

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 481-486 (1983)

Heterocyclische Derivate des Pummerer-Ketons

Manfred Köhl und Wilhelm Fleischhacker*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währingerstraße 10, A 1090 Wien, Österreich

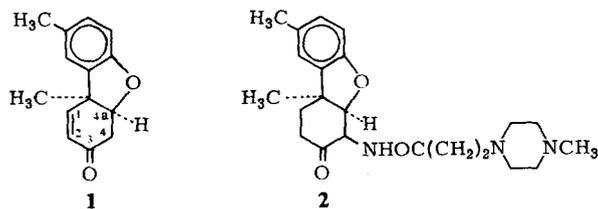
Eingegangen am 27. April 1982

Ringerweiterungsreaktionen an Derivaten der Titelverbindung führen zu den Lactamen **5**, **6**, **10** und **11**. Ausgehend vom Pyrrolidino-Enamin der Verbindung **3** wird die Darstellung der Pyrazolderivate **15a** und **15b** beschrieben.

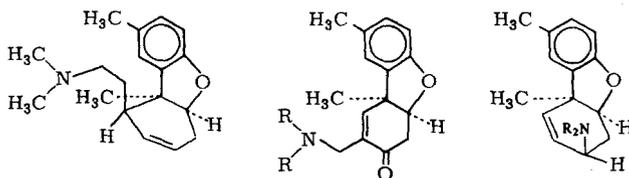
Heterocyclic Derivatives of Pummerer's Ketone

Ring expansions on derivatives of Pummerer's ketone lead to the lactames **5**, **6**, **10** and **11**. The pyrrolidinoenamine of compound **3** is used for the synthesis of the pyrazole derivatives **15a** and **15b**.

Pummerer-Keton¹⁾ (**1**) hat als leicht zugängliches Edukt zur Synthese pharmazeutisch relevanter Verbindungen in den letzten Jahren wachsendes Interesse gefunden²⁻⁵⁾. In diesem Zusammenhang wurde auch das vielversprechende Antitussivum **2** mit der Wirkungsstärke des Codeins ohne dessen Nebenwirkungen auf das ZNS beschrieben^{3,6)}.

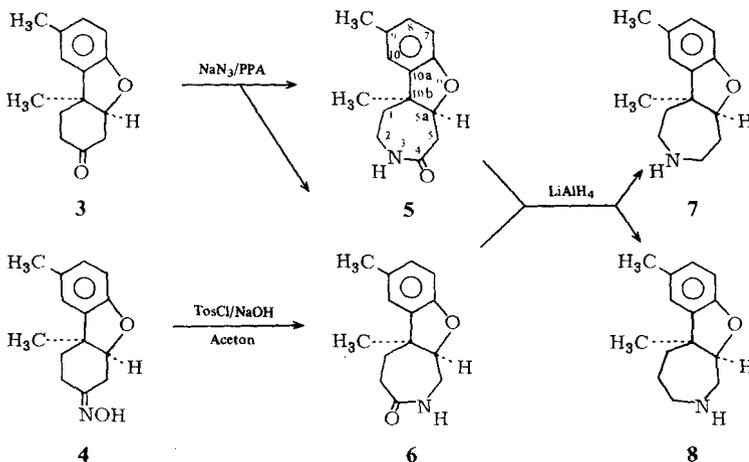


Auch wir haben uns bereits mit strukturellen Abwandlungsmöglichkeiten der Titelverbindung beschäftigt⁷⁾ und durch Einführung basischer Substituenten an den C-Atomen 1-3 eine Reihe von Derivaten (s. Schema I) hergestellt.



