

# Bemerkungen zur regioselektiven Reaktion von Enaminonen

Uwe Kuckländer\* und Krystina Kuna

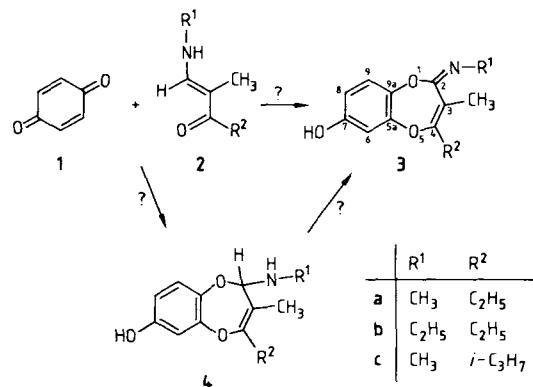
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf,  
Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 21. April 1987

## Remarks to Regioselectivity of Enaminones

The 2*H*-1,5-benzodioxepine structures **3a–c** given earlier for the products from 5-amino-4-penten-3-one derivatives **2a–c** and *p*-benzoquinone (**1**) have to be revised as 2-aminobenzofuran derivatives **5** according to spectroscopic data and chemical transformations.

1979 hat Kozerski<sup>1)</sup> über die Reaktion von 4-Methyl-5-(methylamino)-4-penten-3-on (**2a**) mit *p*-Benzochinon (**1**) berichtet.



Danach soll 2*H*-1,5-Benzodioxepin **3a** entstehen<sup>1)</sup> (<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum; s. Angaben in Tab. 1 nach Lit.<sup>1)</sup>). 1985 wurden weitere Derivate (**3b** und **c**) dargestellt und die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren analog interpretiert<sup>2,3,4)</sup>.

Tab. 1. <sup>13</sup>C-NMR-Verschiebungen  $\delta$  (ppm) in  $CDCl_3$

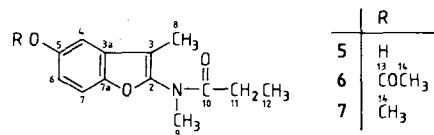
| Atom <sup>a)</sup>                | <b>3a</b> <sup>a)</sup> | Atom(M) <sup>b)</sup> | <b>5</b> | <b>6</b> | <b>7</b> | <b>8</b> |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------|----------|----------|----------|
| 4                                 | 152.76                  | 2 (s)                 | 148.22   | 149.28   | 148.75   | 155.74   |
| 3                                 | 108.69                  | 3 (s)                 | 108.68   | 109.01   | 108.75   | 94.60    |
| 9a                                | 129.81                  | 3a (s)                | 129.87   | 129.85   | 129.69   | 132.75   |
| 6                                 | 105.03                  | 4 (d)                 | 104.98   | 111.87   | 102.41   | 101.11   |
| 7                                 | 148.19                  | 5 (s)                 | 152.52   | 149.34   | 156.08   | 157.60   |
| 8                                 | 111.68                  | 6 (d)                 | 111.72   | 112.54   | 111.84   | 108.71   |
| 9                                 | 114.12                  | 7 (d)                 | 114.00   | 118.89   | 113.67   | 109.96   |
| 5a <sup>a)</sup>                  | 146.35                  | 7a (s)                | 146.35   | 146.35   | 146.53   | 145.12   |
| 4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 7.65                    | 8 (q)                 | 7.62     | 7.60     | 7.64     | 8.09     |
| N-CH <sub>3</sub>                 | 35.57                   | 9 (q)                 | 35.58    | 35.30    | 35.29    | 39.23    |
| 2                                 | 176.37                  | 10 (s)                | 176.29   | 175.04   | 175.14   | 55.83 t  |
| 4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 26.96                   | 11 (t)                | 26.95    | 26.89    | 26.82    | 21.04    |
| 3-CH <sub>3</sub>                 | 9.41                    | 12 (q)                | 9.40     | 9.27     | 9.30     | 11.33    |
| —                                 | —                       | 13 (s)                | —        | 170.03   | —        | —        |
| —                                 | —                       | 14 (q)                | —        | 21.06    | 55.95    | 55.92    |

<sup>a)</sup> Nach Kozerski<sup>1,4)</sup> (C-5a ist dort als C-6a bezeichnet).

<sup>b)</sup> Bezeichnung s. Strukturformel, M = Multiplizität im gekoppelten Spektrum.

