

Trimethoxyphenylverbindungen, IX¹⁾

Borheterocyclen in der präparativen Naturstoffchemie: Eine einfache Synthese des Aurentiacins²⁾

Günter P. Schiemenz* und Uwe Schmidt

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel,
Olshausenstraße 40–60, D-2300 Kiel

Eingegangen am 15. März 1982

2,4,6-Trimethoxytoluol ergab mit $C_6H_5-X-CO_2H$ ($X = CH=CH, CH_2-CH_2$) und Bortrifluorid unter selektiver Entmethylierung kristalline Borheterocyclen. Deren Hydrolyse lieferte Aurentiacin (**3b**) und Dihydroaurentiacin (**3c**). 4-Hydroxy-2,6-dimethoxytoluol nahm einen (2-Phenylpropionyl)-Rest ohne, unter verschärften Bedingungen einen zweiten mit gleichzeitiger Entmethylierung auf. Der zweite Acylrest wurde leicht wieder abgespalten.

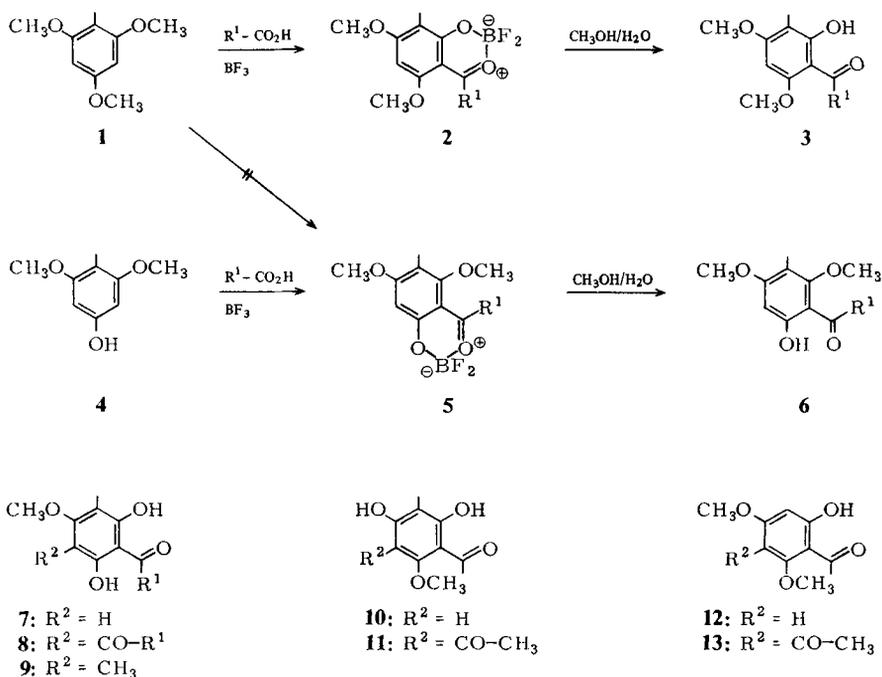
Trimethoxyphenyl Compounds, IX¹⁾. – Boron Heterocycles in Preparative Natural Products Chemistry: A Simple Synthesis of Aurentiacin²⁾

2,4,6-Trimethoxytoluene, $C_6H_5-X-CO_2H$ ($X = CH=CH, CH_2-CH_2$), and boron trifluoride reacted, by selective demethylation, to give crystalline boron heterocycles and, by subsequent hydrolysis, aurentiacin (**3b**) and dihydroaurentiacin (**3c**). 2-Phenylpropionic acid acylated 4-hydroxy-2,6-dimethoxytoluene without demethylation. Under more vigorous conditions, diacylation occurred which was accompanied by demethylation. The second acyl group was easily lost.

Aurentiacin (2'-Hydroxy-4',6'-dimethoxy-3'-methylchalcon, **3b**) wurde 1975 aus *Didymocarpus aurentiaca*³⁾ und seither aus *Pityrogramma triangularis* var. *pallida*⁴⁾ und *Myrica pensylvanica*⁵⁾ isoliert. Zur Synthese von **3b** hatten Brockmann und Maier⁶⁾ 2,4,6-Trihydroxyacetophenon mit Methyljodid methyliert und das in 27proz. Ausbeute entstandene **3d** mit Benzaldehyd kondensiert; die Ausbeute über beide Stufen lag unter 10%. Adityachaudhury et al.³⁾ bestätigten die Angaben zum ersten Schritt und gaben für den zweiten keine Ausbeute an; die Aufarbeitung schloß eine Chromatographie ein.