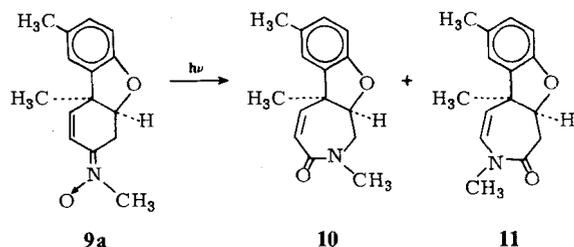
Schema 1

In der vorliegenden Arbeit soll über Reaktionen am C-3 und C-4 von **1** berichtet werden. Zunächst haben wir die auch von anderen Autoren⁴⁾ versuchte Ringerweiterung am Ring C von **1** bzw. dessen 1,2-Dihydroderivat **3** realisiert. Während jedoch die *Beckmann-Umlagerung* von **4**³⁾ (Erhitzen mit Polyphosphorsäure) die beiden Lactame **5** und **6** in unbefriedigenden Ausbeuten liefert, fallen diese bei der *Schmidt-Reaktion* von **3** in sehr guten Ausbeuten im Verhältnis 2:3 an. Allerdings bereitet die chromatographische Trennung der Isomere **5** und **6** erhebliche Schwierigkeiten. Sie gelingt erst auf der Stufe der Reduktionsprodukte **7** und **8** einwandfrei. Unter diesem Aspekt erweist sich die thermische Zersetzung des Tosylats von **4**^{3,8)} als vorteilhaft, weil dabei ausschließlich das Isomer **6** entsteht, welches sich leicht reinigen läßt. Die strukturelle Zuordnung der Lactame **5** und **6** sowie deren Reduktionsprodukte **7** und **8** wurde durch ¹H-NMR-Entkopplungsexperimente überprüft. Da sich **1** bzw. dessen Oxim aus Stabilitätsgründen nicht für die beschriebenen Reaktionen eignen, wurde zur Herstellung der 1,2-ungesättigten Ringerweiterungsprodukte die *Photo-Beckmann-Varinate*⁹⁻¹³⁾ am Oxim der Titelverbindung versucht. Während trotz unterschiedlicher Reaktionsbedingungen die erwartete Umlagerung ausblieb, konnten durch Bestrahlung^{14,15)} des Nitrons **9a** mit einem Quecksilber-Hochdruckbrenner in Methanol die beiden N-Methylactame **10** und **11** erhalten werden. Allerdings war nur **10** durch präparative SC rein darstellbar, während **11** stets nur im Gemisch mit einem Nebenprodukt isoliert werden konnte. Dabei dürfte es sich um das Produkt der Methanol-Addition an die Doppelbindung von **11** handeln. Dafür spricht neben den spektroskopischen Daten die Beobachtung, daß bei Verwendung von Eisessig als Lösungsmittel die Bildung dieses Nebenproduktes verhindert wird. Damit ist auch eine Möglichkeit zur Reindarstellung von **11** gegeben, allerdings wurde in Anbetracht des verlustreichen chromatographischen Trennverfahrens auf eine weitere Derivatisierung von **10** und **11** verzichtet.

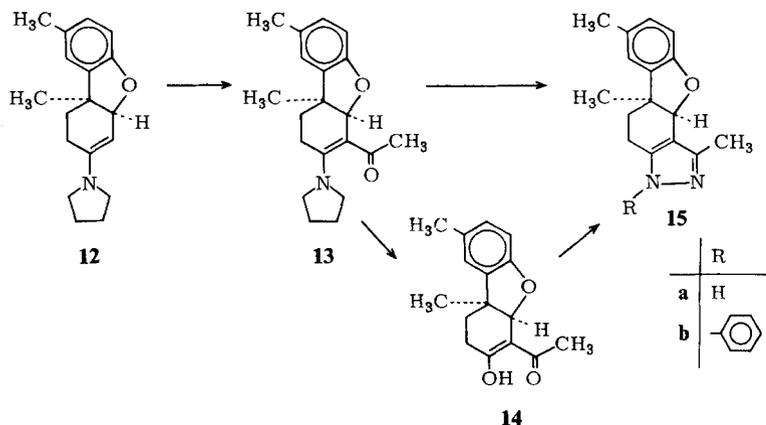


Auch im Falle der Bestrahlung von **9b**, dem 1,2-Dihydroderivat von **9a**, mit dem Hochdruckbrenner gestaltete sich die chromatographische Trennung der Reaktionsprodukte sehr aufwendig. In beiden

Fällen wirkte sich der Einsatz des Quecksilber-Niederdruckstrahlers hinsichtlich der Reaktionszeiten und Ausbeuten nachteilig aus.



