

Bisbenzofuro[3,2-*b*: 2',3'-*e*]pyridine¹

K. GÖRLITZER, H. MEYER

Eingegangen am 20. Oktober 2003, angenommen am 26. November 2003

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

Pharmazie 59: 597–599 (2004)

Beim Erhitzen des Kalium-3-enaminobenzo[*b*]furan-2-carboxylats **3** in Eisessig auf 110 °C entstand der pentacyclische Essigsäureester **6**. Die durch Hydrolyse des Esters **6** gebildete Essigsäure **7** decarboxylierte leicht zum 6-Methyl-bis[1]benzofuro[3,2-*b*: 2',3'-*e*]pyridin (**8**).

Bisbenzofuro[3,2-*b*: 2',3'-*e*]pyridines

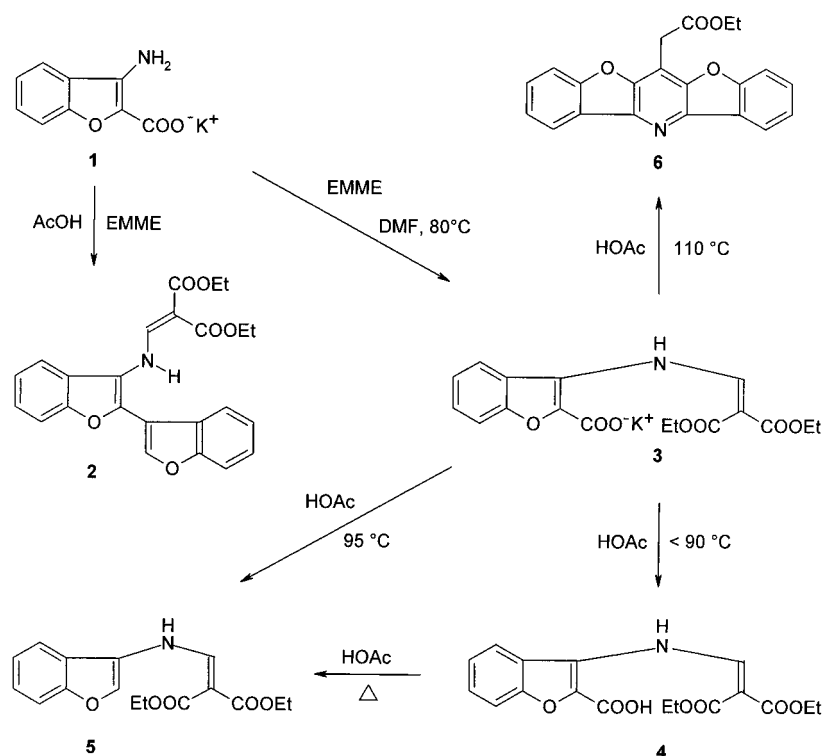
Heating the potassium 3-enaminobenzo[*b*]furan-2-carboxylate **3** in acetic acid on 110 °C yielded the pentacyclic acetate **6**. The acetic acid **7**, formed by hydrolysis of the ester **6**, decarboxylated easily giving 6-methyl-bis[1]benzofuro[3,2-*b*: 2',3'-*e*]pyridine (**8**).

1. Einleitung

Zur Synthese des 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-*b*]pyridin-3-carbonsäureethylesters (Görlitzer et al. 2000), Ausgangsprodukt für potenzielle Gyrasehemmer sowie Antimalariamittel, wurde Kalium 3-Aminobenzo[*b*]furan-2-carboxylat (**1**) mit Ethoxymethylenmalonsäurediethylester (EMME) in Eisessig bei 80 °C umgesetzt. Anstelle des er-

warteten Enaminomalonats **5** wurde ein komplexes Gemisch erhalten, aus dem in 23% Ausbeute das 2,3'-Bisbenzofuran-Derivat **2** isoliert werden konnte. Die daraufhin durchgeführte Umsetzung im Lösemittel Dimethylformamid (DMF) lieferte in einer Substitutions-/Eliminierungs-Reaktion als Intermediat das Kalium-Salz **3** (Görlitzer et al. 2004a, b). Die Substanz **3** wurde bereits hinsichtlich ihrer Stabilität beim Erhitzen in Eisessig untersucht. Zur

Schema 1



Optimierung der Reaktionsbedingungen bei der Darstellung von **5** wurden die Experimente wiederholt und erweitert.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

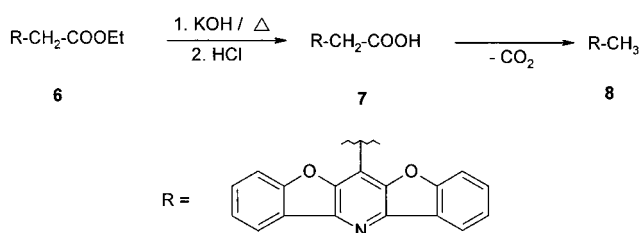
Durch Erhitzen des Kaliumcarboxylats **3** in Eisessig unterhalb 90 °C erfolgte Protonierung zur korrespondierenden Carbonsäure **4**; bei einer Reaktionstemperatur von 95 °C schloss sich eine Decarboxylierung zu **5** an, die auch durch Erhitzen der Carbonsäure **4** in Eisessig eintrat. Im Temperaturoptimum von 110 °C konnte mit 2% Ausbeute ein neues Produkt **6** isoliert und spektroskopisch sowie chemisch charakterisiert werden.

