

Zur Umsetzung von 3,4-Dihydro-8a-methoxy-2H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-onen mit Diazoalkanen, 1. Mitt.

Manfred Schubert-Zsilavec

Institut für Pharmazeutische Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

Reaction of 3,4-Dihydro-8a-methoxy-2H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-ones with Diazoalkanes, I

Summary. 3,4-Dihydro-8a-methoxy-2H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-ones – quinol derivatives of 2-hydroxyethylamino-1,4-benzoquinones – react with diazoalkanes to yield 2,3,9a,9b-Tetrahydro-9H-pyrazolo[3,4-h]-1,4-benzoxazin-6(6aH)-ones (**3**). Their structures were established on basis of NMR-techniques including two-dimensional experiments. The orientation phenomena of the reaction is discussed.

Keywords. Tetrahydro-pyrazolo-benzoxazinones; 1,3-Dipolar cycloaddition; NMR-data.

Einleitung

Den ungewöhnlichen Eigenschaften der 2-Hydroxyethylamino-1,4-benzochinone **1** – Thermo-, Solvato- und Piezochromie, Fluoreszenz, polarographische Doppelstufen und Alkalilöslichkeit – liegt, wie ¹³C-NMR- und ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen beweisen, ein Chinon-Chinolgleichgewicht zugrunde [1–2].

In Fortführung der Untersuchungen [3] über die dipolarophilen Eigenschaften und Reaktivität dieser interessanten Chinonklasse wird über die Addition von Diazoalkanen an 3,4-Dihydro-8a-methoxy-2H-1,4-benzoxazin-6-(8aH)-one (**2**) – den nichtgleichgewichtsbildenden Chinolderivaten der Chinone **1** – berichtet. Zur Ermittlung der Struktur der gebildeten Addukte **3** wurden umfangreiche NMR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt.

Ergebnisse und Diskussion

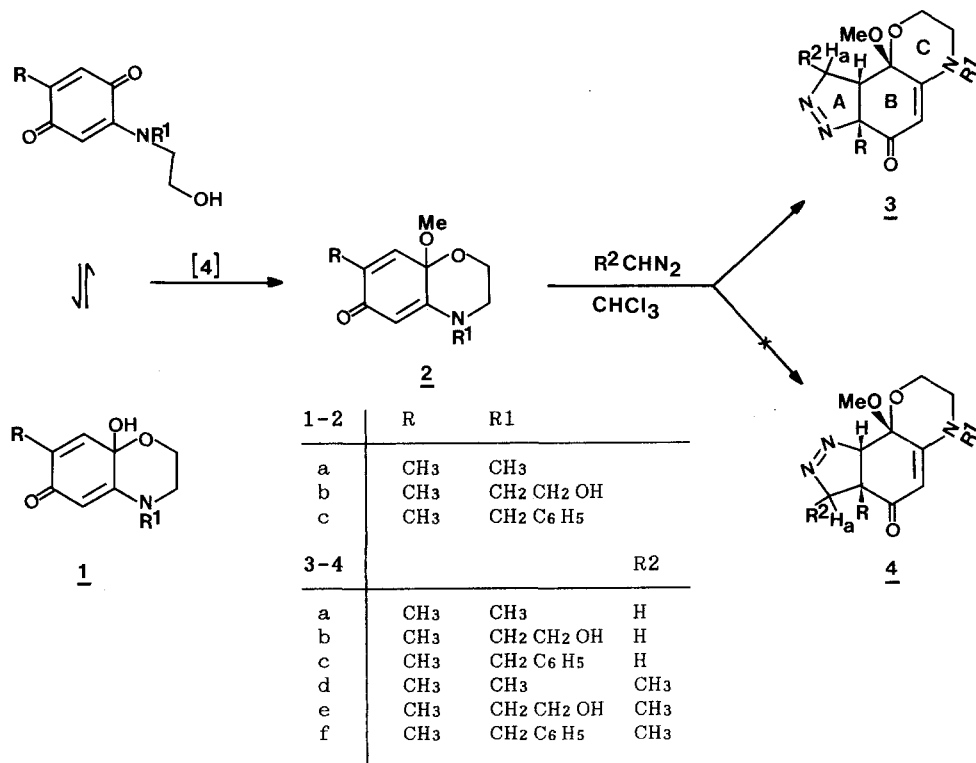
Die Herstellung der für die Untersuchungen benötigten Chinolderivate **2 a–c** gelang analog zu McMurtrey und Daves durch Methylierung der Chinone **1 a–c** mit Jodmethan und Silberoxid in Aceton [4]. Die Struktur der Chinolderivate **2** wird durch die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffe in den SEFT-¹³C-NMR-Spektren belegt¹ (siehe Tabelle 1).

