

## MASATERU MIYANO und MASANAO MATSUI

Synthesen und Konfigurationsermittlung in der Rotenoid-Reihe, XIV<sup>1)</sup>

### Synthese der Tubasäure und verwandter Cumarane

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

(Eingegangen am 2. Februar 1960)

4-Benzoyloxy-2-acetyl-cumaron (Xa) ergibt durch Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid und anschließende katalytische Hydrierung in Gegenwart von Raney-Nickel *d,l*-Hydroxydihydroctubanol (Va). Bei der Dehydratisierung liefert Va je nach den Bedingungen Roteol (VIa) bzw. *d,l*-Tubanol (IVa). Aus dem Natriumsalz von IVa läßt sich mit Kohlendioxyd bei hoher Temperatur *d,l*-Tubasäure (IVb) gewinnen, die mit Brucin spaltbar ist.

Derrissäure (I) wurde durch Behandlung mit Acetanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat in Dehydrorotenon (II) umgewandelt<sup>2,3)</sup>, das durch Natriumborhydrid-Reduktion über Rotenol (IIIa), dessen anschließende Oppenauer-Oxydation zu Mutarotenon (IIIb), und weiter durch thermische Isomerisierung in natürliches *l*-Rotenon übergeführt wurde<sup>4)</sup>. Das für den Abschluß der Totalsynthese des Rotenons noch verbleibende Problem ist nun die Synthese der Derrissäure. Ein wichtiges Strukturelement der letzteren ist das Tubanol (IVa), ein Schlüsselprodukt, dessen erfolgreicher Synthese im Hinblick auf die oben genannte Möglichkeit der Totalsynthese des Rotenons entscheidende Bedeutung zukommt.

In der vorliegenden Mitteilung berichten wir erstmals über die Synthese des Hydroxydihydroctubanol (Va), des Tubanol (IVa) und der Tubasäure (IVb) sowie über eine Synthese des Roteols (VIa).

A. A. SHAMSHURIN berichtete<sup>5)</sup>, daß, ausgehend von 4-Hydroxy-2-acetyl-5-carbomethoxy-cumaron (VIIa), über das durch katalytische Hydrierung mit Pd/Kohle zugängliche Cumaron VIIIa und weiter über das durch anschließendes Verseifen und Decarboxylierung gewonnene 4-Hydroxy-2-acetyl-cumaron (IXa) durch dessen Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid Hydroxydihydroctubanol (Va) erhalten wurde; daraus soll über das entspr. Bromid Vb durch Silbercarbonat-Dehydrobromierung *d,l*-Tubanol (IVa) zugänglich sein. Leider bewährten sich diese Angaben von SHAMSHURIN für die genannte Synthese nicht. Bei der von uns wiederholt nachgearbeiteten katalytischen Hydrierung in Gegenwart von Pd/Kohle in Essigester (gleiche Bedingungen wie bei SHAMSHURIN) oder in Gegenwart von Platinioxyd geht nämlich VIIa unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff in VIIb statt in VIIIa über und nimmt 1 weiteres