Das IR-Spektrum von **6** zeigte bei 1730 cm⁻¹ die Carbonylvalenzschwingung eines Carbonsäureesters. Das ¹H-NMR-Spektrum wies auf einen substituierten 2-Essigsäureester hin. Die Integration im Aromatenbereich zeigte, dass insgesamt acht Protonen vorhanden sind, wobei jedem Signal zwei Protonen entsprechen. Das ¹³C-NMR- und DEPT-Spektrum belegen, daß 21 C-Atome vorliegen müssen, darunter jeweils vier magnetisch äquivalente tertiäre und quartäre C-Atome sowie die Resonanzen für 2-Methylen-Gruppen, eine Methyl- sowie eine Carbonyl-Gruppe und ein weiteres quartäres C-Atom.

Die damit gesicherte Struktur eines pentacyclischen Systems mit zwei symmetrischen, linear am Pyridin anellierten Benzofuran-Einheiten und einer zentral substituierten Essigester-Funktion **6** wurde durch dem Molpeak im EI-Massenspektrum und die Elementaranalyse bestätigt.

Mechanistisch lässt sich die Bildung von **6** folgendermaßen erklären. Das Kalium-Salz **3** kann retrosynthetisch zu **1**

Schema 3

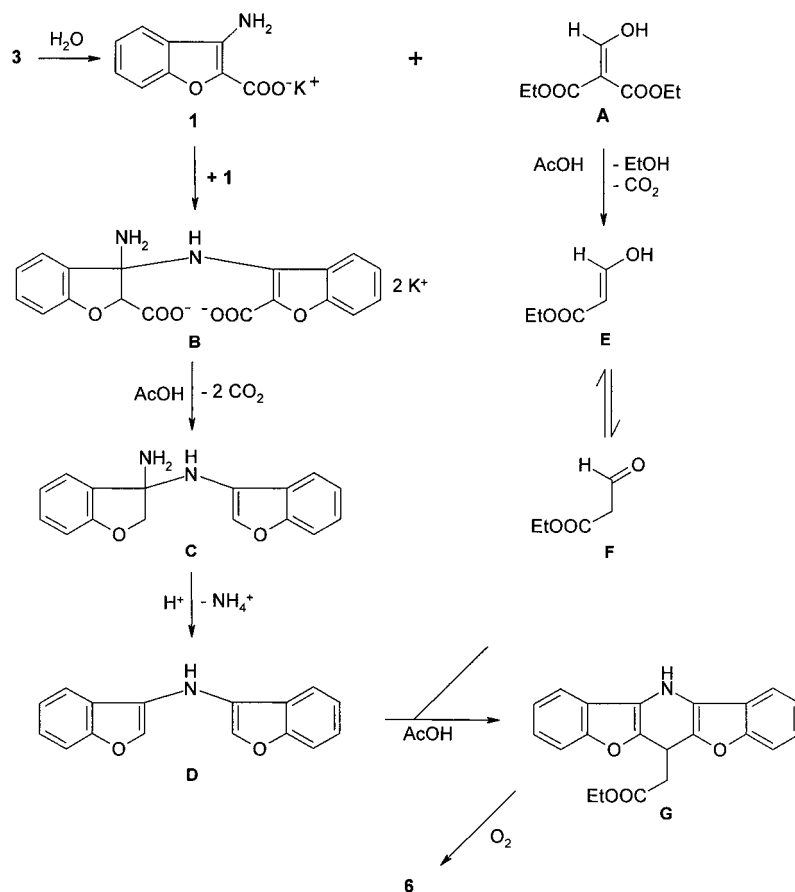


und den Hydroxymethylenmalonsäurediethylester **A** zerfallen. Zwei Moleküle des Enamins **1** können miteinander unter Addition, Eliminierung und Decarboxylierung über die Zwischenstufen **B** und **C** zu **D** reagieren. Der durch Ester-spaltung und Decarboxylierung entstandene 3-Hydroxyacrylsäureester **E** kann als Formyllessigester **F** mit **D** zum 1,4-Dihydropyridin **G** cyclisieren. **G** wird durch Luftsauerstoff anschließend zum anellierten Pyridin **6** dehydriert.

Aus den zu **3** entsprechenden Indol- bzw. Benzothiophen-Derivaten konnten unter gleichen Bedingungen keine Pentacyclen dargestellt werden.

Der Essigester **6** führte sowohl bei der alkalischen als auch bei der sauren Hydrolyse überraschenderweise zu der 6-Methyl-Verbindung **8**. Unter schonenden Bedingungen konnte auch die Essigsäure **7** im Gemisch mit **8** ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. **7** konnte nicht rein isoliert werden, da nach Ausschütteln von **8** aus Hydrogencarbonat-haltiger Lösung mit Chloroform und anschließendem Ansäuern unter Eiskühlung wieder ein Gemisch von **7** und **8** im Verhältnis von etwa 1 : 1 resultierte.

