

Heterocyclische Spirocyclohexadienone, 2. Mitteilung

Hans Möhrle und Dieter Schake

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 4000 Düsseldorf 1

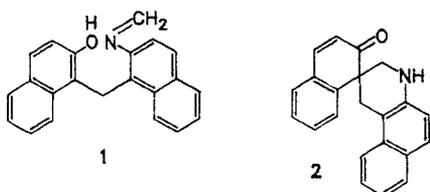
Eingegangen am 17. Oktober 1991

Hofmann-Martius-Umlagerungen verschieden substituierter Anilin-Derivate werden untersucht und die Spirocyclohexadienone **5** und **25** dargestellt. Im Vergleich zur *N*-aliphatischen Spiroverbindung **9** zeigen **5** und **25** teilweise unterschiedliche Reaktionen, deren Ursache diskutiert wird.

Heterocyclic Spirocyclohexadienones, II.

Hofmann-Martius rearrangement of differently substituted aniline derivatives is investigated and the synthesis of spirocyclohexadienones **5** and **25** is performed. In comparison with **9**, a *N*-aliphatic spiro compound, **5** and **25** give partially different reactions, the cause of which is discussed.

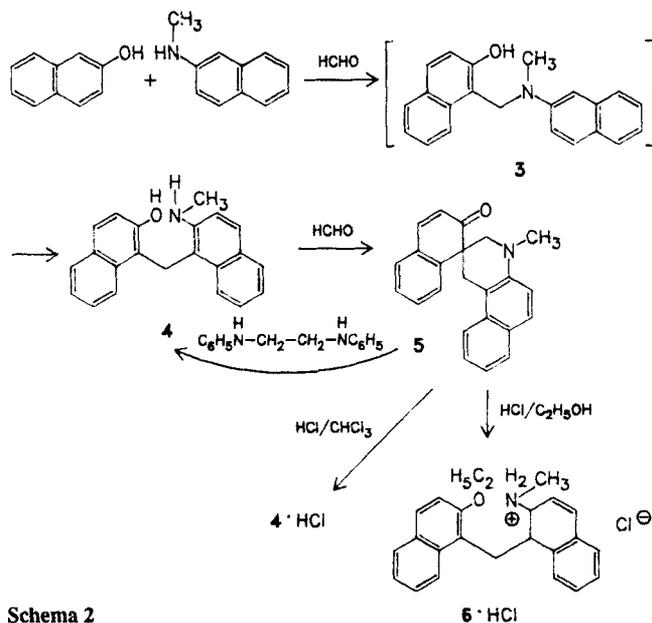
Vor kurzem konnten wir berichten¹⁾, daß der als Methylenamin **1** beschriebenen Verbindung²⁾ tatsächlich die Struktur eines heterocyclischen Spirocyclohexadienons **2** zukommt.



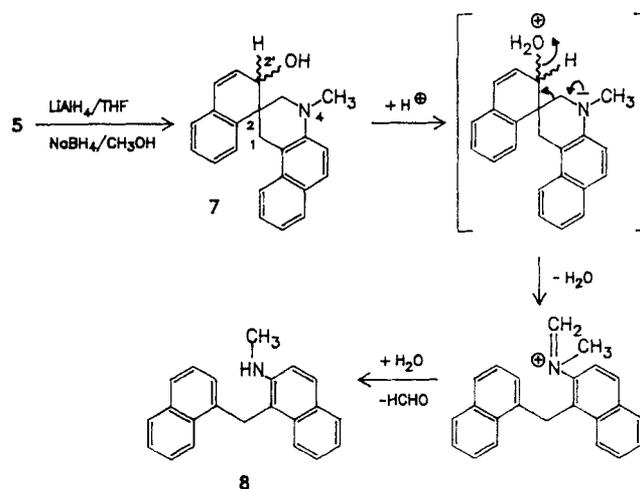
Schema 1

Es erhob sich deshalb die Frage, ob diese Species nur als sekundäres Amin stabil ist oder ob die intramolekulare Aminoalkylierung allgemein auch mit einem sekundären Amin vorgenommen werden kann.

Versuche, **2** durch verschiedene Methylierungsverfahren in das entspr. tertiäre Amin **3** zu überführen, blieben erfolglos. Deshalb wurde die zu **2** analoge Synthese von **3** geprüft.



Schema 2



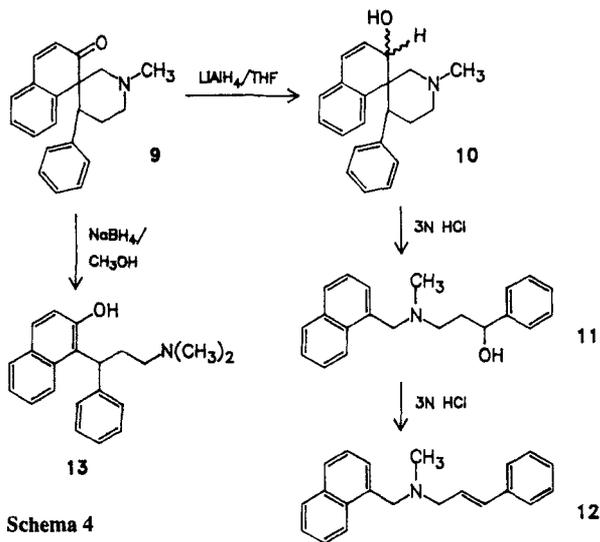
Schema 3

Die Umsetzung von 2-Naphthol, *N*-Methylnaphthylamin und Paraformaldehyd unter denselben Bedingungen, die bei der Herstellung von **2** zur Mannichbase geführt hatten, lieferte neben **4** direkt das gewünschte Cyclisierungsprodukt **5**, während die Vorstufe **3** nicht erhalten werden konnte.

