

Eine einfache Synthese des Cumöstrols

A Simple Synthesis of Coumestrol

THOMAS KAPPE und ALEXANDER BRANDNER

Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Z. Naturforsch. **29b**, 292–293 [1974]; eingegangen am 25. Oktober 1973)

Coumestrol synthesis, 4-hydroxy-3-phenyl-coumarins, cyclodehydrogenation with Pd

Wie kürzlich gezeigt wurde, lassen sich 4-Hydroxy-3-phenylcoumarine bei 250 °C durch Palladium zu Cumöstanen dehydrieren¹. Das Cumöstan-Ringsystem ist der Grundkörper einer Reihe von Naturstoffen, die sich von diesem zum Teil nur durch das Vorhandensein von Hydroxy-, Methoxy- oder Methylendioxy-Gruppen unterscheiden; hierzu gehören z.B. Cumöstrol, Wedelolacton, Lucernol, Glycerol, Psoralidin, Isopsoralidin, Erosnin, Medicago, Trifoliol, Sativol, Sojagol und andere.

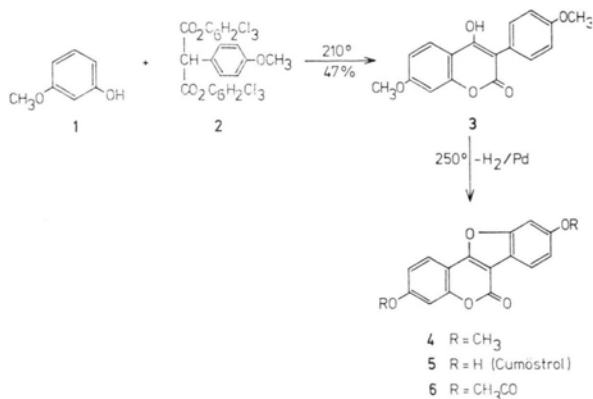
Die Synthese² dieser Verbindungsklasse ist bisher fast ausschließlich durch Einwirkung von Halogenwasserstoffsäuren bzw. Pyridin- oder Anilin-Hydrochlorid auf entsprechende 4-Hydroxy-3-(2'-methoxyphenyl)-cumarine und auf 2-(2'-Methoxybenzoyl)-2-methoxyphenyl-acetonitrile bzw. deren Essigsäureäthylester erreicht worden. Eine Ausnahme bildet lediglich die elegante Synthese des Wedelolactons durch oxidative Kupplung von Brenzcatechin mit 4,5-Dihydroxy-7-methoxy-cumarin nach WANZLICK³, welche allerdings nur für Wedelolactone geeignet ist.

Um die Anwendungsmöglichkeit der Cyclodehydrierung¹ von 4-Hydroxy-3-phenyl-cumarinen für die Synthese von Cumöstannaturstoffen zu demonstrieren, haben wir die Synthese des am längsten bekannten Cumöstans, des östrogen wirksamen Cumöstrols^{4–6} nach diesem Verfahren durchgeführt.

Resorcinmonomethyläther (1) wird bei 210 °C mit dem aus *p*-Methoxyphenylmalonsäure⁷ erhältlichen reaktiven Bis-2,4,6-trichlorphenylester (2) zum 4-Hydroxy-3-phenyl-cumarin (3) kondensiert. Die Dehydrierung zum Cumöstroldimethyläther (4)⁵ erfolgt in siedendem Diphenyläther in Gegenwart von 10% Pd/Aktivkohle bei Anwesenheit von Luftsauerstoff¹. Die Ätherspaltung zum Cumöstrol (5) wird quantitativ durch HBr in Eisessig bewirkt. Zur weiteren Charakterisierung wurde 5 in das Diacetylderivat (6) überführt. Die physikalischen Daten der Verbindungen 4–6 stimmen mit den Literaturangaben überein (s. Experimentelles).

Obleich die Ringschlußreaktionen zum Methoxy-substituierten Phenylkern nur 25-proz. Ausbeute wesentlich schlechter verläuft als bei den früher untersuchten unsubstituierten Derivaten¹,

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. TH. KAPPE, Institut für Organische Chemie der Universität, Heinrichstraße 28, A-8010 Graz, Österreich.



ist durch die Kürze des Reaktionsweges und die für viele Fälle leichte Zugänglichkeit der Ausgangssubstanzen ein Fortschritt gegenüber den bisher bekannten Methoden zur Darstellung dieser Substanzklasse gegeben. Darüber hinaus kommen Cumestane auch als potentielle Zwischenverbindungen für Synthesen in der Pterocarpan-Reihe in Betracht⁸. Während die Biosynthese von Cumestanen aus den entsprechenden, natürlich vorkommenden 3-Aryl-4-hydroxy-cumarinen bisher nur diskutiert, aber experimentell noch nicht bewiesen werden konnte^{2a}, scheint die präparative Umwandlung (etwa „Robustic Acid“ → → Glycyrol bzw. Iso-glycyrol) durch Cyclodehydrierung durchaus möglich.

