

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 861–867 (1984)

7-Phenyl[1]benzopyrano-(bzw.-thiopyrano)-pyrane aus 3-Benzyliden-chromanonen (bzw. -thiochromanonen)¹⁾

Fritz Eiden* und Gerda Felbermeir

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

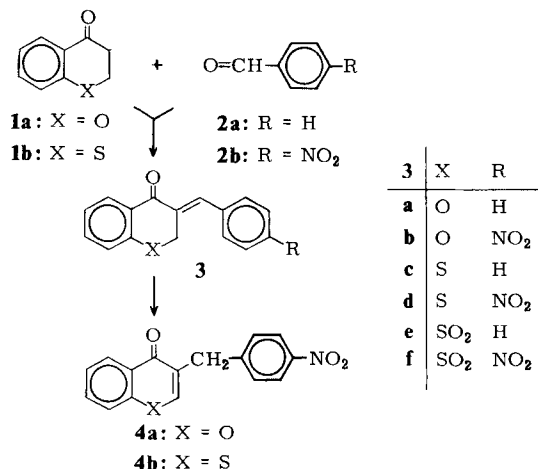
Eingegangen am 19. Juli 1983

Durch Cycloaddition der 3-Benzyliden-chromanone bzw. -thiochromanone **3a–3f** mit den Enaminen **5** sowie **10a–10c** entstanden die amin- und phenylsubstituierten Benzopyrano (bzw. -thiopyrano) [4,3-*b*]dihydropyran **6a–6f** sowie **11a–11d**. Hydrolyse und Wasserabspalten überführte **6e** und **11b** in die entsprechenden Pyran-Derivate **9** und **12**.

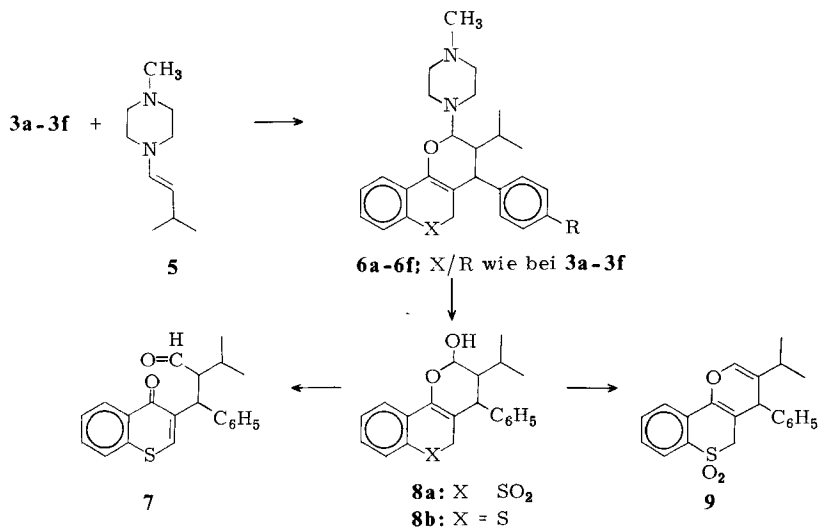
7-Phenyl[1]benzopyrano(or -thiopyrano)pyranes from 3-Benzylidenechromanones (or -thiochromanones)

Cycloaddition reactions of the 3-benzylidenechromanones and -thiochromanones **3a–3f** with the enamines **5** and **10a–10c** resulted in the formation of the amino- or phenyl-benzopyrano(or -thiopyrano)[4,3-*b*]dihydropyranes **6a–6f** and **11a–11d**. Compounds **6e** and **11b** were converted into the pyran derivatives **9** and **12** by hydrolysis and dehydration.

