

Heinrich Wamhoff*) und Friedhelm Korte

Heterocyclen durch Abfangreaktionen an geöffneten Acyl-lactonen, VI¹⁾

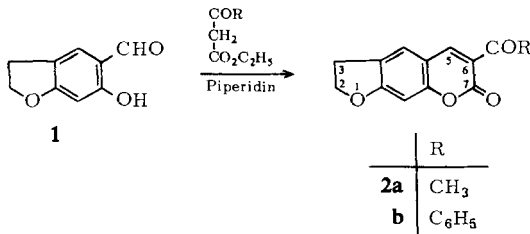
Abfangreaktionen an Acyl-lactonen vom Psoralen-Typ. Ringschluß zu Furo[3.2-g']¹[1]benzopyrano[2.3-d]pyrimidinen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 28. August 1967)

α-Acyl-lactone vom Psoralen-Typ wie die 7-Oxo-6-acyl-furo-benzopyrane **2a, b** bilden sich durch Knoevenagel-Kondensation aus 6-Hydroxy-5-formyl-cumaran (**1**) und β-Keto-estern. Hydrierung mit Natriumborhydrid liefert die entsprechenden 5.6-Dihydro-Derivate (**3a, b**), die nach basenkatalysierter Öffnung mit Amidinen unter Bildung der Cumaranyl-pyrimidine **6a—d** abgefangen werden. In Phosphoroxychlorid findet Ringschluß der in 2-Stellung methylsubstituierten Pyrimidine **6a** und **6c** zum neuen Ringsystem der Furo-benzopyrano-pyrimidine **7a, b** statt. UV-, IR- und NMR-Spektren der erhaltenen Verbindungen werden beschrieben.

6-Hydroxy-5-formyl-cumaran (**1**) läßt sich, wie bereits länger bekannt ist²⁾, mit Malonsäure-diäthylester zum 7-Oxo-6-äthoxycarbonyl-furo-benzopyran **2, R = OC₂H₅**, kondensieren. Überträgt man diese Reaktion auf β-Ketoester, so erhält man in guten Ausbeuten 7-Oxo-6-acyl-furo-benzopyrane (**2a, b**):



Durch die Einführung der Acetyl- bzw. Benzoylgruppe in 6-Stellung wird die Konjugation des Psoralen-Systems ausgedehnt. So findet man im UV-Spektrum beim Vergleich mit bekannten^{3,4)} Werten unsubstituierter Furo-benzopyranone-(7) eine bathochrome Verschiebung der längstwelligsten Bande zu 371 (**2a**) bzw. 364 m μ . (**2b**).

*) Vorgelesen auf dem First International Congress of Heterocyclic Chemistry in Albuquerque/N. M., U. S. A., vom 11.—15. Juni 1967.

1) V. Mittel.: G. Herberitz, H. Wamhoff und F. Korte, Z. Naturforsch., im Druck.

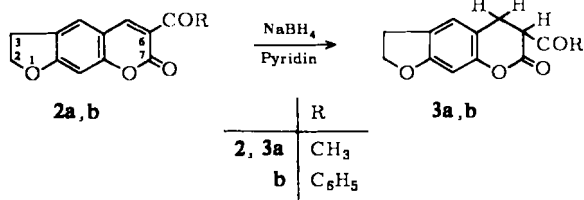
2) E. C. Horning und D. B. Reisner, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3620 (1948).

3) E. C. Horning und D. B. Reisner, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1516 (1950).

4) M. E. Brokke und B. E. Christensen, J. org. Chemistry **23**, 589 (1958).

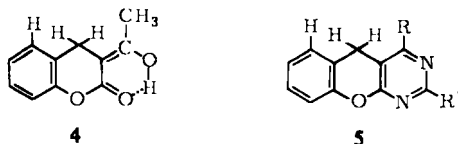
Ein Vergleich mit 3-Acyl-cumarinen (längstwellige Schulter bei 322 m μ) zeigt, daß durch den anellierten Dihydrofuranring eine bereits bei anderen Furo-benzopyranonen-(7) beobachtete^{4,5} bathochrome Verschiebung verursacht wird.

