

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ der Technischen Universität Braunschweig und Institut für Pharmazie² der Freien Universität Berlin, Germany

3-(Nitrobenzyliden)-2,4(3*H*,5*H*)-furanione in der Hantzsch-Pyridin-Synthese

2. Mitt.: 6,7-Dihydrophthalide^{3,4}

K. GÖRLITZER¹ und U. BARTKE²

Die 3-(*o*- und *p*-Nitrobenzyliden)tetrone **2a** und **2c** reagieren mit den Enaminocarbonyl-Verbindungen **1** in der Schmelze bei 70–90 °C zu den Hexahydro-7a-hydroxyfuro[3,4-*b*]pyridinen **3**, während mit der *m*-Nitro-Verbindung **2b** bei 100 °C die 6,7-Dihydrophthalide **4** gebildet werden. Dehydrierung der Dihydro-Derivate **4** mit aktiviertem Braunstein liefert die Phthalide **5**.

3-(Nitrobenzylidene)-2,4(3*H*,5*H*)-furaniones in the Hantzsch pyridine synthesis

Part 2.: 6,7-Dihydrophthalides

Melting the 3-(*o*- and *p*-nitrobenzylidene)tetrone acids **2a** and **2c** with the enaminocarbonyl compounds **1** at 70–90 °C yields the hexahydro-7a-hydroxyfuro[3,4-*b*]pyridines **3**, while with the *m*-nitro compound **2b** at 100 °C the 6,7-dihydrophthalides **4** are obtained. Dehydrogenation of the dihydro derivatives **4** with activated manganese dioxide affords the phthalides **5**.

1. Einleitung

Im Gegensatz zu Calciumkanalblockern vom Nifedipin-Typ zeigen 1,4-Dihydropyridine mit einem anellierten Lacton-Ring als Calcium-Agonisten das umgekehrte Wirkprofil. Diese 1,4,5,7-Tetrahydrofuro[3,4-*b*]pyridine wurden durch Hantzsch-Reaktion der 3-(Nitrobenzyliden)-2,4(3*H*,5*H*)-furanione **2** mit Acetessigester oder 3-Aminocrotonsäureestern (**1a**, **b**) beim Erhitzen in Eisessig erhalten. Die entsprechende Umsetzung der Tetrone-Derivate **2** mit dem Enaminoketon **1c** verlief dagegen negativ. Unter milden Bedingungen führten die Benzylidentetrone **2** mit den Enaminocarbonyl-Verbindungen **1** in *tert*-Butanol zu den 1,4,4a,5,7,7a-Hexahydro-7a-hydroxyfuro[3,4-*b*]pyridinen **3**, die leicht dehydratisierten, wenn sie mit Acetanhydrid in Pyridin behandelt wurden [1].

Hier wird über eine weitere Variante der Hantzsch-Pyridin-Synthese berichtet, bei der die gleichen Reaktionspartner **1** und **2** ohne Lösemittel bei steigender Temperatur und Reaktionsdauer umgesetzt wurden.

