

Über Reaktionen einiger halogenierter Heterocyclen und N-Oxide mit reaktiven Methylenverbindungen¹

Heterocyclen, 130. Mitt.

Von

Alfred Pollak, Branko Stanovnik, Miha Tišler und Janja Venetič-Fortuna

Aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Ljubljana, Jugoslawien

(Eingegangen am 23. Dezember 1974)

Heterocycles, CXXX.: Reactions of Some Halogenated Heterocycles and N-Oxides with Reactive Methylene Compounds

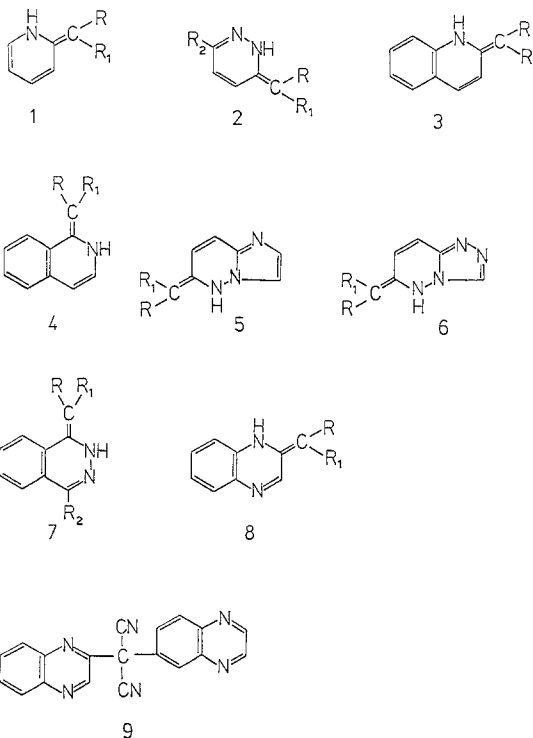
Reactions between some halogenated heterocycles and heterocyclic N-oxides with compounds containing reactive methylene groups are described and the structures of the products were studied.

Bekanntlich können heterocyclische N-Oxide mit reaktiven Methylenverbindungen in Anwesenheit von Essigsäureanhydrid alkyliert werden^{2, 3}. Die Reaktion verläuft durch Acylierung der N-Oxidgruppe, wobei nachfolgend der heteroaromatische Ring in einer nukleophilen Reaktionsstufe substituiert wird und gleichzeitig auch Desoxydation stattfindet. Alkylierte Heterocyclen sind auch durch Umsetzung der entsprechenden Halogenverbindungen mit Verbindungen mit reaktiven Methylengruppen erhältlich. Mehrere Beispiele sind aus der Chemie der Pyridine bekannt⁴. Da diese Reaktionen von weitem präparativen Interesse sind, haben wir beide Reaktionsweisen zur Herstellung der entsprechenden Methyliden-Heterocyclen (1—8) untersucht.

Malonsäuredinitril reagiert in Form seines Kaliumsalzes in Dimethylsulfoxid oder N,N-Dimethylformamid mit in ortho-Stellung zum Ringstickstoff halogenierten Heterocyclen unter Bildung entsprechender Dicyanmethyliden-Verbindungen. Ähnlich, jedoch mit besserer Ausbeute, reagieren auch einige heterocyclische N-Oxide in Anwesenheit von Essigsäureanhydrid.

Ganz analog können die N-Oxide mit 1,3-Indandion leicht zur Reaktion gebracht werden. Chinoxalin-N-oxid war ein Ausnahmefall,

wobei die Verbindung **9** durch Verknüpfung von zwei Chinoxalinresten in Stellungen 2 und 6 durch eine Dicyanmethylgruppe gebildet wurde. Zwecks Strukturuntersuchungen wurden noch Reaktionen mit einigen anderen reaktiven Methylenverbindungen durchgeführt. Die hergestellten Verbindungen sind in der Tab. 1 angeführt; die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der einzelnen Verbindungen sind aus der Tab. 2 ersichtlich.



