

RUDOLF MERTEN und GERHARD MÜLLER

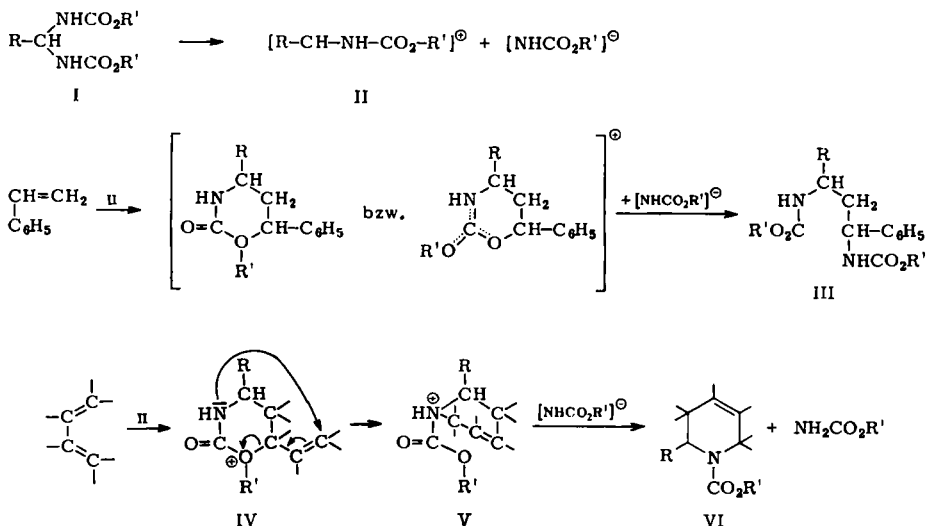
Reaktionen acylierter Aldehydaminale mit ungesättigten Kohlenwasserstoffen, II¹⁾

Reaktionen von *N*-acylierten Salicylaldehydaminalen. Eine neue Synthese für 4-substituierte Chromanderivate

Aus dem Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen
(Eingegangen am 13. August 1963)

Kondensationsprodukte aus Salicylaldehyden und Carbamidsäure-äthylester reagieren mit Olefinen zum Teil unter Mitreaktion der phenolischen Hydroxylgruppe zu Chromanen. So entstehen mit Styrol 2-Phenyl-, mit konjugierten Dien 2-Vinyl-4-carbäthoxyamino-chromane. Salicylaldehydacetale geben entsprechend 4-Alkoxy-chromane.

Alkylden-bis-urethane (I) gehen, wie jüngst berichtet wurde¹⁾, mit Lewis-Säuren in Onium-Ionen (II) über, die mit Mono-olefinen, z. B. Styrol, über einige Stufen zu *N,N'*-Bis-carbalkoxy-propan-1.3-diaminen (III), mit konjugierten Dien zu *N*-Carbalkoxy-1.2.3.6-tetrahydro-pyridinen (VI) reagieren können.



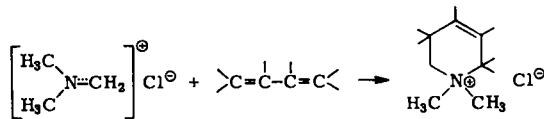
Diese Reaktion stellt bei Verwendung von Dienen eine semiionische Diels-Alder-Reaktion dar und besitzt gewisse Ähnlichkeit zu bekannten²⁾ Diels-Alder-Reaktionen, wie sie z. B.

¹⁾ I. Mitteil.: R. MERTEN und G. MÜLLER, Angew. Chem. 74, 866 [1962].

²⁾ ROHM & HAAS CO. (F. E. BOETTNER), Amer. Pat. 2744903 [1956], C. A. 51, 495h [1957]; H. BÖHME, K. HARTKE und A. MÜLLER, Chem. Ber. 96, 607 [1963], siehe auch S. B. NEEDLEMAN und M. C. CHANG KUO, Chem. Reviews 62, 405 [1963].

auch zwischen einem Carbonium-Immonium-Ion und einem Dien beschrieben sind. Als Zwischenstufen der Addition wurden Strukturen der Art IV und V diskutiert.

Die breite Anwendbarkeit dieser Reaktion wurde durch zahlreiche Beispiele belegt¹⁾.

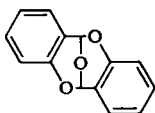
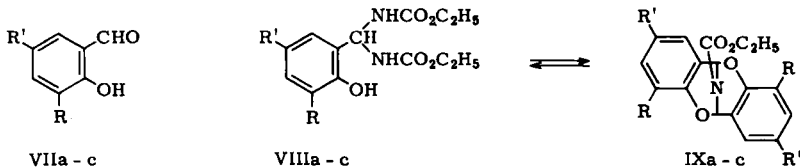


Eine weitere Variationsmöglichkeit dieser Kondensationsreaktionen wurde bei Verwendung von *o*-Hydroxy-arylaldehyden, z. B. Salicylaldehyd, gefunden.

1. HERSTELLUNG VON „SALICYLALDEHYD-BIS-URETHANEN“

Wie beschrieben¹⁾, lassen sich Aldehyde und Carbamidsäureester in einem inerten Lösungsmittel (Benzol) in Gegenwart geringer Mengen (0,5–1%) Bortrifluorid-ätherat unter azeotroper Entfernung des gebildeten Wassers kondensieren. *o*-Hydroxy-arylaldehyde, wie Salicylaldehyd (VIIa), führen jedoch nur bei kleinen Katalysator-mengen in mäßiger Ausbeute zum gewünschten Bis-urethan, z. B. Salicyliden-bis-[carbamidsäure-äthylester] (VIIIa). Mit steigender Säurekonzentration entsteht mit Salicylaldehyd ein gut kristallisierendes Kondensationsprodukt C₁₇H₁₅NO₂, dem wir in Analogie zu dem von R. ADAMS und Mitarbb.³⁾ aus Salicylaldehyd mit Acetanhydrid und sauren Katalysatoren hergestellten Disalicylaldehyd X die Struktur IXa des 9-Carbäthoxy-2.6-dioxa-9-aza-3.4;7.8-dibenzo-bicyclo-[3.3.1]-nonans zuordnen. Die Konstitutionen für IXa und X werden durch IR- und NMR-Spektren wahrscheinlich gemacht.

