

Pilzinhaltsstoffe, 22¹⁾

Oxidative Cyclisierung von Hydroxybenzophenonen

Burchard Franck* und Ulrich Zeidler

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster, D-4400 Münster, Orléans-Ring 23
Eingegangen am 21. September 1972

Nach Grisanen (2) und Xanthonen (3) konnte nun auch das dritte, in Pilzen verbreitete Naturstoff-Grundgerüst dieses Typs (4) durch oxidative Cyclisierung von Hydroxybenzophenonen in Anlehnung an die Biosynthese dargestellt werden. Einfach und mit hoher Ausbeute wurden so die 10-Alkyldihydroxanthone 16 und 30 gewonnen und Möglichkeiten zu weiterführenden Naturstoffsynthesen eröffnet. Die Kondensationsprodukte 18 und 26 mit Grisan- bzw. 10-Methoxydihydroxanthon-Struktur sowie 16 ließen sich durch Dienon-Phenol-Umlagerung in einen Diphenyläther bzw. Xanthone umlagern.

Natural Products from Fungi, 22¹⁾

Oxidative Cyclisation of Hydroxybenzophenones

After grisanes (2) and xanthenes (3), the third natural product skeleton (4) of this type, occurring in fungi, has now been synthesized in analogy to the biosynthesis by oxidative cyclisation of hydroxybenzophenones. In this way the 10-alkyldihydroxanthenes 16 and 30 were obtained easily and in high yields, and possibilities for further natural product syntheses are thus offered. The condensation products 18 and 26 with grisan and 10-methoxydihydroxanthone structures, respectively, as well as 16 could be rearranged into a diphenyl ether or xanthenes.

Die oxidative Cyclisierung von Hydroxybenzophenonen nach dem Mechanismus der Phenol-Oxidation²⁾ ist eine wichtige Schlüsselreaktion in der Biosynthese zahlreicher Naturstoffe^{3–5)}. Wie durch Fütterungsversuche mit radioaktiv markierten Vorstufen nachgewiesen^{6–8)} bzw. durch Modellreaktionen wahrscheinlich gemacht

¹⁾ 21. Mitteil. = 21. Mitteil. über Mutterkorn-Farbstoffe: B. Franck, U. Ohnsorge und H. Flasch, Tetrahedron Letters [London] 1970, 3773.

²⁾ W. I. Taylor und A. R. Battersby, Oxidative Coupling of Phenols, Marcel Dekker, New York 1967.

³⁾ T. A. Geissman und D. H. G. Crout, Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism, Freeman, Cooper and Comp., San Francisco 1969.

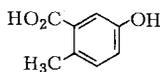
⁴⁾ T. A. Geissman und W. B. Whalley in P. Bernfeld, Biogenesis of Natural Compounds, S. 743 bzw. 1025, Pergamon, Oxford 1967.

⁵⁾ B. Franck, Angew. Chem. 81, 269 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 251 (1969); B. Franck und H. Flasch, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe [Wien] 30, 151 (1973).

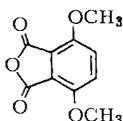
⁶⁾ A. J. Birch, R. A. Massy-Westropp, R. W. Rickards und H. Smith, J. chem. Soc. [London] 1958, 360.

⁷⁾ B. Franck, F. Hüper, D. Gröger und D. Erge, Chem. Ber. 101, 1954 (1968).

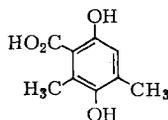
⁸⁾ D. Gröger, D. Erge, B. Franck, U. Ohnsorge, H. Flasch und F. Hüper, Chem. Ber. 101, 1970 (1968).



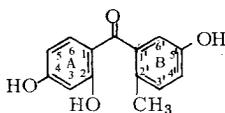
10



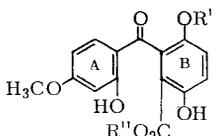
11



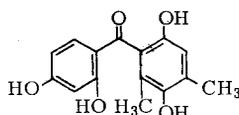
12



13



	R'	R''
14a	CH ₃	H
b	CH ₃	CH ₃
c	H	H
d	H	CH ₃



15

phenon-Carbonylgruppe durch Wasserstoffbrückenbindung erniedrigt ist (1624 cm^{-1}), muß sich die freie Hydroxygruppe von Ring A in *o*-Stellung dazu befinden. Mit Diazomethan ergab **14a** den Benzophenoncarbonsäure-methylester **14b**, der sich durch selektive Entmethylierung mit Bortrichlorid²⁰⁾ zu 60% in das Hydrochinon-Derivat **14d** überführen ließ. In geringer Ausbeute wurde dabei auch das vollständig entmethylierte **14c** erhalten. Über die Stellung der verbliebenen kernständigen Methoxygruppe von **14d** geben der Verlauf der BCl_3 -Spaltung und das Massenspektrum eindeutige Auskunft. Mit dem Reagens reagierten selektiv Methoxygruppen in *o*-Stellung zu Carbonylgruppen. Von den Fragmenten im Massenspektrum von **14d**, die durch Spaltung beiderseits der Carbonylgruppe entstehen, hat nur das mit Ring A noch eine kernständige Methoxygruppe. Somit standen die ausgewählten Hydroxybenzophenone in strukturell definierter Form für Oxidationsversuche zur Verfügung.

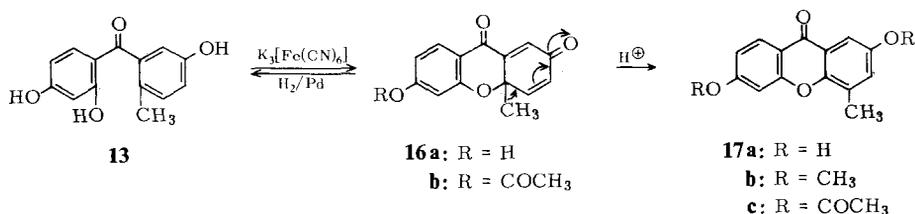
Oxidation der Hydroxybenzophenone

Bei der Phenol-Oxidation erfolgen die Kondensationen unter kinetischer Kontrolle bevorzugt an Positionen mit hoher Radikalelektronendichte und geringer sterischer Hinderung^{21, 22)}. Dabei ist im allgemeinen die Radikalelektronendichte produktbestimmend, sofern sich die sterische Hinderung in Grenzen hält. Hiernach sollte das Trihydroxybenzophenon **13** eine geeignete Ausgangsverbindung für den gesuchten Ringschluß zum Tetrahydroxanthon-Derivat vom Typ **4** sein. Dementsprechend gab

²⁰⁾ F. M. Dean, J. Goodchild, L. E. Houghton, J. A. Martin, R. B. Morton, B. Parton, A. W. Price und N. Somvichien, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 4153.

²¹⁾ A. I. Scott, Quart. Rev. **19**, 1 (1965).

²²⁾ B. Franck, G. Blaschke und G. Schlingloff, Angew. Chem. **75**, 957 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 192 (1964).



Oxidation von **13** mit $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ mit 85% Ausbeute das Hydroxanthon **16a**. Ein durch Ringschluß in *o*-Stellung zur phenolischen Hydroxygruppe gebildetes Xanthon konnte im Oxidationsprodukt nicht nachgewiesen werden.

16a zeigt im Massenspektrum ein gegenüber **13** um zwei H-Atome kleineres Molekül-Ion. Typische IR-Frequenzen^{23, 24} ($1674, 1653, 1648 \text{ cm}^{-1}$), das nach $\delta = 1.60 \text{ ppm}$ verschobene NMR-Signal der Methylgruppe (2.16 ppm in **13**) und die in wenigen Minuten vollständige Hydrogenolyse (90%) der Allyläther-Anordnung mit Palladium- und Rhodium-Katalysatoren zum Ausgangsbenzophenon **13** kennzeichnen die Dienon-Gruppierung von **16a**. Bei der Acetylierung mit Acetanhydrid entstand unter basischen Bedingungen (Pyridin) das Monoacetat **16b** und im sauren Medium (Spur konz. Schwefelsäure) nach wenigen Sekunden unter Dienon-Phenol-Umlagerung²⁵ mit 94% das Xanthon-diacetat **17c**. Dieses läßt sich alkalisch zu **17a** verseifen und mit Dimethylsulfat in den Dimethyläther **17b** überführen. Das UV-Spektrum von **17a** in Methanol, λ_{max} 204, 244, 314, 359 nm, stimmt mit dem des 2,6-Dihydroxyxanthons²⁶, λ_{max} 204, 244, 314, 353 nm, praktisch überein. Im NMR-Spektrum zeigt der Dimethyläther **17b** eine aromatische Methylgruppe ($\delta = 2.47 \text{ ppm}$) und nur noch zwei *o*-ständige Protonen ($\delta = 6.84, 8.18 \text{ ppm}$) mit der charakteristischen Spinkopplung $J = 8.5 \text{ Hz}$. Hierdurch ist die Struktur des Umlagerungsproduktes **17c** gesichert.

