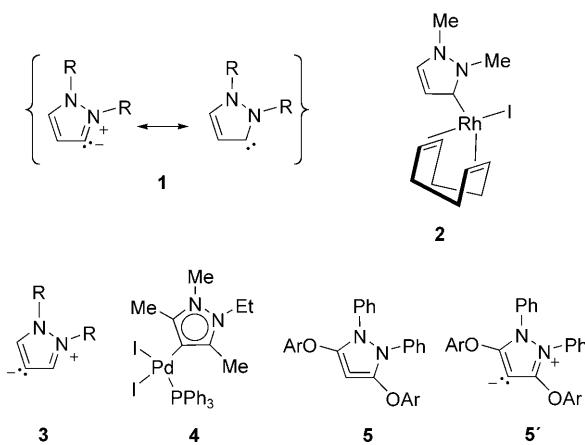


Funktionalisierte 4-Aminochinoline durch Umlagerung von N-heterocyclischen Carbenen des Pyrazols**

Andreas Schmidt,* Niels Münster und Andrij Dreger

Die Substanzklassen der Chinoline^[1] und Pyrazole^[2] zeichnen sich durch vielfältige biologische Aktivitäten und andere interessante Eigenschaften aus. Aus der Sicht der Wirkstoffchemie wird insbesondere 4-Aminochinoline ein beträchtliches Interesse gezeigt, weil sich nach Jahrzehnten des Gebrauchs gegen den Anti-Malaria-Wirkstoff Chloroquin^[3] resistente *Plasmodium-falciparum*-Genotypen in nahezu allen tropischen Gebieten der Erde verbreitet haben.^[4] Da der Einsatz alternativer Wirkstoffe wegen Nebenwirkungen oder Resistzenzen ebenfalls eingeschränkt ist,^[5] bleibt trotz des inzwischen entschlüsselten Genoms des Erregers die Variation des Substitutionsmusters von 4-Aminochinolinen immer noch vielversprechend.^[6] Wir berichten hier über eine nützliche thermische Umlagerung zu neuen substituierten 4-Aminochinolinen, die von Pyrazolium-3-carboxylaten ausgeht und die über ein N-heterocyclisches Carben (NHC) des Pyrazols verläuft. Carbene des Pyrazols und seines Verwandten, des Indazols,^[7] standen bisher eher im Schatten anderer NHCs.^[8] Herrmanns Arbeitsgruppe beschrieb 1997 den Rhodium-Komplex **2** des Pyrazol-3-ylidens **1**,^[9] auch über katalytische Aktivitäten von Iridium-,^[10] Ruthenium-,^[11] und Palladium-Komplexen^[12] von **1** wurde berichtet.



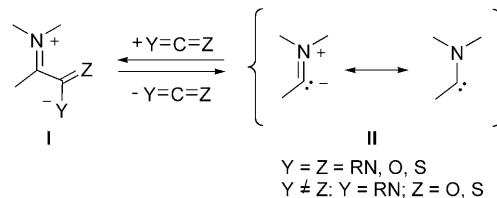
[*] Prof. Dr. A. Schmidt, N. Münster, Dipl.-Chem. A. Dreger
Technische Universität Clausthal, Institut für Organische Chemie
Leibnizstraße 6, 38678 Clausthal-Zellerfeld (Deutschland)
Fax: (+49) 5323-72-2858
E-Mail: schmidt@ioc.tu-clausthal.de
Homepage: <http://www.ioc.tu-clausthal.de>

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200905436> zu finden.

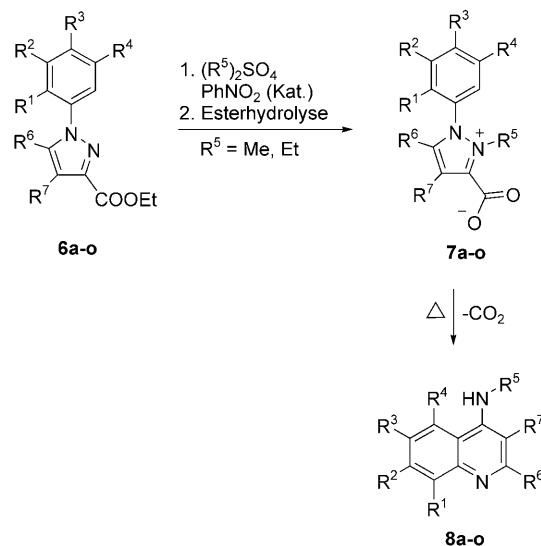
Das isomere Pyrazol-4-yliden **3** kann als rNHC („remote N-heterocyclic carbene“^[13]) aufgefasst werden. Der entsprechende Palladium-Komplex **4** wurde auf seine Aktivität in Suzuki-Miyaura- und Mizoroki-Heck-Reaktionen untersucht.^[14] Ob das cyclische Allen **5'** zutreffender in der mesomeren Grenzstruktur **5'** formuliert und als aromatisches Zwitterion bezeichnet werden sollte,^[15] wurde kürzlich diskutiert.^[17]