Mit Natriumborhydrid in Pyridin gelingt, analog wie bei den kürzlich beschriebenen 3-Acyl-cumarinen^{6,7} und -1-thio-cumarinen¹), in glatter Reaktion Hydrierung in 5,6-Stellung unter Bildung von **3a** und **b**:



Die Unterbrechung der Konjugation hat im UV-Spektrum ein Absinken der langwelligeren Absorptionsbande auf 289 (**3a**) bzw. 290 m μ (**3b**) zur Folge.

Die NMR-Spektren von **2a, b** und **3a, b** befinden sich in guter Übereinstimmung mit den Werten kürzlich untersuchter Naturstoffe gleichen Bauprinzips wie Heliettin⁵), Psoralen, Marmesin und 6,7-Dihydro-xanthotoxin⁸). Die Resonanz von H^b (Tab. 1) wird — im Vergleich zur entsprechenden Signallage aromatischer Protonen — durch die beiden *ortho*-ständigen Sauerstoff-Atome zu höherem Feld verschoben und erscheint als scharfes Singulett zwischen 3.2 und 3.5 τ ; die von H^c wird durch long range-Kopplung mit den benachbarten Protonen H^e in charakteristischer Weise verbreitert und aufgespalten. Bei den 5,6-Dihydro-Derivaten **3a** und **3b** findet zusätzlich noch eine long range-Kopplung mit den Protonen H^f statt. Neben dem scharf ausgebildeten Triplet der Protonen H^d findet man als Folge dieser Kopplung ein breites, durch zahlreiche Aufspaltungen verschwommenes Triplet der Methylenprotonen H^e und ein verbreitertes Singulett für die Methylenprotonen H^f. Über eine ähnliche Signalverbreiterung bei enolisierten 3-Acetyl-3,4-dihydro-cumarinen⁷) (**4**) und 5H-[1]Benzopyrano[2,3-d]pyrimidinen⁹) (**5**) wurde kürzlich berichtet.



Aus den NMR-Spektren von **3a** und **3b** läßt sich schließlich das Verhältnis von Keto- und Enolform⁷) bestimmen (s. Tab. 1). **3b** liegt wie die entsprechenden 3-Benzoyl-3,4-dihydro-cumarine und -1-thio-cumarine¹) völlig in der Ketoform vor. Die Protonen H^f und H^g bilden daher ein ABM-System mit 8 Linien für den AB-Teil und 4 Linien für den M-Teil.

⁵) H. Pozzi, E. Sanchez und J. Comin, Tetrahedron [London] **23**, 1129 (1967).

⁶) S. B. Kadin, J. org. Chemistry **31**, 620 (1966).

⁷) H. Wamhoff, G. Schorn und F. Korte, Chem. Ber. **100**, 1296 (1967).

⁸) E. A. Mustafa und M. B. E. Fayez, Canad. J. Chem. **45**, 325 (1967).

⁹) H. Wamhoff und F. Korte, Chem. Ber. **100**, 1324 (1967).

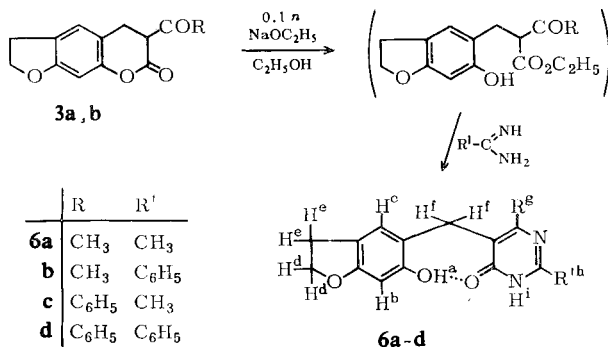
Tab. 1. NMR-Daten von **2a,b** und **3a,b** (für TMS $\tau = 10$)

