

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 995–1006 (1981)

Dimere Cannabinoide mit Ethanbrücke¹⁾

Fritz Eiden* und Carmen Gerstlauer

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,
8000 München 2

Eingegangen am 9. Februar 1981

Durch *Pechmann-Duisberg* Reaktion der Tetrahydroxy-diphenylethane **3** und **17a** mit β -Ketocarbonsäureestern entstehen die dimeren, ethanverbrückten Cumarin-Derivate **5a**, **10a**, **12a**, **14a**, **18a** und **19a**, die sich durch *Grignard*-Reaktion zu den dimeren Cannabinoiden **8**, **10d**, **12b**, **14c**, **18d** und **19d** umsetzen lassen.

Dimeric Cannabinoids with an Ethane Bridge¹⁾

The dimeric ethane-bridged coumarin derivatives **5a**, **10a**, **12a**, **14a**, **18a** and **19a** result from a *Pechmann-Duisberg* reaction of the tetrahydroxy(diphenyl)ethanes **3** and **17a** with β -ketocarboxylic esters. These can be converted into the dimeric cannabinoids **8**, **10d**, **12b**, **14c**, **18d** and **19d** through a *Grignard* reaction.

Kovalent verknüpfte gleiche oder ähnliche Moleküle, sog. Dimere, zeigen manchmal physiologische Wirkungen, die bei den entsprechenden Monomeren fehlen. Beispiele aus dem Pyrangebiet sind das Dicumarol, die Chromoglycinsäure und die Ellagsäure.

Wir haben vor längerer Zeit versucht, das Tetrahydroxystilben **2** mit Acetessigester (**1**) und Schwefelsäure zum Ethandiyl-dicumarin **4a** zu kondensieren. Das gelang nicht²⁾. **4b** haben wir dann in schlechter Ausbeute über mehrere Stufen durch Kondensation des Formylcumarins **6** mit der Cumarinylessigsäure **7** erhalten³⁾.

Die Synthese des Ethandiyl-dicumarins **5** gelang dagegen ohne Schwierigkeiten und in guter Ausbeute durch *Pechmann-Duisberg* Kondensation von **3**, das wir durch katalytisches Hydrieren von **2** erhielten²⁾.

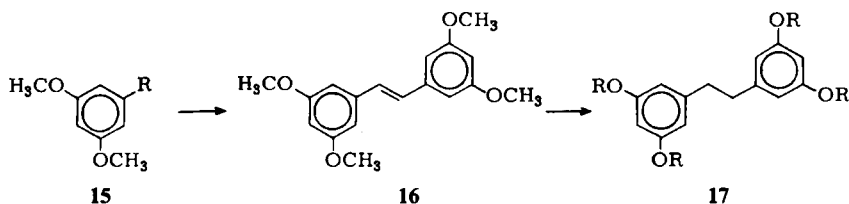
Wir haben nun **5** – entsprechend der Synthese monomerer Cannabinoide⁴⁾⁵⁾ – mit Methylmagnesiumiodid umgesetzt und **8** erhalten. Dabei machte die schlechte Löslichkeit von **5** Schwierigkeiten. Die Umsetzung gelang schließlich durch längeres Erhitzen der Reaktanden in einer Mischung von Diethylether und Tetrahydrofuran.

In gleicher Weise setzten wir **3** mit den Cyclohexanon- und Cyclopentanon-carbonsäureestern **9** und **11** sowie dem Piperidon-carbonsäureester **13** um, wobei die Ethandiyl-cannabinole **10a**, **12a** und **14a** entstanden. **10a** und **14a** wurden in die Dimethyl- bzw. Diacetyl-Derivate **10b**, **10c** und **14b** übergeführt.

10a, **12a** und **14b** wurden mit Methylmagnesiumiodid, der schlechten Löslichkeit wegen, wieder in THF/Ether- bzw. Benzol/Ether-Gemischen umgesetzt, und es entstanden die Tetramethyl-Derivate **10d**, **12b** und **14c**. **10d** und **12b** verfärbten sich bei längerem Aufbewahren und wurden deshalb zu **10e** und **12c** acetyliert; diese Substanzen sind wesentlich stabiler.

Wir versuchten nun in der angegebenen Weise auch das symmetrisch substituierte Diphenylethan-Derivat **17a** mit β -Ketoestern zu Ethandiyl-dicumarinen zu kondensieren.

