

H.-H. Otto

Zur Reaktion von Diarylidencyclohexanonen mit Malondinitril

Reaktionen von 1.4-Pentadien-3-onen 5. Mitt.¹⁾

Aus dem Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 3. Juli 1973)

Aus 2.6-Diarylidencyclohexanonen (**1**) erhält man durch basenkatalysierte Addition von Malondinitril und folgende Cyclisierung in guten Ausbeuten 2-Amino-3-cyano-4H-chromenderivate **4**, deren Struktur durch IR- und NMR-Spektren bestätigt wird.

The Reaction of Diarylidencyclohexanones with Malodinitrile

By reaction of diarylidencyclohexanones **1** with malodinitrile and a basic catalyst 2-amino-3-cyano-4H-chromene derivatives **4** are prepared in good yield. Their structure is determined by IR- and NMR-spectra.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Reaktionsmöglichkeiten von 1.4-Pentadien-3-onen in Abhängigkeit von den sterischen Verhältnissen berichteten wir vor einiger Zeit über die Reaktion von 2.6-Diarylidencyclohexanonen (**1**) mit Cyanessigestern²⁾. Auf Grund der s-cis/s-cis fixierten Pentadienonstruktur ist in diesen Fällen ein Ringschluß wie bei flexiblen Systemen³⁾ nicht möglich. Die Reaktion bleibt jedoch nicht auf der Stufe des Michael-Adduktes stehen, sondern es erfolgt eine basenkatalysierte Cyclisierung, wobei wegen der beiden verschiedenen Substituenten an der Methylengruppe für das zunächst zu formulierende Addukt zwei Möglichkeiten der Cyclisierung bestehen sollten. Tatsächlich ließen sich beide Cyclisierungsprodukte nebeneinander erhalten²⁾. In Fortsetzung dieser Untersuchungen soll hier über die Reaktion von **1** mit Malonsäuredinitril (**2**) berichtet werden.

Wie erwartet scheint auch hier zunächst eine Michael-Addition an eine Seite des ungesättigten Systems zu erfolgen. Da beide Doppelbindungen des Pentadienonsystems die E-Konfiguration besitzen²⁾, sollten die beiden möglichen Addukte identisch sein. Sie sollten weiterhin im Falle der folgenden Cyclisierung auf Grund der beiden gleichen Substituenten am C-2'' zu einheitlichen Produkten führen.

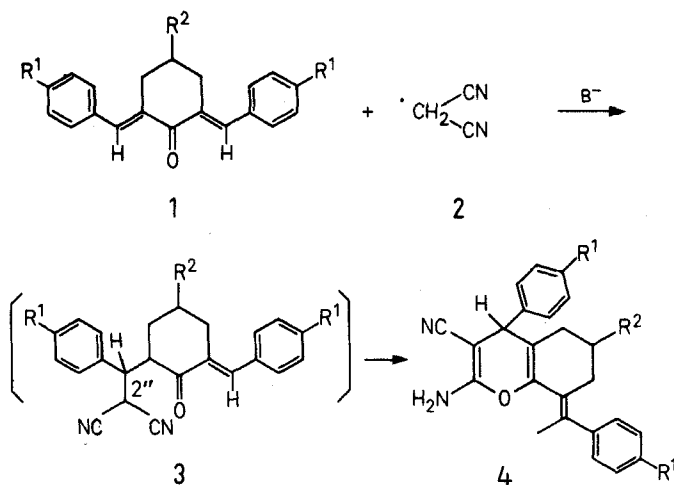
Versetzt man bei Raumtemperatur eine Suspension von äquimolaren Mengen **1** und **2** in Methanol mit katalytischen Mengen wäßriger NaOH, so beobachtet man nach einiger Zeit die Bildung eines neuen Niederschlages. Nach Isolierung und Rei-

1 4. Mitt. Arch. Pharmaz. 307, 58 (1974).

