

## Synthese von Dihydrokevisin.

### III. Mitteilung über Furochromone<sup>1</sup>.

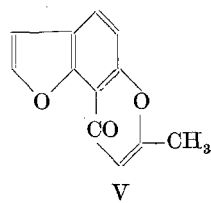
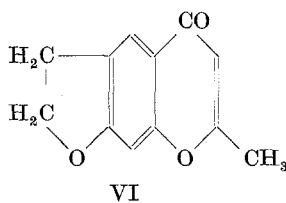
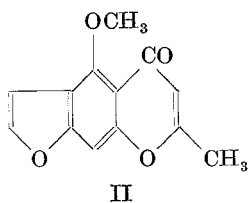
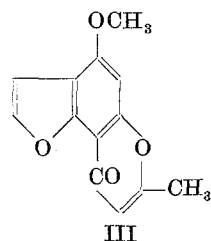
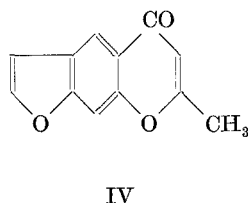
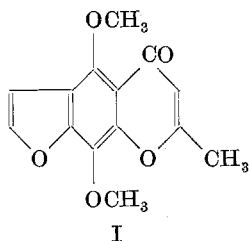
Von

W. Gruber und K. Horváth.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 27. März 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 27. April 1950.)

In Fortführung unserer synthetischen Arbeiten über Furochromone<sup>2,3,4</sup> haben wir uns auch die Aufgabe gestellt, die einfachsten Vertreter dieser Körperklasse synthetisch zu erhalten. Von den sechs möglichen Isomeren seien die Verbindungen IV und V angegeben, die als Stammsubstanz von Khellin I und Visnagin II, bzw. Isovisnagin III aufgefaßt werden können.



<sup>1</sup> II. Mitteilung Mh. Chem. 81, 819 (1950).

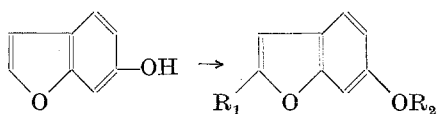
<sup>2</sup> W. Gruber und K. Horváth, Mh. Chem. 80, 563 (1949).

<sup>3</sup> W. Gruber und K. Horváth, Mh. Chem. 80, 874 (1949).

<sup>4</sup> W. Gruber und K. Horváth, Mh. Chem. 81, 819 (1950).

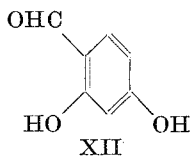
Wir haben für IV den Namen *Kevisin* gewählt und konnten auf dem im folgenden skizzierten Weg die Dihydroverbindung VI synthetisch herstellen.

Unser Ausgangsmaterial war das gut zugängliche 6-Oxycumaron VII<sup>5</sup>, dessen Acetylderivat VIII uns zur Einführung einer Acetylgruppe geeignet erschien. Wir erhielten auch nach *Friedel-Crafts* ein Keton, dem wir vorerst die Konstitution IX zuschreiben. Nach Verseifung ergab sich ein Oxyketon X, das noch zur näheren Charakterisierung in den Methyläther XI übergeführt wurde. Durch Ozonabbau an X konnten wir die vorerst angenommene Konstitution einwandfrei sicherstellen. Wir erhielten  $\beta$ -Resorcyraldehyd XII, der nur unter Annahme von Formel X für das Ausgangsmaterial entstehen kann. Da auf diesem Wege der Furanring substituiert wurde, haben wir noch VIII der *Friesschen* Umlagerung mit  $\text{AlCl}_3$  in Nitrobenzol unterworfen und erhielten in sehr geringer Ausbeute wieder das Oxyketon X. Dieser Befund, daß bei der *Friesschen* Umlagerung ein Heteroring substituiert wird, wenn o- und p-Stellung zur Estergruppe unbesetzt sind, scheint verwunderlich. Er dürfte so zu erklären sein, daß unter der Wirkung des  $\text{AlCl}_3$  die Acetylgruppe zum geringen Teil abgespalten wurde und dann nach *Friedl-Crafts* reagiert hat. Wir werden versuchen, für diesen unerwarteten Verlauf einer *Friesschen* Umlagerung bei Gelegenheit weiteres Tatsachenmaterial zu erbringen.

