H. H. Otto

Zur Darstellung von 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromenen*)

Reaktionen von 1,4-Pentadien-3-onen 3. Mitt.[1)]

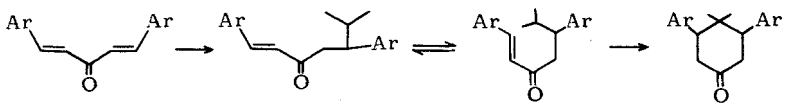
Aus dem Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der
Philipps-Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 29. Juli 1972)

Aus 2,6-Diarylidencyclohexanonen erhält man durch Michael-Addition von Cyanessigestern und anschließende Cyclisierung vorwiegend 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene (**7**). Als Nebenprodukte können in einigen Fällen 5,6,7,8-Tetrahydrocumarine (**9**) isoliert werden.

Synthesis of 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromenes

By action of methyl cyanoacetate and a basic catalyst on 2,6-diarylidencyclohexanones two products are obtained. The major products are derivatives of the 2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene, while the minor products are 5,6,7,8-tetrahydrocoumarins.

Aromatisch 1,5-disubstituierte offenkettige 1,4-Pentadien-3-one (**1**) reagieren unter den Bedingungen der Michael-Addition mit Cyanessigestern unter doppelter Addition zu substituierten Cyclohexanonen (**3**)[2)]. Die Stereochemie dieser Additionsprodukte konnte aufgeklärt werden[3)]. Weiterhin wurde erkannt, daß eine Voraussetzung für das Gelingen der Reaktion die Möglichkeit des Monoadditionsproduktes **2** ist, die s-trans-Konformation



1 **2** **3**

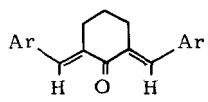
zu durchlaufen[1)]. Es lag nun nahe, in die weiteren Untersuchungen auch solche 1,4-Pentadien-3-one einzubeziehen, bei denen diese Möglichkeit auf Grund sterischer Fixierung nicht gegeben ist. Da die Isomerisierung s-cis ⇌ s-trans in **2** durch Rotation um die C-2/C-3-Bindung abläuft, mußten Verbindungen untersucht werden, in denen

* Meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme zum 65. Geburtstag gewidmet.

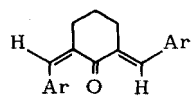
1 2. Mitt. H. H. Otto, Mh. Chem. im Druck
2 E.P. Kohler u. R.W. Helmkamp, J. Amer. chem. Soc. *46*, 1018 (1924).
3 H. H. Otto, Arch. Pharmaz. *305*, 913 (1972).

diese Rotation eingeschränkt oder ganz unterbunden ist. Das sollte entweder durch Einführung größerer Substituenten an C-1 und C-2 oder durch Einfügung der C-2/C-3-Bindung in ein Ringsystem möglich sein. Über Untersuchungen zum letzteren Fall soll hier berichtet werden. Dabei wurden zunächst als fixierte 1,4-Pentadien-3-one die 2,6-Diaryliden-cyclohexanone (**4**) verwendet. In ihnen ist sowohl die C-2/C-3 als auch die C-3/C-4-Bindung fixiert, so daß ein Übergang des Additionsproduktes in die s-trans-Konformation ausgeschlossen ist.

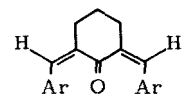
Für die Struktur von **4** sind 3 Möglichkeiten zu diskutieren und zwar die geometrischen Isomere **4A**, **4B** und **4C**.



4 A



4 B



4 C

Wie George und Roth[4] zeigen konnten, liegt das analoge 2,5-Dibenzylidencyclopentanon in den all-trans Form A vor[5]. Die gleiche Konfiguration ermittelten Huitric und Kumler[6] für **4** aus UV- und Dipol-Messungen. Sie läßt sich durch IR- und NMR-Spektroskopie belegen. So zeigen die IR-Spektren von **4** Werte um 60/cm für die Differenz zwischen Carbonyl- und Doppelbindungsabsorption, und das Intensitätsverhältnis dieser beiden Banden ist in allen Fällen kleiner als 1. Diese Daten bestätigen zusammen mit den stets negativen Verschiebungen des Resonanzsignals der olefinischen Protonen im NMR-Spektrum beim Übergang von D_6-Benzol zu Deuterochloroform als Lösungsmittel eine Strukturfestlegung im Sinne der Formel A (vgl. Tab. 1). Auffallend ist dabei, daß die gemessenen Resonanzwerte für die olefinischen Protonen (z.B.**4a** τ_{CDCl_3} = 2.07 ppm und $\tau_{C_6D_6}$ = 1.78 ppm) schlecht mit denen nach Literaturangaben[7] berechneten übereinstimmen (z.B. **4a** E-Konfiguration τ_H = 2.74 ppm, Z-Konfiguration τ_H = 2.85 ppm). Die Verbindungen stellen damit weitere Beispiele dar für die Tatsache, daß die Berechnung von Verschiebungswerten nach dem Additivitätsprinzip bei konjugierten Carbonylsystemen mit planarer Anordnung nicht möglich ist.[7]