17a ließ sich in guten Ausbeuten durch Erhitzen des Tetramethylethers **17b** mit Pyridin-hydrochlorid gewinnen. **17b** soll bei Umsetzungen von 3,5-Dimethoxy-benzylbromid (**15a**) mit Magnesium oder lithiumorganischen Verbindungen entstehen, allerdings nur als Nebenprodukt⁶⁾. Wir stellten deshalb **16** durch Wittig-Reaktion von **15b** mit **15c** dar und hydrierten dann **16** katalytisch zu **17b**. Der letzte Schritt verlief praktisch quantitativ, die Kondensation von **15b** und **15c** lieferte **16** jedoch nur in mäßigen Ausbeuten. Es gelang uns schließlich, **17b** in größerer Menge durch Reaktion von **15a** mit Natrium zu gewinnen. **17a** bildete mit Acetanhydrid **17c**.



a: R = CH₂Br

b: R = CH₂-P⁺(C₆H₅)₃

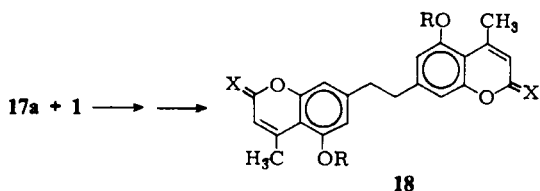
c: R = CH=O

a: R = H

b: R = CH₃

c: R = COCH₃

17a reagierte dann wie erwartet mit **1** sowie **9** und Schwefelsäure zu den Lactonen **18a** und **19a**, die sich mit Diazomethan bzw. Acetanhydrid in die Methyl-Derivate **18b** und **19b** bzw. die Acetyl-Derivate **18c** und **19c** überführen ließen. **18c** und **19a** setzten sich mit Methylmagnesiumiodid zu den Tetramethyl-Derivaten **18d** bzw. **19d** um.

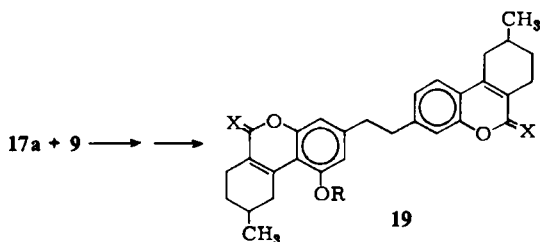


a: X = O, R = H

b: X = O, R = CH₃

c: X = O, R = COCH₃

d: X = (CH₃)₂, R = H



a: X = O, R = H

b: X = O, R = CH₃

c: X = O, R = COCH₃

d: X = (CH₃)₂, R = H

Die Struktur der hier beschriebenen ethanverbrückten Lactone und Cannabinoide ist mit Hilfe ihrer ¹H-NMR-Spektren beweisbar (siehe Tab. 1–5). Erwartungsgemäß hat der Austausch des Lactoncarbonylsauerstoffs in **5b** und **18a** durch zwei Methylgruppen in den

Tab. 1: ¹H-NMR-Spektren von **5b**, **8**, **18a-d** (δ, ppm, TMS int.)

Substanz (Lösungsm.)	4-CH ₃	3-H	2-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	-OCH ₃	$\begin{array}{c} \text{-O-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	H-aromat.	OH
5b (CF ₃ COOD)	2.80 (s, 3H) 2.60 (s, 3H)	6.48 (s, 1H) 6.40 (s, 1H)	-	3.17 (s, 4H)	4.07 (s, 3H) 4.02 (s, 3H)	-	7.60 (s, 1H) 7.05 (s, 1H) 7.00 (s, 1H) 6.86 (s, 1H)	-
8 (CDCl ₃)	2.18 (d, 1Hz, 3H) 1.91 (d, 1Hz, 3H)	5.23 (d, 1Hz, 2H) breit	1.36 (s, 12H)	2.73 (s, 4H)	-	-	6.73 (s, 1H) 6.31 (d, 1Hz, 1H) 6.26 (s, 1H) 6.10 (d, 1Hz, 1H)	5.76 (breit, 2H)
18a (DMSO-d ₆)	1.58 (s, 6H)	6.20 (s, 2H)	-	2.88 (s, 4H)	-	-	6.69 (s, 2H) 6.66 (s, 2H)	11.12 (s, 2H) (in DMSO-d ₆ /1:2) HMPT
18b (CF ₃ COOD)	2.79 (s, 6H)	6.40 (s, 2H)	-	3.17 (s, 4H)	3.98 (s, 6H)	-	6.96 (d, 1Hz, 2H) 6.85 (d, 1Hz, 2H)	-
18c (CF ₃ COOD)	2.53 (s, 6H)	6.56 (s, 2H)	-	3.19 (s, 4H)	-	2.69 (s, 6H)	7.36 (d, 1Hz, 2H) 7.12 (d, 1Hz, 2H)	-
18d (CDCl ₃)	2.28 (d, 1Hz, 6H)	5.33 (d, 1Hz, 2H)	1.43 (s, 12H)	2.76 (s, 4H)	-	-	6.36 (d, 1Hz, 2H) 6.13 (d, 1Hz, 2H)	-

Tab. 2: ^1H -NMR-Spektren von **10a–10e** (δ , ppm, TMS int.)

