

$J = 8 \text{ Hz}$, H-8), 8.39 (d, 1H, $J = 15.5 \text{ Hz}$, H-1'), 8.22 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, H-7), 7.79–7.66 (m, 3H, H-3, H-5, H-6), 5.97 (s, 1H, H-5''), 2.30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). – MS (70 eV): $m/z = 323$ (94 %, M^+), 307 (34), 236 (54), 222 (25), 195 (20), 182 (50), 167 (34), 154 (100), 153 (9), 139 (28), 127 (50), 115 (18), 101 (16), 85 (18), 77 (19), 69 (47), 43 (56).

3-[3-(4-Hydroxy-6-methyl-2-oxo-3-pyranyl)-3-oxo-1-propenyl]-chinolin-1-oxid (7a)

Aus 3 g **7** und 1.8 g *m*-Chlorperbenzoesäure in 100 ml Chloroform. Orangefelbe Nadeln (DMF), Schmp. 233°, Ausb. 67 % d. Th. – $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (323.3) Ber. C 66.9 H 4.05 N 4.3 Gef. C 67.0 H 4.20 N 4.4. – IR (KBr): 3090, 3040, 1715, 1630, 1610, 1580, 1570, 1525, 1465, 1430, 1375, 1335, 1300, 1270, 1225, 1200, 1160, 1145, 1090, 1020, 1000, 980, 950, 875, 865, 845, 770, 750, 715, 695, 675 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD , 270 MHz): δ (ppm) = 9.55 (s, 1H, H-2), 9.23 (s, 1H, H-4), 8.66 (d, 1H, $J_{\text{AX}} = 16 \text{ Hz}$, H-2'), 8.64 (d, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$, H-8), 8.39 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, H-5), 8.28 (dd, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, H-7), 8.07 (d, 1H, $J_{\text{AX}} = 16 \text{ Hz}$, H-1'), 8.06 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 6.30 (s, 1H, H-5''), 2.43 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). – MS (70 eV): $m/z = 323$ (76 %, M^+), 307 (11), 306 (11), 262 (22), 223 (30), 222 (100), 210 (41), 195 (31), 194 (36), 182 (41), 168 (25), 167 (33), 166 (26), 154 (48), 153 (48), 127 (37), 115 (29), 85 (26), 43 (55).

Literatur

** Teil der Dissertation *F. Brandt*, FU Berlin 1981.

- 1 K. Rehse, W. Schinkel und U. Siemann, Arch. Pharm. (Weinheim) *313*, 344 (1980).
- 2 K. Rehse, T. Lang und N. Rietbrock, Arch. Pharm. (Weinheim) *310*, 979 (1977).
- 3 H. Böhme, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *70*, 379 (1937).

[Ph 691]

Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 1034–1041 (1983)

2-Aminomethyl-3-hydroxy-1-thiochromone; Darstellung und Reaktionen¹⁾

Fritz Eiden* und Gerda Felbermeir

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

Eingegangen am 12. November 1982

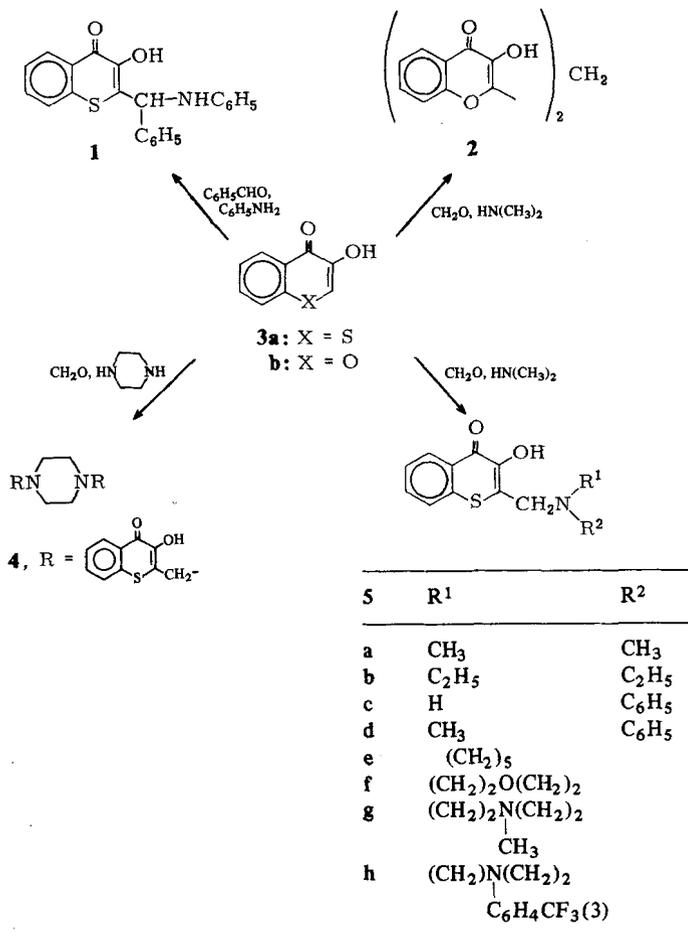
3-Hydroxy-1-thiochromon (**3a**) reagiert mit Formaldehyd und Aminen zu den Titelverbindungen **5a–5h**. Beim Erhitzen von **5a** entsteht die Spiroverbindung **9**; Zusatz der Enamine **11** bzw. **12** führt zu den Pyranthiochromonen **15a** bzw. **14**.

