem Kollegen, Herrn Prof. Dr. M. NAKAJIMA, Universität Kyôto, danken wir herzlich für freundliche Diskussion. Den Herren Proff. Dr. R. YAMAMOTO und Dr. Y. SUMIKI sowie Dr. S. TAMURA danken wir für die Unterstützung und Förderung dieser Arbeit. Herrn Dr. Y. CHEN, Universität Taipei (Formosa), und Herrn Y. ISHII, Tôa-Nôyaku AG., sind wir für ihr Interesse und die freundliche Überlassung von Ausgangsmaterialien zu bestem Dank verpflichtet. Die Mikroanalysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung unseres Departments durchgeführt, das IR-Spektrum von K. AIZAWA aufgenommen; für diese Hilfe sprechen wir unseren verbindlichsten Dank aus.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron (VII, $R = H$): Wir haben das von A. A. SHAMSHURIN¹¹⁾ beschriebene Verfahren verbessert. 23 g *2-Acetyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-cumaron* kochte man 30 Min. in 200 ccm 4,5-proz. Natronlauge und goß dann in kalte verd. Salzsäure (30 ccm konz. Salzsäure und 70 ccm Wasser) ein. Die ausgeschiedenen gelben Kristalle von *2-Acetyl-4-hydroxy-5-carboxy-cumaron* wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über Natriumhydroxyd vollkommen getrocknet. Die fein gepulverte Carbonsäure wurde im Ölbad bei 255 bis 260° zum Schmelzen gebracht und noch 2 Min. (nicht länger!) erhitzt. Die braunschwarzen Kristalle von *2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron* wurden aus 1,5 l heißem Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 11,0 g, Schmp. 179° (Lit.¹¹⁾: Schmp. 179°).

2-Acetyl-4-acetoxy-cumaron (VII, $R = COCH_3$): 7,0 g *2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron* und 6 ccm Acetanhydrid wurden in 100 ccm Pyridin gelöst. Nach 45 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingegossen, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und nacheinander mit Wasser, verd. Essigsäure und Wasser gewaschen. Ausb. 7,0 g, Schmp. $117-118^{\circ}$.

$C_{12}H_{10}O_4$ (218,2) Ber. C 66,05 H 4,62 Gef. C 66,01 H 4,85

2-Acetyl-4-benzyloxy-cumaron (VII, $R = CH_2 \cdot C_6H_5$): Eine Mischung von 6,5 g *2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron*, 10 ccm *Benzylbromid* und 40 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 250 ccm Aceton wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, von Kaliumsalzen kalt abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und in 25 ccm Cyclohexan gelöst. Die aus-

¹⁶⁾ F. B. LAForge, H. L. HALLER und L. E. SMITH, J. Amer. chem. Soc. **53**, 4400 [1931].

geschiedenen dicken Nadelchen vom Schmp. 113–114° wurden abgesaugt und mit Cyclohexan gewaschen. Aus der Mutterlauge wurde weitere 1.4 g isoliert. Gesamtausbeute 8.9 g.



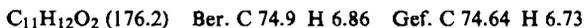
2-[α -Hydroxy-isopropyl]-4-benzyloxy-cumaron (VIII, $R = \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$) und 2-Isopropenyl-4-benzyloxy-cumaron (IX): Einer Grignard-Lösung aus 7.2 g Magnesiumspänen, 42 g Methyljodid und 100 ccm absol. Äther ließ man eine Lösung von 12 g 2-Acetyl-4-benzyloxy-cumaron in 300 ccm Benzol zutropfen und kochte 1½ Stdn. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß. Nach dem Erkalten wurde die klare farblose Lösung in Eis und überschüss. Salzsäure eingegossen, die organische Phase mit Wasser und mit wäbr. Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde an aktiviertem Aluminiumoxyd (400 g) chromatographiert. Durch Elution mit 3 l Benzol wurde eine Fraktion erhalten, die nach Vertreiben des Lösungsmittels 3.5 g eines farblosen, spontan kristallisierenden Glases lieferte. Schmp. nach Umlösen aus Cyclohexan 82–83°. Auf Grund der Analysenzahlen kommt dieser Substanz die Formel IX zu.



Aus der anschließend mit Benzol/Äthanol (19:1) eluierten Fraktion wurde ein farbloses Glas gewonnen, welches ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Reaktion verwandt wurde: VIII, $R = \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$.

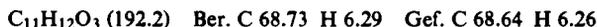
Roteol (2-Isopropyl-4-hydroxy-cumaron) (VI, $R = \text{H}$)

a) Aus 2-Isopropenyl-4-benzyloxy-cumaron (IX): Eine Lösung von 2.0 g 2-Isopropenyl-4-benzyloxy-cumaron in 80 ccm Äthanol wurde in Gegenwart von 1.5 g 10-proz. Palladium/Kohle unter Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb von 2 Stdn. wurden 350 ccm Wasserstoff aufgenommen. Man filtrierte ab, wusch mit Äthanol und dampfte ein. Das erhaltene Öl wurde i. Vak. destilliert, Sdp.₁₀ 142–143°, Ausb. 1.2 g, n_D^{20} 1.5635. Das Destillat kristallisierte spontan, Schmp. roh ca. 45°; aus Petroläther Schmp. 59–60° (in Übereinstimmung mit dem Schmp. des natürlichen Roteols).



b) Aus 2-[α -Hydroxy-isopropyl]-4-benzyloxy-cumaron (VIII, $R = \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$): Eine Lösung von 4.0 g 2-[α -Hydroxy-isopropyl]-4-benzyloxy-cumaron in Äthanol nahm bei 4½ stdg. Schütteln in Gegenwart von 3.0 g 10-proz. Palladium/Kohle 650 ccm Wasserstoff auf. Die Lösung wurde dann abfiltriert, mit Äthanol gewaschen, i. Vak. eingeeengt und in heißem Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wurde eingedampft und das zurückbleibende Öl i. Vak. destilliert. Sdp.₁₂ 140–145°. Das Destillat kristallisierte beim Animpfen mit Roteol. Ausb. 1.5 g. Nach einmaligem Umlösen aus Petroläther Schmp. 59–60°.

