

Ferdinand Bohlmann und Heinrich Franke

Natürlich vorkommende Coumarin-Derivate, VII<sup>1)</sup>

## Synthese von racemischem Lomatin, Columbianetin, Angenomalin und Samidin

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 28. Juni 1971)

Ausgehend von Osthenol (**1**) werden die Coumarine **3**, **4** und **7** auf eindeutige Weise dargestellt. Weiterhin wird eine Synthese des Samidins (**12**) beschrieben.

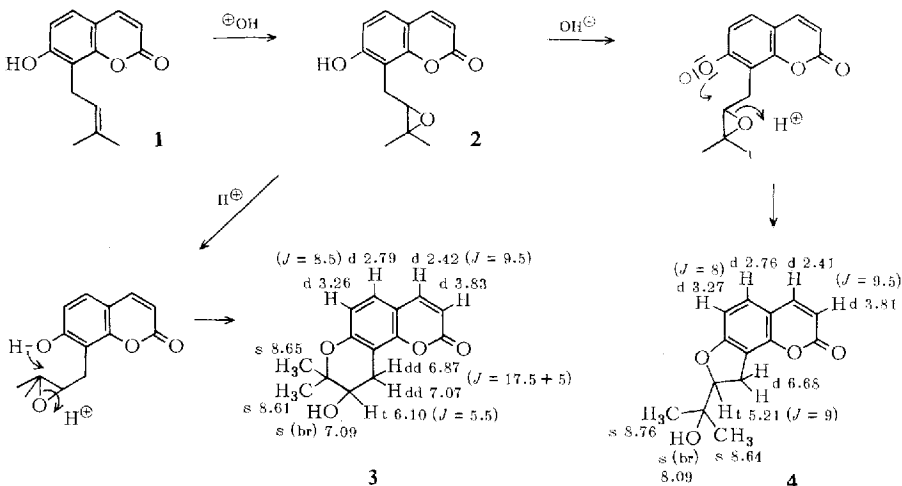
Naturally Occuring Coumarin Derivatives, VII<sup>1)</sup>

Synthesis of Racemic Lomatin, Columbianetin, Angenomalin and Samidin

Starting with osthenol (**1**) the coumarins **3**, **4** and **7** have been prepared in an unequivocal manner. Furtheron a synthesis of samidin (**12**) is described.

Osthenol (**1**), das inzwischen gut zugänglich geworden ist<sup>2)</sup>, ist eine geeignete Ausgangssubstanz für die Darstellung von natürlichen Coumarin-Derivaten. Mit Perbenzoesäure erhält man das Epoxid **2**, das durch Protonen-Katalyse in Lomatin (**3**)<sup>3)</sup> übergeführt wird.

Behandelt man jedoch das Epoxid mit Natriumcarbonatlösung, so wird der Epoxid-Ring durch das Phenolat-Anion nucleophil geöffnet, und man erhält die isomere Fünfringverbindung Columbianetin (**4**)<sup>4)</sup>:



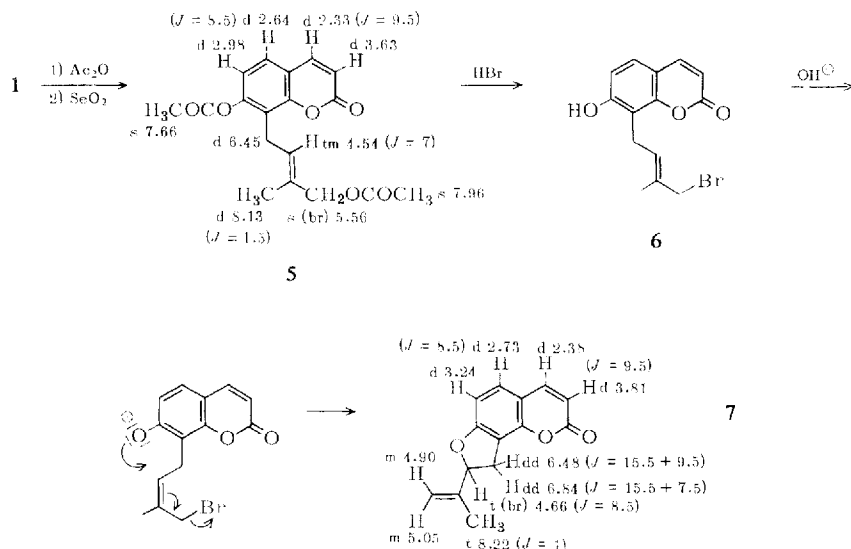
1) VI. Mittel.: F. Bohlmann und E. Clausen, Chem. Ber. 103, 3619 (1970).

