

Gerhard Schmidt und Ekkehard Winterfeldt¹⁾

Additionen an die Dreifachbindung, XVII²⁾

Chinolone durch Hetero-Cope-Umlagerung

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 22. April 1971)

Die Addukte von *N*-Allyl-anilinen sowie *N*-Propargyl-anilin an Acetylendicarbonester reagieren thermisch ausschließlich über einen Hetero-Cope-Prozeß zu substituierten Anilino-fumarestern, die im Falle der Allylverbindungen unter den Reaktionsbedingungen in Chinolone übergehen. Die Aza-Claisen-Umlagerung wird nicht beobachtet.

Additions to the Triple Bond, XVII²⁾

Quinolones via Hetero-Cope-Rearrangement

Adducts of *N*-allylanilines as well as *N*-propargylaniline to acetylenedicarboxylate on heating rearrange via a hetero-Cope mechanism to yield the corresponding substituted anilino-fumates, which in the case of the allylic compounds are converted into quinolones under the conditions of the reaction. No aza-Claisen rearrangement products were observed.

Angeregt durch die Beobachtung, daß dem Addukt **1** von Phenylhydroxylamin an Acetylendicarbonester nach Abspaltung von Phenylhydroxylamin zu **2** sowohl der Hetero-Cope-Weg zu **3** (20%) als auch die aza-analoge Claisen-Umlagerung zu **4** (80%) offensteht³⁾, haben wir andere Systeme dieser Art synthetisiert, um zu untersuchen, welchen Einfluß die Art der bei diesen 3.3-sigmatropen Reaktionen sich öffnenden Bindung auf den Verlauf der Reaktion ausübt.

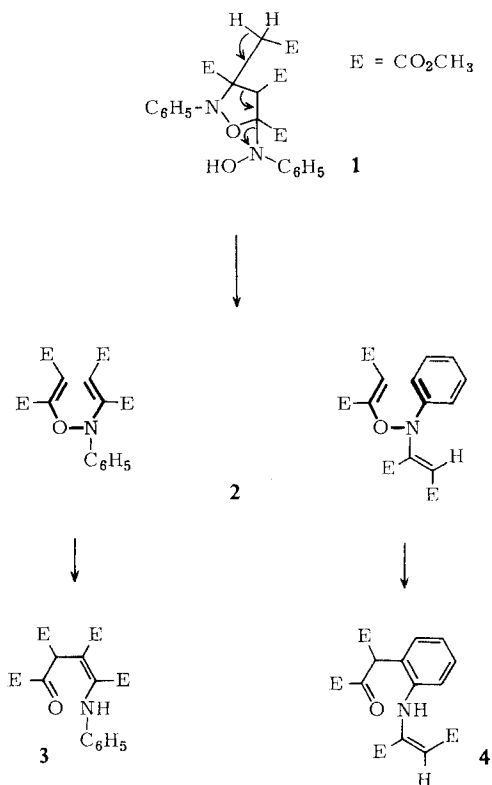
Um zunächst möglichst wenige Parameter zu ändern, wurde nur die bei beiden Prozessen sich öffnende N–O-Bindung durch eine N–C-Bindung ersetzt.

Die Verbindungen des Typs **5**, **9** und **10** ließen sich leicht durch Addition der entsprechenden *N*-substituierten Aniline an Acetylendicarbonester präparieren. Sie haben grundsätzlich die Möglichkeit, wie **2** über **5b** das Hetero-Cope-Produkt (**6**) zu bilden oder über **5a** eine aza-analoge Claisen-Umlagerung zu erleiden.

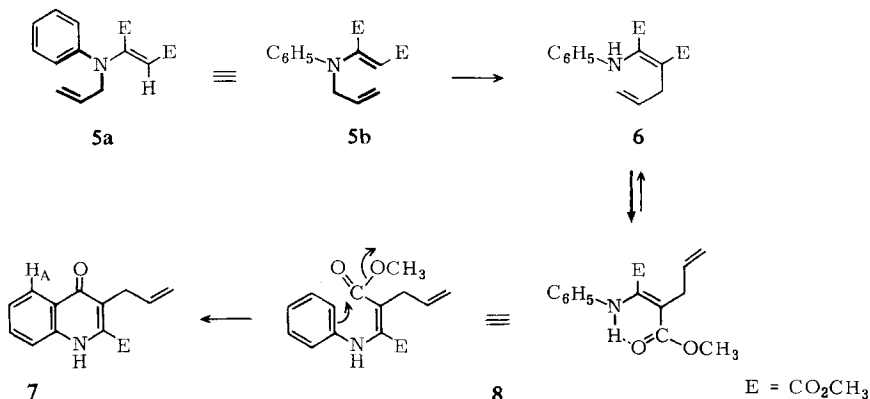
¹⁾ Neue Adresse: Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Hannover, 3 Hannover, Schneiderberg 1 B.

