

Acetogenine Isochinolin-Alkaloide, 5¹⁾

Aufbau und Cyclisierung terminal geschützter β -Pentaketone: Erste Synthese des Aloenin-Aglycons

Gerhard Bringmann* und Stephan Schneider

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléansring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 15. Juli 1984

Das Monoacetal **6b** und das Diacetal **6c**, Derivate des freien β -Pentaketons **6a**, werden aus einfachen Vorstufen durch Esterkondensation dargestellt. Die spezifische Cyclisierung von **6b** zu dem Resorcin-Derivat **15a** wird zu einem ersten Syntheseweg zum Aglycon **2b** des biologisch aktiven Bitterglucosids Aloenin (**2a**) ausgebaut. Noch enger an der Biosynthese orientiert ist der dadurch besonders stufenarme zweite Zugang zu **2b** über die nur minimal geschützte β -Polycarbonsäure **20**.

Acetogenin Isoquinoline Alkaloids, 5¹⁾. – Preparation and Cyclization of Terminally Protected β -Pentaketones: First Synthesis of the Aloenin Aglycone

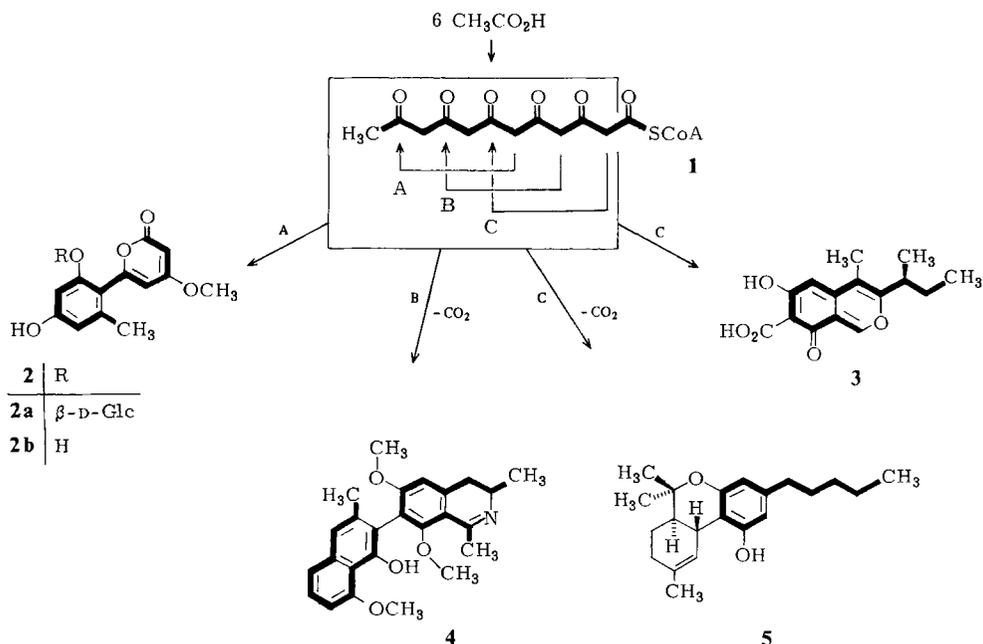
The monoacetal **6b** and the diacetal **6c**, derivatives of the free β -pentaketone **6a**, are synthesized from simple precursors by ester condensation reactions. The specific cyclization of **6b** to the resorcinol **15a** is further developed to a first synthetic way to the aglycone **2b** of the biologically active bitter glucoside aloenin (**2a**). More closely orientated along the biosynthesis is the second, especially short access to **2b** via the minimally protected β -polyketo acid **20**.

Die Erkenntnis, daß die Natur sich bei der Biogenese der ständig noch anwachsenden Zahl bekannt gewordener Strukturen auf die Verwendung nur weniger, teilweise periodisch aufgebaute Schlüsselbausteine beschränkt, lieferte die Vorlage zu einer Fülle leistungsstarker Naturstoffsynthesen²⁾. So ist die aktivierte β -Pentaketosäure **1** als biogenetischer Vorläufer einer ganzen Reihe unterschiedlichster Naturstoffe anzusehen, zu denen u. a. das Bitterglucosid Aloenin³⁾ (**2a**), das spasmolytisch wirksame Ancistrocladidin⁴⁾ (**4**), psychoaktive Haschisch-Inhaltsstoffe wie das Cannabinoid⁵⁾ **5** und der phytotoxische Pilzmetabolit Ascochitin⁶⁾ (**3**) gehören. Diese von der Natur aus **1** erzeugbare strukturelle Vielfalt verdeutlicht das präparative Potential solcher labiler Intermediate, das es durch chemische Eindämmung der Ringschlußmöglichkeiten auch *in vitro*, etwa mit Hilfe von Schutzgruppen, zu erschließen gilt.