Auch mit *o*-Vanillin oder 3.5-Dichlor-salicylaldehyd konnten je nach den Bedingungen die Bis-carbamidsäureester VIIIb, c oder die Bicyclononan-Abkömmlinge IXb, c erhalten werden.



X

- a: R = R' = H
- b: R = OCH₃, R' = H
- c: R = R' = Cl

Für die nachfolgende Umsetzung der Salicyliden-bis-urethane VIII mit Olefinen in Gegenwart relativ hoher Säuremengen spielt die Struktur der Primärkondensate keine Rolle, zumal die Säure zu einer Umlagerung der Bis-urethane VIII in die Bicyclononan-urethane IX unter Abspaltung von Carbamidsäure-äthylester führen kann. In Vergleichsversuchen wurden mit den verschiedenen Ausgangskomponenten (in entsprechenden stöchiometrischen Mengen)

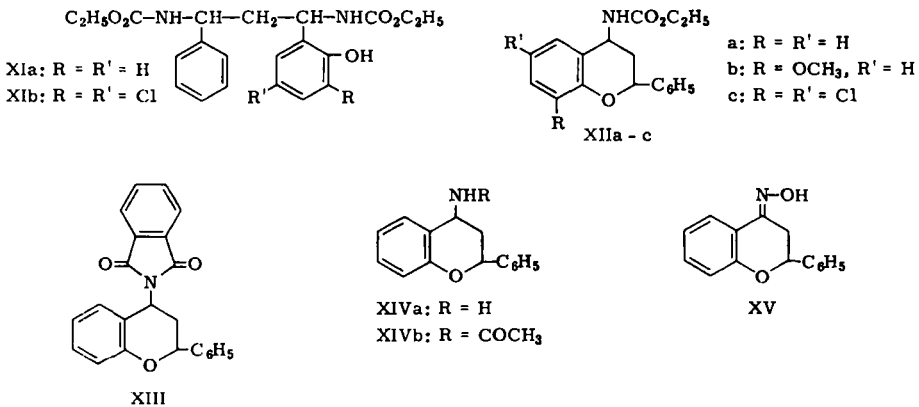
³⁾ R. ADAMS, M. R. FOGLER und C. W. KREGER, J. Amer. chem. Soc. **44**, 1131 [1922].

keine Ausbeuten-Unterschiede festgestellt, so daß in der Mehrzahl der Umsetzungen mit den Olefinen die Primärkondensate in der bewährten Weise¹⁾ direkt aus Aldehyd und Carbamid-säureester in einer Vorstufe hergestellt wurden.

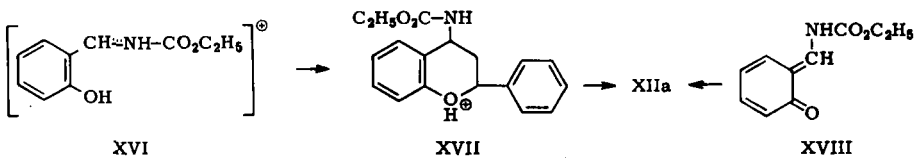
2. KONDENSATION VON SALICYLALDEHYDEN, CARBAMIDSÄURE-ÄTHYLESTER UND OLEFINEN

Bei der Addition z. B. von 1 Mol. VIIIa an 1 Mol. Styrol entsteht anstelle des erwarteten 1.3-Bis-urethans XIa eine kristalline Verbindung $C_{18}H_{19}NO_3$, deren spektroskopische Daten für die Struktur des unter innermolekularer Wechselwirkung mit der phenolischen Hydroxylgruppe gebildeten 4-Carbäthoxyamino-flavans (XIIa = 4-Carbäthoxyamino-2-phenyl-chroman) sprechen. Der Beweis dafür wurde durch Überführung in das 4-Amino- (XIVa) und das 4-Acetamino-flavan (XIVb) geführt.

Da eine direkte Verseifung der Urethangruppierung in XIIa mit Säure oder Alkali ohne Angriff auf die Phenoläthergruppierung nicht gelang, wurde aus XIIa zunächst nach R. H. F. MANSKE⁴⁾ mit Phthalsäureanhydrid das 4-Phthalimido-flavan (XIII) hergestellt, das mit Hydrazin zum 4-Amino-flavan (XIVa) verseift wurde. XIVa, b waren andererseits unabhängig aus Flavanonoxim (XV)⁵⁾ erhältlich und mit den aus XIIa gewonnenen Produkten identisch.



Die Bildung der Chromanderivate bei dieser Kondensation läßt sich z. B. unter Annahme ähnlicher Oniumstrukturen (XVII), die unter direkter Mehrzentrenreaktion das Olefin zu einem Chromansalz (XVII) addieren und dann durch Abspaltung des Protons in das Chroman (XII) übergehen können, oder über die Ausbildung von bekannten Dienstrukturen (XVIII) und deren direkte Diels-Alder-Reaktion zu XII⁶⁾ erklären.

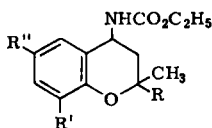


4) J. Amer. chem. Soc. **51**, 1202 [1929].

5) R. BOGNAR, M. RAKOSI, H. FLETCHER, E. M. PHILBIN und T. S. WHELLER, Tetrahedron Letters [London] **19**, 4 [1959].

6) siehe z. B. R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Vol. 2, S. 393 ff., New York 1951.

Die Reaktion kann breit variiert werden. Mit anderen Olefinen erfolgt eine Änderung der Substitution in 2- und 3-Stellung des Chromansystems. So entstehen mit Propen oder Isobuten 2-Methyl- (XIXa) bzw. 2,2-Dimethyl-4-carbäthoxyaminochroman (XIXb), mit Inden bzw. Acenaphthylen die polycyclischen Chroman-Derivaten XX bzw. XXI. Während im allgemeinen bei den untersuchten Chroman-Derivaten keine Isomeren isoliert wurden, erhielten wir mit Acenaphthylen zwei analytisch und IR-spektroskopisch identische, im NMR-Spektrum minimal differierende Isomere XXI, mit unterschiedlichem Schmelzpunkt, deren Zuordnung bisher nicht untersucht wurde.