Die 3-Benzyliden-chromanone **3a** und **3b** lassen sich wie die 3-Benzyliden-1-thiochromanone **3c** und **3d** aus Chromanon (**1a**) bzw. 1-Thiochromanon (**1b**) und den Aldehyden **2a** bzw. **2b** darstellen. Als Kondensationsmittel sind Mineralsäure²⁾, Acetanhydrid³⁾ sowie Piperidin⁴⁾ empfohlen worden, wobei durch Einwirken von Piperidin die Nitrobenzyliden-Derivate **3b** und **3d** in die isomeren 3-Nitrobenzylchromone bzw. -thiochromone **4a** bzw. **4b** übergeführt werden können⁵⁾. Mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure lassen sich die Thiochromanon-Derivate **3c** und **3d** zu den Sulfonen **3e** und **3f** oxidieren.



Wir haben untersucht, ob sich die Enone **3a–3f** mit dem Enamin **5** umsetzen und ob dabei Cycloadditionsprodukte isoliert werden können. Eine solche Umsetzung gelang ohne Schwierigkeiten mit **3a**, **3c**, **3e** und **3f** durch Erwärmen in Methanol, und wir erhielten in guten Ausbeuten die Amino-benzopyrano[4,3-*b*]pyrane **6a**, **6c**, **6e** und **6f**. Die Nitro-Derivate **3b** und **3d** bildeten nur in geringen Mengen **6b** und **6d**; Hauptprodukte waren hier das Nitrobenzyl-chromon **4a** und das -1-thiochromon **4b**.



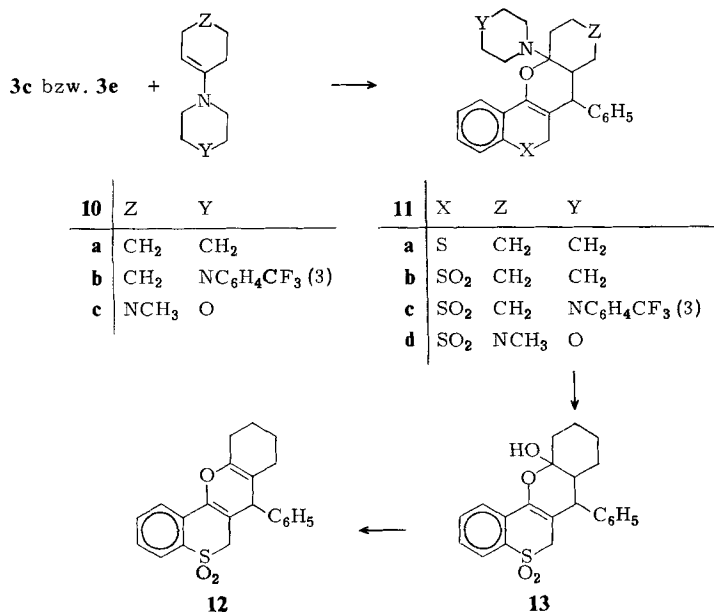
Die Bildung eines Cyclobutan-Derivates und die Addition des Enamins in umgekehrter Position lassen sich durch IR- und ¹H-NMR-Spektren ausschließen: in den IR-Spektren fehlt eine Carbonylbande, die NMR-Spektren zeigen ein Dublett bei $\delta = 4.60$ ppm für das O,N-Acetal-H, ein 5H-Chromanon-Doppeldublett bei $\delta = 8.2–8.5$ ppm fehlt. Schließlich zeigen die Massenspektren Retro-Diels-Alder-Bruchstücke.

Wir erhitzen nun – in Analogie zu unserer Synthese von 4-Phenyl-6-amino-tetrahydropyranocarbonsäure-Derivaten⁶⁾ – **6e** mit verdünnter Salzsäure und erhielten das 2-Hydroxy-Derivat **8a**. Eine ringoffene Struktur ließ sich durch IR- und ¹H-NMR-Spektren ausschließen: Im IR-Spektrum fehlen Thiochromanon- und Aldehyd-Carbonylbanden, dafür ist eine starke OH-Bande sichtbar. Im ¹H-NMR-Spektrum ist ein Halbacetal-Proton durch ein Signal bei $\delta = 5.7$ ppm zu erkennen und ein Aldehydsignal fehlt.

