

# Synthese und Struktur von Tetrahydropyrano[2,3-b]-[1,4]dioxinen<sup>1)</sup>

Bernhard Wunsch und Fritz Eiden\*

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

Eingegangen am 17. Februar 1989

Aus dem 6-Methoxypyranon **5** läßt sich mit 1,2-Ethandiol säurekatalysiert über das Dioxolanderivat **6** das Tetrahydro-cis-pyranodioxinon **7-cis** gewinnen. Mit 2-Mercaptoethanol reagiert **5** nach Basenzusatz zum Thioether **10**, der sich unter Säureeinfluß zu den cis- und trans-Tetrahydro-pyranooxathiinonen **11-cis** und **11-trans** cyclisieren läßt. Aus **5** und trans-1,2-Cyclohexandiol (**12**) entstehen die Dioxolanderivate **13** und **14**, die sich in die Octahydro-trioxaanthracenone **15** und **16** überführen lassen. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zufolge stimmen Konfiguration und Konformation von **6** und **7** mit der Pyranodioxanordnung in **13** und **15** überein.

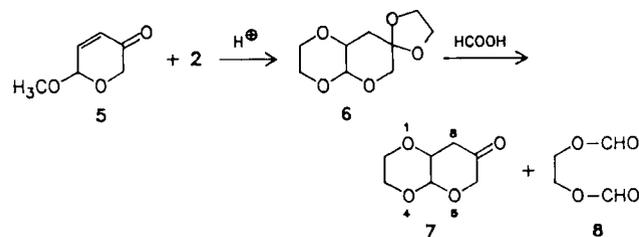
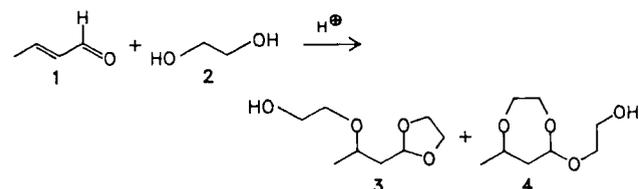
## Synthesis and Structure of Tetrahydropyrano[2,3-b]-[1,4]dioxines<sup>1)</sup>

Under acidic conditions the 6-methoxypyranone **5** and 1,2-ethanediol are converted via the dioxolane **6** to the tetrahydro-cis-pyranodioxinone **7-cis**. When **5** is treated with 2-mercaptoethanol and base the thioether **10** is isolated. Acid induced cyclisation of **10** yields the cis- and trans-tetrahydropyrano-oxathiinones **11-cis** and **11-trans**. Trans-1,2-cyclohexanediol (**12**) reacts with **5** to the dioxolane derivatives **13** and **14**, which can be transformed to the octahydro-trioxaanthracene derivatives **15** and **16**. The <sup>1</sup>H-NMR data show that configuration and conformation of **6** and **7** are in accordance with the pyranodioxane structure in **13** and **15**.

2-Enone können mit 1,2-Ethandiol (**2**) unter Addition und Acetalbildung reagieren. So setzt sich 2-Butenal (**1**) säurekatalysiert mit **2** zum Dioxolan **3** um; daneben entsteht in geringer Menge das 1,4-Dioxepin **4**<sup>2)</sup>.

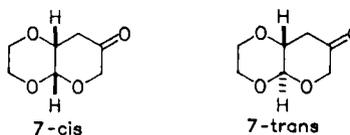
Wir haben im Zusammenhang mit der Synthese und der pharmakologischen Prüfung von Pyranderivaten das Enon **5**<sup>3)</sup> mit **2** umgesetzt und dabei ein farbloses, kristallines Produkt erhalten, dessen Analysen und Spektren zur Pyranodioxan-Formel **6** passen.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum tritt das Signal des Acetalprotons (in 4a-Stellung) bei 4.69 ppm als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 2 Hz auf, was für eine cis-Verknüpfung von Dioxan- und Pyranring spricht.

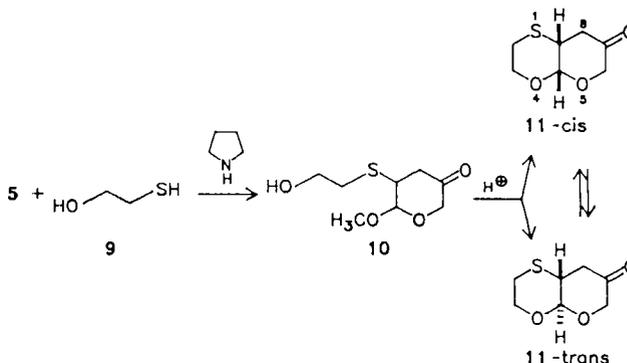


Durch Einwirken von Ameisensäure auf **6** gelang es dann, selektiv den Dioxolanring zu entfernen. Nach Abdestillieren des Ethylendiformiats (**8**) blieb das Pyranodioxanon **7** zurück. Auch hier zeigt das Signal des 4a-Protons im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum mit einer Kopplungskonstanten von 2 Hz eine cis-Verknüpfung der beiden Ringe an. Weder dc- noch spektroskopische Untersuchungen der ungereinigten

