

Ferdinand Bohlmann und Ulrich Böhmann

Synthese von natürlich vorkommenden Hydroxyacetophenon-Derivaten

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 20. Oktober 1971)

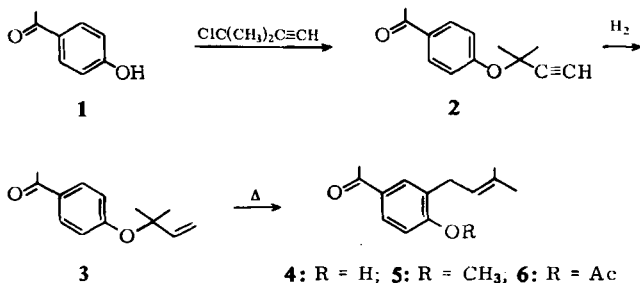
Durch Synthesen werden die Strukturen mehrerer natürlich vorkommender Hydroxyacetophenon-Derivate (**4**, **5**, **11**, **12**, **15**, **21**, **23**, **27**, **33** und **39**) endgültig sichergestellt.

Synthesis of Naturally Occuring Hydroxyacetophenone Derivatives

The structures of several naturally occurring hydroxyacetophenone derivatives (**4**, **5**, **11**, **12**, **15**, **21**, **23**, **27**, **33** and **39**) have been finally established by synthesis.

In den verschiedensten Compositen kommen relativ häufig Abkömmlinge des Hydroxyacetophenons vor, bei denen, offenbar durch Kondensation mit Dimethylallylpyrophosphat gebildet, verschiedene Chromene, Cumarane und Isopentenyl-Derivate vorliegen. Zahlreiche derartige Substanzen haben wir kürzlich aus *Helianthella uniflora* isoliert¹⁾. Es schien wünschenswert, derartige Substanzen auch synthetisch zugänglich zu machen.

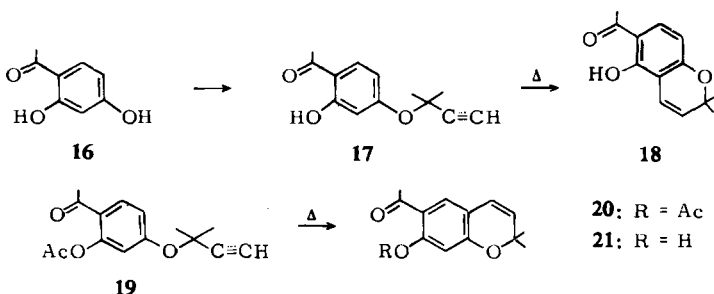
Ausgehend von *p*-Hydroxy-acetophenon haben wir zunächst die nicht bicyclischen Vertreter dargestellt. Für die Synthese von **4** ist die direkte Kernalkylierung von **1** wegen des stark abgeschwächten phenolischen Charakters nicht brauchbar. Die Darstellung gelingt jedoch glatt auf folgendem Wege:



Das erhaltene Phenol **4** und der daraus leicht erhältliche Methyläther stimmen in allen Eigenschaften mit denen der Naturstoffe überein.

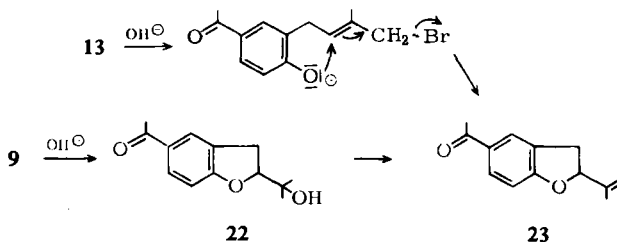
Die beiden Phenole **11** und **15**, die zweifellos biogenetisch aus **4** gebildet werden, sind nicht auf direktem Wege zu erhalten. So war z. B. die Substitution von **4** in

¹⁾ F. Bohlmann und M. Grenz, Chem. Ber. 103, 90 (1970).

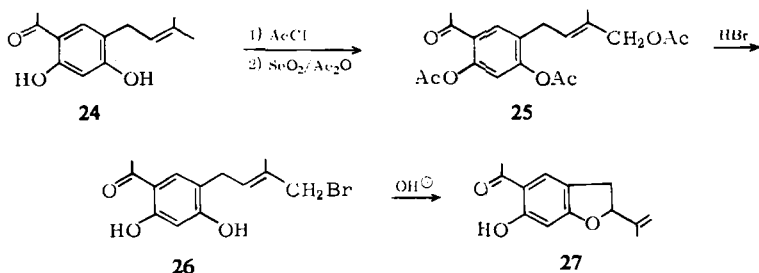


Offenbar wird durch die Acetylierung von 17 die elektronische Situation soweit verändert, daß jetzt auch zu etwa 30% 20 gebildet wird.

