

Synthese natürlicher Dibenzo- α -pyrone, II ¹⁾

Synthese des Alternariols und des Alternariol-9-methylethers

Ferenc Söti*, Mária Incze, Mária Kajtár-Peredy, Eszter Baitz-Gács, Lajos Imre und Lóránd Farkas**

Zentralforschungsinstitut für Chemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Pf. 17, H-1525 Budapest II*, und
Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Gellért t. 4, H-1111 Budapest**

Eingegangen am 31. Mai 1976

Die Synthese von 3,7,9-Trihydroxy-1-methyl-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-6-on (Alternariol, 1), die erste Synthese von Alternariol-9-methylether (2) und eine Erweiterung der *Hurtley*-Kondensation auf *o*-Brombenzamide wird beschrieben.

Synthesis of Natural Dibenzo- α -pyrones, II ¹⁾

Synthesis of Alternariol and Alternariol 9-Methyl Ether

The synthesis of 3,7,9-trihydroxy-1-methyl-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-6-one (alternariol, 1) and the first synthesis of its 9-methyl ether (2) as well as an extension of the *Hurtley* condensation to *o*-bromobenzamides are reported.

Über das Vorkommen von Dibenzo- α -pyronen (6*H*-Dibenzo[*b,d*]pyran-6-onen) sowohl in höheren Pflanzen als auch in Mikroorganismen wurde mehrmals berichtet ^{2, 3)}. In einer vorangehenden Mitteilung beschrieben wir die Synthese der Dibenzo- α -pyrone Autumnariol und Autumnariniol ¹⁾, Inhaltsstoffe von *Eucomis autumnalis* (*Liliaceae*). Hier beschreiben wir die Synthese zweier Stoffwechselprodukte aus Mikroorganismen, von Alternariol (1) und seines 9-Monomethylethers (2), die 1953 erstmals von *Raistrick* et al. ⁴⁾ aus *Alternaria tenuis* und später auch aus verschiedenen anderen *Alternaria*-Arten ⁵⁾ isoliert wurden.

Das Grundgerüst von 1 und 2 wurde durch eine von *Raistrick* et al. ⁴⁾ ausgeführte Synthese des Trimethylethers 3 bewiesen, doch konnte diese die relative Lage der Methyl- und Hydroxylgruppe an C-1 bzw. -3 nicht eindeutig belegen. Eine der Biogenese ähnelnde Entstehungsweise des Alternariols aus 7-(4-Orcinyl)-3,5,7-trioxoheptansäure beschrieben *Hay* und *Harris* ⁶⁾. *Tamm* und Mitarbb. ²⁾ konnten aufgrund des nuclearen *Overhauser*-Effektes die Methylgruppe in 1 und einer Reihe von natürlichen und durch *Hurtley*-Kondensation hergestellten synthetischen

¹⁾ I. Mitteil.: *L. Farkas, F. Söti, M. Incze* und *M. Nögrádi*, Chem. Ber. 107, 3874 (1974).

²⁾ *W. T. L. Sidwell, H. Fritz* und *Ch. Tamm*, Helv. Chim. Acta 54, 207 (1971).

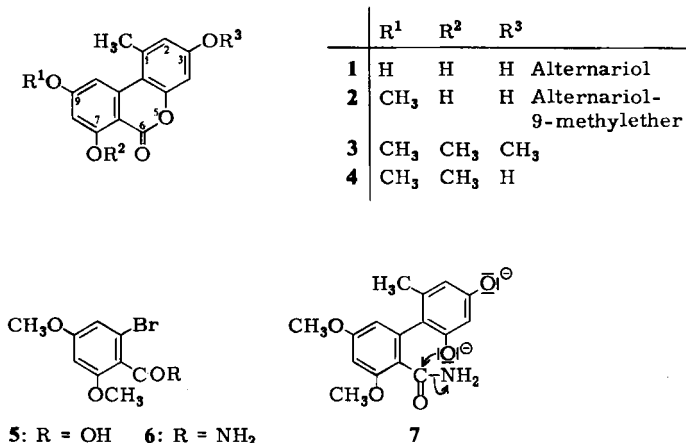
³⁾ *F. M. Dean*, Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds, S. 209, Butterworths, London 1963.

