

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 573–579 (1977)

Fritz Eiden und Claus Herdeis

Chromon-Derivate aus Mannichbasen¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 23. August 1976)

Die 3-substituierten Chromone **5a–f** wurden durch Reaktion von 3-Dimethylaminomethylchromon (**3**) mit CH-aciden Verbindungen gewonnen oder aus substituierten *o*-Hydroxybutyrophenon-Derivaten **7a–c** und **7f** und Dimethylformamid-dimethylacetal.

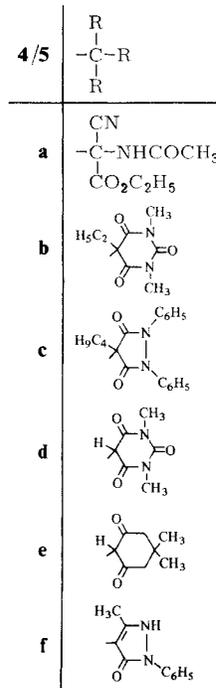
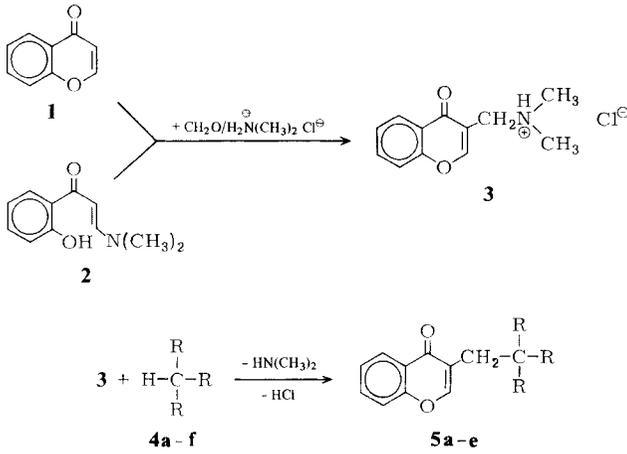
Chromone Derivatives from Mannich Bases¹⁾

The 3-substituted chromones **5a–f** have been obtained by the reaction of 3-(dimethylamino-methyl)chromone (**3**) with CH-acidic compounds or from the substituted *o*-hydroxybutyrophenone derivatives **7a–c** and **7f** and dimethylformamide dimethylacetal.

3-Dimethylammoniummethyl-chromon-chlorid (**3**) ist aus Chromon (**1**), Dimethylammonium-chlorid und Formaldehyd herstellbar²⁾. **3** ließ sich unter gleichen Bedingungen auch aus dem Enaminoketon **2**³⁾ gewinnen. Die besseren Ausbeuten bei diesem Verfahren lassen vermuten, daß als Zwischenprodukt nicht das Chromon (**1**) entsteht, sondern sich 2-Dimethylamino-chromanon bildet, das dann aminomethyliert wird.

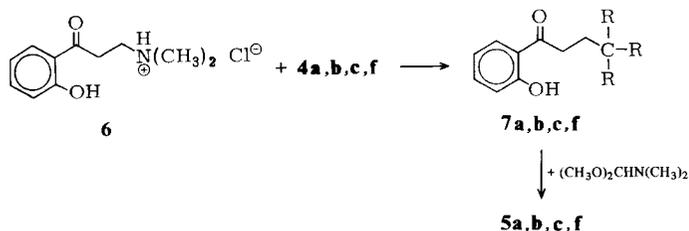
3 setzte sich mit den CH-aciden Verbindungen **4a–e** unter Zusatz von basischem Ionenaustauscher (Verfahren A) zu den Chromon-Derivaten **5a–c** um; **5e** war nach diesem Verfahren nur *dc* nachweisbar, mit **4f** entstand ein nicht definierbares Reaktionsgemisch.

