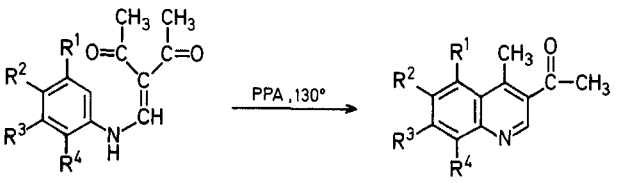
Substituierte Chinoline aus 2-Arylaminomethylen-1,3-diketonen[1]

Otto S. Wolfbeis

Institut für Organische Chemie der Universität, Heinrichstraße 28, A-8010 Graz, Österreich

Die thermische Cyclisierung von Anilinomethylen-malonestern, -malonsäureamiden und -acetessigestern im Sinne einer Conrad-Limpach-Synthese[2] führt bekanntlich zu 4-Hydroxy- bzw. 4-Aminochinolinen, welche zum Teil bemerkenswerte pharmakologische Eigenschaften besitzen[3-8]. Hingegen wird berichtet, daß sich 2-Anilinomethylen-1,3-diketone (**1**, R^1 = Alkyl, R^2 = Acyl) nicht durch gängige Kondensationsmittel (Polyphosphorsäure, Fluorwasserstoff oder Ameisensäure) zu Verbindungen vom Typ **2** ringschließen lassen[9]. Dies wird auf die gehinderte Drehbarkeit um die C—N-Bindung zurückgeführt und steht im Gegensatz zur leicht erfolgenden Beyer-Combes-Reaktion von β-Ketoanilen[10] oder 2-(Naphtylaminomethylen)-1,3-cyclohexandionen[11].

In dieser Arbeit soll gezeigt werden, daß ein Ringschluß **1**→**2** mit Hilfe von Polyphosphorsäure (PPA) dann erzielt werden kann, wenn die zum N-Atom orthoständige Position durch einen geeigneten Substituenten (z. B. eine Methoxy-Gruppe in *p*-Position zur Cyclisierungsstelle) aktiviert ist. So läßt sich 3-(3-Methoxyanilinomethylen)-1,3-pentandion (**1a**) bei 130° in 56%iger Ausbeute zu 3-Acetyl-7-methoxy-4-methylchinolin (**2a**) cyclisieren. Auch die von 1- und 2-Aminonaphthalin abgeleiteten Enamine **1b** und **1c** werden unter diesen Bedingungen glatt zu den isomeren Benzochinolinen **2b** und **2c** cyclisiert.



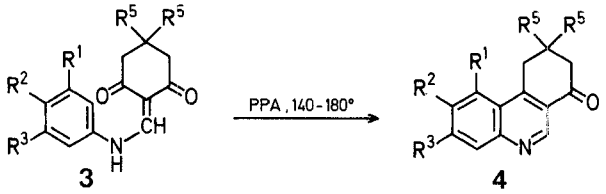
1 2

	R^1	R^2	R^3	R^4
a	H	H	$-OCH_3$	H
b	H	H		
c			H	H

Durch Reaktion von 3-Methoxyanilin und Triethyl-orthoformiat mit 1,3-Cyclohexandion erhält man 2-(3-Methoxyanilinomethylen)-1,3-cyclohexandion (**3a**). Diese Dreikomponenten-Kondensation ist der häufig angewendeten

Heruntergeladen von: Queen's University. Urheberrechtlich geschützt.

Umsetzung von 1,3-Dionen mit *N,N'*-Diarylformamidinen oder Alkyl-*N*-arylformimidaten[1,2] hinsichtlich Ausbeute, Zeit- und Arbeitsaufwand deutlich überlegen. Verbindung **3a** kann mit Polyphosphorsäure zu 3-Methoxy-7-oxo-7,8,9,10-tetrahydrophenanthridin (**4a**) cyclokondensiert werden. Analog lassen sich aus Dimedon, Triethyl-orthoformiat und Arylaminen die Enamine **3b,c,d** herstellen; von diesen Enaminen können aber nur **3b** und **3c** in Polyphosphorsäure bei 140–180° zu den Phenanthridinen **4** cyclisiert werden.



