5 E. Ziegler, Chimia *24*, 62 (1970).
6 E. Ziegler, H. Junek, E. Nölken, K. Gelfert, and R. Salvador, Monatsh. Chem. *92*, 815 (1961).
7 Q.N. Porter and J. Baldas, Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, p. 457, Wiley-Interscience, New York 1971.
8 S.R. Jain and A. Rar, Planta Med. *20*, 118 (1971).
9 R.I. Geran, N.H. Greenberg, M.M. MacDonald, A.M. Schumacher, and B.J. Abbott, Cancer Chemother. Rep., Part 3, *3*, 1 (1972); Screening Data Summary, Interpretation and Outline of Current Screen, Instruction Booklet 14, National Cancer Institute, Bethesda 1977.
10 Th. Kappe, Monatsh. Chem. *98*, 874 (1967).

[Ph 838]

Arch. Pharm. (Weinheim) *317*, 958–962 (1984)

Tetrahydro-3-pyranon als Baustein zur Pyrano[3,2-*b*]pyran-Synthese[1)]

Fritz Eiden* und Klaus Th. Wanner

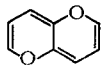
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, 8000 München 2
Eingegangen am 29. August 1983

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-pyranone[1)]

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

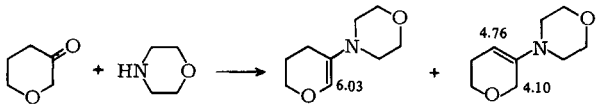
0365-6233/84/1111-0958 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1984

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

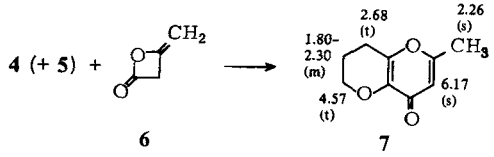
Die Reaktion von Enaminen alicyclischer Ketone mit Diketen unter Bildung von Chromon-Derivaten ist schon vor mehr als zwanzig Jahren von *Millward*[7] sowie von *Hünig*[8] beschrieben worden.

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 ^{1}H-NMR-Signale ergab (δ-Werte, ppm).

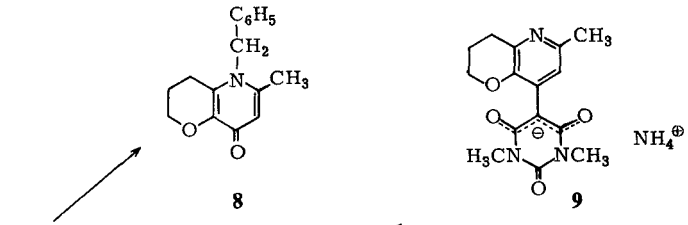


2 **3** **4** **5**

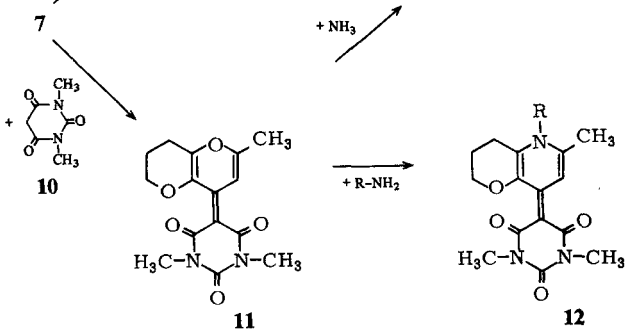
Das für präparative Zwecke genügend einheitliche Enamin-Gemisch **4/5** ließ sich nun mit Diketen **(6)** umsetzen und es entstanden farblose Kristalle, deren Pyrano[3,2-*b*]pyran-Struktur **7** vor allem mit Hilfe der bei Formel **7** angegebenen ^{1}H-NMR-Daten (δ-Werte, ppm) und der C=O-Bande im IR-Spektrum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



6 **7**



8 **9**



10 **11** **12**

a: R = $CH_2C_6H_5$
b: R = C_6H_5

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-pyranyliden-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 %). $C_9H_{15}NO_2$ 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}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 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 %). $C_9H_{10}O_3$ 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 eingeengt und der feste Rückstand durch präp. Schichtchromatographie gereinigt (Essigsäureethylester: Ethanol = 1:1). Die Zone mit dem Rf-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 %). $C_{16}H_{17}NO_2$ 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}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 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]pyranyliden-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. eingeengt 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}. – ^{1}H-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}. – ^{1}H-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=5Hz, 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}. – ^{1}H-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^+-NH_3). – ^{1}H-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]

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) *317*, 962–964 (1984)

Thiolkatalysierte Hydrolyse von Acetylsalizylsäure

Hydrolysis of Acetylsalicylic Acid Catalyzed by Thiols

Gerd Folkers*)+, Dae W. Chang++ und Herrmann J. Roth+

+ Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, 7400 Tübingen;
++ Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich
Eingegangen am 28. Mai 1984

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Acylgruppenübertragung[1] wird Acetylsalicylsäure (ASS) als potentieller Acylgruppendonator eingesetzt. Acceptorfunktion haben Thiole, speziell Cystein. Im Organismus übernimmt die Mercaptogruppe den Schutz vor cytotoxischen Effekten durch körperfremde Substanzen und ist an deren Entgiftung beteiligt. Beide Vorgänge erfordern eine Umsetzung im Sinne eines nukleophilen Angriffs auf das Substrat.

Uns interessierte in diesem Zusammenhang die Frage inwieweit die SH-Funktion die Hydrolyse der ASS zu katalysieren vermag; ein Problem, das u.W. in der kaum noch zu überblickenden ASS-Literatur bisher wenig berührt worden ist.

Kelly[2] diskutiert in seinem Übersichtsartikel dazu drei unterschiedliche Hydrolysemechanismen:

1. Unimolekularer Prozeß bei dem die Carboxylatgruppe als Nukleophil fungiert.
2. Allgemeine Säurekatalyse3. Allgemeine Basenkatalyse

Nach Untersuchungen von *Fersht* und *Kirby*[3,4] sowie von *Lasslo, Quintana, Johnson* und *Burkhard*[5] ist für die Hydrolyse der nicht derivatisierten ASS der Mechanismus der

0365-6233/84/1111-0962 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1984