Verb.	Solvens	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ⁱ
2a	CDCl ₃	7.29	3.22	2.57	5.22 ^{*)}	6.69 ^{*)}	1.52	—	—
2b	CDCl ₃	2.0–2.7	3.19	s.H ^a	5.23 ^{*)}	6.70 ^{*)}	1.88	—	—
3a	CDCl ₃	7.64	3.49	3.00	5.39 ^{*)}	6.85 ^{*)}	6.05–6.33	—	—
3a'	CDCl ₃	7.90	3.49	3.00	5.39 ^{*)}	6.85 ^{*)}	6.41	—	–3.37
3a	DMSO-d ₆	7.73	3.43	2.80	5.41 ^{*)}	6.67–7.02	5.68–5.98	—	—
3a'	DMSO-d ₆	7.88	3.43	2.80	5.41 ^{*)}	6.67–7.02	—	—	—
3b	DMSO-d ₆	1.8–2.5	3.41	2.88	5.42 ^{*)}	6.68–7.05	4.69–5.00	—	—

DMSO-d₆ = Hexadeutero-dimethylsulfoxid.*) $J = 8$ Hz.**3a** = Ketoform, **3a'** = Enolform.**3a**: in CDCl₃ 51.2% **3a** und 48.8% **3a'**, in DMSO 84.5% **3a** und 15.5% **3a'**.

Abfangreaktionen zu 6-Hydroxy-5-[6-hydroxy-cumaranyl-(5)-methyl]-pyrimidinen (**6a–d**)

Öffnet man die Acyl-lactone **3a** und **3b** basenkatalysiert in Gegenwart von Acetamidin und Benzamidin als nucleophilen Abfangbasen, so erhält man die schwerlöslichen substituierten Cumaranyl-pyrimidine **6a–d**:



Vom phenolischen H^a zur Lactam-Carbonylgruppe ist eine schwache Wasserstoffbrücke ausgebildet, so daß man im NMR-Spektrum das Signal dieses Protons zwischen 0.4 und 0.7 τ findet (Tab. 2). Das Molekül liegt nahezu eben vor, oder befindet sich in starker Inversion, wodurch die Methylenprotonen H^f chemisch sehr ähnlich werden und ein Singulett bilden, das durch Kopplung mit dem benachbarten aromatischen Proton H^c verbreitert wird. Aus dem Vorliegen dieses Singuletts kann man zudem folgern, daß sich am Kohlenstoffatom C-5 kein weiteres Proton befindet, da sonst weitere Kopplungen beobachtet werden sollten. Durch inter- bzw. intramolekulare

Tab. 2. NMR-Daten von **6a**–**d** in Hexadeutero-dimethylsulfoxid (für TMS $\tau = 10$)

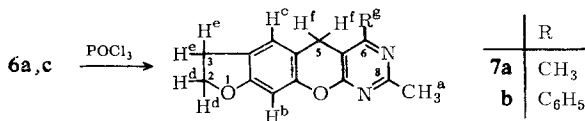
Subst.	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	H ⁱ
6a	0.47	3.74	3.20	5.56 *)	7.02 *)	6.41	7.80	7.75	–2.31
6b	0.42	3.70	3.14	5.55 *)	7.01 *)	6.31	7.65	1.7–2.1	–2.68
6c	0.70	3.73	3.52	5.56 *)	7.05 *)	6.43	2.55	7.63	–2.55
6d	0.69	3.72	3.40	5.55 *)	7.03 *)	6.34		1.5–2.2	—

*) $J = 8$ Hz.

Chelatisierung der Lactamgruppierung wird das Proton Hⁱ nur sehr schwach abgeschirmt und befindet sich bei ca. –2.3 und –2.7 τ . In guter Übereinstimmung mit diesen NMR-Daten befinden sich die IR-Spektren. Neben einem breiten Maximum zwischen 3100 und 2600/cm, verursacht durch chelatisierende Wasserstoffbrücken, findet man die Carbonyl-Absorptionen zwischen 1630 und 1660/cm.

