

Synthese natürlicher Dibenzo- $\alpha$ -pyrone, I

## Synthese des Autumnariols und des Autumnariniols

Loránd Farkas<sup>\*,1)</sup>, Ferenc Sóti, Mária Incze und Mihály Nógrádi<sup>1)</sup>

Zentralforschungsinstitut für Chemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, 1525 Budapest, Pf. 17.

Eingegangen am 13. Mai 1974

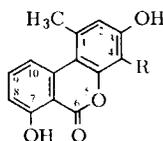
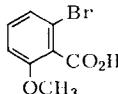
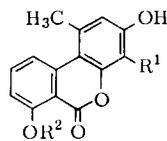
Die erste Synthese von 3,7-Dihydroxy-1-methyl-dibenzo- $\alpha$ -pyron (Autumnariol, **1**) und 3,7-Dihydroxy-4-methoxy-1-methyl-dibenzo- $\alpha$ -pyron (Autumnariniol, **2**) wird beschrieben.

Synthesis of Natural Dibenzo- $\alpha$ -pyrones, I

## Synthesis of Autumnariol and Autumnariniol

The first synthesis of 3,7-dihydroxy-1-methyl-dibenzo- $\alpha$ -pyrone (Autumnariol, **1**) and 3,7-dihydroxy-4-methoxy-1-methyl-dibenzo- $\alpha$ -pyrone (Autumnariniol, **2**) is described.

Zahlreiche Dibenzo- $\alpha$ -pyrone (6*H*-Dibenzo[*b,d*]pyran-6-one) sind seit langem als Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen bekannt<sup>2,3)</sup>, doch wurden die ersten Vertreter dieser Stoffklasse in höheren Pflanzen, Autumnariol (**1**) und Autumnariniol (**2**) erst kürzlich aus den Zwiebeln von *Eucomis autumnalis* Graeb. (Liliaceae) durch Sidwell, Fritz und Tamm isoliert<sup>4)</sup>.

**1**: R = H, Autumnariol**2**: R = OCH<sub>3</sub>, Autumnariniol**3**

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>4</b>	H	CH <sub>3</sub>
<b>5</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>6</b>	OH	H

Früher haben wir die Synthese sämtlicher in *Eucomis autumnalis* und anderen *Eucomis*-Arten vorkommenden Homoisoflavonoiden beschrieben<sup>5)</sup>, nun berichten wir über die gezielte Synthese von **1** und **2**.

Aufgrund der Spektren konnte dem Autumnariol eindeutig die Konstitution **1** zugeordnet werden, dem Autumnariniol schrieben Tamm und Mitarbb.<sup>4)</sup> die Konstitution

<sup>1)</sup> Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, 1111-Budapest, Gellért t. 4.

<sup>2)</sup> H. Raistrick, C. E. Stickings und R. Thomas, *Biochem. J.* **55**, 421 (1953).

<sup>3)</sup> R. W. Pero, D. Harvan und M. C. Blois, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 945; J. C. Overeem und A. van Dijkman, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **87**, 940 (1968); T. Rosett, R. H. Sankhala, C. E. Stickings, M. E. U. Taylor und R. Thomas, *Biochem. J.* **67**, 390 (1957).

<sup>4)</sup> W. T. L. Sidwell, H. Fritz und Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **54**, 207 (1971).

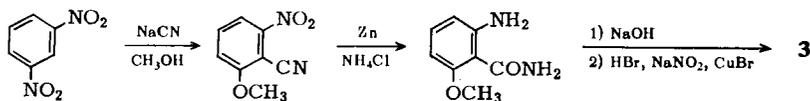
<sup>5)</sup> L. Farkas, Á. Gottsegen und M. Nógrádi, *Tetrahedron* **26**, 2787 (1970); L. Farkas, Á. Gottsegen, M. Nógrádi und J. Strelisky, ebenda **27**, 5049 (1971).

2 mit dem Vorbehalt zu, daß die relative Lage von Hydroxy- und Methoxygruppe an C-3 und C-4 nicht ganz sicher sei. Die gelungene Synthese von 1 und 2 bestätigte nun die vorgeschlagenen Strukturen.