Die Spiroverbindung **5** zeigte das gleiche Reaktionsverhalten wie **2** gegenüber Protonensäuren und Carbonylreagentien¹⁾.

Bei der Reduktion von **5** mit komplexen Hydriden entstand sowohl mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran als auch mit NaBH_4 in Methanol ausschließlich das Gemisch der spirocyclischen Allylalkohole **7**, wobei nach der HPLC-Analyse ein Verhältnis der Diastereomeren von 99:1 vorlag und kein ringoffenes Produkt nachzuweisen war. **7** reagierte beim Erhitzen mit 5 N HCl oder auch mit wäßrigem Ethanol in hoher Ausb. zu dem aromatischen Amin **8**. Diese Befunde waren überraschend, da *Berney* und *Schuh*³⁾ bei der Reduktion des *N*-aliphatischen Spirocyclohexadienons **9** einen differenten Verlauf mit den komplexen Hydriden beobachteten.

Zwar resultierte auch hier aus der LiAlH_4 -Reduktion das Gemisch der Spiroallylalkohole **10**, aber mit NaBH_4 erfolgte eine Ringöffnung ohne Verlust eines C_1 -Körpers unter Bildung des Dimethylamin-Derivates **13**. Darüber hinaus verlief die säurekatalysierte Ringöffnung der Spiroallyl-



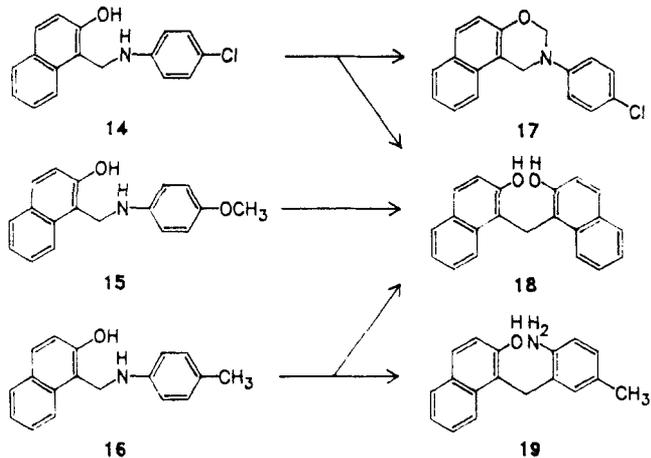
kohole **10** nicht in der gleichen Richtung zum Stickstoff, sondern zur "anderen Seite", nämlich der Benzylstruktur, wobei je nach Säurestärke das Hydroxyamin **11** oder das Antimykotikum Naftin (**12**) erhalten wurde.

Den Verlauf der Borhydrid-Reduktion erklärten die Autoren mit einem vorgelagerten Gleichgewicht von **9** mit einer offenkettigen Iminiumphenolat-Form, während für die Richtung der Ringöffnung von **10** mit Säuren die Stabilität des Benzylkations verantwortlich sein dürfte.

Da sich **2** und **5** hinsichtlich des Akzeptor-Systems nicht unterscheiden, können bei der Einstellung eines Gleichgewichts mit ringoffenen Formen lediglich die unterschiedlichen Donorwirkungen der Aminogruppe oder sterische Effekte einen Unterschied verursachen.

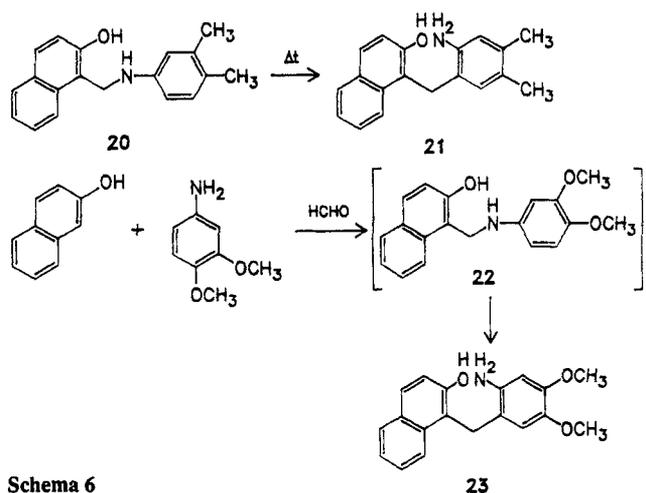
Deshalb versuchten wir, unter Veränderung der Aminpartialstruktur geeignete Modellsbstanz herzustellen.

Entscheidende Voraussetzung hierfür war eine entspr. Hofmann-Martius-Umlagerung in der zweiten Stufe. Nach früheren Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen⁴⁻⁶⁾ konnten bei entspr. Anilin- und *N*-Methylanilin-Mannichbasen durch die Umlagerung aber keine *o*-Amino-Verbindungen, sondern ausschließlich die *p*-substituierten Amin-Derivate erhalten werden. Um dies zu verhindern, empfahl es sich, 4-substituierte Ausgangsamine einzusetzen, weshalb die Thermolyse der Phenolamine **14-16**⁷⁾ untersucht wurde.



Bei **15** war die Methyleneisverbindung des 2-Naphthols⁷⁾ **18** das ausschließliche Produkt, während aus **14** daneben noch das Naphthoxazin⁸⁾ **17** und aus **16** zusätzlich das gewünschte Aminophenol **19** in recht geringen Mengen erhalten wurden. Auch durch Verwendung höhersiedender Lösungsmittel oder von Eisessig konnte keine Steigerung der Ausbeute an **19** erreicht werden.