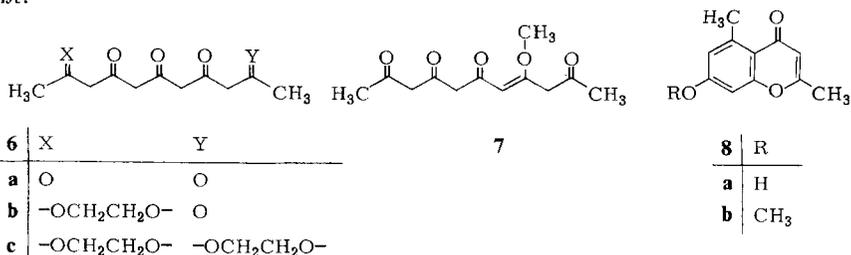
Methoden zur Darstellung und gezielten Kondensation hochreaktiver Polycarbonsäureverbindungen, z. B. von Heptaketonen, wurden in den letzten Jahren vor allem von Harris et al.⁷⁾ entwickelt. Dagegen ist das Cyclisierungsverhalten von β -Pentaketonen und ihren Derivaten weit weniger untersucht^{8,9)} und konnte vor unseren Arbeiten^{10,11)} zu keiner Naturstoffsynthese genutzt werden, da die intramolekulare Kondensation des Stammkörpers **6a**, der zudem nur in schlechter Ausbeute zugänglich ist, sich nicht auf

einer monocyclischen, synthetisch verwertbaren Zwischenstufe anhalten läßt, sondern direkt zum nicht natürlich vorkommenden Chromon **8a**⁸⁾ führt. In ähnlicher Weise reagiert der intermediär formulierte Enolether **7** unmittelbar zum Methylether **8b**⁹⁾.

Biogenetische Faltungstypen ausgewählter Hexaketide



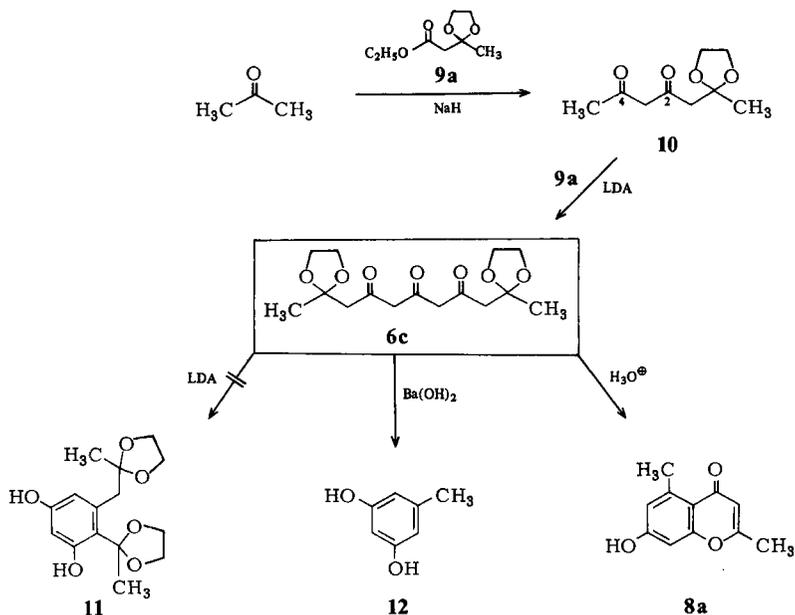
Wir beschreiben hier die zuvor auszugsweise berichtete¹²⁾ Darstellung der neuen Pentaketon-Abkömmlinge **6b** und **6c** sowie des Pentaketosäure-Derivats **20**, deren Cyclisierungsverhalten sich zur ersten Totalsynthese des Aloenin-Aglycons (**2b**) nutzen läßt.



Aufbau und Cyclisierung terminal acetalisierter β-Pentaketone

Eine wirksame Unterdrückung des üblichen doppelten Ringschlusses zu **8a** versprechen wir uns von der Acetalisierung der beiden äußeren Ketogruppen von **6a**. Für den Aufbau eines solchen neuen Diacetals **6c** wählten wir aus mehreren denkbaren Strate-

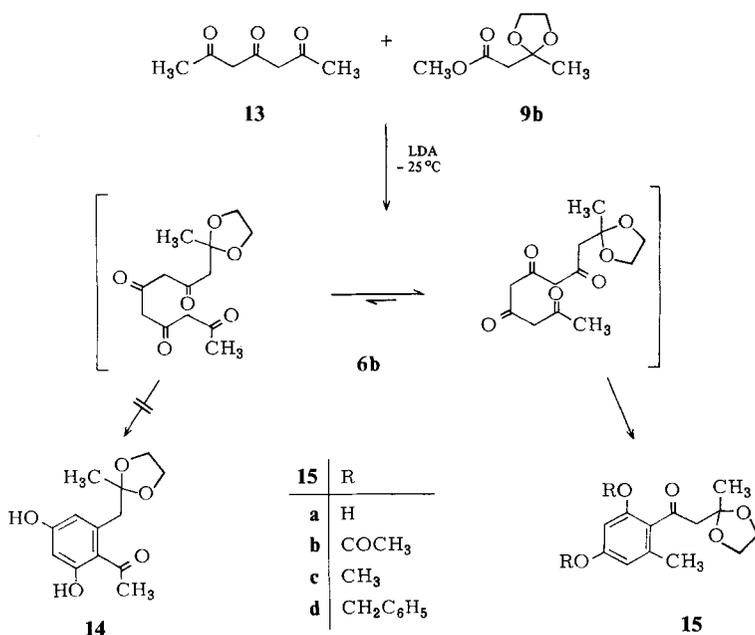
gien die doppelte Acylierung von Aceton mit dem geschützten Acetessigester **9a**. Dabei bewährt sich eine zweistufige Reaktionsführung, bei der das zunächst entstehende Diketeton **10** isoliert und – nach erneuter zweifacher Deprotonierung – nochmals acyliert wird, gegenüber der verlockend erscheinenden doppelten Acylierung von Aceton im Eintopfverfahren, das auch bei genau kontrollierter sukzessiver Basenzugabe zur Erzeugung des Dianions von **10** wesentlich schlechtere Ergebnisse liefert.



