

Ringerweiterungen an Benzochinol-acetaten, 2. Mitt.¹:

Synthese von Troponen aus Benzochinolacetaten; β -Alkylierung des o-Acetoxy-cyclohexadienonsystems; Herstellung von 2-Aminotroponen

Von

E. Zbiral, F. Takacs und F. Wessely

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 21. Jänner 1964)

Ausgehend von Phenolen bestimmter Konstitution kann man mit Hilfe der o-Benzochinol-acetate durch Ringerweiterung mit Diazomethan—Bortrifluorid zu Troponen mit derselben Substituentenfolge gelangen¹. Als Nebenprodukte treten die in Stellung 5 methylierten Chinolacetate und Tropone auf. Durch Variation der Substituenten in Stellung 1 und 5 des o-Cyclohexadienon-systems ist es möglich, die Ringerweiterung oder die Methylierung in Position 5 zur Hauptreaktion zu machen.

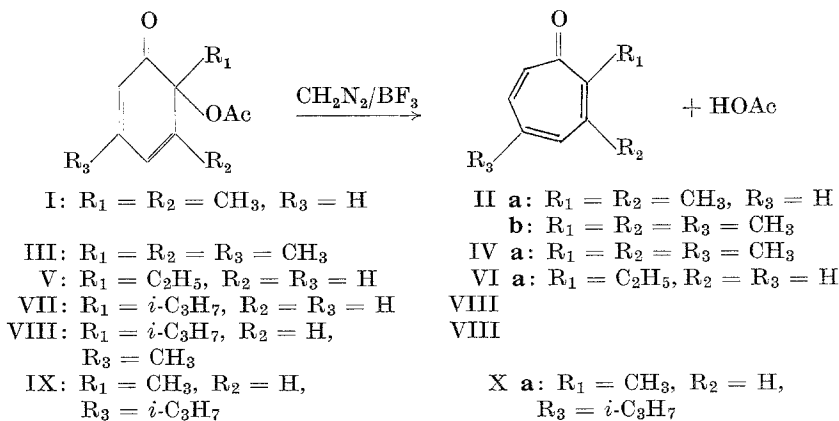
Einwirkung von Hydrazinhydrat auf das Tropon liefert ein Gemisch aus 2-Amino- und 2-Hydrazinotropon. Hydrogenolyse der Hydrazinoverbindung mit *Raney*-Nickel gibt in guter Ausbeute die Aminoverbindung.

In Fortführung einer älteren Arbeit¹ wurde die Einwirkung von Diazomethan/Bortrifluoridätherat auf o-Acetoxy-cyclohexadienone mit Methyl-, Äthyl- und Isopropylgruppen in bestimmten Positionen untersucht.

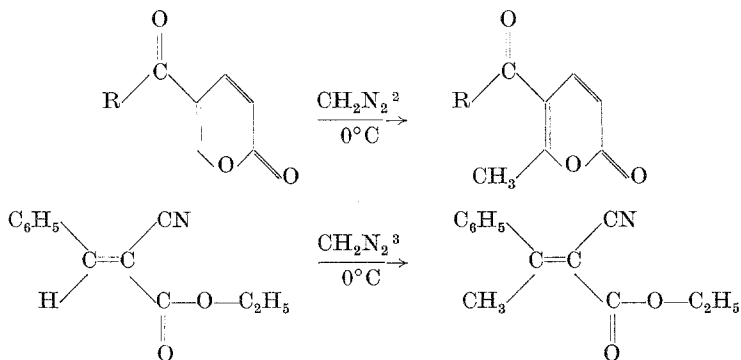
Die Einwirkung von Diazomethan/Bortrifluorid auf die Stoffe I, III und V verlief unter den bisherigen Bedingungen vollkommen analog zu ¹; es wurde bei I ein Gemisch der Tropone II **a** und **b** erhalten.

Behandelte man jedoch das 2-Isopropyl-o-chinolacetat VII genauso mit $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{BF}_3$, so konnte auch nach vielen Versuchen kein Tropon isoliert werden. Hingegen erhielt man in hoher Ausbeute das in Stellung

¹ 1. Mitt.: E. Zbiral, J. Jaz und F. Wessely, *Mh. Chem.* **92**, 1155 (1961).



