

## C-Methylierungen mit Diazomethan am Benzopyron- und am Carbostyril-Ringsystem

Von

H. Junek und W. Wilfinger

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 9. Februar 1970)

Bei der Einwirkung von Diazomethan auf Coumarine, welche in Position 3 Substituenten mit ausgeprägtem  $-I$ -Effekt aufweisen, kommt es zur Bildung von 4-Methylcoumarinen bzw. Benzopyranopyrazolinen. Der Reaktionsverlauf dieser C-Methylierungen wird diskutiert. 3-Cyancarbostyril zeigt nicht dieselbe Reaktion, doch gelingt es, durch C-Methylierung eines Zwischenproduktes der Synthese mit Diazomethan zum 3-Cyan-4-methylcarbostyril zu gelangen.

*C-Methylation of the Benzopyron and Carbostyril Ring System, resp., with Diazomethane*

The reaction of diazomethane with coumarins is investigated. Coumarins with a substituent in position 3 showing a strong  $-I$ -effect yield 4-methyl-coumarins and benzopyranopyrazolines, resp. The mechanism of the C-methylations is discussed. 3-Cyancarbostyril does not react with  $\text{CH}_2\text{N}_2$ . By C-methylation of an intermediate of the synthesis with diazomethane 3-cyano-4-methylcarbostyril is obtained.

Wie bereits berichtet<sup>1</sup>, reagiert die 2-Cyanmethylen-2*H*-chromen-3-carbonsäure (1) mit Diazomethan im Molverhältnis 2 : 1, wobei neben der Veresterung der Carboxylgruppe auch eine C-Methylierung in Stellung 4 des Ringsystems eintritt. Man erhält so den 2-Cyanmethylen-4-methyl-2*H*-chromen-3-carbonsäuremethylester (2). Wir haben nun das Verhalten des Benzopyronringsystems gegenüber Diazomethan im Hinblick auf C-Methylierungen näher untersucht.

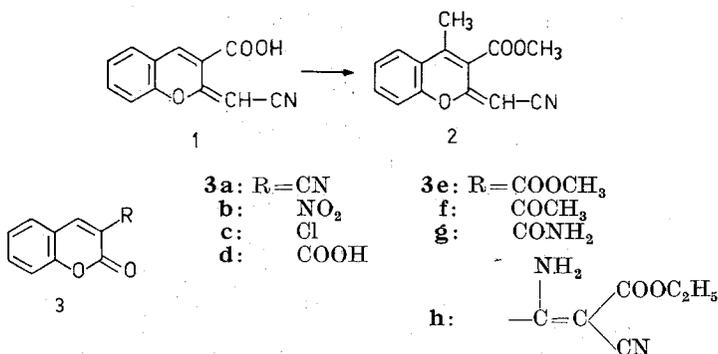
Eine C-Methylierung von in Ringsystemen eingebauten Doppelbindungen beobachteten bereits Fried und Elderfield<sup>2</sup>, welche 2-Oxopyran-5-carbonsäuremethylester mit Diazomethan zum 6-Methylderivat umsetzten. In ähnlicher Weise erhielten Belil et al.<sup>3</sup> aus 2-Oxo-6-methylpyran-3-carbon-

<sup>1</sup> H. Junek und W. Wilfinger, Mh. Chem. **101** (1970).

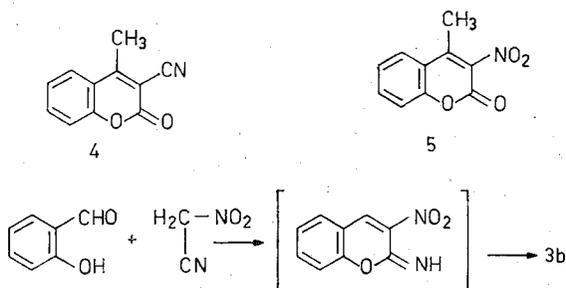
<sup>2</sup> J. Fried und R. C. Elderfield, J. Org. Chem. **6**, 577 (1941).

