

Ekkehard Winterfeldt und Jutta Margit Nelke

Additionen an die Dreifachbindung, XIV¹⁾

Kondensationen mit *o*-Amino-phenyllessigsäure-Derivaten

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 13. November 1969)

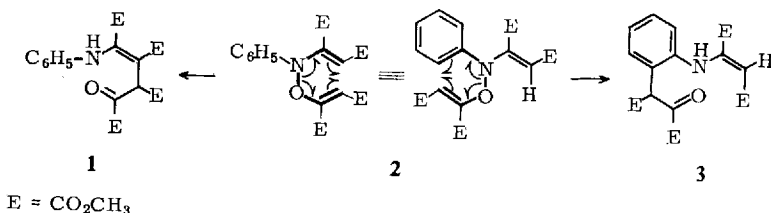
Die Struktur und einige Reaktionen der Addukte **6** und **15** aus *o*-Amino-phenyllessigsäuremethylester bzw. Oxindol mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester werden angegeben. Die glatte und sehr ergiebige Bildung des Hydroxychinolins **7** sowie dessen leichte Überführbarkeit in das Furochinolin **9** sind präparativ nutzbar.

Additions to the Triple Bond, XIV¹⁾

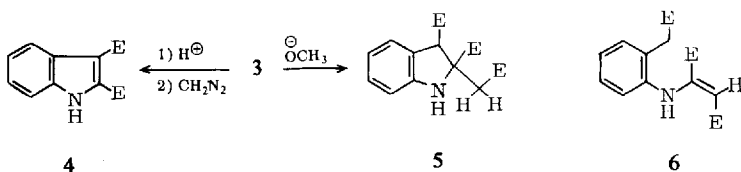
Condensations with *o*-Aminophenylacetic Acid Derivatives

Details are given on the structure and some transformations of the addition products **6** and **15** from methyl *o*-aminophenylacetate or oxindole and methyl acetylenedicarboxylate. The easy and efficient formation of the quinoline derivative **7** as well as its easy transformation into the furoquinoline **9** are of preparative value.

Im Zusammenhang mit Additionen von substituierten Hydroxylaminen an die aktivierte CC-Dreifachbindung haben wir kürzlich über die Hetero-Cope-Reaktionen der Zwischenstufe **2** berichtet¹⁾, aus der die Aminoketone **1** und **3** etwa im Verhältnis 2 : 8 hervorgehen.



Für **3** ist einmal die Bildung von Indol-dicarbonsäure-(2.3)-dimethylester (**4**) bei Behandlung mit Säure und anschließender Diazomethan-Veresterung und zum anderen die Cyclisierung zum Indol-Derivat **5** bei Umsetzung mit Natriummethylat in Methanol charakteristisch.

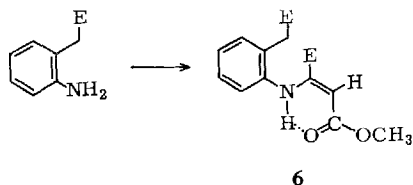


¹⁾ XIII. Mittell.: E. Winterfeldt, W. Krohn und H. U. Stracke, Chem. Ber. 102, 2346 (1969).

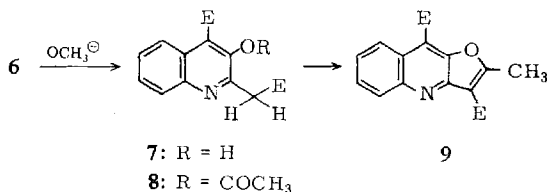
Die Bildung von **5** wäre aus **3** durch innermolekulare Michael-Addition und anschließende Deacylierung zu verstehen. Aber auch die Verbindung **6** könnte nach vorgeschalteter Deacylierung unter Michael-Addition **5** liefern, wengleich hier auch noch eine Reihe anderer Reaktionsmöglichkeiten erkennbar sind. Wir haben **6** aus *o*-Amino-phenylessigsäureester und Acetylendicarbonester hergestellt und das Verhalten dieser Verbindung studiert.

Von Reisch²⁾ und später auch von Heindel³⁻⁵⁾ ist das Verhalten der Addukte mit Anilin, Anthranilsäure^{6,7)}, Salicylsäure sowie entsprechenden Thioanalogen beschrieben worden, die homologen Phenylessigsäurederivate wurden jedoch unseres Wissens nicht untersucht.

