

Heinrich Wamhoff*) und Friedhelm Korte

Heterocyclen durch Abfangreaktionen an geöffneten Acyl-lactonen, IV¹⁾

Eine einfache Synthese von 5*H*-[1]Benzopyrano- und 12*H*-Naphtho[1'.2' : 5.6]pyrano[2.3-*d*]pyrimidinen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 2. November 1966)

3-Acyl- und 3-Äthoxycarbonyl-3.4-dihydro-cumarine und -3.4-dihydro-5.6-benzo-cumarine (1, 4) bilden nach basenkatalysierter Öffnung des δ -Lactonringes in Gegenwart von Amidinen 6-Hydroxy-5-[2-hydroxy-benzyl]- und 6-Hydroxy-5-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-pyrimidine (3, 5). In Phosphoroxidtrichlorid reagieren die alkyl- und phenylsubstituierten Pyrimidine unter Ringschluß zu 5*H*-[1]Benzopyrano- und 12*H*-Naphtho[1'.2' : 5.6]pyrano[2.3-*d*]pyrimidinen (6), deren NMR- und IR-Spektren beschrieben werden.

Durch Hydrierung von 3-Acyl- und 3-Äthoxycarbonyl-cumarinen und -5.6-benzocumarinen mit Natriumborhydrid gelangt man in guten Ausbeuten zu 3-Acyl- und 3-Äthoxycarbonyl-dihydrocumarinen (1, 4)^{2,3)}. Diese bi- und tricyclischen α -Acyl- δ -lactone lassen sich nach basenkatalysierter Öffnung des Lactonringes mit Guanidin, Acetamidin und Thioharnstoff leicht als substituierte 6-Hydroxy-5-[2-hydroxy-benzyl]- und 6-Hydroxy-5-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-pyrimidine (3) abfangen. Für diese Abfangreaktionen sind ebenfalls Lactone verwendbar, die in α -Stellung einen Substituenten mit elektrophilem Zentrum besitzen⁴⁻⁸⁾. So gelingt es auch α -Äthoxycarbonyl- δ -lactone (4) unter Bildung von 4,6-Dihydroxy-pyrimidinen (5a, b) abzufangen.

Guanidin und Acetamidin werden im Reaktionsmedium aus ihren Hydrochloriden durch Zugabe äquimolarer Mengen Natriumäthylat in situ erzeugt. Ein Überschuß von $1/10$ Mol Natriumäthylat (bezogen auf 1 Mol eingesetztes α -Acyl-lacton) dient als Ringöffnungs-Katalysator.

*) Vorgetragen auf dem 1. Deutschen Symposium über Heterocyclische Chemie vom 5. bis 7. 10. 1966.

1) III. Mitteil.: H. Wamhoff und F. Korte, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 3919.

2) S. B. Kadin, *J. org. Chemistry* **31**, 620 (1966).

3) H. Wamhoff, G. Schorn und F. Korte, *Chem. Ber.* **100**, 1296 (1967).

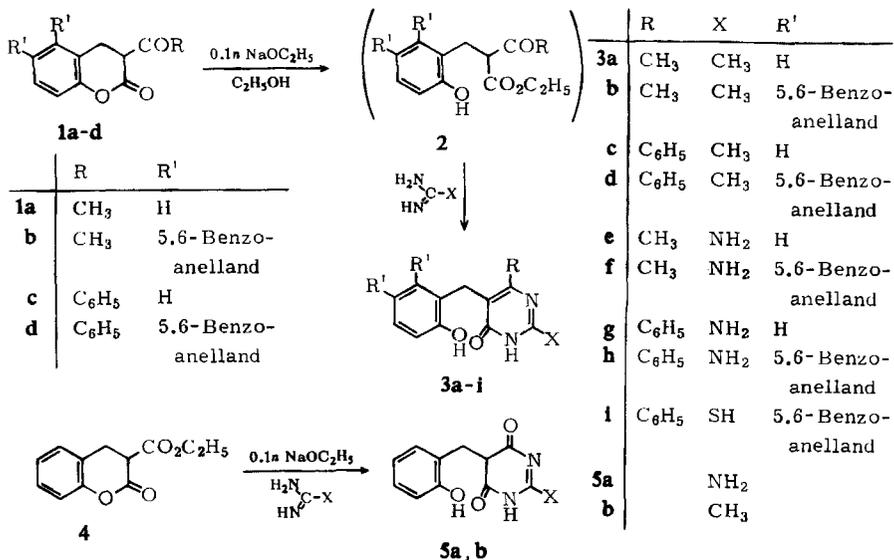
4) H. Wamhoff und F. Korte, *Chem. Ber.* **99**, 872 (1966).

