

The *E* isomer recrystallized from methanol: m.p. 200–203° (110 mg). ¹H-NMR: δ (ppm): 1.42 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 4.82 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.86–8.37 (7H, aromatic protons). C₂₃H₂₀O₅ (376.2) Calcd.: C 73.4 H 5.36; Found: C 73.4 H 5.29. The *Z* isomer recrystallized from methanol: m.p. 140–141° (80 mg). ¹H-NMR: δ (ppm): 1.45 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 5.03 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 6.09 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 6.86–8.34 (7H, aromatic protons). C₂₃H₂₀O₅ (376.2) Calcd.: C 73.4 H 5.36; Found: C 73.3 H 5.28.

References

⁺) This work was supported by contract no. 83.00221.95, PF Chimica Fine and Secondaria, CNR, Rome.

- 1 P. Da Re, A. Colleoni and I. Setnikar, *Farmaco Ed. Sci.* **13**, 574 (1958).
- 2 (a) P. Da Re, L. Verlicchi, I. Setnikar, W. Murmann and M. J. Magistretti, *Nature (London)* **184**, 362 (1959); (b) P. Da Re, L. Bonola, I. Setnikar and M. J. Magistretti, *Experientia* **18**, 387 (1962); (c) P. Da Re, L. Sagromora, V. Mancini, P. Valenti and L. Cima, *J. Med. Chem.* **13**, 527 (1970).
- 3 (a) P. Da Re, P. Valenti, A. Borraccini and G. P. Primofiore, *J. Med. Chem.* **15**, 198, (1972); (b) P. Da Re, G. P. Primofiore and A. Bertelli, *J. Med. Chem.* **15**, 868 (1972).
- 4 M. R. Gaion, P. Valenti, P. Montanari and P. Da Re, *Arzneim. Forsch.* **32**, 499 (1982).
- 5 F. N. Lahay and J. K. MacLeod, *Aust. J. Chem.* **20**, 1957 (1967).
- 6 P. J. Jerris and A. B. Smith, *J. Org. Chem.* **46**, 577 (1981).
- 7 R. I. Geran, M. H. Greenberg, M. M. MacDonald, A. M. Schumaker and B. J. Abbot, *Cancer Chemother. Rep.* **3**, 1 (1972).
- 8 S. P. Gurubasav and S. Rajagopal, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1522.

[Ph 980]

Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 926–931 (1985)

Aza-, Di- und Triaxanthone aus Azachromonen¹⁾

Fritz Eiden* und Gerd Rademacher

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

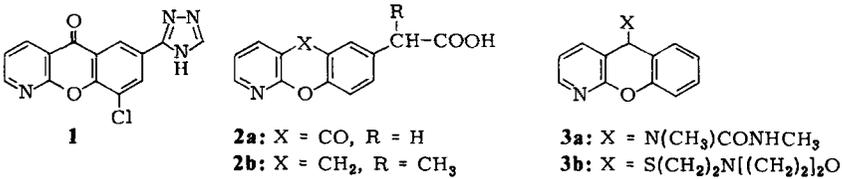
Eingegangen am 31. Juli 1984

Die aus den pyridylsubstituierten 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen **5a** und **5b** herstellbaren Acylmethylthio-azachromone **7a** und **7b** setzten sich mit Amininen, Hydrazin und Amidinen bzw. CH-aciden Verbindungen zu den Azaxanthonen **8a**, **8b**, **9a** und **9b**, **11a** und **11b** bzw. **13** und **14** um.

