

Heterocyclische Dicarbonsäureester, III¹⁾**Zur Reaktion von 4,5-Dihydro-2,3-furandicarbonsäure-dimethylestern mit 1,2-Diaminen. — Synthese von 3-(5-Alkyl-2-oxotetrahydro-3-furanyliden)-2-chinoxalinonen, -2-pyrazinonen und -1,4-diazepin-2-onen**

Jochen Lehmann* und Felix Zymalkowski

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn,
D-5300 Bonn, Kreuzbergweg 26

Eingegangen am 21. Februar 1974

Dihydrofurandicarbonsäureester vom Typ **4a–c** reagieren mit 1,2-Diaminen nicht im Sinne einer normalen zweifachen Ester-Aminolyse, sondern unter Ringöffnung und anschließender Lactonisierung. Entsprechend dem eingesetzten Diamin erhält man die Chinoxalinone **14**, **15a–c**, die Pyrazinone **11a–c** sowie die Diazepinone **16a, c**. Die unabhängigen Synthesen der jeweiligen Grundkörper **11a**, **14a**, **15a** durch Kondensation der verschiedenen Diamine mit α -Äthoxalyl- γ -butyrolacton, wie auch die aufgeführten IR- und NMR-Daten bestätigen die angenommenen Strukturen.

Heterocyclic Dicarboxylic Acid Esters, III¹⁾**Reaction of Dimethyl 4,5-Dihydro-2,3-furandicarboxylates with 1,2-Diamines. — Synthesis of 3-(5-Alkyl-2-oxotetrahydro-3-furanylidene)-2-quinoxalinones, -2-pyrazinones, and -1,4-diazepin-2-ones**

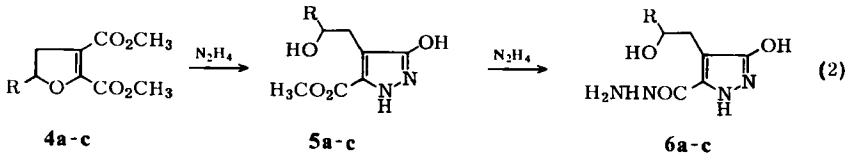
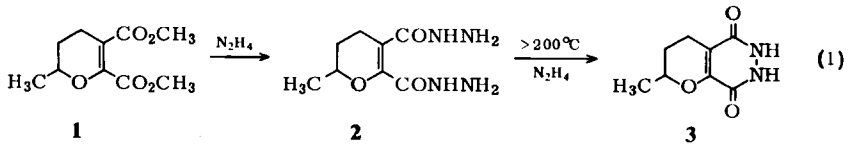
Treatment of the dihydrofurandicarboxylic acid esters **4a–c** with 1,2-diamines does not result in normal ester aminolysis but in ring cleavage followed by lactonization. According to the diamine used the quinoxalinones **14**, **15a–c**, the pyrazinones **11a–c**, and the diazepinones **16a, c** are obtained. The independent synthesis of the compounds **11a**, **14a**, **15a** by condensation of the different diamines with α -ethoxalyl- γ -butyrolactone as well as the tabulated i. r. and n. m. r. data confirm the proposed structures.

Wie vor kurzem berichtet, reagiert der Pyrandicarbonsäureester **1** mit siedendem Hydrazinhydrat in einer normalen Ester-Hydrazinolyse über das Dihydrazid **2** zum Pyrano[2,3-*d*]pyridazin **3**²⁾. Im Gegensatz dazu erleiden die analogen Dihydrofuranverbindungen **4a–c** unter den gleichen Bedingungen Ringöffnung zu den isolierbaren Zwischenprodukten **5a–c** und anschließende Hydrazinolyse zu Pyrazolen des Typs **6a–c**¹⁾.