Gegen die Struktur **3** für die von Kozerski erhaltenen Produkte **3a–c** sprechen folgende Argumente: 1. Die Reaktion des Carbonyl-Sauerstoffs als Nucleophil ist ungewöhnlich. 2. Der Reaktionsverlauf, der nur durch nachträgliche Oxidation des cyclischen Aminals **4** erklärt werden kann, ist unwahrscheinlich. Nach unseren Erfahrungen in einem anderen Fall<sup>5)</sup> ist keine Oxidation eines Halbaminals durch *p*-Benzochinon zu beobachten. 3. Die angegebenen<sup>1,4)</sup> chemischen Verschiebungen für C-4, C-2 und C-9a (s. Tab. 1) sind u. E. nicht mit der Struktur **3** vereinbar.

Wir haben die Vorschrift<sup>1)</sup> nachgearbeitet und das gleiche Reaktionsprodukt **3a** in reiner Form erhalten (vgl. die <sup>13</sup>C-NMR-Daten, Tab. 1). Die eingehendere spektroskopische Untersuchung von **3a** [IR-Spektrum (KBr): 3280  $\text{cm}^{-1}$ , 1640/1660, 1610. — MS (55 °C):  $m/z$  (%) = 233 ( $M^+$ , 20); 177 ( $M^+ - 56$ /Methylketen, 100%), 136 (27), 107 (16)] führte uns zur Strukturformel **5**.

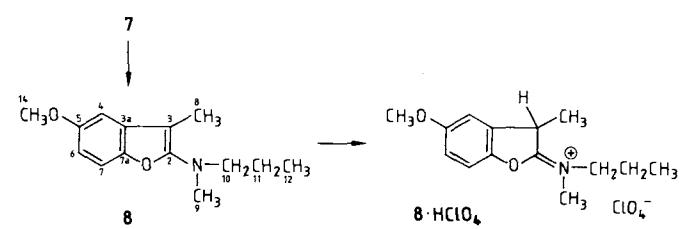


Insbesondere die massenspektroskopische Fragmentierung steht nicht in Übereinstimmung mit der Struktur **3a**, wohl aber mit **5**. Auch das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum lässt sich unter Zugrundelegung der Benzofuran-Struktur **5** zwanglos deuten, insbesondere können die strittigen Signale bei 152.8, 176.4 und 129.8 ppm plausibel erklärt werden (s. Tab. 1).

Wir haben die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes optimiert und **5** dadurch in besserer Ausbeute darstellen können. Es gelang uns nicht, das Reaktionsprodukt in einem Essigsäure-Wasser-Gemisch zu hydrolysieren, wie das beim Vorliegen eines Iminoesters (s. **3a**) zu erwarten gewesen wäre.

Jedoch konnten wir das Acetyl-Derivat **6** und den Methylether **7** aus **5** darstellen. Die spektroskopischen Daten (s. Tab. 1 und Exp. Teil) dieser Derivate stehen ebenfalls in guter Übereinstimmung mit der Benzofuran-Struktur **5–7**.

Für die Strukturformel **5** konnten schließlich auch chemische Belege erbracht werden, und zwar durch erfolgreiche Reduktion des Amids **7** mit LiAlH<sub>4</sub> zum tertiären Amin **8**, das als Hydroperchlorat in reiner Form darstellbar war. Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Reduktionsproduktes belegt mit dem Verschwinden des Amid-Carbonyl-Signals und dem Auftreten eines  $sp^3$ -Triplets für die N-CH<sub>2</sub>-Gruppe bei 55.8 ppm die Struktur **8**, ebenso das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum mit einem Triplet bei 3.1 ppm ( $J = 7$  Hz).

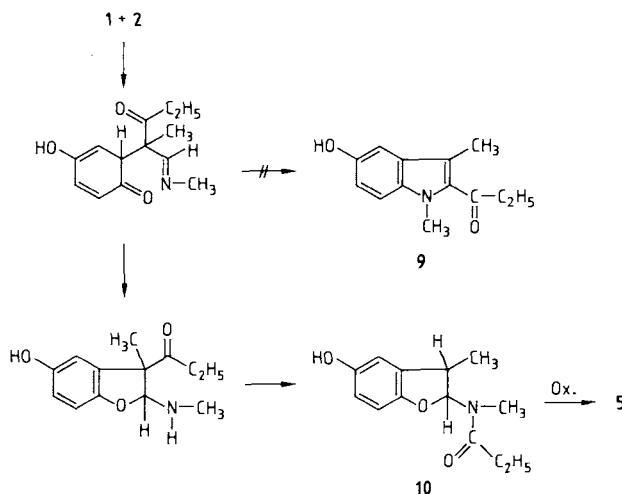


Somit steht fest, daß den Reaktionsprodukten von Kozerski<sup>1,4)</sup> nicht die Struktur der 2*H*-1,5-Benzodioxepine **3a–c** zukommt, sondern daß es sich um die 2-Aminobenzofurane **5** handelt.

