

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 591–597 (1979)

Über die Reaktion von 2,6-Dimethyl-4-pyron-3,5-dicarbonsäure-ethylester mit Aminen¹⁾

Fritz Eiden* und Ernst-Günther Teupe

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, 8000 München 2

Eingegangen am 14. August 1978

Der 4-Pyron-dicarbonsäureester **4** setzt sich mit Hydrazin, den Hydrazin-Derivaten **7b** und **7c** sowie mit Benzamidin zu den Pyrazolen **1**, **2**, **8**, **9**, **10** und **11** sowie den Pyrimidinen **13** und **15** um. Mit Piperidin und Piperazin entstehen die aminsubstituierten Isophthalsäure-Derivate **18** und **19**.

The Reaction of Ethyl 2,6-Dimethyl-4-pyrone-3,5-dicarboxylate with Amines

Reactions of the 4-pyrone dicarboxylate **4** with either hydrazine, the hydrazine derivatives **7b** or **7c** or benzamidine lead to the pyrazoles **1**, **2**, **8**, **9**, **10** and **11**, and to the pyrimidines **13** and **15**. With piperidine and piperazine the isophthalic acid derivatives **18** and **19** are formed.

Die Reaktion von Acetessigester mit bifunktionellen Aminen oder Amiden ist ein bequemes Verfahren zur Darstellung von 5-, 6- und 7-Ring-Heterocyclen²⁾. Wir haben deshalb untersucht, ob man mit dem 2,6-Dimethyl-4-pyron-3,5-dicarbonsäureester **4** als einem doppelten Acetessigester-Derivat Moleküle mit zwei Heterocyclen darstellen kann und ob **4** sich zur Bildung aminsubstituierter Isophthalsäureester eignet³⁾.

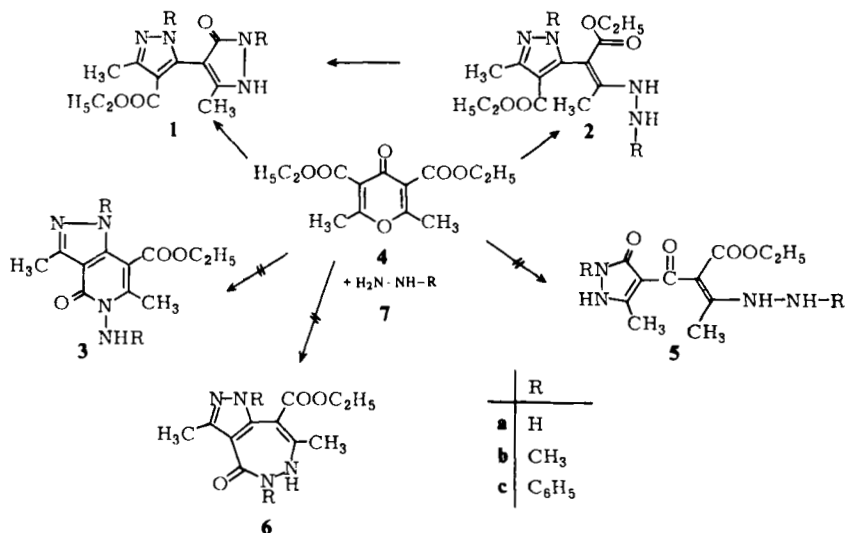
Das Pyron **4** läßt sich ohne Schwierigkeiten, wenn auch nur in mäßigen Ausbeuten, nach dem von *Conrad* und *Guthzeit* angegebenen Verfahren aus Kupfer-acetessigester und Phosgen gewinnen⁴⁾.

Reaktion mit Hydrazin und Hydrazin-Derivaten

Nach dem Erhitzen von **4** mit **7a**, **7b** oder **7c** in Essigsäure ließen sich Substanzen isolieren, deren Summenformeln zufolge die Formeln **1**, **3** und **6** zu diskutieren waren.

Die Spektren der Substanzen passen am besten zu den Pyrazolon-Formeln **1a**, **1b** und **1c**; z.B. **1c**, IR-Spektrum: zwischen 3000 und 2200 cm⁻¹ breite Bande⁵⁾, im Carbonylbereich ausschließlich eine Absorption bei 1695 cm⁻¹ (Ester-CO)⁶⁾; ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): je ein CH₃-Singulett bei 2.43 und 2.56 ppm⁷⁾.