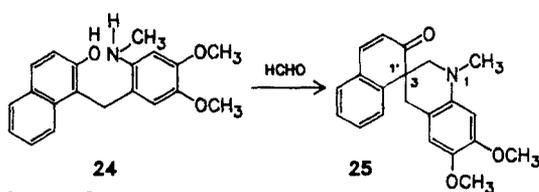
Der Substituenten-Einfluß bei der Hofmann-Martius-Umlagerung von **14-16** legte eine Abhängigkeit von den Hammett-Werten nahe, so daß deswegen in der Folge 3,4-Dimethylanilin- und 3,4-Dimethoxyanilin-Derivate eingesetzt wurden. Aus der Mannichbase **20** resultierte bei der Thermolyse hauptsächlich **18** und - nur in wenig höherer Ausbeute als vergleichsweise **19** - das gewünschte **21**, trotz der elektronisch deutlich höheren Aktivierung. Dagegen entstand aus 3,4-Dimethoxyanilin beim Versuch der Darstellung von **22** praktisch quantitativ sofort das vollständig umlagerte Hofmann-Martius-Produkt **23**.



Daraus geht aber hervor, daß die Nucleophilie der *o*-Position des eingesetztenamins nicht als einziger den Reaktionsverlauf determinierender Faktor angesehen werden kann. **23** gab beim Kochen mit Paraformaldehyd in methanol. KOH innerhalb weniger min eine intensiv orangefarbene Lösung, wie sie normalerweise nach erfolgter Spirocyclisierung beobachtet wird. Aus dem orangefarbenen Pulver konnte jedoch kein analysenreines Produkt gewonnen werden. Im IR-Spektrum trat zwar bei 1660 cm^{-1} eine Bande auf, die für ein Dienon-System sprach, aber die MS- und NMR-spektroskopische Untersuchung deutete auf eine polymere Verbindung hin. Hierfür könnte evtl. die entstandene sekundäre Aminogruppe als Angriffspunkt für weiteren Formaldehyd verantwortlich sein.

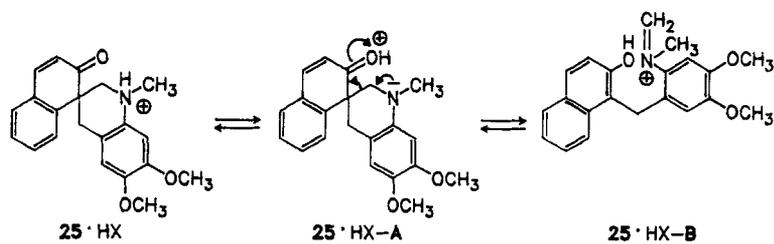
Deswegen wurde entsprechend das *N*-Methyl-3,4-dimethoxyanilin zur Synthese eingesetzt und sofort die Verbindung **24** erhalten, die mit Formaldehyd quantitativ zum Spiro-naphthalinon **25** reagierte.

Die Umsetzung von **25** mit Dianilinoethan löste erwartungsgemäß eine Retro-Mannich-Reaktion zu **24** aus. Überraschend verlief jedoch die Behandlung mit "etherischer" Perchlorsäure. Hierbei wurde nicht das Perchlorat von **25**,

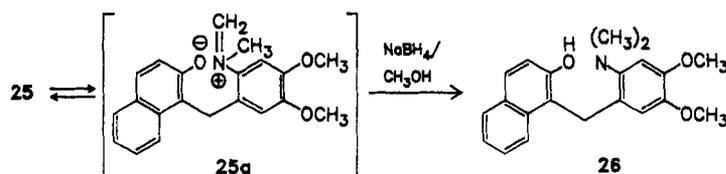


Schema 7

sondern das der Ausgangsverbindung **24** erhalten. Auch aus der ethanolisch-salzsaurer Lösung von **25** entstand **24**·HCl. Die Bildung eines Phenolethers wurde dabei nicht beobachtet.



Schema 8



Schema 9

Diese Befunde lassen sich folgendermaßen interpretieren: Bedingt durch die im Vergleich zu **5** erhöhte Donorwirkung des Aminstickstoffs in **25** ist eine Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung der ringoffenen, hydrolyseempfindlichen Methyleniminium-Struktur **25**·HX-B erfolgt. Die Einwirkung von Feuchtigkeit bewirkt dann die Bildung von **24**·HCl.

In ethanolischer Lösung scheint die Tautomerisierung zu **25**·HX-B schneller zu erfolgen, als der Angriff eines Alkoholmoleküls auf die protonierte Carbonylgruppe in **25**·HX-A, weshalb die Phenoletherbildung ausbleibt.

Das Ergebnis der Borhydrid-Reduktion von **25** stützt diese Überlegungen: Während aus dem stark zersetzten Ansatz der LiAlH₄-Reduktion von **25** kein definiertes Produkt isoliert werden konnte, resultierte aus der sc Aufarbeitung des Borhydrid-Ansatzes eine geringe Menge des ringoffenen *N*-dimethylierten Derivats **26**.

Herrn Dr. J. Kurz, Bayer AG Wuppertal, danken wir für die Aufnahme von ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie Korrelationsexperimenten und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.¹⁾.- HPLC: Hewlett-Packard 1084-B.- DC: DC-Alufolien Kieselgel 60₂₅₄ Merck; Fließmittel (in ml) CHCl₃/C₂H₅OCOCH₃ (7 + 3); Detektion: UV-Löschung bei 254 nm; Dragendorff-Reagenz, Nachsprühen mit 10proz. H₂SO₄.- Weitere exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl.⁹⁾.