Die regioselektive Zugänglichkeit des Pyrrolidino-Enamins **12**³⁾ aus **3** sowie dessen selektive Acylierbarkeit in der 4-Position sollte – zum Beispiel durch Umsetzung der 4-Acyl-Verbindungen mit Hydrazin-Derivaten – einen einfachen Zugang zu Anellierungsprodukten am Ring C der Titelverbindung eröffnen. Erwartungsgemäß konnte durch Acetylierung von **12** regioselektiv das 4-Acetylderivat **13** hergestellt werden, welches ohne vorhergehende Überführung in **14** – die leichte Verseifbarkeit von Enaminen auch ohne Säurezusatz ist hinlänglich bekannt¹⁶⁾ – direkt zu den Pyrazolderivaten **15a** und **15b** umgesetzt werden konnte. Da das ¹H-NMR-Spektrum und auch das Massenspektrum von **14** für das überwiegende Vorliegen der in der Formel wiedergegebenen tautomeren Form sprachen und bekanntlich der erste Schritt der Pyrazol-Synthese in der Bildung des entsprechenden Hydrazons besteht^{17,18)}, scheint die Struktur von **15b** hinreichend abgesichert.



Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian EM 390, TMS int. Stand.; IR-Spektren: Perkin Elmer 237, KBr-Preßlinge oder CHCl₃-Lösungen; Massenspektren: Varian MAT 111 und MAT 311; Schmp.: Kofler Heitzisch-Mikroskop (nicht korr.); Präparative Schichtchromatographie: Aluminiumoxid-PF₂₅₄ (Typ E)-Platten, Schichtdicke 2,5 mm. Die einzelnen Zonen sind nach steigenden R_f-Werten mit Z₁, Z₂... bezeichnet.

Schmidt-Reaktion an 3

2g **3**¹⁹⁾ werden mit 800 mg Natriumazid fein verrieben, mit 10 g Polyphosphorsäure sorgfältig durchmischt und unter Feuchtigkeitsausschluß 1 h auf 40° erwärmt, wobei man das Reaktionsgemisch mehrmals intensiv durchrührt. Dann setzt man Wasser zu, neutralisiert weitgehend mit 2N-NaOH und extrahiert mit Benzol. Nach dem Eindampfen der Benzol-Extrakte i. Vak. erhält man 2 g (93,9 %) farbloses Öl, das **5** und **6** im Verhältnis 2:3 enthält.

1,2,3,5,5a,10b-Hexahydro-9,10b-dimethyl-benzofuro[2,3-d]azepin-4-on (5): IR(CHCl₃): 1670 cm⁻¹ (N-C=O). MS: m/e 231(M⁺). ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) = 1,31 (s,3H,CH₃,C-10b); 2,26 (s,3H,CH₃,C-9); 4,43 (m,1H,C-5a); 6,86 (m,3H,aromat.).

1,2,4,5,5a,10b-Hexahydro-9,10b-dimethyl-benzofuro[2,3-c]azepin-3-on (6)

Alternative Darstellung von **6** durch thermische Zersetzung des Tosylats von **4**: 440 mg **4**³⁾ werden mit 200 mg NaOH in 3 ml Wasser und der lösenden Menge Aceton versetzt. Dann tropft man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 550 mg Tosylchlorid in 4 ml Aceton zu. Man läßt 4 h bei Raumtemp. stehen, wobei das gebildete Oximtosylat als weißer Niederschlag ausfällt. Anschließend erwärmt man 6 h auf 80°, entfernt das organische Lösungsmittel i. Vak. und neutralisiert mit 1N-HCl. Nach dem Ausschütteln mit Benzol und Eindampfen der Benzol-Extrakte unter vermindertem Druck reinigt man das erhaltene Öl durch präp. SC (Benzol/Methanol 98+2): Z₁: 230 mg (52,2 %) **6**, weiße Kristalle aus Ethylacetat, Schmp. 119–122°. IR(KBr): 1670 cm⁻¹ (N-C=O). MS: m/e 231(M⁺). ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 1,31 (s,3H,CH₃,C-10b); 2,26 (s,3H,CH₃,C-9); 3,46 (t,J=6Hz,2H,CH₂,C-5); 4,31 (t,J=6Hz,1H,C-5a); 6,83 (m,3H,aromat.).