Zur Synthese von Hydroxy-dibenzo- $\alpha$ -pyronen eignet sich besonders die von *Hurtley*<sup>6)</sup> entdeckte alkalische Kondensation von Resorcinderivaten mit *o*-Brombenzoesäuren in Anwesenheit von Kupfer(II)-Ionen. *Raistrick* und Mitarbb.<sup>2)</sup> haben bereits bewiesen, daß mit 3,5-Dihydroxytoluol (Orcin) die Verknüpfung in Stellung C-2 des Orcins stattfindet. Die Kondensation von 2-Brom-6-methoxybenzoesäure (3)<sup>7)</sup> mit Orcin nach *Hurtley* ergab entsprechend 3-Hydroxy-7-methoxy-1-methyldibenzo- $\alpha$ -pyron (4). Entmethylierung von 4 mit wäßriger Bromwasserstoffsäure in Eisessig führte zu 3,7-Dihydroxy-1-methyldibenzo- $\alpha$ -pyron (1), das mit dem natürlichen Autumnariol mittels Misch-Schmelzpunkt, IR- und NMR-Spektren sowie durch Bereitung des Diacetats identifiziert wurde<sup>8)</sup>.

Eine entsprechende Reaktion von 3 mit 3,5-Dihydroxy-4-methoxytoluol<sup>9)</sup> ergab 3-Hydroxy-4,7-dimethoxy-1-methyldibenzo- $\alpha$ -pyron (5). Da eine Behandlung mit wäßriger Bromwasserstoffsäure in Eisessig zur Trihydroxyverbindung 6 führte, erzielten wir die partielle Entmethylierung von 5 zu 3,7-Dihydroxy-4-methoxy-1-methyldibenzo- $\alpha$ -pyron (2) mit Aluminiumchlorid in Äther. So konnten wir beweisen, daß die bei den Flavonoiden wohlbekannte<sup>10)</sup>, gegen elektrophile Angriffe erhöhte Empfindlichkeit von Methoxygruppen in *peri*-Stellung zu einer Carbonylgruppe auch bei den Dibenzo- $\alpha$ -pyronen zur Geltung gelangt.

Da die Konstitution der beiden Ausgangsverbindungen gesichert war<sup>7,9)</sup> und das Reaktionsprodukt 2 mit dem Naturstoff identisch war (Schmp., Misch-Schmp. IR- und NMR-Spektren) bestätigte unsere Synthese die vorgeschlagene Konstitution des Autumnariinols.



Die Schlüsselverbindung der Synthesen, 2-Brom-6-methoxybenzoesäure (3), von *Roberts* und Mitarb.<sup>7)</sup> früher aus 2,6-Dinitrotoluol in sechs Schritten hergestellt, bereiteten wir aus 1,3-Dinitrobenzol auf einem neuen Wege in drei Stufen. Dabei nutzten wir die Beobachtung von *Reissert* und *Grube*<sup>11)</sup>, die festgestellt hatten, daß bei der Reduktion von 2-Nitrobenzonitril mit Zinkstaub in Anwesenheit von Ammoniumchlorid 2-Aminobenzamid entsteht.

Herrn Prof. *Ch. Tamm* sind wir für Proben der Naturstoffe dankbar. Für Spektrogramme danken wir den Herren Dr. *L. Radics*, Dr. *J. Tamás*, Dr. *S. Holly* und Dr. *L. Imre*, für Mikroanalysen Frau *E. Boromissza* und für technische Hilfe Frau *E. Belinszki*.

6) *W. R. H. Hurtley*, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870.

7) *M. J. Rance* und *J. C. Roberts*, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1247.

8) Die Synthese von 1 führten auch *Ch. Tamm* und Mitarb. aus (Privatmitteilung von Prof. *Ch. Tamm*, Basel).

9) *T. Posternak* und *H. W. Ruelius*, *Helv. Chim. Acta* **26**, 2045 (1943).

10) *K. Venkataraman* in Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Bd. 17, S. 37, Springer, Wien 1959.

11) *A. Reissert* und *F. Grube*, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **42**, 3710 (1909).

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler Mikro-Heiztisch, unkorrigiert. NMR-Spektren: Varian XL 100 Kernresonanzgerät bei 100 MHz, Tetramethylsilan als innerer Standard.