5) A. Schrage und G. H. Hitchings, *J. org. Chemistry* **16**, 1153 (1951).

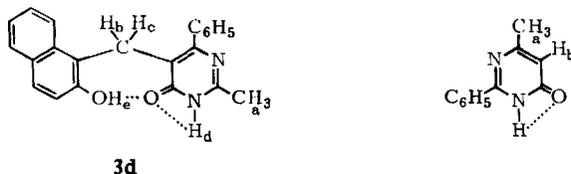
6) J. D. Fissekis, A. Myles und G. B. Brown, *J. org. Chemistry* **29**, 2670 (1964).

7) G. S. Skinner, *J. Amer. chem. Soc.* **59**, 322 (1937); G. S. Skinner und A. P. Stuart, ebenda **63**, 2993 (1941); G. S. Skinner, A. Stokes und G. Spiller, ebenda **69**, 3083 (1947).

8) G. S. Skinner und R. De V. Huber, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3321 (1951).



Die NMR-Spektren dieser Pyrimidine **3a–i** und **5a, b** lassen auf eine starke innermolekulare Chelatisierung der Lactamgruppe schließen⁹⁾. Ferner wird eine schwache Wasserstoffbrücke vom phenolischen Proton H_e zur lactamischen Carbonylgruppe beobachtet. Am Beispiel von **3d** findet man bei Aufnahme in CDCl₃ und



nachfolgender Speicherung (wegen der geringen Löslichkeit) H_d als sehr schwach abgeschirmtes Proton bei -2.72τ . Das Signal für H_e liegt bei $+0.2 \tau$, die Methylgruppe zeigt ein Signal bei 7.42τ und die Protonen H_b und H_c bilden ein nur schwach verbreitertes Singulett bei 5.62τ . (In Hexadeuterodimethylsulfoxid: CH₃ 7.66 , H_d -2.9 , H_e -0.5 und H_{b/c} 5.72τ .) Ähnliche Werte zeigt 6-Hydroxy-4-methyl-2-phenylpyrimidin¹⁰⁾ in CDCl₃: CH₃ 7.6 , H_b 3.68 , H_d -3.1τ , sowie Aromatenprotonen bei $1.66-1.85$ und $2.32-2.59 \tau$.

Dementsprechend werden in den IR-Spektren keine OH-Banden einer freien Phenolgruppe gefunden, sondern im Bereich zwischen 2600 und $3100/\text{cm}$ ein breites und schwach ausgebildetes Maximum, das in einigen Fällen von NH₂- und NH-Schwingungen überlagert wird.

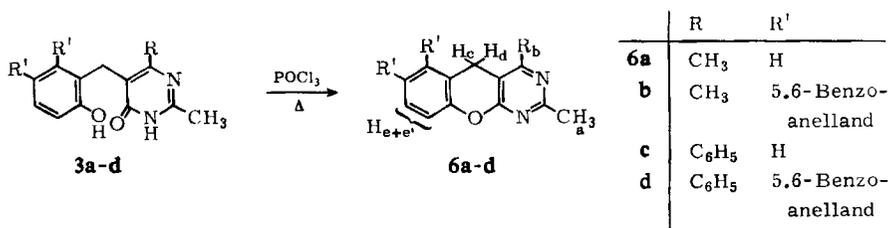
⁹⁾ H. Suhr, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, S. 198, Springer-Verlag, Berlin 1965.

¹⁰⁾ A. Pinner, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 2519 (1884).

Ringschluß zu 5*H*-[1]Benzopyrano- und 12*H*-Naphtho[1'.2':5.6]pyrano[2.3-*d*]-pyrimidinen

Furo-⁵⁾, Thiopheno- und Thiopyrano-⁴⁾[2.3-*d*]pyrimidine werden durch Ringschluß der 5-Hydroxyalkyl- bzw. 5-Mercaptoalkyl-6-hydroxy-pyrimidine in konzentrierten oder verdünnten Mineralsäuren wie z. B. H₂SO₄, HCl oder Polyphosphorsäure erhalten.

