

Zur Synthese von 4-Aryl-5,6-dihydro-benzo[h]chinolinen

Heterocyclen durch *Michael*-Reaktionen, 2. Mitt.¹

Hans-Hartwig Otto*, Olaf Rinus und Herbert Schmelz

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

(Eingegangen 8. Mai 1978. Angenommen 7. Juni 1978)

Synthesis of 4-Aryl-5,6-dihydro-benzo[h]quinolines

A new route to the benzo[h]quinoline system **3** by *Michael*-addition of malononitrile to 2-arylidene-1-tetralones **1** is presented. The mechanism of this reaction is elucidated by isolation of the intermediate 4H-naphtho[1,2-*b*]pyrane **2** and its reaction to **3**. The reaction is proposed to be a sequence of addition, cyclisation, *Dimroth*-rearrangement and disproportionation.

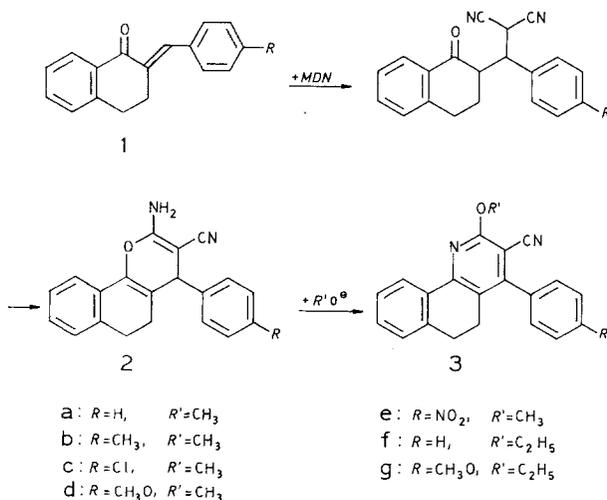
(*Keywords: Benzo[h]quinolines; Mechanism; Michael addition*)

Die durch Basen katalysierte Addition reaktiver Methylenverbindungen an aktivierte Doppelbindungen ist als *Michael*-Addition schon lange bekannt². Viele Beispiele^{3,4} zeigen den präparativen Wert der Reaktion, wobei die Bildung einer neuen C—C-Bindung im Vordergrund steht. Obwohl vereinzelt auch Heterocyclen auf diesem Wege erhalten wurden³, scheinen bisher systematische Arbeiten unter diesem Aspekt nicht durchgeführt worden zu sein. Durch Auswahl geeigneter Reaktionspartner ermöglicht die Redaktion jedoch, wie wir an mehreren Beispielen zeigen konnten⁵, einen einfachen Syntheseweg für bisher schlecht zugängliche oder unbekannte Heterocyclen, oft sogar in einer „Ein-Topf-Reaktion“ mit guten Ausbeuten. Hier soll über die Synthese einiger Derivate des Benzo[h]chinolins berichtet werden, eines Systems, welches u. a. in einer Reihe verschiedener Alkaloide unterschiedlicher Pflanzen gefunden wurde⁶. Bisher bekannte Synthesen dieses Systems beginnen mit Amino-naphthalin-Derivaten, die

* Neue Anschrift: Pharmazeutisches Institut, Hermann-Herder-Straße 9, D-7800 Freiburg, Bundesrepublik Deutschland.

nach *Skraup*, *Conrad-Limpach* oder ähnlichen Methoden⁷ umgesetzt werden, wobei jedoch häufig die Darstellung der Ausgangsprodukte Schwierigkeiten bereitet, und die Ausbeuten oft sehr zu wünschen lassen.

Erwärmt man eine Suspension von äquimolaren Mengen 2-Arylidene-tetralon **1** und Malonsäuredinitril in Alkohol mit etwas Natriumalkoholat, oder läßt mit einigen ml 20proz. NaOH bei Raumtemperatur einige Stunden reagieren, so erhält man nach dem üblichen Aufarbeiten in guten Ausbeuten farblose kristalline Produkte. Ihre IR-Spektren (KBr) zeigen eine intensive Nitrilschwingung bei etwa 2210 cm^{-1} , und in ihren $^1\text{H-NMR}$ -Spektren findet man neben den erwarteten Signalen der aromatischen und cycloaliphatischen Protonen Signalgruppen — Ethyl oder Methyl —, die auf eine Beteiligung des Lösungsmittels hinweisen. Elementaranalysen und Massenspektren bestätigen schließlich, daß hier nicht, wie ursprünglich erwartet, die *Michael*-Addukte isoliert wurden, sondern daß es sich bei den erhaltenen Verbindungen um die 2-Alkoxy-4-aryl-3-cyano-5,6-dihydro-benzo[*h*]chinoline **3** handelt.