NaBH₄-Reduktion (Allg. Vorschr. I)

Die Spiroverbindung wird in CH₃OH gelöst und unter Rühren die dreifach molare Menge NaBH₄ in kleinen Anteilen hinzugefügt. Der Ansatz wird 5 h gerührt und dann mit 100 ml H₂O versetzt. Nachdem CH₃OH am Rotationsverdampfer weitestgehend abdestilliert ist, wird mit CH₂Cl₂/Isopropanol (9:1) erschöpfend extrahiert.

LiAlH₄-Reduktion (Allg. Vorschr. II)

Die Spiroverbindung bzw. der evaporierte Reaktionsansatz wird in absol. Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren zu einer Suspension von überschüssigem LiAlH₄ in absol. Tetrahydrofuran bei Raumtemp. getropft.- Der Ansatz wird 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das überschüssige LiAlH₄ wird

danach unter Eiskühlung mit Tetrahydrofuran/Wasser (1:1) vorsichtig zersetzt. Nach Abdestillieren des Tetrahydrofurans wird die wäßrige Phase erschöpfend mit CH₂Cl₂ extrahiert.

Umsetzung von 2-Naphthol mit *N*-Methyl-2-naphthylamin unter Aminoalkylierungsbedingungen

10,0 g (70 mmol) 2-Naphthol, 11,0 g (70 mmol) *N*-Methyl-2-naphthylamin¹⁰⁾ und 2,1 g (70 mmol) Paraformaldehyd werden analog¹⁾ umgesetzt. Aus dem Ansatz kristallisieren 14,3 g (63%) **5**. Aus der auf 50 ml eingeeengten Mutterlage kristallisieren 1,8 g (8%) **4**.

1-[(2-Methylamino-1-naphthyl)methyl]-2-naphthol (**4**)

Weißer Nadeln aus Ethanol vom Schmp. 145°C.- IR (KBr): 3660-3340; 3330; 3060; 2840; 2800; 1620; 1590 cm⁻¹.- MS (170°C): m/z (rel.Int./%) = 313 (1; M⁺), 157 (100), 143 (9), 128 (34), 115 (24).- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,23 (s, 1H, OH, aust.), 8,24-6,96 (m, 12 H, H, arom.), 5,82 (q, 1H, NH, aust.), 4,57 (s, 2H, -CH₂-), 2,89 (d, 3H, CH₃; nach D₂O-Aust. s, ³J = 4,8).- C₂₂H₁₄NO (313,4) Ber. C 84,3 H 6,11 N 4,5 Gef. C 84,2 H 6,22 N 4,4.

Spiro[(4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*f*]chinolin)-2,1'-(1'*H*-naphthalin-2'-on)] (**5**)

Gelbe Kristalle aus Aceton vom Schmp. 153°C.- IR (KBr): 3060; 3010; 2980; 2900; 2860; 1660; 1620; 1600; 1580 cm⁻¹.- MS (170°C): m/z (rel.Int./%) = 325 (11; M⁺), 182 (100), 168 (54), 157 (46), 128 (31), 115 (40).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,90-6,97 (m, 11 H, H, arom.; 4'-H), 6,26 (d, 1H, 3'-H; ³J = 9,8), 4,11 (d, 1H, 1-H_{ax}; ²J = 18,1), 3,35-2,91 (m, 3H, 1-H_{eq}, 3-H₂), 2,89 (s, 3H, CH₃).- ¹H-NMR (Benzol-d₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,73-6,63 (m, 10 H, H, arom.), 7,59 (d, 1H, 4'-H; ³J = 9,8, AB), 6,14 (d, 1H, 3'-H), 4,27 (d, 1H, 1-H_{ax}; ²J = 17,5), 3,08 (d, 1H, 3-H_{ax}; ²J =

11.4), 2.98 (dd, 1H, 1- H_{eq} ; $^4J = 2.0$), 2.79 (dd, 1H, 3- H_{eq} ; $^4J = 2.0$), 2.36 (s, 3H, CH_3). 1- H_{eq} , 1- H_{ax} und 3- H_{eq} sowie 3- H_{eq} , 3- H_{ax} und 1- H_{eq} bilden jeweils ein ABX-System.- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, APT): δ (ppm) = 201.39 (s, C-2'); 144.92 (d, C-4'); 144.66 (s, C-8a'); 143.16 (s, C-4a'); 132.83 (s, C-10a); 128.78 (s, C-4a'); 127.35 (s, C-6a); 114.79 (d, C-5); 113.76 (s, C-10b); 63.31 (t, C-3); 51.13 (s, C-2/C-1'); 40.19 (q, CH_3); 30.12 (t, C-1). Nicht eindeutig zuzuordnen: 129.76, 129.59, 129.40, 128.45, 127.29, 127.05, 126.45, 124.09, 122.16, 121.72 (d, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-5', C-6', C-7', C-8', C-3').- $C_{23}H_{19}NO$ (325.4) Ber. C 84.9 H 5.88 N 4.3 Gef. C 85.0 H 6.13 N 4.3.

Spiro[4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzof[chinolin]-2,1'-(1'-H-naphthalin-2'-on)]-Hydrochlorid (5-HCl)

0.5 g (2 mmol) **5** werden in 100 ml absol. Ether gelöst. Aus der mit HCl gesättigten Lösung kristallisieren 490 mg (68%) **5-HCl** vom Schmp. 176-180°C (Zers.).- IR (KBr): 3260-2540; 1660; 1620; 1600 cm^{-1} .- (IR-Spektrum der Base entspricht **5**).

