

## Eine neue Synthese von Tetrahydrocapillarín, O-Methylglomellin und Oospolacton

Jnanendra N. Chatterjea<sup>a</sup>, Sanat K. Mukherjee<sup>a</sup>, Chittaranjan Bhakta<sup>a</sup>, Hem Chandra Jha<sup>b\*</sup> und Fritz Zilliken<sup>b</sup>

Department of Chemistry, Patna University<sup>a</sup>, Patna-800005, Indien, und

Institut für Physiologische Chemie der Universität Bonn<sup>b</sup>,  
Nußallee 11, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 22. Mai 1980

### A New Synthesis of Tetrahydrocapillarine, O-Methylglomelline and Oospolactone

Pyridine catalysed acylation of a number of homophthalic acids with various acid anhydrides has been extensively studied, leading to the synthesis of several substituted isocoumarins including the natural products mentioned above.

Die Erkenntnis, daß Homophthalsäuren oder deren Anhydride in Gegenwart von Pyridin mit Säurechloriden<sup>1)</sup> oder Anhydriden<sup>2,3)</sup> acyliert werden können und entweder das eigentliche 4-Acylisochroman-1,3-dion oder 3-Alkylisocoumarin-4-carbonsäuren bilden können, regte uns an, eine neue Methode zur Synthese von 3-Alkylisocoumarinen zu entwickeln. Diese temperaturabhängige Reaktion liefert bei Raumtemperatur das gewünschte Produkt (die Dione); bei höherer Temperatur (100 °C) wird die Bildung von intramolekularen Umwandlungsprodukten bevorzugt. Diese Umwandlung von 4-Acylisochroman-1,3-dion mit 80proz. Schwefelsäure<sup>3)</sup> zu 3-Alkylisocoumarin-4-carbonsäuren bzw. zu temperaturabhängig decarboxylierten Produkten ist bekannt. Trotz einiger erfolgreicher Untersuchungen über solche Acylierungsreaktionen erfordert die wachsende Zahl natürlich vorkommender 3-substituierter Isocoumarine mit langen Seitenketten eine weitere Erprobung dieser Reaktion mit Anhydriden höherer aliphatischer Säuren.

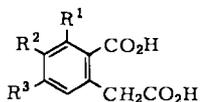
In dieser Arbeit wird über die Kondensation von Homophthalsäuren mit verschiedenen Säureanhydriden berichtet. Diese Studie führte unter anderem zur neuen Synthese von Naturstoffen wie Tetrahydrocapillarín (7), O-Methylglomellin (8) und Oospolacton (15).

Nach *Methode A* wurde Homophthalsäureanhydrid mit Valeriansäureanhydrid bei Raumtemperatur in Gegenwart von Pyridin versetzt. Das daraus resultierende Acylderivat 3 wurde in 80proz. Schwefelsäure zum Tetrahydrocapillarín (7)<sup>4,5)</sup> umgesetzt. Hierbei ist die Bildung von 7 mit einer spontanen Decarboxylierung der primär entstehenden Carbonsäure verbunden. Die gleiche Acylierungsreaktion lieferte bei höherer Temperatur (100 °C) als Selbstkondensationsprodukt das 3-(2-Carboxybenzyl)isocoumarin [Schmp. 210 °C (Lit.<sup>6)</sup>; 210 – 211 °C)].

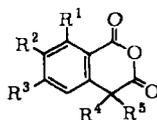
Nach *Methode B* wurde die Acylierung der Homophthalsäure 2 mit Buttersäureanhydrid bei 100 °C erzielt. Das O-Methylglomellin (8)<sup>7,8)</sup> wurde durch Decarboxylierung von 6,8-Dimethoxy-3-propylisocoumarin-4-carbonsäure (5) erhalten.

