

Furanverbindungen, 7. Mitt.:¹

Synthese linear anellierter Furoxanthone

Von

Y. S. Agasimundin und S. Rajagopal

Aus dem Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwar, India

(Eingegangen am 17. November 1965)

Die bemerkenswerte photodynamische Wirkung linear anellierter Furobenzopyrone (Psoralen, Methylpsoralen und Khellin) wird zum Anlaß für die Synthese von Xanthonanalogen des 8-Methylpsoralens, wie z. B. des 2,11-Dimethyl- oder des 2,7,11-Trimethyl-5-oxo-5*H*-furo[3,2-*b*]xanthenes genommen.

The appreciable photodynamic activity of linear furanobenzopyrones (psoralen, methyl psoralen and khellin) is discussed. The synthesis of xanthone analogues of 8-methylpsoralen viz. 2,11-dimethyl- or 2,7,11-trimethyl-5-oxo-5*H*-furo[3,2-*b*]xanthenes is recorded.

Von der großen Anzahl der in der Natur vorkommenden, linear anellierten Furocumarine und Furochromone besitzen Psoralen und Xanthotoxin eine ausgeprägte photodynamische Aktivität und werden zur Therapie von Hautkrankheiten eingesetzt. Xanthotoxin (8-Methylpsoralen) wurde zum Schutz gegen Sonnenbrand, als Hautbräunungsmittel sowie zur Behandlung von Vitiligo verwendet. In ähnlicher Weise werden linear anellierte Furochromone, wie Khellin und Visnagin, wegen ihrer Wirksamkeit bei der Behandlung von Leucoderma geschätzt.

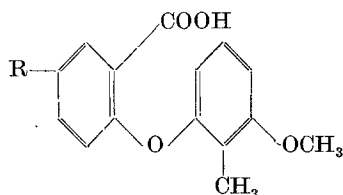
Eine große Anzahl synthetischer Furocumarine und Furochromone wurde ebenfalls auf ihre photodynamische Wirksamkeit untersucht.

Erst vor kurzem ist es *Musajo* und *Rodighiero*² in einer tiefschürfenden Untersuchung der photodynamischen Wirksamkeit des Psoralens und einer Anzahl verwandter Furocumarine gelungen nachzuweisen, daß linear anellierte Furanverbindungen wirksamer sind als angulär anellierte.

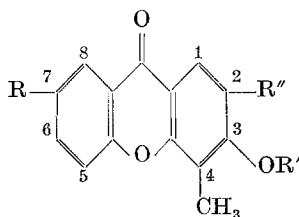
¹ Teilveröffentlichung der von Y. S. Agasimundin eingereichten Dissertation zur Erlangung eines Dr. phil. der Karnatak University.

² L. Musajo und G. Rodighiero, Exper. [Basel] **18**, 153 (1962).

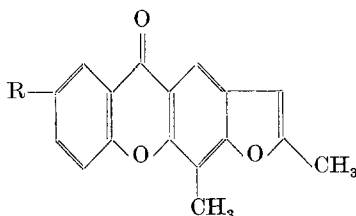
Auch *Pathak*, *Fellman* und *Kaufman*³, die Psoralen und verschiedene Alkylsubstitutionsprodukte des Psoralens auf photodynamische Wirkung getestet haben, fanden, daß methylsubstituierte Psoralene, vor allem aber 8-Methylpsoralen, eine bemerkenswerte Wirkung aufweisen, während solche mit Alkylgruppen, welche größer als die Methylgruppe sind, eine geringere Aktivität zeigen.



1 a: R = H
b: R = CH₃



2 a: R, R'' = H; R' = CH₃
b: R, R', R'' = H
c: R, R'' = H; R' = Allyl
d: R, R' = H; R'' = Allyl
e: R = H; R' = COCH₃; R'' = Allyl
f: R = H; R' = COCH₃; R'' = CH₂CHBr—CH₂Br
g: R, R' = CH₃; R'' = H
h: R = CH₃; R', R'' = H
i: R = CH₃; R' = Allyl; R'' = H
j: R = CH₃; R' = H; R'' = Allyl
k: R = CH₃; R' = COCH₃; R'' = Allyl
l: R = CH₃; R' = COCH₃; R'' = CH₂CHBr—CH₂Br



3 a: R = H
b: R = CH₃

Xanثone haben den Chromonen ähnliche chemische Eigenschaften und sollen nach den Angaben der Literatur physiologisch wirksam sein. Es ist sehr wohl möglich, daß 4-methylsubstituierte Xanثone — entsprechend der 8-Stellung des Benzopyrons — mit linear anelliertem Furanring auch photodynamisch wirksam sind.