²⁾ XVI. Mitteil.: R. Gericke und E. Winterfeldt, Tetrahedron [London], im Druck.

³⁾ E. Winterfeldt, W. Krohn und H. U. Stracke, Chem. Ber. **102**, 2346 (1969).

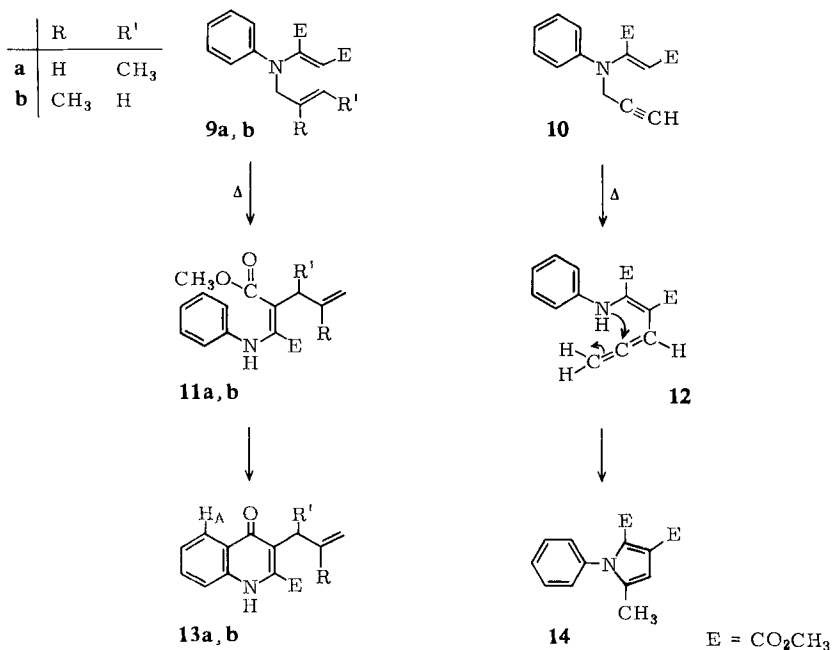


Wie aufgrund der höheren Bindungsenergie zu erwarten, sind diese Enamine stabiler als **2**. Erst beim Erhitzen auf 180–200° lagern sie sich um. Dabei liefern **5** und **9** in hohen Ausbeuten die entsprechenden Chinolone, die vor allem durch ihre typischen UV-Spektren sowie die charakteristische chemische Verschiebung des zur Carbonylgruppe *peri*-ständigen aromatischen Protons H_A leicht zu diagnostizieren sind.



Die Chinolonbildung aus Anilin-Addukten ist grundsätzlich bekannt^{4,5}. Es muß hier auf die wichtige Tatsache hingewiesen werden, daß im Gegensatz zu **2** keine Claisen-analoge Umlagerung beobachtet wird und keine *N*-Allyl-chinolone gebildet werden. Der Möglichkeit einer Umlagerung dieser Substanzen unter den Reaktionsbedingungen zu den C-alkylierten Verbindungen kann in Anbetracht der Stabilität von *N*-Allyl-pyridonen⁶ und *N*-Allyl-chinolonen⁷ wenig Wahrscheinlichkeit zugewillt werden. Eine plausible Erklärung liefert die Tatsache, daß *N*-substituierte Enamine vom Typ **5** bekanntlich die nicht cyclisierungsfähige Maleinester-Konfiguration **6** bevorzugt bilden⁸. Nach 3.3-sigmatroper Reaktion und Rückbildung des Enamins wird jedoch die cyclisierungsfähige Fumarestere-Konfiguration durch eine Wasserstoffbrücke stabilisiert⁸. Die Hetero-Cope-Umlagerung schafft also erst die Voraussetzungen für eine Cyclisierung.

