

# Zur Umsetzung von 2-Amino-2-cyclopenten-1-on-Derivaten mit *p*-Benzochinonen, II<sup>1)</sup>

Uwe Kuckländer\* und Bettina Schneider

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf,  
Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf 1

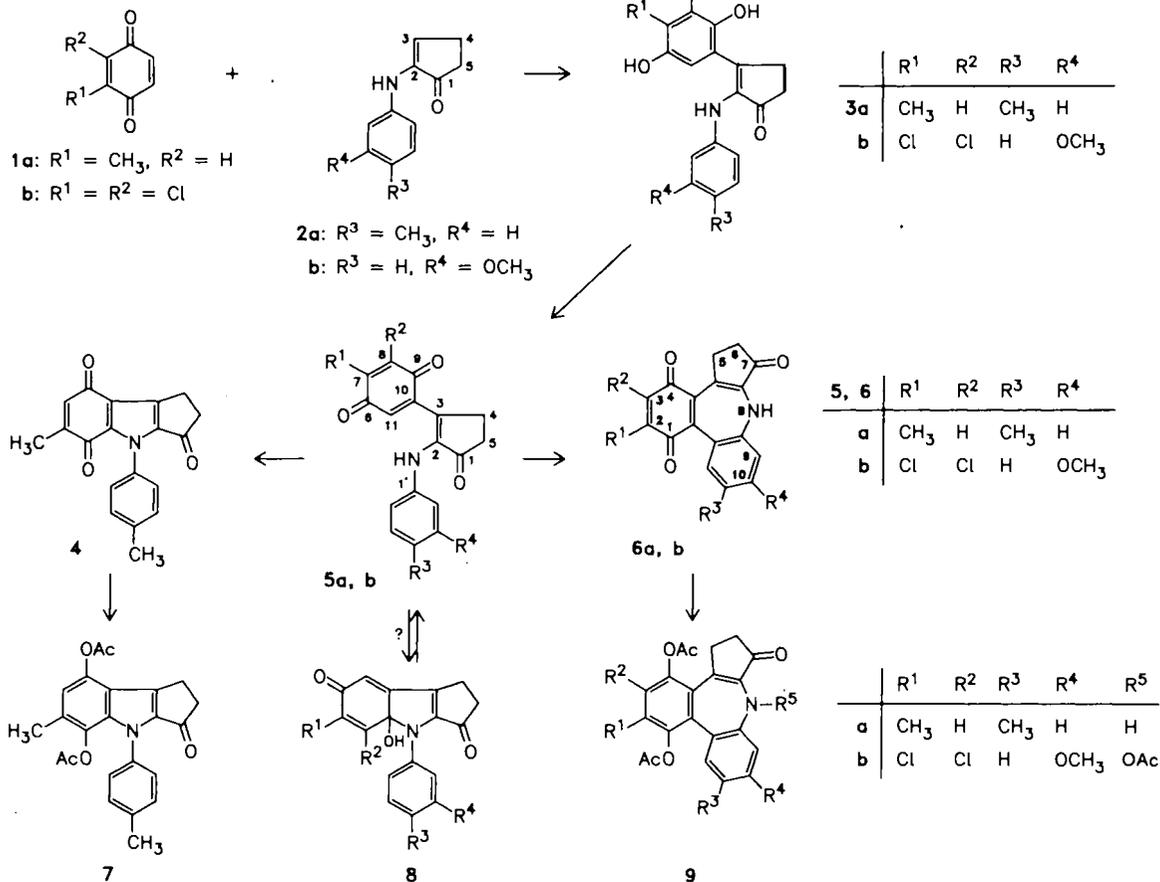
Eingegangen am 20. Oktober 1987

## Reaction of 2-Amino-2-cyclopenten-1-one Derivatives with *p*-Benzoquinones, II<sup>1)</sup>

*N*-Aryl- $\alpha$ -ketoenamine **2a** reacts with methyl-*p*-benzoquinone **1a** to yield the hydroquinone adduct **3a**. This is oxidized to the stable quinone **5a**, which is cyclized to indolequinone **4** and the quinonoid heterocyclus **6a**. Compounds **6a** and **4** are reduced and acetylated to hydroquinones **9a** and **7**, respectively. The path of the reaction is discussed. Reaction of **1b** and **2b** yields directly quinone **6b**.

Kürzlich<sup>1)</sup> berichteten wir über die Umsetzung von sekundären und tertiären *N*-alkylierten Enaminen des 1,2-Cyclopentandions. Als Folge einer intramolekularen Redox-Reaktion entstehen Benzof[cyclopent[*d*][1,3]oxazepin-Derivate.

