

Reaktionen von Arylidentetralonen mit Cyanessigsäurederivaten

Heterocyclen durch *Michael*-Reaktionen, 4. Mitt.¹

Hans-Hartwig Otto* und Herbert Schmelz

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Marburg/Lahn,
D-3550 Marburg 1, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 10. Mai 1978. Angenommen 17. Mai 1978)

*Reactions of Arylidene-tetralones With Derivates of Cyanoacetic Acid; Heterocycles
by Michael Reactions IV.*

Some reactions of 2-arylidene-tetralones **1** with cyanoacetamide and alkyl cyanoacetates under basic conditions are described. From **1** and cyanoacetamide the benzo[h]quinoline-2-ones **3** are formed by cyclization with the carboxamide group, the intermediate addition product **2** is not isolable. The addition products **5** from **1** and cyanoacetates however are crystalline compounds, which are converted by cyclization via the ester group to lactones **6**, and then oxidized to **7**. The expected products from a cyclization with the cyanide group are not found. The possibility of this cyclization path is shown by reaction of **5** to the tetracyclus **10** whose structure is found to be analogue to that of the reaction product from **11**—obtained by reaction from **1** and malononitrile—to **12**.

(*Keywords:* 2-Arylidene-1-tetralone; Benzo[h]quinoline-2-one; Michael reaction, heterocycles by)

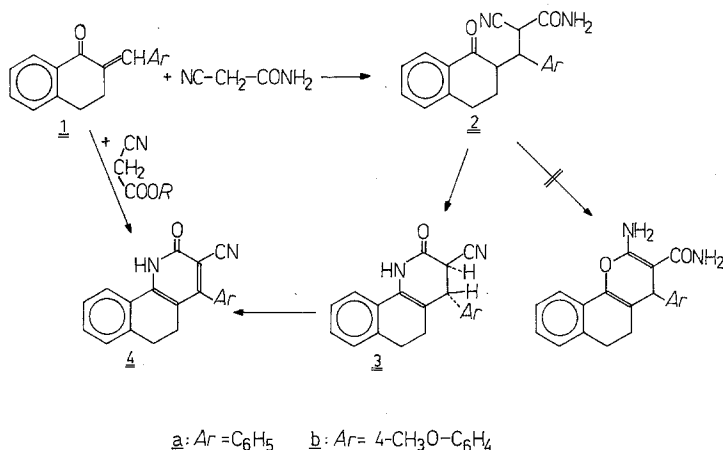
Einleitung

Die durch Basen katalysierte Addition von Malonsäuredinitril an 2-Aryliden-1-tetralone (**1**) führt zu 4*H*-Naphtho[1,2-*b*]pyranen, die zu Benzo[h]chinolin-Derivaten umgelagert werden können². Das hierbei zunächst zu postulierende *Michael*-Addukt bietet für den nachfolgenden Ringschluß nur eine Möglichkeit, da die beiden Substituenten am C-2' (CN) identisch sind. Ersetzt man eine der beiden Nitrilgruppen durch eine andere zur Cyclisierung befähigte Gruppe wie Alkoxy-carbonyl oder Carboxamid, so sollte neben einer Cyclisierung über die verbleibende Nitrilgruppe auch Cyclisierung unter Beteiligung

dieser Gruppen möglich sein. Um das zu überprüfen, haben wir **1** mit Cyanacetamid und Cyanessigestern umgesetzt, worüber im folgenden berichtet werden soll.