2-Aminomethyl-3-hydroxy-1-thiochromones; Preparation and Reactions²⁾

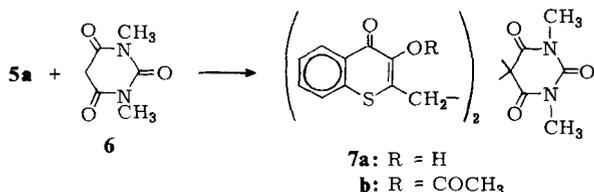
3-Hydroxy-1-thiochromone (**3a**) reacts with formaldehyde and amines to yield the title compounds **5a–5h**. Heating of **5a** results in the formation of the spiro compound **9**. Addition of the enamines **11** or **12** leads to the pyranthiochromones **15a** or **14**.

Nach dem Erhitzen von 3-Hydroxy-1-thiochromon (**3a**)² mit Formaldehyd und sek. Aminen entstanden die kristallinen *Mannichbasen* **5a–5h** – meistens in guten Ausbeuten. Piperazin reagierte an beiden Stickstoffatomen unter Bildung von **4**, mit Benzaldehyd und Anilin setzte sich **3a** nach längerer Reaktionszeit und in mäßiger Ausbeute zum Phenylaminobenzyl-Derivat **1** um.

Im Gegensatz dazu gelang es uns nicht, nach dem Umsetzen des 3-Hydroxychromons (**3b**)³ mit Formaldehyd und sek. Aminen unter gleichen oder variierten Bedingungen eine *Mannichbase* zu isolieren; wir erhielten nur in geringer Menge das Bischromonylmethan-Derivat **2**.

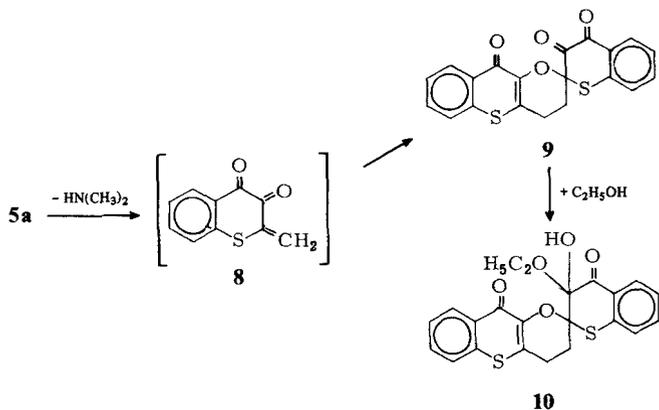


Beim Versuch, durch Erhitzen von **5a** mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (**6**) in Acetanhydrid/Essigsäure die Aminogruppe durch den CH-aciden Heterocyclus zu ersetzen, entstand **7a**; die Barbitursäure war zweimal substituiert worden. Nach längerer Reaktionszeit ließ sich das Bisacetyl-Derivat **7b** isolieren.



Bei dieser Reaktion ließ sich außerdem eine Substanz gewinnen, die sich auch beim Erhitzen von **5a** in Xylol oder Acetanhydrid bildete. Analysen und Spektren passen zu einer Verbindung, der wir die Spirobenzothiopyran-benzothiopyranopyran-Formel **9** zugeordnet haben und deren Bildung durch Abspalten desamins aus **5a** und Cycloaddition des so entstandenen 2-Methylen-thiochromandions **8** verständlich ist.

