

Literatur

- 1 A. Karim, J. Zagarella, J. Hribar und M. Dolley, *Clin. Pharmacol. Ther.* **19**, 158 (1976).
- 2 U. Abshagen, H. Rennekamp und G. Luszpinski, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **296**, 37 (1976).
- 3 W. Sadee, S. Riegelman und S.C. Jones, *J. Pharm. Sci.* **61**, 1132 (1972).
- 4 N. Gochman und C.L. Gantt, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **132**, 312 (1962).
- 5 W. Sadee, M. Dagicoglu und S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.* **61**, 1126 (1972).
- 6 P. Neubert und K. Koch, *J. Pharm. Sci.* **66**, 1131 (1977).
- 7 P.J. Merwe, D.G. van der Müller und E.C. Clark, *J. Chromatogr.* **171**, 519 (1979).
- 8 J. Chamberlain, *J. Chromatogr.* **55**, 249 (1971).
- 9 T. Feher, L. Bodrogi und A. Varadi, *J. Chromatogr.* **123**, 460 (1976).
- 10 G.B. Neurath und D. Ambrosius, *J. Chromatogr.* **163**, 230 (1979).
- 11 M.L. Sweat, *Anal. Chem.* **26**, 773 (1954).
- 12 A. Karim und E.A. Brown, *Steroids* **20**, 41 (1972).
- 13 R.E. Schaub und M.J. Weiss, *J. Org. Chem.* **27**, 2221 (1962).
- 14 E.C. Holmlund, K.J. Sax, B.E. Nielsen, R.E. Hartman, R.H. Evans und R.H. Blank, *J. Org. Chem.* **27**, 1468 (1962).
- 15 L.M. Hofman, in: L.G. Wesson und G.M. Fanelli, *Recent Advances in Renal Physiology and Pharmacology*, S. 305–316, University Park Press, Baltimore 1974.
- 16 J.W. Funder, P. Feldman, E. Higland und J.S. Edelman, *Biochem. Pharmacol.* **23**, 1493 (1974). [Ph 255]

Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 156–162 (1981)

Dihydroisochinolinumlagerung, 29. Mitt.¹⁾**4-Benzyl-5-methyl-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridine**

Joachim Knabe* und Rudolf Heckmann**

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald,
6600 Saarbrücken.

Eingegangen am 2. April 1980

Die Synthese von 4-Benzyl-5-methyl-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin (**7**) wird beschrieben. **7** ergibt mit verdünnten Säuren nicht die erwartete Umlagerung, und es kann kein definiertes Reaktionsprodukt isoliert werden. Auch die Einführung einer Methylgruppe in 2-Stellung, die zu **14** führt, vermag das Furopyridinenamin nicht zu stabilisieren. Die Tetrahydroverbindung **10** ist dagegen unter den Umlagerungsbedingungen stabil.

Dihydroisoquinoline Rearrangement, XXIX: 4-Benzyl-5-methyl-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridines

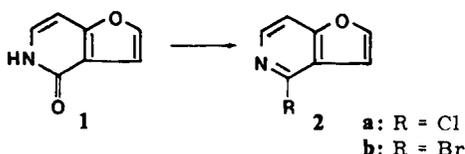
The synthesis of 4-benzyl-5-methyl-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridine (**7**) is described. With diluted acids **7** does not undergo the dihydroisoquinoline rearrangement, and no reaction product can

be isolated. Introduction of a methyl group at C-2 (compound **14**) does not change this situation. The tetrahydro compound **10** is stable under the conditions of the dihydroisochinoline rearrangement.

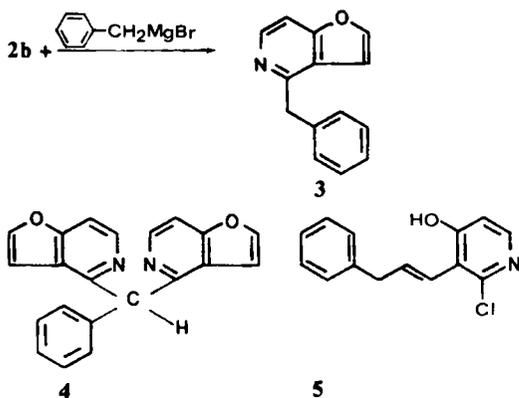
Zur Abgrenzung des Geltungsbereiches der Dihydroisochinolinumlagerung wurde nach 4-Allyl-5-methyl-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin¹⁾ die entsprechende 4-Benzylverbindung **7** synthetisiert und auf ihre Umlagerungsfähigkeit mit verdünnten Säuren untersucht.

