

Zur Reaktion von 4-Hydroxy-2-quinolon mit reaktiven Malonsäurederivaten

Umlagerungen von Heterocyclen, 5. Mitt.*

Von

Gerhard Nöhammer** und Thomas Kappe

Institut für Organische Chemie, Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 16. Februar 1976)

Rearrangement Reactions of Heterocycles, V: The Reaction of 4-Hydroxy-2-quinolone with Reactive Malonic Acid Derivatives

The reaction of 4-hydroxy-2-quinolone (**1**) with malonyl chlorides **2** in the presence of N,N-dimethylaniline yields the linear pyrono-quinolones **4**. These are thermally rearranged to angular derivatives **5**, which can also be obtained by direct condensation of **1** with trichlorophenyl malonates **3**. The reaction of 4-benzyloxy-2-quinolone with **2 a** gives the mesoionic 1,3-oxazine derivative **8**.

Vor einiger Zeit¹ konnte von uns gezeigt werden, daß 3-Allyl-4-hydroxy-2-quinolon in kinetisch gesteuerter Reaktion ein lineares Furochinolon gibt, während die Bildung des entsprechenden angularen Produktes thermodynamisch determiniert ist. Dieses Verhalten von 4-Hydroxy-2-quinolonen steht in Analogie zu der seit längerem bekannten² Einwirkung von Diazomethan auf **1**, bei der unter kinetischer Kontrolle³ primär das 2-Methoxy-4-quinolon entsteht.

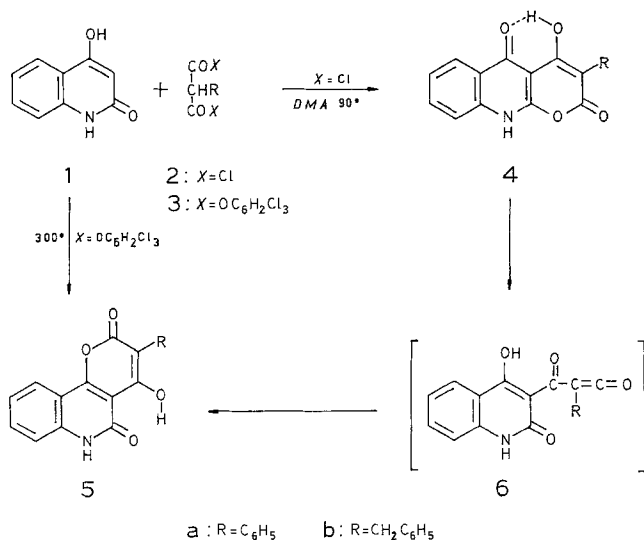
Ziegler und Junek⁴ erhielten bei der Einwirkung von Benzylmalonsäure-bis-2,4-trichlorphenylester auf 4-Hydroxy-2-quinolon (**1**) bei 300° das angular Hydroxy- α -pyronderivat **5 b**. Auf Grund der eingangs zitierten Befunde schien es jedoch aussichtsreich, mit reaktiven Malonsäurederivaten bei niedriger Temperatur unter Ringschluß zum O-Atom in 2-Stellung von **1** ein lineares Pyronochinolon aufzubauen. Tatsächlich erhält man bei der Umsetzung von **1** mit den Malonylchloriden **2 a, b** in Toluol in Gegenwart von N,N-Dimethylanilin (*DMA*) — ein

* 4. Mitt.: G. Schindler, D. Furtunopulos und Th. Kappe, Z. Naturforsch. **31 b**, 500 (1976).