Setzt man nun z. B. **4a** in äquimolarer Menge mit einem 1,2-Diamin wie Äthylen-diamin um, so sollte in (1) analoger Reaktionsweise das Furo[2,3-*f*]diazocin **8**, im anderen Falle — (2) — unter Ringöffnung das Diazepinon **7** entstehen. Tatsächlich

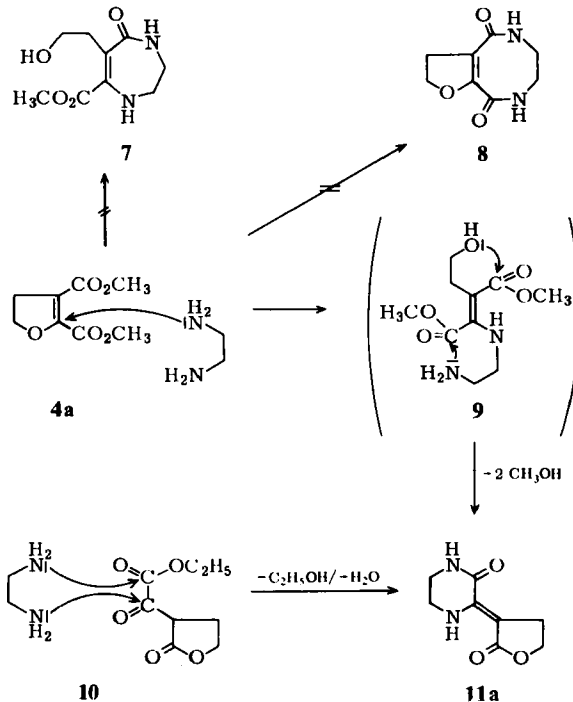
¹⁾ II. Mitteil.: J. Lehmann, U. Kraatz und F. Korte, Chem. Ber. 106, 1099 (1973).

²⁾ J. Lehmann, U. Kraatz und F. Korte, Chem. Ber. 106, 929 (1973).



a: R = H **b:** R = CH₃ **c:** R = C₂H₅

erhält man ein Produkt, das laut Elementaranalyse und Massenspektrum durch Kondensation unter zweifacher Methanolabspaltung entstanden ist. Schon aus diesem Grund scheidet Struktur 7 aus. Aber auch Ringkontraktionsreaktionen, wie sie für Diazocindione typisch sind³⁾, können mit dem unzersetzt sublimierbaren Produkt nicht durchgeführt werden, für das demnach auch die Furodiazocinstruktur 8 in Frage gestellt werden muß.



³⁾ W. W. Paudler und A. G. Zeiler, J. Org. Chem. **34**, 2138 (1969).

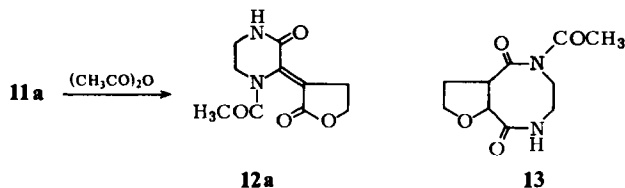
⁴⁾ F. Korte und K. H. Büchel, Angew. Chem. **71**, 709 (1959).

⁵⁾ P. H. Gore und G. K. Hughes, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5738 (1955).

Nach eingehender Diskussion der Reaktionsmöglichkeiten des partiell hydrierten Dicarbonsäureesters **4a** muß noch ein weiteres Aminolyseprodukt, nämlich **11a** in Erwägung gezogen werden. Dabei erfolgt zunächst ein Angriff der Aminogruppe am C-Atom 2 von **4a**, das die aktiven Zentren sowohl einer vinylogenen Carbonylverbindung als auch einer Enoläthergruppierung in sich vereint und somit den Punkt größter Elektrophilie darstellt. Ringöffnung führt zu einem nicht isolierbaren Zwischenprodukt **9**, welches unter zweifachem Ringschluß — Ester-Aminolyse und Lactonisierung — in das Endprodukt **11a** übergeht.

Die Struktur dieses Produktes und damit der — auf den ersten Blick — ungewöhnliche Reaktionsweg wird durch unabhängige Synthese von **11a** aus α -Äthoxalyl- γ -butyrolacton⁴⁾ (**10**) und Äthylendiamin bestätigt. Nach *Gore* und *Hughes*⁵⁾ reagieren 1,2-Diamine mit Tricarbonylverbindungen dieser Art in molaren Mengen stets nur unter Angriff an den beiden α -ständigen Carbonylgruppen.