Synthese von 4-Benzyl-5-methyl-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin (**7**) und Behandlung mit Säure

Die Synthese von **7** geht aus vom Furopyridon **1**²⁾, das mit Phosphoroxychlorid in das Chlorid **2a**, mit Phosphortribromid in das Bromid **2b** verwandelt wurde.



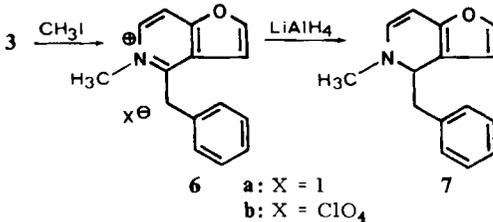
Während das Chlorid **2a** in Ether nicht mit Benzylmagnesiumchlorid reagierte, ergab das Bromid **2b** neben 50 % Ausgangsprodukt und 20 % debromiertem Furopyridin in 20proz. Ausbeute das gewünschte 4-Benzylfuro[3,2-c]pyridin (**3**).



Bei der Umsetzung von **2a** mit Benzylmagnesiumchlorid in THF reagierte das gebildete **3** weiter zu Bis(4-furo[3,2-c]pyridinyl)phenyl-methan (**4**), das in 47proz. Ausbeute isoliert wurde. Daneben bildete sich zu 25 % das 4-Hydroxypyridinderivat **5**, das durch Öffnung des Furanringes entsteht, wie sie auch von *Kuznetsov*³⁾ beobachtet wurde.

Als bester Weg zur Synthese von **3** erwies sich schließlich die Grignard-Kupplung unter Zusatz katalytischer Mengen Dichloro-bis(triphenylphosphin)-nickel(II)⁴⁾, das von *Thorsett* und *Stermitz*⁵⁾ zur Synthese von 2-Allyl- und 2-Benzylchinolin verwendet wurde.

Hierbei wurde mit überschüssigem Benzylmagnesiumchlorid in Ether aus **2a** bzw. **2b** in 60 bzw. 80proz. Ausbeute **3** erhalten. Die N-Methylierung von **3** erfolgte in Ethanol mit überschüssigem Methyljodid. Das gebildete Iminiumjodid **6a** wurde wegen seiner Instabilität in das stabile Perchlorat **6b** umgewandelt.

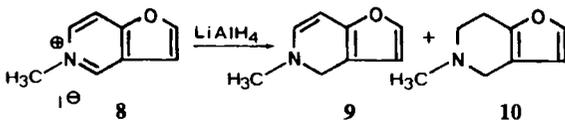


Die Reduktion von **6b** mit Lithiumalanat in Ether unter N_2 ergab in guter Ausbeute das Enamin **7** als gelbliches Öl, das unter N_2 aufbewahrt wurde, da es sich an der Luft schnell rot färbte. Die Reduktionsprobe mit Silbernitrat⁶⁾ verläuft mit **7** positiv.

Beim Lösen des Enamins **7** in 0,1 N-HCl bildete sich eine kirschrote Lösung, die unter N_2 auf 75° (Badtemp.) erhitzt wurde. Das UV-Spektrum der sauren Lösung blieb nach 30 min Erhitzen konstant. Bei der üblichen Aufarbeitung⁷⁾ konnte kein Umlagerungsprodukt oder irgendein anderes definiertes Reaktionsprodukt isoliert werden. Beim Neutralisieren der Lösung schied sich ein harziges Produkt ab, das in Ether unlöslich war.

Synthese von 5-Methyl-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin (**9**) und Behandlung mit Säure

Das N-Methylfuro[3,2-c]pyridiniumjodid (**8**) wurde mit Lithiumalanat in Ether unter N_2 zum Enamin **9** reduziert, wobei je nach Reaktionsbedingungen neben **9** 20–50 % der Tetrahydroverbindung **10** entstanden.



