

Zur Umsetzung von 2-(Aminomethylen)cyclohexanon-Derivaten mit Dichlorchinonen

Uwe Kuckländer* und Hildegard Töberich

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg und Düsseldorf,
Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 14. April 1982

Durch Umsetzung von Dichlor-*p*-benzochinonen **1** mit 2-[(Arylamino)methylen]cyclohexanon-Derivaten **2** werden die Dibenzofuran-Abkömmlinge **4** erhalten. Ihre Struktur wird spektroskopisch belegt und durch Oxidation zu **6** sowie anschließende Hydrolyse zu **7** chemisch bewiesen. Der Verlauf der Reaktion über das Zwischenprodukt **10** kann durch dessen Isolierung und Umsetzung zu **4a** bewiesen werden.

Reaction of 2-(Aminomethylene)cyclohexanone Derivatives with Dichloroquinones

Reaction of dichloro-*p*-benzoquinones **1** with 2-[(arylamino)methylene]cyclohexanone derivatives **2** yield dibenzofuranone derivatives **4**. The structure is proven spectroscopically and by oxidation to **6**, which is hydrolysed to **7**. The course of the reaction via the intermediate **10** can be proved by its isolation and reaction to **4a**.

Bei der Erprobung der allgemeinen Anwendbarkeit der von uns entdeckten^{1,2)} Cycloalkeno-indolon-Synthese haben wir im Rahmen der Variation der Chinon-Ausgangsstoffe 2,3- und 2,6-Dichlor-*p*-benzochinon (**1a** bzw. **b**) mit den β -Alkylenaminonen **2** umgesetzt. Hierbei haben wir nicht die erwarteten Cycloalkenoindolone **3**, sondern die Dihydrodibenzo[*b,d*]furan-3(2*H*)-one **4** erhalten. Sie wurden zu spektroskopischen Vergleichszwecken in die Mono-*O*-acetyl-Derivate **4b** und **f** übergeführt.

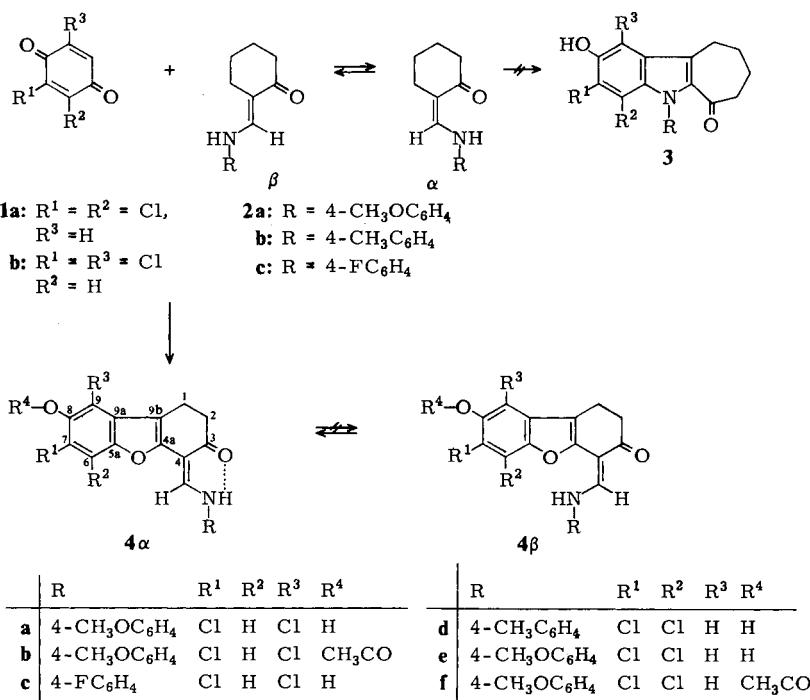
Spektroskopische Eigenschaften der Reaktionsprodukte **4**

Die Massenspektren der erhaltenen Verbindungen weisen einen Molekülpeak für das jeweilige Additions-Dehydrierungsprodukt **4a – f** auf. In den UV-Spektren (CH_2Cl_2) ist in Übereinstimmung mit der Struktur das längstwellige UV-Maximum z. B. von **4a** (406 nm, $\lg \epsilon = 4.35$) im Vergleich zum Ausgangs-Enaminon **2a** (366 nm, $\lg \epsilon = 4.30$) um 40 nm bathochrom verschoben.