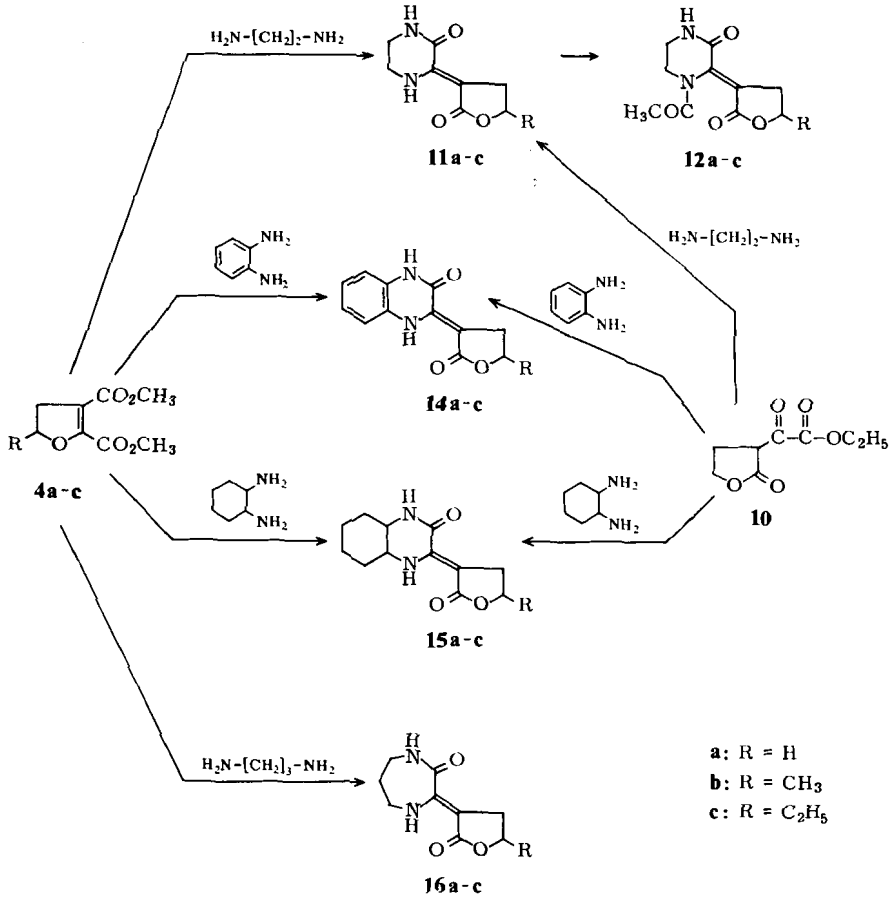
Die Acetylierung von **11a** in siedendem Acetanhydrid führt zum Monoacetyl-Derivat **12a**. Die Einführung einer zweiten Acetylgruppe durch verschärfte Reaktionsbedingungen oder andere Acetylierungsmethoden gelang nicht. Auch diese Tatsache steht im Einklang mit Struktur **11a**, ebenso wie die gute Löslichkeit dieser Substanz in verd. Mineralsäuren. Darüber hinaus liegen die CO-Banden in den IR-Spektren (KBr) aller Acetylierungsprodukte (**12a–e**) mit $1680–1700\text{ cm}^{-1}$ niedriger als es bei einer Verbindung mit Diacylamingruppierung wie **13** zu erwarten wäre.



