

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

109. Jahrg. Nr. 9

S. 2969 – 3254

Natürlich vorkommende Terpen-Derivate, 69¹⁾

Synthese von 10-Acetoxy-8,9-epoxythymol-isobutyrat

Ferdinand Bohlmann* und Jean Kocur

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

Eingegangen am 21. Januar 1976

Ausgehend von 2,4-Kresotsäure-methylester (5) wird das aus *Wedelia forsteriana* Endl. isolierte Thymolderivat 9²⁾ dargestellt.

Naturally Occurring Terpene Derivatives, 69¹⁾

Synthesis of 10-Acetoxy-8,9-epoxythymol Isobutyrat

Starting with methyl 2,4-cresotate (5) the thymol derivative 9²⁾, isolated from *Wedelia forsteriana* Endl., has been synthesized.

In einigen Gattungen der Tribus *Heliantheae* sowie einigen, die früher zur Tribus *Senecioneae* gerechnet wurden (*Arnica* und *Doronicum*), kommen Diester, die sich vom Thymol ableiten, relativ häufig vor³⁾. Aus *Wedelia forsteriana* Endl. haben wir kürzlich den Diester 9 isoliert²⁾. Für eine Synthese derartiger Epoxide sind verschiedene Wege denkbar. Naheliegend ist vor allem die Addition von Methylen an das entsprechende Acetophenon-Derivat 1. Jedoch erhält man weder mit dem Ylen aus Trimethylsulfoniumjodid⁴⁾ noch mit Diazomethan⁵⁾ das gewünschte Epoxid. Die Umsetzung von 1 mit Brommethylithium⁶⁾ liefert das Benzofuran-Derivat 4, das wahrscheinlich wie folgt gebildet wird:

¹⁾ 68. Mittel.: F. Bohlmann und Ch. Zdero, *Phytochemistry* (im Druck).

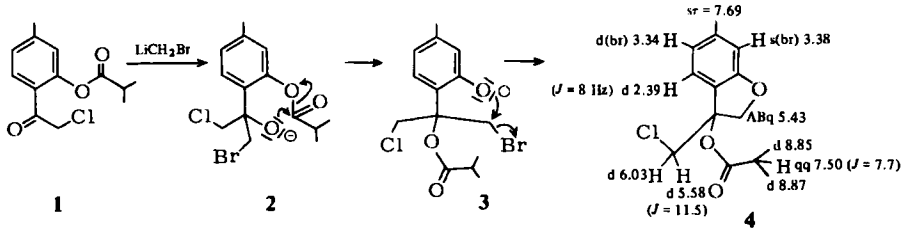
²⁾ F. Bohlmann und Ch. Zdero, *Chem. Ber.* **109**, 791 (1976).

³⁾ F. Bohlmann, U. Niedballa und J. Schulz, *Chem. Ber.* **102**, 864 (1969); F. Bohlmann und Ch. Zdero, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3575, **1972**, 2827; F. Bohlmann, Ch. Zdero und M. Grenz, *Phytochemistry* (im Druck).

⁴⁾ E. Corey und M. Chaykowsky, *J. Amer. Chem. Soc.* **87**, 1353 (1965).

⁵⁾ D. Adamson und J. Kenner, *J. Chem. Soc.* **1939**, 181.

⁶⁾ G. Cainelli, N. Tangari und A. Umani Rouchi, *Tetrahedron* **28**, 3009 (1972).
Chem. Ber. **109**, 2969 – 2971 (1976)

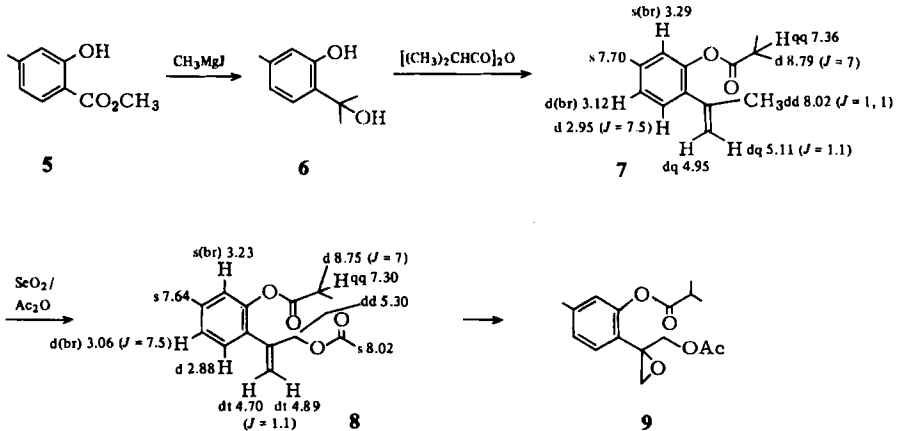


Es war naheliegend, zunächst das entsprechende Dehydrothymolderivat **8** darzustellen, das durch Epoxidierung den racemischen Naturstoff liefern sollte.