Die Dicyanmethylen-Verbindungen **2** und **6** ($R = R_1 = \text{CN}$) konnten mittels 75proz. H_2O_2 in die entsprechenden Carbonsäuren übergeführt werden. Die Reaktion führt so zu den beiden bisher nicht beschriebenen heterocyclischen Säuren und stellt eine Möglichkeit zur Darstellung von auf üblichen Wegen schwer zugänglichen Säuren dar. Beim Dicyanmethylen-chinolin (**3**, $R = R_1 = \text{CN}$) wurde zwar auch die Seitenkette oxydiert, jedoch erfolgte zusätzlich noch N-Oxydation, so daß Chinolin-N-oxid-2-carbonsäure isoliert wurde.

Von besonderem Interesse schien uns die Struktur der Reaktionsprodukte. Im IR-Spektrum der Verbindung **3** ($R = R_1 = \text{CN}$) liegt das NH-Absorptionsband bei 3100 cm^{-1} . Nach D_2O -Austausch kann man an Stelle dieses Bandes eine ND-Absorption bei 2350 cm^{-1} be-

Tabelle I

Verb. Nr.	R	R ₁	R ₂	Methode der Dar- stellung	Schmp., °C	Formel	Analyse				Gef. H	N
							C	H	N	C		
1	CN	CN		A	260—265	C ₈ H ₅ N ₅	67,12	3,52	29,36	66,80	3,47	29,19
2	CN	CN	Cl	A	268—270	C ₇ H ₃ ClN ₄	47,08	1,69	31,38	47,24	1,75	31,34
2	CN	CN	OMe	B	270—273	C ₈ H ₆ N ₄ O	55,17	3,47	32,17	55,01	3,50	32,10
2	a	a	OMe	C	236—238	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃	66,13	3,96	11,02	65,98	3,98	10,99
2	CN	COOEt	OMe	D	194—198	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃	54,30	5,01	18,99	54,26	4,75	19,05
3	CN	CN		B ^b	> 300	C ₁₂ H ₇ N ₃	74,60	3,65	21,75	74,37	3,83	21,77
3	CN	COOEt		c	166—167	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	69,99	5,03	11,66	69,94	5,10	11,60
3	NO ₂	COOEt		c	124—126	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₄	59,99	4,65	10,77	59,34	4,51	11,08
3	a	a		C	238—240	C ₁₈ H ₁₁ NO ₃	79,11	4,06	5,13	78,85	3,88	4,83
3	PhCO	COOEt		D	122—123	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃	75,22	5,37	4,39	75,69	5,26	4,60
3	MeCO	COOEt		D	62—64	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃	70,02	5,13	5,13	69,61	5,59	5,46
4	CN	COOEt		D	139—140	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	69,99	5,03	11,66	69,70	5,31	11,55
4	CN	CN		B	274—276	C ₁₂ H ₇ N ₃	74,60	3,65	21,75	74,48	3,71	21,82
5	CN	CN		A	> 300	C ₉ H ₅ N ₅	59,01	2,75	38,24	59,16	3,12	38,23
6	CN	CN		A	> 300	C ₈ H ₆ N ₆	52,17	2,19	45,64	52,11	2,46	45,29
7	CN	CN	Cl	A	268—270	C ₁₁ H ₅ ClN ₄	57,68	2,21	24,52	57,95	2,58	24,23
7	CN	CN	OMe	B	273—275	C ₁₂ H ₈ N ₄ O	64,29	3,60	24,99	63,96	3,63	25,17
7	CN	COOEt	OMe	D	156—158	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃	61,98	4,83	15,49	61,93	4,79	15,46
7	NO ₂	COOEt	OMe	D	214—216	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₅	53,61	4,50	14,43	53,77	4,67	14,81
7	a	a	OMe	C	203—205	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₃	71,04	3,98	9,21	71,34	4,00	9,38
8	a	a		C	294—296	C ₁₇ H ₁₀ N ₂ O ₂	74,44	3,68	10,21	74,40	3,69	10,30

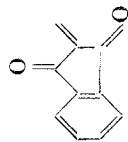
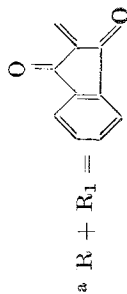
a R = R₁ =b Lit. ^a.c Lit. ^b.

