

Zur Umsetzung von 2-Amino-2-cyclopenten-1-on-Derivaten mit *p*-Benzoquinon

Uwe Kuckländer* und Bettina Schneider

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf,
Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 11. April 1986

Reaction of 2-Amino-2-cyclopenten-1-one Derivatives and *p*-Benzoquinone

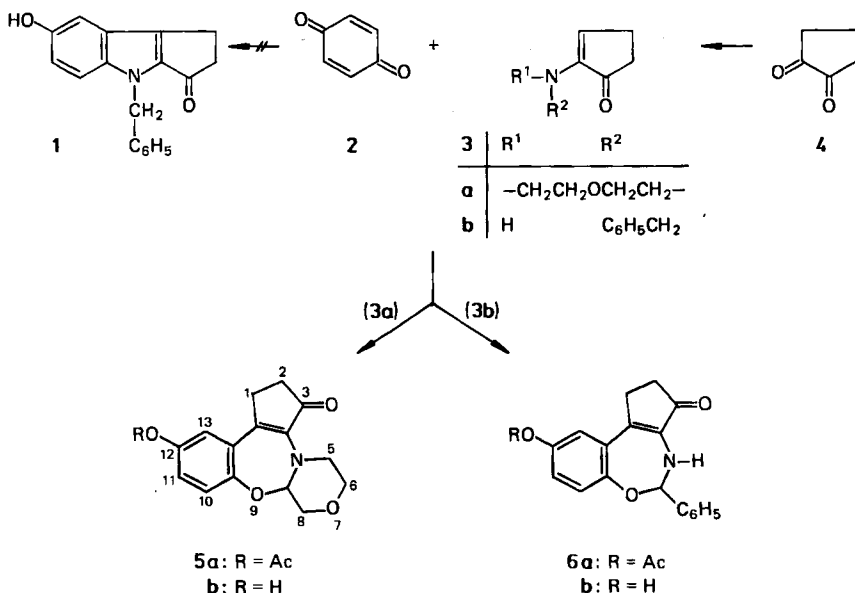
α -Ketoenamines **3a** and **b** react with *p*-benzoquinone (**2**) to yield benzoxazepine derivatives **5** and **6**. Intermediate **7a** is isolated and transformed to **5b**. The course of the reaction is discussed.

Enamine von 1,3-Dicarbonylverbindungen¹⁾ sind eingehend untersucht worden, während Enamine von 1,2-Diketonen nur vereinzelt^{2–5)} dargestellt und umgesetzt wurden.

Wir haben sekundäre und tertiäre Enamine ausgehend von 1,2-Cyclopentandion (**4**), z. B. **3a** und **b**, dargestellt.

Die Enamin-Struktur wird im Falle des *N*-Benzyl-Derivates **3b** durch ein Signal für ein Vinyl-Proton bei 5.84 ppm im NMR-Spektrum in CDCl₃ belegt, ebenso durch eine NH-Bande bei 3390 cm⁻¹ im IR-Spektrum in KBr.

Die Carbonylschwingung dieser Enamine **3** wird bei 1690 cm⁻¹ registriert. Dieser Befund deutet, ebenso wie die chemische Verschiebung des Carbonyl-C-Atoms im ¹³C-NMR-Spek-



trum bei 205.1 ppm, auf das Vorliegen eines Strukturelementes hin, das von den Enaminen der 1,3-Diketone („push-pull-Olefine“) abweicht.

Bei der Untersuchung des Reaktionsverhaltens dieser Enamine **3** („captodative Olefine“⁶⁾) haben wir versucht, **3b** nach Art einer *Nenitzescu*-Reaktion⁷⁾ mit *p*-Benzochinon (**2**) umzusetzen. Zu unserer Überraschung erhielten wir bei der Reaktion in Eisessig im Verhältnis 1:1.5 nicht die erwarteten Cyclopent[*b*]indolone **1**, sondern, wie in anderen Fällen der *Nenitzescu*-Reaktion^{8,9)}, ungewöhnliche Reaktionsprodukte.