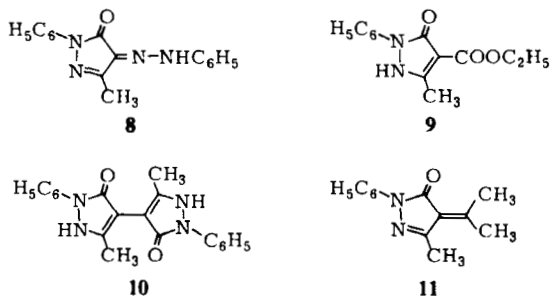
Formelschema I



Gegen eine Diazepinon- oder Aminopyridonformel (**6** bzw. **3**) spricht auch, daß sich das Reaktionsprodukt bei der Einwirkung von Natriumnitrit in Essigsäure nicht veränderte⁸⁾ und schließlich erhielten wir bei der Reaktion von **4** mit **7c** in Ethanol ein Produkt, das Analysen und Spektren zufolge [IR = 3360, 3320 cm^{-1} (NH, NH-Chelat), 1695 und 1660 cm^{-1} (CO und CO-Chelat); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.10 und 1.33 (t,t), 1.66 und 2.60 (s,s), 5.78 und 10.42 ppm (s,s, D_2O -Tausch)] als Pyrazol-Derivat **2c** zu formulieren ist und das beim Erhitzen in Essigsäure **1** bildete.

Bei der Reaktion von **4** mit **7c** in Essigsäure wie in Ethanol ließen sich vier Nebenprodukte isolieren. Es handelt sich um Pyrazolone, die schon auf anderen Wegen dargestellt worden waren: **8**⁹⁾, **9**¹⁰⁾, **10**¹¹⁾ und **11**¹²⁾.

Formelschema II



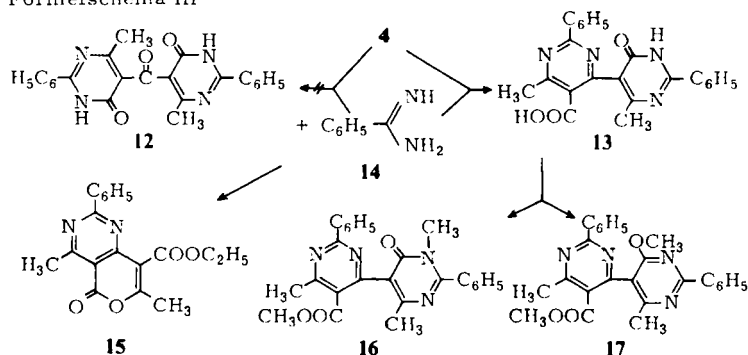
Reaktion mit Benzamidin

4 setzte sich mit der doppelten Menge Benzamidin (**13**) unter Abspalten von 2 Äquivalenten Ethanol um. Demnach standen die Pyrimidinformeln **12** und **13** zur Auswahl.

Für die Carbonsäure **13** sprechen die Löslichkeit der Substanz in Alkalicarbonatlösung, aus der sie nach Säurezugabe unzersetzt ausfällt, das IR-Spektrum mit einer breiten Bande zwischen $3250\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$ und einem Absorptionsmaximum bei 1690 cm^{-1} sowie die Reaktion mit Diazomethan, die zu den beiden isomeren Carbonsäureestern **16** und **17** führte. Diese ließen sich mit Hilfe der IR-Spektren zuordnen: das Spektrum von **16** zeigt neben der Estercarbonylbande (1835 cm^{-1}) eine Amidcarbonylabsorption bei 1655 cm^{-1} , im Spektrum von **16** dagegen ist nur noch eine Bande bei 1730 cm^{-1} zu sehen.

Bei der Umsetzung von **4** mit **14** ließ sich in geringer Menge ein weiteres Produkt isolieren, dessen Analysen und Spektren zu der Pyrano-pyrimidin-Formel **15** passen. Im IR-Spektrum erkennt man zwei Estercarbonylbanden (1736 und 1718 cm^{-1}); im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) Signale für eine $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ -Gruppe (1.45 und 4.51 ppm, t/q), für zwei Methylgruppen (2.43 und 3.07 ppm, s/s) und für $5\text{ H}_{\text{arom.}}$ (7.4–7.6 und 8.4–8.7 ppm 3/2H, m/m).

