

Institut für Pharmazie – Pharmazeutische Chemie¹, Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie, Universität Leipzig; Biotie Therapies GmbH², Radebeul, Germany

Eine neue Furansynthese aus Bromacetylpyran-2-on

D. BRIEL¹, G. B. ASKAR¹, J. ORTWEIN¹, K. UNVERFERTH²

Eingegangen am 16. Februar 2009, angenommen am 13. März 2009

Prof. Dr. D. Briel, Institut für Pharmazie, Universität Leipzig, Brüderstr. 34, 04103 Leipzig, Germany
briel@rz.uni-leipzig.de

Pharmazie 64: 477–478 (2009)
doi: 10.1691/ph.2009.9542

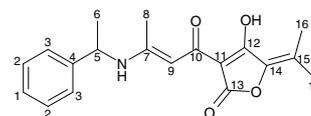
Umsetzungen von 3-Bromacetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on (3β-Brom-dehydroacetsäure) mit Aminen werden im starken Maße von der Art des Amins geprägt. Mit Anilin wird ein Dehydroacetsäure-Derivat erhalten. Mit Phenylethylamin in Aceton wird in einer Ringumlagerungsreaktion ein basisch substituiertes Furan-2-on gebildet. Furan-2-one sind Butenolide und haben als Bestandteile von Naturstoffen Bedeutung.

A convenient synthesis of furans using bromacetylpyran-2-one

Conversions of 3-bromacetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-ones (3β-brom-dehydroacetic acids) with amines are highly influenced by the type of amine. In contrast to aniline, where a dehydroacetic acid derivative was obtained, utilization of phenylethylamine in acetone gave a rearrangement-reaction to a basically substituted furan-2-one. In natural products furan-2-ones as butenolides are of particular importance.

4-Hydroxy-pyran-2-one haben einen festen Platz im Arzneischatz. Beispielsweise wird Dehydroacetsäure (**1a**) (Schema) wegen einer bakteriziden und fungistatischen Wirkung eingesetzt (Negwer 2001). Wird ausgehend von der Dehydroacetsäure der 3-ständige Substituent mit einem lipophilen Rest verlängert, kommt man zu Arzneistoffen, bei denen andere Wirkrichtungen dominieren. Beim Pyratrion (**1**, X = CH₂C₆H₄-4-OH) (Negwer 2001) dominiert die tyrosinhydroxylase inhibierende Wirkung. Derivate der Dehydroacetsäure (DHA) **1a** sind gegenüber Nucleophilen in vielfacher Weise reaktionsfreudig. Bei Verwendung von Stickstoff-Nucleophilen ist ein Angriff an den Ringatomen C-2 bzw. C-4 (Löwe et al. 1994, Drevenkar et al. 1983) oder C-6 (Löwe et al. 1994) sowie an der exocyclischen Carbonylgruppe (Fodili et al. 1999; Mahesh et al. 1979) möglich. Umsetzungen der Brom-DHA **2** mit Aminen sind noch nicht beschrieben; hier kommt mit der aktivierten Alkylbromid-Teilstruktur noch ein weiteres elektrophiles Zentrum dazu.

Wir hatten das Ziel, ausgehend von Dehydroacetsäure **1a** Pyratrion-Analoga herzustellen. Dabei sollte eine Modifi-



Struktur des Furans **8**

zierung des 3-ständigen Substituenten eine zentrale Rolle spielen. Hierfür wurde nach Literaturangaben (Harris et al. 1970) erhaltenes Brom-DHA **2** eingesetzt. **2** wurde mit Anilin und Phenylethylamin umgesetzt. In beiden Fällen entstanden eine Vielzahl von Produkten, welches auf das Ablaufen mehrerer Reaktionswege schließen lässt.

Die Umsetzungen wurden optimiert, bis jeweils ein Hauptprodukt identifiziert werden konnte. Es erwies sich als vorteilhaft, bei der Umsetzung mit Anilin Ethanol und bei der Umsetzung mit Phenylethylamin Aceton als Lösungsmittel zu verwenden. Die Amine wurden jeweils im Überschuss eingesetzt.

Die Umsetzung mit Anilin verlief erwartungsgemäß. Als Produkt wurde das substituierte Pyran-2-on **3** erhalten. Dagegen nahm die Umsetzung mit Phenylethylamin einen anderen Verlauf. Als Produkt der Umsetzung wurde ein substituiertes Furan **8** erhalten. Das HR-MS Spektrum zeigt, dass zusätzlich zum eingesetzten Amin das als Lösungsmittel verwendete Aceton in das Produkt eingegangen ist. Die Struktur von **8** ist durch ein HMBC-Spektrum belegt.

Die Strukturzuordnung wird durch die Korrelationen des Protons von C-5 zu C-7 und C-8 und vom Proton an der NH-Gruppe zu C-8 und C-9 fundiert (Abb.). Weitere Korrelationen bestehen von den Protonen der CH₃-Gruppe in 6-Stellung zu C-4 und C-5; von den Protonen der CH₃-Gruppe in 8-Stellung zu C-5, C-7 und C-9 sowie vom Proton von C-9 zu C-7, C-8, C-10 und C-11. Das vom Lösungsmittel Aceton stammende Strukturfragment wird durch die Korrelationen der Protonen der CH₃-Gruppen in C-16 bzw. C-17-Stellung zu C-15 und C-14 angezeigt.