3 4

	R^1	R^2	R^3	R^5
3a,4a	H	H	$-OCH_3$	H
3b,4b	H	H	$-OCH_3$	CH_3
3c,4c			H	CH_3
3d	H	$-OCH_3$	H	CH_3

Der Ringschluß mit Polyphosphorsäure mißlingt, wenn die Methoxy-Gruppe durch eine Methylthio-Gruppe ersetzt ist, sowie im Fall von 3-Arylaminomethylen-2,4-dioxodihydropyranen und -2,4-dioxochromanen.

Alle Verbindungen **3** und **4** zeigen in alkoholischer Lösung eine starke blaugrüne Fluoreszenz. Das Aza-„Butenandtketon" **4a** kann als Vorstufe zur Synthese von 6-Azasteroiden angesehen werden.

3-(3-Methoxyanilinomethylen)-2,4-pentandion (1a):
3-Ethoxymethylen-2,4-pentandion (5 g, 32 mmol) und 3-Methoxyanilin (3.9 g, 32 mmol) werden in Ethanol (3 ml) zusammengegeben. Die Lösung erwärmt sich dabei merklich. Man beläßt 14 h bei ~5°, saugt den entstandenen Niederschlag ab, wäscht mit kaltem Ether (3 ml) aus und kristallisiert das Produkt aus Ethanol um; Ausbeute: 6.5 g (88%); F: 55°, farblose Kristalle.

$C_{13}H_{15}NO_3$ (233.3) ber. C 66.94 H 6.48 N 6.00
gef. 66.90 6.40 5.95

3-(1-Naphthylaminomethylen)-2,4-pentandion (1b):
Hergestellt analog zu **1a** aus äquimolaren Mengen 1-Aminonaphthalin und 3-Ethoxymethylen-2,4-pentandion in Ethanol; Ausbeute: 91%; schwach rötliche Kristalle aus Dioxan, F: 134–135°.

$C_{16}H_{15}NO_2$ (253.3) ber. N 5.53
gef. 5.62

3-(2-Naphthylaminomethylen)-2,4-pentandion (1c):
Hergestellt analog **1a** aus äquimolaren Mengen 2-Aminonaphthalin und 3-Ethoxymethylen-2,4-pentandion in Ethanol; Ausbeute: 86%; F: 122°, aus Tetrahydrofuran.

$C_{16}H_{15}NO_2$ (253.3) ber. N 5.53
gef. 5.59

3-Acetyl-7-methoxy-4-methylchinolin (2a):
Verbindung **1a** (2 g, 8.6 mmol) und Polyphosphorsäure (Fluka, 3 ml) werden gut vermengt und das Gemisch 1 h bei 140° gehalten. Die entstehende gelbe, grün fluoreszierende Masse gießt man in Wasser. Man macht mit 6 normaler Natronlauge stark alkalisch (pH 11–12) und extrahiert wiederholt mit Ether. Nach Waschen und Trocknen der organischen Phase wird abrotiert und der verbleibende Rückstand aus wenig 50%igem Ethanol kristallisiert; Ausbeute: 1 g (56%); farblose Nadeln, F: 98°.

$C_{13}H_{13}NO_3$ (215.3) ber. C 72.54 H 6.09 N 6.51
gef. 72.41 5.98 6.43

3-Acetyl-4-methylbenzo[*h*]chinolin (2b):
Hergestellt analog zu **2a** aus **1b** (2 g, 7.9 mmol) und Polyphosphorsäure (3 ml), 1 h bei 130°; Ausbeute: 1.1 g (60%); aus Ethanol gelbliche Kristalle, F: 136°.