Es ist bekannt, dass pseudo-kreuzkonjugierte mesomere Betaine (PCCMB),^[18] die das Strukturinkrement **I** enthalten, beim Erwärmen leicht Heterocumulene unter Bildung N-heterocyclischer Carben **II** abspalten. Beispielsweise können NHCs des Chinolins,^[19] Pyridins^[20] oder Imidazols^[21] durch Decarboxylierung der entsprechenden Hetarenium-2-carboxylate in situ erzeugt werden; auch Metallkomplexe sind so erhältlich.^[22] Umgekehrt ist die Abspaltung dieser Carben mit Heterocumulenen zu 1:1-Addukten eine inzwischen klassische Reaktion.^[23]

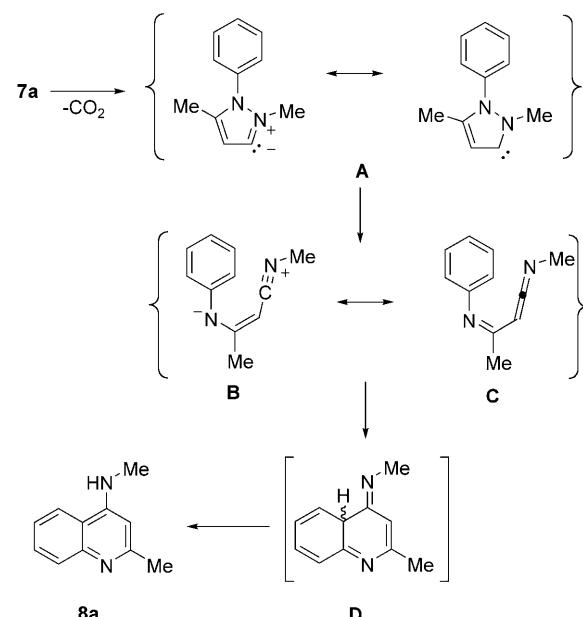


So sind auch die Pyrazolium-3-carboxylate **7a-o** interessante Vorstufen für Pyrazol-3-ylidene.^[24] Die Alkylierung der 1-Aryl-pyrazol-3-carbonsäureester **6a-o** zu Pyrazoliumsalzen gelingt mit Dimethylsulfat oder Diethylsulfat in hohen Ausbeuten und wird mit der anschließenden Verseifung zu den Betainen **7a-o** vorteilhaft als Eintopfreaktion ausgeführt (Schema 1).^[25] Alle Betaine **7** sind als Feststoffe stabile Verbindungen, die in TGA- und DSC-Messungen bei 100°C Kristallwasser verlieren, bei weiterem Erwärmen exotherm decarboxylieren (**7a**: bei 115–120°C) und sich dann zersetzen. In Toluol führt jedoch schon leichtes Erwärmen von **7a** auf 34°C innerhalb einiger Stunden, Erhitzen zum Rückfluss schon innerhalb 30 Minuten, zu einer Decarboxylierung mit nachfolgender Umlagerung zu 4-Aminochinolin **8a**, das so gleich analysenrein ausfällt (Tabelle 1, Nr. 1). Gleiche Resultate werden in den aprotischen Solventien Benzol und Chlorbenzol erzielt, die ebenfalls das stabilisierende Kristallwasser der Betaine azeotrop entfernen. Demgemäß sind die Betaine in siedendem 1-Propanol oder Wasser stabil.

Wie in Tabelle 1 gezeigt, sind durch diese Umlagerung di- (**8a,b**), tri- (**8c-i**), tetra- (**8k,l**) und pentasubstituierte Chinoline (**8m-o**) aus den Betainen **7a-o** erhältlich; unter diesen



Schema 1. Synthese der Pyrazolium-3-carboxylate **7** als Ausgangsverbindungen für die Umlagerung zu Chinolinen **8**.

