C 65.3 H 4.99 N 13.9 Gef. C 64.9 H 5.02 N 13.6 Mol.-Masse 202 (ms). – IR (KBr): 1675 (C=O), 1500 cm^{-1} (C=C). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.38 (s; CH_3), 3.85 und 4.49 (AB-Teil eines ABM-Systems; J_{AB} = 14 Hz, J_{AM} = 4.2 Hz, J_{BM} = 3 Hz, N-CH_2), 5.16 (cm; M-Teil; O-CH), 6.90–7.16 (m; 3H aromat.), 7.20–7.40 (m; 1H aromat.). – MS (70 eV): m/e = 202 (29 % M^+), 160 (100 % M^+-CH_2CO).

Die Identität mit dem aus **18** durch katalytische Hydrierung gewonnenen **19** ist gegeben.

Literatur

1 5. Mitt.: H. Bartsch und O. Schwarz, Arch. Pharm. (Weinheim), *315*, 538 (1982).
2 Teil der geplanten Dissertation *O. Schwarz*, Universität Wien.
3 F. Effenberger und R. Gleiter, Chem. Ber. *97*, 1576, (1964).
4 R. Lattrell, Justus Liebigs Ann. Chem. *722*, 132 (1969); ibid. *722*, 142 (1969).
5 R. Graf, Justus Liebigs Ann. Chem. *661*, 111 (1963).
6 G. Metha, Synthesis *1978*, 374.
7 A. Foucaud und Y. Gourion, Bull. Soc. Chim. Fr. *1971*, 1500.
8 H. Bartsch, W. Kropp und M. Pailer, Monatsh. Chem. *110*, 267 (1979).
9 Farbwerke Hoechst AG (Erf. R. Graf, D. Guenther, H. Jensen und K. Matterstock), Ger. 1, 144, 718 (7. März 1963); C.A. *59*, 6368 c (1963).
10 R. Criegee, B. Marchand und H. Wannowius, Justus Liebigs Ann. Chem. *99*, 550 (1942).
11 Diplomarbeit *O. Schwarz*, Universität Wien 1979.
12 G.A. Olah, Y.D. Vankar und A. Garcia-Luna, Synthesis *1979*, 227.

[Ph 467]

Arch. Pharm. (Weinheim) *315*, 551–561 (1982)

Darstellung und Reaktionen von Formyl-tetrahydrocannabinol-Derivaten[1)]

Fritz Eiden* und Carmen Gerstlauer

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, 8000 München 2
Eingegangen am 26. Juni 1981

Die Tetrahydrocannabinol-Derivate **3a, 3b** und **17** reagieren mit *Vilsmeier*-Reagens zu den Aldehyden **4a, 4d, 5a, 5b, 18** und **19.** Diese kondensieren mit CH-aciden Verbindungen zu den Pyrano-THC-Derivaten **6a, 6b, 6d, 6e, 8, 10** und **20.**

Preparation and Reactions of Derivatives of Formyltetrahydrocannabinol

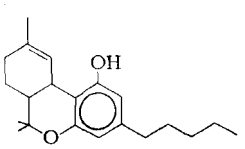
The tetrahydrocannabinol (THC) derivatives **3a, 3b** and **17** react with *Vilsmeier* reagent to yield the aldehydes **4a, 4d, 5b, 18** and **19.** These condense with CH acids to give the pyrano-THC derivatives **6a, 6b, 6d, 6e, 8, 10** and **20.**

0365-6233/82/0606-0551 $ 02.50/0

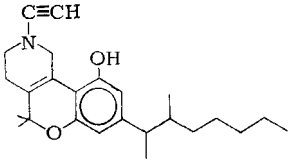
© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1982

Seit einigen Jahren stellt man in verschiedenen Laboratorien Derivate und Analoge von Tetrahydrocannabinolen (z. B. von **1** = Δ^9-THC) her mit dem Ziel, neue, zentralwirksame Arzneistoffe zu finden[2].

Dabei wurde vor allem der Cyclohexenring verändert – durch Hydrierung, Oxidation, C/Heteroatom-Tausch – und der in 3-Stellung sitzende n-Pentylrest durch verzweigte und arylsubstituierte Ketten ersetzt[3] (z. B. **2**).



1



2

In den letzten Jahren haben diese Arbeiten zusätzlichen Auftrieb erhalten: Man hat gefunden, daß Cannabis-Inhaltsstoffe den Innenaugendruck senken sowie antiemetisch wirken können und daß sie sich bei Asthma sowie Epilepsie einsetzen lassen.

2- und 4-Formyl-Δ^{6a-10a}-tetrahydrocannabinole

Synthese

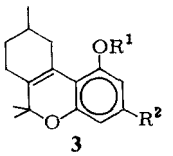
Wir haben gefunden, daß das Δ^{6a-10a}-Tetrahydrocannabinol **3a**, darstellbar durch Grignardreaktion des entsprechenden Lactons[4], mit Dimethylformamid/Phosphoroxychlorid in die 2- bzw. 4-Formyl-Derivate **4a** und **5a** übergeführt werden kann. Die Isomere lassen sich sc trennen, Hauptprodukt ist das gelbe 2-Formyl-Derivat **4a**. Bei Verwendung von Methylformanilid verdoppelt sich die Ausbeute an farblosem 4-Formyl-Derivat **5a** auf Kosten des 2-Formyl-Isomers.