Mit der Darstellung von **16a** gelang erstmalig der oxidative Ringschluß eines Hydroxybenzophenons zu einem an C-10 alkylsubstituierten Hydroxanthon. Hierbei erfolgte der Angriff des primär gebildeten Phenoxyl-Radikals in *p*-Stellung zur aktivierenden Hydroxygruppe. Um entsprechend der Reaktion **8** \rightarrow **9** das Grundgerüst der Ergochrome aufzubauen, müßte der Ringschluß in *o*-Stellung zur aktivierenden Hydroxygruppe eintreten. Daher wurde die oxidative Kondensation des Hydroxybenzophenons **14d** untersucht, an dem die *p*-Stellung durch eine zweite Hydroxygruppe besetzt und anstelle der Methylgruppe eine CO_2CH_3 -Gruppe eingeführt ist.

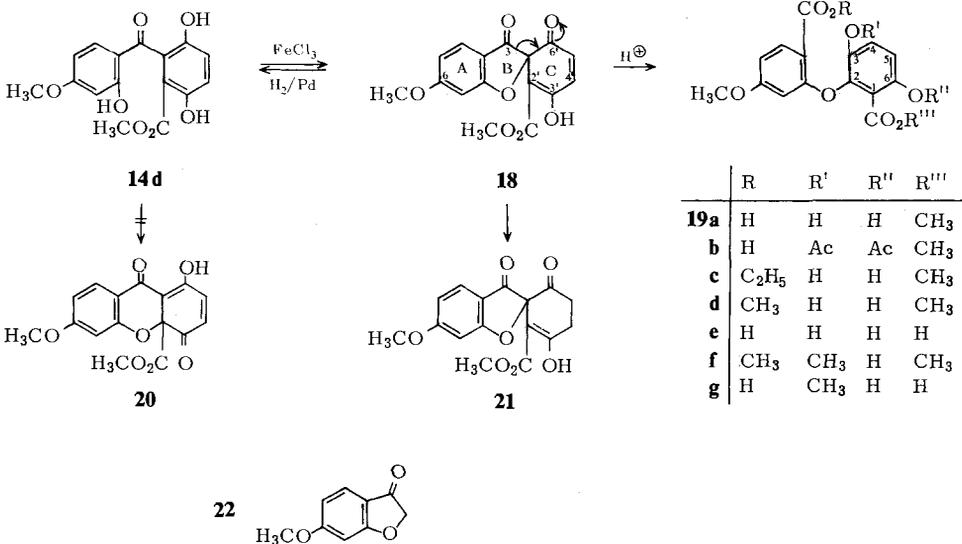
Bei der Oxidation des Benzophenoncarbonsäureesters **14d** mit wäßriger FeCl_3 -Lösung entstanden innerhalb weniger Minuten 86% des Spirodienons **18** mit einem Grisan-Grundgerüst. Es hat eine gegenüber der Ausgangsverbindung um zwei Masseneinheiten kleinere Molekülmasse und im IR-Spektrum typische Enonbanden ($1677, 1657 \text{ cm}^{-1}$)^{23, 24}. Katalytische Hydrogenolyse mit Palladium oder Platin auf Aktivkohle in Methanol liefert ähnlich wie bei **16a** praktisch quantitativ das Ausgangs-Benzophenon **14d**, während mit Rhodium/Aktivkohle in Essigester auch 25% eines zweiten Dihydroproduktes (**21**) mit unverändertem Grundgerüst entstehen.

²³) K. Bernauer, Helv. chim. Acta **47**, 2122 (1964).

²⁴) B. Franck und H. J. Lubs, Liebigs Ann. Chem. **720**, 131 (1968).

²⁵) R. T. Arnold und J. S. Buckley, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1781 (1949).

²⁶) J. R. Lewis und B. H. Warrington, J. chem. Soc. [London] **1964**, 5074.

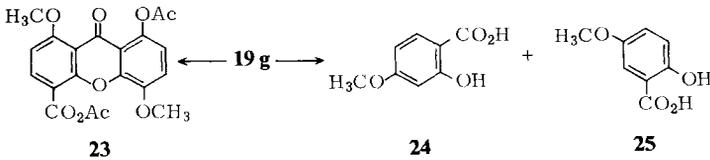


Dieses unterscheidet sich nach spektroskopischen Daten und seiner noch vorhandenen FeCl_3 -Reaktion von **18** nur durch Absättigung der zur Ketogruppe von Ring C α,β -ständigen Doppelbindung. Ersten Hinweis für eine Spirodienstruktur von **18** gab die Übereinstimmung seiner UV-Absorption, λ_{max} 207, 232, 272, 321 nm, mit der des 6-Methoxycoumaranons (**22**)²⁷⁾, λ_{max} 209, 232, 267, 316 nm. Sie ist erwartungsgemäß bei der Dihydroverbindung **21** noch ausgeprägter (s. exp. Teil).

Wegen der Ähnlichkeit des Spirodienons **18** hinsichtlich seiner übrigen spektroskopischen Daten mit Strukturen wie **20** und weiteren, die nach dem Mechanismus der Phenol-Oxidation ebenfalls für das Oxidationsprodukt zur Diskussion standen, stieß dessen weitere Konstitutionsermittlung zunächst auf Schwierigkeiten. Sehr aufschlußreich erwies sich daher der aus **18** innerhalb weniger Sekunden in Aceton/Salzsäure bei 20° mit 81 % durch Dienon-Phenol-Umlagerung²⁵⁾ gebildete Diphenyläther **19a**. Dieser wird nach Aussage des Massenspektrums unter Eintritt von einem Molekül Wasser gebildet, ist farblos, gegen Säuren und Basen stabil, zeigt keine Dienon-Banden mehr und enthält eine freie Carboxylgruppe (pK_a 6.6), obwohl nach dem NMR-Spektrum noch beide Methoxygruppen der Ausgangsverbindung **18** vorhanden sind. Er bildet mit Diazomethan den Dimethylester **19d** und nach längerer Einwirkung den Dimethyläther **19f**, der sich durch Verseifen der Estergruppen in die Dicarbonsäure **19g** überführen läßt. Ferner gibt das Umlagerungsprodukt das Diacetat **19b** und nach Hydrolyse die Dicarbonsäure **19e**. Außer HCl bewirkt auch Äthylbromid eine Dienon-Phenol-Umlagerung von **18**, wobei der Äthylester **19c** gebildet wird.

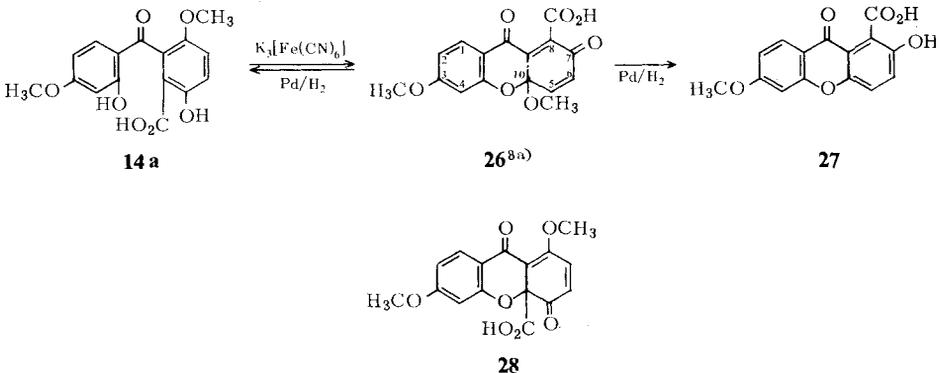
Spaltung der Diphenyläther-dicarbonsäure **19g** mit Natrium in flüssigem Ammoniak ergab 2-Hydroxy-4-methoxy- (**24**) und 2-Hydroxy-5-methoxybenzoesäure (**25**). In Acetanhydrid cyclisiert **19g** schon bei Raumtemperatur zum gemischten Anhydrid

²⁷⁾ A. W. Dawkins und T. P. C. Mulholland, J. chem. Soc. [London] **1959**, 2203.