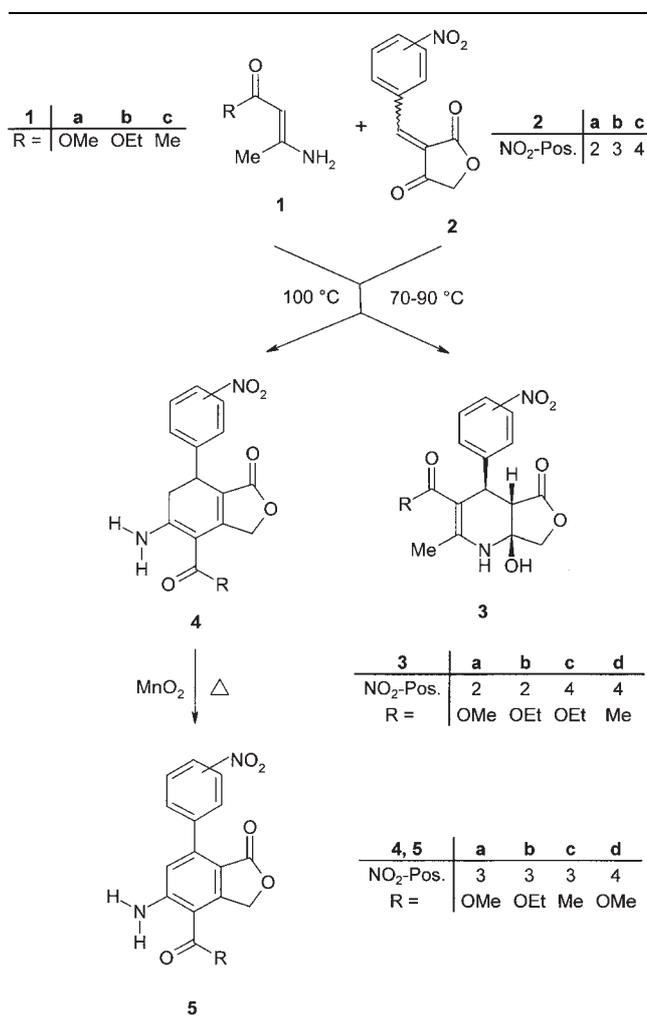
2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Die Schmelze der *o*- und *p*-Nitrobenzylidentetrone **2a** und **2c** mit den 3-Aminocrotonsäureestern **1a** und **1b** führte bei Temperaturen zwischen 70–90 °C zu den Hexahydrofuro[3,4-*b*]pyridin-3-carbonsäureestern **3a–c** [1]. Die Reaktionszeit der *p*-Nitro-Verbindungen betrug 20 min, bei den *o*-Nitro-Derivaten war eine Verlängerung auf 1 h notwendig. Mit 2-Amino-pent-2-en-4-on (**1c**) reagierte die *p*-Nitrobenzylidentetrone **2c** bei 70–75 °C in 20 min mit verminderter Ausbeute. Die Schmelze der *m*-Nitrobenzylidentetrone **2b** mit einem größeren Überschuss an der Enaminocarbonyl-Verbindung **1** und Erhöhung der Temperatur auf 100 °C sowie einer Verlängerung der Reaktionszeit bewirkten die Bildung von Substanzen anderer Struktur in mittleren Ausbeuten. Der gleiche Verbindungstyp ließ sich auch nach der Reaktion von **2c** mit **1a** isolieren.

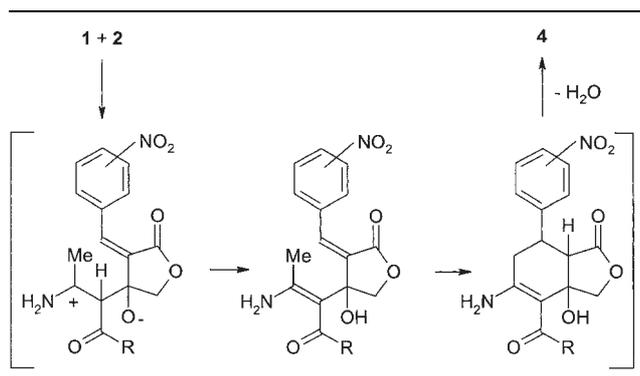
Die gebildeten Substanzen sind aufgrund des Massenspektrums und der Elementaranalyse Strukturisomere der erwarteten 1,4,5,7-Tetrahydrofuro[3,4-*b*]pyridine [1]. Die gelben Produkte zeigen eine langwellige Absorptions-

maximum bei 340 nm. Die Absorptionen im IR-Spektrum bei 1710 cm⁻¹ sprechen für ein α,β -ungesättigtes Fünfringlacton. Zwei separierte NH-Banden in Verbindung mit