⁴⁾ *H. Raistrick, C. E. Stickings* und *R. Thomas*, Biochem. J. 55, 421 (1953).

⁵⁾ ^{5a)} *G. G. Freeman*, Phytochemistry 5, 719 (1966). — ^{5b)} *A. N. Starratt* und *G. A. White*, ebenda 7, 1883 (1968). — ^{5c)} *C. von Ramm* und *G. B. Lucas*, Tob. Sci. 7, 81 (1963).

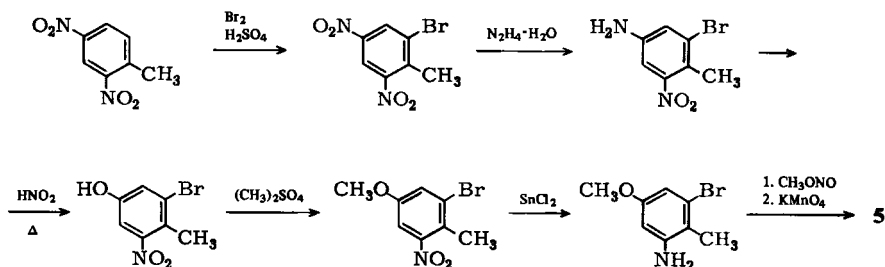
⁶⁾ *J. V. Hay* und *T. M. Harris*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 953.

Analoge von **1** mit Orcin-Substitution an C-1 lokalisieren²⁾. So zeigte sich, daß Orcin in dieser Reaktion am Kohlenstoffatom zwischen Hydroxyl und Methyl reagiert.



Eine Schlüsselverbindung zur Herstellung von **1** und **2** ist 2-Brom-4,6-dimethoxybenzoesäure (**5**)⁴⁾. Das von Trinitrotoluol ausgehende Literaturverfahren mit neun Schritten ersetzten wir durch ein kürzeres mit sieben Schritten, indem wir 2,4-Dinitrotoluol bromierten, die Nitrogruppen nacheinander durch Methoxygruppen ersetzten und endlich die Methylgruppe oxidierten (s. Schema 1).

Schema 1



Die *Hurtley*-Kondensation der Bromsäure **5** ergab entsprechend der Literatur⁴⁾ mit 40% Ausbeute 3-Hydroxy-7,9-dimethoxy-1-methyl-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-6-on (**4**).

Obwohl nach *Hurtley*⁷⁾ wie auch nach *Cirigottis et al.*⁸⁾ Säureamide unter den Bedingungen der *Hurtley*-Kondensation nicht reagieren, fanden wir, daß – obwohl langsamer als die Säure – auch das entsprechende Säureamid (**6**) mit Orcin unter Ammoniakentwicklung mit 25% Ausbeute **4** ergab. Das ist nicht überraschend, wenn man bedenkt, daß Kupfer-Ionen, die diese Reaktion katalysieren, auch mit Säureamiden Komplexe bilden, so daß sich das Metall-Ion und Bromatom einander annähern können. Diese Annäherung ist nämlich nach *Mayer* und *Fikentscher*⁹⁾ sowie nach *Cirigottis* und Mit-

⁷⁾ W. R. H. *Hurtley*, J. Chem. Soc. **1929**, 1870.

⁸⁾ K. A. *Cirigottis*, E. *Ritchie* und W. C. *Taylor*, Aust. J. Chem. **27**, 2209 (1974).

⁹⁾ W. *Mayer* und R. *Fikentscher*, Chem. Ber. **91**, 1536 (1958).

abb. ⁸⁾ entscheidend für den Ablauf der Reaktion. Die Hydrolyse der Amidgruppe unter den milden Reaktionsbedingungen wird durch die günstige sterische Lage des im Biphenylzwischenprodukt **7** befindlichen Phenolat-Anions gefördert. Das Amid **6** allein hydrolysiert nämlich unter den gleichen Bedingungen nicht. Als Nebenprodukte entstehen bei der Kondensation durch Reduktion bzw. Substitution des Bromatoms 2,4-Dimethoxybenzamid ¹⁰⁾ und 2-Hydroxy-4,6-dimethoxybenzamid.



