

Synthese und ZNS-Wirkung von Pyranderivaten: 6,8-Dioxabicyclo[3,2,1]octane¹⁾

Fritz Eiden* und Felix Denk

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

Eingegangen am 9. April 1990

Die aus dem (1*S*,5*R*)-6,8-Dioxabicyclo[3,2,1]octan-4-on (2) gewonnenen Aminonitrile 4*a*,*b* und 5*a*,*b* reagieren mit Phenylmagnesiumbromid zu den diastereomeren 4-Amino-4-phenyl-Derivaten 7*a*,*b* und 8*a*,*b*. Die diastereomeren Piperidinderivate 7*b* und 8*b* sind unterschiedlich ZNS-wirksam.

Synthesis and CNS-Activity of Pyran Derivatives: 6,8-Dioxabicyclo[3,2,1]octanes¹⁾

The amino nitriles 4*a*,*b* and 5*a*,*b*, prepared from (1*S*,5*R*)-6,8-dioxabicyclo[3,2,1]octan-4-one (2), react with phenylmagnesium bromide to afford the diastereomeric 4-amino-4-phenyl derivatives 7*a*,*b* and 8*a*,*b*, respectively. The diastereomeric piperidine derivatives 7*b* and 8*b* show different CNS-activity.

Im Rahmen von Untersuchungen über ZNS-Wirkungen amin- und phenylsubstituierter Pyranderivate haben wir das (1*S*,5*R*)-6,8-Dioxabicyclo[3,2,1]octan-4-on (2)²⁾ als chirale Ausgangssubstanz eingesetzt. 2 läßt sich durch katalytisches Hydrieren des Laevoglucosenons 1 gewinnen³⁾, 1 entsteht bei der Pyrolyse von Cellulose⁴⁾.

Da wir bei 3-amin-3-phenylsubstituierten Tetrahydropyran-yl-derivaten deutliche ZNS-Wirkungen (u.a. Stimulation und Analgesie) gefunden hatten⁵⁾, versuchten wir, das Keton 2 mit Hilfe des von *Bruylants* gefundenen Verfahrens⁶⁾ in Verbindungen der Struktur 7 bzw. 8 überzuführen.

Umsetzung von 2 mit KCN und den Aminhydrochloriden 3*a*,*b* oder c führte jeweils zu einem Gemisch der diastereomeren Aminonitrile 4*a*/*a*, 4*b*/*b* und 4*c*/*c*, wobei die Diastereomeren jeweils etwa im Verhältnis von 9:1 vorlagen.

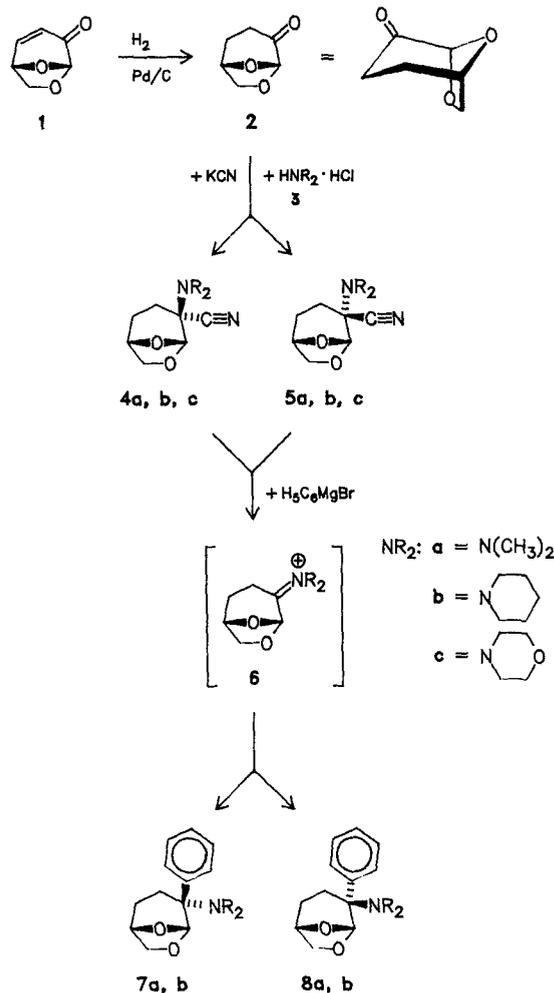
Die Gemische 4*a*/*a* und 4*b*/*b* reagierten mit Phenylmagnesiumbromid zu den Phenyl-dioxabicyclo[3,2,1]octan-aminen 7*a*/*a* und 7*b*/*b*. Sowohl das Gemisch 4*b*/*b* wie auch das durch Umkristallisieren abgetrennte Hauptisomer lieferten bei der Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid 7*b* und 8*b* im gleichen Verhältnis. Es ist deshalb anzunehmen, daß die Reaktion über das Iminiumion 6 verläuft. Die amin- und phenylsubstituierten Derivate 7*a*/*a* und 7*b*/*b* entstanden wieder im Verhältnis von etwa 9:1. Die Trennung der Diastereomeren gelang mit dem Flash-Sc-Verfahren.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen bei Reaktionen an der Carbonylgruppe von 2 greift das Grignardreagenz eher von der Seite an, die der -CH₂-O-Brücke entgegengesetzt ist; demnach sind die bevorzugt gebildeten Diastereomere nach 7 zu formulieren.