Bei der Extraktion einer etherischen Lösung eines 1:1-Gemisches aus **9** und **10** mit 1N-HCl bildete sich eine orangefarbene Lösung, die unter N_2 auf 75° (Badtemp.) erhitzt wurde. Nach 30 min blieb das UV-Spektrum der Lösung konstant. Bei der üblichen Aufarbeitung⁷⁾ wurden 90 % der eingesetzten Tetrahydroverbindung **10** zurückgewonnen, das Enamin **9** ergab auch hier ein verharztes Reaktionsprodukt. Damit ist sichergestellt, daß die Verharzung der Furopyridinenamine bei Behandlung mit Säure von der Substitution in 4-Stellung unabhängig ist. Es ist eine Reaktion des Grundgerüsts des 4,5-Dihydrofuropyridins, denn die Tetrahydroverbindung **10** ist unter den gleichen Bedingungen stabil.

stand der Etherlösung wurde bei 0,2–0,3 Torr und 70–80° im Kugelrohr destilliert. Es wurde 1 g (51,5 %) eines farblosen, beim Abkühlen erstarrenden Produktes erhalten, Schmp. 62–62,5°. C_7H_4NOBr (198,0) Ber.: C 42,5 H 2,04 N 7,1 Gef.: C 42,4 H 2,23 N 7,2. UV (MeOH): λ_{max} (loge) = 268 (3,66) (sh); 251 (4,08); 205 nm (4,53). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,25 (d, 1H, H-6); 7,67 (d, 1H, H-2); 7,43 (dd, 1H, H-7), 6,83 (dd, 1H, H-3).

4-Benzylfuro[3,2-c]pyridin (3)

6,14 g (0,04 mol) **2a** wurden in 50 ml absol. Ether gelöst, 650 mg Dichloro-bis-(triphenylphosphin)-nickel(II)⁴ zugesetzt und 0,06 mol Benzylmagnesiumchlorid in 30 ml Ether zugetropft. Nach 90 min wurde wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand der etherischen Phase wurde bei 100–125° Badtemp. und 0,3 Torr im Kugelrohr destilliert. 5,0 g (60 %) **3** als farbloses Öl. Bei Einsatz von **2b** betrug die Ausbeute 80 %.

UV (MeOH): λ_{max} 276 (sh); 267 (sh); 247; 207 nm. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,52 (d, 1H, H-6); 7,56 (d, 1H, H-2); 7,32 (dd, 1H, H-7); 7,31 (s, 5H, Phenylprotonen); 6,69 (dd, 1H, H-3); 4,50 (s, 2H, CH_2).

Bis(4-furo[3,2-c]pyridinyl)-phenyl-methan (4) und 2-Chlor-4-hydroxy-3-(3-phenyl-propenyl)-pyridin (5)

Zu einer Lösung von 0,3 mol Benzylmagnesiumchlorid in 180 ml THF wurde innerhalb 3 h 5 g (0,03 mol) **2a** in 80 ml THF und 20 ml Ether bei 70° Badtemp. zugetropft. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde mit Ether ausgeschüttelt und die organische Phase mit 2N-HCl und mit 10proz. NaOH ausgeschüttelt. Aus der sauren Phase wurden nach Alkalisieren und Ausschütteln mit Ether 2,3 g (47 %) **4** erhalten, Schmp. 152–153°. $C_{21}H_{14}N_2O_2$ (326,4) Ber.: C 77,3 H 4,32 N 8,6 Gef.: C 76,6 H 4,36 N 8,1. UV (MeOH): λ_{max} (loge) = 270 (3,98) (sh); 246 (4,34); 203,5 nm (4,89). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,42 (d, 2H, H-6, H-6'); 7,41 (d, 2H, H-2, H-2'); 7,39 (dd, 2H, H-7, H-7'); 7,20 (s, 5H, Phenylprotonen); 6,40 (m, 3H, H-3, H-3', benzyl. CH).

Beim Neutralisieren der alkalischen Phase fiel die Phenolbase **5** aus. Aus Benzol 1,8 g (25 %) farblose Kristalle. Schmp. 167–169°. $C_{14}H_{12}NOCl$ (245,7) Ber.: C 68,4 H 4,92 N 5,7 Gef.: C 68,6 H 4,95 N 5,7. UV (MeOH): λ_{max} (loge) = 259 (4,07); 217 nm (3,95). 1H -NMR (Polysol D): δ (ppm) = 7,76 (d, 1H, H-6); 7,10 (s, 5H, Phenylprotonen); 6,75 (d, 1H, H-5); 6,73 (dt, 1H, H-8); 6,32 (d, 1H, H-7); 3,42 (d, 2H, CH_2); 3,70–3,10 (s, 1H, OH; H/D-Austausch).