<sup>3</sup> C. Belil, J. Pascual und F. Serratosa, Anales Real Soc. Españ. Fis. Quim. **B 59**, 507 (1963); Chem. Abstr. **60**, 5439 (1964).

säuremethylester mit Diazomethan ein C-Methylprodukt. Das Verhalten des Cumarins selbst ist von *Spencer* und *Wright*<sup>4</sup> untersucht worden. Dabei kommt es einerseits durch Addition eines Mols Diazomethan zur Bildung eines Pyrazolins und andererseits zur Öffnung des Lactonringes unter gleichzeitiger O-Methylierung des phenolischen Hydroxyls sowie der Carboxylgruppe.



Aus 3-Cyancumarin (**3a**) wird so das 3-Cyan-4-methylcumarin (**4**) erhalten, welches identisch ist mit dem von *Junek*<sup>5</sup> durch Kondensation von o-Hydroxyacetophenon und Malodinitril hergestellten Cumarinderivat. Ebenso setzt sich 3-Nitrocumarin (**3b**) nahezu quantitativ zum 4-Methyl-3-nitrocumarin (**5**) um. **3b** kann durch *Knoevenagel*-Kondensation von Salicylaldehyd mit Nitroacetonitril dargestellt werden, wenn die primär erhaltene Iminverbindung sauer verseift wird.



An 3-Chlorcumarin (**3c**) wird Diazomethan glatt addiert, das Reaktionsprodukt spaltet jedoch unter Zersetzung HCl ab. Daraus kann geschlossen werden, daß primär durch Addition von CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> an **3c** ein Chlorpyrazolin gebildet wird, welches unter HCl-Abspaltung in ein Pyrazol übergeht. *Auwers* und *Ungemach*<sup>6</sup> beobachteten tatsächlich eine

<sup>4</sup> E. Y. *Spencer* und G. F. *Wright*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 2017 (1941).

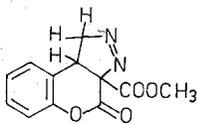
<sup>5</sup> H. *Junek*, Mh. Chem. **95**, 234 (1964).

<sup>6</sup> K. v. *Auwers* und O. *Ungemach*, Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 1198 (1933).

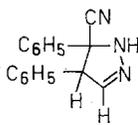
solche HCl-Eliminierung. Sowohl aus Cumarin-3-carbonsäure (**3d**) als auch aus Cumarin-3-carbonsäuremethylester (**3e**) gelingt es, das 1-Pyrazolin (**6**) zu isolieren, wenn bei  $-7^{\circ}$  gearbeitet wird. Bei Raumtemperatur jedoch zeigt **6** bereits Zersetzungserscheinungen unter Stickstoffentwicklung. Das NMR-Spektrum bestätigt die Struktur und zeigt ein charakteristisches *ABX*-System:

$$\begin{array}{ll} \delta_A: 5,5 \text{ ppm} & J_{AB}: 19 \text{ c/s} \\ \delta_B: 4,8 \text{ ppm} & J_{AX}: 8,5 \text{ c/s} \\ \delta_X: 4,1 \text{ ppm} & J_{BX}: 7,5 \text{ c/s} \end{array}$$

Über die Möglichkeit der Pyrazolinbildung bei der Umsetzung von  $\text{CH}_2\text{N}_2$  mit Olefinen berichteten kürzlich *Kisch, Polansky* und *Schuster*<sup>7</sup>. Die Konformationen ähnlicher Pyrazoline wird von *McGreer* et al.<sup>8</sup> einer näheren Betrachtung unterzogen. Während es *Auwers* und *Ungemach*<sup>6</sup> nicht gelang, Cyanpyrazoline aus Diazomethan und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitrilen herzustellen (diese wandelten sich unter HCN-Abspaltung sofort in die entsprechenden Pyrazole um), ist es bei der Reaktion von Diazomethan mit  $\alpha$ -Phenyl-zimtsäurenitril möglich, das bei Zimmertemperatur beständige 5-Cyan-4,5-diphenyl-2-pyrazolin (**7**) zu isolieren. Die Struktur dieses 2-Pyrazolins, welche durch das NMR-Spektrum gesichert ist (die 1,5-c/s-Kopplung weist auf einen Diederwinkel von  $60^{\circ}$  hin), steht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von *Auwers* und *König*<sup>9</sup>, welche ergaben, daß ungesättigte Ester ohne  $\alpha$ -ständiges H-Atom mit Diazomethan zu 2-Pyrazolinen reagieren.