Wir haben nun die Reaktion der entsprechenden *N*-Aryl-enamine, bei denen eine intramolekulare Redoxreaktion nicht mehr möglich ist, untersucht.



Die Kondensationsprodukte **2a, b**, die analog zu Ueda et al.<sup>2)</sup> aus Toluidin bzw. *m*-Anisidin und 1,2-Cyclopentandion dargestellt wurden, liegen innerhalb der Nachweisgrenze vollständig in der Enamin-Form **2** vor, wie aus dem <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **2a** (s. Tab. 1) ersichtlich ist.

Die Addition von **2a** an 2-Methyl-*p*-benzoquinon (**1a**) verläuft zunächst ganz analog zu den *N*-Alkyl-enaminen<sup>1)</sup> und den Enaminen von 1,3-Dicarbonylverbindungen (Nenitzescu-Reaktion)<sup>3)</sup> unter Bildung des Hydrochinon-Adduktes **3a**.

Durch Oxidation von **3a** mit Ag<sub>2</sub>O gelang uns erstmals die Isolierung eines Enaminochinons vom Typ **5**. Das interessante violette Chinon **5a** hat ein auffälliges Absorptionsmaximum bei 578 nm ( $\lg \epsilon = 3.19$  in CHCl<sub>3</sub>). **5a** liegt in DMSO in der ringoffenen Form vor, wie das Auftreten von drei Carbonyl-Signalen im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (s. Tab. 1) beweist. Eine cyclische Form **8** ist spektroskopisch nicht nachweisbar. Die Substanz bildet in CD<sub>3</sub>OD oder CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D frisch gelöst ebenfalls nur die Form **5a**. Nach zwei Tagen ist jedoch eine Umwandlung eingetreten.

Führt man die Einwirkung von Essigsäure auf das Chinon **5a** präparativ durch, so läßt sich nach SC-Trennung neben dem Hy-

drochinon **3a** das Cyclisierungsprodukt **6a** isolieren. Die Struktur **6a** ergab sich aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) mit den Signalen für drei aromatische Protonen und einer Kopplung für einen 1,2,4-trisubstituierten Aromaten. Die chinoiden Struktur ließ sich chemisch durch reduktive Acetylierung zu **9a** belegen.

Als weiteres Nebenprodukt konnten wir das Indolchinon **4** dünnschichtchromatographisch nachweisen.

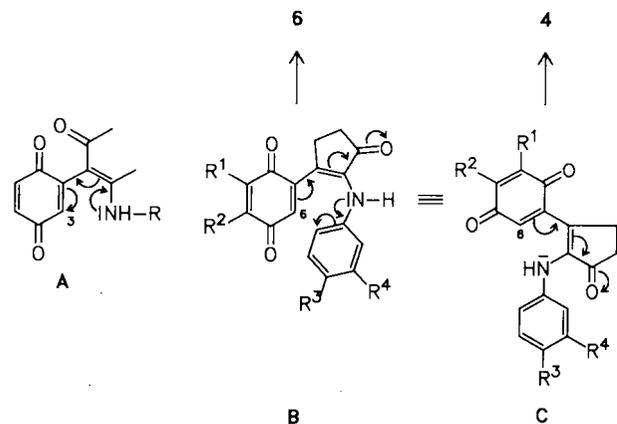
Das Indolchinon **4** wurde schließlich präparativ durch längere Einwirkung von Silberoxid auf das Hydrochinon **3a** (bzw. Chinon **5a**) dargestellt. Die Struktur **4** wurde aufgrund des Auftretens von nur einem chinoiden Proton bei  $\delta = 6.46$  (q,  $J = 1.7$  Hz) erkannt und ebenfalls durch reduktive Acetylierung zu **7** chemisch bewiesen.

Der Heterocyclus **6** läßt sich auch direkt aus Chinon und Enamin in einem „Eintopfverfahren“ in guter Ausbeute darstellen, wenn man die Nucleophilie in *o*-Position des Anilin-Restes von **2** durch eine *m*-ständige Methoxy-Gruppe erhöht. So erhält man **6b** direkt durch Umsetzung des Dichlorchinons **1b** mit dem Enamin **2b**.

