

Zur Synthese CF₃-substituierter Chinoline aus β-Chlor-β-trifluormethyl-vinylaldehyden. I

Dieter Greif

Zittau, Hochschule für Technik, Wirtschaft und Sozialwesen, Fachbereich Mathematik/Naturwissenschaften

Dirk Riedel, Andreas Feindt und Manfred Pulst

Leipzig, Fakultät für Chemie und Mineralogie der Universität, Institut für Organische Chemie

Eingegangen am 25. Mai bzw. 25. Juli 1994

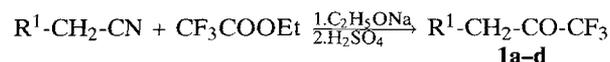
Synthesis of CF₃-Substituted Quinolines from β-Chloro-β-trifluoromethyl-vinylaldehydes. I

Abstract: 3-(Trifluoromethyl)-acroleines **2** have been synthesized through VILSMEIER's reaction from α-Trifluoromethylketones **1**. The reaction of **2** with anilines and naph-

thylamines gives in good yields 2-trifluoromethylquinolines **4** and benzoquinolines **5**.

Fluororganische Verbindungen erlangten in den letzten Jahren große Bedeutung in der Pharmazie, Agrochemie sowie Polymerchemie. Eine Reihe von antiviralen, antitumoralen und fungiziden Stoffen konnten synthetisiert werden, bei denen die Fluorsubstitution der Schlüssel für ihre biologische Aktivität ist [1]. So sind z.B. verschiedene CF₃-substituierte Chinoline bekannt, die wirkungsvoll als Antimalariamittel eingesetzt werden [2]. Es sind verschiedene Synthesen von CF₃-substituierten Chinolinen in der Literatur beschrieben. Als Edukte zur Einführung der CF₃-Gruppe werden dabei N-substituierte Trifluoracetimidchloride [3] und Trifluoracetylene [4] verwendet. Die Extrusion von Schwefel aus CF₃-substituierten Benzothiazepinen führt regio-selektiv zu 4-CF₃-substituierten Chinolinen [5].

Im folgenden Syntheseweg gehen wir von phenylsubstituierten Benzyltrifluormethylketonen aus. Diese wurden durch Kondensation von Trifluoressigester mit verschiedenen Benzylcyaniden unter anschließender saurer Verseifung und Decarboxylierung der Nitrilgruppe dargestellt [6].



In den substituierten Benzyltrifluormethylketonen **1** findet man in den IR-Spektren im Bereich von 1075 bis 1180 cm⁻¹ mehrere starke Absorptionsbanden der CF₃-Gruppe, die Bande der C=O-Gruppe erscheint bei 1650 bis 1750 cm⁻¹. Im ¹H-NMR-Spektrum erscheint die CH₂-Gruppe als Singulett in einem Bereich von 3.85 bis 4.10 ppm; Keto-Enol-Tautomere wurden in keinem Fall beobachtet.

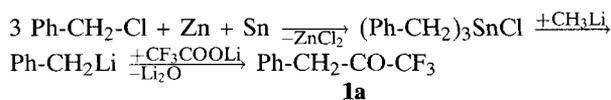
Tabelle 1 Substituierte Benzyltrifluormethylketone (**1**)

Verbindung	R ¹	Ausbeute (%)	Kp ₁ (°C)
1a ^{a)}	C ₆ H ₅	65 76 ^{b)}	32
1b	4-Br-C ₆ H ₄	92	70
1c	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	63	61
1d	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	54	55

a) vgl. Lit. [6]

b) über GILMAN-van ESS-Synthese

Im Falle der Substanz **1a** wurde auch ein anderer Syntheseweg besprochen:



Die direkte Darstellung von Benzylolithium aus Benzylchlorid und Methyllithium stößt dabei auf präparative Schwierigkeiten, so daß es über den Umweg des Tribenzylzinnchlorids dargestellt werden muß [7, 8]. Die Umsetzung des Benzylolithiums mit Lithiumtrifluoroacetat (GILMAN-van ESS-Synthese) ergibt in guter Ausbeute und hoher Reinheit Benzyltrifluormethylketon.