Da neben Chromenen auch mehrere Benzofuran-Derivate aus *Helianthella uniflora* isoliert wurden, haben wir uns nach Methoden für den Aufbau derartiger Substanzen umgesehen. Der einfachste, schon länger bekannte Vertreter dieser Reihe, das Tremeton (23), ist in einer achtstufigen Synthese ausgehend von Salicylaldehyd zugänglich³⁾. Da jedoch die Ausbeute in der letzten Stufe sehr mäßig ist, mußte nach anderen Methoden gesucht werden, um die gewünschten Benzofuranen 27, 33 und 39 darzustellen, obwohl 22 durch Alkali-Behandlung von 9 leicht zu gewinnen ist. 23 läßt sich sehr glatt darstellen, wenn man das Bromid 13 in DMSO 5 Min. bei Raumtemperatur mit KOH rührt:

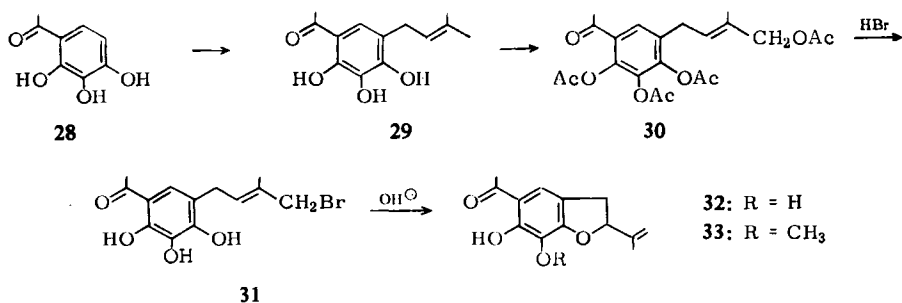


Die entsprechende Hydroxy-Verbindung 27 läßt sich analog herstellen. Resacetophenon (16) gibt mit 1.1-Dimethyl-allylalkohol und Bortrifluorid-Ätherat glatt das alkylierte Derivat 24, das nach Acetylierung mit Selenioxyd in Acetanhydrid das Triacetat 25 liefert. Überführung in das Bromid 26 und anschließende Alkali-Behandlung ergibt das Benzofuran-Derivat 27, das mit dem Naturstoff völlig übereinstimmt:

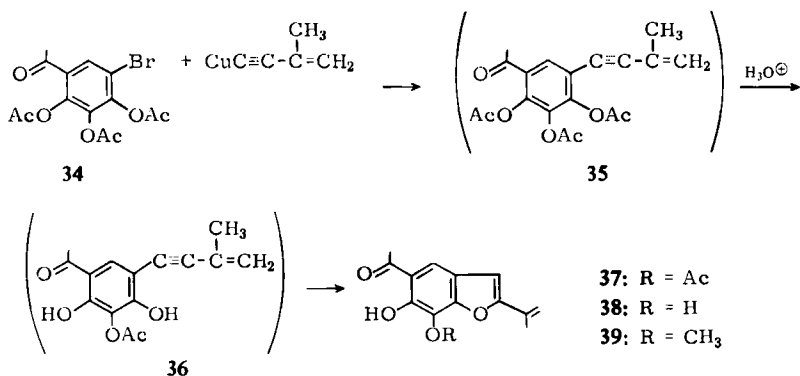


³⁾ J. I. DeGraw jr., D. M. Bowen und W. A. Bonner, Tetrahedron [London] 19, 19 (1963).

Ganz analog erhält man auch **33**. Ausgehend von Gallacetophenon (**28**) wurde zunächst die Dihydroxy-Verbindung **32** dargestellt, die sich mit Methyljodid partiell zum Naturstoff methylieren läßt:



Das einzige nicht hydrierte Benzofuran-Derivat aus *Helianthella uniflora* läßt sich aus der Acetylenverbindung **35**, die in Analogie zur Methode von Castro und Mitarbb.⁴⁾ erhältlich ist, darstellen. Ausgehend vom Brom-Derivat **34** erhält man durch Erhitzen mit dem Kupfersalz des 2-Methyl-buten-(1)-ins-(3) direkt das Acetat **37**, während die nicht acetylierte Bromverbindung unter den gleichen Bedingungen entbromiert wird. Nach vorsichtiger alkalischer Hydrolyse erhält man durch partielle Methylierung den Naturstoff **39**:



Damit sind die Strukturen der Naturstoffe aus *Helianthella uniflora* praktisch alle durch Synthese sichergestellt worden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

⁴⁾ C. E. Castro, R. Havlin, V. K. Honwad, A. Malte und S. Moje, J. Amer. chem. Soc. **91**, 6464 (1969).

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren in Äther wurden mit dem Beckman DK 1, die IR-Spektren in CCl_4 bzw. CHCl_3 im Beckman IR 9, die NMR-Spektren in CCl_4 , CDCl_3 oder $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ mit dem Varian VA 100 (TMS als innerer Standard) und die Massenspektren im MS 9 der Firma AEI (Direkt-einlaß) gemessen. Die Destillationen wurden im Kugelrohr ausgeführt, die angegebenen Siedetemp. sind die des Luftbades. Die Schmp. sind unkorrigiert und wurden mit dem Leitz-Heiztischmikroskop ermittelt. Die C,H-Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass. Für die Säulenchromatographie (SC) verwandte man SiO_2 , Akt.-St. II, und für die Dünnschichtchromatographie (DC) $\text{SiO}_2\text{PF 254}$. Die Identität der Syntheseprodukte mit den Naturstoffen wurde durch Vergleich der UV-, IR- und NMR-Spektren sowie dünn-schichtchromatographisch sichergestellt. Bei allen Reaktionen verwandte man absolute Lösungsmittel.