2 H.-H. Otto, Arch. Pharmaz. 306, 463 (1973).

3 H.-H. Otto, Arch. Pharmaz. 305, 913 (1972).

nigung zeigten alle so erhaltenen Verbindungen im IR-Spektrum charakteristische Schwingungen bei ca. 3440 und 3340 cm^{-1} , die einer Aminogruppe zugeordnet werden können. Neben starken Doppelbindungsbanden zwischen 1675 und 1610 cm^{-1} fällt eine ungewöhnlich weit zu kleineren Wellenzahlen verschobene sehr intensive Nitrilschwingung bei etwa 2190 cm^{-1} auf (Abb. 1). Diese Daten deuten auf eine Enaminonitrilstruktur hin⁴⁾. Bestätigt wird dieses durch die NMR-Spektren, in denen man ein verbreitertes Singulett für die 2 Protonen der Aminogruppe findet, dessen Lage sehr stark vom Lösungsmittel abhängig ist. So erscheint es in D_6 -DMSO bei ca. $\tau = 3.3$ ppm und in $CDCl_3$ bei $\tau = 5.5$ ppm. Zusammen mit den Elementaranalysen, die für eine 1 : 1 Verbindung zwischen 1 und 2 sprechen, und den übrigen Daten der NMR-Spektren, wird daher für die dargestellten Verbindungen die 4H-Chromen-Struktur 4 vorgeschlagen. Auch unter anderen Reaktionsbedingungen waren die Addukte 3 bisher nicht zu erhalten. Bei der Reaktion von 1 und 2 mit verschiedenen Alkoholaten bei Raumtemperatur oder in der Siedehitze entstand ebenso wie bei Durchführung der Umsetzung in wasserfreiem Benzol mit Triton B bei Raumtemperatur stets nur 4 z. T. in sehr guten Ausbeuten. Auffallend ist die Stabilität von 4. So tritt weder beim Erhitzen mit Alkali noch beim Kochen in Essigsäure irgendeine Veränderung ein.



	R ¹	R ²
a	H	H
b	H	t.-C ₄ H ₉ -
c	CH ₃	H
d	Cl	H

4 J. P. Schaefer u. J. J. Bloomfield in R. Adams, Organic Reaktionen, Bd. 15, New York 1967, S. 28.

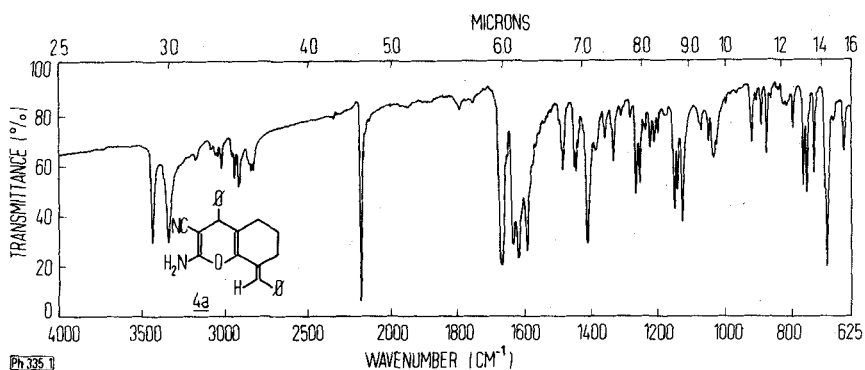


Abb. 1: IR-Spektrum von 2-Amino-8-benzyliden-3-cyan-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromen (4a) in KBr

Von Kohler und Dewey⁵⁾ wurde der Cyclohexandicarbonsäurediester 5 erstmals beschrieben. Seine Struktur konnte auf spektroskopischem Wege geklärt werden⁶⁾. Mit Benzaldehyd erhält man sowohl im alkalischen Medium als auch in Gegenwart von Salzsäure aus 5 das Dibenzylidenderivat 6, dessen NMR-Spektrum (Abb. 2) so-