Nach Untersuchungen von Berde³⁾ liegen (Aminomethylen)cyclohexanone vom Typ **2** in festem Zustand nur in der *cis*-Form **2a** vor. Der Vergleich der Carbonyl-Schwingungen der heterocyclischen Enaminone **4a – f** mit denen der Enaminone **2a – c** (s. Tab. 1) spricht danach ebenfalls für die *cis*-Konfiguration **4a** in festem Zustand.

Enaminone vom Typ **2** isomerisieren in Lösung (DMSO) zu einem überwiegenden Anteil zur *trans*-Form **2b**, wie Untersuchungen von Berde³⁾ und Sterck⁴⁾ gezeigt haben. Der Vergleich der ^1H -NMR-spektroskopischen Eigenschaften von **2** und **4** sollte Auf-

schluß über die sterische Anordnung an der exocyclischen Doppelbindung in Lösung geben (s. Tab. 2).

Tab. 1. IR-Carbonyl-Schwingung in KBr (cm^{-1})

2a	1660	4a	1665	2b	1670	4d	1650
		4b	1660	2c	1670	4e	1670
		4e	1645				
		4f	1650				

Tab. 2. ^1H -NMR-Daten von **2** und **4** (δ in ppm)

	Lösungsmittel	NH(d)	=CH(d)	J(Hz)
2α^{a)}	[D ₆]DMSO	11.8	7.5	10–12
2β^{a)}	[D ₆]DMSO	8.8	7.9	12–14
4a	[D ₆]DMSO	11.56	7.74	12
4b	CDCl ₃	–	7.70	12
4c	[D ₆]DMSO	11.46	7.80	12
4d	[D ₅]Pyridin	11.93	8.00	12
4e	[D ₆]DMSO	11.43	7.73	12
4f	CDCl ₃	11.53	7.70	12

^{a)} Nach Berde³⁾

Eine eindeutige Zuordnung an Hand der chemischen Verschiebung der Vinyl-Protonen-Signale ist jedoch nicht möglich, da in DMSO nur eine Form von **4** beobachtet werden kann, und die Werte zwischen denen von **2α** und **2β** liegen. Die relativ lösungsmittelunabhängige chemische Verschiebung der NH-Protonen-Signale spricht unseres Erachtens für die Chelat-Struktur **4α** in Lösung. Die im Vergleich zu **2α** bei **4α** beobachtete Tieffeldverschiebung des Signals des Vinylprotons muß auf die räumliche Nähe des Furansauerstoffs und die dadurch bedingte Entschirmung zurückgeführt werden.

Der Vergleich der chemischen Verschiebung der Carbonyl-C-Atom-Signale in den ^{13}C -NMR-Spektren (s. Tab. 3) der Enaminone **2a** und **2b** sowie **4a** – **f** spricht ebenfalls für die Existenz der Chelat-Struktur **4α** aufgrund der Übereinstimmung mit den Werten der *cis*-Form **2α**.

Tab. 3. Chemische Verschiebungen δ (ppm) der Carbonyl-C-Atome in den ^{13}C -NMR-Spektren

	Lösungsmittel	<i>cis</i> -Form (α)	$\eta\%$ a)	<i>trans</i> -Form (β)	$\eta\%$ a)
2a	[D ₆]DMSO	197.8	26	195.3	74
2b	[D ₆]DMSO	198.2	27	195.5	73
4a	[D ₆]DMSO	197.1	100	—	—
4b	CDCl ₃	198.1	100	—	—
4c	[D ₆]DMSO	197.3	100	—	—
4e	[D ₃]Pyridin	198.1	100	—	—
4f	[D ₆]DMSO	197.1	100	—	—

a) Summe der Signalhöhen willkürlich = 100% gesetzt.