*2-Amino-6-methoxybenzamid*: 23.1 g 6-Methoxy-2-nitrobenzonitril<sup>12)</sup>, 20.9 g Ammoniumchlorid und 51.0 g Zinkstaub wurden in einem gerührten Gemisch von 260 ml Äthanol und 560 ml Wasser 15 min unter Rückfluß gekocht. Aus der filtrierten Lösung schied sich in der Kälte allmählich das Rohprodukt aus. Dieses kochte man mit 500 ml Benzol aus; aus der Benzollösung kristallisierte in der Kälte das reine Amid aus. 11.6 g (54%), Schmp. 151 bis 153°C (Lit.<sup>13)</sup> 150°C).

*2-Brom-6-methoxybenzoesäure* (3): 11.6 g des vorstehenden Amids kochte man unter Stickstoff mit 140 ml 10proz. Natronlauge, bis die Ammoniakbildung abgeklungen war (26 h). Die in Eis gekühlte Lösung wurde mit etwa 81 ml konz. wäbr. Bromwasserstoffsäure angesäuert und bei -5°C in 30 min mit einer Lösung von 4.83 g Natriumnitrit in 28 ml Wasser tropfenweise versetzt. Nach 40 min weiterem Rühren bei -5°C ließ man die kalte Lösung in 15 min in eine aus 14.0 g Kupfer(II)-sulfat hergestellte Lösung von Kupfer(I)-bromid<sup>14)</sup> in 31.5 ml konz. Bromwasserstoffsäure bei Raumtemp. einfließen. Es wurde bei 50–60°C 2 h weitergerührt; nach Abkühlen kristallisierte das Rohprodukt aus. Nach Abfiltrieren, Waschen mit 35 ml 10proz. Bromwasserstoffsäure und Wasser löste man das Produkt in 35 ml 10proz. Natronlauge und säuerte nach Filtrieren mit konz. Bromwasserstoffsäure an. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und i. Vak. sublimiert. 12.5 g (77%), Schmp. 126–128°C (Lit.<sup>7)</sup> 126–127°C).

*3-Hydroxy-7-methoxy-1-methyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on* (4): Eine kochende Lösung von 2.31 g 3 und 2.84 g Orcin-hydrat in 22.0 ml 1 N NaOH wurde mit 8.0 ml einer 1proz. Kupfer(II)-sulfat-Lösung versetzt und 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von 22.0 ml 2 N HCl setzte man das Kochen noch 30 min fort und filtrierte aus der noch heißen Lösung das Produkt ab. Nach Waschen mit Wasser sowie 1proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Trocknen kristallisierte man das Rohprodukt aus 100 ml Äthanol um. Farblose Nadeln, Ausb. 0.48 g (19%), Schmp. 251–254°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 1:1):  $\delta$  = 2.72 ppm (s, Me), 4.00 (s, OMe), 6.64 (s, 2H, 2-, 4-H), 7.00 (q,  $J_o = 7.0$  Hz,  $J_m = 2.5$  Hz, 8-H), 7.63–7.80 (m, 2H, 9-, 10-H).

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (256.2) Ber. C 70.30 H 4.72 Gef. C 70.26 H 4.76

*3,7-Dihydroxy-1-methyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on, Autumnariol* (1): 0.256 g 4 wurden in einem Gemisch von 10 ml Eisessig und 10 ml konz. Bromwasserstoffsäure 6 h unter Rückfluß gekocht. Das über Nacht auskristallisierte Rohprodukt lieferte aus 50 ml Äthanol 0.129 g (53%) vom Schmp. 304–308°C (bei starkem Sublimieren). Die Mischprobe mit authent. Autumnariol (Schmp. 300–302°C bei starkem Sublimieren)<sup>15)</sup> gab keine Schmp.-Depression, auch die IR- und NMR-Spektren der beiden Proben stimmten überein.

Acetylierung von 1 in Pyridin mit Acetanhydrid nach der üblichen Methode ergab das Diacetat. Schmp. 205–207°C (aus Äthanol, Lit.<sup>4)</sup> 206–208°C).

*3,5-Dihydroxy-4-methoxytoluol*<sup>9)</sup> wurde durch katalytische Hydrierung von 3,5-Dibenzyl-4-methoxybenzylalkohol<sup>16)</sup> in Eisessig mit Palladiumkohle in 58proz. Ausb. hergestellt.

<sup>12)</sup> Org. Syn. Coll. 3, 293.