4-Benzyl-5-methylfuro[3,2-c]pyridinium-perchlorat (6b)

6,25 g (0,03 mol) **3** wurden in 30 ml Ethanol gelöst und mit 16,6 g (0,12 mol) Methyljodid 100 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten und Zugabe von Ether fiel das Methojodid **6a** aus, das in das Perchlorat **6b** verwandelt wurde. Ausb. 7,9 g (81 % d.Th.), Schmp. 125–126°. $C_{15}H_{14}NO_5Cl$ (323,7) Ber.: C 55,7 H 4,36 N 4,3 Gef.: C 56,0 H 4,20 N 4,2. UV (MeOH): λ_{max} (loge) = 286 (3,76); 253 (3,86); 210 nm (4,59). 1H -NMR (DMSO): δ (ppm) = 9,01 (d, 1H, H-6); 8,56 (d, 1H, H-2); 8,40 (dd, 1H, H-7); 7,56 (dd, 1H, H-3); 7,31 (s, 5H, Phenylprotonen); 4,95 (s, 2H, CH_2); 4,31 (s, 3H, NCH_3).

4-Benzyl-5-methyl-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin (7)

2,6 g (8 mmol) **6b** wurden in 150 ml absol. Ether mit 1,2 g (0,032 mol) $LiAlH_4$ unter N_2 1 h bei Raumtemp. und 2 h unter Rückfluß gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde die Etherphase über bas. Aluminiumoxid Akt. I filtriert. Ausb. 1,6 g (89 % d.Th.) **7** als gelbliches Öl, das sich an der

Luft rot färbte. UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 338; 276$ (sh); 266 nm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7,50\text{--}6,70$ (m, 6H, H-2, Phenylprotonen); 5,78 (d, 1H, H-6); 5,54 (d, 1H, H-3); 5,02 (d, 1H, H-7); 4,76 (t, 1H, H-4); 2,81 (d, 2H, CH_2); 2,70 (s, 3H, NCH_3).

5-Methylfuro[3,2-c]pyridinium-iodid (**8**)

6,2 g (0,052 mol) Furo[3,2-c]pyridin² und 26,7 g (0,21 mol) Methyljodid wurden in Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Bei Erkalten und Zugabe von Ether entstand ein gelblicher Niederschlag. Aus Ethanol farblose Nadeln, Schmp. 124,5–125,5°, Ausb. 12,5 g (92 %). $\text{C}_8\text{H}_8\text{NOI}$ (261,1) Ber.: C 36,8 H 3,09 N 5,4 Gef.: C 37,0 H 2,91 N 5,1. UV (MeOH): λ_{\max} (loge) = 279 (3,50) (sh); 251 (3,76); 211,5 nm (4,63). $^1\text{H-NMR}$ (DDMSO): $\delta(\text{ppm}) = 9,70$ (d, 1H, H-4); 9,05 (dd, 1H, H-6); 8,65 (d, 1H, H-2); 8,51 (dd, 1H, H-7); 7,55 (dd, 1H, H-3); 4,55 (s, 3H, NCH_3). 8-Perchlorat: Schmp. 82–82,5°.

5-Methyl-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin (**9**)

1,1 g (4,2 mmol) **8** wurden mit 0,6 g (0,016 mol) LiAlH_4 unter N_2 in 70 ml absol. Ether 1 h bei Raumtemp. und 2 h unter Rückfluß gerührt. Es wurden 0,45 g eines gelblichen Öles erhalten, das laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aus je 50 % **9** und der Tetrahydroverbindung **10** bestand. UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 361$ (sh); 336,5; 272 (sh); 262; 255; 211 nm.

4-Benzyl-2-methylfuro[3,2-c]pyridin (**12**)

Analog **3** aus 6,7 g (0,04 mol) **11**. Ausb. 7,2 g (81 %), Sdp._{0,15} 115–125°. UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 270$ (sh); 249; 206 nm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 8,33$ (d, 1H, H-6); 7,20 (s, 5H, Phenylprotonen); 7,10 (d, 1H, H-7); 6,20 (s, 1H, H-3); 4,29 (s, 2H, CH_2); 2,23 (s, 3H, CH_3).

