

gewaschen. Feine gelbliche Kristalle, Doppel-Schmp. 147–148°; 177–178° (= **3**). Ausb.: 56 % d. Th. $C_{16}H_{14}N_2O_7$ (346.3) Ber. C 55.5 H 4.07 N 8.1 Gef. C 55.5 H 4.04 N 8.0 Mol.-Masse 328 ($M^+ - H_2O$) (ms).

2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)-5-oxo-5,7-dihydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäure (5**)**

3 mmol **3** werden mit 20 ml 50proz. H_2SO_4 20 h bei 100° gerührt. Die klare, braune Lösung wird mit H_2O verdünnt, mit KOH auf pH ~ 3 gebracht und mit Et_2O extrahiert. Der Rückstand der organischen Phase wird mit wenig MeOH angerieben. Feine gelbliche Nadeln, Schmp. 236–240° (Zers.). Ausb.: 62 % d. Th. – $C_{15}H_{10}N_2O_6$ (314.3) Ber. C 57.3 H 3.21 N 8.9 Gef. C 57.3 H 3.39 N 8.6 Mol.-Masse 314 (FAB-ms).

Literatur

- 1 Aus der Dissertation U. Bartke, FU Berlin 1983.
- 2 Aus der Dissertation D. Buß, FU Berlin 1981.
- 3 Aus der geplanten Dissertation W. Düwel, FU Berlin.
- 4 H. Medenwald, K. Schloßmann und C. Wünsche, *Arzneim. Forsch.* 22, 53 (1972).
- 5 S. Kondo, A. Kuchiki, K. Yamamoto, K. Akimoto, K. Takahashi, N. Awata und I. Sugimoto, *Chem. Pharm. Bull.* 28, 1 (1980).
- 6 S. D. Young, *Synthesis* 1984, 617.
- 7 F. Eiden und K. Braatz-Greeske, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 123, 2003 (1983).
- 8a V. Boekelheide und W. J. Linn, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1286 (1954).
- 8b O. H. Bullitt jr. und J. T. Maynard, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1370 (1954).
- 8c J. A. Berson und T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1281 (1955).
- 9 K. Görlitzer und D. Buß, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 317, 1029 (1984).

[Ph 86]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 530–537 (1986)

Zur Synthese potentieller 5-Lipoxygenasehemmstoffe, 1. Mitt.

Gerd Folkers* und Hermann J. Roth

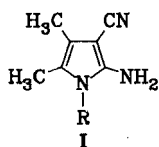
Pharmazeutisches Institut der Universität, Auf der Morgenstelle 8, D-7400 Tübingen
Eingegangen am 14. Mai 1985

Enaminocyanopyrrole mit speziellen Substituenten an N-1 erweisen sich im Enzymtest als Inhibitoren der 5-Lipoxygenase. Voluminöse Substitution in 2'-Stellung an einem aromatischen Rest scheint eine Wirkungssteigerung auszulösen. Als Modellverbindung wird das 2',4'-Dinitroderivat synthetisiert und ein neuer Syntheseweg für Enaminocyanopyrrole mit sterisch anspruchsvollen Substituenten entwickelt.

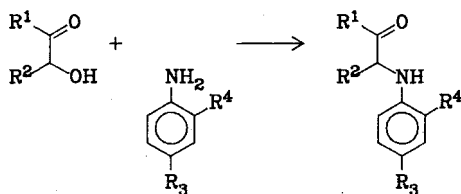
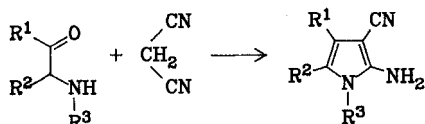
A Synthetic Route to Potential Inhibitors of 5-Lipoxygenase, I

Derivatives of enamino(cyano)pyrrol are able to inhibit 5-lipoxygenase. Bulky substituents at position 2 of an aromatic moiety seem to increase the inhibitory potency. As a model compound, a 2,4-dinitrophenyl derivative was synthesized, and a new synthetic route was developed for enaminyopyrrols with sterically demanding substituents.