Im vorliegenden Falle kommt ein solcher Ringschluß formal der Bildung eines Diphenyläthers gleich, und die oben beschriebenen Methoden führen daher nicht zum Ziel. Ein glatter Ringschluß gelingt jedoch in einigen Fällen in siedendem Phosphoroxidtrichlorid:



Während aus den phenyl- und methylsubstituierten Pyrimiden die gut kristallisierenden Ringschlußprodukte **6a–d** erhalten werden, tritt im Falle anderer Substitution in 2-Stellung (SH oder NH₂) unter diesen Bedingungen keine Reaktion oder völlige Zersetzung ein.

Ringsysteme wie das 5*H*-[1]Benzopyrano- (**6a, c**) und 12*H*-Naphtho[1'.2':5.6]pyrano[2.3-*d*]pyrimidin (**6b, d**) sind erst sehr vereinzelt bekannt geworden^{11,12)}.

Diese Strukturen werden durch NMR- und IR-Spektren gestützt. Neben komplizierten Multipletts der aromatischen Ringprotonen findet man klare und eindeutige Signale der restlichen Protonen bei höherem Feld, die in Tab. 1 zusammengestellt sind.

Tab. 1. NMR-Daten der Pyrimidine **6a–d** (für TMS $\tau = 10$)

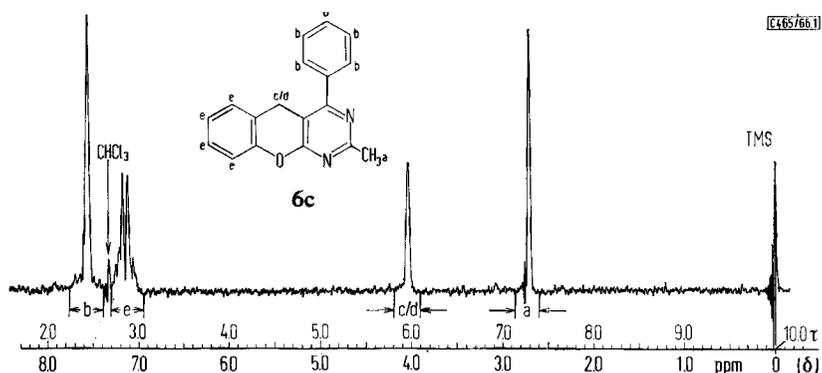
Verbindung	Solvens	H _a	H _b	H _{c/d}	H _{e+e'}
6a	CDCl ₃	7.39	7.53	6.00	2.7–2.9
6b	CDCl ₃	7.39	7.58	6.08	2.6–3.0
	Pyridin	7.30	7.48	5.88	—
6c	CDCl ₃	7.27	2.3–2.55	5.94	2.7–3.0
6d	CDCl ₃	7.27	s. H _c	5.84	1.9–3.0

Die Protonen H_c und H_d liefern ein AB-Spektrum mit einem großen J/δ -Wert. Die Intensitäten des äußeren Linienpaares sind so gering, daß sie auch nach längerer Speicherung nicht sichtbar werden. Die magnetische Ähnlichkeit dieser Protonen

¹¹⁾ S. Akabori, J. chem. Soc. (Japan) **52**, 601 (1931), C. A. **26**, 5077 (1932).

¹²⁾ M. Ridi, Gazz. chim. ital. **82**, 14 (1952).

fürten wir zunächst auf eine Inversion des Moleküles zurück. In diesem Falle sollte man durch Messungen bei tiefer Temperatur die Molekülschwingung einfrieren und so alle 4 Linien auffinden können. Jedoch sind die bei -60° aufgenommenen Spektren mit den unter den üblichen Meßbedingungen aufgenommenen identisch. Daher liegt die Vermutung nahe, daß die Pyrimidine **6a–d** in allen Temperaturbereichen als ebene Moleküle vorliegen, was eine große magnetische Ähnlichkeit der Protonen H_c und H_d zur Folge hat.



Kernresonanzspektrum von 2-Methyl-4-phenyl-5H-[1]benzopyrano[2,3-d]pyrimidin (**6c**) in $CDCl_3$ bei 60 MHz mit Tetramethylsilan als innerem Standard

In den IR-Spektren sind die breiteren Banden der $C=O$ -Gruppen verschwunden, und man findet nunmehr zahlreiche scharfe und intensive Ringschwingungsbanden im Bereich zwischen 1530 und 1630/cm (Tab. 2).

