

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 385–398 (1980)

Untersuchungen an 1,3-Dicarbonylverbindungen, 14. Mitt.¹⁾

4-Oxo-4*H*-[1]benzofuro[3,2-*b*]pyrane und 4-Oxo-4*H*[1]benzothieno[3,2-*b*]pyrane

Klaus Görlitzer^{*)**)} und Ekkehard Engler^{***)}

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2/4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 1. August 1979

Die 1,3-Dicarbonylverbindungen **1** kondensieren mit Oxalsäurediestern zu den 1,3,5,6-Tetracarboxylverbindungen **2**, die unter milden alkalischen Bedingungen zu den Ketocarbonsäuren **3** hydrolysieren. **2** und **3** cyclisieren beim Erhitzen in mit HCl gesättigten Alkoholen zu den 4-Pyron-2-carbonsäureestern **4**. Aus **4** erhält man die Säuren **5**, die sich mit Chinolin/Kupfer zu den heterocyclischen Grundkörpern **6** decarboxylieren lassen. **6b** ist auch durch Umsetzung von **1b** mit Dimethylformamid/dimethylacetal (DMFDMA) und Behandlung des Produkts **8b** mit Säuren zugänglich, während aus **1a** mit DMFDMA das Derivat **7a** erhalten wird. Aus **4** werden mit Ammoniak die Säureamide **10**, aus **6** mit Dimethylsulfat/HClO₄ die Pyryliumsalze **11** hergestellt. **4** und **6** reagieren mit P₄S₁₀ zu den Thiocarbonylverbindungen **12** und **13**. Kondensation von **2** mit Orthoameisensäureethylester/Acetanhydrid ergibt die 4-Pyron-3-ketocarbonsäureester **14**. **14b** konnte zur Ketocarbonsäure **15b** verseift und diese zur 4-Pyron-3-carbonsäure **16b** oxidativ decarbonyliert werden.

1,3-Dicarbonyl Compounds, XIV: 4-Oxo-4*H*-[1]benzofuro[3,2-*b*]pyranes and 4-Oxo-4*H*-[1]benzothieno[3,2-*b*]pyranes

The 1,3-dicarbonyl compounds **1** condense with dialkyl oxalates to form the 1,3,5,6-tetracarboxyl compounds **2**, which hydrolyze under mildly alkaline conditions to give the ketocarboxylic acids **3**. Compounds **2** and **3** cyclize on heating with alcohols, saturated with HCl, to yield the alkyl 4-pyrone-2-carboxylates **4**. The acids **5**, obtained from **4**, decarboxylate on heating with quinoline/copper to give the heterocycles **6**. Compound **6b** is also obtained from **1b** by reaction with *N,N*-dimethylformamide/dimethyl acetal (DMFDMA) and treatment with acid of the product **8b**, whereas **1a** and DMFDMA give the derivative **7a**. Compounds **4** were characterized in the form of their amides **10**. The pyrylium salts **11** were obtained from **6** by reaction with dimethyl sulfate/HClO₄.

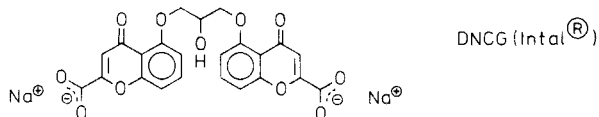
0365-6233/80/0505-0385 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980

Compounds **4** and **6** are converted to the thiocarbonyl compounds **12** and **13** by reaction with P_4S_{10} . Condensation of **2** with triethyl orthoformate/acetic anhydride yields the alkyl 4-pyrone-3-ketocarboxylates **14**. Compound **15b**, formed by hydrolysis from **14b**, afforded the 4-pyrone-3-carboxylic acid **16b** by oxidative decarbonylation.

Auf der Suche nach antianaphylaktisch und antiallergisch wirksamen Verbindungen, insbesondere unter dem Aspekt der Anwendbarkeit als Antiasthmatica, synthetisierten *Wright und Johnson*²⁾ (The Upjohn Company) die anellierte 4-Pyron-2-carbonsäuren **5**.

2-Acetyl-3-hydroxy-benzo[b]furan³⁾ (**1a**) bzw. 2-Acetyl-3-hydroxy-benzo[b]-thiophen⁴⁾ (**1b**) wurde mit Oxalsäurediethylester in ethanolischer NaOEt-Lösung 15 h erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde durch Erhitzen mit ethanolischer HCl zu den anellierte 4-Pyron-2-carbonsäureestern **4** cyclisiert. Schonende alkalische Hydrolyse lieferte schließlich die Carbonsäuren **5**. Die aktivere der beiden Substanzen, 4-Oxo-4*H*-[1]benzothieno[3,2-*b*]pyron-2-carbonsäure (**5b**), erwies sich in ihrer Fähigkeit, die passive cutane Anaphylaxie-Reaktion (PCA-Test) bei Ratten zu hemmen, als halb so wirksam wie die Standardsubstanz, das Dinatriumsalz der Cromoglicinsäure (DNCG), Intal®.