Die Cyclisierung des Chinons **5** verläuft demnach nicht, wie das bei den Zwischenprodukten der Nenitzescu-Reaktion<sup>3)</sup> beobachtet wurde, unter 1,2-Addition über ein Carbinolamin (hier **8**), sondern es erfolgt ein Angriff an der C=C-Bindung des Chinon-Ringes (1,4-Addition), und zwar entweder durch den Enamin-Stickstoff (bei Basenkatalyse) unter Bildung des Indolchinons **4** oder durch die nucleophile *o*-Stellung des Anilin-Ringes (bei Säurekatalyse oder durch Substituenteneinfluß) unter Bildung von **6**.

Dies ist u. W. das erste Beispiel der Cyclisierung eines Chinon-Enamin-Adduktes durch 1,4-Addition.

Die Gründe hierfür dürften in der besonderen elektronischen Struktur der Enamin-Komponente liegen. Während es sich bei den chinoiden Addukten **A** der Enamine von 1,3-Diketonen um doppelt vinyloge Amide handelt, deren Elektrophilie in 3-Stellung geschwächt ist, wird im vorliegenden Fall die Elektrophilie des Chinons an C-6 durch den Einfluß der konjugierten Carbonyl-Gruppe des Cyclopentenon-Ringes zusätzlich erhöht (C), so daß die Bildung des Indolchinons **4** begünstigt wird, insbesondere bei Basenkatalyse (Erhöhung der Nucleophilie am N) und Weiteroxidation der primär gebildeten Hydrochinon-Struktur.



In Eisessig wird die Nucleophilie des Enamin-Stickstoffs aufgrund der Solvatation verringert, so daß ein Angriff der *o*-Position des Anilin-Restes zu **6** erfolgen kann (B).

## Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 177. — Massenspektren (70 eV): Finigan 3500. — NMR-Spektren: Varian CFT 20 ( $^{13}\text{C-NMR}$ : 20 MHz,  $^1\text{H-NMR}$ : 80 MHz). — UV-Spektren: Perkin-Elmer 550 SE.

Tab. 1.  $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von **2a** und **5a**, chemische Verschiebungen  $\delta$ (ppm)

C-Atom	<b>2a</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	<b>5a</b> ( $[\text{D}_6]$ DMSO)	C-Atom	
1	204.7	204.0	6	184.7
2	139.3	139.0	7	144.6
3	123.8	130.0	8	131.7
4	23.9	25.9	9	186.8
5	32.5	32.4	10	146.5
1'	140.5	140.7	11	129.4
2', 6'	116.9	119.0	12	15.0
3', 5'	129.8	129.0		
4'	130.4	128.1		
7'	20.6	20.1		

2-(4-Methylphenylamino)-2-cyclopenten-1-on (**2a**): Darstellung analog Ueda<sup>2)</sup>. Schmp. 118°C, Ausb. 63%. — IR (KBr): 3310  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1700 (CO). — MS (70°):  $m/z$  (%), = 187 ( $\text{M}^+$ , 100), 158 (69), 144 (69), 91 (58).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$  (187.2) Ber. C 76.98 H 7.0 N 7.48  
Gef. C 76.91 H 7.0 N 7.38

2-(3-Methoxyphenylamino)-2-cyclopenten-1-on (**2b**): Ausb. 57%, Schmp. 96°C. — IR (KBr): 3320  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1695 (CO). — MS (50°C):  $m/z$  (%) = 203 ( $\text{M}^+$ , 100), 174 (92), 160 (56), 144 (28), 132 (45), 77 (47).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (203.2) Ber. C 70.92 H 6.45 N 6.90  
Gef. C 70.74 H 6.31 N 7.00

3-(2,5-Dihydroxy-4-methylphenyl)-2-(4-methylphenylamino)-2-cyclopenten-1-on (**3a**): Die Lösung von 1.87 g (0.01 mol) **2a** in 5 ml  $\text{CHCl}_3$  wird mit einigen Tropfen Eisessig versetzt. Unter Wasserkühlung tropft man langsam eine Lösung von 1.46 g (0.012 mol) 2-Methyl-*p*-benzoquinon (**1a**) in 5 ml Eisessig hinzu und rührt ca. 12 h. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus 2-Propanol umkristallisiert. Schmp. 202°C, Ausb. 0.71 g (23%). — IR (KBr): 3200–3400  $\text{cm}^{-1}$  (OH, NH), 1680 (CO). — MS (150°C):  $m/z$  (%) = 309 ( $\text{M}^+$ , 16), 266 (5), 253 (100), 91 (38). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ -DMSO):  $\delta = 2.04$  s und 2.11 s (je 3H, 2 Aryl- $\text{CH}_3$ ), 2.5 und 2.9 mc (4H, 4,5-II), 6.5 m und 6.8 m (6H, Aromaten-H), 7.36 (NH), 8.66 und 8.77 (2 OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (309.4) Ber. C 73.76 H 6.18 N 4.56  
Gef. C 73.39 H 6.20 N 4.40