Das Amid **6** kann viel einfacher als die freie Säure hergestellt werden (s. Schema 2). Bromierung und anschließende *Sandmeyer*-Reaktion von 2,4-Dinitroanilin ergab 2-Brom-4,6-dinitrobenzonitril (**9**), dessen Nitrogruppen in einem Schritt gegen Methoxygruppen ausgetauscht werden konnten. Alkalische Hydrolyse der Nitrilgruppe führte zum Amid **6**, die weitere Hydrolyse zur Säure **5**, auch durch Diazotieren, blieb erfolglos.

Vollständige Entmethylierung von **4** mit Iodwasserstoffsäure führte zu Alternariol (**1**), während partielle Entmethylierung mit einem Gemisch von konz. Bromwasserstoffsäure und Essigsäure Alternariol-9-methylether (**2**) ergab. Die selektive Spaltung der 7-Methoxygruppe wird wie bei Flavonoiden ¹¹⁾ und anderen Dibenzo- α -pyronen ¹⁾, durch die *per*-ständige Carbonylgruppe ermöglicht.

Die Syntheseprodukte wurden mit den Naturstoffen mittels Misch-Schmp., IR- und ¹H-NMR-Spektren, weiterhin anhand der entsprechenden Acetate identifiziert.

Für Proben der Naturstoffe danken wir Herrn Prof. *D. Harvan* (USA), für wertvolle Diskussionen Herrn Dr. *M. Nógrádi*, für Mikroanalysen Frau *E. Boromissza* und für technische Hilfe Frau *E. Belinszki*.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler Mikro-Heiztisch, unkorrigiert. – NMR-Spektren: Varian XL 100 Kernresonanzgerät bei 100 MHz, Tetramethylsilan als innerer Standard. – IR-Spektren: Zeiss UR-10 Spektrophotometer, KBr-Preßlinge. – Massenspektren: AEI MS 902 Spektrometer bei 70 eV.

3-Brom-5-nitro-p-toluidin: 26.1 g 2-Brom-4,6-dinitrotoluol ¹²⁾ in 200 ml Ethanol wurden 8 h mit 50 g Hydrazin-hydrat gekocht. Eindampfen, kontinuierliche Extraktion des Rückstandes mit Petrolether und Umkristallisieren aus Cyclohexan ergab gelbe Nadeln (9.0 g, 39%), Schmp. 120–122°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.51 (s, Me), 3.86 (s, NH₂), 7.02 (d, J_m = 2.2 Hz, 2-H), 7.12 ppm (d, J_m = 2.2 Hz, 6-H). – IR: 3415 (NH₂), 3332 (NH₂), 3230 (NH₂), 1520 (NO₂), 1362 cm⁻¹ (NO₂).

C₇H₇BrN₂O₂ (231.1) Ber. C 36.38 H 3.05 N 12.13 Gef. C 36.43 H 2.89 N 12.46

¹⁰⁾ *P. Pfeiffer, J. Breitbach und W. Scholl, J. Prakt. Chem.* **154**, 157 (1940).

¹¹⁾ *K. Venkataraman* in Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Bd. 17, S. 37, Springer, Wien 1959.

¹²⁾ *D. H. Derbyshire und W. A. Waters, J. Chem. Soc.* **1950**, 573.