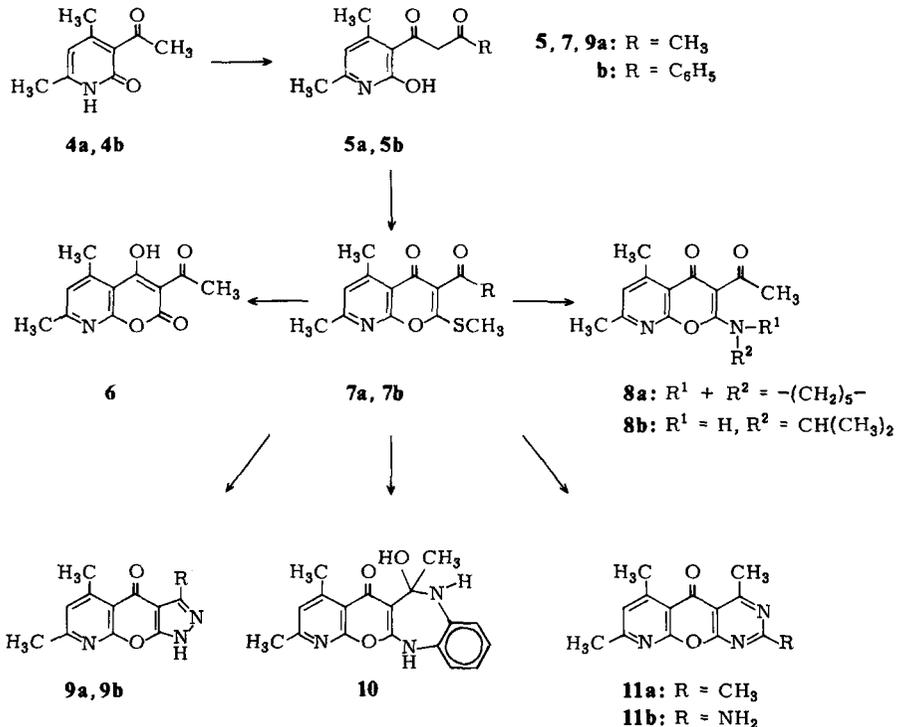
Aza-, Di- and Triaxanthenones from Azachromones

The acyl(methylthio)azachromones **7a** and **7b**, which are obtained from the pyridyl-substituted 1,3-dicarbonyl compounds **5a** and **5b**, react with amines, hydrazine compounds, amidine or CH-acidic compounds to yield the azaxanthenones **8a**, **8b**, **9a** and **9b**, **11a** and **11b**, or **13** and **14**.

Es gibt eine Reihe von [1]Benzopyrano[2,3-*b*]pyridinen (Azaxanthenen) mit bemerkenswerten physiologischen Eigenschaften: **1** z.B. zeigt anti-allergische Aktivitäten²⁾, bei **2a** und **2b** wurden analgetische und antiphlogistische Wirkungen gefunden³⁾, und **3a** sowie **3b** wirken anti-ulcerogen und hemmen die Magensaftsekretion⁴⁾.



Da sich 3-Acyl-2-methylthio-chromone nach einem einfachen Verfahren gewinnen lassen – durch Reaktion von 1-(2-Hydroxyphenyl)-1,3-propandionen mit CS₂/KOH/DMS⁵⁾ – und mit Amidinen zu Diazaxanthenon⁵⁾, mit CH-aciden Verbindungen und

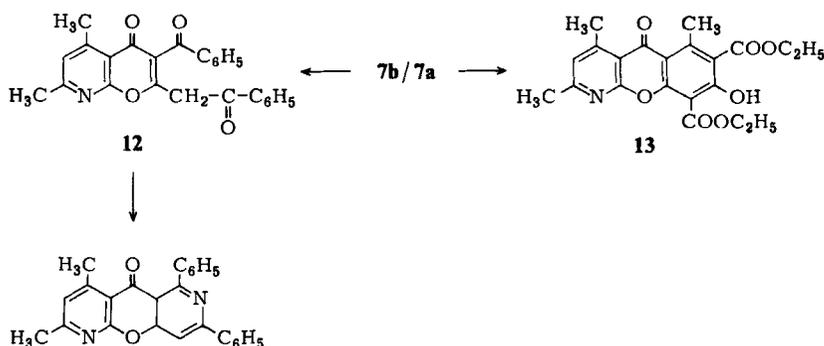


Ammoniumacetat zu Azaxanthonen umgesetzt werden können⁶⁾, haben wir untersucht, ob diese Reaktionsfolge auch mit einem 2-Pyridon-Derivat als Ausgangsprodukt gelingt.