Daß es sich bei den Reaktionsprodukten um Aldehyde handelt, zeigen die ^{1}H-NMR-Spektren mit Signalen bei 10.0 **(4a)** bzw. 10.46 ppm **(5a)**. Eine Zuordnung ist mit Hilfe der IR-Spektren möglich, da nur **4a** eine intramolekulare H-Brücke bilden kann (s. exp. Teil).

In gleicher Weise reagierte das 3-Pentyl-Derivat **3b** mit DMF/$POCl_3$ zu den Aldehyden **4d** und **5b**.

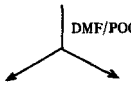
Umsetzungen

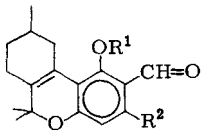
4a und **4d** kondensierten mit Malonester unter *Knoevenagel*-Bedingungen zu den Cumarin-Derivaten **6a** und **6d**; **5a** bildete nach gleichem Verfahren den Aryliden-Malonester **7**. Beim Versuch, **4a** mit Acetanhydrid/Natriumacetat – analog zum Salicylaldehyd – zum Cumarin-Derivat **6c** umzusetzen, entstand nur das Acetyl-Derivat **4c**. Mit Acetessigester dagegen ließen sich in guten Ausbeuten aus **4a** und **4d** die Acetylcumarine **6b** und **6e** herstellen und schließlich bildete **4a** mit Acetondicarbonsäuremethylester das dimere Cumarin-Derviat **8**.



3

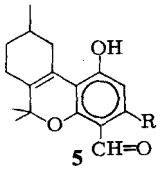
a: R^1 = H, R^2 = CH_3
c: R^1 = H, R^2 = C_5H_{11}(n)





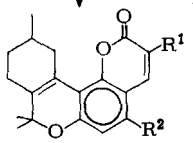
4

a: R^1 = H, R^2 = CH_3
b: R^1 = CH_3, R^2 = CH_3
c: R^1 = $COCH_3$, R^2 = CH_3
d: R^1 = H, R^2 = C_5H_{11}(n)



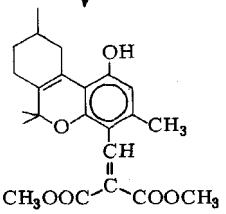
5

a: R = CH_3
b: R = C_5H_{11}(n)

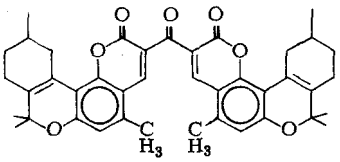


6

R^2 = CH_3
a: R^1 = $COOCH_3$
b: R^1 = $COCH_3$
c: R^1 = H
R^2 = C_5H_{11}(n)
d: R^1 = $COOCH_3$
e: R^1 = $COCH_3$



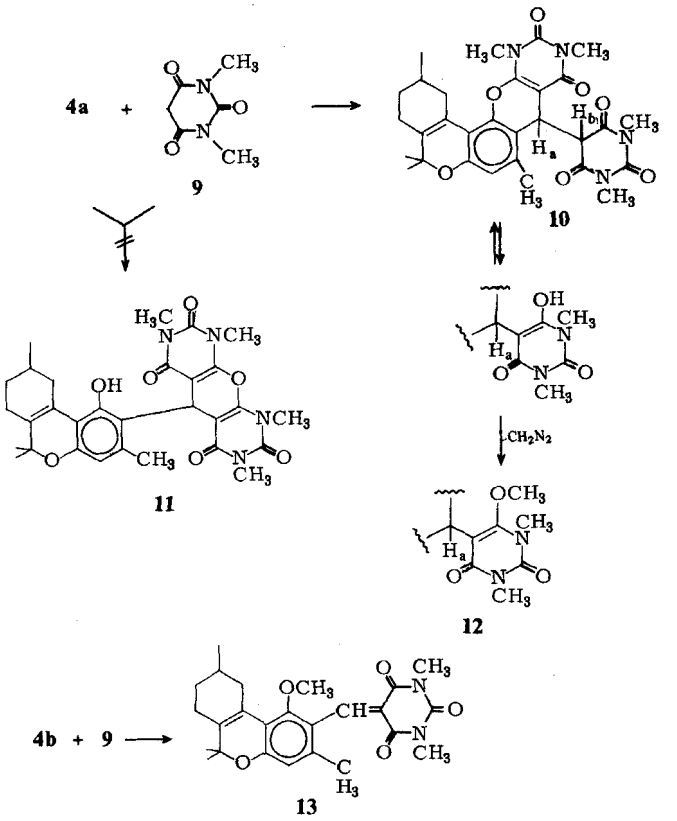
7



8

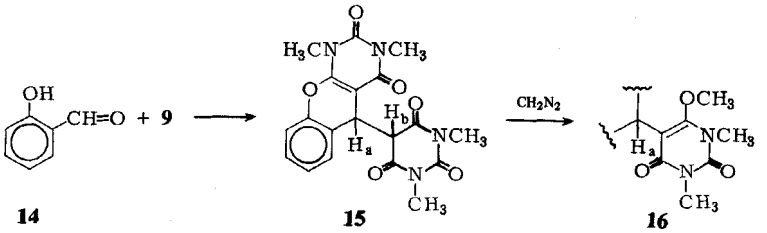
Beim Erhitzen von **4a** mit 1.3-Dimethylbarbitursäure **(9)** in Ethanol/Piperidin entstand eine Substanz, die, der Summenformel zufolge, nach **10** oder **11** formuliert werden kann. Mit Hilfe des ^{1}H-NMR-Spektrums läßt sich **11** ausschließen: es treten vier NCH_3-Signale auf (das Spektrum von **11** dürfte nur zwei zeigen); außerdem tritt bei 5.06 ppm ein Dublett auf, das nach D_2O-Zugabe zum Singulett wird und das dem Proton a zuzuordnen ist (die kleine Kopplungskonstante – 2Hz – läßt auf eine Drehung des Barbitursäurerings um etwa 60° schließen).

