

Synthese von Visnagin.¹

II. Mitteilung über Furochromone².

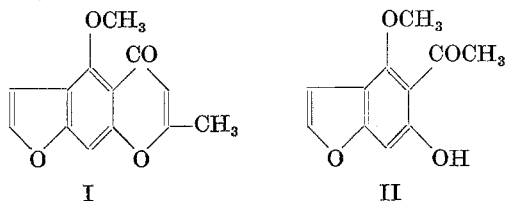
Von

W. Gruber und K. Horváth.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 3. März 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 9. März 1950.)

Aus den Samen von Ammi Visnaga wurden bisher folgende Inhaltsstoffe isoliert und in ihrer Konstitution sichergestellt: Khellin, Visnagin und Chelloolglucosid. Alle sind Abkömmlinge des linearen 2-Methylfurochromons. Während der Hauptinhaltsstoff Khellin in jüngster Zeit synthetisiert wurde^{3, 4, 5}, gelang die Totalsynthese von Visnagin I bisher noch nicht. Nur aus dem Alkalisplaltprodukt, dem Visnaginon II konnte eine Resynthese durchgeführt werden^{6, 7}.



Wir hatten schon seit längerer Zeit die Totalsynthese von Visnagin in Angriff genommen und versuchten auf den verschiedensten Wegen

¹ Kurze Mitteilung in Mh. Chem. 80, 874 (1949).

² Als I. Mitteilung zählen wir die Arbeit „Synthese von Isovisnagin“ Mh. Chem. 80, 563 (1949).

³ Shreerama Murti und T. R. Seshadri, Proc. Indian Acad. Sci., 30 A, 107 (1949).

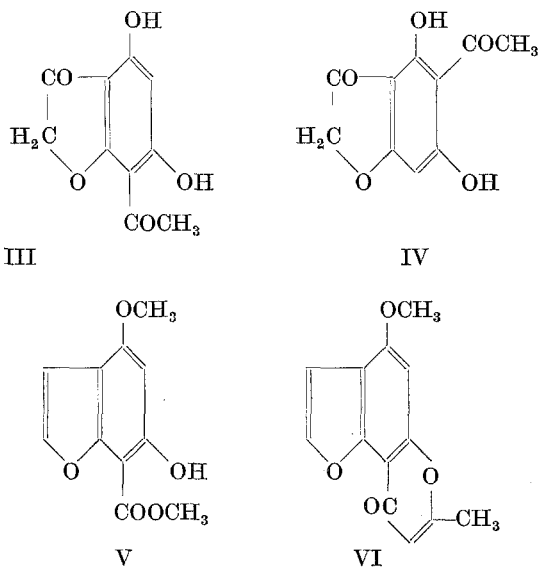
⁴ R. A. Baxter, G. R. Ramage und J. A. Timson, J. chem. Soc. London 1949, 30.

⁵ J. R. Clarke und A. Robertson, J. chem. Soc. London 1949, 302.

⁶ W. Gruber und F. E. Hoyos, Mh. Chem. 78, 417 (1948).

⁷ J. R. Clarke, G. Glaser und A. Robertson, J. chem. Soc. London 1948, 2260.

entweder zuerst den Furanring aufzubauen und dann den γ -Pyrnonring anzuschließen oder umgekehrt. Die Versuche verliefen jedoch erfolglos. Schließlich wählten wir die C-Acetylcumaranone III und IV als Ausgangsmaterial, die durch Einwirkung von Chloracetonitril auf Phloracetophenon nach Hösch entstehen⁸.