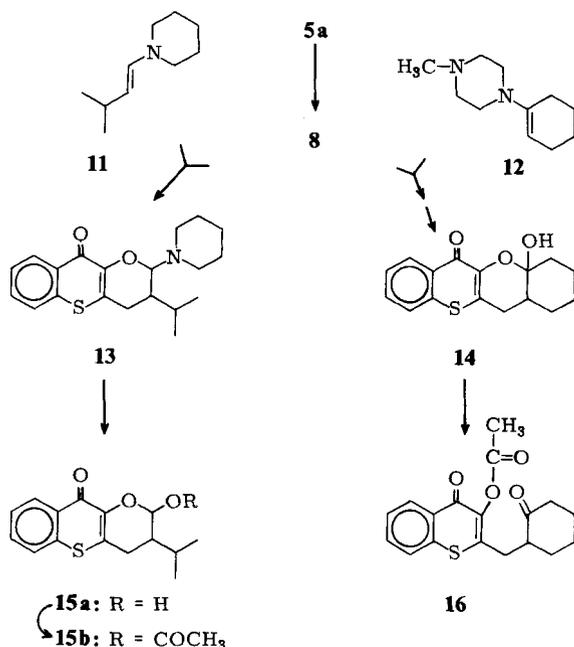
9 zeigt im IR-Carbonylbereich Banden bei 1720, 1680 und 1620 cm⁻¹; im ¹H-NMR-Spektrum treten Signale bei 8.47–8.00 (m,2H), 7.63–7.00 (m,6H) und 3.10–2.30 ppm (m,4H) auf. Nach dem Umkristallisieren von **9** aus Ethanol ließ sich ein Ethanol-Addukt isolieren, dem wir die Halbacetal-Formel **10** zugeordnet haben [IR-Spektrum: die Bande bei 1720 cm⁻¹ fehlt; ¹H-NMR-Spektrum: 8.33 (dd,1H), 8.10 (dd,1H), 5.30 (s,1H,H/D-Austausch), 3.93–2.43 (m,6H), 1.10 ppm (t,3H)].



Um das Enon **8** abzufangen, erhitzen wir **5a** in Dioxan unter Zusatz des Enamins **11** und erhielten nach dem Ausfällen mit Eiswasser eine wenig stabile, kristalline Verbindung, deren Massenspektrum zum O,N-Acetal **13** paßt. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Ethanol entstand dann eine Substanz, die wir aufgrund der Spektren und Analysen als Halbacetal **15a** formuliert haben [IR-Spektrum: 3340 und 1630 cm⁻¹; ¹H-NMR-Spektrum: 8.35 (dd,1H), 7.90–7.40 (m,3H), 7.27 (d,1H,H/D-Austausch), 5.76–5.56 (m,1H, nach D₂O-Zusatz d bei 5.66); 3.00–2.60 (m,2H), 2.17–1.50 (m,1H), 1.00 ppm (d,6H)].

Ebenso ist die Bildung von **14** durch Reaktion von **8** mit dem Enamin **12** zu verstehen. Bei dieser Reaktion konnte ein N,O-Acetal nicht isoliert werden. **15a** und **14** ließen sich durch Erhitzen mit Acetanhydrid in O-Acetyl-Derivate überführen, wobei wir annehmen, daß bei **15a** der Pyranring erhalten blieb [IR-Spektrum: 1710 und 1625 cm⁻¹, ¹H-NMR-Spektrum: 6.82 (dd,1H) und 2.05 ppm (s,3H); weitere Signale s. exp. Teil] und

14 zum Cyclohexan-Derivat aufgespalten wurde [IR-Spektrum: 1742, 1700 und 1608 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: 3.30 (d,2H), 2.37 (s,3H), 2.86–1.43 ppm (m,9H); weitere Signale s. exp. Teil].



Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

3-Hydroxy-2-(α -phenylamino-benzyl)-4H-1-benzothiopyran-4-on (1)

Darstellung wie bei **5a** beschrieben aus 0.54 g (3 mmol) **3a**²⁾, 0.38 g (4 mmol) Anilin und 0.42 g (4 mmol) Benzaldehyd in 15 ml Ethanol und 4.5 ml Eisessig. Reaktionszeit 5 d bei 100° und 2 d bei Raumtemp. Zitronengelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 194–197°, Ausb. 0.65 g (60%). C₂₂H₁₇NO₂S Ber. C 73.5 H 4.68 N 3.9 S 8.9 Mol.-Masse 359.45; Gef. C 73.8 H 4.72 N 3.7 S 8.8 Mol.-Masse 359 (ms); – IR(KBr): 3340 (NH), 3300 (OH), 3050, 3030 (CH), 1605 (C=O), 1575 (CH), 1540 cm^{-1} (NH); – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃/DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.16 (s,breit,1H/D-Austausch), 8.43 (dd,1H), 8.03–6.47 (m,13H), 6.03 (s,1H).