Das so anfallende, gut handhabbare kristalline Diacetal **6c** erweist sich als erstaunlich reaktionsträge. So läßt es sich zwar mit verschiedenen Basen leicht deprotonieren, nicht aber durch intramolekulare Aldolreaktion zu **11** ringschließen. Unter drastischen Bedingungen mit nucleophilen Basen wie Bariumhydroxid tritt in geringen Mengen die Bildung von Phenolen auf, mit Orcin (**12**) als Hauptprodukt, dessen Entstehung den vollzogenen Bruch der Kohlenstoffkette von **6c** durch basische Deacetalisierung und C-C-Spaltung anzeigt. Dagegen erfolgt säurekatalysiert schon bei Raumtemperatur die Cyclisierung zum Chromon **8a**.

Die Ursache für die besonders ausgeprägte Reaktionsträgheit von **6c** kann in der sterischen Abschirmung der ohnehin nur einfach aktivierten Methylenposition C-3 gesehen werden. Daher wäre zu erwarten, daß ein sterisch und elektronisch stärker aktiviertes Monoacetal **6b** wesentlich leichter und ohne Verlust der Schutzgruppe cyclisiert, wobei dann allerdings von vornherein mit zwei verschiedenen Faltungstypen zu rechnen ist.

Da es nicht gelingt, das Tetraketone **6b** durch vorsichtige Deacetalisierung von **6c** abzufangen, wurde **6b** durch Kondensation des geschützten Acetessigesters **9b** mit Diacetylaceton (**13**) aufgebaut, wobei die hohe Nucleophilie des Trianions von **13** die Umsetzung bei tiefer Temperatur gestattet.



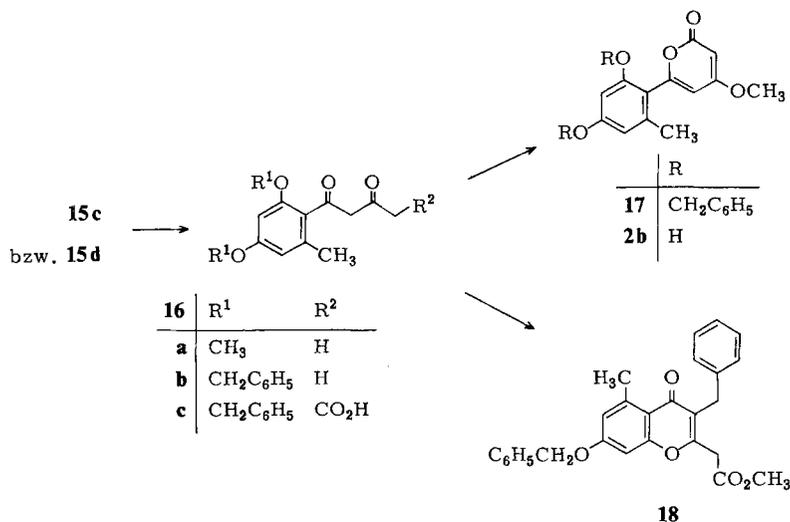
Das so gebildete Monoacetal **6b** zeigt erwartungsgemäß eine erheblich höhere Reaktivität als das Diacetal **6c**. Unter den genau einzuhaltenden Herstellungs- und Aufarbeitungsbedingungen, bestehend aus einer kurzen hydrolytischen Behandlung der zur Trockne eingegangenen Reaktionsmischung bei 0°C, Neutralisation (pH = 6), Gefrier-trocknung und anschließender Säulenfiltration über Kieselgel, erfolgt die Cyclisierung und Aromatisierung zu fast ausschließlich *einem* phenolischen Produkt, dessen Spektren im Einklang mit der Struktur **15a** sind. Zur Absicherung dieser Struktur wurde **15a** säurekatalysiert zum Chromon **8a** umgesetzt, das auch bei einer zu langen hydrolytischen Aufarbeitung der voranstehend beschriebenen Kondensationsreaktion entsteht. Zum weiteren Beweis der monocyclischen Struktur von **15a** kann sein Dimethylether **15c** zu dem literaturbekannten³⁾ Diketon **16a** deacetalisiert werden.

Hinweise auf die alternative Cyclisierung zum Acetylresorcin **14** – denkbare Synthesestufe beider Molekülhälften des Ancistrocladidins (**4**) – ergeben sich bei der Analyse der Reaktionsprodukte nicht. Zur Erklärung dieses überraschend selektiven Verhaltens von **6b** können bei annähernd gleichen elektronischen Voraussetzungen für beide Ringschlußtypen allenfalls sterische Gründe herangezogen werden. Offensichtlich geht von den zwei etwa gleich langen, am entstehenden Sechsring **14** befindlichen Substituenten eine größere gegenseitige sterische Hinderung aus als bei der unsymmetrischeren Anordnung wie in **15** mit der wenig raumbeanspruchenden Methylgruppe und dem jetzt sehr weit entfernten Acetalring.