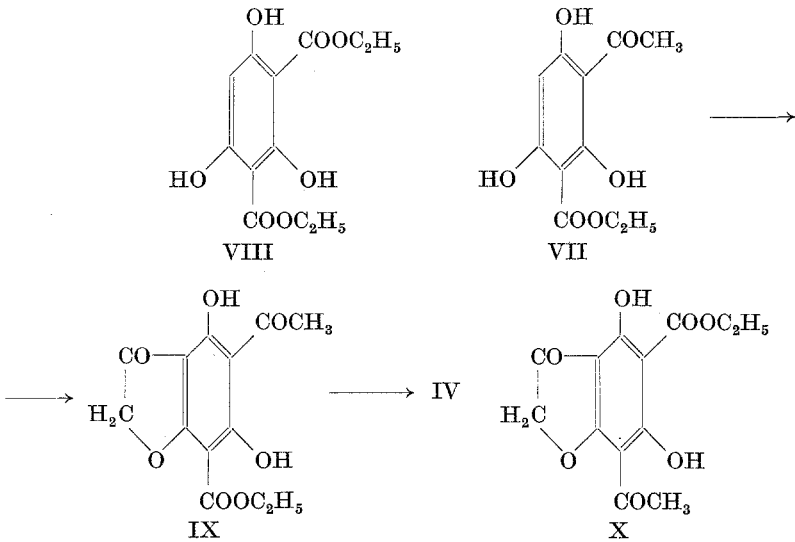


Zur Überführung des Dihydrofuranonringes in den Furanring hat sich hier, wie in allen anderen Fällen, der Weg der „erschöpfenden Acetylierung“ bestens bewährt. Hierbei wird das Enolacetat dargestellt, die dadurch erzeugte Doppelbindung aushydriert und durch Destillation ein Mol Essigsäure abgespalten. Die Durchführung dieser Reaktionsfolge an dem Hauptreaktionsprodukt aus Phloracetophenon ergab die Konstitution III, was wir zur Synthese eines Visnaginisomeren, des Isovisnagins VI, verwendet haben⁹. Das zweite Isomere IV entstand aber in so geringer Menge, daß damals nähere Untersuchungen nicht mehr ausgeführt werden konnten. Im Zuge dieser synthetischen Arbeiten hatten wir auch den Methylester V in Händen, der durch Alkalisplaltung des 3-Acetylisovisnagins und nachfolgende Veresterung mit Diazomethan entstand. War uns schon vorher die leichte Decarboxylierbarkeit der 7-ständigen Carboxylgruppe aufgefallen, so hofften wir, daß sich nun an V eine Acetylgruppe nach Hösch einführen ließe. Leider kam jedoch nur Ausgangsmaterial zurück.

⁸ W. Gruber und F. Traub, Mh. Chem. 77, 414 (1947).

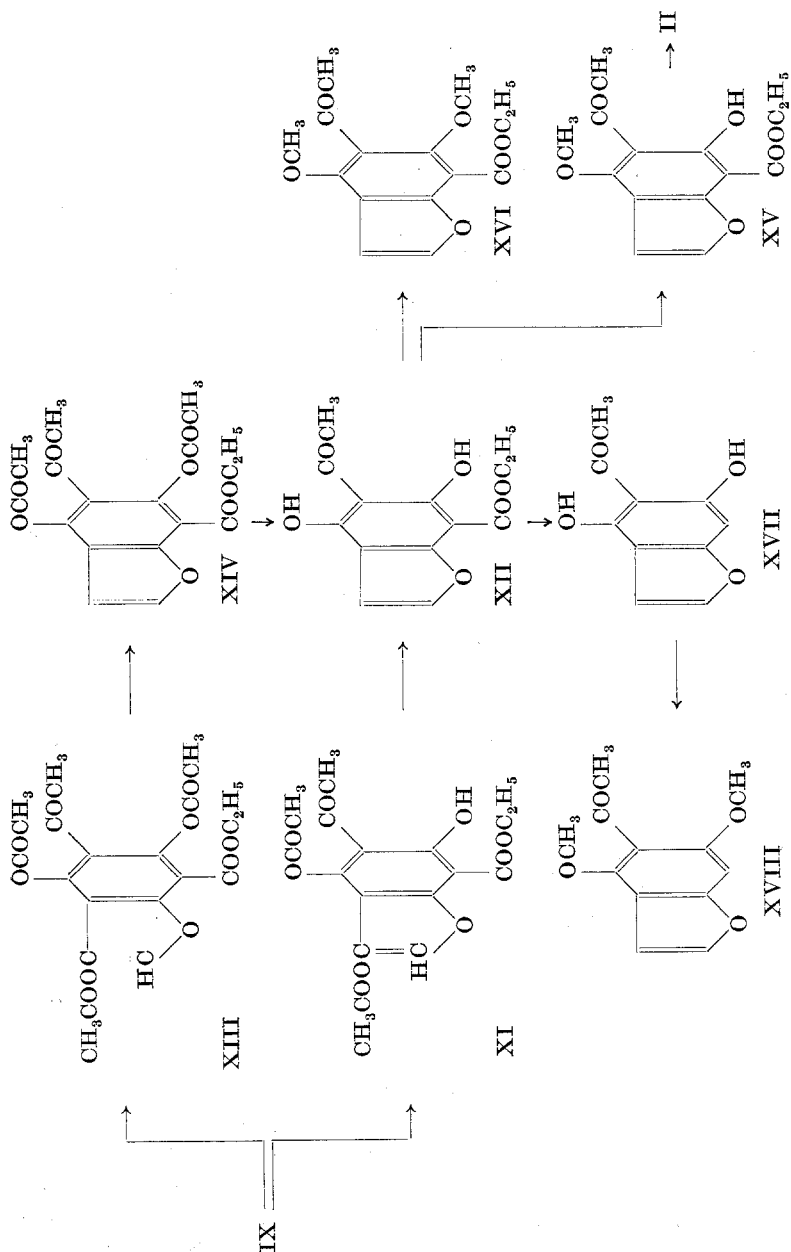
⁹ W. Gruber und K. Horváth, Mh. Chem. 80, 563 (1949).