Ringschluß zu Furo[3.2-g'[1]benzopyrano[2.3-d]pyrimidinen

Die in 2-Stellung methylsubstituierten Pyrimidine **6a** und **6c** cyclisieren in siedendem Phosphoroxychlorid⁹⁾ zum neuen Ringsystem der Furo-benzopyrano-pyrimidine **7a** und **7b**:



Überraschenderweise gelingt es nicht, diese Ringschlußreaktion auf die 2-phenylsubstituierten Pyrimidine **6b** und **6d** zu übertragen. In allen Fällen wurden nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte erhalten. Offenbar stabilisiert der 2-ständige Phenylrest die Lactamgruppierung der Pyrimidine und verhindert so den Ringschluß, der über die 6-Hydroxy-Form als tautomere Zwischenstufe verlaufen sollte.

Die erhaltenen Pyrimidine **7a** und **7b** sind in den gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich, sie sind daher offenbar nur wenig polar. Diese Eigenschaft wird durch das Fehlen möglicher energieärmerer Grenzstrukturen in der Beschreibung des Grundzustandes verständlich. Im IR-Spektrum findet man zwischen 1500 und 1630/cm zahlreiche scharfe Ringschwingungsbanden unterschiedlicher Intensität. Durch den nun anellierten Pyrimidinring wird die Konjugation erhöht, so daß die meisten NMR-Signale durch die verstärkte elektronenziehende Wirkung des heterocyclischen Systems um ca. 0.15–0.40 τ zu tieferem Felde verschoben werden. Wie bereits früher an Benzopyrano[2.3-d]pyrimidinen⁹⁾ gefunden wurde, bildet bei **7a** und **7b** die Methylengruppe an C-5 gleichfalls ein durch long range-Kopplung verbreitertes Singulett (Tab. 3). Dieses könnte als Folge einer schnellen Konformationsisomerisierung einer

Tab. 3. NMR-Daten von **7a** und **7b** in CDCl₃ (für TMS $\tau = 10$)

Verb.	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g
7a	7.36	3.39	2.98	5.38	6.82	6.09	7.55
7b	7.28	3.38	3.12	5.42	6.89	6.05	2.35–2.6

für H^d und H^e $J = 8$ Hz

vermutlich gewinkelten Anordnung an C-5 erklärt werden. Tieftemperaturmessungen* (-60°) zur Einfrierung dieser Isomerisierung zeigen jedoch auch hier keine Änderung dieses Signals, so daß eine ebene Kernanordnung vorzuliegen scheint.

Fräulein *S. Ohlendorf* sind wir für die Mithilfe bei der Durchführung der Versuche und Herrn *H. Lander* für die Aufnahme der NMR-Spektren zu Dank verpflichtet. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

(mitbearbeitet von *S. Ohlendorf*)

Die UV-Spektren wurden in Methanol oder 0.1 *N* NaOH mit dem Beckman-Spektrophotometer DK-2 und die IR-Spektren in CHCl_3 , Dimethylsulfoxid und fest in KBr mit dem Perkin-Elmer Spektrophotometer 237 aufgenommen. Für die Aufnahme der NMR-Spektren diente ein Varian A 60-Spektrometer (TMS innerer Standard). Zur exakten Einstellung der Keto-Enol-Gleichgewichte wurden die Lösungen von **3a** und **3b** erst nach 5tägig. Stehenlassen vermessen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Laboratorium A. Bernhardt, Mülheim-Ruhr.

7-Oxo-6-acetyl-2.3-dihydro-7H-furo[3.2-g][1]benzopyran (2a): 3.5 g (21 mMol) *6-Hydroxy-5-formyl-cumaran (1)* werden in 17 ccm Äthanol mit 1–2 Tropfen *Piperidin* und 2.8 g (20 mMol) *Acetessigsäure-äthylester* 2.5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man kühlt auf 0° ab und filtriert das ausgefallene Produkt i. Vak. Ausb. 4.4 g (96%). Aus Äthanol gelbliche Nadeln vom Schmp. 216° .