Versetzt man eine Suspension von **4** in Methanol bei Siedetemperatur mit Cyanessigsäuremethylester **5** und katalytischen Mengen Methylat, so geht **4** bald in Lösung und die Mischung färbt sich intensiv gelb-orange. Beim Abkühlen bzw. Einengen bildet sich ein Niederschlag, der bei **4a** und **4c** aus 2 Substanzen besteht, in allen übrigen Fällen jedoch einheitlich ist. Eine Trennung ist durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol und Eisessig möglich. Aus den Analysendaten ergibt sich, daß das Hauptprodukt durch eine 1:1-Reaktion entstanden ist, während das nur in geringer Menge

4 H. George u. H. I. Roth, Tetrahedron (Letters London) *1971*, 4057. J. org. Chemistry *35*, 2849 (1970).

6 A.C. Huitric u. W.D. Kumler, J. Amer. chem. Soc. *78*, 614 (1956).

7 U.E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simon und S. Sternhell, Tetrahedron (London) *25*, 691, 2023 (1969).

Tabelle 1

Nr.	Schmp.[a]	Lit.	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=C}$	$\Delta\nu$	$J_{C=O/C=C}$	[b] $\tau_{C_6D_6}$	[b] τ_{CDCl_3}	$\Delta\tau$
4a	116–18 E	11	1665	1608	57	0.38	1.78	2.07	-0.29
4b	142–43ES	13	1662	1602	60	0.54	1.93	2.20	-0.27
4c	174–75ES	-	1665	1601	64	0.32	1.78	2.29	-0.51
4d	168–69 E	14	1662	1601	61	0.48	1.86	2.22	-0.36
4e	148–49 E	12	1669	1608	61	0.73	2.10	2.44	-0.34
4f	191–92 E	12	1668	1609	59	0.49	1.94		

a) umkristallisiert aus E = Eisessig, ES = Essigester
b) Resonanzsignale der olefinischen Protonen

anfallende Nebenprodukt unter Abspaltung von je 1 Mol Methanol und Wasserstoff gebildet sein muß. Durch geringfügige Variation der Reaktionsbedingungen war es im Falle von **4a** möglich, das nicht oxidierte Nebenprodukt zum alleinigen Hauptprodukt zu machen. Wie die Spektren zeigen, handelt es sich bei den 1:1-Produkten nicht, wie zunächst vermutet, um die Michael-Addukte **6**. Dagegen sprechen sowohl die IR- als auch die NMR-Spektren. Alle diese Produkte besitzen nämlich im IR keine Nitrilbande; dafür erkennt man u. a. zwei scharfe intensive Absorptionen bei etwa 3450 und 3340/cm, die einer Aminogruppe zugeordnet werden müssen; sowie zwei starke weitere Banden bei ca. 1680 und 1613/cm, von denen die zweite im C=C-Bindungsbereich liegt und auf Grund ihrer großen Intensität auf eine stark unsymmetrisch substituierte Doppelbindung hindeutet. In den NMR-Spektren (Tab. 2) findet sich u. a. ein olefinisches Proton (ca. τ = 3 ppm), welches Allylkopplung zeigt (J = 1.8 Hz), ein zum Aromaten α-ständiges Proton (ca. τ = 5.9 ppm), welches keine Kopplung zeigt, sowie ein breites Singulett bei etwa τ = 3.8 ppm, das auf Grund der Intensität (2 H) den Protonen der Aminogruppe zugeschrieben werden muß. Diese Daten zeigen, daß es sich bei den erhaltenen 1:1-Produkten nicht um die Additionsprodukte **6** handeln kann, sondern um die 2-Amino-3-methoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromenderivate **7**. Auffällig ist dabei die starke Verschiebung der Ester-carbonylschwingung von 1720/cm (α,β-unges. Ester) nach etwa 1680/cm. Sie steht jedoch im Einklang mit der in der Literatur[8] beschriebenen sehr niedrigen Wellenzahl der Nitrilschwingung in Enaminonitrilen und dürfte auch bei **7** auf die Enaminstruktur zurückzuführen sein.