4-Hydroxy-3-[3-methyl-buten-(2)-yl]-acetophenon (4): 12.2 g 4-Hydroxy-acetophenon, 14.8 g K_2CO_3 und 0.5 g Kaliumjodid in 35 ccm DMF versetzte man unter Rühren bei 75° innerhalb einer Stde. mit 10 g 2-Chlor-2-methyl-butin-(3)⁵⁾. Nach 5 Stdn. versetzte man mit Wasser und nahm in Äther auf. Nach Ausschütteln mit 1 n NaOH wurde die getrocknete Ätherphase eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert, Sdp.₁ 120°, Ausb. 72% 2, Schmp. 56°.

IR: C=CH 3310; PhCO 1685, 1600/cm.

NMR: arom. H d τ 2.25 (2) ($J = 9$ Hz), d 2.89 (2) ($J = 9$); s 7.42 (1) ($\equiv\text{CH}$); s 7.59 (3) (COCH_3); s 8.37 (6) ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

10 g 2 in 100 ccm Äther hydrierte man mit 1.2 g Lindlar-Katalysator bis zur Aufnahme von 1 Mol H_2 . Das Hydrierungsprodukt erwärmte man in 50 ccm Diäthylanilin 5 Stdn. auf 165 bis 167° unter N_2 . Man nahm in Äther auf, wusch neutral und kristallisierte den Eindampfrückstand aus Äther/Petroläther, Ausb. 79% 4, farblose Blättchen, Schmp. 93–94° (Lit.¹⁾: 93–94°).

UV: $\lambda_{\text{max}} = 219, 267.5 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 18500, 14800$).

IR: OH 3600; HO— C_6H_4 —COCH₃ 1665, 1600/cm.

NMR: s (br) τ 1.44 (1) (OH); arom. H m 2.33 (2), d 3.14 (1) ($J = 9$ Hz); tq 4.70 (1) ($J = 7, 1 + 1$), dm 6.66 (2) ($J = 7$), s 7.46 (3), s (br) 8.27 (6).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (204.3) Ber. C 76.36 H 7.83 Gef. C 76.69 H 7.82

Isomerisierung von 4: 1 g 4 erwärmte man in 5 ccm Triglykol mit 1 g gepulvertem KOH 3 Stdn. auf 150°. Nach Zugabe von Wasser nahm man in Äther auf und destillierte den Eindampfrückstand i. Vak. Sdp.₁ 120°, Ausb. 70% 7 (noch verunreinigt mit 4).

NMR: $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ d τ 8.90 (6) ($J = 7$ Hz), m 7.6 (1), dd 3.75 (1) ($J = 16 + 6$), d 3.47 (1) ($J = 16$); arom. H d 1.99 (1) ($J = 2$), dd 2.27 (1) ($J = 8 + 2$), d 3.10 (1) ($J = 8$); COCH₃ s 7.42 (3); OH s (br) 2.86 (1).

4-Methoxy-3-[3-methyl-buten-(2)-yl]-acetophenon (5): 100 mg 4 in 5 ccm Aceton rührte man 12 Stdn. mit 1 ccm CH_3I und 100 mg K_2CO_3 . Man nahm in Äther auf und destillierte den Eindampfrückstand i. Vak. Sdp._{0.05} 90°, Ausb. 84%. Die spektralen Daten (UV, IR und NMR-Spektren) stimmen mit denen des Naturstoffs überein.

UV: $\lambda_{\text{max}} = 217.5, 266 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 19600, 13000$).

IR: arom. Keton 1685, 1605/cm.

⁵⁾ Analog: J. H. Lubucek, E. Ritchie und W. C. Taylor, Tetrahedron Letters [London] 1969, 1369.

NMR: arom. H m τ 2.35 (2), d 3.24 (1) ($J = 8$ Hz); $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ dm 6.74 (2) ($J = 7$), tm 4.77 (1) ($J = 7$), d 8.26 (3) ($J = 1.5$), dm 8.29 (3) ($J = 1$); COCH_3 s 7.57 (3); OCH_3 s 6.13 (3).

4-Hydroxy-3-[3-hydroxy-3-methyl-buten-(1)-yl]-acetophenon (11): 6 g **4** in 50 ccm *Acetanhydrid* erwärmte man mit 3 g *Kaliumacetat* 1 Stde. auf 100° . Nach Abdampfen des Lösungsmittels nahm man in Äther auf, filtrierte und destillierte den Eindampfrückstand i. Vak.; Sdp._{0.1} 100° , Ausb. 97% **6**.

UV: $\lambda_{\text{max}} = 209, 245 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 9000, 13000$).

IR: PhOAc 1775; arom. Keton 1695, 1610/cm.

7 g **6** in 50 ccm CHCl_3 versetzte man bei 0° mit 150 ccm 0.3*n* *Perbenzoesäure* in CHCl_3 . Nach 12stdg. Stehenlassen bei 0° und Einengen i. Vak. versetzte man mit Äther, wusch mit NaHCO_3 -Lösung und reinigte den Eindampfrückstand durch SC. Mit Äther/Petroläther (1:1) eluierte man **9**, Ausb. 80%.