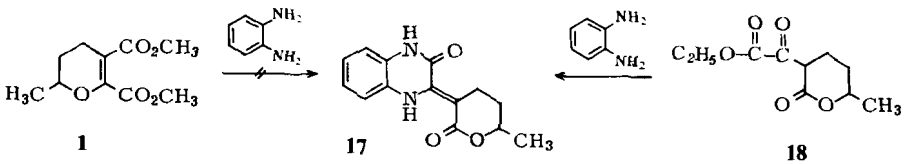
Die beschriebene Reaktionsweise von **4a** läßt sich auch auf die Substitutionsprodukte **4b,c** und andere 1,2-Diamine wie *o*-Phenylendiamin, 1,2-Diaminocyclohexan, aber auch auf 1,3-Diaminopropan übertragen. Nachstehendes Formelschema gibt eine Übersicht über die durchgeführten Reaktionen und zeigt, daß verschiedene pharmakologisch bedeutsame Stickstoffheterocyclen mit einem neuen interessanten Substituenten — der γ -Butyrolactongruppe — leicht zugänglich sind. Man erhält die Verbindungen sehr einfach durch Erhitzen molarer Mengen der Komponenten in Äthanol. Die Umsetzung mit *o*-Phenylendiamin bedarf der Katalyse durch einige Tropfen Piperidin.

Wie Tab. 2 zeigt, fallen die meisten Verbindungen in mäßigen bis guten Ausbeuten an. Nur bei den Diazepinonen **16a,c** beträgt sie lediglich 8–10%. Die Reinigung vom vermutlich polymeren Nebenprodukt gestaltet sich hier schwieriger. Das entsprechende Methylderivat (**16b**) konnte nicht analysenrein erhalten werden.

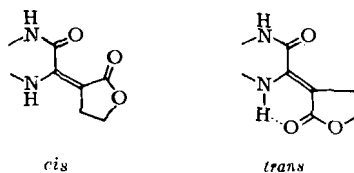
Bei der 6-Ringverbindung **1** erfolgt mit den verschiedenen Diaminen keine Reaktion zu den analogen Stickstoffheterocyclen, obwohl von diesen Verbindungen zumindest das Chinoxalinderivat **17** sehr beständig ist und aus dem Äthoxalylacton **18** leicht dargestellt werden kann. Diese unterschiedliche Reaktivität der Dicarbonsäureester



verschiedener Ringgröße wurde, wie eingangs erwähnt, auch bei der Umsetzung mit Hydrazinhydrat beobachtet. Wir führen sie auf unterschiedliche Ringspannung zurück.



Natürlich läßt sich von allen dargestellten Verbindungen eine *cis*- und eine *trans*-Form formulieren:



Tab. I. Spektroskopische Daten der dargestellten Verbindungen. NMR (TMS $\tau = 10$, in CDCl_3 und $[\text{D}_6]\text{DMSO}$). IR (cm^{-1} , in KBr)

Verb.	Lösungs- mittel	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	HI	VC=O	νNH	VC=C/Aromat
11a	CDCl_3	5.70 t	—	5.70 t	6.73 t	3.38	1.75	6.53	—	—	1670, 1690 ^{b)}	3300	1605
b	CDCl_3	8.64 d	—	5.45 m	6.90 m	2.92	1.86	6.54	—	—	1680, 1695 ^{b)}	3300	1615
c	CDCl_3	8.37 m	9.02 t	5.60 m	6.90 m	2.75	1.78	6.54	—	—	1680, 1695 ^{b)}	3220	1615
12a	CDCl_3	5.71 t	—	5.71 t	6.80 t	1.61	6.54 m	6.06 m	7.42	—	1675, 1700	3295	1600
b	CDCl_3	8.63 d	—	5.43 m	6.91 m	1.58	6.53 m	6.05 m	7.42	—	1655, 1680	3260	1590
c	CDCl_3	8.34 m	9.00 t	5.55 m	6.91 m	1.57	6.54 m	6.03 m	7.40	—	1655, 1685	3270	1595
14a	$[\text{D}_6]\text{DMSO}$	5.71 t	—	5.71 t	6.62 t	-1.45	-0.83	3.06 mc	—	—	1655, 1690	3170	1622
b	$[\text{D}_6]\text{DMSO}$	8.69 d	—	5.42 m	6.78 m	-1.42	-0.82	3.06 mc	—	—	1660, 1690	3170	1620
c	$[\text{D}_6]\text{DMSO}$	8.33 m	9.07 t	5.53 m	6.78 m	-1.43	-0.86	3.05 mc	—	—	1660, 1690	3170	1625
15a	CDCl_3	5.78 t	—	5.78 t	6.94 t	2.07	1.62	6.8-7.1a)	7.9-9.0	—	1665, 1690	3170, 3260	1615
b	CDCl_3	8.62 d	—	5.43 m	6.90 m	2.95	2.02	6.8-7.1a)	7.9-8.9	—	1660, 1690 ^{b)}	3250	1610
c	CDCl_3	8.35 m	9.02 t	5.61 m	6.90 m	2.94	1.90	6.8-7.1a)	7.9-8.9	—	1665, 1690	3250, 3150	1610
16a	CDCl_3	5.71 t	—	5.71 t	7.02 t	3.10	2.05	6.56 t	8.11 m	6.67 t	1660, 1690 ^{b)}	3315, 3220	1610
c	CDCl_3	8.33 m	9.03 t	5.61 m	7.17 m	2.70	2.03	6.56 t	8.13 m	6.68 t	1660, 1690 ^{b)}	3290, 3185	1615
17	$[\text{D}_6]\text{DMSO}$	8.73 d	5.68 m	—	7.4-8.4	-1.31	-1.31	3.05 mc	—	—	1675, 1695 ^{b)}	3040	1630

