

HETEROCYCLEN AUS LÄVULINSÄURE¹ REAKTIONEN DES α -ANGELICALACTONS UND 3-ACETONYLCUMARINS

G. WESTPHAL

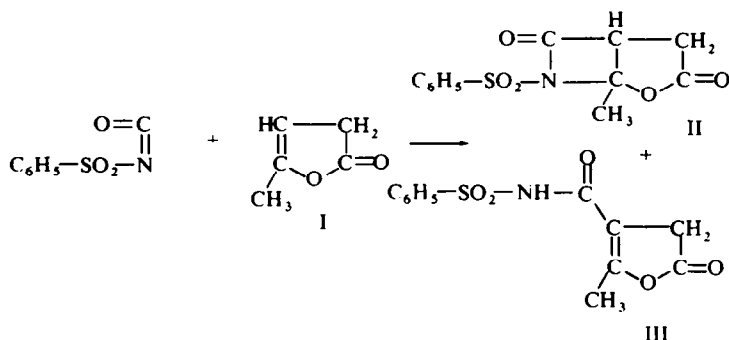
Sektion Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin

(Received in Germany 11 June 1969; Received in the UK for publication 9 July 1969)

Abstract—Derivatives II and III have been prepared by the reaction of α -angelicalactone with benzensulfonylisocyanate. 3-Acetyloumarine and 3 [1-arylideneacetyl] coumarine react with hydrazines giving the indoles VI and 2-pyrazolines IX. Thiazoles XI have been obtained by the reaction of 3 [1-bromoacetyl] coumarine (X) with N-arylthioureas; the reaction of X with *o*-phenyldiamine yielded chinoxaline XII.

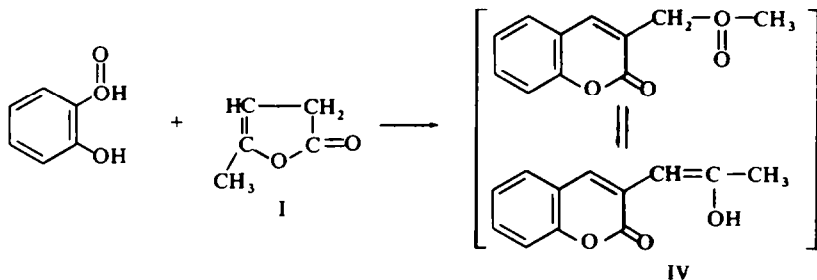
ALLGEMEINER TEIL

α -ANGELICALACTON (I) wird bei der Destillation der Lävulinsäure unter vermindertem Druck erhalten.² Die Reaktivität von I bietet Möglichkeiten für zahlreiche Synthesen.³⁻⁵ In Analogie zu den von Effenberger und Gleiter⁶ untersuchten Vinyläthern bildet dieses Lacton mit Benzolsulfonylisocyanat⁷ das Azetidin II, daneben entsteht durch thermische Ringspaltung (50–60° Reaktionstemp.) das Benzolsulfonylamidocarbonylderivat III der Ausgangsverbindung I. Die Struktur beider



Reaktionsprodukte wurde IR-spektroskopisch aufgeklärt [II: 1785 cm^{-1} (CO-Lacton), 1815 cm^{-1} (CO-Azetidinon); III: 1721 cm^{-1} (CO-Amid), 3280 cm^{-1} (NH-Amid)].

Bei der Kondensation von I mit Salicylaldehyd in Gegenwart basischer Katalysatoren wird 3-Acetyloumarin (IV)⁸ erhalten. Aus dem IR-Spektrum [1715 cm^{-1} (CO-Lacton), 1730 cm^{-1} (CO), 3425 cm^{-1} (OH)] und dem nachfolgend beschriebenen reaktiven Verhalten kann man schliessen, dass IV in beiden möglichen tautomeren Formen vorliegt. Mit Arylhydrazinen entstehen aus dem genannten Coumarin IV in schwach saurer Lösung die erwarteten Hydrazone V. Daneben lassen sich durch fraktionierte Kristallisation die entsprechenden schwach gelben Enhydrazine isolieren, die durch Luftsauerstoff rot gefärbt werden (Azostruktur). Die IR-Spektren