Formelschema III

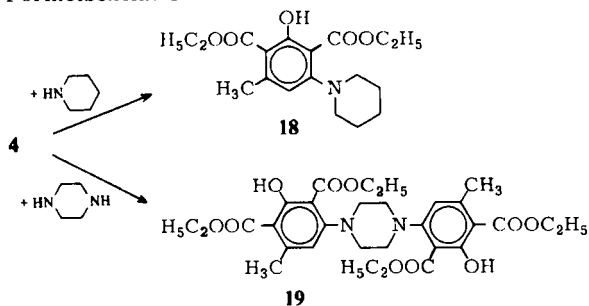


Reaktion mit sekundären Aminen

Mit einem Überschuß an Piperidin setzte sich **4** zum Isophthalsäure-Derivat **18** um, mit Piperazin entstand das Diphenylpiperazin **19**. Bei diesen Reaktionen fördern die Ethoxycarbonylgruppen sowohl die Pyronringöffnung durch das nucleophile Reagens als auch die folgende Bildung des Benzol-Derivats durch Methylgruppen-Aktivierung. In den IR-Spektren der Reaktionsprodukte fällt die unterschiedliche Lage der Estercarbonylbanden auf: bei **18**: 1730 und 1645 cm^{-1} , bei **19**: 1720 und 1645 cm^{-1} ; offensichtlich ist jeweils eine der Carbonylgruppen mit der benachbarten OH-Gruppe durch eine H-Brücke

verbunden. Im ^1H -NMR-Spektrum von **19** werden die Piperazinprotonen durch ein Singulett (3.30 ppm, 8H) wiedergegeben, bedingt durch die Symmetrie des Moleküls¹³⁾.

Formelschema IV



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

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: IR-Spektren in KBr; Schmp. nicht korrr.; Ausbeuteangaben beziehen sich auf einmal umkristallisierte, getrocknete Substanzen.

5-(1,5-Dihydro-3-methyl-5-oxo-3-pyrazol-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester (**1a**).

2 g (7,4 mmol) **4** wurden mit 750 mg (15 mmol) **7a** · H₂O in 15 ml Eisessig 3 h rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. 149°; Ausb. 1,5 g (80 %). C₁₁H₁₄N₄O₃ Ber.: C 52,8 H 5,64 N 22,4 Mol.-Masse 250,2; Gef.: C 52,8 H 5,50 N 22,3 Mol.-Masse 250 (ms); IR: 3500–2200, 1685 und 1635 cm⁻¹; ^1H -NMR (DMSO-D₆): δ (ppm) = 1.17 (t, CH₃, 7Hz), 2.10 (s, CH₃), 2.40 (s, CH₃), 4.10 (q, 2H, 7Hz).

5-(1,3-Dimethyl-5H-5-oxo-3-pyrazolin-4-yl)-1,3-dimethyl-pyrazol-4-carbonsäureethylester (**1b**).

2 g (7,4 mmol) **4** wurden wie bei **1a** angegeben mit 700 mg (15 mmol) **7b** umgesetzt. Farblose Kristalle (Ethanol); Schmp. 192°; Ausb. 1,4 g (68 %). C₁₃H₁₈N₄O₃ Ber.: C 56,1 H 6,52 N 20,1 Mol.-Masse 278,3; Gef.: C 56,1 H 6,37 N 20,0 Mol.-Masse 278 (ms); IR: 2850–2150 und 1695 cm⁻¹; ^1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.36 (t, CH₃, 7Hz), 2.53 (s, CH₃), 3.66 (s, NCH₃); 3.83 (s, NCH₃); 4.36 (q, 2H, 7Hz).

5-(3-Methyl-5-oxo-1-phenyl-5H-3-pyrazolin-4-yl)-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-4-carbonsäureethylester (**1c**).

a: 2 g (7,4 mmol) **4** wurden mit 1,6 g (15 mmol) **7c** wie bei **1a** angegeben umgesetzt.

b: 100 mg (9,2 mmol) **2c** wurden 1 h rückfließend in Eisessig erhitzt. Farblose Kristalle (Ethanol); Schmp. 221°; Ausb. 1,8 g (63 %). C₂₃H₂₂N₄O₃ Ber.: C 68,6 H 5,51 N 13,9 Mol.-Masse 402,4; Gef.: C 68,4 H 5,50 N 13,8 Mol.-Masse 402 (ms).

