

Zur Synthese von Phenanthridinonen-(6) aus 3.4-disubstituierten Cumarinen und ihre Reaktion mit Methylmagnesiumjodid zu Phenanthridiniumjodiden

Udo Kraatz* und Friedhelm Korte

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, D-5300 Bonn, Meckenheimer Allee 168

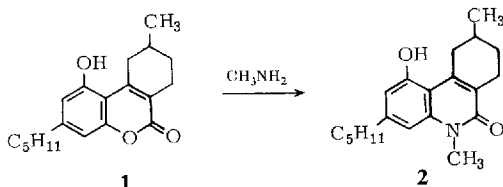
Eingegangen am 16. März 1972

Phenanthridinone-(6) **7a—d** und **8a—e** werden durch Reaktion von Ammoniak oder Aminen mit bestimmten 3.4-disubstituierten Cumarinen (**5**, **6**) erhalten. Mit Methylmagnesiumjodid setzen sich die 5-Methyl-phenanthridinone-(6) **7b**, **d**, **8c** und **13** zu 5.6-Dimethyl-phenanthridiniumjodiden (**11**, **12**, **15**) um; nur aus **13** entstand auch das 5.6.6-Trimethyl-phenanthridinderivat (**14**). Die IR- und NMR-Spektren der erhaltenen Verbindungen werden beschrieben.

The Synthesis of Phenanthridin-6-ones from 3.4-Disubstituted Coumarins and their Reaction with Methylmagnesium Iodide to Phenanthridinium Iodides

The reaction of ammonia or amines with several 3.4-disubstituted coumarins (**5**, **6**) yields phenanthridin-6-ones **7a—d** and **8a—e**. Methylmagnesium iodide reduces the 5-methyl-phenanthridin-6-ones **7b**, **d**, **8c**, and **13** to 5.6-dimethylphenanthridinium iodides (**11**, **12**, **15**). In addition **13** yields the 5.6.6-trimethylphenanthridine derivative (**14**). Spectroscopic data are given for all compounds described.

Die Einwirkung von Ammoniak und primären Aminen auf Lactone stellt eine allgemeine Reaktion zur Synthese von Lactamen dar¹⁾. Bislang konnte die analoge Umsetzung aber nicht auf Cumarine übertragen werden, weshalb angenommen wurde, Lactone aus einer phenolischen OH-Gruppe reagierten nicht mit Aminen zu Lactamen²⁾. Nun gelang es vor einiger Zeit erstmals, auf diese Weise durch Einwirkung von Methylamin auf das 3.4-disubstituierte Cumarinderivat **1** ein Hexahydrophenanthridinon-(6) **2** zu erhalten³⁾.



An der Synthese solcher und ähnlicher Derivate interessiert, untersuchten wir die allgemeine Anwendbarkeit dieser Reaktion.

¹⁾ H. Kröber in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 6/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963.

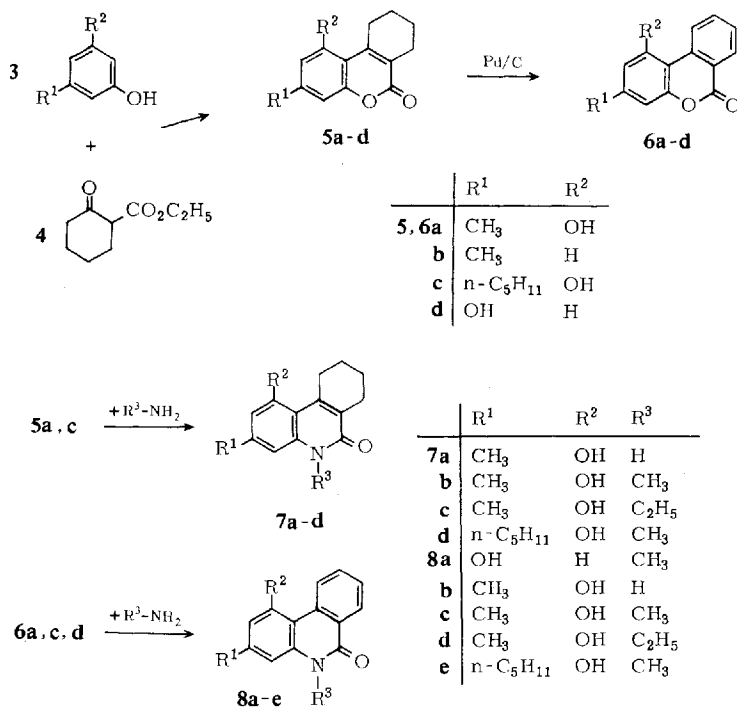
²⁾ E. Späth und J. Lintner, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2727 (1936).