1,4-Bis-(3-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-ylmethyl)piperazin (4)

Darstellung wie bei **5a** angegeben aus 0.54 g (3 mmol) **3a**, 0.13 g (1.5 mmol) Piperazin und 0.34 g (4 mmol) 35 proz. Formaldehydlösung in 15 ml Ethanol. Reaktionsdauer 3 h. Aus Ethanol hellgelbe Kristalle, Schmp. 220° (Zers.), Ausb. 0.85 g (61%). C₂₄H₂₂N₂O₄S₂ Ber. C 61.8 H 4.75 N 6.0 S 13.7 Mol.-Masse 466.58; Gef. C 61.5 H 4.96 N 6.0 S 13.4 Mol.-Masse 466 (ms); – IR(KBr): 3300 (OH),

3060, 2940, 2820 (CH), 1605 (C=O), 1575, 1540 cm^{-1} (C=C); $^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$: δ (ppm) = 8.65 (dd,2H), 8.05–7.70 (m,6H), 4.92 (s,4H), 4.30 (s,8H).

2-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (5a)

0.36 g (2 mmol) **3a** wurden in 15 ml Ethanol gelöst. Unter Rühren fügte man 0.60 g (4 mmol) 33 proz. ethanol. Dimethylaminlösung und anschließend 0.34 g (4 mmol) 35 proz. Formaldehydlösung zu und erhitze 1 h rückfließend. Nach Einengen der dunkelroten Lösung und Abkühlen wurde der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Hellgelbe, glänzende Blättchen, Schmp. 124–126°, Ausb. 0.44 g (93 %). $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ Ber. C 61.3 H 5.57 N 6.0 S 13.6 Mol.-Masse 235.31; Gef. C 61.1 H 5.58 N 5.6 S 13.3 Mol.-Masse 235 (ms); $-\text{IR}(\text{KBr})$: 3290 (OH), 2970, 2940, 2860, 2820, 2780 (CH), 1635 (C=O, klein), 1600, 1572 cm^{-1} (C=C); $-\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 8.53 (dd,1H), 7.73–7.40 (m,3H), 6.43 (s,breit,1H/D-Austausch), 2.40 (s,6H).

2-Diethylaminomethyl-3-hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (5b)

Darstellung wie bei **5a** angegeben aus 0.36 g (2 mmol) **3a**, 0.22 g (3 mmol) Diethylamin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. Formaldehydlösung in 7 ml Ethanol. Reaktionszeit 20 min **5b** kristallisierte nach Abkühlen auf -15° aus, wurde mit Petrolether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle, die sich bei Lichteinwirkung zersetzen, Schmp. 94°, Ausb. 0.86 g (82 %). $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ Ber. C 63.9 H 6.51 N 5.3 S 12.2 Mol.-Masse 263.36; Gef. C 63.7 H 6.55 N 5.2 S 12.3 Mol.-Masse 263 (ms); $-\text{IR}(\text{KBr})$: 3310 (OH), 2980, 2940, 2900, 2810, 2760, 2730 (CH), 1610 (C=O), 1580, 1545 cm^{-1} (C=C); $-\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 8.58 (dd,1H), 7.73–7.43 (m,3H), 3.82 (s,2H), 2.67 (q,4H, $J=7\text{Hz}$), 1.12 (t,6H, $J=7\text{Hz}$).

3-Hydroxy-2-phenylaminomethyl-4H-1-benzothiopyran-4-on (5c)

Darstellung wie bei **5a** angegeben aus 1.80 g (10 mmol) **3a**, 1.40 g (15 mmol) Anilin und 1.30 g (15 mmol) 35 proz. Formaldehydlösung in 25 ml Ethanol. Reaktionszeit 3 h. Aus Aceton hellgelbe Kristalle, Schmp. 194.5°, Ausb. 2.71 g (96 %). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ Ber. C 67.8 H 4.63 N 4.9 S 11.3 Mol.-Masse 283.35; Gef. C 67.5 H 4.66 N 4.7 S 11.3 Mol.-Masse 283 (ms); $-\text{IR}(\text{KBr})$: 3400 (NH), 3285 (OH), 3050, 3010, 2930, 2870, 2830 (CH), 1605 (C=O), 1573 (CH), 1540 cm^{-1} (NH); $-\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ (ppm) = 9.53 (s,1H, D_2O), 8.43 (dd,1H), 8.00–7.43 (m,3H), 7.26–6.90 (m,2H), 6.80–6.33 (m,3H), 4.67–4.40 (aufgesp.d,2H), in $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$: 4.50 (d,2H, $J=6\text{Hz}$, nach D_2O -Zugabe s bei 4.50).