Der aus Oxindol durch alkalische Verseifung und anschließende Veresterung leicht darstellbare Ester liefert beim Erhitzen mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester in Benzol das Gemisch der stereoisomeren Addukte vom Typ **6** etwa im Verhältnis 1:1 (dünnschichtchromatographische Analyse). Auf eine Trennung und Charakterisierung beider Isomeren wurde verzichtet, da sich herausstellte, daß bei Chromatographie an Kieselgel vollständige Umwandlung in die thermodynamisch stabilere Fumarester-Konfiguration **6** erfolgt.



Die diese höhere Stabilität verursachende Wasserstoffbrücke gibt sich durch IR-Banden bei 3280 (Brücken-NH)⁸⁾ und 1685/cm⁹⁾ zu erkennen.



6 liefert bei Behandlung mit Natriummethylat in Methanol bei Raumtemperatur das Chinolinderivat **7**, dessen Struktur durch die spektralen und analytischen Daten¹⁰⁾ gesichert ist (s. exper. Teil).

²⁾ J. Reisch, *Angew. Chem.* **75**, 1203 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 741 (1963).

³⁾ N. D. Heindel, T. A. Brodof und J. E. Kogelschatz, *J. heterocycl. Chem.* **3**, 222 (1966).

⁴⁾ N. D. Heindel und T. F. Lemke, *J. heterocycl. Chem.* **3**, 389 (1966).

⁵⁾ N. D. Heindel, I. S. Bechara, T. F. Lemke und V. B. Fish, *J. org. Chemistry* **32**, 4155 (1967).

⁶⁾ N. D. Heindel, V. B. Fish, M. F. Ryan und A. R. Lepley, *J. org. Chemistry* **32**, 2678 (1967).

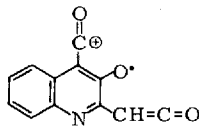
⁷⁾ N. D. Heindel, P. D. Kennewell und J. C. Ohnmacht, *J. org. Chemistry* **34**, 1168 (1969).

⁸⁾ R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl und H. Huber, *Chem. Ber.* **99**, 2526 (1966).

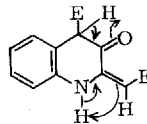
⁹⁾ W. Bottomley, J. N. Phillips und J. G. Wilson, *Tetrahedron Letters* [London] **1967**, 2957.

¹⁰⁾ Die Kernresonanzspektren wurden mit dem Varian HA 100 in Deuteriochloroform als Lösungsmittel gemessen, in Klammern die elektronisch integrierten Protonenzahlen. Die Massenspektren wurden mit dem MS 9 bei 120° aufgenommen. Herrn Dr. D. Schumann danken wir für diese Spektren sowie die Hochauflösung wichtiger Fragmente.

Hier sei nur auf die intensiven Fragmente des Massenspektrums bei 242 ME ($M^+ - 33$) und 211 ME (**10**) hingewiesen. Aus **10** bildet sich unter CO-Abspaltung das Fragment bei 183 ME ($m^* 159$), wobei die Struktur des Fragments **10** willkürlich angenommen wird; eine Siebenringstruktur scheint nicht ausgeschlossen.



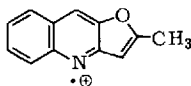
10



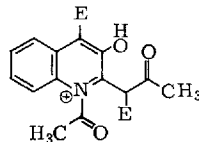
11

Im Kernresonanzspektrum von **7** sind vor allem das Singulett der Benzylprotonen (τ 5.90 [2]) sowie das typische, scharfe phenolische Proton bei τ -1.99 [1] aufschlußreich. Die Bildung von **7** wird sicher durch Dieckmann-Cyclisierung zu **11** eingeleitet, der dann Prototropie folgt. Dieser Reaktionsablauf schließt also die Bildung des Indolin-triesters **5** durch interne Michael-Addition aus **6** aus. Ein solcher Reaktionsablauf ist daher nur in der β -Dicarbonylverbindung **3** möglich; es schließt sich dann die Deacylierung zum tatsächlich isolierten Produkt **5** an.