*Methode C* beruht darauf, daß die Acylierung substituierter Homophthalsäuren bei 100 °C meistens unter gleichzeitiger Decarboxylierung zu 3,4-disubstituierten Isocoumarinen abläuft. Nach dieser Methode entstand aus 3-Methoxy- $\alpha$ -methylhomophthalsäure<sup>9)</sup> und Acetanhydrid O-Methyl-oospolacton (14), welches zu Oospolacton (15)<sup>10,11)</sup> entmethyliert wurde.

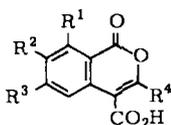
Nach den genannten Methoden A – C wurden mehrere in Tab. 1 zusammengestellte Isocoumarine synthetisiert.



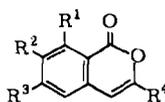
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	H	H	H
2	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>



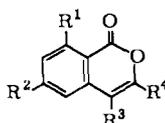
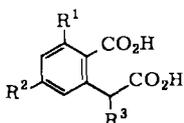
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
3	H	H	H	COC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
4	H	H	OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
5	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
6	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
7	H	H	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
8	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
9	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
10	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
11	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
12	H	H	CH <sub>3</sub>
13	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
14	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
15	OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
16	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
17	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
18	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
19	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
20	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
21	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
22	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
23	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Der Mechanismus dieses Reaktionstyps ist bekannt<sup>3)</sup>.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. IR-Spektren: Spektrophotometer 237 der Fa. Perkin-Elmer.

### Methode A

4-Valeroylisochroman-1,3-dion (3): 1.5 g (10 mmol) Homophthalsäureanhydrid, 3.0 ml (20 mmol) Valeriansäureanhydrid und 1.5 ml wasserfr. Pyridin wurden zusammen bei Raum-

temp. für 2 h gerührt, wobei sich ein gelber Niederschlag bildete. Nach Zugabe von 10 ml trockenem Ether wurde eine weitere h gerührt. Es wurde abfiltriert und der Rückstand (1.0 g) mit trockenem Ether gewaschen (2 × 5 ml). Das Produkt, das mit wäßriger FeCl<sub>3</sub>-Lösung eine violette Färbung ergab, wurde ohne Reinigung für die weitere Reaktion verwendet.

**3-Butylisocumarin (7, Tetrahydrocapillarin):** 0.80 g (3.5 mmol) des Dions **3** wurden mit 4 ml 80proz. Schwefelsäure 1 h auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die Etherphase wurde mit 50 ml Wasser, zweimal mit je 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit 25 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten Etherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend eingedampft. Das ölige Produkt (0.60 g) wurde säulenchromatographisch (Aluminiumoxid, Eluent Benzol) vorgereinigt und anschließend i. Vak. destilliert: 0.50 g **7** mit Sdp. 180–185 °C/3 Torr [Schmp. 44–45 °C (Lit.<sup>4</sup>) Schmp. 44.5 °C]. – IR: 1725 cm<sup>-1</sup> (Lactoncarbonyl).

Die Verbindungen **4** und **17** wurden auf dieselbe Weise dargestellt. Ausbeuten und Daten s. Tab. 1.

#### Methode B

**6,8-Dimethoxy-3-propylisocumarin-4-carbonsäure (5):** 0.50 g (2.5 mmol) 4,6-Dimethoxyhomophthalsäure (**2**)<sup>12</sup>, 1.0 ml (6.0 mmol) Buttersäureanhydrid und 0.5 ml wasserfr. Pyridin wurden 2 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung in 50 ml kaltes Wasser gegossen und mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei die Säure **5** als feste Substanz ausfiel. Nach Filtrieren und Umkristallisieren aus Ethanol erhielt man 0.2 g farblose Nadeln mit Schmp. 210–211 °C. – IR (KBr): 1735 cm<sup>-1</sup>.



Verbindung **6** wurde in gleicher Weise synthetisiert. Ausb. und Daten s. Tab. 1.