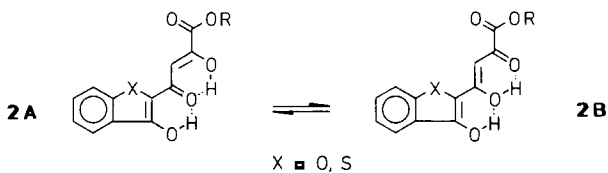
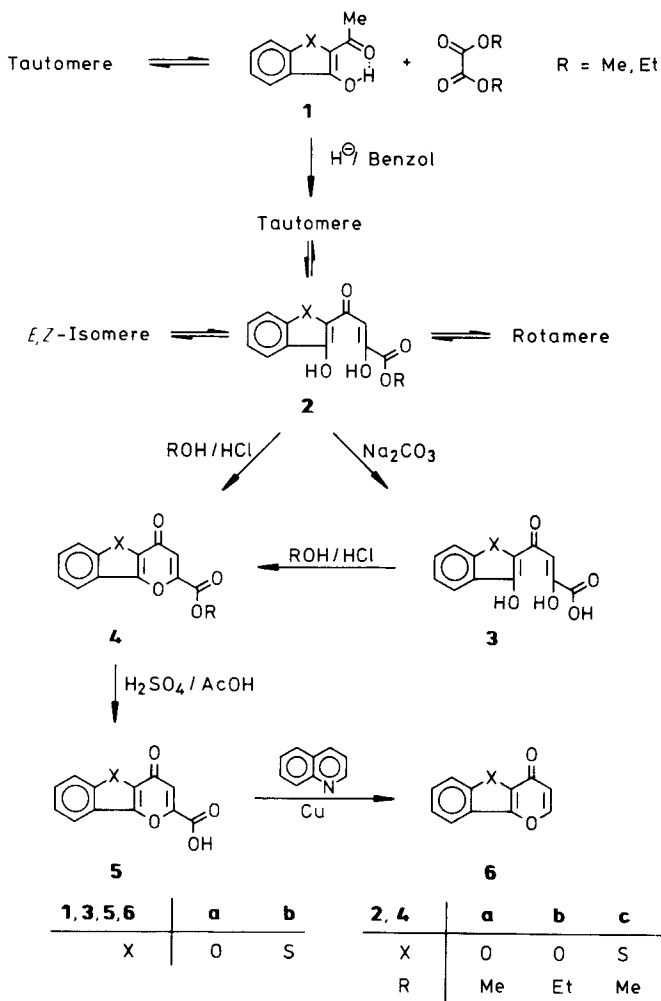


Im aktiven cutanen Anaphylaxie-Test (ACA-Test) bei Rhesusaffen war die Substanz jedoch 18mal und bei der *Prausnitz-Küstner*-Reaktion 3mal wirksamer als DNCG²⁾.

Wir interessierten uns im Rahmen von Untersuchungen an 1,3-Dicarbonylverbindungen für die bisher nicht bekannten polyfunktionellen 1,3,5,6-Tetracarbonylverbindungen **2**, die heterocyclischen Grundkörper **6** sowie deren Eigenschaften und Reaktionen. Wir haben zunächst versucht, die Synthese der beschriebenen anellierte 4-Pyron-2-carbonsäuren **5** nachzuvollziehen, scheiterten jedoch und nutzten dann positive Erfahrungen aus dem Arbeitskreis von *Eiden*⁵⁾.

Durch Umsetzung von 1 mol der 1,3-Dicarbonylverbindungen **1** mit 1.5 mol Oxalsäurediester in einer Suspension von 4 mol NaH in Benzol und 4stdg. Erhitzen gelang es uns, die 1,3,5,6-Tetracarbonylverbindungen **2** rein darzustellen.

Für **2** lassen sich insgesamt acht tautomere Strukturen sowie *E,Z*-Isomere und Rotamere formulieren. Aufgrund der ¹H-NMR-Spektren scheiden fünf tautomere Strukturen von vornherein aus, da weder ein Signal für ein Methin-Proton an einem gesättigten C-Atom noch das AB-System einer Methylen-Gruppe registriert wird. Statt dessen tritt das Singulett für ein olefinisches Proton auf. Unter der Prämisse, daß die Verbindungen **2** eine endocyclische Doppelbindung unter Erhalt der Benzofuran- bzw. Benzothiophen-Partialstruktur besitzen dürften, kommen nur die Tautomere **2A** und **2B** in Betracht, zwischen denen ¹H- und ¹³C-nmr-spektroskopisch ohne weiteres nicht unterschieden werden kann.