Die späteren Untersuchungen der Enamin-Addition an Chinone sowie die Überlegungen<sup>2,3)</sup> zum Reaktionsverlauf sind somit zu überdenken.

Im vorliegenden Fall verläuft die Umsetzung zu **5** nicht, wie es nach unseren eigenen Untersuchungen mit  $\beta$ -substituierten cyclischen Enaminonen<sup>6)</sup> zu erwarten gewesen wäre, nämlich unter Ringschluß zum 2-Acylinol **9**, sondern durch Furan-Ringschluß, Acylwanderung und Oxidation des Dihydrofuran-Intermediates **10** zum aromatischen Furan **5**.

Möglicherweise verläuft die Acylwanderung über Phenolester-Zwischenstufen (vgl. Lit.<sup>3)</sup>).



## Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 177. — Massenspektren (70 eV): Finnigan 3500. — NMR-Spektren:  $^1\text{H}$ : 80 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 20 MHz, Gerät Varian CFT 20, Tetramethylsilan als interner Standard.

**3-Methyl-2-(methylpropionylamino)benzo[b]furan-5-ol (5):** Zu einer siedenden Toluol-Lösung (200 ml) von 0.124 mol (13.4 g) *p*-Benzochinon wurden langsam unter Rühren und Stickstoff 0.058 mol (7.4 g) 4-Methyl-5-(methylamino)-4-penten-3-on (**2a**)<sup>7)</sup> in 100 ml Toluol gegeben. Nach beendetem Zugabe wurde weitere 2 h zum Sieden erhitzt und dekantiert. Die abkühlende Lösung wurde mehrmals vom abgeschiedenen Öl getrennt und i. Vak. abgezogen. Alle Öle wurden mit Ether behandelt und die Kristalle abgenutscht. Die nicht kristallisierenden Anteile wurden durch SC gereinigt (Fließmittel  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Essigester}$ , 85:10:5). Gesamtausb. 2.2 g (16%), Schmp. 137°C (Xylool).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (233.3) Ber. C 66.91 H 6.48 N 6.00  
Gef. C 66.8 H 6.5 N 5.9

**5-Acetoxy-3-methyl-2-(methylpropionylamino)benzo[b]furan (6):** Darstellung durch 2stdg. Erhitzen von **5** unter Rückfluß in Acetanhydrid. Ausb. 82%, Schmp. 98°C (Cyclohexan). — IR (KBr):  $1765\text{ cm}^{-1}$ , 1680/1655. — MS (45°C):  $m/z$  (%) = 275 ( $\text{M}^+$ , 21), 219 (63), 177 (100), 136 (13), 107 (12%). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.08 (t,  $J$  = 7.2 Hz,  $\text{CH}_3-\text{C}$ ), 2.12 (s, 3- $\text{CH}_3$ ), 2.17 (q,  $J$  = 7.2 Hz,  $\text{COCH}_2$ ), 2.33 (s,  $\text{OCOCH}_3$ ), 3.24 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 7.39 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 7-H), 7.22 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 6-H), 7.05 (dd,  $J$  = 8.8 und 2.3 Hz, 4-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (275.3) Ber. C 65.44 H 6.22 N 5.09  
Gef. C 65.2 H 6.2 N 5.0

**5-Methoxy-3-methyl-2-(methylpropionylamino)benzo[b]furan (7):** 0.0163 mol (3.8 g) **5** wurden unter Stickstoff in 400 ml Dioxan gelöst, 2.5 g (0.044 mol) KOH in 100 ml Wasser dazugegeben und langsam Dimethylsulfoxid zugetropft. Nach Röhren über Nacht bei Raumtemp. wurde der Ansatz auf Eis gegossen und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Abziehen i. Vak. wurde aus Petrolether (60–80°C) umkristallisiert. Ausb. 3.8 g (94%), Schmp. 28°C. — MS (40°C):  $m/z$  (%) = 247 ( $\text{M}^+$ , 17), 191 (100), 150 (30). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.08 (t,  $J$  = 7.5 Hz,  $\text{CH}_3-\text{C}$ ), 2.12 (s, 3- $\text{CH}_3$ ), 2.15 (q,  $\text{COCH}_2$ ), 3.24 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 3.86 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.96 (m, 2 Aromaten-H), 7.3 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 7-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (247.3) Ber. C 67.99 H 6.93 N 5.66  
Gef. C 67.0 H 6.9 N 5.5