10 reagierte mit Diazomethan zum Enolether **12,** dessen NMR-Spektren für H_a ein Singulett bei 5.23 ppm zeigt. Der Methylether **4b** kondensierte mit **9** zum Yliden-Derivat **13.**



Zum Vergleich haben wir Salicylaldehyd **(14)** in Ethanol/Piperidin mit **9** umgesetzt und eine Substanz erhalten, deren Schmelzpunkt mit dem von *Acabori*[5] angegebenen übereinstimmt. Im NMR-Spektrum sind neben vier NCH_3-Signalen zwei Dubletts bei 5.13 und 4.11 ppm zu sehen (wobei auch hier nach D_2O-Zugabe das H_a-Signal zum Singulett wird). Mit Diazomethan entsteht aus **15** der Enolether **16** (mit einem H_a-Singulett bei 5.26 im NMR-Spektrum).

Demnach kommt dem Kondensationsprodukt aus **14** und **9** die Formel **15** zu, eine Substanz, die *Acabori* ohne Formelangabe als „Salicyliden-bisbarbitursäureanhydrid" bezeichnet hatte[5].



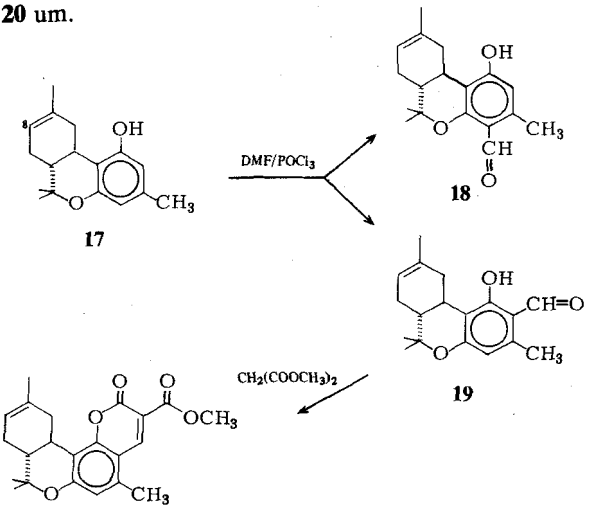
2- und 4-Formyl-$\triangle^8$-tetrahydrocannabinole

Darstellung

Wie bei der Synthese von **4a** und **5a** aus **3a** wurde das $\triangle^8$-Tetrahydrocannabinol **17** (= $\triangle^8$-Tetrahydrocannabiorcol) – dargestellt nach *Petrzilka* aus Orcinol und (+)-trans-p-Mentha-2,8-dien-1-ol[6] – mit Dimethylformamid/Phosphoroxychlorid umgesetzt. Wir erhielten wieder zwei Aldehyde, die sc trennbar waren: als Hauptprodukt das 2-Formyl-Derivat **19,** daneben in geringer Ausbeute **18.** Die Zuordnung gelingt mit Hilfe der IR- und ^{1}H-NMR-Spektren ohne Schwierigkeiten.

Umsetzung

Mit Malonester setzte sich **19** –analog zur Reaktion von **4a** – zum Pyrano-THC-Derivat **20** um.



Pharmakologische Prüfung

In Vorversuchen wurden die Substanzen **4a, 6b, 8** und **10** auf zentrale Wirkungen geprüft. Bis zu 100 mg/kg wurde weder eine Beeinflussung der Barbituratnarkose noch der Motilität gefunden.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen sowie Frau Dr. *H. Buchborn* für die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen.

Experimenteller Teil

UV-Spektren: Beckman Modell 25, in Chloroform; *IR-Spektren:* Beckman Acculab 6, in KBr; *^{1}H-NMR-Spektren:* Varian T-60, in $CDCl_3$, δ-Skala, TMS int.

1-Hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran **(3a)**

Zur Lösung von 26.0 g Magnesium und 70.0 ml Methyliodid in 300 ml absol. Ether wurde langsam eine Suspension von 16.0 g (0.065 mol) des entsprechenden 6-Oxo-tetrahydro-dibenzopyrans[4] in trockenem Benzol getropft. Nach 20 h Rückflußerhitzen wurde die abgekühlte Lösung vorsichtig unter kräftigem Rühren in eisgekühlte 3N-H_2SO_4 gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die Wasserphase mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolphasen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Petrolether angerieben. Aus Ligroin farblose Kristalle, Schmp. 112–113° (Schmp. Lit.[7] 115–116°). Ausb. 13.3 g (79 %). $C_{17}H_{22}O_2$. – IR: 3320 (OH); 2970, 2940, 2910, 2820 (CH); 1640, 1625, 1580, 1510 cm^{-1} (C=C). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 6.30 (d, 1H, J = 1Hz); 6.13 (d, 1H, J = 1Hz); 4.90 (s, 1H, D_2O); 3.02–1.53 (m, 7H); 2.21 (s, 3H); 1.42 (s, 3H); 1.23 (s, 3H); 1.01 (d, 3H, J = 6 Hz).