Wir setzten dazu die nach *Bonsall* und *Hill*⁷⁾ aus **4a** und **4b** gewonnenen Pyridon-Derivate **5a** und **5b** mit $\text{CS}_2/\text{KOH}/\text{DMS}$ in DMSO um und erhielten in etwa 50proz. Ausbeute farblose, schwerlösliche Substanzen. Diese sind Analysen und Spektren zufolge als methylthiosubstituierte Acyl-azachromone **7a** und **7b** zu formulieren.

Diese Substanzen reagierten wie die entsprechend substituierten Chromone^{5,6)}: Mit Kalilauge entstand das Azacumarin **6**, mit Piperidin und Isopropylamin wurden die Amino-azachromone **8a** und **8b** gebildet, Reaktion mit Hydrazin führte zu den pyrazolanellierten Azachromonen **9a** und **9b** und mit Acetamidin bzw. Guanidin entstanden die Triaxanthone **11a** bzw. **11b**; nach der Umsetzung mit *o*-Phenylendiamin wurde **10** isoliert.

Schließlich ließ sich in **7a** und **7b** die Methylthiogruppe auch mit Carbanionen verdrängen: Nach der Umsetzung von **7b** mit Acetophenon/Kalium-*t*-butanolat entstand das Benzoylmethyl-Derivat **12**, das mit Ammoniumacetat zum Diazaxanthon **14** kondensierte; mit Acetondicarbon säureester setzte sich **7a** zum Azaxanthon **13** um.



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, Frau *Karin Fritsch* für die engagierte Mitarbeit beim Experimentieren.

Experimenteller Teil

6-Acetyl-2,4-dimethyl-7-methylthio-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-5-on (**7a**)

Nach der bei⁵⁾ angegebenen Vorschrift aus 1.0 g **5a**⁷⁾. Farblose Kristalle (Dioxan), Schmp. 188°, Ausb. 0.7 g (52 %). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (263.3) Ber. C 59.3 H 4.98 N 5.3 S 12.2; Gef. C 59.4 H 5.10 N 5.1 S 12.0 Mol.-Masse 263 (ms).

6-Benzoyl-2,4-dimethyl-7-methylthio-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-5-on (**7b**)

Nach ⁵⁾ aus 1.35 g **5b**⁷⁾. Farblose Kristalle (Dioxan), Schmp. 199°, Ausb. 0.8 g (50 %). $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (325.4) Ber. C 66.4 H 4.67 N 4.3 S 9.8; Gef. C 66.2 H 4.71 N 4.3 S 9.5 Mol.-Masse 325 (ms). – IR

(KBr): 1640, 1625 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.58, 2.63, 2.76 (3s, je 3H), 7.0 (s, 1H), 7.17–7.93 (m, 5H, arom.).

6-Acetyl-5-hydroxy-2,4-dimethyl-7H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-on (6)

0.7 g (2.66 mmol) **7a** wurden in 50 ml Ethanol suspendiert und mit 0.5 g (9 mmol) KOH (in 2 ml Wasser) versetzt. Nach 15 min rückfließendem Erhitzen wurde mit 2N-HCl angesäuert und i. Vak. eingedampft. Farblose Kristalle, Schmp. 189°, Ausb. 0.2 g (32 %). $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (233.1) Ber. C 61.8 H 4.75 N 6.0; Gef. C 61.7 H 4.77 N 6.1 Mol.-Masse 233 (ms).