Schließlich ist im Massenspektrum ein Fragment zu beobachten, das durch Abspalten von Wasser entstanden ist. Auch **6c** ließ sich in der angegebenen Weise hydrolysieren und die Spektren des öligen Reaktionsproduktes passen zur Formel **8b**. Bei längerem Aufbewahren an der Luft und Behandeln mit Methanol bildeten sich dann farblose Kristalle, deren Spektren nun besser mit der 1-Thiochromonstruktur **7** übereinstimmen: IR-Spektrum: Carbonylbanden bei 1772 und 1618 cm^{-1} , OH-Bande fehlt; ¹H-NMR-Spektrum: $\delta = 9.6$ ppm (d, Aldehyd), 8.47 ppm (dd, 5-H), 8.77 ppm (s, 2-H), 5.17 ppm (d, Benzyl-H) und 3.02 ppm (2dd, CH-CH=O). Entkopplungsexperimente beweisen die angegebene Zuordnung (siehe Exp. Teil).

Durch Erhitzen von **8a** in Toluol mit p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider entstand das Benzothiopyranopyran **9** [IR-Spektrum: 1682 und 1645 cm^{-1} (C=C); $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 6.57$ ppm (s, Olefin-H), 4.07 ppm (s, Benzyl-H)].

Die Benzyliden-thiochromanone **3c** und **3e** reagierten auch mit den cyclischen Enaminen **10a–10c** unter Bildung der Tetracyclen **11a–11d**. Wie oben angegeben, konnte das O,N-Acetal **11b** mit verdünnter Salzsäure zum Halbacetal **13** hydrolysiert werden, das sich dann zum Pyran-Derivat **12** dehydratisieren ließ. Spektren und Analysen passen zu den angegebenen Formeln (s. Exp. Teil).



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

Experimenteller Teil

3-Benzyliden-2,3-dihydro-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (**3e**)

1.51 g (6 mmol) **3e** wurden in 10 ml Eisessig und 5 ml 30proz. H_2O_2 1 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen und nach Wasserzugabe kristallisierten hellgelbe Kristalle aus, Schmp. 169° (Methanol), Ausb. 1.49 g (87%). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ Ber. C 67.6 H 4.25 S 11.3 Mol.-Masse 284.33; Gef. C 67.7 H 4.24 S 11.3 Mol.-Masse 284 (ms). – IR(KBr): 3060, 3040, 2970, 2915 (CH), 1660 (C=O), 1615, 1585, 1565 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm}) = 8.40\text{--}8.10$ (m, 2H, H-2 und H-5), 8.10–7.67 (m, 3H), 7.63 (s, 5H), 4.63(d, 2H, J=1.2 Hz).

2,3-Dihydro-3-(4-nitrobenzyliden)-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (**3f**)

Darstellung analog **3e** aus 0.9 g (3 mmol) **3d** in 4.8 ml Eisessig und 2.4 ml 30proz. H_2O_2 . Reaktionszeit 1.5 h. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 193° (Dioxan), Ausb. 0.85 g (86%). $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$ Ber. C 58.4 H

3.37 N 4.3 Mol.-Masse 329.33; Gef. C 58.4 H 3.83 N 4.0 Mol.-Masse 329 (ms). – IR(KBr): 3070, 2980, 2960, 2910, 2860 (CH), 1675 (C=O), 1615, 1590 (C=C), 1515, 1345, 1310 (NO₂) cm⁻¹; – ¹H-NMR(CDCl₃/DMSO-d₆): δ(ppm) = 8.47 (dd, 1H), 8.37–7.73 (m, 8H), 5.06 (d, 2H, J=1.2 Hz).