Ansätze gaben Hinweise auf die Bildung eines trans-Isomeren (**7-trans**). Offensichtlich ist das Pyranodioxansystem in **6** und **7** in der cis-Form trotz größerer sterischer Wechselwirkungen stabiler als in der trans-Form. Das läßt sich durch den "anomeren Effekt"<sup>4)</sup>, also den stabilisierenden Einfluß eines axial stehenden Sauerstoffatoms am Acetalzentrum erklären.



Mit 2-Mercaptoethanol (**9**) gelang es, **5** schrittweise umzusetzen: Mit Pyrrolidin als Katalysator entstand das Additionsprodukt **10**, das sich dann unter Chlorwasserstoffeinwirkung cyclisieren ließ. Das Reaktionsprodukt enthielt die beiden chromatographisch trennbaren cis- und trans-Pyranooxathiane **11-cis** und **11-trans**.



Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **11-trans** tritt das acetalische Proton bei 4.78 ppm als Dublett mit  $J = 8$  Hz auf; das paßt

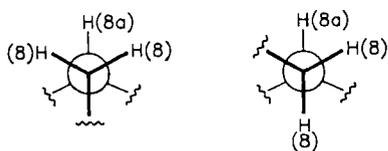
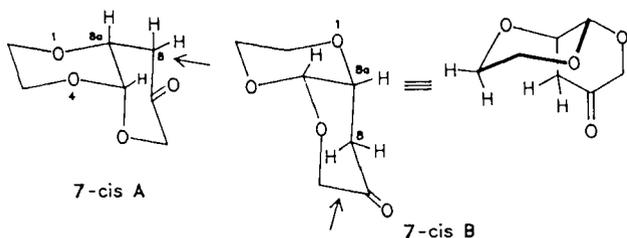
am besten zu einer trans-diaxialen Anordnung zweier benachbarter Protonen. Das Signal des 4a-Protons im Spektrum von **11-cis** spricht mit  $J < 1$  Hz für die cis-Stellung der 4a/8a-Protonen.

Beim jeweiligen Erhitzen von **11-cis** sowie **11-trans** in Benzol mit 4-Toluolsulfonsäure ließ sich dc eine Gleichgewichtseinstellung beobachten. Nach 6 Stunden waren die Chromatogramme der beiden Ansätze gleich und das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte, daß sich 94% **11-cis** neben 6% **11-trans** gebildet hatte.

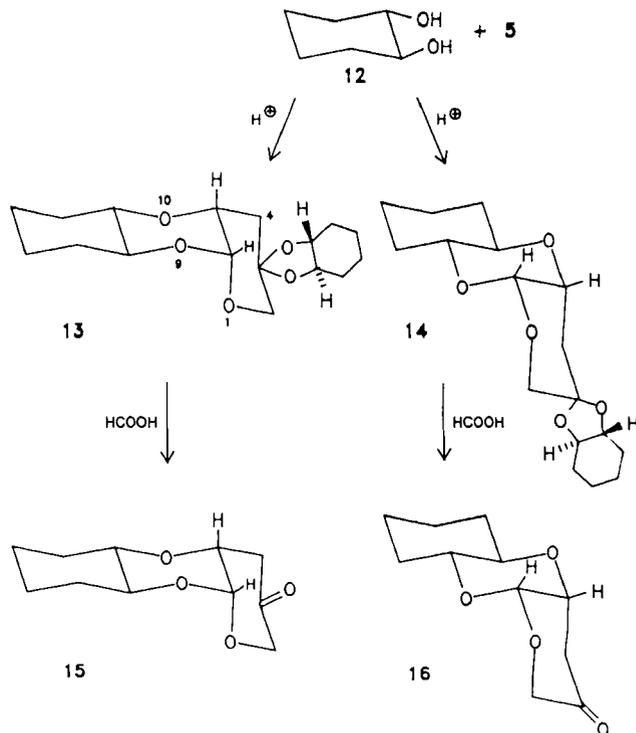
Den komplexen Aufspaltungsmustern der 2-, 3- und 6- $\text{CH}_2$ -Signale des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums zufolge liegt **7-cis** in fixierter Konformation vor. Das war nicht von vornherein zu erwarten, weil die beiden Sessel-Sesselkonformationen **7-cis A** und **7-cis B** einen stabilisierenden anomeren Effekt aufweisen sollten.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **7-cis** spricht für die Konformation **A**: Das Dublett des 8- $\text{CH}_2$ -Signals (2.69 ppm,  $J = 4$  Hz) zeigt bei gleicher Kopplung der beiden Protonen in 8-Position mit dem 8a-Proton einen gleichen Diederwinkel an (wie in der *Newman*-Projektions-Formel von **7-cis A** ersichtlich). In der **7-cis B**-Konformation steht ein Proton der 8- $\text{CH}_2$ -Gruppe fast antiperiplanar zum 8a-Proton: in diesem Falle wäre eine Kopplungskonstante von 8-10 Hz zu erwarten.

