

5. Oxydation von 1-Hydroxynaphtho-(2',3'; 3,4)-isocumarin (IXb) mit CrO_3

500 mg gepulvertes IXb werden in 150 ml 90proz. Essigsäure suspendiert und nach und nach unter Rühren mit einer Lösung von 1,5 g CrO_3 in 5 ml Wasser versetzt. Nach 1 Std. wird ungelöstes IXb abfiltriert und die Lösung 30 Min. auf 70° erhitzt. Nach Zugabe von 300 ml Wasser wird ausgeäthert, die gelb gefärbte Ätherlösung mit viel Wasser gewaschen und nach Abziehen der getrockneten Lösung der gelborange Rückstand an einer Kieselgelsäule gereinigt ($\text{CHCl}_3/\text{Äther } 1 + 1$). Aus Benzol/Petroläther erhält man Kristalle vom Schmp. $240\text{--}245^\circ$, die mit XIII keine Schmp.-depression ergeben und deren IR-Spektrum mit dem von XIII praktisch übereinstimmt.

Die Elementaranalysen wurden im Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Direktor Prof. Dr. B. Eistert, nach der Methode von Doz. Dr. W. Walisch⁸⁾ ausgeführt. Messung der IR- und UV-Spektren sowie Schmp. vgl. ³⁾.

⁸⁾ Chem. Ber. 94, 2314 (1961).

Anschrift: Prof. Dr. J. Knabe, 66 Saarbrücken, Inst. f. Pharmaz. Chemie der Universität des Saarlandes.

[Ph 507]

J. Knabe und K. Schaller¹⁾

Über einige Umsetzungen 3-substituierter Isocumarinderivate

Aus den Pharmazeutisch-chemischen Instituten der TH Braunschweig
und der Universität des Saarlandes

(Eingegangen am 19. Oktober 1967)

Bei der Lithiumalanatreduktion von 3-(2'-Carbomethoxybenzyl)-isocumarin (I) u. 3-(2'-Carbomethoxybenzyl)-4-carbomethoxyisocumarin (VIII) entsteht nicht das zu erwartende Triol VII; als Hauptprodukt erhält man das Halbacetal III, das sich mit Säuren leicht in das zyklische Spiroketal IV überführen läßt. — Durch methanolische Diazomethanlösung erfolgt Öffnung des Laktoneinges der 3-Benzyl-isocumarinderivate VIII und X und Verätherung der aus VIII entstehenden Enolgruppierung.

On the reduction with LiAlH_4 of 3-(2'-carbomethoxybenzyl)-isocoumarin (I) and 3-(2'-carbomethoxybenzyl)-4-carbomethoxyisocoumarin (VIII), the expected triol VII is not formed; as main product the halfacetal III is obtained which with acids can easily be transformed the cyclic spiroketal IV. Methanolic diazomethane solution opens the lactone ring of the 3-benzylisocoumarin-derivatives VIII and X and etherifies the enol grouping formed by this reaction from VIII.

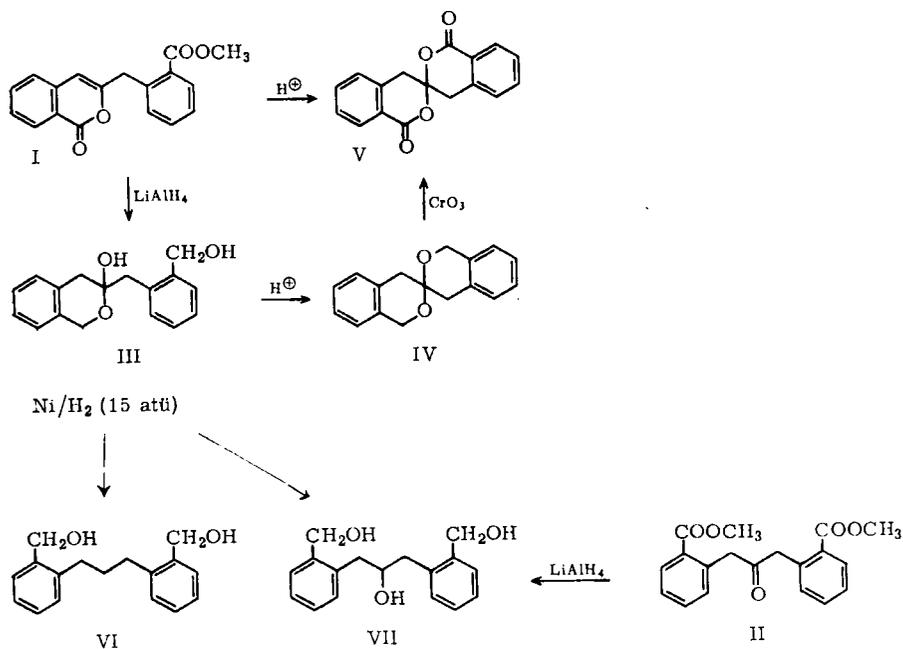
Im Zuge der Konstitutionsaufklärung von 3-(2'-Carbomethoxybenzyl)-4-carbomethoxyisocumarin (VIII), das durch Selbstkondensation von Homophthalsäure-