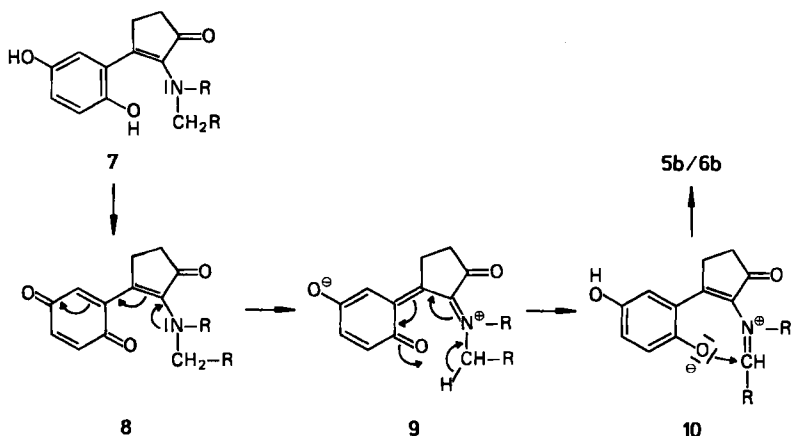
Es war das kondensierte Benzoxazepin-Derivat **6b** entstanden, das wir zur Charakterisierung in das leichter lösliche Mono-*O*-Acetyl-Derivat **6a** überführen konnten.

Die Struktur **6b** kann insbesondere im ¹H-NMR-Spektrum (in DMSO) durch die Kopplung ($J = 5.8$ Hz) des NH-Protons bei 6.4 ppm mit der CH-Gruppierung (5.6 ppm), die bei D₂O-Zugabe verschwindet, belegt werden.

Auch die Umsetzung des tertiären Enamins **3a** mit **2** führte zum entsprechenden Benzoxazepin-Derivat **5b**, dessen Struktur insbesondere mit dem ¹³C-NMR-Spektrum des Monoacetyl-Derivates **5a** (s. Tab. 1) durch das Auftreten eines Signals für C-8a als sp³-Dublett bei 86.7 ppm ($J = 159$ Hz) bewiesen werden kann.

Tab. 1. ¹³C-NMR-Daten von **5a** und **3a**, chemische Verschiebung δ (ppm), Multiplizität (M)

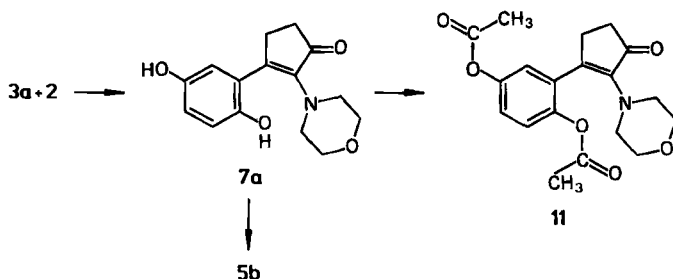
5a ([D ₆]DMSO)				3a (CDCl ₃)	
C-Atom	δ M	C-Atom	δ M	C-Atom	δ M
1	25.4 t	10	120.3 d	1	205.1 s
2	33.4 t	11	123.1 d	2	150.8 s
3	203.8 s	12	146.0 s	3	133.7 d
3a	145.6 s	13	121.3 d	4	23.4 t
5	44.3 t	13a	145.8 s	5	35.2 t
6	66.7 t	13b	125.1 s	6	48.5 t
8	68.7 t	14	169.7 s	7	66.7 t
8a	86.7 d	15	21.1 q		
9a	159.1 s				



Der merkwürdige Reaktionsverlauf, der formal eine intramolekulare Redox-Reaktion darstellt, wurde von uns zunächst folgendermaßen interpretiert: 1. Michael-Addition des Enamin- β -C-Atoms zu 7, 2. Oxidation des Adduktes 7 durch überschüssiges Chinon zu 8, 3. Umlagerung des Enamins 8 in das Ketiminium-Ion 9, 4. Prototrope Umlagerung des Iminium-Ions 9 zu 10, 5. Ringschluß durch Bildung des *N,O*-Acetals 5 bzw. 6.

Diese Theorie konnte durch erfolgreiche Isolierung des Primäradduktes 7a bei Umsetzung von 3a und 2 im Verhältnis 1:1 bestätigt werden.

Die Struktur des Michael-Adduktes 7a ließ sich spektroskopisch und chemisch durch Überführung in das Diacetat 11 beweisen.



Das Hydrochinon-Derivat 7a konnte nun tatsächlich unter den Bedingungen der Bildung des isolierten Endproduktes, nämlich in Eisessig bei Raumtemperatur, durch Behandlung mit Chinon 2 in 5b übergeführt werden. Dadurch wurde der angenommene Reaktionsverlauf mit 7 als Zwischenprodukt wahrscheinlich gemacht. Das Chinon 8 ließ sich auch bei Behandlung von 7a mit Silberoxid in Aceton nicht isolieren.