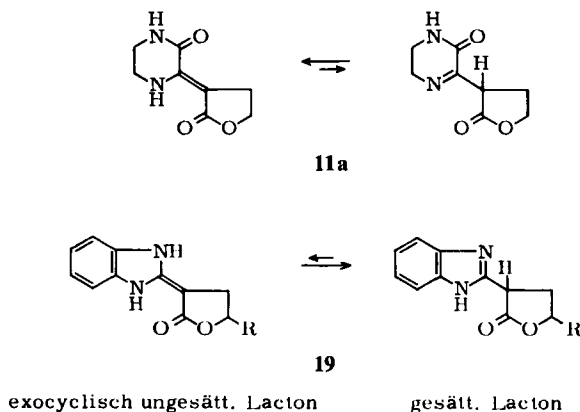
a) Überlagertes Signal. b) Schulter.

Ein Isomerengemisch ist weder dünn-schichtchromatographisch noch spektroskopisch festzustellen. Die Stäbchen-Modelle der Strukturen lassen auf eine erhebliche elektronische und sterische Hinderung durch die beiden Carbonylgruppen in der *cis*-Form schließen, die bei der *trans*-Form nicht nur entfällt, sondern durch eine zusätzliche intramolekulare Chelatisierungsmöglichkeit ersetzt wird. Dementsprechend treten in den IR-Spektren dieser Verbindungen nicht nur im festen Zustand — s. Tab. 1 —, sondern auch in verdünnter CHCl_3 -Lösung $\text{NH}_{\text{ass.}}$ -Banden bei 3300 cm^{-1} und niedriger auf. Aus diesen Gründen geben wir der *trans*-Form den Vorzug.

Spektroskopischer Teil

Tab. 1 enthält die IR- und NMR-Daten der dargestellten Verbindungen.

Die Tatsache, daß in den IR-Spektren (KBr) von **11**, **12**, **14**, **15a–c** sowie **16a**, **c** keine Carbonylbande oberhalb von 1700 cm^{-1} auftritt, zeigt, daß im Tautomerengleichgewicht, wie es am Beispiel von **11a** skizziert ist, im festen Zustand ausschließlich das Lactontautomere mit exocyclischer Doppelbindung zu beobachten ist.



Auch im NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) werden stets nur zwei D_2O -austauschbare NH-Protonen festgestellt. Lediglich in CHCl_3 oder noch ausgeprägter in Hexamethylphosphorsäure-triamid kann eine Schulter bei 1745 cm^{-1} beobachtet und auf einen geringen Anteil an gesättigter Lactonform geschlossen werden. Ein ähnliches Tautomerengleichgewicht wurde bei verwandten Lactonen des Typs **19** beobachtet, wobei jedoch die gesättigte Lactonform eindeutig bevorzugt ist⁶⁾.