Diese Anschauung wird durch die bei möglichst tiefer Temperatur durchgeführte Umlagerung von **5** gestützt, die bei 180° neben dem Chinolon **7** laut dünnsschichtchromatographischer Analyse in geringer Menge ein zweites Produkt hervorbringt. Dieses wird nach chromatographischer Trennung als dünnsschichtchromatographisch einheitliches Öl erhalten und weist aufgrund der physikalisch-chemischen Daten die Fumarestere-Konfiguration⁸ **8** auf. Erhitzen auf 200° wandelt **8** quantitativ in das Chinolon **7** um.



⁴) J. Reisch, Angew. Chem. **75**, 1203 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 741 (1963).

⁵) R. Huisgen und K. Herbig, Chem. Ber. **99**, 2526 (1966).

⁶) F. J. Dinan und H. Tieckmann, J. org. Chemistry **29**, 892 (1964).

⁷) Y. Makisuki, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 1833.

⁸) K. Herbig, R. Huisgen und H. Huber, Chem. Ber. **99**, 2546 (1966).

Die für eine 3,3-sigmatrope Reaktion obligatorische Kopf-Schwanz-Umlagerung wurde an dem aus Crotylbromid hervorgehenden Enamin **9a** klar demonstriert. Das Kernresonanzspektrum des Produktes **13a** zeigt neben einer Vinyl-Endgruppe das Dublett einer Methylgruppe am sp^3 -hybridisierten C-Atom bei τ 8.49 ([3], $J = 7.0$ Hz).

Unter starker Verharzung verläuft die Umlagerungsreaktion bei der Propargylverbindung **10**. Der Grund dafür ist sicher in der intermediären Bildung eines Allens (**12**) zu sehen. Dafür spricht vor allem das in schlechter Ausbeute als einzige definierte Verbindung isolierte Pyrrolderivat **14**, dessen Bildung gut über **12** verstanden werden kann.

Es zeigt sich also, daß aromatische *N*-Allyl-enamine zwar glatt den Hetero-Cope-Prozeß durchlaufen, aber beim Bruch einer N—C-Bindung keine Claisen-analoge Umlagerung erleiden. Offenbar spielt aber auch die Basizität bzw. Donatorstärke des Stickstoffes in diesem Enamin eine entscheidende Rolle. So beobachteten kürzlich *Sasaki*, *Kojima* und *Ohta*⁹⁾, daß bei Allylaminaddukten an Cyanacetylen keine Cope-Umlagerung zu erzwingen ist. Durch systematische Variation der Basizität des beteiligten Stickstoffatoms gehen wir zur Zeit diesem Hinweis nach.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir sehr für entscheidende finanzielle Hilfe sowie der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG* und den *Farbwerken Hoechst AG* für die Überlassung von Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform bzw. als KBr-Preßling mit dem Beckman IR-9 und die UV-Spektren mit dem Beckman DK-1 gemessen. Die Kernresonanz-Spektren wurden mit dem Varian HA-100 mit Tetramethylsilan als Locksignal aufgenommen und die Massenspektren mit dem AEI-MS-9. Die Hochauflösung der Molekular-Ionen wurde von Herrn Dr. *D. Schumann* an diesem Gerät durchgeführt. Die Analysen verdanken wir der Mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Frau Dr. *U. Faass*. Die chromatographischen Trennungen erfolgten an Kieselgel der Korngröße 0.3—0.5 mm, zur dünnschichtchromatographischen Analyse verwendete man Äther bzw. Methylenchlorid/5% Methanol als Laufmittel. Die Destillationen wurden im Kugelrohr unter vermindertem Druck durchgeführt, die angegebenen Siedepunkte sind Luftbadtemperaturen. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Leitz-Heiztischmikroskop ermittelt. Die in der Lit.^{10–15)} beschriebenen *Allyl-aniline* wurden nach bekannten Methoden dargestellt, wobei sich vor allem das Verfahren über die Trifluoracetate von *Bourne* und Mitarbb.¹⁶⁾ bewährte.

⁹⁾ *T. Sasaki, A. Kojima und M. Ohta*, J. chem. Soc. [London] **C** **1971**, 196.

¹⁰⁾ *M. Tamele, K. Marple und G. Heare*, Ind. Engng. Chem. **33**, 115 (1941).

¹¹⁾ *J. Hyre und A. Bader*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 437 (1958).

¹²⁾ *J. Braun und L. Tauber*, Liebigs Ann. Chem. **458**, 102 (1927).

¹³⁾ *V. Wolf*, Liebigs Ann. Chem. **576**, 35 (1952).