Biomimetische Synthesen des Aloenin-Aglycons (**2b**)

Der für **6b** gefundene Faltungstyp wird auch von der Natur bei der Biosynthese des Antihistamin-ähnlich wirksamen Bitterglucosids Aloenin (**2a**) realisiert. Aloenin (**2a**)

kommt zusammen mit seinem Aglycon und Biosynthesevorläufer¹³⁾ **2b** in *Aloe arborescens* var. *natalensis* vor¹⁴⁾, dessen Extrakte von volksmedizinischer Bedeutung sind. Uns gelang nun, ausgehend von dem hier gefundenen spezifischen Cyclisierungsverhalten der endständig acetalisierten reaktiven β -Polycarbonylkette **6b**, eine erste, zugleich biomimetische Synthese des Aloenin-Aglycons (**2b**), die die erst kürzlich revidierte Struktur dieses Naturstoffs bestätigt.



Bei unserem Verfahren wird das im Cyclisierungsprodukt **15d** gegenüber dem Naturstoff **2b** noch fehlende Carboxyl-Kohlenstoffatom durch Carboxylierung des aus **15d** nach säurekatalysierter Deacetalisierung erhältlichen Diketons **16b** über dessen Dilithiumsalz eingeführt. Der erwünschte zweite Ringschluß der labilen intermediären β , δ -Diketosaure **16c** zum Aloenin-Gerüst gelingt mit herkömmlichen Reagenzien wie Acetanhydrid¹⁵⁾ nur in Spuren. Signifikant ist bei dieser Reaktion die Wanderung einer Benzylgruppe¹⁶⁾ aus der zu schützenden Sauerstoffposition in die Seitenkette, wobei – wieder unter Chromon-Ringschluß – **18** entsteht.

Optimale Ausbeuten an Benzyl-geschütztem Aglycon **17** werden hier mit der verbesserten Reagenskombination Triphenylphosphan/1,2-Dibromtetrachlorethan¹⁷⁾ erzielt, einer bei wesentlich tieferen Temperaturen einsetzbaren Variante des bewährten Kondensationsreagens Triphenylphosphan/Tetrachlorkohlenstoff¹⁸⁾.

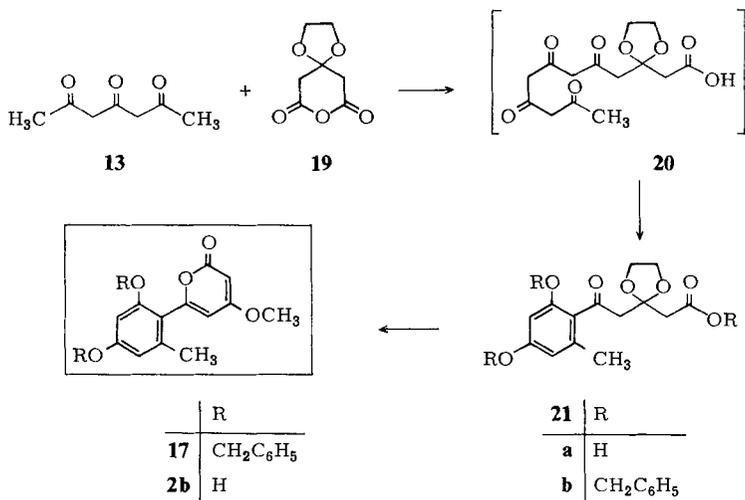
Statt verlustreich das in **15d** noch fehlende Carboxyl-C-Atom nachträglich in das bereits vorcyclisierte Kohlenstoffgerüst einzuführen, ist es verlockend, trotz der zu erwartenden Instabilität die gesamte, nur minimal geschützte Polyketosaure **20** in nur *einem* Schritt aufzubauen und zu **21** zu cyclisieren.

Dies gelingt erstaunlich einfach durch Kondensation des Trianions von Diacetylaceton (**13**), in diesem Falle mit dem gut zugänglichen¹⁹⁾ Anhydrid **19** unter den Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen wie zuvor bei der Herstellung des Polyketons **6b**.

Das Tribenzylderivat **21b** läßt sich wider Erwarten nicht ohne Decarboxylierung zum Diketon **16b** deacetalisieren, während der Versuch, zunächst durch 5proz. methanoli-

sche Kalilauge die Esterfunktion zu spalten, erfreulicherweise unmittelbar zum *O*-methylierten α -Pyrone **17**, dem geschützten Aloenin-Aglycon führt. Aus diesem wird nun das Aglycon **2b** selbst durch katalytische Hydrierung quantitativ freigesetzt, identisch in allen analytischen und spektroskopischen Daten mit der angestrebten Struktur und den publizierten Werten³⁾ des Naturstoffs.

Diese enorm verkürzte Reaktionssequenz, die der Biosynthese des Aloenins (**2a**) sehr nahe kommen dürfte, unterstreicht eindrucksvoll das präparative Potential labiler β -Polycarbonylverbindungen.



Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die finanzielle Unterstützung dieses Forschungsvorhabens.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (korrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop. – IR: Geräte Perkin-Elmer 421 und 298. – ¹H-NMR: Geräte Jeol JNM-PMX 60 und Bruker WM 300; TMS als innerer Standard. – MS: Varian MAT SM-1 und CH-7, 70 eV, Direkteinlaß. – Elementaranalysen: Gerät Perkin-Elmer 240; Trocknung bei 25°C i. Hochvak. – DC: Kieselgel-Fertigfolien F₂₅₄ (Merck). – SC: Kieselgel 0.063 – 0.2 mm (Merck).