Wir suchten nun ein Ausgangsmaterial, in dem Acetyl- und Carboxylgruppe vorgegeben waren und fanden dieses im Phloracetophenoncarbonsäureester VII. Die gute Ausbeute der modifizierten *Höschs*chen Reaktion am Phloroglucindicarbonsäureester VIII⁸ ließ uns auch hier ein positives Ausfallen der Reaktion erwarten. Tatsächlich erhielten wir ein Produkt vom Schmp. 193 bis 195°, das die geforderte Zusammensetzung hatte. Durch langwierige fraktionierte Kristallisation konnten wir nachweisen, daß nur ein Reaktionsprodukt gebildet wurde, während theoretisch die Verbindungen IX und X in Betracht zu ziehen sind. Die Konstitution der Substanz ließ sich schon in diesem Stadium leicht klären. Nach alkalischer Verseifung und Ansäuern war die Carbäthoxygruppe abgespalten und wir erhielten ein Cumaranon vom Schmp. 248 bis 251°, welches mit dem zweiten Isomeren IV, dessen Schmp. von 231 bis 234° durch weiteres Umlösen aus Benzol-Methanol auf 247 bis 250° gebracht werden konnte, identisch war. Somit ergab sich für unser Reaktionsprodukt eindeutig Formel IX.



Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Acetylchlorid am Wasserbad ergab in schlechten Ausbeuten ein Diacetylderivat, für das wir ohne strengen Beweis Formel XI vorschlugen¹. Nach katalytischer Hydrierung und Destillation entstand unter Abspaltung einer Acetylgruppe das Diphenol XII. Die schlechte Reproduzierbarkeit dieser katalytischen Hydrierung, die aus noch nicht geklärten Gründen ganz außerordentlich von der Aktivität des Katalysators abhängt, veranlaßte uns zu versuchen, ob sich auch ein Triacetat XIII erhalten läßt. Dieses entstand in mäßigen Ausbeuten beim längeren Kochen von IX mit Essigsäureanhydrid und