Substanz (Lösungsm.)	9-CH ₃	Cyclohexen-H	6-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	-OCH ₃	-O-C-CH ₃ O	H-aromat.	OH
10a (CDCl ₃) DMSO-d ₆ (10:1)	1.06 (d, 5 Hz, 6 H)	3.20–1.60 (m, 14 H)	–	2.90 (s, 4 H)	–	–	7.33 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.66 (breit, 2 H)	9.75 (breit)
10b (CDCl ₃)	1.01 (d, 5 Hz, 6 H)	3.20–1.60 (m, 14 H)	–	2.93 (s, 4 H)	3.89 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H)	–	7.24 (s, 1 H) 6.78 (breit, 2 H) 6.53 (d, 1 Hz, 1 H)	–
10c (CF ₃ COOD)	1.20 (d, 5 Hz, 6 H)	3.15–1.50 (m, 14 H)	–	3.09 (s, 4 H)	–	2.53 (s, 6 H)	7.59 (s, 1 H) 7.25 (breit, 2 H) 6.98 (d, 1 Hz, 1 H)	–
10d (CDCl ₃)	1.02 (d, 5 Hz, 6 H)	3.10–1.50 (m, 14 H)	1.41 (s, 6 H) 1.28 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H)	2.73 (s, 4 H)	–	–	6.72 (s, 1 H) 6.33 (d, 1 Hz, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 6.01 (d, 1 Hz, 1 H)	5.31 (s, 1 H) 5.21 (s, 1 H)
10e (CDCl ₃) (CF ₃ COOD)	1.06 (d, 5 Hz, 6 H)	3.10–1.50 (m, 14 H)	1.43 (s, 6 H) 1.32 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H)	2.75 (s, 4 H)	–	2.30 (s, 6 H)	6.80 (s, 1 H) 6.61 (d, 1 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 6.43 (d, 1 Hz, 1 H)	–

Tab. 3: ^1H -NMR-Spektren von **19a–19d** (δ , ppm, TMS int.)

Substanz (Lösungsm.)	9-CH ₃	Cyclohexen-H	6-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	-OCH ₃	$-\text{O}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}}-$	H-aromat.	OH
19a (DMSO-d ₆ / HMPT-d ₁₈)	1.05 (d, 6 Hz, 6H)	3.50–1.60 (m, 14H)	–	2.88 (s, 4H)	–	–	6.75 (d, 0.5 Hz, 2H) 6.61 (d, 0.5 Hz, 2H)	9.26 (in DMSO-D ₆)
19b (CF ₃ COOD)	1.21 (d, 6 Hz, 6H)	3.60–1.72 (m, 14H)	–	3.20 (s, 4H)	4.05 (s, 6H)	–	6.98 (d, 1 Hz, 2H) 6.90 (d, 1 Hz, 2H)	–
19c (CF ₃ COOD)	1.28 (d, 6 Hz, 6H)	3.20–1.70 (m, 14H)	–	3.20 (s, 4H)	–	2.56 (s, 6H)	7.28 (d, 1 Hz, 2H) 7.06 (d, 1 Hz, 2H)	–
19d (CDCl ₃)	1.00 (d, 6 Hz, 6H)	3.00–1.50 (m, 14H)	1.40 (s, 6H) 1.20 (s, 6H)	2.70 (s, 4H)	–	–	6.33 (d, 1 Hz, 2H) 6.11 (d, 1 Hz, 2H)	4.76 (breit, 2H)

Tab. 4: ^1H -NMR-Spektren von **12a–12c** (δ , ppm, TMS int.)

Substanz (Lösungsm.)	Cyclopenten-H	6-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	-OCH ₃	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	H-aromat.	OH
12a (DMSO-d ₆ / CDCl ₃)	3.53–1.95 (m, 12H)	–	2.93 (s, 4H)	–	–	7.18 (s, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.66 (s, 2H)	9.75 (breit 2H)
12b (CDCl ₃)	3.23–1.83 (m, 12H)	1.40 (s, 12H)	2.73 (s, 4H)	–	–	6.63 (s, 1H) 6.31 (d, 1Hz, 1H) 6.26 (s, 1H) 6.11 (d, 1Hz, 1H)	5.11 (s, 2H)
12c (CDCl ₃)	3.23–1.83 (m, 12H)	1.44 (s, 12H)	2.73 (s, 4H)	–	2.30 (s, 6H)	6.75 (s, 1H) 6.59 (d, 1Hz, 1H) 6.35 (s, 1H) 6.41 (d, 1Hz, 1H)	–

Tab. 5: ^1H -NMR-Spektren von **14a–14c** (δ , ppm, TMS)

