

B: 710 mg (2mMol) Benzoessäureester des N-Methoxypyridinium-2-(4)-carbaldehydoxim-perchlorats (2) werden in 25 ml Wasser suspendiert und auf 0–5° abgekühlt. Man versetzt analog Vorschrift A mit 0,4 ml (4,8 mMol) Acetanhydrid und 6 ml (6mMol) 1 N NaOH. Die ausfallenden Kristalle, die noch ungelöstes Edukt enthalten, werden mit Wasser gewaschen und analog A umkristallisiert; 85 mg (22 % d. Th.) bzw. 100 mg (26 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 116° (4) bzw. 96° (5); (Lit.⁹⁾: 116° (4), 96° (5).

Anschrift: Prof. Dr. J. Schnekenburger D 2300 Kiel, Gutenbergstr. 76–78

[Ph 428]

F. Eiden und H. Dobinsky

Untersuchungen an 4-Pyronen¹⁾, 54. Mitt.

4-Pyrano[2,3-b]pyrrole

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München und dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin.
(Eingegangen am 8. Mai 1974)

Durch Reaktion des Acetylpyrrolinons 2 mit Oxalsäureester wurde das Äthoxalyl-Derivat 4 erhalten, das in Alkohol mit Säure die Pyrono-pyrrol-carbonsäureester 6b bzw. 6c bildet. Hydrolyse und Decarboxylierung führt zu 6a und 5, das sich mit 1,3-Dimethylbarbitursäure zum Pyrrolinyliden-pyrano-pyrimidin 11 umsetzt.

4-Pyrano[2,3-b]pyrroles

By reaction of the acetylpyrrolinone 2 with diethyl oxalate the ethoxalyl-derivative 4 was obtained; in alcohol in the presence of acid 4 forms the pyrono-pyrrole-carboxylates 6b or 6c. Hydrolysis and decarboxylation leads to 6a and 5, which react with 1,3-dimethylbarbituric acid to the pyrrolinylidene-pyrano-pyrimidine 11.

Da bei einigen 4-Pyrano[2,3-b]indolen²⁾ interessante pharmakologische Eigenschaften gefunden wurden³⁾, versuchten wir 4-Pyrano[2,3-b]pyrrole (5, 6) herzustellen, und zwar durch Umsetzen des gut zugänglichen 1,3-Diphenyl-4-acetyl-pyrrolinons-(5) (2)⁴⁾ mit Orthoameisensäureester und Acetanhydrid. Wir erhielten jedoch statt der gesuchten Verbindung 3 das 2-Formyl-Derivat 1.

1 53. Mitt. F. Eiden und H.-D. Schweiger, *Synthesis* 1974, 511.

2 F. Eiden und H. Dobinsky, *Liebigs Ann. Chem.* 1974, 1981.

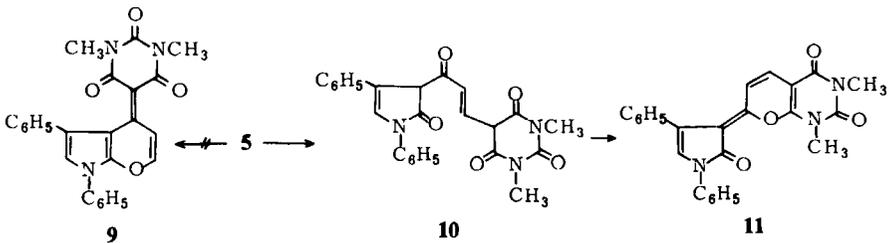
3 Die pharmakologischen Untersuchungen wurden von der pharmakologischen Abteilung (Leiter Dr. P. R. Bock) der Fa. Dr. Thiemann GmbH, Lünen/Westf. durchgeführt.

4 K. Almström, *Liebigs Ann. Chem.* 411, 350 (1916).

Durch Erhitzen von **5** mit Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid/Eisessig entstand nicht das Pyranlyden-Derivat **9**, sondern eine dunkelrote Substanz, die wir als Pyrrolinyliden-pyrano-pyrimidin **11** (bzw. als entsprechendes E-Isomeres) formuliert haben.

Diese Umsetzung entspricht der Reaktion von Chromon mit Dimethyl-barbitursäure⁵⁾ und ist mit einem Angriff des nucleophilen Reagenzes am C-6-Atom des Pyrono-pyrrolo **5** über eine Ringöffnung zu **10** und erneutem Ringschluß zu erklären.

6c reagierte mit Dimethylbarbitursäure unter gleichen Bedingungen nicht.



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

*1,3-Diphenyl-4-acetyl-pyrrolinon-(5)*⁴⁾ (**2**)

IR-Spektrum (KBr): 1710, 1685, 1660 cm^{-1} . NMR-Spektrum (CDCl_3): $\delta = 1.22/1.37$ (t/t, CH_3); 4.20/4.37 (q/q, CH_3); 4.74 (s, CH_2 , 2H); 6.25/6.48 (s/s, 2H); 7.2 – 7.9 (m, $\text{H}_{\text{arom.}}$); 12.2 – 13.4 ppm (breit, Enol-OH).