Tab. 2. Ringschwingungsbanden der Pyrimidine **6a–d**

Substanz	Solvens	Ringschwingungsbanden (cm^{-1})				
6a	CCl_4	1615,	1595,	1585,	1555,	1540
6b	$CHCl_3$	1630,	1610,	1595,	1585,	1560
6c	CCl_4	1615,	1590,	1570,	1565,	1530
6d	$CHCl_3$	1630,	1605,	1595,	1575,	1540

Herrn Professor Dr. A. Albert (Canberra/Australien) danken wir für wertvolle Diskussionen. Für die Mitbearbeitung der Versuche sind wir Fräulein S. Ohendorf und Fräulein H. Zinn, für die Aufnahme der NMR-Spektren Herrn H. Lander zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

(mitbearbeitet von *S. Ohlendorf* und *H. Zinn*)

Die UV-Spektren wurden in Methanol und wäbr. Kaliumhydroxid (pH 11) mit dem Beckman-Spektrophotometer DK 2 (* = Schulter), die IR-Spektren in Dimethylsulfoxid, Chloroform und KBr mit den Perkin-Elmer-Spektrophotometern 237 und 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit) aufgenommen. Für die Aufnahme der NMR-Spektren diente ein Varian A 60-Spektrometer (innerer Standard Tetramethylsilan, $\tau = 10$) in Verbindung mit dem Speichergerät C 1024. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Laboratorium A. Bernhardt, Mülheim-Ruhr.

Die Herstellung der *3-Acyl-* und *3-Äthoxycarbonyl-3,4-dihydro-cumarine* ist in l. c. 2,3,13,14) beschrieben.

6-Hydroxy-2,4-dimethyl-5-[2-hydroxy-benzyl]-pyrimidin (3a): Zur erkalteten Lösung von 2,6 g (0,11 g-Atom) *Natrium* in 150 ccm absol. *Äthanol* gibt man 9,45 g (100 mMol) *Acetamidin-hydrochlorid* und rührt $\frac{1}{2}$ Stde. bei Raumtemp. Nun fügt man 19 g (100 mMol) *3-Acetyl-3,4-dihydro-cumarin (1a)* zu und läßt die Lösung unter Rühren 24 Stdn. unter Rückfluß sieden. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand in 100 ccm Wasser aufgenommen. Das ausgefallene *Pyrimidin* wird abfiltriert und mit Eiswasser gewaschen. Ausb. 20,1 g (88)%. Aus *Äthanol* Schmp. 245–247°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 277, 218 (3,93, 4,03); pH 11: 273, 236 m μ (3,83, 4,11).

C₁₃H₁₄N₂O₂ (230,3) Ber. C 67,81 H 6,13 N 12,17 Gef. C 67,60 H 6,30 N 12,12

6-Hydroxy-2,4-dimethyl-5-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-pyrimidin (3b) erhält man ähnlich *3a* aus 2,6 g (0,11 g-Atom) *Natrium*, 9,45 g (100 mMol) *Acetamidin-hydrochlorid* und 24 g (100 mMol) *3-Acetyl-3,4-dihydro-5,6-benzo-cumarin (1b)* in 200 ccm *Äthanol*. Ausb. 26,4 g (94)%. Aus *Äthanol* Schmp. 284°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 291*, 279, 271*, 228 (3,92, 4,01, 3,98, 4,83); pH 11: 275*, 243 m μ (4,00, 4,77).

C₁₇H₁₆N₂O₂ (280,3) Ber. C 72,84 H 5,75 N 9,99 Gef. C 72,60 H 5,77 N 10,12

6-Hydroxy-2-methyl-4-phenyl-5-[2-hydroxy-benzyl]-pyrimidin (3c) wird analog *3a* dargestellt aus 2,6 g (0,11 g-Atom) *Natrium*, 9,45 g (100 mMol) *Acetamidin-hydrochlorid*, 25,2 g (100 mMol) *3-Benzoyl-3,4-dihydro-cumarin (1c)* in 120 ccm *Äthanol*. Ausb. 28 g (96)%. Aus *Äthanol* Prismen vom Schmp. 250–252°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 280, 207 (4,00, 4,47); pH 11: 282, 232 m μ (3,79, 4,14).

C₁₈H₁₆N₂O₂ (292,3) Ber. C 73,95 H 5,52 N 9,58 Gef. C 73,79 H 5,65 N 9,58

6-Hydroxy-2-methyl-4-phenyl-5-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-pyrimidin (3d) bildet sich analog *3a* aus 1,3 g (0,058 g-Atom) *Natrium*, 4,7 g (50 mMol) *Acetamidin-hydrochlorid*, 15 g (50 mMol) *3-Benzoyl-3,4-dihydro-5,6-benzo-cumarin (1d)* in 150 ccm *Äthanol* in einer Ausb. von 12,4 g (73)%. Schmp. 258–259°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 330, 289*, 280, 227 (3,55, 3,98, 4,01, 4,77); pH 11: 280, 227 m μ (3,99, 4,82).