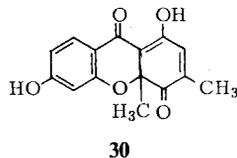
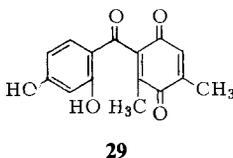
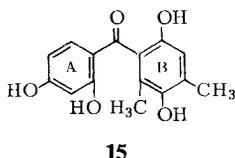
einer Xanthoncarbonsäure. Für dieses kommt sowohl nach den spektroskopischen Daten wie auch nach der eindeutigen Bildungsweise nur Struktur **23** in Betracht. Durch diese Befunde ist für das Dienon-Phenol-Umlagerungsprodukt von **18** die Struktur **19a** festgelegt. Alternative Strukturen anstelle von **18** für das Oxidationsprodukt des Benzophenoncarbonsäureesters **14d** wie z. B. **20** könnten die Bildung von **19a** unter derartigen milden Bedingungen nicht erklären.

Bei der Oxidation des Hydroxybenzophenons **14d** war, wie erwartet, Kondensation in *o*-Stellung zu einer Hydroxygruppe eingetreten, doch entstand das Grisan **18** anstelle des gewünschten Xanthon-Derivats **20**. Eine Möglichkeit, den zu **18** führenden Ringschluß zu vermeiden, bestand in der Methylierung der hierzu erforderlichen aktivierenden Hydroxygruppe. Bei der demzufolge durchgeführten $K_3[Fe(CN)_6]$ -Oxidation des Hydroxybenzophenons **14a** wurden jedoch durch Kondensation in *p*-Stellung 36% des Xanthons **26** und keine nachweisbaren Mengen des „*o*-Produktes“



28 gebildet. Die zu **16** analoge Struktur von **26** geht aus den spektroskopischen Daten hervor. Die *p*-Dienon-Struktur wird auch durch das Verhalten bei der katalytischen Hydrierung bestätigt. Dabei entstehen durch Hydrogenolyse der beiden allylständigen Äthergruppen nebeneinander das Ausgangs-Benzophenon **14a** und das Xanthon **27** zu 9 bzw. 82%. **27** gibt im Massenspektrum ein gegenüber **26** um 30 Masseneinheiten kleineres Molekül-Ion, zeigt im NMR-Spektrum nur noch ein OCH_3 -Signal, im IR keine Dienon-Banden und stimmt im UV-Spektrum mit dem von 2,6-Dimethoxyxanthon²⁶⁾ praktisch überein. **27** entsteht aus **26** auch innerhalb weniger Min. mit 31% Ausb. bei der Einwirkung von verd. Natronlauge unter Disproportionierung. **27** kann nur aus dem „*p*-Produkt“ **26** entstanden sein. Somit läßt dieser Versuch erkennen, daß eine Besetzung der *p*-Position mit OCH_3 die *p*-Kondensation nicht verhindert und eine freie Hydrochinon-Gruppierung wie bei **14d** für den *o*-Ringschluß offenbar unentbehrlich ist.

Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse wurde darauf das Hydroxybenzophenon **15** der Phenol-Oxidation unterworfen. **15** unterscheidet sich von **14d** im wesentlichen nur dadurch, daß die CO_2CH_3 -Gruppe durch CH_3 ersetzt ist. Hierdurch sollte u. a.



wegen der geringeren Raumerfüllung am methylsubstituierten C-Atom die Kondensation zum gesuchten Hydroxanthon-Derivat erleichtert sein. FeCl_3 -Oxidation von **15** in wäßriger Lösung lieferte 88 % einer gelben, sehr alkaliempfindlichen Verbindung mit einer um zwei H-Atome verringerten Summenformel. Es handelt sich dabei um das Chinon **29**, wie u. a. das Fehlen von Dienon-Banden im IR-Spektrum sowie von Verschiebungen der NMR-Signale von Ringprotonen am Ring A und einer Methylgruppe nach höherem Feld erkennen lassen. Sehr kurze Laugebehandlung überführt **29** praktisch quantitativ in das isomere, gelbrote Dihydroxanthon **30**. Dessen Massenspektrum stimmt mit dem des Chinons überein, da dieses sich beim Erhitzen ebenfalls in **30** umwandelt. Enon-IR-Banden ($1694, 1640 \text{ cm}^{-1}$) und ein NMR-Signal ($\delta = 1.60 \text{ ppm}$) für eine nichtaromatische Methylgruppe sichern neben weiteren Befunden (s. exp. Teil) die Struktur **30**. Durch Oxidation mit schwach alkalischer $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ -Lösung kann **30** auch unmittelbar aus dem Hydroxybenzophenon **15** gewonnen werden.

Das Dihydroxanthon **30** zeigt weitgehende Strukturähnlichkeit mit einer Molekülhälfte der Secalonsäure A (**7**). Mit seiner Darstellung durch die in hoher Ausbeute verlaufende oxidative Cyclisierung eines Hydroxybenzophenons wurde das Ziel dieser Untersuchung erreicht. Es ist bemerkenswert und kennzeichnet die Verwandtschaft dieser Reaktion mit der Ergochrom-Biosynthese, daß hierfür nach dem Ergebnis systematischer Versuche dieselbe Hydrochinon-Gruppierung erforderlich ist wie in der Biosynthese-Vorstufe **8** der Secalonsäuren.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, und dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die NMR-Spektren wurden mit TMS als innerem Standard im Varian A 60, die Massenspektren im Varian MAT CH4 und im Varian MAT SMI, die IR-Spektren in KBr im Perkin-Elmer Gitterspektrometer 421 und die UV-Spektren in Methanol im Perkin-Elmer 137 sowie im Zeiss PMQ II aufgenommen. Die Schmelzpunkte sind korrigiert. Zur Analyse wurden die Substanzen, wenn nicht anders angegeben, bei 80° i. Hoch-Vak. 7 h getrocknet.

Für die analytische (0.25 mm) und präparative Schichtchromatographie (2 mm) diente mit Weinsäure imprägniertes Kieselgel G der Firma E. Merck AG (13.3 g Weinsäure/100 g Kieselgel) unter Verwendung folgender Lösungsmittelsysteme: 1) Benzol/Aceton (8:1), 2) Chloroform/Methanol (18:1), 3) Chloroform/Benzol/Aceton (30:10:1), 4) Benzol/Aceton (6:1).

Zum Sichtbarmachen der Substanzen verwendete man UV-Licht, worin Xanthone, Phthalsäuren und deren Derivate blau bis gelbgrün, Benzophenone braun und Dienone schwarz erscheinen. Außerdem wurden die Substanzen auch mit diazotierter Sulfanilsäure und 5proz. methanol. FeCl_3 -Lösung angefärbt. Zur Isolierung der getrennten Substanzen nach präparativer Chromatographie wurde mit Essigester eluiert, der Extrakt zur Entfernung der Weinsäure mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und anschließend eingedampft.

Synthese der Hydroxybenzophenone

2,4,5'-Trihydroxy-2'-methylbenzophenon (13): 2.0 g (13 mmol) 5-Hydroxy-2-methylbenzoesäure (10)¹⁸⁾, 2.0 g (18 mmol) Resorcin, 8.0 g (59 mmol) wasserfreies ZnCl_2 und 8.0 g (52 mmol) POCl_3 wurden 1 h auf 75° erhitzt. Nach Zersetzung der zähflüssigen Masse mit 100 ml Wasser dekantierte man vom roten Harz, löste dieses in Benzol/Aceton (8:1) und filtrierte über eine kurze Kieselgelsäule. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende gelbe Öl erstarrte beim Erwärmen zu einer farblosen Masse, die aus Wasser umkristallisiert wurde. 2.5 g (78%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 162°. FeCl_3 -Reaktion rotbraun. — IR: 3430, 3230 (OH); 1627 (CO), 1600 cm^{-1} . — UV: 218 nm (ϵ 21 600), 240 (9800) Schulter, 287 (15100), 323 (10800). — MS: m/e (%) 244 (47, M^{\oplus}), 229 (100, $\text{M} - \text{CH}_3$), 137 (52), 110 (7), 107 (15), 81 (21), 43 (90). — NMR (Aceton- d_6): δ 2.16 ppm s (3H, CH_3), 6.40 q (1H, $J_o = 9$, $J_m = 2.5$ Hz), 6.47 (1H, arom.), 6.83 (1H, arom.), 6.90 q (1H, $J_o = 8.5$, $J_m = 2.5$), 7.17 d (1H, $J_o = 8.5$), 7.24 d (1H, $J_o = 9$), 8.94 s (2H, OH), 12.72 s (1H, OH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (244.2) Ber. C 68.85 H 4.92 Gef. C 68.80 H 4.85

3,6-Dihydroxy-2,4-dimethylbenzoesäure (12): Eine Lösung von 4.4 g (22 mmol) 3,6-Dihydroxy-2,4-dimethylbenzoesäure-methylester¹⁹⁾ in 25 ml 90proz. Schwefelsäure wurde über Nacht stehengelassen, anschließend in Wasser gegossen und ausgeäthert. Nach Eindampfen blieb eine feste Substanz zurück, die man mehrmals aus Wasser umkristallisierte. 3.5 g (86%) farblose Nadeln (Wasser) vom Schmp. 186–188° (Zers.). FeCl_3 -Reaktion blau, schnell verbläsend. Kristallisiert mit 1 mol H_2O . — IR: 3500, 3420, 3000 (OH); 1646 (CO_2H), 1594 cm^{-1} . — UV: 210 nm (ϵ 19000), 250 (7000), 300 (3500). — MS: m/e (%) 182 (35, M^{\oplus}), 164 (100, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 136 (14). — NMR (Aceton- d_6): δ 2.28 ppm s (3H, CH_3), 2.53 s (3H, CH_3), 6.64 s (1H, arom.), 8.77 breit s (5H, 3 OH, H_2O). Das Signal bei δ 8.77 verschwindet nach Zusatz von D_2O .