1-[(2-Ethoxy-1-naphthyl)methyl]-2-naphthylmethylanmoniumchlorid (6-HCl)

Aus 0.3 g (0.8 mmol) **5-HCl**.- Das Hydrochlorid wird in 50 ml Ethanol gelöst. **6-HCl** kristallisiert auf Zusatz von Ether. Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether vom Schmp. 185°C (Zers.). Ausb. 270 mg (89%).- IR (KBr): 3100-2350; 1620; 1600 cm^{-1} .- MS (150°C): m/z (rel.Int./%) = 341 (13; M^+), 282 (11), 172 (100), 157 (82), 128 (74), 115 (49).- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.40-7.07 (m, 14 H, H, arom.; N^+H_2 , aust.), 4.86 (s, 2H, $-CH_2-$), 3.84 (q, 2H, $-O-CH_2-CH_3$; $^3J = 7.0$), 3.02 (s, 3H, CH_3), 0.77 (t, 3H, $-O-CH_2-CH_3$).- $C_{24}H_{23}NO \cdot HCl$ (377.4) Ber. C 76.3 H 6.40 N 3.7 Gef. C 76.5 H 6.47 N 3.6.

Umsetzung von 5 mit HCl/CHCl₃

0.5 g (2 mmol) **5** werden in 50 ml absol. $CHCl_3$ gelöst. Die Lösung wird mit HCl gesättigt. Auf Zusatz von absol. Ether kristallisieren 280 mg (40%) **4-HCl**; IR-Spektrum der Base entspricht **4**. Die Mutterlauge wird mit verd. Ammoniak extrahiert. Aus der über Na_2SO_4 getrockneten org. Phase kristallisieren nach Zusatz von Aceton 130 mg **5**.

Umsetzung von 5 mit Dianilinoethan

0.2 g (0.6 mmol) **5** werden in 100 ml CH_3OH gelöst. Nach Zusatz von 10 ml einer 5proz. Lösung von Dianilinoethan in CH_3OH wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. DC der Mutterlauge zeigt eine quantitative Retro-Mannichreaktion von **5** zu **4**.

Spiro[4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzof[chinolin]-2,1'-(1',2'-dihydro[1'H,2'H]-2'-naphthol)] (7)

1. Nach AV I aus 1.0 g (3 mmol) **5** und 0.34 g $NaBH_4$.- 2. Nach AV II aus 1.0 g (3 mmol) **5** und 0.34 g (9 mmol) $LiAlH_4$. Ausb. 1.840 mg (86%); 2. 910 mg (93%). Schmp. 145°C (Zers.).- IR (KBr): 3620-3120; 3060; 3040; 2950; 2840; 2820; 1620; 1600 cm^{-1} .- MS (120°C): m/z (rel.Int./%) = 327 (6; M^+), 297 (6), 170 (100), 128 (11), 115 (22).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.76-7.07 (m, 11 H, H, arom.; OH, aust.), 6.64 (d, 1H, 4'-H; $^3J = 9.5$), 6.05 (dd, 1H, 3'-H; $^3J = 5.4$, Koppl. mit 2'-H), 4.28-4.22 (m, 1H, 2'-H; nach D_2O -Aust. d), 3.81 (d, 1H, 3- H_{ax} ; $^2J = 11.0$), 3.71 (dd, 1H, 3- H_{eq} ; $^4J = 2.0$), 3.38 (d, 1H, 1- H_{ax} ; $^2J = 17.6$), 3.13 (s, 3H, CH_3), 2.95 (dd, 1H, 1- H_{eq} ; $^4J = 2.0$). 1- H_{eq} , 1- H_{ax} und 3- H_{eq} sowie 3- H_{eq} , 3- H_{ax} und 1- H_{eq} bilden jeweils ein ABX-System.- $C_{23}H_{21}NO \cdot 0.3 H_2O$ (332.8) Ber. C 83.0 H 6.54 N 4.2 Gef. C 82.9 H 6.26 N 4.0.

HPLC: Evaporierte CH_2Cl_2 -Extrakte der $NaBH_4$ - und der $LiAlH_4$ -Reduktion werden in Hexan/ CH_2Cl_2 (7:3) gelöst. Die Untersuchung gab keinen Hinweis auf ein weiteres Reaktionsprodukt.- Elution: Hexan/ CH_2Cl_2 (7:3). Probe: jeweils 10 μl . Säule: RP Lichrosorb Diol 7 μm , 250 x 4 mm.

Detektion: UV, 254 nm. $t_R = 10.43$ min = **7**; (98.6%; $NaBH_4$); (98.8%; $LiAlH_4$). $t_R = 6.54$ min = **2**. Diastereomer: (1.4%; $NaBH_4$); (1.2%; $LiAlH_4$).

1-[(1-Naphthyl)methyl]-N-methyl-2-naphthylamin (8)

1. 0.2 g (0.6 mmol) **7** werden in 20 ml Ethanol (70%) 3 h unter Rückfluß erhitzt. Aus dem erkalteten Reaktionsansatz kristallisieren 170 mg (95%) **8**.