2-Formyl-1-hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran **(4a)**

Zu 3,65 g (0.05 mol) frisch destilliertem DMF ließ man unter Eiskühlung 7.65 g (0.05 mmol) Phosphoroxychlorid tropfen. Nach 2 h wurde mit 50 ml trockenem Benzol verdünnt und 12.9 g (0.05 mol) **3a** in kleinen Portionen zugegeben. Nach 4 h Rühren bei Raumtemp. wurde die dunkelbraune Lösung mit Wasser versetzt und nach Abstumpfen mit Natriumacetat mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus dem Rückstand kristallisierte die Hauptmenge an **4a** nach Anreiben mit wenig Methanol. Die Mutterlauge wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und über eine Florisil-Säule mit Chloroform fraktioniert. Das Eluat wurde i. Vak. eingedampft und aus Methanol kristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 104°. Ausb. 6.1 g (43 %). $C_{18}H_{22}O_3$. Ber. C 75.5 H 7.74 Mol.-Masse 286.37; Gef. C 75.5 H 7.65 Mol.-Masse 286 (ms); –UV λmax = 323, 279 nm (log ε = 4.15, 4.45); – IR: 2980, 2920, 2850, 2820 (CH); 1610 cm^{-1} (C=O, C=C, breit); – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 13.03 (s, 1H, D_2O nach 15 min); 10.00 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.03–1.55 (m, 7H), 2.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.01 (d, 3H, J = 6 Hz).

4-Formyl-1-hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran **(5a)**

a) Die mit Chloroform eluierte Florisil-Säule (siehe **4a**) wurde mit Ether nachgewaschen. Die Etherlösung dampfte man i. Vak. ein. Aus dem Rückstand kristallisierte **5** langsam nach Anreiben mit Tetrachlorkohlenstoff. Aus Tetrachlorkohlenstoff farblose Kristalle, Schmp. 179°. Ausb. 1.3 g (9 %). b) 0.81 g (6 mmol) N-Methylformanilid, 0,91 g (6 mmol) Phosphoroxychlorid und 1.55 (6 mmol) **3a** wurden, wie unter **4a** und **5a** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 0.55 g (32 %) **4a,** 0.36 g (21 %) **5a.** $C_{18}H_{22}O_3$. Ber. C 75.5 H 7.74 Mol.-Masse 286.37; Gef. C 75.8 H 7.79 Mol.-Masse 286 (ms); – UV λmax 268 nm (log ε = 4.36); – IR: 3300 (OH, breit); 2960, 2920, 2870 (CH); 1640 (C=O); 1600, 1500 cm^{-1} (C=C); – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 10.46 (s, 1H); 6.38 (s, 1H, D_2O); 6.20 (s, 1H), 2.51 (s, 3H); 3.00–1.52 (m, 7H); 1.46 (s, 3H); 1.26 (s, 3H), 1.01 (d, 3H, J = 6 Hz).

2-Formyl-1-methoxy-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran **(4b)**

Zur Mischung von 2.86 g (0.01 mol) **4a** und 1 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat in 50 ml trockenem Aceton wurden 1.3 g (0.01 mol) Dimethylsulfat und einige Tropfen 10proz. methanol. Kalilauge gegeben und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach 1 h wurden nochmals 0.5 g Dimethylsulfat zugegeben. Die erkaltete Mischung wurde mit Wasser versetzt, mit 3N-HCl angesäuert, mit Natriumacetat abgestumpft und das Aceton i. Vak. abgezogen. Die zurückbleibende Lösung wurde mit Ether extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Aus Methanol/Wasser farblose Kristalle, Schmp. 88°. Ausb. 2.7 g (87 %). $C_{19}H_{24}O_3$. Ber. C 75.8 H 8.05 Mol.-Masse 300.4; Gef. C 76.0 H 7.76 Mol.-Masse 300

(ms); – UV λmax = 295, 270 nm (log ε = 3.99, 4,64); – IR: 2980, 2960, 2920, 2870 (CH); 1680 (C=O); 1640, 1600, 1550 cm^{-1} (C=C). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 10.43 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.80–1.50 (m, 7H), 2.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.05 (d, 3H, J = 6 Hz).

1-Acetoxy-2-formyl-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran **(4c)**

0.28 g (1 mmol) **4a** wurden in Acetanhydrid unter Zusatz von wasserfreiem Natriumacetat 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde auf Eis gegossen und mehrere Std. bei 5° stehen gelassen. Der Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus Ligroin farblose Kristalle, Schmp. 109–110°. Ausb. 0.3 g (91 %). $C_{20}H_{24}O_4$. Ber. C 73.2 H 7.36 Mol.-Masse 328.4; Gef. C 73.4 H 7.21 Mol.-Masse 328 (ms); – IR: 2980, 2940, 2920, 2860 (CH); 1755 (Acetyl-C=O); 1680 (Aldehyd-C=O); 1640, 1610, 1550 cm^{-1} (C=C); – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 10.08 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.02–1.50 (m, 7H), 2.51 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.95 (d, 3H, J = 6 Hz).