¹⁾ Teilergebnis der Dissertation K. Schaller, Saarbrücken 1967.

halbesterchlorid entsteht²⁾, wurde VIII mit LiAlH_4 reduziert. Ferner wurde VIII mit Diazomethan umgesetzt, da ursprünglich in dem Kondensationsprodukt eine Enolgruppierung vermutet wurde. Über die Ergebnisse dieser Umsetzungen wird im folgenden berichtet.

LiAlH_4 -Reduktion

Isocumarine werden von LiAlH_4 normalerweise zu β -(2-Hydroxymethylphenyl)-äthanol^{3) 4)} reduziert. Die Reduktion von VIII führt nicht zu einem einheitlichen Produkt; im DC lassen sich je nach Reduktionsbedingungen bis zu 6 Substanzen nachweisen. Um zu Vergleichssubstanzen zu gelangen, wurden 3-(2'-Carbomethoxybenzyl)-isocumarin (I) und Dibenzylketon-2,2'-dicarbonsäuredimethylester (II) in



gleicher Weise mit LiAlH_4 reduziert. Aus I entsteht dabei als Hauptprodukt eine Verbindung der Summenformel $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$, deren IR-Spektrum keine Carbonylbande aufweist; das UV-Spektrum zeigt nur 1 Maximum bei 265 nm, und im

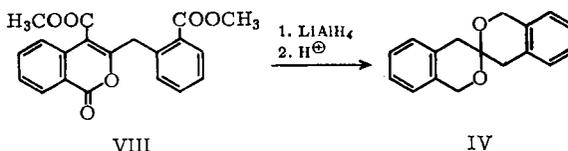
²⁾ J. Knabe und K. Schaller, Arch. Pharmaz. 301, 451 (1968).

³⁾ S. Siegel und S. Coburn, J. Amer. chem. Soc. 73, 5494 (1951).

⁴⁾ R. D. Barry, Chem. Rev. 64, 246 (1964).

NMR-Spektrum tritt kein einer Enolgruppe angehörendes Proton auf. Daraus ergibt sich, daß es sich bei dem Hauptprodukt um das Halbacetal III handelt, das mit verdünnten Säuren in das Spiroketal IV übergeht. Die Umwandlung von III in IV erfolgt teilweise bereits beim Chromatographieren von III an Kieselgel. Einen Konstitutionsbeweis für das Spiroketal IV liefert seine Oxydation mit CrO_3 in Eisessig, die zu dem von uns früher auf anderem Wege⁵⁾ erhaltenen Acylal V führt. Die katalytische Hydrierung von III gibt in etwa gleicher Menge das Diol VI und das Triol VII. Letzteres entsteht als einziges Reaktionsprodukt bei der LiAlH_4 -Reduktion des Esters II.

Durch DC wurde festgestellt, daß man als Hauptprodukt bei der LiAlH_4 -Reduktion von 3-(2'-Carbomethoxybenzyl)-4-carbomethoxyisocumarin (VIII) ebenfalls das zyklische Halbacetal III erhält. Nach Behandlung mit Säure wurde III als Spiroketal IV isoliert.



Die Entstehung von Ketoalkoholen als LiAlH_4 -Reduktionsprodukte von Enollactonen wird in der Literatur öfter beschrieben^{6) 7)}, ist jedoch bei Isocumarinen unseres Wissens bisher nicht beobachtet worden.