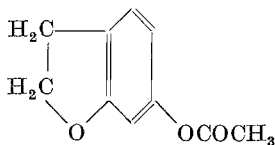


VII

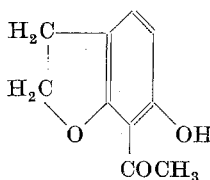
- VIII:  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{COCH}_3$   
 IX:  $\text{R}_1 = \text{COCH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{COCH}_3$   
 X:  $\text{R}_1 = \text{COCH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$   
 XI:  $\text{R}_1 = \text{COCH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$



XII

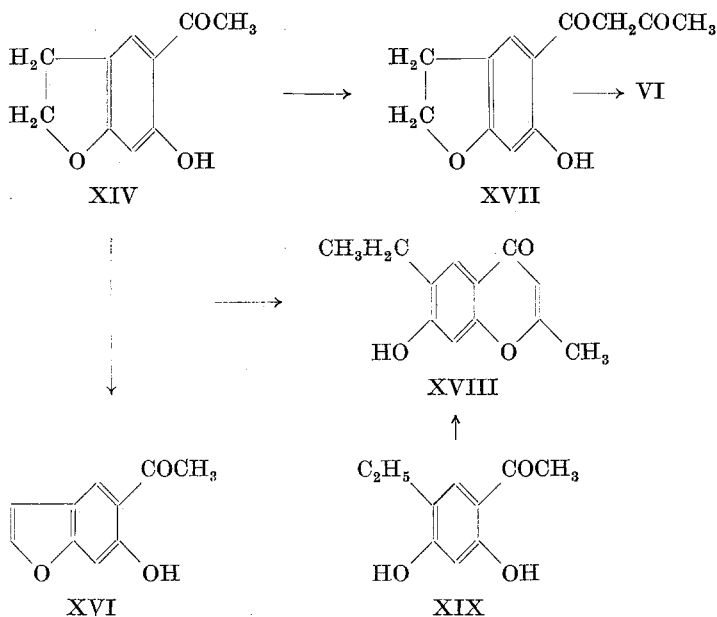


↓ XIII



XV

<sup>5</sup> A. Sonn, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 97 (1925).