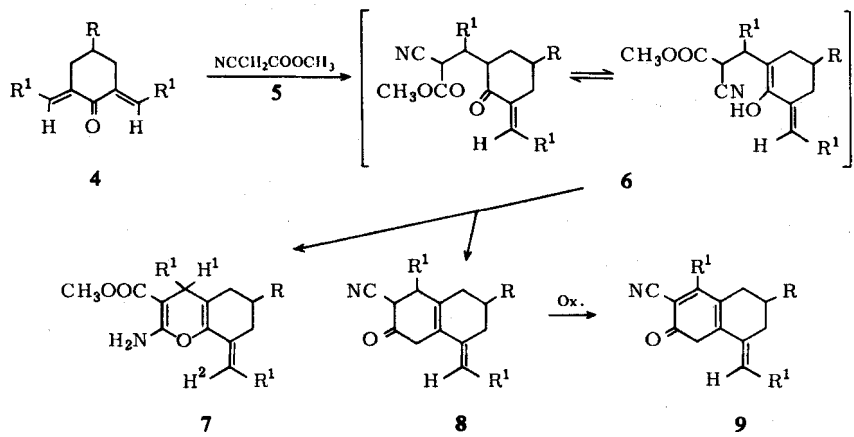
Die aus **4a** und **4c** erhaltenen Nebenprodukte besitzen dagegen eine konjugierte Nitrilgruppe (IR: 2210/cm) sowie einen α-Pyronring (IR: 1720, 1610/cm). Für diese wird daher die Tetrahydrocumarinstruktur **9** angenommen. In Übereinstimmung damit zeigen die NMR-Spektren dieser orange-rot gefärbten Verbindungen neben den

8 z.B. J.P. Schaefer u. J.J. Bloomfield in Organic Reactions Vol. 15, New York 1967, S. 28.

Tabelle 2: NMR-Spektren von 7 (τ ppm gegen TMS, $CDCl_3$)

	$-NH_2$	$-COOCH_3$	H^1	H^2	R^1	Cyclo-hex.	R
a	3.78	6.44	5.88	3.11	2.78s/2.71s	7.9m	–
b	3.80	6.43	5.88	3.14	2.75m	7.5m	9.23s
c	3.77	6.43	5.94	2.27	2,92m/6.20s/6.26s	7.5m	9.18s
d	3.80	6.45	5.94	3.16	2.88m/7.70s/7.74s	7.6m	–
e	3.70	6.45	5.90	3.16	2.77m	7.9m	–
f	3.60	6.42	5.70	3.02	2.17m	7.9m	–

Signalen der übrigen Substituenten und des alicyclischen Ringes nur ein olefinisches Proton bei $\tau\sim$ 2.4 ppm. Durch Oxidation mit Natriumnitrit in Eisessig läßt sich **9a** quantitativ aus dem Hexahydrocumarin **8a** gewinnen, in dessen NMR-Spektrum zusätzlich für die Protonen in 3- und 4-Stellung ein AB-System auftritt (τ_A=4.64 ppm, τ_B=5.85 ppm, J_{AB}= 7 Hz).



4 6 7 8 9

a) R = H- R^1 = Phenyl-
b) R = t-C_4H_9- R^1 = Phenyl-
c) R = t-C_4H_9- R^1 = 4-Methoxyphenyl-
d) R = H- R^1 = 4-Methylphenyl-
e) R = H- R^1 = 4-Chlorphenyl-
f) R = H- R^1 = 3-Nitrophenyl-

Das Entstehen von **7** und **9** bzw. **8** wird verständlich, wenn man als Zwischenprodukt der Reaktion das Michael-Addukt **6** annimmt. Aus diesem können durch intramolekulare Lactonbildung die Hexahydrocumarine **8** entstehen, die durch Oxidation in **9** übergehen. Unter den gewählten Bedingungen scheint jedoch ein nucleophiler Angriff der möglicherweise enolisierten Carbonyle an der Nitrilgruppe und damit die Entstehung der 2-Amino-3-methoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene **7** bevorzugt zu sein.