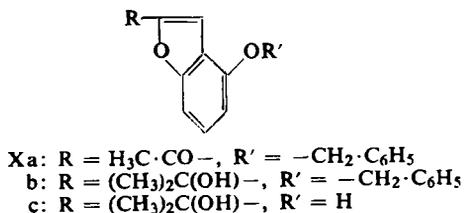
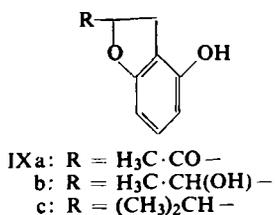
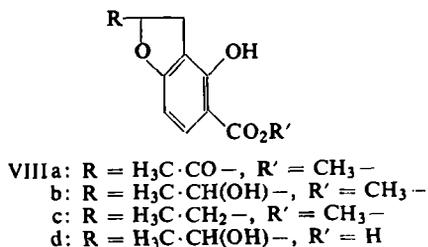
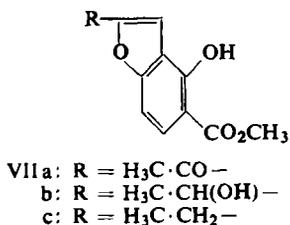
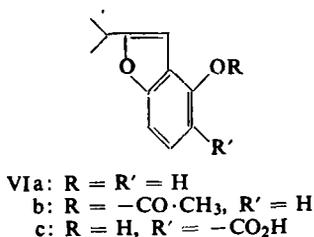
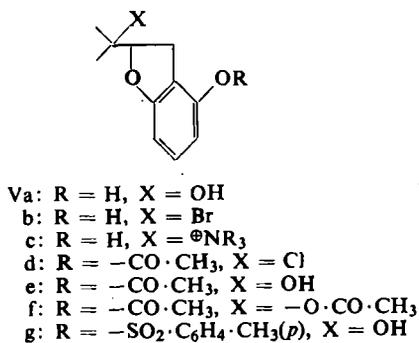
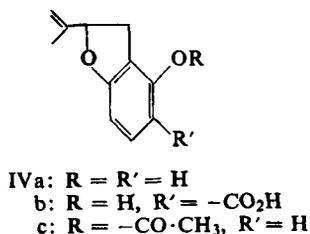
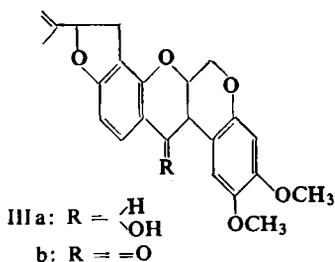
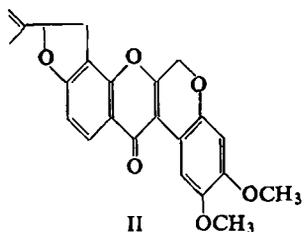
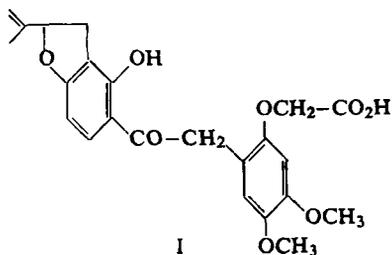
<sup>1)</sup> XIII. Mitteil.: M. MIYANO und M. MATSUI, Bull. agric. chem. Soc. Japan 24, 218 [1960], darin die Synthese der Tubasäure kurz beschrieben worden ist.

<sup>2)</sup> F. B. LAForge, H. L. HALLER und L. E. SMITH, J. Amer. chem. Soc. 53, 4406 [1931].

<sup>3)</sup> S. TAKEI, S. MIYAJIMA und M. OHNO, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 1041 [1932].

<sup>4)</sup> M. MIYANO und M. MATSUI, Chem. Ber. 91, 2044 [1958].

<sup>5)</sup> Zhur. Obshch. Khim. 21, 2068 [1951]; C. A. 46, 6638 [1952].



Mol. Wasserstoff auf unter Bildung des 2-Äthyl-cumarons VIIc<sup>6)</sup>. In besonders reiner Essigsäure nimmt VIIc ein drittes Mol. Wasserstoff auf und ergibt das 2-Äthyl-cumaran VIIIc<sup>6)</sup>.

Andererseits liefert VIIa durch katalytische Hydrierung mittels Raney-Nickels 4-Hydroxy-2-[ $\alpha$ -hydroxy-äthyl]-5-carbomethoxy-cumaran (VIIIb), das zur Carbonsäure VIII d vom Schmp. 158–160° verseift wird. Die letztere stellt eine aus gleichen Mengen des *erythro*- und des *threo*-Isomeren bestehende Molekülverbindung dar, welche in die Komponenten getrennt werden kann. Die beiden Doppelbindungen von VIIa (C=O in der Seitenkette oder C=C im Furanring) werden bei der genannten Hydrierung gemeinsam hydriert. Beim Abbruch nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff werden nur VIII b und Ausgangsmaterial VIIa erhalten, es gelingt nicht, ein Zwischenprodukt (VII b oder VIII a) zu isolieren. VIII b ist infolge Bildung einer unlöslichen Aluminiumverbindung der Oppenauer-Oxydation nicht zugänglich. Auch die Oppenauer- sowie Chromsäure-Oxydation des durch Verseifen und Decarboxylierung von VIII b gewonnenen Cumarans IX b blieben erfolglos.

