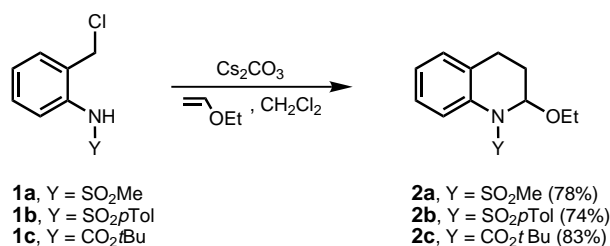


- [7] A. Bertuleit, C. Fritze, G. Erker, R. Fröhlich, *Organometallics* **1997**, 16, 2891–2899.
 [8] L. Duda, G. Erker, R. Fröhlich, F. Zippel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1153–1162.
 [9] K. Hafner, K. H. Vöpel, G. Ploss, C. König, *Organic Synthesis. Coll. Vol. 5*, Wiley, New York, **1973**, S. 431–433.
 [10] D. W. Macomber, W. P. Hart, M. D. Rausch, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 884–886.
 [11] T. Kawase, N. Nisato, M. Oda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1145–1146.
 [12] C. H. Saldarriaga-Molina, A. Clearfield, I. Bernal, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 80, 79–90.

Ein praktischer und vielseitiger Zugang zu Hydrochinolinen durch inter- und intramolekulare Aza-Diels-Alder-Reaktionen**

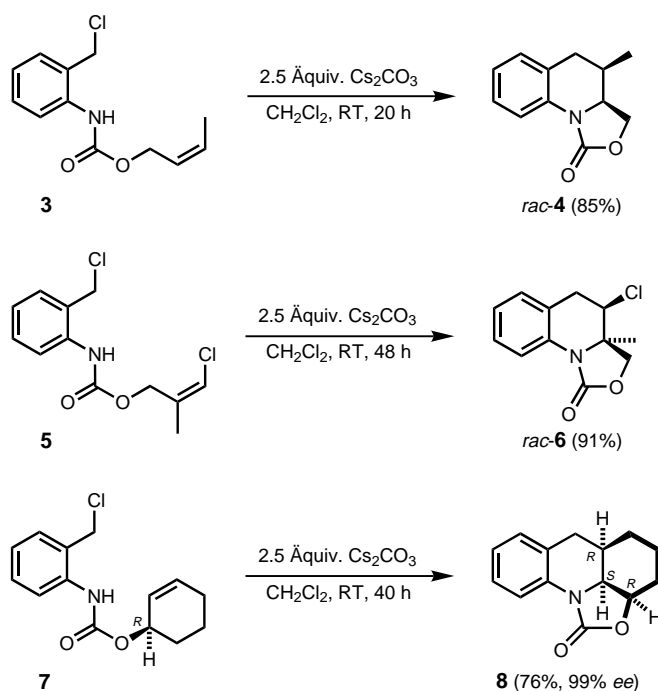
Henning Steinhagen und E. J. Corey*

Im folgenden wird eine praktische Methode zur Erzeugung von *o*-Azaxylylenen und zu ihrer Anwendung in der Synthese einer Vielzahl von Hydrochinolinderivaten beschrieben. Über die Bildung von *o*-Azaxylylenen durch photochemische Fragmentierung,^[1,2] Fluorid-induzierte Eliminierung aus (*o*-Trimethylsilylaminobenzyl)trimethylammoniumsalzen^[3] und durch pyrolytische Eliminierung aus *o*-Hydroxymethylanilinen bei 140–180 °C wurde bereits berichtet.^[4] Überraschenderweise wurde die einfachste denkbare Methode zur Erzeugung von *o*-Azaxylylenen, die baseninduzierte Eliminierung von Chlorwasserstoff aus Amid- oder Sulfonamidderivaten von *o*-Chlormethylanilin, bisher nicht beschrieben. Wir haben nun herausgefunden, daß mit diesem Verfahren *o*-Azaxylylene sehr effektiv herzustellen sind und daß diese Zwischenprodukte leicht mit Olefinen, insbesondere π -elektronenreichen, Hydrochinolinderivate bilden, wie in Schema 1 veranschaulicht ist.^[5] Die Hydrochinoline **2a** und **2b** wurden bei –78 °C synthetisiert, wobei das Chlormethylanilinderivat zur Reaktionsmischung, bestehend aus Ethylvinylether (2 Äquiv.) und Cäsiumcarbonat (2.5 Äquiv.) in Dichlormethan, im Verlauf von 4 h mittels Spritzenpumpe zugegeben wurde.^[6] Das Hydrochinolin **2c** wurde in ähnlicher Weise hergestellt, allerdings bei 23 °C und Zugabe über 24 h.