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ (182.2) Ber. C 59.33 H 5.54 Gef. C 59.60 H 5.57

2',3,4',6-Tetrahydroxy-2,4-dimethylbenzophenon (15): 182 mg (1 mmol) der Säure 12, 121 mg (1.1 mmol) Resorcin, 1 ml (11 mmol) POCl_3 und 0.8 g (6 mmol) ZnCl_2 wurden unter Rühren 1 h auf 40° erhitzt. Nach Zersetzen mit 20 ml Wasser wurde mit Essigester extrahiert und der Eindampfrückstand aus Wasser umkristallisiert. 188 mg (69%) schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 226°. FeCl_3 -Reaktion braun. — IR: 3410 (OH), 3100, 1623 (CO, chelatisiert); 1594, 1572 cm^{-1} . — UV: 208 nm (ϵ 29000), 230 (12 500) Schulter, 285 (18 300), 319 (11 000). — MS: m/e (%) 274 (40, M^{\oplus}), 164 (100, Ring B – H), 137 (15). — NMR (Aceton- d_6): δ 2.08 ppm s (3H, CH_3), 2.26 s (3H, CH_3), 6.39 q (1H, $J_o = 9.5$, $J_m = 2.5$ Hz), 6.47 s (1H, arom.), 6.66 s (1H, arom.), 7.29 d (1H, $J_o = 9.5$), 7–10.5 (3H, OH), 12.80 s (1H, OH, chelatisiert).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (274.3) Ber. C 65.68 H 5.14 Gef. C 65.51 H 5.15

2',3-Dihydroxy-4',6-dimethoxy-2-benzophenoncarbonsäure (14a): 3.0 g (14.4 mmol) 3,6-Dimethoxyphthalsäure-anhydrid (11)²⁸⁾, 9.0 g (70 mmol) wasserfreies AlCl_3 und 15 ml

²⁸⁾ G. D. Graves und R. Adams, J. Amer. chem. Soc. 45, 2439 (1923).

(120 mmol) Resorcin-dimethyläther wurden unter Rühren 3 h auf 80° erhitzt. Man zersetzte dann mit 200 ml 2 N KOH und extrahierte überschüss. Resorcin-dimethyläther mit Äther. Nach Ansäuern mit konz. Salzsäure wurde das ausfallende Harz mit Äther ausgeschüttelt, der Auszug mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Das nach Abdampfen des Äthers zurückbleibende rote Öl erstarrte bald zu einer festen Masse, die aus wenig Methanol umkristallisiert wurde. Die farblosen Prismen sind methanolhaltig und können auch aus Wasser/Eisessig (2:1) umkristallisiert werden. 2.0 g (45%) farblose Nadeln vom Schmp. 180°. FeCl₃-Reaktion violett. — IR: 3000 (OH), 1663 (CO₂H), 1624 (CO), 1599, 1582 cm⁻¹. — UV: 209 nm (ε 38900), 230 (17500) Schulter, 279 (13500), 327 (12600). — MS: *m/e* (%) 318 (41, M[⊕]), 287 (25), 283 (34), 273 (15, M - CO₂H), 269 (100, M - H₂O - OCH₃), 151 (31, CH₃OC₆H₃[OH, CO]), 124 (17). — NMR (Aceton-d₆): δ 3.68 ppm s (3H, OCH₃), 3.84 s (3H, OCH₃), 6.39 q (1H, *J*_o = 8.5, *J*_m = 2.5 Hz), 6.47 s (1H, arom.), 7.08 d (1H, *J*_o = 9), 7.17 d (1H, *J*_o = 8.5), 7.44 d (1H, *J*_o = 9), 9.1 s (2H, OH), 12.34 s (1H, CO₂H).

C₁₆H₁₄O₇ (318.3) Ber. C 60.37 H 4.43 Gef. C 60.37 H 4.41

2',3-Dihydroxy-4',6-dimethoxy-2-benzophenoncarbonsäure-methylester (**14b**): 11 g (3.5 mmol) **14a** wurden mit äther. Diazomethan verestert; beim Einengen kristallisierten 10 g (88%) des Esters in groben, farblosen Prismen aus, Schmp. 162°. FeCl₃-Reaktion braunrot. — IR: 3100 (OH), 1668 (CO₂CH₃), 1630 (CO), 1605, 1570 cm⁻¹. — UV: 215 nm (ε 35000), 232 (17600) Schulter, 281 (13900), 332 (11000). — MS: *m/e* (%) 332 (49, M[⊕]), 301 (27, M - OCH₃), 283 (36, M - OCH₃ - H₂O), 269 (100, 301 - CH₃OH), 151 (19), 108 (4). — NMR (CDCl₃): δ 3.63 ppm s (3H, OCH₃), 3.69 s (3H, OCH₃), 3.83 s (3H, OCH₃), 6.30 q (1H, *J*_o = 9.5, *J*_m = 2.5 Hz), 6.50 d (1H, *J*_m = 2.5), 7.04 d (1H, *J*_o = 9.5), 7.09 d (1H, *J*_o = 9.5), 7.23 d (1H, *J*_o = 9.5), 10.54 s (1H, OH), 12.22 s (1H, OH).

C₁₇H₁₆O₇ (332.3) Ber. C 61.45 H 4.85 Gef. C 61.43 H 4.93

2',3,6-Trihydroxy-4'-methoxy-2-benzophenoncarbonsäure-methylester (**14d**): Eine Lösung von 1.0 g (3 mmol) **14b** in 20 ml trockenem CH₂Cl₂ wurde unter Feuchtigkeitsausschluß bei -78° mit 4.0 g (34 mmol) BCl₃ versetzt und 3 d bei 0° stehengelassen. Nach weitgehendem Abdampfen des BCl₃ zersetzte man vorsichtig mit 30 ml Wasser und extrahierte die Reaktionsprodukte mit Essigester. Der Auszug wurde gewaschen, i. Vak. eingedampft und das zurückgebliebene ölige Gemisch der Benzophenone **14b**, **d** und **c** säulenchromatographisch getrennt (System 1). Die Hauptzone ergab ein gelbes Öl; aus wenig Äther 575 mg (60%) farblose Prismen vom Schmp. 145°. FeCl₃-Reaktion braunrot. Schmelze und Lösungen der Verbindung sind gelb. — IR: 3400 (OH), 3190 (OH), 1672 (CO₂CH₃), 1623 (CO), 1588 cm⁻¹. — UV: 214 nm (ε 34200), 232 (16100) Schulter, 281 (13500), 333 (10200). — MS: *m/e* (%) 318 (49, M[⊕]), 269 (43, M - CH₃OH - OH), 259 (21, M - CO₂CH₃), 195 (100, Ring B), 151 (21, Ring A), 124 (32). — NMR (Aceton-d₆): δ 3.63 ppm s (3H, OCH₃), 3.84 s (3H, OCH₃), 6.37 q (1H, *J*_o = 8.5, *J*_m = 2 Hz), 6.48 s (1H, arom.), 6.95 d (1H, *J*_o = 9), 7.20 d (1H, *J*_o = 8.5 Hz), 7.24 d (1H, *J*_o = 9 Hz), 8.45 s (1H, OH), 10.25 s (1H, OH), 12.31 s (1H, OH).