C₂₂H₁₈N₂O₂ (342,4) Ber. C 77,17 H 5,30 N 8,18 Gef. C 77,44 H 5,37 N 8,14

13) *H. Hellmann* und *J. L. W. Pohlmann*, Liebigs Ann. Chem. **642**, 40 (1961).

14) *K. Friedrich* und *H. Kreuzsner*, Angew. Chem. **72**, 780 (1960).

2-Amino-6-hydroxy-4-methyl-5-[2-hydroxy-benzyl]-pyrimidin (3e) erhält man analog **3a** aus 0.65 g (0.029 g-Atom) *Natrium*, 2.5 g (26 mMol) *Guanidin-hydrochlorid* und 4.9 g (26 mMol) *3-Acetyl-3,4-dihydro-cumarin (1a)* in 80 ccm *Äthanol*. Ausb. 4.6 g (76%). Aus *Äthanol* Schmp. 275–277°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 283, 212 (4.03, 4.38); pH 11: 282, 234 mμ (3.98, 4.14).

C₁₂H₁₃N₃O₂ (231.3) Ber. C 62.32 H 5.67 N 18.17 Gef. C 62.09 H 5.72 N 18.12

2-Amino-6-hydroxy-4-methyl-5-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-pyrimidin (3f): Aus 1.26 g (0.055 g-Atom) *Natrium*, 4.8 g (50 mMol) *Guanidin-hydrochlorid* und 12 g (50 mMol) *3-Acetyl-3,4-dihydro-5,6-benzo-cumarin (1b)* in 150 ccm *Äthanol* erhält man 7.1 g (50%) **3f**. Aus *Äthanol* Schmp. 275°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 334, 294, 281, 270, 229 (3.59, 4.14, 4.13, 4.02, 4.93); pH 11: 282, 242 mμ (3.91, 4.54).

C₁₆H₁₅N₃O₂ (281.3) Ber. C 68.31 H 5.38 N 14.94 Gef. C 68.35 H 5.50 N 14.77

2-Amino-6-hydroxy-4-phenyl-5-[2-hydroxy-benzyl]-pyrimidin (3g) bildet sich ähnlich **3a** aus 2.6 g (0.11 g-Atom) *Natrium*, 9.6 g (100 mMol) *Guanidin-hydrochlorid*, 25.2 g (100 mMol) *3-Benzoyl-3,4-dihydro-cumarin (1c)* in 150 ccm *Äthanol*. Ausb. 11.7 g (40%). Aus *Äthanol* Schmp. 250–252°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 296, 285 (4.08, 4.07); pH 11: 289, 227 mμ (3.98, 4.31).

C₁₇H₁₅N₃O₂ (293.3) Ber. C 69.61 H 5.15 N 14.33 Gef. C 69.56 H 5.22 N 14.16

2-Amino-6-hydroxy-4-phenyl-5-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-pyrimidin (3h) erhält man wie **3a** aus 1.3 g (0.06 g-Atom) *Natrium*, 4.8 g (50 mMol) *Guanidin-hydrochlorid*, 15.1 g (50 mMol) *3-Benzoyl-3,4-dihydro-5,6-benzo-cumarin (1d)* in 200 ccm *Äthanol*. Ausb. 13 g (76%), Schmp. 279–281°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 292, 227 mμ (3.94, 4.19).

C₂₁H₁₇N₃O₂ (343.4) Ber. C 73.45 H 4.99 N 12.24 Gef. C 73.58 H 5.12 N 12.15

6-Hydroxy-2-mercapto-4-phenyl-5-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-pyrimidin (3i): 3.2 g (0.14 g-Atom) *Natrium* werden in 150 ccm absol. *Äthanol* gelöst. Nach Zusatz von 7.6 g (100 mMol) *Thioharnstoff* und 30.2 g (100 mMol) **1d** kocht man 24 Stdn. unter Rückfluß. Dann wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Wasser gelöst. **3i** scheidet sich beim Ansäuern mit Eisessig ab. Ausb. 24 g (67%). Aus Wasser Schmp. 253°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 279, 228 (4.50, 4.77); pH 11: 322, 264*, 228 mμ (4.02, 4.42, 4.77).

