

Kurzmitteilungen

Heterocyclen durch Michael-Reaktionen, 6. Mitt.¹⁾

Synthese von Benzo[h]chinolin-2-onen

Hans-Hartwig Otto* und Olaf Rinus

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, 355 Marburg/Lahn. Neue Anschrift: Pharmazeutisches Institut der Universität, Hermann-Herderstraße 9, D-7800 Freiburg i.Br.

Eingegangen am 8. Februar 1979

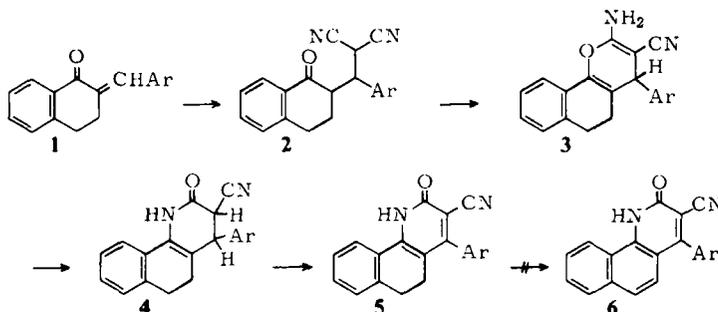
Aus 2-Aryliden-1-tetralonen **1** läßt sich in einfacher Reaktionsfolge mit Malonsäuredinitril das Benzo[h]chinolin-System aufbauen. Dabei ist das Michael Addukt **2** meist nicht isolierbar, vielmehr tritt sofort eine Cyclisierung zu den 4H-Naphtho[1.2-b]pyranen **3** ein, die unter den gewählten Bedingungen durch Alkoholat umgelagert werden können²⁾. Die in **3** enthaltene Enamino-nitril-pyran-Teilstruktur ist jedoch nicht nur durch Basen umzulagern, sondern ermöglicht als besonders reaktionsfähige Gruppierung eine Vielzahl weiterer Umsetzungen, von denen wir die Acetylierung mit nachfolgendem Ringschluß bereits beschrieben haben³⁾. Hier soll über das Verhalten von **3** bei der Behandlung mit Säuren berichtet werden.

Nach dem in Lit.²⁾ angegebenen Verfahren wurden zunächst aus den Arylidetetralonen⁴⁾ **1a–1h** die entsprechenden 4H-Naphtho[1.2-b]pyrane **3a–3h** erhalten, wobei auch die im Seitenring ortho-substituierten Produkte **3f** und **3g** in brauchbaren Ausbeuten gewonnen werden konnten, wogegen das Brom in der ortho-Stellung in **1h** die Ausbeute an **3h** auf etwa 5 % d.Th. abfallen läßt. Bei der Behandlung mit Säure – als am besten geeignet hat sich das Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine gut gekühlte ethanolische Suspension von **3** erwiesen – erhält man in einigermaßen befriedigenden Ausbeuten farblose kristalline Produkte, deren Spektren die durch eine säurekatalysierte Dimroth-Umlagerung⁵⁾ entstandene Hexahydro-benzo[h]chinolin-2-on-Struktur **4** bestätigen.

So findet man in den IR-Spektren (KBr) die NH-Schwingung zwischen 3250 und 3370 cm^{-1} , die Nitrilbande bei 2260 cm^{-1} und die Schwingung der Carbonylgruppe bei ca. 1700 cm^{-1} . Alle ¹H-NMR-Spektren zeigen neben den erwarteten Signalen der aromatischen und alicyclischen Protonen im Bereich von $\delta = 3.3$ bis 5.0 ppm ein AB-System mit einer Kopplungskonstanten $J_{AB} = 6-7$ Hz, welches den Protonen an C-3 und C-4 zugeordnet wird. Das Signal des NH erscheint konzentrationsabhängig als verbreitertes Singulett bei etwa $\delta = 10$ ppm. **4a** und **4b** sind im übrigen identisch mit den aus **1** und Cyanacetamid direkt gewonnenen Produkten³⁾.

Um Auskunft über die Dehydrierungsmöglichkeiten von **4** zu erhalten, haben wir an einzelnen Beispielen die Einwirkung verschiedener Oxidationsmittel untersucht. Dabei

ergab sich, daß ebenso wie mit Wasserstoffperoxid in ethanolischer Natronlauge oder in Eisessig³⁾ mit Natriumnitrit in Eisessig⁶⁾, mit elementarem Schwefel⁷⁾ oder mit Selenioxyd in wässrigem Dioxan⁸⁾ stets eine selektive Oxidation der Bindung C-3/C-4 zu den Tetrahydro-Derivaten **5** erreicht wurde. Eine vollständige Dehydrierung zum aromatischen System **6** war unter diesen Bedingungen nicht zu verwirklichen.



Ar = **a**: C₆H₅ **b**: 4-CH₃O-C₆H₄ **c**: 4-O₂N-C₆H₄ **d**: 4-Cl-C₆H₄ **e**: 4-H₃C-C₆H₄
f: 2-Cl-C₆H₄ **g**: 2-H₃C-C₆H₄ **h**: 2-Br-C₆H₄

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen vgl.³⁾

2-Amino-3-cyan-4-aryl-5,6-dihydro-4H-naphtho[1,2-b]pyrines **3f**, **3g** und **3h**

Darstellung analog²⁾ aus **1f**, **1g** bzw. **1h**, s. Tab. 1.

3-Cyan-4-aryl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-benzo[h]chinolin-2-one **4a-4f**

Allgemeine Vorschrift: 0,01 mol **3** werden in Ethanol suspendiert und auf etwa -10° abgekühlt. Man leitet trockenen Chlorwasserstoff ein, wobei die Substanz in Lösung geht. Der nach dem Einengen i. Vak. erhaltene Rückstand wird umkristallisiert. s. Tab. 2.