C₁₆H₁₄O₇ (318.3) Ber. C 60.38 H 4.40 Gef. C 60.50 H 4.33

2',3,6-Trihydroxy-4'-methoxy-2-benzophenoncarbonsäure (**14c**): Bei der vorstehend beschriebenen Reaktion entstand neben **14d** ein auf der Säule langsamer laufendes Produkt, das nach Abdampfen des Laufmittels ein gelbes, langsam erstarrendes Öl bildete. Schwach gelbe Kristalle (Äther) vom Schmp. 204° (Zers.). FeCl₃-Reaktion tiefblau, schnell nach braun umschlagend. — IR: 3380 (OH), 3000 (OH), 1668 (CO₂H), 1625 (CO), 1577 cm⁻¹. — UV: 210 nm (ε 36700), 228 (16400) Schulter, 278 (14200), 325 (11800). — MS: *m/e* (%) 304 (51, M[⊕]), 286 (10, M - H₂O), 269 (36, M - H₂O - OH), 259 (15, M - CO₂H), 181 (10,

Ring B), 151 (18), 124 (100). — NMR (Aceton- d_6): δ 3.85 ppm s (3H, OCH₃), 6.39 q (1H, $J_o = 9$, $J_m = 2.5$ Hz), 6.48 (1H, arom.), 6.6 breit (3H, OH), 6.96 d (1H, $J_o = 9$), 7.22 d (1H, $J_o = 9$), 7.25 d (1H, $J_o = 9$), 12.40 s (1H, OH).

C₁₅H₁₂O₇ (304.3) Ber. C 59.22 H 3.98 Gef. C 59.28 H 4.11

Oxidation der Hydroxybenzophenone

Phenol-Oxidationen

a) Mit Eisen(III)-chlorid: 1 mmol des Benzophenons gelöst in 20 ml Aceton werden schnell unter Schütteln mit einer Lösung von 6 mmol (1.62 g) FeCl₃ · 6 H₂O in 50 ml Wasser versetzt. Die klare, rote oder braune Lösung wird nach 5 min mit verd. Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 20 ml Essigester extrahiert. Nach Waschen, Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels wird der gelbe, ölige oder kristalline Rückstand umkristallisiert oder schichtchromatographisch gereinigt.

b) Mit Kaliumhexacyanoferrat(III): Eine Lösung von 1 mmol des Benzophenons in 25 ml 0.5 N Na₂CO₃ wird mit einer Lösung von 4 mmol (1.3 g) K₃[Fe(CN)₆] in 0.5 N Na₂CO₃ versetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 15–45 min wird angesäuert und, wie oben beschrieben, aufgearbeitet.

Darstellung von Methyläthern und -estern mit Diazomethan: Die Säure oder das Phenol gelöst oder suspendiert in einer ausreichenden Menge an Äther wird bei 0° mit einem Überschuß an äther. Diazomethanlösung versetzt. Säuren werden nach Beendigung der Stickstoffentwicklung aufgearbeitet, Phenole noch 1–2 d bei 0° stehengelassen. Das überschüss. Diazomethan wird dann mit wenig Eisessig zersetzt und der Äther i. Vak. entfernt. Der kristalline, rohe Äther oder Ester wird, wenn nötig, umkristallisiert.

Acetylierung von Phenolen: 0.1 mmol des Phenols in 2 ml Acetanhydrid werden mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure oder 1 ml Pyridin versetzt. Nach 1–2 d bei 20° wird mit wenig kaltem Wasser zersetzt und der ausfallende Niederschlag gesammelt. Ist das Acetat ölig, wird es nach Neutralisation der Lösung mit Na₂CO₃ mit Chloroform oder Essigester ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand meist nach einiger Zeit. Niederschlag oder Rückstand werden umkristallisiert oder chromatographisch gereinigt.

Verseifung von Acetaten und Methylestern: 0.1 mmol des Esters gelöst oder suspendiert in 5 ml N NaOH werden 15–60 min auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure wird die Lösung mit Essigester extrahiert, der Auszug gewaschen, getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand umkristallisiert.

3-Hydroxy-10-methyl-7-oxo-7,10-dihydroxanthon^{8a} (**16a**): 488 mg (2 mmol) **13** wurden in 0.5 N Na₂CO₃ mit K₃[Fe(CN)₆] oxidiert. Beim Einengen des Essigesterextraktes kristallisierten 410 mg (85%) gelbe Kristalle aus. FeCl₃-Reaktion negativ. Schmp. 238°. — IR: 3100 (OH), 1674, 1653, 1648 (Dienon); 1615 cm⁻¹. — UV: 205 nm (ϵ 28600), 241 (16200), 362 (6800). — MS: *m/e* (%) 242 (72, M⁺), 227 (15, M – CH₃), 214 (100, M – CO), 213 (65, M – COH), 137 (25). — NMR (Pyridin- d_5): δ 1.60 ppm s (3H, CH₃) 6.35 q (1H, $J_o = 10$, $J_m = 2$ Hz, C=CH), 6.72 d (1H, $J_m = 2.5$), 6.68 q (1H, $J_o = 8.5$, $J_m = 2.5$), 7.03 d (1H, $J_m = 2$, C=CH), 7.16 d (1H, $J_o = 10$, C=CH), 8.12 d (1H, $J_o = 8.5$), 11.93 s (1H, OH).

C₁₄H₁₀O₄ (242.2) Ber. C 69.42 H 4.17 Gef. C 69.34 H 4.26

Hydrierung des Dienons 16a: Je 24 mg (0.1 mmol) Dienon wurden in Methanol-Pd/Kohle, in Essigester-Rh/Kohle und in Essigester-Pd/BaSO₄ bei 20° hydriert. In wenigen min wurden jeweils 0.11 mmol H₂ aufgenommen. Nach Filtrieren und Eindampfen kristallisierte man den

Rückstand aus Wasser um. In allen Fällen betragen die Ausbeuten am Benzophenon **13** mehr als 90%.

3-Acetoxy-10-methyl-7-oxo-7,10-dihydroxanthon^{8a}) (**16b**): 121 mg (0.5 mmol) **16a** wurden in Acetanhydrid/Pyridin acetyliert und das Acetat schichtchromatographisch gereinigt (System 2). 100 mg (71%) hellgelbe Kristalle (CHCl₃) vom Schmp. 102°. — IR: 1770 (Acetat), 1684, 1661, 1630 (Dienon); 1610, 1578 cm⁻¹. — UV: 211 nm (ε 29000), 247 (13600) Schulter, 359 (3500). — MS: *m/e* (%) 284 (50, M[⊕]), 242 (100, M — Keten), 213 (10). — NMR (CDCl₃): δ 1.69 ppm s (3H, CH₃), 2.33 s (3H, COCH₃), 6.33 q (1H, *J*_o = 10.5, *J*_m = 2 Hz, C=CH), 6.8–6.9 m (3H), 7.15 d (1H, *J*_o = 10.5, C=CH), 8.04 d (1H, *J*_o = 9).

C₁₆H₁₂O₅ (284.3) Ber. C 67.61 H 4.26 Gef. C 67.53 H 4.30

3,7-Diacetoxy-5-methylxanthon^{8a}) (**17c**): 121 mg (0.5 mmol) **16a** wurden in 2 ml Acetanhydrid suspendiert. Nach Zugabe eines Tropfens konz. Schwefelsäure löste sich die Substanz unter Erwärmung sofort auf. Nach beendeter Acetylierung zersetzte man mit 20 ml Wasser, worauf 153 mg (94%) farblose Kristalle ausfielen, Schmp. 185°. — IR: 1760 (Acetat), 1653 (CO), 1616, 1606 cm⁻¹. — UV: 206 nm (ε 18600), 242 (43300), 265 (15400), 292 (7600), 339 (6800). — MS: *m/e* (%) 326 (20, M[⊕]), 284 (50, M — Keten), 242 (100, M — 2 Keten), 213 (6, 242 — COH). — NMR (CDCl₃): δ 2.32 ppm s (3H, COCH₃), 2.34 s (3H, COCH₃), 2.50 s (3H, CH₃), 7.08 q (1H, *J*_o = 9, *J*_m = 2.2 Hz), 7.26 s (1H, arom.), 7.30 m (1H, arom.), 7.80 d (1H, *J*_m = 2.5), 8.27 d (1H, *J*_o = 9).