5 methylierte Produkt VIII. Die Alkylierung — sonst nur eine Nebenreaktion — wird hier zur Hauptreaktion. Man kann die Reaktion in diesem Fall als eine β -Alkylierung bezeichnen. Andere Beispiele für eine Alkylierung mit Diazomethan in β -Stellung eines Dienonsystems sind bereits beschrieben:



Behandelt man VIII, wie oben beschrieben, so gewinnt man unumgesetztes Ausgangsmaterial zurück; Tropon konnte nicht gefunden werden.

Die Verbindung IX, in der die Stellungen der Methyl- und Isopropylgruppe vertauscht sind, liefert bei Einwirkung von $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{BF}_3$ die bis jetzt höchsten Ausbeuten an Tropon (X a, 42%).

Wir besitzen im gegenwärtigen Zeitpunkt keine geschlossene Vorstellung, wie wir diese interessanten Beobachtungen deuten können.

Die Einführung einer Aminogruppe in die Stellung 2 eines Tropons mittels hochprozentiger Hydrazinhydratlösung ist eine dieser Stoff-

² J. Fried und R. C. Elderfield, J. Org. Chem. **6**, 577 (1941).

³ F. D. Popp und A. Catala, J. Org. Chem. **26**, 2738 (1961).

klasse eigentümliche Reaktion¹². Neben der Aminoverbindung entsteht aber auch das entsprechende Hydrazinderivat¹.

Ausgehend von 2,3-Dimethyltropon (II a und II b) wurde ein Gemisch von 2-Hydrazino-6,7-dimethyltropon (XI a) und 2-Amino-6,7-dimethyltropon (XII a) erhalten.

Der scharfe Schmelzpunkt der Produkte XI a und XII a zeigt an, daß das isomere Tropon II b nur zu einem geringen Teil im verwandten Ausgangsmaterial vorhanden war. (Vgl. auch ¹.)

Die Hydrazinverbindung kann leicht durch Hydrogenolyse (Raney-Nickel/Äthanol) in die Aminoverbindung umgewandelt werden, ohne daß der Troponkern angegriffen wird.

So liefert XI a die Verbindung XII a, während 2-Hydrazino-7-methyltropon (XIII a¹) das entsprechende 2-Amino-7-methyl-derivat XIV a gibt.

Die UV-Spektren der erhaltenen 2-Amino-tropone stehen in guter Übereinstimmung mit denen der Literatur¹⁴ (Abb. 1).

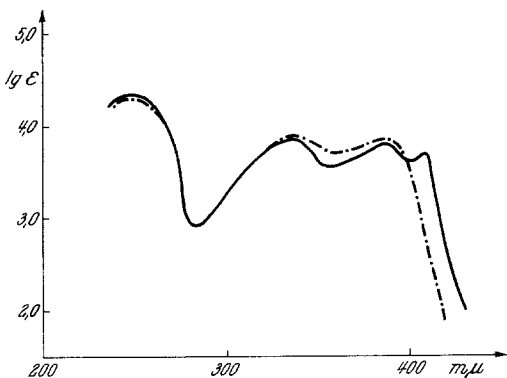


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren in Isoocta.
--- Substanz XIV a, — Substanz XII a

Experimenteller Teil*

Allgemeine Arbeitsvorschriften

a) Einwirkung von Diazomethan/Bortrifluorid auf o-Benzochinol-acetate

Zu 150 ml absol. Äther, in dem 0,03 Mol des entsprechenden o-Benzochinol-acetates und 0,015 Mol $\text{BF}_3 \cdot (\text{CH}_3)_2\text{O}$ gelöst sind, läßt man 0,6 Mol einer äther. CH_2N_2 -Lösung (hergestellt nach ⁴) — nach guter Trocknung über KOH — langsam unter gutem Rühren bei einer Temp. von -20° bis -10°C zufließen. N_2 entweicht und es kommt zu einer starken Abscheidung von Polymethylen, nach dessen Filtration das BF_3 durch Ausschütteln mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung entfernt wird. Die getrocknete Ätherlösung wird abgedampft, der Rückstand im Kugelrohr bei $60-70^\circ\text{C}$ und 0,001 Torr destilliert; es bleibt nur wenig Harz zurück. Aus dem öligen Destillat läßt sich unverändertes Chinolacetat durch Animpfen und Kristallisation entfernen. Das so erhaltene Öl wurde weiter verarbeitet.