Umsetzung mit Diazomethan

Während das Isocumarin VIII in ätherischer Lösung mit Diazomethan nicht reagiert, wird bei Umsetzung in Methanol ein Öl erhalten, das an einer Kieselgelsäule mit Chloroform in 2 kristalline Reaktionsprodukte aufgetrennt werden kann. Das Hauptprodukt (IXa) kristallisiert aus Äther, Schmp. 105° , Formel $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_7$, das Nebenprodukt (IXb) kristallisiert aus Chloroform/Petroläther, Schmp. 102° , und ist mit IXa isomer, der Misch-Schmp. zeigt eine starke Depression. Auffallend ist, daß im UV-Spektrum der Reaktionsprodukte die beiden langwelligen UV-Maxima (270, 321 nm) des Ausgangsproduktes VIII, von denen das zweite für das Isocumarinsystem typisch ist, verschwunden sind.

Da die Reaktion in methanolischer Lösung glatt abläuft, in Äther dagegen ausbleibt, muß zunächst Methanolyse des Lactonringes und anschließend Stabilisierung

⁵⁾ J. Knabe und K. Schaller, Arch. Pharmaz. 300, 62 (1967).

⁶⁾ R. F. Nystrom und W. G. Brown, J. Amer. chem. Soc. 70, 3738 (1948).

⁷⁾ R. L. Wear, J. Amer. chem. Soc. 73, 2390 (1951).

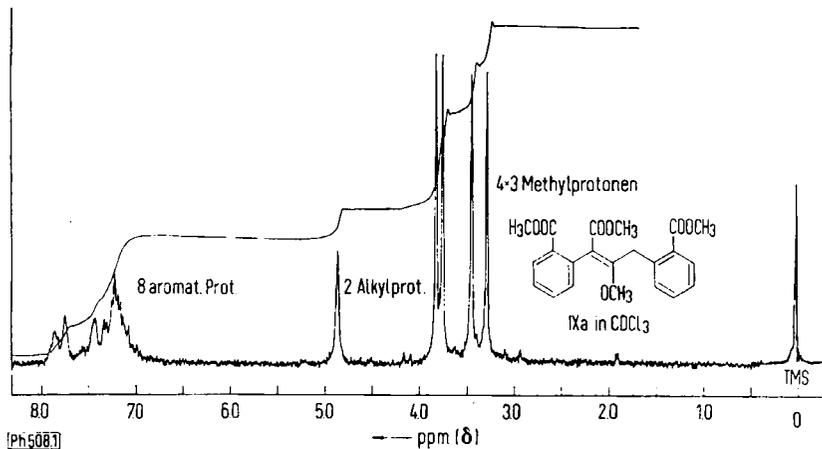
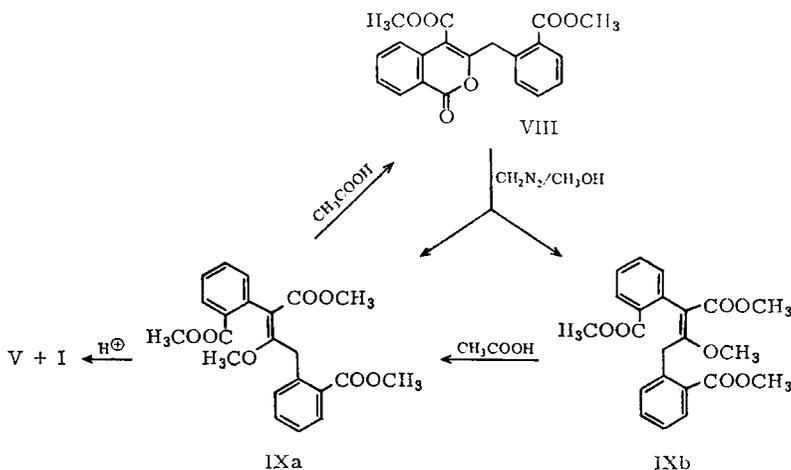


Abb. 1

der Enolgruppe durch Verätherung erfolgen*). Bei den Verbindungen IX a und IX b handelt es sich daher um die 2,4-Bis(2'-carbomethoxyphenyl)-3-methoxyeroton-säuremethylester. Das NMR-Spektrum von IX a (Abb. 1) zeigt neben 8 aromatischen 4mal 3 Methyl- und 2 zu niederem Feld verschobene Alkylprotonen.