** Aus der Dissertation G. Nöhammer, Graz 1971.

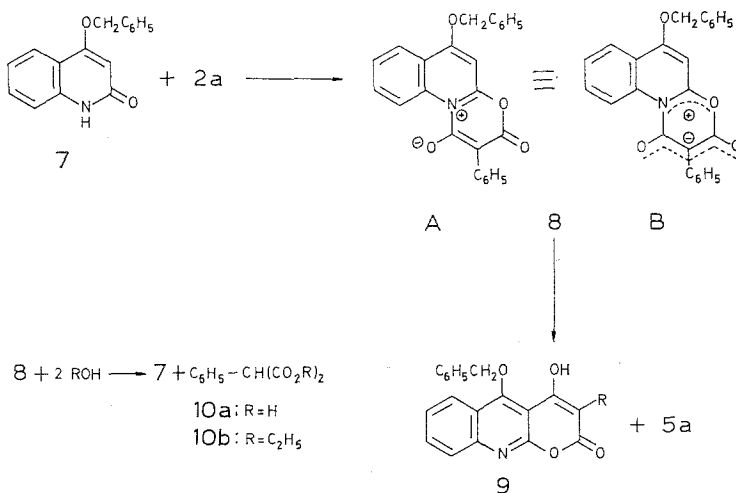
Verfahren, welches bereits früher mit Erfolg verwendet wurde⁵ — die linearen α -Pyrono- γ -chinolone **4 a, b**. Erwartungsgemäß lagern sich diese Verbindungen beim kurzen Erhitzen auf 360° über die Acylketenzwischenstufe **6**⁵⁻⁷ in die angularen Pyronochinolone **5 a, b** um. Die letztgenannten Substanzen sind auch durch direkte Kondensation von **1** mit den reaktiven Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestern⁸ **3 a, b** bei 300° zugänglich.

Die isomeren Pyronochinolone unterscheiden sich vor allem in charakteristischer Weise in ihren IR-Spektren. Während die linearen Verbindungen **4** die 2-Pyronbande bei 1690 — 1680 /cm zeigen und erwartungsgemäß^{9, 10} eine äußerst langwellige 4-Pyridonabsorption bei 1550 — 1545 /cm aufweisen, finden sich die entsprechenden Absorptionen bei den angularen Derivaten **5** bei 1740 — 1720 /cm (2-Pyron) und 1660 /cm (2-Pyridon).



Der Mechanismus¹ für einen elektrophilen Angriff auf das O-Atom in 2-Stellung von **1** unter Bildung eines linearen Kondensationsproduktes erfordert die synchrone Abspaltung des Protons aus der 4-Hydroxygruppe. Es war nun die Frage interessant, wie ein 2-Chinolon ohne dieses tautomeriefähige Proton reagieren würde. Zu diesem Zweck wurde das 4-Benzyloxy-2-chinolon (**7**) mit **2 a** umgesetzt. Bei dieser Reaktion (mit oder ohne *DMA*-Zusatz) entsteht jedoch nicht das lineare Pyronochinolinderivat **9**, sondern das orangegelbe Betain **8**. Durch die Formel A wird jedoch nur eine der möglichen mesomeren Grenzstrukturen repräsentiert; die beste Formulierung für derartige

Verbindungen ist **B**¹¹. Nachdem analoge mesoionische 1,3-Thiazine kürzlich von zwei Arbeitsgruppen^{11, 12} synthetisiert wurden, stellt **8** das erste bekannte mesoionische 1,3-Oxazin dar. Die Struktur von **8** ergibt sich vor allem aus der leicht erfolgenden Hydrolyse, bei der **7** und Phenylmalonsäure (**10 a**) gebildet werden. Der durch Alkohololyse entstehende Phenylmalonester (**10 b**) läßt sich gaschromatographisch bestimmen.



Die Thermolyse von **9** bei 240° liefert in schlechter Ausbeute das angulare Pyronochinolon **5 a**, sowie in äußerst geringer Menge eine im *DC* blau fluoreszierende Substanz, der wir auf Grund folgender Befunde die Struktur **9** zuordnen: Das Massenspektrum zeigt den korrekten Massenpeak (3% Intensität) und der Basispeak ist *M*—91. Im IR erscheint eine 2-Pyronbande bei 1725/cm als alleinige Carbonyl-absorption, die katalytische Hydrogenolyse an Palladium liefert **4 a**. Schließlich gibt eine erneute Thermolyse von **9** wieder Spuren des angularen Produktes **5 a**. Die Entstehung von **5 a** aus **8** bzw. **9** muß eine Entbenzylierungsreaktion einschließen; die radikalische Spaltung derartiger O-Benzyläther unter Thermolysebedingungen ist jedoch eine bekannte Reaktion^{13, 14}.