3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino)-4-phenyl-2H,5H-pyrano[3,2-c]chromen (6a)

Darstellung analog **6e** aus 0.48 g (2 mmol) **3a** und 0.51 g (3 mmol) **5** in 15 ml absol. Methanol. Reaktionszeit 4d, Rückfluß. Nach Abkühlen und Rühren im Eisbad farblose Kristalle, Schmp. 150° (Ethanol), Ausb. 0.55 g (69 %). C₂₆H₃₂N₂O₂ Ber. C 77.2 H 7.97 N 6.9 Mol.-Masse 404.55; Gef. 77.0 H 7.98 N 6.9 Mol.-Masse 404 (ms). – IR(KBr): 3062, 3030, 2980, 2940, 2900, 2850, 2800, 2750 (CH), 1680, 1610, 1585 (C=C) cm⁻¹; – ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 7.67–6.60 (m, 9H), 4.52 (d, 1H, J=10 Hz), 4.25 (d, 2H, J=10 Hz), 3.33 (d, 1H, J=10 Hz), 3.23–2.80 (m, 4H), 2.63–1.73 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 1.12–0.67 (m, 6H).

3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino)-4-(4-nitrophenyl)-2H,5H-pyrano[3,2-c]chromen (6b) und 3-(4-Nitrobenzyl)-chromon (4a)

Darstellung analog **6e** aus 1.12 g (4 mmol) **3b** und 1.19 g (7 mmol) **5** in 20 ml absol. Dioxan bei 100°. Reaktionszeit 4d. Der ölige Rückstand wurde durch Ethanolzugabe und Kühlen auf –15° zum Kristallisieren gebracht und durch Chromatographie auf Kieselgel-Dickschichtplatten aufgetrennt; Rf **6b**: 0.18; Rf **4a**: 0.69 (Laufmittel: Toluol/Ethylacetat 80:20). **6b**: Aus Ethanol fast farblose Kristalle, Schmp. 152°. Der geringen Ausbeute wegen wurde nur ein Massenspektrum angefertigt. C₂₆H₃₁N₃O₄ Ber. Mol.-Masse 449.55; Gef. Mol.-Masse 449 (ms).

4a: Aus Ethylacetat blaßgelbe Kristalle, Schmp. 179° (Lit.⁵⁾ 180–181°), Ausb. 0.53 g (48 %).

3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino)-4-phenyl-2H,5H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyran (6c)

Darstellung analog **6e** aus 2.52 g (10 mmol) **3c** in 40 ml absol. Methanol und 3.30 g (20 mmol) **5** in 10 ml absol. Methanol. Reaktionsdauer 24 h, Rückfluß. Nach 6 h bei 0° wurde der Niederschlag mit kaltem Methanol und Petrolether gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 156.5° (Methanol), Ausb. 3.37 g (80 %). C₂₆H₃₂N₂OS Ber. C 74.3 H 7.67 N 6.7 S 7.6 Mol.-Masse 420.62; Gef. C 74.0 H 7.67 N 6.7 S 7.6 Mol.-Masse 420 (ms). – IR(KBr): 3060, 3030, 2980, 2940, 2910, 2900, 2850, 2800, 2750 (CH), 1662, 1610, 1590 (C=C) cm⁻¹; – ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) = 7.80–7.50 (m, 1H), 7.43–7.03 (m, 8H), 4.46 (d, 1H, J=10 Hz), 3.40 (d, 1H, J=10 Hz), 3.13 (s, 2H), 3.13–2.83 (m, 4H), 2.77–1.82 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 1.13–0.70 (m, 6H).

3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino)-4-(4-nitrophenyl)-2H,5H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyran 6d und 3-(4-Nitrobenzyl)-4H-1-benzothiopyran-4-on (4b)

Darstellung analog **6e** aus 0.60 g (2 mmol) **3d** und 0.83 g (5 mmol) **5** in 15 ml absol. THF bei 60°. Reaktionsdauer 28 h. Dann wurde mit Wasser ausgefällt und durch Chromatographie über Kieselgel-Dickschichtplatten aufgetrennt; Rf **6d**: 0.16; Rf **4b**: 0.79 (Laufmittel: Toluol/Ethylacetat 80:20).