Die übrigen ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten (s. Tab. 4) stehen ebenfalls in guter Übereinstimmung mit der Dihydridbenzo[*b, d*]furan-3(2*H*)-on-Struktur **4**.

Tab. 4. Weitere ^{13}C -NMR-Daten von **4a, e, f** (Lösungsmittel [D₆]DMSO, δ -Werte in ppm)

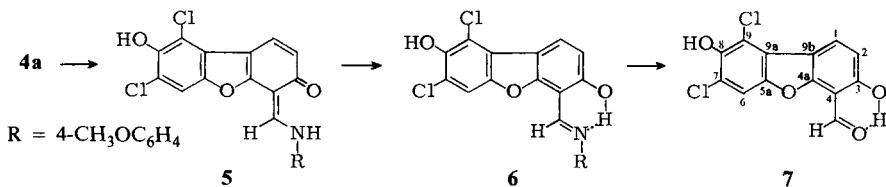
C-Atom	M	4a	4e	4f	C-Atom	M	4a	4e	4f
1	t	17.8	16.6	16.5	7	s	111.7	113.5	114.1
2	t	37.0	a)	a)	8	s	156.2	156.1	156.3
3	s	197.2	197.3	197.1	9	s/d	116.7 s	102.1 d	111.1 d
4	s	104.5	105.3	105.6	9a	s	126.1	128.0	128.3
4a	s	145.2	143.9	143.4	9b	s	99.4	99.5	99.1
5a	s	147.0	150.4	147.7	10	d	137.4	136.8	137.8
6	d/s	110.2 d	113.8 s	118.3 s					

a) Von DMSO überlagert.

Offenbar ist insgesamt die Stabilität der H-Brücke durch die Einführung einer C = C-Doppelbindung im Cyclohexanon-Teil und der damit verbundenen erhöhten Planarität der Enaminon-Partial-Struktur verstärkt worden, so daß auch in DMSO die isomere Form **4β** weder ^1H - noch ^{13}C -NMR-spektroskopisch nachweisbar ist.

Umsetzungen der Reaktionsprodukte 4

Die Konstitution **4** konnte ferner chemisch durch Oxidation von **4a** mit DDQ zu dem aromatischen Dibenzofuran **6** bewiesen werden.



Die Einführung der Doppelbindung an C-1 ist insbesondere im ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) am AB-System der aromatischen Protonen 1- und 2-H bei 8.14 und 6.95 ppm ($J = 8$ Hz) erkennbar.

NMR- und IR-spektroskopisch war erwartungsgemäß lediglich die aromatische Enoliniminform **6** nachweisbar. Die erfolgreiche Oxidation von **4a** zu **6** geht auch aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum mit einem sp^2/sp^3 -C-Atomverhältnis von 19:1 hervor.

Während das heterocyclische Enaminon **4a** hydrolysestabil ist, ließ sich das Aldimin **6** glatt zum Aldehyd **7** hydrolysieren.

Die Dibenzofuran-Struktur **7** kann durch das Auftreten der zu erwartenden Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum (s. Tab. 5) belegt werden.