¹⁴⁾ *F. Carnahan und Ch. Hurd*, J. Amer. chem. Soc. **52**, 4586 (1930).

¹⁵⁾ *M. W. Tamele*, U.S. Patent Nr. 2172 822 vom 12. September 1940.

¹⁶⁾ *J. Bourne, S. Henry und C. Tatlow*, J. chem. Soc. [London] **1969**, 223.

Darstellung der Addukte an Acetylendicarbonsäure-dimethylester: 10 mMol des *Allyl-anilins* und 1.6 g *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* (11 mMol) löste man in 50 ccm absol. Benzol und kochte 12 Stdn. unter Rückfluß. Man dampfte i. Vak. ein und chromatographierte den Rückstand an Kieselgel. Die so erhaltene einheitliche Substanz wurde i. Vak. destilliert. Auf diese Weise gewann man die folgenden *Enamine*:

[*N-Allyl-anilino*]-maleinsäure-dimethylester (**5**): Ausb. 2.5 g (90%), Sdp._{0.2} 140°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (ϵ) 292 m μ (18250).

IR (CCl₄): C=O 1750, 1720/cm.

NMR (CCl₄): Aromat. Protonen τ 2.8 [5] m; olefin. Protonen 4.16 [1] m, 4.75–4.79 [2] m, 5.35 [1] s; –CH₂– 5.92 [2] dd (J = 5.5 und 1.0 Hz); OCH₃ 6.40 [3], 6.46 [3] s.

C₁₅H₁₇NO₄ (275.1) Ber. C 65.51 H 6.23 N 5.09 Gef. C 64.48 H 6.33 N 5.10

[*N-Buten-(2)-yl-anilino*]-maleinsäure-dimethylester (**9a**): Ausb. 2.41 g (84%), Sdp._{0.2} 120°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (ϵ) 289 m μ (18210).

IR (CCl₄): C=O 1750, 1720/cm.

NMR (CCl₄): Aromat. Protonen τ 2.84 [5] m; olefin. Protonen 4.51 [2] m, 5.41 [1] s; –CH₂– 6.02 [2] d (J = 3.0 Hz); OCH₃ 6.44 [3] s, 6.51 [3] s; CH₃ 8.34 [3] dd (J = 4.0 und 1.0).

C₁₆H₁₉NO₄ (289.3) Ber. C 66.49 H 6.63 N 4.85 Gef. C 66.59 H 6.74 N 4.92

[*N-Methallyl-anilino*]-maleinsäure-dimethylester (**9b**): Ausb. 2.2 g (76%), Schmp. 51°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (ϵ) 292 m μ (18050).

IR (CCl₄): C=O 1750, 1710/cm.

NMR (CCl₄): Aromat. Protonen τ 2.8 [5] m; olefin. Protonen 5.08 [2] m, 5.32 [1] s; –CH₂– 5.97 [2] s; OCH₃ 6.43 [3] s, 6.47 [3] s; CH₃ 8.26 [3] s.

C₁₆H₁₉NO₄ (289.3) Ber. C 66.49 H 6.63 N 4.85 Gef. C 66.63 H 6.66 N 5.02

[*N-Propin-(2)-yl-anilino*]-maleinsäure-dimethylester (**10**): Ausb. 2.2 g (75%), Schmp. 78°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (ϵ) 282 m μ (15800).

IR (CCl₄): \equiv CH 3320, C=O 1750, 1710/cm.

NMR (CCl₄): Aromat. Protonen τ 2.74 [5] m; olefin. Protonen 5.08 [1] s; –CH₂– 5.80 [2] d (J = 2.5 Hz); OCH₃ 6.41 [3] s, 6.44 [3] s; \equiv CH 7.73 [1] t (J = 2.5).

C₁₅H₁₅NO₄ (273.1) Ber. C 65.99 H 5.54 N 5.13 Gef. C 65.79 H 5.36 N 5.44

Allgemeine Vorschrift zur thermischen Umlagerung: Die Lösung von 1 mMol des *Enamins* in 10 ccm absol. Benzol wurde 12 Stdn. im Bombenrohr auf 200° erhitzt. Beim Einengen fielen Kristalle aus, die aus Äther umkristallisiert wurden. Auf diese Weise gewann man:

3-*Allyl-2-methoxycarbonyl-chinolon-(4)* (**7**): Ausb. 205 mg (85%), Schmp. 175–176°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (ϵ) 245 m μ (19870), 351 (8500).