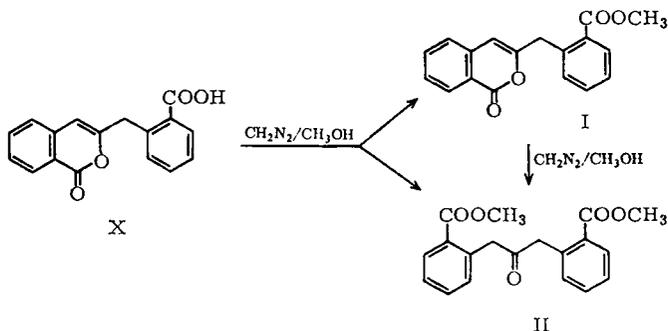


*) Bei Umsetzung von VIII mit Diazoäthan in Methanol entsteht als Hauptprodukt eine Verbindung der Formel $C_{23}H_{24}O_7$, bei der es sich um den entsprechenden Enoläthyläther handeln muß.

IXa und IXb unterscheiden sich durch die Anordnung des Phenylringes und der Enoläthergruppe an der Äthylendoppelbindung. Diese beiden Gruppen müssen in IXa cis-ständig angeordnet sein, da beim Erwärmen mit Eisessig daraus quantitativ VIII zurückgebildet wird. Bei der analogen Umsetzung von IXb entsteht zunächst IXa. Wird IXa in methanolischer Lösung mit Mineralsäuren erhitzt, so entsteht ein Gemisch aus dem Acylal V und dem Isocumarin I.

Über die Ringspaltung von Lactonen in alkoholischer Diazomethanlösung ist in der Literatur öfter berichtet worden. *Wieland* und Mitarb.^{8) 9)} beobachteten die Spaltung eines Enol-Lactons durch Diazomethan in Methanol zum Ketoester. Durch Versuche mit verschiedenen Alkoholen konnten sie nachweisen, daß die Estermethylgruppe durch Alkohololyse entsteht. Unabhängig davon führten *Bredereck* u. Mitarb.¹⁰⁾ zahlreiche Umesterungen unter dem Einfluß von Diazomethan als Umesterungskatalysator durch.

Bei Umsetzung von X mit CH_2N_2 in methanolischer Lösung entsteht das Carbo-methoxybenzyl-isocumarin I und daneben der Diester der Dibenzylketondicarbonsäure (II), der auch aus I mit CH_2N_2 in Methanol erhalten wird.



Der Enoläther entsteht nicht, und zwar wahrscheinlich deswegen, weil im Gegensatz zu dem bei der Methanolyse des Lactons VIII auftretenden β -Ketocarbonsäureester, der großenteils in der Enolform vorliegen dürfte, der vinyloge β -Ketoester II in Methanol praktisch vollkommen in der Ketoform vorliegt, da bei Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen Enol- und Estercarbonylgruppe in diesem Fall ein 8-gliedriger Ring entstehen würde.

Wir danken dem Verband der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Überlassung eines Beckman-Spektralphotometers IR-5A. Für die Messung des NMR-Spektrums am Institut für Organische Chemie, Direktor Prof. Dr. B. Eistert, danken wir Herrn Dr. H. Dürr.

⁸⁾ Th. Wieland, G. Ohnacker und R. K. Rothaupt, Chem. Ber. 88, 633 (1955).

⁹⁾ Th. Wieland und R. K. Rothaupt, Chem. Ber. 89, 1176 (1956).

¹⁰⁾ H. Bredereck, R. Sieber und L. Kamphenkel, Chem. Ber. 89, 1169 (1956).

Beschreibung der Versuche

1. LiAlH_4 -Reduktion von 3-(2'-Carbomethoxybenzyl)-isocumarin (I)

2 g I werden in 160 ml abs. Äther gelöst und unter Rühren langsam zu einer siedenden Lösung von 600 mg LiAlH_4 in 40 ml Äther getropft. Nach 5 Std. wird mit gesättigter NH_4Cl -Lösung zersetzt, der Äther getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand erstarrt bei Zugabe von wenig Äther zu einem Kristallbrei, der aus wenig Methanol feine Kristallnadeln, Schmp. 95—96°, ergibt (III).