Eine Methode zur Synthese linear anellierter Furoxanثone haben wir schon früher veröffentlicht⁴. Ein mit Hilfe einer *Friesschen* Verschiebung eingeführter Acetylrest dient als Schutzgruppe, so daß bei der *Claisen-*

³ M. A. Pathak, J. H. Fellman und K. D. Kaufman, J. Invest. Dermatol. **35**, 168 (1960).

⁴ Y. S. Agasimundin und S. Rajagopal, J. Org. Chem. **30**, 2084 (1965).

Umlagerung der Allyloxyverbindung im nachfolgenden Reaktionsschritt ein entsprechendes Zwischenprodukt für die Synthese einer linear anellierten Furanverbindung entsteht.

Andere Schutzgruppen, z. B. die Methylgruppe, können ebenfalls beim Aufbau linear anellierter Furoxanthone verwendet werden. Dieses Verfahren erfordert jedoch als Ausgangssubstanz ein 3-Hydroxyxanthon mit einer Methylgruppe in 4-Stellung. Das gewünschte Xanthon kann durch eine *Ullmann*-Reaktion aus einem zweiwertigen Phenol mit einer Methylgruppe in γ -Stellung, z. B. 2-Methylresorcinmonomethyläther, mit *o*-Chlorbenzoesäure erhalten werden. Das entstehende 3-Hydroxy-4-methylxanthon (**2 b**) trägt dann die Schutzgruppe in der richtigen Stellung. Die Hydroxylgruppe in **2 b** wird allyliert und der Allyläther anschließend einer *Claisen*-Umlagerung zum 2-Allyl-3-hydroxy-4-methylxanthon unterworfen. Dieses wird acetyliert, um eine Substitution im Kern während des nächsten Reaktionsschrittes, einer Bromierung, zu vermeiden. Diese anschließende Bromierung ergibt 2-(2',3'-Dibrompropyl)-3-acetoxy-4-methylxanthon (**2 f**). Der Ringschluß zum linear anellierten α -Methylfuroxanthon (**3 a**) wird schließlich durch Behandlung mit äthanolischer KOH ausgeführt.

Das vorliegende Verfahren wurde auch zur Darstellung des 2,7,11-Trimethyl-5-oxo-5*H*-furo[3,2-*b*]xanthens (**3 b**) angewendet. Zu diesem Zwecke wurde 2-Methylresorcinmonomethyläther mit 2-Chlor-5-methylbenzoesäure zu 4,7-Dimethyl-3-hydroxyxanthon (**2 h**) kondensiert und dieses dann der erwähnten Reaktionsfolge unterworfen.

Experimenteller Teil

1. Darstellung des 2,11-Dimethyl-5-oxo-5*H*-furo[3,2-*b*]xanthens (**3 a**)

2-Carboxy-2'-methyl-3'-methoxydiphenyläther (**1 a**)

Eine Lösung von 1,15 g Na in 20 ml absol. Alkohol wurde mit 6,9 g 2-Methylresorcinmonomethyläther, 7,8 g *o*-Chlorbenzoesäure und einer Spatelspitze Kupferbronze versetzt und das Reaktionsgemisch 2 Stdn. auf 180–200° erhitzt. Nach dem Abkühlen extrahierte man mit heißer 10proz. NaHCO₃-Lösung. Durch Ansäuern der klaren Bicarbonatlösung erhielt man die Diphenyläthercarbonsäure in Form farbloser Kristalle, die durch Kochen mit Wasser von nicht umgesetzter *o*-Chlorbenzoesäure befreit und dann abfiltriert wurden. Umkristallisation aus wäßrigem Alkohol lieferte rhombische Plättchen vom Schmp. 151°; Ausb. 2,4 g.

C₁₅H₁₄O₄. Ber. C 69,80, H 5,40. Gef. C 69,90, H 5,30.

3-Methoxy-4-methylxanthon (**2 a**)

Die 2,4 g Diphenyläthercarbonsäure **1 a** wurden in 25 ml eisgekühltem Acetylchlorid aufgelöst, 0,7 ml konz. H₂SO₄ tropfenweise zugesetzt und das Reaktionsgemisch dann 1 Stde. stehen gelassen. Nach dem Abdestillieren

des überschüssigen Acetylchlorids wurde das Reaktionsprodukt auf zerstoßenes Eis gegossen, das sich kristallin abscheidende Produkt abfiltriert und mit heißer NaHCO_3 -Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Farblose Nadeln (EtOH), Schmp. 173° , Ausb. 1,5 g.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Ber. C 75,00, H 5,00. Gef. C 75,03, H 5,31.