¹ In [1] finden sich für die Chinolform der Chinone **1** falsche Zuordnungen für die Kohlenstoffatome der alkylsubstituierten Doppelbindung

Tabelle 1. ^{13}C -NMR-Daten (δ -Werte) der 3,4-Dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-6(8*aH*)-one **2 a–c** (75.5 MHz, CDCl_3)

C-Atom	2 a	2 b	2 c
2	59.00	60.30	60.89
3	47.53	46.12	45.86
4 a	157.68	156.91	157.11
5	96.29	94.50	97.60
6	183.83	183.11	185.02
7	136.09	135.27	135.31
8	131.85	132.12	132.29
8 a	90.45	91.42	92.12
9	14.80	15.22	15.59
10	49.42	49.45	50.42
NCH_2 (3)	37.86	52.80	54.44
CH_2O	–	57.31	–
	–	–	a 137.00
	–	–	b 128.87
	–	–	c 127.82
	–	–	d 127.17

Die Chinolderivate **2 a–c** reagieren mit etherischer Diazoalkanlösung schon bei 5°C sehr rasch. Dabei entsteht, wie DC-Untersuchungen ergaben, jeweils nur ein Produkt. Da jedes bindungsunsymmetrische Dipolarophil den 1,3-Dipol grund-



sätzlich in zwei Richtungen zu addieren vermag, waren für die isolierten Addukte zunächst die beiden stellungsisomere Strukturvarianten **3** und **4** in Betracht zu ziehen (s. Formelschema). Als bedeutsam für die Unterscheidung der beiden Strukturvarianten erwies sich der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Befund, wonach die Diazomethanaddukte **3a-c** ein AMX-Spinsystem (9-H_a , 9-H_c und $9a\text{-H}$) enthalten, welches nur mit Struktur **3** in Einklang gebracht werden kann. In Analogie dazu wird für die Diazoethanaddukte **3d-f** die Struktur **3** durch ein Dublett für das Proton $9a\text{-H}$ belegt. Die Zuordnung der ^1H -Resonanzen ist durch homonucleare (H,H)-korrelierte NMR-Experimente abgesichert (s. Abb. 1).

Die relative Konfiguration der fünfringanellierten 1,4-Benzoxazinone **3** konnte anhand der durchgeführten NOE-Experimente sichergestellt werden. Die Zunahme der Intensität des Signals für das Proton $9a\text{-H}$ beim Sättigen des Signals der O-Methylgruppe im NOE-Differenzspektrum von **3a** beweist die räumliche Nähe der