Schema 1



Schema 2



einer weiteren Carbonyl-Valenzschwingung machen das Vorliegen einer intramolekularen Wasserstoffbrücke wahrscheinlich. Auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum findet man zwei getrennte, mit Deuteriumoxid austauschbare verbreiterte Signale für NH-Protonen. Zwei diastereotopie Methylen-Protonen bilden mit einem benachbarten Methin-Proton ein ABX-System. Die Methylen-Protonen des Lacton-Rings sind ebenfalls magnetisch inäquivalent und treten als AB-Spektrum auf. Eines der beiden Methylen-Protonen zeigt eine zusätzliche Fernkopplung mit dem Methin-Proton. Die jeweiligen Spin-Spin-Kopplungen sind durch Doppelresonanz-Experimente belegt. Diese Fakten sprechen für ein 6,7-Dihydrophthalid-Gerüst. Auch die $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten stehen im Einklang mit der Struktur der 4-Acyl-5-amino-7-aryl-6,7-dihydrophthalide **4**.

Für die Bildung der 6,7-Dihydrophthalide **4** lässt sich ein plausibler Reaktionsmechanismus formulieren. Nach nucleophiler Addition des Enamins **1** an die 4-Oxo-Gruppe des Furandions **2** reagiert die vinylog CH-acide Methylgruppe in einer Michael-Addition unter Ringschluss. Anschließend Dehydratisierung führt zum Produkt **4**. Diese Reihenfolge der Reaktionsschritte ist sinnvoller als die primäre Michael-Addition, weil dann eine vollständig enolierte Tetransäure als Zwischenprodukt den Ringschluss verhindern dürfte.

Chemisch konnte die Dihydrophthalid-Struktur durch Dehydrierung zu den entsprechenden Phthaliden **5** bewiesen werden. Die Oxidation gelang mit aktiviertem Braunstein in guten Ausbeuten. Die Phthalide **5** sind farblose Substanzen. Die beiden Carbonyl-Valenzschwingungen im IR-Spektrum treten im Vergleich zu den Edukten **4** bei höheren Wellenzahlen auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird anstelle des ABX-Systems in **4** ein Singulett für das aromatische Proton 6-H registriert und die Methylen-Protonen des Lactons treten ebenfalls als Singulett in Resonanz.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. [2].

3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der rac. 6,7-Dihydrophthalide **4**

30 mmol 3-Aminocrotonsäureester **1a,b** bzw. 2-Aminopent-2-en-4-on (**1c**) werden bei 100°C auf dem Ölbad geschmolzen, 5 mmol Nitrobenzylidenfurandion **2**, werden zugegeben. Die Schmelze wird 1–5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit ca. 10 ml EtOH versetzt und vom Ungelösten abfiltriert. Der Niederschlag wird mit EtOH gewaschen.

3.2.1. 5-Amino-7-(3-nitrophenyl)-6,7-dihydrophthalid-4-carbonsäuremethyl-ester (**4a**)

Aus **1a** und **2b** nach 3.2.; Reaktionszeit: 5 h. Ausbeute: 826 mg (50%). Gelbe Kristalle, Schmb. $238\text{--}238.5^\circ\text{C}$ (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3350,

3190 (NH_2), 1710 (CO, Lacton), 1665 (CO, Ester), 1520, 1350 (NO_2). UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 nm (4.26), 274 (4.30), 340 (4.04). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.91 (dd, 1H, 6-CHH, $^2J = 16.8$, $^3J = 2.6$), 3.20 (dd, 1H, 6-CHH, $^2J = 16.8$, $^3J = 8.4$), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 4.08 (m ~ d, 1H, 7-H), 5.05 (dd, 1H, O-CHH, $^2J = 17.8$, $^5J = 1.3$), 5.20 (d, 1H, O-CHH, $^2J = 17.8$), 7.62 (m ~ d, 2H, 5'-H, 6'-H), 8.09 (m, 2H, 2'-H, 4'-H), 8.76 (s, 1H, NHH), 9.09 (s, 1H, NHH). $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 32.37 (C-7), 37.11 (C-6), 50.50 (OCH_3), 71.01 (C-3), 87.79 (C-4), 109.29 (C-7a), 121.63 (C-4'), 122.00 (C-2'), 130.34 (C-5'), 133.65 (C-6'), 144.50 (C-1'), 148.32 (C-3'), 160.59 (C-5), 165.84 (C-3a), 166.28 (CO, Ester), 172.55 (C-1). MS: $m/z = 330$ [$\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (330.3)