Reaktion mit Cyanacetamid

Werden äquimolare Mengen von **1** und Cyanacetamid in Ethanol in Gegenwart von wenig Natriumethylat bei Raumtemperatur (RT) umgesetzt, so erhält man nach kurzer Reaktionszeit in guten Ausbeuten kristalline Produkte, deren IR-Spektren durch eine breite intensive Schwingung bei etwa 3300 cm^{-1} , die auf N—H hindeutet, sowie durch eine Nitrilbande bei 2250 cm^{-1} gekennzeichnet sind. Ferner erkennt man zwischen 1700 und 1680 cm^{-1} eine ausgeprägte Carbonylbande und bei etwa 1630 cm^{-1} eine deutliche C=C-Schwingung, die auf eine unsymmetrisch substituierte Doppelbindung schließen läßt. Massenspektren und Elementaranalysen zeigen schließlich, daß neben einer 1:1-Reaktion noch Wasserabspaltung stattgefunden haben muß. Das bedeutet, daß hier nicht die zunächst erwarteten Addukte **2** der *Michael*-Addition isoliert wurden, sondern daß diese unter Wasserabspaltung zu den Tetrahydro-benzo[h]chinolin-2-onen **3** cyclisiert worden sind.



Bestätigt wird die vorgeschlagene Struktur durch die ^1H -NMR-Spektren, die neben den Resonanzsignalen der alicyclischen und aromatischen Protonen der beiden carbocyclischen Ringe zwischen $\delta = 5,0\text{ ppm}$ und $\delta = 3,5\text{ ppm}$ ein AB-System mit $J = 7\text{ Hz}$ für die beiden Protonen des Heteroringes zeigen. Die Größe der Kopplungskonstanten bestätigt die erwartete planare Anordnung der beiden Substituenten in 3- und 4-Stellung. Weiter registriert man bei etwa $\delta = 10,2\text{ ppm}$ (konzentrationsabhängig) ein verbreitertes Singulett, dessen Intensität einem Wasserstoff entspricht und bei Zugabe von D_2O abnimmt. Es wird dem N-Wasserstoff zugeordnet.

Bemerkenswert ist die glatte Dehydrierung von **3**. Sie läßt sich sowohl in saurer als auch in alkalischer Lösung mit Wasserstoffperoxid leicht und in guten Ausbeuten durchführen, wobei die beiden Wasserstoffe an C-3 und C-4 unter Bildung von **4** entfernt werden. In den IR-Spektren verschiebt sich die Nitrilbande zu etwa 2210 cm^{-1} , und das AB-System der ^1H -NMR-Spektren ist verschwunden, womit die Struktur gesichert sein dürfte. Trotz vielfältiger Variation der Reaktionsbedingungen beobachteten wir bisher in keinem Falle eine Cyclisierung unter Beteiligung der Nitrilgruppe, vielmehr erfolgte diese ausschließlich mit der Carboxamidgruppe³.