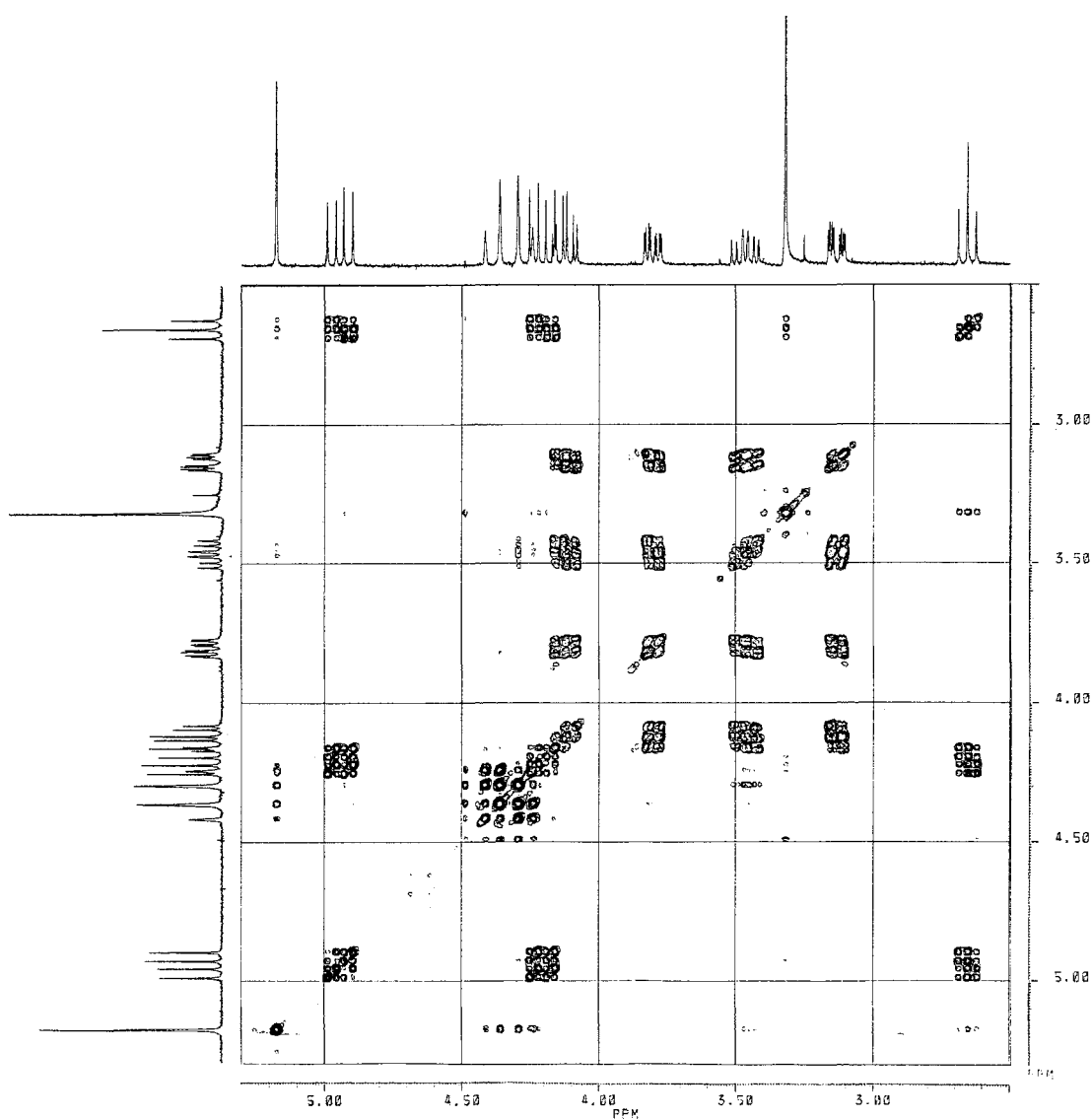


Abb. 1

O-Methylgruppe zum Proton 9a-H. Sättigen der Resonanz der Methylgruppe an der Anellierungskante des Pyrazolinringes bewirkt ebenfalls eine Verstärkung des Signals des Protons 9a-H. Daraus leitet sich – in Übereinstimmung mit dem stereoselektiven Charakter der 1,3-dipolaren Cycloaddition – die *cis*-Verknüpfung des Pyrazolringes A und des Cyclohexenonringes B ab.

Die Zuordnung der Sechsringstrukturen B und C erfolgte in erster Linie aus den ^{13}C -NMR-Spektren. Die ermittelten chemischen Verschiebungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die Differenzierung der drei im Bereich von 94–99 ppm liegenden Signale erfolgte durch Aufnahme von SEFT- ^{13}C -NMR- und ^1H - ^{13}C -Korrelations-NMR-Spektren. Die Unterscheidung der Signale von quartären und Methylen-C-Atomen einerseits, von Methin- und Methyl-C-Atomen andererseits, erlaubt die Festlegung der chemischen Verschiebung des sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatoms C-5, die zweidimensionalen CH-Korrelationen eine Unterscheidung der beiden übrigen Signale. Aufgrund der Korrelationssignale 1.77/98.51 und 3.23/96.08 im COLOC-Spektrum von **3d** ist dem Kohlenstoff C-6a das Signal bei 98.51, dem Kohlenstoff C-9b jenes bei 96.08 zuzuordnen (s. Tab. 3).