N-Alkyl-Enamine von 1,2-Cyclopentandion verhalten sich demnach aufgrund der Bildung von 10 und Cyclisierung zu den Benzoxazepinen 5 bzw. 6 anders als die Enamine der 1,3-Dicarbonylverbindungen, die entweder über die Stufe 8 den Ring zum Indol schließen, wenn der Stickstoff disubstituiert ist¹⁰, oder über die Stufe 7 Benzofuran-Abkömmlinge bilden, wie im Falle tertiärer Enamine¹¹.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektrometer 177. — Massenspektren (70 eV): Finnigan 3500. — NMR-Spektren: Tetramethylsilan als interner Standard, ¹H: 80 MHz, ¹³C: 20 MHz, Gerät Varian CFT 20. — UV-Spektren: Perkin-Elmer 550 SE.

2-(Benzylamino)-2-cyclopenten-1-on (3b): 9.8 g (0.10 mol) 1,2-Cyclopentandion und 12.9 g (0.12 mol) Benzylamin werden mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure im Wasserabscheider in Chloroform mehrere Stunden gekocht; das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Petrolether (40–60°C) umkristallisiert. Schmp. 83°C, Ausb. 12.1 g (65%). — IR (KBr): 3390 (NH), 1685 cm⁻¹ (CO). — MS (50°C): *m/z* = 187 (M⁺, 47%), 149 (55%), 91 (100%).

C₁₂H₁₃NO (187.2) Ber. C 77.0 H 7.0 N 7.5 Gef. 77.1 H 7.2 N 7.5

1,2,4,5-Tetrahydro-9-hydroxy-5-phenyl-3H-benzof[f]cyclopent[d][1,3]oxazepin-3-on (6b): 1.87 g (0.01 mol) 3b und 1.62 g (0.015 mol) *p*-Benzochinon (2) werden jeweils in möglichst wenig Eisessig gelöst. Die Chinonlösung wird unter Wasserbad-Kühlung langsam zur Enaminlösung getropft, der Ansatz mehrere Stunden gerührt und über Nacht gekühlt. Der

Niederschlag wird abgenutscht und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. 150 °C, Ausb. 0.88 g (45%). — IR (KBr): 3390 (OH, NH), 1670 cm^{-1} (CO). — MS (150 °C): m/z = 293 (M^+ , 21%), 216 (15%), 106 (100%). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 9.24 (s, OH), 7.42 (m, 5H, Aromaten-H), 7.7 (m, 3H, Aromaten-H), 6.42 (d, J = 5.8 Hz, NH), 5.57 (d, J = 5.8 Hz, 5-H), 2.7 und 2.5 (m, 4H, Aliphaten-H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (293.3) Ber. C 73.7 H 5.1 N 4.8 Gef. C 73.6 H 5.2 N 4.5

9-Acetoxy-1,2,4,5-tetrahydro-5-phenyl-3H-benzo[*f*]cyclopent[*d*][1,3]oxazepin-3-on (**6a**): 0.2 g (0.7 mmol) **6b** werden mehrere Stunden bei 100 °C in Acetanhydrid gerührt, das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Schmp. 148 °C, Ausb. 0.2 g (85%). — IR (KBr): 3400 (NH), 1760 und 1690 cm^{-1} (CO). — MS (140 °C): m/z = 335 (M^+ , 8%), 292 (10%), 216 (12%), 106 (100%). — UV (Ethanol): λ_{max} (lg ϵ) = 352 (4.17), 252 nm (4.12).

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (335.4) Ber. C 71.6 H 5.1 N 4.2 Gef. C 71.4 H 5.1 N 4.2

1,2,5,6,8,8a-Hexahydro-12-hydroxy-3H-benzo[*f*]cyclopent[*d*][1,4]oxazino[3,4-*b*][1,3]-oxazepin-3-on (**5b**)

a) 1.67 g (0.01 mol) **3a** und 1.62 g (0.015 mol) *p*-Benzochinon (**2**) werden jeweils in möglichst wenig Eisessig gelöst, die Chinonlösung wird langsam zur Enaminlösung getropft und mehrere Stunden gerührt. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 245 °C, Ausb. 0.54 g (30%).

b) 0.25 g (0.9 mmol) **7a** und 0.098 g (0.9 mmol) *p*-Benzochinon werden, wie unter a) beschrieben, behandelt. Schmp. 249 °C, Ausb. 0.1 g (41%). Die Spektren sind mit denen der nach a) dargestellten Substanz deckungsgleich. — IR (KBr): 3250 (OH), 1685 cm^{-1} (CO). — MS (170 °C): m/z = 273 (M^+ , 45%), 217 (100%), 188 (31%), 86 (86%). — UV (Ethanol): λ_{max} (lg ϵ) = 365 (3.98), 315 (3.94), 305 nm (3.95). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 9.27 (s, OH), 6.8 (m, 3H, Aromaten-H), 4.2 m, 3.9 m, 2.8 m, 2.5 m (11 H, Aliphaten-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (273.3) Ber. C 65.9 H 5.5 N 5.1 Gef. C 66.1 H 5.6 N 4.8

