

N-[1-(β -Phenyläthyl)-piperidin-4-yl]-*N*-propionyl-anthranilsäureester

0,01 mol *N*-[1-(β -Phenyläthyl)-piperidin-4-yl]-anthranilsäureester, 1,8 g (0,02 mol) Propionylchlorid und 70 ml Toluol wurden 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Rückstand in methanol. HCl gelöst. Das Methanol wurde abgezogen und das Produkt aus Aceton/Äther kristallisiert.

Tab. 2: *N*-[1-(β -Phenyläthyl)-piperidin-4-yl]-*N*-propionylanthranilsäureester

Substanz-Nr.	Summenformel (Mol.-Masse)	Ausb. Schmp.:		Ber.:		
		%	°	C	H	N
8 · HCl	C ₂₄ H ₃₁ ClN ₂ O ₃ · 2H ₂ O (467,01)	63	182	61,7 61,6	7,55 7,34	6,0 6,2
9 · HCl	C ₂₅ H ₃₃ ClN ₂ O ₃ (445,01)	57	138	67,5 67,4	7,47 7,54	6,3 6,4
10 · HCl	C ₂₆ H ₃₅ ClN ₂ O ₃ (459,03)	60	150	68,0 67,9	7,68 7,74	6,1 6,3

Der Doktor-Robert-Pfleger-Stiftung danken wir für eine freundlich gewährte Sachbeihilfe.

Anschrift: Prof. Dr. Dr. E. Mutschler, Robert-Mayer-Str. 7, 6000 Frankfurt/Main.

[Ph 926]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 848–854 (1978)

Werner Löwe

Reaktionen mit 4-Hydroxy-5-oximino-7-methyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-8-oxid

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 31. Oktober 1977)

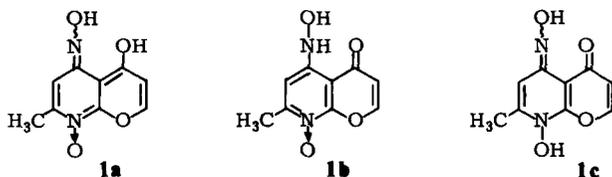
Das Pyrano[2,3-b]pyridin 1a mit vinyloger Hydroxamsäurestruktur reagiert mit Dimethylsulfat, Acetanhydrid und Salpetersäure zum Monomethyläther 2, der Bisacetylverbindung 3 und zu den Mono- und Dinitro-Derivaten 5 und 6.

Reduktionsreaktionen, die zum 4-Hydroxy-5-oximino-pyrano[2,3-b]pyridin 4 oder zum 4-Hydroxy-2-pyridon-Derivat 8 führen, werden beschrieben.

Reactions with 4-Hydroxy-5-oximino-7-methyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridine 8-Oxide

The pyrano[2,3-b]pyridine **1a** with a vinylogous hydroxamic acid structure reacts with dimethyl sulphate, acetic anhydride or nitric acid to give the monomethyl ether **2**, the diacetyl compound **3** or the mono- and dinitro derivatives **5** and **6**. Reduction reactions leading to 4-hydroxy-5-oximinopyrano[2,3-b]pyridine **4** or the 4-hydroxy-2-pyridone derivative **8** are also described.

In den vorangegangenen Mitt.^{1,2)} ist die Strukturaufklärung eines Pyranopyridins mit vinyloger Hydroxamsäurestruktur beschrieben worden. Für dieses Ringsystem lassen sich grundsätzlich drei tautomere Formeln **1a**–**c** in Betracht ziehen:



Es wurde erkannt, daß in Lösung **1a** mit einem ortho-chinoiden Strukturelement dem Pyranopyridin **1b** mit aromatischem Pyridinring bzw. der 5,8-Dihydropyrano-pyridin-Struktur **1c** gegenüber bevorzugt ist.

In dieser Arbeit werden Umsetzungen mit **1a** beschrieben, um weitere Informationen zur Reaktionsfähigkeit dieser bisher unbekanntem Verbindungsklasse zu erhalten.

