

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 207–209 (1985)

Regiospezifische Synthese von 2-Phenyl-pyrano[3,4-*b*]pyranonen (Oxaflavon-Derivaten) mit Tetrahydro-3-pyranon¹⁾

Fritz Eiden* und Klaus Th. Wanner

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

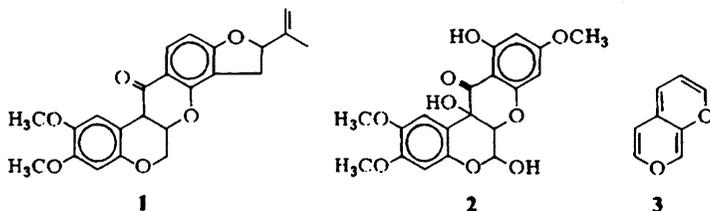
Eingegangen am 7. November 1983

Tetrahydro-3-pyranon (**5**) reagiert unter definierten Bedingungen mit Trimethylsilylchlorid regiospezifisch zum Enolether **6**. Nach Spaltung mit Methyllithium und Reaktion mit Zimtsäurechlorid entsteht daraus das 4-Cinnamoylpyranon **8**. Protonenkatalysierter Ringschluß und DDQ-Dehydrierung liefern die Pyrano[3,4-*b*]pyranone **9** bzw. **10**.

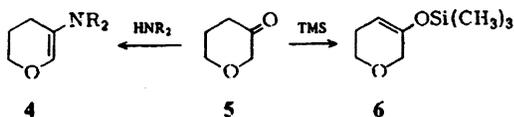
Regiospecific Synthesis of 2-Phenylpyrano[3,4-*b*]pyranones (Oxaflavone Derivatives) with Tetrahydro-3-pyranone

Under controlled conditions tetrahydro-3-pyranone (**5**) reacts with trimethylchlorosilane regiospecifically to yield the enolether **6**. Cleavage with methyllithium and reaction with cinnamoyl chloride furnishes the 4-cinnamoylpyranone **8**. Proton catalysed cyclisation and dehydrogenation with DDQ afford the pyrano[3,4-*b*]pyranones **9** and **10**.

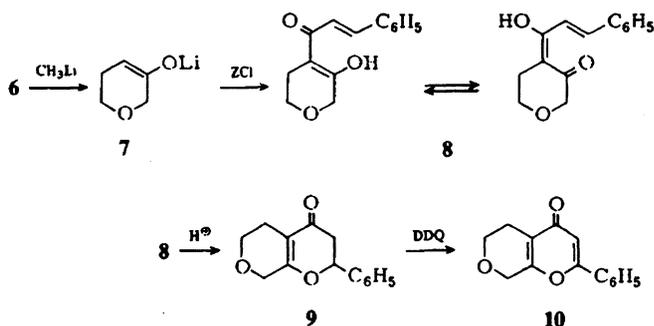
In der Natur vorkommende Pyrano[3,4-*b*]pyrane können bemerkenswerte physiologische Eigenschaften zeigen: Das Rotenon (**1**) z. B. ist schon lange als Fisch- und Insektengift bekannt²⁾ und kann als SRS-A-Antagonist wirken³⁾; das Clitoriacetal (**2**) soll starke antiphlogistische Eigenschaften besitzen⁴⁾.



Wir haben die Eignung des Tetrahydro-3-pyranons (**5**) zur – möglichst regiospezifischen – Synthese von Pyrano[3,4-*b*]pyranen (**3**) geprüft. Da bei der Umsetzung von **5** mit Morpholin hauptsächlich das Δ^2 -Derivat **4** entsteht, das sich zur Darstellung von Pyrano[3,2-*b*]pyranen eignet¹⁾, haben wir die Reaktion von **5** mit Trimethylsilylchlorid (TMS) untersucht und gefunden, daß beim Erhitzen von **5** mit TMS und Triethylamin in THF in sehr guter Ausbeute ausschließlich der Δ^3 -Enolether (**6**) entsteht⁵⁾.



Um die bei Reaktionen von Silylenolethern mit Säurechloriden beschriebenen Schwierigkeiten⁶⁾ zu umgehen, haben wir **6** mit Methyllithium versetzt und zur so gebildeten Lösung des Lithiumenolats **7** Zimtsäurechlorid (ZCl) gegeben. Nach dem Aufarbeiten und Umkristallisieren erhielten wir das 4-Cinnamoyl-pyranon **8** in 65proz. Ausbeute.



8 ließ sich durch Erhitzen in Ameisensäure zum Pyrano[3,4-*b*]pyranon **9** cyclisieren, einem Oxaflavanon-Derivat, das sich mit Dichlordicyanochinon (DDQ) unter Bildung von **10** dehydrieren ließ.

Der Ringschluß **8** \rightarrow **9** läßt sich mit Hilfe des ¹H-NMR-Spektrums von **9** beweisen (δ -Werte, ppm): das 2H-Signal liegt bei 5.43 (X-Teil eines ABX-Musters), die Signale der beiden Protonen in 3-Stellung liegen bei 2.5–3.3 ppm (AB-Teil, z. T. verdeckt); Lage und Aufspaltung der Signale sind für Flavanon-Derivate typisch⁷⁾. Außerdem fehlen die im Spektrum von **8** auftretenden Olefin-Signale. Nach der Reaktion von **9** mit DDQ sind im Spektrum von **10** die 2-H- und 3-H-Signale verschwunden, statt dessen ist nur noch das olefinische 3-H-Signal als Singulett bei 6.75 ppm zu erkennen.