6d: Aus Ethanol farblose Kristalle, Schmp. 155–156°, Ausb. 0.22 g (23 %). C₂₆H₃₁N₃O₃S Ber. C 67.1 H 6.71 N 9.0 Mol.-Masse 465.62; Gef. C 67.0 H 7.09 N 9.2 Mol.-Masse 465 ms. – IR(KBr): 3070, 2985, 2940, 2850, 2800 (CH), 1662, 1605, 1588 (C=C) cm⁻¹; – ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) = 8.33–7.00 (m, 8H), 4.50 (d, 1H, J=10 Hz), 3.58 (d, 1H, J=10 Hz), 3.22 (s, 2H), 4.17–2.77 (m, 4H), 2.70–1.57 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.20–0.63 (m, 6H).

4b: Aus Ethanol blaßgelbe Kristalle, Schmp. 154° (Lit.⁵⁾ 153–154°), Ausb. 0.28 g (48 %).

3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino)-4-phenyl-2H,5H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyran-6,6-dioxid (6e)

Zu einer Suspension von 1.22 g (4.36 mmol) **3e** in 15 ml absol. Methanol wurden in der Kälte (Eis-Kochsalz-Mischung) unter Rühren 1.20 g (7 mmol) **5** in 5 ml absol. Methanol zugetropft. Danach wurde 4 h bei 60° gerührt. Die Umsetzung wurde laufend über DC (Laufmittel: Toluol/Methanol/Ethylacetat 12:4:6) kontrolliert. Durch Wasserzugabe zur eisgekühlten Lösung wurde das Rohprodukt ausgefällt. Farblose Kristalle, Schmp. 122.5° (Ethanol), Ausb. 1.76 g (89%). $C_{26}H_{32}N_2O_3S$ Ber. C 69.0 H 7.13 N 6.2 S 7.1 Mol.-Masse 452.62; Gef. C 68.1 H 7.26 N 6.0 S 6.6 Mol.-Masse 452 (ms). – IR(KBr): 3070, 3030, 2970, 2950, 2870, 2840, 2795 (CH), 1645, 1600, 1590, 1565 (C=C) cm^{-1} ; – 1H -NMR($CDCl_3$ /DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.93–7.10 (m, 9H), 4.60 (d, 1H, J=10Hz); 3.50 (d, 1H, J=10Hz), 3.36 (s, 2H), 3.26–2.86 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.67–2.33 (m, 4H), 2.23–1.82 (m, 2H), 1.13–0.70 (m, 6H).

3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino)-4-(4-nitrophenyl)-2H,5H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyran-6,6-dioxid (6f)

Darstellung analog **6e** aus 0.66 g (2 mmol) **3f** und 0.85 g (5 mmol) **5** in 10 ml absol. Dioxan bei 100°. Reaktionszeit 1 h. Aus Dioxan farblose Kristalle, Schmp. 175.5°, Ausb. 0.79 g (82%). $C_{26}H_{31}N_3O_5S$ Ber. C 62.8 H 6.28 N 8.5 S 6.4 Mol.-Masse 497.61; Gef. C 62.3 H 6.34 N 8.2 S 6.0 Mol.-Masse 497 (ms). – IR(KBr): 3120, 3080, 2960, 2940, 2900, 2840, 2790, 2780, 2740 (CH), 1645, 1605, 1595 (C=C) cm^{-1} ; – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.33–7.27 (m, 8H), 4.62 (d, 1H, J=10Hz), 3.53 (s, 2H), 3.38 (d, 1H, J=10Hz), 3.30–2.83 (m, 4H), 2.73–1.73 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.17–0.70 (m, 6H).

2-Isopropyl-3-(4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-yl)-3-phenylpropanal (7)