1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2,4-pentandion (**10**): Zu einer Suspension von 2.0 g (83 mmol) Natriumhydrid in 60 ml wasserfreiem Cyclohexan tropft man bei 25°C innerhalb von 1 h eine Lösung von 25.8 g (148 mmol) **9a** in 4.8 g (83 mmol) wasserfreiem Aceton. Nach 2stdg. Rückflußerhitzen wird auf 0°C abgekühlt und nach weiterer Zugabe von 2.0 g (83 mmol) Natriumhydrid und 4.8 g (83 mmol) Aceton erneut 2 h zum Sieden erhitzt. Der beim langsamen Abkühlen anfallende Niederschlag wird gesammelt, in 50 ml Ethanol aufgeschlämmt und mit 2 N HCl auf pH = 7 eingestellt. Ausschütteln mit Dichlormethan und Säulenchromatographie des Eindampfrückstandes an Kieselgel mit *n*-Pentan/Ether (2: 1) als Laufmittel liefern **10** als farbloses, nicht kristallisierendes Öl; 9.3 g (31%). – IR (KBr): 1700 (C=O), 1030 (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.60 (s, 2H, 1-H; Enolform, 86%), 5.63 (s, 1H, 3-H; Enolform, 86%), 2.85 (s, 2H, 1-H; Ketoform,

14%), 3.69 (s, 2H, 3-H; Ketoform, 14%). – MS: $m/e = 171$ (1%, M – CH₃), 87 (100%, M – CH₃COCH₂COCH₂); M⁺ nicht registriert.

C₉H₁₄O₄ (186.2) Ber. C 58.05 H 7.58 Gef. C 58.18 H 7.48

1,7-Bis(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2,4,6-heptantrion (6c): Zu 11.0 mmol Lithiumdiisopropylamid [aus 1.20 g (11.9 mmol) Diisopropylamin in 10 ml wasserfreiem THF und 11.0 mmol *n*-Butyllithium in *n*-Hexan] tropft man bei 0°C eine Lösung von 930 mg (5.0 mmol) **10** in 10 ml THF, danach bei –35°C 435 mg (2.5 mmol) Ester **9a**, ebenfalls in 10 ml THF. Nach Erwärmen auf 0°C, schonendem Eindampfen und Zugabe von 30 ml *n*-Hexan sammelt man den ausgefallenen Niederschlag, fügt 10 g Eis hinzu, suspendiert in 10 ml Ethanol, bringt mit eiskalter 2 N HCl auf pH = 7 und extrahiert zuerst mit Ether, dann mit Essigester. Aus dem Eindampfrückstand der vereinigten organischen Phasen kristallisieren nach Impfkristallzugabe aus Ether/*n*-Hexan 220 mg (28%) **6c**. Durch Säulenchromatographie der Mutterlauge mit Ether/Petrolether (SiO₂, 2:1) läßt sich die Ausb. an **6c** auf 270 mg (34%) steigern. Zusätzlich können noch 620 mg (66%) nicht umgesetztes Edukt **10** zurückisoliert werden; Schmp. 67°C. – IR (KBr): 1600 (C=O), 1180, 1160, 1140, 1130, 1120, 1040, 1030 (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.54 (s, 4H, 2 CH₂), 5.23 (s, 2H, 2 =CH–; Di-Enolform, 82%), 2.60, 2.87, 3.53 (s, je 2H, 3 CH₂), 5.54 (s, 1H, =CH–; Mono-Enolform, 18%). – MS: $m/e = 299$ (1%, M – CH₃), 87 [100%, CH₃–C(OCH₂CH₂O)]; M⁺ nicht registriert.

C₁₅H₂₂O₇ (314.3) Ber. C 57.31 H 7.06 Gef. C 57.47 H 7.05

Saure Cyclisierung von 6c zu 7-Hydroxy-2,5-dimethyl-4-chromon (8a): 300 mg (0.95 mmol) **6c** werden 3 d bei Raumtemp. mit einem Gemisch aus 60 ml Aceton, 25 ml dest. Wasser und 1.6 ml konz. Salzsäure behandelt und anschließend auf ca. 20 ml eingeeengt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Durch Gelchromatographie der eingedampften Mutterlauge an Sephadex LH-20 mit Methanol als Laufmittel läßt sich die Ausb. an **8a** von 85 mg (45%) auf 100 mg (53%) steigern; Schmp. 258–260°C (Lit.³⁾ 244–245°C, Lit.¹⁴⁾ 257–260°C. – IR (KBr): 1645 (C=O), 1670, 1640 (C=C). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 2.28 (s, 3H, 2-CH₃), 2.70 (s, 3H, 5-CH₃), 5.88 (s, 1H, 3-H), 6.63 (s, 2H, Aromaten-H). – MS: $m/e = 190$ (83%, M⁺), 175 (2%, M – CH₃), 150 (11%, M – C₃H₄), 122 (15%, 150 – CO), 28 (100%, CO).

Basische Umsetzung von 6c zu Orcin (12): 157 mg (0.50 mmol) **6c** in 10 ml gesättigter Bariumhydroxid-Lösung werden 24 h auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 2 N HCl auf pH = 7 gebracht und mit Essigester erschöpfend extrahiert. Präparative Schichtchromatographie (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ameisensäure, 20:20:1) und Kristallisation aus Wasser liefern 35 mg (25%) **12** als Monohydrat, identisch mit einer authentischen Probe; Schmp. 57–58°C (Lit.²⁰⁾ 58°C).

