

Natürlich vorkommende Terpen-Derivate, XXXVIII¹⁾

Synthese von Coumarin-Terpenen

Ferdinand Bohlmann* und Dankwart Körnig

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 1. Februar 1974

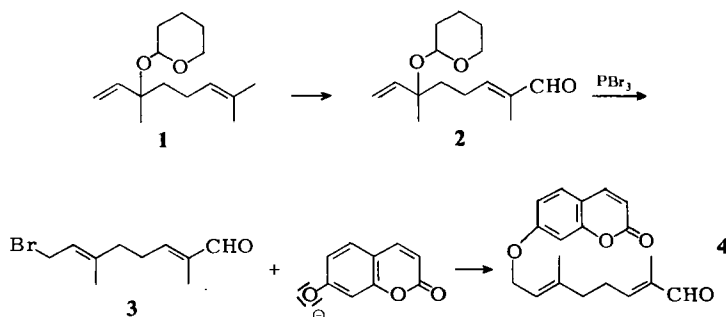
Zwei aus *Umbelliferen* isolierte Coumarin-Derivate (**4** und **19**) wurden ausgehend von den Terpenkomponenten synthetisiert.

Naturally Occurring Terpene Derivatives, XXXVIII¹⁾

Synthesis of Coumarin-Terpenes

Two coumarin derivatives (**4** and **19**) from *Umbelliferae* are synthesized starting with the terpene components.

Aus *Capnophyllum peregrinum* Lange isolierten wir verschiedene Coumarine, die mit Terpen-Derivaten veräthert sind²⁾. Es erschien uns reizvoll, diese Verbindungen synthetisch aufzubauen. Zunächst haben wir uns der Darstellung des Aldehyds **2** zugewandt. Ausgehend vom Tetrahydro-2-pyranyläther des Linalools (**1**) erhält man mit Selendioxid definiert den sterisch einheitlichen Aldehyd **2**, der mit Phosphortribromid direkt das Bromid **3** ergibt. Die Umsetzung mit dem Natriumsalz des Umbelliferons liefert das Coumarin-Derivat **4**, das in allen Eigenschaften mit dem Naturstoff übereinstimmt:

