

Hans-Werner Wanzlick und Ulrich Jahnke

Synthesen mit naszierenden Chinonen, V¹⁾

Synthese des Xylerithrins

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

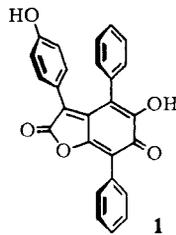
(Eingegangen am 20. Mai 1968)



Eine Totalsynthese des Pilzfarbstoffes Xylerithrin (**1**) wird beschrieben.

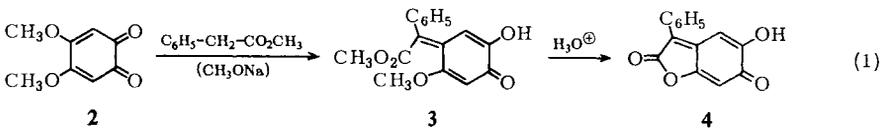


Dem von *Gripenberg*²⁾ aus *Peniophora sanguinea* Bres. isolierten Pilzfarbstoff Xylerithrin kommt die Formel **1** zu. Die Röntgenstrukturanalyse des Bisbromacetats³⁾



bestätigt nicht nur die Struktur, sondern läßt auch die in vorstehender Formel ange-deutete Lage der sich gegenseitig behindernden Phenylsubstituenten erkennen. *Gripenberg* konnte **1**-Acetat, das sich zum Xylerithrin verseifen läßt, durch Acetanhydrid-Kondensation von Polyporsäure und *p*-Hydroxy-phenylessigsäure erhalten⁴⁾.

Studien am 4.5-Dimethoxy-*o*-benzochinon (**2**) hatten gezeigt, daß die Synthese von **4**, einer Verbindung also, die bereits den wesentlichen Teil des Xylerithrin-Chromophors enthält, gemäß (1) befriedigend gelingt¹⁾. Somit schien uns eine gezielte Synthese des Pilzfarbstoffes reizvoll.



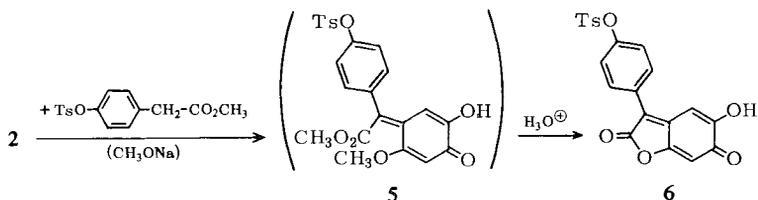
¹⁾ IV. Mittel.: H.-W. Wanzlick und U. Jahnke, Chem. Ber. **101**, 3744 (1968), vorstehend.

²⁾ J. Gripenberg, Acta chem. scand. **19**, 2242 (1965).

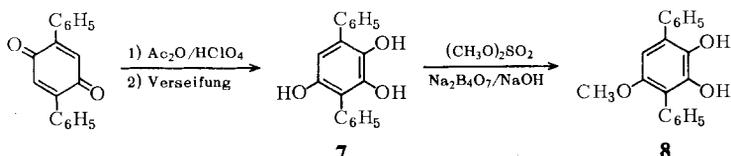
³⁾ S. Abrahamsson und M. Innes, Acta chem. scand. **19**, 2246 (1965).

⁴⁾ Privatmitteilung.

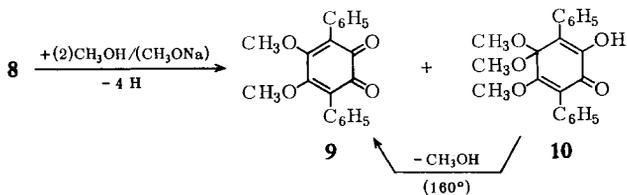
Ersetzte man in der zu **3** führenden Kondensation den Phenylessigsäureester durch den *para*-hydroxylierten Ester, so trat keine Kondensation ein. Erst die Verwendung des tosylierten *p*-Hydroxy-phenylessigsäure-methylesters brachte Erfolg: über das (nicht isolierte) Chinonmethid **5** wurde das tosylierte Chinonmethidlacton **6** erhalten.