Substanz (Lösungsm.)	Tetrahydro- pyridin-H/ N-CH ₂ -C ₆ H ₅	6-CH ₃	δ -CH ₂ -CH ₂ -	-OCH ₃	H-aromat.
14a (DMSO-d ₆ / CDCl ₃)	3.23–2.50 (m, 12H) 3.76 (s, 4H)	–	2.89 (s, 4H)	–	7.36 (s, 10H) 7.13 (s, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.66 (d, 1Hz, 1H) 6.60 (d, 1Hz, 1H)
14b (CDCl ₃)	3.78–2.93 (m, 12H) 3.53 (s, 4H)	–	2.75 (s, 4H)	3.90 (s, 3H) 3.83 (s, 3H)	7.36 (s, 10H) 7.16 (s, 1H) 6.79 (s, 1H) 6.78 (d, 1Hz, 1H) 6.48 (d, 1Hz, 1H)
14c (CDCl ₃)	3.90–2.16 (m, 16H)	1.51 (s, 12H)	2.76 (s, 4H)	3.72 (s, 6H)	7.26 (s, 10H) 6.56 (s, 1H) 6.38 (breit, 2H) 6.23 (d, 1Hz, 1H)

Spektren von **8** sowie **18d** eine Hochfeldverschiebung des benachbarten Methinproton-Signals (3-H) zur Folge. Bemerkenswert ist, daß der $\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{C}(\text{CH}_3)_2$ -Wechsel bei Verbindungen der Gruppen **10**, **12** und **19** auch am Signal der Ethanbrücke festzustellen ist – auch hier durch eine diamagnetische Verschiebung.

In Vorversuchen konnte bei Nagetieren eine Wirkung auf das ZNS bisher nicht festgestellt werden.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit, Frau Dr. H. Buchborn für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmp.: nicht korr., Linströmgerät; *UV-Spektren*: Beckman Modell 25; *IR-Spektren*: Beckman Acculab 6; *Massenspektren*: Varian CH 7; *¹H-NMR-Spektren*: Varian T-60.

Ethandiyl-1-(7-hydroxy-2,2,4-trimethyl-6-chromen)-2-(5-hydroxy-1,2,4-trimethyl-7-chromen) (8)

Eine Suspension von 3.8 g (0.01 mol) **5a** in 120 ml absol. Tetrahydrofuran ließ man langsam zu einer Lösung von 0.4 mol Methylmagnesiumiodid (aus 10.0 g Magnesium und 57.0 g Methyljodid) in 120 ml absol. Diethylether tropfen. Nach 30 h Rückflußkochen und Abkühlen wurde vorsichtig in 100 ml eisgekühlte 3N-H₂SO₄ gegossen und filtriert. Die organische Phase wurde i. Vak. abdestilliert, die wäßrige Lösung mehrfach mit Ether extrahiert, der Extrakt mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, dann mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Reinigung sc mit Florisil und Methylenchlorid. Aus Ligroin farblose Kristalle, *Schmp.* 76°. *Ausb.*: 0.24 g (6 %). C₂₆H₃₀O₄. *Ber.* C 76.8 H 7.44 (406.52); *Gef.* C 76.5 H 7.51 (406 ms). – *IR*: 3400 (OH); 1640, 1620 cm⁻¹ (C=C).

Ethandiyl-1-(3-hydroxy-9-methyl-6-oxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]-2-pyran-2-(1-hydroxy-9-methyl-6-oxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]-3-pyran) (10a)

14.1 g (0.05 mol) **9** wurden portionsweise zu einer eisgekühlten Lösung von 18.4 g (0.1 mol) **3** in 100 ml 80proz. H₂SO₄ gegeben, wobei die Temp. unter 4° gehalten wurde. Nach 3 d Rühren bei Raumtemp. wurde auf Eis gegeben, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wurde in THF mit Aktivkohle erhitzt, nach dem Abkühlen filtriert und dann i. Vak. eingedampft. Aus Ethanol farblose Kristalle, *Schmp.* 194° (Sintern ab 176°). *Ausb.* 18.9 g (78 %). C₃₀H₃₀O₆. *Ber.* C 74.1 H 6.22; (485.56); *Gef.* C 74.1 H 6.27 (486 ms). – *IR*: 3200 (OH, breit); 2940, 2920, 2860 (CH); 1670 (C=O); 1620, 1600, 1510 cm⁻¹ (C=C).

Ethandiyl-1-(3-methoxy-9-methyl-6-oxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]-2-pyran)-2-(1-methoxy-9-methyl-6-oxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]-3-pyran) (10b)

Man ließ 2.4 g (5 mmol) **10a** in 20 ml DMF zu einer etherischen Diazomethan-Lösung (Zusatz von 1 ml Methanol) tropfen. Nach 2 h Rühren bei 20° wurden die Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand sc über eine Florisilsäure (35 x 200 mm) mit Chloroform gereinigt. Aus Aceton farblose Kristalle, *Schmp.* 176–177°. *Ausb.* 1.7 g (67 %). C₃₂H₃₄O₆. *Ber.* C 74.7 H 6.65 (514.62); *Gef.* C 74.6 H 6.62 (514 ms). – *IR*: 2950, 2920, 2860 (CH); 1710 (c=O); 1620, 1570 cm⁻¹ (C=C).