Um ihre Entstehung über die Addukte zu bestätigen, versuchten wir, letztere durch Abwandlung der Reaktionsbedingungen zu erhalten, was jedoch mißlang. Wir erhielten zwar bei Raumtemperatur und Verwendung von Piperidin als Katalysatorbase in nahezu quantitativer Ausbeute Produkte, deren Elementaranalysen 1:1-Verbindungen, wie sie die *Michael*-Addukte darstellen, bestätigen, deren Spektren jedoch nicht mit der gesuchten Struktur vereinbar sind. So zeigen die IR-Spektren (KBr) eine Reihe von intensiven Absorptionen zwischen 3500 und 3200 cm^{-1} , wie sie für Aminogruppen charakteristisch sind, und als intensivste Bande aller Spektren wird bei 2190 cm^{-1} eine Nitrilschwingung registriert, deren Lage und Intensität auf

außergewöhnliche Konjugation hinweist. Eine Carbonylschwingung ist nicht vorhanden, stattdessen findet man zwei ebenfalls starke Banden bei 1690 und ca. 1630 cm^{-1} , die durch die unsymmetrisch substituierten Doppelbindungen hervorgerufen sein dürften. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind gekennzeichnet durch ein breites Singulett zwischen $\delta = 6,0$ und $\delta = 7,0$ ppm (konzentrationsabhängig), dessen Intensität durch D_2O -Zugabe verringert wird, und das damit ebenfalls auf eine Aminogruppe deutet, sowie durch ein scharfes Singulett bei etwa $\delta = 4,0$ ppm für ein einzelnes Proton. Die Daten zeigen, daß eine ähnliche Umsetzung stattgefunden hat, wie wir sie bei Arylidenpyrazolonen beobachtet haben¹. Dabei sind hier die 4H-Naphtho[1,2-*b*]pyranderivate **2** entstanden. Durch Behandlung mit Alkoholat oder NaOH in einem entsprechenden Alkohol lassen sich diese glatt in **3** überführen, womit wahrscheinlich gemacht sein dürfte, daß **2** auch unter anderen Bedingungen (siehe oben) als Zwischenprodukt auftritt. Die Umlagerung von **2** in **3** ist als eine Art *Dimroth-Umlagerung*⁹ aufzufassen, wobei zunächst 3,4-Dihydro-Derivate entstehen, die ihrerseits unter den gewählten Bedingungen zu **3** und den entsprechend perhydrierten Verbindungen disproportionieren. Letztere konnten wir allerdings nicht isolieren, was aber mit ähnlichen Beobachtungen bei entsprechend hydrierten Pyridonen¹⁰ im Einklang steht.

Dank

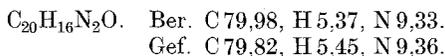
Wir danken dem Verband der Chemischen Industrie — Fonds der Chemie —, Frankfurt/M., für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte sind mit einem *Linström*-Block bestimmt und nicht korrigiert. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit dem Varian-Gerät T 60, die der IR-Spektren mit Perkin-Elmer 257 Spektrograph. Werte der NMR-Spektren in δ ppm gegen *TMS* als innerer Standard. CHN-Analysen wurden von der Mikroanalytik des Instituts (Dr. *Hilp*) ausgeführt.

2-Amino-3-cyano-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-naphtho[1,2-*b*]pyran (**2a**)

2,3 g 2-Benzyliden-1-tetralon (**1a**) und 0,7 g Malonsäuredinitril (*MDN*) werden in 100 ml *EtOH* mit 20 ml Piperidin bei Raumtemp. (*RT*) bis zur klaren Lösung gerührt. Der nach dem Einengen im Vak. verbleibende Rückstand wird in wenig heißem Eisessig aufgenommen. Der beim Erkalten entstehende Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert. Schmp. 195—196° (*MeOH*); Ausb. 2,1 g (70 %).



IR(KBr): 3440, 3300, 3180 (NH_2); 2195 (CN); 1685, 1630 cm^{-1} (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (*DMSO-d*₆): 7,3 (m, 9 H); 6,82 (s, 2 H); 4,05 (s, 1 H); 2,4 (m, 4 H).