der Hydrazone V zeigen eine NH-Bande (3340 cm^{-1}), während die der Enhydrazine zwei NH-Banden (3315 und 3340 cm^{-1}) ausweisen. Beim Kochen der Hydrazone V oder der entsprechenden Enhydrazine bzw. eines Gemisches beider Komponenten in saurer Lösung (Eisessig oder *p*-Toluolsulfonsäure in Äthanol) entstehen in Analogie zur bekannten Synthese von E. Fischer die im Indolsystem substituierten 3[2'-Methylindolyl-(3')]cumarine VI. Das IR-Spektrum der VI zeigt das unveränderte Cumarinsystem (1715 cm^{-1}) und die NH-Bande (3335 cm^{-1}). Die durch das NMR-Spektrum ausgewiesene Methylgruppe ($\tau\ 7.55\text{ ppm}$) sagt aus, dass der Indolringchluss über die Methylengruppe des Acetylrestes von IV erfolgt ist.

Kondensiert man das Lacton IV in Gegenwart basischer Katalysatoren mit aromatischen Aldehyden, wie *p*-Tolylaldehyd, so erfolgt die Bildung der Arylidenverbindungen VII. Diese liefern beim Umsatz mit Arylhydrazinen die entsprechenden Hydrazone VIII, die beim Kochen in saurer Lösung in die 3[1'-Aryl-3'-methyl-5'-*p*-tolyl- Δ^2 -pyrazolinyl-(4')]cumarine IX übergehen. Der Cumarinteil von IX kann IR-spektroskopisch belegt werden (1715 cm^{-1}), die Signale im NMR-Spektrum von IXa ($\tau\ 7.68$ und 7.94 ppm) verweisen auf die heterocyclisch bzw. aromatisch gebundenen Methylgruppen.