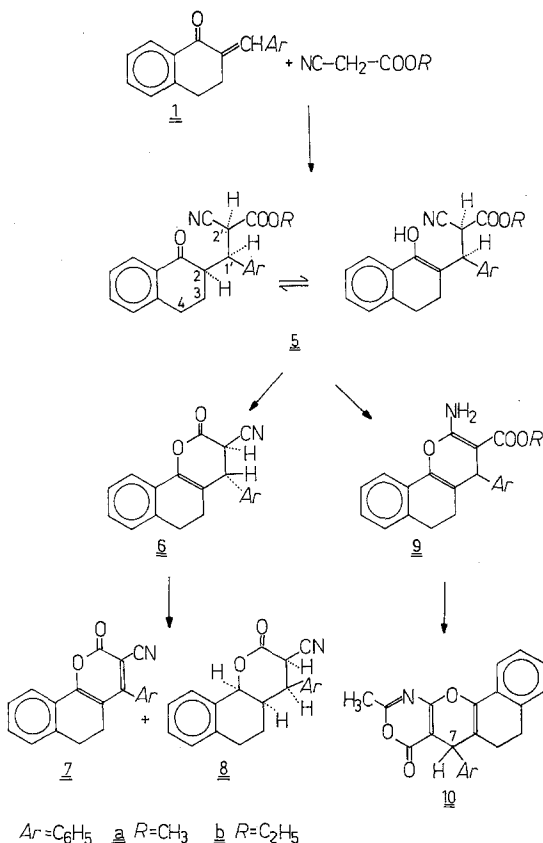
Reaktionen mit Cyanessigsäureestern

Während bei den vorstehenden Umsetzungen von **1** mit Cyanacetamid unter den verschiedensten Bedingungen stets nur **3** erhalten wurde, sind bei Umsetzungen von **1** mit Cyanessigestern die Reaktionsbedingungen von größerer Bedeutung. Führt man die Reaktionen bei RT mit katalytischen Mengen wäßriger Natronlauge durch, so geht **1** bald in Lösung und nach mehrstündiger Reaktionsdauer erhält man in guten Ausbeuten kristalline Produkte, deren Elementaranalysen und Massenspektren auf 1:1-Addukte hinweisen. Ihre IR-Spektren zeigen neben einer Nitrilschwingung bei 2245 cm^{-1} zwei intensive Carbonylbanden bei 1740 und 1670 cm^{-1} , die einer Estergruppe sowie einer Ketongruppierung zugeordnet werden können.

In Übereinstimmung mit der Struktur **5** stehen auch die ^1H -NMR-Spektren, die für die Protonen an C-2, C-3, C-4, C-1' und C-2' ein schwer aufzuschlüsselndes Multiplett mit der Intensität 7H ergeben, und aus deren Lösungsmittelabhängigkeit auf das Vorliegen eines Keto-Enol-Gleichgewichtes geschlossen werden kann. So findet sich im $\text{DMSO}-d_6$ -Spektrum ein Signal (Lage konzentrationsabhängig) für das Enol-Proton, welches im CDCl_3 -Spektrum nicht gefunden wird.

Führt man die Umsetzung von **1** mit Cyanessigestern in der Siedehitze unter Alkoholatkatalyse durch, so kristallisieren beim Abkühlen aus der roten Lösung gelbe Kristallnadeln aus. Unabhängig von dem eingesetzten Cyanessig- ($R = \text{Methyl- oder Ethyl-}$)ester erhält man stets identische Produkte. Dieses weist darauf hin, daß eine Reaktion unter Beteiligung der Estergruppe stattgefunden hat. Das erhaltene Produkt zeigt eine intensive IR-Bande bei 2210 cm^{-1} für eine konjugierte Nitrilgruppe sowie eine ebenfalls sehr starke Carbonylschwingung bei 1715 cm^{-1} , die einem ungesättigten δ -Lacton zugeordnet werden kann. Bestätigt wird die Struktur **7** schließlich neben Elementaranalysen und Massenspektrum durch das ^1H -NMR-Spektrum, in dem neben den Signalen der aromatischen Protonen nur noch

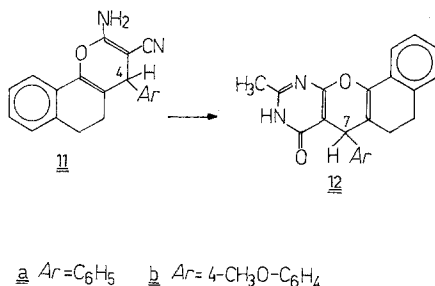
die der alicyclischen Protonen an C-5 und C-6 registriert werden, womit die Struktur **6** ausgeschlossen werden darf. **6** sollte jedoch als Vorstufe von **7** entstanden sein. Auf Grund ähnlicher Befunde bei Dihydropyridonen⁴ und wegen der Ausbeuten, die bezogen auf **1** stets unter 50% d. Th. liegen, vermuten wir, daß **6** unter den gewählten Bedingungen zu **7** und **8** disproportioniert. Allerdings gelang es nicht, **8** zu isolieren.



7 wird auch erhalten, wenn die Addukte **5** in Alkohol in Gegenwart von Alkoholat erhitzt werden. Auch hier gelang weder die Isolierung von **6** noch die von **8**. Verwendet man als basischen Katalysator für die Reaktion von **1** mit Cyanessigestern Ammoniumacetat, so erhält man weder **5** noch **7**, vielmehr bildet sich in glatter Reaktion **4**. Ob dabei zunächst Cyanacetamid gebildet wird oder ob ein Austausch des Sauerstoffs in **7** erfolgt, kann nicht entschieden werden⁵.