Durch Umsetzung von 2,4-Kresotsäure-methylester (**5**) mit Methylmagnesiumjodid erhält man das Carbinol **6**, das direkt mit Isobuttersäureanhydrid umgesetzt unter Wasserabspaltung das Dehydrothymolderivat **7** liefert.

Zur Einführung der O-Funktion an C-10 wurde zunächst versucht, mit *N*-Bromsuccinimid über das Allylbromid das entsprechende Acetat **8** darzustellen. Jedoch wird auf diesem Wege kein definiertes Produkt erhalten. Dagegen erhält man **8** durch Umsetzung von **7** mit Selendioxid in Acetanhydrid.

Die Überführung von **8** in das Epoxid **9** gelingt nicht mit Persäure in unpolaren Lösungsmitteln. Erst in Gegenwart von wäßriger Hydrogencarbonat-Lösung erhält man das racemische Epoxid **9**, dessen spektroskopische Daten völlig mit denen des Naturstoffs übereinstimmen.



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

Experimenteller Teil

IR: Beckman IR 9, CCl_4 ; $^1\text{H-NMR}$: Varian HA 100, CCl_4 , TMS als innerer Standard, τ -Werte; MS: Varian-MAT 711 mit Datenverarbeitung, 70 eV. — Für die Säulenchromatographie (SC) verwendete man SiO_2 (Akt.-St. II) und Äther/Petroläther (30–60°C) (= Ä/PÄ)-Gemische als Laufmittel.

3-Chlormethyl-3-isobutyryloxy-6-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (**4**): 1.0 g **1** und 1.73 g Methylbromid in 9.5 ml absol. THF wurden bei -65°C unter Rühren mit 2.2 ml 20proz. Butyllithium-

Lösung (in Hexan) versetzt. Nach 1 h Rühren bei -65°C und 3 h bei Raumtemp. zersetzte man mit Eiswasser, nahm in Äther auf und reinigte den Eindampfrückstand durch SC (Ä/PÄ 1 : 20). Neben 1 erhielt man 205 mg 4, farbloses Öl.

IR: CO_2R 1740; Aromat 1620, 1600, 1500 cm^{-1} . – MS: $\text{M}^+ m/e = 268.087$ (25%) und 270.084 (8%) (ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$ 268.087 und 270.084), – RCO_2H 180 (83); $180 - \text{Cl}$ 145 (100); RCO^+ 71 (54).

10-Acetoxy-8,9-epoxythymol-isobutyrat (9): Zu einer Grignard-Lösung aus 30 g Methyljodid und 5.2 g Magnesium in 20 ml absol. Äther gab man unter Rühren bei 0°C 10 g 2,4-Kresotsäuremethylester (5) in 20 ml absol. Äther. Nach 2 h Erwärmen zum Sieden zersetzte man mit NH_4Cl -Lösung und nahm in Äther auf. Den Eindampfrückstand erhitzte man 4 h mit 32 g Isobuttersäureanhydrid auf 160°C . Nach Abdestillieren des überschüssigen Anhydrids reinigte man durch SC (Ä/PÄ 1 : 100), Ausb. 10 g (77%) 7.

IR: CO_2R 1755; Aromat 1620, 1505; $>\text{C}=\text{CH}_2$ 3080, 900 cm^{-1} .

4.0 g 7 in 48 ml Acetanhydrid erwärmte man 45 min mit 1.92 g Selendioxid auf 135°C . Nach dem Erkalten verdünnte man mit Äther, filtrierte das ausgefallene Selen ab und reinigte den Eindampfrückstand durch SC (Ä/PÄ 1 : 10). Ausb. 1.77 g (35%) 8.

IR: CO_2R 1750, 1225 cm^{-1} .

1.0 g 8 in 35 ml CH_2Cl_2 versetzte man mit 11 ml 0.5 N Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 750 mg 85 proz. *m*-Chlorperbenzoesäure. Man rührte 24 h bei Raumtemp., wusch die organische Phase mehrfach mit Wasser und destillierte den Eindampfrückstand i. Vak., Sdp. $210^{\circ}\text{C}/0.3$ Torr (Badtemp., Kugelrohr), Ausb. 350 mg (33%) 9.

IR: PhOCOR 1765; OAc 1750, 1235; Aromat 1625, 1515 cm^{-1} . – MS: $\text{M}^+ m/e = 292.130$ (ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 292.131. – IR- und NMR-Spektrum identisch mit denen des Naturstoffs²¹.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (292.3) Ber. C 65.75 H 6.85 Gef. C 65.68 H 6.71

[19/76]