Ethandiyl-1-(3-acetoxy-9-methyl-6-oxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]-2-pyran)-2-(1-acetoxy-9-methyl-6-oxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]-3-pyran) (10c)

4.9 g (0.01 mol) **10a** wurden in Acetanhydrid unter Zusatz von 1.0 g Natriumacetat 3 h zum Sieden erhitzt. Aus Acetonitril farblose Kristalle, *Schmp.* 224–226°. *Ausb.*: 5.4 g (94 %). C₃₄H₃₄O₈. *Ber.* C 71.6 H 6.00 (570.64); *Gef.* C 71.6 H 5.71 (570 ms). – *IR*: 3060, 2940, 2860 (CH); 1770 (C=O); 1720 cm⁻¹ (Cumarin-C=O, breit).

Ethandiyl-1-(3-hydroxy-6,6,9-trimethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]-2-pyran)-2-(1-hydroxy-6,6,9-trimethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]-3-pyran) (10d)

4.9 g (0.01 mol) **10a** wurden, wie unter **8** beschrieben, mit Methylmagnesiumiodid umgesetzt. Die Reinigung erfolgte sc (Florisil, Petroether/Ether 4 : 6). Aus Ligroin farblose Kristalle, *Schmp.* 98°. *Ausb.*: 0.8 g (16 %). C₃₄H₄₂O₄. *Ber.* C 79.3 H 8.22 (514.71); *Gef.* C 79.3 H 8.18 (514 ms). – *IR*: 3400 (OH); 2940, 2920, 2860 (CH); 1640, 1620, 1580, 1500 cm⁻¹ (C=C).

Ethandiyl-1-(3-acetoxy-6,6,9-trimethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]-2-pyran)-2-(1-acetoxy-6,6,9-trimethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]-3-pyran) (10e)

0.5 g (1 mmol) **10d** wurden in Acetanhydrid unter Zusatz von Natriumacetat acetyliert. Aus Ligroin farblose Kristalle, Schmp. 126°. Ausb.: 0.54 g (90 %). $C_{38}H_{46}O_6$. Ber. C 76.2 H 7.74 (598.78); Gef. C 76.2 H 7.70 (598 ms). – IR: 2940, 2920, 2860 (CH); 1780 (C=O); 1620, 1580, 1560, 1500 cm^{-1} (C=C).

Ethandiyl-1-(cyclopenteno-[2,1-c]-3-hydroxy-2-cumarin)-2-(cyclopenteno-[2,1-c]-1-hydroxy-3-cumarin) (12a)

14.1 g (0.05 mol) **3** und 15.6 g (0.1 mol) **11** wurden, wie unter **10a** beschrieben, umgesetzt. Aus Acetonitril farblose Kristalle, Schmp. 194–196° (Zers.). Ausb.: 15.9 g (74 %). $C_{26}H_{22}O_6$. Ber. C 72.5 H 5.15 (430.46); Gef. C 72.6 H 5.12 (430 ms). – IR: 3200 (OH); 2940, 2840 (CH); 1680 (C=O); 1620, 1580, 1500 cm^{-1} (C=C).

Ethandiyl-1-(cyclopenteno-[2,1-c]-3-hydroxy-6,6-dimethyl-2-chromen)-2-(cyclopenteno-[2,1-c]-1-hydroxy-6,6-dimethyl-3-chromen) (12b)

4.3 g (0.01 mol) **12a** wurden wie unter **8** angegeben umgesetzt. Die Reinigung erfolgte sc (Florisil/Methylenchlorid). Aus Ligroin farblose Kristalle, Schmp. 86°. Ausb.: 0.87 g (19 %). $C_{30}H_{34}O_4$. Ber. C 78.6 H 7.47 (458.60); Gef. C 78.5 H 7.36 (458 ms). – IR: 3400 (OH); 2960, 2920, 2840 (CH); 1640, 1620, 1575, 1500 cm^{-1} (C=C).

1-(3-Acetoxy-cyclopenteno-[2,1-c]-6,6-dimethyl-2-chromen)-2-(1-acetoxy-cyclopenteno-[2,1-c]-6,6-dimethyl-3-chromen) (12c)

0.46 g (1 mmol) **12b** wurden in Acetanhydrid unter Zusatz von Natriumacetat acetyliert. Aus Ligroin farblose Kristalle, Schmp. 69°. Ausb.: 0.47 g (86 %). $C_{34}H_{38}O_6$. Ber. C 75.2 H 7.05 (542.67); Gef. C 75.2 H 6.97 (542 ms). – IR: 2960, 2920, 2840 (CH); 1760 (C=O); 1640, 1560, 1500 cm^{-1} (C=C).