Die bevorzugte **A**-Konformation wird wahrscheinlich durch die räumliche Wechselwirkung zwischen den axial stehenden Protonen der  $\text{CH}_2$ -Gruppen in 2- und 8-Stellung verursacht.

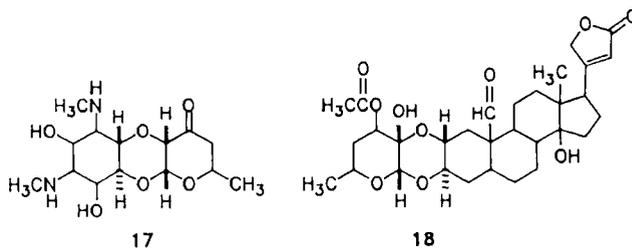


Zur genaueren Untersuchung der Konformation von Pyranodioxanen setzten wir **5** mit trans-1,2-Cyclohexandiol (**12**) um und erhielten die chromatographisch trennbaren Spiroverbindungen **13** und **14**. Die Hydrolyse des Dioxolanringes gelang wiederum mit Ameisensäure und führte zu den tricyclischen Ketonen **15** und **16**. Den vier Reaktionsprodukten **13**, **14**, **15** und **16** gemeinsam ist die cis-Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring: In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrern tritt das Acetalproton H-9a als Dublett mit  $J = 2-4$  Hz auf. Trans-verknüpfte Isomere waren wiederum nicht nachweisbar.



Beim Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrern des tricyclischen Ketons **15** und des bicyclischen Pyranodioxans **7-cis** fällt auf, daß die chemischen Verschiebungen, Multiplizitäten und Kopplungskonstanten aller Pyranprotonensignale gut übereinstimmen. Die Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring ist demnach im bicyclischen Keton **7-cis** die gleiche wie im Tricyclus **15**, und die Konformation von **7-cis A** stimmt mit der durch den Cyclohexanring fixierten Konformation von **15** überein. Ebenso entsprechen sich Konfiguration und Konformation von **7-cis B** und **16**.

Das von uns dargestellte tricyclische Keton **15** stimmt sowohl in der regio- als auch der stereochemischen Anordnung mit der Grundstruktur des Antibiotikums Spectinomycin **17**<sup>5)</sup> sowie des Cardiotonicums Asclepin **18**<sup>6)</sup> überein.



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit, Frau A. Dimmerling für die engagierte Mitarbeit im Laboratorium.

## Experimenteller Teil

2,3,8,8a-Tetrahydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7(6H)-on-ethylenacetal (**6**)

2.56 g (20 mmol) **5**, 3.10 g (50 mmol) **2**, eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure und 40 ml Benzol wurden 75 min am Wasserabscheider erhitzt.

Die Benzolschicht wurde erst mit 2proz. NaOH und dann mit H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt, der wäßrige Extrakt anschließend mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und destilliert. Das Destillat (Sdp.<sub>0,01</sub> 90-94°C) kristallisierte zu farblosen Kristallen Schmp. (Et<sub>2</sub>O) 56-56,5°, Ausb. 2.31 g (57.2%). C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (202.2) Ber. C 53.5 H 6.98 Gef. C 53.3 H 6.80 Molmasse 202 (ms).- IR (KBr): 2960; 1100; 1070 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.93 (dd, J = 14/5 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 14/6/2 Hz, 1H), 3.24-4.38 (m, 11H), 4.69 (d, J = 2 Hz, 1H).