3.2.2. 5-Amino-7-(3-nitrophenyl)-6,7-dihydrophthalid-4-carbonsäureethyl-ester (**4b**)

Aus **1b** und **2b** nach 3.2.; Reaktionszeit: 3 h. Ausbeute: 706 mg (41%). Gelbe Kristalle, Schmb. $205\text{--}206^\circ\text{C}$ (EtOH). MS: $m/z = 344$ [$\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ (344.3)

3.2.3. 4-Acetyl-5-amino-7-(3-nitrophenyl)-6,7-dihydrophthalid (**4c**)

Aus **1c** und **2c** nach 3.2.; Reaktionszeit: 1 h. Ausbeute: 251 mg (16%). Gelbe Nadeln, Schmb. $267.5\text{--}268^\circ\text{C}$ (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3290, 3120 (NH_2), 1710 (CO, Lacton), 1612 (CO, Ac), 1520, 1348 (NO_2). UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 202 nm (4.23), 298 (4.23), 340 (3.94). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.21 (s, 3H, Ac), 2.90 (dd, 1H, 6-CHH, $^2J = 16.6$, $^3J = 2.2$), 3.19 (dd, 1H, 6-CHH, $^2J = 16.6$, $^3J = 8.3$), 4.04 (m ~ d, 1H, 7-H), 5.28 (dd, 1H, O-CHH, $^2J = 16.8$, $^5J = 1.3$), 5.44 (d, 1H, O-CHH, $^2J = 16.8$), 7.62 (m ~ d, 2H, 5'-H, 6'-H), 8.11 (m, 2H, 2'-H, 4'-H), 9.03 (s, 1H, NHH), 10.96 (s, 1H, NHH). MS: $m/z = 314$ [$\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ (314.3)

3.2.4. 5-Amino-7-(4-nitrophenyl)-6,7-dihydrophthalid-4-carbonsäuremethyl-ester (**4d**)

Aus **1a** und **2c** nach 3.2.; Reaktionszeit: 5 h. Ausbeute: 578 mg (35%). Gelbe Nadeln, Schmb. $248.5\text{--}250^\circ\text{C}$ (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3350, 3220 (NH_2), 1723 (CO, Lacton), 1662 (CO, Ester), 1530, 1345 (NO_2). UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 276 nm (4.37), 340 (3.99). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.85 (dd, 1H, 6-CHH, $^2J = 16.8$, $^3J = 2.5$), 3.22 (dd, 1H, 6-CHH, $^2J = 16.8$, $^3J = 8.7$), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (m ~ d, 1H, 7-H), 5.04 (dd, 1H, O-CHH, $^2J = 17.8$, $^5J = 1.4$), 5.19 (d, 1H, O-CHH, $^2J = 17.8$), 7.45 (d, 2H, 2'-H, 6'-H, $J = 8.7$), 8.18 (d, 2H, 3'-H, 5'-H, $J = 8.7$), 8.74 (s, 1H, NHH), 9.08 (s, 1H, NHH). MS: $m/z = 330$ [$\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (330.3)

3.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Phthalide **5**

1 mmol des Dihydrophthalids **4** wird mit 1 g aktiviertem MnO_2 (durch 2 h Erhitzen im Trockenschrank auf ca. 115°C) in 500 ml PhMe 2 h am Wasserabscheider unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Es wird heiß filtriert und die klare farblose Lösung eingeengt. Beim Kühlen kristallisiert **5** aus. Man saugt ab und wäscht mit EtOH.