12-Acetoxy-1,2,5,6,8,8a-hexahydro-3H-benzo[*f*]cyclopent[*d*][1,4]oxazino[3,4-*b*][1,3]-oxazepin-3-on (**5a**): Herstellung analog **6a**. Schmp. 210 °C, Ausb. 0.15 g (78%). — IR (KBr): 1760, 1695 cm^{-1} (CO). — MS (170 °C): m/z = 315 (M^+ , 58%), 216 (52%). — UV (Ethanol): λ_{max} (lg ϵ) = 362 (3.78), 345 (3.84), 309 nm (3.79).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (315.3) Ber. C 64.8 H 5.4 N 4.4 Gef. C 64.5 H 5.4 N 4.3

3-(2,5-Dihydroxyphenyl)-2-morpholino-2-cyclopenten-1-on (**7a**): 1.67 g (0.01 mol) **3a** und 1.08 g (0.01 mol) *p*-Benzochinon (**2**) werden, wie bei der Herstellung von **5b** beschrieben, behandelt. Schmp. 207 °C, Ausb. 1.0 g (37%). — IR (KBr): 3290 (OH), 1670 cm^{-1} (CO). — MS (140 °C): m/z = 275 (M^+ , 9%), 219 (100%). — UV (Ethanol): λ_{max} (lg ϵ) = 356 (3.76), 285 nm (4.12). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 12.0 (s, OH), 6.89 (m, 3H, Aromaten-H), 4.84 (s, OH), 3.8 (m, CH_2OCH_2), 3.2 (m, CH_2NCH_2), 2.9 (m, CH_2CO), 2.6 (m, CH_2).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (275.3) Ber. C 65.4 H 6.2 N 5.1 Gef. C 65.3 H 6.2 N 5.0

3-(2,5-Diacetoxyphenyl)-2-morpholino-2-cyclopenten-1-on (**11**): Darstellung analog **6a**. Schmp. 148 °C, Ausb. 0.19 g (75%). — IR (KBr): 1750/1760, 1700 cm^{-1} (CO). — MS (120 °C): m/z = 359 (M^+ , 11%), 300 (13%), 273 (4%), 231 (9%), 217 (20%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ (359.4) Ber. C 63.5 H 5.9 N 3.9 Gef. C 63.3 H 5.9 N 3.9

CAS-Registry-Nummern

2: 106-51-4 / **3a:** 24454-33-9 / **3b:** 103025-54-3 / **4:** 3008-40-0 / **5a:** 103025-59-8 / **5b:** 103025-57-6 / **6a:** 103025-56-5 / **6b:** 103025-55-4 / **7a:** 103025-58-7 / **11:** 103067-98-7 / PhCH_2NH_2 : 100-46-9

-
- ¹⁾ V. G. Granik, Russ. Chem. Rev. **53**, 383 (1984); Uzb. Khim. Zh. **53**, 651 (1984).
²⁾ K. Sato, S. Inoue, T. Kitagawa und T. Takahashi, J. Org. Chem. **38**, 551 (1973).
³⁾ Y. Naoshima, Y. Hayashi, I. Ichimoto und H. Ueda, Agric. Biol. Chem. **38**, 1393 (1974).
⁴⁾ E. J. Cone, R. H. Garner und A. W. Hayes, J. Org. Chem. **37**, 4436 (1972).
⁵⁾ J. C. Arnould, J. Cossy und J. P. Pete, Tetrahedron **36**, 1585 (1980).
⁶⁾ S. Mignani, R. Merényi, Z. Janousek und H. G. Viehe, Tetrahedron **41**, 769 (1985).
⁷⁾ U. Kuckländer und W. Hühnermann, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **312**, 515 (1979).
⁸⁾ U. Kuckländer und H. Töberich, Chem. Ber. **114**, 2238 (1981).
⁹⁾ U. Kuckländer und H. Töberich, Chem. Ber. **116**, 152 (1983).
¹⁰⁾ U. Kuckländer, Tetrahedron **28**, 5251 (1972).
¹¹⁾ G. Domschke, J. Prakt. Chem. **32**, 140 (1966).

[74/86]