Nach diesen Vorversuchen mußte eine Synthese des 4.5-Dimethoxy-3.6-diphenyl-*o*-chinons (**9**) ausgearbeitet werden. Da 3.6-Diphenyl-brenzcatechin unbekannt ist, entschlossen wir uns zur Synthese über das besser zugängliche 4-Methoxy-Derivat **8**: 2.5-Diphenyl-*p*-chinon wurde nach *Thiele-Winter* acetyliert und das Triacetat zum Hydroxyhydrochinon **7** verseift. Mit Hilfe des Borax-Verfahrens⁵⁾ wurde **7** zum 4-Methoxy-3.6-diphenyl-brenzcatechin (**8**) partiell methyliert.



Zur Überführung von **8** in **9** wurde das in der vorangehenden Mitteilung¹⁾ beschriebene Verfahren — Dehydrierung in Methanol/Natriummethylat — angewendet, wobei **9** überraschenderweise nur in geringer Menge anfiel. Hauptprodukt der Reaktion war ein **9**-Methanol-Addukt, dem auf Grund des NMR-Spektrums und der Eisen(III)-chlorid-Reaktion die Struktur **10** zukommt.



Die Rückverwandlung von **10** in das zur Xylerithrin-Synthese benötigte 4.5-Dimethoxy-3.6-diphenyl-*o*-chinon (**9**) gelang gut durch einfaches Erhitzen, zweckmäßig unter Zusatz von Tierkohle.

Mit der (offenbar sterisch bedingten) Methanol-Addition **9** → **10**, die beim 4.5-Dimethoxy-*o*-chinon (**2**) nicht beobachtet wird, findet das unterschiedliche Verhalten von **9** (oder **10**) und **2** gegenüber methanolischer Säure seine Erklärung: Während **2** mit Methanol/Schwefelsäure

⁵⁾ M. Shimizu und G. Ohta, J. pharmac. Soc. Japan **71**, 879 (1951); vgl. R. R. Scheline, Acta chem. scand. **20**, 1182 (1966).

Das Reduktionsprodukt wurde in Form des **17**-Triacetats isoliert und charakterisiert. Durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig wurde dieses Acetat verseift, entmethyliert und zu **18** lactonisiert. Luftoxydation von **18** in natriumhydrogencarbonat-gepuffertem Methanol-Lösung führte schließlich in guter Ausbeute zum Xylerithrin (**1**), das sich in allen Eigenschaften mit dem von *Gripenberg* isolierten Pilzfarbstoff identisch erwies.

Herrn Prof. Dr. *J. Gripenberg* danken wir für die Überlassung von Vergleichsmaterial und freundliches Interesse, den Herren Prof. Dr. *F. Bohlmann* und *E. Winterfeldt* für wertvolle Diskussionen, der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Schering AG* für ihre Hilfe.

Beschreibung der Versuche

Die Analysen wurden in der Mikroanalytischen Abteilung unseres Instituts unter der Leitung von Frau Dr. *U. Faass* ausgeführt. — Die UV-Spektren wurden mit dem Beckman DB-G, die IR-Spektren mit dem Beckman IR 9 (in KBr) aufgenommen. — Zur Aufnahme der NMR-Spektren (mit TMS als innerem Standard) diente das HA-60-Gerät von Varian. Hinter den τ -Werten steht in Klammern die Zahl der entsprechenden Protonen.

5-Hydroxy-2,6-dioxo-3-[p-toluolsulfonyloxy-phenyl]-2,6-dihydro-benzofuran (**6**): 0.82 g **2** in 50 ccm absol. Dioxan und 20 ccm absol. Methanol wurden mit der Lösung von 0.28 g Natrium und 1.60 g *p-Toluolsulfonyloxy-phenylelessigsäure-methylester*⁷⁾ in 25 ccm Methanol versetzt. Die dunkelrote Lösung wurde nach 2 Stdn. unter Kühlung mit konz. Salzsäure neutralisiert (Umschlag nach Gelb), i. Vak. eingeengt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 ccm Methanol aufgenommen und mit der Mischung von 5 ccm konz. Salzsäure und 3.5 ccm Dimethylsulfoxid versetzt. Am nächsten Tag wurde ein farbloser Niederschlag durch Zugabe von Methanol wieder gelöst und mit weiteren 2 ccm Salzsäure und 2 ccm Dimethylsulfoxid versetzt. Am andern Morgen wurde vom kristallinen **6** abgesaugt, das Filtrat mit Äthanol/Wasser (1 : 1) bis zur Trübung versetzt und noch 2 Tage stehengelassen: 0.16 g (8%) **6**. Rote Kristalle (aus Essigester), Schmp. 252–253°.

