
Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 958-962 (1984)

Tetrahydro-3-pyranon als Baustein zur Pyrano[3,2-*b*]pyran-Synthese¹⁾

Fritz Eiden* und Klaus Th. Wanner

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

Eingegangen am 29. August 1983

Das aus dem Pyranon 2 gewonnene Enamin 4 setzt sich mit Diketen (6) zum Pyrano[3,2-*b*]pyranon 7 um. Mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (10) entsteht das Pyranyliden-Derivat 11. Reaktion von 7 bzw. 11 mit Ammoniak oder primären Aminen führt zu den Pyrano-pyridin-Derivaten 8, 9, 12a und 12b.

Synthesis of Pyrano[3,2-*b*]pyran from Tetrahydro-3-pyranone¹⁾

The enamine 4, obtained from the pyranone 2, reacts with diketene (6) to yield the pyrano[3,2-*b*]pyranone 7. Reaction with 1,3-dimethylbarbituric acid (10) results in the formation of the pyranylidene derivative 11. Reaction of 7 or 11 with ammonia or primary amines leads to the formation of the pyranopyridine derivatives 8, 9, 12a and 12b.

Die Pyrano[3,2-*b*]pyran-Struktur (1) findet man bei einer Reihe von Naturstoffen: z. B. bei den Peltogynolen (u. a. in *Peltogyne porphyrocardia*)²⁾, bei den Clausmarinen (in *Clausena pentaphylla*)³⁾, bei den Brevetoxinen (in *Gymnodinium breve*)⁴⁾ oder den Herbicidinen (aus *Streptomyces saganonensis*)⁵⁾.

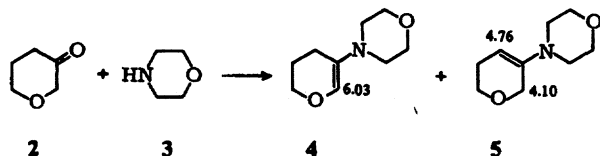


1

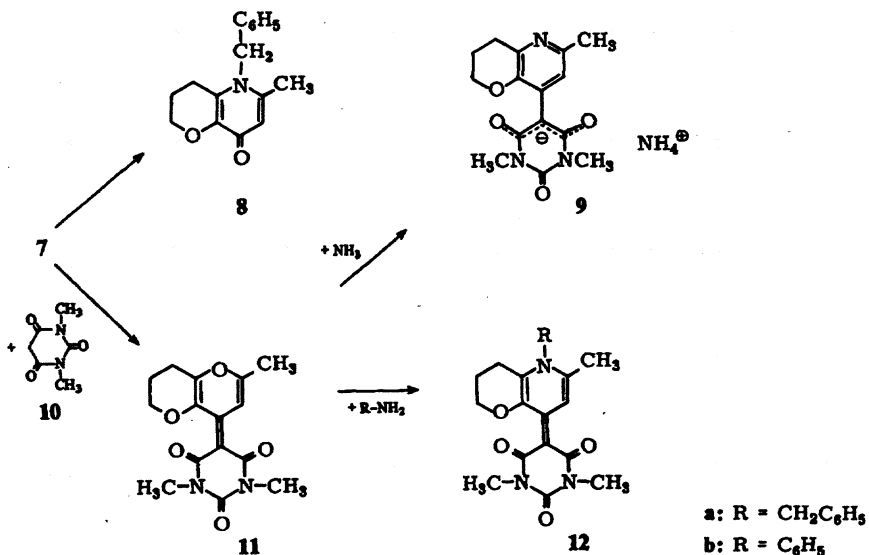
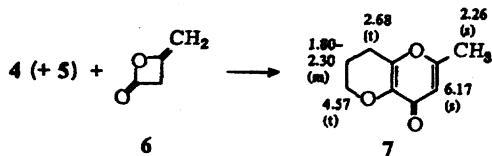
Im Zusammenhang mit Struktur-Wirkungsuntersuchungen haben wir die Eignung des Tetrahydro-3-pyranons (**2**) – darstellbar aus dem leicht zugänglichen 2,3-Dihydropyran⁶⁾ – zur Synthese von Pyrano[3,2-*b*]pyranen geprüft. Dazu sollte aus **2** das Enamin **4** gewonnen und mit Diketen (**6**) umgesetzt werden.

