

Synthese eines aus *Othonna cylindrica* DC isolierten Methylsalicylsäurederivats

Ferdinand Bohlmann* und Gerhard Fritz

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

Eingegangen am 17. Februar 1976

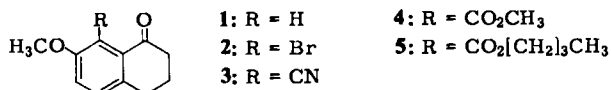
Die *trans*-Konfiguration des Naturstoffs **12** wird durch Synthese gesichert. Ausgehend von 7-Methoxytetralon (**1**) erhält man nach Einführung eines C-Atoms an C-8 und der Seitenkette an C-2 über die Diole **8** und **9** die diastereoisomeren Lactone **12** und **13**. Die Konfigurationen sind aus den NMR-Spektren zu entnehmen.

Synthesis of a Methylsalicylic Acid Derivative Isolated from *Othonna Cylindrica* DC

The *trans*-configuration of the natural compound **12** is established by synthesis. Starting with 7-methoxytetralone (**1**) after introduction of a carbon atom at C-8 and the sidechain at C-2 the diastereoisomeric lactones **12** and **13** are obtained via the diols **8** and **9**. The configurations of the lactones follow from the n. m. r. spectra.

Vor einiger Zeit haben wir aus der südafrikanischen *Othonna cylindrica* DC. das Lacton **12** isoliert, das sich biogenetisch wahrscheinlich von Methylsalicylsäure ableitet¹⁾. Da die relative Stellung der Isopropenylgruppe nicht sicher entschieden werden konnte, schien eine Klärung dieser Frage durch eine Synthese der beiden Isomeren wünschenswert.

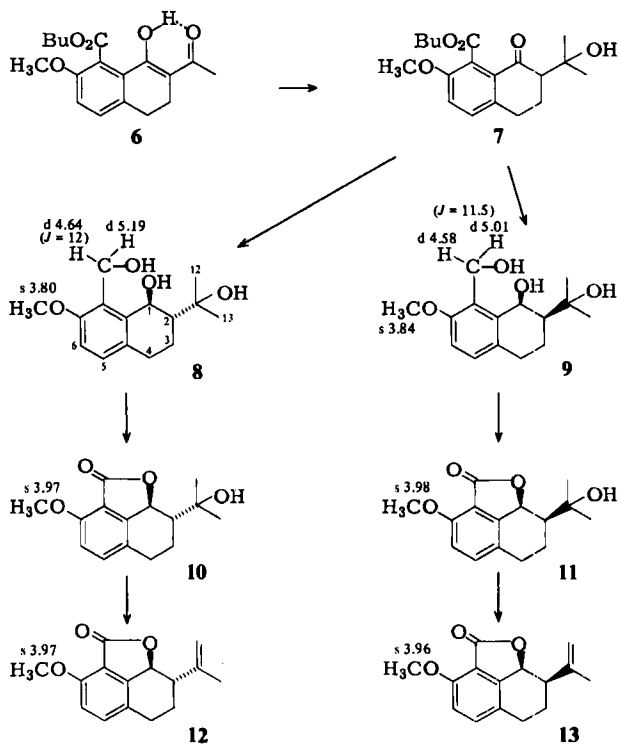
Für den Aufbau von **12** bzw. **13** ist das 7-Methoxy-1-tetralon (**1**) gut geeignet. Nach Überführung in das Bromid **2** mit *N*-Bromsuccinimid erhält man mit Kupfer(I)-cyanid in Acetonitril das Nitril **3**, das mit Methanol und *p*-Toluolsulfonsäure den Methyl-ester **4** liefert. Da **4** jedoch sehr schwer löslich ist, ist für die weiteren Reaktionen der analog darstellbare *n*-Butylester **5** sehr viel besser geeignet.