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

Experimenteller Teil

5,6-Dihydro-3-trimethylsilyloxy-2H-pyran (**6**)

30.0 g (300 mmol) **5**¹⁾, 81,5 g (750 mmol) Trimethylchlorsilan, 83.5 g (825 mmol) Triethylamin und 200 ml absol. THF wurden 48 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft, 300 ml Pentan zugesetzt, filtriert und das Filtrat destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₀ 67°, Ausb. 40.9 g (79%). C₈H₁₆O₂Si (172.3) Ber. C 55.8 H 9.36 Si 16.3; Gef. 55.9 H 9.30 Si 16.1 Mol.-Masse 172 (ms). – IR(KBr): 2960, 1680, 1245 cm⁻¹; – ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 0.20 (s,9H), 1.92–2.32 (m,2H), 3.67 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.78–3.95 (m, 2H), 4.78–5.05 (m, 1H).

4-Cinnamoyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-on (8)

Eine Mischung aus 3.44 g (20 mmol) **6** und 60 ml absol. THF wurde mit 20 mmol Methyllithiumlösung (1.6 M in Ether) versetzt und 1,5 h bei Raumtemp. gehalten. Die Lösung wurde i. Vak. (10^{-2} Torr) bei 0° auf 1/2 bis 1/3 eingengt, auf -78° abgekühlt und mit 30 ml absol. Toluol verdünnt. Dazu ließ man unter Rühren 1.67 g (10 mmol) Zimtsäurechlorid in 2 ml THF tropfen und hielt noch 30 min bei dieser Temp. Nach Erwärmen auf -10° wurde in eine eisgekühlte Mischung aus 100 ml Pentan und 20 ml kochsalzgesättigter 2 N-HCl gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit NaHCO₃-Lösung und Wasser geschüttelt und getrocknet (Natriumsulfat). Ein dabei aufgetretener Feststoff wurde isoliert. Die Pentanphase wurde nach Schütteln mit Wasser und nach Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. eingengt. Durch Verreiben mit Ethylacetat wurde der Rückstand zur Kristallisation gebracht. Die so gewonnenen Kristalle wurden zusammen mit dem aus dem Hydrolysegemisch gewonnenen Feststoff aus Ethylacetat umkristallisiert. Gelbe Kristallplättchen; Schmp. 106°, Ausb. 1.5 g (65 %). C₁₄H₁₄O₃ (230.3) Ber. C 73.0 H 6.13; Gef. C 72.8 H 6.06 Mol.-Masse 230 (ms). - IR(KBr): 1635, 1575 cm⁻¹; - ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 2.67 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 6.78 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.22-7.62 (m, 5H), 7.72 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 16.00 (s, 1H, D₂O-Austausch).

2,3,5,6-Tetrahydro-2-phenyl-pyrano[3,4-b]pyran-4(8H)-on (9)

4.0 g (17.4 mmol) **8** wurden in 500 ml Ameisensäure 3 h rückfließend erhitzt. Die Ameisensäure wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 68-71°, Ausb. 1.65 g (41 %). Wiederholte Nachkristallisation lieferte weitere 0.9 g (22 %). - C₁₄H₁₄O₃ (230.3) Ber. C 73.0 H 6.13; Gef. C 73.0 H 6.11 Mol.-Masse 230 (ms). - IR(KBr): 1665, 1625, 1150 cm⁻¹. - ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 2.43 (tt, J = 6/1, 5 Hz, 2H), 2.5-3.3 (m, 2H), 3.42-4.10 (m, 2H), 4.18 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 5.43 (dd, 1H), 7.43 (s, 5H).

5,6-Dihydro-2-phenyl-pyrano[3,4-b]pyran-4(8H)-on (10)

2.53 g (11 mmol) **9** und 3.18 g (14 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon wurden in 30 ml absol. Dioxan 12 h rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen und Zusatz von 100 ml Diethylether wurde filtriert und das Filtrat mit 100 ml Ethylacetat verdünnt. Die org. Lösung wurde mit 0.5 N-NaOH und mit Wasser geschüttelt, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingengt. Aus Methanol blaßgelbe Kristalle, Schmp. 161-163°, Ausb. 1.30 g (52 %). C₁₄H₁₂O₃ (228.3) Ber. C 73.7 H 5.30; Gef. C 73.3 H 5.29 Mol.-Masse 228 (ms). - IR(KBr): 1660, 1610, 1450 cm⁻¹; - ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 2.63 (tt, J = 5.5/1.5 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.53 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.25-7.92 (m, 5H).

Literatur

106. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 105. Mitt.: F. Eiden und K. Th. Wanner, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 958 (1984).
- L. Feinstein und M. Jacobsen, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 10, 423 (1953); L. Crombie, ibid. 21, 275 (1963); E. Wong, ibid. 28, 22 (1970).
- R. J. Ashack, L. P. McCasty, R. S. Maleek, F. R. Goodman und N. P. Peet, J. Med. Chem. 23, 1022 (1980); N. P. Peet und S. Sunder, J. Heterocycl. Chem. 18, 1123 (1981).
- T. Tagueki, P. Kanchanapee und T. Amatayakue, Chem. Pharm. Bull. 25, 1026 (1977).
- J. A. Hirsch und X. L. Wang, Synth. Commun. 12, 333 (1982), konnten **6** nur durch chromatographische Trennung eines Gemisches der Δ²- und Δ³-Isomere erhalten.
- J. K. Rasmussen, Synthesis 1977, 91 und dort zit. Lit..
- T. J. Mabry, K. R. Markham und M. B. Thomas, The Systematic Identification of Flavonoids, S. 275, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1970.