3-Brom-4-methyl-5-nitrophenol: Eine Lösung von 16.2 g des vorstehenden Amins in 176 ml 50proz. Schwefelsäure diazotierte man bei 0°C mit einer Lösung von 6.4 g Natriumnitrit in 12 ml Wasser. Nach 30 min wurde der Überschuß an Salpetersäure mit Harnstoff vernichtet und die Lösung in eine kochende Lösung von 280 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 280 ml Wasser getropft. Das Produkt wurde durch Etherextraktion isoliert und aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Orangefarbene Nadeln (9.5 g, 58%), Schmp. 115–117°C.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 2.46$ (s, Me), 4.16 (s, OH), 7.25 (d, $J_m = 2.2$ Hz, 2-H), 7.35 ppm (d, $J_m = 2.2$ Hz, 6-H). — IR: 3420 (OH), 1528 (NO_2), 1348 cm^{-1} (NO_2).

$\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNO}_3$ (232.0) Ber. C 36.23 H 2.61 N 6.04 Gef. C 36.41 H 2.90 N 5.63

2-Brom-4-methoxy-6-nitrotoluol: Aus dem vorstehenden Phenol mit Dimethylsulfat. Farblose Nadeln (aus Methanol), Ausb. 7.4 g (74%), Schmp. 73–75°C.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 2.49$ (s, Me), 3.85 (s, OMe), 7.27 (d, $J_m = 2.0$ Hz, 3-H), 7.38 ppm (d, $J_m = 2.0$ Hz, 5-H). — IR: 2835 (OMe), 1532 (NO_2), 1362 (NO_2), 1257 cm^{-1} (C—O—C).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_3$ (246.1) Ber. C 39.05 H 3.28 N 5.69 Gef. C 39.06 H 2.92 N 5.39

3-Brom-5-methoxy-*o*-toluidin: Eine Lösung von 3.7 g vorstehender Nitroverbindung in 70 ml heißem Ethanol wurde unter Rühren rasch abgekühlt und in die erhaltene Suspension unter Eiskühlung in 30 min eine Lösung von 16.25 g $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 48 ml Ethanol und 20 ml konz. Salzsäure getropft. Nach 30 min Weiterrühren bei Raumtemp. wurde das Ethanol abdestilliert, der Rückstand mit 120 ml 4 N NaOH behandelt und mit Ether extrahiert. Nach Eindampfen des Ethers kristallisierte man den Rückstand aus Tetrachlorkohlenstoff. Hellbraune Nadeln (2.55 g, 79%), Schmp. 67–68.5°C.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 2.19$ (s, Me), 3.32 (s, NH_2), 6.22 (d, $J_m = 2.2$ Hz, 6-H), 6.61 ppm (d, $J_m = 2.2$ Hz, 4-H). — IR: 3428 (NH_2), 3340 (NH_2), 2833 cm^{-1} (OMe).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}$ (216.1) Ber. C 44.46 H 4.66 N 6.48 Gef. C 44.28 H 4.94 N 6.58

2-Brom-4,6-dimethoxybenzoesäure (5): In eine Lösung von 5.4 g des vorstehenden Amins in 125 ml 1.6 N methanolischer Salzsäure wurde bei 50°C Methylnitrit (entwickelt aus 17.25 g Natriumnitrit) eingeleitet. Nach Eindampfen und wiederholtem Abdampfen mit Ethanol löste man den Rückstand in *n*-Hexan. Nach Klärung mit Aktivkohle und Eindampfen erhielten wir 2-Brom-4,6-dimethoxytoluol (4.4 g, 76%) als Öl, das wir nach Raistrick et al.⁴⁾ zu 5 oxidierten. Ausb. 0.60 g (12%), Schmp. 154–155°C (aus Wasser, Lit.⁴⁾ 151–152°C).

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 3.84$ und 3.88 (s, 4- und 6-OMe), 6.46 (d, $J_m = 2.0$ Hz, 5-H), 6.76 ppm (d, $J_m = 2.0$ Hz, 3-H). — IR: 2842 (OMe), 1700 cm^{-1} (CO).