Darstellung analog **8a** aus 1.60 g (4 mmol) **6c** in 20 ml Dioxan und 15 ml 2N-HCl/Wasser (1 : 2). Reaktionszeit 1/2 h. Der ölige Rückstand (**8b**) wurde nach längerem Aufbewahren an der Luft durch Anreiben mit Methanol und Kühlen zum Kristallisieren gebracht. Farblose Kristalle, Schmp. 146° (Methanol), Ausb. 0.8 g (61%). $C_{21}H_{20}O_2S$ Ber. C 75.0 H 5.99 S 9.5 Mol.-Masse 336.45; Gef. C 74.5 H 6.00 S 9.5 Mol.-Masse 336 (ms). – IR (KBr): 3060, 3030, 2960, 2925, 2875, 2840, 2775, 2725 (CH), 1722 (Aldehyd-C=O), 1618 (Thiochromon-C=O), 1595, 1550 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.60 (d, 1H, J = 5 Hz), 8.47 (dd, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.66–8.13 (m, 8H), 5.17 (d, 1H, 12Hz), 3.27–2.87 (2dd, 1H), 2.07–1.50 (m, 1H), 1.23–0.80 (m, 6H). Nach Einstrahl. bei 3.02 ppm: bei 9.60 und 3.02 ppm je 1s; Einstrahl. bei 5.20 ppm: bei 3.02 ppm dd.

3,4-Dihydro-3-isopropyl-4-phenyl-2H,5H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyran-2-ol-6,6-dioxid (8a)

1.35 g (3 mmol) **6e** wurden in 30 ml Dioxan gelöst und mit einem Gemisch aus 20 ml 2N-HCl/Wasser (1 : 2) versetzt. Danach ließ man 1/2 h unter Rückfluß kochen. Nach Entfernen des Dioxans i. Vak. wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Ethanol. Farblose Kristalle, Schmp. 146° (Ethanol), Ausb. 1.10 g (99%). $C_{21}H_{22}O_4S$ Ber. C 68.1 H 5.99 Mol.-Masse 370.47; Gef. C 67.3 H 6.21 Mol.-Masse 370 (ms). – IR (KBr): 3410 (OH), 3070, 3030, 2975, 2900, 2860 (CH), 1635, 1588 (C=C) cm^{-1} ; – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.00–7.17 (m, 9H), 5.80–5.60 (m, 1H) nach D_2O : 5.70 (d, 1H, J = 3Hz), 3.87–3.40 (m, 3H), 2.28–1.63 (m, 2H), 1.13–0.80 (m, 6H).

3-Isopropyl-4-phenyl-4H,5H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyran-6,6-dioxid (9)

0.74 g (2 mmol) **8a** wurden in 30 ml absol. Toluol gelöst. Nach Zugabe einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure wurde am Wasserabscheider 1 h zum Sieden erhitzt (bis zur quantitativen Entfernung des Reaktionswassers). Dann wurde die Toluollösung mit Wasser ausgeschüttelt und i.

Vak. eingeengt. Farblose Kristalle, Schmp. 149–151° (Ethanol), Ausb. 0.60 g (86 %). $C_{21}H_{20}O_3S$ Ber. C 71.6 H 5.72 S 9.1 Mol.-Masse 352.45; Gef. C 71.5 H 5.75 S 8.9 Mol.-Masse 352 (ms). – IR (KBr): 3080, 3060, 3030, 2960, 2885, 2860 (CH), 1682, 1645, 1590 (C=C) cm^{-1} ; – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.00–7.37 (m, 4H), 7.30 (s, 5H), 6.57 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.37–1.23 (m, 1H), 0.94 (d, 6H, J = 7Hz).

7,7a,8,9,10,11-Hexahydro-7-phenyl-11a-piperidino-6H,11aH-[1]benzothiopyrano[4,3-b]chromen (11a)

Darstellung analog **6e** aus 0.50 g (2 mmol) **3c** und 0.85 (5 mmol) **10a** in 15 ml absol. Methanol bei Raumtemp. Reaktionszeit 16 h. Farbloser Niederschlag, Schmp. 141° (Ethylacetat), Ausb. 0.72 g (87 %). $C_{27}H_{31}NOS$ Ber. C 77.7 H 7.48 N 3.4 S 7.7 Mol.-Masse 417.62; Gef. C 77.8 H 7.47 N 3.3 S 7.8 Mol.-Masse 417 (ms). – IR (KBr): 3060, 3020, 3000, 2940, 2860, 2830 (CH), 1640, 1587 (C=C) cm^{-1} ; – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.73–7.00 (m, 9H), 3.50 (d, 1H, J = 10Hz), 3.12 (d, 2H, J = 6Hz), 2.98–2.30 (m, 4H), 2.05–1.20 (m, 15H).