1. Alkylierung mit Dimethylsulfat

1a ist als vinyloge Hydroxamsäure in Laugen gut löslich und kann deshalb in einfacher Weise mit überschüssigem Dimethylsulfat alkyliert werden. Aus Analyse und Massenspektrum geht hervor, daß bei dieser Umsetzung der Monoalkyl-Abkömmling **2** entstanden ist.

Die UV-Spektren von **2** [$\lambda_{\max}(\epsilon) = 316 (10800)$] und **1a** [$\lambda_{\max}(\epsilon) = 317 (11900)$ nm] sind gut miteinander vergleichbar, ebenso die ^1H - und ^{13}C -Spektren.

Damit kann für **2** eine Grundstruktur, die **1b** oder **1c** entspricht, ausgeschlossen werden. Ausgehend von Formel **1a** könnte es sich bei **2** um einen Enol- bzw. Oximäther handeln. Die Lage des Methylsignals im ^1H -NMR-Spektrum bei 3.95 ppm läßt keine Unterscheidung zwischen diesen beiden Äthern zu, jedoch zeigt das C-4-Signal im ^{13}C -NMR-Spektrum [(D₆)DMSO] nach Zusatz von deuterierter Natronlauge die größte Tieffeldverschiebung³⁾. Damit ist in einfacher Weise bewiesen, daß die enoli-

1 W. Löwe, J. Heterocycl. Chem. 14, 931 (1977).

2 W. Löwe, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 414 (1978).

3 K. Roth und W. Löwe, Z. Naturforsch. 32B, 91 (1977).

sche Hydroxylfunktion unsubstituiert sein muß. Deren Acidität ist demnach in **1a** herabgesetzt, und die Alkylierungsreaktion läuft mit dem Oximanion in einer nucleophilen Reaktion ab.

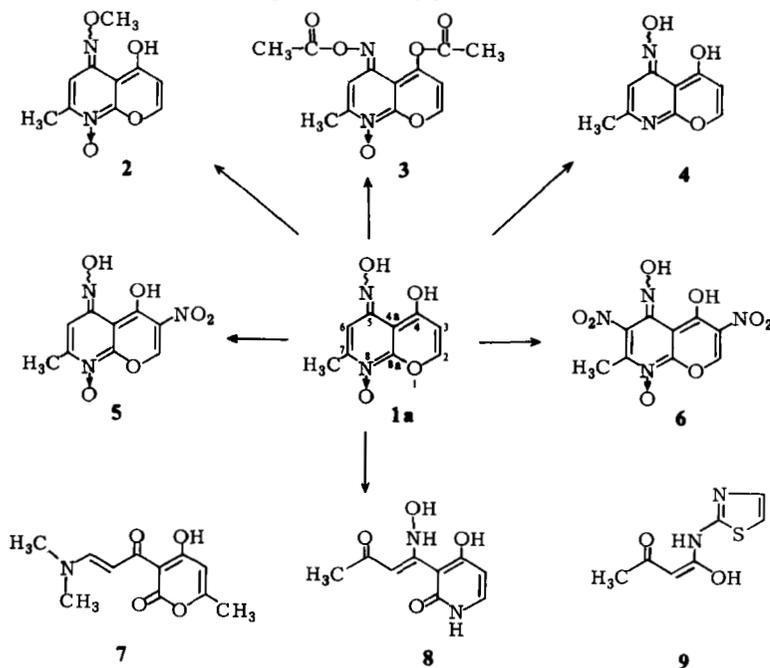
2. Acylierung mit Acetanhydrid

Kurzes Erwärmen von **1a** in Acetanhydrid führt zu einer farblosen, kristallinen Substanz, die den Analysen und Spektren nach als Bisacetylverbindung **3** zu formulieren ist.

Im IR-Spektrum von **3** fehlen die OH-Banden, dagegen sind bei 1790 und 1760 cm^{-1} Estercarbonyl-Absorptionen zu erkennen. Die Bande bei 1230 cm^{-1} spricht für eine N-Oxid-Funktion. Das ^{13}C -NMR-Spektrum liefert keinen Hinweis auf einen Pyroncarbonyl-Kohlenstoff. Da das UV-Spektrum von **3** [λ_{max} (ϵ) = 330 (11800) nm] gut mit dem von **2** bzw. **1a** vergleichbar ist, kann man **3** als O,O-Bisacetyl-Verbindung mit N-Oxid-Struktur formulieren.