Die Verbindungen **1b-d** wurden nicht auf diesem Weg dargestellt, weil aufgrund der Substituenten Nebenreaktionen zu erwarten waren. Die so erhaltenen Ketone konnten durch VILSMEIER-HAACK-ARNOLD-Reaktion mit guter Ausbeute in die entsprechenden β-Chlorvinylaldehyde **2** überführt werden, wel-

che als gelbe Öle anfallen. Sie unterliegen bei Raumtemperatur merklicher Zersetzung und müssen deshalb unter Kühlung aufbewahrt werden.

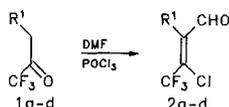


Tabelle 2 β -Chlor- β -trifluormethyl-vinylaldehyde (**2a-d**)

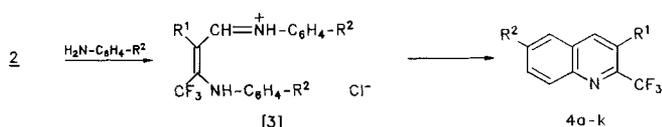
Verbindung	R ¹	Ausbeute (%)	K _{P1} (°C)	E/Z
2a ^{a)}	C ₆ H ₅	75	54	63/37
2b	4-Br-C ₆ H ₄	77	89	50/50
2c	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	75	71	55/45
2d	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	79	66	46/54

a) vgl. Lit. [5]

Die erhaltenen Produkte sind stets Mischungen von E/Z-Diastereomeren im oben dargestellten Verhältnis. Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses erfolgte dabei mittels GC und ¹H-NMR-Spektroskopie. In den ¹H-NMR-Spektren erscheinen die Signale der Protonen der Formylgruppe des E-Diastereomeren in einem Bereich von 10.22 bis 10.26 ppm als Quartett, verursacht durch eine Fernkopplung mit der CF₃-Gruppe. Die entsprechenden Signale der Z-Isomeren sind leicht tieffeldverschoben und treten im Bereich von 10.40 bis 10.43 ppm als Singulett auf.

β -Chlor- β -trifluormethyl-vinylaldehyde **2** eignen sich in sehr guter Weise zur Darstellung trifluormethylsubstituierter N-, O-, und S-Heterocyclen [5]. Im folgenden soll die Umsetzung mit primären aromatischen Aminen unter Darstellung 2-CF₃-substituierter Chinoline beschrieben werden.

β -Chlorvinylaldehyde bilden mit Anilinen zunächst Dianilsalze **3**, welche aber rasch unter Abspaltung eines Anilinmoleküls und gleichzeitigem Ringschluß in die entsprechenden Chinoline übergehen [9]:



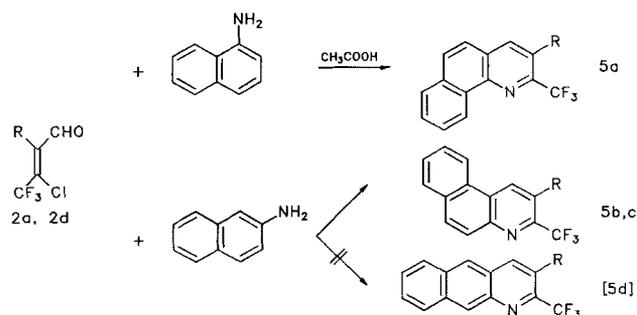
Diese Reaktion gelingt am besten bei der Umsetzung der beiden Komponenten in siedendem Eisessig, wobei die Reaktion schon nach wenigen Minuten beendet ist. Mehrere Versuche, die Dianilsalze **3** zu isolieren, schlugen fehl. Auch die Reaktion in Benzol/Ethanol unter Eiskühlung lieferte, wenn auch mit längeren Reaktionszeiten, nicht die Dianilsalze, sondern sofort die Chinoline **4**. Dies steht im Widerspruch zu der Reaktion von nicht fluorhaltigen β -Chlorvinylaldehyden mit Anilinen,

Tabelle 3 2-CF₃-substituierte Chinoline (**4a-k**)