Auch hier konnten wir bisher in keinem Falle eine Cyclisierung unter Beteiligung der Nitrilgruppe nachweisen. Augenscheinlich ist also

unter den bisherigen Bedingungen diese gegenüber einer Cyclisierung mit der Ester- bzw. Carboxamidgruppe deutlich benachteiligt. Daß sich jedoch nicht ausgeschlossen ist, zeigt die Umsetzung von **5** mit Essigsäureanhydrid und einigen Tropfen Schwefelsäure. Allerdings läßt sich unter diesen Bedingungen das 4*H*-Naphtho[1,2-*b*]pyran **9** auch nicht isolieren, es erfolgt vielmehr Acetylierung und Ringschluß zum tetracyclischen System **10**. Als Beleg für die Struktur dieses bisher unbekannten 4*H*-Pyrano[2,3-*d*][1,3]oxazin-Systems sehen wir neben den übrigen Daten im ¹H-NMR-Spektrum das Methylsignal bei $\delta = 2,38$ ppm und das Signal des einzelnen Protons am C-7 bei $\delta = 4,4$ ppm an, welches dem Signal des Protons an C-4 der beschriebenen² 4*H*-Naphtho[1,2-*b*]pyrane **11** entspricht. Auch **11** lassen sich mit Essigsäureanhydrid cyclisieren, wodurch das entsprechende 4*H*-Pyrano[2,3-*d*]pyrimidin-System **12** erhalten wird, dessen Proton am C-7 ebenfalls bei etwa $\delta = 4,4$ ppm zur Resonanz kommt.



Dank

Dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie, Frankfurt a. M., danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit durch die Bereitstellung von Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte sind mit einem *Lynström*-Block bestimmt und nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren (als KBr-Preßlinge) erfolgte mit dem Perkin-Elmer-257-Spektrograph, die der ¹H-NMR-Spektren mit einem Varian T60 Gerät, *TMS* als innerer Standard, Werte in δ ppm gegen *TMS*. Massenspektren wurden mit dem System Varian-MAT GCMS 111 bei 70 eV erhalten. Die Analysen wurden von der mikroanalytischen Abteilung (Dr. *M. Hilp*) ausgeführt.

3-Cyan-4-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-benzo[*h*]chinolin-2-on (**3a**)

2,3 g **1a** und 0,9 g Cyanacetamid werden in *EtOH* bei RT gerührt. Nach Zugabe einer Spatelspitze *NaOEt* färbt sich die zunächst gelbe Lösung rot und

nach einiger Zeit scheiden sich farblose Kristalle ab, die abgetrennt und umkristallisiert werden. Schmp. 243—245° (30proz. Essigsäure); Ausb. 2,2 g (73%). MS: $M^+ = m/e = 300$.

$C_{20}H_{16}N_2O$. Ber. C 79,98, H 5,37, N 9,33.

Gef. C 80,10, H 5,30, N 9,41.

IR: 3240 (NH); 2250 (CN); 1680 (C=O); 1630 cm^{-1} (C=C).

1H -NMR ($DMSO-d_6$): 10,18 (s, 1H); 7,4 (m, 9H); 4,88 (d, 1H, $J = 7$ Hz); 3,88 (d, 1H, $J = 7$ Hz); 2,5 (m, 4H).

3-Cyan-4-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-benzo[h]chinolin-2-on (3b)

Aus 2,5 g **1b** wie vorstehend **3a**. Schmp. 215—217° (30proz. Essigsäure); Ausb. 2,9 g (88%). MS: $M^+ = m/e = 330$.

$C_{21}H_{18}N_2O_2$. Ber. C 76,34, H 5,49, N 8,48.

Gef. C 76,33, H 5,45, N 8,42.

IR: 3320 (NH); 2240 (CN); 1695 (C=O); 1630 cm^{-1} (C=C).