3-Hydroxy-2-(N-methyl-N-phenylaminomethyl)-4H-1-benzothiopyran-4-on (5d)

Darstellung wie bei **5a** angegeben aus 0.36 g (2 mmol) **3a**, 0.32 g (3 mmol) N-Methylanilin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. Formaldehydlösung in 8 ml Ethanol. Reaktionszeit 1 1/2 h. Aus Ethanol hellgelbe glänzende Nadeln, Schmp. 144°, Ausb. 0.49 g (83 %). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ Ber. C 68.7 H 5.09 N 4.7 S 10.8 Mol.-Masse 297.38; Gef. C 68.4 H 5.03 N 4.8 S 10.7 Mol.-Masse 297 (ms); $-\text{IR}(\text{KBr})$: 3300 (OH); 3090, 3060, 3020, 2900, 2840 (CH), 1605 (C=O), 1572, 1540 cm^{-1} (C=C); $-\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ (ppm) = 9.63 (s,breit,1H/D-Austausch), 8.43 (dd,1H), 8.00–7.33 (m,3H), 7.27–7.00 (2s,2H), 6.93–6.60 (2s,3H), 4.77 (s,2H), 3.10 (s,3H).

3-Hydroxy-2-piperidinomethyl-4H-1-benzothiopyran-4-on (5e)

Darstellung wie bei **5a** angegeben aus 0.36 g (2 mmol) **3a**, 0.26 g (3 mmol) Piperidin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. Formaldehydlösung in 10 ml Ethanol. Reaktionsdauer 2 h. Aus Ethanol hellgelbe Kristalle, Schmp. 123–125°, Ausb. quantitativ. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ Ber. C 65.4 H 6.22 N 5.1 S 11.6 Mol.-Masse 275.37; Gef. C 65.2 H 6.17 N 4.8 S 11.4 Mol.-Masse 275 (ms); $-\text{IR}(\text{KBr})$: 3310 (OH),

3060, 2940, 2920, 2850, 2830, 2790, 2750, 2720 (CH), 1618 (C=O), 1605, 1580, 1550 cm^{-1} (C=C); - $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 8.57 (dd,1H), 7.77–7.17 (m,3H), 3.77 (s,2H), 2.73–2.37 (m,4H), 2.07–1.23 (m,6H).

3-Hydroxy-2-morpholinomethyl-4H-1-benzothiopyran-4-on (5f)

Darstellung wie bei **5a** angegeben aus 0.36 g (2 mmol) **3a**, 0.26 g (3 mmol) Morpholin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. Formaldehydlösung in 8 ml Ethanol. Reaktionszeit 1 1/2 h. Hellgelbe Nadeln aus Ethanol, Schmp. 130°. Ausb. 0.50 g (91 %). $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ Ber. C 60.6 H 5.45 N 5.1 S 11.6 Mol.-Masse 277.34; Gef. C 60.4 H 5.42 N 5.1 S 11.3 Mol.-Masse 277 (ms); - IR(KBr): 3310 (OH), 3060, 3020, 2970, 2940, 2910, 2850, 2800 (CH), 1608 (C=O), 1580, 1545 cm^{-1} (C=C); - $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 8.57 (dd,1H), 7.87–7.37 (m,3H), 3.97–3.63 (m,4H), 3.83 (s,2H), 2.80–2.50 (m,4H).

3-Hydroxy-2-(4-methylpiperazinomethyl)-4H-1-benzothiopyran-4-on (5g)

Darstellung wie bei **5a** angegeben aus 0.36 g (2 mmol) **3a**, 0.30 g (3 mmol) N-Methylpiperazin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. Formaldehydlösung in 10 ml Ethanol. Aus Ethanol gelbe Kristalle, Schmp. 141°, Ausb. 0.36 g (62 %). $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ Ber. C 62.1 H 6.25 N 9.7 S 11.0 Mol.-Masse 290.39; Gef. C 62.1 H 6.28 N 9.6 S 10.9 Mol.-Masse 290 (ms); - IR(KBr): 3310–2400 (OH,breit), 3070, 3020, 2940, 2920, 2890, 2830, 2810, 2700 (CH), 1630 (C=O), 1595, 1555 cm^{-1} (C=C); - $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 8.53 (dd,1H), 7.83–7.40 (m,3H), 3.83 (s,2H), 2.93–2.23 (m,8H), 2.33 (s,3H).