<sup>13)</sup> P. Friedländer, S. Bruckner und G. Deutsch, Liebigs Ann. Chem. 388, 42 (1912).

<sup>14)</sup> Org. Syn. Coll. 3, 186.

<sup>15)</sup> In der Lit.<sup>4)</sup> war der Schmp. nicht angegeben.

<sup>16)</sup> Franz. Pat. 1 555 764; C. A. 72, 121 933 (1970).

*3-Hydroxy-4,7-dimethoxy-1-methyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on (5)*: 0.347 g **3** und 0.462 g 3,5-Dihydroxy-4-methoxytoluol wurden behandelt, wie bei **4** beschrieben. Wiederholtes Umkristallisieren des Rohproduktes aus 96proz. Äthanol ergab 0.086 g (20%) **5** als farblose Nadeln vom Schmp. 246–247°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 3:1):  $\delta = 2.24$  ppm (s, Me), 3.47 (s, 4-OMe), 3.55 (s, 7-OMe), 6.28 (s, 2-H), 6.60 (q,  $J_o = 7.0$  Hz,  $J_m = 2.5$  Hz, 8-H), 7.25–7.35 (m, 2H, 9-, 10-H) und 8.92 (s, OH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$  (286.3) Ber. C 67.12 H 4.93 Gef. C 67.13 H 4.83

*3,7-Dihydroxy-4-methoxy-1-methyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on, Autumnarinol (2)*: 0.286 g **5** wurden mit einer Lösung von 0.664 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 20 ml absol. Äther 120 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abdestillieren des Äthers versetzte man den Rückstand mit 20 ml 18proz. Salzsäure und erwärmte das Gemisch 1 h auf dem Wasserbad. Das ausgeschiedene Rohprodukt wurde auf Kieselgel mit Benzol/Äthanol (19:1) chromatographiert. Nach Umkristallisieren (2 mal aus Dichlormethan und 1 mal aus wäbr. Essigsäure) 0.067 g (25%) farblose Nadeln vom Schmp. 173–175°C (Lit.<sup>4)</sup> 176–179°C). Die Mischprobe mit authent. Autumnarinol (Schmp. 172–174°C) gab keine Schmp.-Depression, auch die IR- und NMR-Spektren der beiden Proben stimmten überein.

Acetylierung von **2** in Pyridin mit Acetanhydrid nach der üblichen Methode ergab das Diacetat vom Schmp. 174.5–175.5°C (aus Methanol), Lit.<sup>4)</sup> 174–176.5°C.

*3,4,7-Trihydroxy-1-methyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on (6)*: Vollständige Entmethylierung von 0.039 g **5** mit der bei **1** beschriebenen Methode ergab **6** als farblose Nadeln (0.031 g, 88%). Aus Dichlormethan/Methanol (3:1) Schmp. 298–301°C (starkes Sublimieren).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 1:1):  $\delta = 2.73$  ppm (s, Me), 6.78 (s, 2-H), 6.98 (q,  $J_o = 6.5$  Hz,  $J_m = 3.0$  Hz, 8-H), 7.68–7.85 (m, 2H, 9-, 10-H), 8.83 und 9.30 (s, 3-, 4-OH) und 11.79 (s, 7-OH). – MS (70 eV):  $m/e = 258$  (100%,  $\text{M}^+$ ), 230 (5.8%), 229 (5.8%), 212 (5.4%) und 129 (6.5%,  $\text{M}^{++}$ ).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5$  (258.2) Ber. C 65.12 H 3.90 Gef. C 65.26 H 4.22

Acetylierung von **6** in Pyridin mit Acetanhydrid nach der üblichen Methode ergab das Triacetat von Schmp. 175–176.5°C (aus Methanol).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.34$ , 2.41 und 2.45 ppm (s, 3-, 4- und 7-OAc), 2.85 (s, Me), 7.06 (s, 2-H), 7.27 (q,  $J_o = 8.0$  Hz,  $J_m = 1.5$  Hz, 8-H), 7.85 (t,  $J_o = 8.0$  Hz, 9-H), 8.21 (q,  $J_o = 8.0$  Hz,  $J_m = 1.5$  Hz, 10-H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_8$  (384.3) Ber. C 62.50 H 4.19 Gef. C 62.38 H 4.06

[181/74]