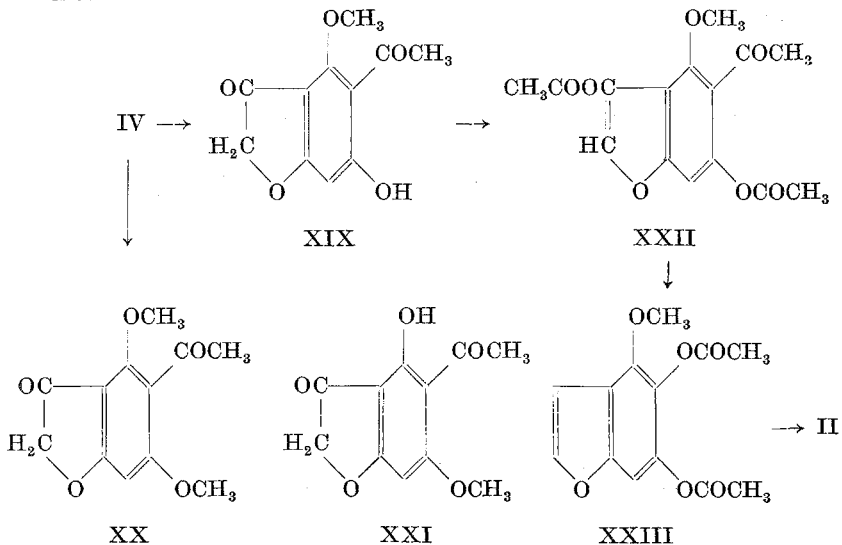
Acetylchlorid und war der katalytischen Hydrierung nunmehr leicht zugänglich. Da das entstandene Diacetat XIV nur schlecht destillierbar war, haben wir mit HCl 1:1 wieder zum Diphenol XII verseift.



Bei der schonenden Methylierung von XII mit Diazomethan entstand neben wenig Dimethyläther XVI in der Hauptsache ein Monomethyläther, für den sich Formel XV ergab, denn bei der alkalischen Verseifung war nach dem Ansäuern die 7-ständige Carbäthoxygruppe abgespalten und wir erhielten Visnaginon II vom Schmp. 110 bis 112°, das mit dem natürlichen Produkt vom Schmp. 109 bis 111° nach Analyse, Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisch war. Damit ist mit der vor kurzer Zeit veröffentlichten Resynthese von Visnagin^{6,7} eine Totalsynthese durchgeführt worden.

Wir haben dann noch das Diphenol XII alkalisch verseift und erhielten hierbei unter Abspaltung der 7-ständigen Carbäthoxygruppe das Cumaron XVII. Diese nicht weiter gereinigte Verbindung gab bei der Methylierung nach *Claisen* mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in absolutem Aceton einen Dimethyläther, der mit dem aus natürlichen Visnaginon gewonnenen Visnaginonmethyläther XVIII nach Analyse, Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisch war.

Durch die leichte Abspaltbarkeit der Carbäthoxygruppe am Cumaron IX war nun auch das lineare Cumaranon IV bequem zugänglich geworden. Daraus konnten wir auf einem zweiten Weg zum Visnaginon II kommen.



Bei schonender Methylierung mit Diazomethan entstand neben dem Dimethyläther XX nur ein Monomethyläther, für den sich späterhin Formel XIX ergab. Das theoretisch zu erwartende Isomere XXI konnten wir trotz sorgfältigster Aufarbeitung nicht isolieren. Acetylierung mit Essigsäureanhydrid lieferte das Diacetylderivat XXII, aus dem nach

katalytischer Hydrierung und Destillation das Cumaron XXIII entstand, das bei der sauren Verseifung Visnaginon II ergab. Hiemit war gleichzeitig die Konstitution obigen Monomethyläthers zufolge Formel XX sichergestellt.

Die Resynthese von Visnagin haben wir analog den Angaben der englischen Autoren⁷ über das Diketon durchgeführt und erhielten ein Produkt vom Schmp. 144 bis 146°, das mit dem natürlichen Visnagin vom Schmp. 144 bis 145° nach Analyse, Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisch war.

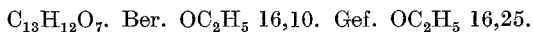
Experimenteller Teil.

Hörsche Reaktion am 4-Methoxy-6-oxy-7-cumaroncarbonsäureester V.

200 mg des Esters vom Schmp. 147 bis 149° wurden mit 0,5 ccm Acetonitril in 30 ccm absol. Äther gelöst und nach Zugabe von 1 g frisch geschmolzenem, fein gepulvertem $ZnCl_2$ 3 Stdn. trockenes HCl-Gas eingeleitet. Nach 24 Stdn. Stehen wird wie üblich aufgearbeitet. Nach Destillation bei 0,005 Torr und 60 bis 80° Luftbad und Umlösen aus Methanol war der Schmp. bei 146 bis 148°. Mischprobe. Ausbeute 180 mg.