IR (CHCl_3): Lacton 1735, Acetyl 1680/cm.

UV (CH_3OH): λ_{max} (log ϵ) 371, 315 (sh), 264, 255, 213 $\text{m}\mu$ (4.42, 3.82, 3.93, 3.96, 4.23).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (230.2) Ber. C 67.82 H 4.38 Gef. C 67.67 H 4.50

7-Oxo-6-benzoyl-2.3-dihydro-7H-furo[3.2-g][1]benzopyran (2b) wird analog **2a** erhalten aus 6.2 g (38 mMol) **1**, 7.5 g (38 mMol) *Benzoylessigsäure-äthylester* und 1–2 Tropfen *Piperidin* in 36 ccm Äthanol. Ausb. 8.5 g (77%). Aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. $219-222^{\circ}$.

IR (CHCl_3): Lacton 1730, Benzoyl 1660/cm.

UV (CH_3OH): λ_{max} (log ϵ) 364, 310 (sh), 261 (sh), 255, 225, 210 $\text{m}\mu$ (4.49, 3.93, 4.26, 4.29, 4.30, 4.34).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (292.3) Ber. C 73.96 H 4.14 Gef. C 73.50 H 4.20

7-Oxo-6-acetyl-2.3.5.6-tetrahydro-7H-furo[3.2-g][1]benzopyran (3a): 4.2 g (18.4 mMol) **2a** werden in 100 ccm Pyridin mit 0.685 g (18 mMol) *Natriumborhydrid* versetzt. Unter leichter Erwärmung und Aufklaren tritt Reaktion ein. Nach 30 Min. Rühren bei Raumtemp. wird in 780 ccm 2*n* HCl gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 3.7 g (88%). Aus Äthanol Schmp. $147-149^{\circ}$.

UV (CH_3OH): λ_{max} (log ϵ) 289, 237 (sh), 231 $\text{m}\mu$ (3.72, 3.76, 4.21).

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (232.2) Ber. C 67.23 H 5.21 Gef. C 67.03 H 5.17

7-Oxo-6-benzoyl-2.3.5.6-tetrahydro-7H-furo[3.2-g][1]benzopyran (3b) wird in gleicher Weise wie **3a** erhalten aus 3.4 g (11.6 mMol) **2b** und 0.44 g (11.6 mMol) *Natriumborhydrid* in 100 ccm Pyridin. Ausb. 3.1 g (92%). Aus Äthanol farblose verfilzte Nadelchen vom Schmp. $218-220^{\circ}$.

* NMR-Messungen bei sehr tiefer Temperatur ($< -120^{\circ}$) bilden Gegenstand weiterer Untersuchungen.

IR (CHCl₃): Lacton 1765, Benzoyl 1690/cm.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 290, 243, 207 mμ (3.75, 4.08, 4.45).

C₁₈H₁₄O₄ (294.3) Ber. C 73.46 H 4.80 Gef. C 73.46 H 4.91

6-Hydroxy-2,4-dimethyl-5-[6-hydroxy-cumaranyl-(5)-methyl]-pyrimidin (**6a**): 0.46 g (20 mg-Atom) Natrium werden in 100 ccm Äthanol gelöst, 1.7 g (20 mMol) Acetamidin-hydrochlorid zugefügt und 0.5 Stdn. in der Kälte gerührt. Zu diesem Gemisch gibt man 4.2 g (18 mMol) **3a** und rührt 24 Stdn. unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird anschließend i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt, das ausgefallene Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausb. 3.6 g (74%). Aus Äthanol feine farblose Nadeln vom Schmp. 288–293°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 289, 268 (sh), 223 (sh), 208 mμ (3.99, 3.90, 4.15, 4.40); (0.1 n NaOH): 302, 268, 234, 216 mμ (3.65, 3.77, 4.03, 4.20).