Wir hatten gefunden, daß 2,4,6-Trimethoxytoluol (**1**) mit Isobuttersäure und Bortrifluorid unter Acylierung und gleichzeitiger selektiver Entmethylierung ausschließlich zwischen dem eintretenden Isobutyryl-Rest und der Ring-Methylgruppe den Borheterocyclus **2a** bildet, der glatt zum Baeckeol (**3a**) hydrolysiert¹⁾. Nach diesem Vorbild ließen wir **1** in BF_3 -Diethyletherat mit Zimtsäure zum Borheterocyclus **2b** reagieren, der in Methanol/Wasser zu **3b** hydrolysierte. Die Ausbeute über beide Stufen betrug 88%; das Produkt fiel unmittelbar sehr rein an. Da Aurentiacin in 96proz. Ausbeute an der C=C-Doppelbindung hydriert wurde⁷⁾, repräsentiert unser Weg auch eine sehr ergiebige und einfache Synthese von **3c**, das einerseits 1977 aus *Myrica gale* isoliert, anderer-

seits aus Phloroglucin in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 5% synthetisiert wurde⁷⁾. Alternativ setzten wir **1** und 2-Phenylpropionsäure in BF_3 -Diethyletherat zu 64% **2c** um, dessen Hydrolyse 90% **3c** lieferte.



	R^1
a	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
b	$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$
c	$\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
d	CH_3

Robertson et al.⁸⁾ glaubten **3c** durch Hoesch-Acylierung des sehr schlecht zugänglichen 2,4-Dihydroxy-6-methoxytoluols mit 2-Phenylpropionitril an C-3 (28% Ausbeute) und anschließende Methylierung mit Methyljodid (ohne Ausbeuteangabe) hergestellt zu haben. Ein Präparat mit gleichem Schmelzpunkt ($144-145^\circ\text{C}$) erhielten sie durch gleichartige Hoesch-Reaktion von Methylphloroglucin (31% Ausbeute) und folgende Alkylierung mit CH_3I ($>75\%$ Ausbeute), jedoch gaben sie für dieses die Struktur des Isomeren **6c** an. Beide Synthesewege sind nicht eindeutig: Im Phloroglucin-dimethylether werden die verschiedenen Ringpositionen praktisch statistisch formyliert⁹⁾; der Monomethylether nimmt eine Formylgruppe bevorzugt zwischen HO- und CH_3O - und nur in geringem Maße zwischen den beiden HO-Gruppen auf¹⁰⁾. Die Hoesch-Benzoylierung erfolgt beim Dimethylether überwiegend zwischen den beiden CH_3O -Gruppen, beim Monomethylether ausschließlich zwischen HO und CH_3O ¹¹⁾. Demnach kommt für das Produkt des ersten Weges auch die Formel des Isomeren **6c** in Betracht.

Andererseits widerspricht beim zweiten Weg die bevorzugte Methylierung der gehinderten 2-Position jeder Erfahrung¹²⁾; hier sollte also nicht **6c**, sondern **3c** entstehen. Mit dessen Formel ist der Schmelzpunkt in beiden Fällen verträglich, jedoch besteht die Möglichkeit, daß **3c** und **6c** praktisch gleiche Schmelzpunkte haben.

Da die publizierten Eigenschaften⁸⁾ keine Entscheidung zuließen, klärten wir die Unstimmigkeit durch Synthese von **6c**. **4** ergab in der 2-Phenylpropionsäure-Schmelze mit BF_3 den Borheterocyclus **5c**, der ohne Isolierung in das sehr schwer kristallisierende **6c** vom Schmp. 51–52 °C übergeführt wurde; die Ausbeute über beide Stufen betrug 84%. **6c** zeigte mit Eisen(III)-chlorid eine rote, unser **3c**-Präparat eine grüne Färbung ebenso wie der von Robertson et al.⁸⁾ für **6c** gehaltene Stoff. Damit ist gezeigt, daß auf beiden von Robertson et al.⁸⁾ beschriebenen Wegen **3c** entsteht. Gleichzeitig sichern die unterschiedlichen Eigenschaften der Isomeren ab, daß **1** auch bei der Acylierung mit 2-Phenylpropionsäure ausschließlich an der von der Baeckeol- und Aurentiacin-Synthese bekannten Stelle entmethyliert wird.