1H -NMR ($DMSO-d_6$): 10,17 (s, 1H); 7,2 (m, 8H); 4,82 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz); 3,85 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz); 3,77 (s, 3H); 2,5 (m, 4H).

3-Cyan-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-benzo[h]chinolin-2-on (4a)

a) 1,5 g **3a** werden in wenig 5proz. ethanol. NaOH oder in Eisessig bei RT unter Rühren gelöst. Nach Zugabe von 1 ml 30proz. Wasserstoffperoxid fällt in beiden Fällen bald ein gelber Niederschlag aus, der abgetrennt wird. Schmp. 334—335° (Eisessig); Ausb. 1,2 g (81%).

b) 2,3 g **1a**, 2,0 g Cyanessigsäuremethylester und 3,9 g Ammoniumacetat werden geschmolzen und bei 140° unter Rühren 2 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man wenig MeOH hinzu und isoliert die gebildeten gelben Kristalle. Schmp. 333—335° (Eisessig); Ausb. 1,3 g (87%).

$C_{20}H_{14}N_2O$. Ber. C 80,51, H 4,72, N 9,39.

Gef. C 80,48, H 4,72, N 9,41.

IR: 3200 (NH); 2210 (CN); 1640 cm^{-1} (C=O).

1H -NMR ($DMSO-d_6$): 12,6 (s, 1H); 8,1 (m, 1H); 7,4 (m, 8H); 2,5 (m, 4H).

3-Cyan-4-(4-methoxyphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-benzo[h]chinolin-2-on (4b)

Aus 1,65 g **3b** oder aus 2,5 g **1b** wie vorstehend nach Vorschrift a) bzw b). Schmp. 328—330° (Eisessig); Ausb. a) 1,2 g (73%), b) 1,3 g (79%). MS: $M^+ = m/e = 328$.

$C_{21}H_{16}N_2O_2$. Ber. C 76,81, H 4,91, N 8,53.

Gef. C 76,69, H 4,88, N 8,62.

IR: 3200 (NH); 2205 (CN); 1640 cm^{-1} (C=O).

1H -NMR ($DMSO-d_6$): 12,6 (s, 1H); 8,1 (m, 1H); 7,3 (m, 7H); 3,87 (s, 3H); 2,4 (m, 4H).

2-(2-Cyan-2-methoxycarbonyl-1-phenylethyl)-1-tetralon (5a)

2,3 g **1a** und 1,0 g Cyanessigsäuremethylester werden in 50 ml MeOH mit 5 ml 20proz. NaOH bei RT gerührt. Nach etwa 8 h wird bei pH = 3 hydrolysiert, der Niederschlag abgetrennt und umkristallisiert. Schmp. 112—114° (MeOH); Ausb. 2,4 g (72%).

$C_{21}H_{19}NO_3$. Ber. C 75,65, H 5,74, N 4,20.

Gef. C 75,70, H 5,83, N 4,24.

IR: 2245 (CN); 1740 (C=O, Ester); 1670 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,9 (m, 1H); 7,3 (m, 8H); 5,1—1,7 (mm, 7H); 3,50 (s, 3H).

2-(2-Cyan-2-ethoxycarbonyl-1-phenylethyl)-1-tetralon (**5b**)

Aus 2,3 g **1a** und 1,2 g Cyanessigsäureethylester in *EtOH* wie **5a**. Schmp. 132—134° (*EtOH*); Ausb. 2,5 g (72%).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Ber. C 76,06, H 6,09, N 4,03.

Gef. C 76,03, H 6,09, N 3,96.

IR: 2250 (CN); 1730 (C=O, Ester); 1685 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,9 (m, 1H); 7,3 (m, 8H); 4,8—1,5 (mm, 7H); 4,07 (q, 2H); 1,13 (t, 3H).