UV (in Dioxan): 436 (Schulter, $\epsilon = 6280$), 374 (17900), 303 (9750) μ .

IR: —OH 3350, >C=O 1790/cm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{S}$ (410.4) Ber. C 61.47 H 3.44 S 7.79 Gef. C 61.42 H 3.48 S 7.55

2'.3'.5'-Triacetoxo-terphenyl: 9.50 g *2,5-Diphenyl-p-benzochinon*⁸⁾ wurden in 0.8 l *Acetanhydrid* suspendiert und portionsweise mit 20 ccm 70proz. *Perchlorsäure* versetzt. Am nächsten Tag wurde in Eiswasser gegossen und nach erfolgter Hydrolyse mit Wasser verdünnt; der Niederschlag wurde aus Essigester/Äthanol umkristallisiert: 10.70 g (73%). Schmp. 195° (aus Essigester).

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (404.4) Ber. C 71.28 H 4.98 Gef. C 71.45 H 4.82

2'.3'.5'-Trihydroxy-terphenyl (**7**): 20.0 g des vorstehenden *Acetats* wurden unter Stickstoff mit Äthanol/konz. Salzsäure 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, eingeengt und mit Wasser verdünnt: 13.2 g (96%) **7**. Schmp. 270–275° (Zers.) (aus Äthanol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (278.3) Ber. C 77.68 H 5.07 Gef. C 77.65 H 5.21

⁷⁾ Nach *S. E. Hazlet*, *J. Amer. chem. Soc.* **59**, 287 (1937); Schmp. 38° (aus Äthanol).

⁸⁾ *R. L. Frank*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 1825 (1950).

2'.3'-Dihydroxy-5'-methoxy-terphenyl (**8**): 13.5 g rohes **7** wurden in 0.7 l 5proz. entlüfteter Boraxlösung unter Reinstickstoff suspendiert. Dazu wurde unter Rühren von der Lösung von 14 g Natriumhydroxid in 54 ccm Wasser soviel zugetropft, bis alles **7** gelöst war. In 2 Stdn. wurden 24 ccm Dimethylsulfat und der Rest der Lauge zugetropft. Nach 2 Stdn. weiterem Rühren wurde die rotbraune Lösung angesäuert, ausgeäthert und der Ätherrückstand aus Methanol/verd. Salzsäure umkristallisiert: 11.7 g (82%) **8**. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 194–196° (Zers.). FeCl₃-Reaktion (in Methanol/Wasser): rot-violett.

C₁₉H₁₆O₃ (292.3) Ber. C 78.06 H 5.52 Gef. C 78.27 H 5.52

2-Hydroxy-5.6.6-trimethoxy-1.4-diphenyl-cyclohexadien-(1.4)-on-(3) (**10**): In einer Lösung von 1.65 g Natrium in 80 ccm absol. Methanol wurden 9.0 g PbO₂ suspendiert. Bei 20° wurde unter Rühren innerhalb von 10 Min. die Lösung von 4.30 g **8** in 120 ccm absol. Methanol zugetropft, noch 10 Min. gerührt, in 5 ccm Eisessig und 20 ccm Methanol abgesaugt und mit 50 ccm absol. Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde sofort abwechselnd mit methanol. Oxalsäure- und Natriumacetatlösung behandelt (die Lösung soll neutral bleiben), bis keine Fällung mehr beobachtet wurde. Nach Filtrieren wurde stark eingeeengt, in Eis gestellt, abgesaugt und mit kaltem Äthanol gewaschen: 2.60 g (50%) **10**, die so in die nächste Stufe eingesetzt wurden. Hellgelbe Nadeln (aus Äthanol), die sich oberhalb 120° in **9** umwandeln. FeCl₃-Reaktion (in Methanol): braun.

UV (in Methanol): 361 (4320), 245 (24600) m μ .

IR: —OH 3380/cm.

NMR (in CDCl₃): s τ 6.68 (6), s 6.02 (3), m 2.65 (8), m 2.15 (2).

C₂₁H₂₀O₅ (352.4) Ber. C 71.58 H 5.72 Gef. C 71.64 H 5.92

4.5-Dimethoxy-3.6-diphenyl-o-benzochinon (**9**): 2.08 g **10** wurden mit 0.5 g Aktivkohle unter Rühren erhitzt (maximale Badtemp. 170°), bis sich die Schmelze beruhigt hatte. Nach Abkühlen wurde mit Essigester ausgekocht und filtriert, worauf Kristallisation eintrat; nach Zusatz von n-Hexan wurden insgesamt 1.56 g (82%) **9** erhalten. Dunkelrote Plättchen (aus Äthanol), Schmp. 137°.