Die Reaktion von Enaminen alicyclischer Ketone mit Diketen unter Bildung von Chromon-Derivaten ist schon vor mehr als zwanzig Jahren von *Millward*⁷⁾ sowie von *Hünig*⁸⁾ beschrieben worden.

Beim Erhitzen des Ketons **2** mit Morpholin (**3**) (Toluol, *p*-Toluolsulfonsäure, Wasserabscheider) entstand fast quantitativ ein farbloses Gemisch. Dieses enthielt 91 % des Δ^2 -Enamins **4** und 9 % des Δ^3 -Enamins **5**, wie die Auswertung der bei den Formeln **4** und **5** angegebenen ¹H-NMR-Signale ergab (δ -Werte, ppm).



Das für präparative Zwecke genügend einheitliche Enamin-Gemisch **4/5** ließ sich nun mit Diketen (**6**) umsetzen und es entstanden farblose Kristalle, deren Pyrano[3,2-*b*]pyran-Struktur **7** vor allem mit Hilfe der bei Formel **7** angegebenen ¹H-NMR-Daten (δ -Werte, ppm) und der C=O-Bande im IR-Spektrum bei 1660 cm^{-1} nachweisbar war.



Beim Erhitzen von **7** in Benzylamin unter Zusatz von Benzylammoniumchlorid entstand das Pyrano[3,2-*b*]pyridon **8**⁹⁾, Kondensation von **7** mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (**10**) in siedendem Acetanhydrid führte zum gelbvioletten Pyrano-pyranylidin-Derivat **11**¹⁰⁾.

Auch bei **11** gelang ein O/N-Austausch (und zwar leichter als bei **7**): Mit Benzylamin oder Anilin bildeten sich **12a** bzw. **12b** in Form gelber Kristalle; mit Ammoniak entstand ein in 1-Stellung unsubstituiertes Pyrano-pyridin-Derivat, das als Ammoniumsalz **9** isoliert wurde.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

N-(3,4-Dihydro-2H-pyranyl-5)-morpholin (**4**) und *N*-(5,6-Dihydro-2H-pyranyl-3)-morpholin (**5**)

15.0 g (150 mmol) **2**⁶⁾, 14.37 g (165 mmol) **3** und 0.17 g (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 60 ml Benzol am Wasserabscheider 12 h rückfließend erhitzt. Farblose Flüssigkeit; Sdp. 118–121°, Ausb. 24.5 g (97%). C₉H₁₃NO₂ Ber. C 63.9 H 8.93 N 8.3 Mol.-Masse 169.2; Gef. C 63.7 H 8.76 N 8.2 Mol.-Masse 169 (ms). – IR (KBr): 2850, 1660, 1455 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.57–2.33 (m, 0.91 · 4H + 0.09 · 2H), 2.5–2.85 (m, 4H), 3.52–3.92 (m, 6H), 4.10 [m, 0.09 · 2H, (**5**)], 4.76 [m, 0.09 · 1H, (**5**)], 6.03 [s, 0.91 · 1H, (**4**)]¹¹⁾.