Ausgehend von 4-Benzoyloxy-2-acetyl-cumaron<sup>7)</sup> (Xa) konnten wir mit nachstehender Reaktionsfolge erstmals die Synthese des Tubanols verwirklichen. Umsetzung von Xa mit Methylmagnesiumjodid und anschließende Behandlung mit Essigsäure<sup>8)</sup> ergab 4-Benzoyloxy-2-[ $\alpha$ -hydroxy-isopropyl]-cumaron (Xb), das ohne weitere Anreicherung mit *Raney-Nickel* katalytisch hydriert wurde. *d,l*-Hydroxydihydroctubanol (Va) vom Schmp. 150–151° (umkristallisiert aus wäbr. Methanol) wurde in 75-proz. Gesamtausbeute (ber. auf Xa) erhalten. Der russische Autor<sup>5)</sup> gab dagegen für Va Schmp. 44–46° an (umkristallisiert ebenfalls aus wäbr. Methanol).

Im Gegensatz dazu geht Xb, wie früher mitgeteilt<sup>7)</sup>, bei der katalytischen Hydrierung über *Pd/Kohle* unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff in Hydroxyroteol (Xc) über und liefert unter Aufnahme eines weiteren Mol. Wasserstoff durch Hydrogenolyse der in der Seitenkette vorhandenen Hydroxygruppe Roteol (VIa)<sup>7)</sup>.

In der Hoffnung, *d,l*-Tubanol (IVa) zu erhalten, versuchten wir zunächst die thermische Dehydratisierung von Va über einer katalytischen Menge geschmolzenen Kaliumhydrogensulfats, erhielten aber wider Erwarten Roteol (VIa). Nun versuchten wir über das Halogenid Vb und weiter über die quartäre Ammoniumverbindung Vc zum Tubanol (IVa) zu gelangen. Der Austausch der in Va vorliegenden tert. Hydroxygruppe gegen Halogen, eine sonst ohne Schwierigkeit verlaufende Operation, erfolgte in diesem Fall unter den üblichen Bedingungen (Chlorwasserstoff in Gegenwart von Natriumsulfat) nicht, während stärkere Bedingungen (Thionylchlorid in Chloroform) ein harziges Produkt entstehen ließen. Umsetzung von Va mit Acetylchlorid lieferte überraschenderweise das Diacetat Vf statt dem erwarteten Vd. Wie diese Umsetzungen zeigen, weist die genannte tertiäre Hydroxygruppe anomale Eigenschaften auf, welche im Sinne einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zum Äther-Sauerstoff im Dihydrofuranring gedeutet werden können. Acetylierung von Va mit Acetanhydrid in Pyridin ergab das Monoacetat (Ve). Die im IR-Spektrum der flüssigen Substanz auftretende Bande bei 1770/cm beweist das Vorliegen einer phenolischen Estergruppe. Mit Phosphortribromid<sub>3</sub> in Chloroform geht Ve unter heftiger Bromwasserstoffentwicklung in Roteol-acetat (VIb) über, welches mit dem aus Roteol dargestellten authentischen Präparat übereinstimmt.

<sup>6)</sup> M. MIYANO und M. MATSUI, Chem. Ber. 93, 54 [1960].

<sup>7)</sup> M. MIYANO und M. MATSUI, Chem. Ber. 92, 2487 [1959].

<sup>8)</sup> Mineralsäuren spalten Wasser ab zur Isopropenylverbindung.

Andererseits lieferte Ve bei Umsetzung mit Phosphortribromid in Pyridin bei 0° überwiegend in sehr glatt verlaufender Dehydratisierung das gewünschte *d,l*-Tubanolacetat (IVc) mit exocyclischer Doppelbindung.

Das gebildete IVc konnte aber von der bei der Dehydratisierung gleichzeitig entstandenen kleinen Menge (etwa 25% nach dem IR-Spektrum) an isomerem Roteolacetat (VIb) nicht abgetrennt werden.

Auch die Umsetzung des Monoacetats Ve mit Methansulfochlorid in Pyridin bei 0° liefert das gleiche Isomergemisch.