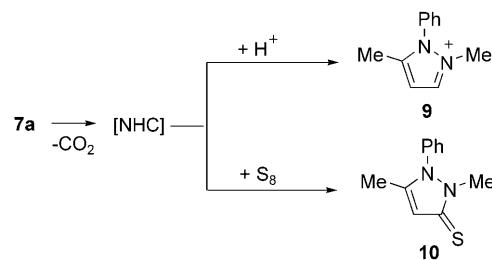


Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus der Umlagerung.

Verbindungen ist nur **8a** literaturbekannt.^[26] Die in **8f,g,i,l** realisierten Substitutionsmuster sind sehr selten, die $\text{C}^2,\text{N}^4,\text{C}^5,\text{Cl}^6,\text{O}^8$ - (**8m**) und $\text{C}^2,\text{N}^4,\text{O}^5,\text{O}^6,\text{O}^7$ -Substitutionsmuster (**8n,o**) wurden bisher nicht beschrieben. Substitution nur einer *m*-Position des Phenylrings am Pyrazolium-3-carboxylat führt erwartungsgemäß zu einem Produktgemisch: So wird **8h** im Verhältnis 3:1 mit seinem Isomer erhalten. Die Säurefunktion in Betain **7j** verhindert im Einklang mit den beobachteten Solvenseffekten die Decarboxylierung.

Die Reaktion verläuft offenbar unter Ringöffnung des durch Decarboxylierung gebildeten Pyrazol-3-ylidens **A** zu dem zwitterionischen Intermediat **B**, dessen unpolare mesomere Grenzstruktur das Ketenimin **C** ist (Schema 2). Der nachfolgende Ringschluss zu **D** ist demgemäß als elektrophile aromatische Substitution (von **B**) oder 6 π -Elektrocyclisierung (von **C**) aufzufassen. Tautomerie von **D** führt zum 4-Aminochinolin.

Neben Signalen für die Pyrazoliumionen **9** wurden ESI-massenspektrometrisch auch $[\mathbf{A} + \text{Na}]^+$ -Peaks für N-heterocyclische Carbene wie **A** detektiert. Eine Decarboxylierung von **7a** in Gegenwart von Schwefel ergibt in einer Carben-Abfangreaktion das Thion **10** in 72 % Ausbeute (Schema 3).



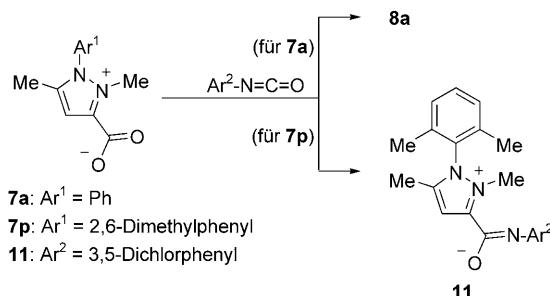
Schema 3. Ablangreaktionen des Carbens liefern **9** und **10**.

Tabelle 1: Substitutionsmuster und Ausbeuten in der Sequenz **6**→**7**→**8** (Schema 1).

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	7	Ausbeute [%]	8	Ausbeute [%]
1	H	H	H	H	Me	Me	H	7a	89	8a	79
2	H	H	H	H	Me	2-Thienyl	H	7b	66	8b	89
3	H	H	H	H	Et	Ph	Et	7c	55	8c	99
4	H	H	H	H	Me	Ph	Et	7d	81	8d	95
5	H	H	Me	H	Me	Me	H	7e	42	8e	65
6	H	H	Cl	H	Me	Me	H	7f	93	8f	59
7	H	H	Br	H	Me	Me	H	7g	54	8g	94
8	H	OMe	H	H	Me	Me	H	7h	94	8h^[a]	54
9	F	H	H	H	Me	Me	H	7i	94	8i	30
10	COOH	H	H	H	Me	Me	H	7j	92	8j	0
11	Me	H	Cl	H	Me	Me	H	7k	96	8k	81
12	H	Cl	H	Cl	Me	Me	H	7l	49	8l	54
13	OMe	H	Cl	Me	Me	Me	H	7m	51	8m	37
14	H	OMe	OMe	OMe	Me	Me	H	7n	97	8n	87
15	H	OMe	OMe	OMe	Me	2-Thienyl	H	7o	39	8o	58

[a] Als Gemisch mit seinem Isomeren.