(4-Ethylloxycarbonyl-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-yl)-2-(2-phenyl-hydrazino)-1-propen-1-carbonsäureethylester (2c).

2 g (7,4 mmol) **4** wurden mit 1,6 g (15 mmol) **7c** in Ethanol 30 min. rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. eingeengt und das Gemisch von **1c** und **2c** so getrennt (Kieselgel Merck, 70–230 mesh; Benzol/Aceton 85:15, RF = 0,68); Farblose Kristalle, Schmp. 155°. C₂₅H₂₈N₄O₄ Ber.: C 66,9 H 6,29 N 12,5 Mol.-Masse 448,5; Gef.: C 66,8 H 6,28 N 12,5 Mol.-Masse 448 (ms).

3-Methyl-1-phenyl-4-phenylazo-3-pyrazolin-5-on (8).

Nach der bei **1c** angegebenen Vorschrift; aus der Mutterlauge. Z. Vergl. Darst. aus 3-Methyl-5H-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin und Benzoldiazoniumchlorid⁹⁾. Rote Kristalle aus Ethanol; Schmp. 154°; C₁₆H₁₄N₄O (278,3) IR: 1655 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,36 (s, CH₃); 7,26–7,63 (m, 8H_{arom}); 7,90–8,13 (m, 2H_{arom}).

3-Methyl-1-phenyl-5-oxo-5H-3-pyrazolin-4-carbonsäureethylester (9).

Nach der bei **1c** angegebenen Vorschrift; aus der Mutterlauge. Z. Vergl. Darst. aus Diacetylmalonsäurediethylester und Phenylhydrazin¹⁰⁾. Farblose Kristalle aus Ethanol; Schmp. 120°. C₁₃H₁₄N₂O₃ (246,3). IR: 3200–2200, 1690 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,41 (t, CH₃, 7Hz); 2,45 (s, CH₃); 4,41 (q, 2H, 7Hz); 7,27–7,97 (m, 5H_{arom}); 8,70 (1 NH).

3,3'-Dimethyl-5,5'-dioxo-1,1'-diphenyl-dipyrazoliny-(4,4') (10).

Nach der bei **1c** angegebenen Vorschrift; aus der Mutterlauge. Z. Vergl. Darstellung aus Acetessigsäureethylester und Phenylhydrazin¹¹⁾. Farblose Kristalle aus Ethanol; Schmp. 338°. C₂₀H₁₈N₄O₂ (346,4). IR: 3200–2000 und 1600 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ (ppm) = 2,16 (s, 2CH₃); 7,16–7,90 (m, 10H_{arom}).

3-Methyl-4-isopropyliden-5-oxo-1-phenyl-2-pyrazolin (11).

Nach der bei **1c** angegebenen Vorschrift; aus der Mutterlauge. Z. Vergl. Darst. aus Aceton und 3-Methyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin¹²⁾. Gelbe Kristalle aus Ethanol; Schmp. 116°. C₁₃H₁₄N₂O (214,3). IR: 1690 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,30 (s, CH₃); 2,40 (s, CH₃); 2,60 (s, CH₃); 7,13–7,56 (m, 3H_{arom}); 7,90–8,13 (m, 2H_{arom}).

4-(1,6-Dihydro-4-methyl-6-oxo-2-phenyl-pyrimidin-5-yl)-6-methyl-2-phenyl-pyrimidin-5-carbonsäure (13).

Zu einer Lösung von 0,44 g Natrium (20 mg At) in 20 ml absol. Methanol wurden 3,0 g (20 mmol) trocknes **14**-HCl gegeben. Die filtrierte Lösung wurde mit 2,7 g (10 mmol) **4** 2 h rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit 5 ml Essigsäure erhitzt und der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. 281°; Ausb. 2 g (70 %). C₂₃H₁₈N₄O₃. Ber.: C 69,3 H 4,55 N 14,1 Mol.-Masse 398,4; Gef.: C 69,3 H 4,61 N 13,9 Mol.-Masse 398 (ms).