Das Natriumsalz des synthetischen unreinen *d,l*-Tubanolis (IVc mit 25% VIb) wurde in Äthylenglykol gelöst und unter Einleiten eines Kohlendioxidstroms einige Stunden auf 180–190° erhitzt. Die hierbei erhaltene Carbonsäurefraktion wurde nach ihrer Löslichkeit in Chloroform in zwei Anteile getrennt. Aus dem schwerlöslichen ließ sich eine Carbonsäure vom Schmp. 187–188° erhalten, deren IR-Spektrum in Chloroform (gesättigt) mit demjenigen der *l*-Tubasäure (in Chloroform) identisch ist. Daher handelt es sich zweifellos um *d,l*-Tubasäure. Den in Chloroform löslichen Anteil fassen wir nach dem IR-Spektrum als unreine Tubasäure auf, die Rotensäure (VIc) enthält. Die gesuchte *l*-Tubasäure konnte als das in Äthanol sehr schwer lösliche Brucinsalz rein abgetrennt werden. Das synthetische Brucinsalz erwies sich im direkten Vergleich nach Schmp., Mischprobe, optischer Drehung und IR-Spektrum in Nujol-Paste als identisch mit einer authentischen Probe. SHAMSHURIN<sup>5)</sup> gab für *d,l*-Tubasäure den Schmp. 126.5–127° an (fast gleich mit der *l*-Tubasäure<sup>9–11)</sup>). Offenbar hat der russische Autor andere Produkte in Händen, zumal, wie oben erwähnt, auch seine Synthese nicht reproduzierbar ist.

Es liegt nunmehr die 7-stufige Synthese der *l*-Tubasäure aus 4-Benzoyloxy-2-acetylcumaron (Xa) vor bzw. 14 Stufen, bezogen auf das käufliche Resorcin als Ausgangsmaterial. *l*-Tubasäure geht bei der Decarboxylierung in optisch aktives Tubanol (IVa) über<sup>11,12)</sup>. Um den direkten Anschluß der hier beschriebenen Totalsynthese des *l*-Tubanolis an unsere Partialsynthese<sup>4)</sup> des natürlichen Rotenons aus *l*-Derrissäure herzustellen, haben wir zunächst die Hoesch-Synthese herangezogen. Während jedoch Dihydrotubanol (IXc) mit Derrissäure-halbnitril glatt die Hoesch-Synthese zu Dihydroderrissäure eingeht<sup>6)</sup>, ist die analoge Reaktion mit Tubanol (IVa) [zu I] bisher nicht gelungen. Es scheint uns, daß der Dihydrofuranring mit seiner instabilen Allyl-aryl-äther-Struktur bei längerer Einwirkung von Chlorwasserstoff unter dem Einfluß von Zinkchlorid hydrochlorolytisch geöffnet wird.

Den Herren Proff. Dr. R. YAMAMOTO und Dr. Y. SUMIKI sowie Dr. S. TAMURA danken wir für die Unterstützung und Förderung dieser Arbeit. Herrn K. AIZAWA sprechen wir für die Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren unseren verbindlichsten Dank aus. Die Mikroanalysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung unseres Departments durchgeführt. Dem JAPANISCHEN UNTERRICHTS-MINISTERIUM und dem FONDS FÜR WISSENSCHAFTLICHE VERSUCHE sei für die großzügige Förderung dieser Arbeit vielmals gedankt.

<sup>9)</sup> S. TAKEI, Biochem. Z. 157, 1 [1925].

<sup>10)</sup> T. KARIYONE, Y. KIMURA und K. KONDŌ, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 44, 1049 [1924].

<sup>11)</sup> S. TAKEI und M. KOIDE, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 3030 [1929].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmp. sind unkorrigiert.

*4-Hydroxy-2-[ $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -thyl]-5-carboxy-cumaran (VIII d)*: 30 g (0.128 Mol) *4-Hydroxy-2-acetyl-5-carbomethoxy-cumaron*<sup>5,6)</sup> (VII a) und 40 g Raney-Nickel in 600 ccm Äthanol/Essigester (1:1) wurden unter 65 at Wasserstoff 3 Stdn. bei 30° geschüttelt. 10.5 l Wasserstoff wurden in etwa 10 Min. aufgenommen. Das vom Katalysator getrennte Filtrat wurde eingedampft und mit 150 ccm 27-proz. Natronlauge 1 Stde. gekocht. Nach dem Erkalten, Ansäuern mit wäbr. Salzsäure, Aufbewahren im Eisschrank, Filtrieren und Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (7:13) wurden 22 g Kristalle vom Schmp. 158–160° erhalten: Molekülverbindung aus gleichen Mengen *erythro*- und *threo*-Säure.

$C_{11}H_{12}O_5$  (224.2) Ber. C 58.92 H 5.40 Gef. C 58.82 H 5.54

Die oben genannte gemischte Säure extrahierte man mit Äther (30 ccm, 20 ccm, 20 ccm) und kristallisierte den Rückstand aus 100 ccm heißem Wasser um. 0.45 g vom Schmp. 196 bis 198° (Zers.) (*erythro*- oder *threo*-Säure).