* Sämtliche Schmp.-Bestimmungen wurden im Kofler-Apparat (Thermometerablesung), sämtliche Destillationen im Kugelrohr ausgeführt. Die angegebenen Temp. sind Luftbadtemp.

Nähere Ausführung und exper. Details: F. Takacs, Dissertat., Univ. Wien 1964.

⁴ L. Gattermann, Die Praxis des Organischen Chemikers, 34. Aufl., S. 235.

b) *Saure Verseifung des Öls*

Das nach der Abtrennung des Chinolacetates erhaltene Öl verseift man mit einer Mischung von 20 ml Äthanol und 50 ml 30proz. Schwefelsäure unter Rückfluß innerhalb einer Stunde, verdünnt mit Wasser und stellt mittels Na_2CO_3 und NaOH auf $\text{pH} = 10$ ein. Die Abtrennung der nicht-phenolischen Reaktionsprodukte erfolgt durch Extraktion mit Äther. Gutes Trocknen der äther. Phase, Eindampfen und Kugelrohrdestillation bei $50\text{--}70^\circ\text{C}/0,001$ Torr vervollständigt die Isolierung des rohen Tropone.

Aus dem IR- und UV-Spektrum sowie aus dem Dünnschichtchromatogramm kann qualitativ sowie quantitativ auf das Vorliegen von Tropon geschlossen werden.

c) *Abtrennung der Tropone als Pikrate*

Als aromatische Systeme geben Tropone mit nicht zu sehr verzweigten Seitenketten leicht Molekülverbindungen. Diese Eigenschaft dient zur Abtrennung von anderen Begleitstoffen.

Zu diesem Zweck löst man das Öl in wenig Äther, gibt eine bei Zimmertemp. gesättigte äther. Pikrinsäurelösung hinzu und kühlt auf -70°C ab. Die Ausbeuten (Tabelle) geben die Menge an Tropon — bezogen auf eingesetztes Chinolacetat — an, die man aus der Pikratfällung errechnen kann.

d) *Zerlegung der Pikrate*

Zur Molekülverbindung gibt man die ber. Menge $n\text{-NaOH}$ hinzu, extrahiert die alkal. Lösung mit Äther und isoliert das Tropon durch Kugelrohrdestillation. Die meist wasserhellen Öle sind laut Analyse, Dünnschichtchromatographie, IR- und UV-Spektrum einheitliche Tropone.

e) *Dünnschichtchromatographischer Nachweis und Reinigung der Tropone⁵*

Diese Stoffe können auf Kieselgel-Schichten (0,3 mm, bei 120°C aktiviert), die einen Leuchtstoff der Fa. Merck enthalten, der bei Einstrahlung der kurzwelligen Hg-Linie fluoresziert, im aufsteigenden Verfahren mit dem Laufmittel Chloroform/Methanol = 95/5 (CHCl_3 im Dunkeln über ge- glühtem Kaliumcarbonat aufbewahren) oder Benzol/Essigester = 1/1 von den übrigen Verbindungen abgetrennt werden.

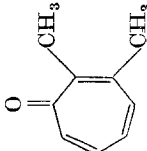
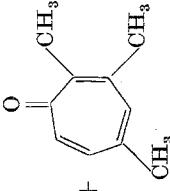
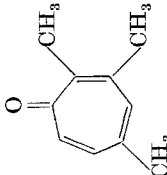
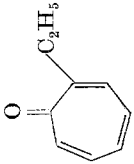
Die Lokalisierung der Substanz auf der Dünnschichtplatte wird durch einen dunklen Fleck an der sonst fluoreszierenden Schicht festgestellt, ferner gibt sie eine spezifische Verbindung mit Jod⁶: Mit 0,5proz. Jodlösung in CHCl_3 besprüht, geben Tropone eine charakteristische, unbeständige gelbbraune Farbreaktion.