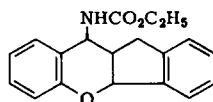


XIXa - g

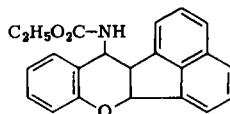
a: R = R' = R'' = H

b: R = CH₃, R' = R'' = Hc: R = -CH=CH₂, R' = R'' = Hd: R = C₂H₅, R' = R'' = He: R = -CH=CH₂, R' = R'' = Clf: R = -CH=CH₂, R' = OCH₃

R'' = H

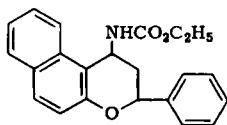
g: R = -C(CH₃)=CH₂, R' = R'' = H

XX

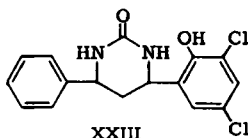


XXI

Mit substituierten *o*-Hydroxy-arylaldehyden werden im aromatischen Teil substituierte Chromane erhalten. Mit *o*-Vanillin und 2-Hydroxy- α -naphthaldehyd bilden sich bei der Umsetzung mit Urethan und Styrol XII b und XXII; aus 3,5-Dichlor-salicylaldehyd entsteht neben dem Chromaderivat XIIc, wahrscheinlich infolge der elektronenanziehenden Wirkung der Halogenfunktionen, das offene 1,3-Bis-urethan XI b. Die Verseifung von XI b unter milden Bedingungen¹⁾ führt durch innermolekulare Aminolyse der partiell verseiften 1,3-Bis-urethan-Gruppierung zum 2-Oxo-4-phenyl-6-[3,5-dichlor-2-hydroxy-phenyl]-hexahydropyrimidin (XXIII).



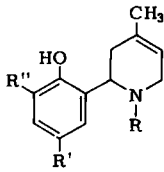
XXII



XXIII

Bei Verwendung von konjugierten Dienen laufen die Bildung von Chroman-urethanen und 2-[2-Hydroxy-aryl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-*N*-carbonsäureestern nebeneinander als Konkurrenzreaktionen ab. So entstehen aus Salicylaldehyd, Carbamidsäureester und Isopren nebeneinander 4-Carbäthoxyamino-2-methyl-2-vinylchroman (XIXc) und 1-Carbäthoxy-4-methyl-2-[2-hydroxy-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (XXIVa). Die katalytische Hydrierung von XIXc, dessen Struktur durch spektroskopische Untersuchungen bestätigt wurde, führt zu XIXd. Die Struktur von XXIVa wurde bewiesen durch Synthese von XXIVb¹⁾ aus 2-Acetoxybenzaldehyd und schonende Verseifung zu XXIVa sowie durch Verseifung von XXIVa und XXIVb unter energischen Bedingungen zu XXIVc.

Durch Verwendung anderer Aldehyde oder von 2.3-Dimethyl-butadien wurden weitere Chromanderivate (XIXe–g) bzw. 1.2.3.6-Tetrahydro-pyridin-*N*-carbonsäureester (XXIV d, e) hergestellt.



XXIVa - e

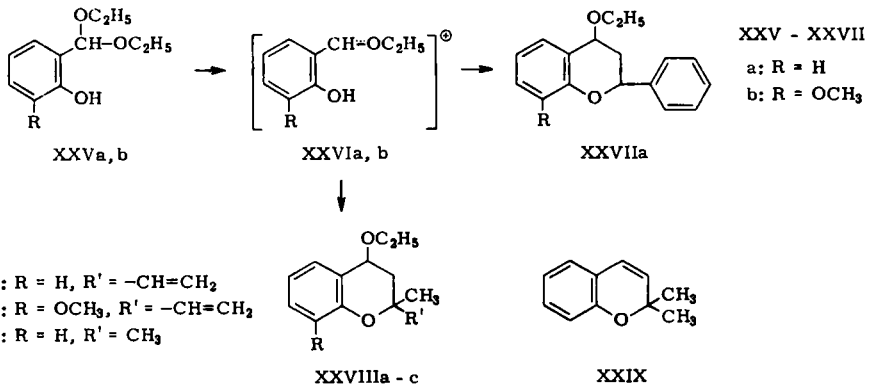
- a: R = CO₂C₂H₅, R' = R'' = H
 b: wie a, OAc statt OH
 c: R = R' = R'' = H
 d: R = CO₂C₂H₅, R' = R'' = Cl
 e: R = CO₂C₂H₅, R' = H, R'' = OCH₃

Auch in dieser Reihe nimmt mit der Erniedrigung der Elektronendichte an der phenolischen Hydroxylgruppe der Anteil an dem durch innermolekulare Reaktion der Phenolgruppierung erhaltenen Chromanderivat ab.

Bei der Bildung der Chromanderivate wird normalerweise, ausgehend von „Salicylaldehyd-bis-urethanen“, 1 Mol Carbamidsäure-äthylester abgespalten, der zum Teil mit dem eingesetzten Olefin in bekannter Weise¹⁾ zu *N*-alkylierten Carbamidsäure-äthylestern reagiert.

3. KONDENSATION VON SALICYLALDEHYDACETALEN MIT OLEFINEN

Die Synthese 4-substituierter Chromanderivate ist nicht auf die Verwendung von „Salicylaldehyd-bis-carbamidsäureestern“ beschränkt. Salicylaldehydacetale XXVa, b



werden z. B. mit Styrol oder Isopren in Gegenwart saurer Katalysatoren zu 4-Alkoxychromanen XXVIIa, XXVIIIa, b, evtl. über die Zwischenstufen XXVIa, b, kondensiert. Das mit Isobuten erhaltene 4-Äthoxy-2.2-dimethyl-chroman (XXVIIIc) wird bei energischer Behandlung mit Säuren in das bekannte 2.2-Dimethyl-chromen (XXIX) übergeführt, das auch aus XIXb durch säurekatalysierte Carbamidsäure-äthylester-Abspaltung erhalten werden kann.

4. SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die meisten in der vorstehenden Untersuchung beschriebenen neuen Verbindungen wurden in ihrer Struktur durch die spektroskopischen Daten bestätigt.