C₁₈H₁₄O₆ (326.3) Ber. C 66.26 H 4.33 Gef. C 66.24 H 4.40

3,7-Dihydroxy-5-methylxanthon^{8a}) (**17a**): 33 mg (0.14 mmol) **17c** wurden in *n* NaOH verseift. Beim Ansäuern fiel ein schwer filtrierbarer Niederschlag aus, der bei 120° getrocknet wurde. Man erhielt so 10 mg (42%) einer in organischen Lösungsmitteln schwerlöslichen, chromatographisch einheitlichen Substanz, die bei 350° verkohlt. — IR: 3280 (OH), 1645 (CO), 1630, 1603, 1577 cm⁻¹. — UV: 204 nm (ε 15300), 244 (33000), 269 (11000) Schulter, 314 (13300), 359 (5200) Schulter. Zum Vergleich wurde das UV-Spektrum des 2,6-Dihydroxyxanthons²⁶) gemessen: 204 nm (ε 12300), 244 (34500), 267 (9500) Schulter, 314 (13400), 353 (6100) Schulter. — MS: *m/e* (%) 242 (100, M[⊕]), 214 (6, M — CO), 213 (12, M — COH).

3,7-Dimethoxy-5-methylxanthon^{8a}) (**17b**): 82 mg (0.34 mmol) **16a** wurden mit einigen Tropfen Dimethylsulfat in 20 ml 2 *N* NaOH suspendiert, 15 min auf dem Dampfbad erhitzt, der ausfallende Niederschlag abfiltriert und aus wenig Chloroform umkristallisiert. 46 mg (69%) farblose Nadeln vom Schmp. 167°. — IR: 1647 (CO), 1624, 1608 cm⁻¹. — UV: 205 nm (ε 17600), 245 (35400), 269 (14300) Schulter, 312 (15200), 352 (5500). — MS: *m/e* (%) 270 (100, M[⊕]), 269 (30, M — H), 240 (12, M — CH₂O). — NMR (CDCl₃): δ 2.47 ppm s (3H, CH₃), 3.88 s (3H, OCH₃), 3.90 s (3H, OCH₃), 6.78 (1H, arom.), 6.84 q (1H, *J*_o = 8.5 Hz, *J*_m = 2.5), 7.05 d (1H, *J*_m = 3), 7.48 d (1H, *J*_m = 3), 8.18 d (1H, *J*_o = 8.5).

C₁₆H₁₄O₄ (270.3) Ber. C 71.11 H 5.24 Gef. C 71.15 H 5.32

Zum Vergleich wurde das UV-Spektrum des 2,6-Dimethoxyxanthons²⁶) gemessen: 204 nm (ε 18500), 241 (38000), 266 (12000) Schulter, 312 (16000), 347 (6400).

3'-Hydroxy-6-methoxy-3,6'-dioxo-2',4'-grisadien-2'-carbonsäure-methylester (**18**): 636 mg (2 mmol) **14d** wurden mit FeCl₃ oxidiert. Das erhaltene gelbe Öl reinigte man durch Schichtchromatographie (System 4). 550 mg (86%) gelbe Prismen (Äther) vom Schmp. 128°, zersetzt sich in alkalischen und stark sauren Lösungen; FeCl₃-Reaktion rot. — IR: 3000 flach (OH), 1718 (CO₂CH₃), 1708 (CO, Cumaranon), 1677, 1657 (Dienon), 1614, 1592, 1493 cm⁻¹. — UV: 207 nm (ε 25200), 232 (20800), 272 (14500), 321 (10100). — MS: *m/e* (%) 316 (60, M[⊕]), 284 (32, M — CH₃OH), 257 (62, M — CO₂CH₃), 216 (100, 257 — O=C=CH), 200 (16),

188 (46), 134 (24). Das hochaufgelöste Massenspektrum ergibt folgende Summenformeln für die Fragmente: m/e 316 ($C_{16}H_{12}O_7$), 284 ($C_{15}H_8O_6$), 257 ($C_{14}H_9O_5$), 216 ($C_{12}H_8O_4$), 188 ($C_{11}H_8O_3$). — NMR ($CDCl_3$): δ 3.51 ppm s (3H, OCH_3), 3.91 s (3H, OCH_3), 6.41 d (1H, $J_o = 10$ Hz, C=CH), 6.62 s (1H, arom.), 6.70 q (1H, $J_o = 9$, $J_m = 2$), 7.11 d (1H, $J_o = 10$, C=CH), 7.56 d (1H, $J_o = 9$), 12.45 s (1H, OH).

$C_{16}H_{12}O_7$ (316.3) Ber. C 60.76 H 3.80 Gef. C 60.77 H 3.80

Potentiometrische Titration: 19.84 mg (0.063 mmol) **18** verbrauchten in 80proz. wäbr. Dimethylformamid bis zum Wendepunkt 0.53 ml 0.1 N NaOH, entsprechend 1 sauren Gruppe. pK_{DMF} 7.6.

Katalytische Hydrierung des Dienons 18: Je 31.6 mg (0.1 mmol) **18** wurden unter nachstehenden Bedingungen bis zur Aufnahme von je etwa 0.1 mmol H_2 katalytisch hydriert: Pd/Aktivkohle, Pt/Aktivkohle und Rh/Aktivkohle in Methanol sowie Rh/Aktivkohle in Essigester. Die Hydrierungen in Methanol waren in wenigen min beendet und ergaben über 95% des Benzophenons **14d**, das durch IR-Spektrum und Schmp. identifiziert wurde. Aus dem Produkt der langsam verlaufenden Hydrierung in Essigester wurden nach schichtchromatographischer Trennung (System 3) neben **14d** 8 mg (25%) Dihydroprodukt **21** als hellgelbe Prismen (Äther) vom Schmp. 164° gewonnen. $FeCl_3$ -Reaktion rot. — IR: 3000 (OH, chelatisiert), 1744 (CO_2CH_3), 1711 (CO, Cumaranon), 1657 (CO, Cyclohexanon), 1611, 1588, 1496 cm^{-1} . — UV: 208 nm (ϵ 21200), 233 (11000), 270 (14100), 317 (9300). — MS: m/e (%) 318 (54, M^{\oplus}), 286 (13, M — CH_3OH), 259 (100, M — CO_2CH_3), 258 (42, 286 — CO), 202 (23), 151 (29), 106 (11). — NMR ($CDCl_3$): δ 2.5–3.1 ppm m (4H, CH_2), 3.48 s (3H, OCH_3), 3.91 s (3H, OCH_3), 6.63 d (1H, $J_m = 2$ Hz), 6.66 q (1H, $J_o = 9$, $J_m = 2$), 7.53 d (1H, $J_o = 9$), 12.92 s (1H, OH).

$C_{16}H_{14}O_7$ (318.3) Ber. C 60.38 H 4.40 Gef. C 60.57 H 4.54

6-Methoxycumaranon (22): Darstellung nach Dawkins und Mulholland²⁷. — IR: 1705 (CO), 1610, 1580 cm^{-1} . — UV: 209 nm (ϵ 17400), 232 (10700), 267 (12500), 316 (9600).

2-(2-Carboxy-5-methoxyphenoxy)-3,6-dihydroxybenzoesäure-methylester (19a): 316 mg (1 mmol) **18** in 2 ml Aceton wurden mit 2 ml 5 N HCl versetzt. Nach wenigen Sek. war die intensiv gelbe Lösung farblos. Man verdünnte mit 5 ml Wasser, schüttelte mit Äther aus, wusch den Auszug, trocknete ihn, dampfte ein und kristallisierte den Rückstand aus Petroläther (Sdp. 100–120°)/Essigester (10:1) um. 270 mg (81%) farblose Prismen vom Schmp. 179°. $FeCl_3$ -Reaktion rot. Sublimiert unzersetzt bei 170°/10⁻² Torr. — IR: 3320, 3150 (OH), 1690 breit (CO_2H , CO_2CH_3), 1610 cm^{-1} . — UV: 210 nm (ϵ 40600), 238 (14700) Schulter, 288 (3200), 342 (4100). — MS: m/e (%) 334 (30, M^{\oplus}), 316 (33, M — H_2O), 284 (36), 257 (58, M — H_2O — CO_2CH_3), 216 (100, 257 — O=C=CH), 188 (24), 151 (61). — NMR (Aceton- d_6): δ 3.75 ppm s (6H, 2 OCH_3), 6.24 d (1H, $J_m = 2.5$ Hz), 6.73 q (1H, $J_o = 9$, $J_m = 2.5$), 6.85 (1H, $J_o = 9$), 7.24 d (1H, $J_o = 9$), 7.94 d (1H, $J_o = 9$), 9–11 (1H, OH).

$C_{16}H_{14}O_8$ (334.3) Ber. C 57.49 H 4.19 Gef. C 57.33 H 4.28

Potentiometrische Titration: 16.66 mg (0.049 mmol) Umlagerungsprodukt **19a** verbrauchten in 80proz. wäbr. Dimethylformamid bis zum Wendepunkt 0.33 ml 0.1 N NaOH, entsprechend 1 sauren Gruppe. pK_{DMF} 6.6.