#### 2,3,8,8a-Tetrahydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7(6H)-on (7-cis)

4.04 g (20 mmol) **6** wurden in 40 ml Ameisensäure (98-100%) 6 h bei RT gerührt. Dann wurde mit 120 ml H<sub>2</sub>O verdünnt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakt wurde zweimal mit je 100 ml 5proz. NaHCO<sub>3</sub> gewaschen, getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und i.Vak. eingeeengt. Durch Hochvakuumdestillation (die Badtemp. darf 50°C nicht übersteigen) wurde Ethylen-diformiat (**8**) abgetrennt (Sdp.<sub>0,05</sub> 26°). Farblose Kristalle (Et<sub>2</sub>O), Schmp. 67-67,5°C, Ausb. 1.56 g (49.3%). C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (158.2) Ber. C 53.2 H 6.37 Gef. C 53.1 H 6.32 Molmasse 158 (ms).- IR (KBr): 2910; 1720; 1100; 1080 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.69 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.40-4.34 (m, 5H), 4.15 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 2 Hz, 1H).

#### 5,6-Dihydro-5-(2-hydroxyethylthio)-6-methoxy-2H-pyran-3(4H)-on (10)

1.28 g (10 mmol) **5** und 0.78 g (10 mmol) **9** wurden in 50 ml Chloroform gelöst und mit 2 Tr. Pyrrolidin versetzt. Nach 8 h wurde i.Vak. abgedampft und das zurückbleibende farblose Öl destilliert. Sdp.<sub>0,1</sub> 40-65°, Ausb. 2.06 g (100% vor der Destillation). C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S (206.3) Ber. C 46.6 H 6.84 S 15.5 Gef. C 46.7 H 6.73 S 15.5 Molmasse 206 (ms).- IR (Film): 3450; 2840; 1730; 1070 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.46-3.12 (m, 5H, davon 1H H/D-Tausch), 3.12-3.41 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.80 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 4 Hz, 1H).

#### cis- und trans-2,3,8,8a-Tetrahydro-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]-oxathiin-7(6H)-on (11-cis und 11-trans)

In eine Lösung aus 2.06 g (10 mmol) **10** in 100 ml THF wurde 5 min unter Kühlung HCl-Gas eingeleitet. Nach 1 h bei RT wurde der Ansatz auf 100 g Eis gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakt wurde mit 100 ml 5proz. NaHCO<sub>3</sub> gewaschen, getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde am Chromatotron getrennt (4 mm-Platte; LM: Petrolether/Ethylacetat = 8 : 2; Fraktionen zu 20 ml). Zuerst wurde das cis-Isomer, dann das trans-Isomer eluiert.- **11-cis**: Farblose Kristalle (2-Propanol), Schmp. 67°, Ausb. 0.25 g (14.4%). C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S (174.2) Ber. C 48.3 H 5.79 S 18.4 Gef. C 48.2 H 5.73 S 18.5 Molmasse 174 (ms).- IR (KBr): 1715; 1065 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.23 (dt, J = 15/2.5 Hz, 1H), 2.62-3.33 (m, 4H), 3.73-4.69 (m, 2H), 3.93 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.20 (s-breit, 1H).- **11-trans**: Farblose Kristalle (2-Propanol), Schmp. 80°C, Ausb. 0.33 g (19.0%). C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S (174.2) Ber. C 48.3 H 5.79 S 18.4 Gef. C 48.2 H 5.75 S 18.5 Molmasse 174 (ms).- IR (KBr): 1725; 1095; 1070 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.15-3.41 (m, 5H), 4.00 (ddd, J = 12/12/2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.49 (ddd, J = 12/4/2 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 8 Hz, 1H).

#### Isomerisierung von 11-cis und 11-trans

a) 20 mg (0.11 mmol) **11-cis**, 1 mg p-Toluolsulfonsäure und 3 ml Benzol wurden 6 h rückfließend erhitzt. Zur Beobachtung der Isomerisierung wurde stündlich ein DC angefertigt (LM: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat = 9 : 1; Detektion; Vanillin/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)- b) 90 mg (0.52 mmol) **11-trans**, 20 mg p-Toluolsulfonsäure und 10 ml Benzol wurden rückfließend erhitzt. Durch stündliches DC (Bedingungen wie oben) wurde die Gleichgewichtseinstellung überwacht. Nach 6 h wurde mit 2 ml 2N-NaOH gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.Vak. eingeeengt. Mit Hilfe der Signale der acetalischen

Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) wurde das cis/trans-Isomerenverhältnis bestimmt: δ (ppm) = 5.20 (d, J = 1 Hz, 0.94 H); 4.78 (d, J = 8 Hz, 0.06 H).