Verbindung	R ¹	R ²	Fp. (°C)
4a	C ₆ H ₅	H	65
4b	C ₆ H ₅	OCH ₃	121
4c	C ₆ H ₅	Cl	97–99
4d	C ₆ H ₅	CH ₃	68
4e	C ₆ H ₅	COOH	252–255
4f	C ₆ H ₅	N=N-C ₆ H ₅	153–155
4g	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	72–73
4h	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₃	101–102
4i	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	116–118
4j	4-Br-C ₆ H ₄	H	140–141
4k	4-Br-C ₆ H ₄	OCH ₃	155–157

wo die Dianilsalze entweder leicht zu erhalten oder sogar Endprodukt der Reaktion sind, ohne daß man Chinoline isolieren kann [9]. Die CF₃-Gruppe positiviert mit ihrem (-)I-Effekt das Carbonyl-Kohlenstoffatom offenbar so stark, daß die gebildeten Dianilsalze **3** sofort zum Chinolin **4** reagieren.

Unter Verwendung von Naphthylaminen konnten auf diese Weise auch die entsprechenden Benzochinoline **5** isoliert werden:



Bei der Umsetzung mit 1-Naphthylamin entsteht dabei wie erwartet das Benzo[h]chinolin **5a**. Bei der Reaktion mit 2-Naphthylamin ergeben sich zwei Möglichkeiten der Umsetzung:

1. zum Benzo[g]chinolin **5d**, 2. zum Benzo[f]chinolin **5b,c**.

Im Falle der Verbindung **5d** müßte man im Aromatenbereich des ¹H-NMR-Spektrums drei Singulett (H4, H5, H10) erhalten, beim Benzo[f]chinolin **5b,c** hingegen ein Singulett (H4) und zwei Dubletts (H9, H10) mit gleicher Kopplungskonstante.

Tabelle 4 CF₃-substituierte Chinoline (**5a-c**)

Verbindung	R	Fp. (°C)
5a	C ₆ H ₅	95–97
5b	C ₆ H ₅	124–126
5c	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	113–114

Tatsächlich findet man im Bereich von 8,02–8,09 ppm zwei Dubletts, was auf das Benzo[f]chinolin schließen läßt. Schließlich ergeben die NOESY-Spektren der Verbindungen **5b,c** eine räumliche Nachbarschaft des H4 und des H5, wodurch eine [g]-Anellierung ausgeschlossen und die Struktur der Verbindungen **5b,c** bestätigt wird.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroheiztisch nach Boëtius bestimmt und sind korrigiert. – Elementaranalysen: CHN-O-Rapid-Analyzer von Heraeus. IR: Specord M 80 (Fa. Carl Zeiss Jena). – ¹H-NMR: Varian Gemini 200 (Arbeitsfrequenz 199.975 Mhz) und Varian Unity 400 (Arbeitsfrequenz 399.952 Mhz). MS: Varian Mat CH6 (70 eV, direkte Probenzufuhr).

Benzyltrifluormethylketone (1a–d)

Allgemeine Vorschrift

2,3 g Natrium (0.01 mol) werden in 25 ml absolutem Ethanol gelöst. Dazu tropft man unter Rühren ein Gemisch aus 14,2 g (0,1 mol) Trifluoressigester und 0,1 mol des entsprechenden Benzylcyanids innerhalb von 15 Minuten zu und erhitzt 10 Stunden zum Sieden. Nach dem Abkühlen gibt man den Ansatz auf 300 ml Eiswasser, welches mit 10 ml konzentrierter Salzsäure versetzt wurde. Es wird ausgeethert, die Etherlösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Ether im Vakuum entfernt. Den Rückstand gibt man in 50 ml Schwefelsäure (96 %) und tropft unter Rühren langsam 18 ml Was-

ser zu. Man rührt noch 2 Stunden bei Raumtemperatur und heizt den mit einem Liebigkühler versehenen Kolben zügig bis auf etwa 190°C Badtemperatur. Ein Gemisch aus Produkt und Wasser geht nun in die Vorlage über, wobei die dem Reaktionsgemisch entzogene Wassermenge ständig durch Zutropfen ergänzt wird. Nach ca. 5 Stunden ist die Umsetzung beendet. Man ethert das erhaltene Wasser-Produkt-Gemisch aus, trocknet über Natriumsulfat und destilliert nach Abziehen des Ethers im Vakuum.