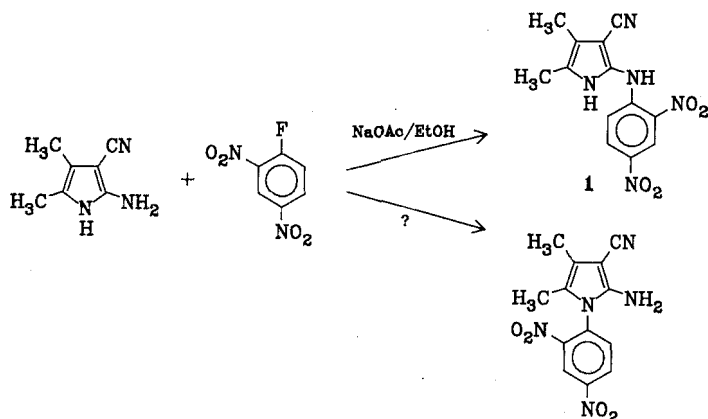
Enaminocyanopyrrole vom Typ I, die als Rest R speziell substituierte Aromaten tragen, scheinen nach Untersuchungen von Roth und Steinhilber als Hemmstoffe in den Lipoxygenaseweg einzugreifen¹⁾. Qualitative Untersuchungen zu Strukturwirkungsbeziehungen sprechen für eine Wirkungssteigerung wenn voluminöse Substituenten in 2'-Stellung am aromatischen Rest vorkommen.



Eine Substitution durch die sterisch wie elektronisch anspruchsvolle Nitrofunktion schien uns daher geeignet zu sein um die Auswirkungen einer geänderten Ladungsverteilung und einer geänderten Konformation zu überprüfen. Unter präparativem Aspekt bietet die Einführung der reaktiven Nitrogruppe die Möglichkeit neuer Ringschußvarianten. Die beschriebenen Heterocyklen vom Typ des Enaminocyanopyrrols lassen sich nach einem Eintopfverfahren von Roth und Eger durch Umsetzung von α -Aminoketonen mit Malononitril synthetisieren²⁾. Die Synthese verläuft allerdings weniger gut bzw. gar nicht mehr ab, wenn zur Darstellung der Aminoketonvorstufe ortho-substituierte Aniline zum Einsatz kommen. Als Gründe für die Hinderung der Reaktivität können sowohl sterische als auch elektronische Effekte angenommen werden. Im folgenden soll überprüft werden, ob und wie es möglich ist, Substituenten mit sterisch anspruchsvollen Gruppen und/oder für die Aminoketonsynthese ungünstigen Mesomerie- und Induktionseffekten in das Pyrrol einzuführen.



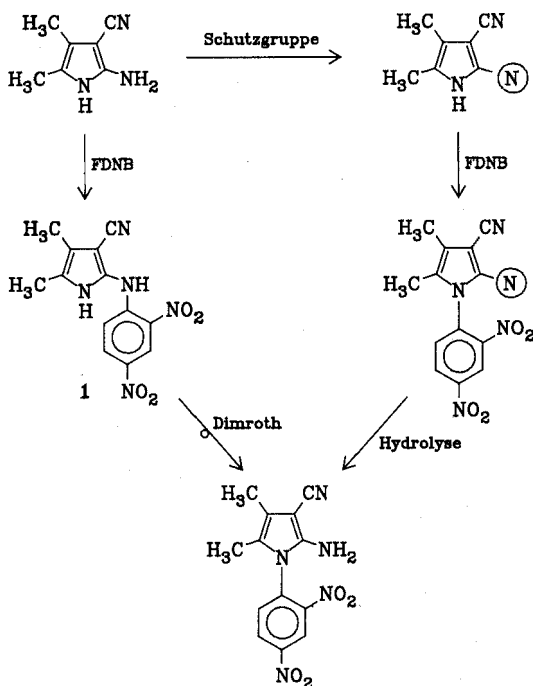
Als Modellverbindung wählten wir das 2,4-Dinitroanilin. Ließen sich mit 2,4-halogensubstituierten Anilinen wie dem 2,4-Dichlor oder Dibrom-Anilin noch die Aminoketone in der gezeigten Weise herstellen, so war dies mit dem 2,4-Dinitroanilin nicht mehr möglich. Der Aromat muß also auf der Stufe des Pyrrols eingeführt werden. Die sich anbietende Ausgangsverbindung ist das N-unsubstituierte 2-Amino-3-cyanopyrrol, das nach einem von *Gewald* beschriebenen Verfahren relativ leicht zugänglich ist³⁾. Die Umsetzung des Pyrrols mit Fluordinitrobenzol sollte zur gewünschten 2,4-Dinitro-Anilin Teilstruktur führen.



