

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 595–599 (1987)

Reaktionen an Heterocyclen mit 2-Acyl-2-propenon-Teilstruktur, 6. Mitt.¹⁾**Zur Synthese von 6-Oxo-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]chinolinen**

Dieter Heber

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstraße 76, 2300 Kiel

Eingegangen am 21. Juli 1986

Die 4-Chlor-2-oxo-2H-chromen-3-carboxaldehyde **1** und **2** reagieren mit den aromatischen Aminen **3** zu den 6-Oxo-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]chinolinen **6** und **7**, deren Struktur durch unabhängige Synthese – Vilsmeier-Reaktion der 4-Phenylaminocumarine **12** – gesichert wird.

Reactions on Heterocycles Containing 2-Acyl-2-propenone Structure, VI: A Novel Preparation of 6-Oxo-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]quinoline Derivatives

The 4-chloro-2-oxo-2H-chromene-3-carbaldehydes **1** and **2** react with aromatic amines **3** to the 6-oxo-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]quinolines **6** and **7** the structure of which is assured by an unambiguous synthesis – vilsmeier reaction of 4-phenylaminocoumarines **12**.

Bei Untersuchungen über die Reaktionen von Heterocyclen mit 2-Acyl-2-propenon-Teilstruktur gegenüber nucleophilen Reagentien sollen die 4-Chlorcumarin-3-carbaldehyde **1** und **2**²⁾ zur Synthese anellierter Cumarinderivate eingesetzt werden. So sind z. B. Benzopyrano[4,3-b]pyridine und Benzopyrano[3,4-d]isoxazole dargestellt worden^{1, 2)}. Da **1** und **2** α , β -ungesättigte Aldehyde sind, soll versucht werden, die Chinolinsynthese nach *Skraup* auf dieses System anzuwenden.

Die Umsetzung von **1** und **2** mit den aromatischen Aminen **3** und AlCl_3 im Molverhältnis 1:2:1 in THF führt über die nicht isolierbaren 4-Phenylaminocumarin-3-carbaldehyde **4** und **5** zu den schwach blau fluoreszierenden 6-Oxo-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]chinolinen **6** und **7**, die durch eine intensive Absorption der Lactongruppe bei 1745 cm^{-1} charakterisiert sind. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (F_3CCOOH) zeigen für das Chinolin-H **H-7** ein scharfes Singulett im Bereich von $\delta = 10.10\text{--}10.50\text{ ppm}$. Diese Daten reichen jedoch nicht zur Sicherung der Struktur, da sie auch mit den über die *Schiff'schen* Basen **8** und **9** gebildeten Benzopyranochinolinen **10** und **11** in Einklang zu bringen sind. Diese Reaktion sollte durch unabhängige Synthese auszuschließen sein, bei der die Lage des N festgelegt ist. Die *Vilsmeier*-Reaktion des 4-Phenylaminocumarins (**12a**), das aus 4-Hydroxycumarin und Anilin zugänglich ist³⁾, mit DMF/POCl_3 gibt bereits bei Raumtemp. Kristalle, die mit dem aus **1** und **3a** dargestellten **6a** identisch sind. Es gelingt selbst unter so milden Bedingungen nicht, das Intermediärprodukt **4a** zu isolieren.