³⁾ J. F. Hoops, H. Bader und J. H. Biel, J. org. Chemistry **33**, 2995 (1968).

5,6-Dihydro-phenanthridinone-(6) oder Hexahydro-phenanthridinone-(6) lassen sich außer durch Ringweiterung von Fluorenonderivaten, intramolekulare Friedel-Crafts-Carbamylierung von Biphenyl-(2)-isocyanaten und Kondensation aromatischer Amine mit 2-Oxo-cyclohexan-carbonsäureester⁴⁾ auch durch Reduktion von 2'-Nitro-biphenyl-carbonsäuren-(2)^{5,6)}, Pschorr-Reaktion von *o*-Amino-benzaniliden⁷⁾, Cyclohexamin-Addition an Arylisocyanate⁸⁾ sowie durch photochemische Cyclisierung von Benzamiden^{9,10)} herstellen.

Die substituierten Cumarine **5a–d** stellten wir durch Pechmann-Kondensation¹¹⁾ der Hydroxy-benzole **3** dar. Mit Palladium/Kohle werden die Cumarine **5** leicht zu den Benzocumarinen (Dibenzopyranonen) **6** dehydriert. Dieser Weg eignet sich besonders für **6d**, das aus *o*-Brom-benzoesäure und Resorcin nur in geringer Ausbeute erhalten wird¹²⁾.

Zur Darstellung von Phenanthridinonen werden die Cumarine **5a,c**, **6a,c** und **d** mit dem 5–10fachen Überschuß wäßriger Ammoniak-, Methyl- oder Äthylaminlösung bei 180° umgesetzt.



4) L. P. Walls in *Heterocyclic Compounds*, Vol. 4, 2. Aufl., S. 564, John Wiley & Sons, Inc., New York und London 1952.

5) E. A. Brauche und J. S. Fawcett, *J. chem. Soc. [London]* **1951**, 3113.

6) E. C. Taylor jr. und E. J. Strojny, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 5104 (1956).

7) R. A. Heacock und D. H. Hey, *J. chem. Soc. [London]* **1952**, 1508, 4059; **1953**, 3.

8) W. Ried und W. Käppeler, *Liebigs Ann. Chem.* **688**, 177 (1956).

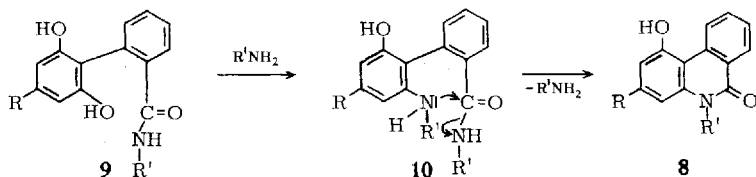
9) B. S. Thyagarajan, N. Kharasch, H. B. Lewis und W. Wolf, *Chem. Commun.* **1967**, 614.

10) I. Ninomiya, T. Naito und T. Kiguchi, *Tetrahedron Letters [London]* **1970**, 4451.

11) Siehe H. Kröber in *l. c.*¹⁾, S. 641.

12) W. R. H. Hurtley, *J. chem. Soc. [London]* **1929**, 1870.