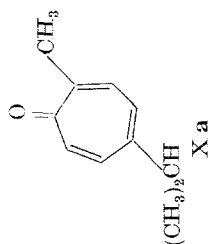
Verbindung IV a wurde nach Fällung des Pikrats und dessen Zersetzung für ein UV-Spektrum weiter gereinigt. Zu diesem Zweck wurden 60 mg auf einer präparativen Dünnschichtplatte von 1 mm Schichtdicke (Material SiHF_{254} — Merck —, aktiviert 2 Stdn. bei 130°C) aufgetragen. Im aufsteigenden Verfahren wurde zweimal mit Benzol/Essigester = 1/1 chromatographiert. Die Verbindung konnte im kurzwelligen UV-Licht durch

⁵ K. Randerath, Dünnschichtchromatographie, Verlag Chemie 1962; E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, Springer-Verlag, 1962.

⁶ Ju. G. Borod'ko und Ja. K. Syrkin, J. Strukt. Chim. [russ.] 2, 480 (1961).

Tabelle 1. Eigenschaften der isolierten Tropone

Verbindung	Siedep. °C/Torr	Tropen, Schmp. °C	Aush., % d. Th.	Schmp. der Molekül- verbindung, °C	Analyse der Molekülverbindung
 II a +  II b	50—60/0,001	52—56 ^s	6,8	103—125** (Pikrat)	$C_9H_{10}O \cdot C_6H_3N_3O_7$ * Ber. C 49,59, H 3,61. Gef. C 49,32, H 3,84.
 IV a	60—75/0,001	—	6,7	117—118 (Pikrat)	$C_{10}H_{12}O \cdot C_6H_3N_3O_7$. Ber. C 50,93, H 4,01. Gef. C 51,01, H 4,10.
 VI a	50—60/0,001	—	2,1 (7,5 aus dem IR)	114—116 (Pikrat)	$C_9H_{10}O \cdot C_6H_3N_3O_7$. Ber. C 49,59, H 3,61, N 11,57. Gef. C 49,83, H 3,99, N 11,49.



60—75/0,001

42

99—102
(Pikrat)
 $C_{11}H_{14}O \cdot C_6H_3N_3O_7$
 Ber. C 52,17, H 4,38, N 10,74,
 Gef. C 52,32, H 4,43, N 10,41.
129—131
(Styphnat)
 $C_{11}H_{14}O \cdot C_6H_3N_3O_8$
 Ber. N 10,05. Gef. N 9,89.

* Die Analysen sind auf die im Gemisch als Hauptprodukt vorliegende Verbindung II a berechnet.
 ** Das Schmelzintervall zeigt das Vorliegen der Verbindung II b neben II a als Hauptprodukt an. (Siehe auch ⁹).

⁸ T. Saito, Nippon Kagaku Zasshi **80**, 1349 (1959), gibt Schmp. 58—59°C.

ihre charakteristische Löschung der Fluoreszenz der Kieselgel-Schicht sichtbar gemacht werden. Die betreffende Zone wurde auf der Glassinternutsche mit Äther eluiert. Zweimalige Kugelrohrdestillation bei 65—75°C/0,001 Torr vervollständigte die Isolierung und Reinigung der Verbindung IV a, Ausb. 55 mg. Dünnschichtchromatogramme bewiesen die Einheitlichkeit der Verbindung. Ein UV-Spektrum in *n*-Hexan lieferte eine Kurve, die in Lage und Extinktion mit der beschriebenen⁷ des Tropone selbst identisch ist:

Gef.: max 295 m μ , log ϵ 3,7
 max 236 m μ , log ϵ 4,4

Lit.: max 300 m μ , log ϵ 3,9
 max 230 m μ , log ϵ 4,4

Eine Abtrennung der in Stellung 5 methylierten Tropone, die in geringer Menge bei der Reaktion entstehen¹, ist bis jetzt noch nicht gelungen.