Tab. 5. ^{13}C -NMR-Daten von **7** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

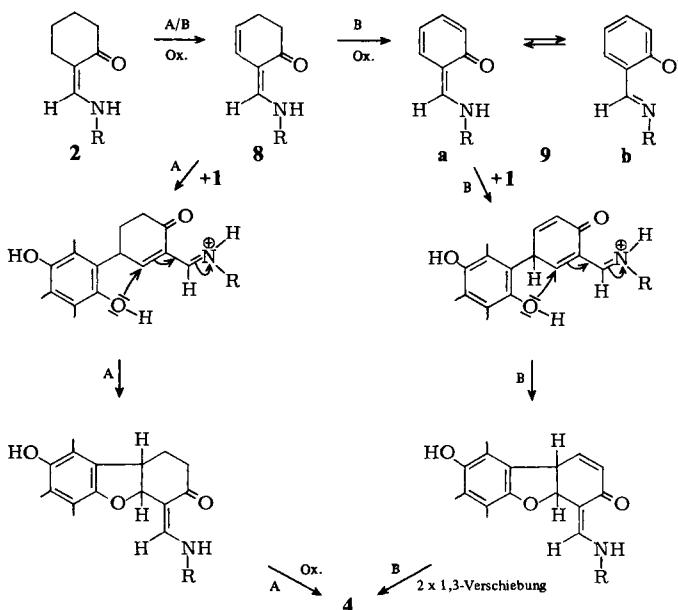
C-Atom	δ (ppm)	M	J (Hz)	C-Atom	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	129.0	d	166	7	114.3	s	—
2	113.0	d	163	8	155.5	s	—
3	161.6	s	—	9	114.8	s	—
4	120.5	s	—	9a	120.4	s	—
4a	145.7	s	—	9b	108.8	s	—
5a	148.5	s	—	10	187.8	d	183
6	111.4	d	171				

Die Salicylaldehyd-Partial-Struktur ergibt sich auch aus einem typischen Signal für ein Aldehyd-Proton bei 10.53 ppm im ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) sowie im IR-Spektrum aus der Carbonyl-Bande bei 1640 cm^{-1} .

Reaktionsverlauf

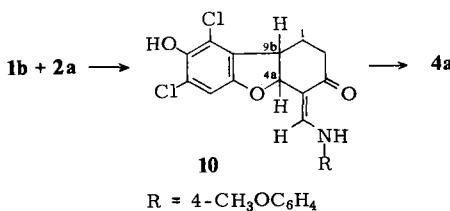
Bei der Bildung der Dibenzofuranone **4** können grundsätzlich die beiden Reaktionswege A und B beschritten werden.

Aufgrund der stärkeren Oxidationskraft der chlorierten Chinone **1a** und **b** kommt es im Gegensatz zu dem einfachen 1,4-Benzochinon bzw. 2-Methyl-1,4-benzochinon vor der Addition zu einer Dehydrierung des Enaminons **2**. Die Ausbeute an Dibenzofuranon **4a** (z. B.) konnten wir sukzessive durch Erhöhung der Chinon-Menge von 10 auf 20% steigern.



Die Dehydrierung des Mono-Oxidationsproduktes **8** zu **9** dürfte nicht zu **4** führen (Weg B), denn unabhängig synthetisiertes **9** (*N*-4-CH₃OC₆H₄-Derivat)⁵⁾ konnte von uns unter den Bedingungen der Bildung von **4** nicht mit Dichlorchinon umgesetzt werden.

Durch schrittweise Umsetzung des Enaminons **2a** mit **1b** zuerst in Methylenechlorid und dann in Eisessig gelang uns die Darstellung des vermuteten Zwischenproduktes **10**. Das Produkt der Oxidation von **10** mit einem Äquivalent Chinon war identisch mit **4a**.



Spektroskopische Eigenschaften des Zwischenproduktes **10**

Das Massenspektrum zeigt für **10** im Vergleich zu **4** einen um zwei Masseneinheiten höheren Molekülpeak. Die *cis-s-cis*-Enaminon-Struktur kann auch für **10** belegt werden, und zwar IR-spektroskopisch (KBr, 1640 cm⁻¹ (CO) und ¹H-NMR-spektroskopisch [[D₆]DMSO, 7.89 ppm (Vinyl-H) und 11.72 (NH) jeweils als Dublett (*J* = 12 Hz)]. Die Dihydrofuran-Struktur ergibt sich aus einem Dublett für 4a-H bei 5.6 ppm (*J* = 8 Hz). Die Kopplungskonstante spricht für eine *trans*-Anordnung von 4a-H und 9b-H, d. h. der Ringschluß zum Dihydrofuran **10** erfolgt diastereoselektiv. Das Signal von 9b-H ist vom Signal der CH₃O-Gruppe bei 3.75 ppm überlagert.