Eine interessante Beobachtung macht man beim Versuch, **7** durch Erhitzen mit Acetanhydrid ins *O*-Acetat **8** zu überführen. Während mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemperatur **8** in hoher Ausbeute erhalten wird, liefert Erhitzen in Acetanhydrid praktisch quantitativ das Furochinolin-Derivat **9**. Die analytischen und spektralen Daten belegen die Struktur, wobei wiederum das massenspektroskopische Fragmentierungsverhalten besonders aufschlußreich ist. Durch sukzessiven Verlust von 2 Estergruppen bildet sich das stabile Aromatenfragment bei 183 ME (**12**), das nicht weiter fragmentiert.



12

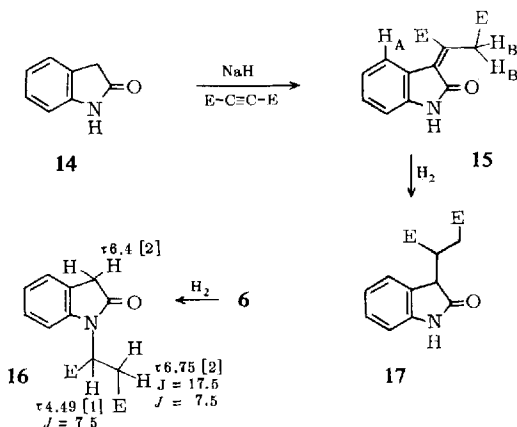


13

Die Bildung von **9** erfolgt mit Sicherheit nicht über primäre *O*-Acylierung zu **8**, denn diese Verbindung bleibt beim Erhitzen in Acetanhydrid unverändert. Da kein Pyridin zugegen ist, wird sich die Acyl-Chinolinium-Struktur ausbilden, in der dann die aktivierte Methylengruppe leicht zu **13** zu acylieren sein sollte. Völlig analoge Resultate wurden kürzlich im Zusammenhang mit der von Kröhnke und Mitarb. publizierten Indolizin-Synthese mitgeteilt¹¹⁾.

Versuche, am Stickstoff substituierte Verbindungen vom Typ **6** direkt aus Oxindol zu gewinnen, schlugen sämtlich fehl. Die basenkatalysierte Addition von Acetylen-dicarbonester an Oxindol liefert das *C*-Alkylierungsprodukt (**15**) als einziges Reaktionsprodukt.

¹¹⁾ F. W. Kröck und F. Kröhnke, Chem. Ber. **102**, 659, 669 (1969).

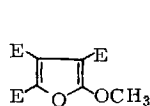
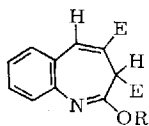
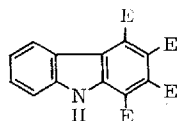


Wichtige Argumente für die Struktur **15** sind das Auftreten einer intensiven N–H-Bande bei 3450/cm, ein dieser Gruppe entsprechendes breites Signal im Kernresonanzspektrum bei τ 1.28 [1] sowie schließlich das UV-Spektrum, das dem der *N*-Methylverbindung völlig analog ist [2].

Die in Formel **15** angegebene Konfiguration der Doppelbindung wird aus der starken chemischen Verschiebung eines aromatischen Protons (H_A : τ 2.42 [1] d, $J = 8$ Hz) sowie der tiefen Lage des Signals der CH_2 -Gruppe (H_B : τ 5.62 [2] s) nahegelegt. Derartige Verschiebungen zu niederem Feld sind kürzlich von uns an einigen Modellverbindungen als charakteristisch gefunden worden für die *cis*-Anordnung von Carbonylgruppe und CH_2 -Gruppe in substituierten Glutaconestern [3].

Zusätzlich überführte man **15** durch Hydrierung in den Diester **17**, der nicht mit dem Hydrierungsprodukt **16** des Adduktes **6** identisch ist.

Die thermische Addition (200°) des Acetylendicarbonsäureesters an Oxindol liefert 3 Produkte in sehr schlechter Ausbeute: den Furan-triester **18** — ein Produkt der thermischen Tetramerisierung von Acetylendicarbonester [4] —, das Azepin-Derivat **19**, dessen Struktur durch Vergleich der spektralen Eigenschaften mit dem von Plieninger [5] gewonnenen Äthyläther **20** hergeleitet werden kann, und einen Carbazol-triester der Summenformel $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ (Massenspektrum, Analyse).