5 liefert mit Acetanhydrid und Borfluorid-ätherat die Acetylverbindung **6**. Versuche, **6** durch eine *Wittig*-Reaktion in die entsprechende Methylenverbindung zu überführen, waren erfolglos. Durch partielle Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid erhält man jedoch in guter Ausbeute das Carbinol **7**, das mit Alanat die beiden isomeren Diole **8** und **9** liefert. Beide Verbindungen lassen sich mit Silbercarbonat auf Celite (vgl. l. c.³⁾) in die Lactone (**10** bzw. **11**) überführen. Durch Wasserabspaltung mit Thionylchlorid/Pyridin erhält man in guter Ausbeute die diastereoisomeren Lactone **12** und **13**. Die Konfigurationen ergeben sich eindeutig aus dem Vergleich der entsprechenden NMR-Signale. Die Kopplung $J_{1,2}$ ist bei **12** wie beim Naturstoff 10 Hz und beim *cis*-Isomeren **13** 6 Hz. Auch die

¹⁾ F. Bohlmann und M. Grenz, Tetrahedron Lett. 1974, 1681.

übrigen Unterschiede sind mit diesen Konstitutionen gut vereinbar. Das *trans*-Isomere 12 ist nach allen spektroskopischen Eigenschaften identisch mit dem Naturstoff.



¹H-NMR-Signale von 8 – 13 (TMS als innerer Standard, δ-Werte, CDCl₃)

	8	9	10	11	12	13
1-H	d 5.30 (<i>J</i> = 8)	d 5.36 (<i>J</i> = 3)	d 5.13 (<i>J</i> = 10)	d 5.49 (<i>J</i> = 8.5)	d 5.12 (<i>J</i> = 10)	d 5.39 (<i>J</i> = 6)
2-H	} m 1.5–2.2	} m 1.8–2.2	} m 1.6–2.3	m 1.65 bis 2.25 t 7.24 (<i>J</i> = 7)	} 1.7–2.4 dddd 2.70 ^{b)} dddd 3.05 ^{b)}	} m 2.0–2.3
3-H						
4-H						
5-H	d 7.03 ^{a)}	d 7.09 ^{a)}	d 7.36 ^{a)}	d 7.33 ^{a)}	dt 7.32 ^{c)}	d 7.31 ^{a)}
6-H	d 6.80 ^{a)}	d 6.82 ^{a)}	d 6.83 ^{a)}	d 6.85 ^{a)}	d 6.85 ^{a)}	d 6.84 ^{a)}
12-H	s 1.40	s 1.50	s 1.38	s 1.14	t 1.86	s(br) 1.58
13-H	s 1.26	s 1.29	s 1.33	s 0.90	s(br) 4.94	{ s(br) 4.18 dq 4.60

^{a)} *J* = 8.5 Hz.

^{b)} *J* = 17, 8, 2, 0.7.

^{c)} *J* = 8, 0.7.

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

Experimenteller Teil

IR: Beckman IR 9, CCl₄ bzw. KBr; ¹H-NMR: Varian HA 100 bzw. XL 100, CCl₄ bzw. CDCl₃, TMS als innerer Standard, δ-Werte. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass. Für die Säulenchromatographie (SC) benutzte man SiO₂ (Akt.-St. II) und für die Dünnschichtchromatographie (DC) SiO₂ HF 254. Als Laufmittel dienten Mischungen von Äther/Petroläther (30–60°C) bzw. Äther/Methanol (=Ä/PÄ bzw. Ä/Me).

Synthese von cis- und trans-8-Isopropenyl-3-methoxy-6,7,8,8a-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]-furan-2-on (13 und 12): 9.18 g 7-Methoxy-1-tetralon (1)²⁾ und 9.68 g *N*-Bromsuccinimid wurden in 25 ml Acetonitril 16 h bei Raumtemp. gerührt (vgl. l. c.³⁾). Nach Eindampfen i. Vak. extrahierte man mehrfach mit siedendem Petroläther (Sdp. 110–130°C) und reinigte den Eindampfrückstand durch SC (Ä/PÄ 1 : 2). Farblose Kristalle (2) aus Äther, Schmp. 99°C, Ausb. 70%. – IR: CO 1695; Aromat 1595, 1555 cm⁻¹. – NMR: t δ = 2.58 (2) (*J* = 6.5 Hz), tt 2.04 (2) (*J* = 6, 6.5), t 2.86 (2) (*J* = 6), d 7.06 (1) und 6.88 (1) (*J* = 8.5), s 3.84 (3).

