

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Germany

Dimere aus *o*-Nitrobenzylidenacetessigestern

K. GÖRLITZER, J. FABIAN, J. TRITTMACHER

Eingegangen am 1. Oktober 2004, angenommen am 28. Oktober 2004

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

Pharmazie 60: 571–573 (2005)

Die *o*-Nitrobenzylidenacetessigester **1** dimerisieren in Gegenwart von BuLi oder LDA mit geringer Ausbeute zu den Cyclohexenen **2**. Von **2b** werden zwei Diastereomere isoliert, deren Konfiguration nmr-spektroskopisch abgeleitet wird.

Dimers from *o*-nitrobenzylidene acetoacetic esters

The *o*-nitrobenzylidene acetoacetic esters **1** dimerize in the presence of BuLi or LDA to give the cyclohexenes **2** in poor yield. Two diastereomer of **2b** were isolated, whose configuration is deduced by nmr-spectroscopic methods.

1. Einleitung

2-Nitrobenzylidenacetessigester stellen wertvolle Edukte in der Arzneistoffsynthese dar. 1,4-Dihydropyridine (DHP), wie der Calciumkanalblocker Nifedipin (Lepetit 1887; Bossert et al. 1981) sowie dessen analoge 4*H*-Pyrane (Görlitzer et al. 2002) und 1,4-Dihydropyridazine (Bossert et al. 1981; Taylor et al. 1989; Görlitzer und Behrje 1996) waren über 1,5- bzw. 1,4-Diketone und deren Derivate als Zwischenprodukte zugänglich. Die Darstellung eines 1,5-Diketons aus 2-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester (**1a**) mit Acetessigsäuremethylester als CH-acider Komponente und *n*-Butyllithium (BuLi) oder Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Base bei tiefen Temperaturen (−78 °C bis −40 °C) gelang jedoch ebenso wenig wie die Michael-1,4-Addition von lithiiertem 1,3-Dithian an 2-Nitrobenzylidenacetessigsäure-ethylester (**1b**) unter Zusatz von *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU). Letztere Reaktion sollte nach Schutzgruppenabspaltung zu einer 1,4-Dicarboxylverbindung führen. In beiden Fällen konnten nach län-

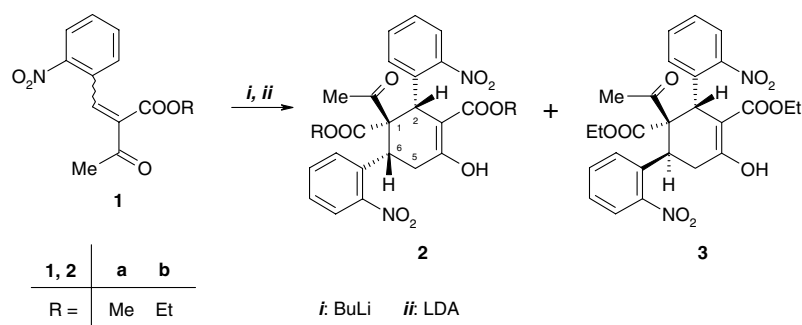
gerem Stehen bei −40 °C in geringen Mengen ein bzw. zwei farblose kristalline Produkte isoliert werden. Über deren Struktur wird hier berichtet.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Die erhaltenen Produkte weisen die doppelte Molmasse der Edukte auf, so dass eine zweifache Michael-Addition von zwei Molekülen des *o*-Nitrobenzylidenacetessigesters **1** unter Cyclisierung erfolgt ist. Aufgrund der NMR-Daten liegen die Verbindungen als Diastereomere **2** und **3** in der Enol-Form vor (Schema).

Dies wird z. B. für **2a** durch das ¹H-NMR-Spektrum bewiesen, in dem ein scharfes Signal bei δ = 12.42 für die durch Wasserstoffbrückenbindung fixierte OH-Gruppe spricht. Weiterhin erscheinen nur vier Signale für jeweils ein Proton im unteren Bereich der δ-Skala. Würde die Cyclohexanon-Struktur vorliegen, wären es fünf Signale. Zum anderen tritt im ¹³C-NMR nur ein Signal für ein Keton bei δ = 203 auf, das dem Acetyl-Rest an C-1 zugeord-

