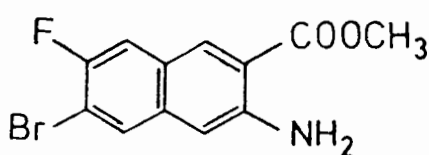


Umsetzung von 6-Brom-1,3-dihydro-7-fluor-naphthol[2,3-clfuran-1,3-dion mit Trimethylsilylazid

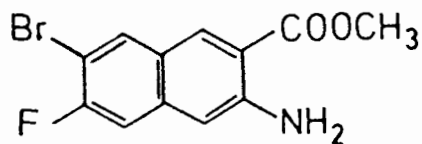
A)

3-Amino-6-brom-7-fluor-naphthalin-2-carbonsäuremethylester
(10d) und 3-Amino-7-brom-6-fluor-naphthalin-2-carbonsäure-
methylester (10e)

Ortega
Heft 1
S. 74, 94



10d



10e

6,67 g (23 mmol) 6-Brom-1,3-dihydro-7-fluor-naphthol[2,3-cl-furan-1,3-dion(5) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 70 ml abs. Dioxan vorgelegt und bei 70° fein suspendiert. Dann wurden innerhalb von 10⁶ Stunden insgesamt 6,4 ml (48 mmol) TMSA in Portionen zu ca. 1 ml mit einer Glasspritze langsam zugesetzt. Zur DC-Kontrolle des Reaktionsverlaufes wurde jeweils ein Teil des Reaktionsgemisches mit verd. NaOH hydrolysiert und nach Neutralisation mit HCl und Lösen des ausgefallenen Niederschlags durch Zugabe einiger Tropfen DMF chromatographiert. Laufmittel CHCl₃/MeOH/NH₄OH 60: 35:5; die entstandene Aminosäure färbte sich an der Luft gelb.

Nachdem alles Ausgangsprodukt umgesetzt war (ca. 6 Stunden), wurde abkühlen gelassen und 75 ml abs. Methanol zugegeben, worauf ein hellgefärbtes Produkt ausfiel. Dann wurde eine Lösung von 1,02 g (0,044 gAtom) Na in 50 ml abs. MeOH zugetropft. Die Lösung färbte sich dabei zuerst gelb und danach dunkelrot. Es wurde noch 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und danach mit Eisessig auf pH 6,5 gebracht. Die Lösung wurde hierauf zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Ether extrahiert. Durch Eindampfen der intensiv gelb gefärbten Lösung wurden 5,21 g (76%) Aminoester 10 gewonnen; Schmp. 129-133°.

In dem in Ether unlöslichen Rückstand konnten durch DC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 60:35:5) die Aminosäure 9 und das Naphtho-[2,3-d]imidazolonderivat 7 nachgewiesen werden.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrFNO}_2$ (297,90)

	C	H	N
ber.:	48,35	3,04	4,70
gef.:	48,26	3,12	4,67

Ein ^1H -NMR-Spektrum zeigte, daß die beiden Isomeren 10a und 10b im Verhältnis von ca. 1:1 vorlagen.

Durch DC konnten die beiden Isomeren nicht getrennt werden. Jedoch konnte die Trennung durch HPLC erreicht werden (Merck Fertigsäule LiChroCart 100 mm, Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ 1:1, 1,8 ml/min, $\alpha = 1,16$).

Eine teilweise Trennung wurde auch durch Mitteldruckchromatographie erreicht (Merck Fertigsäule KG 60, 350 x 40 mm, Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ 1:1). Aus einem Gramm des Isomerengemisches wurden neben Mischfraktionen 80 mg des Isomeren 10b und 70 mg des Isomeren 10a rein erhalten:

3-Amino-7-brom-6-fluornaphthalin-2-carbonsäuremethylester 10e

Schmp. 173-176° C

^1H -NMR (CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 3,94$ (3H, s, $-\text{COOCH}_3$); $5,66$ (2H, b, $-\text{NH}_2$); $6,80$ (1H, s, H-4); $7,15$ (1H, d, $J_{(\text{H}-\text{F})} = 10$ Hz, H-5); $7,87$ (1H, d, $J_{(\text{H}-\text{F})} = 7,2$ Hz, H-8); $8,32$ (1H, s, H-1)