3. Nitrierung mit Salpetersäure in Eisessig

Als Beispiel für eine elektrophile Substitution wurde die Nitrierung von **1a** untersucht. Diese Reaktion wird mit konzentrierter Salpetersäure in Eisessig durchgeführt und erweist sich als temperaturabhängig.



Beim Erwärmen auf 70° tritt eine tiefe Gelbfärbung der Reaktionsmischung auf. Nach dem Abkühlen fällt eine gelbe, kristalline Verbindung aus, die den Elementaranalysen nach als Mononitro-Derivat **5** zu formulieren ist.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **5** ist im Vergleich zu **1a** die typische AB-Aufspaltung der C-2- und C-3-Protonenresonanzsignale nicht mehr zu beobachten; stattdessen wird ein Singulett bei 9.3 ppm erkennbar. Das bedeutet, daß das C-2-Proton, verglichen mit **1a**, durch den Einfluß des Nitro-Substituenten eine Tieffeldverschiebung um 1.4 ppm erfahren hat.

Da das Signal des C-3-Protons verschwunden ist, kann als sicher gelten, daß die Nitrierung in dieser Position stattgefunden hat. Das steht im Einklang mit der Tatsache, daß das C-2-Atom aufgrund des Einflusses der N-Oxid-Funktion ein Zentrum geringerer Elektronendichte ist und daß deshalb elektrophile Substitutionen bevorzugt in Position 3 ablaufen.

Die Signale für das C-6-Proton und für die 7-Methylgruppe im Pyridinring sind trotz des Nitro-Substituenten gegenüber **1a** wenig verändert.

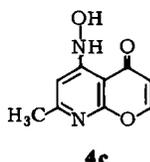
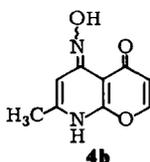
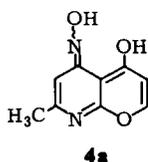
Bei längerem Erhitzen von **1a** in konzentrierter Salpetersäure und Eisessig tritt eine zweite Nitro-Gruppe in das Molekül ein, dieses Mal aber in den Pyridin-Teil (s. Formel **6**). Das wird durch das Verschwinden des C-6-Protonenresonanzsignals bei **6** bewiesen. Durch die Einführung des zweiten Nitro-Substituenten tritt zwar eine Tieffeldverschiebung des CH₃-Singulett um 0.3 ppm auf, das C-2-Proton des Pyranringes bleibt aber nahezu unbeeinflusst.

Da das Mononitro-Produkt **5** im ¹³C-NMR-Spektrum keinen Pyroncarbonyl-Kohlenstoff erkennen läßt, kann als bewiesen gelten, daß dieses Derivat von einer Grundstruktur **1a** abzuleiten ist. Da die chemische Verschiebung des C-2-Protons im ¹H-NMR-Spektrum von **6** der des C-2-Protons bei **5** entspricht, hat keine strukturelle Veränderung des Pyran-Ringanteils stattgefunden und deshalb ist **6** als Dinitro-Derivat eines 4-Hydroxy-5-oximino-7-methyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-8-oxids (**1a**) aufzufassen.

4. Desoxygenierung mit Zinn(II)-chlorid

Die Eliminierung von Sauerstoff aus dem Molekülion bei der massenspektrometrischen Fragmentierung von **1a** gibt Veranlassung, Reduktionsreaktionen eingehender zu untersuchen.

1a wurde mit Zinn(II)-chlorid in 30-proz. Salzsäure reduziert⁴⁾. Beim Abkühlen fällt ein Reduktionsprodukt an, das sich aufgrund der Bruttoformel als die der Massenzahl 192 entsprechende Verbindung **4** erweist. Analog **1** kommen auch hier drei tautomere Strukturen **4a**–**c** in Frage:



*Bonsall und Hill*⁵⁾ berichten erstmals von einem 8-Azachromon, das mit der Struktur **4c** vergleichbar ist. Sie geben als Verschiebung für das C-6-Proton 7.03 ppm und für die 7-Methylgruppe 2.57 ppm an. Bei **4** liegen die entsprechenden Signale bei 6.66 und 2.23 ppm. Daher kann Struktur **4c** ausgeschlossen werden. Das ¹³C-NMR-Spektrum liefert auch hier keinen Hinweis auf eine Carbonylfunktion, so daß nur noch Formel **4a** in Frage kommen kann. Dieser Strukturvorschlag wird durch das UV-Spektrum bestätigt, denn die Lage des Hauptmaximums $\lambda_{\max} = 313$ nm stimmt gut mit der von **1a** überein.