2-Brom-4,6-dinitrobenzonitril (9): Eine Lösung von 52.4 g 2-Brom-4,6-dinitroanilin¹³⁾ in 350 ml heißer 95proz. Essigsäure wurde rasch abgekühlt und die entstandene Suspension allmählich in eine gekühlte Lösung von 15.9 g Natriumnitrit in 110 ml konz. Schwefelsäure gegeben, wobei die Temp. unter 20°C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde noch 30 min gerührt, filtriert und während 30 min noch kalt in eine Kaliumcyanocuprat-Lösung (bereitet aus 100 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 700 ml Wasser und 104.2 g Kaliumcyanid) eingerührt. Das Gemisch wurde dann während 1 h auf 70°C aufgewärmt und bei dieser Temp. noch 30 min weitergerührt. Nach Abkühlen filtrierte man die Fällung ab und extrahierte sie nach Trocknen mit 3 × 100 ml Benzol. Das Produkt kristallisierte auf Zugabe von 100 ml Cyclohexan in 2 Tagen aus. Umkristallisieren aus der zweifachen Menge an Benzol ergab ockerfarbene Prismen (6.82 g, 12.5%), Schmp. 138–140°C. Die Chromatographie der Mutterlauge an Kieselgel mit Benzol lieferte noch 5.11 g des Produktes (Gesamtausb.

¹³⁾ I. G. Farbenind. A.-G. Franz. Pat. 754364 (6. 11. 1933) [C. A. 28, 1365 (1934)].

22%) und 21.6 g (44%) 1-Brom-3,5-dinitrobenzol als grüngelbe Nadeln, Schmp. 74–76°C (aus Ethanol, Lit.¹²⁾ 77–78°C).

¹H-NMR (CDCl₃/(CD₃)₂SO): δ = 8.97 (d, J_m = 2.0 Hz, 3-H), 9.05 ppm (d, J_m = 2.0 Hz, 5-H). – MS: m/e = 271 (90%, M⁺, C₇H₂⁷⁹BrN₃O₄), 241 (0.8%), 225 (5%), 195 (2%), 179 (12%), 178 (8%), 153 (2%), 116 (9%), 100 (100%), 74 (10%). – IR: 2241 (CN), 1552 (NO₂), 1542 (NO₂), 1349 cm⁻¹ (NO₂).

C₇H₂BrN₃O₄ (272.0) Ber. C 30.91 H 0.74 N 15.45 Gef. C 30.73 H 0.96 N 15.20

2-Brom-4,6-dimethoxybenzonitril (**10**): 2.72 g **9** wurden durch gelindes Erwärmen in einer Lösung von 0.92 g Natrium in 150 ml Methanol gelöst. Nach Stehenlassen über Nacht verdünnte man die aufgekochte Lösung mit 200 ml Wasser, worauf das Produkt (2.30 g, 95%) in farblosen Nadeln auskristallisierte, Schmp. 121–122°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.87 und 3.92 (s, 4- und 6-OMe), 6.43 (d, J_m = 2.0 Hz, 5-H), 6.79 ppm (d, J_m = 2.0 Hz, 3-H). – IR: 2227 (CN), 2838 cm⁻¹ (OMe).

C₉H₈BrNO₂ (242.1) Ber. C 44.65 H 3.33 N 5.79 Gef. C 44.55 H 3.35 N 5.98

2-Brom-4,6-dimethoxybenzamid (**6**): 11.1 g **10** wurden mit 20 g Kaliumhydroxid in 100 ml 50proz. wäbr. Ethanol 18 h im Bombenrohr auf 125°C erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierten farblose Nadeln (9.76 g, 82%), Schmp. 177–179°C (aus Benzol). Aus der Mutterlauge wurden noch 0.6 g **6** gewonnen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.82 und 3.83 (s, 4- und 6-OMe), 5.70 (s, CONH₂), 6.43 (d, J_m = 2.0 Hz, 5-H), 6.71 ppm (d, J_m = 2.0 Hz, 3-H). – IR: 3372 (NH₂), 3188 (NH₂), 1655 cm⁻¹ (CO).