**6,8-Dimethoxy-3-propylisocumarin (8, O-Methylglomellin):** 0.10 g (0.34 mmol) der Säure **5** wurden mit 50 mg Kupfer-Bronzepulver gründlich vermischt und im Metallbad 30 min bei 270–280 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und zweimal mit je 75 ml Ether extrahiert. Der Etherextrakt wurde zweimal mit je 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 25 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurde die dickflüssige Substanz säulenchromatographisch (Aluminiumoxid, Eluent Benzol) gereinigt und anschließend aus Benzol/Petrolether (40–60 °C) umkristallisiert: farblose Kristalle mit Schmp. 100–101 °C (Lit.<sup>7</sup>) 101.5 °C). – IR (KBr): 1720 cm<sup>-1</sup> (Lactoncarbonyl).

Verbindung **9** wurde ebenfalls nach dieser Methode dargestellt. Ausb. und Daten s. Tab. 1.

#### Methode C

**8-Methoxy-3,4-dimethylisocumarin (14):** 0.50 g (2.25 mmol) 3-Methoxy- $\alpha$ -methylhomophthalsäure<sup>9</sup>, 1.0 ml (10.0 mmol) Acetanhydrid und 0.5 ml wasserfr. Pyridin wurden 2 h auf dem Wasserbad erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die saure Lösung wurde dreimal mit je 75 ml Ether extrahiert und die Etherphase mit jeweils 50 ml Wasser, zweimal 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der feste Rückstand aus Benzol umkristallisiert: 0.20 g blaßgelbe Nadeln mit Schmp. 124–125 °C (Lit.<sup>10</sup>) 126 °C). – IR (KBr): 1724 cm<sup>-1</sup> (Lactoncarbonyl).

Die Verbindungen **16**–**23** wurden analog dargestellt. Ausbeuten und Daten s. Tab. 1.

**8-Hydroxy-3,4-dimethylisocumarin (15, Oospolacton):** Eine Lösung von 150.0 mg (0.75 mmol) **14** in 30 ml Ether wurde mit 0.50 g (4.0 mmol) sublimiertem AlCl<sub>3</sub> 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 2 N HCl angesäuert und die Lösung zweimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wur-

Tab. 1. Nach Methoden A – C dargestellte Verbindungen

Verb. *)	Schmp./Sdp. [°C]	Lit.-Schmp./Sdp. [°C]	Lit.	Methode	Ausb. [%]	IR-Daten [cm <sup>-1</sup> ]
4-Acetyl-6-methoxy-4-methylisochroman-1,3-dion (4)	160 – 161	–		A	75	1770, 1740, 1665
3-Propylisocumarin-4-carbonsäure (6)	137	136 – 137	13)	B	50	1730, 1680, 1630
-isocumarin						
3-Propyl- (9)	27	155 – 157/6 Torr 25 – 26	13) 4)	B	50	1725, 1655, 1610
3-Ethyl-8-methoxy-4-methyl- (16)	101 – 102	–		C	40	1725
6-Methoxy-3,4-dimethyl- (17)	158	–		A, C	50	1720
3-Ethyl-6-methoxy-4-methyl- (18)	83 – 84	–		C	45	1720
3,4-Dimethyl- (19)	130 – 131	129 128 – 130	14) 15)	C	75	1720
3-Ethyl-4-methyl- (20)	75 – 76	74 – 75	16)	C	50	1725
4-Methyl-3-propyl- (21)	150 – 155/3 Torr (Badtemp.)	–		C	40	1730, 1658
3-Methyl-4-phenyl- (22)	130 – 131	128 – 132	17)	C	25	1730, 1660
3-Ethyl-4-phenyl- (23)	100 – 101	95 – 100	17)	C	25	1730, 1658

\*) Alle Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen.

den mit 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels erhielt man 50 mg **15** mit Schmp. 128 – 129 °C (Lit.<sup>11)</sup> 129 °C). – Bläuviolette Farb-  
bildung mit wäßriger FeCl<sub>3</sub>-Lösung. – IR (KBr): 1700 cm<sup>-1</sup> (chelatisiertes Lactoncarbonyl).