Einwirkung von Diazomethan/ Bortrifluorid auf VII; Bildung des Chinolacetates VIII

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (S. 404) wurden 5,00 g der Verbindung VII (Schmp. 50—51°C) mit Diazomethan/BF₃ behandelt. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein bei 60—70°C/0,001 Torr übergehendes Öl, das rasch kristallisierte. Ausb. 4,5 g = 85%. Zweimaliges Umlösen aus Petroläther/Äther ergab leicht gelbliche Kristalle vom Schmp. 75—77°C, VIII. Die Verseifung der Mutterlaugen lieferte kein in der Dünnschichtchromatographie und durch sein IR-Spektrum nachweisbares Tropone. Verbindung VIII ist auch durch Oxydation des 2-Isopropyl-5-methyl-phenols (Thymol) mit Bleitetraacetat zugänglich:

150 g 2-Isopropyl-5-methyl-phenol verbrauchten nach der Pastenmethode⁹

⁷ H. Hosoya, T. Tanaka und S. Nagakura, Tetrahedron [London] **18**, 857 (1962).

⁹ W. Metlesics, E. Schinzel, H. Vilcsek und F. Wessely, Mh. Chem. **88**, 1069 (1957).

840 g (1,6 Mol) Bleitetraacetat¹⁰ innerhalb von 2 Stdn. Nach Prüfung auf einen Überschuß des Oxydationsmittels wurden die Bleisalze durch Zugabe von Äther ausgefällt und nach Stehen über Nacht abfiltriert. Nach Abdampfen des Äthers bei Normaldruck sowie des Eisessigs im Wasserstrahlvakuum wurde der Rückstand neuerlich in frischem Äther aufgenommen und der zurückgebliebene Eisessig mit gesätt. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Anschließend wurde das bei der Oxydation mitgebildete p-Chinon durch Wasserdampfdestillation im Vak. entfernt und der Rückstand mit frischem Äther extrahiert. Nach gutem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels ging bei 0,1 Torr und 130—150°C ein gelbes Öl über, das spontan kristallisierte (A). Im Kolben verblieben noch 30 g Harz. Zweimaliges Umlösen des obigen Produktes A aus Petroläther (Sdp. 60—80°C) und wenig Diäthyläther hinterließen 89 g (42,5%) leicht gelblicher Nadeln vom Schmp. 77—78°C, die mit der Verbindung VIII keine Depression im Mischschmp. ergaben.

C₁₂H₁₆O₃ (208,2). Ber. C 69,21, H 7,74. Gef. C 69,11, H 7,82.

UV-Spektrum der Verbindung VIII in Äthanol:

min 260 mμ, log ε 2,55
max 305 mμ, log ε 3,60

UV-Spektrum des 2,5-Dimethyl-2-acetoxy-cyclohexadienons in Äthanol¹¹:

min 257 mμ, log ε 3,05
max 300 mμ, log ε 3,72

Einwirkung von Diazomethan/Bortrifluorid auf VIII

VIII wurde durch Einwirkung von Diazomethan/Bortrifluorid und übliche Aufarbeitung (s. S. 404) nicht verändert. Die Verseifung der Mutterlaugen der Kristallisation lieferte kein in der Dünnschichtchromatographie und durch das IR-Spektrum nachweisbares Tropone.

Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 2-Amino- und 2-Hydrazino-tropone

Es bedeuten:

XI a	2-Hydrazino-6,7-dimethyltropone
XII a	2-Amino-6,7-dimethyltropone
XIII a	2-Hydrazino-7-methyltropone
XIV a	2-Amino-7-methyltropone

a) Umsetzung der Tropone mit Hydrazinhydrat¹²

347 mg II a + b wurden 2 Stdn. mit 1,0 ml 80proz. Hydrazinhydratlösung unter Rückfluß gehalten. Es trat NH₃-Entwicklung auf. Beim Abkühlen kristallisierten 225 mg Produkt aus, das abfiltriert und getrocknet wurde. Fraktionierte Sublimation im liegenden Rohr lieferte bei 0,03 Torr zwei

¹⁰ Das bei der Oxydation verwendete Bleitetraacetat enthält noch 15% Eisessig.