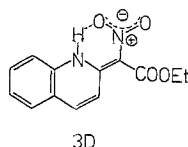
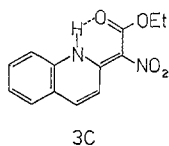
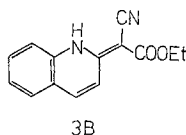
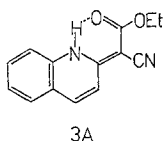
Tabelle 2. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten (in *DMSO-d₆*; **3E** und **3H** in *CF₃COOH*)

Verb. Nr.	R	R ₁	R ₂	Temp., °C	τ-Werte und J
1	CN	CN		25	3,08 (dd, H-3), 2,45 (ddd, H-4), 3,35 (deg dt, H-5), 2,35 (dd, H-6), — 2,5 (breit, NH); $J_{3,4} = 8,0$, $J_{3,5} = 1,5$, $J_{4,5} = 6,0$, $J_{4,6} = 1,5$, $J_{5,6} = 6,0$ Hz
2	CN	CN	Cl	25	2,55 (d, H-4), 3,57 (d, H-5), 2,15 (breiters, NH), $J_{4,5} = 9,0$ Hz
2	CN	CN	OMe	118	2,65 (d, H-4), 2,90 (d, H-5), 6,20 (s, OMe), $J_{4,5} = 9,0$ Hz
2	CN	COOEt	OMe	80	1,62 (d, H-4), 2,1 (d, H-5), 6,10 (s, OMe), 5,85 (q, CH ₂ CH ₃), 8,75 (t, CH ₂ CH ₃), $J_{4,5} = 9,0$, $J_{Et} = 7,2$ Hz
2		^a	OMe	118	1,26 (d, H-4), 2,60 (d, H-5), 6,05 (s, OMe), 2,48 (s, H-3', H-4', H-5', H-6'), $J_{4,5} = 9,0$ Hz
3	CN	CN		83	3,0 (d, H-3), 2,08 (d, H-4), 2,5 (m, H-5, H-6, H-7, H-8), 7,0 (breit, NH), $J_{3,4} = 9,2$ Hz
3		^a		124	1,70 (d, H-4), 2,3 (m, H-3, H-5, H-6, H-7, H-8), 2,5 (s, H-3', H-4', H-5', H-6'), 7,25 (breit, NH)
3	CN	COOEt		83	2,88 (d, H-3), 1,97 (d, H-4), 2,4 (m, H-5, H-6, H-7, H-8), 5,80 (q, CH ₂ CH ₃), 8,69 (t, CH ₂ CH ₃), 3,7 (breit, NH), $J_{3,4} = 9,2$, $J_{Et} = 7,5$ Hz
3C				25	2,75 (d, H-3), 1,8 (d, H-4), 2,3 (m, H-5, H-6, H-7, H-8), 5,67 (q, CH ₂ CH ₃), 8,62 (t, CH ₂ CH ₃), — 4,0 (breit, NH), $J_{3,4} = 9,0$, $J_{Et} = 7,2$ Hz
3D				25	1,57 (d, H-4), 2,3 (m, H-3, H-5, H-6, H-7, H-8), 5,65 (q, CH ₂ CH ₃), 8,70 (t, CH ₂ CH ₃), — 4,0 (breit, NH), $J_{3,4} = 8,2$, $J_{Et} = 7,2$ Hz
3E					2,00 (d, H-3), 0,97 (d, H-4), 1,9 (m, H-5, H-6, H-7, H-8), 5,65 (q, CH ₂ CH ₃), 8,72 (t, CH ₂ CH ₃), 3,15 (s, CH), $J_{3,4} = 8,2$ Hz
3FG				25	2,35 (d, H-3), 1,80 (d, H-4), 2,20 (m, H-5, H-6, H-7, H-8), 2,55 (s, Ph), 6,20 (q, CH ₂ CH ₃), 9,35 (t, CH ₂ CH ₃), $J_{3,4} = 9,0$, $J_{Et} = 7,2$ Hz
3H				25	0,85 (d, H-4), 1,90 (m, H-3, H-5, H-6, H-7, H-8), 2,60 (s, Ph), 5,40 (q, CH ₂ CH ₃), 8,60 (t, CH ₂ CH ₃), 3,20 (s, CH), $J_{3,4} = 8,2$, $J_{Et} = 7,2$ Hz