3-Cyan-4-phenyl-5,6-dihydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on (**7**)

a) 3,3 g **5a** oder 3,5 g **5b** werden mit wenig Natriumalkoholat in *MeOH* bzw. *EtOH* 10 h am Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich aus der roten Lösung gelbe Kristalle ab. Schmp. 216—218° (*EtOH*); Ausb. 1,4 g (47%).

b) 2,3 g **1a** und 1,0 g Cyanessigsäuremethylester werden mit wenig NaOMe in *MeOH* (Ethytester entsprechend mit NaOEt in *EtOH*) 12 h am Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich gelbe Kristalle ab. Schmp. 217—218° (*EtOH*); Ausb. 1,2 g (40%).

$\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Ber. C 80,25, H 4,37, N 4,68.

Gef. C 80,13, H 4,36, N 4,66.

IR: 2210 (CN); 1715 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 7,5 (m, 9H); 2,2 (m, 4H).

10-Methyl-7-phenyl-5,6-dihydro-7H,8H-naphtho[1',2':6,5]pyrano[2,3-d][1,3]oxazin-8-on (**10**)

3,3 g **5a** oder 3,5 g **5b** werden unter Zusatz von 5 Tropfen konz. H_2SO_4 in 30 ml Essigsäureanhydrid 2 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die dunkelrote Lösung vorsichtig mit Eis hydrolysiert, der anfallende Niederschlag abgetrennt und umkristallisiert. Schmp. 222—224° (Eisessig); Ausb. 2,6 g (76%).

MS: $M^+ = m/e = 343$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Ber. C 76,95, H 4,99, N 4,08.

Gef. C 76,99, H 4,91, N 4,01.

IR: 1750 (C=O); 1680 (CN); 1625 cm^{-1} (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,7 (m, 1H); 7,3 (m, 8H); 4,40 (s, 1H); 2,38 (s, 3H); 2,4 (m, 4H).

10-Methyl-7-phenyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-naphtho[1',2':6,5]pyrano[2,3-d]pyrimidin-8-on (**12a**)

Unter Rühren werden 3,0 g **11a** in 30 ml Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt. Auf Zugabe von 5 Tropfen konz. H_2SO_4 färbt sich die Lösung dunkelrot. Nach 30 min läßt man erkalten und trennt nach 24 h die ausgefallenen Kristalle ab. Schmp. 327—328° (*EtOH*); Ausb. 2,6 g (76%).

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 77,19, H 5,26, N 8,19.

Gef. C 77,10, H 5,27, N 8,12.

IR: 3140—2700 (NH, CH); 1685 (C=O); 1640 (C=N); 1605 cm^{-1} (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 12,3 (s, 1H); 7,3 (m, 9H); 4,43 (s, 1H); 2,4 (m, 4H); 2,20 (s, 3H).

10-Methyl-7-(4-methoxyphenyl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-naphtho[1',2':6,5]-pyrano[2,3-d]pyrimidin-8-on (**12b**)

Aus 3,3 g **11b** wie vorstehend **12a**. Schmp. 296—298° (EtOH); Ausb. 3,0 g (81%).

C₂₃H₂₀N₂O₃. Ber. C 74,17, H 5,41, N 7,52.

Gef. C 74,08, H 5,38, N 7,45.

IR: 3140—2600 (NH, CH); 1680 (C = O); 1650 (C = N); 1605 cm⁻¹ (C = C).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 12,15 (s, 1H); 7,2 (m, 8H); 4,43 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 2,4—2,2 (m, 4H).

Literatur

¹ 3. Mitt.: H.-H. Otto, O. Rinus und H. Schmelz, *Synthesis* **1978**, 681.

² H.-H. Otto, O. Rinus und H. Schmelz, *Mh. Chem.* **110**, 115 (1979).

³ H.-H. Otto, *Mh. Chem.* **109**, 681 (1978).

⁴ E. P. Kohler und B. L. Souther, *J. Amer. Chem. Soc.* **44**, 2903 (1922).

⁵ A. Sammour, A. Rouf, M. Elkasaby und M. Hassan, *J. Prakt. Chem.* **315**, 1175 (1973).