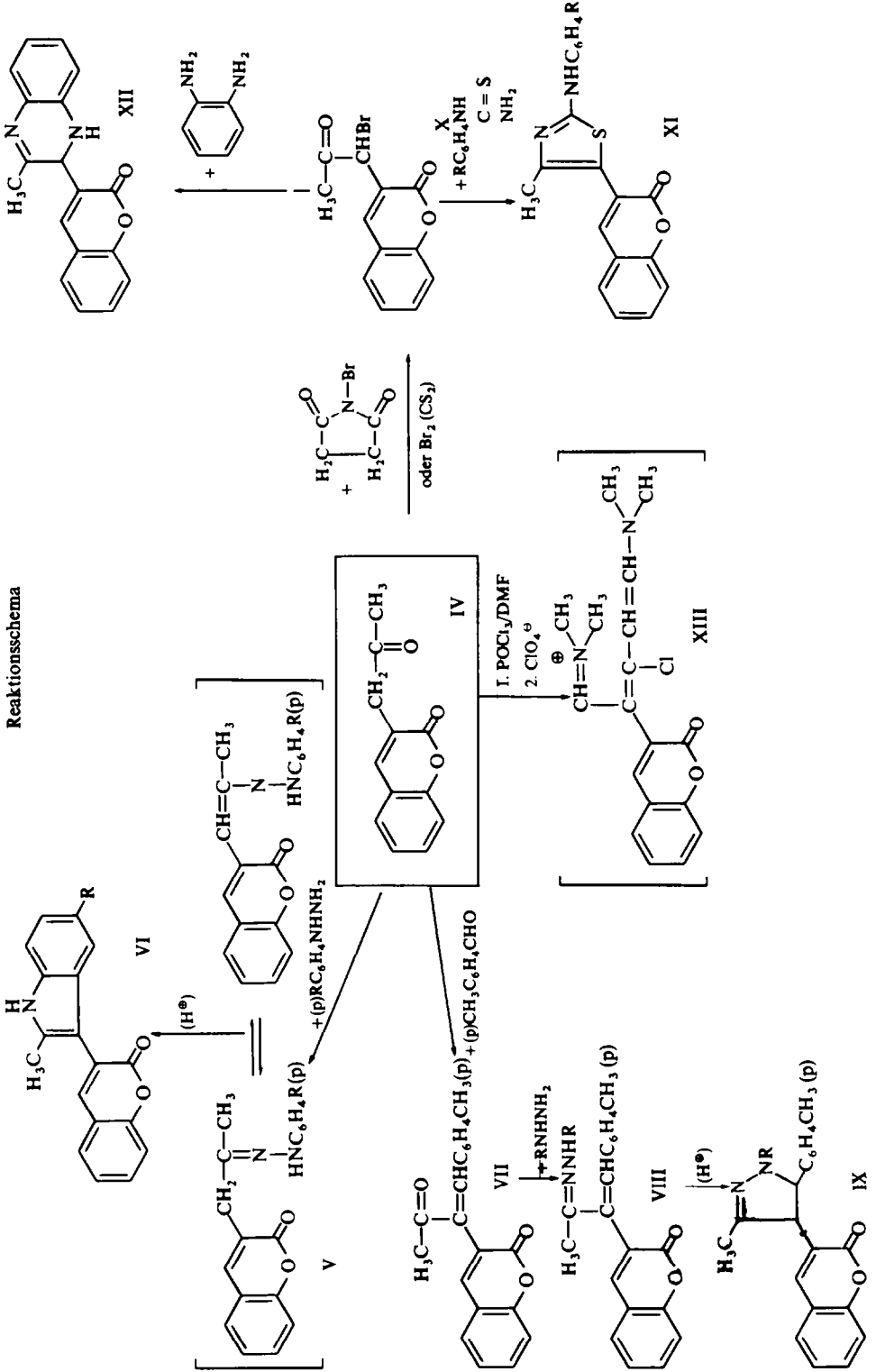
Die radikalische bzw. ionische Bromierung des 3-Acetylcumarins (IV) mit N-Bromsuccinimid oder Br_2 in CS_2 führt zum 3[1-Bromacetyl]cumarin (X). Mit Arylthioharnstoffen bildet X durch Kochen in äthanolischer Lösung die Hydrobromide der 3[2'-Arylamino-4'-methyl-thiazolyl-(5')]cumarine, die durch Versetzen mit NH_3 in die freien Basen XI umgewandelt werden können. Neben dem durch das IR-Spektrum belegten unveränderten Cumarinsystem findet man im NMR-Spektrum von XI die Protonensignale der beiden CH_3 -Gruppen ($\tau\ 7.55$ und 7.63 ppm). Mit *o*-Phenylendiamin entsteht aus X das 3[3'-Methyl-1',2'-dihydrochinolyl-(2')]cumarin (XII), das beim Umsatz mit Acetanhydrid ein entsprechendes N¹-Acetylderivat liefert.

Stark elektrophile Reagenzien, wie das Vilsmeier-Reagens, greifen im Cumarin IV sowohl die Methylene- als auch die Methylgruppe des Acetylrestes an. So entsteht aus IV und POCl_3 in DMF bei 0° ein Diformylierungsprodukt, das als Perchlorat isoliert werden kann. Ihm kommt nach dem UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}}\ 304\text{ nm}$) die auch von Jutz *et al.*⁹ für ähnliche Systeme angegebene konjugierte Trienstruktur XIII zu.

EXPERIMENTELLER TEIL

1-Benzolsulfonyl-2-methyl-2-hydroxy-3-carboxymethyl-azetidinon-(4)-lacton (II). (a) Im Gemisch mit 3[Benzolsulfonylamino-carbonyl] α -angelicalacton (III). 2 g α -Angelicalacton werden bei 0° mit 3.4 g Benzolsulfonylisocyanat versetzt. Das anfallende dickflüssige Öl wird bis zur beginnenden Kristallisation

Reaktionsschema



verreiben und in absolutem Benzol aufgenommen. Farblose Kristalle vom F. 115–116°. Ausb. 95% d. Th. (b) Aus vorstehendem Gemisch durch 2-stdg. Kochen in absolutem Benzol. Farblose Prismen vom F. 148–149°. (C₁₂H₁₁NO₅S (281·3). Ber.: C, 51·23; H, 3·93; N, 4·97. Gef.: C, 50·89; H, 3·87; N, 4·97%).