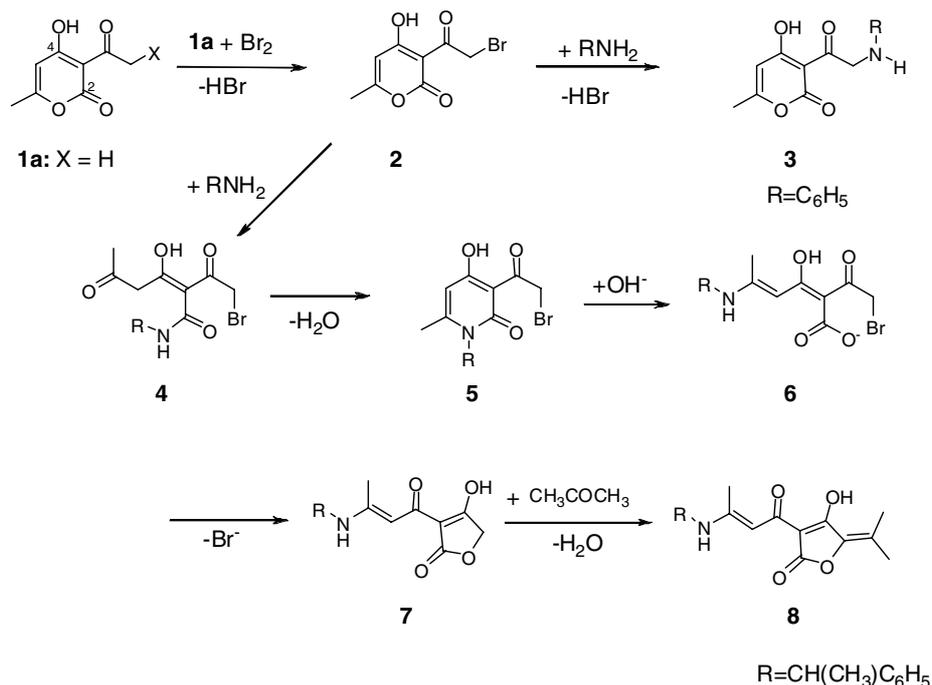
Ein möglicher Reaktionsweg zur Bildung des Furans **8** sollte über die Intermediate **4** bis **7** verlaufen. Hierbei wird zunächst der Lactonring durch das Amin geöffnet. Anschließend erfolgt Rezyklisierung von **4** unter Bildung des Lactams **5**. Die höhere Konzentration an Hydroxid bei der Umsetzung mit dem aliphatischen Amin, im Vergleich zur Umsetzung mit Anilin, sollte die Ursache für die folgende Ringöffnung zu **6** sein. Nach Ringschluss unter Bildung des 5-Ring-Lactons **7** unterliegt dieses einer Knoevenagel-Kondensation mit Aceton zum Furan **8**.

Das substituierte Furan-2-on **8** gehört strukturell zur Gruppe der Butenolide. Butenolide haben als Bestandteile von Naturstoffen (Ascorbinsäure, Cardenolide, Tetransäuren) und als Synthesebausteine, beispielsweise zur Synthese von Lignan Bedeutung.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Heitzschmikroskop nach Boetius. IR-Spektren: IR-Spektrophotometer 16PC FT-IR Perkin-Elmer. ¹H- und ¹³C-NMR Spektren: Varian Gemini 300 (300 MHz für ¹H, 50 MHz für ¹³C). Massenspektren: Hewlett Packard 5989A (70 eV). ESI-Massenspektren: Esquire 3000plus Bruker Daltonics. EI-Massenspektren: VG ZAB HSQ VG Analytials. Hochoflösende ESI-Spektren: FTICR-APEX II Bruker Daltonics.