Die Dihydro-Struktur **10** wird ferner bestätigt im ^{13}C -NMR durch zwei sp^3 -Dublets bei 86.7 ppm für C-4a und 41.3 ppm für C-9b. Auch die übrigen Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum (s. Tab. 6) stehen in guter Übereinstimmung mit der Struktur **10**.

Tab. 6. ^{13}C -NMR-Daten von **10** in $[\text{D}_5]\text{Pyridin}$

C-Atom	δ (ppm)	M	J (Hz)	C-Atom	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	25.4	t	132	7	120.8	s	—
2	36.1	t	132	8	156.9	s	—
3	199.3	s	—	9	122.7	s	—
4	120.1	s	—	9a	130.0	s	—
4a	86.7	d	153	9b	41.3	d	139
5a	144.8	s	—	10	148.1	d	165
6	109.0	d	159				

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Linström-Apparatur. – UV-Spektren: Beckman Acta M VI. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 237. – Massenspektren: Varian MAT 111 bei 80 eV. – ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektren: Varian XL 100 und Jeol JNX-FX 100 (Tetramethylsilan als Standard).

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Dichlor-8-hydroxy-4-[(arylamino)methylen]-1,4-dihydrodibenz[b,d]furan-3(2H)-one 4

a) 20 mmol des entsprechenden *N*-Arylenaminons **2** und 20 mmol des Dichlorchinons **1a** oder **b** werden in 100 ml Eisessig 12 h bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

b) Zu der siedenden Lösung von 30 mmol des Dichlorchinons **1a** oder **b** in 50 ml Methylenchlorid wird eine Suspension von 30 mmol des entsprechenden Enaminons **2** in 100 ml Methylenchlorid gegeben. Die Lösung wird auf ein Drittel des Volumens eingeengt und nach Zugabe von 20 ml Eisessig weitere 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen werden die gelben Kristalle abgesaugt und umkristallisiert.

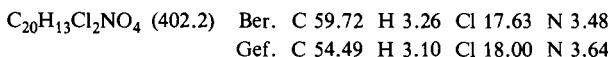
c) 0.41 g (1.0 mmol) **10** werden in 10 ml Methylenchlorid suspendiert. Nach Zugabe einer Lösung von 0.23 g (1.0 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) in 5 ml Methylenchlorid wird 20 min zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 10 ml Eisessig wird weitere 10 min unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten werden die Kristalle (**4a**) abgesaugt. Ausb. 0.27 g (67%).

7,9-Dichlor-1,4,4a,9b-tetrahydro-8-hydroxy-4-[(4-methoxyphenylamino)methylen]dibenz[b,d]furan-3(2H)-one (10): 6.93 g (30 mmol) des Enaminons **2a** werden in 150 ml Methylenchlorid zum Sieden erhitzt. Dann wird eine Lösung von 6.81 g (30 mmol) 2,6-Dichlor-1,4-benzochinon (**1b**) in 50 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach Einengen auf 1/3 des Volumens werden 30 ml Eisessig zugegeben, und 30 min wird unter Rückfluß erhitzt. Die nach dem Erkalten gebildeten Kristalle werden abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert. Schmp. 175 °C, Ausb. 0.98 g (8%).