UV (in Chloroform): 461 (ϵ = 2250), 252 (18800) m μ .

NMR (in CDCl₃, HA-100): s τ 6.38 (6), m 2.65 (10).

C₂₀H₁₆O₄ (320.4) Ber. C 74.99 H 5.03 Gef. C 75.14 H 4.97

3-Hydroxy-6-methoxy-2.5-diphenyl-p-benzochinon (**11**): 200 mg **9** in 60 ccm absol. Methanol wurden mit 5 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 1 Stde. wurde eingeeengt und abgesaugt: 140 mg (73%) **11**. Gelb-orangefarbene Nadeln (aus Methanol), Schmp. 151°. FeCl₃-Reaktion (in Methanol): grün.

IR: —OH 3340/cm.

NMR (in CDCl₃): s τ 6.13 (3), m 2.6 (10), s 2.32 (1).

C₁₉H₁₄O₄ (306.3) Ber. C 74.50 H 4.61 Gef. C 74.18 H 4.98

In einem analogen Versuch wurden bei sehr sparsamer Säurezugabe (2 Tropfen Methanol/konz. Schwefelsäure 4:1) neben 19% **11** 68% **10** isoliert.

3-Hydroxy-6-methoxy-2.5-diphenyl-1-[α -methoxycarbonyl-p-toluolsulfonyloxy-benzyliden]-cyclohexadien-(2.5)-on-(4) (**12**): 365 mg **9** und 400 mg p-Toluolsulfonyloxy-phenyllessigsäuremethylester in 5 ccm absol. Dimethylsulfoxid und 5 ccm absol. tert.-Butylalkohol wurden bei 12–15° mit der Lösung von 70 mg Kalium in 6 ccm tert.-Butylalkohol versetzt. Nach

1 Stde. wurde bis zum Umschlag nach Gelb Eisessig zugegeben, mit NaCl-Lösung versetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Auszug 2 mal mit NaCl-Lösung gewaschen. Der ölige Chloroformrückstand wurde sofort in 20–25 ccm Äther aufgenommen, worauf 390 mg (56%) **12** auskristallisierten. Orangefarbene Nadeln (aus Essigester/n-Hexan), Schmp. 167°. FeCl₃-Reaktion (in Methanol): grün.

UV (in Dioxan): 359 m μ ($\epsilon = 18\,600$).

IR: —OH 3340, >C=O 1730/cm.

NMR (in CDCl₃, HA-100): $s\tau$ 7.54 (3), s 6.66 (3), s 6.24 (3), 18 aromatische Protonen als m von 2.75–3.6.

C₃₅H₂₈O₈S (608.7) Ber. C 69.07 H 4.64 S 5.29 Gef. C 68.92 H 4.73 S 5.29

1-[6-Methoxy-3,4-diacetoxy-2,5-diphenyl- α -methoxycarbonyl-benzyliden]-cyclohexadien-(2,5)-on-(4) (**15**): 300 mg **9** und 330 mg *p*-Toluolsulfonyloxy-phenylelessigsäure-methylester in 10 ccm absol. Dimethylsulfoxid wurden bei 12–15° mit einer Lösung von 200 mg Kalium in 5 ccm *tert*-Butylalkohol versetzt. Nach 1 Stde. wurde unter Kühlung Eisessig bis zum Umschlag nach Gelb zutropft und nach Zusatz von NaCl-Lösung mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde 2 mal mit NaCl-Lösung gewaschen, i. Vak. eingedampft, in Pyridin aufgenommen und mit 2 ccm Acetanhydrid versetzt. Nach 1 Stde. wurde in Eiswasser gegossen, mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 ccm Äthanol aufgenommen und nach 2 Stdn. von einem farblosen Nebenprodukt filtriert. Über Nacht kristallisierten 305 mg (62%) **15** aus. Gelbe Kristalle (aus Äthanol), Schmp. 158°.

UV (in Dioxan): 318 m μ ($\epsilon = 17\,900$).

IR: >C=O 1780, 1730/cm.

NMR (in CDCl₃): $s\tau$ 8.06 (3), s 8.01 (3), s 6.82 (3), s 6.29 (3), d 3.75 (2; $J = 10$ Hz), m 2.6–3.0 (10), d 2.17 (2; $J = 10$ Hz).