Hydroxyroteol (2-[α -Hydroxy-isopropyl]-4-hydroxy-cumaron) (VIII, $R = \text{H}$): Eine Lösung von 2.0 g 2-[α -Hydroxy-isopropyl]-4-benzyloxy-cumaron in 30 ccm Äthanol wurde in Gegenwart von 0.5 g 10-proz. Palladium/Kohle 1 Stde. unter Wasserstoff geschüttelt, wobei 160 ccm H₂ aufgenommen wurden. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde i. Vak. eingeeengt und die zurückbleibenden Kristalle aus Aceton/Benzol umgelöst. Schmp. 160–161°.

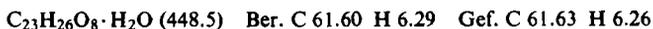


Dihydroderrissäure (III): Eine Mischung von 0.5 g Dihydrotubanol, 1.0 g Nitril V¹⁷⁾ und 1.2 g fein gepulvertem wasserfreiem Zinkchlorid in 30 ccm absol. Äther wurde unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt und unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur 40 Stdn. stehengelassen. Man fügte 50 ccm absol. Äther zu, beließ 30 Min. bei Raumtemperatur, goß den Äther ab, wusch den Rückstand zweimal mit 30 ccm absol. Äther und erhitzte mit 30 ccm

¹⁷⁾ A. ROBERTSON, J. chem. Soc. [London] 1933, 1163.

Wasser 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad. Tags darauf wurde das Reaktionsprodukt abgesaugt. Nach Entfernung bräunlich gefärbter Bestandteile mit 10 ccm Essigester wurden fast farblose dicke Nadeln erhalten, welche nach einmaligem Umlösen aus heißem Wasser bei 169° schmolzen.

Die Essigesterlösung wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 8 ccm 0.3-proz. methanol. Natronlauge gelöst, 40 Min. unter Rückfluß gekocht und dann in 50 ccm kaltes Wasser eingegossen. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wurde die Lösung mit Essigester extrahiert, die Essigesterextrakte i. Vak. eingedampft und in 1 ccm 95-proz. Äthanol gelöst. Die äthanol. Lösung erstarrte zu einer farblosen seidigen Kristallmasse, welche abgesaugt und mit Äthanol gewaschen wurde. Ausb. 0.2 g, Schmp. 168–169°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus 95-proz. Äthanol schmolzen die farblosen Kristalle bei 171°, Misch-Schmp. mit authent. *Dihydroderrissäure* ohne Depression.



Die Hydrogencarbonatlösung wurde angesäuert und mit Essigester ausgezogen. Nach Vertreiben des Lösungsmittels, Zugabe von 1 ccm 95-proz. Äthanol und Aufbewahren bei Raumtemperatur wurde eine geringe Menge Dihydroderrissäure (ca. 0.02 g) erhalten.

HERBERT JÄGER und WINFRIED FÄRBER

Die Alanatreduktion von β -Carbonyl-oxalylsäure-estern

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 11. April 1959)

β -Carbonyl-oxalylsäure-ester sind Vinyloge der Carbonsäureester, die bei der Alanatreduktion, neben den erwarteten 1.2.4-Triolen, durch Hydrogenolyse der Oxogruppe auch 1.2-Diole liefern. Die Ausbeuten an 1.2-Diolen steigen mit dem Enolisierungsgrad der Carbonyloxalylsäure-ester an.

Die LiAlH_4 -Reduktion von Aldehyden und Ketonen bleibt bekanntlich auf der Stufe des primären und sekundären Alkohols stehen. Die Hydrogenolyse der Carbonylfunktion, die unter Verlust des Sauerstoffs zur Methyl- bzw. Methylengruppe führt, ist dagegen mit LiAlH_4 im wesentlichen nur bei aromatischen Aldehyden und Ketonen beschrieben. Allerdings muß in diesen Fällen die Reduktion unter Verwendung eines erheblichen Überschusses an Alanat unter verschärften Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Die Hydrogenolyse tritt auch dann nur ein, wenn in Aromaten in *ortho*- oder *para*-Stellung zur Carbonylfunktion eine Amino- oder Methoxygruppe steht. So wird von L. H. CONOVER und D. S. TARBELL¹⁾ die Reduktion von *p*-Aminobenzophenon zu *p*-Aminodiphenylmethan mit Alanat beschrieben. Aus 3-Acetyl- und 3-Butyryl-pyrrol erhielten A. TREIBS und H. SCHERER²⁾ mit über-

¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **72**, 3586 [1950].

²⁾ Liebigs Ann. Chem. **589**, 188 [1954].