^{13}C -NMR (CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 51,8$ ($-\text{COOCH}_3$); $105,2$ (d, $J_{(\text{C}-\text{F})} = 24$ Hz, C-7); $108,6$ (d, $J_{(\text{C}-\text{F})} = 3,6$ Hz, C-4); $109,3$ (d, $J_{(\text{C}-\text{F})} = 13,4$ Hz, C-5); $114,8$ (d, $J_{(\text{C}-\text{F})} = 2,4$ Hz, C-2); $123,7$ (C-8a); $132,5$ (C-8); $134,0$ (d, $J_{(\text{C}-\text{F})} = 2,4$ Hz, C-1); $137,2$ (d, $J_{(\text{C}-\text{F})} = 8,7$ Hz, C-4a); $147,0$ (C-3); $158,3$ (d, $J_{(\text{C}-\text{F})} = 250$ Hz, C-6); $167,6$ (C=O)

MS (m/e, Int.):

299, 297 (99,9%, 100%, M^+); 281, 279 (20,5%, 22,7%, $M^+ - H_2O$);
267, 265 (99,4%, 99,3%, $M^+ - CH_3OH$); 240, 238 (56,9%, 57%, $M^+ - COOCH_3$)

3-Amino-6-brom-7-fluornaphthalin-2-carbonsäuremethylester 10d

Schmp. 154-157° C

1H -NMR ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 3,90 (3H, s, $-COOCH_3$); 5,44 (2H, b, $-NH_2$); 6,82 (1H, s, H-4), 7,33 (1H, d, $J_{(H-F)} = 8,6$ Hz, H-8); 7,70 (1H, d, $J_{(H-F)} = 6,3$ Hz, H-5); 8,32 (1H, s, H-1)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 51,9 ($-COOCH_3$); 108,8 (C-4); 112,7 (d, $J_{(C-F)} = 22$ Hz, C-8); 112,9 (d, $J_{(C-F)} = 25$ Hz, C-6); 115,9 (C-2); 124,7 (d, $J_{(C-F)} = 8,5$ Hz, C-8a); 129,7 (C-5); 132,3 (d, $J_{(C-F)} = 6,1$ Hz, C-1); 134,9 (C-4a); 146,1 (C-3); 154,2 (d, $J_{(C-F)} = 238$ Hz, C-7); 167,7 (C=O)

MS (m/e, Int.):

299, 297 (96,2%, 97,9%, M^+); 281, 279 (3,4%, 2%, $M^+ - H_2O$);
267, 265 (100%, 97,9%, $M^+ - CH_3OH$); 240, 238 (52,1%, 54,4%, $M^+ - COOCH_3$)

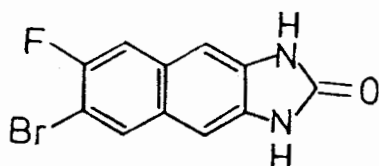
Die gleiche Verbindung konnte auch durch Veresterung der Aminosäure X gewonnen werden:

0,32 g (1,13 mMol) der Aminosäure X wurden in 20 ml abs. Methanol fein suspendiert, danach wurde unter Rückfluß HCl -Gas eingeleitet, bis ein DC (CH_2Cl_2/PE 7:3) vollständige Umsetzung anzeigte (ca. drei Stunden).

Danach wurde das Reaktionsgemisch auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingedampft, auf 25 ml Wasser gegossen und mit NH_4OH neutralisiert. Hierbei fiel der Aminoester 10 aus. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet; Ausbeute 0,34 g Rohprodukt. Die weitere Reinigung erfolgte durch Sublimation im Vakuum ($110^\circ/0,1 \text{ mm}$) und ergab 0,28 g (83%) Aminoester 10 (Isomerengemisch).

B)

6-Brom-7-fluor-1,3-dihydro-2H-naphtho[2,3-d]imidazol-2-on (7)



7

17,3 g (58,6 mMol) 6-Brom-1,3-dihydro-7-fluor-naphtho[2,3-d]furan-1,3-dion 5 wurden unter Stickstoffatmosphäre in 130 ml abs. Dioxan vorgelegt. Danach wurde ca. eine halbe Stunde auf 70° erhitzt, wobei eine feine Suspension entstand. Dann wurde auf 60° abgekühlt und 9,5 ml (75 mMol) TMSA auf einmal eingespritzt. Es trat eine exotherme Gasentwicklung ein, die Temperatur blieb von selbst etwa eine Stunde lang bei $80-90^\circ$. Anschließend wurde noch zweieinhalb Stunden auf 75° erhitzt, noch weitere 5 ml (39,5 mMol) TMSA zugegeben und 2 1/2 Stunden bei 75° gerührt.

Danach wurde abgekühlt, 50 ml abs. Methanol zugesetzt und eine Lösung von 2,7 g (0,117 gAt) Natrium in 100 ml abs. Methanol zugetropft, wobei vollständige Lösung eintrat. Nach 90 Minuten wurde mit Eisessig auf pH 5-6 angesäuert und zur