Schema¹



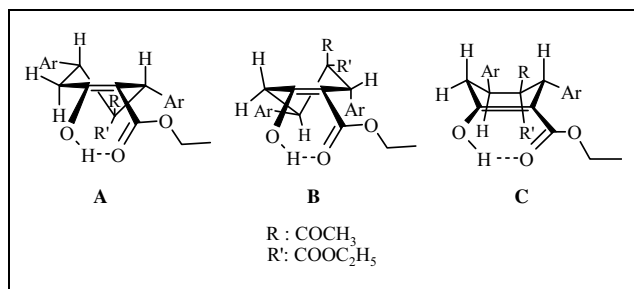


Abb.: Konformation der Verbindungen

net werden muß. Das quartäre C-4 stattdessen bestätigt mit $\delta = 172$ die unmittelbare Nachbarschaft der Hydroxyl-Gruppe. Eine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid in Ethanol fällt nur in konzentrierter Lösung positiv aus. Zur Festlegung der Konfiguration nach Cahn-Ingold-Prelog (CIP) wurde ein NOE-Experiment durchgeführt. Beim Einstrahlen in das 2-H konnte ein NOE-Effekt für das 6-H und die Acetyl-Gruppe beobachtet werden, so dass sich diese auf derselben Seite des Cyclohexens befinden müssen. Damit können für 2-H und 6-H die pseudoaxiale und für die Acetyl-Gruppe die pseudoäquatoriale Lage abgeleitet werden und es ergibt sich die (1*RS*,2*SR*,6*SR*)-Konfiguration.

Der Cyclohexen-Ring von **2a** liegt in der Halbsessel-Konformation **A** vor (Abb.), die sich sowohl aus dem NOE-Experiment als auch aus den Kopplungskonstanten zwischen den 5-H₂ und 6-H ableitet. Neben der geminalen Kopplungskonstante von $J = 19$ Hz für die Protonen der Methylen-Gruppe zeigen diese jeweils eine weitere Kopplungskonstante von $J = 12.5$ und 6 Hz mit dem 6-H. Da der aus der Karplus-Kurve ermittelte Torsionswinkel zwischen 5-H_{ax} und 6-H etwa 160° und der zwischen 5-H_{eq} und 6-H etwa 50° beträgt, muss das 6-H pseudoaxial angeordnet sein. Die beiden Nitroaromaten nehmen somit die energetisch günstigere pseudoäquatoriale Lage ein.

Im FT-IR-Spektrum von **2a** sind die drei Carbonyl-Valenzschwingungen des gesättigten Esters, des Ketons und des konjugierten Esters hervorzuheben. Letzterer ist durch die Wasserstoffbrücke zu einer niedrigeren Wellenzahl von 1662 cm^{-1} verschoben. Die Zwillingsbande der beiden Nitro-Gruppen bei 1529 und 1353 cm^{-1} tritt besonders deutlich hervor. Das UV-Spektrum zeigt einen eher uncharakteristischen Verlauf mit zwei Maxima bei 203 und 253 nm . Der Molpeak 498 [M]^{+} wird im EI-MS nur mit einer relativen Intensität von 1.5% erhalten.

Die Diastereomere **2a** und **3** weisen unterschiedliche Schmelzpunkte, IR- und ¹H-NMR-Spektren auf. Im NOE-Experiment wurde beim Einstrahlen auf die Methylprotonen der Acetylgruppe von **3** nur das Signal des 2-H verstärkt und damit die (1*RS*,2*SR*,6*RS*)-Konfiguration bewiesen.

Abgeleitet aus den Kopplungskonstanten zwischen 5-H₂ und 6-H von $J = 12.5$ und $J = 6.5$ Hz ergeben sich für **3** zwei mögliche Konformationen. Zum einen eine Halbsessel-Konformation **B**, bei der allerdings der C-2 Aromat eine energiereichere pseudoaxiale Position einnehmen muss. Des weiteren ist eine energiereichere Boot-Konformation **C** mit den Messdaten vereinbar, bei der beide Aromaten die pseudoäquatoriale Lage einnehmen (Abb.).

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. Görlitzer et al. (2002). HPLC: Eluent = Acetonitril/H₂O (70 : 30).