Arylhydrazone des 3-Acetonylcumarins (V). 3-Acetonylcumarin (0·02 mol) werden in 60 ml Äthanol gelöst und mit dem Arylhydrazin (0·02 mol) versetzt. Nach 12 Stdn. wird das Rohprodukt abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert (die Enhydrazine verbleiben in Lösung). Physikal. Daten, Ausbeuten und Analysen vgl. Tabelle 1.

3[2'-Methyl-indolyl-(3')]cumarine (VI). Durch einstdg. Kochen vorstehender Hydrazone V in Eisessig oder Äthanol in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure. Physikal. Daten, Ausbeuten und Analysen vgl. Tabelle 1.

TABELLE 1. PHYSIKAL. DATEN, AUSBEUTEN UND ANALYSEN DER HYDRAZONE V UND INDOLE VI

Verb.	R	Hydrazone V		F (°C)	Ausb. (%)	Indole VI		N ^{Ber.} _{Ger.}
		F (°C)	Ausb. (%)			Sum.-Formel (Mol.-Gew.)		
a	H	150–151	68	258–260	78	C ₁₈ H ₁₃ NO ₂ (275·3)	5·08 5·09	
b	CH ₃	145–148	93	206–208	65	C ₁₉ H ₁₅ NO ₂ (289·3)	4·84 4·66	
c	Cl	157–160	92	255–258	76	C ₁₈ H ₁₂ ClNO ₂ (309·8)	4·52 4·56	
d	Br	160–163	94	257–259	79	C ₁₈ H ₁₂ BrNO ₂ (355·2)	3·94 4·31	

3[1-*p*-Methylbenzylidenacetonyl]cumarin (VII). Verbindung IV (0·05 Mol) und *p*-Tolylaldehyd (0·5 Mol) werden in 40 ml absolutem Benzol in Gegenwart von 2 ml Piperidin und 6 ml Eisessig 8 Stdn. unter Rückfluss am Wasserabscheider gekocht. Man kühlt ab, versetzt mit Äther und wäscht die benzolisch-ätherische Phase nacheinander mit 100 ml 10%-iger Essigsäure und 100 ml Wasser. Nach dem Vertreiben der Lösungsmittel verbleiben gelbliche Kristalle vom F. 112–113°. Ausb. 80% d.Th.

*Arylhydrazone des 3[1-*p*-Methylbenzylidenacetonyl]cumarins* (VIII). Aus vorstehender Verbindung durch Umsatz mit Arylhydrazin in Äthanol. Physikal. Daten und Ausbeuten vgl. Tabelle 2.

3[1'-Aryl-3'-methyl-5'-*p*-tolyl-Δ²-pyrazoliny-(4')]cumarine (IX). Die Arylhydrazone VIII werden eine Stde. in Äthanol in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluss gekocht. Die Rohprodukte werden aus Äthanol umkristallisiert. Physikal. Daten, Ausbeuten und Analysen vgl. Tabelle 2.

TABELLE 2. PHYSIKAL. DATEN, AUSBEUTEN UND ANALYSEN DER HYDRAZONE VIII UND Δ²-PYRAZOLINE IX

Verb.	R	Hydrazone VIII		F (°C)	Ausb. (%)	Δ ² -Pyrazoline IX		N ^{Ber.} _{Ger.}
		F (°C)	Ausb. (%)			Sum.-Formel (Mol.:Gew.)		
a	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	144–147	90	213–215	92	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ (408·5)	6·86 6·71	
b	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	179–181	92	192–195	79	C ₂₆ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ (428·9)	6·53 6·59	
c	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	186–189	96	193–196	71	C ₂₆ H ₂₁ BrN ₂ O ₂ (473·4)	5·92 5·98	
d	β-C ₁₀ H ₇	179–182	94	210–213	59	C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ (444·5)	6·30 6·23	

3-[1-Bromacetyl]cumarin (X). (a) 0.16 Mol IV werden in CCl_4 gelöst und mit 0.16 Mol NBS 2 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Man filtriert heiss und wäscht den Rückstand mit CCl_4 . Ausb. 83% d.Th. (b) Zu 0.1 Mol IV in CS_2 lässt man die äquimolare Menge Br_2 tropfen. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 67% d.Th. Farblose Nadeln vom F. 86–88°.