**18****19**: R = CH_3 **20**: R = C_2H_5 **21**

[2] J. A. Ballantine, R. J. S. Beer und A. Robertson, J. chem. Soc. [London] **1958**, 4779.

[3] E. Winterfeldt und J. M. Nelke, Chem. Ber. **101**, 2381 (1968).

[4] E. Winterfeldt und G. Giesler, Chem. Ber. **101**, 4022 (1968).

[5] H. Plieninger und D. Wild, Chem. Ber. **99**, 3070 (1966).

Da Carbazol-Derivate häufig bei Additionen von Acetylendicarbonester an Indol und dessen Derivate isoliert worden sind¹⁶⁾, wurde diese Reaktion nicht weiter verfolgt. Der entsprechende Tetraester **21** *) geht unter den Bedingungen der Reaktion nicht in den isolierten Triester über, stellt also kein Zwischenprodukt der Reaktion dar. Es muß also eine Estergruppe bereits während der Addition eliminiert werden.

Dem *ERP-Sondervermögen* gebührt Dank für entscheidende finanzielle Hilfe, Herrn Prof. Dr. F. Bohlmann sind wir für stete Förderung dankbar.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in Chloroform mit dem Beckman IR 9-Spektrophotometer und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DK 1 gemessen. Die Schmelzpunkte wurden mit der Kofler-Bank ermittelt. Für die dünn-schichtchromatographischen Analysen diente Kieselgel HF 350 (Merck) (Laufmittel: Äther). Die Analysen verdanken wir der Mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Institutes der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Frau Dr. U. Faass.

2-Methoxycarbonylmethyl-N-[1.2-bis-methoxycarbonyl-vinyl]-anilin (6): 1.6 g *o*-Amino-phenylelessigsäure-methylester in 20 ccm absol. Benzol kochte man mit 1.5 g Acetylendicarbon-säure-dimethylester 2 Stdn. unter Rückfluß. Dann zeigte die dünn-schichtchromatographische Analyse kein Ausgangsmaterial mehr, sondern zwei Reaktionsprodukte etwa im Verhältnis 1:1. Man dampfte ein und chromatographierte an Kieselgel. Beim langsamen Eluieren mit Petroläther/Äther (1:1) erhielt man 2.8 g einer zähflüssigen, öligen Substanz, die aus Petroläther/Äther kristallisierte und sich im Dünnschichtchromatogramm als einheitlich und identisch mit dem unpolaren Anteil des rohen Reaktionsgemisches erwies. Ausb. 2.5 g (80%), Schmp. 103°.

UV: λ_{\max} 316 m μ (ϵ 22300), 230 (12050).

IR: NH 3280, CO 1750, 1685, C=C 1610, Aromat 1590, 1510/cm.

NMR¹⁰⁾: NH τ 0.02 [1] breit, arom. H 2.4–3.1 [4] m, C=CH– 4.50 [1] s, CO₂CH₃ 6.18 [6], 6.22 [3] s, –CH₂– 6.40 [2] s.

MS: M⁺ 307 ME (41%), 248 (11%), 247 (12%), 216 (82%), 202 (10%), 188 (59%), 156 (71%), 128 (100%).

C₁₅H₁₇NO₆ (307.1) Ber. C 58.66 H 5.58 N 4.56 Gef. C 58.54 H 5.28 N 4.35

3-Hydroxy-2-methoxycarbonylmethyl-4-methoxycarbonyl-chinolin (7): 200 mg des Triesters **6** gab man zu einer Lösung von 150 mg Natrium in 30 ccm Methanol. Nach 15 Stdn. bei Raumtemp. neutralisierte man mit verdünnter Essigsäure, extrahierte mit Äther und erhielt beim Eindampfen 150 mg (83%) Kristalle; aus Aceton/Äther Schmp. 108°.

UV: λ_{\max} 336 m μ (ϵ 5200), 251 (8400).

IR: C=O 1730, 1660, Aromat 1590/cm.

NMR: OCH₃ τ 6.27, 5.88 je [3], –CH₂– 5.90 [2], arom. H 1.40 [1], 1.95 [1] und 2.45 [2], OH –1.99 [1].

MS: M⁺ 275 ME (12%), (M–1)⁺ 274 (60%), 242 (22%), 211 (100%), 187 (25%), 183 (29%), 157 (31%), 128 (39%), 101 (35%).