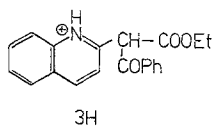
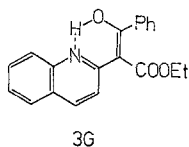
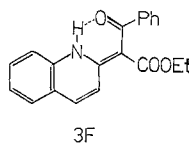
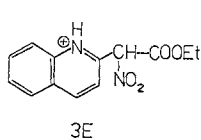
3	MeCO	COOEt	25	2,35 (d, H-3), 2,0 (d, H-4), 2,60 (m, H-5, H-6, H-7, H-8), 7,7 (s, MeCO), 5,82 (q, CH ₂ CH ₃), 8,70 (t, CH ₂ CH ₃), $J_{3,4} = 9,0$, $J_{Et} = 7,2$ Hz
4	CN	CN	25	2,56 (d, H-3), 2,98 (d, H-4), 2,3 (m, H-5, H-6, H-7), 1,15 (m, H-8), $J_{3,4} = 6,5$ Hz
4	CN	COOEt	25	2,08 (d, H-3), 2,76 (d, H-4), 2,2 (m, H-5, H-6, H-7), 0,75 (m, H-8), 5,70 (q, CH ₂ CH ₃), 8,68 (t, CH ₂ CH ₃), $J_{3,4} = 7,2$, $J_{Et} = 7,2$ Hz
5	CN	CN	25	1,88 (d, H-2), 1,65 (dd, H-3), 2,70 (d, H-7), 2,05 (dd, H-8), $J_{2,3} = 2,1$, $J_{3,8} = 0,7$, $J_{7,8} = 9,9$ Hz
6	CN	CN	25	0,25 (d, H-3), 2,75 (d, H-7), 2,02 (dd, H-8), $J_{3,8} = 0,6$, $J_{7,8} = 9,6$ Hz
7	CN	Cl	25	1,15 (m, H-8), 1,9 (m, H-5, H-6, H-7)
7	CN	OMe	112	1,10 (m, H-8), 2,0 (m, H-5, H-6, H-7), 5,98 (s, OMe)
7	CN	COOEt	102	0,90 (m, H-8), 2,10 (m, H-5, H-6, H-7), 6,01 (s, OMe), 5,85 (q, CH ₂ CH ₃), 8,75 (t, CH ₂ CH ₃), $J_{Et} = 7,2$ Hz
7	a	OMe	124	0,2 (m, H-8), 2,0 (m, H-5, H-6, H-7), 5,90 (s, OMe), 2,45 (s, H-3', H-4', H-5', H-6')
8	a		118	0,15 (s, H-3), 2,2 (m, H-5, H-6, H-7, H-8), 3,35 (s, H-3', H-4', H-5', H-6')



obachten. Dieser Befund weist auf die Methylenstruktur **3** im festen Zustand hin. Für das Reaktionsprodukt aus Chinolin-N-oxid und Cyanessigester⁵ wurde auf Grund der Analogie mit einem untersuchten verwandten Pyridin-Derivat⁶ vorausgesetzt, daß die Verbindung ausschließlich in der Form **3 A** vorliegt. Tatsächlich kann auf Grund des NMR-Spektrums bewiesen werden, daß diese Verbindung in *DMSO* bei 83° der Formel **3 A** entspricht. In einem Lösungsmittelgemisch von Dimethylsulfoxid und Trifluoressigsäure (2 : 1) konnten wir jedoch bei Zimmertemperatur beobachten, daß das Doublett für H-3 aufgespalten wird und daß auf Grund des NMR-Spektrums ein Gemisch der Formen **3 A** und **3 B** im Verhältnis 1 : 1 vorliegt.



Bei der analogen Nitroverbindung konnten wir feststellen, daß bei Zimmertemperatur in Dimethylsulfoxid beide Isomeren, **3 C** und **3 D**, ungefähr im Verhältnis 3 : 2 vorliegen. In diesem Falle besteht die zusätzliche Möglichkeit einer Wasserstoffbindung mit der Nitro-



gruppe. In einer stark sauren Lösung, in Trifluoressigsäure, hat bei Raumtemperatur die Verbindung aber die isomere Formel **3 E**. Die

Konstitution dieses protonierten Alkylchinolin-Derivates ist durch spektrale Daten (im NMR: Singulett für CH bei $\tau = 3,15$) gesichert.