LiAlH₄-Reduktion von 5 und 6

300 mg des Reaktionsproduktes der Schmidt-Reaktion an **3** werden in 50 ml absol. Ether mit 50 mg LiAlH₄ versetzt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend dampft man vorsichtig i. Vak. ein und nimmt in 40 ml Benzol auf. Man rührt unter Eiskühlung und zersetzt überschüssiges LiAlH₄ durch tropfenweisen Zusatz von Wasser, bis ein weißer Niederschlag entstanden ist, der abfiltriert werden kann. Das Filtrat wird mit 1N-HCl extrahiert. Die HCl-Extrakte werden mit Soda alkalisieret und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Eindampfen der Benzolphase i. Vak. erhält man 210 mg farbloses Öl, das präp. chromatographiert wird (Benzol/Triethylamin 95+5): Z₁: 2,3,4,5,5a,10b-Hexahydro-9,10b-dimethyl-1H-benzofuro[2,3-d]-azepin (**7**): 70 mg (24,8 %) blaßgelbe Kristalle, Schmp. 148–155° (Ethylacetat). MS: m/e 217(M⁺). ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 1,33 (s,3H,CH₃,C-10b); 2,26 (s,3H,CH₃,C-9); 4,6 (dd,1H,C-5a); 6,83 (m,3H,aromat.). 7 · HCl: weiße Plättchen, Schmp. 182–184° (Aceton).

Z₂: 2,3,4,5,5a,10b-Hexahydro-9,10b-dimethyl-1H-benzofuro[2,3-c]-azepin (**8**): 90 mg (31,9 %) farbloses Öl. MS: m/e 217 (M⁺). ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 1,31 (s, 3H, CH₃, C-10b); 2,26 (s, 3H, CH₃, C-9); 4,4 (dd, 1H, C-5a); 6,83 (m, 3H, aromat.).

Alternative Darstellung von **8**: LiAlH₄-Reduktion des bei der thermischen Zersetzung des Tosylats von **4** erhaltenen reinen Lactams **6** ergibt 86 % **8** als farbloses Öl. **8** · HCl: weiße Kristalle, Schmp. 213–217° (2-Propanol).

3,4,4a,9b-Tetrahydro-8,9b-dimethyl-dibenzofuranon-3-methylnitron (9a)

1g **1** wird in 40 ml heißem Ethanol gelöst und mit 650 mg N-Methyl-hydroxylammoniumchlorid sowie 700 mg Natriumacetat in 5 ml Wasser versetzt. Nach 4 h Erhitzen unter Rückfluß wird das Ethanol i. Vak. entfernt und die wäßrige Lösung nach Zusatz von 30 ml 0,5N-Na₂CO₃ mehrmals mit Chloroform

extrahiert. Nach Eindampfen der Chloroform-Extrakte erhält man 1,05 g (92,5 %) **9a**; weiße Kristalle aus Aceton, Schmp. 221–226°. IR (KBr): 1610 (C=N), 1220 cm^{-1} (N \rightarrow 0). MS: m/e 243 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,44 (s, 3H, CH_3 , C-9b); 2,27 (s, 3H, CH_3 , C-8); 3,71 (s, 3H, NCH_3); 4,64 (m, 1H, C-4a); 5,64 (AB-d, $J_{1,2} = 10$ Hz, 1H, C-2); 6,3 (AB-d, $J_{1,2} = 10$ Hz, 1H, C-1); 6,8 (m, 3H, arom.).

1,2,3,4,4a,9b-Hexahydro-8,9b-dimethyl-dibenzofuranon-3-methyl-nitron (**9b**)

1g **3** wird analog zur Herstellung von **9a** umgesetzt. Man erhält 1,1 g (96,9 %) **9b** als farbloses Öl (3 : 2-Gemisch der beiden geometrischen Isomere). Aus Ether Kristallisation eines Isomers; 370 mg (33 %) weiße Plättchen, Schmp. 320°. IR (KBr): 1625 (C=N), 1195 cm^{-1} (N \rightarrow 0). MS: m/e 245 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,4 (s, 3H, CH_3 , C-9b); 2,3 (s, 3H, CH_3 , C-8); 3,6 (s, 3H, NCH_3); 4,68 (t, 1H, C-4a); 6,77 (m, 3H, arom.).