1,3-Diphenyl-2-formyl-4-acetyl-pyrrolinon-(5) (**1**)

0.02 mol **2**, 0.04 mol Orthoameisensäuretriäthylester und 0.08 mol Acetanhydrid wurden 4 h im Ölbad auf 160° erhitzt; dabei wurde der entstehende Essigester über eine Kolonne abdestilliert. Dann wurde i. Vak. destilliert, der Rückstand in Äthanol gelöst und in Eiswasser gegeben. Der Niederschlag wurde getrocknet und aus Ligroin umkristallisiert, wobei von dem zunächst ausfallenden roten öligen Produkt abgessogen wurde. Gelbe Kristalle, Schmp. $129 - 130^\circ$. Ausbeute 30 %.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ Ber.: C 74.74, H 4.95, N 4.59, Mol.-Masse 305.3; Gef.: C 75.12, H 5.15, N 4.53, Mol.-Masse 305 (ms)

IR (KBr): 1650 und 1610 cm^{-1} . UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} = 320$ und 240 nm ($\log \epsilon = 4.1$ und 4.3)
 NMR-Spektrum (CDCl_3): $\delta = 1.96$ (s, CH_3); 7.0 – 7.1 (m, $\text{H}_{\text{arom.}}$); 9.2 (s, CHO); 11.2 – 12.2 ppm (breit, Enol-OH); Intensität 3 : 10 : 1 : 1. Das 2-H-Signal von **2** liegt bei 6.5 ppm.

1,3-Diphenyl-4-(3-äthoxycarbonyl-3-oxo-propionyl)-pyrrolinon-(5) (4)

0.04 mol **2** wurden zu einer Suspension von 0.12 mol Natriumhydrid in 100 ml Cyclohexan gegeben. Nach Zugabe von 2 Tropfen Äthanol wurden 0.06 mol Oxalsäurediäthylester zugetropft und das Gemisch 8 h rückfließend erhitzt. Nach Abdestillieren des Cyclohexans wurde in Äther suspendiert und abgesaugt. Der Niederschlag wurde in kalte 5proz. Schwefelsäure gegeben und das ausfallende Produkt in Chloroform gelöst. Es wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ligroin und dann aus Äthanol umkristallisiert. Rötlich-gelbe Nadeln, Schmp. 117–118°. Ausbeute: 24 %.

$C_{22}H_{19}NO_5$ (377.4) Ber.: C 70.02, H 5.07, N 3.71; Gef.: C 70.36, H 5.00, N 3.61.

UV (Dioxan): $\lambda_{\max} = 328 / 278 / 232$ nm ($\log \epsilon = 4.19 / 4.18 / 4.19$).

1,3-Diphenyl-6-methoxycarbonyl-4-pyrono[2,3-b]pyrrol (6b)

Eine Lösung von 0.01 mol **4** in 60 ml chlorwasserstoffgesättigtem Methanol wurde 12 h zum Sieden erhitzt, wobei **6b** z. T. ausfiel. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert. Schwach gelbe Kristalle. Schmp. 206–207°. Ausbeute: 55 %.

$C_{21}H_{15}NO_4$ (345.4) Ber.: C 73.03, H 4.38, N 4.06; Gef.: C 72.92, H 4.29, N 4.18.

UV (Dioxan): $\lambda_{\max} = 340$ (Schulter), 255 (Schulter) und 223 nm (3.48, 4.36, 4.55). NMR ($CDCl_3$): $\delta = 8.0 - 7.2$ (m, $H_{\text{arom.}}$); 7.1 (s, 2-H und 5-H); 3.9 ppm (s, OCH_3).

1,3-Diphenyl-6-äthoxycarbonyl-4-pyrono[2,3-b]pyrrol (6c)

Wie bei **6b** angegeben aus **4** und Äthanol/Chlorwasserstoff. Schwach gelbe Kristalle. Schmp. 166–167° (Äthanol). Ausbeute: 79 %.

$C_{22}H_{17}NO_4$ (359.4) Ber.: C 73.53, H 4.77, N 3.90; Gef.: C 73.41, H 4.63, N 4.03.

IR-Spektrum (KBr): 1720 und 1640 cm^{-1} . NMR-Spektrum ($CDCl_3$): $\delta = 1.4$ (t, CH_3); 4.4 (q, CH_2); 7.1 (s, 2-H und 5-H); 7.2 – 8.0 ppm (m, $H_{\text{arom.}}$). **6b**: Massenspektrum: $m/e = 345$ (M^+), 261 (345 – $HC\equiv C-COOCH_3$).

1,3-Diphenyl-4-pyrono[2,3-b]pyrrol-6-carbonsäure (6a)

0.01 mol **6c** wurde in einem Gemisch von 50 ml Eisessig und 50 ml 20proz. Schwefelsäure 8 h zum Sieden erhitzt, wobei **6a** z. T. ausfiel. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Gelbe Kristalle. Schmp. 250 – 254° (Zers.). Ausbeute: 95 %.