6



7

Schließlich sind auch noch 3-Acetylcumarin (**3f**), Cumarin-3-carbonsäureamid (**3g**) und  $\beta$ -Amino- $\alpha$ -cyan-(2-oxo-1-benzopyran)-acrylsäureäthylester (**3h**) eingesetzt worden. Während 3-Acetylcumarin (**3f**) mit Diazomethan ein nicht näher untersuchtes Öl ergibt, tritt bei **3g** und **3h** mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  überhaupt keine Reaktion ein.

Für eine Deutung des Reaktionsmechanismus der hier vorliegenden C-Methylierungen mit Diazomethan stehen vor allem die Arbeiten von

<sup>7</sup> H. Kisch, O. E. Polansky und P. Schuster, *Tetrahedron Lett.* **10**, 805 (1969).

<sup>8</sup> D. E. McGreer, N. W. K. Chiu, M. G. Vinje und K. C. K. Wong, *Canad. J. Chem.* **43**, 1407 (1965).

<sup>9</sup> K. v. Auwers und F. König, *Ann. Chem.* **496**, 252 (1932).

*Eistert*<sup>10</sup> und *Young et al.*<sup>11</sup> sowie von *Huisgen*<sup>12</sup> zur Verfügung. Wie aus dem experimentellen Material der Literatur sowie den Ergebnissen der vorliegenden Versuche hervorgeht, wird eine eindeutige C-Methylierung nur dann erhalten, wenn das Anlagerungsprodukt spontan unter Stickstoffentwicklung zerfällt. Dies ist aber immer dann der Fall, wenn die angegriffene Doppelbindung durch starke elektronenanziehende Substituenten aktiviert wird. Im Falle einer so starken Polarisierung (z. B. CN- oder NO<sub>2</sub>-Gruppe in **3a** und **3b**) erhebt sich die Frage, ob die Reaktion nicht über einen nukleophilen Angriff des CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> in Stellung 4 des Cumarins erfolgt, also nach dem Reaktionsschema von *Eistert*<sup>10</sup> bzw. *Young*<sup>11</sup>. Als Alternative zum einstufigen Mehrzentrenprozeß wählte *Huisgen*<sup>12</sup> eine zweistufige Reaktion mit elektrophiler Attacke des 1,3-Dipols auf das Dipolarophil. Wegen des dabei anzunehmenden Diazonium-ylids lehnt er jedoch diese Möglichkeit ab, da sterische und elektronische Effekte gegen einen solchen Zwischenzustand sprechen. Diese Überlegungen treffen aber nur in vermindertem Maße zu bzw. fallen überhaupt fort, wenn die angegriffene Doppelbindung durch starke —I- und —M-Effekte polarisiert wird, wie dies bei den hier besprochenen Cumarinderivaten der Fall ist. Hier ist daher die Annahme eines nukleophilen Primärschrittes der Anlagerung des Diazomethans eine zwanglose Erklärung. Es soll aber nicht diskutiert werden, ob aus dem so entstehenden Diazonium-ylid direkt das C-Methylierungsprodukt gebildet wird oder ob in allen Fällen das entsprechende Pyrazolin als weitere Zwischenstufe anzunehmen ist. Die Erhaltung der Konfiguration bei C-Methylierungen läßt sich nämlich nicht nur durch die Annahme einer Pyrazolinbildung erklären (s. *Hamelin et al.*<sup>13</sup>), sondern auch durch die Rotationshemmung, welche in der Anziehung der entgegengesetzten Ladungszentren im Diazonium-ylid gegeben ist.