3.2. Dimethyl-(1*RS*,2*SR*,6*SR*)-1-acetyl-4-hydroxy-2,6-bis(2-nitrophenyl)cyclohex-3-en-1,3-dicarboxylat (**2a**)

11.05 g (26 mmol) 1.6 M-BuLi-Lösung werden unter N₂ bei 0°C in 30 ml THF vorgelegt und 4.98 g (20 mmol) **1a**, gelöst in THF, tropfenweise zugegeben. Der Ansatz wird 12 h bei -40°C belassen. Nach Zugabe von 25 ml HCl (4%) wird mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 5 : 1) gereinigt. Ausbeute: 185 mg (2%). Fast farblose Kristalle, Schmp. 197°C (Zers.) (Petrolether/EtOAc). FT-IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1743 (Ester), 1705 (Keton), 1662 (Enolester), 1613 (C=C), 1530, 1351 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 nm (4.47), 253 (4.20). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.85 (s, 3H, COCH₃), 3.00 (dd, ²J = 19 Hz, ³J = 6 Hz, 1H, 5-H), 3.26 (dd, ²J = 19 Hz, ³J = 12.5 Hz, 1H, 5-H), 3.52 (s, 3H, 3-COOCH₃), 3.91 (s, 3H, 1-COOCH₃), 4.60 (dd, ³J = 12.5 Hz, ³J = 6 Hz, 1H, 6-H), 5.53 (s, 1H, 2-H), 7.32 (ddd, $J = 8$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.43–7.52 (m, 3H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.60 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.71 (ddd, $J = 7.7$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, 5'-H), 7.91 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, 3'-H), 8.27 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H, 3'-H), 12.42 (s, 1H, OH). NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ¹H-Signal (verstärktes ¹H-Signal): 2-H (6-H, COCH₃), 6-H (2-H, 6'-H), COCH₃ (2-H, 6-H, 1-COOCH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 30.26 (COCH₃), 33.63 (C-5), 34.42, 41.56 (C-2, C-6), 52.06, 52.92 (OCH₃), 67.54 (C-1), 99.25 (C-3), 124.42, 125.01 (C-3'), 128.16, 128.48 (C-4'), 131.13, 131.36 (C-6'), 132.00 (C-5'), 132.62 (C-1'), 133.22 (C-5'), 134.93 (C-1'), 148.96, 152.18 (C-2'), 171.19, 171.92 (COOCH₃), 172.51 (C-4), 202.71 (COCH₃). MS (EI): m/z (%) = 498 [M]⁺ (1.5), 347 (100). HPLC: t_{s} = 2.02 min. C₂₄H₂₂N₂O₁₀ (498.4)

3.3. Diethyl-(1*RS*,2*SR*,6*SR*)-1-acetyl-4-hydroxy-2,6-bis(2-nitrophenyl)cyclohex-3-en-1,3-dicarboxylat (**2b**)

1 ml (2 mmol) 2 M-LDA-Lösung[®] wird unter N₂ bei -40°C in 10 ml THF vorgelegt. Nach Zusatz von 0.527 g (2 mmol) **1b**, gelöst in 5 ml THF, wird 1 d bei gleichbleibender Temperatur stehengelassen. Die Reaktion wird mit 15 ml HCl (4%) beendet und anschließend mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit H₂O, gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeignet. Der Rückstand wird einer FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 5 : 1) unterworfen. Als 1. Fraktion wird **2b**, als 2. Fraktion **3** isoliert. Ausbeute: <1%. Farblose Kristalle, Schmp. 193°C (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1732 (Ester), 1702 (Keton), 1657 (Enolester), 1618 (C=C), 1524, 1349 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 nm (4.44), 253 (4.20). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.95 (t, $J = 7$ Hz, 3H, 3-CH₂CH₃), 1.34 (t, $J = 7$ Hz, 3H, 1-CH₂CH₃), 1.88 (s, 3H, OCCH₃), 3.01 (dd, ²J_{seq, 5ax} = 19 Hz, ³J_{seq, 6ax} = 6 Hz, 1H, 5-H_{eq}), 3.26 (dd, ²J_{5ax, 5eq} = 19 Hz, ³J_{5ax, 6ax} = 12.5 Hz, 1H, 5-H_{ax}), 3.98 (m, 2H, 3-CH₂CH₃), 4.28–4.36 (m, 1H, 1-CH₂CH₃), 4.42–4.50 (m, 1H, 1-CH₂CH₃), 4.58 (dd, ³J_{6ax, 5ax} = 12.5 Hz, ³J_{6ax, 5eq} = 6 Hz, 1H, 6-H_{ax}), 5.58 (s, 1H, 2-H), 7.32 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, 4'-H) 7.44 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, 6'-H), 7.45 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.50 (ddd, $J = 8$ Hz, $J = 8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, 5'-H), 7.60 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H, 6'-H), 7.72 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, 5'-H), 7.91 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H, 3'-H), 8.35 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H, 3'-H), 12.44 (s, 1H, OH). NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ¹H-Signal (verstärktes ¹H-Signal): CH₃ (1.88) (2-H, 1-CH₂CH₃, 6-H). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 13.52 (CH₂CH₃), 13.82 (CH₂CH₃), 30.30 (OCCH₃), 33.70 (C-5), 34.58 (C-6(C-2)), 41.79 (C-2(C-6)), 60.82 (CH₂CH₃), 61.89 (CH₂CH₃), 67.66 (C-1), 99.47 (C-3), 124.34 (C-3'), 124.86 (C-3'), 128.06 (C-4'), 128.30 (C-4'), 131.17 (C-6'), 131.48 (C-6'), 131.98 (C-5'), 132.73 (C-1'), 133.07 (C-5'), 135.19 (C-1'), 149.10 (C-2'), 152.13 (C-2'), 170.73 (C=O), 171.28 (C=O), 172.44 (C-4), 202.84 (C=O, Keton). MS (CI, NH₃): positiv: m/z (%) = 544 [M + NH₄]⁺ (64), 324 (100), negativ: m/z (%) = 526 [M]⁻ (30), 525 (100). HPLC: t_{s} = 3.10 min. C₂₆H₂₆N₂O₁₀ (526.5)

