

1,2- und 1,4-Additionen methylen-aktiver Verbindungen an ein heterocyclisches Enaminon^{*)}

Werner Löwe^{*} und Anneliese Kradepohl¹⁾

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 16. November 1989

Die bisher unbekanntenen Oxathiinobenzopyranone **7a-c** und die Dibenzoxathiine **9c-d** werden durch 1,2- und 1,4-Additionen der methylen-aktiven Verbindungen **3a-d** an das heterocyclische Enaminon **2** erhalten. Reaktionswege werden vorgeschlagen.

1,2- and 1,4-Additions of Methylene-Active Compounds to a Heterocyclic Enaminone

The hitherto unknown oxathiinobenzopyranones **7a-c** and the dibenzoxathiines **9c-d** were synthesized by 1,2- and 1,4-additions of the methylene-active compounds **3a-d** to the heterocyclic enaminone **2**. Reaction pathways are proposed.

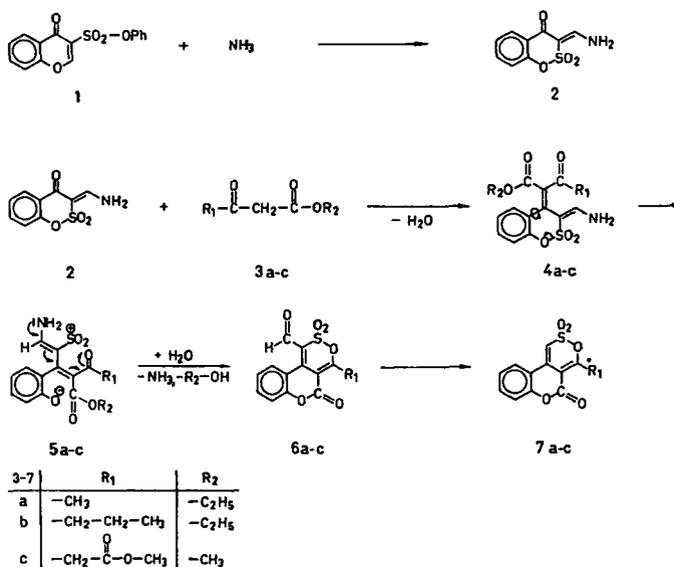
Das Sulton **2** mit Enaminonstruktur läßt sich aus dem Chromon-3-sulfonsäurephenylester (**1**) durch Umsetzung mit Ammoniumacetat in einer Ringtransformationsreaktion in guten Ausbeuten herstellen²⁾. Verbindung **2** besitzt als α,β -ungesättigte Carbonylverbindung zwei elektrophile Zentren: das Carbonyl-C-Atom und den exocyclischen Methinkohlenstoff.

Bei nucleophilen Additionen ist durch eine derartige Delokalisation die Reaktivität des Carbonyls vermindert, dafür kann aber auch eine Reaktion am β -C-Atom eintreten. Man beobachtet deshalb häufig eine Konkurrenz zwischen einer 1,2- und einer 1,4-Addition.

Setzt man das Enaminon **2** mit den methylen-aktiven Verbindungen **3a-c** in Gegenwart von Natriumacetat um, so erhält man sofort die tricyclischen Systeme **7a-c** mit Sulton- und Lactonstruktur.

Beweisend für **7a-c** sind neben Massenspektren und Elementaranalysen die IR-Absorptionen zwischen 1375 und 1380 cm^{-1} sowie 1170 und 1175 cm^{-1} (Sulton) und zwischen 1745 und 1760 cm^{-1} (Lacton). In den ¹H-NMR Spektren erscheint das Oxathiinomethin-Proton als Singulett im Bereich von 6.51 bis 6.68 ppm .

Geht man davon aus, daß stark nucleophile Reagenzien oft bevorzugt an die Carbonylgruppe addiert werden, so kann der Initialschritt der Reaktionsfolge, die zu **7a-c** führt, als eine 1,2-Addition formuliert werden (Schema 1). Die resultierenden Zwischenprodukte **4a-c** sind instabil, denn es erfolgt ein Bindungsbruch zwischen dem Sauerstoff und dem Schwefel. Die in der ringoffenen Form **5a-c** intermediär auftretende Aminodienon-Teilstruktur besitzt als "push-pull-Dien" einen elektronenreichen Ketonsauerstoff, der ei-



^{*)} Herrn Professor Dr. F. Eiden anlässlich seines 65. Geburtstages mit besten Wünschen gewidmet.

nen erneuten Sultonoringschluß garantiert. Daneben findet unter Beteiligung der Carbonsäureesterstruktur auch noch ein Lactonoringschluß statt. Im Verlauf dieser doppelten Umesterung wird eine Iminiumstruktur ausgebildet, die sich bei **6a-c** nach Hydrolyse als Formylgruppe wiederfindet. Eine thermische Deformylierung dieses aktivierten Aldehyds sollte schließlich zu den Tricyclen **7a-c** führen³⁾.