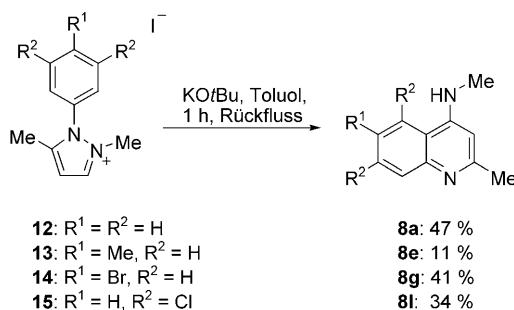
Versuche, das aus **7a** erzeugte Carben durch 3,5-Dichlorisocyanat abzufangen, lieferten kein Pyrazolium-3-amidat, sondern Chinolin **8a** (Schema 4). Denn das Amidat



Schema 4. Die Abfangreaktion des Carbens liefert Amide **11**, wenn beide *ortho*-Positionen an Ar^1 substituiert sind.

enthieilt das eingangs erwähnte Strukturinkrement **I**, das thermische Abspaltungen von Heterocumulenen unter Rückbildung des Carbens ermöglicht, das dann offenbar so gleich zum Chinolin umlagert. Das Amidat wird allerdings dann zum Hauptprodukt, wenn beide *o*-Positionen des Arylrests am Pyrazolium-3-carboxylat besetzt sind. So wurde **11** aus dem entsprechenden Pyrazolium-3-carboxylat **7p** und 3,5-Dichlorphenylisocyanat in hohen Ausbeuten als stabiles Addukt erhalten.

Kontrollexperimente zeigten, dass auch die Pyrazoliumsalze **12–15** nach Behandeln mit Base zu 4-Aminochinolinen umlagern, wobei die Ausbeuten allerdings geringer sind (Schema 5). Die Resultate der Schemata 3–5 lassen uns den in Schema 2 gezeigten Mechanismus gegenüber einer ebenfalls denkbaren Grob-Fragmentierung der Betaine **7** zu **8** ohne intermediäres Carben favorisieren.



Schema 5. Umlagerung ausgehend von Pyrazoliumsalzen.

In der Summe präsentieren wir eine neue Umlagerung von *in situ* durch Decarboxylierung pseudo-kreuzkonjugierter mesomerer Betaine erzeugten Pyrazol-3-ylidenen zu 4-Aminochinolinen, deren Mechanismus aus Sicht der Heterocyclen- und Wirkstoffchemie auf Interesse stoßen dürfte.

Experimentelles

8a: Betain **7a** (108 mg, 0.5 mmol) wurde in Toluol (4 mL) suspendiert und 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Der sich bildende Nieder-

schlag wurde durch Filtration abgetrennt und mit Toluol gewaschen. Ausbeute: 79 %, Schmp. 234 °C. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 8.07 (d, 1H, 5-H, J = 8.3 Hz), 7.69 (d, 1H, 8-H, J = 8.3 Hz), 7.54 (dd, 1H, 7-H, J = 6.9 Hz, J = 8.3 Hz), 7.33 (dd, 1H, 6-H, J = 8.3 Hz, 6.9 Hz), 7.16 (q, 1H, HN, J = 4.8 Hz), 6.27 (s, 1H, 3-H), 2.87 (d, 3H, $H_3\text{CN}$, J = 4.8 Hz), 2.47 ppm (s, 3H, 2-CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 159.2, 151.3, 148.3, 129.0, 128.8, 123.5, 121.7, 118.0, 98.2, 29.7, 25.7 ppm; ESI-MS: 173.1 ($M+\text{H}^+$, 100 %); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3225, 1594, 1561, 1443 cm⁻¹. HR-ESI-MS: ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2$: 173.1079; gef.: 173.1076.

Eingegangen am 28. September 2009
Online veröffentlicht am 12. März 2010

Stichwörter: Carbene · Heterocyclen · Synthesemethoden · Umlagerungen · Zwitterionen