C₁₄H₁₃NO₅ (275.2) Ber. C 61.09 H 4.77 N 5.09 Gef. C 61.21 H 4.62 N 5.49

*) **21** wurde uns von Professor W. E. Noland freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

¹⁶⁾ W. E. Noland, W. C. Kuryla und R. F. Lange, J. Amer. chem. Soc. **81**, 6010 (1959).

Durch Stehenlassen (50 mg) in *Acetanhydrid/Pyridin* bei Raumtemp. (15 Stdn.) und anschließendes Eindampfen i. Vak. erhielt man 52 mg (91 %) kristallines *3-Acetoxy-2-methoxycarbonylmethyl-4-methoxycarbonyl-chinolin* (**8**) vom Schmp. 68° (aus Äther).

UV: λ_{\max} 321 m μ (ϵ 4730), 310 (4560), 235 (27700).

IR: Phenolacetat 1770, C=O 1730, Aromat 1550, 1500/cm.

NMR: OCH₃ τ 6.00 [3], 6.33 [3] s, COCH₃ 7.66 [3] s, -CH₂- 5.98 [2] s, arom. H 1.9—2.5 [4] m.

C₁₆H₁₅NO₆ (317.3) Ber. C 60.56 H 4.76 N 4.42 Gef. C 60.35 H 4.46 N 4.50

Führte man die Acetylierung durch Erhitzen (50 mg) in *Acetanhydrid* durch (2 Stdn.), so erhielt man nach dem Eindampfen 50 mg (92 %) *2-Methyl-3.9-bis-methoxycarbonylfuro[3.2-b]chinolin* (**9**) vom Schmp. 145° (aus Aceton/Äther).

UV: λ_{\max} 337 m μ (ϵ 15600), 243 (32000).

IR: C=O 1740, Aromat 1520, 1550, 1610/cm.

NMR: OCH₃ τ 5.91 [3], 6.06 [3] s, 2-CH₃ 7.13 [3] s, arom. H 1.5—2.5 [4] m.

MS: M⁺ 299 ME (100 %), 268 (50 %), 267 (49 %), 241 (74 %), 183 (52 %).

C₁₆H₁₃NO₅ (299.3) Ber. C 64.20 H 4.38 N 4.68 Gef. C 64.64 H 4.58 N 4.52

Additionen des Acetylendicarbonsäure-dimethylesters an Oxindol

a) *Basenkatalyse*

3-[1.2-Bis-methoxycarbonyl-äthyliden]-oxindol (Oxindolylden-(3)-bernsteinsäure-dimethylester) (**15**): 300 mg *Oxindol* (**14**) und 300 mg *Acetylendicarbonester* in 20 ccm absol. Dioxan versetzte man langsam mit 100 mg einer 50proz. Emulsion von *Natriumhydrid* in Mineralöl. Nach 2 Stdn. bei Raumtemp. zersetzte man mit einigen Tropfen Methanol, goß in Wasser, extrahierte mit Methylenchlorid und verdampfte das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand kristallisierte aus Aceton/Äther: 480 mg (80 %), Schmp. 129° (aus Äther).

UV: λ_{\max} 304 m μ (ϵ 5900), 258 (28400), 254 (27300).

IR: NH 3450, C=O 1730, Aromat 1610/cm.

NMR: NH τ 1.28 [1] breit, arom. H 2.42 [1] d ($J = 8$ Hz), 2.70—3.2 [3] m, OCH₃ 6.08 [3], 6.29 [3] s, -CH₂- 5.62 [2] s.

MS: M⁺ 275 ME (33 %), 244 (31 %), 243 (100 %), 215 (42 %), 183 (19 %), 156 (32 %), 129 (19 %), 112 (14 %).

C₁₄H₁₃NO₅ (275.2) Ber. C 61.10 H 4.77 N 5.09 Gef. C 61.34 H 4.74 N 4.86

3-[1.2-Bis-methoxycarbonyl-äthyl]-oxindol (Oxindolyl-(3)-bernsteinsäure-dimethylester) (**17**): 130 mg des ungesättigten *Esters* **15** hydrierte man an *Pd/BaSO₄*-Katalysator in Eisessig bis zur Aufnahme von 1 Moläquiv. *Wasserstoff*. Nach Filtrieren und Eindampfen i. Vak. kristallisierten aus Äther 105 mg farblose Kristalle vom Schmp. 103—107° (80 %).