1-(2,4-Dihydroxy-6-methylphenyl)-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethanon (15a): 3.28 g (23 mmol) Diacetylaceton (**13**) in 60 ml wasserfreiem THF werden durch Eintropfen in eine Lösung von 108 mmol Lithiumdiisopropylamid in THF bei 0°C dreifach lithiiert. Man läßt die Innentemp. kurz auf 15°C ansteigen, kühlt sodann rasch auf –25°C ab und tropft innerhalb von 20 min 4.0 g (25 mmol) **9b** so zu, daß nach beendeter Zugabe eine Innentemp. von –19°C erreicht ist. Das stark farbige Reaktionsgemisch läßt man innerhalb von 3 h auf 0°C erwärmen und dampft schonend direkt im Reaktionsgefäß ein. Unter Schutzgas wird mit 50 ml Eis/Wasser versetzt und nach 15 min durch tropfenweise Zugabe von eiskalter konz. Salzsäure neutralisiert. Die gesamte Lösung wird gefriergetrocknet und der verbleibende Rückstand mit möglichst wenig Methanol zu einem Öl gelöst, aus dem durch mehrmalige Extraktion mit *n*-Hexan 1.32 g (40%) Diacetylaceton (**13**) wiedergewonnen werden. Erneutes Eindampfen des Lösungsmittels und Chromatographie an Kieselgel mit Ether liefern 1.48 g rohes **15a** (26% bezogen auf eingesetztes **13**, 43% bezogen auf umgesetztes **13**). Eine analytisch reine Probe erhält man durch katalytische Hydrierung von **15c** in

Methanol an 10proz. Pd/C und Kristallisation aus Ether/*n*-Hexan; Schmp. 103°C. – IR (KBr): 1605 (C=O), 1585 (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.52 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.55 (s, 3H, CH₃), 3.32 (s, 2H, CH₂), 3.95 (mc, 4H, OCH₂CH₂O), 6.23 (s, 2H, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 252 (5%, M⁺), 237 (8%, M – CH₃), 191 (100%, M – OCH₂CH₂OH), 190 (60%, 191 – H).

C₁₃H₁₆O₅ (252.3) Ber. C 61.90 H 6.39 Gef. C 61.80 H 6.42

1-(2,4-Diacetoxy-6-methylphenyl)-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethanon (**15b**): 303 mg (1.20 mmol) **15a** werden unter Standardbedingungen acetyliert; 286 mg (71%). – IR (KBr): 1770, 1750, 1690, (C=O), 1605, 1570 (C=C), 1200, 1700 (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.50, 2.26, 2.30, 2.32 (4 s, je 3H, 4 CH₃), 6.86 (s, 2H, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 336 (35%, M⁺), 321 (25%, M – CH₃), 279 (100%, 321 – CH₂CO).

C₁₇H₂₀O₇ (336.3) Ber. C 60.71 H 5.99 Gef. C 60.80 H 5.97

1-(2,4-Dimethoxy-6-methylphenyl)-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethanon (**15c**): 270 mg (1.5 mmol) rohes **15a** werden in 50 ml Aceton mit 555 mg (4.4 mmol) Dimethylsulfat und 2.1 g (15 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat methyliert. Die Aufarbeitung erfolgt analog **15d**; 292 mg (69%), Schmp. 54°C. – IR (KBr): 1677 (C=O), 1600, 1575 (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.80, 3.81 (2 s, je 3H, 2 OCH₃), 6.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Aromaten-H), 6.33 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 280 (43%, M⁺), 179 [100%, M – CH₂C(OCH₂CH₂O)CH₃].

C₁₅H₂₀O₅ (280.3) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.06 H 7.19

1-(2,4-Dibenzoyloxy-6-methylphenyl)-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethanon (**15d**): 740 mg (2.9 mmol) rohes **15a** werden mit 1.51 g (8.8 mmol) Benzylbromid und 4.11 g (29 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 50 ml Aceton benzyliert. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Ether/*n*-Hexan, 1 : 2) und Kristallisation aus *n*-Hexan erhält man 910 mg (73%) als farblose Kristalle vom Schmp. 82–83°C. – IR (KBr): 1690 (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.02, 5.04 (2 s, je 2H, 2 OCH₂C₆H₅), 6.43 (s, 2H, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 432 (5%, M⁺), 91 (100%, C₇H₇⁺).

C₂₇H₂₈O₅ (432.5) Ber. C 74.98 H 6.53 Gef. C 74.42 H 6.54

Saure Cyclisierung von **15a** zu **8a**: 76 mg (0.30 mmol) **15a** werden mit einer Lösung von 28 ml Aceton, 12 ml Wasser und 0.8 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach 24 h extrahiert man mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser und kristallisiert nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. aus Methanol; 51 mg (89%).

1-(2,4-Dimethoxy-6-methylphenyl)-1,3-butandion (**16a**): 140 mg (0.50 mmol) **15d** werden mit 50 ml einer Mischung aus Aceton, Wasser und konz. Salzsäure deacetalisiert. Extraktion mit *n*-Hexan und Kristallisation ergeben 112 mg (95%) **16a** mit Schmp. 72–73°C (Lit.³⁾ 72–73°C. – IR (KBr): 1605 (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.08 (s, 3H, 4-CH₃), 3.76 (s, 6H, 2 OCH₃), 5.65 (s, 1H, =CH–), 6.28 (s, 2H, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 236 (24%, M⁺), 221 (22%, M – CH₃), 179 (100%, M – CH₂COCH₃).