$C_{11}H_{12}O_5$  (224.2) Ber. C 58.92 H 5.40 Gef. C 58.79 H 5.58

Der in Äther lösliche, durch Eindampfen der Mutterlauge gewonnene Anteil wurde aus 100 ccm Wasser umkristallisiert, wieder mit 20 ccm Äther extrahiert und aus heißem Wasser umkristallisiert: 0.5 g vom Schmp. 154–156° (*threo*- oder *erythro*-Säure).

$C_{11}H_{12}O_5 \cdot H_2O$  (242.2) Ber. C 54.54 H 5.83 Gef. C 55.26 H 5.77

*4-Hydroxy-2-[ $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -thyl]-cumaran (IX b)*: Durch 20 Min. langes Erhitzen der oben genannten Säure vom Schmp. 158–160° auf dem Ölbad (210–230°) wurde IX b erhalten. Sdp.<sub>3</sub> 165°.

$C_{10}H_{12}O_3$  (180.2) Ber. C 66.65 H 6.71 Gef. C 66.20 H 6.85

*d,l-Hydroxydihydrobutanol (Va)*: 42 g *4-Benzoyloxy-2-acetyl-cumaron* (Xa), in 1 l Benzol gelöst, setzte man einer aus 28.8 g Magnesium und 168 g *Methyljodid* in 400 ccm Äther bereiteten Grignard-Lösung zu und kochte 1½ Stdn. Man beließ über Nacht bei Raumtemperatur, goß auf Eis, setzte 100 ccm Essigsäure in 1 l Äther zu, wusch die Ätherphase mit Wasser und mit Kaliumcarbonatlösung, trocknete über Kaliumcarbonat und engte ein. Man setzte Äthanol zu, verdampfte anschließend i. Vak. und wiederholte diese Operation mehrmals, um das Benzol vollständig zu entfernen. Schließlich schüttelte man den in 500 ccm Äthanol gelösten Rückstand (Xb) in Gegenwart von 35 g Raney-Nickel unter 82 at Wasserstoff bei Raumtemperatur. Im Verlauf von 7 Stdn. wurden 7 l Wasserstoff aufgenommen. Das vom Katalysator befreite Filtrat hinterließ beim Verdampfen i. Vak. farblose Kristalle, die mit 50-proz. Methanol digeriert und filtriert wurden: 18.5 g vom Schmp. 149–150°. Aus der Mutterlauge wurden weitere 4.5 g Kristalle erhalten. Gesamtausbe. 75% d. Th. Va vom Schmp. 150–151° (aus 50-proz. Methanol).

$C_{11}H_{14}O_3$  (194.2) Ber. C 68.02 H 7.27 Gef. C 68.01 H 7.32

*Roteol (VIa) durch Pyrolyse von Va*: 2 g Va wurden mit 0.2 g Kaliumhydrogensulfat 5 Min. auf dem Ölbad (210–220°) erhitzt und sodann destilliert: 0.8 g vom Sdp.<sub>9</sub> 142–143°. Beim Impfen mit *Roteol* kristallisierte das Destillat. Schmp. 48–52°, nach Umkristallisieren aus Ligroin 59°.

$C_{11}H_{12}O_2$  (176.2) Ber. C 74.97 H 6.86 Gef. C 74.73 H 6.88

*d,l-4-Acetoxy-2-[ $\alpha$ -acetoxy-isopropyl]-cumaran (Vf)*: 2 g Va wurden mit 10 ccm *Acetylchlorid* unter Feuchtigkeitsausschluß 20 Min. gekocht. Nach beendeter Chlorwasserstoffentwicklung goß man das Gemisch in Eis/Natriumhydrogencarbonatlösung, schüttelte stark,

extrahierte mit Essigester, trocknete über Kaliumcarbonat, verdampfte das Lösungsmittel i. Vak. und destillierte. Sdp.<sub>8</sub> 170°. Das Destillat (2.0 g) kristallisierte spontan, Schmp. 58–60°. Aus Ligroin Schmp. 60–62°. IR-Spektrum: 1780/cm (C=O Aryl-acetat), 1750/cm (Alkyl-acetat).

$C_{15}H_{18}O_5$  (278.3) Ber. C 64.73 H 6.52 Gef. C 64.55 H 6.32

Durch Verseifen mit äthanol. Kalilauge lieferte Vf Va zurück.