IR-Banden und Zuordnung

Verbindung	NH-Val.	-NH-CO ₂ C ₂ H ₅		-O-		-CH=CH ₂	phenol.		
		C=O	Amid II	aliph.	Chroman- ring		phenol.		
XIIa	3310	1685	1530	—	1230	—	750, 690	750	—
XIVb*)	3290	—	—	—	1220	—	745, 685	745	—
XIXa	3300	1690-1715	1535	—	1250	—	—	755	—
XIXb	3320	1675	1545	—	1240	—	—	750	—
XX	3300	1685	1530	—	1220	—	—	750, 730	—
XXI	3277	1678	1533	—	1250	—	—	—	—
XIIb	3315	1680	1530	—	1220	—	755, 690	—	750, 720
XXII	3340	1680	1515	—	1230	—	730, 690	745	—
XIIc	3295	1680	1525	—	1230	—	740, 685	—	—
XIXd	3320	1680	1550	—	1240	—	—	750	—
XIXc	3315	1680	1530	—	1220	920, 980	—	750	—
XIXe	3300	1700	1520	—	1230	920, 980	—	750	—
XIXf	3320	1675	1535	—	1215	920, 980	—	—	760, 720
XXVIIa	—	—	—	1095	1230	—	748, 690	748	—
XXVIIIc	—	—	—	1126, 1090	1252	—	—	750	—
XXIX	—	—	—	—	1260	—	—	748, 770	—
XXVIIIa	—	—	—	1115, 1085	1230	1640, 985 920	—	745	—
XXVIIIb	—	—	—	1085	1235	1640, 980 920	—	—	773, 725

*) NHCOCH₃ >CO: 1630; Amid II: 1520.

Auch für das Methoxyderivat XIXf entspricht das NMR-Spektrum der angenommenen Struktur. Das Signal der Methoxygruppe erscheint als Singulett bei 3.8 ppm.

Für XXIVd bestätigt das NMR-Spektrum die angenommene Struktur eines 4-Methyl-2-aryl-tetrahydropyridin-Derivates. Aus einem um einige Hz verschobenen zweiten schwachen Signal für $=C-CH_3$ kann auf einen Gehalt an <10% des 5-Methyl-Isomeren geschlossen werden (Bildung von Isomeren s. auch¹⁾).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden bis 250° auf der Kofler-Bank, oberhalb von 250° im Kupferblock bestimmt. Sie sind nicht korrigiert.

Salicyliden-bis-[carbamidsäure-äthylester] (VIIIa) und 9-Carbäthoxy-2.6-dioxa-9-aza-3.4;7.8-dibenzo-bicyclo-[3.3.1]-nonan (IXa): Eine Lösung von 122 g (1.00 Mol) *Salicylaldehyd*, 178 g (2.00 Mol) *Carbamidsäure-äthylester* und 7 ccm BF_3 -Ätherat in 500 ccm Benzol wird solange unter Rückfluß gekocht, bis die dabei stattfindende Wasserabscheidung beendet ist. Danach wird auf etwa $\frac{1}{3}$ des Vol. eingengt, wobei 125 g (84% d. Th.) *IXa* ausfallen, die abgesaugt werden. Aus Äthanol Schmp. 154°.

$C_{17}H_{15}NO_4$ (297.3) Ber. C 68.8 H 5.1 N 4.7 Gef. C 68.6 H 5.2 N 4.9

Das Filtrat wird, zweckmäßig nach Verdünnung mit Benzol, zur Entfernung des Katalysators mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 55 g viskosen Rückstand, der zwischen 50–90°/0.4 Torr überdestilliert. Das Destillat (18 g) kristallisiert zum größten Teil. Die Kristalle werden auf Ton gepreßt und liefern aus Äthanol noch unreines *VIIIa* vom Schmp. 130°.

$C_{13}H_{18}N_2O_5$ (282.3) Ber. C 55.3 H 6.4 N 10.0 O 28.4
Gef. C 54.3 H 6.4 N 9.7 O 28.6

IXa bzw. IXb aus Salicylaldehyd bzw. o-Vanillin und Urethan im Molverhältnis 2:1: Eine Lösung von 122 g (1.00 Mol) *Salicylaldehyd* und 45 g (0.500 Mol) *Urethan* in 300 ccm Benzol wird mit 5 ccm BF_3 -Ätherat solange am Wasserabscheider gekocht, bis kein Wasser mehr entsteht. Danach wird mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, die Benzolphase getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Als Rückstand verbleiben 60 g nicht umgesetzter *Salicylaldehyd* und 72 g (48%) *IXa*. Aus Äthanol Schmp. 154°.

Während mit 1 ccm BF_3 -Ätherat unter sonst gleichen Bedingungen keine Reaktion eintritt, erhält man mit 15 ccm Katalysator 104 g (70% d. Th.) *IXa*.

Analog werden 152 g (1.00 Mol) *o-Vanillin* und 45 g (0.500 Mol) *Urethan* in Benzol in Gegenwart von 5 ccm BF_3 -Ätherat kondensiert. Man erhält 97 g (54%) *9-Carbäthoxy-2.6-dioxa-9-aza-3.4;7.8-bis-[3-methoxy-benzo]-bicyclo-[3.3.1]-nonan (IXb)*, Schmp. 256°, aus Äthanol.

$C_{19}H_{19}NO_6$ (357.4) Ber. C 63.9 H 5.3 N 3.9 O 26.9
Gef. C 63.7 H 5.5 N 4.0 O 26.9

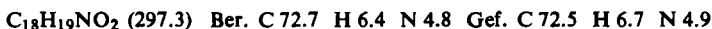
Aus der Mutterlauge kann das unreine *Bis-urethan VIIIb* isoliert und durch IR-spektroskopischen Vergleich mit *VIIIa* identifiziert werden.

3.5-Dichlor-2-hydroxy-benzyliden-bis-urethan (VIIIc): Eine Lösung von 191 g (1.00 Mol) *3.5-Dichlor-salicylaldehyd*, 178 g (2.00 Mol) *Urethan* und 1 ccm BF_3 -Ätherat in 500 ccm Benzol wird solange unter Rückfluß gekocht, bis die Wasserabscheidung (14 ccm) beendet ist. Aus der Reaktionslösung kristallisieren 351 g (100%) *VIIIc* vom Schmp. 192° (aus Äthanol).