Bestrahlung von **9a**

220 mg **9a** werden in 350 ml 100proz. Essigsäure gelöst und in einem Photoreaktor mit Flüssigkeitszwangsumwälzung mit einer Quecksilber-Hochdrucktauchlampe (TQ 150 HANAU) 5,5 h unter Wasserkühlung bestrahlt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. versetzt man den Rückstand mit 15 ml Wasser und extrahiert mit Benzol. Die Benzol-Extrakte werden unten vermind. Druck eingedampft, und man erhält 190 mg gelbes Öl, das durch präp. SC (Benzol, Mehrfach-Entwicklung) aufgetrennt wird. Z_1 : 4,5,5a,10b-Tetrahydro-4,9,10b-trimethyl-benzofuro[2,3-c]azepin-3-on (**10**): 20 mg (9 %) farbloses Öl. IR (KBr): 1660 cm^{-1} (N-C=O). MS: m/e 243 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,47 (s, 3H, CH_3 , C-10b); 2,27 (s, 3H, CH_3 , C-9); 3,03 (s, 3H, NCH_3); 3,6 (m, 2H, CH_2 , C-5); 4,7 (dd, 1H, C-5a); 5,9 (AB-d, $J = 12$ Hz, 1H, C-2); 6,41 (AB-d, $J = 12$ Hz, 1H, C-1); 6,77 (m, 3H, arom.).

Analoge Darstellung von **10** durch Bestrahlung von **9a** in Methanol.

Z_2 : 3,5,5a,10b-Tetrahydro-3,9,10b-trimethyl-benzofuro[2,3-d]azepin-4-on (**11**): 75 mg (34 %) farbloses Öl. IR (KBr): 1650 cm^{-1} (N-C=O). MS: m/e 243 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,43 (s, 3H, CH_3 , C-10b); 2,3 (s, 3H, CH_3 , C-9); 2,9 (s, 3H, NCH_3); 3,0 (m, 2H, CH_2 , C-5); 4,83 (dd, 1H, C-5a); 5,57 (AB-d, $J = 9$ Hz, 1H, C-2); 5,88 (AB-d, $J = 9$ Hz, 1H, C-1); 6,78 (m, 3H, arom.).

4-Acetyl-1,2,4a,9b-tetrahydro-8,9b-dimethyl-3-(pyrrolidinyl-1)-dibenzofuran (**13**)

1 g **12**³ wird mit 0,64 ml Triethylamin in 25 ml absol. Benzol unter Feuchtigkeitsausschluß auf 50° erwärmt. Dann tropft man unter Rühren in Stickstoffatmosphäre 0,31 ml Acetylchlorid in 4 ml Benzol zu und erhitzt 1 h am Rückflußkühler. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. setzt man 20 ml Ether zu und filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Ethylacetat 310 mg (26,8 %) blaßgelbe Quader, Schmp. 159–162°. IR (KBr): 1615 cm^{-1} (C=O). MS: m/e 311 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,36 (s, 3H, CH_3 , C-9b); 2,28 (s, 3H, CH_3 , C-8); 2,3 (s, 3H, COCH_3); 5,45 (s, 1H, C-4a); 6,76 (m, 3H, arom.).

4-Acetyl-1,2,4a,9b-tetrahydro-8,9b-dimethyl-dibenzofuran-3-ol (**14**)

220 mg **13** werden in 35 ml Ethanol gelöst und bei Raumtemp. mit 6 ml 0,5N- H_2SO_4 10 h gerührt. Dann entfernt man das organ. Lösungsmittel möglichst schonend i. Vak. und extrahiert die wäßrige Phase mit Chloroform. Die Chloroform-Extrakte werden mit 1N-NaOH ausgeschüttelt, die NaOH-Auszüge mit 2N-HCl angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Eindampfen der Chloroform-Extrakte i. Vak. erhält man 85 mg (46,5 %) **14** als weiße Kristalle, Schmp. 71–72°

(2-Propanol). IR (KBr): 1610 cm^{-1} (C=O). MS: m/e 258 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,43 (s, 3H, CH_3 , C-9b); 2,35 (s, 3H, CH_3 , C-8); 2,41 (s, 3H, COCH_3); 5,06 (s, 1H, C-4a); 6,83 (m, 3H, arom.); 16,5 (s, OH, austauschbar).