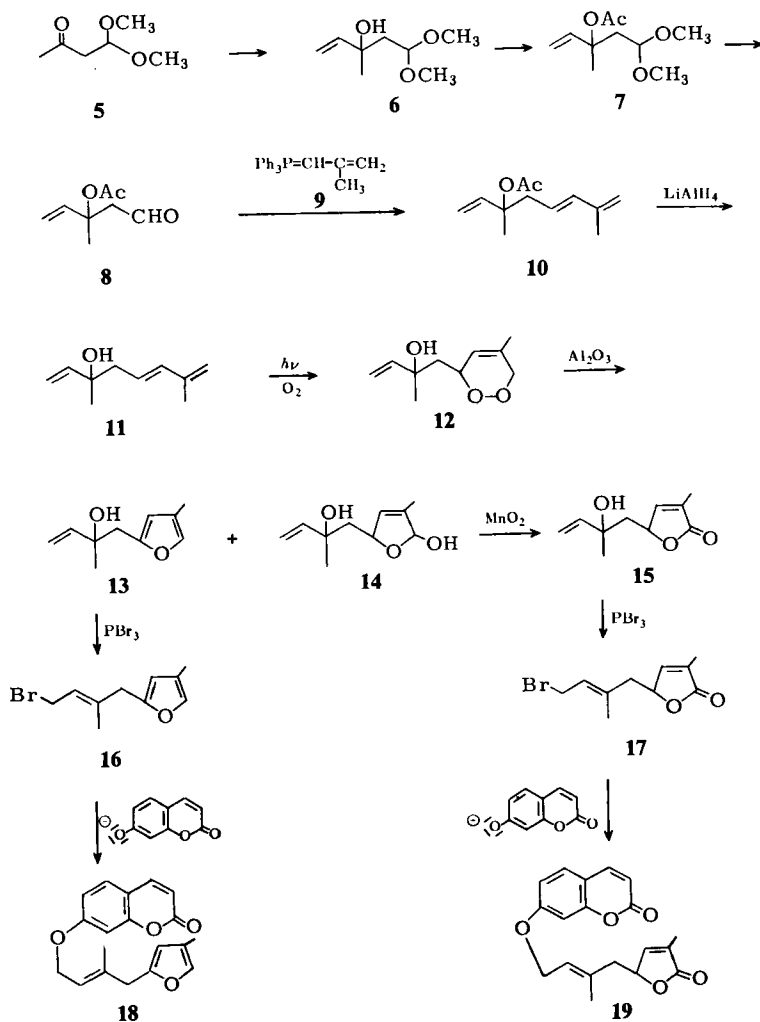


Das Lacton **19** ist erheblich schwieriger darstellbar. Nachdem zunächst verschiedene Wege ausgehend vom Geraniol scheiterten, gelang die Synthese auf folgendem Wege. Ausgangsmaterial war das Dehydrolinalool **11**, das man ausgehend vom Acetal des Acetylacetaldehyds (**5**) erhält. Das Keton setzt man zunächst mit Vinylmagnesium-

¹⁾ XXXVII. Mitteil.: F. Bohlmann und D. Körnig, Chem. Ber. 107, 1777 (1974), vorstehend.

²⁾ F. Bohlmann und E. Clausen, Chem. Ber. 103, 3619 (1970).

bromid um. Nach Veresterung nach der Methode von *Steglich* und *Höfle*³⁾ erhält man das Acetat **7**, das durch vorsichtige Hydrolyse den Aldehyd **8** ergibt. Durch Umsetzung mit dem Ylen **9** erhält man das Dien **10**, das durch Alanat-Reduktion in das Carbinol **11** übergeführt wird. Nach der Methode von *Demole* und Mitarbb.⁴⁾ wurde nun das cyclische Peroxid **12** dargestellt, das durch Umlagerung mit Aluminiumoxid in das Hemiacetal **14** übergeführt wird, wobei jedoch als Nebenprodukt das Furan **13** gebildet wird⁵⁾.



3) *W. Steglich* und *G. Höfle*, *Angew. Chem.* **81**, 1001 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8**, 981 (1969).

4) *E. Demole*, *C. Demole* und *B. Berthet*, *Helv. Chim. Acta* **56**, 265 (1973).

5) Vgl. *N. Kornblum* und *H. E. De La Marc*, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 880 (1951).

Die Mangandioxid-Oxydation von **14** liefert **15**, das mit Phosphortribromid in das Bromid **17** übergeführt wird. Nach Umsetzung mit dem Natriumsalz des Umbelliferons erhält man das racemische Lacton **19**, das in allen spektroskopischen Daten mit dem Naturstoff übereinstimmt. Da **13** und **14** nicht getrennt wurden, erhält man außerdem auch das Furan-Derivat **18**, das bisher allerdings noch nicht als Naturstoff isoliert wurde.

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

Experimenteller Teil

Die UV-Spektren in Äther wurden mit dem Beckman DK 1, die IR-Spektren in CCl_4 mit dem Beckman IR 9 und die NMR-Spektren mit dem Varian HA 100 (TMS als innerer Standard, τ -Werte) aufgenommen. Die Massenspektren erhielt man mit dem AEI MS 9 (Direkteinlaß). Für die Säulenchromatographie (SC) benutzte man SiO_2 (Akt.-St. II) und für die Dünnschichtchromatographie (DC) SiO_2 PF 254. Als Laufmittel dienten Äther/Petroläther (30–60°C) (= Ä/PÄ)-Gemische. Die Destillationen wurden im Kugelrohr durchgeführt (Sdp. = Badtemp. des Luftbades). Die Analysen, die im Hewlett-Packard-C,H,N-Analyser ausgeführt wurden, verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

trans-2,6-Dimethyl-6-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2,7-octadienal (**2**): 28.2 g Linalool-(tetrahydro-2-pyranyl)äther (**1**) erwärmte man in 180 ml Dioxan und 1.2 ml Wasser mit 13.14 g Selendioxid 4 h zum Sieden. Nach dem Erkalten nahm man in Äther auf und reinigte durch SC. Mit Ä/PÄ (1:3) eluierte man **2**, farbloses Öl, Sdp. 100°C/0.1 Torr, Ausb. 40%.