Während mit Methylamin die Reaktion sehr glatt verläuft, fallen die Ausbeuten mit Ammoniak und Äthylamin in den untersuchten Beispielen niedriger aus. Eine Ausdehnung dieser Umsetzungen auf Cumarin, 4-Hydroxy- und 7-Hydroxy-4-methylcumarin führte nicht zu den erwarteten Carbostyrylen; neben wenig Ausgangsprodukt erhielt man hauptsächlich dunkelrote, polymere Zersetzungsprodukte. Ebenfalls konnte unter analogen Bedingungen mit den 3,4-disubstituierten Cumarinen **5b** und **6b** keine Umsetzung erreicht werden. Auf Grund dieser Beobachtung kann angenommen werden, daß nur solche 3,4-disubstituierten Cumarine reagieren, die mindestens noch eine phenolische OH-Gruppe besitzen. Von Dihydroxybenzolen ist ja im Vergleich zu den Phenolen die Leichtigkeit bekannt, eine OH-Gruppe gegen Amine auszutauschen¹³⁾. Demnach dürfte mit Aminen der Cumarinring zu **9** geöffnet und nach Austausch einer OH-Gruppe zu **10** als Lactamring wieder geschlossen werden: Ein direkter Weg **9** → **8** ist wegen der schwächeren Nucleophilie des Amidstickstoffs in **9** wenig wahrscheinlich.



Reaktion der Phenanthridinone-(6) **7b**, **d** und **8c** mit Methylmagnesiumjodid

Durch Einwirkung von Grignard-Verbindungen auf Phenanthridinone sollte die Carbonylgruppe di-methyliert werden, eine Reaktion, die bei Cumarinen mit guter Ausbeute verläuft¹⁴⁾, bei Lactamen aber nur in bestimmten Fällen¹⁵⁾. Wie schon beim Phenanthridinon-(6) **2** festgestellt, können mit Grignard-Reagens zwei Methylierungsprodukte entstehen, einmal das gewünschte 5.6.6-Trimethyl-phenanthridin und zum anderen das 5.6-Dimethyl-phenanthridiniumsalz³⁾. Diese Beobachtung wurde auch hier gemacht, wobei die Bildung der Phenanthridiniumsalze bevorzugt abläuft.

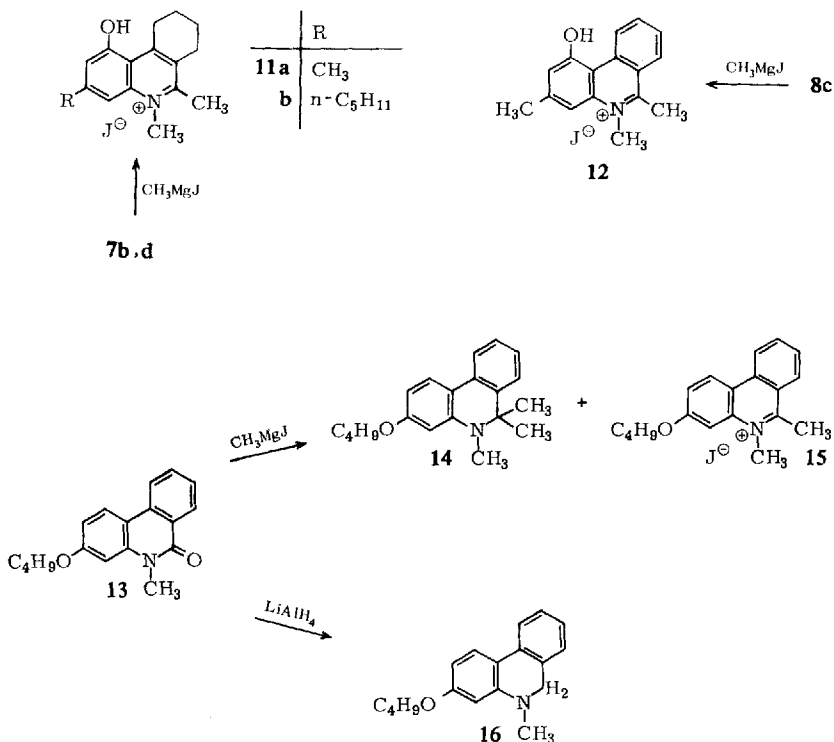
Selbst beim mehrtägigen Sieden mit einem 10fachen Überschuß an Grignard-Reagens entsteht kein 5.6.6-Trimethyl-phenanthridin; auch Methylolithium bildet mit **8c** nur **12**. Lediglich bei dem verätherten Phenanthridinon **13** konnte eine Reaktion im gewünschten Sinne erreicht werden, aber auch hier entsteht das Phenanthridiniumjodid in großer Menge.