Im Falle des Reaktionsproduktes aus Chinolin-N-oxid und Benzoylessigester, **3 F**, schließt das NMR die alternative tautomere Enol-Form **3 G** in einer Lösung von Dimethylsulfoxid nicht aus. Wenn in Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur gelöst, wird die Verbindung protoniert und bei der Gleichgewichtseinstellung liegen die Formen **3 F** (oder **3 G**) und **3 H** in einem Verhältnis von 2 : 1 vor. Sämtliche andere Verbindungen liegen in Dimethylsulfoxid ausschließlich in einer **3 A**-analogen Methyliden-Form vor, wobei die Wasserstoffbindung ermöglicht ist.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroschmelzpunktapparat nach *Kofler* bestimmt. Die IR-Spektren wurden auf einem Infracord Modell 137 Spektrophotometer und die NMR-Spektren mit Hilfe eines JEOL JNM-C-60 HL-Spektrometers bestimmt. Massenspektren wurden auf einem Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6 L-Massenspektrometer aufgenommen.

A. Allgemeine Methode zur Herstellung von Dicyanmethyliden-substituierten Heterocyclen aus halogenierten Heterocyclen und Malonsäuredinitril

Eine Lösung von 0,01 Mol (0,7 g) Malonsäuredinitril in 25 ml *DMSO* oder *DMF* wurde mit einer Lösung von 0,56 g KOH in 2 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird so lange geschüttelt, bis alles gelöst ist. Danach erhitzt man mit 0,05 Mol der entsprechenden chlor- oder brom-substituierten heterocyclischen Verbindung 4 Stdn. auf 80°. Nach Abkühlen gießt man auf Eis, filtriert und kristallisiert aus Toluol und *DMF* um; Ausb. 50–60%.

B. Allgemeine Methode zur Herstellung von Dicyanmethyliden-substituierten Heterocyclen aus heterocyclischen N-Oxiden und Malonsäuredinitril

Unter Rührung wurden 0,01 Mol Malonsäuredinitril, gekühlt auf 0°, mit 0,01 Mol des entsprechenden N-Oxids in 3–5 ml *Ac*₂O versetzt. Nach kurzer Zeit schieden sich die Kristalle der Produkte aus und das Reaktionsgemisch wurde noch 5 Stdn. bei 0° gelassen. (Im Falle von 3-Methoxypyridazin-1-oxid und 4-Methoxyphthalazin-2-oxid wurde das Reaktionsgemisch 7 Stdn. bzw. 1 Stde. auf 40° erhitzt.) Die erhaltenen Verbindungen wurden aus Eisessig oder Methanol umkristallisiert; Ausb. 70–80° (im Falle von 4-Methoxyphthalazin-2-oxid nur 20%).

C. Allgemeine Methode zur Umsetzung von heterocyclischen N-Oxiden mit 1,3-Indandion

Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 0,01 Mol des entsprechenden N-Oxids in 3–5 ml *Ac*₂O wurde 0,01 Mol 1,3-Indandion zugefügt. Nach kurzer Zeit fielen rote Kristalle aus, die nach 30 Min. abfiltriert, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert wurden; Ausb. 70–75% d. Th.

D. *Allgemeine Methode zur Umsetzung von heterocyclischen N-Oxiden mit β -Ketoestern und verwandten Verbindungen*

Ein Gemisch von 0,01 Mol des entsprechenden N-Oxids, 4 g Ac_2O und 0,01 Mol der reaktiven Methylenverbindung wurde 4 bis 9 Stdn. (im Falle von Benzoylessigsäureäthylester 24 Stdn.) auf 40° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vak. abdestilliert, der Rückstand in Methanol gelöst; nach Stehen im Eis wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

1. *2'-Chinoxalyl-dicyanmethylen-6-chinoxalin (9)*

Ein Gemisch aus 1,46 g Chinoxalin-N-oxid, 5 g Ac_2O und 0,7 g Malonsäuredinitril wurde 5 Stdn. auf 40° erhitzt. Überschüss. Ac_2O wurde im Vak. abdestilliert und der Rückstand in Äthanol gelöst. Die Kristalle wurden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 178°, Ausb. 20% d. Th.