IR: PhOAc 1775; arom. Keton 1690/cm.

NMR: arom. H m τ 2.12 (2), m d 2.80 (1) ($J = 9$ Hz); $\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ m 7.13 (3), s 8.64 (3), s 8.68 (3); COCH_3 s 7.42 (3); PhOAc s 7.67 (3).

5.5 g **9** in 50 ccm *Eisessig* erwärmte man 1 Stde. auf 85° , dampfte i. Vak. ein und reinigte durch SC (Äther/Petroläther 2:1), farblose Kristalle aus Äther, Schmp. 78.5° , Ausb. 75% **4-Acetoxy-3-[3-hydroxy-2-acetoxy-3-methyl-butyl]-acetophenon**.

UV: $\lambda_{\text{max}} = 209, 245 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 9000, 12800$).

IR: OH 3600; PhOAc 1775; CHOAc 1755; arom. Keton 1690/cm.

NMR: arom. H m τ 2.16 (2), d 2.85 (1) ($J = 8.5$ Hz); $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OAc})\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ dd 6.98 (1) ($J = 14 + 3.5$), dd 7.29 (1) ($J = 14 + 10$), dd 4.96 (1) ($J = 3.5$), s 8.12 (3), s (br) 8.1 (1) (OH), s 8.74 (6); COCH_3 s 7.44 (3); PhOAc 7.66 (3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (322.4) Ber. C 63.38 H 6.83 Gef. C 63.26 H 6.71

1.6 g des obigen *Diacetats* erhitzte man in 50 ccm *Acetanhydrid* 14 Stdn. mit 0.8 g *Kaliumacetat* auf 100° . Nach Eindampfen i. Vak. reinigte man durch SC. Mit Äther/Petroläther (1:1) eluierte man **10**, zähes, nicht destillierbares Öl, Ausb. 73%.

NMR: Arom. H m τ 2.16 (2), d 2.83 (1) ($J = 8.5$ Hz); $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OAc})\text{C}(\text{OAc})(\text{CH}_3)_2$ dd 7.01 (1) ($J = 14 + 3.5$), dd 7.24 (1) ($J = 14 + 10$), dd 4.58 (1) ($J = 10 + 3.5$), s 8.13 (3), s 8.03 (3), s 8.44 (3), s 8.48 (3); COCH_3 s 7.42 (3); PhOAc s 7.62 (3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_7$ (364.4) Ber. C 62.62 H 6.64 Gef. C 62.65 H 6.58

400 mg **10** in 15 ccm DMSO erwärmte man unter N_2 45 Min. mit 1.5 g gepulvertem *KOH* auf 140° . Nach Erkalten zersetzte man mit Eis, nahm in Äther auf und reinigte den nach Neutralwaschen erhaltenen Eindampfrückstand durch SC (Äther). Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 123.5° , Ausb. 10% **11**.

UV: $\lambda_{\text{max}} 245.5, 271.5, 305 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 34000, 14500, 2900$).

IR: OH 3600; *p*-HO-Keton 1665, 1590/cm.

NMR: phenol. OH s (br) τ 0.78 (1); arom. H d 1.93 (1) ($J = 2$ Hz), dd 2.28 (1) ($J = 8.5 + 2$), d 3.07 (1) ($J = 8.5$); $\text{CH}=\text{CHC}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ d 3.06 (1) ($J = 16$), d 3.47 (1) ($J = 16$), s 8.62 (6), s (br) 6.29 (1); COCH_3 s 7.49 (3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (220.3) Ber. C 70.93 H 7.27 Gef. C 70.73 H 7.37

6-Acetyl-2.2-dimethyl-chromen (12)

a) 100 mg **11** in 20 ccm Äther schüttelte man mit 10 ccm 4proz. *Salzsäure* und ließ über Nacht mit MgSO_4 stehen. Nach Destillation, Sdp._{0.05} 95° , erhielt man in 90proz. Ausb. **12** als farbloses Öl.

b) 1 g **2** in 5 ccm *Diäthylanilin* erwärmte man 2 Stdn. unter N_2 auf 180° . Das Reaktionsprodukt destillierte man i. Vak., Ausb. 90% **12**, identisch mit dem Naturstoff (UV-, IR- und NMR-Spektrum).

UV: $\lambda_{\max} = 244, 250.5, 285, 308, 322.5 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 30000, 33600, 7900, 6450, 4500$).

IR: Aromat. Keton 1685, 1610/cm.

NMR: Aromat. H dd τ 2.37 (1) ($J = 8 + 2 \text{ Hz}$), d 2.51 (1) ($J = 2$), d 3.32 (1) ($J = 8$); Chromen-H d 3.70 (1) ($J = 10$), d 4.43 (1) ($J = 10$); $C(CH_3)_2$ s 8.57 (6); $COCH_3$ s 7.57 (3).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Rote Kristalle aus Essigester, Schmp. $230-232^\circ$ (Zers.) (Lit.¹⁾: $230-232^\circ$).