Experimenteller Teil

4-Hydroxy-3-phenyl-2H-pyrano[2,3-*b*]chinolin-2,5(10H)-dion (**4 a**)

0,15 g (1 mMol) 4-Hydroxy-2-chinolon (**1**), 0,30 ml (2 mMol) *N,N*-Dimethylanilin und 0,17 ml (1 mMol) Phenylmalonylchlorid (**2 a**) werden in 30 ml absol. Toluol gelöst, worauf sich der Ansatz orange verfärbt. Bei 80° erfolgt ein Farbumschlag nach gelb. Es wird 2 Stdn. auf 80—95° er-

hitzt, heiß dekantiert und der Rückstand mit CHCl_3 angerieben. Aus Nitrobenzol farblose Plättchen, Schmp. über 360° ; Ausb. 0,15 g (49% d. Th.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Ber. C 70,82, H 3,63, N 4,59.

Gef. C 70,54, H 3,60, N 4,65.

IR (KBr): ν 1690 (2-Pyron), ν 1625, ν 1600 (C=C, Aromat), ν 1545 cm^{-1} (4-Pyridon).

3-Benzyl-4-hydroxy-2H-pyrano[2,3-b]chinolin-2,5(10H)-dion (4 b)

0,32 g (2 mMol) **1** und 0,55 ml (4 mMol) N,N-Dimethylanilin werden in 30 ml absol. Toluol gelöst. Unter Rühren werden 0,4 ml (2 mMol) Benzylmalonylchlorid (**2 b**) zuge tropft und anschließend wird auf 90° erhitzt. Nach 60 Min. wird abgekühlt, das Toluol dekantiert und der Rückstand mit CHCl_3 angerieben. Aus Nitrobenzol farblose achtseitige Plättchen, Schmp. $342\text{--}343^\circ$; Ausb. 0,27 g (85% d. Th.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Ber. C 71,46, H 4,10, N 4,39.

Gef. C 71,41, H 4,01, N 4,44.

IR (KBr): ν 1680 (2-Pyron), ν 1630, ν 1600 (C=C, Aromat), ν 1550 cm^{-1} (4-Pyridon).

4-Hydroxy-3-phenyl-2H-pyrano[3,2-c]chinolin-2,5(6H)-dion (5 a)

a) 0,16 g (1 mMol) **1** und 0,54 g (1 mMol) Phenylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester (**3 a**)⁸ werden gut vermischt und 3 Min. auf 300° erhitzt. Das entstandene Trichlorphenol wird mit Cyclohexan entfernt und das so gereinigte Produkt aus Eisessig umkristallisiert. Blaßgelbe Plättchen, Schmp. über 360° ; Ausb. 0,22 g (72% d. Th.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Ber. C 70,82, H 3,63, N 4,59.

Gef. C 70,87, H 3,59, N 4,54.

IR (KBr): ν 1740 (2-Pyron), ν 1660 (2-Pyridon), ν 1620 (C=C, Aromat), ν 1550 cm^{-1} .

b) Durch kurzes Erhitzen von **4 a** über 360° entsteht **5 a** quantitativ: DC, IR.

c) Erhitzt man **8** 30 Min. auf 240° , so entsteht **5 a** neben anderen Produkten. Die Reinigung von **5 a** ist durch Chromatographie an Al_2O_3 (neutral) möglich, siehe **9**.

3-Benzyl-4-hydroxy-2H-pyrano[3,2-c]chinolin-2,5(6H)-dion (5 b)

Analog voranstehendem Versuch a) aus **1** und **3 b** bei 300° oder durch Thermolyse von **4 b**. Aus Nitrobenzol Plättchen, Schmp. $326\text{--}328^\circ$ (Lit.⁴: $326\text{--}327^\circ$).

IR (KBr): ν 1720 (2-Pyron), ν 1665 (2-Pyridon), ν 1630—1610 (C=C, Aromat), ν 1545 cm^{-1} .

6-Benzyl-3-oxo-2-phenyl-3H-pyrano[3,2-a]chinolinium-1-olat (8)

2,51 g (10 mMol) Benzyl-2-oxo-3-phenyl-3H-pyrano[3,2-a]chinolinium-1-olat (**7**) werden in 100 ml Xylol zum Sieden erhitzt und über einen Zeitraum von etwa 10 Min. mit einer Lösung von 1,8 ml (10 mMol) Phenylmalonylchlorid (**2 a**) in 20 ml Xylol versetzt. Es wird noch bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung (etwa 15 Min.) erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das gebildete Produkt aus

Chlorbenzol umkristallisiert. Orangegelbe Plättchen, Schmp. 217—218°; Ausb. 3,75 g (96% d. Th.).