$C_{16}H_{13}NO$ (235.3) ber. C 81.68 H 5.57 N 5.95
gef. 81.50 5.60 5.76

Tabelle. I.R.- und ^{1}H-N.M.R.-Daten der Verbindungen **1–4**

Verbindung	I.R. (KBr) ν_{max} [cm^{-1}]	^{1}H-N.M.R. ($CDCl_3$/TMS) δ [ppm]
1a	1620, 1594, 1585, 1498	2.31 (s, 3H); 2.48 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 6.5–7.3 (m, $4H_{arom}$); 8.07 (d, J = 12.5 Hz, 1H); 12.38 (br. d, J = 12.5 Hz, 1H)
1b	1618, 1588, 1576, 1353	2.36 (s, 3H); 2.60 (s, 3H); 7.1–8.1 (m, 7H); 8.22 (d, J = 12 Hz, 1H); 13.15 (br. d, J = 12 Hz, 1H)
1c	1618, 1602 (Sch), 1576, 1497	2.35 (s, 3H); 2.53 (s, 3H); 7.1–7.8 (m, $4H_{arom}$); 8.21 (d, J = 12.5 Hz, 1H); 12.6 (br. d, J = 12.5 Hz, 1H)
2a	1685, 1618, 1555, 1348	2.60 (s, 3H); 2.68 (s, 3H); 3.74 (s, 3H); 7.2–7.9 (m, 3H); 9.05 (s, 1H)
2b	1684, 1620, 1549, 1350	2.58 (s, 3H); 2.67 (s, 3H); 7.3–8.1 (m, 5H); 8.2–8.4 (m, 1H); 9.10 (s, 1H)
2c	1682, 1629, 1547, 1349	–
3a	2950, 1666, 1603, 1586, 1570, 1426	1.8–2.2 (m, 2H); 2.4–2.6 (m, 4H); 3.74 (s, 3H); 6.5–7.3 (m, $4H_{arom}$); 8.44 (d, J = 13.5 Hz, 1H); 12.58 (br. d, J = 13.5 Hz, 1H)
3b	3180, 2960, 1672, 1594, 1565, 1412	1.09 (s, 3H); 2.37 (s, 2H); 2.41 (s, 2H); 3.76 (s, 3H); 6.55–7.35 (m, $4H_{arom}$); 8.30 (d, J = 13.5 Hz, 1H); 12.48 (br. d, J = 13.5 Hz, 1H)
3c	3050, 2950, 1667, 1608, 1596, 1572, 1422	1.07 (s, 6H); 2.39 (s, 2H); 2.42 (s, 2H); 7.1–7.8 (m, 7H); 8.46 (d, J = 13 Hz, 1H); 12.64 (br. d, J = 13 Hz, 1H)
4a	1684, 1618, 1587	1.7–2.2 (m, 2H); 2.35–2.6 (m, 4H); 3.90 (s, 3H); 7.0–7.9 (m, 3H); 9.21 (s, 1H)
4b	2955, 1678, 1616, 1580	1.12 (s, 6H); 2.56 (s, 2H); 3.13 (s, 2H); 3.92 (s, 3H); 7.0–8.0 (m, 3H); 9.15 (s, 1H)
4c	2965, 1696, 1687 (Sch), 1612, 1568	1.01 (s, 6H); 2.60 (s, 2H); 3.51 (s, 2H); 7.45–8.0 (m, 5H); 8.2–8.5 (m, 1H); 9.15 (s, 1H)

Heruntergeladen von: Queen's University. Urheberrechtlich geschützt.

2-Acetyl-1-methylbenzo[*f*]chinolin (2c):
Hergestellt analog zu **2a** aus **1c** (3 g, 11.8 mmol) und Polyphosphorsäure (12 ml), 1 h bei 140°; Ausbeute: 1.3 g (46%); F: 128°.

$C_{16}H_{13}NO$	ber.	N 5.95
(235.3)	gef.	5.88

2-(3-Methoxyanilinomethylen)-1,3-cyclohexadione (3):
Hergestellt in Analogie zu der Vorschrift aus Lit.[13].