3.3.1. 5-Amino-7-(3-nitrophenyl)phthalid-4-carbonsäuremethylester (**5a**)

Aus **4a** nach 3.7. Ausbeute: 279 mg (85%). Farblose Plättchen, Schmb. $315\text{--}315.5^\circ\text{C}$ (Me_2CO). MS: $m/z = 328$ [$\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$ (328.3)

3.3.2. 5-Amino-7-(3-nitrophenyl)phthalid-4-carbonsäureethylester (**5b**)

Aus **4b** nach 3.7. Ausbeute: 257 mg (75%). Farblose Nadeln, Schmb. $297\text{--}297.5^\circ\text{C}$ (Me_2CO). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3420, 3320, 3290 (NH_2), 1740 (CO, Lacton), 1690 (CO, Ester), 1530, 1350 (NO_2). UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 212 nm (4.19), 256 (4.54), 283 (4.26), 345 (3.70). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.37 (t, 3H, CH_3 , $J = 7$), 4.33 (q, 2H, CH_2CO), 5.43 (s, 2H, OCH_2), 6.94 (s, 1H, 6-H), 7.72 (s, 2H, NH_2), 7.75 (t, 1H, 5'-H, $J = 7.7$), 7.94 (d, 1H, 6'-H, $J = 7.7$), 8.31 (m ~ s, 2H, 2'-H, 4'-H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 13.98 (CH_3), 60.71 (CH_2CO), 69.87 (C-3), 103.28 (C-4), 109.28 (C-7a), 119.24 (C-6), 123.14 (C-2'), 123.64 (C-4'), 129.36 (C-5'), 135.60 (C-6'), 137.61 (C-7), 142.47 (C-1'), 147.32 (C-3'), 154.71 (C-5), 155.59 (C-3a), 166.09 (CO, Ester), 169.08 (C-1). MS: $m/z = 342$ [$\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (342.3)

3.3.3. 4-Acetyl-5-amino-7-(3-nitrophenyl)phthalid (**5c**)

Aus **4c** nach 3.7. Ausbeute: 219 mg (70%). Farblose Nadeln, Schmb. $266\text{--}266.5^\circ\text{C}$ (Me_2CO). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3415, 3305 (NH_2), 1740, 1720 (CO, Lacton), 1640 (CO, Ac), 1525, 1345 (NO_2). UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 206 nm (3.85), 220 (3.86), 262 (4.23), 286 (3.91), 360 (3.31). $^1\text{H-NMR}$

([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.55 (s, 3 H, Ac), 5.65 (s, 2 H, OCH₂), 6.94 (s, 1 H, 6-H), 7.75 (t, 1 H, 5'-H, J = 7.7), 7.94 (d, 1 H, 6'-H, J = 7.7), 8.17 (s, 2 H, NH₂), 8.29 (s, 1 H, 2'-H), 8.31 (d, 1 H, 4'-H, J = 7.7). MS: m/z = 312 [M]⁺.

C₁₆H₁₂N₂O₅ (312.3)

3.3.4. 5-Amino-7-(4-nitrophenyl)phthalid-4-carbonsäuremethylester (5d)

Aus **4d** nach 3.7. Ausbeute: 266 mg (81%). Farblose Nadeln, Schmb. 276–277 °C (Me₂CO). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3440, 3330 (NH₂), 1745, 1725 (CO, Lacton), 1700 (CO, Ester), 1515, 1345 (NO₂). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 208 nm (4.18), 242 (4.23), 275 (4.36), 350 (3.62). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.87 (s, 3 H, CH₃), 5.41 (s, 2 H, OCH₂), 6.90 (s, 1 H, 6-H), 7.74 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H, J = 8.7), 7.76 (s, 2 H, NH₂), 8.29 (d, 2 H, 3'-H, 5'-H, J = 8.7). MS: m/z = 328 [M]⁺.

C₁₆H₁₂N₂O₆ (328.3)

³ Aus der Dissertation Ulrich Bartke, Freie Universität Berlin, 1983

⁴ Vorgetragen anlässlich der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Düsseldorf, 27. 09. 1984

Literatur

- 1 Görlitzer, K.; Bartke, U.: Pharmazie **57**, 672 (2002)
- 2 Görlitzer, K.; Trittmacher, J.; Bartke, U.: Pharmazie **57**, 606 (2002)

Eingegangen am 21. Mai 2002
Angenommen am 15. Juni 2002

Prof. Dr. K. Görlitzer
Institut für Pharmazeutische Chemie
Beethovenstraße 55
D-38106 Braunschweig
k.goerlitzer@tu-bs.de