Längere Reaktionszeiten begünstigen die Bildung von **14**, ebenso weitere Einwirkung von Methylmagnesiumjodid oder Methylolithium auf isoliertes **15**. Dagegen verläuft die Reduktion mit LiAlH₄ von **13** glatt zu **16**, einem an der Luft unbeständigen Produkt.

¹³⁾ H. Glaser in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 11/1, S. 160, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

¹⁴⁾ Siehe H. Kröber in l. c. 1), S. 826ff.

¹⁵⁾ L. W. Haynes in Enamines, S. 83, Marcel Dekker, New York und London 1969.



Spektroskopische Untersuchungen

Die Strukturen der erhaltenen Verbindungen befinden sich in Übereinstimmung mit den IR- und NMR-Spektren. Im IR-Spektrum erscheint bei den Cumarinderivaten die sehr intensive Carbonylschwingung im Bereich 1680–1720/cm, während sie für die *N*-substituierten Phenanthridinon-(6)-Derivate nach niederen Frequenzen bis auf 1600–1625/cm verschoben ist. Dieses weite Abfallen kann durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbildung verursacht sein, da in **13** die Carbonylbande bei 1640/cm liegt; überraschend hoch liegen diese Absorptionsbanden der *N*-unsubstituierten Derivate **7a** und **8b** bei 1630 bzw. 1650/cm. Als breite Bande erscheint die phenolische OH-Schwingung bei 3200–3400/cm, während für die Phenanthridiniumjodide eine intensive $\text{N}^+=\text{C}^-$ -Bande bei 1620/cm charakteristisch ist. Im NMR-Spektrum der Phenanthridinderivate **7a–d**, **8e** sowie **11a,b** und **13–16** erscheint im Bereich τ 7–9 ein breiter unspezifischer Signalberg, der von den aliphatischen und alicyclischen Protonen herrührt. Auch die aromatischen Protonen geben meist komplizierte Aufspaltungen über einen breiten Bereich von τ 1.5–3.4; das phenolische OH-Proton ist nicht immer in allen Spektren zu erkennen.

Charakteristisch in den NMR-Spektren sind die Signale der Methylgruppen in 5- und 6-Stellung (Tab. 1).

Tab. 1. Charakteristische IR- und NMR-Daten der Phenanthridinon-(6)-Derivate (IR in KBr, cm^{-1} ; NMR in DMSO-d_6 , τ -Werte)

Substanz	ν_{OH}	IR-Daten $\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{aromat.}}$	NMR-Daten N—CH ₃
7a	3300	1630	1590	—
b	3250	1605	1590	6.60
c	3400	1600	1590	5.80 *)
d	3250	1605	1590	6.25
8a	3200	1605	1590	6.30
b	3350	1650	1595	—
c	3200	1610	1600	6.35
d	3280	1615	1600	5.20 *)
e	3250	1615	1600	6.30
13	—	1640	1605	6.35

*) N—CH₂-Gruppe mit $J = 7$ Hz.Tab. 2. Charakteristische IR- und NMR-Daten der Phenanthridiniumjodide **11a**, **b**, **12** und **15** (IR in KBr, cm^{-1} ; NMR in DMSO-d_6 , τ -Werte) sowie der 5,6-Dihydro-phenanthridine **14** und **16** (IR in CHCl_3 , cm^{-1} ; NMR in CDCl_3 , τ -Werte)