Ethandiyl-1-(3-benzyl-8-hydroxy-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzopyrano-[3,4-c]-9-pyridin)-2-(3-benzyl-10-hydroxy-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzopyrano-[3,4-c]-8-pyridin) (14a)

Das gut verriebene Gemisch von 5.6 g (0.01 mol) **3** und 11.9 g (0.02 mol) **13** wurde bei –10° portionsweise in 50 ml 80proz. Schwefelsäure eingetragen. Nach 3 d Rühren bei Raumtemp. wurde das Gemisch auf Eis gegossen und der Niederschlag mit Wasser neutral gewaschen. Die Kristalle wurden in Aceton suspendiert und mit dem gleichen Vol. 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Dann wurde 20 h bei Raumtemp. gerührt, die orangefarbene Lösung auf viel Eis gegossen, der Niederschlag mit Wasser neutral gewaschen. Die getrockneten Kristalle wurden in Aceton gelöst und sc (Florisil/Aceton) gereinigt. Nach Abziehen des Acetons i. Vak. wurde der Rückstand in Acetonitril erhitzt und dann abgesaugt. Aus Ethanol gelbliche Kristalle, Schmp. 165° (Zers.). Ausb. 4.3 g (68 %). $C_{40}H_{36}N_2O_6$. Ber. C 75.0 H 5.66 N 4.4 (640.74); Gef. C 74.7 H 5.78 N 4.3. – IR: 3250 (OH, breit); 3050, 3020, 2910, 2800 (CH); 1680 (C=O); 1610, 1510 cm^{-1} (C=C).

Ethandiyl-1-(3-benzyl-8-methoxy-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzopyrano-[3,4-c]-9-pyridin)-2-(3-benzyl-10-methoxy-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzopyrano-[3,4-c]-8-pyridin) (14b)

3.8 g (6 mmol) **14a** wurden in trockenem DMF gelöst und mit etherischer Diazomethanlösung unter Zusatz von 1 ml Methanol erwärmt. Nach 1 h wurde das Lösungsmittelgemisch i. Vak. abdestilliert und der Rückstand über eine basische Aluminiumoxid-Säule mit Methylenchlorid gereinigt. Aus

Petrolether gelbe Kristalle, Schmp. 105°. Ausb.: 3.2 g (80 %). $C_{42}H_{40}N_2O_6$. Ber. C 75.4 H 6.03 N 4.2 (668.79); Gef. C 76.3 H 6.39 N 4.1. – IR: 3050, 3020, 2920, 2800, 2750 (CH); 1710 (C=O); 1620, 1580, 1500 cm^{-1} (C=C).

Ethandiy-1-(3-benzyl-8-methoxy-5,5-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzopyrano-[3,4-c]-9-pyridin)-2-(3-benzyl-10-methoxy-5,5-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzopyrano-[3,4-c]-8-pyridin)
(14c)

Zur Lösung von 15 mmol Methylmagnesiumiodid (aus 0.4 g Mg und 2.0 g Methyljodid) in 40 ml trockenem Ether wurde langsam die Lösung von 1.67 g (2.5 mmol) **14a** in trockenem Benzol getropft. Nach 5 h Rückflußkochen wurde das Gemisch auf eisgekühlte 3N- H_2SO_4 gegossen und der Niederschlag abgesaugt. Die Kristalle wurden mit 3N- H_2SO_4 digeriert und ca. 15 min auf 100° erhitzt, abgesaugt und mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen. Die Base wurde mit verdünnter Natronlauge unter Zusatz von wenig Ethanol freigesetzt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde sc (Florisil/Chloroform) gereinigt. Aus Ligroin gelbliche Kristalle, Schmp. 76°. Ausb.: 0.29 g (17 %). $C_{46}H_{52}N_2O_4$. Ber. C 79.3 H 7.52 N 4.0 (696.94); Gef. C 79.2 H 7.44 N 4.0. – IR: 3080, 3050, 3020, 2960, 2920, 2820 (CH); 1620, 1570, 1500 cm^{-1} (C=C).

3,5,3',5'-Tetramethoxystilben (16)

4.6 g (0.02 mol) **15a** wurden mit Triphenylphosphin in 50 ml absol. Benzol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Die ausgefallenen Kristalle **15b** wurden nach dem Abkühlen getrocknet.

Zur Suspension von 4.9 g (0.01 mol) **15b** und 5.5 g (0.049 mol) Kalium-tert.-butylat in absol. Benzol ließ man langsam die Lösung von 0.01 mol. **15c** in 50 ml absol. Benzol tropfen. Nach 20 h Rühren bei Raumtemp. wurde 1 h auf 60° erhitzt und das Gemisch nach dem Abkühlen auf 3N-HCl gegossen. Das Benzol wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Ethanol farblose Kristalle, Schmp. 126–128°. Ausb.: 2.3 g (36 %). $C_{18}H_{20}O_4$. Ber. C 72.0 H 6.71 (300.35); Gef. C 71.8 H 6.41 (300 ms). – UV: 310 nm ($\log \epsilon = 4.50$); IR: 3070, 2990, 2960, 2930, 2820 (CH); 1590, 965 cm^{-1} (C=C).