-
- 1 68. Mitt. über Untersuchungen an Pyronen und Pyridonen; 67. Mitt.: F. Eiden und C. Herdeis, Arch. Pharm. (Weinheim), 309, 764 (1976).
 - 2 P. F. Wiley, J. Am. Chem. Soc. 74, 4326 (1952); die hier angegebene Ausbeute von **3** (60 %) haben wir nicht erreicht, wir erhielten nur 30–40 %.
 - 3 B. Föhlisch, Chem. Ber. 104, 348 (1971).



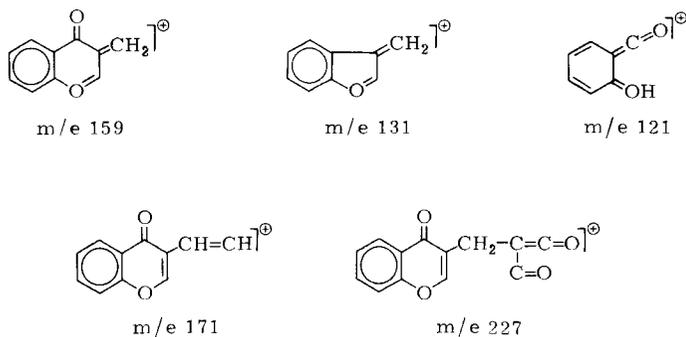
Die Verbindungen des Typs 5 ließen sich auch auf einem anderen Wege darstellen: Das Hydrochlorid der Mannichbase 6 reagierte mit 4a, b, c und f nach Verfahren A oder unter Zusatz von Natriumhydroxid (= Verfahren B) zu den o-Hydroxybutyro-

phenon-Derivaten **7a, b, c** und **f**; diese setzten sich mit Dimethylformamid-dimethylacetal zu den Chromon-Derivaten **5a, b, c** und **f** um.



Die NMR-Spektren von **5** zeigen neben Signalen für die 3-Methylsubstituenten und die Aromaten-H-Atome in 6-, 7-, 8-Stellung je ein Singulett zwischen $\delta = 7,7\text{--}8,6$ und $3,0\text{--}3,4$ ppm (2-H und -CH₂-) sowie ein Doppeldublett bei $8,1\text{--}8,3$ ppm (5-H).

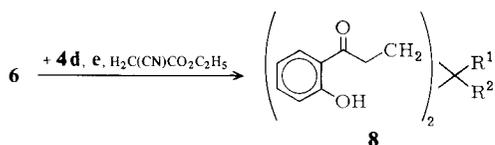
Bei den Massenspektren von **5** sind neben dem Molekülionenpeak stets Spitzen bei m/e 159, 131 und 121 zu beobachten, bei **5b, d, e** und **f** außerdem ein Peak bei m/e 171. **5c** zerfällt in Bruchstücke mit den Massenzahlen 227 und 183 ⁴⁾.

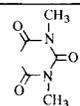


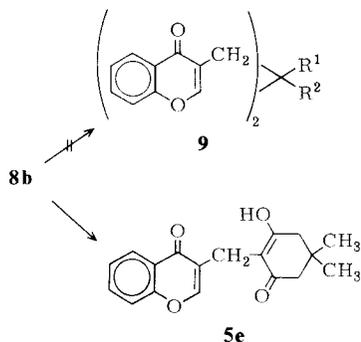
Verbindungen mit einer aktivierten CH₂-Gruppe (**4d, e** und Cyanessigester) reagierten mit **6** zweimal unter Bildung der Bissalicyloyläthyl-Derivate **8a, b** und **c**.

8a, b und **c** ließen sich mit Dimethylformamidacetal nicht zu den Bischromonyl-Derivaten **9** umsetzen; statt dessen entstanden wiederum Verbindungen des Typs **5**. Auf diesem Wege wurde das Dimedon-Derivat **5e** gewonnen.

4 Über Massenspektren von Chromonen: Q. N. Porter und J. Baldas, Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, S. 168, Wiley-Interscience, New York 1971.



