

Dosierung lag bei 1600 mg/kg, diese wurde jeweils halbiert, bis keine Wirkung an den Mäusen mehr festzustellen war.

Die Tiere wurden nach Applikation der Substanzen nach einem festgelegten Schema beobachtet, das die Möglichkeit gibt, akute Wirkungen am Nervensystem der Maus zu erkennen.

Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt, und zwar sind die Parameter angeführt, in denen sich die Substanzen als wirksam erwiesen. Es wird jeweils die Wirkungsbreite einer Substanz angegeben, d. h. wie oft die höchste wirksame aber nicht letale Dosis halbiert werden kann, ohne daß Wirkungsverlust eintritt. Drei Tiere wurden pro Dosis eingesetzt. Wurde nur an einem Tier das jeweils angegebene Symptom beobachtet, wurde dies als Teilwirkung (0,5) gewertet, zeigten zwei oder drei Tiere die Symptome, so wurde dies als volle Wirksamkeit angesehen. Als Beispiel sei die Angabe der Wirkungsbreite des Symptoms „verminderte Motorik“ bei **3b** erläutert: > 3,5 (100–200 > 800), die Wirkungsbreite ist größer als 3,5, in Klammern angegeben sind erstens die geringste Dosierung in mg/kg, bei der eine Teilwirkung beobachtet wurde, zweitens die geringste Dosierung, die volle Wirksamkeit hervorruft (fett) und drittens die geringste letale Dosis. Zum Vergleich ist das Wirkungsbild des Chlorpromazins mit angeführt.

Anschrift: Prof. Dr. K. Rehse, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33.

[Ph 812]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 18–23 (1978)

Fritz Eiden und Wilhelm Hirschmüller

Chromono[2,3-*b*]pyrrolin-2-one¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 8. Februar 1977)

Die Succinimid-Derivate **1a**, **c** und **d** kondensieren mit 2-Methoxybenzoesäureester zu Methoxybenzoyl-succinimiden **2b**, **c** und **d**, die sich mit Pyridin-hydrochlorid bzw. HBr/Essigsäure in die Chromono[2,3-*b*]pyrrolin-2-one **4a**, **c** und **d** überführen lassen. Reaktionen dieser Verbindungen werden beschrieben.

Chromono[2,3-*b*]pyrroline-2-ones¹⁾

The succinimide derivatives **1a**, **c** and **d** condense with methyl 2-methoxybenzoate to yield the methoxybenzoylsuccinimides **2b**, **c** and **d**, which are converted into the chromono[2,3-*b*]pyrroline-2-ones **4a**, **c** and **d** with pyridine hydrochlorid or HBr/acetic acid. Reactions of these compounds are described.

1 71. Mitt. über Pyrone und Pyridone; 70. Mitt.: F. Eiden und G. Heja, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 964 (1977).

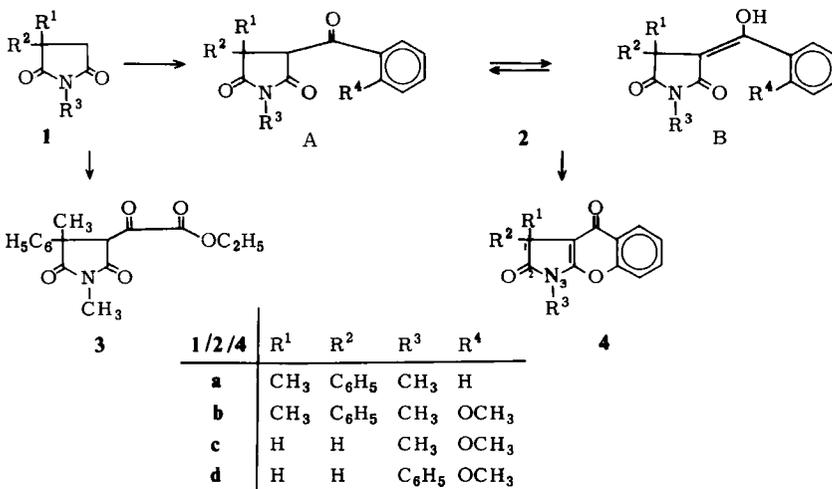
Im Rahmen von Untersuchungen an Pyrano[2,3-b]pyrrolen²⁾ haben wir nach Wegen zur Darstellung von Chromono[2,3-b]pyrrolin-2-on-Derivaten **4** gesucht.