3-Hydroxy-2-[4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinomethyl]-4H-1-benzothiopyran-4-on (5h)

Darstellung wie bei **5a** angegeben aus 0.36 g (2 mmol) **3a**, 0.69 g (3 mmol) 1-(3-Trifluormethylphenyl)-piperazin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. Formaldehydlösung in 10 ml Ethanol. Reaktionszeit 1 1/2 h. Aus Ethanol lange blaßgelbe Nadeln, Schmp. 155°, Ausb. 0.73 g (87 %). $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ Ber. C 60.0 H 4.56 N 6.7 S 7.6 Mol.-Masse 420.45; Gef. C 60.0 H 4.56 N 6.7 S 8.2 Mol.-Masse 420 (ms); - IR(KBr): 3310 (OH), 3060, 3010, 2940, 2920, 2860, 2810 (CH), 1610 (C=O), 1590, 1570 cm^{-1} (C=C); - $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 8.53 (dd,1H), 7.90–7.00 (m,7H), 3.92 (s,2H), 3.50–3.17 (m,4H), 3.00–2.63 (m,4H).

2,2'-Methylen-di-(3-hydroxychromon) (2)

Darstellung wie bei **5a** beschrieben aus 0.32 g (2 mmol) **3b**, 0.45 g (3 mmol) Dimethylamin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. Formaldehydlösung in 10 ml Ethanol. Reaktionszeit 1 1/2 h, unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen wurde der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 280° (Zers.), Ausb. 0.16 g (24 %). $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_6$ Ber. C 67.9 H 3.60 Mol.-Masse 336.30; Gef. C 67.7 H 3.58 Mol.-Masse 336 (ms); - IR(KBr): 3280 (OH), 3060, 2960, 2920, 2830, 2780 (CH), 1620 (C=O), 1572, 1560, 1545 cm^{-1} (C=C); - $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ (ppm) = 9.50 (s,breit,2H/D-Austausch), 8.00 (dd,2H), 7.87–7.20 (m,6H), 6.33 (s,2H).

5,5-Bis-(3-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-ylmethyl)-1,3-dimethylbarbitursäure (7a)

a) 0.24 g (1 mmol) **5a** und 0.16 g (1 mmol) **6** wurden in 6 ml Acetanhydrid/Eisessig-Gemisch (2:1) 5 min erhitzt. Der Niederschlag wurde aus Ethanol umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 244°, Ausb. 0.12 g (22 %).

b) 0.24 g (1 mmol) **5a** und 0.16 g (1 mmol) **6** wurden in 20 ml absol. Xylol 4 1/2 h rückfließend unter Einleiten von Stickstoff erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag wie unter a) beschrieben weiterbehandelt, Ausb. 0.29 g (54 %).

c) 0.24 g (1 mmol) **5a** und 0.17 g (1.1 mmol) **6** wurden in 12 ml Pyridin mit 0.10 g (1 mmol)

Triethylamin versetzt und im Stickstoffstrom 3 h bei 120° gerührt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand unter Rühren in 2 N-HCl/Eis aufgenommen. Der Niederschlag wurde wie unter a) beschrieben weiterbehandelt, Ausb. 0.32 g (60 %). $C_{26}H_{20}N_2O_7S_2$ Ber. C 58.2 H 3.76 N 5.2 S 12.0 Mol.-Masse 536.58; Gef. C 57.9 H 3.74 N 5.2 S 12.0 Mol.-Masse 536 (ms); – IR(KBr): 3240 (OH), 3000, 2960, 2930 (CH), 1690, 1670 (Barbitursäure-C=O), 1590, 1570 cm^{-1} (C=C); – 1H -NMR(DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.70 (s,2H/D-Austausch), 8.37 (dd,2H), 8.00-7.50 (6H), 3.53 (s,4H), 3.05 (s,6H).