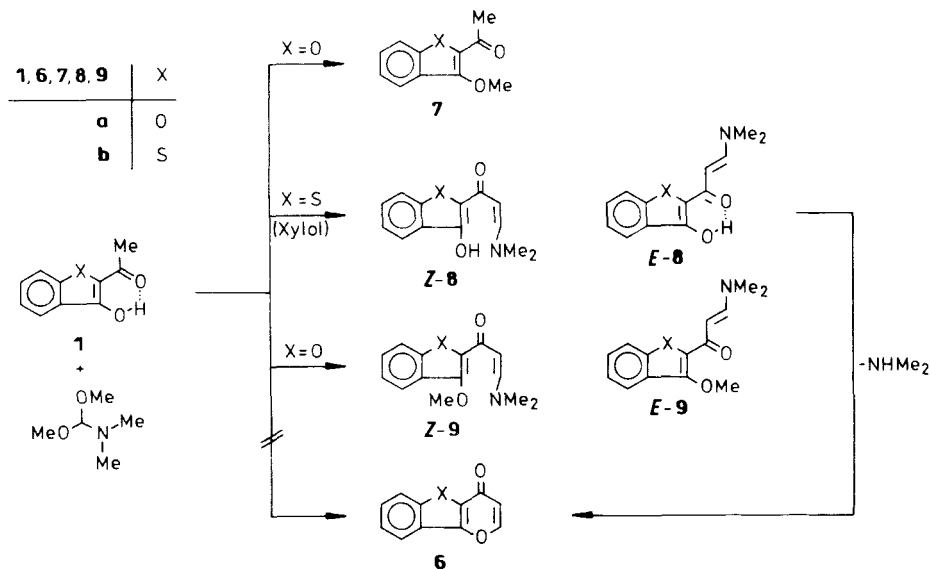


Bei der Aufarbeitung der Rohprodukte von **2** haben wir zuerst zwecks Abtrennung noch vorhandener Ausgangsprodukte **1** mit Sodalösung gearbeitet. Unter diesen Bedingungen wurden jedoch durch Verseifung der α -Ketocarbonsäureester **2** die Ketocarbonsäuren **3** gebildet.

Durch 1stdg. Erhitzen von **2** oder **3** in mit HCl gesättigten Alkoholen erhielten wir infolge Dehydratisierung bzw. zusätzlicher Veresterung die 4-Pyron-2-carbonsäureester **4**. Die Carbonsäuren **5** gewinnt man am zweckmäßigsten durch saure Hydrolyse der Ester **4**, d. h. Erhitzen mit Eisessig und 20proz. H_2SO_4 . Durch Erhitzen der Carbonsäuren **5** in Chinolin nach Zusatz von Cu-Pulver trat Decarboxylierung unter Bildung der heterocyclischen Grundkörper **6** ein.

Die anellierte 4-Pyrone **6** sollten aus **1** auch auf einfacherem Wege entsprechend der Chromon-Synthese von Föhlisch⁶⁾ zugänglich sein.

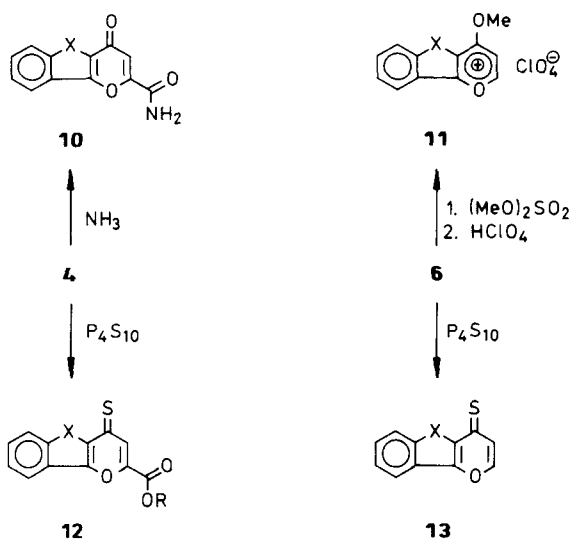
Setzt man die 1,3-Dicarbonylverbindungen **1** mit N,N-Dimethylformamiddimethylacetal (DMFDMA) um, so sind prinzipiell vier Reaktionsprodukte in Betracht zu ziehen. Carbonsäuren reagieren mit DMFDMA zu Carbonsäureestern, Phenole zu Phenolethern, so daß aus den vinylogenen Carbonsäuren **1** die vinylogenen Carbonsäureester **7** entstehen können. Andererseits können die heteroanalogen Formylierungsprodukte **8** gebildet werden. Wenn das für die Bildung von **7** bzw. **8** Geschilderte zugleich eintritt, sind Substanzen der Struktur **9** zu erwarten. Schließlich können über **8** thermisch unter Amin-Eliminierung die anellierte Pyrone **6** resultieren.



Wir haben die Föhlisch-Synthese in einer Reihe von Variationen durchgeführt, aber nur in zwei Fällen kristalline Produkte isolieren können. Setzt man **1a** mit DMFDMA in Xylol

um, so fällt **7a** an, bei höherer Temperatur ohne Lösungsmittel ist im Rohprodukt **9a** nur ms nachweisbar.

Mit **1b** und DMFDMA in Xylol bei höherer Temperatur erhält man in guter Ausbeute **8b**. **8b** liegt als *E*-Isomer vor, wie die Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen mit $J = 12$ Hz beweisen. **8b** konnte durch Erhitzen mit verd. H_2SO_4 zum Pyron **6b** cyclisiert werden, das mit dem nach dem Oxalester-Verfahren dargestellten Produkt identisch ist.