2) J. Hlubucek, E. Ritchie und W. C. Taylor, Chem. and Ind. 1969, 1780.

3) T. O. Soine und F. H. Jawad, J. pharmac. Sci. 53, 990 (1964).

4) B. Eichstedt Nielsen und J. Lemmich, Acta chem. scand. 18, 1379 (1964).

Ein weiteres ebenfalls aus Umbelliferen isoliertes Cumarin-Derivat läßt sich durch Selenoxid-Oxydation aus Osthenolacetat darstellen. Die Oxydation in Acetanhydrid liefert zunächst das Diacetat **5**, das nach Umsetzung mit Bromwasserstoff und anschließender Behandlung mit Kaliumhydroxid in Dimethylsulfoxid Angenomalin<sup>5)</sup> (**7**) ergibt:



Damit sind drei Grundtypen natürlicher Cumarine leicht zugänglich geworden, die in zahlreichen Derivaten vorkommen.

Sehr verbreitet in der Familie *Umbelliferae* sind Derivate des *cis*-Khellactons vom Typ **12**. Bisher ist keiner dieser Diester synthetisch dargestellt worden, lediglich die Synthese des *trans*-Isomeren von Samidin gelang *H. Schmid* und Mitarbb.<sup>6)</sup>, die auch die Strukturaufklärung dieses Cumarin-Derivates durchgeführt haben<sup>6)</sup>. Die Schwierigkeit bei der Synthese der *cis*-Isomeren besteht vor allem darin, daß einerseits sehr leicht Epimerisierung des benzylichen Esterrestes erfolgt und andererseits auch Transacylierungen eintreten, die zu kaum trennbaren Gemischen führen.

Ein geeignetes, leicht zugängliches Ausgangsmaterial ist das Seselin-epoxid (**8**). Leider gelingt hier nicht die oxydative Isomerisierung zu einem Hydroxy-keton nach der Methode von *Tsuji*<sup>7)</sup>. Dagegen ist die Bortrifluorid-Isomerisierung zum Keton **9**, das auf anderem Wege schon von *H. Schmid* und Mitarbb.<sup>6)</sup> erhalten wurde, ein geeigneter Weg zur Darstellung disubstituierter Derivate.

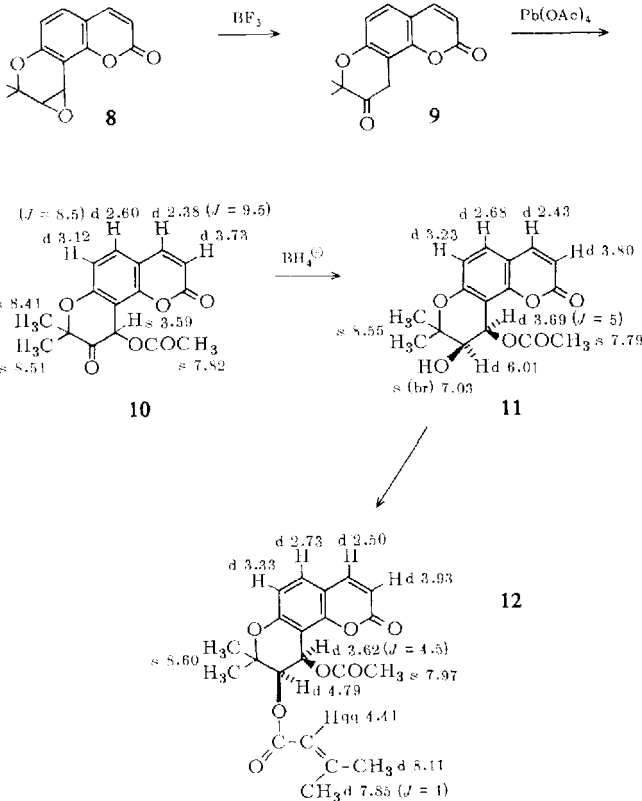
Die Umsetzung von **9** mit Bleitetraacetat liefert das Ketoacetat **10**, das aufgrund der sterischen Gegebenheiten bei der Boranat-Reduktion bevorzugt das *cis*-Hydroxyacetat liefern sollte. Die Reduktion in Äthanol ergibt jedoch neben Verseifung auch bereits Transacylierung. Erfolgreich ist die Reduktion in Tetrahydrofuran, dem eine

<sup>5)</sup> *K. Hata, M. Kozawa und Y. Ikeshiro*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **14**, 94, 442 (1966).