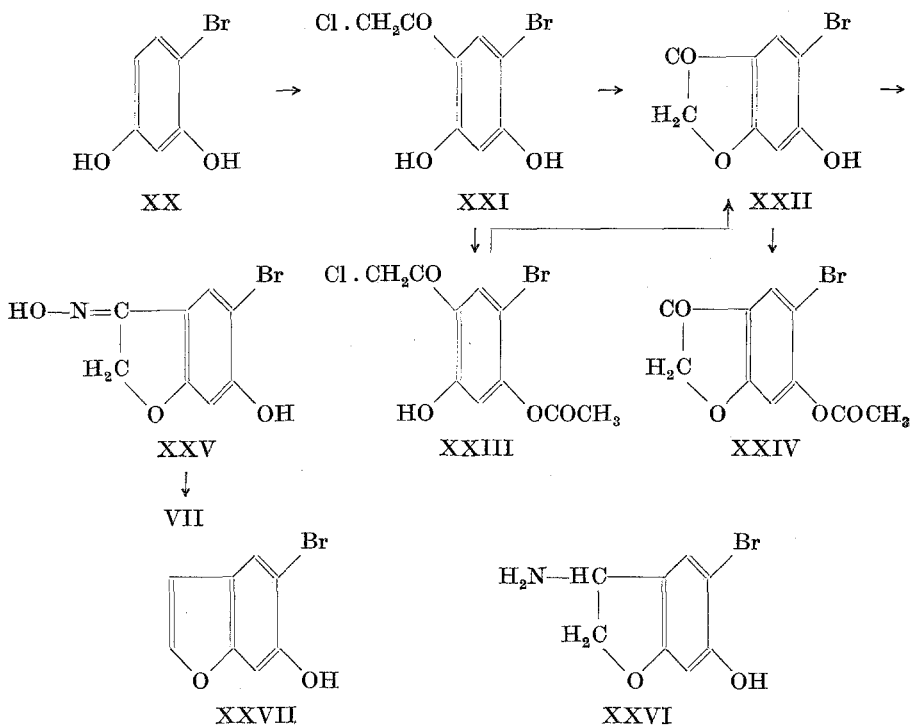


Nach diesen Ergebnissen wählten wir schließlich den Weg über das Cumaran XIII. Hier ergab die *Friessche* Umlagerung in mäßiger Ausbeute ein Oxyketon XIV. Die Entscheidung zwischen den möglichen Verbindungen XIV und XV konnten wir auf dieser Stufe nur aus Analogiegründen zufolge Formel XIV treffen<sup>6</sup>. Dehydrierung von XIV mit Pd bei 210° ergab in äußerst schlechter Ausbeute das Cumaron XVI. Substanzmangel hinderte uns, hier einen Ozonabbau durchzuführen. Aus XIV haben wir dann Dihydrokevisin VI vom Schmp. 165 bis 167° über das Diketon XVII und Ringschluß dargestellt. Bei der Dehydrierung von VI mit Pd bei 220° hofften wir Kevisin IV zu erhalten. Wir konnten jedoch IV nur spurenweise isolieren, während wir in ebenfalls geringer Ausbeute eine Verbindung vom Schmp. 209 bis 211° erhielten, welche mit dem 2-Methyl-6-äthyl-7-oxychromon XVIII identisch war. Hier wurde der Dihydrofuranring unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff bei der Dehydrierung aufgespalten. Für die Synthese von XVIII aus XIX können wir die Angaben von *Desai* und *Hamid*<sup>7</sup> bestätigen, den Schmp. von XVIII fanden wir aber nach mehrmaligem Umlösen und Sublimieren bei 210 bis 212°, während diese Autoren 204° angeben. Hiermit ist die lineare Anellierung von XIV und damit VI sichergestellt.

<sup>6</sup> R. T. Foster und A. Robertson. J. chem. Soc. London 1948, 2254.

<sup>7</sup> R. D. Desai und S. A. Hamid, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A 6, 287 (1937).

Im Zusammenhang mit dieser Synthese wollten wir auch das 5-Brom-6-oxycumaron XXVII synthetisch erhalten und gingen hierzu vom 4-Bromresorcin XX aus<sup>8</sup>.



Höschsche Reaktion mit Chloracetonitril, Zinkchlorid in absol. Äther und HCl-Gas ergab ein  $\omega$ -Chlorketon, dessen Konstitution wir schon in diesem Stadium sichern konnten. Die o-Stellung des neu eingetretenen Substituenten zu einer Hydroxylgruppe ergab sich durch Ringschluß zum Cumaranon XXII, wobei nur ein Produkt entstand. Während das  $\omega$ -Chlorketon, ebenso wie dessen Monoacetylderivat XXIII, eine braunrote Färbung mit alkohol. FeCl<sub>3</sub>-Lösung gibt, ist diese Reaktion bei Cumaranon XXII negativ. Bei der Verseifung von XXIII resultierte dann wieder ausschließlich XXII. Hiermit ist für unser  $\omega$ -Chlorketon Formel XXI bewiesen. Bei der Acetylierung von XXII erhielten wir nur ein Monoacetylderivat XXIV, während XXII sehr leicht und glatt ein Oxim XXV gibt. XXII ist in diesen Reaktionen damit sehr ähnlich dem 6-Oxycumaron<sup>5</sup>. Bei der Reduktion des Oxims XXV in Alkohol mit Natriumamalgal in schwach essigsaurer Lösung erwarteten wir

<sup>8</sup> R. B. Sandin und R. A. McKee, Org. Synthesis 17, 23 (1937).