$C_{19}H_{18}N_4O_5$ (382.4) Ber. C 59.68 H 4.75 Gef. C 59.14 H 4.74

4-Hydroxy-3-[3-methyl-butadien-(1.3)-yl]-acetophenon (15): 9.5 g **6** in 100 ccm *Acetanhydrid* wurden mit 4 g gepulvertem SeO_2 45 Min. bei 130° gerührt. Nach Erkalten verdünnte man mit Äther, filtrierte, dampfte i. Vak. ein und reinigte durch SC (Äther/Petroläther 1:1). Ausb. 42% **8**.

IR: $PhOAc$ 1780; CH_2OAc 1750; aromat. Keton 1695/cm.

NMR: Aromat. H m τ 2.29 (2), d 2.99 (1) ($J = 8 \text{ Hz}$); $CH_2CH=C(CH_3)CH_2OAc$ d 6.72 (2) ($J = 7$), tqq 4.52 (1) ($J = 7.1 + 1$), d 8.27 (3) ($J = 1$), s 5.58 (2), s 8.00 (3); $COCH_3$ s 7.52 (3); $PhOAc$ s 7.76 (3).

4.8 g **8** in 75 ccm Methanol wurden unter N_2 bei $10-15^\circ$ mit 75 ccm 63proz. *Bromwasserstoffsäure* versetzt. Nach 1 Stde. gab man Äther und Wasser hinzu. Den Ätherextrakt reinigte man durch SC (Äther/Petroläther 1:1). Schwach gelbliche Kristalle aus $CHCl_3$ /Petroläther, Schmp. 123° , Ausb. 81% **13**.

UV: $\lambda_{\max} = 225, 266 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 20500, 17100$).

IR: OH 3600; *p*-Hydroxy-keton 1660, 1595/cm.

NMR: OH s τ 0.79 (1); aromat. H m 2.25 (2), d 3.08 (1) ($J = 8.5 \text{ Hz}$); $COCH_3$ s 7.54 (3); $CH_2CH=C(CH_3)CH_2Br$ d 6.58 (2) ($J = 7$), tm 4.13 (1) ($J = 7$), s (br) 8.11 (3), s 5.89 (2).

MS: $M^+ 282.025$ (ber. für $C_{13}H_{15}BrO_2$ 282.026).

1.57 g **13** in 10 ccm $CHCl_3$ und 0.47 g *Tetrahydropyran* versetzte man mit 50 mg *p-Toluolsulfonsäure* und rührte 2 Stdn. bei 20° . Nach Einengen i. Vak. löste man **14** in 20 ccm DMSO und rührte bei 20° 45 Min. mit 500 mg pulverisiertem *KOH* unter N_2 . Nach Eingießen in Eiswasser nahm man in Äther auf, löste den Eindampfrückstand in 40 ccm THF, gab 4 ccm Wasser zu und erwärmte 4 Min. mit 500 mg *p-Toluolsulfonsäure* auf 70° . Nach Zugabe von Wasser wurde ausgeäthert und das Reaktionsprodukt durch SC gereinigt (Äther/Petroläther 1:2). Ausb. 110 mg **15** (10%, bezogen auf **13**). Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 137° (Lit.¹⁾: $137-138^\circ$).

UV: $\lambda_{\max} = 264, (287), (327), (344) \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 36700, 19200, 5500, 2000$).

IR: OH 3600; *p*-Hydroxy-keton 1660, 1590; *trans*- $CH=CH-$ 970/cm.

NMR: Aromat. H d τ 1.91 (1) ($J = 2 \text{ Hz}$), dd 2.27 (1) ($J = 8 + 2$), d 3.11 (1) ($J = 8$); $CH=CHC(CH_3)=CH_2$ d 3.02 (1) ($J = 16$), d 3.33 (1) ($J = 16$), dd 8.00 (3) ($J = 1 + 1$), m 4.86 (2); $COCH_3$ s 7.40 (3); OH s (br) 2.8 (1).

$C_{13}H_{14}O_2$ (202.3) Ber. C 77.26 H 6.98 Gef. C 76.91 H 7.36

7-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-acetyl-chromen (21): 1.52 g *Resacetophenon (16)* in 5 ccm DMF versetzte man unter N_2 mit 1.66 g K_2CO_3 und 0.5 g *Kaliumjodid*, erwärmte unter Rühren auf

75° und versetzte mit 1.12 g 2-Chlor-2-methyl-butin-(3). Nach 7 Stdn. verdünnte man mit Wasser, nahm in Äther auf und reinigte das Reaktionsprodukt durch SC (Äther/Petroläther 1:4), farblose Blättchen aus Äther/Petroläther, Schmp. 61.5°, Ausb. 22% **17**.

UV: λ_{\max} = 225, 233, 268.5, 316 m μ (ϵ = 7000, 6200, 14100, 6300).

IR: C \equiv CH 3310; *o*-Hydroxy-keton 1650, 1590/cm.

NMR: Aromat. H d τ 2.56 (1) (J = 8.5 Hz), d 3.32 (1) (J = 2), dd 3.49 (1) (J = 8.5 + 2); COCH₃ s 7.53 (3); C \equiv CH s 7.40 (1); C(CH₃)₂ s 8.33 (6); OH s -2.40 (1).

100 mg **17** in 5 ccm Acetanhydrid erwärmte man mit 100 mg Kallumacetat 4 Stdn. auf 100°. Das Reaktionsprodukt war praktisch reines **19**.