3.4. Diethyl-(1*RS*,2*SR*,6*RS*)-1-acetyl-4-hydroxy-2,6-bis(2-nitrophenyl)cyclohex-3-en-1,3-dicarboxylat (**3**)

Darstellung s. 3.3. Ausbeute: <1%. Farblose Kristalle, Schmp. 169°C (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1743 (Ester), 1711 (Keton), 1659 (Enolester), 1613 (C=C), 1520, 1343 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 nm (4.41), 253 (4.18). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.58 (t, $J = 7$ Hz, 3H, 1-CH₂CH₃), 0.97 (t, $J = 7$ Hz, 3H, 3-CH₂CH₃), 0.52 (s, 3H, OCCH₃), 3.05 (dd, ²J_{5ax, 5eq} = 19 Hz, ³J_{seq, 6ax} = 6.5 Hz, 1H, 5-H_{eq}), 3.37 (dd, ²J_{5ax, 5eq} = 19 Hz, ³J_{5ax, 6ax} = 12.5 Hz, 1H, 5-H_{ax}), 3.43–3.58 (m, 2H, 1-CH₂CH₃), 4.01 (q, $J = 7$ Hz, 2H, 3-CH₂CH₃), 4.39 (dd, ³J_{6ax, 5ax} = 12.5 Hz, ²J_{6ax, 5eq} = 6.5 Hz, 1H, 6-H_{ax}), 5.45 (s, 1H, 2-H), 7.31 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 6'-H), 7.47 (ddd, $J = 8$ Hz, $J = 8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.49 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, 5'-H), 7.60 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H, 6'-H), 7.74 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H, 5'-

H), 7.94 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H, 3'-H), 8.16 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H, 3'-H), 12.44 (s, 1 H, OH). NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ^1H -Signal (verstärktes ^1H -Signal): CH_3 (2.53) (2-H). MS (EI): m/z (%) = 526 $[\text{M}]^+$ (<1), 221 (100). HPLC: $t_r = 3.50$ min. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_{10} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (562.5)

¹ Es ist jeweils nur ein Enantiomer gezeichnet.

Literatur

- Bossert F, Meyer H, Wehinger E (1981) 4-Aryldihydropyridine, eine neue Klasse hochwirksamer Calcium-Antagonisten. *Angew Chem* 93: 755–763.
- Görlitzer K, Behrje H (1996) Nifedipin-analoge 1,4-Dihydropyridazine, Furane und Pyrrole mit ungleichen Estergruppen. *Pharmazie* 51: 523–527.
- Görlitzer K, Trittmacher J, Jones PG (2002) Darstellung, Struktur und Stabilität von 4-Aryl-4H-pyran-3,5-dicarbonsäureestern. *Pharmazie* 57: 523–529.
- Lepetit R (1887) Das Verhalten der drei Nitrobenzaldehyde gegen Acetessigäther und Ammoniak. *Ber Dtsch Chem Ges* 20: 1338–1343.
- Taylor MD, Anderson KR und Badger EW (1989) Heterocyclic Ring-Analogs of Dihydropyridine Calcium Antagonists. *J Heterocycl Chem* 26: 1353–1356.