2-Formyl-1-hydroxy-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran **(4d)**

1.8 g (0.025 mol) Dimethylformamid, 3,8 g (0.025 mol) Phosphoroxychlorid und 7.85 g (0.025 mol) **3b**[7] wurden in 35 ml trockenem Benzol, wie unter **4a** und **5a** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Die erste Fraktion der SC ergab ein gelbes Öl, das bei 175° (Bad-Temp.)/0.05 Torr destilliert wurde. Ausb. 3.0 g (35 %). Analysenrein wurde **4d** durch dc Reinigung über Kieselgelplatten (Merck 60 F_{254} mit Konzentrierungszone) mit Petrolether/Ether 8 : 2 erhalten. $C_{22}H_{30}O_3$. Ber. C 77.2 H 8.83 Mol.-Masse 342.50; Gef. C 77.2 H 8.80 Mol.-Masse 342 (ms). IR: 2950, 2920, 2870 (Ch); 1620 cm^{-1} (C=O, C=C, breit). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 13.08 (s, 1H, langsamer D_2O-Tausch); 10.01 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.00–1.13 (m, 15H); 1.43 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.03 (d, 3H, J = 6 Hz), 0.98 (t, 3H).

4-Formyl-1-hydroxy-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran **(5b)**

Die zweite Fraktion der sc von **4d** enthielt **5b**. Aus Petrolether farblose Kristalle, Schmp. 138°, Ausb. 1.0 g (12 %). $C_{22}H_{30}O_3$ Ber. C 77.2 H 8.83 Mol.-Masse 342.48; Gef. C 77.1 H 8.73 Mol.-Masse 342 (ms). – IR: 3200 (OH), 2950, 2920, 2870 (CH), 1650 (C=O), 1640, 1580 cm^{-1} (C=C). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 10.56 (s, 1H), 7.70 (s, 1H, D_2O), 6.33 (s, 1H), 3.10–1.15 (m, 15H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.10 (d, 3H, J = 6Hz), 1.05 (t, 3H).

5,8,8,11-Tetramethyl-9,10,11,12-tetrahydro-1H-(2)-benzopyrano[3,4-h]cumarinyl-3-carbonsäuremethylester **(6a)**

0.56 g (2 mmol) **4a** und 0.3 g (2.25 mmol) Malonsäuredimethylester wurden in 30 ml trockenem Benzol nach Zusatz von 0.1 g Piperidinacetat 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser zugesetzt, die Benzolphase abgetrennt, mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Ether verrrührt und dann abgesaugt. Aus Diisopropylether, hellgelbe Kristalle, Schmp. 161°, Ausb. 0.61 g (83 %). $C_{22}H_{24}O_5$. Ber. C 71.7 H 6.56 Mol.-Masse 368.43; Gef. C 71.7 H 6.47 Mol.-Masse 368 (ms); – UV λmax = 363, 301, 250 nm (log ε = 4.28, 4.27, 4.28); – IR: 3000, 2960, 2920, 2880, 2860 (CH); 1745 (Cumarin-C=O); 1705 (Ester-C=O); 1650, 1610, 1590 cm^{-1} (C=C); ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.73 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.03–1.50 (m, 7H), 2.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.04 (d, 3H, J = 6Hz).

3-Acetyl-5,8,8,11-tetramethyl-9,10,11,12-tetrahydro-1H-(2)-benzopyrano[3,4-h]cumarin **(6b)**

2.86 g (0.01 mol) **4a**, 1.6 g (0.012 mol) Acetessigsäureethylester und 1 ml Piperidin ließ man in 50 ml trockenem Ethanol 25 h bei Raumtemp. unter Rühren stehen. Danach wurde die Lösung i.Vak.

eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit 3N-HCl und Wasser neutral gewaschen. Die abgetrennte Chloroform-Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingedampft. **6b** kristallisierte beim Anreiben mit wenig Ether. Aus Ethanol gelbe Kristalle, Schmp. 209°. Ausb. 2.6 g (75 %). $C_{22}H_{24}O_4$. Ber. C 75.0 H 6.86 Mol.-Masse 352.43; Gef. C 75.0 H 6.82 Mol.-Masse 352 (ms); UV λmax = 376, 303, 250 nm (log ε = 4.04, 3.92, 3.91; – IR: 2950, 2910, 2850 (CH); 1730 (Cumarin-C=O); 1680 (Acetyl-C=O); 1640, 1610, 1570 cm^{-1} (C=C); – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.66 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.95–1.50 (m, 7H), 2.72 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.09 (d, 3H, J = 6Hz).

8,8,11-Trimethyl-5-pentyl-9,10,11,12-tetrahydro-1H-(2)-benzopyrano[3,4-h]cumarinyl-3-carbonsäuremethylester **(6d)**

1.0 g (3 mmol) **4d** (Rohprodukt), 0.4 g (3 mmol) Malonsäuredimethylester und 0.1 g Piperidinacetat wurden in 30 ml trockenem Benzol, wie bei **6a** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgte sc an Florisil mit Methylenchlorid. Aus Ether gelbe Kristalle, Schmp. 83°. Ausb. 0.43 g (34 %). $C_{26}H_{32}O_5$. Ber. C 73.6 H 7.60 Mol.-Masse 424.54; Gef. C 73.3 H 7.50 Mol.-Masse 424 (ms); IR: 2950, 2920, 2870 (CH), 1760 (Cumarin-C=O, breit), 1710 (Ester-C=O), 1640, 1610, 1580 cm^{-1} (C=C). – ^{1}H-NMR δ (ppm) = 8.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.00–1.40 (m, 15H), 1.50 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.08 (d, 3H, J = 6Hz), 1.02 (t, 3H).