793 mg 2 und 334 mg Kupfer(I)-cyanid erwärmte man in 1 ml absol. DMF 5½ h auf 190°C (vgl. l. c.⁴⁾). Anschließend löste man in 5 ml DMF, versetzte zur Zerstörung des gebildeten Komplexes mit 1.3 g Eisen(III)-chlorid in 2 ml Wasser und 0.32 ml konz. Salzsäure und erwärmte 45 min auf 70°C. Nach Eindampfen i. Vak. wurde mit Toluol heiß extrahiert und der Extrakt neutral gewaschen. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Äther/Methanol erhielt man 3, farblose Kristalle, Schmp. 154°C (Ausb. 71%). – IR (KBr): CN 2220; CO 1695; Aromat 1600, 1575 cm⁻¹. – NMR: t 2.71 (2) (*J* = 7 Hz); tt 2.13 (2) (*J* = 7, 6); t 2.95 (2) (*J* = 6); d 7.48 (1) und 7.18 (1) (*J* = 8.5), s 3.98 (3).

145 mg 3 und 164 mg *p*-Toluolsulfonsäure erwärmte man in 10 ml Methanol 49 h zum Sieden. Nach Eindampfen i. Vak. extrahierte man mit Äther, wusch neutral und reinigte den Eindampfrückstand durch SC. Mit Ä/PÄ (1 : 1) eluierte man in 71 proz. Ausb. 4, farblose Kristalle aus Äther, Schmp. 111°C. – IR (KBr): CO₂R 1725; CO 1680; Aromat 1590, 1580 cm⁻¹. – NMR: t 2.65 (2) (*J* = 7 Hz); tt 2.11 (2) (*J* = 7, 6); t 2.93 (2) (*J* = 6), d 7.29 (1) und 7.10 (1) (*J* = 8.5), s 3.85 (3) und 3.98 (3).

6.25 g 3 und 5.96 g *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 30 ml *n*-Butanol 22 h zum Sieden erhitzt. Nach erneuter Zugabe von 350 mg *p*-Toluolsulfonsäure erhitzte man nochmals 43 h zum Sieden. Anschließend versetzte man mit 300 ml Äther, filtrierte und destillierte den Eindampfrückstand i. Vak., Sdp. 185°C/0.9 Torr (Luftbadtemp., Kugelrohr), Ausb. 83% 5, gelblich gefärbtes Öl. – IR: CO₂R 1735; CO 1695; Aromat 1600, 1580 cm⁻¹. – NMR: t 2.63 (2) (*J* = 6 Hz), tt 2.09 (2) (*J* = 6, 6), t 2.91 (2) (*J* = 6), d 7.26 (1) und 7.08 (1) (*J* = 8.5), s 3.83 (3) sowie t 4.42 (2) (*J* = 6), tt 1.71 (2) (*J* = 6, 7), tq 1.41 (2) (*J* = 7, 6.5), t 0.96 (3) (*J* = 6.5).

886 mg 5 in 15 ml Acetanhydrid rührte man 43 h bei Raumtemp. mit 2.9 ml Borfluorid-ätherat (vgl. l. c.⁵⁾), goß auf Eis und nahm in Äther auf. Den Eindampfrückstand erwärmte man 1½ h mit 160 ml Methanol und 43 ml gesätt. Natriumacetatlösung zum Sieden. Nach Eindampfen reinigte man durch SC (Ä/PÄ 1 : 1) und erhielt in 39 proz. Ausb. 6, farblose Kristalle aus Äther, Schmp. 60°C. – IR: CO₂R 1730; –C(OH)=CCOR 1600, 1575 cm⁻¹. – NMR: 3,4-H A₂B₂ m 2.5–2.9 (4); 5-H d 7.19 (*J* = 8.5 Hz); 6-H d 6.98 (*J* = 8.5); OCH₃ s 3.84; COCH₃ s 2.19; OC₄H₉ t 4.38 (*J* = 6.5), tt 8.74 (*J* = 6.5, 6.5), tq 1.41 (*J* = 6.5, 6.5), t 0.95 (*J* = 6.5).