1,4-Dihydro-6-methyl-4-(4-methylphenyl)cyclopent[b]indol-3,5,8(2H)-trion (**4**): Die Lösung von 0.50 g (1.6 mmol) **3a** bzw. **5a** in 50 ml Aceton wird mit 1.2 g (5.3 mmol)  $\text{Ag}_2\text{O}$  24 h gerührt. Dann wird filtriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert. Schmp. 204°C, Ausb. 0.21 g (42%). — IR (KBr): 1710  $\text{cm}^{-1}$  (CO), 1660 (CO). — MS ( $^{13}\text{C-NMR}$ ):  $m/z$  (%) = 305 ( $\text{M}^+$ , 26), 290 (111), 91 (100). — UV( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 382 nm (3.672). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.12$  d ( $J = 1.6$  Hz, 6- $\text{CH}_3$ ), 2.43 s (Aryl- $\text{CH}_3$ ), 2.9–3.2 m ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 6.46 q (7-H,  $J = 1.6$  Hz), 7.26 s (4-Aromaten-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (305.3) Ber. C 74.73 H 4.95 N 4.59  
Gef. C 74.50 H 4.98 N 4.28

5-Methyl-2-[2-(4-methylphenylamino)-3-oxo-1-cyclopenten-1-yl]-1,4-benzoquinon (**5a**): Die Lösung von 0.50 g (1.6 mmol) **3a** in 50 ml Aceton wird mit 0.40 g (1.7 mmol)  $\text{Ag}_2\text{O}$  versetzt und unter Zusatz von getrocknetem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  2 h gerührt. Dann wird filtriert

und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert. Schmp. 137°C, Ausb. 0.45 g (92%). — IR (KBr): 3360 cm<sup>-1</sup> (NH), 1700 (CO), 1650 (CO), 1600 (C=C). — MS (130°C): *m/z* (%) = 307 (M<sup>+</sup>, 30), 264 (26), 131 (19), 91 (100). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.73 d (3H, *J* = 1.6 Hz, Chinon-CH<sub>3</sub>), 2.21 s (3H, Aryl-CH<sub>3</sub>), 2.6 und 2.8 mc (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6.30 s (Chinon-3-H), 6.5 s (NH), 6.40 q (*J* = 1.6 Hz, Chinon-6-H), 6.91 „d“ und 6.64 „d“ (4 Aryl-H).

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (307.3) Ber. C 74.25 H 5.58 N 4.56  
Gef. C 74.02 H 5.44 N 4.79

*5,8-Dihydro-2,11-dimethyldibenzo[b,d]cyclopent[ff]azepin-1,4,7(6H)-trion (6a)*: Die Lösung von 0.50 g (1.6 mmol) **5a** in 200 ml Eisessig wird 3 d gerührt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der rotbraune Rückstand enthält laut DC **6a**, **4** und **3a**. Die Säulentrennung (Kieselgel 60, Elutionsmittel *n*-Hexan/Ethylacetat 9:1) liefert **3a** und **6a** (aus Ether 0.06 g, 12%) neben einer Fraktion aus **6a** und **4**, Schmp. 197°C. — IR (KBr): 3310 cm<sup>-1</sup> (NH), 1700 (CO), 1640 (CO). — MS (180°C): *m/z* (%) = 305 (24), 290 (69), 262 (42), 204 (25), 39 (100). — UV(CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 300 nm (4.045), 335 (3.635) sch, 573 (2.658). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.1 d (CH<sub>3</sub>-C=CH, *J* = 1.6 Hz), 2.25 s (Aryl-CH<sub>3</sub>), 2.5 mc und 3.1 mc (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.36 s (NH), 6.51 d (9-H, *J* = 8.1 Hz), 6.67 d (12-H, *J* = 2 Hz), 6.75 q (3-H, *J* = 1.6 Hz), 7.05 dd (10-H, *J* = 8.1 und 2 Hz).