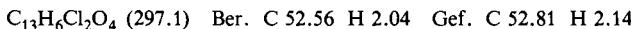
$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ (406.3) Ber. C 59.13 H 4.22 Cl 17.45 N 3.45
Gef. C 59.81 H 4.33 Cl 16.99 N 3.41

7,9-Dichlor-4-[(4-methoxyphenylamino)methylen]dibenz[b,d]furan-3,8-diol (6): 0.81 g (2.0 mmol) **4a** und 0.50 g (2.2 mmol) DDQ werden in 50 ml Methylenchlorid suspendiert, 30 ml Eis-

essig hinzugegeben und 10 min unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Erkalten abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 0.56 g (70%), Schmp. 210°C.



7,9-Dichlor-3,8-dihydroxydibenzo[b,d]furan-4-carbaldehyd (7): 0.40 g (1.0 mmol) **6** werden in 50 ml 50proz. Essigsäure 1 h unter Rückfluß gekocht. Es wird dann tropfenweise bis zur Entfärbung konz. Salzsäure zugegeben. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 0.27 g (91%), Schmp. 246°C.



Tab. 7. Analytische Daten der Dibenzofuranone **4**

-dibenzo[b,d]furan-3(2H)-on	Schmp. (°C) (Solvens)	Ausb. (%)	Summenformel (Molmasse)	C	Analyse		
				C	H	Cl	N
7,9-Dichlor-1,4-dihydro-8-hydroxy-4-[(4-methoxyphenylamino)methylen]- (4a)	204 (Ethanol)	10 ^{a)}	C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ NO ₄ (404.3)	Ber. 59.42 Gef. 59.50	3.74 3.72	17.54 17.49	3.46 3.28
7,9-Dichlor-4-[(4-fluorophenylamino)methylen]-1,4-dihydro-8-hydroxy- (4c)	247 (Ethanol)	13 ^{a)}	C ₁₉ H ₁₁ Cl ₂ FNO ₃ (391.2)	Ber. 58.33 Gef. 58.11	2.83 2.99	18.13 17.88	3.58 3.34
6,7-Dichlor-1,4-dihydro-8-hydroxy-4-[(4-methylphenylamino)methylen]- (4d)	261 (Toluol)	23 ^{a)}	C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ NO ₃ (388.3)	Ber. 61.87 Gef. 61.72	3.89 3.88	18.26 18.39	3.61 3.50
6,7-Dichlor-1,4-dihydro-8-hydroxy-4-[(4-methoxyphenylamino)methylen]- (4e)	267 (Toluol)	35 ^{a)}	C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ NO ₄ (404.3)	Ber. 59.42 Gef. 59.47	3.74 3.79	17.54 17.17	3.46 3.26
8-Acetoxy-7,9-dichlor-1,4-dihydro-4-[(4-methoxyphenylamino)methylen]- (4b)	242 (Benzin)	54	C ₂₂ H ₁₇ Cl ₂ NO ₅ (446.3)	Ber. 59.21 Gef. 59.23	3.84 3.71	15.89 16.14	3.14 3.08
8-Acetoxy-6,7-dichlor-1,4-dihydro-4-[(4-methoxyphenylamino)methylen]- (4f)	225 (Toluol)	30	C ₂₂ H ₁₇ Cl ₂ NO ₅ (446.3)	Ber. 59.21 Gef. 59.05	3.84 3.87	15.89 15.83	3.14 2.98

^{a)} Unter Zugrundelegung des Reaktionsverlaufs (Weg A) berechnet auf Chinon.

¹⁾ U. Kuckländer und H. Töberich, Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 379 (1981).

²⁾ U. Kuckländer und H. Töberich, Chem. Ber. **114**, 2238 (1981).

³⁾ H. V. Berde, V. N. Gogte, C. I. Jose und B. D. Tilak, Indian J. Chem. **8**, 493 (1970).

⁴⁾ H. Sterck, Monatsh. Chem. **99**, 2378 (1968).

⁵⁾ A. Hantzsch und E. Wechsler, Liebigs Ann. Chem. **325**, 226 (1902).