Bei der Umsetzung des Enaminons **2** mit dem 3-Oxopentandisäureester (**3c**) wurden drei Produkte erhalten: das erwähnte Oxathiinobenzopyranon **7c**, der Tricyclus **9c** und die Verbindung **10**, die durch Kondensation zweier Moleküle **3c** entstanden ist⁴⁾. Diese Verbindungen lassen sich mit präp. Schichtchromatographie trennen.

Nimmt man für die Bildung von **9c** im ersten Reaktionsschritt eine 1,4-Addition von **3c** an das β -C-Atom von **2** an, so entsteht aus dem Zwischenprodukt **8c-d** nach Ammoniakelimierung und nachfolgender Dehydratisierung die Verbindung **9c** (Schema 2).

Ausschließlich in diese Richtung läuft die Reaktion der Verbindung **2** mit dem 4-Methoxy-3-oxo-butansäureester **3d**. Hierbei wird als einziges Reaktionsprodukt das Dibenzoxathiin **9d** isoliert.

9c und **9d** zeigen in den IR-Spektren Ester-carbonylbanden zwischen 1730 und 1690 cm^{-1} und SO_2 -Absorptionen bei 1370 bzw. 1360 cm^{-1} und 1170 bzw. 1160 cm^{-1} . Die phenolischen Hydroxylgruppen werden in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren als breite Signale bei 11.5 ppm registriert.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linstrom-Block (unkorr.). - Elementaranalysen: Perkin-Elmer 240 B und 240 C Elementar Analyser. - $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker WM 250 und AC 300, δ_{TMS} -Skala (ppm). - IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektrophotometer 197, KBr-Preßlinge. - MS: Kratos MS25RF.

4-Methyl-5H-1,2-oxathiino[5,4-c][1]benzopyran-5-on-2,2-dioxid (**7a**) und 4-Propyl-5H-1,2-oxathiino[5,4-c][1]benzopyran-5-on-2,2-dioxid (**7b**)

Eine Mischung von 200 mg (0.9 mmol) **2**²⁾, 400 mg (3.0 mmol) Acetessigester (**3a**) bzw. 400 mg (2.5 mmol) 3-Oxo-hexansäureethylester (**3b**) und 200 mg Natriumacetat wird bei 135°C (Badtemp.) 1 h erhitzt. Nach dem Abkühlen der Schmelze werden nacheinander 4 ml Ethanol und 4 ml Was-

ser zugefügt. Der Ansatz bleibt dann 24 h stehen. Die anfallenden Niederschläge werden mit 50 proz. Ethanol gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

7a: Blaßgelbe Nadeln, Schmp. 187°C, Ausb. 100 mg (43%). - $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_5\text{S}$ (264.2) Ber. C 54.54, H 3.05 Gef. C 54.32 H 2.96. - MS: m/z 264 (65%, M^+). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3070 (=CH-); 1750 (CO); 1375; 1170 (SO_2) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.44 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 7.58-8.03 (m, 4H).

7b: Blaßgelbe Nadeln, Schmp. 133°C, Ausb. 52 mg (20%). - $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$ (292.3) Ber. C 57.53 H 4.14 Gef. C 57.29 H 4.18. - MS: m/z 292 (70%, M^+). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3068 (=CH-); 1745 (CO); 1375; 1173 (SO_2) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.0 (t, 3H, J = 3 Hz), 1.67 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, J = 2 Hz), 6.51 (s, 1H), 7.58-8.04 (m, 4H).

5-Oxo-5H-1,2-oxathiino[5,4-c][1]benzopyran-4-essigsäuremethylester-2,2-dioxid (**7c**), 9-Hydroxy-dibenz[*c,e*][1,2]oxathiin-8,10-dicarbon säuremethylester-6,6-dioxid (**9c**) und 3,5-Dihydroxy-2,4-dimethoxycarbonyl-1-phenyllessigsäuremethylester (**10**)³⁾