MS: $M^+ = 322$.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): $\tau = 1,18$ (s, H-2, H-3), 0,96 (s, H-3'), 1,55 (d, H-5), 2,0 (m, H-7, H-8, H-5' H-6', H-7', H-8'), $J_{5,7} = 2$ Hz.

$C_{19}H_{10}N_6$. Ber. C 70,77, H 3,13, N 26,07.

Gef. C 70,31, H 3,37, N 25,69.

2. *6-Methoxy-pyridazin-3-carbonsäure*

0,53 g 6-Methoxy-3(2H)dicyanmethylidenpyridazin (**2**, $R = R_1 = CN$, $R_2 = OMe$), 3,4 g KOH und 1 ml 75proz. H_2O_2 wurden in Methanol gelöst und das Reaktionsgemisch bei Raumtemp. 24 Stdn. stehengelassen. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst und auf pH = 1 angesäuert. Die ausgeschiedene Verbindung wurde aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 160—163°, Ausb. 28% d. Th.

NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$): $\tau = 1,93$ (d, H-4), 2,70 (d, H-5), 5,90 (s, OMe).

$C_6H_6N_2O_3$. Ber. C 46,76, H 3,92, N 18,18.

Gef. C 46,68, H 3,90, N 18,11.

Analog wurden noch folgende Verbindungen hergestellt:

Chinolin-N-oxid-2-carbonsäure, in 25% Ausb., Schmp. 174—175° (aus Methanol) (Lit. ^{7, 8} gibt Schmp. 167° an).

MS: $M^+ = 189$.

NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$, 83°): $\tau = 1,80$ (m, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8).

$C_{10}H_7NO_3$. Ber. C 63,49, H 3,73. Gef. C 63,37, H 3,64.

s-Triazolo[4,3-b]pyridazin-6-carbonsäure, Schmp. 289—291°.

NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$, 126°): $\tau = 0,38$ (d, H-3), 2,36 (d, H-7), 1,58 (dd, H-8), 0,2 (breit, OH), $J_{3,8} = 0,8$, $J_{7,8} = 9,0$ Hz.

$C_6H_4N_4O_2$. Ber. C 43,91, H 2,46, N 34,14.

Gef. C 44,25, H 2,78, N 34,21.

Die Säure wurde in ihren Methylester in der üblichen Weise übergeführt; Schmp. 211—213°.

NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$, 115°): $\tau = 0,52$ (d, H-3), 2,25 (d, H-7), 1,52 (dd, H-8), 6,03 (s, Me), $J_{3,8} = 0,8$, $J_{7,8} = 9,0$ Hz.

$C_7H_6N_4O_2$. Ber. C 47,19, H 3,39, N 31,45.

Gef. C 47,32, H 3,49, N 31,62.

Literatur

- ¹ Pyridazine, 26. Mitt.
- ² *E. Ochiai*, Aromatic Amine Oxides, S. 299. Amsterdam: Elsevier. 1967.
- ³ *A. R. Katritzky* und *J. M. Lagowski*, Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides, S. 313. New York: Chapman Hall. 1971.
- ⁴ *E. Klingsberg*, Pyridine and Its Derivatives, Pt. 2., S. 356. New York: Interscience. 1961.
- ⁵ *M. Hamana* und *M. Yamazaki*, Chem. Pharm. Bull. **11**, 415 (1963).
- ⁶ *J. E. Douglass* und *J. M. Wesolsky*, J. Org. Chem. **36**, 1165 (1971).
- ⁷ *G. Heller* und *A. Sourlis*, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 2692 (1908).
- ⁸ *J. Meisenheimer* und *E. Stotz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2334 (1925).
- ⁹ *M. Hamana* und *M. Yamazaki*, Chem. Pharm. Bull. **11**, 411 (1963).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. M. Tišler
Laboratorium für organische Chemie
Universität Ljubljana
P. O. B. 537
YU-61001 Ljubljana
Jugoslawien