*d,l*-4-Acetoxy-2-[ $\alpha$ -hydroxy-isopropyl]-cumaran (Ve): 3 g Va, gelöst in 40 ccm Pyridin, setzte man mit 3 ccm Acetanhydrid um, beließ 48 Stdn. bei 15°, gab 2 ccm Wasser zu und goß nach 30 Min. in Eis/Salzsäure ein. Danach nahm man in Essigester auf, wusch mit Wasser und mit konz. Kaliumcarbonatlösung, trocknete über Kaliumcarbonat, dampfte i. Vak. ein und destillierte. Sdp.<sub>8</sub> 166–168°. Ausb. 3.1 g. IR-Spektrum: 3450/cm (OH), 1770/cm (C=O);  $n_D^{20}$  1.5233.

$C_{13}H_{16}O_4$  (236.3) Ber. C 66.08 H 6.83 Gef. C 66.08 H 6.93

Roteol-acetat (VIb)

a) Aus *d,l*-4-Acetoxy-2-[ $\alpha$ -hydroxy-isopropyl]-cumaran (Ve): Die Lösung von 2 g Ve in 20 ccm Chloroform versetzte man mit 0.5 ccm Phosphortribromid und ließ unter Feuchtigkeitsausschluß 15 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Man schüttelte die Chloroformlösung mit Kaliumcarbonatlösung einige Stdn. heftig, nahm in 100 ccm Essigester auf, trocknete über Kaliumcarbonat, dampfte i. Vak. ein und destillierte: 1.5 g VIb vom Sdp.<sub>8</sub> 140–142°, die erst beim Impfen mit der nach b) bereiteten authent. Probe kristallisierten. Durch Verseifen mit äthanol. Kalilauge erhielt man das Roteol zurück.

b) Aus Roteol (VIa): Roteol ergab, mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert, nach üblicher Aufarbeitung Roteol-acetat (VIb) vom Sdp.<sub>6</sub> 129°. Schmp. 74° (aus Ligroin).

$C_{13}H_{14}O_3$  (218.2) Ber. C 71.54 H 6.47 Gef. C 71.55 H 6.62

*d,l*-4-Tosyloxy-2-[ $\alpha$ -hydroxy-isopropyl]-cumaran (Vg): 1 g Va wurde mit 2.5 g *p*-Toluolsulfochlorid auf 120° erhitzt, wobei kein Chlorwasserstoff entwich. Nun setzte man 4 ccm Pyridin zu, kochte 1½ Stdn., versetzte mit 2 ccm Wasser, goß in Eis/Salzsäure, extrahierte mit Essigester, wusch mit Wasser und mit Kaliumcarbonatlösung, trocknete über Kaliumcarbonat und dampfte ein. Das erhaltene Glas digerierte man mit 0.5 ccm Benzol und ließ bei Raumtemperatur stehen. Abfiltrieren, Waschen mit Äther/Cyclohexan (1:4) und Umlösen aus Benzol/Cyclohexan ergab Vg in Kristallen vom Schmp. 87–89°.

$C_{18}H_{20}O_5S$  (348.4) Ber. C 62.20 H 5.75 Gef. C 62.54 H 5.80

*d,l*-Tubanol-acetat (IVc) und *d,l*-Tubanol (IVa)

a) Durch Dehydratisierung von Ve mit Phosphortribromid: Der Lösung von 4.2 g Ve in 70 ccm Pyridin ließ man unter Eis/Kochsalz-Kühlung 2.5 ccm Phosphortribromid zutropfen und bewahrte das Gemisch 48 Stdn. im Eisschrank auf. Überschüss. Bromid wurde mit 2 ccm Wasser zersetzt (30 Min.), dann wurde das Gemisch in verd. Salzsäure eingegossen, mit Essigester extrahiert, mit Wasser sowie mit Kaliumcarbonatlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft und destilliert. Ausb. 3.4 g,  $n_D^{21}$  1.5335, Sdp.<sub>6</sub> 125°. Das IR-Spektrum (flüssig) weist alle Banden des authentischen *l*-Tubanol-acetats (s. unten) auf: 1775/cm (C=O), 1667/cm (C=C), 1633 und 1612/cm (Benzolring), 906/cm ( $\text{>C}=\text{CH}_2$ ). Die 3.4 g *d,l*-Tubanol-acetat kochte man mit 5 ccm 40-proz. Kalilauge in 60 ccm Äthanol 40 Min., setzte 100 ccm Wasser zu und engte i. Vak. ein. Die mit Äther vom Neutralanteil befreite alkalische Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, mit Äther extrahiert, mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und destilliert: 1.4 g IVa vom Sdp.<sub>5-6</sub> 134°,  $n_D^{25}$  1.5630 (authent. *l*-Tubanol:  $n_D^{24}$  1.5641,  $n_D^{20}$  1.5623).