C₂₁H₁₆N₂O₂S (360.4) Ber. C 69.98 H 4.48 N 7.77 S 8.90
Gef. C 69.89 H 4.58 N 7.92 S 8.86

2-Amino-4,6-dihydroxy-5-[2-hydroxy-benzyl]-pyrimidin (5a) bildet sich analog **3a** aus 1.26 g (0.055 g-Atom) *Natrium*, 4.8 g (50 mMol) *Guanidin-hydrochlorid* und 11 g (50 mMol) *3-Äthoxycarbonyl-3,4-dihydro-cumarin (4)* in 170 ccm *Äthanol*. Ausb. 9.1 g (78%). Aus Wasser Schmp. 340° (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 268, 208 (4.11, 4.19); pH 11: 270, 236, 208 mμ (3.99, 3.82, 4.25).

C₁₁H₁₁N₃O₃ (233.2) Ber. C 56.65 H 4.75 N 18.02 Gef. C 56.43 H 4.93 N 17.99

4,6-Dihydroxy-2-methyl-5-[2-hydroxy-benzyl]-pyrimidin (5b) erhält man wie **3a** aus 2.6 g (0.11 g-Atom) *Natrium*, 9.45 g (100 mMol) *Acetamidin-hydrochlorid* und 22 g (100 mMol) *3-Äthoxycarbonyl-3,4-dihydro-cumarin (4)* in 150 ccm *Äthanol* in einer Ausb. von 12 g (52%). Aus Wasser Schmp. 320° (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 277, 261, 209 (3.83, 3.97, 4.45); pH 11: 260, 210 mμ (4.05, 4.50).

C₁₂H₁₂N₂O₃ (232.3) Ber. C 62.06 H 5.21 N 12.06 Gef. C 62.24 H 5.29 N 12.11

2,4-Dimethyl-5H-[1]benzopyrano[2,3-d]pyrimidin (6a): 2.3 g (10 mMol) **3a** werden in 50 ccm *Phosphoroxidtrichlorid* 2 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Das POCl_3 wird anschließend i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Eiswasser zersetzt, das durch Zufügen von wäbr. Ammoniak alkalisch gemacht wurde. Das ausfallende Produkt wird abfiltriert. Ausb. 0.5 g (25%). Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 131–132°.

UV (CH_3OH): λ_{max} (log ϵ) 271, 210 m μ (3.75, 4.39).

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (212.2) Ber. C 73.56 H 5.70 N 13.20 Gef. C 73.58 H 5.90 N 13.43

9,11-Dimethyl-12H-naphtho[1'.2':5.6]pyrano[2,3-d]pyrimidin (6b) bildet sich analog aus 2.8 g (10 mMol) **3b** in 50 ccm *Phosphoroxidtrichlorid*. Ausb. 2.0 g (77%). Aus Äthanol feine Nadelchen vom Schmp. 225–226°.

UV (CH_3OH): λ_{max} (log ϵ) 327, 312, 248*, 220 m μ (3.26, 3.34, 4.37, 4.85).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (262.3) Ber. C 77.84 H 5.38 N 10.68 Gef. C 77.65 H 5.47 N 10.76

2-Methyl-4-phenyl-5H-[1]benzopyrano[2,3-d]pyrimidin (6c) erhält man wie **6a** aus 5.8 g (20 mMol) **3c** in 60 ccm *Phosphoroxidtrichlorid*. Ausb. 5.0 g (93%). Aus Äthanol derbe Spieße vom Schmp. 122–124°.

UV (CH_3OH): λ_{max} (log ϵ) 285, 268, 239, 214 m μ (3.90, 4.11, 4.34, 4.64).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (274.3) Ber. C 78.81 H 5.14 N 10.21 Gef. C 78.75 H 5.21 N 10.32

9-Methyl-11-phenyl-12H-naphtho[1'.2':5.6]pyrano[2,3-d]pyrimidin (6d) bildet sich wie **6a** aus 3.42 g (10 mMol) **3d** in 70 ccm *Phosphoroxidtrichlorid*. Ausb. 3.2 g (99%). Aus Äthanol feine verfilzte Nadelchen vom Schmp. 203–204°.

UV (CH_3OH): λ_{max} (log ϵ) 330, 272, 247, 218 m μ (3.15, 4.20, 4.43, 4.72).

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (324.4) Ber. C 81.46 H 4.97 N 8.64 Gef. C 81.66 H 5.14 N 8.68

[465/66]