Die diastereomeren Piperidinderivate 7*b* und 8*b* wurden an Mäusen im *Irwin*- und *Writhing*-Test auf zentrale Wirkungen geprüft⁷⁾. Bei 7*b* waren oberhalb von 100 mg *Straub*-Phänomen, gesteigerte Motilität und Aggressivität zu beobachten. Im *Writhing*-Test wurde ein ED₅₀-Wert von 22 mg/kg gefunden. 8*b* zeigte zwischen 50 und 100 mg

Verminderung von Aktivität und Muskeltonus. Der ED₅₀-Wert lag bei 14 mg/kg.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, den Herren Dr. *J. Schünemann* und Dr. *G. Höfner* in unserem Institut für die Wirkungsprüfungen.



Experimenteller Teil

Allg. Angaben:⁸⁾

A. Allg. Vorschrift zur Darstellung der Aminonitrile 4 und 5

10 mmol sek. Amin 3 wurden unter Eiskühlung zu 0.85 ml konz. HCl in 3 ml Eiswasser getropft. Nach dem Einstellen auf pH 3-4 wurden zu dieser Lösung nacheinander 10 mmol 2 und dann tropfenweise 660 mg (10 mmol) KCN in 4.5 ml H₂O ohne Kühlung unter kräftigem Rühren gegeben. Nach 48 h Rühren wurde mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, über CaCl₂ getrocknet, der Extrakt i.Vak. eingedampft und der farblose Rückstand aus Diisopropylether unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

B. Allg. Vorschrift zur Umsetzung der Aminonitrile 4 und 5 mit Phenylmagnesiumbromid unter Bildung von 7 und 8.

1.96 g (12.5 mmol) Brombenzol wurden in 20 ml absol. Ether gelöst. 1 ml dieser Lösung wurde unter N₂ zu 0.30 g (12.5 mmol) Mg-Spänen, die mit Diethylether bedeckt waren, unter kräftigem Rühren getropft. Nach Einsetzen der Reaktion wurde die restliche Brombenzollösung innerhalb von 1.5 h zugegeben und anschließend 1 h bei RT gerührt. Die so erhaltene Lösung ließ man langsam unter N₂ unter Rühren zu 10 mmol des Aminonitrilgemisches in 30 ml Ether tropfen. Nach 24 h Rühren bei RT wurde unter Eiskühlung mit gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Etherlösung wurde mit verd. H₂SO₄ ausgeschüttelt und die wäßrige Schicht nach Neutralisation mit verd. NaOH mit Ether extrahiert. Dann wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingedampft.

4-Dimethylamino-6,8-dioxabicyclo[3,2,1]octan-4-carbonitril (4a/5a)

Wie unter A beschrieben aus 1.28 g (10 mmol) 2 durch Umsetzen mit Dimethylamin und KCN. Aus Diisopropylether kristallisierte das Hauptdiastereomer aus. Farblose Kristalle, Schmp. 98°C, $[\alpha]_{546} = -64.75^\circ$, $[\alpha]_{578} = -57.55^\circ$ (c = 0.69, CHCl₃), Ausb. 0.9 g (51%).- C₉H₁₄N₂O₂ (182.2) Ber. C 59.3 H 7.74 N 15.4 Gef. C 58.8 H 7.63 N 15.6 Mol.-Masse 182 (ms).- IR (KBr): 2200 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): 1.6-2.20 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 3.86-3.88 (m, 1H), 3.93 (d, J = 6.85 Hz, 1H), 4.63 (mc, 1H), 5.6 (s, 1H).

4-Piperidino-6,8-dioxabicyclo[3,2,1]octan-4-carbonitril (4b/5b)

Wie unter A beschrieben aus 1.28 g (10 mmol) 2 durch Umsetzen mit Piperidin und KCN. Beim Umkristallisieren aus Diisopropylether fiel das Hauptdiastereomer aus. Farblose Kristalle, Schmp. 141°C, $[\alpha]_{546} = -39^\circ$, $[\alpha]_{578} = -37.7^\circ$ (c = 1.59, CHCl₃), Ausb. 1.3 g (62%).- C₁₂H₁₈N₂O (222.2) Ber. C 64.8 H 8.16 N 12.6 Gef. C 64.8 H 7.76 N 13.0 Mol.-Masse 222 (ms).- IR (KBr): 2200 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): 1.5-2.7 (m, 14H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.95 (d, J = 7.26 Hz, 1H), 4.6 (mc, 1H), 5.66 (s, 1H).