8	R ¹ /R ²
a	
b	
c	C≡N CO ₂ C ₂ H ₅



Pharmakologische Eigenschaften von **5c** wurden in Tierversuchen getestet: Neuropharmakologischer Test nach *Irwin*, Hexobarbitalschlaf, Amphetamin-Hypermotilität, Spontanmotilität, Reserpin-Antagonismus, Oxotremorin-Test, isolierte Organe (Meerschweinchen-Ileum, Rattenuterus, Rattensamenblase, Ratten-Vorhof), Strychnin-Convulsion, antiphlogistische Wirkung (Carrageenin-Test). Auffallende Wirkungen wurden nicht festgestellt.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen und der Firma Dr. Thiemann GmbH, Lünen, für die pharmakologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

3-Dimethylammoniummethyl-chromon-chlorid (3)

3,8 g 2³⁾, 1,8 g Paraformaldehyd und 2,0 g Dimethylammoniumchlorid wurden in 50 ml absol. Äthanol 24 h rückfließend erhitzt. Durch Eindampfen i. Vak. und Umkristallisieren aus Äthanol entstanden farblose Kristalle. Schmp. 247° (Lit.²⁾: Schmp. 238–239°. Ausb. 3,3 g = 69 % d. Th.

C₁₂H₁₄NO₂Cl Ber.: C 60.13 H 5.89 N 5.84 Cl 14.79 Mol.-Masse 239.7; Gef.: C 60.08 H 5.91 N 5.84 Cl 14.83 Mol.-Masse 203 (MS). ¹H-NMR (D₂O) δ = 3.00 (s, 6H), 4.30 (s, 2H), 7.4–8.2 (m, 4H), 8.52 ppm (s, 1H).

Umsetzung von 3 bzw. 6 mit CH-aciden Verbindungen. – Allgemeine Verfahren

A: Je 10 mmol 3 und CH-acide Verbindung 4 wurden im 250 ml Dreihalskolben mit Gaseinleitung und Rückflußkühler (CaCl₂-Rohr) in 100 ml absol. Toluol suspendiert. Es wurden 2,0 g Ionenaustauscher (stark basisch, E. Merck) zugegeben und unter Einleiten von Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nachdem Dimethylamin nicht mehr nachzuweisen war (10–14 h), wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit wenig Äthanol zum Kristallisieren gebracht und umkristallisiert.

B: Je 0,01 mol 3 bzw. 6 und 4 wurden wie unter A angegeben umgesetzt, wobei anstelle des Ionenaustauschers 1,0 g trockenes, feingepulvertes Natriumhydroxid zugegeben wurde. Reaktionszeit 14 h.

3-(1-Acetamido-1-äthoxycarbonyl-1-cyano-äthyl-2)-chromon (5a)

1: Aus 3 und 4a nach Verfahren A. Reaktionszeit 12 h. Farblose Kristalle (Isopropanol). Schmp. 172°. Ausb. 1,71 g = 52 % d. Th.

C₁₇H₁₆N₂O₅ Ber.: C 62.19 H 4.91 N 8.53 Mol.-Masse 328.3; Gef.: C 62.09 H 4.87 N 8.49 Mol.-Masse 328 (MS). IR (KBr, cm⁻¹): 1755, 1740, 1680, 1638 (CO).

2: Durch 3std. Erhitzen von 636 mg 7a und 300 mg Dimethylformamid-dimethylacetal auf 120°, dann 30 min. auf 160°. Nach Zusatz von einigen Tropfen Isopropanol ließ man unter Kühlen auskristallisieren. Ausb. 315 mg = 48 % d. Th.

5-Äthyl-(chromonyl-3-methyl)-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin (5b)

1: Aus 3 und 4b nach Verfahren A. Reaktionszeit 14 h. Farblose Kristalle (Methanol). Schmp. 113–115°. Ausb. 1.5 g = 44 % d. Th.