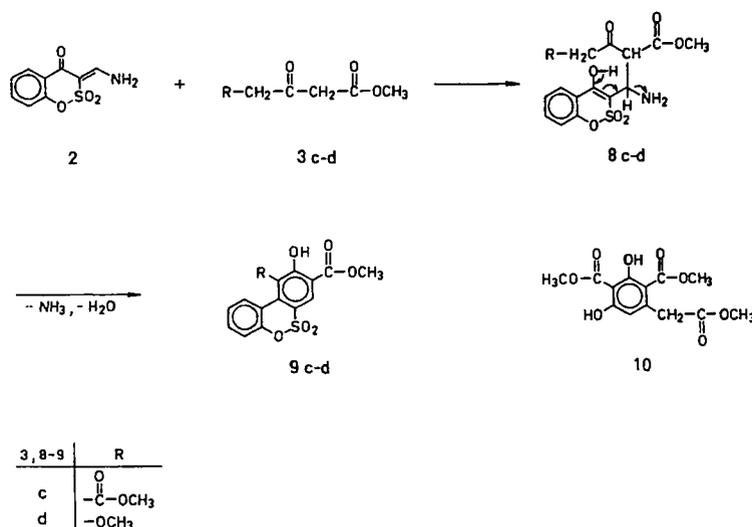
Eine Mischung von 100 mg (0.44 mmol) **2**, 200 mg (1.4 mmol) 3-Oxopentan-1,5-disäuremethylester (**3c**) und 100 mg Natriumacetat wird bei 110°C (Badtemp.) 1.5 h erhitzt. Die abgekühlte Schmelze wird mit 5 ml 50 proz. Ethanol versetzt und bleibt 24 h stehen. Der angefallene Niederschlag, der aus **7c**, **9c** und **10** besteht, wird mit 50 proz. Ethanol gewaschen. Ausb. 150 mg.

Trennung der Verbindungen **7c**, **9c** und **10**

Es werden 90 mg des Rohproduktes in 20 ml Chloroform gelöst und im präp. SC (PSC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F_{254} , Merck^R, Chloroform) getrennt. Die Platte wird dreimal entwickelt. Die Zonen (**9c**: Rf 0.53, **7c**, **10**: Rf 0.41) werden je dreimal mit 30 ml Chloroform eluiert. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels erhält man 70 mg **9c** und 42 mg eines Gemisches aus **7c** und **10** (bezogen auf 180 mg Rohprodukt).

80 mg des Gemisches **7c** und **10** werden mit 20 ml 0.1 N Sodalösung 1 h gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 80 ml Chloroform extrahiert. Zur besseren Phasentrennung wird etwas Natriumsulfat zugesetzt. Die Chloroformphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute an **7c**: 25 mg. - Versetzt man die wäßrige Phase mit 50% Essigsäure, so fällt Verbindung **10** (20 mg) an.

7c: Farblose Kristalle, Schmp. 169°C. - $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_7\text{S}$ (322.2) Ber. C 52.18 H 3.12 Gef. C 52.20 H 3.12. - MS: m/z 322 (20%, M^+). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3070 (=CH-); 1760 (CO, Lacton); 1735 (CO, Ester); 1380; 1170 (SO_2)



cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 3.66 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.60-8.07 (m, 4H).

9c: Farblose Kristalle, Schmp. 262°C (Ethanol). - $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_8\text{S}$ (364.3) Ber. C 52.76 H 3.32 Gef. C 52.41 H 3.18. - MS: m/z 364 (100%, M^+). - IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3400 (OH); 1730 (CO); 1370, 1170 (SO_2) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.56-7.73 (m, 4H), 8.40 (s, 1H), 11.5 (s, br. 1H).

10: Farblose Kristalle, Schmp. 149°C (Ethanol), Lit.³⁾ 144-145°C. - $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_8$ (298.3) Ber. C 52.35 H 4.73 Gef. C 52.24 H 4.70. - MS: m/z 298 (30%, M^+). - IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 1740; 1680; 1670 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 3.62 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 11.4 (s, 1H).

9-Hydroxy-10-methoxy-dibenz[c,e][1,2]oxathiin-8-carbonsäuremethylester-6,6-dioxid (9d)

Es werden 100 mg (0.4 mmol) **2** mit 300 mg (2.1 mmol) 4-Methoxy-3-oxo-butansäuremethylester (**3d**) und 200 mg Natriumacetat verrieben und 1

h bei 120°C (Badtemp.) erhitzt. Nach dem Abkühlen der Schmelze werden 4 ml 50 proz. Ethanol zugefügt, die Mischung bleibt 24 h stehen. Das anfallende Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert: Farblose Nadeln, Schmp. 226°C, Ausb. 80 mg (54%). - $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_7\text{S}$ (336.2) Ber. C 53.59 H 3.59 Gef. C 53.22 H 3.48. - MS: m/z 336 (100%, M^+). - IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3400 (OH); 1690 (CO); 1360; 1160 (SO_2) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 3.82 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.54-7.71 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 11.5 (br. s, 1H).

Literatur

- 1 Teil der geplanten Dissertation A. Kradepohl, FU Berlin.
- 2 W. Löwe und P. Jeske, *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 1124.
- 3 F.E. Blacet und J.E. Lu Valle, *J. Am. Chem. Soc.* 61, 273, (1939).
- 4 F.W. Dootson, *J. Chem. Soc.* 1900, 1197.

[Ph756]