uns daher das Acetat des Amins XXVI, das beim Verkochen das 5-Brom-6-oxycumaron XXVII geben müßte. Wir erhielten aber in guter Ausbeute das 6-Oxycumaron VII, dessen Identität wir noch durch Darstellung des Acetylderivats VIII gesichert haben. Die erwartete Bromverbindung konnten wir nicht einmal spurenweise fassen. Um diesen Befund zu klären, haben wir die dem Oxim XXV äquimolekulare Menge 4-Bromresorcin unter genau den gleichen Bedingungen reduziert. Da eine Trennung von Resorcin und 4-Bromresorcin wenig Aussicht auf Erfolg hatte, haben wir das Destillat analysiert und aus den erhaltenen Bromwerten sowie der Ausbeute das Verhältnis von 4-Bromresorcin zu Resorcin berechnet. Wir fanden, daß 68,4% des Ausgangsmateriales unverändert zurückkamen. Da uns auch ähnliche Fälle bekannt sind, wo aromatisch gebundenes Halogen nicht oder nur teilweise mit Natriumamalgam reduziert wird<sup>9, 10, 11, 12</sup>, müssen wir in unserem speziellen Falle dem Heterosystem eine beträchtliche auflockernde Wirkung auf das in 5-Stellung befindliche Halogen zuerkennen.

### Experimenteller Teil.

#### 6-Acetoxyumaron (VIII).

16,7 g 6-Oxycumaron werden mit 60 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stdn. am siedenden Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Sdp. 137 bis 138° bei 14 Torr. Aus Äther-Petroläther lange Prismen vom Schmp. 42 bis 44°. Ausbeute 21,4 g.

$C_{10}H_8O_3$ . Ber.  $COCH_3$  24,43. Gef.  $COCH_3$  24,30.

#### 6-Acetoxy-2-acetylcumaron (IX).

10,00 g VIII wurden in 50 ccm reinstem  $CS_2$  gelöst, 30 g  $AlCl_3$  zugegeben und am siedenden Wasserbad eine Lösung von 9 g Acetylchlorid in 20 ccm  $CS_2$  innerhalb 20 Min. unter Feuchtigkeitsausschluß zugetropft. Man erhitzt noch 2 Stdn. am siedenden Wasserbad und zersetzt nach weiteren 3 Stdn. mit 500 ccm 1 n HCl. Der Ätherauszug läßt sich bei 0,01 Torr und 110 bis 130° Luftbad destillieren und erstarrt sofort. Aus Äther-Methanol glänzende Prismen vom Schmp. 112 bis 114°. Ausbeute 2,45 g.

$C_{12}H_{10}O_4$ . Ber.  $COCH_3$  19,73. Gef.  $COCH_3$  19,63.

*p*-Nitrophenylhydrazon. Aus Methanol lange, gelbe Prismen. Schmp. 231 bis 233° (Zers.).

$C_{18}H_{15}O_5N_4$ . Ber. N 11,87. Gef. N 11,98.

<sup>9</sup> S. Skraup und E. Schwamberger, Liebigs Ann. Chem. 462, 135 (1928).

<sup>10</sup> W. E. Bachmann, J. org. Chemistry 3, 434 (1938).

<sup>11</sup> C. H. Shoppee, J. chem. Soc. London 1930, 968.

<sup>12</sup> Vgl. auch J. B. Shoosmith, A. C. Hetherington und R. H. Slater, J. chem. Soc. London 125, 1312 (1924).

*6-Oxy-2-acetylcumaron (X).*

2,41 g obiges Acetylderivat VIII werden mit 80 ccm 0,5 n NaOH 15 Min. am siedenden Wasserbad verseift und normal aufgearbeitet. Aus Methanol glänzende, derbe Prismen vom Schmp. 186 bis 188°. Ausbeute 1,80 g.

$C_{10}H_8O_3$ . Ber. C 68,18, H 4,58. Gef. C 68,10, H 4,58.

*Friessche Umlagerung an VIII.*

2,50 g VIII werden mit 3 g fein gepulvertem  $AlCl_3$  und 3 ccm Nitrobenzol 3 Stdn. bei 20° unter Feuchtigkeitsausschluß stehen gelassen. Man zersetzt mit 1 n HCl, erschöpft mit Äther und entzieht der Ätherschicht die umgelagerte Verbindung mit 2 n KOH. Nach Destillation bei 0,01 Torr und 130 bis 160° Luftbad wird mehrmals aus Äther-Petroläther und Methanol umgelöst. Schmp. 186 bis 188°. Keine Depression im Mischschmp. mit X vom Schmp. 186 bis 188°. Ausbeute 12 mg.