3-Hydroxy-4-methylxanthon (2b)

1,4 g **2a** wurden in 30 ml Xylol gelöst, 3,0 g AlCl_3 zugesetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsprodukt zersetzte man mit Eis und HCl und entfernte das Xylol anschließend durch eine Wasserdampfdestillation. Der erhaltene feste Rückstand wurde in 10proz. NaOH gelöst, filtriert und das Filtrat angesäuert. Das ausfallende 3-Hydroxy-4-methylxanthon wurde aus wäßrigem Alkohol umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 268° , Ausb. 1,2 g.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3$. Ber. C 74,33, H 4,43. Gef. C 74,61, H 4,26.

3-Acetoxy-4-methylxanthon wurde durch einstündiges Erhitzen von **2b** mit Acetanhydrid und einem Tropfen Pyridin unter Rückfluß erhalten. Farblose Nadeln aus EtOH, Schmp. 152° .

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4$. Ber. C 71,64, H 4,48. Gef. C 71,74, H 4,74.

3-Allyloxy-4-methylxanthon (2c)

1,0 g **2b** in 180 ml trockenem Aceton wurden mit 2,0 ml Allylbromid und 6 g frisch geglühtem K_2CO_3 8 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung des Reaktionsproduktes wurde von den anorganischen Salzen abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert: schmale Nadeln vom Schmp. 144° , Ausb. 1,0 g.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$. Ber. C 76,68, H 5,26. Gef. C 76,86, H 5,32.

2-Allyl-3-hydroxy-4-methylxanthon (2d)

0,65 g **2c** wurden 3 Stdn. in 10 ml frisch destill. Dimethylanilin zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, das Reaktionsgemisch mit verd. HCl. angesäuert und das sich kristallin abscheidende **2d** abfiltriert: farblose Nadeln aus wäßrigem Alkohol, Schmp. 165° , Ausb. 0,6 g.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$. Ber. C 76,68, H 5,26. Gef. C 76,91, H 5,16.

2-Allyl-3-acetoxy-4-methylxanthon (2e)

wurde durch 3stdg. Erhitzen unter Rückfluß aus 0,5 g **2d** und 10 ml Ac_2O in Gegenwart eines Tropfens Pyridin hergestellt. Das Reaktionsgemisch goß man in Eiswasser und filtrierte das sich in fester Form abscheidende **2e** ab. Umkristallisation aus EtOH, farblose Nadeln, Schmp. 153° , Ausb. 0,5 g.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Ber. C 74,01, H 5,19. Gef. C 73,86, H 5,00.

2-(2',3'-Dibrompropyl)-3-acetoxy-4-methylxanthon (2f)

Eine Lösung von 0,2 g Brom in 10 ml CHCl_3 wurde tropfenweise zu einer gut gerührten Lösung von 0,4 g **2e** in 25 ml CHCl_3 hinzugefügt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 150° , Ausb. 0,35 g.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Br}_2$. Ber. C 48,72, H 3,42. Gef. C 48,44, H 3,74.

2,11-Dimethyl-5-oxo-5H-furo[3,2-b]xanthen (3a)

0,234 g **2f** erhitzte man in einer Lösung von 0,28 g KOH in 8 ml 95proz. EtOH 2 Stdn. unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen mit Wasser verdünnt und mit verd. HCl angesäuert. Das ausfallende Furoxanthon wurde abfiltriert, mit 10proz. NaOH und schließlich mit Wasser gewaschen. Farblose Nadeln aus Alkohol, Schmp. 235°, Ausb. 0,12 g.

$C_{17}H_{12}O_3$. Ber. C 77,27, H 4,54. Gef. C 76,96, H 4,78.

2. Darstellung des 2,7,11-Trimethyl-5-oxo-5H-furo[3,2-b]xanthen (3b)

2-Carboxy-2',4-dimethyl-3'-methoxydiphenyläther (1b)

Eine Lösung von 1,15 g Na in 20 ml absol. Alkohol wurde mit 6,9 g 2-Methylresorcinmonomethyläther, 8,5 g 2-Chlor-5-methylbenzoesäure und einer Spatelspitze Kupferbronze versetzt und das Reaktionsgemisch 2 Stdn. auf 180—200° erhitzt. Nach Aufarbeitung (wie oben unter **1a** beschrieben) und Umkristallisation aus Alkohol erhielt man die Diphenyläthercarbonsäure in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 143°, Ausb. 3,0 g.