1-(2,4-Dibenzoyloxy-6-methylphenyl)-1,3-butandion (**16b**): Analog **16a** erhält man aus 3.2 g (7.4 mmol) **15d** 2.8 g (97%) **16b** mit Schmp. 83°C. – IR (CCl₄): 1595 (C=O), 1115 (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.45 (s, 2H, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 388 (9%, M⁺), 373 (6%, M – CH₃), 91 (100%, C₇H₇⁺).

C₂₅H₂₄O₄ (388.5) Ber. C 77.30 H 6.23 Gef. C 76.94 H 6.15

5-(2,4-Dibenzoyloxy-6-methylphenyl)-3,5-dioxopentansäure (**16c**): Zu 59 mmol Lithiumdiisopropylamid [aus 20.0 g (198 mmol) Diisopropylamin in 100 ml wasserfreiem THF und 59 mmol *n*-Butyllithium in *n*-Hexan] tropft man bei 0°C eine Lösung von 2.30 g (5.9 mmol) **16b** in 50 ml THF und leitet nach 5 min. Erwärmen auf 15°C bei 0°C Kohlendioxid ein. Nach Beendigung der

Reaktion gießt man auf 100 ml Eis/Wasser, säuert mit verd. Salzsäure an und extrahiert sofort mit Ether. Nach der Überführung in die wäßrige Phase mit 2 N Na₂CO₃ erhält man durch erneutes Ansäuern und Ausethern 1.99 g (78%) rohes **16c** als farbloses Öl.

Cyclisierung der rohen Diketensäure (16c): 286 mg (0.66 mmol) rohes **16c** werden in THF bei Raumtemp. nacheinander mit 0.43 ml (3.1 mmol) Triethylamin, 346 mg (1.32 mmol) Triphenylphosphan sowie 430 mg (1.32 mmol) 1,2-Dibromtetrachlorethan versetzt. Nach 15 min wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und bei -20°C mit 6.5 ml (0.98 mmol) etherischer Diazomethan-Lösung methyliert. Nach säulenchromatographischer Auftrennung (Kieselgel, Ether/*n*-Hexan, 3:1) erhält man 89 mg (31%) **17** neben 105 mg (36%) **18**.

3-Benzyl-7-benzyloxy-5-methyl-4-oxo-2-(4H-1-benzopyran)essigsäure-methylester (18): Schmp. 144°C (aus Methanol). – IR (CCl₄): 1743, 1716 (C=O), 1615 (C=C), 1145 (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.57 (s, 1H, 0.5 H₂O), 2.49 (s, 3H, CH₃), 3.52 (s, 2H, CH₂CO₂R), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (s, 2H, CCH₂C₆H₅), 5.11 (s, 2H, OCH₂C₆H₅), 6.73, 6.95 (2 d, J = 2.1 Hz, je 1H, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 428 (35%, M⁺), 396 (20%, M – CH₃OH).

C₂₇H₂₄O₅ · 0.5 H₂O (437.5) Ber. C 74.13 H 5.76 Gef. C 74.17 H 5.65

6-(2,4-Dibenzyloxy-6-methylphenyl)-4-methoxy-2-pyron (17): Öl. – IR (CCl₄): 1727 (C=O), 1640, 1600 (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.27 (s, 3H, CH₃), 5.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 5-H), 6.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 3-H), 6.43, 6.46 (2 d, J = 2.3 Hz, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 428 (7%, M⁺), 398 (2%, M – OCH₂), 91 (100%, C₇H₇⁺).

C₂₇H₂₄O₅ (428.5) Ber. C 75.68 H 5.65 Gef. C 75.79 H 5.78

Die analoge Umsetzung mit Acetanhydrid lieferte neben **18** (36%) **17** in weniger als 0.5% Ausb.

2-[2-(2,4-Dibenzyloxy-6-methylphenyl)-2-oxoethyl]-1,3-dioxolan-2-yl)essigsäure-benzylester (21b): 3.28 g (23 mmol) Diacetylaceton (**13**) werden wie zuvor bei **9b** beschrieben mit 4.30 g (25 mmol) **19** kondensiert. Anders als bei **15a** eluiert man bei der chromatographischen Auftrennung an Kieselgel nacheinander mit Ether, Ether/Methanol (9:1) und Toluol/Essigester/Ameisensäure (20:20:1). Die gesammelten Eluate werden mit 2 N K₂CO₃ extrahiert. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure wird ausgeethert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das zurückbleibende Öl wird ohne weitere Reinigung sofort mit 32.2 g (230 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat und 11.8 g (69 mmol) Benzylbromid in Aceton bei Raumtemp. benzyliert. Nach 4 d trennt man von Ungelöstem ab, engt das Filtrat i. Vak. ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Ether/*n*-Hexan, 1:1). Man erhält 1.70 g (21% bezogen auf umgesetztes **13**) **21b** als farbloses Öl. – IR (CCl₄): 1735, 1685 (C=O), 1155 (C–O), 695 (C–H). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.99 (s, 2H, CH₂CO₂R), 3.44 (s, 2H, CH₂COAr), 6.41 (s, 2H, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 566 (7%, M⁺), 417 (15%, M – CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 91 (100%, C₇H₇⁺). C₃₅H₃₄O₇ (566.7) Ber. C 74.19 H 6.05 Gef. C 73.88 H 6.41

Säurekatalysierte Umsetzung von 21b zum Diketon 16b: 280 mg (0.49 mmol) **21b** in 50 ml Aceton werden mit 50 ml 2 N HCl versetzt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen extrahiert man mit *n*-Hexan, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und den entstandenen Benzylalkohol mit Toluol durch azeotrope Destillation. Nach Kristallisaton aus *n*-Hexan erhält man 89 mg (46%) **16b**.