$C_{10}H_8O_3$ . Ber. C 68,18, H 4,58. Gef. C 68,24, H 4,70.

*6-Methoxy-2-acetylcumaron (XI).*

Aus 150 mg X und insgesamt 20 ccm 10%iger KOH und 5 ccm Dimethylsulfat. Nach Destillation bei 0,01 Torr und 80 bis 90° Luftbad und Umlösen aus Äther-Petroläther war der Schmp. bei 97 bis 99°. Ausbeute 125 mg.

$C_{11}H_{10}O_3$ . Ber.  $OCH_3$  16,34. Gef.  $OCH_3$  16,07.

*Ozonabbau an X.*

500 mg X wurden in 30 ccm absol.  $CHCl_3$  gelöst und bei  $-5^\circ$  mit 2,00 l 4,2%igem Ozon behandelt. Das Lösungsmittel wird bei 20° im Vak. vertrieben und der Rückstand mit 0,5 g Zn-Staub, einer Spur Hydrochinon und  $AgNO_3$  in 100 ccm Wasser 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Der Ätherauszug läßt sich bei 0,005 Torr destillieren. Die Fraktion unter 130° Luftbad wird aus Äther-Petroläther umgelöst und hat dann den Schmp. 133 bis 135°. Keine Depression im Mischschmp. mit  $\beta$ -Resoreylaldehyd XII vom Schmp. 134 bis 136°. Braunrote Reaktion mit  $FeCl_3$ . Ausbeute 120 mg.

*6-Acetoxyumaran (XIII).*

1,00 g VIII wurden in 100 ccm Eisessig mit 230,8 mg Pd katalytisch hydriert. Nach 85 Min. waren 138 ccm aufgenommen (ber. 139 ccm red.). Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man aus Methanol Prismen vom Schmp. 73 bis 75°. Ausbeute 1,00 g.

*Friessche Umlagerung an XIII.*

1,00 g Cumaran XIII wurden mit 2 g  $AlCl_3$  feinst verrieben, mit 2 ccm Nitrobenzol angeteigt und 24 Stdn. bei 20° unter Feuchtigkeitsausschluß stehen gelassen. Man zersetzt mit 1 n HCl, erschöpft mit Äther und entzieht das Reaktionsprodukt mit 2 n KOH. Nach Destillation bei 0,005 Torr und 70 bis 80° Luftbad und Umlösen aus Äther-Petroläther war der Schmp. bei 107 bis 109°. Lange Prismen mit roter Reaktion mit  $FeCl_3$ . Ausbeute 0,43 g (XIV).

$C_{10}H_{10}O_3$ . Ber. C 67,44, H 5,66. Gef. C 67,98, H 5,84.

*Dehydrierung zum 6-Oxy-5-acetylcumaron XVI.*

460 mg XIV wurden mit 500 mg Pd in ein Bombenrohr eingeschmolzen und 6 Stdn. auf 200 bis 210° erhitzt. Man trennt vom Pd und destilliert bei 0,005 Torr und 90 bis 120° Luftbad. Das Destillat, ein glasiges Öl, wog 180 mg. Es wurde aus Benzol-Benzin an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (*Brockmann*) chromatographiert. Die besonders im Ultraviolett gut sichtbare unterste Zone enthält das Cumaron. Nach Destillation und Umlösen aus Methanol Prismen vom Schmp. 98 bis 100°. Grüne Reaktion mit  $\text{FeCl}_3$ . Ausbeute 30 mg.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$ . Ber. C 68,18, H 4,58. Gef. C 68,39, H 4,80.