Die NMR-Banden werden im Einklang mit den angenommenen Strukturen angetroffen. Auffällig ist lediglich, daß die Methylenprotonen H^{a} und H^{b} in den Verbindungen **11a–c** im Gegensatz zu den jeweils benachbarten NH-Protonen keine unterschiedliche chemische Verschiebung haben und gemeinsam als leicht verbreitertes Singulett auftreten.

⁶⁾ H. Wamhoff und C. Materne, Chem. Ber. **107**, 1784 (1974).

Tab. 2. Analytische Daten der dargestellten Verbindungen

Verbindung	Eigenschaft	Schmp. °C	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Masse)	N
3-(2-Oxotetrahydro-3-furanylidene)- hexahydro-2-pyrazinon (11a)	blaßgelbe Nadeln	230—231	a): 53 b): 59	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃ (182.2)	Ber. 15.38 Gef. 15.20
3-(5-Methyl-2-oxotetrahydro-3-furanylidene)- hexahydro-2-pyrazinon (11b)	blaßgelbe Nadeln	218—219	50	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ (196.2)	Ber. 14.28 Gef. 14.44
3-(5-Äthyl-2-oxotetrahydro-3-furanylidene)- hexahydro-2-pyrazinon (11c)	blaßgelbe Nadeln	178—179	47	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ (210.2)	Ber. 13.33 Gef. 13.47
4-Acetyl-3-(2-oxotetrahydro-3-furanylidene)- hexahydro-2-pyrazinon (12a)	blaßgelbe Nadeln	161—162	71	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ (224.2)	Ber. 12.50 Gef. 12.55
4-Acetyl-3-(5-methyl-2-oxotetrahydro- 3-furanylidene)hexahydro-2-pyrazinon (12b)	blaßgelbe Nadeln	124—125	73	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄ (238.2)	Ber. 11.76 Gef. 11.88
4-Acetyl-3-(5-äthyl-2-oxotetrahydro-3-furany- lidene)hexahydro-2-pyrazinon (12c)	blaßgelbe Nadeln	101—102	75	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ (252.3)	Ber. 11.11 Gef. 11.30
3-(2-Oxotetrahydro-3-furanylidene)- 1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinon (14a)	gelbe glänzende Blättchen	289—291	a): 62 b): 68	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃ (230.2)	Ber. 12.17 Gef. 12.37
3-(5-Methyl-2-oxotetrahydro-3-furanylidene)- 1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinon (14b)	gelbe glänzende Blättchen	265—266	53	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ (244.2)	Ber. 11.47 Gef. 11.66
3-(5-Äthyl-2-oxotetrahydro-3-furanylidene)- 1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinon (14c)	gelbe glänzende Blättchen	251—252	54	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ (258.3)	Ber. 10.85 Gef. 10.91
3-(2-Oxotetrahydro-3-furanylidene)- perhydro-2-chinoxalinon (15a)	farblose Nädelchen	243—244	a): 40 b): 53	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ (236.2)	Ber. 11.86 Gef. 12.00
3-(5-Methyl-2-oxotetrahydro-3-furanylidene)- perhydro-2-chinoxalinon (15b)	farblose Nädelchen	211—212	40	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ (250.3)	Ber. 11.19 Gef. 11.36
3-(5-Äthyl-2-oxotetrahydro-3-furanylidene)- perhydro-2-chinoxalinon (15c)	farblose Nädelchen	189—191	45	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ (264.3)	Ber. 10.60 Gef. 10.82
3-(2-Oxotetrahydro-3-furanylidene)- perhydro-1,4-diazebin-2-on (16a)	blaßgelbe Nadeln	215—216	10	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ (196.2)	Ber. 14.28 Gef. 14.17
3-(5-Äthyl-2-oxotetrahydro-3-furanylidene)- perhydro-1,4-diazebin-2-on (16c)	blaßgelbe Nadeln	167—168	8	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ (224.3)	Ber. 12.49 Gef. 12.65
3-(6-Methyl-2-oxotetrahydro-3-pyranilydene)- 1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinon (17)	gelbe Nadelchen	212—214	48	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ (258.3)	Ber. 10.89 Gef. 10.76

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Spektrophotometern 237 oder 221, die NMR-Spektren mit dem Varian-A-60-Spektrometer gemessen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt von den Mikroanalytischen Laboratorien A. Bernhardt, Elbach/Engelskirchen, und F. Pascher, Bonn.