7,8-Dihydro-2-methyl-pyrano[3,2-*b*]pyran-4(6H)-on (**7**)

1.69 g (10 mmol) **4** (91:9-Gemisch mit **5**) in 3 ml absol. Chloroform wurden in der Siedehitze unter Rühren tropfenweise mit 1.8 g (21.5 mmol) **6** versetzt (in 2 ml absol. Chloroform). Nach 2 h rückfließendem Erhitzen wurde noch 12 h bei Raumtemp. gerührt, i. Vak. abgedampft und der Rückstand bei 10⁻² Torr destilliert (Badtemp. 100–160°). Dann wurde in Methylenchlorid gelöst und zweimal mit je 5 ml 2 N-NaOH ausgeschüttelt. Nach dem Einengen i. Vak. wurde aus Essigsäureethylester/Petrolether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 127–128.5°, Ausb. 0.6 g (36%). C₉H₁₀O₃ Ber. C 65.0 H 6.07 Mol.-Masse 166.18; Gef. C 65.0 H 6.09 Mol.-Masse 166 (ms). – IR (KBr): 1660, 1630, 1600 cm⁻¹.

5-Benzyl-3,4-dihydro-6-methyl-2H-pyrano[3,2-*b*]pyrid-8(5H)-on (**8**)

0.5 g (3 mmol) **7** wurden in 5 ml Benzylamin, das 0.14 g 61 mmol Benzylaminhydrochlorid enthielt, 15 h rückfließend erhitzt. Es wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand in Chloroform gelöst. Nach zweimal Schütteln mit Wasser wurde eingengt und der feste Rückstand durch präp. Schichtchromatographie gereinigt (Essigsäureethylester: Ethanol = 1:1). Die Zone mit dem R_f-Wert 0.33 wurde abgehoben und mit Ethanol eluiert. Nach Abdampfen i. Vak. wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 172–175°, Ausb. 0.43 g (56%). C₁₆H₁₇NO₂ Ber. C 75.3 H 6.71 N 5.5 Mol.-Masse 255.32; Gef. C 75.1 H 6.77 N 5.3 Mol.-Masse 255 (ms). – IR (KBr): 1610, 1580, 1565, 1240 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.78–2.18 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.63 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 5 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.75–7.05 (m, 2H), 7.18–7.48 (m, 3H).

5-(4,6,7,8-Tetrahydro-2-methyl-pyrano[3,2-*b*]pyranylidin-4)-1,3-dimethylbarbitursäure (**11**)

0.83 g (5 mmol) **7** und 0.86 g (5,5 mmol) **10** wurden in 5 ml Eisessig und 10 ml Acetanhydrid 1 h rückfließend erhitzt. Die Reaktionslösung wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand durch Zusatz

von Methanol zur Kristallisation gebracht. Aus Essigsäureethylester gelbviolette Kristalle, Schmp. 190–193° (Zers.), Ausb. 0.8 g (53 %). $C_{15}H_{16}N_2O_5$ Ber. C 59.2 H 5.30 N 9.2 Mol.-Masse 304.3; Gef. C 59.1 H 5.33 N 9.1 Mol.-Masse 304 (ms). – IR (KBr): 1700, 1650, 1625 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.00–2.60 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.93 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.38 (s, 6H), 4.25 (t, J = 5 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H).

5-(5-Benzyl-3,4,5,8-tetrahydro-6-methyl-2H-pyrano[3,2-b]pyridyliden-8)-1,3-dimethylbarbitursäure (12a)

0.61 g (2 mmol) **11** und 0.26 (2.5 mmol) Benzylamin wurden in 8 ml Ethanol 1/2 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abdampfen des Ethanols wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 299°, Ausb. 0.56 g (71 %). $C_{22}H_{23}N_3O_4$ Ber. C 67.2 H 5.85 N 10.7 Mol.-Masse 393.28; Gef. C 66.9 H 6.07 N 10.5 Mol.-Masse 393 (ms). – IR (KBr): 1680, 1615, 1460 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.92–2.4 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.8–3.18 (m, 2H), 3.43 (s, 6H), 4.28 (t, J = 5 Hz, 2H), 5.5 (s, 2H), 6.82–7.14 (m, 2H), 7.3–7.58 (m, 3H), 8.13 (s, 1H).