2. 0.2 g (0.6 mmol) **7** werden in 20 ml 6 N HCl 15 min erhitzt (100°C), mit verd. NaOH unter Eiskühlung neutralisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Entfernen des CH_2Cl_2 i.Vak. kristallisiert der ölige Rückstand auf Zusatz von wenig Ethanol: 140 mg (79%) **8**. Weiße Kristalle aus Ethanol vom Schmp. 105°C.- IR (KBr): 3420; 3060; 2920; 2820; 1620; 1600 cm^{-1} .- MS (110°C): m/z (rel.Int./%) = 297 (55; M^+), 282 (18), 170 (45), 141 (100), 128 (18), 115 (27).- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.52-6.46 (m, 13 H, H, arom.), 5.47 (q, 1H, NH, aust.), 4.69 (s, 2H, CH_2), 2.82 (d, 3H, CH_3 , nach D_2O -Aust. s, $^3J = 4.9$).- $C_{22}H_{19}N$ (297.4) Ber. C 88.9 H 6.44 N 4.7 Gef. C 89.0 H 6.49 N 4.6.

1-[(4-Methylphenylamino)methyl]-2-naphthol (16)

Aus 5.0 g (30 mmol) 2-Naphthol, 3.2 g (30 mmol) 4-Methyl-anilin und 0.9 g (30 mmol) Paraformaldehyd entspr.¹⁾ Weiße Nadeln aus Aceton/Petrolether (40-60°C) vom Schmp. 135°C (Lit.⁷⁾: 136.5-137°C). Ausb. 4.2 g (53%).- MS (130°C): m/z (rel.Int./%) = 263 (2; M^+), 156 (33), 128 (86), 115 (74), 106 (100).- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.85 (s, 1H, OH, aust.), 7.97-7.14 (m, 6H, H, arom.; Naphthyl), 6.90/6.66 (2d, 4H, H, arom.; Phenyl, $^3J = 8.4$), 5.36 (t, 1H, NH, aust.), 4.50 (d, 2H, CH_2 ; nach D_2O -Aust. s, $^3J = 3.9$), 2.15 (s, 3H, CH_3).

Thermolyse von 16

2.0 g (8 mmol) **16** werden in 50 ml absol. Toluol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Aus der erkalteten Reaktionslösung kristallisieren 1.1 g (46%) **18**. Die evaporierte Mutterlauge wird sc aufgearbeitet (Kieselgel, L ca. 30 cm, \varnothing 1.5 cm, Chloroform/Ethylacetat 9:1): 190 mg (9%) **18**.

1-(2-Amino-4-methylbenzyl)-2-naphthol (19)

Weiße Kristalle aus Ethanol vom Schmp. 202°C. $R_f = 0.41$.- IR (KBr): 3640-3140; 3380; 3290; 3060; 3020; 2920; 2880 cm^{-1} .- MS (180°C): m/z (rel.Int./%) = 263 (4; M^+), 128 (4), 115 (6), 107 (100).- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.73-9.68 (m, 1H, OH, aust.), 7.84-7.19 (m, 6H, H, arom., Naphthyl), 6.60-6.18 (m, 3H, H, arom., Phenyl), 4.88-4.99 (m, 2H, NH_2 , aust.), 4.05 (s, 2H, CH_2), 1.88 (s, 3H, CH_3).- $C_{18}H_{17}NO$ (263.4) Ber. C 82.2 H 6.51 N 5.3 Gef. C 81.9 H 6.71 N 5.2.

1,1'-Methylenbis-(2-naphthol) (18)

Weiße Kristalle aus Ethanol vom Schmp. 190°C (Lit.⁷⁾: 188-189°C). $R_f = 0.63$.- MS (150°C): m/z (rel.Int./%) = 300 (3; M^+), 156 (8), 144 (100), 128 (25), 115 (25).- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.06 (s, 2H, OH, aust.), 8.31-7.01 (m, 12 H, H, arom.), 4.73 (s, 2H, $-CH_2-$).

1-[(4-Chlorphenylamino)methyl]-2-naphthol (14)

Aus 5.0 g (30 mmol) 2-Naphthol, 3.8 g (30 mmol) 4-Chloranilin und 0.9 g (30 mmol) Paraformaldehyd entspr.¹⁾ Weiße Nadeln aus Aceton/Petrolether (40-60°C) vom Schmp. 140°C (Lit.⁷⁾: 139-141.5°C). Ausb. 3.9 g (46%).- MS (120°C): m/z (rel.Int./%) = 283 (4; M^+), 156 (23), 128 (61), 127 (100), 115 (52).- 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.89 (s, 1H, OH, aust.), 7.95-6.65 (m, 10 H, H, arom.), 6.35-5.20 (m, 1H, NH, aust.), 4.51 (s, 2H, $-CH_2-$).

Thermolyse von 14

2.0 g (7 mmol) **14**, 50 ml absol. Toluol, 2 h Rückfluß. Aus dem erkalteten Ansatz kristallisieren 0.8 g (38%) **18**. Die evaporierte Mutterlauge wird sc

aufgearbeitet (Kieselgel, L ca. 30 cm, Ø 1.5 cm, Chloroform/Ethylacetat 9:1): 70 mg (3%) **17**.

2-(4-Chlorphenyl)-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2e][1,3]oxazin (17)

Schmp. 95°C. $R_f = 0.74$.- IR (KBr): 3060; 3020; 2900; 2860; 1620; 1590 cm^{-1} .- MS (100°C): m/z (rel.Int./%) = 295 (8; M^+), 139 (100), 128 (37), 127 (42), 115 (21).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.82-7.01 (m, 10 H, H, arom.), 5.36 (s, 2H, -O-CH₂-N-), 4.90 (s, 2H, Aryl-CH₂-N-).- $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ (295.8) Ber. C 73.1 H 4.77 N 4.7 Gef. C 73.2 H 4.76 N 4.9.