Verbindungen dieses Typs sind m. W. nicht beschrieben. Die nucleophile Addition einer Carbonyl- an eine Nitrilgruppe wurde zwar zur Darstellung von 5-Amino-oxazolen und Aminofuranen untersucht[9], als Folgereaktion bei Michael-Additionen wurde sie jedoch bisher nicht beobachtet. Während auch andere Nitrilgruppen enthaltende Methylenverbindungen, z. B. Malondinitril, ähnlich reagieren[10], scheinen an das aktivierte Doppelbindungssystem bestimmte Voraussetzungen gebunden zu sein[10].

Den Chemischen Werken Hüls sei für eine Sachspende gedankt.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmp. wurden im Linström-Block ermittelt und nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte in KBr mit einem Gerät Perkin-Elmer 257. Die quantitative Auswertung geschah durch Wägung der ausgeschnittenen Peaks. NMR-Spektren wurden mit einem Gerät Varian A 60 D, TMS als innerer Standard, Meßtemperatur etwa 40°, aufgenommen.

2,6-Diarylidencyclohexanone (4)

Darstellung entweder nach Weiss und Ebert[11] mit HCl, jedoch unter guter Kühlung oder nach Wallach[12] mit wässriger NaOH.

2-Amino-3-methoxycarbonyl-4-phenyl-8-benzyliden-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromen (7a)

Zu einer heißen Suspension von 5,5 g (0.02 M) **4a** in 100 ml Methanol gibt man unter Rühren 2,2 g (0.022 M) **5** und eine kleine Spatelspitze Natriummethylat. Bis zur klaren Lösung wird unter Rühren erwärmt. Dann kocht man 60 Min. am Rückfluß, läßt auf Raumtemperatur abkühlen, säuert mit HoAc an und versetzt langsam unter gutem Rühren mit Eis. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt und fraktioniert aus Eisessig umkristallisiert. Gesamtausbeute 7,0 g. Nach dem Fraktionieren 4,5 g **7a** 61 % d. Th. Schmp. 161 – 62° (Eisessig).

$C_{24}H_{23}NO_3$ (373,5)	Ber.:	C 77.19	H 6.21	N 3.75
	Gef.:	C 77.39	H 6.22	N 3.64

IR: 3475, 3345, 1675, 1613/cm

3-Cyano-4-phenyl-8-benzyliden-5,6,7,8-tetrahydrocumarin **9a**

Neben **7a** bei obigem Versuch. Ausbeute 800 mg. Schmp. 255 – 56° (Eisessig).

$C_{23}H_{17}NO_2$ (339.4)	Ber.:	C 81.40	H 5.05	N 4.13
	Gef.:	C 81.43	H 4.93	N 4.08

IR: 2205, 1721, 1650/cm NMR (τ): 2,31 breites s 1H, 2,8 m 10 H, 7,6 m 6H

9 A.I. Meyers u. J.C. Sircar in Chemistry of the cyano group ed. Z. Rapoport, Interscience Publishers London 1970, S. 406.
10 H.H. Otto unveröffentl. Versuche.
11 R. Weiss u. J. Ebert, Mh. Chem. *65*, 399, 404 (1935).
12 O. Wallach, Nachr. K. Ges. Wiss. Göttingen *1907*, 399, C. *1908* I, 639.

3-Cyano-4-phenyl-8-benzyliden-3,4,5,6,7,8-hexahydrocumarin **8a**

3 g Cyanessigsäureäthylester werden in 35 ml Äthanol zum Sieden erhitzt, dann mit einer Lösung von 0.7 g Natrium in 20 ml Äthanol versetzt. Nach 5 Min. wird zu der nicht mehr siedenden Lösung unter Rühren eine heiße Lösung von 8,1 g **4a** in 100 ml Äthanol gegeben. Nach 1 – 3 Min. erstarrt der Kolbeninhalt. Der Nd. wird nach dem Erkalten abgesaugt, in Wasser suspendiert, mit verd. HCl angesäuert, nach 2 Std. abgesaugt und aus Eisessig oder Methanol umkristallisiert. Schmp. 171 – 72°. Ausbeute: 7.9 g (89 % d. Th.).

$C_{23}H_{19}NO_2$ (341.4) Ber.: C 80.92 H 5.61 N 4.10
Gef.: C 80.65 H 5.53 N 4.06

IR: 2257, 1764/cm UV: λ_{max}^{MeOH} 288 nm (ϵ = 20100)
NMR: (τ) 2.55 m 10 H; 3.02 m 1 H; 4.64 d 1 H/5,85 d 1 H J = 7 Hz; 7.8 m 6 H (D_6-DMSO).