Verbindung **3a**; Ausbeute: 74%; F: 81°.

Verbindung **3b**; Ausbeute: 78%; F: 99°.

Verbindung **3c**; Ausbeute: 86%; F: 148°.

Verbindung **3d**; Ausbeute: 83%; F: 153°.

3-Methoxy-7-oxo-7,8,9,10-tetrahydrophenanthridin (4a):
Verbindung **3a** (3.5 g, 14.3 mmol) wird in Polyphosphorsäure (14 ml) eingetragen und die homogenisierte Lösung 2 h bei 140° gehalten. Dann läßt man abkühlen, gießt in Wasser und macht mit 6 normaler Natronlauge alkalisch (pH 10–12). Das Gemisch wird mit Ether extrahiert (3 × 50 ml), der Extrakt mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der gelbbraune Rückstand wird aus wenig Cyclohexan kristallisiert; Ausbeute: 2.3 g (70%); F: 147°.

$C_{14}H_{13}NO_2$	ber.	C 73.99	H 5.77	N 6.16
(227.3)	gef.	73.87	5.61	6.12

9,9-Dimethyl-3-methoxy-7-oxo-7,8,9,10-tetrahydrophenanthridin (4b):
Hergestellt analog zu **4a** aus **3b** (3.5 g, 12.8 mmol) in Polyphosphorsäure (12 ml). Der nach dem Entfernen des Ethers verbleibende kristalline Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert; Ausbeute: 2.5 g (76%); F: 153°.

$C_{16}H_{17}NO_2$	ber.	C 75.27	H 6.71	N 5.49
(255.3)	gef.	75.20	6.63	5.40

2,2-Dimethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[*a*]phenanthridin (4c):
Verbindung **3c** (3.5 g, 11.9 mmol) wird in Polyphosphorsäure (12 ml) eingetragen und die homogenisierte Lösung 1 h bei 170–180° gehalten. Dann läßt man abkühlen, gießt in Wasser (200 ml), stellt mit Natronlauge pH 8–9 ein, saugt den entstandenen Niederschlag ab und kristallisiert das Produkt aus Pyridin/Wasser um; Ausbeute: 2.4 g (72%); bräunliche Kristalle, F: 171°.

$C_{19}H_{17}NO$	ber.	C 82.88	H 6.22	N 5.09
(275.3)	gef.	82.77	6.27	4.96

Eingang: 5. Mai 1977

[1] 13. Mitteilung der Reihe: Zur Reaktivität von C=N-Doppelbindungssystemen. 12. Mitteilung: O. S. Wolfbeis, E. Ziegler, *Z. Naturforsch.*, im Druck.

[2] Diese Variante wird oft auch als Gould-Jacobs-Reaktion bezeichnet.

[3] C. C. Price, R. M. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1204 (1946).

[4] C. C. Price, N. J. Leonard, H. F. Herbrandson, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1251 (1946).

[5] B. Riegel et al., *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1264 (1946).

[6] H. Agui, H. Tobiki, T. Nakagome, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 1245.

[7] C. C. Price, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1246 (1946).

[8] T. Denzel, H. Höhn, *Arch. Pharm.* **309**, 487 (1976).

[9] N. A. J. Rogers, H. Smith, *J. Chem. Soc.* **1955**, 341.

[10] G. E. Hall, J. Walker, *J. Chem. Soc.* [C] **1968**, 2237, und dort zitierte Literatur.

[11] S. V. Kessar, L. Singh, A. Kumnar, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2207.

[12] R. DeWolfe, *Carboxylic Orthoacid Derivatives*, Academic Press, New York-London, 1970, S. 184ff.

[13] O. S. Wolfbeis, E. Ziegler, *Z. Naturforsch.* [b] **31**, 1519 (1976).

Heruntergeladen von: Queen's University. Urheberrechtlich geschützt.