5-(3,4,5,8-Tetrahydro-6-methyl-5-phenyl-2H-pyrano[3,2-b]pyridyliden-8)-1,3-dimethylbarbitursäure (12b)

0.31 g (1 mmol) **11** und 0.94 g (10 mmol) Anilin wurden in 4 ml Ethanol 3 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abdampfen des Ethanols wurde in Chloroform gelöst und dreimal mit 0.5 N-HCl ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 350° (Zers.), Ausb. 0.28 g (74 %). $C_{21}H_{21}N_3O_4$ Ber. C 66.5 H 5.58 N 11.1 Mol.-Masse 379.42; Gef. C 66.5 H 5.67 N 11.1 Mol.-Masse 379 (ms). – IR (KBr): 1685, 1625, 1605 cm^{-1} . – 1H -NMR (CF_3CO_2D): δ (ppm) = 1.97–2.38 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.57–2.97 (m, 2H), 3.55 (s, 6H), 4.33 (t, 2H), 7.27–7.60 (m, 2H), 7.65–7.93 (m, 3H), 7.85 (s, 1H).

Ammonium[5-(3,4-dihydro-6-methyl-pyrano[3,2-b]pyridyl-8)-1,3-dimethylbarbiturat] (9)

0.61 g (2 mmol) **11** wurden in 15 ml Ethanol nach Zusatz von 2 ml 25proz. Ammoniak 1/2 h rückfließend erhitzt. Der beim Abkühlen entstandene Niederschlag wurde aus Ethanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 320–323° (Zers.), Ausb. 0.17 g (27 %). $[C_{15}H_{16}N_3O_4]^{\ominus}NH_4^{\oplus}$ Ber. C 56.2 H 6.29 N 17.5 Mol.-Masse 320.35; Gef. C 56.1 H 6.27 N 17.3. – IR (KBr): 1653, 1600, 1565 cm^{-1} . – MS: m/e = 303 ($M^+ \cdot NH_3$). – 1H -NMR (D_2O): δ (ppm) = 1.87–2.28 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.75–3.10 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 4.17 (t, 2H), 7.03 (s, 1H).

Literatur

- 1 105. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 104. Mitt. F. Eiden und G. Felbermeir, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 861 (1984).
- 2 E. V. Brandt, D. Ferreira und D. G. Roux, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1981, 514; E. R. van Heerden, E. V. Brandt, D. Ferreira und D. G. Roux, ibid. 2483; H. D. Schweiger, Pharm. Ztg. 35, 1253 (1975).
- 3 A. Shoeb, M. D. Manandhar, R. S. Kapil und S. P. Paphi, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1981, 281.
- 4 Y.-Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. van Eugen, J. Chardy, J. Golik, J. C. James und K. Nakanishi, J. Am. Chem. Soc. 103, 6773 (1981); J. Golik, J. C. James und K. Nakanishi, Tetrahedron Lett. 1982, 2535; H.-N. Chou und Y. Shimizu, Tetrahedron Lett. 1982, 5521.

- 5 Y. Takiguchi, H. Yoshikawa, A. Terehara, A. Torikasa und M. Terao, *J. Antibiot.* **32**, 862 (1979).
- 6 J. Gore und F. Guiques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 3521; G. Zweifel und J. Plamondon, *J. Org. Chem.* **35**, 898 (1970); D. S. Tarbell und J. R. Hazen, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7647 (1969).
- 7 B. B. Millward, *J. Chem. Soc.* **1960**, 26.
- 8 S. Hünig, E. Benzing und K. Hübner, *Chem. Ber.* **94**, 486 (1961); *ibid.* **95**, 926, 937 (1962).
- 9 F. Eiden, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **295**, 607 (1962) und dort zit. Lit.
- 10 F. Eiden, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **293**, 404 (1960) sowie F. Eiden und I. Kochs, *Planta Med.* **15**, 81 (1967).
- 11 Diese Ergebnisse stimmen nicht mit Angaben von J. A. Hirsch und Xiao Lan Wang, *Synth. Commun.* **12**, 333 (1982) überein, wonach bei einer „standard procedure“ ausschließlich **4** entstehen soll.

[Ph 845]