4-Benzyl-2,5-dimethylfuro[3,2-c]pyridinium-perchlorat (**13b**)

5,0 g (0,022 mol) **12** wurden in 10 ml Ethanol mit 5,6 ml (0,088 mol) Methyljodid 2,5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Methojodid **13a** mit Ether gefällt und in Methanol mit 70proz. HClO_4 in **13b** verwandelt. Aus Methanol/Ether 6,85 g (92 %) farblose Kristalle, Schmp. 135–136°. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{Cl}$ (337,8) Ber.: C 56,9 H 4,78 N 4,2 Gef.: C 56,9 H 4,80 N 3,9. UV (MeOH): λ_{\max} (loge) = 292,5 (3,84); 260 (4,08); 213,5 nm (4,65). $^1\text{H-NMR}$ (DDMSO): $\delta(\text{ppm}) = 8,86$ (d, 1H, H-6); 8,30 (d, 1H, H-7); 7,50–7,10 (m, 6H, H-3, Phenylprotonen); 4,82 (s, 2H, CH_2); 4,25 (s, 3H, NCH_3); 2,60 (s, 3H, CH_3).

4-Benzyl-2,5-dimethyl-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin (**14**)

Die Reduktion erfolgte mit LiAlH_4 analog **7**. **14** fiel als gelbliches Öl in 95proz. Ausb. an. UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 336; 286$ (sh); 265 (sh); 208 nm. $^1\text{H-NMR}$ (DDMSO): $\delta(\text{ppm}) = 7,15$ (s, 5H, Phenylprotonen); 5,95 (d, 1H, H-6); 5,37 (s, 1H, H-3); 4,91 (d, 1H, H-7); 4,86 (t, 1H, H-4); 2,85 (d, 2H, CH_2); 2,76 (s, 3H, NCH_3); 2,10 (s, 3H, CH_3).

Literatur

** Aus der Dissertation R. Heckmann, Saarbrücken 1979.

28. Mitt.: J. Knabe und R. Heckmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 1048 (1980).
- F. Eloy und A. Deryckere, J. Heterocycl. Chem. 8, 57 (1971).

- 3 V.I. Kuznetsov, *J. Gen. Chem. USSR* **9**, 2263 (1939); *C.A.* **34**, 5052 (1940); *J. Gen. Chem. USSR* **16**, 187 (1946); *C.A.* **41**, 443 (1947).
- 4 L.M. Venzani, *J. Chem. Soc.* **1958**, 719.
- 5 E.D. Thorsett and F.R. Stermitz, *J. Heterocycl. Chem.* **10**, 243 (1973).
- 6 H. Schmid und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **32**, 960 (1949).
- 7 J. Knabe, *Pharmazie* **20**, 741 (1965).
- 8 J. Knabe und A. Ecker, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **312**, 273 (1979).
- 9 F.H. Case, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 2574 (1946).

[Ph 256]

Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 162–167 (1981)

Mass Spectral and Antimicrobial Studies of the Benzofuran Analog¹⁾ of Chloramphenicol**

Hanamantha S. Bevinakatti and Virupax V. Badiger*

Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwad-580003, India
Eingegangen am 8. April 1980

1-(2-Benzofuranyl)-2-(dichloroacetamido)propane-1,3-diol¹⁾ breaks down in a well-defined manner upon electron impact. The principal ions formed are characterised and the most plausible mechanism of their formation is discussed. The results of in vitro antibacterial and antifungal screening of the benzofuran analog of chloramphenicol as well as its two precursors are reported.

MS- und antimikrobielle Untersuchungen des Benzofuran-Analogen des Chloramphenicols

2-Dichloroacetamido-1-(2-benzofuranyl)propan-1,3-diol¹⁾ fragmentiert unter Elektronenstoß in definierter Weise. Die Hauptionen werden charakterisiert und ihr Bildungsmechanismus wird diskutiert. Die Ergebnisse der antibakteriellen und fungistatischen in vitro Testung des Benzofuran-Analogen des Chloramphenicols und seiner 2 Vorstufen werden mitgeteilt.

Although the mass spectrum of the parent antibiotic chloramphenicol has been reported in the literature²⁾, its detailed mass spectral fragmentation pattern remains unexplored. In view of this, our interest was aroused to study in detail, the mass spectrum of the benzofuran analog of chloramphenicol prepared by us¹⁾.

The electron impact fragmentation of 2-dichloroacetamido-1-(2-benzofuranyl)propane-1,3-diol becomes an interesting subject of study by virtue of the number and variety of fragments formed. Because of the branching as well as the larger size of the side-chain, it is possible to have several modes of fragmentation, which can be well explained by different

** Part of the thesis submitted by *H.S. Bevinakatti* to Karnatak University, Dharwad-3, India 1980.