Hydrierung von 19a: 33.4 mg (0.1 mmol) nahmen bei 20° in Methanol-Pd/Aktivkohle keinen Wasserstoff auf.

3,6-Dihydroxy-2-(5-methoxy-2-methoxycarbonylphenoxy)benzoesäure-methylester (19d): 138 mg **19a** wurden mit Diazomethan verestert. Beim Einengen der Ätherlösung kristallisierten 110 mg (77%) farblose Nadeln aus, Schmp. 155°. — IR: 3370 (OH), 1707 (CO_2CH_3),

1664 cm^{-1} (CO_2CH_3 , chelatisiert). — UV: 216 nm (ϵ 38400), 252 (16500), 292 (5400), 342 (4000). — MS: *m/e* (%) 348 (5, M^\oplus), 316 (10), 284 (11), 257 (12), 216 (25), 209 (100), 180 (54), 152 (80). — NMR (CDCl_3): δ 3.69 ppm s, 3.73 s, 3.92 s (9H, 3 OCH_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_8$ (348.3) Ber. C 58.62 H 4.60 Gef. C 58.43 H 4.85

2-(2-Äthoxycarbonyl-5-methoxyphenoxy)-3,6-dihydroxybenzoesäure-methylester (**19c**): 316 mg (1 mmol) **18** in 5 ml Äthylbromid wurden 15 min bei 20° stehengelassen. Anschließend wurde eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch aufgetrennt (System 2). 156 mg (43%) farblose Kristalle vom Schmp. 105°. — IR: 3410, 1684 ($\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 1669 (CO_2CH_3), 1610, 1570 cm^{-1} . — UV: 216 nm (ϵ 43000), 253 (18700), 292 (6300), 342 (4700). — MS: *m/e* (%) 362 (18, M^\oplus), 316 (30, $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), 284 (38), 257 (94, 316 — CO_2CH_3), 216 (100), 188 (17), 151 (82). — NMR (CDCl_3): δ 1.41 ppm t (3H, Äthyl- CH_3 , $J = 7$ Hz), 3.70 s (3H, OCH_3), 3.76 s (3H, OCH_3), 4.41 q (2H, Äthyl- CH_2 , $J = 7$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_8$ (362.3) Ber. C 59.67 H 4.97 Gef. C 59.77 H 4.97

3,6-Diacetoxy-2-(2-carboxy-5-methoxyphenoxy)benzoesäure-methylester (**19b**): 100 mg (0.3 mmol) **19a** wurden acetyliert. Das Rohprodukt kristallisierte man aus Essigester/Petroläther (Sdp. 100—120°) (1:1) um. 40 mg (32%) farblose Kristalle vom Schmp. 138°. — IR: 3000 (OH), 1772, 1736 (Acetat), 1687 (CO), 1609 cm^{-1} . — UV: 208 nm (ϵ 33100), 253 (12300), 282 (5600). — MS: *m/e* (%) 418 (2, M^\oplus), 358 (16, $\text{M} - \text{Keten} - \text{H}_2\text{O}$), 334 (9, $\text{M} - 2$ Keten), 316 (100, 334 — H_2O), 284 (32), 257 (35), 151 (15). — NMR (Aceton- d_6): δ 1.99 ppm s, 2.06 s (6H, 2 Acetyl); 3.70 s, 3.73 s (6H, 2 OCH_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_{10}$ (418.4) Ber. C 57.42 H 4.34 Gef. C 57.40 H 4.65

2-(2-Carboxy-5-methoxyphenoxy)-3,6-dihydroxybenzoesäure (**19e**): Aus 140 mg (0.42 mmol) **19a** erhielt man nach alkalischer Verseifung 70 mg (51%) der Säure in feinen Kristallen aus Essigester/Petroläther (1:2) vom Schmp. 235° (Zers.). FeCl_3 -Reaktion tiefblau. — IR: 3270, 3150 (OH); 1670 breit (2 CO_2H), 1607 cm^{-1} . — UV: 212 nm (ϵ 42000), 251 (14500), 291 (4500), 336 (4700). — MS: *m/e* (%) 320 (38, M^\oplus), 302 (56, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 284 (48, $\text{M} - 2$ H_2O), 258 (87, 302 — CO_2), 216 (100), 188 (26), 151 (51). — NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$, 2,2-Dimethyl-2-silapentansulfonsaures Natrium = 0 ppm): δ 3.72 ppm s (3H, OCH_3), 6.50 d (1H, $J_m = 2.5$ Hz), 6.75 q (1H, $J_o = 8.5$, $J_m = 2.5$), 6.91 d (1H, $J_o = 9$), 7.18 d (1H, $J_o = 9$), 7.77 d (1H, $J_o = 8.5$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_8$ (320.8) Ber. C 56.25 H 3.75 Gef. C 56.26 H 4.02

6-Hydroxy-3-methoxy-2-(5-methoxy-2-methoxycarbonylphenoxy)benzoesäure-methylester (**19f**): 334 mg (1 mmol) **19a** wurden mit Diazomethan veräthert. 250 mg (69%) farblose Kristalle vom Schmp. 78°, die auch durch Methylierung des Esters **19d** mit Diazomethan in gleicher Ausb. erhalten werden. — IR: 3000 flach (OH, chelatisiert), 1727 (CO_2CH_3), 1703, 1668, 1610 cm^{-1} . — UV: 216 nm (ϵ 39000), 254 (15000), 294 (6300), 335 (2600). — MS: *m/e* (%) 362 (50, M^\oplus), 330 (34, $\text{M} - \text{CH}_3\text{OH}$), 271 (100, $\text{M} - \text{CH}_3\text{OH} - \text{CO}_2\text{CH}_3$), 257 (88), 243 (33), 211 (27), 179 (26), 137 (22). — NMR (CDCl_3): δ 3.73 ppm s (6H, 2 OCH_3), 3.72 s (3H, OCH_3), 3.89 s (3H, OCH_3), 6.00 d (1H, $J_m = 2.5$ Hz), 6.53 q (1H, $J_o = 9$, $J_m = 2.5$), 6.68 d (1H, $J_o = 8.5$), 7.22 d (1H, $J_o = 8.5$), 7.89 d (1H, $J_o = 9$), 10.72 s (1H, OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_8$ (362.3) Ber. C 59.66 H 5.01 Gef. C 59.40 H 5.16

2-(2-Carboxy-5-methoxyphenoxy)-6-hydroxy-3-methoxybenzoesäure (**19g**): 140 mg (0.4 mmol) **19f** wurden alkalisch verseift. 120 mg (93%) farblose Nadeln aus Wasser/Eisessig (10:1) vom Schmp. 210° (Zers.). FeCl_3 -Reaktion blau. — IR: 3260, 3000, 1690 (CO_2H), 1664 (CO_2H , chelatisiert), 1609 cm^{-1} . — UV: 213 nm (ϵ 39000), 251 (15000), 292 (5000), 333

(4500). — MS: *m/e* (%) 334 (25, M⁺), 316 (33, M — H₂O), 272 (100), 151 (31), 108 (4). — NMR (D₂O + NaOD, 2,2-Dimethyl-2-silapentansulfonsaures Natrium = 0 ppm): δ 3.67 ppm s (3H, OCH₃), 3.69 s (3H, OCH₃).

C₁₆H₁₄O₈ (334.2) Ber. C 57.49 H 4.19 Gef. C 57.64 H 4.18

Essigsäure-(8-acetoxy-1,5-dimethoxy-4-xanthoncarbonsäure)-anhydrid (**23**): 30 mg (0.09 mmol) **19g** in 1 ml Acetanhydrid, das einen Tropfen konz. Schwefelsäure enthielt, wurde 24 h bei 20° gehalten. Dann zersetzte man mit 10 ml Wasser und kristallisierte die ausgefallenen Flocken aus Essigester/Petroläther (Sdp. 100–120°) (1 : 2) um. 18 mg (50%) farblose Nadelchen vom Schmp. 360°. — IR: 1795, 1749 (Anhydrid, Acetat); 1708 (CO), 1670 (CO), 1586 cm⁻¹. — UV: 207 nm (ε 24200), 246 (38000), 273 (12900) Schulter, 310 (8500), 354 (6500). — MS: *m/e* (%) 400 (5, M⁺), 358 (86, M — Keten), 341 (11, M — OCOCH₃), 316 (100, M — 2 Keten), 301 (83), 283 (14), 256 (9). — NMR (CDCl₃): δ 2.42 ppm s, 2.47 s (6H, 2 Acetyl), 4.00 s, 4.08 s (6H, 2 OCH₃), 6.88 d (1H, *J*_o = 9 Hz), 6.91 d (1H, *J*_o = 9.5), 7.32 d (1H, *J*_o = 9.5), 8.23 d (1H, *J*_o = 9).