Der experimentelle Befund, wonach die Addition von Diazoalkanen an die Chinolderivate **2** orientiert erfolgt, steht in Einklang mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen [5]. Aus diesen geht hervor, daß die Addition von Diazoalkanen an konjugierte Alkene mit elektronenanziehenden Substituenten bevorzugt zu 3-substituierten Pyrazolinen führt. Nach Houk [6] handelt es sich bei diesen Additionen um sogenannte HOMO-Dipol-kontrollierte Reaktionen, bei welchen die Interaktion zwischen dem höchsten besetzten Grenzorbital des Dipols (HOMO)

Tabelle 2. ^{13}C -NMR-Daten (δ -Werte) der 2,3,9a,9b-Tetrahydro-9H-pyrazolo-[3,4-h]-1,4-benzoxazin-6(6aH)-one **3a–f** (125.75 MHz, DMSO)

C-Atom	3a	3b	3c	3d	3e	3f
2	58.00	56.66	57.00	56.67	56.65	56.66
3	48.80	46.64	45.92	47.62	46.63	45.75
4a	161.13	156.94	156.86	157.42	157.50	157.34
5	96.25	94.83	97.76	96.95	94.57	96.64
6	189.10	185.13	186.80	186.80	185.49	186.86
6a	97.90 ^a	96.83 ^a	97.25 ^a	98.51	98.34 ^a	98.56 ^a
9	80.52	79.43	79.78	87.04	86.85	87.10
9a	42.25	40.26	41.51	49.17	48.15	49.04
9b	97.59 ^a	96.17 ^a	96.80 ^a	96.08	96.00 ^a	96.33 ^a
10	22.40	21.37	22.24	22.71	21.95	22.02
11	48.84	47.85	48.41	48.10	47.80	48.06
NCH ₂ (3)	39.56	53.19	48.41	38.92	53.18	54.32
CH ₂ O	–	56.58	–	–	56.65	–
C9–CH ₃	–	–	–	19.51	19.20	19.54
a	–	–	134.12	–	–	133.93
b	–	–	129.11	–	–	128.80
c	–	–	126.81	–	–	126.49
d	–	–	128.04	–	–	127.67

^a Zuordnung nicht gesichert

Tabelle 3. Korrelationssignale von **3d** im COLOC- und HC-COSY-Spektrum (δ -Werte)

^1H	HC-COSY	COLOC
1.54	19.51	87.04/49.17/19.51
1.77	22.71	186.80/98.51/49.17/22.71
2.03	49.17	186.80/157.42/98.51/96.08/49.17/19.51
2.77	38.92	157.42/96.95/38.92
3.08		157.42
	47.62	
3.45		56.67
3.23	48.10	96.08/48.10
3.77		96.08/56.67
	56.67	
4.06		56.67
4.26	87.04	96.08/87.04/19.51
4.93	96.95	98.51/96.08

und dem niedrigsten unbesetzten Grenzorbital (LUMO) des Dipolarophils am größten ist. Die Regioselektivität läßt sich dadurch erklären, daß das zentrale Kohlenstoffatom der Diazoalkane den größten Koeffizienten für das HOMO, das unsubstituierte Kohlenstoffatom bei konjugierten Alkenen mit elektronenanziehenden Substituenten den größten für das LUMO besitzt. Damit in Übereinstimmung erfolgt auch bei den Chinolen **2** der nucleophile Angriff des zentralen Diazoalkankohlenstoffes bevorzugt am vinylogenen Kohlenstoffatom C-8.

Dank

M. S.-Z. dankt Herrn Univ.-Prof. Dr. E. Haslinger, Laboratorium für Organische Chemie (NW II) der Universität Bayreuth, für die freundliche Zurverfügungstellung der Kernresonanzspektrometer. Herrn David Maier sei für seine interessierte Mitarbeit gedankt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Büchi/Tottoli-Schmelzpunktapparat. Elektronenspektren (UV/VIS): Perkin-Elmer-UV/VIS-Spectrophotometer 402. IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gitterspectrophotometer 225. NMR-Spektren: TMS als interner Standard. Die Spektren wurden mit Geräten des Types Bruker AC-300 (^1H : 300.13 MHz, ^{13}C : 75.47 MHz) sowie Bruker AM-500 (^1H : 500.14 MHz, ^{13}C : 125.75 MHz) bei 21° C Probenkopftemperatur aufgenommen. Die zweidimensionalen NMR-Experimente (Matrixgröße 256 \times 2 K Datenpunkte, HH-COSY und CH-Korrelationen über eine und mehrere Bindungen) wurden mit den vom Gerätehersteller bereitgestellten Programmen durchgeführt.