6-Acetyl-2,4-dimethyl-7-piperidino-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-5-on (8a)

0.5 g (2 mmol) **7a** wurden in 10 ml Ethanol mit 0.5 g (6 mmol) Piperidin versetzt und 15 min rückfließend erhitzt. Nach 24 h bei Raumtemp. wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Aceton verrührt. Farblose Kristalle, Schmp. 192°, Ausb. 0.48 g (80 %). $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (300.4) Ber. C 68.0 H 6.71 N 9.3; Gef. C 67.7 H 6.52 N 9.4 Mol.-Masse 300 (ms). – IR (KBr): 1630 (br. Bande) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.37–1.86 (m, 6H), 2.0, 2.13, 2.16 (3s, je 3H); 3.17–3.73 (m, 4H), 5.83 (s, 1H).

6-Acetyl-2,4-dimethyl-7-isopropylamino-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-5-on (8b)

0.5 g (2 mmol) **7a** wurden in 20 ml Chloroform mit 0.5 g (8.5 mmol) Isopropylamin versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. und 30 min bei 40° wurde die Lösung i. Vak. eingeeignet und der Niederschlag abfiltriert. Farblose Kristalle, Schmp. 193°, Ausb. 0.5 g (89 %). $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (274.2) Ber. C 65.7 H 6.61 N 10.2; Gef. C 65.0 H 6.68 N 10.3 Mol.-Masse 274 (ms). – IR (KBr): 1625 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.4 (d, 6H, 7Hz), 2.55, 2.7, 2.83 (3s, je 3H), 4.05–4.72 (m, 1H), 6.98 (s, 1H).

3,5,7-Trimethyl-1H,4H-pyridino[2,3-b]pyrano[7,6-c]pyrazol-4-on (9a)

0.5 g (2 mmol) **7a** wurden in 20 ml Ethanol mit 0.2 g (4 mmol) Hydrazinhydrat 30 min rückfließend erhitzt. Der Niederschlag wurde aus DMF umkristallisiert und mit Aceton gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 320°, Ausb. 0.3 g (69 %). $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (229.2) Ber. C 62.9 H 4.84 N 18.3; Gef. C 62.7 H 4.81 N 18.3 Mol.-Masse 229 (ms). – IR (KBr): 3130, 3080, 1650 cm^{-1} .

5,7-Dimethyl-3-phenyl-1H,4H-pyridino[2,3-b]pyrano[7,6-c]pyrazol-4-on (9b)

0.5 g (1.5 mmol) **7b** wurden in 30 ml Dioxan auf 70° erwärmt und mit 0.15 g (3 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Nach 10 min wurde mit 10 ml 2N-HCl angesäuert. Nach 24h wurde der Niederschlag mit je 10 ml Wasser und 10proz. Natriumcarbonatlösung zum Sieden erhitzt und abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 302°, Ausb. 0.15 g (35 %). $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (291.3) Ber. C 70.1 H 4.50 N 14.2; Gef. C 69.8 H 4.66 N 14.2 Mol.-Masse 291 (ms). – IR (KBr): 1650 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 2.5, 2.79 (2s, je 3H), 7.12 (s, 1H), 7.37–7.61 (m, 3H, arom.), 8.0–8.22 (sm, 2H, arom.), 13.95 (br., s, 1H).

2,4,6,8-Tetramethyl-5H-pyridino[2,3-b]pyrano[7,6-d]pyrimidin-5-on (11a)

0.56 g (6 mmol) Acetamidinhydrochlorid wurden in 20 ml Ethanol zum Sieden erhitzt, mit 0.1 g Natrium und 0.5 g (2 mmol) **7a** versetzt. Nach 4 h Rückflußerhitzen wurden 2 ml Wasser zugesetzt und der Niederschlag nach dem Abkühlen abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 236°, Ausb. 0.3 g (62 %). $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (255.3) Ber. C 65.9 H 5.13 N 16.5; Gef. C 65.5 H 5.19 N 16.1 Mol.-Masse 255 (ms). – IR (KBr): 1660 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.62, 2.77, 2.85, 3.02 (4s, je 3H), 7.07 (s, 1H).