*6-Oxy-5-acetoacetylcumaran (XVII).*

330 mg Oxyketon XIV wurden in 6 ccm Essigester gelöst und allmählich mit 450 mg Na in kleinen Portionen versetzt. Nach Aufhören der ersten heftigen Reaktion erwärmt man insgesamt 4 Stdn. am siedenden Wasserbad. Nach 1 Std. wurden noch 2 ccm Essigester und 100 mg Na zugegeben. Nach Zusatz von einigen Tropfen Methanol wird mit Wasser verdünnt und mit Essigsäure angesäuert. Nach Umlösen aus Methanol-Wasser war der Schmp. bei 140 bis 142°. Bräunliche Prismen mit grünbrauner Reaktion mit  $\text{FeCl}_3$ . Ausbeute 210 mg.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$ . Ber. C 65,44, H 5,49. Gef. C 65,31, H 5,29.

*Dihydrokevisin (VI).*

200 mg Diketon XVII wurden mit 8 ccm Eisessig und 4 Tropfen konz. HCl 2 Min. unter Rückfluß gekocht, in kaltes Wasser gegossen und durch NaCl-Zusatz ausgefällt. Nach Umlösen aus Methanol und Sublimieren bei 0,005 Torr und 100 bis 120° Luftbad war der Schmp. bei 165 bis 167°. Kleine, weiße Nadeln. Ausbeute 130 mg.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3$ . Ber. C 71,27, H 5,00. Gef. C 71,09, H 5,23.

*Dehydrierung von Dihydrokevisin VI.*

100 mg VI wurden mit 150 mg Pd 20 Min. auf 210 bis 220° erhitzt, vom Pd getrennt und nochmals auf die gleiche Art behandelt. Nach der chromatographischen Trennung an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (*Brockmann*) erhält man in den untersten Zonen in der Hauptsache Ausgangsmaterial (Schmp. 165 bis 167°, Mischprobe). Die oberste Zone ergab nach Extraktion, Umlösen aus Methanol und Sublimieren bei 0,005 Torr und 100 bis 120° Luftbad derbe Prismen vom Schmp. 209 bis 211°. Keine Depression im Mischschmp. mit 2-Methyl-6-äthyl-7-oxychromon vom Schmp. 210 bis 212° (XVIII). Ausbeute 8 mg.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$ . Ber. C 70,56, H 5,92. Gef. C 70,42, H 5,96.

 *$\omega$ -Chlor-5-bromresacetophenon (XXI).*

10,00 g 4-Bromresorcin werden mit 7 g frisch geschmolzenem, fein pulvertem  $\text{ZnCl}_2$  und 7 g Chloracetonitril in 50 ccm absol. Äther gelöst und bis zur Sättigung HCl-Gas eingeleitet. Man arbeitet wie üblich auf und destilliert das auskristallisierte Produkt bei 0,005 Torr und 120 bis 130° Luftbad. Nach Umlösen aus Äther-Petroläther und Methanol-Wasser war der Schmp. bei 161 bis 162°. Lange, schwach braune Prismen mit braunroter

Reaktion mit  $\text{FeCl}_3$ . Ausbeute 1,92 g. Die Substanz ist nur in ganz reinem Zustand längere Zeit ohne Zersetzung haltbar.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_3\text{ClBr}$ . Ber. C 36,17, H 2,28. Gef. C 36,27, H 2,34.

*5-Brom-6-oxycumaranon (XXII).*

290 mg XXI wurden am siedenden Wasserbad in Äthanol mit einer äthanol. Lösung von 500 mg K-Acetat 30 Min. erhitzt und mit Wasser ausgefällt. Umlösen aus Methanol-Wasser und Sublimieren bei 0,01 Torr und 120 bis 130° Luftbad. Gelbliche, derbe Prismen vom Schmp. 231 bis 233° (Zers.). Ausbeute 250 mg.

$\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3\text{Br}$ . Ber. C 41,92, H 2,18. Gef. C 41,75, H 2,19.

*5-Brom-6-acetoxycumaranon (XXIV).*

210 mg XXII wurden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid und 5 Tropfen Acetylchlorid 2 Stdn. am siedenden Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Die Acetylierungsmittel werden im Vak. vertrieben und der Rückstand bei 0,01 Torr und 130 bis 140° Luftbad destilliert. Nach Umlösen aus Äther-Petroläther war der Schmp. bei 92 bis 94°. Glänzende Nadeln. Ausbeute 220 mg.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_4\text{Br}$ . Ber.  $\text{COCH}_3$  15,90. Gef.  $\text{COCH}_3$  16,10.