C₁₈H₁₈N₂O₅ Ber.: C 63.15 H 5.30 N 8.18 Mol.-Masse 342.3; Gef.: C 62.71 H 5.20 N 8.10 Mol.-Masse 342 (MS). IR (KBr, cm⁻¹): 1745, 1665, 1640 (CO).

2: Aus 7b wie unter 5a, 2 beschrieben. 5b kristallisiert nach Zusatz von wenig Äthanol bei –15° aus. Ausb. 395 mg = 63 % d. Th.

4-Butyl-(chromonyl-3-methyl)-1,2-diphenyl-pyrazolidin-3,5-dion (5c)

1: Aus 3 und 4c nach Verfahren A. Reaktionszeit 14 h. Farblose Kristalle (Methanol). Schmp. 176°. Ausb. 2.9 g = 64 % d. Th.

C₂₉H₂₆N₂O₄ Ber.: C 74.66 H 5.62 N 6.00 Mol.-Masse 466.5; Gef.: C 74.34 H 5.57 N 6.01 Mol.-Masse 466 (MS). IR (KBr, cm⁻¹): 1745, 1720, 1643 (CO).

2: 5c entstand auch durch Erhitzen von 904 mg 7c und 476 mg Dimethylformamid-dimethylacetal 3 h auf 120°, dann 30 min. auf 160°. Nach Zugabe von wenig Methanol wurde gekühlt. Ausb. 0,5 g = 54 % d. Th.

5-(Chromonyl-3-methyl)-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin (5d)

Aus 3 und 4d nach Verfahren A. Reaktionszeit 12 h. Farblose Kristalle (Methanol). Schmp. 153°. Ausb. 1.2 g = 38 % d. Th.

C₁₆H₁₄N₂O₅ Ber.: C 61.14 H 4.49 N 8.91 Mol.-Masse 314.3; Gef.: C 61.11 H 4.52 N 8.99 Mol.-Masse 314 (MS). IR (KBr, cm⁻¹): 1700, 1667, 1645 (CO).

3-(5,5-Dimethyl-1,3-dion-2-methyl-cyclohexanyl-2)-chromon (5e)

872 mg 8b wurden mit 714 mg Dimethylformamid-dimethylacetal und 6 ml absol. Xylol 20 Min. auf 120° erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingengt, der Niederschlag abgesaugt, mit warmem Äthylacetat extrahiert und sc getrennt (Kieselgel, Aktiv. III/30 mm nach Brockmann und Schodder, Äthylacetat). Ausb. 80 mg = 6.7 % d. Th. Farblose Kristalle. Schmp. 153°.

C₁₈H₁₈O₄ Ber.: C 72.47 H 6.08 Mol.-Masse 298.3; Gef.: C 72.43 H 6.05 Mol.-Masse 298 (MS). IR (KBr, cm⁻¹): 1630 (CO).

4-(Chromonyl-3-methyl)-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-on (5f)

Durch lstd. Erhitzen von 646 mg 7d mit 476 mg Dimethylformamid-dimethylacetal auf 120°. Es wurde i. Vak. eingengt, mit wenig Äthanol versetzt und auf -15° gekühlt. Ausb. 332 mg = 43 % d. Th.

2-Acetamido-2-cyano-4-salicyloyl-butansäureäthylester (7a)

Aus 6 und 4a nach Verfahren B. Farblose Kristalle (Methanol). Schmp. 167°. Ausb. 2.0 g = 73 % d. Th.

C₁₆H₁₈N₂O₅ Ber.: C 60.37 H 5.70 N 8.80 Mol.-Masse 318.3; Gef.: C 60.43 H 5.68 N 8.91 Mol.-Masse 318 (MS).

5-Äthyl-5-(o-hydroxypropiophenon-3-yl)-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxohexahydro-pyrimidin (7b)

Aus 6 und 4b nach Verfahren B. Farblose Kristalle (Äthanol). Schmp. 86°. Ausb. 2.5 g = 75 % d. Th.