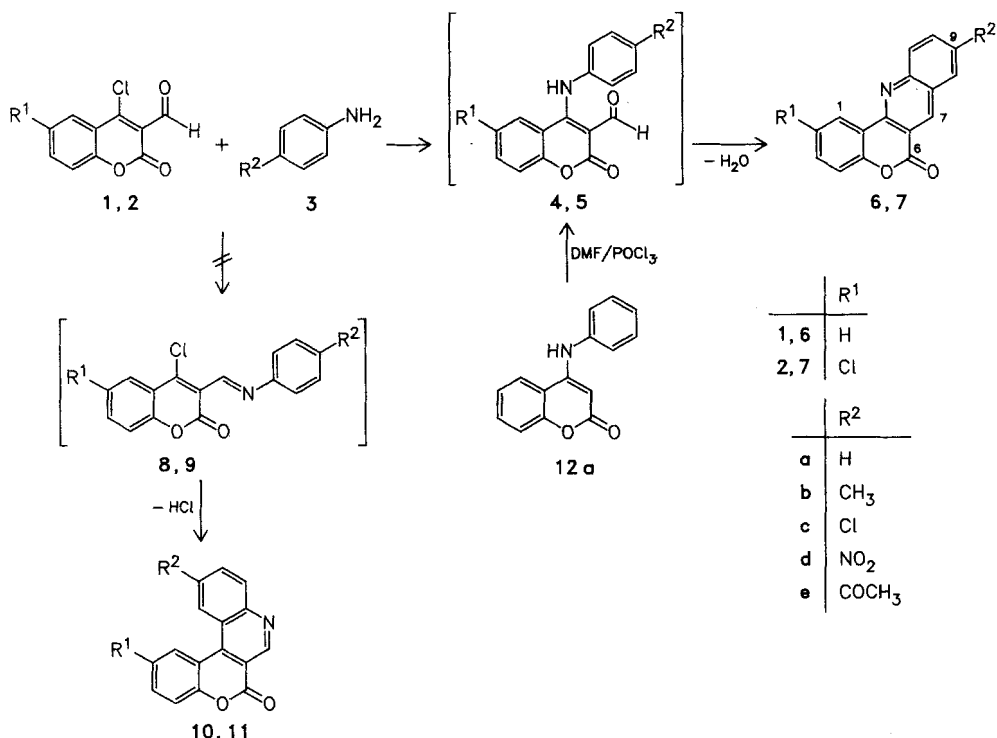


Abb. 1: Reaktionen der 4-Chlorcumarin-3-carboxaldehyde 1 und 2 mit den aromatischen Aminen 3

Die Umsetzung von 1 mit 3-Methylanilin (3f) kann durch elektrophilen Angriff der Aldehydfunktion an den o-Positionen zur Aminogruppe zu den Isomeren 6f und 6g führen (s. Abb. 2). Eine Entscheidung zwischen diesen Alternativen zugunsten von 6f läßt sich durch das ¹H-NMR-Spektrum treffen, das bei δ = 8.10 ppm ein Dublett mit J = 9.0 Hz und einer Allylkopplung von J = 2.0 Hz, das dem Chinolinproton H-9 zuzuordnen ist, ferner bei δ = 8.47 ppm ein Singulett für H-11 und bei δ = 8.53 ppm ein Dublett für H-8 zeigt. Für 6g würde im Bereich δ = 8.50 ppm anstelle des Singuletts ein Triplett für H-10 auftreten. Auch die Vilsmeier-Formylierung des 4-Aminocumarins 12f mit DMF/POCl₃ führt regiospezifisch durch Zyklisierung an der sterisch weniger behinderten p-Position zur Methylgruppe zum Chinolin 6f.

6-Oxo-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]chinolin (6a) ist zuerst von BUU-HOI⁴⁾ im Rahmen von Synthesen carcinogener Stickstoff-Verbindungen durch Ullmann-Fetvadjian-Kondensation⁵⁾ aus 4-Hydroxycumarin, Anilin und Paraformaldehyd dargestellt worden. Zwei andere Verfahren beruhen auf Reaktionen des 4-Hydroxycumarins mit 2-Nitro- bzw. 2-Aminobenzaldehyd-Derivaten^{6, 7)}. Hinsichtlich Reinheit der Produkte und Ausbeute ist die Vilsmeier-Formylierung von 4-Phenylaminocumarinen zur Darstellung von Benzopyrano[4,3-b]chinolinen allen bisher beschriebenen Verfahren überlegen.