6, 10, 11, 13	X
a	O
b	S

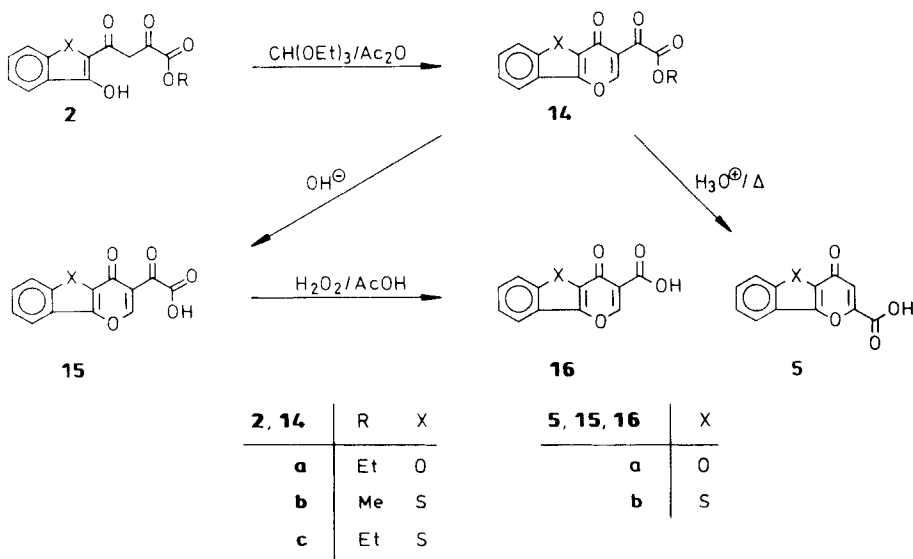
4, 12	R	X
a	Me	O
b	Et	O
c	Me	S
d	Et	S

Zur weiteren Charakterisierung haben wir die Ester **4** mit Ammoniak zu den Säureamiden **10** und die Pyrone **6** durch Reaktion mit Dimethylsulfat und Perchlorsäure zu den Pyryliumperchloraten **11** umgesetzt. Durch Behandlung mit P_4S_{10} läßt sich der Carbonyl-Sauerstoff in den Pyronen **4** und **6** durch Schwefel austauschen, und es werden die Thiocarbonyl-Verbindungen **12** und **13** gebildet.

In den Verbindungen **12** und **13** fehlt die 4-Pyron-Carbonyl-Valenzschwingung, in den Elektronen-Spektren ist das langwelligste Maximum um durchschnittlich 80 nm bathochrom verschoben.

Die polyfunktionellen Zwischenprodukte **2** sind interessante Ausgangssubstanzen für die Synthese verschiedenster Heterocyklen. Auch die mit **4** isomeren 4-Pyron-3-carbonsäuren **16** sollten aus **2** darstellbar sein. Aus **2** erhält man mit Orthoameisensäureethylester/Acetanhydrid nach *Claisen*^{7,8)} über eine Ethoxymethylen-Verbindung und erneute Ethanol-Abspaltung unter Cyclisierung die 4-Pyron-3-ketocarbonsäureester **14**. **14b** ließ sich durch vorsichtige alkalische Hydrolyse zu **15b** umsetzen. Aus **15b** ließ sich in nahezu quantitativer Ausbeute durch Versetzen mit H_2O_2 in Eisessig die 4-Pyron-3-carbonsäure **16b** darstellen.

Beim Versuch, die 4-Pyron-3-ketocarbonsäuren **15** aus **14** durch saure Hydrolyse zu gewinnen, erhielten wir überraschenderweise die 4-Pyron-2-carbonsäuren **5**. Begünstigt durch den starken Elektronenzug des 3-Acyl-Substituenten in **14** tritt vermutlich zunächst die Öffnung des Pyronrings ein. Anschließende Ketonspaltung unter Bildung von **2** und Ameisensäure, gefolgt von Esterhydrolyse und Recyclisierung könnte dann zu **5** führen.



Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop (unkorr.); *Elementaranalysen*: Analytische Abteilung des Instituts für Pharmazie, FU Berlin; *MS*: CH-7A Varian MAT; $^1\text{H-NMR}$: Bruker WP-60; *IR*: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297; *UV*: Beckman DK-1A und DB-G.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 1,3,5,6-Tetracarbonylverbindungen **2** (AAV 1)

20 mmol der 1,3-Dicarbonylverbindung **1** wird zu einer Suspension von 60 mmol Natriumhydrid in 100 ml Benzol gegeben. Man startet die Reaktion durch Zugabe von 2 Tropfen MeOH bzw. EtOH

Tab. 1: Spektroskopische Daten der Verbindungen **2, 3, 4, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15b** und **16b**