3-Acetyl-8,8,11-trimethyl-5-pentyl-9,10,11,12-tetrahydro-1H-(2)-benzopyrano[3,4-h]cumarin **(6e)**

0.85 g (2.5 mmol) **4d** (Rohprodukt), 0.3 g (2.5 mmol) Acetessigsäuremethylester und 0.5 g Piperidinacetat wurden in 25 ml trockenem Benzol analog **6a** umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgte wie bei **6d**. Aus Methanol gelbe Kristalle, Schmp. 81°. Ausb. 0.4 g (39 %). $C_{26}H_{32}O_4$ Ber. C 76.4 H 7.89 Mol.-Masse 408.54; Gef. C 76.5 H 7.51 Mol.-Masse 408 (ms). – IR: 2920, 2860 (CH); 1735 (Cumarin-C=O); 1680 (Acetyl-C=O) 1640, 1610, 1570, 1550 cm^{-1} (C=C). ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.58 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.79–0.90 (m, 15H), 1.46 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.06 (d, 3H, J = 6Hz), 1.00 (t, 3H).

3-(1-Hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-4-yl)-methoxycarbonyl-propensäuremethylester **(7)**

0.28 g (1 mmol) **5** und 0.14 g (1 mmol) Malonsäuredimethylester wurden in 10 ml trockenem Benzol nach Zusatz von 0.05 g Piperidinacetat 18 h unter Rückfluß erhitzt und danach analog **6a** aufgearbeitet. Aus Petrolether/Ether (3:2) gelbe Kristalle, Schmp. 159°. Ausb. 0.3 g (80 %). $C_{23}H_{28}O_6$ Ber. C 69.0 H 7.05 Mol.-Masse 400.47; Gef. C 69.2 H 6.98 Mol.-Masse 400 (ms). – UV λmax = 335, 284 nm (log ε = 3.97, 4.02); – IR: 3300 (OH), 2980, 2940, 2920 (CH), 1710 (C=O), 1640, 1590 cm^{-1} (C=C). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 10.06 (s, 1H, D_2O), 7.86 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.00–1.49 (m, 7H), 2.23 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.00 (d, 3H, J = 6Hz).

Carbonyldi-(5,8,8,11-tetramethyl-9,10,11,12-tetrahydro-1H-(2)-benzopyrano[3,4-h]cumarin-3) **(8)**

Das Gemisch von 5.72 g (0.02 mol) **4a**, 1.74 g (0.01 mmol) Acetondicarbonsäuredimethylester und 1 ml Piperidin wurde 30 min auf 100° erhitzt, danach 100 ml trockenes Methanol zugegeben und noch weitere 2 h unter Rückfluß gekocht. Aus Methanol gelbe Kristalle, Schmp. 286°. Ausb. 6.9 g (60 %). $C_{41}H_{42}O_7$. Ber. C 76.1 H 6.55 Mol.-Masse 646.78; Gef. C 76.2 H 6.57 Mol.-Masse 646 (ms); – UV λmax = 407, 296 nm (log ε = 4.56, 4.44); – IR: 2940, 2920, 2860 (CH); 1730 (breit, Cumarin-C=O), 1670 (C=O), 1640, 1570 cm^{-1} (C=C). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.47 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 2.80–1.30 (m, 14H), 2.53 (s, 6H), 1.46 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.03 (d, 6H, J = 6Hz).

2,5,5,8,11,13-Hexamethyl-10,12-dioxo-9-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidinyl)-1,2,3,4,-tetrahydro-5H-(2)-benzopyrano[3,4-h](1)-benzopyrano[2,3-d]-10,11,12,13-tetrahydropyrimidin **(10)**

Zur Mischung von 0.28 g (1 mmol) **4a** und 0.32 g (2.05 mmol) **9** in 5 ml trockenem Ethanol wurden 2 Tropfen Piperidin gegeben und die Lösung 5 h unter Rückfluß erhitzt. Aus Ethanol/Wasser gelbliche Kristalle, Schmp. 225° (Zers.). Ausb. 0.3 g (53 %). $C_{30}H_{34}N_4O_7$. Ber. C 64.0 H 6.09 N 10.0 Mol.-Masse 562.62; Gef. C 64.0 H 6.12 N 9.9 Mol.-Masse 562 (ms). – IR: 2960, 2930, 2870 (CH); 1715, 1670 (C=O), 1640, 1500 cm^{-1} (=C). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 6.66 (s, 1H), 5.06 (d, 1H, J = 2Hz), 3.60 (s, 4H, davon 1H, D_2O), 3.35 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.0–1.56 (m, 7H), 2.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.08 (d, 3H, J = 6Hz).