4-(1,4-Dimethyl-6-oxo-2-phenyl-pyrimidin-5-yl)-6-methyl-2-phenyl-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester (16).

1 g (2,5 mmol) **13** wurde in Ether mit überschüssigem Diazomethan versetzt. Farblose Kristalle aus Ethanol; Schmp. 131°; Ausb. 300 mg (29 %). C₂₅H₂₂N₄O₃. Ber.: C 70,4 H 5,20 N 13,1 Mol.-Masse

426.5; Gef.: C 70.5 H 5.29 N 13.1 Mol.-Masse 426 (ms). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.40 (s, CH_3), 2.80 (s, CH_3), 3.43 (s, NCH_3), 3.87 (s, OCH_3), 7.43–7.66 (m, 6H_{arom}), 8.40–8.64 (m, 4H_{arom}).

4-Methyl-6-(4-methyl-6-methoxy-2-phenyl-pyrimidin-5-yl)-2-phenyl-5-carbonsäuremethylester (17).

Z. Vergl. Darst. nach der bei **16** angegebenen Vorschrift. Farblose Kristalle aus Ethanol; Schmp. 127° ; Ausb. 650 mg (60 %). $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$. Ber.: C 70.4 H 5.20 N 13.1 Mol.-Masse 426.5; Gef.: C 70.5 H 5.19 N 13.0 Mol.-Masse 426 (ms); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.51 (s, CH_3), 2.80 (s, CH_3), 3.68 (s, OCH_3), 4.03 (s, OCH_3), 7.43–7.66 (m, 6H_{arom}), 8.40–8.64 (m, 4H_{arom}).

4-Methyl-2-phenyl-(7-methyl-5-oxo-5H-pyrano)[4,3-d]pyrimidin-8-carbonsäureethylester (15).

Es wurde wie unter **13** angegeben umgesetzt und dann i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 20-proz. Na_2CO_3 -Lösung versetzt und ausgeethert. Farblose Kristalle aus Ethanol; Schmp. 136° ; Ausb. 140 mg (9 %). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber.: C 66.4 H 4.92 N 8.6 Mol.-Masse 324.3; Gef.: C 66.7 H 4.94 N 8.7 Mol.-Masse 324 (ms); IR: 1736, 1718 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.45 (t, CH_3 , tHz); 2.43 (s, CH_3); 3.0 (s, CH_3), 4.51 (q, 2H, 7Hz); 7.40–7.61 (m, 3H_{arom}); 8.44–8.76 (m, 2H_{arom}).

2-Hydroxy-4-methyl-6-(piperidin-1-yl)-benzol-1,3-dicarbonsäureethylester (18).

2 g (7,4 mmol) **4** wurden mit 1,9 g (22 mmol) Piperidin in 5 ml Ethanol 1 h rückfließend erhitzt. Die nach dem Abkühlen ausfallenden farblosen Kristalle wurden aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 56° ; Ausb. 1.4 g (58 %). $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Ber.: C 64.4 H 7.51 N 4.2 Mol.-Masse 335.4; Gef.: C 64.4 H 7.57 N 4.2 Mol.-Masse 335 (ms); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.40 (t, 2CH_3 , 7Hz), 1.43–1.83 (m, 6H), 2.50 (s, CH_3Ph), 3.00–3.33 (m, 4H), 4.40 (q, 4H, 7 Hz), 6.30 (s, 1H_{arom}); UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 322, 255\text{ nm}$; ($\log \epsilon = 4.18, 3.92$).

2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethyl-6,6'-(piperazin-1,4-diyl)-bis-benzol-1,1',3,3'-tetracarbonsäureethylester (19).

2 g (7,4 mmol) **4** wurden nach der bei **18** angegebenen Vorschrift mit 1.3 g (15 mmol) Piperazin (wasserfrei) umgesetzt. Farblose Kristalle aus Ethanol Schmp. 174° ; Ausb. 520 mg (24 %). $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Ber.: C 61.4 H 6.53 N 4.8 Mol.-Masse 586.8; Gef.: C 61.4 H 6.52 N 4.8 Mol.-Masse 586 (ms); IR: 1720, 1645 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.40 (t, 4CH_3 , 7Hz), 2.51 (s, 2CH_3), 3.26 (s, 8H), 4.42 (q, 8H, 7Hz), 6.33 (s, 2H_{arom}).