$C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_5$ (351.2) Ber. C 44.5 H 4.6 Cl 20.2 N 8.0
Gef. C 44.4 H 4.7 Cl 20.2 N 8.1

4-Carbäthoxyamino-flavan (XIIa) und Analoge (XIIb, c und XXII)

a) In 500 ccm Benzol werden 122 g *Salicylaldehyd* (1.00 Mol), 178 g *Carbamidsäure-äthylester* und 2 ccm BF_3 -Ätherat solange unter Verwendung einer Wasserfalle gekocht, bis die Wasserabspaltung beendet ist. Dann werden bei 80° 25 ccm BF_3 -Ätherat und anschließend im Verlauf von 5 Stdn. 104 g (1.00 Mol) mit 0.5% 4-tert.-Butyl-brenzcatechin stabilisiertes *Styrol* zugetropft. Nach 12stdg. Rückflußkochen wäscht man überschüss. Carbamidsäure-äthylester sowie den Katalysator mit Wasser aus und engt die organische Phase bis $130^\circ/12$ Torr ein. Nach Aufnehmen mit 200 ccm Äthanol fallen 175 g rohes XIIa vom Schmp. 138° aus. Aus Äthanol Schmp. 142° .



Aus der eingeeengten Mutterlauge lassen sich noch 30 g IXa vom Schmp. 153° isolieren.

Anstelle des Bortrifluorids können mit gleichem Ergebnis 20 g konz. Schwefelsäure oder 40 g AlCl_3 (wasserfrei) eingesetzt werden.

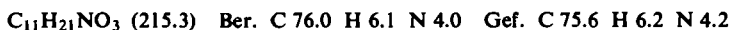
b) Die erste Stufe der vorstehenden Herstellungsweise läßt sich auch folgendermaßen variieren: Man stellt aus 244 g *Salicylaldehyd* und 89 g *Carbamidsäure-äthylester* mit 1 ccm BF_3 -Ätherat in Benzol unter azeotropem Abdestillieren des Reaktionswassers 267 g IXa her. 150 g davon werden mit 45 g *Carbamidsäure-äthylester*, 25 ccm BF_3 -Ätherat und 104 g *Styrol* wie vorstehend zu 162 g XIIa kondensiert.

Wie unter a) beschrieben, werden durch Verwendung substituierter Salicylaldehyde die folgenden Flavane erhalten:

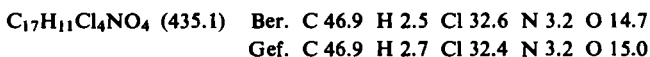
c) Mit 152 g *o-Vanillin* 128 g *8-Methoxy-4-carbäthoxyamino-flavan* (XIIb). Schmp. 190° (aus Toluol).



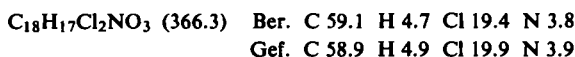
d) Mit 172 g *2-Hydroxy- α -naphthaldehyd* 114 g *4-Carbäthoxyamino-5,6-benzo-flavan* (XXII). Schmp. $209-210^\circ$ (aus Äthanol).



e) Mit 192 g *3,5-Dichlor-salicylaldehyd* erhält man nach der Kondensation aus der sauren Benzollösung 61 g *9-Carbäthoxy-2,6-dioxa-9-aza-3,4;7,8-bis-[3,5-dichlor-benzo]-bicyclo-[3,3,1]-nonan* (IXc). Aus Glykolmonomethylätheracetat Schmp. 325° .

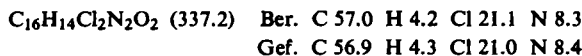


Aus dem ausgewaschenen Filtrat fallen bei weiterem Stehenlassen und nach Äthanolzugabe 232 g *6,8-Dichlor-4-carbäthoxyamino-flavan* (XIIc) aus.



Beim Einengen der Mutterlauge des Flavans bis $130^\circ/12$ Torr bleiben 80 g eines viskosen Nebenproduktes zurück, dessen IR-Spektrum auf ein rohes *1,3-Bis-[carbäthoxyamino]-1-phenyl-3-[3,5-dichlor-2-hydroxy-phenyl]-propan* (XI b) schließen läßt.

2-Oxo-4-phenyl-6-[3,5-dichlor-2-hydroxy-phenyl]-hexahydropyrimidin (XXIII): 80 g rohes XIb werden mit 200 ccm Äthanol und 45 g KOH 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen i. Vak. bei 60° gibt man den Rückstand in Wasser, wobei 35 g Rohprodukt erhalten werden. Aus Äthanol Schmp. 258° (Zers.).



4-Phthalimido-flavan (*XIII*): 15 g *XIIa* und 16 g Phthalsäureanhydrid werden 50 Min. auf 230° erhitzt. Der Rückstand wird dann mehrfach mit Natriumhydrogencarbonatlösung/Äthanol verrieben. Aus Äthanol/Äther (1:1) erhält man 13 g *XIII* vom Schmp. 158–159°.

$C_{23}H_{17}NO_3$ (355.4) Ber. C 77.9 H 4.8 N 3.9 Gef. C 77.6 H 5.0 N 4.0

4-Amino- (*XIVa*) und 4-Acetamino-flavan (*XIVb*): 35 g *XIII* in 100 ccm Äthanol werden mit 3.5 g Hydrazin 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der erhaltene Rückstand wird abfiltriert; das Filtrat liefert beim Einengen 15 g *XIVa*. Mit Acetanhydrid hergestelltes *XIVb* schmilzt bei 202°.

XIVa sowie *XIVb* geben keine Schmp.-Depression mit den unabhängig aus 4-Flavanonoxim (*XV*) hergestellten Verbindungen.

4-Carbäthoxyamino-2-methyl-chroman (*XIXa*): 122 g (1.00 Mol) Salicylaldehyd, 178 g (2.00 Mol) Carbamidsäure-äthylester und 5 ccm BF_3 -Ätherat in 300 ccm Benzol werden bis zur Beendigung der Wasserabspaltung unter Rückfluß gekocht. Mit weiteren 20 ccm BF_3 -Ätherat wird das Reaktionsgemisch im Autoklav mit 2 Mol Propen 6 Stdn. bei 120° erhitzt. Danach wird filtriert, mit Wasser bis zur neutralen Reaktion ausgeschüttelt und eingedampft. Man erhält 46 g viskosen Rückstand, der bei 160–178°/0.15 Torr überdestilliert. Das Destillat (*XIXa*) kristallisiert nach kurzem Stehenlassen und schmilzt bei 105° (aus Petroläther).