Schema 1. Erzeugen von *o*-Azaxylylenen und ihr Abfangen mit Ethylvinylether.

Dieser neue Zugang zu Hydrochinolinen ist besonders in der intramolekularen Version sehr überzeugend. Wie in Schema 2 dargestellt, entstehen die Hydrochinoline **4**, **6** und **8** unter milden Bedingungen stereospezifisch in suprafacialen



Schema 2. Intramolekulare [2+4]-Cycloadditionen von *o*-Azaxylylenen zu tri- und tetracyclischen Hydrochinolinen.

(*cis*) Cycloadditionen. Die Strukturen aller Produkte wurden durch Röntgenstrukturanalysen eindeutig bestimmt.^[7] Zudem ergaben in allen Fällen NMR-Analysen der Reaktionsmischungen die Abwesenheit diastereomerer Produkte.

Die Synthese des 3-Chlortetrahydrochinolinderivats **6** ist besonders interessant, da diese Struktur dem Gerüst des stark antiviral wirkenden Stoffes Virantmycin^[8] entspricht, das bisher nur durch langwierige Mehrstufensynthesen herstellbar war.^[9] Die enantiospezifische Synthese des chiralen tetracyclischen Tetrahydrochinolins **8** ($[\alpha]_D^{25} = +82$, $c = 0.95$ in CHCl₃, 99% ee bestimmt durch HPLC an chiraler Phase^[10]) aus der einfach erhältlichen Vorstufe **7**^[11] ist ebenfalls bemerkenswert und kennzeichnend für das Potential dieser Methode, enantiomerenreine Produkte ($\geq 99\%$ ee) herzustellen. Die Röntgenstrukturanalyse von **8** bestätigte die Konfiguration und ergab eine Konformation, in der der

[*] Prof. Dr. E. J. Corey, Dr. H. Steinhagen
 Department of Chemistry and Chemical Biology
 Harvard University
 12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)
 Fax: (+1) 617-495-0376
 E-mail: corey@chemistry.harvard.edu

[**] Diese Arbeit wurde durch ein Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes für H.S. im Rahmen des gemeinsamen Hochschulsonderprogramms III von Bund und Ländern und durch ein Stipendium der National Institutes of Health unterstützt. Wir danken Michael Grogan und Dr. Richard Staples für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

sesselförmige Cyclohexanring ungefähr orthogonal zum planaren tricyclischen Gerüst steht (Abbildung 1).

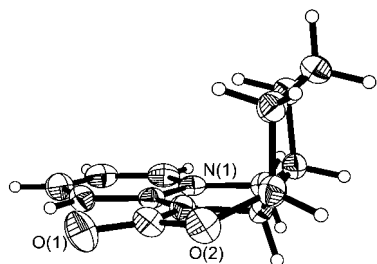
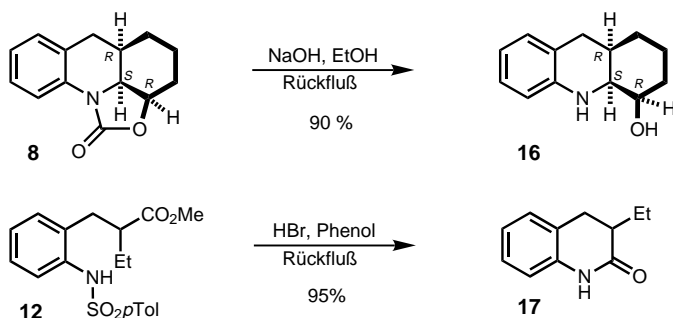