Die analytischen und physikalischen Daten der dargestellten Verbindungen sind in Tab. 2 aufgeführt.

3-(5-Alkyl-2-oxotetrahydro-3-furanyliden)hexahydro-2-pyrazinone 11a–c

a) Eine Lösung von 0.05 mol **4a–c** und 3.30 g (0.055 mol) Äthylendiamin in 200 ml Äthanol wird 12 h zum Sieden erhitzt. Das beim Erkalten auskristallisierende Produkt ist nach Auswaschen mit Äther und Trocknen bereits analysenrein, kann aber noch aus Äthanol umkristallisiert werden.

b) **11a**: Eine Lösung von 9.30 g (0.05 mol) **10** und 3.30 g (0.055 mol) Äthylendiamin in 200 ml Äthanol wird 12 h zum Sieden erhitzt. Die getrübe Lösung wird anschließend warm filtriert und zur Kristallisation kalt gestellt. Das Produkt saugt man ab und kristallisiert aus Äthanol um.

3-(5-Alkyl-2-oxotetrahydro-3-furanyliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinone 14a–c

a) Wie **11a–c** nach Variante a) aus 0.05 mol **4a–c** und 5.40 g (0.05 mol) *o*-Phenylendiamin unter Zusatz von 5 Tropfen Piperidin.

b) **14a**: Eine Lösung von 1.86 g (0.01 mol) **10** und 1.08 g (0.01 mol) *o*-Phenylendiamin in 60 ml Äthanol wird mit 5 Tropfen Piperidin versetzt und 6 h zum Sieden erhitzt. Das beim Erkalten auskristallisierende Produkt wird abgesaugt, aus Äthanol umkristallisiert und mit Äther gewaschen.

3-(5-Alkyl-2-oxotetrahydro-3-furanyliden)perhydro-2-chinoxalinone 15a–c

a) Wie **11a–c** nach Variante a) aus 0.01 mol **4a–c** und 1.14 g (0.01 mol) 1,2-Diaminocyclohexan in 60 ml Äthanol.

b) **15a**: Wie **14a** nach Variante b) aus 1.86 g (0.01 mol) **10** und 1.14 g (0.01 mol) 1,2-Diaminocyclohexan ohne Piperidinzusatz.

3-(5-Alkyl-2-oxotetrahydro-3-furanyliden)perhydro-1,4-diazepin-2-one 16a, c: Eine Lösung von 0.05 mol **4a, c** und 3.71 g (0.05 mol) 1,3-Diaminopropan in 200 ml Äthanol wird 20 h zum Sieden erhitzt und anschließend auf 20 ml eingengt. Das Produkt kristallisiert nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemp. in langen Nadeln aus. Man versetzt mit 50 ml Methanol, saugt rasch ab und wäscht mit wenig Äther nach.

3-(6-Methyl-2-oxotetrahydro-3-pyranyliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinon (17): Wie **14a** nach Variante b) aus 2.14 g (0.01 mol) **18** und 1.08 g (0.01 mol) *o*-Phenylendiamin.

4-Acetyl-3-(5-alkyl-2-oxotetrahydro-3-furanyliden)hexahydro-2-pyrazinone 12a–c: Ein Gemisch aus 0.01 mol **11a–c** und 15 ml Acetanhydrid wird 30 min zum Sieden erhitzt und anschließend i. Vak. auf 2–3 ml eingengt. Nach vollständiger Hydrolyse mit 50 ml Eiswasser wird das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Wasser umkristallisiert.