Aufgrund der unterschiedlichen Basizität des endo- und des exocyclischen Stickstoffs ist zu erwarten, daß unter Normalbedingungen exocyclisch aryliert wird, was wir auch tatsächlich beobachten. Als Konstitutionsbeweis läßt sich die analog verlaufende Umsetzung mit dem N-1-Methylpyrrol anführen. Der Vergleich der spektralen Daten bestätigt die exocyclische Arylierung durch Fluordinitrobenzol.

Es stellt sich die Frage, ob das N-1 substituierte Dinitrophenylpyrrol überhaupt als thermodynamisch stabiles Produkt zu erhalten ist. Vorstellbar wäre, daß Fluordinitrobenzol im ersten Reaktionsschritt zwar den Pyrrolstickstoff aryliert, sich dann jedoch sofort eine Umlagerung zum stabileren Exoprodukt anschließt. Einen Hinweis darauf erhielten wir durch die NMR-Spektren einer Reaktionsmischung des Enaminocyanopyrrols mit Natriumhydrid/DMSO. Das Fehlen eines NH-Signales bei etwa $\delta = 10$ ppm spricht für eine Anionbildung am Pyrrolstickstoff. Dieser müßte also der bevorzugte Ort eines Angriffs sein. Zur Überprüfung dieser Fragestellung haben wir zwei Reaktionswege in Betracht gezogen: Schützen der primären Aminogruppe und anschließende Umsetzung mit Fluordinitrobenzol und *Dimroth*-Umlagerung zum endocyclisch substituierten Produkt.

Dimroth-Umlagerungen sind sowohl im sauren als auch in basischem und neutralem Milieu beschrieben. Wenn überhaupt, sollte eine Umlagerung im Alkalischen wegen der potentiellen Anionbildung bevorzugt sein.



Das Experiment zeigt jedoch, daß keine *Dimroth*-Umlagerung stattfindet. Für das Reaktionsverhalten im Alkalischen können als Erklärung zwei Effekte herangezogen werden: Die Ausbildung von negativ geladenen σ -Komplexen am Nitroaromaten, sowie die Deprotonierung am Anilinstickstoff. Die Ausbildung von σ -Komplexen sowie die Deprotonierung als Einflußmöglichkeiten lassen sich optisch durch die intensive Rotviolett-färbung der N-Pyrrolyl-Dinitroaniline in methanol. KOH demonstrieren. Zusatz von DMSO und/oder Aceton führt zur Farbänderung bis zu einem Grünschwartzton. Es können sich also drei Reaktionen im Alkalischen überlagern, einmal die Deprotonierung am Anilinstickstoff, dann die Deprotonierung des Pyrrolstickstoffs und die Ausbildung von σ -Komplexen. Der Abstufung der N-H-Acidität im Molekül zufolge dürfte die Deprotonierung des exocyclischen Stickstoffs (k_B von Dinitroanilin = 4×10^{-19}) bevorzugt sein. (k_B von Pyrrol = 2×10^{-14})

Die σ -Komplexbildung ist lösungsmittelabhängig. Während in methanol. KOH nur Deprotonierung zu erwarten ist und eine Komplexbildung durch Addition eines Methoxids erst in flüssigem Ammoniak beschrieben ist, wird bei der Reaktion in DMSO/Lauge bzw. Aceton/Lauge Komplexbildung beobachtet. Die beschriebenen Effekte erzeugen eine Verteilung negativer Ladung über das gesamte Molekül. Wenn auch keine Grenzstrukturen angegeben werden können, bietet die Struktur doch eine Erklärung für die geringe Umlagerungsbereitschaft der Molekel. Experimentell haben wir die Deprotonierungsreaktion über UV-Titration gemessen, wobei sich eine batho-