C₂₀H₁₆O₉ (400.4) Ber. C 60.00 H 4.03 Gef. C 59.86 H 4.10

Spaltung der Diphenyläther-dicarbonsäure 19g mit Natrium in flüssigem Ammoniak: 33.4 mg (0.1 mmol) **19g** wurden bei -78° zu einer Lösung von 20 mg Natrium in 30 ml flüssigem Ammoniak gegeben. Nach Abdampfen des Ammoniaks zersetzte man den Rückstand vorsichtig mit einigen Tropfen Methanol, nahm in Wasser auf, säuerte an, extrahierte mit Essigester, dampfte den Auszug ein und trennte den Rückstand schichtchromatographisch (System 1) auf. Umkristallisieren der Fraktionen aus Wasser ergab 10 mg (60%) 2-Hydroxy-4-methoxybenzoesäure (**24**) in Nadeln vom Schmp. 151° und 3 mg (18%) 2-Hydroxy-5-methoxybenzoesäure (**25**) in Nadeln vom Schmp. 142°. Beide Säuren wurden durch IR-Spektrum, Schmp. und Misch-Schmp. mit den authent. Substanzen identifiziert.

3,10-Dimethoxy-7-oxo-7,10-dihydro-8-xanthoncarbonsäure^{8a} (**26**): 1.0 g (3.1 mmol) des Dimethoxybenzophenons **14a** wurden in 0.5 N Na₂CO₃ mit K₃[Fe(CN)₆] oxidiert und das isolierte gelbe Öl schichtchromatographisch gereinigt (System 4). 350 mg (36%) gelbe Kristalle aus Äther vom Schmp. 186° (Zers.). Keine FeCl₃-Reaktion, leicht löslich in polaren Lösungsmitteln, zersetzt sich rasch in starken Säuren und Basen. — IR: 3000 (OH), 1737 (CO₂H), 1681, 1663 1643 (Dienon), 1609, 1562 cm⁻¹. — UV: 204 nm (ε 24600), 273 (8400), 335 (6100). — MS: *m/e* (%) 316 (6, M⁺), 272 (53, M — CO₂), 257 (100, M — CO₂ — CH₃), 242 (30), 229 (27), 214 (22), 150 (18). — NMR (Aceton-d₆): δ 3.42 ppm s (3H, OCH₃), 3.93 s (3H, OCH₃), 6.48 d (1H, *J*_o = 10 Hz, C=CH), 6.70 s (1H, arom.), 6.78 q (1H *J*_o = 8.5, *J*_m = 2.5), 7.41 d (1H, *J*_o = 10, C=CH), 7.84 d (1H, *J*_o = 8.5).

C₁₆H₁₂O₇ (316.3) Ber. C 60.76 H 3.80 Gef. C 60.82 H 4.03

7-Hydroxy-3-methoxy-8-xanthoncarbonsäure^{8a} (**27**)

a) Eine Lösung von 400 mg (1.27 mmol) **26** in 200 ml 0.4 N NaOH wurde 5 min bei 20° gehalten. Den beim Ansäuern mit verd. Schwefelsäure ausgefallten gelbbraunen, flockigen Niederschlag extrahierte man mit Essigester, dampfte den gewaschenen und getrockneten Extrakt ein und kristallisierte den Rückstand aus Eisessig um. 105 mg (31%)

Die gleiche Substanz konnte auch nach folgendem Verfahren erhalten werden.

b) 31.6 mg (0.1 mmol) **26** wurden in Methanol mit Palladium/Aktivkohle innerhalb 1 min unter Aufnahme von 0.103 mmol H₂ hydriert. Der Eindampfückstand kristallisierte aus Eisessig in feinen Nadeln. 23.6 mg (82%) vom Schmp. 216° (Zers.). FeCl₃-Reaktion violett. — IR: 1665 (CO₂H, chelatisiert), 1623 (CO), 1587, 1552 cm⁻¹. — UV: 205 nm (ε 17000), 243 (31000), 275 (12400) Schulter, 311 (13700), 356 (6000). — MS: *m/e* (%) 286 (55, M⁺),

268 (100, M - H₂O), 242 (89). — NMR (Pyridin-d₅): δ 3.78 ppm s (3H, OCH₃), 6.82 (1H, arom.), 6.89 q (1H, *J_o* = 9.5, *J_m* = 2 Hz), 7.38 d (1H, *J_o* = 9.5), 7.58 d (1H, *J_o* = 9.5), 8.28 d (1H, *J_o* = 9.5), 11.87 s (2H, OH).

C₁₅H₁₀O₆ (286.3) Ber. C 62.94 H 3.50 Gef. C 62.58 H 3.33

Als Nebenprodukt der Hydrierung entstand das Dimethoxybenzophenon **14a**, das aus der Mutterlauge des Xanthon **27** schichtchromatographisch isoliert (System 1) und nach Schmp. und IR-Spektrum identifiziert wurde. 3 mg (9%) farblose Nadeln (Wasser).

2-(2,4-Dihydroxybenzoyl)-3,5-dimethyl-p-benzochinon (**29**): 274 mg (1 mmol) **15** wurden mit FeCl₃ oxidiert. Man erhielt ein gelbes Öl, das langsam erstarrte. Wegen seiner Empfindlichkeit gegen Spuren von Alkalien und gegen Wärme konnte das Produkt nicht umkristallisiert werden. Die endgültige Reinigung erfolgte daher schichtchromatographisch. 240 mg (88%) gelbe Kristalle vom Schmp. 146–148° (Zers.). FeCl₃-Reaktion rotbraun. — IR: 3300 (OH), 1653 (CO), 1625 breit (CO), 1597, 1516, 1500 cm⁻¹. — UV: 212 nm (ε 19200), 242 (17700), 256 (18100), 286 (14700), 316 (10200), Schulter. — Massenspektrum übereinstimmend mit dem des Dienons **30**. — NMR (Aceton-d₆): δ 1.94 ppm s (3H, C=CCH₃), 2.10 d (3H, *J* = 1.5 Hz, C=CCH₃), 6.43 q (1H, *J_o* = 9.5, *J_m* = 2.5 Hz), 6.44 d (1H, *J_m* = 2.5), 6.68 q (1H, *J* = 1.5, C=CH), 7.51 d (1H, *J_o* = 9.5), 9.65 s (1H, OH), 12.15 s (1H, OH, chelatisiert).

C₁₅H₁₂O₅ (272.3) Ber. C 66.16 H 4.45 Gef. C 66.10 H 4.48

Hydrierung von **29** mit Palladium/Aktivkohle in Methanol ergab das Benzophenon **15** (96%).

3,8-Dihydroxy-6,10-dimethyl-5-oxo-5,10-dihydroxanthon^{8a} (**30**): 200 mg (0.74 mmol) **29** wurden in 30 ml N NaOH rasch gelöst. Nach 1 min wurde angesäuert, mit Essigester extrahiert und der Extrakt eingeengt: 190 mg (95%) orangefarbene Prismen, Schmp. 192–195° (Zers.). FeCl₃-Reaktion braun. — IR: 3140, 1694 (CO, Enon), 1640 (C=C), 1620 (CO, chelatisiert), 1587, 1564, 1543, 1507 cm⁻¹. — UV: 209 nm (ε 14700), 239 (14100), 306 (7200), 423 (5400). — MS: *m/e* (%) 272 (88, M⁺), 229 (100, M - CO - CH₃), 203 (22, M - COH - HC≡CCH₃), 201 (18, 229 - CO), 176 (15), 137 (26), 136 (14). — NMR (Pyridin-d₆): δ 1.60 ppm s (3H, >CCH₃), 2.03 d (3H, *J* = 1 Hz, C=CCH₃), 6.8–6.9 m (2H, C=CH + arom. H), 6.89 q (1H, *J_o* = 8.5, *J_m* = 2.5), 8.01 d (1H, *J_o* = 8.5), 13.80 s breit (2H, OH).

C₁₅H₁₂O₅ (272.3) Ber. C 66.16 H 4.45 Gef. C 65.89 H 4.54

Das Dienon **30** kann auch unmittelbar aus **15** durch Oxidation mit K₃[Fe(CN)₆] und anschließende chromatographische Trennung (System 4) dargestellt werden. Es ist jedoch weniger rein als das auf dem oben beschriebenen Weg erhaltene.

[354/72]