<sup>6)</sup> *H. Schröder, W. Benzze, O. Halpern und H. Schmid*, Chem. Ber. **92**, 2338 (1959).

<sup>7)</sup> *T. Tsuji*, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 2413.

kleine Menge Essigsäure zugesetzt ist. Man erhält so in guter Ausbeute das gewünschte Hydroxy-acetat **11**. Schwierigkeiten treten jedoch bei der Veresterung ein. Die Umsetzung von **11** mit Senecionylchlorid in Gegenwart von Pyridin oder Triäthylamin liefert komplexe Gemische, die durch Transacylierung bedingt sind. Nur bei Verwendung von 4-Pyrrolidino-pyridin als Base<sup>8)</sup> erhält man das gewünschte *racem.* Samidin, das nach Dünnschichtchromatographie und Kristallisation rein erhalten werden konnte. Alle Spektren stimmen mit denen des Naturstoffs völlig überein.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem ERP-Sondervermögen danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

<sup>8)</sup> W. Steglich und G. Höfle, Angew. Chem. **81**, 1001 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 981 (1969).

## Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, in Methanol mit dem Beckman DK1, die IR-Spektren in KBr mit dem Beckman IR 9 und die NMR-Spektren in  $\text{CDCl}_3$  mit dem Varian HA 100 aufgenommen ( $\tau$ -Werte,  $J$  in Hz). Die Säulenchromatographien wurden mit  $\text{SiO}_2$  (Akt.-St. II) durchgeführt. Die Analysen, die im C, H, N-Analyser der Firma Hewlett-Packard ausgeführt wurden, verdanken wir unserer Mikroanalyt. Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

(±)-Lomatin (**3**): 1.0 g *Osthenol* (**1**)<sup>2)</sup> (4.4 mMol) in 20 ccm  $\text{CHCl}_3$  ließ man 3 Stdn. mit 5 mMol *Perbenzoesäure* in  $\text{CHCl}_3$  stehen. Anschließend versetzte man mit 20 mg *p-Toluolsulfonsäure* und chromatographierte den Eindampfrückstand. Mit Äther/Petroläther (1 : 1) eluierte man 650 mg **3** (61%), farblose Kristalle aus  $\text{CHCl}_3$ /Petroläther, Schmp. 166°.

UV:  $\lambda_{\text{max}} = 327, 255, 246 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 14400, 2900, 3100$ ).

IR: OH 3500; Cumarin 1705, 1605/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$  (246.3) Ber. C 68.27 H 5.73 Gef. C 68.24 H 5.83

(±)-Columbianetin (**4**): Der oben beschriebene Epoxidierungsansatz wurde 30 Min. mit wäßriger *Natriumcarbonat*-Lösung geschüttelt. Die Chloroform-Phase wurde eingedampft und der Rückstand aus  $\text{CHCl}_3$ /Petroläther kristallisiert. Ausb. 800 mg (75%) farblose Kristalle, Schmp. 168°.

UV:  $\lambda_{\text{max}} = 327, 260, 250 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 15100, 4500, 4000$ ).

IR: OH 3480; Cumarin 1710, 1620/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$  (246.3) Ber. C 68.27 H 5.73 Gef. C 68.16 H 5.93