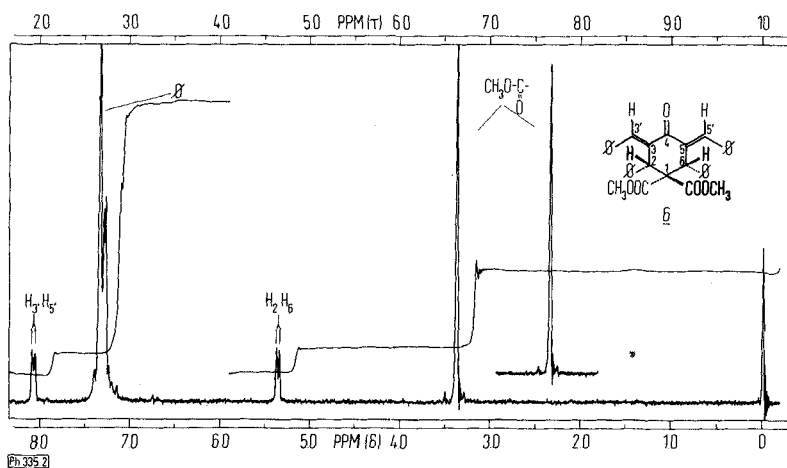


Abb. 2: NMR-Spektrum von 3,5-Dibenzyliden-4-oxo-2e,6e-diphenylcyclohexan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (6) CDCl_3 40°

5 E. P. Kohler u. C. S. Dewey, J. Amer. chem. Soc. **46**, 1267 (1924).

6 H.-H. Otto, Mh. Chem. **104**, 526 (1973).

wohl die magnetische Äquivalenz der beiden Estergruppen als auch die E-Konfiguration an beiden Doppelbindungen bestätigt. Wie Sternhell⁷⁾ nämlich gezeigt hat, hängt die Größe der Kopplung in Allylsystemen in erster Linie vom Interplanarwinkel ab, den die Protonen bezüglich der Doppelbindung miteinander bilden, so daß durch $J_{3',2a} = J_{5',6a} \approx 2 \text{ Hz}$ die Struktur bestätigt wird. Bei der Umsetzung von **6** mit **2** erhält man in guter Ausbeute **7**, dessen Struktur durch das NMR-Spektrum (Abb. 3) bestätigt wird, wobei die Zuordnung sowie die Ursache der magnetischen Nichtäquivalenz der beiden Estergruppen allerdings noch nicht angegeben werden kann. Zu diskutieren ist einmal ein Unterschied auf Grund der Stellung – axial oder äquatorial, zum anderen jedoch auch der Einfluß der beiden benachbarten chiralen Zentren.