IR: CHO 2720, 1700 cm^{-1} . – NMR: OHCC(CH₃)=CHCH₂CH₂ s 0.67 (1), tm 3.58 (1) ($J = 7$ Hz), s (br) 8.29 (3), dt 7.66 (2) ($J = 7 + 7$), m 8.3 (2); H₂C=CH–C(CH₃)–O-Tetrahydro-2-pyranyl dd 4.87 (1) ($J = 10 + 2$), dd 4.86 (1) ($J = 18 + 2$), dd 4.18 (1) ($J = 18 + 10$), s 8.67 + 8.73 (3), m 5.31 (1), m 6.1 + 6.6 (2), m 8.2–8.8 (6).

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (254.4) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.10 H 10.15

Umbelliferon-(trans-8-oxogeranyl)äther (**4**): 5.2 g **2** in 100 ml absol. Äther und 0.1 ml Pyridin versetzte man bei 0°C innerhalb von 45 min mit 4.1 g Phosphortribromid in 10 ml absol. Äther. Anschließend wusch man neutral und dampfte i. Vak. ein. Ausb. 69% **3**. – IR: CHO 2720, 1700 cm^{-1} . – NMR: s 0.68 (1), tm 3.67 (1) ($J = 7$ Hz), tm 4.46 (1) ($J = 8.5$), d 6.08 (2) ($J = 8.5$), dt 7.56 (2) ($J = 7 + 7$), t 7.76 (2) ($J = 7$), s (br) 8.24 (3), s (br) 8.28 (3).

Zu 336 mg Natriumhydrid in 30 ml DMF gab man 2.27 g Umbelliferon in 20 ml DMF. Anschließend versetzte man mit 3.3 g **3** in 10 ml absol. THF und rührte 6 h unter N₂ bei Raumtemp. Man nahm in Äther auf, wusch neutral und reinigte das Reaktionsprodukt durch SC und DC (Ä/PÄ (4:1)). Man erhielt in 7proz. Ausb. farblose Kristalle aus Ä/PÄ, Schmp. 62°C (Lit. 64°C²).

UV-, IR- und NMR-Spektren identisch mit denen des Naturstoffs.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (312.4) Ber. C 73.06 H 6.46 Gef. C 72.11 H 6.38

Darstellung von 19 („Lacton der 8-Säure des Umbelliferon-(5-hydroxygeranyl)äthers“): Zu einer Lösung von Vinylmagnesiumbromid (aus 10 g Mg und 85 g Vinylbromid) in 1500 ml absol. THF tropfte man 48.9 g 4,4-Dimethoxy-2-butanon (**5**) in 250 ml absol. THF. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. hydrolysierte man mit NH₄Cl-Lösung. Die organische Phase wurde i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (16.5 g) war praktisch reines **6**, farbloses Öl. –

NMR: dd 4.17 (1) ($J = 17 + 10$ Hz), dd 4.81 (1) ($J = 17 + 2.5$), dd 5.06 (1) ($J = 10 + 2.5$), dd 5.55 (1) ($J = 7 + 4.5$), s 6.73 (3), s 6.79 (3), dd 8.10 (1) ($J = 14 + 7$), dd 8.40 (1) ($J = 14 + 4.5$), s 8.82 (3), s (br) 8.0 (1) (OH).

7.3 g **6** in 9.5 ml Acetanhydrid und 9.5 ml Triäthylamin ließ man unter Zusatz von 500 mg 4-Pyrrolidinopyridin 12 h bei Raumtemp. stehen. Man nahm in Äther auf, wusch neutral und erhielt nach Eindampfen praktisch reines **7** (Ausb. 86%), farbloses Öl. — NMR: dd 4.06 (1) ($J = 17 + 10$ Hz), dd 4.90 (1) ($J = 17 + 1.5$), dd 5.00 (1) ($J = 10 + 1.5$), dd 5.63 (1) ($J = 5 + 5$), s 6.82 (6), m 7.88 (2), s 8.08 (3), s 8.49 (3).