Nach Reaktion von **4** mit 2-Phenylpropionsäure unter verschärften Bedingungen isolierten wir in mäßigen Ausbeuten die Phloracylophenon-*monomethylether* **7c** und **8c**. Die Reaktion ist insofern von Interesse, als Verbindungen dieses Typs zusammen mit den Dimethylethern als Pflanzeninhaltsstoffe vorkommen, z. B. **9c** neben **3c** in *Myrica gale*¹³⁾.

Da **10** mit Acetanhydrid/Bortrifluorid glatt zur Diacetylverbindung **11** reagiert¹⁴⁾, könnte an sich **8c** über **7c** entstanden sein. Dieser Weg würde aber die Entmethylierung eines Phloracylophenon-*dimethylethers* voraussetzen; eine solche haben wir beim Baeckeol und ähnlichen Systemen sonst nie beobachtet. Andererseits verlieren Diacylphloroglucine und ihre Methylether in Gegenwart von Lewis- und Protonsäuren sowie auch Basen – zum Teil schon unter milden Bedingungen – leicht einen ihrer Acylreste¹⁴⁾; z. B. geht **13** in Gegenwart von BF_3 -Diethyletherat und etwas Essigsäure in **12** über¹⁴⁾. Die Bildung von **7c** und **8c** aus **4** erklärt sich dann zwanglos so, daß zunächst **5c** entsteht und dieses eine weitere Acylierung erlebt. Hierbei kommt es, da **5c** anders als **4** keine freie HO-Gruppe hat, wie bei der Synthese von **3a–c** aus **1** zur Entmethylierung. Die Hydrolyse eines zunächst gebildeten borheterocyclischen Systems führt zu **8c** bzw. bei Verlust des zweiten Acylrests zu **7c**.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie für die Förderung der Arbeit, Herrn Professor Dr. E. Wollenweber (Darmstadt) für eine aus *Myrica pensylvanica* isolierte Probe Aurentiacin.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders angegeben, im Apparat nach Tottoli bestimmt und sind nicht korrigiert. – Die Elementaranalysen wurden in den Mikroanalytischen Laboratorien Beller (Göttingen) und Dr. Pascher (Bonn) ausgeführt. – Die IR-Spektren wurden in KBr mit dem Spektrometer Perkin-Elmer 421, die ¹H-NMR-Spektren in CDCl_3 oder $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ mit $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ als internem Standard teils bei 60 MHz (Gerät: Varian A-60), teils bei 90 MHz (Gerät: Varian EM 390), das Massenspektrum mit einem Atlas-CH-4-Gerät aufgenommen.

2,2-Difluor-5,7-dimethoxy-8-methyl-4-(2-phenylvinyl)-1-oxa-3-oxonia-2-boratanaphthalin (2b): Eine Mischung von 1.01 g (5.55 mmol) **1**, 3.0 g (20 mmol) Zimtsäure und 25 ml BF₃-Diethyletherat wurde 5 h auf 80°C erwärmt. Nach 12stdg. Stehenlassen bei 20°C waren 1.1 g rotes **2b** auskristallisiert. Aus der Mutterlauge schieden sich in mehreren Tagen bei 5°C weitere 0.7 g ab, Gesamtausb. 1.80 g (94%); Schmp. 264–267°C (Rohprodukt und umkrist. aus Benzol/Dichlormethan), 274–278°C (Zers., aus Aceton).