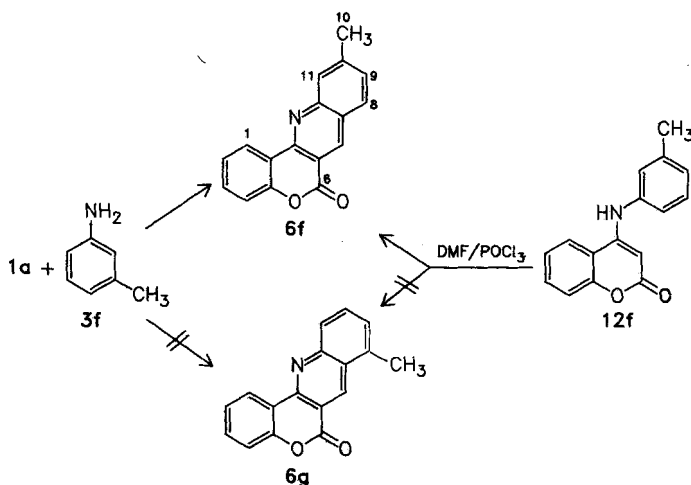


Abb. 2: Bildung der Benzopyranochinoline 6f und 6g

Experimenteller Teil

NMR-Daten: Varian-A 60-A (TMS inn. Stand.) δ (ppm). – IR-Spektren: Perkin-Elmer-Infracord 237. – Schmp.: Mettler FP 1. – Elementaranalysen: Fa. Ilse Beetz, 8640 Kronach.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 6-Oxo-6H-[1]benzopyran[4,3-b]chinoline 6 und 7

5 mmol Cumarin 1 bzw. 2 in 15 ml THF werden mit 10 mmol 3 und 5 mmol AlCl_3 versetzt. Man erhitzt 0.25 h unter Rückfluß und gießt anschließend auf 30 g Eis und 5 ml conc. HCl. Die farblosen Kristalle werden mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert.

6H-[1]Benzopyran[4,3-b]chinolin-6-on (6a)^{4,7)}

Aus 1 und 3a. Schmp. 235°. Ausb. 61 % d. Th. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_2$ (247.3) Ber. C 77.7 H 3.67 N 5.7 Gef. C 77.7 H 3.61 N 5.7.

9-Methyl-6H-[1]benzopyran[4,3-b]chinolin-6-on (6b)

Aus 1 und 3b. Schmp. 240°. Ausb. 66 % d. Th. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (261.3) Ber. C 78.2 H 4.24 N 5.4 Gef. C 77.2 H 4.05 N 5.5. – IR (KBr): 1740, 1600, 1460, 1190 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOH): δ (ppm) = 10.17 (s; 1 H, H-7), 8.87 (d; J = 8 Hz, 1 H, H-1), 8.33–8.62 (m; 3 H arom.), 7.70–8.25 (m; 3 H arom.), 2.89 (s; 3 H, CH_3).

9-Chlor-6H-[1]benzopyran[4,3-b]chinolin-6-on (6c)

Aus 1 und 3c. Schmp. 249°. Ausb. 78 % d. Th. $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{ClNO}_2$ (281.7) Ber. C 68.2 H 2.86 Cl 12.6 N 5.0 Gef. C 68.2 H 2.87 Cl 12.5 N 5.0. – IR (KBr): 1740, 1600, 1480, 1170 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOH): δ (ppm) = 10.17 (s; 1 H, H-7), 8.80 (d; J = 8 Hz, 1 H, H-1), 8.20–8.68 (m; 3 H arom.), 7.60–8.22 (m; 3 H arom.).

9-Nitro-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]chinolin-6-on (6d)

Aus **1** und **3d**. Schmp. 287°. Ausb. 52 % d. Th. $C_{16}H_8N_2O_4$ (292.3) Ber. C 65.8 H 2.76 N 9.6 Gef. C 65.8 H 2.74 N 9.5. – IR (KBr): 1730, 1610, 1345 cm^{-1} . – 1H -NMR (CF_3COOH): δ (ppm) = 10.53 (s; 1 H, H-7), 9.67 (d; J = 2 Hz, 1 H, H-8), 9.33 (dd; J = 10/2 Hz, 1 H, H-10), 8.99 (d; J = 10 Hz, 1 H, H-11), 8.97 (d; J = 8 Hz, 1 H, H-1), 7.72–8.50 (m; 3 H arom.).