Eine zu Vergleichszwecken durchgeführte Desoxygenierungsreaktion mit Trialkylphosphiten⁶⁾ führt zu einem entsprechenden Ergebnis.

5. Katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohle

Bei der katalytischen Hydrierung, die in Äthanol in Gegenwart von Palladium/Kohle durchgeführt wurde, konnte eine gelbe Substanz **8** isoliert werden. Den Elementaranalysen und dem Massenspektrum nach besitzt **8** zwei Wasserstoffatome mehr als **1a**.

Im ¹H-NMR-Spektrum erkennt man die typische AB-Aufspaltung vicinaler Protonen bei 5.78 und 7.74 ppm (H-C-5, H-C-6). Diese Signale sind in ihrer Lage gut mit denen des 3-Deazauridins (5.95 und 7.77 ppm)⁷⁾ vergleichbar und sprechen für eine 4-Hydroxy-2-pyridon-Struktur. Auffallend ist das Singulett eines aciden Protons bei 17.54 ppm, weitere mit D₂O austauschbare Signale liegen bei 11.09, 9.56 und 8.22 ppm.

Ein Carbonyl-Kohlenstoffsignal tritt im ¹³C-NMR-Spektrum bei 187.6 ppm auf und entspricht in seiner Lage einem vergleichbaren Signal bei **9** (188.1 ppm)⁸⁾. Demnach kann für **8** ebenfalls eine vinyloge Säureamid-Partialstruktur angenommen werden. Diesen Informationen zufolge sollte nach Anlagerung eines Hydrid-Ions in Position **8a** bei **1a** und nach Protonierung der Oximgruppe eine Ringöffnung stattgefunden haben, die vermutlich unter Beteiligung der N-Oxid-Gruppe über eine Oxaziridin-Form verläuft. Anschließend sollte aus dem Pyronring durch Einbau des exocyclischen Stickstoffs ein 4-Hydroxy-2-pyridon-Ring entstehen.

Eine Aufhebung des bicyclischen Ringsystems bei **1a** zugunsten einer 4-Hydroxy-2-pyridon-Struktur **8** mit einem Säureamid-Substituenten wird durch die Lage des UV-Hauptmaximums von **8** ($\lambda_{\max} = 360$ nm) zusätzlich unterstrichen. Dieses Maximum paßt nämlich besser zu dem von **7** ($\lambda_{\max} = 380$ nm) als zu dem von **1a** ($\lambda_{\max} = 317$ nm).

4 J. Jin und G. P. Mueller, *J. Org. Chem.* **24**, 813 (1959).

5 C. Bonsall und J. Hill, *J. Chem. Soc.* **1967**, 1836.

6 T. R. Emerson und C. W. Rees, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1917.

7 B. L. Currie, R. K. Robins und M. J. Robins, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 323.

8 L. F. Johnson und W. C. Jankowskie, *Carbon-13-NMR-Spectra*, S. 245, J. Wiley and Sons, New York – London – Sydney – Toronto 1972.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström-Apparatur (nicht korr.); *IR-Spektren*: Photometer 237 Perkin-Elmer; *Massen-spektren*: Varian-MAT CH7; *¹H-NMR-Spektren*: Varian-A 60 A (TMS inn. Stand.); *¹³C-NMR-Spektren*: Varian CFT-20 (TMS); *UV-Spektren*: Beckman-DB-G.