Basische Umsetzung von 21b zu 17: 567 mg (1.00 mmol) **21b** werden bei Raumtemp. mit 100 ml 5proz. methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung versetzt. Nach 14 h gießt man in verd. Salzsäure, ethert aus, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Na₂CO₃ und Wasser und chromatographiert an Kieselgel mit Ether/*n*-Hexan (3:1); 228 mg (53%).

6-(2,4-Dihydroxy-6-methylphenyl)-4-methoxy-2-pyron (2b, Aloenin-Aglycon): 171 mg (0.4 mmol) **17** werden in 20 ml Methanol an Palladium-Katalysator (10proz. auf Aktivkohle) bei normalem

Druck hydriert. Nach 2 h wird die vom Katalysator abgetrennte Lösung i. Vak. bis zur Trockne eingengt. Das zurückbleibende Öl wird in wenig Essigester aufgenommen, aus dem **2b** in feinen Nadeln auskristallisiert; 97 mg (98%), Schmp. 212–213°C (Lit.³⁾ 213–214°C, Lit.¹⁴⁾ 201°C). – IR (KBr): 1670 (C=O), 1625, 1598, 1558 (C=C), 1150 (C–O). – ¹H-NMR ([D₅]Pyridin): δ = 2.37 (s, 3 H, CH₃), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 5.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, Aromaten-H), 6.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, Aromaten-H). – ¹³C-NMR ([D₅]Pyridin): δ = 20.5 (q, 6'-CH₃), 55.9 (q, 4-OCH₃), 88.4 (d, C-3), 101.8 (d, C-3'), 104.7 (d, C-5), 110.0 (d, C-5'), 113.2 (s, C-1'), 140.3 (s, C-6'), 158.8 (s, C-2'), 160.7 (s, C-6), 161.4 (s, C-4'), 165.1 (s, C-2), 171.6 (s, C-4). – MS: *m/e* = 248 (15%, M⁺), 220 (7%, M – CO), 205 (13%, 220 – CH₃).

C₁₃H₁₂O₅ (248.2) Ber. C 62.90 H 4.87 Gef. C 62.28 H 4.97

MS: Ber. 248.0685 Gef. 248.0696

- 1) Als 4. Mitteilung gilt: G. Bringmann und J. Jansen, *Tetrahedron Lett.* **25**, 2537 (1984).
- 2) D. H. R. Barton und T. Cohen in *Festschrift Prof. A. Stoll*, S. 177, Birkhäuser, Basel 1957; E. E. van Tamelen, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **19**, 242 (1961); D. R. Dalton, *The Alkaloids – a Biogenetic Approach*, Marcel Dekker, New York 1979.
- 3) T. Hirata und T. Suga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **51**, 842 (1978).
- 4) T. R. Govindachari und P. C. Parthasarathy, *Heterocycles* **7**, 661 (1977).
- 5) R. Mechoulam, N. K. McCallum und S. Burstein, *Chem. Rev.* **76**, 75 (1976).
- 6) L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico, F. Aragazzini und C. Merendi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 492; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1980**, 2549.
- 7) T. M. Harris und C. M. Harris, *Tetrahedron* **33**, 2159 (1977).
- 8) P. J. Wittek, Dissertation, Vanderbilt Univ. 1975.
- 9) H. Stockinger und U. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1617.
- 10) G. Bringmann, *Angew. Chem.* **94**, 205 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 200 (1982); (gilt als 1. Mitteilung).
- 11) G. Bringmann, *Tetrahedron Lett.* **23**, 2009 (1982); (gilt als 2. Mitteilung).
- 12) G. Bringmann und S. Schneider, *Heterocycles* **19**, 1449 (1982); (gilt als 3. Mitteilung).
- 13) T. Suga und T. Hirata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **51**, 872 (1978).
- 14) K. Makino, A. Yagi und I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 149 (1973).
- 15) T. M. Harris und C. S. Combs, *J. Org. Chem.* **33**, 2399 (1968).
- 16) Eine vergleichbare Benzylgruppen-Wanderung wurde beschrieben in: T. M. Harris und J. V. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 1631 (1977).
- 17) G. Bringmann und S. Schneider, *Synthesis* **1983**, 139.
- 18) R. Appel, *Angew. Chem.* **87**, 863 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 801 (1975); R. Appel und M. Halstenberg in *Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis* (Edit. J. I. G. Cadogan), S. 387, Academic Press, London 1979; E. Schacht, *Kontakte* **3**, 9 (1974).
- 19) F. V. Brutcher, W. D. Vanderwerff und B. Dreikorn, *J. Org. Chem.* **37**, 297 (1972).
- 20) R. C. Weast, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 60. Aufl., CRC Press Inc., Boca Ratan 1979.

[148/84]