Das IR-Spektrum (flüssig) stimmte im wesentlichen mit dem des *l*-Tubanolis überein: 3405 (authentisch 3410/cm) (OH), 1665 (1667/cm) (C=C), 906 (907/cm) ( $\text{>C=CH}_2$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$  (176.2) Ber. C 74.97 H 6.86 Gef. C 74.64 H 7.05

b) *Durch Dehydratisierung von Ve mit Methansulfochlorid*: Der Lösung von 4.2 g Ve in 70 ccm Pyridin ließ man unter Eis/Kochsalz-Kühlung 6 ccm Methansulfochlorid zutropfen und hielt das Gemisch zunächst 72 Stdn. im Eisschrank, sodann 24 Stdn. bei 10–15°. Nach der Aufarbeitung wie unter a) wurde das Acetat zweimal destilliert: 2.5 g vom Sdp.<sub>6</sub> 136°. Beim Verseifen wie oben erhielt man 1.0 g *d,l*-Tubanol (IVa) vom Sdp.<sub>6</sub> 133–136°,  $n_D^{20}$  1.5623. IR-Spektrum (flüssig): 3410/cm (OH), 1668/cm (C=C), 910/cm ( $\text{>C=CH}_2$ ).

*l*-Tubanol-acetat (IVc): *l*-Tubanol<sup>11,12)</sup> lieferte das Acetat IVc bei der Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin (10°, 48 Stdn.). Sdp.<sub>7</sub> 133–134°,  $n_D^{20}$  1.5275.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$  (218.2) Ber. C 71.54 H 6.47 Gef. C 70.37 H 6.48

#### Tubasäure (IVb)

a) 0.4 g Natrium löste man in 20 ccm Methanol und setzte 1.9 g *d,l*-Tubanol (IVa) und 5 ccm Äthylenglykol zu. Das Gemisch wurde unter Einleiten von Kohlendioxyd auf dem Ölbad (185–190°) 2½ Stdn. erhitzt, wobei Methanol abdestillierte. Nach dem Erkalten setzte man 200 ccm 1.5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung zu, befreite mit Äther vom Neutralanteil<sup>13)</sup>, säuerte mit Salzsäure an, extrahierte mit Äther, wusch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und dampfte ein. Die so gewonnene Kristallmasse digerierte man mit 5 ccm Chloroform, filtrierte ab und kristallisierte aus Chloroform um: 40 mg vom Schmp. 187–188°. Das IR-Spektrum in Chloroform (gesättigt, 0.5 mm Dicke) war mit demjenigen der *l*-Tubasäure identisch. Es ist bemerkenswert, daß *l*-Tubasäure sehr leicht und *d,l*-Tubasäure schwer löslich ist in Chloroform.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (220.2) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.60 H 5.46

Aus dem in Chloroform leicht löslichen Anteil wurden beim Eindampfen 125 mg Kristalle vom Schmp. 146–151° (aus Ligroin) erhalten, die nach dem IR-Spektrum als unreine *d,l*-Tubasäure aufgefaßt wurden.

Für die optische Spaltung wurde die letztgenannte unreine *d,l*-Tubasäure benützt: 125 mg wurden mit 265 mg Brucin in 3 ccm heißem Äthanol gelöst und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das erhaltene Brucinsalz wurde aus 10 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 40 mg, Schmp. 226–228° (Zers.). Misch-Schmp. mit authent. *l*-Tubasäure-brucinsalz (Schmp. 233–235°, Zers.) 230–232° (Zers.);  $[\alpha]_D^{25}$ : –8° ( $c = 0.0105$ , Chlf.). Erneutes Umkristallisieren aus Äthanol ergab den Schmp. und Misch-Schmp. 231–233°. Das IR-Spektrum in Nujol-Paste stimmte mit demjenigen der authent. Probe völlig überein.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4 \cdot \text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  (614.7) Ber. C 68.39 H 6.23 N 4.56 Gef. C 68.30 H 6.33 N 4.53

b) 2.5 g *d,l*-Tubanol (IVa) und 3 g Kaliumcarbonat wurden zu 3 ccm Äthylenglykol gegeben und unter Einleiten von Kohlendioxyd auf dem Ölbad (180–190°) 4 Stdn. erhitzt. Nach der Aufarbeitung wie unter a) wurden 65 mg reine *d,l*-Tubasäure aus Chloroform isoliert. Schmp. 187–188°. Das IR-Spektrum in Chloroform (gesättigt, 0.5 mm Dicke) stimmte mit demjenigen der *l*-Tubasäure völlig überein.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (220.2) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.65 H 5.46