Wir prüften zu diesem Zweck die Fähigkeit von Succinimid-Derivaten, mit Carbonsäureestern zu kondensieren und fanden, daß sich 1,3-Dimethyl-3-phenylsuccinimid (Mesuximid, **1a**) mit Benzoesäuremethylester bzw. Oxalsäurediäthylester und Natriumhydrid in Xylol zu den 4-Acyl-Derivaten **2a** und **3** umsetzt, jedoch in sehr schlechten Ausbeuten. Wesentlich besser gelangen solche Kondensationen dagegen mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran³⁾.

Auf diesem Wege wurden aus **1a**, **c** und **d** mit *o*-Methoxybenzoesäureester die Acyl-Derivate **2b**, **c** und **d** hergestellt, wobei als Nebenprodukt *o*-Methoxybenzoesäure-diisopropylamid gefunden wurde. Eine solche Nebenproduktbildung ließ sich durch Verwendung von Cyclohexylisopropylamid⁴⁾ vermeiden, eine Ausbeuteverbesserung war dabei jedoch nicht feststellbar.

Dem ¹H-NMR-Spektrum nach liegt das Mesuximid-Derivat **2b** in CDCl₃ in der Enolform (B) vor (es fehlt ein 4H-Signal, ein OH-Signal tritt bei 11.9 ppm auf), während die Verbindungen **2c** und **d** als Benzoyl-Derivate (A) zu formulieren sind, da hier die NMR-Spektren (in CDCl₃) das Succinimid-4H durch ein Doppeldublett bei 5.0 ppm anzeigen.

2b ließ sich durch Erhitzen mit Pyridin-hydrochlorid⁵⁾ in das Chromono-pyrrolinon **4a** überführen, bei **2c** und **2d** gelang ein solcher Ringschluß unter Bildung von **4c** und **4d** mit Bromwasserstoff in Essigsäure.



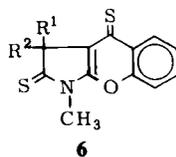
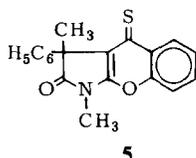
2 F. Eiden und H. Dobinsky, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1974, 1981; *Arch. Pharm. (Weinheim)* 308, 598 (1975).

3 Ph. J. Wittek und T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 6865 (1973).

4 M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2318 (1971).

5 V. Prey, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 74, 1219 (1941).

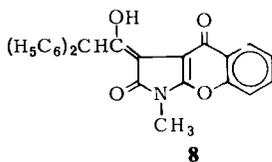
Nach dem Erhitzen von **4c** mit Phosphorsulfid in Xylol ließ sich ein orangerotes, kristallines Produkt gewinnen, bei dem es sich, den Spektren nach [Massenspektrum: M^+ -Peaks bei m/e 321 und 337; 1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): $\delta = 1.91$ und 2.2 ppm ($1-CH_3$) sowie 3.39 und 3.67 ppm (NCH_3)], um eine Mischung von **5** (etwa 10 %) und **6a** handelte. Es gelang dann, **6a** durch längeres Erhitzen mit einem großen Überschuß von Phosphorsulfid in Form roter Kristalle rein zu erhalten. In entsprechender Weise wurde **4c** in **6b** übergeführt.



	R^1	R^2
a	CH_3	C_6H_5
b	H	H

Während **4a** beim Erhitzen mit 1,3-Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid⁶⁾ nicht reagierte, setzte sich **4c** zu einer orangeroten kristallinen Verbindung um, deren Analysen und Spektren zur Pyranyliden-Formel **7** passen.

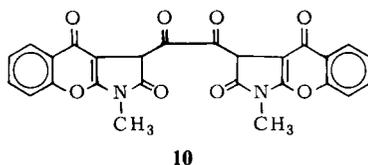
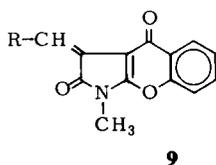
4c reagierte auch mit Diphenylketen. Jedoch entstand nicht, wie sonst bei Chromon-Derivaten⁷⁾, ein Chromenyliden-Derivat, sondern das 1-Diphenylacetyl-chromonopyrrolinon **8**.



Auch Dimethylformamidacetal griff **4c** an der Pyrrolinon- CH_2 -Gruppe an, und es entstand das Dimethylaminomethylen-Derivat **9a**, das sich mit verdünnter Schwefelsäure zum Enol **9b** hydrolysieren ließ. Mit Oxalsäurediäthylester und Natriumhydrid setzte sich **4c** in schlechter Ausbeute zweifach unter Bildung von **10** um.