- [1] R. D. Larsen, D. Cai, *Science of Synthesis*, Vol. 15, Thieme, Stuttgart, **2004**, S. 389–496.
- [2] B. Stanovnik, J. Svetec, *Science of Synthesis*, Vol. 12, Thieme, Stuttgart, **2002**, S. 15–205.
- [3] G. M. Findlay, *Recent Advances in Chemotherapy*, 3. Aufl., Churchill, London, **1951**.
- [4] a) D. C. Warhurst, *Curr. Sci.* **2007**, 92, 1556–1560; b) E. A. Winzeler, *Nature* **2008**, 455, 751–756; c) W. Peters, *Chemotherapy and Drug Resistance in Malaria*, Academic Press, London, **1987**; d) D. Payne, *Parasitol. Today* **1987**, 3, 241–246; e) B. Greenwood, T. Mutabingwa, *Nature* **2002**, 415, 670–672.
- [5] a) K. Sanderson, *Nature* **2009**, DOI: 10.1038/news.2009.750; b) O. V. Miroshnikova, T. H. Hudson, L. Gerena, D. E. Kyle, A. J. Lin, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 889–896.
- [6] E. Paunescu, S. Susplugas, E. Boll, R. Varga, E. Mouray, I. Grosu, P. Grellier, P. Melnyk, *ChemMedChem* **2009**, 4, 549–561.
- [7] a) S. Scherbakow, J. C. Namyslo, M. Gjikaj, A. Schmidt, *Synlett* **2009**, 1964–1968; b) A. Schmidt, B. Snovydovych, *Synthesis* **2008**, 2798–2804; c) A. Schmidt, B. Snovydovych, S. Hemmen, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4313–4320; d) A. Schmidt, B. Snovydovych, T. Habeck, P. Dröttboom, M. Gjikaj, A. Adam, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4909–4916; e) A. Schmidt, T. Habeck, B. Snovydovych, W. Eisfeld, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3515–3518.
- [8] a) F. E. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3166–3216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3122–3172; b) *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis* (Hrsg.: S. P. Nolan), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; c) F. A. Glorius, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, 21, 1–29; d) C. M. Crudden, D. P. Allen, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2247–2273; e) W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1342–1363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290–1309; f) T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 600, 12–22; g) D. Bourissou, O. Guerret, F. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39–92.
- [9] a) C. Köcher, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 532, 261–265; b) W. A. Herrmann, J. Schütz, G. D. Frey, E. Herdtweck, *Organometallics* **2006**, 25, 2437–2448.
- [10] A. Prades, R. Corberán, M. Poyatos, E. Peris, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 11474–11479.
- [11] A. Prades, M. Viciana, M. Sanaú, E. Peris, *Organometallics* **2008**, 27, 4254–4259.
- [12] J. Schütz, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, *Organometallics* **2004**, 23, 6084–6086.
- [13] S. K. Schneider, P. Roembke, G. R. Julius, C. Loschen, H. G. Raubenheimer, G. Frenking, W. A. Herrmann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 2973–2977.
- [14] a) Y. Han, L. J. Lee, H. V. Huynh, *Organometallics* **2009**, 28, 2778–2786; b) Y. Han, H. V. Huynh, G. K. Tan, *Organometallics* **2007**, 26, 6581–6585.

[15] V. Lavallo, C. A. Dyker, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5491–5494; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5411–5414.

[16] M. Christl, B. Engels, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1566–1567; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1538–1539.

[17] a) V. Lavallo, C. A. Dyker, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1568–1570; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1540–1542; b) I. Fernández, C. A. Dyker, A. DeHope, B. Donnadieu, G. Frenking, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11875–11881.

[18] a) W. D. Ollis, C. A. Ramsden and S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2239–2329; b) A. Schmidt, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 653–670; c) A. Schmidt, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2003**, *85*, 67–171; d) A. Schmidt, T. Habeck, A. S. Lindner, B. Snovydovych, J. C. Namyslo, A. Adam, M. Gjikaj, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2236–2239.

[19] a) H. Quast, E. Schmitt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *732*, 43–63; b) H. Quast, E. Schmitt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *732*, 64–69.

[20] a) A. R. Katritzky, R. Awartani, R. C. Patel, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 498; b) A. R. Katritzky, H. M. Faid-Allah, *Synthesis* **1983**, 149–150.

[21] a) A. Schmidt, A. Beutler, M. Albrecht, B. Snovydovych, F. J. Ramírez, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 287–295; b) I. Tommasi, F. Sorrentino, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2141–2145.

[22] a) A. M. Voutchkova, L. N. Appelhans, A. R. Chianese, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17624–17625; b) A. Tudose, L. Delaude, B. André, A. Demonceau, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8529–8533.

[23] a) L. Delaude, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1681–1699; b) N. Kuhn, M. Steinmann, G. Weyers, *Z. Naturforsch. B* **1998**, *54*, 427–433; c) N. Kuhn, E. Niquet, M. Steinmann, I. Walker, *Z. Naturforsch. B* **1999**, *54*, 1181–1187.

[24] A. Schmidt, T. Habeck, *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 297–307.

[25] A. Schmidt, T. Habeck, M. K. Kindermann, M. Niéger, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5977–5982.

[26] T. J. Egan, R. Hunter, C. H. Kaschula, H. M. Marques, A. Misplon, J. Walden, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 283–291, zit. Lit.