3,5,3',5'-Tetramethoxydiphenylethan (17b)

a. **16** wurde in Ethanol mit Pd/C (10 %) katalytisch hydriert. Ausb.: fast quantitativ.

b. Zu 3.5 g (0.15 mol) Natrium-Spänen in 20 ml trockenem Ether wurden 11.5 g (0.05 mol) **15a** in 150 ml absol. Ether gegeben und das Gemisch 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung dekantiert und dann filtriert. Der Rückstand wurde zweimal mit kleinen Mengen Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das gelbliche Produkt wurde aus Ethanol umkristallisiert, farblose Kristalle, Schmp. 102° (Schmp. Lit.⁶⁾ 102°). Ausb.: 5.1 g (68 %). $C_{18}H_{22}O_4$. Ber. C 71.5 H 7.33 (302.37); Gef. C 71.5 H 7.25 (302 ms). – UV: 279, 232 nm ($\log \epsilon = 3.70$; 4.18). – IR: 3000, 2980, 2960, 2830 (CH); 1600 cm^{-1} (C=C).

3,5,3',5'-Tetrahydroxydiphenylethan (17a)

3.8 g (0.012 mol) **17b** und 12.0 g Pyridinhydrochlorid wurden 2 h unter Rückfluß auf 210° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 500 ml Wasser zugegeben und nach Zusatz von 10 ml 3N-HCl mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherphasen wurden mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das bräunliche Produkt wurde in Ethanol mit Aktivkohle gereinigt, dann aus Wasser umkristallisiert und bei 100° i. Vak. getrocknet.

Farblose Kristalle, Schmp. 231° (Zers.). Ausb.: 2.5 g (81 %). $C_{14}H_{14}O_4$. Ber. C 68.3 H 5.69 (246.26); Gef. C 67.8 H 5.92 (246 ms). – IR: 3250 (OH, breit); 1600 cm^{-1} (C=C). – 1H -NMR (DMSO- D_6): δ = 8.96 (s, 4H, D_2O); 6.07 (s, 6H); 2.60 (s, 4H).

3,5,3',5'-Tetraacetoxydiphenylethan (17e)

0.25 g (1 mmol) **17a** wurden mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert. Aus Ethanol farblose Kristalle, Schmp. 119°. Ausb.: fast quantitativ. $C_{22}H_{22}O_8$. Ber. C 63.8 H 5.35 (414.41); Gef. C 63.4 H 5.37 (414 ms). – IR: 2930, 2860 (CH); 1770 (C=O); 1620, 1590 cm^{-1} (C=C).

1,2-Ethandiyl-di-(5-hydroxy-4-methyl-7-cumarin) (18a)

5.0 g (0.02 mol) **17a** und 5.2 g (0.04 mol) **1** wurden in 50 ml 80 proz. Schwefelsäure, wie unter **10a** angegeben, umgesetzt. Aus Dimethylformamid farblose Kristalle, Schmp. > 360° (ab 310° Zers.). Ausb.: 5.1 g (66%). $C_{22}H_{18}O_6$. Ber. C 69.8 H 4.79 (378.38); Gef. C 69.6 H 4.72 (378ms). – IR: 3150 (OH); 2960, 2920 (CH); 1670 (C = O, breit) 1640, 1600, 1510 cm^{-1} (C = C).

1,2-Ethandiyl-di-(5-methoxy-4-methyl-7-cumarin) (18b)

0.5 g (1.3 mmol) **18a** wurden in Dimethylformamid-Suspension mit etherischer Diazomethan-Lösung methyliert. Aus Dimethylformamid farblose Kristalle, Schmp. 356° (Zers.). Ausb.: 0.4 g (74 %). $C_{24}H_{22}O_6$ (406.43). MS: m/e = 406 (M^+). IR: 3060, 2980, 2930, 2840 (CH); 1720 (C=O); 1610, 1560, 1500 cm^{-1} (C=O).

1,2-Ethandiyl-di-(5-acetoxy-4-methyl-7-cumarin) (18c)

5.0 g (0.013 mol) **18a** wurden mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert. Aus Dioxan farblose Kristalle, Schmp. 263° (Zers.). Ausb.: 5.4 g (89 %). $C_{26}H_{22}O_8$. Ber. C 67.5 H 4.79 (462.45); Gef. C 66.7 H 4.96 (462 ms). – IR: 3060, 2970, 2930 (CH); 1770 ($CH_3C=O$); 1725 (Cumarin-C=O); 1620, 1550, 1500 cm^{-1} (C=C).

1,2-Ethandiyl-di-(5-hydroxy-2,2,4-trimethyl-7-chromen) (18d)

4.6 g (0.01 mol) **18c** wurden, wie unter **8** beschrieben, umgesetzt. Reinigung mit Florisil und Petrolether/Ether (7 : 3). Aus Ligroin farblose Kristalle, Schmp. 95°. Ausb.: 0.3 g (7 %). $C_{26}H_{30}O_4$. Ber. C 76.8 H 7.44 (406.52); Gef. C 76.3 H 7.49 (406 ms). – IR: 3400 (OH); 3020, 2960, 2920, 2850 (CH); 1640, 1625, 1570, 1500 cm^{-1} (C=C).