$C_{13}H_{17}NO_3$ (235.3) Ber. C 66.5 H 7.2 N 6.0 O 20.4

Gef. C 66.5 H 6.9 N 6.0 O 20.7

4-Carbäthoxyamino-2.2-dimethyl-chroman (*XIXb*): 122 g Salicylaldehyd, 178 g Carbamidsäure-äthylester und 2 ccm BF_3 -Ätherat werden in 500 ccm Benzol bis zur Beendigung der Wasserabscheidung unter Rückfluß gekocht. Nach Überführung in einen Autoklaven werden noch 25 ccm BF_3 -Ätherat zugesetzt und bei 80° im Verlaufe von 2 Stdn. 65 g Isobuten aufgedrückt. Nach 12 Stdn. bei 80° wird mehrfach mit Wasser gewaschen und destilliert. Nach einem Vorlauf von *N*-tert.-Butyl-carbamidsäure-äthylester bei 70°/14 Torr erhält man 95 g *XIXb* bei 129–132°/0.08 Torr (n_D^{20} 1.5265), die beim Stehenlassen erstarren. Aus Cyclohexan Schmp. 97°.

$C_{14}H_{19}NO_3$ (249.3) Ber. C 67.4 H 7.7 N 5.6 Gef. C 67.2 H 7.9 N 5.6

10-Carbäthoxyamino-4b.10.10a.11-tetrahydro-benz[b]indeno[2.1-e]pyran (*XX*) und 12-Carbäthoxyamino-6b.12a-dihydro-acenaphtho[1.2-b][1]benzopyran (*XXI*): 178 g Carbamidsäure-äthylester, 122 g Salicylaldehyd, 600 ccm Benzol und 3 ccm BF_3 -Ätherat werden bis zur Beendigung der Wasserabscheidung (Wasserfalle) unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von weiteren 20 ccm BF_3 -Ätherat werden bei 80° 150 g Inden eingetropf. Man hält 8 Stdn. auf 80° und befreit durch Auswaschen mit Wasser vom Katalysator und von nicht umgesetztem Carbamidsäure-äthylester. Das beim Einengen der Benzollösung verbleibende Rohprodukt (312 g) liefert bei Behandlung mit Cyclohexan 125 g rohes *XX*. Aus Äthanol Schmp. 129°.

$C_{19}H_{19}NO_3$ (309.3) Ber. C 73.7 H 6.2 N 4.5 Gef. C 73.8 H 6.1 N 4.6

Mit 152 g Acenaphthylen anstelle des Indens erhält man insgesamt 102 g rohes *XXI*. Aus Cyclohexan und Isopropylalkohol werden zwei hinsichtlich UV-, IR-Spektrum und Analyse identische Isomere A (Schmp. 192°; 24 g) und B (Schmp. 150°; 62 g) erhalten.

$C_{22}H_{19}NO_3$ (345.4) Ber. C 76.5 H 5.5 N 4.1

Gef. A C 76.4 H 5.8 N 4.1

Gef. B C 76.8 H 5.5 N 3.9

4-Carbäthoxyamino-2-methyl-2-vinyl-chroman (*XIXc*) und 1-Carbäthoxy-4-methyl-2-[2-hydroxy-phenyl]-1.2.3.6-tetrahydro-pyridin (*XXIVa*): Eine Lösung von 244 g (2.00 Mol) Salicylaldehyd, 356 g (4.00 Mol) Carbamidsäure-äthylester und 10 ccm BF_3 -Ätherat in 800 ccm

Benzol wird solange unter Rückfluß gekocht, bis die dabei stattfindende Wasserabspaltung — ca. 20 ccm — beendet ist. Man setzt weitere 40 ccm BF_3 -Ätherat zu, läßt innerhalb von ca. 4 Stdn. bei 60° 164 g (2.40 Mol) *Isopren* zutropfen und rührt 16 Stdn. bei 60 – 80° . Zur Entfernung des Katalysators und überschüss. Carbamidsäure-äthylesters wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion ausgeschüttelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels hinterbleibt ein viskoser, braun gefärbter Rückstand (ca. 420 g), der an der Ölpumpe destilliert wird. Man erhält zunächst 40–50 g Vorlauf, der im wesentlichen aus dem Additionsprodukt von Carbamidsäure-äthylester an *Isopren* — dem *N-Isopentenyl-carbamidsäure-äthylester* — besteht. Nach Redestillation Sdp.₁₄ 113 – 116° , n_D^{20} 1.4581. Dann erhält man den bei 140 bis $160^\circ/0.1$ Torr übergelenden, grüngelb gefärbten Hauptlauf (ca. 190 g), aus dem durch Zusatz von 50–100 ccm Äthanol 30–60 g *IXa* vom Schmp. 154° abgetrennt werden. Das Äthanol wird wieder entfernt und der Rückstand in 75 ccm Petroläther gelöst. Nach mehreren Tagen im Eisschrank haben sich ca. 50 g *XIXc* abgeschieden. Schmp. 75 – 76° (aus Petroläther).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (261.3) Ber. C 69.0 H 7.3 N 5.4 O 18.4
Gef. C 68.9 H 7.3 N 5.4 O 18.5

Tetrahydropyridin XXIVa

a) Die Petroläthermutterlauge aus vorstehendem Ansatz wird eingedampft und der flüssige Rückstand destilliert. Man erhält ein bei 144 – $149^\circ/0.1$ Torr übergelendes viskoses, gelb gefärbtes Gemisch (n_D^{20} 1.5367) von *XIXc* und *XXIVa* (56 g), das folgende Analyse gab:

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (261.3) Ber. C 69.0 H 7.3 N 5.4 Gef. C 69.0 H 7.4 N 5.4

Der Destillationsrückstand (150–160 g) besteht hauptsächlich aus *IXa*.

b) Eine Lösung von 61 g (0.20 Mol) *XXIVb*¹⁾ in 200 ccm Äthanol und 150 ccm 10-proz. Salzsäure wird 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird der größte Teil des Äthanol abdestilliert und die verbleibende wäbr. Lösung mehrmals mit Benzol extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält 46 g eines viskosen Rückstandes aus *XXIVa*, Siedebereich 140 – $150^\circ/0.09$ Torr, n_D^{20} 1.5370.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (261.3) Ber. C 69.0 H 7.3 N 5.4 Gef. C 68.7 H 7.4 N 5.3

Das IR-Spektrum stimmt überein mit *XXIVa* aus Abschnitt a).