Experimentelles

4-Methoxyphenylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester (2)

Ein inniges Gemisch von 3,0 g 4-Methoxyphenylmalonsäure⁷ und 4,8 g 2,4,6-Trichlorphenol wird mit 3 ml POCl₃ unter Rückfluß 6 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Zur Zersetzung des überschüssigen POCl₃ gießt man das Reaktionsgemisch auf Eis und nimmt den Rückstand nach mehrmaligem Waschen mit Wasser in Benzol-Äther (1:1) auf. Die organische Phase wird im Scheidetrichter mit eiskalter NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das anfallende Öl läßt sich mit Methanol anreiben und aus Aceton/Wasser umkristallisieren. Farblose Prismen vom Schmp. 122 °C; Ausbeute 4,8 g (54%).

C₂₂H₁₂Cl₆O₅ (569,06); Ber. Cl 37,40, Gef. Cl 37,98.

4-Hydroxy-3-(4'-methoxyphenyl)-7-methoxy-cumarin (3)

Man erhitzt 0,65 g (5 mMol) Resorcinmonomethyläther (1) und 2,85 g (5 mMol) 2 15 Min. auf 210 °C. Die erkaltete Schmelze wird mit Petroläther angerieben und durch präparative Schichtchromatographie gereinigt (Kieselgel HF₂₅₄ „MERCK“, Schichtdicke 1,5 mm, 2 Platten zu je

20×40 cm). Als Laufmittel dient ein Gemisch von CHCl₃/Aceton - 7:3. Aus Aceton/Wasser farblose Nadeln, Schmp. 215–217 °C; Ausbeute 1,4 g (47%).

IR (KBr): 3600–2800 (OH), 1667 s (C=O), 1612 sh, 1595 s cm⁻¹ (C=C, Aromat).

¹H-NMR (DMSO): 3,84 s, 3,90 s (zwei CH₃); 6,88–7,07 m (4 arom. H); 7,26–7,44 m (2 arom. H), 7,93 d, J = 10 c/s (H an C₅).

C₁₇H₁₄O₅ (298,28)

Ber. C 68,45 H 4,75,

Gef. C 68,81 H 5,09.

3.9-Dimethoxy-6H-benzofuro[3.2-c][I]benzopyran-6-on (Cumöstroldimethyläther (4))

1 g **3** wird mit 2 g 10-proz. Pd/Aktivkohle in 5 ml Diphenyläther 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei langsam Luft durch die Reaktionslösung geleitet wird. Man versetzt die noch heiße Lösung mit DMF und filtriert vom Katalysator. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit Petroläther angerieben. Das so erhaltene Rohprodukt läßt sich bei 220°/12 mm sublimieren, Schmp. 195 °C (Lit.⁸: 197 °C); Ausbeute 0,25 g (25%).

IR (KBr): 2910, 2840 m (C–H), 1735 s (C=O), 1610 s cm⁻¹ (Aromat).

¹H-NMR (CDCl₃): 4,04 s (zwei CH₃), 7,0–7,36 m, 7,85–8,15 m (6 arom. H).

MS: M⁺ 296 (11%), 281 (12%), 272 (82%), 150 (100%), 44 (18%).

3.9-Dihydroxy-6H-benzofuro[3.2-c][I]benzopyran-6-on (Cumöstrol (5))

Aus **4** durch einstündiges Erhitzen in 40-proz. HBr/Eisessig (1:1) in quantitativer Ausbeute, Schmp. über 360 °C (Lit.⁸: 385 °C). Zur genaueren Charakterisierung wird **5** nach⁵ in das Diacetyl-derivat (**6**) überführt:

3.9-Diacetoxy-6H-benzofuro[3.2-c][I]benzopyran-6-on (Cumöstroldiacetat (6)):

IR-Spektrum (KBr) und UV-Spektrum (Methanol) stimmen mit den in Lit.⁵ abgebildeten Spektren vollkommen überein. Der Schmp. unseres Präparates betrug auch nach wiederholter Sublimation bei 200°/12 mm nur 220 °C (Lit.⁵ 235–236 °C).

¹ TH. KAPPE u. H. SCHMIDT, Org. Prep. & Proc. Int. **4**, 233 [1972].

² a) E. WONG, Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe **28**, 1 [1970]; b) Y. KAWASE, Bull. Chem. Soc. Japan **35**, 573 [1962], u. dort zit. Lit.

³ H. W. WANZLICK, R. GRITZKY u. H. HEIDEPRIEM, Chem. Ber. **96**, 305 [1963].

⁴ E. M. BICKOFF, A. N. BOOTH, R. L. LYMAN, A. L. LIVINGSTON, C. R. THOMPSON u. G. O. KOHLER, J. Agric. & Food Chemistry **6**, 536 [1958].

⁵ O. H. EMERSON u. E. M. BICKHOFF, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4381 [1958].

⁶ H. SCHAUER, Deutsche Apotheker-Ztg. **104**, 987 [1964].

⁷ J. B. NIEDERL, R. T. ROTH u. A. A. PLENTH, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1901 [1937].

⁸ C. R. THOMPSON u. F. DE EDS, Science **126**, 969 [1957].

⁹ J. N. CHATTERJEA u. K. ACHARI, J. Indian chem. Soc. **47**, 541 [1970].