C₃₂H₂₆O₈ (538.6) Ber. C 71.37 H 4.87 Gef. C 71.39 H 4.87

3,4-Dihydroxy-1-methoxy-2-phenyl-9-[*p*-hydroxy-phenyl]-9-methoxycarbonyl-fluoren (**16**): Ausgehend von 320 mg **9**, 380 mg *p*-Toluolsulfonyloxy-phenylelessigsäure-methylester und 200 mg Kalium wurde wie für **15** beschrieben verfahren. Der Chloroformrückstand wurde jedoch in 30 ccm Methanol aufgenommen und tropfenweise mit 5 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nach 2.5 Stdn. wurde in Eiswasser gegeben und abgesaugt: 310 mg (68%) **16**. Farblose Kristalle (aus Benzol), Schmp. 225–226°. Die Verbindung enthält 1 Mol Kristallbenzol, das sich durch Trocknung nicht entfernen ließ. FeCl₃-Reaktion (in Methanol/Wasser): violett.

Massenspektrum (m/e)⁹⁾: M⁺ = 454 (27), 396 (29), 395 (100), 379 (19).

C₂₈H₂₂O₆·C₆H₆ (532.5) Ber. C 76.68 H 5.30 Gef. C 76.75 H 5.60

Triacetat: Schmp. 179° (aus wäbr. Äthanol).

NMR (in CDCl₃): $s\tau$ 8.05 (3), s 7.82 (3), s 7.59 (3), s 7.30 (3), s 6.30 (3), m 2.3–3.3 (13).

6-Methoxy-3,4-diacetoxy-2,5-diphenyl- α -[*p*-acetoxy-phenyl]-phenylelessigsäure-methylester (17-Triacetat): Ausgehend von 300 mg **9**, 350 mg *p*-Toluolsulfonyloxy-phenylelessigsäure-methylester und 220 mg Kalium wurde wie für **15** beschrieben verfahren. Der Chloroformrückstand wurde jedoch in 20 ccm Eisessig aufgenommen und mit Zinkstaub gerührt, bis keine weitere Aufhellung mehr eintrat. Nach Filtrieren wurde in Wasser gegossen, 2 mal mit Chloroform extrahiert und der Auszug mit Wasser, dem etwas verd. Salzsäure zugesetzt

⁹⁾ Gerät: AEI MS 9; in Klammern die relativen Intensitäten. Herrn Dr. D. Schumann danken wir für die Messung.

wurde, gewaschen. Der Chloroformrückstand wurde mit *Acetanhydrid*/Pyridin acetyliert und das Produkt aus Äthanol umkristallisiert: 355 mg (65%) **17-Triacetat**. Farblose Kristalle, Schmp. 163°.

IR: >C=O 1775, 1750/cm.

NMR (in CDCl_3): τ 8.20 (3), δ 8.08 (3), δ 7.77 (3), δ 6.95 (3), δ 6.33 (3), δ 5.20 (1), m 2.5 bis 3.3.

$\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_9$ (582.6) Ber. C 70.09 H 5.19 Gef. C 70.16 H 5.37

Xylerythrin (1): 320 mg **17-Triacetat** wurden in 5 ccm *Eisessig* und 5 ccm 48proz. *Bromwasserstoffsäure* 3.5 Stdn. unter Stickstoff und unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde in Wasser gegeben, der Niederschlag abgesaugt und in 10 ccm Methanol gelöst. Nach Filtrieren wurde mit 6 ccm 4proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und 1 ccm 0.5*n* NaOH versetzt und 30 Min. Luft durchgesaugt. Nach Ansäuern wurden 160 mg (69%) rohes 1 erhalten. Kristallisation aus wenig Äthanol lieferte 70 mg *Xylerythrin* in dunklen Nadeln. Schmp. 253--254° (Lit.²): 252--254°. Das IR-Spektrum erwies sich mit dem des natürlichen Materials identisch.

UV (in Dioxan): 451 ($\log \epsilon = 4.22$), 360 (3.99), 254 (4.41) $m\mu$ (Lit.²) (in Dioxan): 450 ($\log \epsilon = 4.18$), 360 (3.94), 255 (4.37).

$\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (408.4) Ber. C 76.46 H 3.95 Gef. C 76.08 H 3.92

Mol.-Gew. 408 (massenspektroskop.)

[210/68]