Es schien ferner interessant, das dem 3-Cyancumarin (**3a**) heteroanaloge 3-Cyancarbestyryl ebenfalls mit Diazomethan umzusetzen. Eine C-Methylierung in Stellung 4 wird hier jedoch nicht erreicht, sondern es entstehen die beiden Methylierungsprodukte **8** und **9**, welche den tautomeren Formen des 3-Cyancarbestyryls bzw. des 3-Cyan-2-hydroxychinolins entsprechen. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von *Kornblum* und *Coffey*<sup>14</sup>, welche über die Methylierung von  $\alpha$ -Pyridon mit Diazomethan in äther. Lösung berichten.

Die Darstellung des gewünschten 3-Cyan-4-methylcarbestyryls (**13**) gelingt schließlich auf folgendem Weg: o-Nitrobenzaldehyd wird mit Malonitril zu o-Nitrobenzal-malodinitril (**10**)<sup>15</sup> kondensiert. Nun setzt

<sup>10</sup> B. *Eistert*, „Neuere Meth. der präpar. org. Chemie“ (Herausgeber W. *Foerst*), S. 395, Verlag Chemie, 1949.

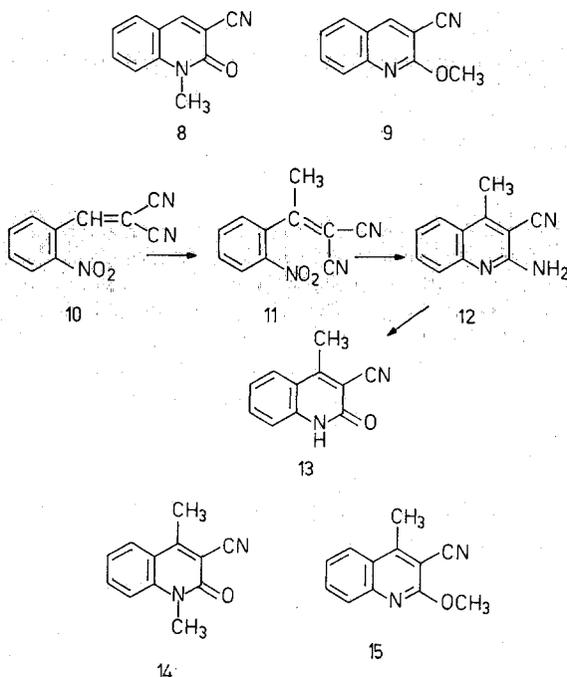
<sup>11</sup> W. G. *Young*, L. J. *Andrews* und S. L. *Lindenbaum*, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 810 (1944).

<sup>12</sup> R. *Huisgen*, Angew. Chem. **75**, 604, 742 (1963).

<sup>13</sup> J. *Hamelin*, D. *Vavdeven* und R. *Carrie*, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **260**, Groupe 8, 3102 (1965), und J. *Hamelin*, *ibid.* **261**, Groupe 8, 4776 (1965).

<sup>14</sup> N. *Kornblum* und G. P. *Coffey*, J. Org. Chem. **31**, 3447 (1966).

<sup>15</sup> G. *Heller* und P. *Wunderlich*, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 1617 (1914).



man mit Diazomethan zum  $\alpha$ -Cyan- $\beta$ -methyl- $\beta$ -(2-nitrophenyl)-acrylonitril (11) um. Dieser Reaktionsweg ist eine bequeme Darstellungsmöglichkeit von 11, welches ja durch *Knoevenagel*-Kondensation von Malodinitril mit *o*-Nitroacetophenon nicht hergestellt werden kann<sup>5</sup>. 11 wird nun nach *Junek*<sup>16</sup> durch eine reduzierende Cyclisation in 2-Amino-3-cyan-4-methylchinolin (12) umgewandelt, welches schließlich zum 3-Cyan-4-methylcarbostyryl (13) verkocht wird. Mit Diazomethan kann in üblicher Weise daraus wieder das 3-Cyan-1,4-dimethylcarbostyryl (14) und das 3-Cyan-2-methoxy-4-methylchinolin (15) erhalten werden.