IR (CHCl₃): NH 3390, C=O 1760, 1720/cm.

NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen H_A τ 1.66 [1] dd (J = 8 und 1 Hz), 2.28–2.74 [3] m; NH 0.67 [1] breit; olefin. Protonen 4.04 [1] m, 5.0 [2] ddt (J = 10, 16 und 1.0); OCH₃ 6.0 [3] s; –CH₂– 6.19 [2] dt (J = 6.0 und 1.0).

MS: M⁺ 243 ME (58%), M⁺ – CH₃ 228 (77%), M⁺ – CO₂CH₃ 184 (100%), 168 (61%), 153 (55%).

C₁₄H₁₃NO₃ (243.2) Ber. C 69.19 H 5.39 N 5.76 Gef. C 69.14 H 5.37 N 5.61

3-[*1-Methyl-allyl*]-2-methoxycarbonyl-chinolon-(4) (**13a**): Ausb. 237 mg (92%), Schmp. 204°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (ϵ) 244 m μ (23950), 338 (10450).

IR (KBr): NH 3450, C=O 1740/cm.

NMR (CDCl₃): NH τ 0.5 [1] breit, aromat. Protonen H_A 1.7 [1] d (J = 8.0 Hz), 2.5 [3] m; olefin. Protonen 3.63 [1] ddd (J = 17.0, 10.9 und 6.0), 5.0 [2] m; >CH 5.63 [1] m; OCH₃ 6.12 [3] s; CH₃ 8.49 [3] d (J = 7.0)

C₁₅H₁₅NO₃ (257.3) Ber. C 70.10 H 5.88 N 5.45 Gef. C 70.05 H 5.82 N 5.60

3-[2-Methyl-allyl]-2-methoxycarbonyl-chinolon-(4) (**13b**): Ausb. 237 mg (92%), Schmp. 150°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (ϵ) 247 m μ (21700), 349 (8550).

IR (KBr): C=O 1740/cm.

NMR (CDCl₃): NH τ 0.34 [1] breit; aromat. Protonen H_A 1.66 [1] d (J = 8.0 Hz), 2.5 [3] m; olefin. Protonen 5.34 [1] s breit, 5.59 [1] s breit; OCH₃ 6.06 [3] s; $\text{--CH}_2\text{--}$ 6.23 [2] s; CH₃ 8.19 [3] s.

C₁₅H₁₅NO₃ (257.3) Ber. C 70.10 H 5.88 N 5.45 Gef. C 70.27 H 5.95 N 5.32

Die Umlagerung von **5** bei 180° ergab neben 85% **7** 5% des Zwischenproduktes 2-Anilino-1-allyl-fumarsäure-dimethylester (**8**):

UV (CH₃OH): λ_{\max} 240, 320 m μ (qualitativ).

IR (CCl₄): C=O 1750, C=C 1680/cm.

NMR (CCl₄): NH τ -1.38 [1] s breit; aromat. Protonen 2.68–3.17 [5] m; olefin. Protonen 4.30 [1] m, 5.1 [2] ddt (J = 10, 8 und 1 Hz); OCH₃ 6.29 [3] s, 6.43 [3] s; $\text{--CH}_2\text{--}$ 7.07 [2] dt (J = 6 und 1).

MS: M⁺ 275 ME (65%), 243 (17%), 216 (74%), 184 (65%), 156 (72%), 77 (100%).

C₁₅H₁₇NO₄ Mol.-Gew. Ber. 275.1157 Gef. 275.1152

Erhitzen dieser Substanz auf 200° in Benzol im Bombenrohr überführt **8** quantitativ in **7**.

5-Methyl-1-phenyl-2,3-bis-methoxycarbonyl-pyrrol (**14**): Ausb. 25 mg (13%), Schmp. 85°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (ϵ) 244 m μ (11860), 372 (7400).

NMR (CCl₄): Aromat. Protonen τ 2.7 [5] m, 3.73 [1] s; OCH₃ 6.25 [3] s, 6.41 [3] s; CH₃ 7.90 [3] s.

MS: M⁺ 273 ME (100%), 242 (25%), 214 (14%), 154 (17%), 77 (36%).

C₁₅H₁₅NO₄ (273.1001) Ber. C 65.99 H 5.54 N 5.13

Gef. C 65.85 H 5.43 N 4.98 Mol.-Gew. 273.0996 (MS)

[164/71]