	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ (ppm)	IR (KBr); ν̄ (cm ⁻¹)	UV (MeOH); λ _{max} : nm (log ε)
2a	3.93 (s, 3H, CH ₃), 6.93 (s, 1H), 7.2–7.9 (m, 4H, arom.), 11.0 (s, 2H, OH, br.)	1600 (C=C), 1630 (CO, Keton), 1728 (CO, Ester)	203 (4.26), 319 (4.08), 376 (4.21)
2b	1.41 (t, 3H, CH ₃ , J = 7), 4.40 (q, 2H, CH ₂ , J = 7), 6.90 (s, 1H), 7.2–7.9 (m, 4H, arom.), 11.0 (s, 2H, OH, br.)	1610 (C=C), 1620 (CO, Keton), 1718 (CO, Ester)	202 (4.15), 318 (4.03), 377 (4.11)
2c	3.94 (s, 3H, CH ₃), 6.53 (s, 1H), 7.4–8.0 (m, 4H, arom.), 11.8 (s, 1H, OH), 13.5 (s, 1H, OH)	1600 (C=C), 1630 (CO, Keton), 1730 (CO, Ester)	204 (4.33), 262 (4.12), 303 (4.11), 343 (4.02)
2d	1.42 (t, 3H, CH ₃ , J = 7), 4.41 (q, 2H, CH ₂ , J = 7), 6.52 (s, 1H), 7.4–8.0 (m, 4H, arom.), 11.9 (s, 2H, OH, br.)	1590 (C=C), 1618 (CO, Keton), 1723 (CO, Ester)	203 (4.34), 262 (4.03), 303 (4.04), 343 (3.98)
3a*	7.23 (s, 1H), 7.3–7.7 (m, 3H, arom.), 8.05 (mc, 1H, arom.), 12.8 (s, 3H, OH, br.)	1590 (C=C), 1610 (CO, Keton), 1705 (CO, Säure), 2500–3300 (OH)	204 (4.26), 243 (3.86), 372 (4.32)
3b	7.09 (s, 1H), 7.4–8.3 (m, 4H, arom.), 11.8 (s, 3H, OH, br.)	1600 (C=C), 1618 (CO, Keton), 1705 (CO, Säure), 2500–3300 (OH)	204 (4.36), 262 (4.16), 304 (4.10), 346 (4.00)
4a	4.05 (s, 3H, CH ₃), 7.40 (s, 1H), 7.5–8.1 (m, 4H, arom.)	1588 (C=C), 1655 (CO, Pyron), 1740 (CO, Ester)	216 (4.41), 243 (4.08), 301 (4.28)
4c	4.05 (s, 3H, CH ₃), 7.37 (s, 1H), 7.4–8.3 (m, 4H, arom.)	1605 (C=C), 1640 (CO, Pyron), 1750 (CO, Ester)	217 (4.41), 229 (4.36), 236 (4.37), 251 (4.26), 300 (4.19), 335 (3.89)
6a	6.60 (d, 1H, H-3, J = 5.5), 7.3–7.9 (m, 4H, arom.), 7.94 (d, 1H, H-2, J = 5.5)	1615 (C=C), 1645 (CO, Pyron)	206 (4.37), 289 (4.41)
6b	6.51 (d, 1H, H-3, J = 5.5), 7.4–7.9 (m, 4H, arom.), 8.01 (d, 1H, H-2, J = 5.5)	1600 (C=C), 1635 (CO, Pyron)	248 (4.34), 291 (4.30), 324 (3.89)

Tab. 1 (Fortsetzung)

	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ (ppm)	IR (KBr); ν̃ (cm ⁻¹)	UV (MeOH); λ _{max} : nm (log ε)
10a*	7.16 (s, 1H, H-3), 7.5–8.7 (m, 4H, arom., und 2 NH)	1630 (CO, Pyron), 1675 (CO, Amid II), 1710 (CO, Amid I), 3160, 3340 (NH)	217 (4.32), 242 (4.02), 300 (4.23)
10b*	7.01 (s, 1H, H-3), 7.5–8.8 (m, 4H, arom., und 2 NH)	1620 (CO, Pyron), 1665 (CO, Amid II), 1710 (CO, Amid I), 3180, 3380 (NH)	218 (4.40), 232 (4.36), 248 (4.26), 298 (4.19), 331 (3.83)
11a ^{1,2}	4.83 (s, 3H, CH ₃), 7.5–8.5 (m, 4H, arom.), 7.74 (d, 1H, H-3, J = 5.5), 9.03 (d, 1H, H-2, J = 5.5)	1612 (C=C), 1645	226 (4.18), 286 (4.27), 298 (4.25), 324 (3.86)
11b ^{1,2}	4.62 (s, 3H, CH ₃), 7.8–8.6 (m, 4H, arom.), 7.90 (d, 1H, H-3, J = 5.5), 9.20 (d, 1H, H-2, J = 5.5)	1605 (C=C), 1645	229 (4.29), 250 (4.23), 279 (4.00), 291 (4.08), 305 (3.98), 325 (3.98)
12a	4.08 (s, 3H, CH ₃), 7.3–7.8 (m, 4H, arom.), 7.99 (s, 1H, H-3)	1610 (C=C), 1742 (CO, Ester)	227 (4.15), 310 (4.14), 390 (4.27)
12b	1.47 (t, 3H, CH ₃ , J = 7), 4.50 (q, 2H, CH ₂ , J = 7), 7.3–8.1 (m, 4H, arom.), 7.97 (s, 1H, H-3)	1620 (C=C), 1740 (CO, Ester)	226 (4.21), 308 (4.19), 390 (4.33)
12c	4.06 (s, 3H, CH ₃), 7.4–8.4 (m, 4H, arom.), 7.85 (s, 1H, H-3)	1600 (C=C), 1755 (CO, Ester)	286 (3.97), 310 (4.12), 401 (4.25)
12d	1.48 (t, 3H, CH ₃ , J = 7), 4.53 (q, 2H, CH ₂ , J = 7), 7.4–8.4 (m, 4H, arom.), 7.88 (s, 1H, H-3)	1600 (C=C), 1735 (CO, Ester)	286 (4.02), 310 (4.14), 401 (4.26)
13a	7.26 (d, 1H, H-3, J = 5.5), 7.3–8.0 (m, 4H, arom.), 7.91 (d, 1H, H-2, J = 5.5)	1618 (C=C)	297 (4.03), 307 (4.04), 372 (4.41)
13b	7.13 (d, 1H, H-3, J = 5.5), 7.3–8.1 (m, 4H, arom.), 7.72 (d, 1H, H-2, J = 5.5)	1600 (C=C)	261 (3.50), 270 (3.51), 299 (3.87), 379 (4.22)

Tab. 1 (Fortsetzung)