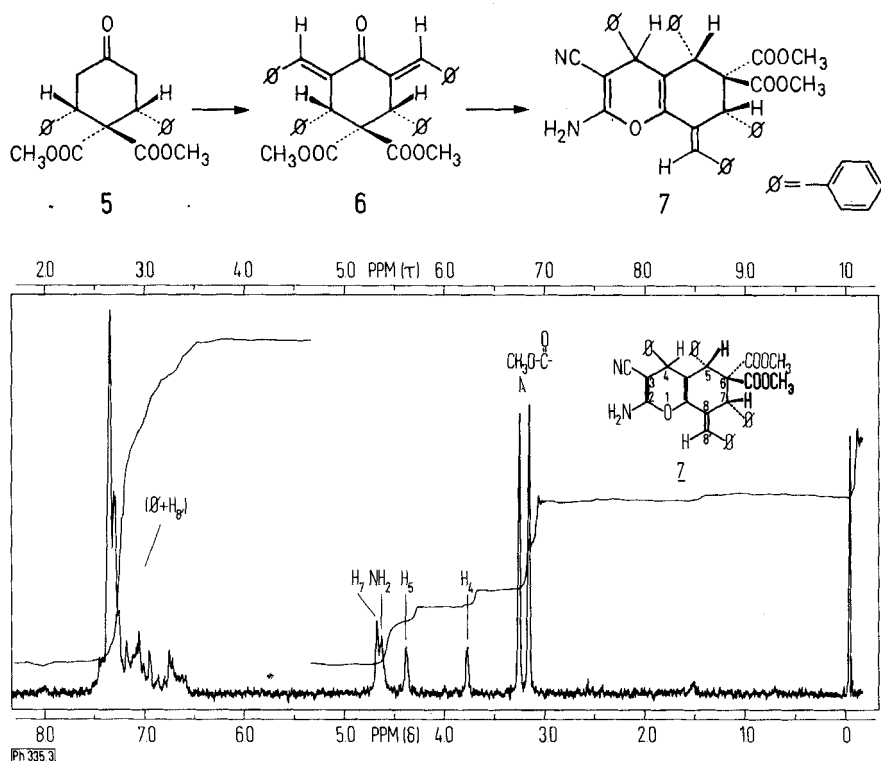


Abb. 3: NMR-Spektrum von 2-Amino-8-benzyliden-3-cyan-6.6-dimethoxycarbonyl-4.5.7-triphenyl-5.6.7.8-tetrahydro-4H-chromen (**7**) $CDCl_3$ 40°

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der chemischen Industrie sei für die Unterstützung der Untersuchungen gedankt.

7 G.P. Newsoroff u. S. Sternhell, *Tetrahedron Letters* (London) 1968, 6117; S. Sternhell, *Quart. Rev.* 23, 236 (1969).

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Linstrom-Block, nicht korrigiert. IR-Spektren: in KBr, Gerät Perkin-Elmer 257. NMR-Spektren: Varian A 60 D Gerät, TMS als innerer Standard, Meßtemperatur ca. 40°; Verschiebungswerte in τ ppm.

2-Amino-8-benzyliden-3-cyan-4-phenyl-5.6.7.8-tetrahydro-4H-chromen (4a)

I. In einem 250 ml Rundkolben werden 5.48 g (0.02m) 2.6-Dibenzylidencyclohexanon und 1.45 g (0.022m) Malondinitril in 100 ml Methanol suspendiert. Nach Zugabe von 2 ml 20proz. Natronlauge wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich ein kristalliner Niederschlag bildet, der nach dem Absaugen aus Eisessig umkristallisiert wird. Ausbeute 6.0 g, 88 % d. Th. Schmp. 228 – 29°

II. Wie vorstehend, jedoch mit einer Spatelspitze NaOCH₃ bei 20 Min. Sieden. Ausbeute 6.1 g, 90 % d. Th. Schmp. 228 – 29°

III. Analog I., jedoch als Lösungsmittel 100 ml wasserfreies Benzol, Katalysator: 1 ml Triton B-Lösung und 2 Std. bei Raumtemperatur rühren. Der Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert. Ausbeute 4.9 g, 72 % d. Th. Durch vorsichtiges Entfernen des Benzols im Vak. kann eine weitere Menge gewonnen werden. Schmp. 227–28°.

C₂₃H₂₀N₂O (340.4)

Ber.: C 81.15; H 5.92; N 8.23.

Gef.: C 81.17; H 6.09; N 8.13.

IR: 3440, 3340, 2186, 1675, 1639, 1623 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 2.71m(10), 3.00s(1), 3.31bs(2), 6.05s(1), 7.7bm(6)

2-Amino-8-benzyliden-6-tert.butyl-3-cyan-4-phenyl-5.6.7.8-tetrahydro-4H-chromen (4b)

Entsprechend 4a Meth. I. Ausbeute 6.5 g, 82 % d. Th. Schmp. 202 – 03° (Methanol)

C₂₇H₂₈N₂O (396.5)

Ber.: C 81.78; H 7.11; N 7.06.

Gef.: C 81.91; H 7.08; N 6.98.

IR (KBr): 3460, 3340, 2190, 1676, 1644 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 2.71m(10), 3.13s(1), 5.50bs(2), 6.08s(1), 7.6bm(5), 8.00s(9)

(d₆-DMSO): 3.27bs(2)

2-Amino-8-(4-methylbenzyliden)-3-cyan-4-(4-methylphenyl)-5.6.7.8-tetrahydro-4H-chromen (4c)

Entsprechend 4a Meth. II. Ausbeute 6.0 g, 81 % d. Th. Schmp. 164 – 65° (Methanol o. Eisessig)

C₂₅H₂₄N₂O (368.5)

Ber.: C 81.49; H 6.57; N 7.60.