6 F. Eiden, *Naturwissenschaften* **47**, 61 (1960).

7 F. Eiden und M Peglow, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **303**, 61 (1970).



	R
a	N(CH ₃) ₂
b	OH

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, Frau *M. Zeitler* von der Firma Parke-Davis Co. München, für das Überlassen von Mesuximid, Fräulein *B. Meier* für ihre interessierte und fleißige Mitarbeit beim Experimentieren.

Experimenteller Teil

Esterkondensation; Allgem. Angaben

Methode I: Durch Reaktion des Succinimid-Derivats mit Benzoesäure- bzw. Oxalsäureester und Natriumhydrid in Xylol, wie unter ²⁾ angegeben.

Methode II: In einen trockenen Dreihalskolben wurde unter trockenem Stickstoff durch eine Gummikappe 30 ml wasserfreies, frisch über eine Aluminiumoxidsäule (E. Merck, Aktivitätsstufe I) filtriertes THF injiziert. Dann wurde das gut getrocknete Succinimid-Derivat (10 mmol) zugegeben und auf -78° gekühlt. Nach Zugabe von 20 mmol Lithiumdiisopropylamid (als 10 proz. Suspension in Cyclohexan) wurde 30 min gerührt und dann langsam 10 mmol gut getrockneter 2-Methoxybenzoesäuremethylester zugetropft. Nach 30 min Rühren bei -78° wurde langsam auf 60° erwärmt und 5 h gerührt. Dann wurde gekühlt, der Rückstand mit Äther gewaschen, getrocknet und in kalte 3N H₂SO₄ gegeben. Es wurde mit Äther extrahiert und der Extrakt erst mit 5 proz. Sodalösung, dann mit Wasser ausgeschüttelt, anschließend getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde wie angegeben umkristallisiert.

4-Benzoyl-1,3-dimethyl-3-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion (2a)

Nach Methode I aus 1.0 g (5 mmol) **1a**, 0.7 g (5 mmol) Benzoesäuremethylester und 0.24 g NaH (10 mmol) in 30 ml absol. Xylol. Reaktionsdauer 6 h. Schwachgelbe Nadeln (Äthanol), Schmp. 106° ; Ausb. 0.02 g (1 % d. Th.). C₁₉H₁₇NO₃ Ber.: C 74.26 H 5.56 N 4.56 Mol.-Masse 307.3; Gef.: C 73.80 H 5.17 N 4.41 Mol.-Masse 307 (ms).

4-Äthoxalyl-1,3-dimethyl-3-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion (3)

Nach Methode II aus 4.0 g (5 mmol) **1a**, 0.7 g (5 mmol) Oxalsäurediäthylester und 0.24 g NaH (10 mmol) in 30 ml absol. Xylol. Reaktionsdauer 6 h. Schwachgelbe Nadeln (Petroläther), Schmp. 103° ; Ausb. 0.03 g (2 % d. Th.). C₁₆H₁₇NO₅ Ber.: C 63.36 H 5.65 N 4.62 Mol.-Masse 303.3; Gef.: C 64.12 H 4.98 N 4.72 Mol.-Masse 303 (ms).

1,3-Dimethyl-3-phenyl-4-(*o*-methoxybenzoyl)-pyrrolidin-2,5-dion (2b)

Nach Methode II aus 4.0 g (0.02 mol) **1a**, 3.3 g *o*-Methoxybenzoesäuremethylester und 43 ml einer 10 proz. Suspension von Lithiumdiisopropylamid in Cyclohexan in 30 ml absol. THF. Reaktionszeit 6 h. Farblose Kristalle (Äthanol), Schmp. 137°; Ausb. 2.8 g (42 % d. Th.). C₂₀H₁₉NO₄ Ber.: C 71.21 H 5.68 N 4.15 Mol.-Masse 337.4; Gef.: C 70.81 H 5.11 N 4.90 Mol.-Masse 337 (ms).

1-Methyl-3-(*o*-methoxybenzoyl)-pyrrolidin-2,5-dion (2c)

Nach Methode II aus 1.1 g (0.01 mol) **1c**, 1.7 g *o*-Methoxybenzoesäuremethylester und 21.4 ml einer 10 proz. Suspension von Lithiumdiisopropylamid in Cyclohexan in 15 ml absol. THF. Reaktionszeit 5 h. Farblose Kristalle (Äthanol), Schmp. 68°; Ausb. 0.9 g (36 % d. Th.). C₁₃H₁₃NO₄ Ber.: C 63.16 H 5.30 N 5.66 Mol.-Masse 247.2; Gef.: C 62.71 H 5.32 N 5.29 Mol.-Masse 247 (ms).