$C_{20}H_{13}NO_4$ (331.3) Ber.: C 72.50, H 3.96, N 4.23; Gef.: C 72.35, H 4.34, N 4.19.

1,3-Diphenyl-4-pyrono[2,3-b]pyrrol (5)

0.005 mol **6a** wurden in 30 ml Chinolin nach Zugabe von 100 mg Kupferpulver 1 h bei 190° im Ölbad erhitzt. Es wurde heiß filtriert, mit Petroläther ausgefällt und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln. Schmp. 174°. Ausbeute: 40 %.

$C_{19}H_{13}NO_2$ (287.3) Ber.: C 79.43, H 4.56, N 4.88; Gef.: C 79.54, H 4.69, N 4.91.

IR-Spektrum (KBr): 1625 cm^{-1} . NMR-Spektrum ($CDCl_3$): $\delta = 6.27$ (d, $J = 6$ Hz, 5-H); 6.98 (s, 2-H); 7.2 – 8.0 ppm (m, $H_{\text{arom.}}$ und d, 6-H); CF_3COOH : $\delta = 7.32/8.40$ (d/d, $J = 5.5$ Hz, 5-H und 6-H); 7.4 – 7.8 ($H_{\text{arom.}}$ und 2-H).

1,3-Diphenyl-6-äthoxycarbonyl-4-thiopyrano[2,3-b]pyrrol (7)

0.5 g 6c wurden mit 1.0 g Phosphorpentasulfid verrieben und in 100 ml siedendem Toluol 4 h erhitzt. Die heiße Lösung wurde abgegossen, der Rückstand mehrmals mit heißem Toluol extrahiert und die vereinigten Extrakte i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle. Zers. ab 138°. Ausbeute: 61 %.

C₂₂H₁₇NO₃S (375.4) Ber.: C 70.38, H 4.56, N 3.73, S 8.54; Gef.: C 70.62, H 4.62, N 3.59, S 8.57.

NMR (CDCl₃): δ = 7.2 – 7.8 (m, H_{arom.} und H-5); 7.03 (s, H-2), 4.42 (q, CH₂), 1.98 ppm (t, CH₃).

IR-Spektrum (KBr): Pyroncarbonylbande fehlt. UV-Spektrum (Dioxan): λ max 390 nm (log ε = 4,2); z. Vergl. 6c: λ max = 330 – 350 nm (Schulter) (3.5).

1,3-Diphenyl-4-methoxy-pyrylium[2,3-b]pyrrol - bzw. 1,3-Diphenyl-4-methoxy-2H-pyrano[2,3-b]pyrroleninium-perchlorat (8)

500 mg 5 wurden in 8 ml Dimethylsulfat 5 h unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Der nach Zusatz von 200 ml Äther ausfallende Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und in 15 ml eisgekühltem Methanol gelöst. Nach Zugabe von 1 ml 70proz. Perchlorsäure wurde das Perchlorat mit Äther gefällt. Zur Reinigung wurde in Methanol gelöst und mit Äther ausgefällt. Schwach gelbe Nadeln. Zersetzung ab 195°. Ausbeute: 50 %.

[C₂₀H₁₆NO₂]ClO₄ (401.8) Ber.: C 59.78, H 4.01, Cl 8.82, N 3.49; Gef.: C 59.60, H 4.34, Cl 8.24, N 3.27.

NMR-Spektrum (CF₃COOH): δ = 4.42 (s, OCH₃); 7.5 – 7.9 (m, H_{arom.}, 2-H, 5-H); 8.66 ppm (d, 6-H). UV-Spektrum (Dioxan): λ max = 350 (Schulter) (3.3), 300 (4.1), 244 nm (4.7), z. Vergl. 5 (H₂SO₄): λ max = 355 (Schulter) (3.4), 255 nm (4.7).

1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-7-1,3-diphenyl-5-oxo-pyrrolinyliden-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano[2,3-d]pyrimidin (11)

Jeweils 0.01 mol 5 und 1,3-Dimethylbarbitursäure wurden in 20 ml einer siedenden Acetanhydrid/Eisessig-Mischung (2 : 1) 2 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Eisessig umkristallisiert. Dunkelrote Nadeln. Schmp. 294–296° (Zers.). Ausbeute: 65 %.

C₂₅H₁₉N₃O₄ Ber.: C 70.58, H 4.50, N 9.88, Mol.-Masse 425.4; Gef.: C 70.94, H 4.19, N 9.88, Mol.-Masse 425 (ms)

IR-Spektrum (KBr): 1700, 1665, 1645 cm⁻¹. NMR-Spektrum (DMSOD6, CAT): δ = 2.4/3.3 ppm (s/s, NCH₃). UV-Spektrum (Eisessig): λ max = 550/520 (Schulter) (3.4/3.8), 482 (4.2), 370 (4.5) und 285 nm (4.4).