Literatur

82. Mitt. über Pyron-Derivate; 81. Mitt.: F. Eiden und C. Schmiz, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck, Ph 114.
- z.B. Pyrazolone: R.H. Wiley und P. Wiley, Pyrazolones, Pyrazolidones and Derivatives, Interscience Publishers, New York–London–Sydney 1964; Pyrimidine: G. W. Kenner und A. Todd in R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. 6, S. 234, J. Wiley, New York 1957; 1,5-Benzodiazepinone: G.A. Archer und L.H. Sternbach, Chem. Rev. 68, 776 (1968).
- In Analogie zur Reaktion von 2,4,6-Trimethylpyrylium-perchlorat mit Dimethylamin, bei der man 1-Dimethylamino-3,5-dimethylbenzol erhält: O. Diels und K. Alder, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60, 716 (1927).

- 4 M. Conrad und M. Guthzeit, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 19, 22 (1886); 20, 152 (1887).
- 5 Das entspricht den Spektren anderer 1,3-substituierter Pyrazolon-Derivate, die in 4-Stellung monosubstituiert sind und als betainartige Systeme intermolekulare H-Brücken bilden können: D. Garfinkel und J.T. Edsall, J. Am. Chem. Soc. 80, 3807 (1958) sowie C.N.R. Rao, Chem. Applications of Infrared Spectroscopy, S. 319, Academic Press, New York-London 1963.
- 6 Bei den IR-Spektren der Pyridon- und Diazepinon-Derivate **3** und **6** sollte man auch im Bereich von 1620–1680 cm^{-1} eine Bande erwarten: A.R. Katrizky und R.A. Jones, J. Chem. Soc. 1960, 2947 sowie J.O. Halford, R.W. Raiford, J. und B. Weismann, J. Org. Chem. 26, 1898 (1961).
- 7 In den Spektren des Pyridons **3** und des Diazepins **6** sollte ein CH_3 -Signal durch den Einfluß der fixierten Carbonylgruppe zu tieferem Feld verschoben sein: Th. Clerc und E. Pretsch, Kernresonanzspektroskopie, 2. Aufl. S. 11, Akad. Verlagsges. Frankfurt/Main 1973; H. Günther, NMR-Spektroskopie, S. 76, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973, sowie C.T. Matthis und J.H. Goldstein, Spectrochim. Acta 20, 871 (1964).
- 8 H. Diesbach, J. Gross und W. Tschannen, Helv. Chim. Acta 34, 1050 (1951); F. D. Popp und A. C. Noble, Adv. Heterocycl. Chem. 8, 38 (1967).
New York/London 1967.
- 9 L. Knorr, Justus Liebigs Ann. Chem. 238, 183 (1886).
- 10 H. Schott, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 29, 1985 (1896).
- 11 L. Knorr, Justus Liebigs Ann. Chem. 238, 139 (1886).
- 12 L. Knorr, Justus Liebigs Ann. Chem. 238, 180 (1886).
- 13 Dies zeigt ein Vergleich mit den Spektren von N-Methyl- und N,N'-Dimethylpiperazin: die Piperazin-Signale sind beim Monomethyl-Derivat getrennt: C. J. Ponchert und J. R. Campbell, The Aldrich Library of NMR-Spectra 2, 73, Aldrich Chem. Comp. Inc., Milwaukee 1974.

[Ph 36]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 597–603 (1979)

Neuropsychotrope Aktivität dopaminanaloger 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline, 2. Mitt.¹⁾

Wirkungsveränderung durch Substituenten

Klaus Rehse*), Günter Piesker**), Wolfgang Kehr und Helmut Wachtel

*) Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1 Berlin 33, und
Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen
Eingegangen am 4. September 1978

Zur Abklärung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen werden 10 neue 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline der allgemeinen Formel **a** synthetisiert. Die Prüfung an Maus und Ratte ergibt, daß die Substitution im Phenylring der 2-Phenethylseitenkette in weiten Bereichen ohne Wirkungsverlust verändert werden kann. Im Carbolingerüst kann der Stickstoff in 9-Position fast ohne Verlust der