chrome Verschiebung bis 500 nm findet. Die isosbestischen Punkte sind typisch für eine Salzbildung (Abb. 1). Die Bildung der σ -Komplexe mit DMSO sind im UV-Spektrum durch eine bathochrome Verschiebung des Maximums um 100 nm auf 485 nm gekennzeichnet. Die Reaktion läuft dabei über eine instabile Zwischenstufe in grünschwarzem Farbton, die innerhalb von 20–30 s in die rotviolette stabile Reaktionsstufe übergeht. Dies kann mit einer Primäraddition des DMSO-Carbanions an den Kohlenstoff in 3-Position zwischen den Nitrogruppen erklärt werden, wobei anschließend eine Umlagerung zum stabileren C-5-Addukt erfolgt. Die Beobachtung des Reaktionsverlaufs im ^1H -NMR zeigt einen Hochfeldshift der Aromatenprotonen, das erwartete Triplett, das aus der Addition des DMSO entstehen müßte, läßt sich wegen der Signalverbreiterung nicht eindeutig erkennen.

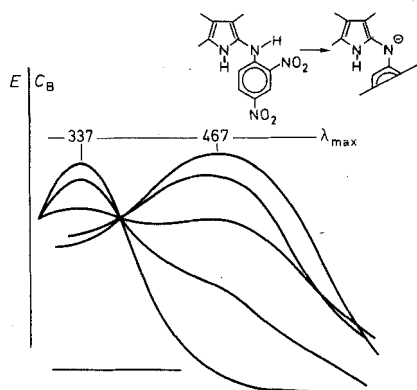
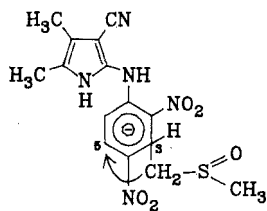
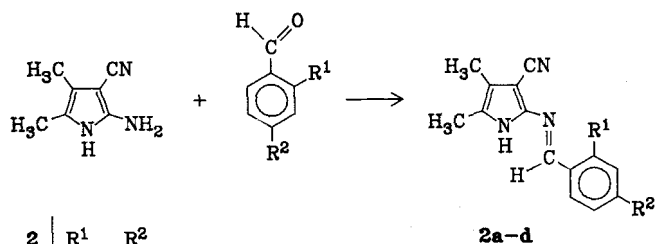


Abb. 1: Absorptionsspektren von **1** in 5–25proz. methanol. Kalilauge

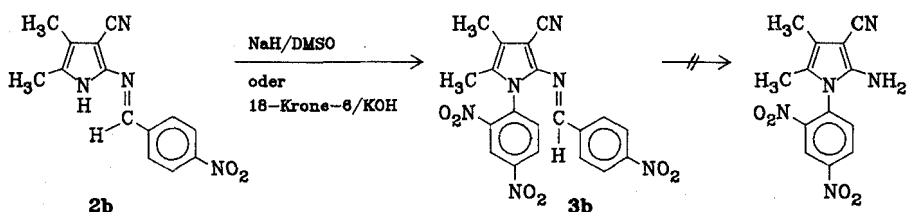


Beschreitet man den anderen Syntheseweg über Schutz der exocyclischen Aminofunktion ergibt sich ein Schutzgruppenproblem. Selektive Einführung von BOC oder Acetylresten ist nicht möglich. Es werden stets mehrfach substituierte Produkte isoliert. Als sauer leicht hydrolysierbare Schutzgruppe bietet sich die Umwandlung der primären Aminogruppe in ein Azomethin an.

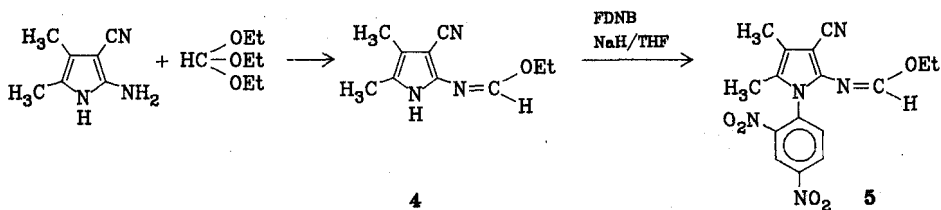
Das Formelbild zeigt die mit verschiedenen Benzaldehydderivaten geschützten Pyrrole **2a–2d**, wobei die Nitrobenzaldehydderivate wegen ihrer potentiell erleichterten Hydrolyse weiter eingesetzt werden.