Substanz	ν_{OH}	IR-Daten $\nu_{\text{N=C}}$	$\nu_{\text{aromat.}}$	NMR-Daten N—CH ₃	C—CH ₃
11a	3450	1620	1570	5.75	7.20
b	3400	1615	1560	5.60	7.00
12	3130	1620	1605	5.65	6.65
15	—	1620	1590	5.35	6.55
14	—	—	1610	7.18	8.60
16	—	—	1610	7.22	5.95 *)

*) 6-Methylenprotonen.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren (KBr bzw. CHCl_3 -Lösung) wurden mit den Perkin-Elmer-Spektrophotometern 237 bzw. 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit), die NMR-Spektren (CDCl_3 bzw. DMSO-d_6 , $\tau = 10$ für TMS) mit dem Varian-A-60-Spektrometer gemessen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. — Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Laboratorium A. Bernhardt, Elbach/Engelskirchen.

Die Darstellung der Cumarine **5a**¹⁶⁾ und **5c** erfolgte nach Pechmann¹¹⁾ mit POCl_3 in Benzol und von **5b**¹⁷⁾ sowie **5d**¹⁸⁾ in konz. Schwefelsäure.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Dibenzopyranone 6a—d: 10 g Cumarin **5a—d** werden mit 2 g Pd/C innig gemischt und in Argon-Atmosphäre 40 Min. auf 300° erhitzt. Die erkaltete Schmelze wird in heißem Äthanol gelöst. Nach Filtrieren kristallisiert das Dibenzopyranon beim Abkühlen aus. Ausb. 7—8 g (75%).

16) R. Adams und B. R. Baker, J. Amer. chem. Soc. **62**, 2405 (1940).17) G. Powell und T. H. Bembry, J. Amer. chem. Soc. **62**, 2568 (1940).18) M. Guyot und C. Mentzer, Bull. Soc. chim. France **1965**, 2558.

-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,d</i>]pyranon-(6)		Schmp.	IR-Daten *)	
			ν_{OH}	$\nu_{\text{C=O}}$
1-Hydroxy-3-methyl-	(6a)	246° (Lit. 16): 245°)	3440	1705
3-Methyl-	(6b)	131° (Lit. 19): 134°)	---	1720
1-Hydroxy-3-pentyl-	(6c)	149—151°	3200	1680
3-Hydroxy-	(6d)	239° (Lit. 20): 247°)	3230	1680

*) 6a, c, d in KBr, cm^{-1} , 6b in CHCl_3 , cm^{-1} .

Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der Phenanthridinone 7a—d und 8a—e: 20 mMol der Cumarine 5a, c sowie 6a, c und d werden mit 50 ccm 30—50proz. Amin-Lösung 40 Stdn. im Autoklaven auf 180—200° geheizt. Die erkaltete Lösung wird dann mit konz. Salzsäure angesäuert, das Phenanthridinon abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert.

-phenanthridinon-(6)	Schmp.	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse N
1-Hydroxy-3-methyl- 5.6.7.8.9.10-hexahydro- (7a)	294°	25	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (229.3)	Ber. 6.11 Gef. 6.24
1-Hydroxy-3.5-dimethyl- 5.6.7.8.9.10-hexahydro- (7b)	304°	75	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243.3)	Ber. 5.76 Gef. 5.66
1-Hydroxy-3-methyl-5-äthyl- 5.6.7.8.9.10-hexahydro- (7c)	247°	15	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (257.3)	Ber. 5.44 Gef. 5.57
1-Hydroxy-5-methyl-3-pentyl- 5.6.7.8.9.10-hexahydro- (7d)	210°	55	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (299.4)	Ber. 4.68 Gef. 4.58
3-Hydroxy-5-methyl- 5.6-dihydro- (8a)	251°	80	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (225.2)	Ber. 6.22 Gef. 6.31
1-Hydroxy-3-methyl- 5.6-dihydro- (8b)	262°	50	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (225.2)	Ber. 6.22 Gef. 6.13
1-Hydroxy-3.5-dimethyl- 5.6-dihydro- (8c)	290° (Zers.)	80	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (239.3)	Ber. 5.85 Gef. 5.84
1-Hydroxy-3-methyl-5-äthyl- 5.6-dihydro- (8d)	273°	47	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (253.3)	Ber. 5.53 Gef. 5.56
1-Hydroxy-5-methyl-3-pentyl- 5.6-dihydro- (8e)	246°	70	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (295.4)	Ber. 4.74 Gef. 4.69

Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der Phenanthridiniumjodide 11a, b, 12 und 15: 20 mMol Phenanthridinon 7b, d, 8c und 13 werden zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 5 g Magnesium in 100 ccm absol. Äther und 28.2 g Methyljodid, gegeben und 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen gießt man auf Eis, säuert mit Salzsäure an und saugt die ausgefallenen gelben Kristalle ab. Aus Äthanol lassen sich die Phenanthridiniumjodide umkristallisieren.

19) R. S. Cahn, J. chem. Soc. [London] 1933, 1400.

20) R. Adams, D. C. Pease, J. H. Clark und B. R. Baker, J. Amer. chem. Soc. 62, 2197 (1940).

-phenanthridiniumjodid	Schmp.	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse J*)
1-Hydroxy-3.5.6-trimethyl- 7.8.9.10-tetrahydro- (11a)	277°	45	C ₁₆ H ₂₀ NOJ (369.4)	Ber. 34.42 Gef. 34.2
1-Hydroxy-5.6-dimethyl-3-pentyl- 7.8.9.10-tetrahydro- (11b)	163°	43	C ₂₀ H ₂₈ NOJ (425.7)	Ber. 29.81 Gef. 29.5
1-Hydroxy-3.5.6-trimethyl- (12)	285° (Zers.)	50	C ₁₆ H ₁₆ NOJ (365.3)	Ber. 35.13 Gef. 34.8
3-Butyloxy-5.6-dimethyl- (15)	188°	40	C ₁₉ H ₂₄ NOJ (407.1)	Ber. 31.21 Gef. 30.9

*) Mit AgNO₃ potentiometrisch bestimmt.

3-Butyloxy-5.6.6-trimethyl-5.6-dihydro-phenanthridin (14): Das bei der Aufarbeitung von **15** anfallende äther. Filtrat wird eingedampft und der Rückstand mit Petroläther digeriert. Der Petrolätherauszug enthält **14**, das mittels Säulenchromatographie im System Kieselgel/CHCl₃ gereinigt wird. Man erhält ein viskoses Öl in 30proz. Ausbeute.

C₂₀H₂₅NO (295.4) Ber. N 4.74

Gef. N 4.82 Mol.-Gew. 295 (massenspektroskop.)

3-Butyloxy-5-methyl-5.6-dihydro-phenanthridinon-(6) (13): 5.8 g (25 mMol) **8a** werden mit 7 g (50 mMol) Kaliumcarbonat und 7 g (50 mMol) Butylbromid in 50 ccm Aceton über Nacht unter Rückfluß gekocht. Man gießt dann in 300 ccm Wasser, extrahiert 3 mal mit je 50 ccm Chloroform und trocknet über MgSO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 6.1 g (88%), Schmp. 90°.

C₁₈H₁₉NO₂ (281.3) Ber. N 4.98 Gef. N 5.01

3-Butyloxy-5-methyl-5.6-dihydro-phenanthridin (16): 5.6 g (20 mMol) **13** werden zu einer Suspension von 2 g LiAlH₄ in 50 ccm absol. Äther gegeben und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Durch Zugabe von Wasser wird das LiAlH₄ zerstört. Man saugt den entstehenden Brei scharf ab, digeriert mehrmals mit Äther, trocknet die Ätherauszüge über MgSO₄ und entfernt i. Vak. den Äther. Der Rückstand kann aus Petroläther umkristallisiert werden. Ausb. 3.5 g (68%), Schmp. 55.5°.

C₁₈H₂₁NO (267.4) Ber. N 5.24 Gef. N 5.36

[95/72]