#### 4a,5,6,7,8,8a,9a,10a-Octahydro-cis-4a-transoid-4a,10a-trans-10a-2H-1,9,10-trioxaanthracen-3(4H)-on-1,2-cyclohexylenacetal (**13**) und 4a,5,6,7,8,8a,9a,10a-Octahydro-cis-4a-cisoid-4a,10a-trans-10a-2H-1,9,10-trioxaanthracen-3(4H)-on-1,2-cyclohexylenacetal (**14**)

1.28 g (10 mmol) **5**, 2.44 g (21 mmol) **12**, eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure und 40 ml Benzol wurden 90 min am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Einengen i.Vak. wurden die beiden Produkte chromatographisch getrennt (Flash-Chromatographie; Säulendurchmesser = 5 cm; LM = Petrolether/Ethylacetat = 9 : 1; Fraktionen zu 20 ml). Zuerst wurde **13** eluiert. **13**: Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 182-183°, Ausb. 0.75 g (24.2%). C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (310.4) Ber. C 65.8 H 8.44 Gef. C 65.9 H 8.38 Molmasse 310 (ms).- IR (KBr): 2950; 1090 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.07-2.83 (m, 18H), 3.04-4.37 (m, 7H), 5.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H). **14**: Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 112-113°C, Ausb. 1.18 g (38.1%). C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (310.4) Ber. C 65.8 H 8.44 Gef. C 65.6 H 8.42 Molmasse 310 (ms).- IR (KBr): 2940; 1120 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR ((CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.09-2.58 (m, 18H), 3.00-4.26 (m, 7H), 4.76 (d, J = 0.5 Hz, 1H).

#### 4a,5,6,7,8,8a,9a,10a-Octahydro-cis-4a-transoid-4a,10a-trans-10a-2H-1,9,10-trioxaanthracen-3(4H)-on (**15**)

1.21 g (3.9 mmol) **13** wurde 24 h in 10 ml Ameisensäure gerührt. Dann wurde mit H<sub>2</sub>O verdünnt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakte wurden zweimal mit je 25 ml 5proz. NaHCO<sub>3</sub> gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde sc gereinigt (Säulendurchmesser 2.7 cm; Füllhöhe 22 cm; LM : Petrolether/Ethylacetat = 8 : 2; Fraktionen zu 15 ml). Farblose Kristalle (2-Propanol), Schmp. 88-90°, Ausb. 0.09 g (10.9%). C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (212.3) Ber. C 62.3 H 7.60 Gef. C 62.3 H 7.60 Molmasse 212 (ms).- IR (KBr): 2950; 1730; 1090 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0.77-2.24 (m, 8H), 2.71 (dd, J = 16/8 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 16/8 Hz, 1H), 3.18-3.63 (m, 2H), 3.87 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.31 (ddd, J = 8/8/3.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

#### 4a,5,6,7,8,8a,9a,10a-Octahydro-cis-4a-cisoid-4a,10a-trans-10a-2H-1,9,10-trioxaanthracen-3(4H)-on (**16**)

1.65 g (5.3 mmol) **14** wurden in 15 ml Ameisensäure 52 h gerührt. Dann wurden 50 ml H<sub>2</sub>O zugegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach zweimaligem Waschen mit je 25 ml 5proz. NaHCO<sub>3</sub> wurden die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakte getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde sc gereinigt (Säulendurchmesser 2.7 cm; Füllhöhe 21 cm; LM: Petrolether/Ethylacetat = 8 : 2; Fraktionen zu 15 ml). Farblose Kristalle (2-Propanol), Schmp. 117°, Ausb. 0.18 g (16.1%). C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (212.3) Ber. C 62.3 H 7.60 Gef. C 62.3 H 7.59 Molmasse 212 (ms).- IR (KBr): 2950; 1720; 1090 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.02-2.33 (m, 8H), 2.67 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.07-3.93 (m, 2H), 4.14 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.22 (td, J = 3.5/2.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

## Literatur

- 1 129. Mitt. über Untersuchungen an Pyranderivaten; 128. Mitt.: F. Eiden und A. Eckle, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 617 (1989).
- 2 A. Plasecki, Tetrahedron 40, 4893 (1984); A. Plasecki und B. Burczyk, J. Prakt. Chem. 327, 543 (1985).
- 3 F. Eiden und B. Wunsch, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 886 (1986).
- 4 B. Testa, Grundlagen der Stereochemie, S. 21, Verlag Chemie, Weinheim, 1983; P. Deslongchamps, Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry, S. 4, Pergamon Press, Oxford-New York 1984.
- 5 B.J. Culliton, Science 194, 1395 (1976); The Merck Index, 10.Ed., S. 1251, Merck & Co. Inc. Rahway 1983.
- 6 V.P. Arya, Drugs of the Future 4, 249 (1979). [Ph641]