4-Methyl-2-[2-hydroxy-phenyl]-1.2.3.6-tetrahydro-pyridin (XXIVc)

a) Eine Lösung von 30 g (100 mMol) *XXIVb*¹⁾ und 14 g KOH in 200 ccm Äthanol und 100 ccm Wasser wird 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Durch die erkaltete Lösung wird bis zur neutralen Reaktion CO_2 geleitet. Dann wird der größte Teil Äthanol abdestilliert, die Lösung mit 100 ccm Wasser verdünnt und mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Die Benzollösungen werden vereinigt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (19 g) wird in Petroläther gelöst, von einigen schmierigen Anteilen wird abgesehen. Im Eisschrank setzt sich *XXIVc* in Büscheln von gelben Kristallen ab, Schmp. 76° .

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ (189.2) Ber. C 76.3 H 7.9 N 7.4 Gef. C 76.3 H 8.0 N 7.1

b) Eine Lösung von 35.0 g (0.134 Mol) *XXIVa* und 27 g KOH in 200 ccm Äthanol und 100 ccm H_2O wird 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Es wird wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. Man erhält 27 g Verseifungsrückstand, der in Petroläther gelöst wird. Im Eisschrank kristallisiert *XXIVc* vom Schmp. 76° aus.

4-Carbäthoxyamino-2-methyl-2-äthyl-chroman (XIXd): 13.0 g (50 mMol) *XIXc* werden in 165 ccm Methanol gelöst und unter Zusatz von 20 g Raney-Nickel (B) 2 Stdn. bei 100° hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Ausb. 12.5 g farblose Kristalle, aus Petroläther Schmp. 68° .

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (263.3) Ber. C 68.4 H 8.0 N 5.3 Gef. C 68.2 H 8.0 N 5.4

6.8-Dichlor-4-carbäthoxyamino-2-methyl-2-vinyl-chroman (*XIXe*) und 1-Carbäthoxy-4-methyl-2-[3.5-dichlor-2-hydroxy-phenyl]-1.2.3.6-tetrahydro-pyridin (*XXIVd*): 191 g (1.00 Mol) 3.5-Dichlor-salicylaldehyd, 178 g (2.00 Mol) Carbamidsäure-äthylester und 1 ccm BF₃-Ätherat in 700 ccm Benzol werden unter Rückfluß gekocht, bis die Wasserabspaltung beendet ist (18 ccm H₂O). Das gebildete Bis-urethan scheidet sich ab. Zur Suspension fügt man weitere 20 ccm BF₃-Ätherat hinzu, läßt während ca. 4 Stdn. bei 60° 82 g (1.20 Mol) *Isopren* zutropfen und rührt 16 Stdn. bei 70–78°. Dann wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion ausgeschüttelt. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein viskoser Rückstand (345 g), der destilliert wird, wobei man ein bei 190–200°/0.1 Torr übergehendes viskoses, gelb gefärbtes Produkt erhält (176 g), das zur Kristallisation mit Äthanol und Petroläther versetzt wird. Nach einigen Tagen im Eisschrank lassen sich ca. 45 g *XXIVd* abtrennen; farblose Kristalle, Schmp. 146–147° (Äthanol).

C₁₅H₁₇Cl₂NO₃ (330.2) Ber. C 54.6 H 5.1 Cl 21.5 N 4.2
Gef. C 54.7 H 5.1 Cl 20.9 N 4.1

Das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit und ergibt beim Destillieren *XIXe*, Siedebereich 170–180°/0.12 Torr.

C₁₅H₁₇Cl₂NO₃ (330.2) Ber. C 54.6 H 5.1 N 4.2 Gef. C 54.5 H 5.3 N 4.2

Bei Durchführung der Kondensation in Gegenwart größerer Mengen BF₃-Ätherat tritt in erheblichem Maße das entsprechende Bicyclononan-urethan auf.

4-Carbäthoxyamino-8-methoxy-2-methyl-2-vinyl-chroman (*XIXf*) und 1-Carbäthoxy-4-methyl-2-[2-hydroxy-3-methoxy-phenyl]-1.2.3.6-tetrahydro-pyridin (*XXIVe*): 152 g (1.00 Mol) 3-Methoxy-salicylaldehyd, 178 g (2.00 Mol) Carbamidsäure-äthylester und 5 ccm BF₃-Ätherat in 400 ccm Benzol werden solange unter Rückfluß gekocht, bis die Wasserabspaltung beendet ist (8.5 ccm H₂O). Es werden weitere 20 ccm BF₃-Ätherat hinzugefügt und innerhalb von 4–5 Stdn. bei 60° 82 g (1.20 Mol) *Isopren* zugetropft. Anschließend wird weitere 15 Stdn. bei 70° gerührt. Die ausgefallenen 82.5 g Bicyclononan-urethan vom Schmp. 256° werden abgesaugt, und das Filtrat wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion ausgeschüttelt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels hinterbleibende viskose, braun gefärbte Rückstand (185 g) gibt bei der Destillation als Hauptfraktion ein viskoses Produkt vom Siedebereich 172–181°/0.1–0.2 Torr (73 g), das mit Äthanol und Petroläther versetzt wird. Im Eisschrank scheiden sich 19 g *XIXf*, Schmp. 144° (Petroläther), ab.