Abbildung 1. ORTEP-Darstellung der Struktur von **8** im Kristall.^[7c]

Eine Vielzahl anderer Abfangexperimente mit in situ hergestellten *o*-Azaxylylenen ist in Tabelle 1 zusammengestellt. Vinylether ergaben im allgemeinen die Produkte der [2+4]-Cycloaddition (**9**, **10**, **11**). Mit Ketenacetalen dagegen entstand teilweise das konjugierte Addukt (**12** mit **1b**), teilweise das Cycloaddukt (**13** mit **1c**; es wird kein Einfluß des Acetal-Ethylsubstituenten angenommen). Die π -elektronenreichen substituierten Acetylene 1-Ethoxy-1-propin und *N,N*-Diethyl-1-propinylamin lieferten die Dihydrochinolinderivate **14** bzw. **15**. Im Gegensatz dazu bildete das π -elektronenarme Dienophil Propiolsäureethylester keine Diels-Alder-Produkte mit aus **1b** oder **1c** erzeugten *o*-Azaxylylenen.

Die oben beschriebenen Produkte können in eine Vielzahl anderer Verbindungen umgewandelt werden. So kann das tetracyclische Carbamat **8** mit ethanolischem NaOH leicht zum chiralen, tricyclischen Aminoalkohol **16** ($[\alpha]_D^{25} = +53$, $c = 0.9$ in CHCl_3) gespalten werden, und das Sulfonamid **12** cyclisiert mit HBr/Phenol zum bicyclischen Lactam **17** in einer Ausbeute von 95 %.



Die hier beschriebenen Reaktionen stellen eine praktische und vielseitige Methode für die Herstellung von *o*-Azaxylylenen und ihre Verwendung in Aza-Diels-Alder-Reaktionen dar; sie gehen von leicht erhältlichen Vorstufen aus und laufen unter milden Bedingungen ab.

Tabelle 1. Abfangen von *o*-Azaxylylenen mit π -elektronenreichen Dienophilen.

Substrat	Dienophil	Bedingungen ^[a]	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1c		C	9	95
1b		A	10	91
1c		B	11	90
1b		A	12	90
1c		B	13	40
1c		B	14	60
1c		B	15	95

[a] **A**: 2 h, -78°C , 10 Äquiv. Dienophil, Zugabe des Substrats über 15 min; **B**: 24–48 h, RT, 10 Äquiv. Dienophil, Zugabe des Substrats über 1 min; **C**: 24 h, RT, 2 Äquiv. Dienophil, Zugabe des Substrats über 24 h mittels Spritzenpumpe. [b] Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-EtOAc-Gemischen als Eluens (+1 % NEt_3 bei **14** und **15**).

Experimentelles

Alle Reaktionen wurden in inerter Atmosphäre und unter Verwendung wasserfreier Lösungsmittel durchgeführt.

7: Eine Lösung von (*R*)-2-Cyclohexen-1-ol^[10] (147 mg, 1.5 mmol) in 1 mL Diethylether wurde bei -78°C zu einer Lösung von Phosgen (3 mmol) in 1.6 mL Toluol gegeben. Das Gemisch wurde 3 h bei -15°C und anschließend 30 min bei 0°C gerührt. Diese Lösung des Chlorformats wurde bei 0°C über 15 min mittels Transfernadel zu einer Lösung von *o*-Aminobenzylalkohol (Alfa, 185 mg, 1.5 mmol) und Pyridin (0.14 mL, 1.7 mmol) in 5 mL Dichlormethan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 23°C erwärmt und 2 h nachgerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel mit einem Hexan-Ethylacetat-Gemisch (6:1) als Eluens erhielt man das Hydroxycarbamat als farblosen, kristallinen Feststoff (282 mg, 76 % Ausbeute). Schmp. $91-92^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = +150$ ($c = 0.77$ in CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3348, 3344, 2939, 1731, 1702, 1593, 1529, 1454, 1305, 1231, 1219, 1192, 1040, 1008, 938\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 7.94$ (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.82 (br.s, 1 H, NH), 7.32 (t, $J =$