NMR: Aromat. H d τ 2.32 (1) (J = 8.5 Hz), dd 2.99 (1) (J = 8.5 + 2), d 3.16¹(1) (J = 2); C \equiv CH s 7.44 (1); COCH₃ s 7.57 (3); PhOAc 7.73 (3); C(CH₃)₂ s 8.31 (6).

100 mg **19** in 5 ccm Diäthylanilin erwärmte man unter N₂ 5 Stdn. auf 185°. Das NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigte, daß ein 1:2-Gemisch von **20** und dem Acetat von **18** vorlag. Durch DC (Äther/Petroläther 1:4) konnte reines **20** erhalten werden, farbloses Öl, Ausb. 14%.

IR: PhOAc 1780; aromat. Keton 1690/cm.

NMR: Aromat. H s τ 2.62 (1), s 3.63 (1); Chromen-H d 3.72 (1) (J = 10 Hz), d 4.45 (1) (J = 10); C(CH₃)₂ s 8.56 (6); COCH₃ s 7.60 (3); PhOAc s 7.76 (3).

14 mg **20** in 5 ccm Methanol erwärmte man unter N₂ 6 Stdn. mit 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure. Das Reaktionsprodukt reinigte man durch DC (Äther/Petroläther 1:2). Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 77.5° (Lit.¹⁾: 77°), Ausb. 60% **21**, identisch mit dem Naturstoff (UV-, IR- und NMR-Spektrum).

UV: λ_{\max} = 226, 232, 256, (279), (348) m μ (ϵ = 13000, 19000, 36500, 6600, 5900).

IR: *o*-Hydroxy-keton 3400–2800, 1650, 1595/cm.

NMR: OH s τ -2.44 (1); aromat. H s 2.81 (1), s 3.78 (1); Chromen-H d 3.80 (1) (J = 10 Hz), d 4.52 (1) (J = 10); C(CH₃)₂ s 8.58 (6); COCH₃ s 7.52 (3).

C₁₃H₁₄O₃ (218.3) Ber. C 71.54 H 6.47 Gef. C 71.58 H 6.50

Ein Versuch, aus Resacetophenon **21** analog zur Darstellung von **12** aus **2** zu erhalten, scheiterte. Der Äther **17** gab beim Erhitzen in Diäthylanilin nur das bereits auf anderem Wege erhaltene Isomere **18** (vgl. l. c.²⁾).

DL-Tremeton (23)

a) 2 g **13** in 20 ccm DMSO rührte man unter N₂ 5 Min. bei 20° mit 0.5 g gepulvertem KOH, goß auf Eis und nahm in Äther auf. Das Reaktionsprodukt reinigte man durch SC (Äther/Petroläther 1:10), Ausb. 42% **23**.

b) 7 g **9** in 50 ccm Äther schüttelte man mit 50 ccm 1 *n* NaOH. Die Ätherphase ergab nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Äther/Petroläther farblose Kristalle, Schmp. 87–88°, Ausb. 63% **22**.

UV: λ_{\max} = 220, 225.5, 271.5, (286), 295.5 m μ (ϵ = 16500, 14600, 16000, 11900, 7800).

IR: OH 3600; aromat. Keton 1660, 1600/cm.

NMR: Aromat. H m τ 2.26 (2), d 3.26 (1) (J = 8.5 Hz); -CH₂CH- d 6.32 (2) (J = 8.5), dd 5.32 (1) (J = 8.3 + 8.5); -C(CH₃)₂OH s 8.17 (3), s 8.28 (3), s (br) 7.48 (1); COCH₃ s 7.51 (3).

Alle Versuche, **22** in glatter Reaktion in **23** zu überführen waren ohne Erfolg, da stets als Hauptprodukt das isomere Benzofuran entstand. Das erhaltene ölige Tremeton war NMR-spektroskopisch rein.

NMR: Aromat. H m τ 2.31 (2), d 3.30 (1) ($J = 8$ Hz); $-\text{CH}_2\overset{|}{\text{C}}\text{HC}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ dd 6.66 (1) ($J = 16 + 9.5$), dd 7.03 (1) ($J = 16 + 8.5$), t (br) 4.83 (1) ($J = 9$), m 4.97 (1), m 5.14 (1), s (br) 8.26 (3); COCH_3 7.59 (3).

DL-6-Hydroxy-2-isopropenyl-5-acetyl-cumaran (**27**): Zu 11 g *Resacetophenon* (**16**) in 120 ccm Dioxan tropfte man unter Rühren bei 20° gleichzeitig 4.5 ccm frisch destilliertes *Bortrifluorid-Ätherat* und 7.5 g *2-Methyl-buten-(3)-ol-(2)* (*2,2-Dimethyl-allylalkohol*) in 75 ccm Dioxan⁶⁾. Nach 1 1/2 Stdn. nahm man in Äther auf, wusch mit Wasser und Sodalösung und reinigte den Eindampfrückstand durch SC (Äther/Petroläther 1:2), Ausb. 29% **24**.

4.5 g **24** in 20 ccm CHCl_3 rührte man 12 Stdn. mit 10 ccm *Acetylchlorid* und 1 ccm *Pyridin*. Die neutral gewaschene Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand destilliert, Ausb. 72% (*Diacetat von 24*).