7,7a,8,9,10,11-Hexahydro-7-phenyl-11a-piperidino-6H,11aH-[1]benzothiopyrano[4,3-b]chromen-5,5-dioxid (11b)

Darstellung analog **6e** aus 0.57 g (2 mmol) **3e** und 0.85 g (5 mmol) **10a** in 15 ml absol. Methanol bei Raumtemp. Reaktionszeit 1/2 h. Farbloser Niederschlag, Schmp. 195° (Ethanol), Ausb. 0.88 g (98 %). $C_{27}H_{31}NO_3S$ Ber. C 72.1 H 6.95 N 3.1 S 7.1 Mol.-Masse 449.61; Gef. 72.0 H 6.99 N 3.1 S 6.9 Mol.-Masse 449 (ms). – IR (KBr): 3080, 3020, 2990, 2930, 2860, 2820 (CH), 1650, 1590 (C=C) cm^{-1} ; – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.00–7.33 (m, 4H), 7.27 (s, 5H), 3.63 (d, 1H, J = 10Hz), 3.50 (s, 2H), 3.00–2.33 (m, 4H), 2.07–1.20 (m, 15H).

7,7a,8,9,10,11-Hexahydro-7-phenyl-11a-[4-(3-trifluormethyl-phenyl)piperazino]-6H,11aH-[1]benzothiopyrano[4,3-b]chromen-5,5-dioxid (11c)

Darstellung analog **6e** aus 0.57 g (2 mmol) **3e** und 1.50 g (4.83 mmol) **10b** in 15 ml absol. Methanol 4 h bei Raumtemp., 1 h bei 60°. Nach Abkühlen wurde langsam Wasser zugegeben und der Niederschlag in Methanol ausgekocht. Farblose Kristalle, Schmp. 165°, Ausb. 0.89 g (75 %). $C_{33}H_{33}F_3N_2O_3S$ Ber. C 66.6 H 5.59 N 4.7 S 5.4 Mol.-Masse 594.70; Gef. C 66.6 H 5.55 N 4.6 S 5.3 Mol.-Masse 594 (ms). – IR (KBr): 3060, 3020, 3000, 2935, 2860, 2830 (CH), 1648, 1620, 1590 (C=C) cm^{-1} ; – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.00–6.90 (m, 13H), 3.65 (d, 1H, J = 10Hz), 3.55 (s, 2H), 3.37–1.27 (m, 17H).

7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-9-methyl-11a-morpholino-7-phenyl-6H,7H-[1]benzothiopyrano[3,4'-5,6]pyrano[3,2-c]pyridin-5,5-dioxid (11d)

Darstellung analog **6e** aus 1.12 g (4 mmol) **3e** und 1.82 g (10 mmol) **10c** in 40 ml absol. Methanol bei 40°. Reaktionszeit 15 h. Der nach Abkühlen und langsamer Zugabe von Wasser entstehende Niederschlag wurde aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle Schmp. 179°, Ausb. 1.72 g (92 %). $C_{26}H_{30}N_2O_4S$ Ber. C 66.9 H 6.48 N 6.0 S 6.9 Mol.-Masse 466.60; Gef. C 66.9 H 6.41 N 5.9 S 6.9 Mol.-Masse 466 (ms). – IR (KBr): 3080, 3060, 3030, 2960, 2930, 2840, 2800, 2760 (CH), 1645, 1595 (C=C) cm^{-1} ; – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.00–7.00 (m, 9H), 4.17–3.83 (m, 1H), 3.80–3.33 (m, 6H), 3.00–1.67 (m, 11H), 2.23 (s, 3H).