7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.95–6.00 (m, 1H), 5.78–5.83 (m, 1H), 5.26–5.29 (m, 1H), 4.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.16 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, OH), 1.60–2.14 (m, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 153.98, 137.82, 132.70, 129.25, 129.00, 128.96, 126.00, 123.38, 121.12, 69.04, 64.28, 28.57, 24.94, 18.94$; HR-MS (EI): $[M^+]$ ber. (gef.) für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 247.1208 (247.1218). Zu einer Lösung dieses Hydroxycarbamats (240 mg, 0.97 mmol) und von Triethylamin (195 μL , 1.40 mmol) in 4 mL Dichlormethan wurde über 15 min eine Lösung von Thionylchlorid (102 μL , 1.40 mmol) in 4 mL Dichlormethan gegeben. Die Lösung wurde 2 h gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Hexan-Ethylacetat-Gemisch (6:1) als Eluens erhielt man **7** als farblosen, kristallinen Feststoff (230 mg, 89 % Ausbeute). Schmp. 120–121 °C; $[\alpha]_D^{25} = +141$ ($c = 0.95$ in CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3285, 3037, 3029, 2945, 2913, 1687, 1590, 1527, 1456, 1296, 1248, 1049\text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.87$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 1.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.87 (br.s, 1H, NH), 5.98–6.02 (m, 1H), 5.79–5.83 (m, 1H), 5.29–5.31 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 1.65–2.14 (m, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 153.66, 136.89, 132.94, 130.14, 130.08, 127.19, 125.83, 124.30, 122.82, 69.40, 44.03, 28.56, 24.94, 18.92$; HR-MS (EI): $[M^+]$ ber. (gef.) für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}$: 265.0869 (265.0878).

8: Eine Suspension von **7** (53 mg, 0.2 mmol) und Caesiumcarbonat (163 mg, 0.5 mmol) in 5 mL Dichlormethan wurde 40 h bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Hexan-Ethylacetat-Gemisch (6:1) als Eluens ergab **8** als farblosen, kristallinen Feststoff (35 mg, 76 % Ausbeute). Schmp. 149–150 °C; $[\alpha]_D^{25} = +82$ ($c = 0.95$ in CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 2929, 1744, 1494, 1459, 1390, 1364, 1349, 1339, 1324, 1293, 1227, 1209, 1185, 1135, 1104, 1060, 994, 946\text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 8.40$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.64 (dt, $J = 6.6, 8.6$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 3.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 5.9, 16.7$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.08–2.22 (m, 2H), 1.71–1.77 (m, 1H), 1.44–1.61 (m, 2H), 1.31–1.36 (m, 1H), 1.15–1.22 (m, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 154.28, 134.50, 129.47, 127.06, 122.74, 122.09, 116.31, 73.06, 56.03, 32.55, 29.19, 27.14, 24.44, 19.66$; HR-MS (FAB): $[M+\text{Na}^+]$ ber. (gef.) für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$: 252.1000 (252.1008).

16: Eine Lösung von **8** (31.5 mg, 0.137 mmol) in 2 mL 10proz. ethanolischem NaOH wurde 1 h am Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Mischung in 5 mL Wasser gegeben und dreimal mit je 10 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Hexan-Ethylacetat-Gemisch (6:1) als Eluens ergab den chiralen Aminoalkohol **16** als farblosen, kristallinen Feststoff (25 mg, 90 % Ausbeute). Schmp. 134–135 °C; $[\alpha]_D^{25} = +53$ ($c = 0.9$ in CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3419, 3405, 3378, 3371, 3300, 3235, 3225, 3201, 3017, 2936, 2920, 2895, 2855, 1606, 1504, 1496, 1486, 1444, 1374, 1289, 1104, 1054, 1043, 1008\text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 6.97$ (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.21 (br.s, 1H, NH), 3.81–3.85 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 5.6, 16.2$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 1.6, 16.2$ Hz, 1H), 1.89–1.93 (m, 1H), 1.73–1.81 (m, 2H), 1.60–1.63 (m, 1H), 1.55 (br.s, 1H, OH), 1.28–1.40 (m, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 143.47, 129.73, 126.68, 119.18, 116.49, 113.43, 72.67, 53.93, 33.16, 32.96, 27.80, 25.31, 23.35$; HR-MS (CI): $[M^+]$ ber. (gef.) für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$: 204.1388 (204.1397).