Der in Chloroform leicht lösliche Anteil wurde nach dem Eindampfen aus Ligroin umkristallisiert: 200 mg vom Schmp. 146–150°. Obgleich die Analysendaten dieser niedrig

<sup>12)</sup> H. L. HALLER und F. B. LAForge, J. Amer. chem. Soc. 52, 3207 [1930].

<sup>13)</sup> Aus der Ätherlösung wurde *d,l*-Tubanol zurückerhalten.

schmelzenden Säure sehr befriedigend sind, ist sie doch unrein. Das IR-Spektrum (in Chloroform) weist auf die Anwesenheit von Rotensäure (VIc) hin: außer der Absorption der Tubasäure treten die für alle Cumarone charakteristischen Frequenzen 2860, 2920 und 2960/cm auf.

$C_{12}H_{12}O_4$  (220.2) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.61 H 5.60

Die *l*-Tubasäure ließ sich auch aus dieser Substanz wie oben als Brucinsalz isolieren.

*Brucinsalz der l-Tubasäure*: 220 mg authent. *l-Tubasäure*<sup>9-11)</sup> wurden mit 466 mg *Brucin* in 7 ccm heißem Äthanol gelöst. Das sofort auskristallisierende Brucinsalz wurde aus 90 ccm heißem Äthanol umkristallisiert. Schmp. 233–235° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-12^\circ$  ( $c = 0.0115$ , Chlf.).

$C_{12}H_{12}O_4 \cdot C_{23}H_{26}N_2O_4$  (614.7) Ber. C 68.39 H 6.23 N 4.56 Gef. C 68.40 H 6.28 N 4.40

## HELLMUT BREDERECK, ADOLF WAGNER, HELMUT KUHN und HERMANN OTT

### Oligosaccharidsynthesen, II<sup>1)</sup>

## Synthesen von Di- und Trisacchariden des Gentiobiosetyps

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie  
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 5. Januar 1960)

Durch Umsetzung von Acylhalogenzuckern mit Tritylzuckern in Nitromethan unter dem Einfluß von Silberperchlorat werden zahlreiche Di- und Trisaccharide synthetisiert.

In der I. Mitteilung<sup>1)</sup> haben wir die Darstellung des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Gentiobiose-octaacetats aus Tetraacetyl-6-trityl- $\beta$ -D-glucopyranose und  $\alpha$ -Acetobromglucose bzw.  $\beta$ -Acetochlorglucose in Nitromethan mit Hilfe von Silberperchlorat bzw. Silberfluoroborat beschrieben. Wir haben nun durch Variation der Trityl- und Acylhalogenzucker weitere Oligosaccharide synthetisiert und damit gezeigt, daß es sich bei der neuen Darstellungsmethode um eine allgemein anwendbare Synthese handelt.

Durch Umsetzung von Triacetyl-6-trityl-methyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid mit der stöchiometrischen Menge an Tetraacetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid in Nitromethan unter dem Einfluß von Silberperchlorat erhielten wir das von B. HELFERICH und Mitarbb.<sup>2,3)</sup> beschriebene Methyl- $\alpha$ -gentiobiosid-heptaacetat. Die Ausbeute war etwas geringer als die des  $\beta$ -Gentiobiose-octaacetats.

Aus Triacetyl-6-trityl-methyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid und der stöchiometrischen Menge Tetrabenzoyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid ( $\alpha$ -Benzobromglucose) konnten wir in 67-

<sup>1)</sup> I. Mitteil.: H. BREDERECK, A. WAGNER, G. FABER, H. OTT und J. RAUTHER, Chem. Ber. 92, 1135 [1959].

<sup>2)</sup> B. HELFERICH und J. BECKER, Liebigs Ann. Chem. 440, 1 [1924].

<sup>3)</sup> B. HELFERICH, W. KLEIN und W. SCHÄFER, Liebigs Ann. Chem. 447, 19 [1926].