C₁₈H₁₇BF₂O₄ (346.1) Ber. C 62.46 H 4.95 B 3.12 Gef. C 62.32 H 4.97 B 3.11

2'-Hydroxy-4',6'-dimethoxy-3'-methylchalcon (Aurentiacin, 3b): Eine Suspension von 2.14 g (6.18 mmol) **2b** in 50 ml Methanol/Wasser (4:1) wurde bei 50°C 1 h gerührt; die roten Kristalle (**2b**) gingen dabei in orangefarbene, feine Nadeln vom Schmp. 139°C über: 1.72 g (93%) **3b**, Schmp. und Misch.-Schmp. mit Aurentiacin (Schmp. 142–143°C) aus *Myrica pensylvanica*³⁾: 142–143°C (Kofler-Mikroheiziisch) (Lit. 137–138°C⁴⁾, 140–141°C³⁾. Die IR-Spektren des Syntheseprodukts und des Naturstoffs stimmen überein. – ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 2.01 (s; 3H, arom. CH₃), 3.85 (s; 3H, OCH₃), 3.90 (s; 3H, OCH₃), 5.96 (s; 1H, Aromaten-H), 7.35–7.60 (m; 5H, C₆H₅), 7.8 (2dc, J = 16 Hz; 2H, CH=CH); 14.01 (s; 1H, OH).

2,2-Difluor-5,7-dimethoxy-8-methyl-4-(2-phenylethyl)-1-oxa-3-oxonia-2-boratanaphthalin (2c): Eine anfangs gelbe Lösung von 1.29 g (7.09 mmol) **1** und 3.0 g (20 mmol) 2-Phenylpropionsäure in 25 ml BF₃-Diethyletherat wurde während 5 h bei 80°C rotbraun. Nach dem Abkühlen schieden sich innerhalb von 12 h gelbe Kristalle ab, nach Umkrist. aus Benzol 1.57 g (64%) **2c**, Schmp. 188–189°C. Die leichter als **2a** hydrolysierende Verbindung ergab einen zu hohen C-Wert. – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 2.00 (s; 3H, arom. CH₃), 3.0–3.4 (m; 4H, CH₂–CH₂), 3.93 (s; 3H, OCH₃), 3.96 (s; 3H, OCH₃), 5.98 (s; 1H, Aromaten-H), 7.23 („s“; 5H, C₆H₅).

C₁₈H₁₉BF₂O₄ (348.2) Ber. C 62.10 H 5.50 B 3.10 Gef. C 62.97 H 5.73 B 2.96

2'-Hydroxy-4',6'-dimethoxy-3'-methyl-2-phenylpropiophenon (3c): 0.36 g (1.03 mmol) **2c** gingen beim Erwärmen in ca. 10 ml Methanol/Wasser (4:1) in 0.28 g (90%) blaßgelbe Kristalle von **3c** über; Schmp. 143–144°C (Lit.⁷⁾ 146–147°C). FeCl₃-Reaktion: grün. – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 2.03 (s; 3H, arom. CH₃), 3.0–3.4 (m; 4H, CH₂–CH₂), 3.9 („s“; 6H, 2 OCH₃), 5.99 (s; 1H, Aromaten-H), 7.30 („s“; 5H, C₆H₅), 14.26 (s; 1H, OH).

6'-Hydroxy-2',4'-dimethoxy-3'-methyl-2-phenylpropiophenon (6c): Eine Schmelze von 1.18 g (7.02 mmol) **4** und 30.0 g (200 mmol) 2-Phenylpropionsäure wurde bei 50°C innerhalb von 4 min mit BF₃-Gas gesättigt, nach 2.5 h nachgesättigt und insgesamt 5 h bei 50°C belassen. Bei der Zugabe von Eis zum erkalteten Gemisch fiel ein gelbes Produkt aus, dessen Etherlösung zunächst mit festem NaHCO₃ entsäuert und dann mit wäßr. NaHCO₃ von 2-Phenylpropionsäure befreit wurde. Aus dem Rückstand der Etherphase, einem braunen Öl, wurden durch SC an Kieselgel mit CH₂Cl₂ 1.77 g (84%) **6c** als hellgelbes Öl abgetrennt, das innerhalb mehrerer Monate kristallisierte; Schmp. 51–52°C (aus *n*-Hexan bei –15°C). FeCl₃-Reaktion: rot (in C₂H₅OH), braun (auf der Dünnschicht-Fertigfolie F 1500/LS 254 der Fa. Schleicher & Schüll). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 2.04 (s; 3H, arom. CH₃), 3.0–3.4 (m; 4H, CH₂–CH₂), 3.68 (s; 3H, OCH₃), 3.83 (s; 3H, OCH₃), 6.25 (s; 1H, Aromaten-H), 7.23 („s“; 5H, C₆H₅), 13.35 (s; 1H, OH). – MS (70 eV): *m/e* = 300 (12%, M⁽⁺⁾).