Gef.: C 80.97; H 6.51, N 7.58.

IR (KBr): 3440, 3360, 2189, 1670, 1646, 1608 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 2.86m(8), 3.14s(1), 5.47bs(2), 6.12s(1), 7.67s(3), 7.70s(3), 8.0bm(6)

(d₆-DMSO): 3.28bs(2)

2-Amino-8-(4-chlorbenzyliden)-3-cyan-4-(4-chlorphenyl)-5.6.7.8-tetrahydro-4H-chromen (4d)

Entsprechend 4a Meth. II. Ausbeute 5.0 g, 61 % d. Th. Schmp. 158 – 59° (Methanol o. Eisessig)

$C_{23}H_{18}Cl_2N_2O$ (409.3)

Ber.: C 67.49; H 4.43; Cl 17.32; N 6.84.

Gef.: C 67.30; H 4.37; Cl 17.26; N 6.77.

IR (KBr): 3440, 3320, 2188, 1672, 1643, 1604 cm^{-1} NMR ($CDCl_3$): 2.74m(8), 3.16s(1), 5.41bs(2), 6.05s(1), 7.8bm(6)*3.5-Dibenzyliden-4-oxo-2e.6e-diphenyl-cyclohexan-1.1-dicarbonsäuredimethylester (6)*

7.3 g (0.02m) 4-Oxo-2.6-diphenylcyclohexan-1.1-dicarbonsäuredimethylester (5) und 6.4 g (0.06m) Benzaldehyd in 150 ml Methanol werden mit 3 ml 10 proz. Natronlauge versetzt und bis zur klaren orangegelben Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird entweder vorsichtig unter kräftigem Rühren auf Eis/verd. Essigsäure gegossen und der Niederschlag abfiltriert, oder man engt nach dem Ansäuern mit Essigsäure im Vak. sehr schonend ein. Der erhaltene Niederschlag wird aus Methanol oder Eisessig umkristallisiert. Schmp. 160 – 62°, Ausbeute ca. 80 % d. Th.

6 läßt sich ebenfalls erhalten, wenn in die Mischung unter guter Kühlung auf 0° und Rühren 40 Min. trockenes HCl eingeleitet wird. Anschließend läßt man 12 Std. bei Raumtemperatur stehen und arbeitet dann auf. Ausbeute ca. 70 % d. Th.

 $C_{36}H_{30}O_5$ (542.6)

Ber.: C 79.69; H 5.57.

Gef.: C 79.91; H 5.78.

IR (KBr): 1754, 1728, 1664, 1608, 1596, 1491, 1452 cm^{-1} *2-Amino-8-benzyliden-3-cyan-6.6-dimethoxycarbonyl-4.5.7-triphenyl-5.6.7.8-tetrahydro-4H-chromen (7)*

Aus 6 und 2 entsprechend 4a Meth. I. Ausbeute 9.6 g, 79 % d. Th. Schmp. 273 – 74° (Eisessig)

 $C_{39}H_{32}N_2O_5$ (608.7)

Ber.: C 76.96; H 5.30; N 4.60.

Gef.: C 76.58; H 5.20; N 4.43.

IR (KBr): 3438, 3326, 2196, 1749, 1728, 1679, 1650, 1610 cm^{-1}

Anschrift: Prof. Dr. H.-H. Otto, 355 Marburg, Marbacher Weg 6

[Ph 335]

J. Knabe und F. Renz

Zur Synthese von 3,4'-Biisochinolin

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes
(Eingegangen am 5. Juli 1973)

Es wird über Versuche zur Synthese von 3,4'-Biisochinolin berichtet, die statt zur gewünschten Verbindungsklasse zu den Isoxazolderivaten 5 und 7 führen.

Synthesis of 3,4'-Biisoquinolines

Experiments on the synthesis of 3,4'-biisoquinolines are reported, which lead to the isoxazole derivatives 5 and 7 instead of the desired compounds.