Eingegangen am 3. Februar 1999 [Z12991]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1928–1931

Stichwörter: Azaxylylene • Diels-Alder-Reaktionen • Heterocyclen • Stereokontrolle • Virustatika

[1] E. M. Burgess, L. McCullagh, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1580–1581.

[2] a) M. Lancaster, D. J. H. Smith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 471–472; b) K. Wojciechowski, *Tetrahedron* **1993**, 49, 7277–7286.

- [3] Y. Ito, S. Miyata, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5250–5251.
- [4] a) R. D. Bowen, D. E. Davies, C. W. G. Fishwick, T. O. Glasbey, S. J. Noyce, R. C. Storr, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4501–4504; b) J. M. Wiebe, A. S. Caillé, L. Trimble, C. K. Lau, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11705–11724; siehe auch: c) E. Foresti, P. Spagnolo, P. Zanirato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1354–1356.
- [5] Für einen Überblick über Diels-Alder-Reaktionen mit anderen Typen von Azadienen siehe: L. Tietze, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 189, 1–120.
- [6] Die Ausgangsverbindungen **1a–c** in Schema 1 wurden ausgehend von *o*-Aminobenzylalkohol durch 1) N-Acylierung oder N-Sulfonylierung und 2) Überführung in das entsprechende Chlorid durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan hergestellt.
- [7] a) Kristallstrukturdaten von **4**: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$; monoklin; $P2_1c$; $a = 14.972(7)$, $b = 5.599(3)$, $c = 13.403(5)$ Å; $\alpha = \gamma = 90$, $\beta = 114.93(3)$; $Z = 4$; $R_1 [I > 2\sigma(I)] = 0.0386$; b) Kristallstrukturdaten von **8**: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$; monoklin; $P2_1c$; $a = 17.7653(11)$, $b = 9.1414(6)$, $c = 15.4356(10)$ Å; $\alpha = \gamma = 90$, $\beta = 115.5670(10)$ °; $Z = 8$; $R_1 [I > 2\sigma(I)] = 0.0481$; c) Kristallstrukturdaten von **6**: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Cl}$; monoklin; $P2_1n$; $a = 6.2128(5)$, $b = 12.1974(12)$, $c = 14.4788(13)$ Å; $\alpha = \gamma = 90$, $\beta = 98.188(3)$ °; $Z = 4$; $R_1 [I > 2\sigma(I)] = 0.0601$. d) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-113239, -113240 bzw. -113241 beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [8] S. Omura, A. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2199–2202.
- [9] a) M. L. Hill, R. A. Raphael, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4587–4594; b) Y. Morimoto, H. Shirahama, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10609–10630.
- [10] Säule: Chiralpak AD (Daicel Chemical Industries); Fließgeschwindigkeit: 0.7 mL min⁻¹; Eluens: 6% *i*PrOH in Hexan; UV-Detektion: 254 nm; $t_R[(+)-\mathbf{8}] = 26.4$ min, $t_R[(-)-\mathbf{8}] = 30.0$ min.
- [11] Die Ausgangsverbindungen **3**, **5** und **7** wurden aus den entsprechenden Allylalkoholen durch 1) Umsetzung mit Phosgen zu den Chlorformiaten, 2) Reaktion der Chlorformiate mit *o*-Aminobenzylalkohol und 3) Umsetzung der Hydroxycarbamate zu den Chloriden mit Thionylchlorid (Details siehe *Experimentelles*) erhalten. 3-Chlor-2-methyl-2-propen-1-ol wurde gemäß A. Mooradian, J. B. Cloke, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 785–789, und L. F. Hatch, J. J. Russ, L. B. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2614–2616, hergestellt. Enantiomerenreines (*R*)-2-Cyclohexen-1-ol wurde durch kinetische Racematspaltung unter Verwendung von Lipase hergestellt; siehe: T. Fukazawa, T. Hashimoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2323–2326.