4,5,5a,10a-Tetrahydro-1,5a,7-trimethyl-3H-benzofuro[2,3-e]indazol (15a)

140 mg **13** werden in 25 ml 50proz. Ethanol mit 200 mg Hydrazinsulfat 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das Ethanol wird i. Vak. entfernt und die wäßrige Lösung mit Benzol extrahiert. Nach dem Eindampfen der organ. Phase erhält man 110 mg (96,2 %) **15a** als farbloses Öl. MS: m/e 254 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,41 (s, 3H, CH_3 , C-5a); 2,36 (s, 3H, CH_3 , C-7); 2,46 (s, 3H, CH_3 , C-1); 5,16 (s, 1H, C-10a); 6,82 (m, 3H, arom.); 10,1 (m, NH, austauschbar)..

4,5,5a,10a-Tetrahydro-1,5a,7-trimethyl-3-phenyl-3H-benzofuro[2,3-e]indazol (15b)

160 mg **13** werden in 5 ml Benzol gelöst und mit 0,2 ml Phenylhydrazin 3 h unter Rückfluß erhitzt. Dann setzt man 10 ml Benzol zu und wäscht mit 1N-HCl. Nach dem Eindampfen der organ. Phase i. Vak. erhält man 160 mg (94,2 %) **15b** als gelbes Öl. MS: m/e 330 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,46 (s, 3H, CH_3 , C-5a); 2,36 (s, 3H, CH_3 , C-7); 2,48 (s, 3H, CH_3 , C-1); 5,2 (s, 1H, C-10a); 6,83 (m, 3H, arom.); 7,46 (s, 5H, C_6H_5).

Literatur

- 1 R. Pummerer, D. Melamed und H. Puttfarcken, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 3116 (1922).
- 2 E. B. Morlock, J. D. Albright und L. Goldman (American Cyanamid Co.), U.S.Pat. 3.646.060 (1972); C.A. 76, 140528 (1972).
- 3 S. S. Matharu, D. A. Rowlands, J. B. Taylor und R. Westwood, J. Med. Chem. 20, 197 (1977).
- 4 C. W. Bird, Y.-P. S. Chauhan und D. R. Turton, Tetrahedron 37, 1277 (1981).
- 5 P. Valenti, M. Recanatini, M. Magistretti und P. Da Re, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 740 (1981).
- 6 Drugs of the Future 4, 591 (1979).
- 7 W. Fleischhacker und M. Köhl, Monatsh. Chem. 109, 1099 (1978).
- 8 A. Zabza, C. Wawrzeczyk und H. Kuczynski, Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim. 22, 855 (1974); C.A. 82, 73196w (1975).
- 9 R. T. Taylor, M. Douek und G. Just, Tetrahedron Lett. 1966, 4143.
- 10 G. Just und L. S. Ng, Can. J. Chem. 46, 3381 (1968).
- 11 L. Fox und H. M. Rosenberg, Chem. Commun. 1969, 1115.
- 12 T. Sato und H. Obase, Tetrahedron Lett. 1967, 1633.
- 13 T. Sasaki, S. Eguchi und T. Toru, Chem. Commun. 1970, 1239.
- 14 H. Izawa, P. de Mayo und T. Tabata, Can. J. Chem. 47, 51 (1969).
- 15 Houben-Weyl, Methoden d. Organischen Chemie, Band 4/5b, S. 1286, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
- 16 F. W. Heyl und M. E. Herr, J. Am. Chem. Soc. 75, 1918 (1953).
- 17 M. Lipp, F. Dallacker und S. Munnes, Justus Liebigs Ann. Chem. 618, 110, 1958.
- 18 G. Steiner, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 643.
- 19 D. H. R. Barton, A. M. Deflorin und O. E. Edwards, J. Chem. Soc. 1956, 530.