UV: λ_{\max} 280 m μ (ϵ 935), 249 (5200).

IR: NH 3440, C=O 1705, 1730, Aromat 1615/cm.

NMR: NH τ 1.1 [1] breit, arom. H 2.7—3.3 [4] m, OCH₃ 6.21 [3], 6.32 [3], aliph. H 7.0—7.8 [4] breit.

C₁₄H₁₅NO₅ (277.3) Ber. C 60.63 H 5.45 N 5.05 Gef. C 60.61 H 6.02 N 4.97

Oxindolyl-(1)-bernsteinsäure-dimethylester (**16**): Durch Hydrierung des Adduktes **6** und Aufarbeitung wie oben erhielt man mit 70 % Ausb. die *N*-Alkylverbindung, aus Äther Schmp. 132°.

UV: λ_{\max} 275 m μ (ϵ 1550), 247 (8400).

IR: C=O 1705, 1730, Aromat 1610/cm.

NMR: Aromat. H τ 2.6–3.1 [4] m, tert. H 4.49 [1] t ($J = 7.5$ Hz), OCH₃ 6.2 [3] s, 6.25 [3] s, RO₂C–CH₂– 6.75 [2] dd ($J = 17.5$ und 7.5 Hz), Lactam-CH₂ 6.4 [2] s.

C₁₄H₁₅NO₅ (277.3) Ber. C 60.63 H 5.45 N 5.05 Gef. C 60.31 H 5.41 N 4.80

b) *Thermische Addition*

1.3 g *Oxindol* (14) und 3.5 g *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* in 30 ccm Benzol erhitzte man im Bombenrohr 20 Stdn. auf 200°. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. filtrierte man den Rückstand an Kieselgel und erhielt 2.6 g Rohprodukt, das nach der dünnschichtchromatograph. Analyse noch Acetylendicarbonester sowie mehrere Reaktionsprodukte enthält. Bei der Säulenchromatographie an Kieselgel erhielt man mit steigender Polarität des Eluierungsmittels die folgenden Substanzen:

1) Mit Petroläther/20% Äther etwa 1 g Acetylendicarbonsäure-dimethylester.

2) *2-Methoxy-3.4-bis-methoxycarbonyl-3H-1-benzazepin* (19) mit Petroläther/30% Äther (190 mg = 6%) vom Schmp. 119° aus Petroläther/Äther.

UV: λ_{\max} 322 m μ (ϵ 3560), 282 (11900), 243 (25300).

IR: C=O 1740, 1710, C=N 1660/cm.

NMR: OCH₃ τ 6.72 [3] s, 6.15 [3] s, 6.17 [3] s, tert. H 4.91 [1] d ($J = 1.2$ Hz), olefin. H 2.16 [1] d ($J = 1.2$ Hz), aromat. H 2.5–3.0 [4] m.

C₁₅H₁₅NO₅ (289.3) Ber. C 62.27 H 5.22 N 4.84 Gef. C 62.01 H 5.21 N 4.93

3) Mit Petroläther/60% Äther isolierte man 720 mg (21%) eines strukturell nicht geklärten *Carbazol-tricarbonsäure-trimethylesters* vom Schmp. 163°.

UV: λ_{\max} 330 m μ (ϵ 15050), 273 (28500).

IR: NH 3440, C=O 1720, 1730, Aromat 1600, 1610/cm.

NMR: OCH₃ τ 5.95 [3] s, 6.00 [3] s, 6.05 [3] s, aromat. H 2.66 [1] m, 2.50 [2] m, 2.01 [1] s, 1.18 [1] s, NH –0.10 [1] breit.

C₁₈H₁₅NO₆ (341.1) Ber. C 63.34 H 4.43 N 4.11 Gef. C 63.32 H 4.83 N 4.11

Als polarste Fraktion erhielt man mit reinem Äther etwa 300 mg des bereits bekannten *5-Methoxy-furan-tricarbonsäure-(2.3.4)-trimethylesters* (18), der in IR-, UV-Spektrum und Schmp. Übereinstimmung mit authent. Material zeigte.

[425/69]