C₁₆H₂₁NO₄ (291.3) Ber. C 65.9 H 7.2 N 4.8 O 22.0
Gef. C 65.6 H 7.2 N 4.9 O 22.2

Das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit und redestilliert. Man erhält 44 g eines gelb gefärbten, viskosen Produktes vom Siedebereich 165–180°/0.1 Torr, ein Gemisch aus hauptsächlich Chroman *XIXf* und wenig *XXIVe*. Das Gemisch lieferte folgende Analyse:

C₁₆H₂₁NO₄ (291.3) Ber. C 65.9 H 7.2 N 4.8 O 22.0
Gef. C 66.0 H 7.3 N 4.8 O 22.3

4-Carbäthoxyamino-2-methyl-2-isopropenyl-chroman (*XIXg*): Zu einer Suspension von 74 g (0.250 Mol) *IXa* und 22.5 g (0.250 Mol) Carbamidsäure-äthylester in 100 ccm absol. Benzol werden zunächst 6 ccm BF₃-Ätherat hinzugefügt und dann bei 60° während 2½ Stdn. 41 g (0.50 Mol) 2.3-Dimethyl-butadien zugetropft. Man läßt 4 Stdn. bei 60° und 14 Stdn. bei 80° reagieren, läßt erkalten, filtriert 28 g nicht umgesetztes *IXa* vom Schmp. 154° ab, schüttelt dann die Reaktionslösung mit Wasser bis zur neutralen Reaktion aus und dampft ein. Der viskose Rückstand wird in 50 ccm Äthanol aufgenommen und 48 Stdn. in den Eisschrank gestellt. Dabei kristallisieren weitere 22 g *IXa* vom Schmp. 154° aus. Sie werden abgesaugt,

das Filtrat wird eingedampft und destilliert. Man erhält 35 g eines viskosen, gelbgefärbten Gemisches vom Sdp._{0.1} 138–140°, das zu ca. 80% aus XIXg und zu etwa 20% aus 1-Carbäthoxy-4.5-dimethyl-2-(2-hydroxy-phenyl)-1.2.3.6-tetrahydro-pyridin besteht.

$C_{16}H_{21}NO_3$ (275.3) Ber. N 5.1 Gef. N 5.6

4-Äthoxy-flavan (XXVIIa): Zu einer Lösung von 92 g (0.47 Mol) Salicylaldehyd-diäthylacetal und 2 ccm BF_3 -Ätherat in 300 ccm absol. Benzol werden im Laufe von 3–4 Stdn. bei Raumtemperatur 54 g (0.47 Mol + 10%) Styrol zugetropft. Man läßt 10 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, schüttelt mit Wasser bis zur neutralen Reaktion aus, trocknet, entfernt das Lösungsmittel und destilliert. Man erhält 38 g (32%) XXVIIa vom Sdp._{0.06} 154°.

$C_{17}H_{18}O_2$ (254.3) Ber. C 80.3 H 7.1 O 12.6 Gef. C 80.4 H 7.3 O 12.8

4-Äthoxy-2-methyl-2-vinyl-chroman (XXVIIIa): Zu 82 g (0.42 Mol) Salicylaldehyd-diäthylacetal und 2 ccm BF_3 -Ätherat in 300 ccm absol. Benzol werden im Laufe von 3 bis 4 Stdn. bei Raumtemperatur 34 g (0.42 Mol + 20%) Isopren zugetropft. Nach 10 Stdn. bei Raumtemperatur wäscht man mit Wasser, trocknet, entfernt das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand. Man erhält 27 g (30%) XXVIIIa vom Sdp._{0.08} 93°; n_D^{20} 1.5201.

$C_{14}H_{18}O_2$ (218.3) Ber. C 77.1 H 8.3 O 14.7 Gef. C 76.7 H 8.6 O 15.3

8-Methoxy-4-äthoxy-2-methyl-2-vinyl-chroman (XXVIIIb): Zu einer Lösung von 152 g (1.00 Mol) 3-Methoxy-salicylaldehyd und 163 g (1.10 Mol) Orthoameisensäure-triäthylester in 200 ccm absol. Äthanol wird 1 Tropfen konz. Schwefelsäure gegeben. Man läßt 10 Min. unter häufigem Umschütteln stehen, erhitzt kurz zum Sieden, kühlt wieder ab, neutralisiert mit Natriumäthylat (in Äthanol) und entfernt das Lösungsmittel.

Der Rückstand aus rohem 3-Methoxy-salicylaldehyd-diäthylacetal wird in 300 ccm absol. Benzol gelöst. Nach Zufügen von 2 ccm BF_3 -Ätherat läßt man bei Raumtemperatur während 3–4 Stdn. 82 g (1.2 Mol) Isopren zutropfen. Man läßt 10 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, schüttelt mit Wasser aus und entfernt das Lösungsmittel. Nach mehrfacher Destillation erhält man 29 g (12%) XXVIIIb vom Sdp._{0.07} 110–112°; n_D^{20} 1.5389.

$C_{15}H_{20}O_3$ (248.3) Ber. C 72.6 H 8.1 O 19.3 Gef. C 72.6 H 8.2 O 19.3

4-Äthoxy-2.2-dimethyl-chroman (XXVIIIc): Durch eine Lösung von 92 g (0.74 Mol) Salicylaldehyd-diäthylacetal und 2 ccm BF_3 -Ätherat in 200 ccm absol. Benzol wird bei Raumtemperatur während 8 Stdn. in langsamem Strom Isobutylen geleitet. Die Reaktionslösung wird mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und destilliert. Ausb. 35 g (36%) XXVIIIc vom Sdp.₁₆ 134–137°; n_D^{20} 1.5127.

$C_{13}H_{18}O_2$ (206.3) Ber. C 75.7 H 8.7 O 15.5 Gef. C 75.2 H 8.8 O 15.9

2.2-Dimethyl-chromen (XXIX)

a) In eine Lösung von 17 g (82 mMol) XXVIIIc in 100 ccm Eisessig wird 10 Min. lang Chlorwasserstoff eingeleitet. Dann wird 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man trägt die erkaltete Reaktionslösung in 500 ccm Eiswasser ein, stellt mit verd. Natronlauge pH 6 ein und schüttelt mehrmals mit Benzol aus. Die Benzollösungen werden vereinigt. Man entfernt das Lösungsmittel, destilliert den Rückstand und erhält 7.0 g (53%) XXIX vom Sdp.₁₉ 102 bis 103°; n_D^{20} 1.5490.

b) Analog wird eine Lösung von 45 g (0.18 Mol) XIXb in 150 ccm Eisessig mit Chlorwasserstoff behandelt. Man erhält 6.5 g (23%) XXIX, das nach Redestillation bei 94 bis 96°/12 Torr siedet; n_D^{20} 1.5478.