Die Umsetzung mit FDNB gelingt durch Bildung des Anions in DMSO/Natriumhydrid und Zugabe festen FDNB.



Die nachfolgende Hydrolyse ist allerdings wider Erwarten nicht durchführbar. Weder im sauren noch im basischen oder wasserfreien Milieu war eine Entfernung der Schutzgruppe möglich, drastischere Bedingungen führten zum Abbau des Ringgerüsts. Wir wählten daher als Schutzgruppe mit kleinem Raumbedarf den Orthoameisensäure-ester. Die Umsetzung mit dem 2-Amino-3-cyanopyrrol liefert direkt den Iminoether, dessen Reaktion mit Fluordinitrobenzol in Natriumhydrid/THF zum N-1-Dinitrophenylethoximinopyrrol führt.



Damit ist es auf diesem Weg gelungen, unter gleichzeitigem Schutz der Aminogruppe Enaminocyanopyrrole mit Substitutionsmustern zu erhalten, die nach dem von Roth und Eger beschriebenen Weg nicht zugänglich waren.

Wir danken Frau S. Gonser für engagierte Mitarbeit.

Experimenteller Teil

2-(2,4-Dinitrophenyl)amino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol (**1**)

1 g (0,075 mol) 2-Amino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol wird mit 2 g (0,075 mol) Fluordinitrobenzol und 0,5 g Natriumacetat in 20 ml Ethanol und 3 ml Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach 3 h Rühren bei RT beginnt die Kristallisation von **1**, die nach 4–5 h den gesamten Ansatz verfestigt. Neutralwaschen und Umkristallisieren aus Methanol liefert in 60proz. Ausb. (1,4 g) orangefarbene Kristalle von **1** mit Schmp. 242–246°. IR (KBr): 3300, 2210, 1600, 1550, 1350 cm⁻¹. ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 2,0 (s, CH₃); 2,1 (s, CH₃); 6,62 (d, H-Ar); 8,0 (d, H-Ar); 8,55 (q, H-Ar); 8,8 (s, NH); 12,1 (s, NH).

A: Allgemeine Vorschrift zur Synthese von **2a–d**

0,02 mol 2-Amino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol werden mit 0,02 mol substituiertem Benzaldehyd unter p-TSOH Katalyse in Toluol am Wasserabscheider erhitzt. Nach 30–40 min fällt das Produkt aus und wird aus Methanol umkristallisiert.

2-Benzylidenamino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol (2a): Nach A; aus Methanol 3,6 g (80 %) **2a** mit Schmp. 224–226°. IR (KBr): 3310, 2200, 1590, 1500, 1450, 1400, 1240 cm⁻¹. ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 1,95 (s, CH₃); 2,05 (s, CH₃); 7,45 (m, 5H-Ar); 8,5 (s, H); 11,35 (s, NH).

2-(4-Nitrobenzyliden)amino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol (2b): Nach A; aus Methanol 4,3 g (89 %) **2b** mit Schmp. 219–221°. IR (KBr): 3320, 2210, 1600, 1410, 1330, 1240 cm⁻¹. ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ (ppm) 1,95 (s, CH₃); 2,05 (s, CH₃); 7,95 (2d, 4H-Ar); 8,5 (s, H); 11,5 (s, H).

2-(2-Nitro-benzyliden)amino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol (**2c**)

Nach A; aus Methanol 3,1 g (45 %) **2c** mit Schmp. 226–228°. IR (KBr): 3320, 2210, 1590, 1500, 1410, 1330, 1260 cm⁻¹. ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 1,95 (s, CH₃); 2,05 (s, CH₃); 7,8 (m, 4H-Ar); 8,7 (s, H); 11,5 (s, NH).

2-(4-Dimethylaminobenzyliden)amino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol (**2d**)

Nach A; aus Methanol 3,2 g (60 %) **2d** mit Schmp. 207–209°. IR (KBr): 3310, 2200, 1610, 1500, 1330, 1250 cm⁻¹. ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ (ppm) 1,95 (s, CH₃); 2,05 (s, CH₃); 2,95 (s, 6H); 7,0 (2d, 4H-Ar); 8,23 (s, H); 11,2 (s, NH).