¹¹ J. Derkosch und W. Kaltenecker, Mh. Chem. **88**, 778 (1957).

¹² T. Nozoe, S. Ito und K. Sonobe, Proc. Jap. Acad. **29**, 101 (1953); T. Nozoe, T. Mukai und J. Minegishi, Proc. Jap. Acad. **28**, 288 (1952); T. Nozoe, T. Mukai und M. Tezuka, Bull. Chem. Soc. Jap. **34**, 622 (1961).

Zonen (A und B) kristallinen Materials; bei 105—135°C gingen 102 mg (24%) schwach gelber Kristalle (Zone A) über, die nach Umlösen aus Äther (bei tiefer Temperatur) bei 113 bis 116°C schmolzen (XII a)¹³.

C₉H₁₁NO (149,2). Ber. C 72,54, H 7,43. Gef. C 72,69, H 7,77.

Das UV-Spektrum dieser Verbindung (in Isooctan, s. Abb. 1) war analog dem der Verbindung XIV a bzw. identisch mit dem in der Literatur beschriebenen Spektrum des 2-Aminotropons¹⁴.

Weitere Sublimation bei 0,03 Torr und 135—155°C lieferte noch 88 mg (23%) bräunlicher Kristalle (Zone B) vom Schmp. 158—161°C, die sich auf Grund der Synthese, Analyse sowie der Umsetzung zur Aminoverbindung XII a als XI a erwiesen.

C₉H₁₂N₂O (164,2). Ber. C 65,83, H 7,37. Gef. C 66,20, H 7,51.

Es konnte somit nachgewiesen werden, daß bei obiger Reaktion sowohl die Hydrazino- wie auch die Aminoverbindung entsteht; will man die reine Aminoverbindung erhalten, so kann das isolierte Reaktionsgemisch direkt nach b) weiter behandelt werden.

b) *Hydrogenolyse der Hydrazinoverbindungen zu den entsprechenden Aminoverbindungen*

69 mg XIII a, gelöst in Äthanol und mit Raney-Nickel versetzt, nahmen unter Normalbedingungen 11 ml Wasserstoff (1 Mol) auf. Nach Sublimation im Vak. bei 0,03 Torr und 100—120°C sowie Umlösen aus Benzol/Petroläther erhielt man 25 mg (40%) leicht gelblicher Kristalle vom Schmp. 150 bis 152°C (XIV a)¹⁵.

C₈H₉NO (135,2). Ber. C 71,09, H 6,71. Gef. C 71,94, H 7,22.

Das UV-Spektrum in Isooctan (Abb. 1) war identisch mit dem der Verbindung XII a sowie mit einem in der Lit. beschriebenen Produkt ähnlicher Konstitution¹⁴.

88 mg XI a ergaben nach obiger Hydrierung 40 mg (51%) leicht gelblicher Kristalle vom Schmp. 113—116°C, die mit der nach a) direkt erhaltenen Verbindung XII a keine Depression im Mischschmp. zeigten.

Für die Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren danken wir Herrn Doz. Dr. J. Derkosch bestens.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium des Anorganischen und Physikalisch-chemischen Institutes der Universität Wien, sowie von Herrn H. Bieler im Organisch-chemischen Institut durchgeführt.

¹³ Im Gegensatz dazu findet T. Saito, Nippon Kagaku Zasshi **80**, 1547 (1958) einen Schmp. von 136—137°C.

¹⁴ M. Tsuboi, Bull. Chem. Soc. Jap. **25**, 369 (1952).

¹⁵ Im Gegensatz dazu finden T. Nozoe, H. Seto, T. Mukai und Y. Kitahara, [Japan. Pat. 5924-(57); Chem. Abstr. **53**, 11 944 d (1958)] den Schmp. bei 85°C.