1,2-Ethandiyl-di-(1-hydroxy-9-methyl-6-oxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo-[b,d]-3-pyran) (19a)

4.9 g (0.02 mol) **17a** und 7.4 g (0.04 mol) **9** wurden in 50 ml 80proz. Schwefelsäure, wie unter **10a** angegeben, umgesetzt. Aus Dimethylformamid farblose Kristalle, Schmp. 360° (ab 290° Zers.). Ausb.: 6.7 g (69 %). $C_{30}H_{30}O_6$. Ber. C 74.0 H 6.21 (486.56); Gef. C 73.8 H 6.45 (486 ms). – IR: 3200 (OH); 2940, 2920, 2860 (CH); 1680 (C=O); 1620, 1600, 1510 cm^{-1} (C=C).

1,2-Ethandiyl-di-(1-methoxy-9-methyl-6-oxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo-[b,d]-3-pyran) (19b)

0.5 g (1.02 mmol) **19a** wurden in Dimethylformamid-Suspension mit etherischer Diazomethan-Lösung methyliert. Aus Dioxan farblose Kristalle, Schmp. 277° (Zers.). Ausb.: 0.32 g (61 %). $C_{32}H_{34}O_6$ (514.62). MS: m/e = 514 (M^+). – IR: 2960, 2920, 2860 (CH); 1710 (C=O); 1620, 1600, 1560, 1500 cm^{-1} (C=C).

1,2-Ethandiyl-di-(1-acetoxy-9-methyl-6-oxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo-[b,d]-3-pyran) (19c)

0.5 g (1.02 mmol) **19a** wurden mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert. Aus Acetonitril farblose Kristalle, Schmp. 278° (Zers.). Ausb. 0.55 g (94 %). $C_{34}H_{34}O_8$. Ber. C 71.6 H 5.96 (570.64); Gef. C 71.6 H 6.07 (570 ms). – IR: 2940, 2860 (CH); 1770 (C=O); 1710 (Cumarin-C=O); 1620, 1610, 1550 cm^{-1} (C=C).

1,2-Ethandiyl-di-(1-hydroxy-6,6,9-trimethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo-[b,d]-3-pyran) (19d)

4.9 g (0.01 mol) **19a** wurden, wie unter **8** angegeben, umgesetzt. Reinigung mit Florisil/Benzol. Aus Ligroin farblose Kristalle, Schmp. 117° (Zers.). Ausb.: 0.41 g (8 %). $C_{34}H_{42}O_4$. Ber. C 79.3 H 8.22 (514.71); Gef. C 79.3 H 8.27 (514 ms). – IR: 3400 (OH); 2910, 2860 (CH); 1640, 1620, 1570, 1500 cm^{-1} (C=C).

Literatur

- 1 89. Mitt. über Pyrane, 88. Mitt.: F. Eiden und H. P. Leister, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 972 (1980).
- 2 F. Eiden und P. Meins, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 993 (1970).
- 3 F. Eiden und P. Meins, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 124 (1972).
- 4 R. Mechoulam, Herausg., Marijuana, Academic Press, New York 1973.
- 5 R. Mechoulam, N. K. McCallum and S. Burstein, Chem. Rev. 1976, 75.
- 6 M. Yamato, J. Pharm. Soc. Jpn. 78, 1086 (1958); C. A. 54, 4562c (1960); T. Petrzilka, W. Haeflinger und C. Sikemeier, Helv. Chim. Acta 52, 1102 (1969).

[Ph 379]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 1006–1014 (1981)

Reaktion von N^1 -Hydroxyformamidinen mit Heterocumulenen

Gerwalt Zinner*, Heinz-Günther Schecker und Wilhelm Heuer

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig
Eingegangen am 10. Februar 1981

N^1 -Hydroxyformamide geben mit *Isocyanaten* N^1 -Carbamoyloxyformamide und/oder deren cycloisomere 3-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-5-one, meist neben Harnstoffen, die vermutlich durch oxidoreduktive Umlagerung über 1,3,5-trisubstituierte Biurete gebildet werden. Mit *Carbodiimiden* wurden 3-Amino-5-imino-1,2,4-oxadiazolidine, Harnstoffe und (nicht den Edukten entsprechende) Carbodiimide isoliert.

Reactions of N^1 -Hydroxyformamides with Heterocumulenes

N^1 -Hydroxyformamides and *isocyanates* react to yield N^1 -(carbamoyloxy)formamides and/or 3-amino-1,2,4-oxadiazolidin-5-ones. Frequently the formation of ureas is observed. It can be explained