9-Acetyl-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]chinolin-6-on (6e)

Aus **1** und **3e**. Schmp. 317°. Ausb. 57 % d. Th. $C_{18}H_{11}NO_3$ (289.3) Ber. C 74.7 H 3.83 N 4.8 Gef. C 74.6 H 3.86 N 4.9. – IR (KBr): 1740, 1690, 1610, 1465 cm^{-1} . – 1H -NMR (CF_3COOH): δ (ppm) = 10.50 (s; 1 H, H-7), 9.42 (d; J = 2 Hz, 1 H, H-8), 9.20 (dd; J = 10/2 Hz, 1 H, H-10), 8.72–9.10 (m; 2 H arom.), 7.70–8.46 (m; 3 H arom.), 3.05 (s; 3 H, $COCH_3$).

10-Methyl-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]chinolin-6-on (6f)

Aus **1** und **3f**. Schmp. 218°. Ausb. 65 % d. Th. $C_{17}H_{11}NO_2$ (261.3) Ber. C 78.2 H 4.24 N 5.4 Gef. C 78.2 H 4.22 N 5.5. – IR (KBr): 1740, 1605, 1180 cm^{-1} . – 1H -NMR (CF_3COOH): δ (ppm) = 10.17 (s; 1 H, H-7), 8.80 (d; J = 8 Hz, 1 H, H-1), 8.53 (d; J = 9 Hz, 1 H, H-8), 8.47 (s; 1 H, H-11), 8.10 (dd; J = 9/2 Hz, 1 H, H-9), 7.60–8.25 (m; 3 H arom.), 2.90 (s; 3 H, CH_3).

2-Chlor-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]chinolin-6-on (7a)

Aus **2** und **3a**. Schmp. 273°. Ausb. 48 % d. Th. $C_{16}H_8ClNO_2$ (281.7) Ber. C 68.2 H 2.86 Cl 12.6 N 5.0 Gef. C 68.2 H 2.78 Cl 12.5 N 5.0. – IR (KBr): 1745, 1605, 1185, 1010 cm^{-1} . – 1H -NMR (CF_3COOH): δ (ppm) = 10.30 (s; 1 H, H-7), 8.85 (d; J = 2.5 Hz, 1 H, H-1), 8.15–8.90 (m; 4 H arom.), 8.10 (dd; J = 9/2.5 Hz, 1 H, H-3), 7.72 (d; J = 9 Hz, 1 H, H-4).

2-Chlor-9-methyl-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]chinolin-6-on (7b)

Aus **2** und **3b**. Schmp. 280°. Ausb. 51 % d. Th. $C_{17}H_{10}ClNO_2$ (295.7) Ber. C 69.1 H 3.41 Cl 12.0 N 4.7 Gef. C 68.9 H 3.53 Cl 11.9 N 4.9. – IR (KBr): 1755, 1610, 1230, 1195 cm^{-1} . – 1H -NMR (CF_3COOH): δ (ppm) = 10.20 (s; 1 H, H-7), 8.80 (d; J = 3 Hz, 1 H, H-1), 8.30–8.65 (m; 3 H arom.), 8.07 (dd; J = 10/3 Hz, 1 H, H-3), 7.70 (d; J = 10 Hz, 1 H, H-4), 2.82 (s; 3 H, CH_3).