2-Amino-4,6,8-trimethyl-5H-pyridino[2,3-b]pyrano[7,6-d]pyrimidin-5-on (11b)

0.6 g (6 mmol) Guanidinhydrochlorid wurden in 20 ml Ethanol zum Sieden erhitzt, mit 0.1 g Natrium und 0.5 g (2 mmol) **7a** versetzt und 1.5 h weiter unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit 2 ml Wasser versetzt und der Niederschlag in 5 ml Chloroform erwärmt und abfiltriert. Farblose Kristalle, Schmp. 299°, Ausb. 0.1 g (20 %). $C_{13}H_{12}N_4O_2$ (256.3) Ber. C 60.9 H 4.72 N 21.9; Gef. C 59.9 H 4.67 N 21.3 Mol.-Masse 256 (ms). – IR (KBr): 3300, 3200, 1640 cm^{-1} . – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 2.47 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.67 (s, 2H).

6-Hydroxy-5,6-dihydro-6,8,10-trimethyl-7H,13H-pyridino[2,3-b]pyrano[7,6-b]-1,5-benzodiazepin-7-on (10)

0.5 g (2 mmol) **7a** wurden mit 0.5 g (4.6 mmol) o-Phenylendiamin 5 min auf 130° erhitzt. Danach wurde 10 min mit 10 ml Methanol rückfließend erhitzt und der Niederschlag in DMF erwärmt und abfiltriert. Farblose Kristalle, Schmp. 256°, Ausb. 0.26 g (45 %). $C_{18}H_{17}N_3O_3$ (323.3) Ber. C 66.9 H 5.30 N 13.0; Gef. C 66.5 H 5.15 N 12.8 Mol.-Masse 305 (ms: $M^+ - H_2O$). – IR (KBr): 3260, 1625 cm^{-1} . – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 2.0 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 5.9 (s, 1H), 7.08–7.82 (m, 4H), 11.57 (s, 1H), 13.5 (s, 2H).

6-Benzoyl-7-benzoylmethyl-2,4-dimethyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-5-on (12)

1.2 g (10 mmol) Kalium-t-butanolat wurden in 40 ml THF mit 1.4 g (12 mmol) Acetophenon und nach 5 min mit 2.0 g (6 mmol) **7b** versetzt. Nach 35 min bei Raumtemp. wurde mit 20 ml 2N-HCl angesäuert, i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Wasser und Methanol gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 255°, Ausb. 1.2 g (49 %). $C_{25}H_{19}NO_4$ (397.4) Ber. C 75.5 H 4.82 N 3.5; Gef. C 75.4 H 4.90 N 3.6 Mol.-Masse 397 (ms). – IR (KBr): 1685, 1660, 1635 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.6, 2.83 (2s, je 3H); 4.47 (s, 2H); 7.07–8.13 (m, 11H, arom.).

8-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-5H-5-oxo[1]benzopyrano[2,3-b]pyridin-7,9-dicarbon säurediethylester (13)

Zu einer Lösung von 1.0 g (4 mmol) **7a** in 50 ml THF wurden 1.2 g (11 mmol) Kalium-t-butanolat in 1.2 g (6 mmol) Acetondicarbon säurediethylester und 25 ml THF portionsweise gegeben. Nach 30 min bei Raumtemp. wurde mit 2N-HCl angesäuert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit je 10 ml Methanol und 10proz. Natriumcarbonatlösung erwärmt. Farblose Kristalle, Schmp. 162°, Ausb. 0.8 g (53 %). $C_{21}H_{21}NO_7$ (399.4) Ber. C 63.1 H 5.30 N 3.5; C 63.2 H 5.44 N 3.6 Mol.-Masse 399 (ms).