1-[(4-Methoxyphenylamino)methyl]-2-naphthol (15)

Aus 5.0 g (30 mmol) 2-Naphthol, 3.7 g (30 mmol) 4-Methoxy-anilin und 0.9 g (30 mmol) Paraformaldehyd entspr.¹⁾ Weiße Nadeln aus Aceton/Petrolether (40-60°C) vom Schmp. 132°C. Ausb. 4.4 g (49%).- IR (KBr): 3660-3300; 3260; 3060; 3020; 2980; 2880; 1620; 1600; 1590 cm^{-1} .- MS (120°C): m/z (rel.Int./%) = 279 (6; M^+), 156 (30), 128 (41), 123 (100), 115 (36).- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 9.90 (s, 1H, OH, aust.), 8.00-7.14 (m, 6H, H, arom., Naphthyl), 6.71 ('s', 4H, H, arom., Phenyl), 5.24-5.18 (m, 1H, NH, aust.), 4.49 (s, 2H, -CH₂-), 3.63 (s, 3H, -OCH₃).- $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (279.4) Ber. C 77.4 H 6.14 N 5.0 Gef. C 77.5 H 6.24 N 5.0.

Thermolyse von 15

2.0 g (7 mmol) **15**, 50 ml absol. Toluol, 2 h Rückfluß. Aus dem erkalten Ansatz kristallisieren 0.6 g (29%) **18**. Dc war kein weiteres Produkt nachweisbar.

1-[(3,4-Dimethylphenylamino)methyl]-2-naphthol (20)

Aus 5.0 g (30 mmol) 2-Naphthol, 3.7 g (30 mmol) 3,4-Dimethylanilin und 0.9 g (30 mmol) Paraformaldehyd entspr.¹⁾ Weiße Nadeln aus Aceton/Petrolether (40-60°C) vom Schmp. 116°C. Ausb. 4.4 g (53%).- IR (KBr): 3660-3420; 3280; 3060; 3020; 2940; 2920; 2880; 1620; 1600; 1590 cm^{-1} .- MS (110°C): m/z (rel.Int./%) = 277 (3; M^+), 156 (26), 128 (37), 121 (100), 115 (45).- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 9.86 (s, 1H, OH, aust.), 7.97-7.14 (m, 6H, H, arom., Naphthyl), 6.88-6.41 (m, 3H, H, arom., Phenyl), 5.26-5.20 (m, 1H, NH, aust.), 4.49 (d, 2H, -CH₂-), nach D₂O-Aust. s. $^3J = 4.6$), 2.10/2.06 (2s, 6H, 2-CH₃).- $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ (277.4) Ber. C 82.3 H 6.90 N 5.1 Gef. C 82.5 H 6.94 N 4.9.

Thermolyse von 20

2.0 g (7 mmol) **20**, 50 ml absol. Toluol, 2 h Rückfluß. Aus dem erkalten Ansatz kristallisieren 0.7 g (33%) **18**. Die evaporierte Mutterlauge wurde sc aufgearbeitet (Kieselgel, L ca. 30 cm, Ø 1.5 cm, Chloroform/Ethylacetat 9:1): 210 mg (11%) **21**.

1-(2-Amino-4,5-dimethylbenzyl)-2-naphthol (21)

Schmp. 208°C. $R_f = 0.39$.- IR (KBr): 3660-3420; 3380; 3290; 3060; 3020; 2960; 2880; 1630; 1600; 1590 cm^{-1} .- MS (180°C): m/z (rel.Int./%) = 277 (5; M^+), 128 (5), 121 (100), 115 (12).- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 9.90-9.19 (m, 1H, OH, aust.), 7.83-7.18 (m, 6H, H, arom., Naphthyl), 6.46/6.15 (2s, 2H, H, arom., Phenyl), 4.86-4.79 (m, 2H, NH₂, aust.), 4.01 (s, 2H, -CH₂-), 2.00/1.79 (2s, 6H, 2-CH₃).- $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ (277.4) Ber. C 82.3 H 6.90 N 5.1 Gef. C 82.3 H 6.81 N 5.3.

Umsetzung von 2-Naphthol mit 3,4-Dimethoxy-anilin unter Aminoalkylierungsbedingungen

5.0 g (30 mmol) 2-Naphthol, 4.6 g (30 mmol) 3,4-Dimethoxyanilin und 0.9 g (30 mmol) Paraformaldehyd werden analog¹⁾ umgesetzt. Aus dem Ansatz kristallisieren 7.90 g (85%) **23**.

1-(2-Amino-4,5-dimethoxybenzyl)-2-naphthol (23)

Weiße Nadeln aus Ethanol vom Schmp. 168°C.- IR (KBr): 3640-3200; 3360; 3260; 3060; 3020; 2900; 2880; 2840; 1620; 1600; 1590 cm^{-1} .- MS (150°C): m/z (rel.Int./%) = 309 (4; M^+), 153 (100), 128 (7), 115 (5).- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 10.13-9.23 (m, 1H, OH, aust.), 7.75-7.18 (m, 6H, H, arom., Naphthyl), 6.37/6.12 (2s, 2H, H, arom., Phenyl), 5.15-4.31 (m, 2H, NH, aust.), 4.02 (s, 2H, -CH₂-), 3.64/3.32 (2s, 6H, 2-OCH₃).- $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (309.4) Ber. C 73.8 H 6.19 N 4.5 Gef. C 73.6 H 6.20 N 4.6.