	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ (ppm)	IR (KBr); ν̃ (cm ⁻¹)	UV (MeOH); λ _{max} : nm (log ε)
14a	1.48 (t, 3H, CH ₃ , J = 7), 4.52 (q, 2H, CH ₂ , J = 7), 7.4–8.1 (m, 4H, arom.), 8.68 (s, 1H, H-2)	1618 (C=C), 1655 (CO, Pyron), 1690 (CO, Keton), 1750 (CO, Ester)	207 (4.29), 288 (4.33), 362 (3.73)
14b	4.07 (s, 3H, CH ₃), 7.5–8.3 (m, 4H, arom.), 8.78 (s, 1H, H-2)	1605 (C=C), 1640 (CO, Pyron), 1712 (CO, Keton), 1738 (CO, Ester)	249 (4.29), 290 (4.25), 328 (3.95), 366 (3.71)
14c	1.42 (t, 3H, CH ₃ , J = 7), 4.39 (q, 2H, CH ₂ , J = 7), 7.4–8.2 (m, 4H, arom.), 8.68 (s, 1H, H-2)	1618 (C=C), 1655 (CO, Pyron), 1690 (CO, Keton), 1750 (CO, Ester)	251 (4.27), 292 (4.22), 330 (3.94), 366 (3.67)
15b*	7.5–8.3 (m, 4H, arom.), 9.16 (s, 1H, H-2), 12.5 (s, 1H, OH, br.)	1600 (C=C), 1640 (CO, Pyron), 1690 (CO, Keton), 1755 (CO, Säure)	249 (4.32), 290 (4.25), 324 (3.87),
16b*	7.6–8.3 (m, 4H, arom.), 9.18 (s, 1H, H-2), 13.3 (s, 1H, OH, br.)	1605 (C=C), 1635 (CO, Pyron), 1745 (CO, Säure), 2500–3300 (OH)	248 (4.22), 291 (4.19), 321 (3.89)

* Die Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums erfolgte in [D₆]DMSO.

1 Die Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums erfolgte in [D]TFA.

2 Die Aufnahme des UV-Spektrums erfolgte in Dioxan.

und erhitzt 15 min rückfließend. Nun tropft man langsam unter Rühren 30 mmol Oxalsäuredimethyl- bzw. -diethylester hinzu und erhitzt weitere 4 h unter Rückfluß zum Sieden. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Ether gewaschen und in kalte 5proz. HCl eingetragen. Das Präcipitat wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 1,3,5,6-Tetracarbonylverbindungen **3** (AAV 2)

Man verfährt nach AAV 1. Der nach dem Ansäuern mit HCl erhaltene Niederschlag wird in CHCl₃ aufgenommen und die organische Phase mehrmals mit 5proz. Na₂CO₃-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten alkalischen Lösungen werden mit 3 N-HCl angesäuert. Man kristallisiert aus Eisessig um.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Pyron-2-carbonsäureester **4** (AAV 3)

10 mmol 1,3,5,6-Tetracarbonylverbindung **2** bzw. **3** werden in 20 ml HCl-gesättigtem Alkohol (MeOH bzw. EtOH) 30 bis 60 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Cyclisierungsprodukt fällt beim Erkalten aus und wird aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Pyron-2-carbonsäuren 5 (AAV 4)

10 mmol **4** werden in einem Gemisch aus 50 ml Eisessig und 50 ml 20proz. H_2SO_4 1 bis 6 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird aus Eisessig umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Pyrone 6 (AAV 5)

5 mmol **5** werden in 30 ml Chinolin in Gegenwart von 100 mg Cu-Pulver 1 h bei 190° im Ölbad (Badtemp.) erhitzt. Es wird heiß filtriert, mit Petrolether gefällt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Thiocarbonylierung anellierter Pyrone (AAV 6)

1 g gereinigtes P_4S_{10} wird in einem Mörser mit 500 mg Pyron-Derivat **4** oder **6** verrieben und mit 100 ml Toluol oder Xylol 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Es wird heiß filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 4-Pyron-3-glyoxylsäureestern 14 (AAV 7)

10 mmol **2** werden mit 20 mmol Orthoameisensäuretriethylester und 40 mmol Ac_2O im Ölbad innerhalb 4 h kontinuierlich von 100 auf 160° erhitzt. Das entstehende AcOEt wird laufend abdestilliert. Die Lösung wird eingengt und mit 50 ml Et_2O versetzt. Es wird aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Pyron-2-carbonsäureamide 10 (AAV 8)

10 mmol **4** werden in 50 ml EtOH gelöst, in der Wärme mit 60 ml 10proz. Ammoniak versetzt und noch 1 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Aus der Mutterlauge erhält man beim Ansäuern mit 3 N-HCl durch Hydrolyse gebildetes **5**.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyryliumperchlorate 11 (AAV 9)

1 g **6** wurde in 10 ml Dimethylsulfat 4 h unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der nach Zugabe von 200 ml Et_2O ausfallende Niederschlag wurde mit Et_2O gewaschen und in wenig MeOH gelöst. Nach Zugabe von 1 ml 70proz. HClO_4 wurde das Perchlorat mit Et_2O gefällt. Man kristallisiert aus MeOH/ Et_2O um.