**5-Methoxy-3-methyl-2-(methylpropylamino)benzo[b]furan-Hydropiperchlorat (8 ·  $\text{HClO}_4$ ):** Zu einer Suspension von 2.7 g (0.07 mol)  $\text{LiAlH}_4$  in 50 ml wasserfreiem Ether wurde langsam unter Stickstoff eine Lösung von 4.0 g (0.0162 mol) **7** in 30 ml Ether getropft. Nach 3tägigem Röhren bei Raumtemp. wurde tropfenweise Wasser zugesetzt, filtriert und mit Ether extrahiert. Der Ether wurde i. Vak. abgezogen und der ölige Rückstand in 100 ml absol. Ethanol aufgenommen. Unter Eiskühlung wurde eine Lösung von Perchlorsäure (70proz.) in Ethanol (1:4) langsam bis etwa pH = 4 zugesetzt. Es fiel ein farbloses Pulver aus. Ausb. 2.0 g (55%), Schmp. 138°C. — IR (KBr):  $1700\text{ cm}^{-1}$ . — MS (160°C):  $m/z$  (%) = 233 ( $\text{M}^+$ , 20), 204 (40), 178 (40), 150 (100). —  $^1\text{H-NMR}$  ([ $\text{D}_5$ ]Pyridin):  $\delta$  = 0.81 (t,  $J$  = 7 Hz,  $\text{CH}_3-\text{C}$ ), 1.47 (m,  $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$ ), 2.14 (s, 3- $\text{CH}_3$ ), 2.87 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 3.10 (t,  $J$  = 7 Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.82 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.88 (dd,  $J$  = 8.6 und 2.5 Hz, 6-H), 7.07 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 4-H), 7.37 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 7-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \times \text{HClO}_4$  (333.8) Ber. C 50.38 H 6.04 N 4.19  
Gef. C 50.5 H 6.1 N 4.4

**Base 8:** Öl. — IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $1610\text{ cm}^{-1}$ . — MS (30°C):  $m/z$  (%) = 233 ( $\text{M}^+$ , 44), 204 (100). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.9 (t,  $J$  = 7 Hz,  $\text{CH}_3-\text{C}$ ), 1.55 (m,  $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$ ), 2.11 (s, 3- $\text{CH}_3$ ), 2.92 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 3.13 (t,  $J$  = 7 Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.83 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.70 (dd,  $J$  = 8.6 und 3 Hz, 6-H), 6.77 (d,  $J$  = 3 Hz, 4-H), 7.12 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 7-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (233.3) Ber. C 72.08 H 8.21 N 6.00  
Gef. C 71.9 H 8.2 N 6.2

## CAS-Registry-Nummern

1: 106-51-4 / 2: 73776-26-8 / 4a: 108947-12-2 / 4b: 108947-13-3 / 4c: 108947-17-7 / 5: 108947-14-4 / 6: 108947-15-5 / 7: 108947-16-6 / 8 ·  $\text{HClO}_4$ : 108947-19-9

- <sup>1)</sup> L. Kozerski, *Pol. J. Chem.* **53** (1979) 2393.
- <sup>2)</sup> L. Kozerski, E. Czerwinska, T. Podbiedzinska, *Tetrahedron* **38** (1982) 617.
- <sup>3)</sup> L. Kozerski, Z. Urbanczyk-Lipkowska, *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim.* **32** (1984) 159.
- <sup>4)</sup> L. Kozerski, *Org. Magn. Reson.* **23** (1985) 988.
- <sup>5)</sup> U. Kuckländer, B. Schneider, *Chem. Ber.* **119** (1986) 3487.
- <sup>6a)</sup> U. Kuckländer, H. Töberich, *Chem. Ber.* **114** (1981) 2238.
- <sup>6b)</sup> U. Kuckländer, H. Töberich, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **314** (1981) 379. — <sup>6c)</sup> U. Kuckländer, H. Töberich, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **320** (1987) 308. — <sup>6d)</sup> U. Kuckländer, H. Töberich, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **320** (1987) 312. — <sup>6e)</sup> U. Kuckländer, K. Kuna, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, im Druck.
- <sup>7)</sup> J. Dabrowski, K. Kamieńska-Trela, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 2826.

[132/87]