4.37 g des *Diacetats* in 50 ccm *Acetanhydrid* erwärmte man 45 Min. mit 1.6 g *Selendioxid* auf 135°. Das Reaktionsprodukt ergab nach SC (Äther/Petroläther 1:4) in 35proz. Ausb. **25**, gelbliche Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 81.5°.

IR: PhOAc 1780; OAc 1750; aromat. Keton 1700, 1615, 1585/cm.

NMR: Aromat. H s τ 2.44 (1), s 3.21 (1); PhOAc s 7.80 (3), s 7.81 (3); COCH_3 s 7.59 (3); $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OAc}$ d 6.77 (2) ($J = 7$ Hz), tm 4.52 (1) ($J = 7$), s (br) 8.30 (3), s (br) 5.59 (2), s 8.02 (3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (362.4) Ber. C 62.97 H 6.12 Gef. C 63.06 H 6.28

0.5 g **25** in 10 ccm Methanol versetzte man mit 10 ccm 63proz. *Bromwasserstoffsäure*. Nach 1stdg. Rühren bei 10–15° wurde wie bei **13** aufgearbeitet, Ausb. 89% **26**, farblose Kristalle aus CHCl_3 /Petroläther, Schmp. 136.5° (Zers.).

MS: M^+ 298.019 (ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$ 298.020).

IR: OH 3600–2900; *o*-Hydroxy-keton 1630/cm.

NMR: *o*-Hydroxy-methylketon s τ -2.61 (1), s 7.48 (3); OH 1.42 (1); aromat. H s 2.40 (1), s 3.63 (1); $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$ d 6.68 (2) ($J = 7$ Hz), tm 4.14 (1) ($J = 7$), s (br) 8.14 (3), s 5.87 (2).

370 mg **26** in 20 ccm DMSO rührte man 5 Min. bei 20° mit 500 mg gepulvertem *KOH*. Nach SC des Reaktionsgemisches (Äther/Petroläther 1:4) erhielt man racemisches **27**, farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 48°, Ausb. 37% (Lit.¹⁾: (–)-**27**: Schmp. 69°). UV-, IR- und NMR-Spektrum stimmten mit denen des Naturstoffs überein.

UV: λ_{max} = 214.5, 219.5, 236.5, 242, 278.5, 327 m μ ($\epsilon = 21700, 21300, 12000, 11800, 13150, 8100$).

IR: *o*-Hydroxy-keton 1645/cm.

NMR: *o*-Hydroxy-methylketon s τ -2.74 (1), s 7.59 (3); aromat. H t 2.67 (1) ($J = 1$ Hz), s 3.81 (1); $-\text{CH}_2\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ddd 6.78 (1) ($J = 15, 9 + 1$), ddd 7.15 (1) ($J = 15, 7.5 + 1$), t 4.88 (1) ($J = 8.5$), dd 8.28 (3) ($J = 1.5 + 1.5$), m 5.0 (1), m 5.15 (1).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (218.3) Ber. C 71.54 H 6.47 Gef. C 71.08 H 6.48

6-Hydroxy-7-methoxy-2-isopropenyl-5-acetyl-cumaran (**33**): 10.8 g *Gallacetophenon* (**28**) in 40 ccm Dioxan wurden wie bei **24** in **29** übergeführt und sofort acetyliert (s. Vorschrift bei **24**). Ausb. 26% farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 101–102° (*Triacetat von 29*).

IR: PhOAc 1790; COCH_3 1700/cm.

⁶⁾ Vgl. F. Bohlmann und K. M. Kleine, Chem. Ber. **99**, 885 (1966); A. C. Jain, P. Lal und I. R. Seshadri, Tetrahedron [London] **1970**, 2631.

NMR: Aromat. H s τ 2.4 (1); PhOAc s 7.72 (6), s 7.73 (3); COCH₃ s 7.49 (3); CH₂CH=C(CH₃)₂ d 6.73 (2) ($J = 7$ Hz), tm 4.78 (1) ($J = 7$), s (br) 8.23 (3), s (br) 8.30 (3).

4.7 g des *Triacetats* wurden in 50 ccm *Acetanhydrid* 45 Min. mit 1.45 g *Selendioxid* auf 135° erwärmt. Nach Aufarbeitung wie bei **25** erhielt man in 41proz. Ausb. **30**, gelbliche Kristalle aus Äther, Schmp. 90–92°.

IR: PhOAc 1790; OAc 1755; aromat. Keton 1700/cm.

NMR: Aromat. H s τ 2.41 (1); PhOAc (br) 7.72 (9); CH₂CH=C(CH₃)CH₂OAc d 6.67 (2) ($J = 7$ Hz), tm 4.49 (1) ($J = 7$), s (br) 8.25 (3), s (br) 5.52 (2), s 7.95 (3); COCH₃ s 7.48 (3).

700 mg **30** wurden wie bei **25** in das *Bromid* **31** übergeführt. Ausb. 70%. 440 mg **31**, wie **26** in DMSO mit *KOH* umgesetzt, ergaben nach verlustreicher SC (Äther/Petroläther 1:1) in 15proz. Ausb. **32**, gelbliche Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 116.5°.