4,6-Dioxy-5-acetyl-7-cumaroncarbonsäureäthylester IX.

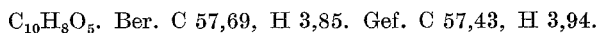
4,70 g Phloracetophenoncarbonsäureäthylester wurden in insgesamt 125 ccm absol. Äther mit 2,15 g Chloracetonitril gelöst, eine ätherische Lösung von 6 g $AlCl_3$ und 4 g frisch geschmolzenem $ZnCl_2$ zugegeben und 4 Stdn. HCl-Gas eingeleitet. Man arbeitet nach 24 Stdn. Stehen wie üblich auf. Die Substanz ist nur sehr mühsam von einem, bei der Reaktion mit-entstandenen rotbraunen Harz abzutrennen. Nach oftmaligem Umlösen aus Benzol-Methanol erhält man lange, watteähnliche Nadeln vom Schmp. 193 bis 195°. Rote Reaktion mit $FeCl_3$.



Die gesammelten Mutterlaugen wurden eingengt und immer wieder kristallisieren gelassen. Es kam nur die Verbindung vom Schmp. 193 bis 195° und rote Harze. Ausbeute an reinster Substanz 2,35 g.

4,6-Dioxy-5-acetylcumaronon IV.

500 mg obiges Cumaronon IX wurden mit 30 ccm 10%iger KOH unter N_2 -Durchleiten 1 Std. am siedenden Wasserbad verseift und in heiße 10%ige HCl gegossen. Nach Umlösen aus Benzol-Methanol erhält man Nadeln vom Schmp. 248 bis 251° (Zers.). Keine Depression im Mischschmp. mit 4,6-Dioxy-5-acetylcumaronon, dessen Schmp. durch weiteres Umlösen aus Benzol-Methanol auf 247 bis 250° gebracht wurde. Rote Reaktion mit $FeCl_3$. Ausbeute 350 mg.



3,4-Diacetoxy-6-oxy-5-acetyl-7-cumaroncarbonsäureäthylester XI.

9,30 g Cumaronon IX werden mit 100 ccm Essigsäureanhydrid und 5 ccm Acetylchlorid 2 Stdn. am siedenden Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Die Acetylierungsmittel werden im Vak. vertrieben und der Rück-

stand aus Benzol-Methanol umgelöst. Nach oftmaligem Umlösen erhält man lange, glänzende Nadeln vom Schmp. 156 bis 160°. Violetrote Reaktion mit FeCl_3 . Ausbeute 5,00 g.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_9$. Ber. OC_2H_5 12,39. Gef. OC_2H_5 12,23.

4,6-Dioxy-5-acetyl-7-cumaroncarbonsäureäthylester XII.

1,00 g Diacetat XI wurden in 200 ccm reinstem Eisessig mit Pt aus 545,6 mg PtO_2 (nach Adams) katalytisch hydriert. In 20 Min. waren 70 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. 65 ccm red.). Man filtriert vom Katalysator, destilliert den Eisessig im Vak. ab und destilliert den öligen Rückstand bei 0,01 Torr und 120 bis 130° Luftbad. Die Destillation geht unter starkem Schäumen vor sich. Das sofort kristallisierende Destillat wird aus Methanol umgelöst. Lange Nadeln vom Schmp. 132 bis 134°. Rote Reaktion mit FeCl_3 . Ausbeute 0,49 g.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_6$. Ber. OC_2H_5 17,07. Gef. OC_2H_5 17,23.

3,4,6-Triacetoxy-5-acetyl-7-cumaroncarbonsäureäthylester XIII.

4,00 g Cumaronon IX, das 24 Stdn. bei 100° und 12 Torr getrocknet wurde, wird mit 50 ccm Essigsäureanhydrid und 5 ccm Acetylchlorid 3 Stdn. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Die Acetylierungsmittel werden im Vak. vertrieben und der Rückstand aus Methanol-Äther umgelöst. Kleine, weiße Nadeln vom Schmp. 121 bis 123°. Ausbeute 2,00 g.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_{10}$. Ber. OC_2H_5 11,09. Gef. OC_2H_5 10,93.