C₁₅H₁₆N₂O₃ (272.3) Ber. C 66.16 H 5.92 N 10.29 Gef. C 66.03 H 6.08 N 10.16

6-Hydroxy-4-methyl-2-phenyl-5-[6-hydroxy-5-cumaranyl-(5)-methyl]-pyrimidin (**6b**) wird analog **6a** erhalten aus 0.374 g (16 mg-Atom) Natrium in 150 ccm Äthanol, 2.3 g (14.8 mMol) Benzamidin-hydrochlorid und 3.4 g (15 mMol) **3a**. Ausb. 2.75 g (55%). Aus Äthanol Schmp. 269–273°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 295, 231, 208 mμ (4.28, 4.36, 4.66); (0.1 n NaOH): 296, 228, 209 mμ (4.07, 4.37, 4.55).

C₂₀H₁₈N₂O₃ (334.4) Ber. C 71.84 H 5.43 N 8.38 Gef. C 71.83 H 5.57 N 8.46

6-Hydroxy-2-methyl-4-phenyl-5-[6-hydroxy-cumaranyl-(5)-methyl]-pyrimidin (**6c**) bildet sich analog **6a** aus 0.23 g (10 mg-Atom) Natrium in 100 ccm Äthanol, 0.95 g (10 mMol) Acetamidin-hydrochlorid und 2.94 g (10 mMol) **3b** in einer Ausb. von 2.1 g (64%). Aus Äthanol Schmp. 259°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 288, 223, 208 mμ (3.95, 4.22, 4.45); (0.1 n NaOH): 280, 226, 216 mμ (3.96, 4.43, 4.08).

6-Hydroxy-2,4-diphenyl-5-[6-hydroxy-cumaranyl-(5)-methyl]-pyrimidin (**6d**) wird ähnlich **6a** dargestellt aus 0.24 g (11 mg-Atom) Natrium in 100 ccm Äthanol, 1.56 g (10 mMol) Benzamidin-hydrochlorid und 2.94 g (10 mMol) **3b**. Ausb. 3.8 g (96%). Aus Äthanol Schmp. 274–278°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 296, 249, 209 mμ (4.18, 4.34, 4.64); (0.1 n NaOH): 296, 231, 216 mμ (4.03, 4.41, 4.46).

C₂₅H₂₀N₂O₃ (396.4) Ber. C 75.74 H 5.09 N 7.07 Gef. C 75.66 H 5.17 N 7.18

6,8-Dimethyl-2,3-dihydro-5H-furo[3,2-g']-[1]benzopyrano[2,3-d]pyrimidin (**7a**): 1.0 g (3.7 mMol) **6a** wird in 30 ccm Phosphoroxchlorid 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das überschüss. Phosphoroxchlorid wird i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Eis zersetzt und mit Ammoniakwasser alkalisch gemacht. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausb. 0.4 g (44%). Aus Äthanol feine gelbe Nadeln vom Schmp. 187°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 290, 240, 216 mμ (3.68, 3.90, 4.39).

C₁₅H₁₄N₂O₂ (254.3) Ber. C 70.85 H 5.55 N 11.02 Gef. C 70.61 H 5.66 N 10.92

8-Methyl-6-phenyl-2,3-dihydro-5H-furo[3,2-g']benzopyrano[2,3-d]pyrimidin (**7b**) wird analog **7a** aus 1.1 g (3 mMol) **6c** erhalten. Ausb. 0.95 g (100%). Aus Äthanol feine verfilzte Nadelchen vom Schmp. 227°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 287, 240, 216 mμ (3.96, 4.20, 4.47).

C₂₀H₁₆N₂O₂ (316.3) Ber. C 75.93 H 5.10 N 8.86 Gef. C 75.81 H 5.17 N 8.76