C₁₇H₂₀N₂O₅ Ber.: C 61.44 H 6.07 N 8.43 Mol.-Masse 332.3; Gef.: C 61.46 H 5.80 N 8.51 Mol.-Masse 332 (MS).

4-Butyl-4-(o-hydroxypropiophenon-3-yl)-1,2-diphenyl-pyrazolidin-3,5-dion (7c)

Aus 6 und 4c nach Verfahren B. Farblose Kristalle (Äthanol). Schmp. 82°. Ausb. 3.7 g = 81 % d. Th.

C₂₈H₁₈N₂O₄ Ber.: C 73.66 H 6.18 N 6.14 Mol.-Masse 456.5; Gef.: C 74.35 H 6.14 N 5.87 Mol.-Masse 456 (MS).

4-(o-Hydroxypropiophenon-3-yl)-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-3-on (7f)

Aus 6 und 4f nach Verfahren B. Farblose Kristalle (Äthanol). Schmp. 189°. Ausb. 1.23 g = 38 % d. Th.

C₁₉H₁₈N₂O₃ Ber.: C 70.79 H 5.63 N 8.69 Mol.-Masse 322.3; Gef.: C 70.34 H 5.98 N 8.71 Mol.-Masse 323 (MS).

5,5-Bis-(o-hydroxypropiofenon-3-yl)-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin (8a)

Aus 6 und 4d nach Verfahren B. Farblose Kristalle (Methanol). Schmp. 130°. Ausb. 790 mg = 35 % d. Th.

C₂₄H₂₄N₂O₇ Ber.: C 63.71 H 5.35 N 6.19 Mol.-Masse 452.5; Gef.: C 62.93 H 5.42 N 6.73 Mol.-Masse 452 (MS).

2,2-Bis-(o-hydroxypropiofenon-3-yl)-5,5-dimethyl-cyclohexan-1,3-dion (8b)

Aus 6 und 4e nach Verfahren B. Farblose Nadeln (Äthanol). Schmp. 154°. Ausb. 900 mg = 41,2 % d. Th.

C₂₆H₂₈O₆ Ber.: C 71.54 H 6.47 Mol.-Masse 436.5; Gef.: C 71.36 H 6.41 Mol.-Masse 436 (MS).

Bis-(o-hydroxypropiofenon-3-yl)-cyanessigsäureäthylester (8c)

Aus 6 und Cyanessigsäureäthylester nach Verfahren B. Farblose Kristalle (Äthanol). Schmp. 88°. Ausb. 810 mg = 39.7 % d. Th.

C₂₃H₂₃NO₆ Ber.: C 67.47 H 5.66 N 3.42 Mol.-Masse 409.4; Gef.: C 67.39 H 5.71 N 3.31 Mol.-Masse 409 (MS).

Anschrift: Prof. Dr. F. Eiden, Sophienstraße 10, 8 München 2.

[Ph 756]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 579–587 (1977)

Herbert A.H. Oelschläger, David J. Temple und Julia Iglesias-Meier

Über den Mechanismus der oxidativen Abspaltung des Morpholins aus dem Lokalanästhetikum Fomocain

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main.

(Eingegangen am 25. August 1976)

Die Abspaltung des Morpholinrestes aus dem Lokalanästhetikum Fomocain (1) nach oraler Applikation an Beaglehunde erfolgt mit großer Wahrscheinlichkeit durch oxidative N-Entalkylierung. Der Beweis wurde durch Inkubation von 1 in Meerschweinchen-Leberhomogenatfraktionen geführt. Es konnten dadurch 2 neue Metabolite, der Aldehyd 10 und die Carbonsäure 11, in das bekannte Biotransformationsschema von 1 eingeführt werden.

Mechanism of the Oxidative Cleavage of Morpholine from the Local Anaesthetic Fomocaine

The cleavage of the morpholine residue from the local anaesthetic Fomocaine (1) following oral administration to beagle hounds occurs most probably by oxidative N-dealkylation. Proof for