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (305.3) Ber. C 74.74 H 4.95 N 4.59  
Gef. C 74.07 H 5.00 N 4.33

*2,3-Dichlor-5,8-dihydro-10-methoxydibenzo[b,d]cyclopent[ff]azepin-1,4,7(6H)-trion (6b)*: 1.0 g (5.0 mmol) **2b** und 1.75 g (10 mmol) Chinon **1b** werden jeweils in 10 ml Eisessig gelöst. Die Enaminlösung wird langsam unter Rühren und Kühlung mit Wasser zur Chinonlösung getropft. Nach 12 h wird der Niederschlag abgenutscht und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.69 g (37%), Zers. ab 200°C. — IR (KBr): 3300 cm<sup>-1</sup> (NH), 1700 (CO), 1670 (CO). — MS (230°C): *m/z* (%) = 375 (M<sup>+</sup>, 35), 332 (15), 87 (100). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.5–3.2 m (4H, 5,6-H), 3.78 s (OCH<sub>3</sub>), 5.36 s (NH), 6.13 d (*J* = 2.3 Hz, 9-H), 6.53 dd (*J* = 2.3 und 9.0 Hz, 11-H), 6.78 d (*J* = 9.0 Hz, 12-H).

C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> (376.2) Ber. C 57.47 H 3.0 N 3.72  
Gef. C 57.45 H 2.94 N 3.50

*5,8-Diacetoxy-1,4-dihydro-6-methyl-4-(4-methylphenyl)cyclopent[b]indol-3(2H)-on (7)*: Darstellung aus **4** analog **9a** unter Erwär-

men auf 100°C. Schmp. 178°C, Ausb. 85%. — IR (KBr): 1690 cm<sup>-1</sup> (CO), 1765 (CO). — MS (160°C): *m/z* (%) = 391 (M<sup>+</sup>, 28), 349 (16), 307 (72), 91 (100). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.52 s, 2.25 s, 2.41 s und 2.43 s (4 × CH<sub>3</sub>), 3.0 m (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6.88 s (7-H), 7.24 (4 Aromaten-H).

C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (391.4) Ber. C 70.58 H 5.41 N 3.58  
Gef. C 70.11 H 5.39 N 3.60

*1,4-Diacetoxy-5,8-dihydro-2,11-dimethyldibenzo[b,d]cyclopent[ff]azepin-7(6H)-on (9a)*: Die Lösung von 0.05 g (0.16 mmol) **6a** in 30 ml Acetanhydrid wird mit 0.20 g (3.0 mmol) Zinkstaub versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird filtriert, der Rückstand mit Ether ausgewaschen und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird aus Diisopropylether umkristallisiert. Schmp. 197°C, Ausb. 0.032 g (50%). — IR (KBr): 3310 cm<sup>-1</sup> (NH), 1765 (CO), 1700 (CO). — MS (140°C): *m/z* (%) = 391 (M<sup>+</sup>, 10), 349 (M<sup>+</sup> - Keten, 7), 307 (349 - Keten, 19), 264 (9), 43 (100). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.99 s, 2.16 s, 2.25 s und 2.36 s (4 × CH<sub>3</sub>), 2.4–3.3 m (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.46 s (NH), 6.6–7.0 m (4 Aromaten-H).

*1,4,8-Triacetoxy-2,3-dichlor-5,8-dihydro-10-methoxydibenzo[b,d]cyclopent[ff]azepin-7(6H)-on (9b)*: Die Lösung von 0.30 g (0.80 mmol) **6b** in 50 ml Acetanhydrid wird mit 0.30 g (4.0 mmol) Zinkstaub versetzt unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird filtriert, i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 0.25 g (63%), Schmp. 257°C. — IR (KBr): 1775 cm<sup>-1</sup>, 1725, 1680 (CO). — MS (250°C): *m/z* (%) = 503 (M<sup>+</sup>, 3), 461 (20), 419 (40), 377 (100).

C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>7</sub> (504.3) Ber. C 57.16 H 3.80 N 2.78  
Gef. C 57.33 H 3.93 N 2.56

#### CAS-Registry-Nummern

**1a**: 553-97-9 / **1b**: 5145-42-6 / **2a**: 112152-02-0 / **2b**: 112152-08-6 / **3a**: 112152-03-1 / **4**: 112152-04-2 / **5a**: 112152-05-3 / **6a**: 112152-06-4 / **6b**: 112152-09-7 / **7**: 112152-07-5 / **9a**: 112172-93-5 / **9b**: 112152-10-0

<sup>1)</sup> U. Kuckländer, B. Schneider, *Chem. Ber.* **119** (1986) 3487.

<sup>2)</sup> Y. Naoshima, Y. Hayashi, I. Ishimoto, H. Ueda, *Agric. Biol. Chem.* **38** (1974) 1393 **81** (1975) 120049s.

<sup>3)</sup> U. Kuckländer, *Tetrahedron* **28** (1972) 5251.