3[2'-Arylamino-4'-methyl-thiazolyl-(5')]cumarine (XI). 5 mMol X und 5 mMol N-Arylthioharnstoff werden in Äthanol gelöst und bis zur beginnenden Kristallabscheidung unter Rückfluss gekocht. Man trennt die anfallenden Hydrobromide der XI ab und versetzt mit verdünntem NH_3 . Die freien Basen werden aus Äthanol umkristallisiert. Physikal. Daten, Ausbeuten und Analysen vgl. Tabelle 3.

TABELLE 3. PHYSIKAL. DATEN, AUSBEUTEN UND ANALYSEN DER THIAZOLE XI

Verb.	R	F (°C) Hydrobromide	F (°C)	Ausb. (%)	Sum.-Formel (Mol.-Gew.)	$\frac{N_{\text{Ber}}}{N_{\text{Gef}}}$
a	H	263–266	228–230	76	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (334.3)	8.38 8.45
b	o- CH_3	229–231	209–211	83	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (348.4)	8.04 7.87
c	m- CH_3	272–275	198–200	84	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (348.4)	8.04 8.31
d	p- CH_3	264–266	234–236	69	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (348.4)	8.04 7.80
e	o- OCH_3	250–252	243–245	74	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (364.4)	7.69 7.62
f	p-Cl	263–265	266–268	87	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (368.5)	7.59 7.32

3[3'-Methyl-1',2'-dihydrochinoxalanyl-(2')]cumarin (XII). 0.1 Mol X und 0.15 Mol o-Phenylendiamin werden in 50 ml Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Man versetzt mit Wasser, saugt ab und kristallisiert das Rohprodukt aus Äthanol um. Farblose Kristalle vom F. 250–251°. Ausb. 67% d.Th. ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (288.3). Ber: C, 74.99; H, 4.20; N, 9.72. Gef: C, 75.08; H, 4.28; N, 9.65%).

*N*¹-Acetylderivat: F. 252°

2[Cumarinyl-(3)]3-chlor-5-dimethylamino-pentadien-(2,4)-al-immoniumperchlorat (XIII). Zu 10 ml DMF lässt man bei 0° 0.04 mol POCl_3 tropfen und versetzt danach mit 0.04 Mol IV in 6 ml DMF. Man lässt zwei Tage stehen, gibt die Suspension auf 100 g Eis und setzt mit einer gesättigten NaClO_4 -Lösung um. Gelbliche Kristalle vom F. 206° Zers. (DMF/Äther). Ausb. 90% d.Th. ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6$ (431.3). Ber: N, 6.47; Gef: N, 6.07%). (Die IR-spektren wurden in KBr aufgenommen).

LITERATUR

- ¹ XI. Mitteilung; X. Mitteilung: G. Westphal, *Z. Chem.* im Druck.
- ² J. H. Hellberger, S. Ulubay und H. Civelekogh, *Liebigs Ann.* **561**, 215 (1949).
- ³ E. Walton, *J. Chem. Soc.* 438 (1940).
- ⁴ R. Lukes und Z. Linhartova, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **25**, 502 (1960).
- ⁵ D. K. Black, *J. Chem. Soc. Sect. C*, 1123 (1966).
- ⁶ F. Effenberger und R. Gleiter, *Chem. Ber.* **97**, 1576 (1964).
- ⁷ S. Hünig, *Liebigs Ann.* **667**, 116 (1966).
- ⁸ D. H. Marrian und P. B. Russel, *J. Chem. Soc.* 753 (1946).
- ⁹ Ch. Jutz, W. Müller und E. Müller, *Chem. Ber.* **99**, 2479 (1966).