2-Amino-3-cyano-4-(4-methylphenyl)-5,6-dihydro-4H-naphtho[1,2-*b*]pyran (**2b**)

Aus 2,5 g **1b** und 0,7 g *MDN* wie vorstehend **2a**. Schmp. 154—155° (*MeOH*); Ausb. 2,0 g (64 %). $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}^*$.

* Die Analyse (CH, N, Cl) bestätigt die angegebene Summenformel.

IR(KBr): 3490, 3340, 3190 (NH₂); 2195 (CN); 1695, 1635 cm⁻¹ (C=C).
¹H-NMR (CDCl₃): 7,1 (m, 8 H); 4,57 (s, 2 H); 4,02 (s, 1 H); 2,5 (m, 4 H); 2,32 (s, 3 H).

2-Amino-3-cyano-4-(4-chlorphenyl)-5,6-dihydro-4H-naphtho[1,2-b]pyran (2c)

Aus 2,7 g **1c** und 0,7 g MDN wie vorstehend **2a**. Schmp. 147—148° (MeOH); Ausb. 2,3 g (69%). C₂₀H₁₅ClN₂O*.

IR(KBr): 3460, 3340, 3220 (NH₂); 2195 (CN); 1690, 1645 cm⁻¹ (C=C).
¹H-NMR (CDCl₃): 7,2 (m, 8 H); 4,60 (s, 2 H); 4,03 (s, 1 H); 2,4 (m, 4 H).

2-Amino-3-cyano-4-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydro-4H-naphtho[1,2-b]pyran (2d)

Aus 2,6 g **1d** und 0,7 g MDN wie vorstehend **2a**. Schmp. 167—168° (MeOH); Ausb. 1,9 g (58%). C₂₁H₁₈N₂O₂*.

IR(KBr): 3420, 3330, 3220 (NH₂); 2195 (CN); 1695, 1650 cm⁻¹ (C=C).
¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,0 (m, 8 H); 4,01 (s, 1 H); 3,73 (s, 3 H); 3,27 (s, 2 H); 2,4 (m, 4 H).

2-Amino-3-cyano-4-(4-nitrophenyl)-5,6-dihydro-4H-naphtho[1,2-b]pyran (2e)

Aus 2,8 g **1e** und 0,7 g MDN wie vorstehend **2a**. Schmp. 211—212° (MeOH); Ausb. 2,0 g (58%). C₂₀H₁₅N₃O₃*.

IR(KBr): 3490, 3370 (NH₂); 2200 (CN); 1680, 1630 (C=C); 1520, 1360 cm⁻¹ (NO₂).
¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,4—7,0 (m, 8 H); 4,33 (s, 2 H); 3,27 (s, 1 H); 2,5 (m, 4 H).

3-Cyano-2-methoxy-4-phenyl-5,6-dihydro-benzo[h]chinolin (3a)

a) 2,3 g **1a** und 0,7 g MDN werden mit einer Spatelspitze Natriummethylat in 50 ml MeOH 1 h am Rückfluß erwärmt. Der beim Abkühlen entstehende Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert. Schmp. 135—136° (MeOH).

b) 2,3 g **1a** und 0,7 g MDN werden mit 5 ml 20proz. NaOH in 50 ml MeOH 3 h bei RT gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgetrennt und umkristallisiert. Schmp. 135—136° (MeOH); Ausb. 1,4 g (90%).

C₂₁H₁₆N₂O. Ber. C 80,75, H 5,16, N 8,97.
 Gef. C 80,83, H 5,23, N 8,86.

IR(KBr): 2210 cm⁻¹ (CN).

¹H-NMR (CDCl₃): 7,3 (m, 9 H); 4,15 (s, 3 H); 2,7 (m, 4 H).

3-Cyano-2-methoxy-4-(4-methylphenyl)-5,6-dihydro-benzo[h]chinolin (3b)

Aus 2,5 g **1b** und 0,7 g MDN wie vorstehend **3a** (Vorschrift b). Schmp. 169—170° (MeOH); Ausb. 1,5 g (92%). C₂₂H₁₈N₂O*.

IR(KBr): 2212 cm⁻¹ (CN).

¹H-NMR (CDCl₃): 7,3 (m, 8 H); 4,17 (s, 3 H); 2,77 (m, 4 H); 2,43 (s, 3 H).