Schema 2



3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. (Görlitzer et al. 2004a).

3.2. Ethyl-2-(bis[1]benzofuro[3,2-b:2',3'-e]pyridin-6-yl)acetat (6)

50 g (0.12 mol) **3** (Görlitzer et al. 2004b) werden in 150 ml AcOH bei 110 °C 6 h gerührt. Nach dem Erkalten wird der Reaktionsansatz langsam unter heftigem Rühren auf 800 ml Eis/H₂O gegossen. Das Rohprodukt wird abgesaugt, mit kaltem H₂O gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0.35 g (2%). Fast farblose Kristalle, Schmp.: 152 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1731 (C=O), 1655, 1627, 1608 (C=N, C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 244 nm (4.37), 289 (4.04), 334 (4.37), 348 (4.47). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.22 (t, J = 7 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 4.19 (q, J = 7 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4.42 (s, 2 H, CH₂COOEt), 7.56 (mc, J = 7 Hz, 2 H, 2-H, 10-H), 7.68 (mc, J = 7 Hz, 2 H, 3-H, 9-H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 2 H, 4-H, 8-H), 8.30 (d, J = 7 Hz, 2 H, 1-H, 11-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 13.98 (OCH₂CH₃), 29.54 (CH₂COOEt), 61.16 (OCH₂CH₃), 111.40 (C-6), 112.42 (CH), 120.88 (CH), 122.70 (q, C), 124.15 (CH), 129.15 (CH), 140.01 (q, C), 147.54 (q, C), 157.34 (q, C), 168.54 (CO). MS (EI): m/z (%) = 345 (98) [M]⁺, 272 (100). HPLC (1): t_s = 1.14 min. C₂₁H₁₅NO₄ (345.4)

3.3. 2-(Bis[1]benzofuro[3,2-b:2',3'-e]pyridin-6-yl)essigsäure (7)

0.35 g (1 mmol) **6** wird in 30 ml EtOH und 40 ml 50% KOH-Lösung 5 h erhitzt. Man lässt erkalten, verdünnt mit 100 ml H₂O und extrahiert mehrfach mit CHCl₃. Die Mutterlauge wird unter Eiskühlung (Eiswasser-Viehsalz-Mischung) vorsichtig mit eisgekühlter 15% HCl angesäuert, man saugt das auskristallisierte Produktgemisch ab, wäscht mit H₂O und trocknet im Vakuumexsikkator. Ausbeute: 0.12 g (38%) nach ¹H NMR; die Substanz weist eine starke Tendenz zur Decarboxylierung auf. ¹H NMR

([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.32 (s, 2 H, CH₂), 7.54 (mc, J = 8 Hz, 2 H, 2-H, 10-H), 7.67 (mc, J = 8 Hz, 2 H, 3-H, 9-H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 2 H, 4-H, 8-H), 8.31 (d, J = 8 Hz, 2 H, 1-H, 11-H), 13.02 (br.s, 1 H, COOH). C₁₉H₁₁NO₄ (317.3)

3.4. 6-Methyl-bis[1]benzofuro[3,2-b:2',3'-e]pyridin (8)

0.35 g (1 mmol) **6** wird in 30 ml EtOH und 40 ml 50% KOH-Lösung 5 h erhitzt. Man lässt erkalten, verdünnt mit 100 ml H₂O, säuert vorsichtig mit 36% HCl an, kocht die Lösung 5 min auf, lässt abkühlen und extrahiert dreimal mit jeweils 100 ml CHCl₃. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, auf 30 ml eingeeengt und bis zur beginnenden Trübung mit Et₂O versetzt. Das Rohprodukt wird abgesaugt. Ausbeute: 0.22 g (80%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 208 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1592 (C=N, C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 251 nm (4.22), 288 (3.85), 330 (4.18), 345 (4.29). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.86 (s, 3 H, CH₃), 7.46 (mc, J = 8 Hz, 2 H, 2-H, 10-H), 7.55 (mc, J = 8 Hz, 2 H, 3-H, 9-H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2 H, 4-H, 8-H), 8.35 (d, J = 8 Hz, 2 H, 1-H, 11-H). MS (EI): m/z (%) = 273 (100) [M]⁺. HPLC (1): t_s = 0.96 min. C₁₈H₁₁NO₂ (273.3)

⁴ Aus der Dissertation Holger Meyer, TU Braunschweig 2003

Literatur

- Görlitzer K, Kramer C, Boyle Ch (2000) Gyraseinhibitoren 3. Mitt.: Darstellung und Reaktionen von 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureester. Pharmazie 55: 595–600.
 Görlitzer K, Kramer C, Meyer H, Walter RD, Jomaa H, Wiesner J (2004a) Pyrido[3,2-b]indol-4-yl-amine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria. Pharmazie 59: 243–250.
 Görlitzer K, Meyer H, Jomaa H, Wiesner J (2004b) Benzofuro[3,2-b]chinolin-4-yl-amine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria. Pharmazie 59: 443–445.