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_3$ (270,3)	Ber.: C 75,53	H 6,71
	Gef.: C 75,00	H 6,68

Im DC an Kieselgel HF_{254} (Essigester/Chloroform 3 : 2) der Mutterlauge erscheinen neben III (Rf 0,75) noch 2 Substanzen: Rf 0,95 (IV) und Rf 0,3 (VII).

2. Katalytische Hydrierung von III

500 mg III werden in Methanol gelöst und mit Raney-Nickel 10 Std. bei 15 atü hydriert. Das DC zeigt zwei Substanzen Rf 0,3 (VII) und Rf 0,78 (VI), die an einer 60 cm langen Kieselgelsäule \varnothing 2 cm mit Essigester/Chloroform (3 : 2) getrennt werden. 1,3-Bis(2-hydroxymethylphenyl)-propan (VI) kristallisiert aus wenig Methanol, Schmp. 86—87°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (256,4)	Ber.: C 79,65	H 7,86
	Gef.: C 79,80	H 8,04

Die Substanz Rf 0,3 ist mit VII identisch.

3. 3,3'-Di-isochroman (IV)

3 g I werden wie bei 1. beschrieben mit LiAlH_4 reduziert. Der nach Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand wird in 50 ml Methanol gelöst und die Lösung mit wenig Perchlorsäure oder Schwefelsäure angesäuert. Es bildet sich ein kristalliner Niederschlag, Schmp. 205—206°. Ausbeute 2,2 g (= 86% d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (252,3)	Ber.: C 80,92	H 6,39
	Gef.: C 80,90	H 6,35

4. Oxydation von 3,3'-Di-isochroman (IV) zum Acylal V

300 mg IV werden in 70 ml Eisessig gelöst. Unter Rühren wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 2 g CrO_3 in 2 ml Wasser und 30 ml Eisessig zugetropft. Es wird 1 Std. bei Raumtemperatur und 1 Std. bei etwa 40° weitergerührt. Die Lösung wird mit der gleichen Menge Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Waschen mit Hydrogencarbonatlösung wird die Chloroformphase abgezogen. Der Rückstand ergibt aus Dimethylformamid/Wasser weiße Kristalle vom Schmp. 285—290°, die nach Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum mit V identisch sind.

5. Bis(2-hydroxymethylbenzyl)-carbinol (VII)

2 g II werden in 200 ml abs. Äther gelöst und zu einer siedenden Lösung von 700 mg LiAlH_4 in 100 ml abs. Äther unter Rühren getropft. Nach 5 Std. wird mit Wasser zersetzt.

Bei der Aufarbeitung wird ein Öl erhalten, das in der Kälte kristallin erstarrt. Schmp. 100 bis 101° (Methanol). Ausbeute 1,6 g (= 95% d. Th.).

$C_{17}H_{20}O_3$ (272,4)	Ber.: C 74,97	H 7,40
	Gef.: C 74,96	H 7,25

6. $LiAlH_4$ -Reduktion von 3-(2'-Carbomethoxybenzyl)-4-carbomethoxy-isocumarin (VIII)

VIII wurde wie unter 1. beschrieben mit $LiAlH_4$ reduziert und aufgearbeitet. Das Reaktionsgemisch bestand nach dem DC (Kieselgel, Äther/Essigester 1:1) aus 4 Substanzen von denen sich nach Behandlung mit wenig Säure IV als Hauptprodukt isolieren ließ.

7. Umsetzung von VIII mit Diazomethan und Diazoäthan in Methanol

800 mg VIII werden in 30 ml Methanol gelöst und mit äther. Diazomethanlösung im Überschuß versetzt. Nach 24 Std. wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das Öl zeigt im DC an Kieselgel G ($CHCl_3$) nach Detektion mit konz. Schwefelsäure zwei Flecke von Rf 0,45 und 0,8. Die Substanzen werden an einer 40 cm langen Kieselgelsäule von 2 cm \varnothing mit Chloroform getrennt. IXa (Rf 0,8) gibt aus abs. Äther farblose Kristalle, Schmp. 105°.