IR: OH 3550; *o*-Hydroxy-keton 1650/cm.

NMR: *o*-Hydroxy-methylketon s τ -3.06 (1), s 7.46 (3); aromat. H t 2.87 (1) ($J = 1.5$ Hz); OH s (br) 4.6 (1); CH₂CHC(CH₃)=CH₂ ddd 6.67 (1) ($J = 15, 9 + 1.5$), ddd 7.00 (1) ($J = 15, 7.5 + 1.5$), dd 4.69 (1) ($J = 9 + 7.5$), t 8.21 (3) ($J = 1.5$), m 4.89 (1), m 5.07 (1).

C₁₃H₁₄O₄ (234.3) Ber. C 66.65 H 6.03 Gef. C 66.40 H 6.29

25 mg **32** in 5 ccm Aceton rührte man 12 Stdn. mit 1 ccm CH₃J und 50 mg K₂CO₃. Nach DC (Äther/Petroläther 1:2) erhielt man in 38proz. Ausb. **33**, farbloses Öl, identisch mit dem Naturstoff (UV-, IR- und NMR-Spektrum).

UV: $\lambda_{\max} = 222, (241), 287.5, 329 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 22000, 11000, 13700, 4300$).

IR: *o*-Hydroxy-keton 3400–2700, 1635/cm.

NMR: *o*-Hydroxy-keton s τ -3.06 (1); aromat. H t 2.73 (1) ($J = 1.5$ Hz); OCH₃ s 6.04 (3); CH₂CHC(CH₃)=CH₂ ddd 6.68 (1) ($J = 15.5, 10 + 1.5$), ddd 7.03 (1) ($J = 15.5, 8 + 1.5$), t (br) 4.71 (1) ($J = 9$), s (br) 8.22 (3), m 4.92 (1), m 5.07 (1); COCH₃ s 7.47 (3).

6-Hydroxy-7-methoxy-2-isopropenyl-5-acetyl-cumaron (**39**): 9 g 5-Brom-2.3.4-triacetoxy-acetophenon (**34**)⁷⁾ erwärmte man in 50 ccm *Chinolin* unter N₂ 2 Stdn. mit dem *Kupfersalz* des 2-Methyl-buten-(1)-ins-(3)⁸⁾ auf 115°. Man verdünnte anschließend mit 100 ccm CHCl₃ und goß auf 1500 ccm 1*n* HCl. Nach Eindampfen der CHCl₃-Phase reinigte man durch SC (Äther/Petroläther 1:1), Ausb. 40% **37**, gelbe Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 161° (Zers.).

UV: $\lambda_{\max} = (234.5), 261, (288), (302), 357 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16200, 48800, 17800, 11300, 5900$).

IR: PhOAc 1775; *o*-Hydroxy-keton 1640/cm.

NMR: *o*-Hydroxy-methylketon s τ -2.64 (1), s 7.40 (3); aromat. H s 2.29 (1); OAc s 7.56 (3); CH=CC(CH₃)=CH₂ s 3.52 (1), s (br) 7.95 (3), m 4.18 (1), m 4.83 (1).

1 g **37** in 160 ccm Methanol versetzte man bei 20° unter N₂ mit 30 ccm 1proz. *KOH*-Lösung. Anschließend wurde sofort angesäuert und in Äther aufgenommen. Den Eindampfrückstand kristallisierte man aus CHCl₃/Petroläther, Schmp. 126° (Zers.), Ausb. 26% **38**.

UV: $\lambda_{\max} = 231, 275, 280 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 110000, 33000, 33800$).

IR: *o*-Hydroxy-keton 1625/cm.

NMR: *o*-Hydroxy-methylketon s τ -2.54 (1), s 7.33 (3); aromat. H s 2.51 (1); -CH=CC(CH₃)=CH₂ s 3.46 (1), t 7.93 (3) ($J = 1$ Hz), m 4.15 (1), m 4.80 (1).

⁷⁾ K. W. Rosenmund, W. Kuhnemann und W. Lesch, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 2042 (1923).

⁸⁾ H. Franke, Dissertation Techn. Univ. Berlin 1971.

122 mg **38** in 3 ccm Aceton und 3 ccm CH_3J erwärmte man 1 Stde. mit 80 mg K_2CO_3 . Das Reaktionsprodukt ergab aus Äther/Petroläther gelbe Kristalle, Schmp. 95° (Lit.¹⁾: $95-96^\circ$), Ausb. 99% **39**.

UV: $\lambda_{\max} = 233.5, 269, 364 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 13000, 37000, 4000$).

IR: *o*-Hydroxy-keton $3500-2700, 1645/\text{cm}$.

NMR: *o*-Hydroxy-methylketon $\tau -2.55$ (1), $\tau 7.35$ (3); arom. H $\tau 2.39$ (1); OCH_3 $\tau 5.84$ (3); $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}=\overset{|}{\text{C}}\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ $\tau 3.48$ (1), $\tau 7.91$ (3) ($J = 1 \text{ Hz}$), $\tau 4.22$ (1), $\tau 4.82$ (1).

$C_{14}H_{14}O_4$ (246.3) Ber. C 68.28 H 5.73 Gef. C 68.02 H 5.79

[412/71]