(±)-Angenomalin (**7**): 0.50 g *Osthenol* (**1**)<sup>2)</sup> in 15 ccm *Acetanhydrid* erwärmte man unter Rühren auf 60°, versetzte mit 0.05 ccm Pyridin und kühlte nach 30 Min. auf 20°. Nach Zugabe von 220 mg *Selendioxid* erwärmte man 30 Min. auf 130°. Den Eindampfrückstand chromatographierte man und eluierte mit Äther/Petroläther (1 : 1) 180 mg *Osthenolacetat* und anschließend mit 66% Ätherzusatz 165 mg **5** (22%), farblose Kristalle aus  $\text{CHCl}_3$ /Petroläther, Schmp. 105–106°. 100 mg **5** in 10 ccm Methanol versetzte man unter Eiskühlung und Rühren mit 10 ccm 63proz. *HBr*<sup>9)</sup>, goß nach 1stdg. Rühren auf Eis und extrahierte mit Äther. Die neutralgewaschene Lösung wurde eingedampft und der Rückstand (**6**) ohne weitere Reinigung in 5 ccm DMSO unter Rühren mit 50 mg gepulvertem *KOH* versetzt. Nach 15 Min. gab man Eiswasser zu, nahm in Äther auf und chromatographierte den Eindampfrückstand. Mit Äther/Petroläther (1 : 2) eluierte man 30 mg **7** (43%), farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 102°.

UV:  $\lambda_{\text{max}} = 326, 259.5, 249.5 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 14800, 3800, 3500$ ).

IR: 3100, 2930, 1745, 1630, 1495, 840/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (228.2) Ber. C 73.68 H 5.30 Gef. C 73.17 H 5.57

3'-Oxo-4'-acetoxy-3',4'-dihydro-seselin (**10**): 1.0 g *Seselin-epoxid* (**8**)<sup>6)</sup> in 50 ccm absol. Benzol versetzte man mit 1 ccm *BF<sub>3</sub>-Ätherat* und rührte 2 Stdn. bei 50°. Nach Zersetzen mit Wasser ergab der Eindampfrückstand der benzolischen Lösung nach Umkristallisieren aus  $\text{CHCl}_3$ /Petroläther 730 mg **9** (73%), Schmp. 156°. — IR (KBr): Cumarin + Keton 1740; Aromat 1610/cm.

500 mg **9** in Benzol/Eisessig (1 : 1) versetzte man unter Rühren portionsweise mit 890 mg *Pb(OAc)<sub>4</sub>*. Nach 4 Stdn. wusch man mit Wasser und kristallisierte den Eindampfrückstand aus  $\text{CHCl}_3$ /Petroläther, farblose Kristalle von **10**, Schmp. 184°, Ausb. 75%.

<sup>9)</sup> Analog Dissertation U. Böhmann, Techn. Univ. Berlin 1971.

UV (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  = 323, (301), 239 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 12000, 9100, 6000).

IR: Carbonyl 1750; Aromat 1610/cm.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> (302.3) Ber. C 63.57 H 4.67 Gef. C 63.79 H 4.69

*3'-Hydroxy-4'-acetoxy-3'.4'-dihydro-seselin* (**11**): 300 mg **10** in 10 ccm THF und 0.01 ccm Eisessig versetzte man unter Rühren mit 38 mg NaBH<sub>4</sub> und nach 15 Min. mit 0.1 ccm Eisessig sowie Wasser. Den Rückstand aus dem Ätherextrakt kristallisierte man aus CHCl<sub>3</sub>/Petroläther, farblose Kristalle, Schmp. 192°, Ausb. 84%.

UV (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  = 325, (300), 256, 245 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 19000, 11900, 4900, 5700).

IR: 3460, 1730 (br), 1600/cm.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (304.3) Ber. C 62.89 H 5.28 Gef. C 63.15 H 5.30

(±)-*Samidin* (**12**): 200 mg **11** in 5 ccm absol. Benzol versetzte man mit 150 mg *4-Pyrrolidino-pyridin* und anschließend mit 180 mg *Seneciosäure-anhydrid*. Nach 1 stdg. Rühren bei 20° versetzte man mit Wasser, nahm in Äther auf und chromatographierte den Eindampfrückstand an SiO<sub>2</sub>. Mit Äther/Petroläther (2:3) eluierte man 100 mg eines noch unreinen Produktes, das nach mehrfacher Kristallisation aus Äther/Petroläther 30 mg farblose Kristalle vom Schmp. 124° ergab.

UV (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  = 322, 253 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 14400, 4100).

IR (CCl<sub>4</sub>): Carbonyl 1765 (br), Aromat 1655, 1615, 840/cm.

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> (386.4) Ber. C 65.27 H 5.74 Gef. C 65.36 H 5.70

[241/71]