Hydrierung des Triacetates XIII.

1,00 g Triacetat wurden in 200 ccm Eisessig mit Pt aus 513,8 mg PtO_2 (nach Adams) katalytisch hydriert. In 8 Min. waren 66 ccm Wasserstoff (ber. 59 ccm red.) aufgenommen, ohne daß die Hydrierung zu Ende kommt. Man filtriert vom Katalysator und destilliert den Eisessig im Vak. ab. Das rückbleibende Öl ist nur schlecht und unter Verlusten destillierbar. Man trocknet bei 100° an der Pumpe und verseift mit 100 ccm HCl 1 : 1 $\frac{1}{2}$ Std. am siedenden Wasserbad. Nach Erkalten wird in Äther aufgenommen und bei 0,005 Torr und 100 bis 120° Luftbad destilliert. Nach Umlösen aus Methanol erhält man lange Nadeln vom Schmp. 134 bis 135°. Keine Depression im Mischschmp. mit dem Diphenol XII vom Schmp. 132 bis 134°. Ausbeute 0,46 g.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_6$. Ber. OC_2H_5 17,07. Gef. OC_2H_5 17,23.

Methylierung mit Diazomethan.

200 mg Diphenol XII wurden mit 3 ccm absol. Methanol versetzt, mit einem Überschuß an ätherischer Diazomethanlösung übergossen und 2 Stdn. stehen gelassen. Man dampft bei 60° ab, nimmt in Äther auf und schüttelt solange mit 10%iger KOH aus, als sich die Lauge noch anfärbt. Nach Ansäuern und Destillation bei 0,005 Torr und 120 bis 140° Luftbad wird aus Methanol umgelöst. Lange, feine Nadeln vom Schmp. 153 bis 155°¹⁰. Rote Reaktion mit FeCl_3 . Ausbeute 130 mg (XV).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_6$. Ber. Alkoxy-O 11,51. Gef. Alkoxy-O 11,10.

¹⁰ Der in der kurzen Mitteilung [Mh. Chem. 80, 874 (1949)] angegebene Schmp. von 96 bis 98° beruht auf einem bedauerlichen Irrtum.

Aus der ätherischen Lösung wurde der Dimethyläther nach Destillation bei 0,005 Torr und 110 bis 130° Luftbad isoliert. Öl. Ausbeute 10 mg (XVI).

$C_{15}H_{16}O_8$. Ber. Alkoxy1-O 16,42. Gef. Alkoxy1-O 16,12.

Visnaginon (II).

100 mg Monomethyläther XV wurden mit 20 ccm 10%iger KOH unter Durchleiten von Stickstoff 1 Std. am siedenden Wasserbad erhitzt und in heiße, 10%ige HCl eingegossen. Nach dem Erkalten wird ausgeäthert und bei 0,005 Torr und 100 bis 120° Luftbad destilliert. Nach Umlösen aus Methanol erhält man gelbe Nadeln vom Schmp. 110 bis 112°, die mit natürlichem Visnaginon vom Schmp. 109 bis 111° im Mischschmp. keine Depression ergeben. Grüne Reaktion mit $FeCl_3$. Ausbeute 35 mg.

$C_{11}H_{10}O_4$. Ber. OCH_3 15,06. Gef. OCH_3 15,13.

Visnaginonmethyläther (XVIII).

150 mg Diphenol XII wurden mit 20 ccm 10%iger KOH unter Stickstoffdurchleiten 30 Min. am siedenden Wasserbad verseift und in heiße, 10%ige HCl eingegossen. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und 24 Stdn. bei 100° und 12 Torr getrocknet. Die hellgelbe Substanz wog 100 mg und wurde ohne weitere Reinigung mit 60 mg reinstem Dimethylsulfat und 1 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat in 10 ccm absol. Aceton 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man filtriert und wäscht gut mit Aceton aus. Der Rückstand der Acetonlösung wird mehrmals bei 0,01 Torr und 90 bis 110° Luftbad sublimiert und aus Methanol umgelöst. Derbe Kristalle vom Schmp. 134 bis 137°. Keine Depression im Mischschmp. mit Visnaginonmethyläther vom Schmp. 133 bis 135°. Ausbeute 55 mg.