5-[1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-(1-methoxy-3,6,6,9-tetramethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d] pyranyl-2-methylen)]-perhydropyrimidin **(13)**

0.3 g (1 mmol) **4b** wurden mit 0.16 g (1.02 mmol) **9** wie bei **10** umgesetzt und aufgearbeitet. Aus Ethanol gelbe Kristalle vom Schmp. 202°. Ausb. 0.3 g (78 %). $C_{25}H_{30}N_2O_5$. Ber. C 68.5 H 6.89 N 6.4 Mol.-Masse 438.52; Gef. C 68.4 H 6.64 N 6.2 Mol.-Masse 438 (ms); – UV λmax = 425, 301, 263 nm (log ε = 4.06, 4.08, 4.35); – IR: 2950, 2920, 2840 (CH); 1740, 1680 (C=C), 1640, 1590 cm^{-1} (C=C); – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.50 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.83–1.50 (m, 7H), 2.14 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.00 (d, 3H, J = 6Hz).

2,5,5,8,11,13-Hexamethyl-10,12-dioxo-9-(1,3-dimethyl-6-methoxy-2,4-dioxo-perhydropyrimidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5H-(2)-benzopyrano[3,4-h](1)-benzopyrano[2,3-b]-10,11,12,13-tetrahydropyrimidin **(12)**

0.56 g (1 mmol) **10** wurden mit Diazomethan in Ether methyliert. Aus Methanol gelbliche Kristalle, Schmp. 181° Ausb. 0.5 g (83 %). $C_{31}H_{36}N_4O_7$. Ber. C 64.6 H 6.29 N 9.7 Mol.-Masse 576.65; Gef. C 64.8 H 6.25 N 9.7 Mol.-Masse 576 (ms); – IR: 2960, 2920, 2870 (CH); 1710, 1660 (C=O); 1565, 1500 cm^{-1} (C=C). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 6.56 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.90–1.50 (sm, 7H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.05 (d, 3H, J = 6Hz).

5-(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-(1)-benzopyrano-4H-[2,3-b]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin **(15)**

0.61 g (5 mmol) **14** und 1.56 (10 mmol) **9** wurden wie bei **10** umgesetzt und aufgearbeitet. Aus n-Butanol farblose Kristalle, Schmp. 236° (Schmp. Lit.[5] 236°). Ausb. 0.8 g (43 %). $C_{19}H_{18}N_4O_6$. Mol.-Masse 398.38; MS = m/e = 398 (M^+); – UV λmax = 273 nm (log ε = 4.72; – IR: 3040, 3000, 2960 (CH); 1750, 1710, 1660 (C=O); 1580, 1500 cm^{-1} (C=C). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 7.21 (s, 4H), 5.13 (d, 1H, J = 3Hz), 4.11 (d, 1H, J = 3Hz, D_2O), 3.56 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.08 (s, 3H).

5-(1,3-Dimethyl-6-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidinyl)-(1)-benzopyrano-4H-[2,3-d]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin **(16)**

0.4 g (1 mmol) **15** wurden wie bei **13** mit etherischer Diazomethan-Lösung methyliert. Aus Ethanol farblose Kristalle, Schmp. 215–216° (Zers.). Ausb. 0.35 g (84 %). $C_{20}H_{20}N_4O_6$ Ber. C 58.3 H 4.89 N 13.6 Mol.-Masse 412.40; Gef. C 58.3 H 4.81 N 13.5 Mol.-Masse 412 (ms); – IR: 2960 (CH), 1700, 1660 (C=O), 1590, 1500 cm^{-1} (C=C); – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 7.20 (s, 4H), 5.26 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.17 (s, 3H).

1-Hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl-Δ^8-6a,10a-trans-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran **(17)**[6)]

3.55 g (0.025 mol) 5-Methylresorcin-Hydrat (Orcinol) wurden mit 3.8 g (0.025 mol) (+)-trans-p-Mentha-2,8-dien-1-ol in Gegenwart von 0.8 g (4 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 150 ml Benzol 2 h auf 80° erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde sc gereinigt: Florisil (35 × 500 mm)/Benzol; die erste Fraktion wurde verworfen, Fraktion 2 enthielt insgesamt 1.4 g (22 %) **17**. Aus Petrolether farblose Kristalle vom Schmp. 45°. $C_{17}H_{22}O_2$. Mol.-Masse 258.36; – IR: 3400 (OH), 3040, 2960, 2910, 2840 (CH), 1620, 1580 cm^{-1} (C=C). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 6.26 (d, 1H, J = 0.5Hz), 6.10 (d, 1H, J = 0.5Hz); 5.43 (s, breit, 1H), 4.06 (s, 1H, D_2O), 3.50–1.83 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

2-Formyl-1-hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl-Δ^8-6a,10a-trans-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran **(19)**

0.2 g (2.7 mmol) DMF, 0.42 g (2.7 mmol) Phosphoroxychlorid und 0.7 g (2.7 mmol) **17** wurden wie bei der Synthese von **4a** umgesetzt und aufgearbeitet. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 116°. Ausb. 0.28 g (36 %). $C_{18}H_{22}O_3$ Ber. C 75.5 H 7.74 Mol.-Masse 286.37; Gef. C 75.5 H 7.40 Mol.-Masse 286 (ms); – IR: 3400 (OH, flach), 3040, 2980, 2920, 2880, 2840 (CH), 1630 (C=O, breit), 1580 cm^{-1} (C=C); – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 13.13 (s, 1H, D_2O nach 15 min), 10.03 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.44 (s, breit, 1H), 3.50–1.82 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.11 (s, 3H); – UV: 306 nm (log ε = 4.24).