Benzyltrifluormethylketon (1a) durch GILMAN-van-ESS-Synthese

Tribenzylzinnchlorid wurde nach einer Vorschrift von NOSEK [8] dargestellt. Die Umsetzung zum Benzylolithium erfolgte nach SEYFERTH [7].

Man suspendiert 11,7 g (0.09 mol) Lithiumtrifluoracetat in 100 ml trockenem Ether unter Stickstoffatmosphäre. Dazu gibt man unter Luftausschluß eine etherische Lösung des Benzylolithiums, bereitet aus 12,8 g (0.03 mol) Tribenzylzinnchlorid und 80 ml 1.5 m etherischer Methyllithiumlösung. Der GILMAN-Test ist nach 30 Minuten negativ. Danach entfernt man den Ether im Vakuum und gibt den Rückstand in 300 ml Eiswasser, welches mit 17 ml konzentrierter Salzsäure versetzt wurde. Die Mischung wird dreimal mit Ether extrahiert. Nach Trocknen des Ethers über Natriumsulfat wird dieser abgezogen, und man destilliert den Rückstand im Vakuum.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der α -aryl-substituierten β -Chlor- β -trifluormethyl-vinylaldehyde (2a–d)

Unter Rühren und Eiskühlung werden 10 ml (0,12 mol) Phosphorylchlorid so zu 11 ml (0,13 mol) Dimethylformamid getropft, daß die Temperatur 10°C nicht übersteigt. Die Mischung wird noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und mit 0,04 mol des Ketons **1** versetzt. Dann erwärmt man unter Rühren für 6 Stunden auf 65°C, läßt abkühlen und gibt die Mischung in Eiswasser. Nach einer Stunde wird aus-

Tabelle 5 Analytische Daten der Verbindungen **1**, **2** und **5**

Verb.	Ausbeute (%)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse (ber./gef.)			MS (m/z, %)
			C (%)	H (%)	N (%)	
1b	92	C ₉ H ₆ BrF ₃ O (267.04)	40.47	2.26		268, 266 (M ⁺)
			40.58	2.28		171, 169 (100, M ⁺ -COCF ₃)
1c	35	C ₁₀ H ₉ F ₃ O ₂ (218.17)	55.05	4.16		219 (40, M ⁺)
			54.61	4.01		
1d	54	C ₁₀ H ₆ F ₆ O (256.14)	46.89	2.36		256 (100, M ⁺)
			46.88	2.24		
2b	77	C ₁₀ H ₅ BrClF ₃ O (313.49)		zersetzlich		314, 312 (18, M ⁺), 295 (12, M ⁺ -F)
2c	75	C ₁₁ H ₈ ClF ₃ O ₂ (264.62)		zersetzlich		264 (100, M ⁺)
2d	79	C ₁₁ H ₅ ClF ₆ O (302.59)		zersetzlich		302 (100, M ⁺), 283 (25, M ⁺ -F)
5a	66	C ₂₀ H ₁₂ F ₃ N (323.32)	74.30	3.74	4.33	323 (100, M ⁺), 254 (28, M ⁺ -CF ₃)
			74.14	3.84	4.41	
5b	90	C ₂₀ H ₁₂ F ₃ N (323.32)	74.30	3.74	4.33	323 (100, M ⁺), 253 (35, M ⁺ -HCF ₃)
			73.86	3.88	4.61	
5c	77	C ₂₁ H ₁₁ F ₆ N (391.32)	64.46	2.83	3.58	391 (100, M ⁺), 322 (8, M ⁺ -CF ₃)
			63.73	2.99	3.75	

Tabelle 6 Analytische Daten der 2-CF₃-substituierten Chinoline (4)