Schema

**1. 4-Hydroxy-3-(1-oxo-2-(phenylamino)ethyl)-6-methyl-2H-pyran-2-on (3)**

In einen 150 ml-Erlenmeyerkolben mit Magnetrührer gibt man 2 g (8 mmol) **2** (Harris et al. 1970) suspendiert in 20 ml Ethanol. 2,4 ml (20 mmol) Anilin werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit einem Tropftrichter während 10 Minuten unter Rühren zugegeben. Die Reaktionslösung ist trübe und dunkelbraun. Nach zwei Tagen trennt man den Niederschlag vom Überstand durch Zentrifugation (4000 Umdrehungen/min, 15 min) ab. Anschließend dekantiert man die überstehende Lösung ab. Der Niederschlag wird auf einem Toteller getrocknet. Ausbeute 571 mg (28%). Hellgelbes amorphes Pulver vom Schmp. 170–175 °C. MS (EI), *m/z* (%) = 282 (100, $\text{M}^+ + \text{Na}^+$), 260 (50, $\text{M}^+ + \text{H}^+$). H-MS (ESI), *m/z*: gef.(ber.) = 541,15814 (541,1665, $2\text{M}^+ + \text{Na}^+$), 282,07368 (282,0742, $\text{M}^+ + \text{Na}^+$), 260,09173 (260,0923, $\text{M}^+ + \text{H}^+$). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 2,48 (s, 3 H, CH_3), 4,86 (s, 2 H, CH_2), 6,45 (s, 1 H, CHH), 7,28–7,48 (m, 5 H, Ar), 10,38 (bs, 1 H; OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 22,1 (C- CH_3), 75,6 (CH $_2$ NH), 86,5 (C=C-CO), 98,38 (CH-C), 125,4; 127,5; 130,1 (CH Ar), 138,2 (C Ar), 163,4 (O-C=O), 165,1 (CH $_3$ -C-O), 186,7 (CH-C-OH), 197,4 (CO-CH $_2$). IR (KBr, cm^{-1}): 1691 (C=O), 3234 (N-H). $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (259,2)

2. (E)-4-Hydroxy-3-[1-hydroxy-3-(1-phenylethylamino)but-2-enyl]-5-(propan-2-ylidene)furan-2(5H)-on (8)

1,5 g (6 mmol) **2** werden in 5 ml Aceton gelöst und 4,8 ml (37,2 mmol) Phenylethylamin zugegeben. Das Gemisch wird tiefrot und die Temperatur des Gemisches steigt an. Nach 10 Minuten wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und es verbleibt ein grüner Rückstand. Zum viskosen Rückstand werden 10 ml Wasser zugegeben anschließend wird verdünnte HCl (ca. 15 %) bis zur sauren Reaktion zugegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt. Ausbeute: 530 mg (27%). Schmp. 200–204 °C (Aceton). MS (EI), *m/z* (%) = 328,1 (100, $\text{M}^+ + \text{H}^+$). HR-MS (ESI), *m/z*: gef.(ber.) = 677,28334 (677,2917; $2\text{M}^+ + \text{Na}^+$), 350,13628 (350,1368; $\text{M}^+ + \text{Na}^+$), 328,15433 (328,1549; $\text{M}^+ + \text{H}^+$). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1,50 (d, 3 H, CH_3 , ^3J (H,H) = 7,00 Hz), 1,94 (s, 3 H, CH_3), 2,18 (s, 3 H, CH_3), 2,48 (s, CH_3), 4,71 (m, 1H, CH), 6,00 (s, 1 H, CH), 7,23–7,35 (m, 5 H, CH im Ar), 9,30 (d, 2 H, NH_2 , ^3J (H,H) = 7,2), 12,48 (bs, H; OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 16,3 (C- CH_3), 19,5 (C- CH_3), 22,1 (C- CH_3), 22,6 (CH- CH_3), 53,7 (-NH-CH- CH_3), 82,9 (CO-CH=C), 99,6 (CO-C-CO), 126,2; 127,4; 128,6 (C Aromat), 127,7 (CH $_3$ -C- CH_3), 142,3 (C Aromat), 143,7 (O-C=C), 163,2 (O-CO-C), 164,5 (CH-C-NH), 174,3 (C-CO-C), 181,5 (C-C-OH). HSQC (d_6 -DMSO), $^1\text{H-}^{13}\text{C}$, δ [ppm]: 7,26–127,4 (C-1), 7,28 bis 7,35–126,2 und 128,6 (C-2, C-3), 4,70–53,7 (C-5), 1,50–22,6 (C-6), 2,48–22,1 (C-8), 6,00–82,9 (C-9), 1,95–19,6 (C-16), 2,18–16,3 (C-17). IR (KBr, cm^{-1}): 1696 (C=O), 3234, 3434 (N-H). $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (327,2)

Literatur

- Drevenkar V, Deljac A, Stefanac J, Seibl J (1983) Condensation of β,δ -triketone derived from dehydroacetic acid with aliphatic amines and copper(II) complexes of the schiff bases. *Polyhedron* 2: 447–453.
- Fodili M, Amari M, Kolli B, Robert, Baudy-Floc'h M, Le Grel P (1999) An Efficient Synthesis of New 2-Pyronyl-1,5-Benzodiazepine Derivatives. *Synthesis* 5: 811–814.
- Harris TM, Harris CM, Brush CK (1970) Bromination of dehydroacetic acid. *J Org Chem* 35: 1329–1333.
- Löwe W, Braun B, Müller B (1994) Novel pyranopyridine derivatives from an enaminone. *J Het Chem* 31: 1577–1581.
- Mahesh VK, Sharma CL, Vashista S, Sharma R (1979) Studies on 5-bromo-dehydroacetic acid: synthesis of 1,5-diphenyl-3-(5-bromo-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one-3-yl)-2-pyrazolines. *J Indian Chem Soc* 16: 718–719.
- Negwer M, Scharnow HG (2001) *Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms*, Wiley-VCH, Nr. 1145, 3833, 5319