4-Alkyl/aralkyl-8a-methoxy-7-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-one **2a-c**

Allgemeine Vorschrift nach Literatur [4]. Die Suspension von 15 mmol **1** [7] in 40 ml Aceton wird mit 16 mmol Ag_2O und 30 mmol CH_3I versetzt und ca. 12 h bei Zimmertemperatur gerührt. Danach wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Merck, 600 \times 30; Toluol/Aceton, 2 + 1 (**2a**, **2b**), Toluol (**2c**)). Die gelbe Zone enthält das entsprechende Benzoxazinon.

4,7-Dimethyl-8a-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-on (2a)

Zähes Öl, Ausbeute 81%. IR (KBr): 1678 cm^{-1} (C=O). UV/VIS (MeOH): 359, 245, 222. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.88$ d ($J = 1.34$ Hz, CH_3), 2.90 s (NCH_3), 3.16–3.25 m, 3.65–3.72 m, 3.82–3.90 m, 4.20–4.27 m (2 CH_2), 3.25 s (OCH_3), 5.20 s (5-H), 6.23 q ($J = 1.34$ Hz, 8-H). $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (209.24). Ber. C 63.14, H 7.24, N 6.70; gef. C 61.69, H 7.39, N 6.38.

4-(2-Hydroxyethyl)-8a-methoxy-7-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-on (2b)

Schmp. 105° C, Ausbeute 73%. IR (KBr): 1676 cm^{-1} (CO), 3415 (OH). UV/VIS (MeOH): 362, 248 s, 225. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.75$ d ($J = 1.54$ Hz, CH_3), 3.15 s (OCH_3), 3.24–3.45 m, 3.52–3.60 m, 3.73–3.94 m, 3.97–4.05 m (4 CH_2), 4.83 t (5.28 Hz, OH), 5.15 s (5-H), 6.26 q ($J = 1.54$ Hz, 8-H). $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (239.3). Ber. C 60.24, H 7.16, N 5.85; gef. C 60.35, H 7.22, N 5.73.

7-Benzyl-8a-methoxy-7-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-on (2c)

Schmp. 85.5° C, Ausbeute 47%. IR (KBr): 1669 cm^{-1} (CO). UV/VIS (MeOH): 360, 248 s, 222. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.92$ d ($J = 1.45$ Hz, CH_3), 3.12–3.17 m, 3.85–3.93 m, 4.15–4.20 m (2 CH_2), 3.27 s (OCH_3), 4.43 dd (AB, NCH_2), 5.40 s (5-H), 6.21 q ($J = 1.45$ Hz, 8-H), 7.23–7.34 m (Aromaten-H). $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (299.3). Ber. C 71.55, H 6.73, N 4.91; gef. C 72.02, H 6.86, N 4.95.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Alkyl[aralkyl]-9b-methoxy-6a-methyl-2,3,9a,9b-tetrahydro-9H-pyrazolo[3,4-h]-1,4-benzoxazin-6(6aH)-on-Abkömmlinge 3

10 mmol Chinol **2** werden in 25–30 ml Chloroform gelöst und unter Eiskühlung mit 20 mmol Diazoalkan (in etherischer Lösung) versetzt. Nach 3 h Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Kristallisat abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert (s. Tab. 4).

Tabelle 4. Analytische Daten der Tetrahydro-9H-pyrazolo[3,4-h]-1,4-benzoxazin-6(6aH)-one **3**

Ausb. %	Schmp. °C Solv.	Summenformel Molmasse	Ana- lysen	C	H	N	IR (KBr) cm^{-1}	UV/VIS (MeOH) in nm (s = Schulter)
a: 90	158	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$	Ber.	57.36	6.82	16.72	1 615	309
	MeOH	251.18	Gef.	57.38	6.86	16.49		
b: 87	148.5	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$	Ber.	55.51	6.81	14.93	1 617 3 190	312 335 s
	MeOH	281.29	Gef.	55.42	6.84	14.83		
c: 91	152	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$	Ber.	66.01	6.48	12.84	1 625	312
	EtOH	327.23	Gef.	66.08	6.54	12.55		
d: 80	165.5	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$	Ber.	58.83	7.24	15.85	1 618	310
	EtOH	265.30	Gef.	58.88	7.26	16.02		
e: 90	186	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$	Ber.	56.93	7.18	14.23	1 608 3 370	313 338 s
	Dioxan	295.32	Gef.	57.38	7.27	14.14		
f: 80	120	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	Ber.	66.84	6.80	12.31	1 619	313
	EtOH	341.40	Gef.	66.69	6.79	12.03		