*5-Methoxy-3-methyl-2-nitrosoindan-1-on*: 5.28 g (30 mmol) 5-Methoxy-3-methylindan-1-on in 15 ml Methanol und 10 ml konz. Salzsäure wurden auf 0 °C gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 5.1 g (50 mmol) Butylnitrit versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und anschließend in 150 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit je 100 ml Benzol extrahiert. Die Benzollösungen wurden mit 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Eindampfen des Lösungsmittels lieferte das Nitrosoprodukt, das aus Essigsäure umkristallisiert wurde: 3.0 g (50%) cremefarbige Nadeln mit Schmp. 168 °C (Zers.). – IR (KBr): 1720 und 1705 cm<sup>-1</sup>.



*5-Methoxy- $\alpha$ -methylhomophthalsäure (11)*: Zu einer gerührten Lösung von 2.0 g (10 mmol) des Nitrosoindanons in 10 ml 10proz. Natronlauge wurden bei 60 °C innerhalb 1 h portionsweise 7.9 g (50 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid gegeben. Nach Zugabe von zusätzlichen 10 ml 10proz. Natronlauge wurde die Mischung 10 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und die ausgefallene Homophthalsäure **11** aus Benzol umkristallisiert: 1.0 g (45%) farblose Kristalle mit Schmp. 164 °C. – IR (KBr): 1700 cm<sup>-1</sup>.



## Literatur

- 1) 1a) *J. Schnekenburger*, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **297**, 734 (1964); 1b) **298**, 4 (1965); 1c) **298**, 411 (1965); 1d) **298**, 715 (1965).
- 2) *G. G. Smith, C. W. Delong, W. H. Wetzel und V. P. Murlidharan*, J. Heterocycl. Chem. **4**, 501 (1967).
- 3) *R. B. Tirodkar und R. N. Usgaonkar*, J. Indian Chem. Soc. **46**, 935 (1969).
- 4) *R. Harada, A. Ichinomiya und S. Okada*, Nippon Kagaku Zasshi **81**, 658 (1960) [Chem. Abstr. **55**, 8399 (1961)].
- 5) *R. Harada, S. Noguchi und N. Sugiyama*, Nippon Kagaku Zasshi **81**, 654 (1960) [Chem. Abstr. **55**, 8398 (1961)].
- 6) *J. Akin und D. Molho*, Bull. Soc. Chim. Fr. **10**, 3025 (1965) [Chem. Abstr. **64**, 17527 (1966)].
- 7) *K. Minami*, J. Pharm. Soc. Jpn. **64**, 315 (1944) [Chem. Abstr. **45**, 2939g (1951)].
- 8) *Y. Ashina und M. Yasue*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **70**, 1496 (1937).
- 9) *L. H. Conover*, J. Am. Chem. Soc. **75**, 4017 (1953).
- 10) *K. Nitta, Y. Yamamoto, I. Yamamoto und S. Yamatodani*, Agr. Biol. Chem. (Tokyo) **27**, 822 (1963) [Chem. Abstr. **60**, 10640 (1964)].
- 11) *I. Yamamoto, K. Nitta und Y. Yamamoto*, Agr. Biol. Chem. (Tokyo) **25**, 405 (1961) [Chem. Abstr. **55**, 23670 (1961)].
- 12) *J. Eichenburger*, Helv. Chim. Acta **31**, 1663 (1948).
- 13) *D. R. Nadkarni und R. N. Usgaonkar*, Indian J. Chem. **16B**, 320 (1978).
- 14) *G. Heller*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **46**, 1085 (1935).
- 15) *J. N. Chatterjea, C. Bhakta und T. Radha Vakula*, J. Indian Chem. Soc. **49**, 1161 (1972).
- 16) *J. N. Chatterjea, C. Bhakta und J. Mukherjee*, Indian J. Chem. **12**, 1259 (1974).
- 17) *A. Marsili*, Ann. Chim. (Rome) **52**, 3 (1962) [Chem. Abstr. **57**, 2193 (1962)].