1-(2,4-Dinitrophenyl)-2-(4-Nitrobenzyliden)amino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol (**3b**)

2,7 g (0,01 mol) **2b** werden in 10 ml DMSO gelöst und mit 250 mg Natriumhydrid versetzt. Man läßt abreagieren, wobei sich die Lösung dunkelviolett färbt. Zugabe von 2,8 g (0,015 mol) Fluordinitrobenzol in Anteilen und leichtes Erwärmen führen zu einer exothermen Reaktion nach der **3b** ausfällt. Nach Neutralisation aus Methanol 1,73 g (39 %) **3b** mit Schmp. 203–205°. IR (KBr): 2220, 1610, 1550, 1500, 1430, 1340 cm⁻¹. ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 2,1 (s, CH₃); 2,18 (s, CH₃); 7,7 (2d, 4H-Ar); 8,45 (d, H-Ar); 8,55 (q, H-Ar); 8,7 (d, H-Ar); 8,82 (s, H).

2-Ethoximino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol (4)

3,3 g (0,025 mol) 2-Amino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol werden in 30 ml Orthoameisensäureester unter p-TSOH Katalyse 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen entfernt man den überschüssigen Ester und neutralisiert den Rückstand. **4** resultiert in 60proz. Ausb. (2,9 g) mit Schmp. 114–116°. IR (KBr): 3220, 2200, 1620, 1450, 1400, 1220 cm⁻¹. ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 1,25 (t, CH₃); 1,90 (s, CH₃); 1,97 (s, CH₃); 4,05 (q, CH₂); 8,05 (s, H); 10,7 (s, NH).

1-(2,4-Dinitro)phenyl-2-ethoximino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol (5)

3 g (0,015 mol) **4** werden in 10 ml DMSO gelöst und mit 0,36 g Natriumhydrid versetzt. Wenn der Ansatz abreagiert hat, werden evtl. unter Kühlung 2,8 g (0,015 mol) Fluordinitrobenzol in Anteilen zugegeben und 30 min. bei RT gerührt. Durch Verdünnen mit Methanol/Wasser rotbraune Kristalle von **5**. Ausb. 2,4 g (43 %) mit Schmp. 133–145°. IR (KBr): 2210, 1630, 1590, 1500, 1430, 1340, 1260 cm⁻¹. ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 1,25 (t, CH₃); 1,95 (s, CH₃); 2,05 (s, CH₃); 3,95 (q, CH₂); 7,8 (d, H-Ar); 8,15 (s, H); 8,45 (q, H-Ar); 8,7 (d, H-Ar).

Literatur

- 1 D. Steinhilber, K. Schmidt, H.J. Roth und K. Eger, Publikation in Vorbereitung.
- 2 H.J. Roth und K. Eger, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 179 (1975).
- 3 K. Gewald, Z. Chem. 1, 349 (1961).

[Ph 87]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 537–545 (1986)

Untersuchungen über die Alkoholyse von 1,5-Diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4,6,8-tetron und einigen Derivaten

Gerrit Fritsch^{a)}, Gerwalt Zinner^{a)*} und Ludger Ernst^{b)*}

a) Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig

b) GBF – Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Mascheroder Weg 1, D-3300 Braunschweig-Stöckheim

Eingegangen am 17. Mai 1985

Das unsubstituierte 1,5-Diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4,6,8-tetron (**1**) erleidet bei der Behandlung mit heißem Ethanol eine Aufspaltung beider Teilringe zu **4**, dessen Struktur durch ¹⁵H-NMR-Spektroskopie gesichert wurde. Gleichartiges Verhalten zeigen das 3,7-Diethyl- (**9** zu **10**) und das 3-Ethyl-Derivat (**11** zu **12**); letzteres reagiert dabei auch unter Abspaltung des unsubstituierten Teilrings zu 4-Ethyl-3,5-pyrazolidindion (**13**). Die 3,3-diethylsubstituierte Verbindung **14** liefert unter gleichen Reaktionsbedingungen durch Einfach-Ethanololyse und Erhalt des substituierten Teilrings 1-Ethoxycarbonylacetyl-3,5-pyrazolidindion (**8**).

0365-6233/86/0606-0537 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986