1-(2-Methylamino-4,5-dimethoxybenzyl)-2-naphthol (24)

Analog **23** aus 1.3 g (9 mmol) 2-Naphthol, 1.5 g (9 mmol) N-Methyl-3,4-dimethoxyanilin¹¹⁾ und 0.27 g (9 mmol) Paraformaldehyd. Weiße Nadeln aus Ethanol vom Schmp. 126°C. Ausb. 2.2 g (76%).- IR (KBr): 3660-3240; 3320; 3060; 2980; 2920; 2880; 1620; 1600 cm^{-1} .- MS (120°C): m/z (rel.Int./%) = 323 (3; M^+), 167 (100), 153 (62), 128 (7), 115 (5).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.27-7.05 (m, 7H, H, arom., Naphthyl; OH, aust.), 6.50/6.07 (2s, 2H, H, arom., Phenyl); 6.45-5.50 (m, 1H, NH, aust.), 4.19 (s, 2H, -CH₂-), 3.81/3.66 (2s, 6H, 2-OCH₃), 2.92 (s, 3H, NCH₃).- $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (323.4) Ber. C 74.3 H 6.55 N 4.3 Gef. C 74.3 H 6.53 N 4.2.

Spiro[(6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin)-3,1'-(1'-H-naphthalin-2'-on)] (25)

Analog **2** aus 1.5 g (5 mmol) **24** und 0.2 g (5 mmol) Paraformaldehyd. Gelbe Kristalle aus Aceton vom Schmp. 117°C. Ausb. 1.2 g (74%).- IR (KBr): 3060; 3040; 2980; 2900; 2880; 1660; 1620; 1590 cm^{-1} .- MS (120°C): m/z (rel.Int./%) = 335 (58; M^+), 320 (100), 128 (82), 115 (74).- $^1\text{H-NMR}$ (Benzol-d_6): δ (ppm) = 7.28-6.79 (m, 5H, H, arom., Naphthalinon; 4'-H), 6.61/6.25 (2s, 2H, H, arom., Phenyl), 6.11 (d, 1H, 3'-H; $^3J = 9.9$), 4.01 (d, 1H, 2-H_{ax}; $^2J = 16.5$), 3.54/3.51 (2s, 6H, 2-OCH₃), 3.21 (d, 1H, 4-H_{ax}; $^2J = 11.3$), 2.76 (dd, 1H, 4-H_{eq}; $^4J = 2.0$), 2.60 (dd, 1H, 2-H_{eq}; $^4J = 2.0$), 2.33 (s, 3H, N-CH₃). 2-H_{eq}, 2-H_{ax} und 4-H_{eq} sowie 4-H_{eq}, 4-H_{ax} und 2-H_{eq} bilden jeweils ein ABX-System.- $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (335.4) Ber. C 75.2 H 6.31 N 4.2 Gef. C 75.2 H 6.47 N 4.5.

Umsetzung von Spiro[(6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin)-3,1'-(1'-H-naphthalin-2'-on)] (25) mit komplexen Hydriden

1. LiAlH_4 -Reduktion: Mit 0.2 g (0.6 mmol) **25** und 0.11 g (3 mmol) LiAlH_4 nach AV II. Aus der stark zersetzten Mutterlauge wurde kein definiertes Produkt erhalten.
2. NaBH_4 -Reduktion: Mit 0.2 g (0.6 mmol) **25** und 0.07 g (2 mmol) NaBH_4 nach AV I. Die stark zersetzte Reaktionslösung wird evaporiert und sc aufgearbeitet (Kieselgel, L ca. 65 cm, Ø 1.5 cm, Chloroform/Ethylacetat 9:1): 4 mg **26** (2%).

1-(4,5-Dimethoxy-2-dimethylaminobenzyl)-2-naphthol (26)

Schmp. 174°C.- IR (KBr): 3640-3200; 3060; 3020; 2960; 2900; 2860; 1610; 1590 cm^{-1} .- MS (150°C): m/z (rel.Int./%) = 337 (13; M^+), 181 (100), 167 (75), 128 (50), 115 (42).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 11.74 (s, 1H, OH, aust.), 8.39-7.18 (m, 6H, H, arom., Naphthyl), 7.11/6.77 (2s, 2H, H, arom., Phenyl), 4.28 (s, 2H, -CH₂-), 3.78/3.03 (2s, 6H, 2-OCH₃), 2.82 (s, 6H, N(CH₃)₂).- $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (337.4) Die Substanz konnte nicht analysenrein erhalten werden.

Literatur

- 1 H. Möhrle, D. Schake und K. Bluhme-Hensen, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 2 W.J. Burke, L.G. Adams, K.C. Murdock und S.H. Ruetman, J. Am. Chem. Soc. 77, 5637 (1955).

- 3 D. Berney und K. Schuh, *Helv. Chim. Acta* 61, 1262 (1978).
- 4 J. Thesing, H. Zeig und H. Mayer, *Chem. Ber.* 88, 1978 (1955).
- 5 K. Bodendorf und H. Raaf, *Liebigs Ann. Chem.* 592, 26 (1955).
- 6 W.J. Brehm und H.G. Lindwall, *J. Org. Chem.* 15, 685 (1950).
- 7 J.R. Feldman und E.C. Wagner, *J. Org. Chem.* 7, 31 (1942).
- 8 W.J. Burke, K.C. Murdock und G. Ec, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1677 (1954).
- 9 D. Schake, Dissertation, Universität Düsseldorf 1990.
- 10 G.T. Morgan und F.P. Evans, *J. Chem. Soc.* 1919, 1141.
- 11 H. Burton, *J. Chem. Soc.* 1932, 456. [Ph988]