2-Acetyl-3-methoxy-benzo[b]furan (7a)

10 mmol **1a** werden in 20 ml Xylol gelöst, auf $50\text{--}60^\circ$ erwärmt und langsam mit 10 mmol DMFDMA versetzt. Man erhitzt kurz zum Sieden und läßt erkalten. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. $91\text{--}93^\circ$ ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$); Ausb.: 30 % d. Th. IR (KBr): 1648 cm^{-1} (CO). UV (MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 223 (3.91), 233 (3.87), 302 nm (4.33). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.57 (s, 3H, CO- CH_3), 4.32 (s, 3H, OCH $_3$), 7.3–7.9 (m, 4H, arom.). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (190.2) Ber. C 69.5 H 5.30 Gef. C 69.2 H 5.35 Mol.-Masse 190 (ms).

(E)-1-(3-Hydroxy-benzo[b]thiophen-2-yl)-3-dimethylamino-2-propen-1-on (8b)

5 mmol **1b** werden mit 5 mmol DMFDMA in 15 ml Xylol 1 h auf 75° und dann weitere 45 min auf 120° erwärmt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand umkristallisiert. Rote Nadeln,

Schmp. 177° (EtOH); Ausb.: 45 % d. Th. IR (KBr): 1590 (C=C), 1630 cm⁻¹ (CO). UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 225 (4.19), 272 (4.01), 295 (3.82), 306 (3.84), 374 nm (4.42). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.05 (s, 6H, N-CH₃), 5.17 (d, 1H, CO-CH, J = 12), 7.3–7.6 (m, 4H, arom.), 7.82 (d, 1H, N-CH, J = 12), 12.3 (s, 1H, OH, br.). C₁₃H₁₃NO₂S (247.3) Ber. C 63.1 H 5.30 N 5.7 Gef. C 63.2 H 5.17 N 4.8 Mol.-Masse 247 (ms).

4-Oxo-4H-[1]benzothieno[3,2-b]pyran (**6b**)

Methode A: Nach AAV 5 (s. Tab. 2)

Methode B: 20 mmol **8b** werden in 20 ml 20proz. H₂SO₄ 75 min unter Rühren bei 100° (Badtemp.) erwärmt. Man filtriert heiß, läßt abkühlen, bewahrt über Nacht bei 0° auf und saugt ab. Farblose Kristalle, Schmp. 158° (EtOH); Ausb.: 50 % d. Th. Das IR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem nach AAV 5 dargestellten Produkt.

4-Oxo-4H-[1]benzothieno[3,2-b]pyran-3-glyoxylsäure (**15b**)

2 mmol **14b** werden 2 h in 10 ml 1.5proz. NaOH bei 60° gerührt. Nach dem Ansäuern fällt ein gelblicher Niederschlag aus.

4-Oxo-4H-[1]benzothieno[3,2-b]pyran-3-carbonsäure (**16b**)

10 mmol **15b** werden in AcOH unter Erwärmen gelöst und mit 10 ml 30proz. H₂O₂ versetzt. Man läßt über Nacht stehen und saugt ab.

Tab. 2: Analytische Daten der Verbindungen **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **10**, **11**, **12**, **13**, **14**, **15b** und **16b**

Substanz Summenformel (Mol.-Masse Ber.) M. ⁺ (ms) Gef.	Eigen- schaften Ausbeute (% d. Th.)	Schmp.° (Lösungs- mittel) AAV	Ber.: Gef.: C H
2a C ₁₃ H ₁₀ O ₆ (262.2) 262	gelbe Nadeln Fe ³⁺ : braun- oliv (45)	183–185 (EtOH/H ₂ O) 1	59.5 3.84 59.3 3.91
2b C ₁₄ H ₁₂ O ₆ (276.2) 276	gelbe Nadeln Fe ³⁺ : braun- oliv (49)	128–130 (EtOH/H ₂ O) 1	60.9 4.38 61.0 4.48
2c C ₁₃ H ₁₀ O ₅ S (278.3) 278	gelbe Nadeln Fe ³⁺ : oliv (46)	179–180 (EtOH/H ₂ O) 1	56.1 3.62 56.2 3.69
2d C ₁₄ H ₁₂ O ₅ S (292.3) 292	gelbe Nadeln Fe ³⁺ : oliv (45)	120–121 (EtOH/H ₂ O) 1	57.5 4.14 57.6 4.12

Tab. 2 (Fortsetzung)

Substanz Summenformel (Mol.-Masse Ber.) M. ⁺ (ms) Gef.	Eigen- schaften Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. ^o (Lösungs- mittel) AAV	Ber.: Gef.:	
			C	H
3a C ₁₂ H ₈ O ₆ (248.2) 248	gelbe Nadeln Fe ³⁺ : braun- oliv (55)	203–205 (AcOH) 2	58.1 58.0	3.25 3.36
3b C ₁₂ H ₈ O ₅ S (264.3) 264	gelbe Nadeln Fe ³⁺ : oliv (58)	304 (Zers.) (AcOH) 2	54.5 54.5	3.05 3.28
4a C ₁₃ H ₈ O ₅ (244.2) 244	farblose Kristalle (78)	157–158 (MeOH) 3	63.9 63.6	3.30 3.33
4b C ₁₄ H ₁₀ O ₅ (258.2) 258	farblose Plättchen (80)	136* (EtOH) 3	65.2 65.0	3.91 4.01
4c C ₁₃ H ₈ O ₄ S (260.3) 260	farblose Kristalle (80)	178–179 (MeOH) 3	60.0 60.0	3.10 3.17
4d C ₁₄ H ₁₀ O ₄ S (274.3) 274	farblose Plättchen (85)	160–161 ¹ (EtOH) 3	61.3 61.5	3.67 3.80
5a C ₁₂ H ₆ O ₅ (230.2) 230	farblose Kristalle (85)	289–291 ² (AcOH) 4	62.6 62.5	2.63 2.74
5b C ₁₂ H ₆ O ₄ S (246.2) 246	farblose Kristalle (90)	271 ³ (AcOH) 4	58.5 58.5	2.46 2.49
6a C ₁₁ H ₆ O ₃ (186.2) 186	farblose Kristalle (54)	147–148 (EtOH) 5	71.0 71.1	3.25 3.37
6b C ₁₁ H ₆ O ₂ S (202.2) 202	farblose Kristalle (52)	158–159 (EtOH) 5	65.3 65.3	2.99 3.18