*5-Brom-4-acetoxy- $\omega$ -chlorresacetophenon (XXIII).*

1,10 g XVI vom Schmp. 161 bis 162° wurden mit 20 ccm Essigsäureanhydrid 30 Min. am siedenden Wasserbad erhitzt und dann noch 1 Std. bei Raumtemp. stehen gelassen. Das Anhydrid wird im Vak. vertrieben und der ölige Rückstand bei 0,1 Torr und 140 bis 150° Luftbad destilliert. Aus Äther-Petroläther glänzende Nadeln vom Schmp. 110 bis 112°. Braunrote Reaktion mit  $\text{FeCl}_3$ . Ausbeute 1,18 g.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4\text{ClBr}$ . Ber. C 39,05, H 2,62. Gef. C 38,89, H 2,63.

*Verseifung von XXIII.*

20 mg obiger Verbindung vom Schmp. 110 bis 112° wurden mit 2 ccm 1 n äthanol. KOH 5 Min. unter Rückfluß gekocht und normal aufgearbeitet. Nach Sublimieren bei 0,1 Torr und Umlösen aus Methanol-Wasser war der Schmp. bei 229 bis 231° (Zers.). Keine Depression im Mischschmp. mit XXII vom Schmp. 231 bis 233° (Zers.). Ausbeute 12 mg.

$\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3\text{Br}$ . Ber. C 41,92, H 2,18. Gef. C 41,82, H 2,18.

*5-Brom-6-oxycumaranonoxim (XXV).*

2,36 g Cumaranon XXII wurden, in 30 ccm Äthanol gelöst, mit einer konz. wäbr. Lösung von 1 g Hydroxylaminchlorhydrat und 5 g frisch geschmolzenem, fein gepulvertem Na-Acetat versetzt und 5 Stdn. auf 50° erwärmt. Der Hauptteil des Alkohols wird im Vak. vertrieben und das Oxim mit Wasser ausgefällt. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol-Wasser kleine weiße Kristalle vom Schmp. 182 bis 183° (Zers.). Ausbeute 2,05 g.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_3\text{NBr}$ . Ber. N 5,74. Gef. N 5,41.



*Reduktion des Oxims XXV.*

1,60 g Oxim wurden, in 30 ccm Äthanol gelöst, mit 5 ccm Eisessig versetzt und bei 50 bis 60° unter gutem Rühren mit 90 g 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>%igem Natriumamalgam innerhalb 1 Std. reduziert. Die Lösung muß immer schwach essigsauer sein. Man trennt vom Hg und dampft bei 12 Torr zur Trockene. Der Rückstand wird mit 70 ccm 10%igem Ammoniak 30 Min. unter Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten gut ausgeäthert. Der Abdampfrückstand läßt sich bei 0,005 Torr und 60 bis 70° Luftbad destillieren und erstarrt zu Kristallen vom Schmp. 53 bis 56°. Keine Depression im Mischschmp. mit 6-Oxycumaron VII vom Schmp. 55 bis 57°. Ausbeute 630 mg (67%).

*Acetat.* Aus obigem mit Essigsäureanhydrid. Schmp. 41 bis 43°. Keine Depression im Mischschmp. mit 6-Acetoxycumaron VIII vom Schmp. 42 bis 44°.

*Reduktion von 4-Bromresorcin (XX).*

1,25 g 4-Bromresorcin, die obigem Oxim äquimolekulare Menge (ber. Br. 42,30, gef. Br 41,96), wurden genau wie oben mit Natriumamalgam reduziert. Nach Destillation bei 0,005 Torr und 80 bis 100° Luftbad erhält man 1,05 g Destillat.

Gef. Br 33,07, 33,20.

Aus Ausbeute und den Analysenzahlen wurde das Verhältnis von 4-Bromresorcin zu Resorcin errechnet und zu 2,16 : 1 gefunden. Daraus ergibt sich, daß 68,4% 4-Bromresorcin unverändert blieben.

Die Mikroelementaranalysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Universitätslaboratoriums ausgeführt.