²⁾ E. Cioranescu, G. Mihai und C. Nenitzesco, Bull. Soc. Chim. France 1961, 732.

³⁾ Sandoz A. G. (Erf. J. Gmünden und H. Wilkens), Swiss Pat. 526563 (27. Jan. 1970) [C. A. 77, 164469a (1972)].

⁴⁾ L. Friedman und H. Shechter, J. Org. Chem. 26, 2522 (1961).

⁵⁾ H. Meerwein und D. Vossen, J. Prakt. Chem. 141, 149 (1934); C. Hauser, F. Swamer und J. Adams, Org. React. 8, 59 (1954).

Zu 779 mg **6** in 30 ml absol. Äther gab man bei -75°C 5.16 mmol Methylmagnesiumjodid in 3.3 ml Äther. Man ließ die Temp. innerhalb von 4 h auf 0°C steigen, rührte noch 6 h bei 0°C und 9 h bei Raumtemp. Nach Zersetzen mit Ammoniumchloridlösung wurde ausgeäthert, neutral gewaschen und eingedampft. Den Rückstand reinigte man durch SC. Mit Ä/PÄ (1 : 1) eluierte man 158 mg **6** und mit Ä/PÄ (3 : 2) 554 mg **7** (68%), gelblich gefärbtes Öl. — IR: OH 3520; CO_2R 1740; CO 1680 cm^{-1} . — NMR: 2-H dd 2.94 ($J = 8, 3.5$ Hz); 3-H m 1.3; 4-H dd 2.59 ($J = 13, 4.5$) und m 2.3; 5-H d 7.24 ($J = 8.5$), 6-H 7.07 ($J = 8.5$); OCH_3 s 3.83; OC_4H_9 t 4.39 ($J = 6.5$), m 1.4–1.8 (4), t 0.96 ($J = 7$).

1.28 g **7** in 60 ml absol. THF tropfte man zu 0.58 g Lithiumalanat in 70 ml absol. Äther. Man erwärmte $1\frac{1}{2}$ h zum Sieden, zersetzte mit Essigester und gesätt. Natriumsulfatlösung. Die organische Phase wurde eingedampft und der Rückstand aus Äther kristallisiert. Man erhielt 562 mg **9** als farblose Kristalle vom Schmp. 124°C , IR: OH 3610; Aromat 1600, 1590 cm^{-1} , und aus der Mutterlauge 290 mg **8** als farblose Kristalle vom Schmp. 149°C , IR: OH 3610; Aromat 1600, 1590 cm^{-1} . 70 mg **9** bzw. 360 mg **8** wurden mit 5.5 g bzw. 41 g Silbercarbonat auf Celite (vgl. l. c.⁶⁾) in 20 bzw. 180 ml absol. Benzol 20 h zum Sieden erhitzt. Nach Filtration und Eindampfen erhielt man durch Kristallisation aus Äther 69% **10** als farblose Kristalle vom Schmp. 110°C , IR: OH 3580, γ -Lacton 1760 cm^{-1} , sowie 55% **11** als farblose Kristalle vom Schmp. 119°C , IR: OH 3620, 2590; γ -Lacton 1775 cm^{-1} .

74 mg **10** bzw. **11** in 10 ml absol. Pyridin wurden bei 0°C mit 0.1 ml Thionylchlorid versetzt. Nach 30 min Rühren bei 0°C wurde i. Vak. bei 0°C abdestilliert. Den Rückstand reinigte man durch DC (Ä/PÄ 1 : 1). Man erhielt in 70- bzw. 53proz. Ausb. **12** bzw. **13**.

12: Farblose Kristalle, Schmp. 111°C (Äther), IR-, UV- und NMR-Spektren übereinstimmend mit denen des Naturstoffs.

13: Farblose Kristalle, Schmp. 125°C (Äther), IR: γ -Lacton 1770; Aromat 1605, 1500 cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.3) Ber. C 73.75 H 6.60

12: Gef. C 73.42 H 6.79

13: Gef. C 73.65 H 6.70

⁶⁾ M. Fetizon und M. Golfier, C. R. Acad. Sci., Ser. C **267**, 900 (1968).