4-Hydroxy-5-methoximino-7-methyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-8-oxid (2)

2.08 g (0.01 mol) **1a** werden in 60 ml 2N-NaOH gelöst. Nach Zugabe von 2.5 g (0.02 mol) Dimethylsulfat erwärmt man die Mischung 15 min. auf 70° und läßt das Reaktionsgemisch anschließend 24 h bei Raumtemp. stehen. Nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure fällt das Rohprodukt aus und wird aus Äthanol/Aktivkohle umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle, Schmp.: 185–186°; Ausb.: 1.0 g (45 %). C₁₀H₁₀N₂O₄ (222.2); Ber.: C 54.1 H 4.54 N 12.6; Gef.: C 54.0 H 4.68 N 12.6; Mol.-Gew.: m/e = 222 (ms); UV (Äthanol/Uvasol): λ_{max} (ε) = 316 (10800) nm; IR (KBr): 3300–2400, 1635, 1240 cm⁻¹; ¹H-NMR ([D₆] DMSO): δ (ppm) = 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 3H, O-CH₃), 6.09 (d, 1H, J = 7.7 Hz, 3-H), 6.67 (s, 1H, 6-H) und 7.95 (d, 1H, J = 7.7 Hz, 2-H); ¹³C-NMR ([D₆] DMSO, off.-res. Spektrum): δ (ppm) = 10.86 (q), 64.52 (q), 98.04 (d), 101.1 (s), 104.9 (d), 136.9 (d), 156.0 (s), 158.5 (s), 163.9 (s) und 164.2 (s).

Bisacetyl-Derivat des 4-Hydroxy-5-oximino-7-methyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-8-oxids 3

2.08 g (0.01 mol) **1a** werden in 50 ml Acetanhydrid 15 min. rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man die Mischung in 250 ml Eiswasser. Das anfallende Bisacetat wird gesammelt und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp.: 168°; Ausb.: 2.65 g (90 %). C₁₃H₁₂N₂O₆ (292.3); Ber.: C 53.4 H 4.14 N 9.6; Gef.: C 53.2 H 4.30 N 9.7; Mol.-Gew.: m/e = 292 (ms); UV (Äthanol/Uvasol): λ_{max} (ε) = 330 (11800) nm; IR (KBr): 1790, 1760, 1230 cm⁻¹; ¹H-NMR ([D₆] DMSO): δ (ppm) = 2.25, 2.3, 2.35 (3s, 9H, 3CH₃), 6.5 (d, 1H, J = 7.6 Hz, 3-H), 6.95 (s, 1H, 6-H) und 8.25 (d, 1H, J = 7.6 Hz, 2-H); ¹³C-NMR ([D₆] DMSO, off.-res. Spektrum): δ (ppm) = 10.07 (q), 17.6 (q), 20.6 (q), 102.6 (d), 106.8 (d), 110.7 (s), 137.7 (d), 157.0 (s), 158.5 (s), 159.3 (s), 164.5 (s), 166.7 (s) und 167.5 (s).

3-Nitro-4-hydroxy-5-oximino-7-methyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-8-oxid (5)

2.08 g (0.01 mol) **1a** werden mit 16 ml einer Mischung aus Eisessig/konz. Salpetersäure (3 : 1) versetzt. Anschließend wird solange auf ca. 70° erwärmt, bis eine tiefgelbe Lösung entstanden ist. Nach dem Abkühlen fällt das Rohprodukt aus und wird aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln; Schmp.: 225°; Ausb.: 1.1 g (43 %). C₉H₇N₃O₆ (253.2); Ber.: C 42.7 H 2.79 N 16.6; Gef.: C 42.6 H 2.89 N 16.6; Mol.-Gew.: m/e = 253 (ms); IR (KBr): 3400–2400, 1655, 1200 cm⁻¹; ¹H-NMR ([D₆] DMSO): δ (ppm) = 2.29 (s, 3H, CH₃), 6.7 (s, 1H, 6-H) und 9.3 (s, 1H, 2-H); ¹³C-NMR ([D₆] DMSO, off.-res. Spektrum): δ (ppm) = 10.9 (q), 99.4 (s), 106.1 (d), 120.9 (s), 138.7 (d), 156.3 (s), 156.7 (s), 158.9 (s) und 162.5 (s).