C₉H₁₀BrNO₃ (260.1) Ber. C 41.56 H 3.88 N 5.39 Gef. C 41.66 H 4.02 N 5.62

3-Hydroxy-7,9-dimethoxy-1-methyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on (**4**): Eine siedende Lösung von 1.04 g **6** und 1.14 g Orcin-hydrat in 8.8 ml 1 N NaOH wurde mit 3.2 ml 1proz. Kupfersulfat-Lösung versetzt und 4 h unter Rückfluß gekocht, wobei das Amid in etwa 30 min in Lösung ging. Man gab 8.8 ml 2 N HCl zu und kochte noch 30 min weiter. Nach Abkühlen filtrierte man das Produkt ab, wusch mit Wasser, Ethanol und heißem Benzol nach. Ausb. 0.29 g (25%), Schmp. 285–290°C. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Ethanol Schmp. 292–294°C (Lit.⁵⁾ 293–296°C).

¹H-NMR (CDCl₃/(CD₃)₂SO): δ = 2.76 (s, Me), 3.96 (s, 6H, OMe), 6.56–6.66 (m, 3H, 2-, 4- und 8-H), 7.26 ppm (d, J_m = 2.0 Hz, 10-H). – IR: 3275 (OH), 2840 (OMe), 1695 cm⁻¹ (CO).

Aus der Mutterlauge wurden durch Extraktion und Säulenchromatographie die folgenden Nebenprodukte isoliert:

2-Hydroxy-4,6-dimethoxybenzamid: 0.21 g (26%), farblose Prismen (aus Benzol/n-Hexan 3:1), Schmp. 158–160°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.82 und 3.91 (s, 4- und 6-OMe), 5.7 und 7.9 (s, 2H, CONH₂), 5.99 (d, J_m = 2.0 Hz, 5-H), 6.17 (d, J_m = 2.0 Hz, 3-H), 14.09 ppm (s, OH). – IR: 3439 (OH), 3320 (NH₂), 3210 (NH₂), 2841 (OMe), 1628 cm⁻¹ (CO).

C₉H₁₁NO₄ (197.2) Ber. C 54.82 H 5.62 N 7.10 Gef. C 54.86 H 5.57 N 6.82

2,4-Dimethoxybenzamid: 31 mg (4.3%), Schmp. 132–134°C (Lit.¹⁰⁾ 132°C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.87 und 3.97 (s, 2- und 4-OMe), 5.8 und 7.6 (s, 2H, CONH₂), 6.51 (d, J_m = 2.3 Hz, 3-H), 6.62 (q, J_o = 8.8, J_m = 2.3 Hz, 5-H), 8.19 ppm (d, J_o = 8.8 Hz, 6-H). – IR: 3448 (NH₂), 3142 (NH₂), 2839 (OMe), 1668 cm⁻¹ (CO).

3,7,9-Trihydroxy-1-methyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on (Alternariol, **1**): Nach 4 h Kochen von 29 mg **4** in 4 ml konz. Todwasserstoffsäure kristallisierten aus der abgekühlten Lösung farblose Nadeln (21 mg, 81%), Schmp. 349–350°C (aus wäbr. Ethanol, Lit.⁴⁾ 350°C). Sie wurden mit einer authent. Probe von Alternariol mittels Misch-Schmp., Dünnschichtchromatographie, ferner auf-

grund der IR- und NMR-Spektren identifiziert. Acetylieren mit Acetanhydrid in Pyridin ergab das Triacetat, Schmp. 167–169°C (aus Ethanol, Lit.^{5a)} 163–166°C).

3,7-Dihydroxy-9-methoxy-1-methyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on (*Alternariol-9-methylether*, **2**): 29 mg **4** wurden in einem Gemisch von 0.6 ml konz. Bromwasserstoffsäure und 0.6 ml Essigsäure 10 min gekocht. Nach Abkühlen kristallisierte das Produkt (20 mg, 73%), Schmp. 266–268°C (aus Ethanol, Lit.⁴⁾ 267°C). Es wurde mit authent. Alternariol-9-methylether durch Misch-Schmp., Dünnschichtchromatographie, ferner aufgrund der IR- und NMR-Spektren identifiziert.

Diacetat: Farblose Nadeln, Schmp. 161–162°C (aus Ethanol, Lit.⁴⁾ 162–163°C)

[253/76]