8,9,10,11-Tetrahydro-7-phenyl-6H,7H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]chromen-5,5-dioxid (12)

Darstellung analog **9** aus 0.52 g (1.37 mmol) **13**. Reaktionszeit 1/2 h. Der Abdampfückstand wurde in wenig Isopropanol gelöst und auf –15° abgekühlt. Farblose Kristalle, Schmp. 125° (Isopropanol), Ausb. 0.30 g (61 %). $C_{22}H_{20}O_3S$ Ber. C 72.5 H 5.53 S 8.8 Mol.-Masse 364.46; Gef. C 72.6 H 5.54 S 9.0

Mol.-Masse 364 (ms). – IR (KBr): 3070, 3030, 2940, 2890, 2870, 2840 (CH), 1710, 1655, 1598 (C=C) cm^{-1} ; – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.00–8.40 (m, 4H), 7.27 (s, 5H), 3.82 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 3.57 (s, 2H), 2.63–2.13 (m, 2H), 2.00–1.43 (m, 6H).

7,7a,8,9,10,11-Hexahydro-7-phenyl-6H,11aH-[1]-benzothiopyrano[4,3-b]chromen-11a-ol-5,5-dioxid (13)

Darstellung analog **8a** aus 1.35 g (3 mmol) **11b** in 15 ml Dioxan und 15 ml 2N-HCl/Wasser (1 : 2). Reaktionszeit 5 1/2 h. Nach Waschen des Rückstandes mit Petrolether wurde aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 156–158°, Ausb. 0.81 g (71 %). $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$ Ber. C 69.1 H 5.80 S 8.4 Mol.-Masse 382.48; Gef. C 68.9 H 5.82 S 8.1 Mol.-Masse 382 (ms). – IR (KBr): 3465 (OH), 3070, 3030, 2940, 2900, 2860 (CH), 1635, 1595 (C=C) cm^{-1} ; – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.00–7.00 (m, 9H), 3.50 (s, 2H), 3.37 (d, 1H, $J = 10\text{Hz}$), 2.90 (s, breit, 1H/D-Tausch), 2.20–1.00 (m, 9H).

Literatur

104. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 103. Mitt. F. Eiden und G. Felbermeir, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 675 (1984).
- P. Pfeiffer und J. Grimmer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 50, 911 (1917); W. H. Perkin, I. N. Ray und R. Robinson, J. Chem. Soc. 1926, 941; F. Arndt und G. Källner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 57, 202 (1924); O. Dann und H. Hofmann, Chem. Ber. 95, 1446 (1962); P. Pfeiffer, H. Oberlin und E. Konermann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 1946 (1925); G. Wagner, C. Garbe, H. Vieweg, M. Brünn und A. Dittrich, Pharmazie 34, 55 (1979).
- L. Farkas, A. Gottsegen und M. Nográdi, Tetrahedron Lett. 1968, 4099.
- A. Lévai und J. B. Schág, Pharmazie 34, 749 (1979).
- D. Mulvagh, M. J. Meegen und D. Donnelly, J. Chem. Res. 1979, 137; A. Lévai, Z. Dinya, J. B. Schág, G. Tóth und A. Szöllosy, Pharmazie 36, 465 (1981).
- Dissertation W. Winkler, München 1981; W. Winkler und F. Eiden, Dtsch. Apoth. Ztg. 123, Nr. 15 (Sonderbeilage) (1983).

[Ph 824]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 867–873 (1984)

Prodrugs of 5-Ethyl-2'-deoxyuridine, I.

Syntheses and Antiviral Activities of Some 5'-O-Acyl Derivatives

Klaus Keppeler^{*)}, Gebhard Kiefer⁺ and Erik De Clercq⁺⁺

⁺ Research Laboratories of Robugen GmbH, PoBox 266, 7300 Esslingen, West Germany and the

⁺⁺ Katholieke Universiteit Leuven, Rega Instituut, Minderbroedersstraat 10, B-3000 Leuven, Belgium

Eingegangen am 19. Juli 1983

A series of 5'-O-acyl derivatives (**2a–e**) of 5-ethyl-2'-deoxyuridine (EDU, EtUdR) were prepared by direct acylation of the parent nucleoside **1** in pyridine/*N,N*-dimethylformamide (DMF). These compounds, designed as prodrugs of **1**, offer a wider range of solubilities and lipophilicities than **1**.