1-Phenyl-3-(*o*-methoxybenzoyl)-pyrrolidin-2,5-dion (2d)

Nach Methode II aus 1.8 g (0.01 mol) **1d**, 1,7 g (0.01 mol) *o*-Methoxybenzoesäuremethylester und 22 ml einer 10 proz. Suspension von Lithiumdiisopropylamid in Cyclohexan. Farblose Kristalle (Äthanol), Schmp. 94°; Ausb. 0.9 g (28 % d. Th.). C₁₈H₁₅NO₄ Ber.: C 69.89 H 4.88 N 4.52 Mol.-Masse 309.3; Gef.: C 69.75 H 4.83 N 4.50 Mol.-Masse 309 (ms).

1,3-Dimethyl-1-phenyl-benzo-4H-pyrano[2,3-*b*]pyrrolin-2,9-dion (4a)

2.0 g (0.01 mol) **2b** wurden mit 5.1 g (0.05 mol) wasserfreiem Pyridinhydrochlorid fein verrieben und 5 h bei 200° gerührt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt, die dabei ausfallende Substanz mit Wasser mehrmals gewaschen und getrocknet. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 182°; Ausb. 1.3 g (43 % d. Th.). C₁₉H₁₅NO₃ Ber.: C 74,74 H 4.95 N 4.59 (Mol.-Masse 305.3; Gef.: C 75.00 H 5.01 N 4.51 Mol.-Masse 305 (ms).
IR: 1740 cm⁻¹ und 1640 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ = 1.97 ppm (s, CH₃), 3.33 ppm (s, N-CH₃), 7.2–8.3 ppm (m, 9H_{arom.}).

3-Methyl-benzo-4H-pyrano[2,3-*b*]pyrrolin-2,9-dion (4c)

Durch 12stdg. Erhitzen von 2.5 g (0.01 mol) **2c** in HBr/Eisessig. Nach dem Abkühlen fiel eine farblose Substanz aus, die mehrmals aus Methanol umkristallisiert wurde. Farblose Nadeln, Schmp. 205°; Ausb. 1.4 g (67 % d. Th.). C₁₂H₉NO₃ Ber.: C 66.88 H 4.21 N 6.50 Mol.-Masse 215.4; Gef.: C 67.12 H 5.00 N 6.50 Mol.-Masse 215 (ms).

3-Phenyl-benzo-4H-pyrano[2,3-*b*]pyrrolin-2,9-dion (4d)

Analog **4c** aus 3.1 g (0.01 mol) **2d**. Farblose Kristalle (n-Propanol), Schmp. 275°; Ausb. 2.0 g (73 % d. Th.). C₁₇H₁₁NO₃ Ber.: C 73.66 H 3.99 N 5.05 Mol.-Masse 277.2; Gef.: C 73.52 H 3.70 N 5.12 Mol.-Masse 277 (ms).

1,3-Dimethyl-1-phenyl-benzo-4H-pyrano[2,3-*b*]pyrrolin-2,9-dithion (6a)

Nach 15stdg. Rückfluß-Erhitzen von 1.5 g (5 mmol) **4b** und 3.0 g P₄S₁₀ in 20 ml wasserfreiem Xylol wurde abfiltriert. Aus dem Filtrat fiel beim Abkühlen eine orangefarbene Substanz aus. Sie wurde mit Aktivkohle aus Äthanol umkristallisiert. Orangerote Kristalle, Schmp. 215°; Ausb. 0.2 g (11 % d. Th.). C₁₉H₁₅NOS₂ Ber.: C 67.63 H 4.48 N 4.15 S 19.00 Mol.-Masse 337.4; Gef.: C 67.66 H 4.56 N 4.23 S 18.96 Mol.-Masse 337 (ms).
UV (Methanol): λ_{max} = 404, 328, 244 nm (log ε = 4.36, 4.34 4.13).

3-Methyl-benzo-4H-pyrano[2,3-b]pyrrolin-2,9-dithion (6b)

Herstellung wie bei 6a beschrieben. Reaktionsdauer 12 h. Rote Kristalle (Äthanol), Schmp. 269°; Ausb.: unter 1 % d. Th. C₁₂H₉NOS₂ (247.2) Gef.: Mol.-Masse 247 (ms).