Die Anfertigung und Auswertung der Spektren erfolgte durch Herrn Dr. H. Sterk am hiesigen Institut, wofür unser besonderer Dank ausgesprochen sei. Die Angaben der chemical shifts der Protonenresonanzaufnahmen erfolgten in ppm ( $\delta$ -Werte), bez. auf *TMS* als inneren Standard.

### Experimenteller Teil

#### 1. 3-Cyan-4-methylcumarin (4)

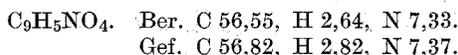
3,4 g 3-Cyancumarin werden in 10 ml Äther suspendiert und unter Rühren mit einem geringen Überschuß  $\text{CH}_2\text{N}_2$  in äther. Lösung versetzt.

<sup>16</sup> H. Junek, *Mh. Chem.* **94**, 890 (1963).

Nach 12 Stdn. wird der Niederschlag abgesaugt und aus Dioxan umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 194° (Ausb. 92% d. Th.). Identifizierung durch Mischschmelzpunkt und Vergleich der IR-Spektren mit nach Junek<sup>5</sup> hergestelltem 4.

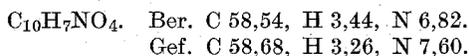
### 2. 3-Nitrocumarin (3b)

7 g Nitro-acetonitril und 9,9 g Salicylaldehyd löst man in 15 ml Äthanol unter Zusatz von 0,5 ml wäbr. Methylaminlösung und läßt 4 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Die gebildete Kristallmasse wird abgesaugt, mit etwas Wasser gewaschen und in einer Mischung von Methanol/4*n*-HCl (1 : 1) 1 Stde. bei 80° unter Rühren digeriert. Nach dem Erkalten trennt man den Niederschlag ab und reibt mit CH<sub>3</sub>OH an. Gelbe Prismen aus Äthanol, Schmp. 142° (Ausb. 4,1 g).



### 3. 4-Methyl-3-nitro-cumarin (5)

Aus 2,2 g 3-Nitrocumarin (3b) in 8 ml Äther erhält man mit äther. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung nach 8 Stdn. bei Raumtemp. 1,4 g = 59% d. Th. 5. Hellgelbe Prismen aus Methanol, Schmp. 109°.



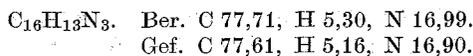
### 4. 4-Oxo-1,3a,4,9b-tetrahydro-[1]benzopyrano[3,4-c]pyrazol-3a-carbonsäuremethylester (6)

In 10 ml trockenem Äther werden 4 g Cumarin-3-carbonsäure (3d) bzw. Cumarin-3-carbonsäuremethylester (3e) aufgeschlämmt und bei -7° ein geringer Überschuß CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> in Äther eingetropft. Man beläßt 12 Stdn. bei -2°, saugt ab und wäscht mit kaltem Äther nach (Ausb. 2,3 g). Farblose Prismen, Schmp. 71° (im geschlossenen Röhrchen).



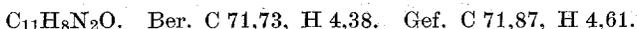
### 5. 5-Cyan-4,5-diphenyl-2-pyrazolin (7)

Aus 2 g  $\alpha$ -Phenyl-zimtsäurenitril erhält man mit einem geringen Diazomethanüberschuß bei Raumtemp. nach 1 Woche durch Abdunsten des Lösungsmittels 1,2 g 7 (49% d. Th.). Farblose Prismen aus Äthanol, Schmp. 113°.



### 6. 3-Cyan-1-methylcarbostyryl (8) und 3-Cyan-2-methoxy-chinolin (9)

1 g 3-Cyan-carbostyryl<sup>17</sup> wird in 8 ml Äther suspendiert und mit etwas mehr als der ber. Menge CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> in Äther 12 Stdn. unter Rühren bei Raumtemp. belassen; Ausb. 0,35 g von 3-Cyan-1-methylcarbostyryl (8). Farblose Nadeln aus Eisessig vom Schmp. 244—246°.