4-Formyl-1-hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl-Δ^8-6a,10a-trans-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran **(18)**

Darstellung wie bei **5a** beschrieben. Aus Tetrachlorkohlenstoff farblose Kristalle, Schmp. 156°. Ausb. 0.1 g (13 %). $C_{18}H_{22}O_3$. Ber. C 75.5 H 7.74 Mol.-Masse 286.37; Gef. C 75.0 H 7.72 Mol.-Masse 286 (ms); – IR: 3250 (OH, breit); 3020, 2980, 2940, 2890 (CH), 1680 (C=O), 1620, 1530 cm^{-1} (C=C). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 10.16 (2,1H), 6.15 (s, 1H), 5.43 (s, breit, 1H), 3.50–1.83 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.41 6s, 3h), 1.15 (s,3H).

5,8,8,11-Tetramethyl-8a,9,12,12a-tetrahydro-1H-(2)-benzopyrano[3,4-h]cumarin-3-yl-carbonsäure-methylester **(20)**

0.15 g (0.5 mmol) **19** und 0.07 g (0.5 mmol) Malonsäuredimethylester wurden unter Zusatz von 0.05 g Piperidinacetat in 10 ml trockenem Benzol wie bei **6a** umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte mit einer Florisil-Säule, die zuerst mit Ether und dann mit Ethylacetat eluiert wurde. Die Ethylacetat-Fraktion enthielt 0.06 g **20** (31 %), gelbliche Kristalle, Schmp. 114° (ab 79° Sintern). $C_{22}H_{24}O_5$ Ber. 71.7 H 6.56 Mol.-Masse 368.43; Gef. C 72.1 H 6.59 Mol.-Masse 368 (ms); – IR: 2980, 2930, 2860 (CH), 1750 (Cumarin-C=O), 1710 (Ester-C=O); 1630, 1590 cm^{-1} (C=C); – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.46 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.50 (s, breit, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.30–1.80 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.13 (s,3H).

Literatur

1 90. Mitt. über Untersuchungen an Pyranen; 89. Mitt.: F. Eiden und C. Gerstlauer, Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 995 (1981).

2 u.a. R. Mechoulam, Marijuana, Academic Press, New York – London 1973; R. Mechoulam, N.K. McCallum und S. Burstein, Chem. Rev. *1974*, 75; R.R. Razdan und Mitarb., J. Med. Chem. *19*, 454, 549 (1976); *21*, 809 (1978); F. Korte und Mitarb., Chem. Ber. *109*, 2164 (1976); *110*, 1776 (1977); Justus Liebigs Ann. Chem. *1976*, 1313.

3 R. Mechoulam, Naturwissenschaften *65*, 174 (1978); Referate in Med. Monatsh. Pharm. *3*, 23 (1980); Pharm. Int. Engl. Ed. *1980*, 20; Am. J. Pharm. *1979*, 25.
4 R. Adams und B.R. Baker, J. Am. Chem. Soc. *62*, 2405 (1940).
5 S. Acabori, Chem. Ber. *66*, 139 (1933).
6 T. Petrzilka, W. Haeflinger und C. Sikemeier, Helv. Chim. Acta *52*, 1102 (1969).
7 R. Adams, C.M. Smith und S. Loewe, J. Am. Chem. Soc. *63*, 1973 (1941).

[Ph 455]

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) *315*, 561–563 (1982)

Studien zur Chemie der 1,4-Oxazine, 9. Mitt.[1]

Zur Reduktion des 4-Acetyl-4*H*-1,4-benzoxazins

Chemistry of the 1,4-Oxazines, IX: Reduction of 4-Acetyl-4*H*-1,4-benzoxazine

Herbert Bartsch* und Otto Schwarz[2]

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währinger Straße 10, A-1090 Wien
Eingegangen am 29. Januar 1982

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Chemie maximal ungesättigter 1,4-Benzoxazine sollte geklärt werden, ob durch reduktive Veränderung des Stickstoffsubstituenten in **1**[3], der das Vorliegen des Heterocyclus als Enamid zur Folge hat[4], eine Stabilitätsveränderung des Systems zu beobachten ist.

Die Reduktion von **1** mit $LiAlH_4$ führte innerhalb einer Stunde zu einem undefinierbaren Polymerengemisch. Wurde hingegen nach 30 min das Hydrid durch Zugabe von absol. Ethanol zersetzt und die Reduktionslösung anschließend katalytisch hydriert, konnten **3**[5] und **4**[5] isoliert werden. Da die Benzomorpholine **3** und **4** erst nach der Hydrierung in der Reaktionslösung nachweisbar waren, wurde der Schluß gezogen, daß die Doppelbindung in ungesättigten 1,4-Benzoxazinen durch komplexe Hydride nicht reduzierbar ist.

Es war anzunehmen, daß nach Reduktion der Acetylgruppe aus dem Enamin **2a** durch Isomerisierung der Doppelbindung das labile Azomethin **2b** gebildet wird, das zu **3** hydriert werden kann.

Dieser Reaktionsablauf konnte durch Einwirkung von Trifluoressigsäure auf **5** bestätigt werden. Die Bildung von **2b** wurde NMR-spektroskopisch beobachtet, eine Isolierung als Trifluoracetat oder Perchlorat war aber auf Grund seiner Instabilität nicht möglich. Durch Hydrierung war **2b** jedoch in **3** überzuführen.

0365-6233/82/0606-0561 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1982