2,9-Dichlor-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]chinolin-6-on (7c)

Aus **2** und **3c**. Schmp. 271°. Ausb. 59 % d. Th. $C_{16}H_6Cl_2NO_2$ (316.1) Ber. C 60.8 H 2.23 Cl 22.4 N 4.4 Gef. C 60.8 H 2.34 Cl 22.4 N 4.6. – IR (KBr): 1755, 1605, 1230, 1180 cm^{-1} . – 1H -NMR (CF_3COOH): δ (ppm) = 10.23 (s; 1 H, H-7), 8.82 (d; J = 2.5 Hz, 1 H, H-1), 8.40–8.80 (m; 3 H arom.), 8.12 (dd; J = 9/2.5 Hz, 1 H, H-3), 7.72 (d; J = 9 Hz, 1 H, H-4).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Vilsmeier-Formylierung der Aminocumarine **12a und **12f**⁸⁾**

10 mMol **12** in 25 ml DMF werden unter Eiskühlung tropfenweise mit 2.5 g $POCl_3$ versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Danach gießt man auf Eis und filtriert die Kristalle ab. Die Identität dieser Verbindungen mit den aus **1** und **3** dargestellten **6** wird durch DC, Schmp. und IR-Spektren festgestellt.

6-Oxo-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]chinolin (6a)

Farblose Nadeln. Ausb. 89 % d. Th.

10-Methyl-6-oxo-6H-[1]benzopyrano[4,3-b]chinolin (6f)

Farblose Nadeln. Ausb. 86 % d. Th.

Literatur

- 1 S. Mitt.: Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 577 (1987).
- 2 S. Ranchandramurthy, V. Sundaramurthy und N. V. Subba Rao, Ind. J. Chem. 11, 854 (1973).
- 3 O. H. Hishmat, A.-K. M. Gohar und M. E. Wassef, Pharm. Acta Helv. 52, 252 (1977).
- 4 N. P. Buu-Hoi, M. Mangane und P. Jacquignon, J. Chem. Soc. C 1966, 50.
- 5 F. Ullmann und A. Fetvadjan, Chem. Ber. 36, 1029 (1903).
- 6 N. Mohanty, P. C. Rath und M. K. Rout, J. Indian Chem. Soc. 44, 1001 (1967).
- 7 K. Tabakovic, I. Tabakovic, M. Trkovnik, A. Juric und N. Trinajstic, J. Heterocycl. Chem. 17, 801 (1980).

[Ph 260]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 599–604 (1987)

Polyfunctionally Substituted Pyridines from Cyanoacetamide and Cyanoacetanilide

R. M. Mohareb*, A. Habashi, H. Z. Shams and S. M. Fahmy

Chemistry Department, Faculty of Science, Cairo University, Giza, Egypt

Chemistry Department, Faculty of Science, Helwan University, Egypt
Eingegangen am 11. August 1986

The polyfunctionally substituted pyridines **3a, b** obtained from cyanoacetamide and cyanoacetanilide are reactive reagents. They cyclize under acidic and basic conditions and react with electrophiles to yield a variety of compounds (Scheme 2).

Pyridine mit mehreren funktionellen Gruppen aus Cyanoacetamid und Cyanoacetanilid

Aus den im Titel genannten Verbindungen entstehen die sechsfach substituierte Pyridine **3a, b**, die sauer und basisch cyclisiert und mit Electrophilen umgesetzt werden (Schema 2).

In the course of a programme designed to investigate the efficiency of pyridine derivatives as antiulcer agents^{1–4}, we needed a simple synthesis of polyfunctionally substituted pyridines. This report concerns with the synthesis of such pyridine derivatives.

Cyanoacetamide (**1a**) and cyanoacetanilide (**1b**) reacted with malononitrile (**2**) in a molar ratio 1:2 to give pyridinyl acetamide and acetanilide derivatives **3a** and **3b**, respectively. Structures of **3a, b** were established based on IR- and ¹H-NMR spectra (see Experimental part). A logical mechanism for this reaction was based on dimerisation of malononitrile in basic medium to give **4**^{5,6}, followed by its reaction with **1a** and **1b** to give **3a** and **3b**, respectively. This sequence was confirmed via fusion of equimolar