9 g **7** erwärmte man 1 h mit 25 ml 70proz. Essigsäure auf 80°C. Anschließend nahm man in Äther auf, wusch neutral und dampfte ein. Der Rückstand (6.58 g) war genügend rein für die weitere Umsetzung, farbloses Öl (**8**). — NMR: t 0.38 (1) ($J = 2.5$ Hz), dd 3.92 (1) ($J = 17.5 + 10$), dd 4.86 (1) ($J = 17.5 + 1$), dd 4.89 (1) ($J = 10 + 1$), d 7.15 (2) ($J = 2.5$), s 8.03 (3), s 8.40 (3).

16.9 g (Methylallyl)triphenylphosphonium-chlorid in 250 ml absol. Äther suspendiert, versetzte man mit 42 mmol Butyllithium in Äther. Anschließend tropfte man 6.5 g **8** in 10 ml absol. Äther hinzu. Nach 12 h hydrolysierte man mit verd. Schwefelsäure. Das Reaktionsprodukt reinigte man durch SC (Ä/PÄ (1:20)) und erhielt in 28.5 proz. Ausb. **10**, farbloses Öl. — IR: OAc 1735; C=C 1640, 970, 920 cm^{-1} .

2.3 g **10** in 10 ml absol. THF versetzte man mit 250 mg LiAlH_4 in absol. THF. Anschließend hydrolysierte man mit 2 N H_2SO_4 und nahm in Äther auf. Das erhaltene Carbinol **11** (Ausb. 99%) setzte man ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe ein.

1.8 g **11** in 250 ml Methanol versetzte man mit 400 mg Bengalrosa und leitete unter Belichtung (UV-Licht, Glaskolben) Sauerstoff ein, wobei alle 24 h 300 mg Bengalrosa nachgegeben wurden. Nach 5 d wurde i. Vak. eingedampft und das Reaktionsprodukt durch SC gereinigt (Ä/PÄ (2:1)). Ausb. 35.7% **12**. — NMR (Diastereomerengemisch): dd 4.00 + 4.07 (1) ($J = 17 + 10$), dd 4.75 + 4.83 (1) ($J = 17 + 2$), dd 4.98 + 5.03 (1) ($J = 10 + 2$), m 4.40 (1), m 5.2–5.6 (1), m 5.73 (2), m 7.7–8.2 (2), s (br) 8.31 (3), s 8.72 + 8.78 (3), m 8.0 (OH).

196 mg **12** in 15 ml Benzol versetzte man mit 6.5 g Al_2O_3 (Akt.-St. IV, schwach basisch) und rührte 12 h bei Raumtemp. Anschließend nahm man in 100 ml Methanol auf und dampfte nach Abzentrifugieren i. Vak. ein. Das Reaktionsprodukt in 10 ml Äther rührte man 2 h mit 500 mg MnO_2 . Nach Abfiltrieren des MnO_2 erhielt man 110 mg eines Gemisches von **13** und **15**, das ohne weitere Reinigung bei 0°C in 5 ml absol. Äther mit 120 mg PBr_3 in 1 ml absol. Äther umgesetzt wurde. Nach 4 h verdünnte man mit Äther, wusch neutral und gab den in 2 ml absol. THF gelösten Eindampfrückstand sofort zu 24 mg Natriumhydrid und 162 mg Umbelliferon in 4 ml absol. DMF. Nach 12 h Rühren unter N_2 nahm man in Äther auf, wusch mit verd. NaOH und trennte den Eindampfrückstand durch DC (Ä/PÄ (2:1)). Man erhielt aus der polaren Zone 3 mg racemisches **19**, farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 118°C (Schmp. des optisch aktiven Naturstoffs: 126°C²).

IR- und NMR-Spektren identisch mit denen des Naturstoffs. — MS: $\text{M}^+ m/e$ 326.113 (ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$ 326.115). Die unpolare Zone enthielt 10 mg **18**, nicht kristallisiert erhaltenes gelbliches Öl.

IR: Cumarin 1750, 1620 cm^{-1} . — NMR: d 2.36 (1) ($J = 9.5$ Hz), d 2.59 (1) ($J = 9$), s (br) 2.83 (1), m 3.12 (2), d 3.76 (1) ($J = 9.5$), m 3.98 (1), d 5.25 (2) ($J = 6.5$), d 6.52 (2) ($J = 1$), tm 4.3 (1) ($J = 6.5$), s (br) 7.82 (3), d 8.05 (3) ($J = 1$). — MS: $\text{M}^+ m/e$ 310.122 (ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 310.121).