$C_{12}H_{12}O_4$. Ber. OCH_3 28,12. Gef. OCH_3 27,83.

Methylierung von 4,6-Dioxy-5-acetylcumaranon IV.

4,12 g Cumaranon IV wurden mit 5 ccm absol. Methanol versetzt und mit einem Überschuß an ätherischer Diazomethanolösung übergossen. Nach 2 Stdn. ist die Stickstoffentwicklung zu Ende. Durch Ausschütteln mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung werden Spuren Ausgangsmaterial entfernt und hierauf der Monomethyläther mit 10%iger NaOH entzogen. Nach Ansäuern mit 10%iger HCl wird bei 0,005 Torr und 100 bis 120° Luftbad destilliert. Nach Umlösen aus Methanol erhält man lange Prismen vom Schmp. 130 bis 132°. Rote Reaktion mit $FeCl_3$. Sorgfältige Aufarbeitung der Mutterlaugen ergab nur diese eine Substanz und geringe Reste an untrennbaren Gemischen. Ausbeute 2,10 g (XIX).

$C_{11}H_{10}O_5$. Ber. OCH_3 13,95. Gef. OCH_3 14,05.

Der in der Ätherschicht befindliche Dimethyläther (XX) hatte nach Destillation bei 0,005 Torr und 110 bis 130° Luftbad und Umlösen aus Methanol den Schmp. 133 bis 135°. Starke Depression im Mischschmp. mit dem Monomethyläther XIX. Glänzende Prismen. Ausbeute 1,08 g.

$C_{12}H_{12}O_5$. Ber. OCH_3 25,65. Gef. OCH_3 25,77.

3,6-Diacetoxy-4-methoxy-5-acetylcumaron XXI.

1,80 g Monomethyläther XIX wurden mit 30 ccm Essigsäureanhydrid und 1 ccm Acetylchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß

gekocht. Die Acetylierungsmittel werden im Vak. vertrieben und der Rückstand aus Methanol umgelöst. Lange, glänzende Prismen vom Schmp. 105 bis 107°. Ausbeute 1,70 g.

$C_{15}H_{14}O_7$. Ber. OCH_3 10,13. Gef. OCH_3 10,21.

Hydrierung des Diacetats XXI.

1,67 g Diacetat wurden in 150 ccm Eisessig mit Pt aus 627,2 mg PtO_2 (nach Adams) katalytisch hydriert. In 9 Min. waren 146 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. 133 ccm red.), ohne daß die Hydrierung zu Ende kommt. Man filtriert vom Katalysator und vertreibt den Eisessig im Vak. Das zurückbleibende Öl wird 1 Std. bei 100° und 12 Torr getrocknet und dann mit 100 ccm HCl 1 : 1 $\frac{1}{2}$ Std. am siedenden Wasserbad verseift. Nach dem Erkalten wird in Äther aufgenommen und bei 0,005 Torr und 100 bis 120° Luftbad destilliert. Das hellgelbe Destillat hatte nach dem Umlösen aus Methanol den Schmp. 109 bis 111° und gab mit natürlichem Visnaginon vom Schmp. 109 bis 111° im Mischschmp. keine Depression. Grüne Reaktion mit $FeCl_3$. Ausbeute 550 mg.

$C_{11}H_{10}O_4$. Ber. OCH_3 15,06. Gef. OCH_3 15,29.

Visnagin (I).

Aus Visnaginon (II) über das Diketon vom Schmp. 80 bis 82° und Ringschluß. Aus Methanol derbe Kristalle vom Schmp. 144 bis 146°. Keine Depression im Mischschmp. mit natürlichem Visnagin vom Schmp. 144 bis 145°.

$C_{13}H_{10}O_4$. Ber. C 67,83, H 4,38, OCH_3 13,48.
Gef. C 67,67, H 4,44, OCH_3 13,47.