3-Cyan-4-aryl-1,2,5,6-tetrahydro-benzo[h]chinolin-2-one **5a-5g**

Die Oxidationen von **4** wurden analog den in lit.^{3,5-8)} angegebenen Vorschriften ausgeführt. s. Tab. 3.

Tab. 1: 2-Amino-3-cyan-4-aryl-5,6-dihydro-4H-naphtho[1,2-b]pyrines (**3**)

| Nr. | Schmp. ^{o*} | Ausb. % | IR (KBr, cm ⁻¹) | | | NMR (D ₆ -DMSO, ppm) | | Formel ^{**} | Mol.-Masse |
|------------|-----------------------|---------|-----------------------------|------|------------|---------------------------------|------|--|------------|
| | | | NH ₂ | CN | C=C | NH ₂ | H-4 | | |
| a-e | s. lit. ²⁾ | | | | | | | | |
| f | 218-220, M | 48 | 3490, 3320 | 2190 | 1695, 1645 | 6,89 | 4,68 | C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O | 334,8 |
| g | 210-212, C | 61 | 3480, 3320 | 2200 | 1690, 1645 | 6,73 | 4,40 | C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O | 314,4 |
| h | 216-218, C | 5 | 3490, 3320 | 2205 | 1695, 1650 | 6,83 | 4,63 | C ₂₀ H ₁₅ BrN ₂ O | 379,3 |

Tab. 2: 3-Cyan-4-aryl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-benzo[h]chinolin-2-one 4

| Nr. | Schmp. ^{o*} | Ausb. % | IR (KBr, cm ⁻¹) | | | NMR (D ₆ -DMSO, ppm) | | | J _{3,4} (Hz) | Formel**) | Mol.-Masse |
|-----|----------------------|---------|-----------------------------|------|------|---------------------------------|-----------|-----------|-----------------------|---|------------|
| | | | NH | CN | C=O | NH | H-3/H-4 | | | | |
| a | 243–245, vE | 60 | 3240 | 2260 | 1685 | 10,18 | 4,90/4,80 | 3,90/3,80 | 6 | C ₂₉ H ₁₆ N ₂ O | 300,4 |
| b | 215–217, vE | 76 | 3320 | 2260 | 1705 | 10,17 | 4,85/4,75 | 3,85/3,75 | 6 | C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₂ | 330,4 |
| c | 230–232, Ac | 74 | 3370 | 2260 | 1705 | 10,20 | 5,13/5,02 | 4,27/4,15 | 7 | C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ | 345,4 |
| d | 233–235, TP | 72 | 3360 | 2260 | 1700 | 10,23 | 4,97/4,85 | 4,00/3,88 | 7 | C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O | 334,8 |
| e | 228–230, TP | 35 | 3240 | 2260 | 1695 | 10,03 | 4,33/4,22 | 3,33/3,23 | 6 | C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O | 314,4 |
| f | 198–200, TP | 65 | 3350 | 2270 | 1710 | 10,27 | 5,10/4,98 | 4,57/4,45 | 7 | C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O | 334,8 |

Tab. 3: 3-Cyan-4-aryl-1,2,5,6-tetrahydro-benzo[h]chinolin-2-one 5

| Nr. | Schmp. ^{o*} | Oxid, Mittel***) | Ausb. % | IR (KBr, cm ⁻¹) | | Formel**) | Mol.-Masse |
|-----|----------------------|---|---------|-----------------------------|------|---|------------|
| | | | | CN | C=O | | |
| a | 336–338, E | SeO ₂ , S | 51 | 2220 | 1635 | C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O | 298,4 |
| b | 323–325, E | H ₂ O ₂ , NaNO ₂ , S | 60 | 2220 | 1640 | C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ | 328,4 |
| c | 298–300, E | S | 83 | 2220 | 1635 | C ₂₀ H ₁₃ N ₃ O ₃ | 343,4 |
| d | 328–330, E | SeO ₂ , H ₂ O ₂ | 52 | 2220 | 1635 | C ₂₀ H ₁₃ ClN ₂ O | 332,8 |
| f | 333–335, T | SeO ₂ | 34 | 2220 | 1630 | C ₂₀ H ₁₃ ClN ₂ O | 332,8 |
| g | 325–326, T | SeO ₂ | 49 | 2220 | 1640 | C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O | 312,4 |

Anmerkungen zu Tab. 1–3:

*) umkristallisiert aus: M = Methanol, C = Chloroform, vE = verd. Essigsäure, Ac = Aceton, TP = Tetrahydrofuran/Petrolether, E = Eisessig, T = Tetrahydrofuran;

***) alle Substanzen geben befriedigende Elementaranalysen;

****) auf das zuerst genannte Oxidationsmittel beziehen sich die folgenden Ausbeuten

Literatur

5. Mitt.: H.-H. Otto und H. Schmelz, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 478 (1979).
- H.-H. Otto, O. Rinus und H. Schmelz, Monatsh. Chem. 110, 115 (1979).
- H.-H. Otto und H. Schmelz, Monatsh. Chem. im Druck.
- W.S. Rapson und R.G. Shuttleworth, J. Chem. Soc. 1940, 636.
- M. Wahren, Z. Chem. 9, 241 (1969).
- L.F. Fieser und H. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Band 1, S. 1100, Wiley and Sons, New York 1967.
- Organicum, 11. Aufl., S. 411, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1972.
- G. Stein in Neuere Methoden der Präp. Organ. Chemie I, Verlag Chemie, Berlin 1943; R.A. Jerussi und D. Speyer, J. Org. Chem. 31, 3199 (1966).

[KPh 146]