5,5-Bis-(3-acetoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-ylmethyl)-1,3-dimethylbarbitursäure (7b)

Darstellung wie bei **7a**, Methode a) beschrieben; Reaktionszeit 3 h. Die dunkelrote Lösung wurde eingeeengt und mit wenig Ethanol 10 min erhitzt. Beim Abkühlen fielen farblose Kristalle aus. Aus Ethanol Schmp. 214°, Ausb. 0.30 g (48 %). $C_{30}H_{24}N_2O_9S_2$ Ber. C 58.1 H 3.90 N 4.5 S 10.3 Mol.-Masse 620.66; Gef. C 57.9 H 4.03 N 4.3 S 10.0 Mol.-Masse 620 (ms); – IR(KBr): 3070, 3020, 2970 (CH), 1770 (Ester-C=O), 1685, 1675 (Barbitursäure-C=O), 1625 (Thiochromon-C=O), 1590, 1550 cm^{-1} (C=C); – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.15 (dd,2H), 7.80-7.47 (m,6H), 3.62 (s,4H), 3.25 (s,6H), 2.45 (s,6H).

Spiro-[2H-1-benzothiopyran-2,2'(3'H)-1-benzothiopyrano[3,2-b]pyran]-3(4H)4,10'(4'H)-trion (9)

a) Darstellung wie bei **7b** beschrieben. Nach Eindampfen der Mutterlauge erhielt man ein hellgelbes Pulver, das dem DC zufolge aus 2 Substanzen bestand. Trennung mit einer Kieselgel-Dickschicht (Toluol/Methanol/Ethylacetat 12:4:6) von **7b**; Rf **9**: 0.89; Rf **7b**: 0.75. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 220-223°, Ausb. 0.05 g (13 %).

b) Darstellung wie bei **7a**, Methode b) beschrieben: Die Mutterlauge wurde nach dem Abfiltrieren von **7a** eingedampft und über einer Kieselgel-Dickschicht (Toluol/Methanol/Ethylacetat 12:4:6) getrennt. Rf **9**: 0.89; Rf **7a**: 0.18, Ausb. 0.09 g (23 %).

c) 0.48 g (2 mmol) **5a** wurden in 15 ml trockenem Xylol unter kräftigem Einleiten eines Stickstoffstroms 30 h rückfließend erhitzt und dann gekühlt. Nach längerem Stehen hellgelber Niederschlag; Rohausbeute 0.27 g (36 %).

d) 0.96 g (4 mmol) **5a** wurden in 8 ml Acetanhydrid/Eisessig-Gemisch (2:1) 1 h bei 100° gerührt. Es wurde eingeeengt, abgekühlt und der Rückstand mit kaltem Ethanol gewaschen. Rohausbeute 0.65 g (43 %). $C_{20}H_{12}O_4S_2$ Ber. C 63.1 H 3.18 S 16.9 Mol.-Masse 380.44; Gef. C 63.0 H 3.03 S 16.9 Mol.-Masse 380 (ms). – IR(KBr): 3060, 3020, 2940 (CH), 1720, 1680 (C=O), 1620 (Thiochromon-C=O), 1600, 1580 cm^{-1} (C=O); – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.47-8.00 (m,2H), 7.63-7.00 (m,6H), 3.10-2.30 (m,4H).

3-Ethoxy-3-hydroxyspiro-[2H-1-benzothiopyran-2,2'(3H)-1H-benzothiopyrano[3,2-b]pyran]-4(3H),10'(4'H)-dion (10)

Darstellung wie bei **9**, Methode d: Die eingeeengte Reaktionslösung wurde mit 5 ml Ethanol versetzt und 10 min zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fiel ein Niederschlag aus. Aus Ethanol farblose Kristalle, Schmp. 187° (Zers.), Ausb. 1.05 g (31 %). $C_{22}H_{18}O_5S_2$ Ber. C 62.0 H 4.25 S 15.0 Mol.-Masse 426.51; Gef. C 61.8 H 4.25 S 14.9 Mol.-Masse 426 (ms); – IR(KBr): 3460 (OH), 3060, 2970, 2920, 2880 (CH), 1690, 1620 (C=O), 1590, 1555 cm^{-1} (C=C); – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.33 (dd,1H), 8.10 (dd,1H), 5.30 (s,1H/D-Austausch), 3.93-2.43 (m,6H), 1.10 (t,3H,J=7Hz).

2,3,4,4a,12,12a-Hexahydro-4a-hydroxy-1-benzothiopyrano[3,2-b]chromen-6(1H)-on (14)

Darstellung wie bei **15a** beschrieben aus 1.44 g (6 mmol) **5a** und 1.44 g (8 mmol) **12^d** in 40 ml Dioxan.