$C_{16}H_{16}O_4$. Ber. C 70,58, H 5,88. Gef. C 71,08, H 6,01.

4,7-Dimethyl-3-methoxyxanthon (2g)

An 2,0 g der Diphenyläthercarbonsäure in 20 ml Acetylchlorid wurde mittels 0,5 ml konz. H_2SO_4 die Ringschlußreaktion ausgeführt. Farblose Nadeln aus Alkohol, Schmp. 206—207°, Ausb. 1,1 g.

$C_{16}H_{14}O_3$. Ber. C 75,60, H 5,51. Gef. C 76,52, H 5,65.

4,7-Dimethyl-3-hydroxyxanthon (2h)

1,1 g 4,7-Dimethyl-3-methoxyxanthon in 20 ml Xylol wurde mit 3,0 g $AlCl_3$ versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus wäßrigem Alkohol erhielt man **2h** in Form blaßgelber Nadeln vom Schmp. 255°, Ausb. 0,9 g.

$C_{15}H_{12}O_3$. Ber. C 75,01, H 5,00. Gef. C 75,40, H 5,25.

4,7-Dimethyl-3-acetoxxyxanthon wurde durch Erhitzen des Hydroxyxanthon mit Ac_2O und einem Tropfen Pyridin dargestellt. Farblose Nadeln (EtOH), Schmp. 155°.

$C_{17}H_{14}O_4$. Ber. C 72,35, H 4,96. Gef. C 72,17, H 4,81.

4,7-Dimethyl-3-allyloxyxanthon (2i)

1,0 g 4,7-Dimethyl-3-hydroxyxanthon erhitzte man in 130 ml trockenem Aceton mit 2 ml Allylbromid und 5 g frisch geglühtem K_2CO_3 12 Stdn. unter Rückfluß. Die Lösung der Reaktionsprodukte wurde von den anorg. Salzen abfiltriert; nach Aufarbeitung erhielt man den Allyläther als farblose Substanz. Stäbchen aus EtOH, Schmp. 151°, Ausb. 1,0 g.

$C_{18}H_{16}O_3$. Ber. C 77,14, H 5,71. Gef. C 76,82, H 6,00.

4,7-Dimethyl-2-allyl-3-hydroxyxanthon (2j)

0,8 g **2i** wurden in 16 ml frisch destill. Dimethylanilin 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Ansäuern des abgekühlten Reaktionsgemisches

schied sich farbloses **2j** ab; nach dem Umkristallisieren aus Alkohol farblose Nadeln, Schmp. 142°, Ausb. 0,7 g.

$C_{18}H_{16}O_3$. Ber. C 77,14, H 5,71. Gef. C 77,25, H 5,73.

4,7-Dimethyl-2-allyl-3-acetoxyanthon (2k)

0,6 g **2j** wurden durch 2stdg. Rückflußkochen mit 8 ml Ac_2O und einem Tropfen Pyridin acetyliert. Farblose Nadeln aus Alkohol, Schmp. 144°, Ausb. 0,61 g.

$C_{20}H_{18}O_4$. Ber. C 74,52, H 5,59. Gef. C 74,73, H 6,01.

4,7-Dimethyl-2-(2',3'-dibrompropyl)-3-acetoxyanthon (2l)

0,64 g **2k** in 30 ml $CHCl_3$ wurden durch tropfenweise Zugabe von 0,32 g Brom in 15 ml $CHCl_3$ bromiert. Farblose Nadeln aus Eisessig, Schmp. 220°, Ausb. 0,6 g.

$C_{20}H_{18}O_4Br_2$. Ber. C 49,79, H 3,74. Gef. C 49,64, H 3,74.

2,7,11-Trimethyl-5-oxo-5H-furo[3,2-b]xanthen (3b)

0,4 g der Dibromverbindung **2l** wurden in einer Lösung von 0,5 g KOH in 10 ml Alkohol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, sodann abgekühlt und angesäuert. Das ausfallende Furoxanthon wurde abfiltriert, mit 10proz. NaOH und dann mit Wasser gewaschen. Farblose Stäbchen aus Alkohol, Schmp. 228°, Ausb. 0,2 g.

$C_{18}H_{14}O_3$. Ber. C 77,71, H 5,04. Gef. C 77,88, H 4,78.

Wir danken Herrn Prof. S. Siddappa für sein stetes Interesse an dieser Arbeit und dem Council of Scientific and Industrial Research in New Delhi für ein Junior Reserach Fellowship, welches Y. S. Agasimundin die Teilnahme an dieser Arbeit ermöglichte.