Oxidation von **8a** *zu* **9a**

3,4 g **8a** werden in 100 ml Eisessig suspendiert. Dazu gibt man unter Kühlung langsam eine konz. Lösung von 1.5 g $NaNO_2$. Nach 30 Min. bei Eiskühlung wird noch 24 Std. bei Raumtemp. gerührt. Dann wird vorsichtig mit Eis verdünnt, der Nd. abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute: 3,3 g (97 % d. Th.). Schmp. 255 – 56°. In Misch-Schmp., IR- und NMR-Spektrum mit **9a** (s.o.) identisch.

2-Amino-3-methoxycarbonyl-4-phenyl-6-tert. butyl-8-benzyliden-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromen **7b**

Analog **7a**. Die klare Lösung wird nach 30 Min. Sieden am Rückfluß und Erkalten am Rot.Verd. eingeengt. Schmp. 181 – 82° aus Methanol od. Eisessig. Ausbeute 7.6 g (88 % d. Th.).

$C_{28}H_{31}NO_3$ (429.6) Ber.: C 78.29 H 7.27 N 3.27
Gef.: C 78.44 H 7.47 N 3.39

M^+ 429 m/e IR: 3490, 3340, 1680, 1618/cm

2-Amino-3-methoxycarbonyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-tert. butyl-8-anisyliden-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromen **7c**

Analog **7a**. Aus der klaren Lösung kristallisiert **7c** beim 36 stdg. Stehen im Kühlschrank aus. Schmp. 161 – 62° aus Methanol. Ausbeute 5.9 g (60 % d. Th.).

$C_{30}H_{35}NO_5$ (489.6) Ber.: C 73.60 H 7.20 N 2.86
Gef.: C 74.10 H 7.18 N 2.75

IR: 3430, 3320, 1680, 1621/cm

3-Cyano-4-(4-methoxyphenyl)-6-tert.butyl-8-anisyliden-5,6,7,8-tetrahydrocumarin **9c**

Das Filtrat von **7c** wird am Rot.Verd. eingeengt. Der ölige Rückstand wird beim Anreiben mit Methanol kristallin. Schmp. 227 – 28° aus Eisessig. Ausbeute: 1.1 g (12 % d. Th.).

$C_{29}H_{29}NO_4$ (455.6) Ber.: C 76.46 H 6.41 N 3.07
Gef.: C 76.34 H 6.46 N 3.03

IR: 2208, 1718, 1609/cm NMR (τ ppm): 2,40 m 1 H; 2,8 m 8 H; 6,14 s 3 H;
6,16 s 3 H; 7,7 m 5 H; 9.15 s 9 H ($CDCl_3$).

2-Amino-3-methoxycarbonyl-4-(4-methylphenyl)-8-(4-methylbenzyliden)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromen **7d**

Analog **7b**. Schmp. 146 – 47° aus Methanol o. Eisessig. Ausbeute: 7.1 g (89 % d. Th.).

$C_{26}H_{27}NO_3$ (401.5) Ber.: C 77.78 H 6.78 N 3.49
Gef.: C 77.61 H 6.77 N 3.60

IR: 3460, 3310, 1679, 1601/cm

2-Amino-3-methoxycarbonyl-4-(4-chlorphenyl)-8-(4-chlorbenzyliden)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromen **7e**

Analog **7b**. Schmp. 172 – 73° aus Eisessig. Ausbeute: 7,7 g (88 % d. Th.).

$C_{24}H_{21}Cl_2NO_3$ (442.4) Ber.: C 65.17 H 4.79 Cl 16.03 N 3.17
Gef.: C 65.43 H 4.80 Cl 16.14 N 3.16

IR: 3470, 3330, 1678, 1613/cm

2-Amino-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-8-(3-nitrobenzyliden)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromen **7f**

Analog **7b**, jedoch 60 Min. Sieden am Rückfluß. Schmp. 176 – 77° aus Eisessig. Ausbeute 8,6 g (93 % d. Th.).

$C_{24}H_{21}N_3O_7$ (463.5) Ber.: C 62.20 H 4.56 N 9.07
Gef.: C 62.18 H 4.58 N 9.03

IR: 3390, 3285, 1673, 1609/cm

13 I.R. Bull, D.G. Hey, G.D. Meakins u. E.E. Richards, J. chem. Soc. (London), *1967 C*, 2077.
14 C.E. Garland u. E.E. Reich, J. Amer. chem. Soc. *47*, 2333 (1925)

Anschrift: Prof. Dr. H.-H. Otto, 355 Marburg, Marbacher Weg 6 [Ph 219]