C₁₈H₂₀O₄ (300.4) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 71.95 H 6.67

2',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-3'-methyl-2-phenylpropiophenon (7c) und 2,4-Dihydroxy-6-methoxy-3,5-bis(2-phenylpropionyl)toluol (8c): Eine Schmelze von 1.00 g (5.95 mmol) **4** und 30.0 g (200 mmol) 2-Phenylpropionsäure wurde bei 80°C innerhalb von 2 min mit BF₃-Gas gesättigt, nach 90 min innerhalb von 10 min nachgesättigt und 5 h bei 80°C belassen. Die Aufarbeitung, wie

für **6c** beschrieben, führte zu einem gelbbraunen Öl, aus dem durch SC an Kieselgel mit CH_2Cl_2 250 mg (15%) **7c** (hellgelb, Schmp. 169–171 °C, aus Methanol/Wasser) und 273 mg (11%) **8c** (fast farblos, Schmp. 90 °C, aus Methanol) isoliert wurden. – **7c**: $^1\text{H-NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 90 MHz]: $\delta = 1.93$ (s; 3H, arom. CH_3), 3.0–3.4 (m; 4H, CH_2-CH_2), 3.81 (s; 3H, OCH_3), 6.13 (s; 1H, Aromaten-H), 7.26 („s“, 5H, C_6H_5), 9.9 (s; breit; 1H, OH), 13.4 (s; breit; 1H, OH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (286.3) Ber. C 71.31 H 6.34 Gef. C 71.51 H 6.31

8c: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta = 2.08$ (s; 3H, arom. CH_3), 3.0–3.4 (m; 8H, $2\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.73 (s; 3H, OCH_3), 7.27 („s“, 10H, 2 C_6H_5), 14.94 (s; 1H, OH), 15.60 (s; 1H, OH).

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (418.5) Ber. C 74.62 H 6.26 Gef. C 74.68 H 6.13

- ¹⁾ VIII. Mitteil.: *G. P. Schiemenz* und *U. Schmidt*, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1514.
- ²⁾ Teil eines Vortrags auf der Chemiedozententagung am 26. März 1980 in Erlangen.
- ³⁾ *N. Adityachaudhury*, *A. K. Das*, *A. Choudhury* und *P. L. Daskanungo*, *Phytochemistry* **15**, 229 (1976).
- ⁴⁾ *E. Wollenweber*, *C. Rehse* und *V. H. Dietz*, *Phytochemistry* **20**, 1167 (1981); vgl. *E. Wollenweber*, *J. Walter* und *G. Schilling*, *Z. Pflanzenphysiol.* **104**, 161 (1981).
- ⁵⁾ *E. Wollenweber* und *G. Kohorst*, 1982 (unveröffentlicht).
- ⁶⁾ *H. Brockmann* und *K. Maier*, *Liebigs Ann. Chem.* **535**, 149 (1938); 1. Stufe nach *F. A. Curd* und *A. Robertson*, *J. Chem. Soc.* **1933**, 437.
- ⁷⁾ *K. E. Malterud*, *T. Anthonsen* und *G. B. Lorentzen*, *Phytochemistry* **16**, 1805 (1977).
- ⁸⁾ *A. McGookin*, *A. Robertson* und *T. H. Simpson*, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2021.
- ⁹⁾ *W. Gruber*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **76**, 135 (1943).
- ¹⁰⁾ *P. Karrer* und *A. Bloch*, *Helv. Chim. Acta* **10**, 374 (1927); *P. Karrer* und *A. Helfenstein*, ebenda **10**, 789 (1927).
- ¹¹⁾ *P. Karrer* und *N. Lichtenstein*, *Helv. Chim. Acta* **11**, 789 (1928).
- ¹²⁾ Vgl. z. B. *W. A. Orth* und *W. Riedl*, *Liebigs Ann. Chem.* **663**, 83 (1963).
- ¹³⁾ *T. Anthonsen*, *I. Falkenberg*, *M. Laake*, *A. Midelfart* und *T. Mortensen*, *Acta Chem. Scand.* **25**, 1929 (1971).
- ¹⁴⁾ *F. M. Dean* und *A. Robertson*, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1241.

[47/82]