3-Cyano-2-methoxy-4-(4-chlorphenyl)-5,6-dihydro-benzo[h]chinolin (3c)

Aus 2,7 g **1c** und 0,7 g MDN wie vorstehend **3a** (Vorschrift b). Schmp. 204—205° (MeOH); Ausb. 1,4 g (81%). C₂₁H₁₅ClN₂O*.

* Die Analyse (CH, N, Cl) bestätigt die angegebene Summenformel.

IR(KBr): 2215 cm^{-1} (CN).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,4 (m, 8 H); 4,27 (s, 3 H); 2,8 (m, 4 H).

3-Cyano-2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydro-benzo[h]chinolin (3d)

Aus 2,6 g **1d** und 0,7 g *MDN* wie vorstehend **3a** (Vorschrift a oder b). Schmp. 163—164° (*MeOH*); Ausb. 1,3 g (76%). $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2^*$.

IR(KBr): 2215 cm^{-1} (CN).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,3 (m, 1 H); 7,4 (m, 7 H); 4,15 (s, 3 H); 3,85 (s, 3 H); 2,7 (m, 4 H).

3-Cyano-2-methoxy-4-(4-nitrophenyl)-5,6-dihydro-benzo[h]chinolin (3e)

Aus 2,8 g **1e** und 0,7 g *MDN* wie vorstehend **3a** (Vorschrift b). Schmp. 169—170° (*MeOH*); Ausb. 1,3 g (73%). $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3^*$.

IR(KBr): 2210 (CN); 1520, 1360 cm^{-1} (NO_2).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,4—7,2 (m, 8 H); 4,18 (s, 3 H); 3,03 (m, 4 H).

3-Cyano-2-ethoxy-4-phenyl-5,6-dihydro-benzo[h]chinolin (3f)

Aus 2,3 g **1a** und 0,7 g *MDN* wie vorstehend **3a** (Vorschrift a), jedoch in Ethanol mit Natriumethylat. Schmp. 144—146° (*EtOH*); Ausb. 1,4 g (86%). $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}^*$.

IR(KBr): 2218 cm^{-1} (CN).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,2 (m, 1 H); 7,4 (m, 8 H); 4,6 (q, 2 H, $J = 7$ Hz); 2,7 (m, 4 H); 1,47 (t, 3 H, $J = 7$ Hz).

3-Cyano-2-ethoxy-4-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydro-benzo[h]chinolin (3g)

Aus 2,5 g **1b** und 0,7 g *MDN* wie vorstehend **3f**. Schmp. 149—150° (*EtOH*); Ausb. 1,4 g (79%). $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2^*$.

IR(KBr): 2212 cm^{-1} (CN).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,3 (m, 1 H); 7,2 (m, 7 H); 4,6 (q, 2 H, $J = 7$ Hz); 3,83 (s, 3 H); 2,65 (m, 4 H); 1,42 (t, 3 H, $J = 7$ Hz).

Literatur

1. Mitt.: *H.-H. Otto*, Arch. Pharm. [Weinheim] **307**, 444 (1974).
2. *A. Michael*, J. prakt. Chem. [2] **35**, 349 (1887).
3. *E. D. Bergmann*, *D. Ginsburg* und *R. Pappo*, Org. Reactions **10**, 179 (1959).
4. *H. O. House*, Modern Synthetic Reactions, 2. Aufl., S. 595f. Menlo Park, California: W. A. Benjamin. 1972.
5. *H. Schmelz*, Dissertation Marburg/Lahn 1978.
6. *R. F. Raffauf*, Handbook of Alkaloids. New York: Wiley-Interscience. 1970.
7. *H. Krauch* und *W. Kunz*, Reaktionen der Organischen Chemie, 5. Aufl. Heidelberg: A. Hüthig-Verlag. 1976.
8. *W. S. Rapsom* und *R. G. Shuttleworth*, J. Chem. Soc. [London] **1940**, 636.
9. *M. Wahren*, Z. Chem. **9**, 241 (1969).
10. *E. P. Kohler* und *B. L. Souther*, J. Amer. Chem. Soc. **44**, 2903 (1922); *C. Barat*, J. Indian. Chem. Soc. **8**, 699 (1931).

* Die Analyse (CH, N, Cl) bestätigt die angegebene Summenformel.