$C_{25}H_{17}NO_4$. Ber. C 75,94, H 4,33, N 3,54.
Gef. C 75,95, H 4,36, N 3,57.

IR (KBr): m 1730 (Lacton-C=O), s 1655 (Amid-C=O), s 1600 cm^{-1} (C=C, Aromat).

5-Benzyl oxy-4-hydroxy-3-phenyl-2H-pyrano[2,3-b]chinolin-2-on (9)

2 g **8** werden unter Stickstoff 30 Min. auf 240° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in wenig Nitrobenzol aufgenommen und an Al_2O_3 -neutral WOELM chromatographiert; Säule 3×30 cm; Elutionsmittel: Aceton/Methyläthylketon/Benzol = 1 : 1 : 5. Das Eluat wird laufend mittels DC an Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck, Laufmittel Benzol/Aceton = 10 : 1 überprüft (**4 a**: R_f = 0,38, blaue Fluoreszenz; **5 a**: R_f = 0,59, gelbgrüne Fluoreszenz). Einengen der entsprechenden Fraktionen liefert etwa 50 mg reines **5 a**, Schmp. Mischschmp., IR.

Zur Gewinnung von **9** wird das Säulenmaterial im Soxhlet mit Toluol extrahiert. Ausb. etwa 5 mg **9** ($C_{25}H_{17}NO_4$, 395,42).

MS (m/e): 395 (M^+ , 3%), 305 (**5 a**?, 50%), 304 ($M-C_7H_7$, 100%), 277 (**5 a**-CO, 30%), 276 ($M-C_7H_7-CO$, 70%), 261 (**5 a**-CO₂, 35%), 260 ($M-C_7H_7-CO_2$, 75%).

IR (KBr): $1725\ cm^{-1}$ (2-Pyron).

Literatur

- ¹ Th. Kappe, P. F. Fritz und E. Ziegler, Chem. Ber. **106**, 1927 (1973).
- ² F. Arndt, L. Ergener und O. Kutlu, Chem. Ber. **86**, 951 (1953); vgl. hierzu auch neuere analoge Ergebnisse von T. Tanaka, I. Iijima, M. Miyazaki und T. Iwakuma, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, **1974**, 1593; G. Schindler, Diss. Univ. Graz **1975**, S. 26ff.
- ³ R. Gompper, in: Advances in Heterocyclic Chemistry (A. R. Katritzky, Hrsg.), Bd. **2**, 245ff. New York-London: Academic Press. 1963.
- ⁴ E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **90**, 762 (1959).
- ⁵ Th. Kappe und G. Nöhhammer, Mh. Chem. **103**, 649 (1972).
- ⁶ Th. Kappe, Tetrahedron Letters **1968**, 5327.
- ⁷ E. Ziegler, Chimia **24**, 62 (1970).
- ⁸ Th. Kappe, Mh. Chem. **98**, 874 (1967).
- ⁹ L. J. Bellamy und P. E. Rogasch, Spectrochim. Acta **16**, 30 (1960).
- ¹⁰ A. R. Katritzky und R. A. Jones, J. Chem. Soc. **1960**, 2947.
- ¹¹ Th. Kappe und W. Golser, Synthesis **1972**, 312.
- ¹² K. T. Potts, R. Ehlinger und W. M. Nichols, J. Org. Chem. **40**, 2597 (1975).
- ¹³ M. Zarif, A. Badr und M. M. Aly, Tetrahedron **28**, 3401 (1972); M. Zarif, A. Badr und H. A. H. El-Sherief, Canad. J. Chem. **50**, 259 (1972).
- ¹⁴ G. Schindler, Dissertation Univ. Graz **1975**, S. 19ff.

Korrespondenz und Sonderdrucke:
Prof. Dr. Th. Kappe
Institut für Organische Chemie
Universität Graz
Heinrichstraße 28
A-8010 Graz
Österreich