Tab. 2 (Fortsetzung)

Substanz Summenformel (Mol.-Masse Ber.) M ⁺ (ms) Gef.	Eigen- schaften Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. ^o (Lösungs- mittel) AAV	Ber.: Gef.: C	H	N
10a C ₁₂ H ₇ NO ₄ (229.2)	farblose Kristalle (44)	290 (Zers.) (DMSO/H ₂ O) 8	62.9 62.9	3.08 3.21	6.1 5.9
10b C ₁₂ H ₇ NO ₃ S (245.3)	farblose Kristalle (46)	307–309 (AcOH) 8	58.8 59.2	2.88 2.67	5.7 6.0
11a C ₁₂ H ₉ ClO ₄ (300.7) —	farblose Kristalle (27)	169–170 (MeOH/Et ₂ O) 9	47.9 47.7	3.02 3.15	
11b C ₁₂ H ₉ ClO ₆ S (316.7) —	farblose Kristalle (25)	175–176 (EtOH/Et ₂ O) 9	45.5 45.3	2.86 2.78	
12a C ₁₃ H ₈ O ₄ S (260.3) 260	violette Kristalle (72)	196–198 (EtOH) 6	60.0 59.9	3.10 3.21	
12b C ₁₄ H ₁₀ O ₄ S (274.3) 274	braun- violette Kristalle (68)	163–165 (EtOH) 6	61.3 61.0	3.67 3.77	
12c C ₁₃ H ₈ O ₃ S ₂ (276.3) 276	braune Nadeln (45)	202–204 (EtOH) 6	56.5 56.5	2.92 3.07	
12d C ₁₄ H ₁₀ O ₃ S ₂ (290.4) 290	orange- braune Kristalle (50)	129–131 (EtOH) 6	57.9 57.7	3.47 3.58	
13a C ₁₁ H ₆ O ₂ S (202.2) 202	orange Nadeln (58)	228–230 (EtOH) 6	65.3 64.8	2.99 3.18	
13b C ₁₁ H ₆ OS ₂ (218.3) 218	braun- violette Nadeln	195–196 (EtOH) 6	60.5 60.3	2.77 2.89	

Tab. 2 (Fortsetzung)

Substanz Summenformel (Mol.-Masse Ber.) M. [†] (ms) Gef.	Eigen- schaften Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. ^o (Lösungs- mittel) AAV	Ber.: Gef.: C H
14a C ₁₅ H ₁₀ O ₆ (286.2) 286	farblose Kristalle (37)	153–154 (EtOH/Et ₂ O) 7	62.9 3.52 62.6 3.80
14b C ₁₄ H ₈ O ₅ S (288.3) 288	farblose Kristalle (40)	196–198 (EtOH/Et ₂ O) 7	58.3 2.80 58.2 2.93
14c C ₁₅ H ₁₀ O ₅ S (302.3) 302	farblose Kristalle (36)	162–164 (EtOH/Et ₂ O) 7	59.6 3.33 59.7 3.43
15b C ₁₃ H ₆ O ₅ S (274.3) 274	gelbliche Kristalle (60)	212–214 (AcOH)	56.9 2.21 56.1 2.29
16b C ₁₂ H ₆ O ₄ S (246.2) 246	farblose Kristalle (97)	235–238 (AcOH)	58.5 2.46 58.5 2.61

* Lit.²⁾: 135–136° ¹ Lit.²⁾: 158–159°; ² Lit.²⁾: 289°; ³ Lit.²⁾: 267°;

4-Pyron-2-carbonsäuren **5** durch saure Hydrolyse aus 4-Pyron-3-glyoxylsäureestern **14**

Man verfährt nach AAV 4. Ausb.: ca. 80 % d. Th. Die IR-Spektren sind deckungsgleich mit den nach AAV 4 aus **4** dargestellten Verbindungen.

Literatur

** Vorgetragen anlässlich der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Tübingen, 28. 9. 1978; ref. in Dtsch. Apoth. Ztg. 118, 1422 (1978).

*** Aus der Dissertation E. Engler, FU Berlin 1979.

13. Mitt.: K. Görlitzer und J. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 27 (1980).
- J. B. Wright und H. G. Johnson, J. Med. Chem. 16, 861 (1973).
- T. A. Geissman und A. Armen, J. Am. Chem. Soc. 77, 1623 (1955).
- K. Görlitzer, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 523 (1974).
- F. Eiden und H. Dobinsky, Justus Liebigs Ann. Chem. 1974, 1981.
- B. Föhlisch, Chem. Ber. 104, 348 (1971).
- L. Claisen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 26, 2739 (1893).
- F. Eiden und H. Haverland, Arch. Pharm. (Weinheim) 300, 806 (1967).

[Ph 149]