2,4-Dimethyl-6,8-diphenyl-5H-pyrano[2,3-b:5,6-c]dipyridin-5-on (14)

1.2 g (3 mmol) **12** wurden mit 6 g Ammoniumacetat und 10 g Essigsäure 10 h auf 90° erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde mit 30 ml Wasser versetzt. Gelbe Kristalle (Acetonitril), Schmp. 248°, Ausb. 0.5 g (44 %). $C_{25}H_{18}N_2O_2$ (378.4) Ber. C 79.3 H 4.79 N 7.4; Gef. C 79.0 H 4.74 N 7.8 Mol.-Masse 378 (ms). – UV: λ max (log ϵ) = 248, 277, 315 cm^{-1} (4.55, 4.47, 4.41).

Literatur

111. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 110. Mitt. F. Eiden und J. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 970 (1984).
- K. Goto, M. Terasawa und Y. Maruyama, Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 59, 13 (1979) sowie M. Terasawa, K. Goto und Y. Maruyama, Jpn. J. Pharmacol. 28, Suppl. 85 (1978), zit. nach Annu. Rep. Med. Chem. 15, 61 (1980).

- 3 M. Nakanishi, T. Oe und M. Tsuruda (Yoshitomi Ltd.) Ger. Offen. 2337052 (14. 2. 74); C. A. 80, 108503 g (1974); Drugs of the Future 2, 217 (1977).
- 4 J. A. Bristol, E. H. Gold, R. G. Lovey und J. F. Long, J. Med. Chem. 24, 927 (1981); J. A. Bristol, E. H. Gold, J. Gross, R. G. Lovey und J. F. Long, *ibid.* 24, 1010 (1981).
- 5 F. Eiden und H. D. Schweiger, Synthesis 1974, 511; F. Eiden und G. Rademacher, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 34 (1983).
- 6 F. Eiden, G. Rademacher und J. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 539 (1984).
- 7 C. Bonsall und J. Hill, J. Chem. Soc. C 1967, 1836.

[Ph 981]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 931–937 (1985)

Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen, 10. Mitt.¹⁾

Reaktionen von Methylethern des 1,5-Dihydroxynaphthalins mit Singulett-sauerstoff

Gotthard Wurm* und Uwe Geres

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, D-1000 Berlin 33
Eingegangen am 31. Juli 1984

Während 1,5-Dihydroxynaphthalin bei der farbstoffsensibilisierten Photooxidation unter Cycloaddition von $^1\text{O}_2$ regiospezifisch Juglon (**3**) in hoher Ausbeute liefert, entstehen unter gleichen Reaktionsbedingungen aus dem Monomethylether **1** die Verbindungen **2**, **3** und **4** und aus dem Dimethylether **5** die Verbindungen **2**, **6** und **7**. Die Etherspaltungen sind nicht das Ergebnis von $^1\text{O}_2$ -Reaktionen im Sinne einer Cycloaddition, sondern Elektronentransferoxidationen über Radikationenpaare mit $\text{O}_2^{\cdot-}$ als Anionen.

1,4-Naphthoquinones, X: Reactions of the Methyl Ethers of 1,5-Dihydroxynaphthalene with Singlet Oxygen

While the cycloaddition of $^1\text{O}_2$ in the dye sensitized photooxygenation of 1,5-dihydroxynaphthalene leads to juglone (**3**) regiospecifically in high yield the monomethyl ether **1** gives **2**, **3** and **4** and the dimethyl ether **5** gives **2**, **6** and **7**. The ether splittings are not the results of $^1\text{O}_2$ cycloadditions but of electron transfer oxygenations by way of radical ion pairs with $\text{O}_2^{\cdot-}$ as the anion.

Naphthalinderivate reagieren in charakteristischer Weise mit Singulett-sauerstoff ($^1\text{O}_2$) (Schema 1): 1-Naphthole (**A**) bilden über Endoperoxide und die isomeren Hydroperoxide als nicht isolierte Zwischenstufen unter Dehydratisierung regiospezifisch – im Gegensatz zu den konventionellen Methoden – 1,4-Naphthochinone (**E**)²⁾. Aus 1,5-Dihydroxynaphthalin konnten wir auf diesem Wege