<sup>17</sup> H. Junek, Mh. Chem. 94, 895 (1963).

Aus dem äther. Filtrat von **8** erhält man nach dem Abdunsten des Lösungsmittels 0,4 g 3-Cyan-2-methoxychinolin (**9**). Farblose Nadeln aus  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ , Schmp. 118°.

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ . Ber. N 15,21. Gef. N 14,95.

IR-Spektren (in KBr): **8**: CN 2210 K, C=O 1640 K, Aromat 1610 bis 1580 K. **9**: CN 2205 K, C=C und Aromat 1620—1590 K.

7.  $\alpha$ -Cyan- $\beta$ -methyl- $\beta$ -(2-nitrophenyl)-acrylnitril (**11**)

Aus 7,6 g o-Nitro-benzalmalonitril in 10 ml Äther erhält man mit einem geringen Überschuß  $\text{CH}_2\text{N}_2$  nach 2 Stdn. bei Raumtemp. 5,4 g (67% d. Th.) **11**. Farblose Prismen aus Benzol, Schmp. 136°.

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ . Ber. C 61,96, H 3,31, N 19,71.  
Gef. C 62,35, H 3,04, N 19,65.

8. 2-Amino-3-cyan-4-methylchinolin (**12**)

2,3 g **11** werden in 40 ml Eisessig mit 2,5 g Eisenpulver 1 Stde. auf 100° erhitzt. Man saugt vom unverbrauchten Fe ab, versetzt das Filtrat mit  $\text{H}_2\text{O}$  und bringt auf pH 4. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus DMF umkristallisiert (Ausb. 1,6 g = 83% d. Th.). Metallisch glänzende Plättchen, Schmp. 314° (u. Zers.).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3$ . Ber. C 72,11, H 4,95, N 22,94.  
Gef. C 72,14, H 4,59, N 22,53.

9. 3-Cyan-4-methylcarbostyryl (**13**)

Zu einer Lösung von 3,2 g 2-Amino-3-cyan-4-methylchinolin (**12**) in 120 ml 2*n*-HCl tropft man bei 40° unter Rühren eine Lösung von 2 g  $\text{NaNO}_2$  in 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  zu. Danach erhitzt man unter Rückfluß, bis die  $\text{N}_2$ -Entwicklung beendet ist. Die Lösung wird auf pH 5 gebracht und der erhaltene Niederschlag abgesaugt; Ausb. 2,8 g = 88% d. Th. Hellgelbe Nadeln aus Nitrobenzol, Schmp. 318°. Identifizierung durch Mischschmelzpunkt und IR-Vergleich.

IR-Spektrum (in KBr): NH 3200—2700 K, CN 2220 K, C=O 1660 K.

10. 3-Cyan-1,4-dimethylcarbostyryl (**14**) und 3-Cyan-2-methoxy-4-methylchinolin (**15**)

1,3 g 3-Cyan-4-methylcarbostyryl (**13**) werden 24 Stdn. mit einem geringen Überschuß  $\text{CH}_2\text{N}_2$  behandelt. Der ausgefallene Niederschlag (**14**) wird abfiltriert (0,3 g) und aus Toluol umkristallisiert. Farblose Plättchen, Schmp. 244°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ . Ber. C 72,71, H 5,08, N 14,13.  
Gef. C 72,88, H 4,63, N 13,62.

Nach Einengen der äther. Mutterlauge von **14** erhält man 0,5 g 3-Cyan-2-methoxy-4-methylchinolin (**15**). Aus Methanol/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1 farblose Nadeln, Schmp. 119°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ . Ber. N 14,13. Gef. N 14,06.

IR-Spektren (in KBr): **14**: CN 2210 K, C=O 1640 K, Aromat 1610 bis 1580 K. **15**: CN 2210 K, C=C und Aromat 1610—1580 K.