$C_{22}H_{22}O_7$ (398,4)	Ber.: C 66,33	H 5,57
	Gef.: C 66,28	H 5,48

IXb (Rf 0,45) gibt aus Chloroform/Petroläther Kristalle, Schmp. 102°.

$C_{22}H_{22}O_7$ (398,4)	Ber.: C 66,33	H 5,57
	Gef.: C 66,28	H 5,27

Bei der analogen Umsetzung von VIII mit Diazoäthan in Methanol wird nach Auftrennung des Reaktionsgemisches an einer Kieselgelsäule als Hauptprodukt der entsprechende Enoläthyläther als Öl erhalten.

$C_{23}H_{24}O_7$ (412,4)	Ber.: C 67,00	H 5,87
	Gef.: C 67,44	H 5,91

8. Umsetzung von IXa mit Eisessig zu 3-(2'-Carbomethoxybenzyl)-4-carbomethoxy-isocumarin (VIII)

400 mg IXa werden in 20 ml Eisessig 70 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird mit Benzol ausgeschüttelt, das Benzol mit Hydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand kristallisiert aus Methanol/Wasser in Nadeln vom Schmp. 97° und ist nach Mischschmp., IR- und UV-Spektrum mit VIII identisch.

9. Umsetzung von IXb mit Eisessig

50 mg IXb werden in 30 ml Eisessig 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit Benzol ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren verbleibende Rückstand wird in Methanol gelöst. Durch Wasserzugabe erhält man Kristalle. Schmp. 104°, die nach Mischschmp. und IR-Spektrum mit IXa identisch sind.

Im DC der Mutterlauge an Kieselgel HF₂₅₄ ($CHCl_3$) finden sich drei Substanzen: Rf 0,45 (IXb), Rf 0,8 (IXa) und Rf 0,9 (VIII).

10. Umsetzung von IXa mit Mineralsäure

600 mg IXa werden in 50 ml Methanol gelöst und unter Zusatz von 100 ml 2 n HCl 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel i. Vak. wird ein helles Öl erhalten, dessen DC an Kieselgel G mit Chloroform zwei Substanzen (Rf 0,45 und 0,72) zeigt, deren Trennung an einer 22 cm langen Kieselgelsäule von 2 cm \varnothing (CHCl_3) erfolgt. Bei der ersten (Rf 0,72), Schmp. 275—285°, handelt es sich um das Acylal V, die zweite (Rf 0,45) ergibt aus Methanol/Wasser Kristalle vom Schmp. 110° (I).

11. Umsetzung von 3-(2'-Carboxybenzyl)-isocumarin (X) mit Diazomethan in Methanol

2 g X werden in 90 ml Methanol gelöst und mit äther. Diazomethanlösung im Überschuß versetzt. Nach 30 Min. werden die Lösungsmittel und das überschüssige Diazomethan abdestilliert. Der kristalline Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 108°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (294,3)	Ber.: C 73,46	H 4,79
	Gef.: C 73,69	H 4,76

Die Mutterlauge zeigt im DC auf Kieselgel G (CHCl_3) nach Detektion mit Schwefelsäure 2 Substanzen: Rf 0,25 (II) und Rf 0,45 (I).

12. Umsetzung von 3-(2'-Carboxybenzyl)-isocumarin (X) mit Diazomethan in Methanol

1 g X wird in 70 ml Methanol gelöst und mit überschüssiger äther. Diazomethanlösung versetzt. Nach 24 Std. wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand (nach DC II und I) in wenig Chloroform gelöst. Die beiden Substanzen werden an einer 80 cm langen Kieselgelsäule, \varnothing 2 cm, getrennt (CHCl_3). Man erhält I und II etwa im Verhältnis 3 : 2.

Die Elementaranalysen wurden im Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Direktor Prof. Dr. B. Eistert, nach der Methode von Doz. Dr. W. Walisch, ausgeführt. Messung der IR- und UV-Spektren sowie Schmp. vgl. ⁵⁾.

Anschrift: Prof. Dr. J. Knabe, 66 Saarbrücken, Inst. f. Pharmaz. Chem. d. Univ. d. Saarlandes. [Ph 508]