3,7-Dinitro-4-hydroxy-5-oximino-7-methyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-8-oxid (6)

2.08 g (0.01 mol) **1a** werden in 16 ml Eisessig/konz. Salpetersäure (3 : 1) 5 min. rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten fällt **6** aus und wird aus Äthanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle; Schmp.: 249°; Ausb.: 1.0 g (33 %). C₉H₆N₄O₈ (298.2); Ber.: C 36.3 H 2.03 N 18.8; Gef.: C 36.0 H 2.18 N 18.8; Mol.-Gew.: m/e = 298 (ms); IR (KBr): 3300–2500, 1665, 1260, 1200 cm⁻¹; ¹H-NMR ([D₆] DMSO): δ (ppm) = 2.6 (s, 3H, CH₃) und 9.3 (s, 1H, 2-H).

4-Hydroxy-5-oximino-7-methyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridin (4)

a) 2.08 g (0.01 mol) **1a** und 3.0 g Zinn(II)-chlorid/dihydrat werden in 120 ml 30proz. Salzsäure 6 h rückfließend erhitzt. Bei eventueller Trübung der Lösung wird zusätzlich etwas konz. Salzsäure hinzugefügt. Die klare Lösung wird heiß filtriert und anschließend 3 d bei Raumtemp. stehen gelassen. Das Rohprodukt wird mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Die Kristalle fallen aus diesem Lösungsmittel erst nach längerer Zeit aus.

b) 2.08 g (0.01 mol) **1a** werden in 20 ml Triäthylphosphit 3 h bei 150° Ölbadtemp. rückfließend erhitzt. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels bleibt ein Rückstand, der aus Äthanol mehrmals umkristallisiert wird. Farblose Kristalle; Schmp.: 255° (Zers.); Ausb.: a) 1.0 g (52 %), b) 0.6 g (31 %). $C_9H_8N_2O_3$ (192.2); Ber.: C 56.3 H 4.20 N 14.6; Gef.: C 56.1 H 4.31 N 14.6; Mol.-Gew.: $m/e = 192$ (ms); UV (Äthanol-Uvasol): $\lambda_{max}(\epsilon) = 313$ (14400) nm; IR (KBr): 3400–2200, 1630 cm^{-1} ; 1H -NMR ($[D_6]$ DMSO): δ (ppm) = 2.23 (s, 3H, CH_3), 6.06 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, 3-H), 6.66 (s, 1H, 6-H), 7.33 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, 2-H) und 11.25 (breit, 2H, OH); ^{13}C -NMR ($[D_6]$ DMSO, off.-res. Spektrum): δ (ppm) = 10.9 (q), 99.3 (d), 99.9 (s), 104.5 (d), 136.5 (d), 158.4 (s), 161.1 (s), 164.8 (s) und 165.8 (s).

4-Hydroxy-3-[3-oxo-1-hydroxylamino-buten-1-yl]-2-pyridon (8)

1.04 g (5 mmol) **1a** werden in 60 ml Äthanol aufgeschlämmt. Nach Zugabe von 600 mg Pd- bzw. Pt-Aktivkohle (10 % Pd bzw. Pt) wird ca. 90 min. hydriert (Verbrauch 110 ml H_2). Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die äthanolische Lösung eingedampft und das Rohprodukt aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle; Schmp.: 165°; Ausb.: 0.2 g (19 %). $C_9H_{10}N_2O_4$ (210.2); Ber.: C 51.4 H 4.80 N 13.3; Gef.: C 51.2 H 4.91 N 13.3; Mol.-Gew.: $m/e = 210$ (ms); UV-Spektrum (Äthanol-Uvasol): $\lambda_{max}(\epsilon) = 360$ (23300) nm; IR (KBr): 3400–2400, 1645 cm^{-1} ; 1H -NMR ($[D_6]$ DMSO): δ (ppm) = 2.06 (s, 3H, CH_3), 5.78 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, 5-H), 6.81 (s, 1H, 2'-H), 7.74 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, 6-H), 8.22 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 11.09 (s, 1H) und 17.54 (s, 1H); ^{13}C -NMR ($[D_6]$ DMSO, off.-res. Spektrum): δ (ppm) = 22.6 (q), 93.4 (d), 97.8 (d), 104.6 (s), 138.1 (d), 157.5 (s), 167.4 (s), 173.7 (s) und 187.6 (s).