4-Morpholino-6,8-dioxabicyclo[3,2,1]octan-4-carbonitril (4c/5c)

Wie unter A beschrieben aus 1.28 g (10 mmol) 2 durch Umsetzen mit Morpholin und KCN. Aus Diisopropylether kristallisiert das Hauptdiastereomer aus. Farblose Kristalle, Schmp. 79°C, $[\alpha]_{546} = -43.1^\circ$, $[\alpha]_{578} = -37.3^\circ$ (c =

1.55, CHCl₃), Ausb. 0.56 g (25%).- C₁₁H₁₆N₂O₃ (224.2) Ber. C 58.1 H 7.19 N 12.5 Gef. C 58.7 H 7.11 N 12.4 Mol.-Masse 224 (ms).- IR (KBr): 2200 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): 1.7-2.7 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 3.78-3.80 (m, 4H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.95 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.65 (mc, 1H), 5.6 (s, 1H).

4-Dimethylamino-4-phenyl-6,8-dioxabicyclo[3,2,1]octan (7a/8a)

Wie unter B beschrieben aus 1.80 g (10 mmol) 4a/5a durch Versetzen mit 2.3 g (12.5 mmol) Phenylmagnesiumbromid. Es kristallisierte das Hauptdiastereomer aus: Farblose Kristalle, Schmp. 84°C, $[\alpha]_{546} = -61.65^\circ$, $[\alpha]_{578} = -54.13^\circ$ (c = 1.33, CHCl₃), Ausb. 0.7 g (31%).- C₁₄H₁₉NO₂ (233.3) Ber. C 72.1 H 8.21 N 6.0 Gef. C 62 H 8.52 N 6.2 Mol.-Masse 233 (ms).- ¹H-NMR (CDCl₃): 1.9-2.47 (m, 4H), 2.16 (s, 6H), 3.77-3.8 (m, 1H), 4.02 (d, J = 6.85 Hz, 1H), 4.65 (mc, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.24-7.41 (m, 5H).

4-Piperidino-4-phenyl-6,8-dioxabicyclo[3,2,1]octan (7b/8b)

Wie unter B beschrieben aus 2.22 g (10 mmol) 4b/5b durch Umsetzen mit 2.3 g (12.5 mmol) Phenylmagnesiumbromid. Trennung durch Flash-Sc (Säulenlänge 20 cm, Ø 5 cm, Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 3:1, Fraktionen zu 50 ml). Fraktionen 10-22 = Hauptisomer, 25-31 = Nebenisomer; Hauptisomer: Farblose Kristalle, Schmp. 101°C, $[\alpha]_{546} = -96.15^\circ$, $[\alpha]_{578} = -83.33^\circ$ (c = 0.78, CHCl₃), Ausb. 1.39 g (48%).- C₁₇H₂₃NO₂ (273.2) Ber. C 74.7 H 8.48 N 5.1 Gef. C 74.6 H 8.61 N 5.1. Mol.-Masse 274 (ms).- ¹H-NMR (CDCl₃): 1.3-2.45 (m, 14H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.77 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.53 (mc, 1H), 6.1 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 5H).

Nebenisomer: Farblose Kristalle, Schmp. 150°C, $[\alpha]_{546} = -157.57^\circ$, $[\alpha]_{578} = -133.33^\circ$ (c = 0.16, CHCl₃), Ausb. 0.14 g (5%).- C₁₇H₂₃NO₂ (273.3) Ber. C 74.7 H 8.48 N 5.1 Gef. C 74.9 H 8.23 N 5.4 Mol.-Masse 273 (ms).- ¹H-NMR (CDCl₃): 1.3-2.45 (m, 14H), 3.82-3.85 (m, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 5H).

Literatur

133. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 132. Mitt.: F. Eiden, B. Wünsch und J. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 481 (1990).
- St. Chew, R.J. Ferrier und U. Sinnwell, Carbohydr. Res. 174, 161 (1988).
- F. Shafizadeh und P.S. Chin, Carbohydr. Res. 58, 79 (1977).
- Y. Halpern, R. Riffer und A. Broido, J. Org. Chem. 38, 204 (1973).- F. Shafizadeh, R.H. Furneaux und T.T. Stevenson, Carbohydr. Res. 61, 169 (1979); R.H. Furneaux, J.M. Mason und J.J. Miller, J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1984, 1923.
- F. Eiden, M. Schmidt und H. Buchborn, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 348 (1987); F. Eiden und B. Wünsch, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 393 (1990).
- P. Bruylants, Bull. Soc. Chim. Belg. 33, 476 (1924) und 35, 139 (1926).
- F. Eiden, P. Grmeiner und J. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 348 (1987).
- F. Eiden und A. Eckle, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 617 (1989).

[Ph824]