Tabelle 5. ¹H-NMR-Daten (δ-Werte, Kopplungskonstanten *J* in Hz) der Tetrahydro-9H-pyrazolo[3,4-h]-1,4-benzoxazin-6(6aH)-one **3**

	3a	3b	3c	3d	3e	3f
2-Heq	3.84 m		3.80 m	3.77 m		3.86 m
		3.86 m ^a			3.87 m ^a	
2-Hax	4.09 m		4.12 m	4.06 m		4.15 m
3-Heq	3.25 m		3.13 m	3.08 m		3.17 m
		3.50 m ^a			3.27 m ^a	
3-Hax	3.56 m		3.46 m	3.45 m		3.50 m
5-H	4.83 s	4.88 s	5.17 s	4.93 s	4.88 s	5.13 s
9-Ha	4.92 dd	4.77 dd	4.94 dd	—	—	—
9-He	4.20 dd	4.13 dd	4.21 dd	4.26 m	4.30 m	4.39 m
9a-H	2.82 t	2.76 t	2.56 t	2.03 d	2.22 d	2.15 d
C9-CH ₃	—	—	—	1.54 d	1.52 d	1.64 d
C6a-CH ₃	1.79 s	1.63 s	1.85 s	1.77 s	1.64 s	1.84 s
OCH ₃	3.31 s	3.18 s	3.32 s	3.23 s	3.16 s	3.31 s
NCH ₂₍₃₎	2.91 s		4.33 dd	2.77 s	3.55 m ^a	4.30 dd
		3.29 m ^a				
CH ₂ O	—	—	—	—	3.87 m ^a	—
C ₆ H ₅	—	—	7.12 m	—	—	7.22 m
² J _{2eq,2ax}	11.9	b	11.7	11.7	b	11.7
² J _{3eq,3ax}	13.2	b	12.5	12.3	b	12.3
³ J _{2ax,3eq}	4.0	b	4.2	4.1	b	4.1
³ J _{2eq,3eq}	b	b	1.7	1.3	b	1.4
³ J _{2eq,3ax}	5.4	b	5.4	5.3	b	5.3
² J _{9a,9e}	18.2	18.1	18.0	—	—	—
³ J _{9a,9a-H}	9.8	9.6	9.8	—	—	—
³ J _{9e,9a-H}	9.8	9.6	9.8	9.0	8.9	9.0
³ J _{9e,C9-CH₃}	—	—	—	7.0	6.9	7.1

^a Zuordnung nicht gesichert^b Nicht zureichend aufgelöst

Literatur

- [1] Jancke H., Radeglia R., Tresselt D., Berg H. (1977) *Z. Chem.* **17**: 1105
- [2] Schubert-Zsilavec M., Ott R., Belaj F. (1989) *Sci. Pharm.* **57** (3): 219
- [3] Schubert-Zsilavec M., Gusterhuber D., Belaj F. (1990) *Monatsh. Chem.* **121**: 555
- [4] McMurtrey K. D., Daves G. D. (1970) *J. Org. Chem.* **35**: 4252
- [5] (a) Huisgen R. (1963) *Angew. Chem.* **2**: 633; (b) (1968) *J. Org. Chem.* **33**: 2291; (c) Cowell G. W., Ledwith A. (1970) *Quart. Rev.* **24**: 119; (d) Groen S. H., Arens J. F. (1961) *Recl. Trav. Chim.* **80**: 879; (e) Kadaba P. K., Colturi T. F. (1969) *J. Heterocycl. Chem.* **6**: 829
- [6] (a) Houk K. N., Sims J., Watts C. R., Luskus L. J. (1973) *J. Am. Chem. Soc.* **95**: 7301; (b) Padwa A. (1984) 1,3-Dipolar Cycloaddition. In: Houk K. N., Yamaguchi K. (eds.) *Theory of 1,3-Dipolar Cycloaddition*. Wiley, New York, 1984
- [7] König K. H., Letsch G. (1959) *Ber.* **92**: 1789

Eingegangen 10. Mai 1990. Angenommen 30. Mai 1990