Reaktionsdauer 7 h. Aus Ethanol farblose Kristalle, Schmp. 166–168°, Ausb. 1.37 g (79 %). $C_{16}H_{16}O_3S$ Ber. C 66.6 H 5.59 S 11.1 Mol.-Masse 288.37; Gef. C 66.7 H 5.61 S 10.7 Mol.-Masse 288 (ms); – IR(KBr): 3380 (OH), 3070, 3020, 2940, 2920 (CH), 1610 (C=O), 1585, 1540 cm^{-1} (C=C); – 1H -NMR($CDCl_3$ /DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.33 (dd,1H), 7.70–7.27 (m,3H), 6.62 (d,1H, J =12Hz,H/D-Austausch), 2.87–1.13 (m,11H).

3,4-Dihydro-2-hydroxy-3-isopropyl-1-benzothiopyrano[3,2-b]pyran-10(2H)-on (15a)

Zu einer Lösung von 0.48 g (2 mmol) **5a** in 10 ml Dioxan ließ man in 15 min unter Einleiten von Stickstoff 0.60 g (4 mmol) **11**⁹⁾ tropfen. Dann wurde 6 h bei Rückflußtemp. gerührt, vorsichtig Wasser zugegeben und der ölige Niederschlag gekühlt. Aus Ethanol farblose Kristalle, Schmp. 156°, Ausb. 0.55 g (53 %). $C_{15}H_{16}O_3S$ Ber. C 65.2 H 5.84 S 11.6 Mol.-Masse 276.35; Gef. C 65.2 H 5.92 S 11.2 Mol.-Masse 276 (ms); – IR(KBr): 3340 (OH), 3060, 2960, 2940, 2880 (CH), 1630 (C=C), 1610, 1585, 1560 cm^{-1} (C=C); – 1H -NMR(DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.35 (dd,1H), 7.90–7.40 (m,3H), 7.27 (d,1H, J =4Hz, D_2O), 5.76–5.56 (m,1H) nach D_2O -Zugabe d(1H, J =2Hz) bei 5.66, 3.00–2.60 (m,2H), 2.17–1.50 (m,1H), 1.00 (d,6H, J =6Hz).

2,3,4,10-Tetrahydro-3-isopropyl-10-oxo-1-benzothiopyrano[3,2-b]pyran-2-yl-acetat (15b)

0.56 g (2 mmol) **15a** wurden in 8 ml Acetanhydrid 3 h bei 130° gerührt. Es wurde i. Vak. eingedampft und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 199–201°, Ausb. 0.17 g (27 %). $C_{17}H_{18}O_4S$ Ber. C 64.1 H 5.70 S 10.1 Mol.-Masse 318.39; Gef. C 64.3 H 5.54 S 10.0 Mol.-Masse 318 (ms); – IR(KBr): 3070, 3020, 2970, 2940, 2920, 2880 (CH), 1710 (Ester-C=O), 1625 (Thiochromon-C=O), 1590, 1555 cm^{-1} (C=C); – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.57 (dd,1H), 7.63–7.27 (m,3H), 6.82 (dd,1H, J =2Hz), 2.83–2.57 (m,2H), 2.05 (s,3H), 2.17–1.50 (m,2H), 1.03 (d,6H, J =6Hz).

2-(1-Oxo-2-cyclohexylmethyl)-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-yl-acetat (16)

Darstellung wie bei **15b** beschrieben aus 0.56 g (2 mmol) **14**, 16 ml Acetanhydrid und 5 Tropfen Piperidin. Reaktionszeit 40 min. Aus 2-Propanol farblose Kristalle, Schmp. 120–121°, Ausb. 0.56 g (85 %). $C_{18}H_{18}O_4S$ Ber. C 65.4 H 5.49 S 9.7 Mol.-Masse 330.40; Gef. 65.3 H 5.63 S 9.5 Mol.-Masse 330 (ms); – IR(KBr): 3060, 3010, 2930, 2850 (CH), 1742 (Ester-C=O), 1700 (C=O), 1608, 1588, 1545 cm^{-1} (C=C); – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.43 (dd,1H), 7.72–7.43 (m,3H), 3.30 (d,2H, J =12Hz), 2.37 (s,3H), 2.86–1.43 (m,9H).

Literatur

99. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 98. Mitt.: F. Eiden, G. Felbermeir und H. Buchborn, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 921 (1983).
- F. Arndt, W. Flemming, E. Scholz, V. Löwensohn, G. Källner und B. Eistert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 1269 (1923).
- F. Arndt und B. Eistert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 62, 4 (1929).
- C. Mannich und H. Davidsen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 69, 2106 (1936); G. Opitz, H. Hellmann und H. W. Schubert, Justus Liebigs Ann. Chem. 623, 112 (1959); G. Stork und H. Landesman, J. Am. Chem. Soc. 85, 207 (1962).