3-Methyl-9-(2,3,6-trioxo-1,3-dimethyl-5-perhydro-pyrimidinyliden)-benzo-4H-pyrano[2,3-b]-pyrrolin-2-on (7)

2.1 g (0.01 mol) 4c und 1.6 g (0.01 mol) 1,3-Dimethylbarbitursäure wurden in 20 ml Acetanhydrid/Eisessig (2 : 1) 2 h rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Orangerote Kristalle, Schmp. 280°; Ausb. 0.95 g (27 % d. Th.). C₁₈H₁₅N₃O₅ Ber.: C 61.19 H 4.28 N 11.89 Mol.-Masse 353.3; Gef.: C 60.03 H 4.52 N 11.56 Mol.-Masse 353 (ms). UV (Eisessig): λ_{\max} = 448, 336 nm (log ϵ = 4.39, 3.98)

1-(2-Diphenyl-1-hydroxyäthyliden)-3-methyl-benzo-4H-pyrano[2,3-b]pyrrolin-2,9-dion (8)

Nach 6 stdg. Erhitzen von 1.1 g (5 mmol) 4c und der 4fachen Menge Diphenylketen (als Chinolin-Addukt)⁷⁾ bei 160° wurde die nach dem Erkalten erstarrte Schmelze zerrieben und mit Ligroin rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen fielen aus dem Filtrat gelbe Kristalle aus, die aus Ligroin und Aktivkohle umkristallisiert wurden. Schmp. 213°; Ausb. 4 g (17 % d. Th.). C₂₆H₁₉NO₄ Ber.: C 76.27 H 4.68 N 3.42 Mol.-Masse 409.4; Gef.: C 74.99 H 4.15 N 3.33 Mol.-Masse 409 (ms). NMR (CDCl₃): 3.40 ppm (s, NCH₃), 6.89 ppm (s, =CH-), 7.2–8.4 ppm (m, 14H_{arom.}).

1-Dimethylaminomethylen-3-methyl-benzo-4H-pyrano[2,3-b]pyrrolin-2-on (9a)

Nach 4 stdg. Rückfluß-Erhitzen von 2.1 g (10 mmol) 4c 2.4 g (20 mmol) N,N-Dimethylformamidmethylacetal in 20 ml absol. Xylol fielen nach dem Abkühlen hellgelbe Kristalle aus, die aus Xylol umkristallisiert wurden. Schmp. 158°; Ausb. 1.4 g (79 % d. Th.). C₁₅H₁₄N₂O₃ Ber.: C 66.66 H 5.22 N 10.36 Mol.-Masse 270.3; Gef.: C 65.70 H 5.07 N 10.33 Mol.-Masse 270 (ms). UV (Methanol): λ_{\max} = 355, 292, 263, 235 nm (log ϵ = 4.14, 3.57, 3.88, 4.13).

1-Hydroxymethylen-3-methyl-benzo-4H-pyrano[2,3-b]pyrrolin-2-on (9b)

Nach dem Ansäuern einer wäßrigen Suspension von 1.4 g (5 mmol) 9a mit 3N H₂SO₄ löste sich die Substanz. Nach kurzer Zeit und gelindem Erwärmen fielen gelbe Kristalle aus, die aus Xylol umkristallisiert wurden. Schmp. 241°; Ausb. 1.2 g (93 % d. Th.). C₁₃H₉NO₄ Ber.: C 64.20 H 3.72 N 5.75 Mol.-Masse 243.2; Gef.: C 64.20 H 3.78 N 5.80 Mol.-Masse 243 (ms). UV (Methanol): λ_{\max} = 334, 291, 223 nm (log ϵ = 4.12, 3.79, 4.28).

1,1'-Oxalyl-bis-(3-methyl-benzo-4H-pyrano[2,3-b]pyrrolin-2-on (10)

Darstellung nach Methode I aus 2.2 g (10 mmol) 4c, 0.5 g (20 mmol) NaH, 1.5 g (10 mmol) Oxalsäurediäthylester in 30 ml Dioxan. Gelbe Kristalle (Essigsäure); Schmp. 280°; Ausb. 0.7 g (16 % d. Th.). C₂₆H₁₆N₂O₈ Ber.: C 64.46 H 3.32 N 5.78 Mol.-Masse 484.4; Gef.: C 64.40 H 3.50 N 5.70 Mol.-Masse 484 (ms). NMR (CF₃COOD): 3.63 ppm (s, NCH₃, 3H), 4.16 ppm (s, NCH₃, 3H), 7.5–8.6 (m, 8H_{arom.}).