Verb.	Ausbeute (%)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse (ber./gef.)			MS (m/z, %)
			C (%)	H (%)	N (%)	
4a	65	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ N (273.26)	70.32	3.69	5.13	273 (100, M ⁺), 203 (53, M ⁺ -CHF ₃)
			70.03	3.74	5.39	
4b	72	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ NO (303.27)	67.32	3.99	4.62	303 (100, M ⁺)
			67.14	4.04	4.62	
4c	37	C ₁₆ H ₉ ClF ₃ N (307.70)	62.45	2.95	4.55	307 (100, M ⁺), 287 (8, M ⁺ -HF) 237 (22, M ⁺ -HCF ₃)
			62.28	3.06	4.52	
4d	48	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N (287.27)	71.07	4.21	4.88	287 (100, M ⁺), 217 (24, M ⁺ -HCF ₃)
			70.93	3.87	5.11	
4e	44	C ₁₇ H ₁₀ F ₃ NO ₂ (317.27)	64.36	3.18	4.41	317 (100, M ⁺), 300 (16, M ⁺ -OH) 272 (12, M ⁺ -COOH)
			64.08	3.39	4.66	
4f	67	C ₂₂ H ₁₄ F ₃ N ₃ (377.37)	70.02	3.74	11.13	377 (24, M ⁺), 272 (72, M ⁺ -N=N-Ph) 77 (100)
			69.59	3.69	11.00	
4g	82	C ₁₇ H ₉ F ₆ N (341.26)	59.83	2.66	4.10	341 (100, M ⁺), 271 (16, M ⁺ -HCF ₃)
			59.77	2.88	4.10	
4h	75	C ₁₈ H ₁₁ F ₆ NO (371.28)	58.23	2.99	3.77	371 (95, M ⁺), 69 (100)
			58.14	3.21	3.84	
4i	66	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ NO (303.27)	67.32	3.99	4.62	303 (100, M ⁺), 288 (20, M ⁺ -CH ₃)
			67.44	4.08	4.88	
4j	49	C ₁₆ H ₁₀ BrF ₃ N (353.16)	54.42	2.85	3.98	354, 352 (21, M ⁺), 69 (100)
			54.51	2.63	4.11	
4k	54	C ₁₇ H ₁₂ BrF ₃ NO (383.19)	53.29	3.16	3.66	384, 382 (100, M ⁺) 302 (14, M ⁺ -Br), 69 (22)
			53.13	2.79	3.90	

geethert, über Natriumsulfat getrocknet und der Ether abgezogen. Die Destillation im Vakuum ergibt schwach gelbe Öle.

2-Trifluormethyl-3-aryl-chinoline (4) und Benzochinoline (5)

Man löst 5 mmol des β-Chlorvinylaldehyds **2** in 20 ml Eisessig und gibt die äquimolare Menge des jeweiligen Anilins unter Rühren zu. Danach wird für 30 Minuten zum Sieden erhitzt, wobei die gelbe Lösung sich zunächst rot und dann wieder gelb färbt. Nach Abkühlen der Lösung gibt man langsam Wasser zu, wobei das Produkt ausfällt. Man saugt ab und kristallisiert aus Ethanol oder Isopropanol um.

Literatur

- [1] J. T. Welch, *Tetrahedron* **43** (1987) 3123
 [2] C. J. Ohnmacht, A. R. Patel, R. E. Lutz, *J. Med. Chem.* **14** (1971) 926

- [3] K. Uneyama, O. Morimoto, F. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 4821
 [4] R. J. Linderman, K. S. Kirolos, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 2689
 [5] G. Alverne, B. Langlois, A. Laurent, I. Le Drean, A. Selmi, M. Weissenfels, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 643
 [6] W. Nes, A. Burger, *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 5409
 [7] D. Seyferth, R. Suzuki, C.J. Murphy, C.R. Sabet, *J. Organometal. Chem.* **2** (1964) 431
 [8] J. Nosek, *Collect. Czech. Chem. Comm.* **29** (1964) 597
 [9] J. M. F. Gagan, D. Lloyd, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 2488

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Dieter Greif
 Hochschule für Technik, Wirtschaft und Sozialwesen
 Zittau/Görlitz
 Fachbereich Mathematik/Naturwissenschaften
 Theodor-Körner-Allee 16
 D-02763 Zittau, Germany