

Schmidt-Reaktion an Tetrahydro-quinolon-Derivaten*

H. P. Härter **, U. Stauss, J. H. Osiecki und O. Schindler †
Forschungsinstitut Wander AG, Bern

Summary

The synthesis of the Tetrahydro-quinolones incorporated in indoles (I, II, III), carbazoles (VII, VIII) and tetrahydrocarbazoles (XIII, XIV) is described. The Schmidt-reaction under standardised conditions of the quinolones goes specifically to the 1,4-Diazepin-derivatives IV, V, IX, X, XV and XVI. The analogous ketone derived from phenanthridone. XIX gives under the same experimental conditions the derivative of 1,4-Diazepine XXI as well as the 1,5-Diazepine XX.

Für die Schmidt-Reaktion (Bildung von Säureamiden aus Ketonen durch Anlagerung von Stickstoffwasserstoffsäure) sind von verschiedenen Autoren Reaktionsmechanismen diskutiert worden [1 a bis g]. Der Verlauf scheint dabei soweit gesichert, dass die undissoziierte Stickstoffwasserstoffsäure an die Carbonylfunktion angelagert wird. Nach Abspaltung eines Moleküls Stickstoff aus dem primär gebildeten Addukt resultiert am verbleibenden N-Atom ein «Elektronen-Defizit», das durch Wanderung eines benachbarten Alkylrestes ausgeglichen wird. Anlagerung von OH^- bei der Aufarbeitung führt zur Iminol-Form des gefassten Endproduktes, dem Säureamid. Bei der Möglichkeit der Wanderung von zwei verschiedenen Alkylresten, wie sie in unsymmetrischen Ketonen gegeben ist, wandert im allgemeinen der grössere¹ der beiden Substituenten bevorzugt.

Im folgenden wird die Schmidt-Reaktion an zwei Klassen von Tetrahydroquinolon-Derivaten beschrieben, die sich dadurch unterscheiden, dass in den Ketonen I, II, III, VII, VIII, XIII und XIV der Stickstoff Teil eines Indolkernes, in XIX aber als Säureamid in einem Phenanthridonkern eingebaut ist.

Für die Herstellung der Indol- sowie Carbazol-Derivate wurden die Ausgangsbasen zunächst durch Triton-B-katalysierte Reaktion mit Acrylonitril in die Cyanoäthyl-Verbindungen übergeführt. Diese wurden durch HCl-katalysierte Äthanololyse in die Ester und durch alkalische Hydrolyse in die Carbonsäuren übergeführt². Ringschluss mit P_2O_5 in siedendem Xylol lieferte die gesuchten Ketone (Gesamtausbeute berechnet auf Indol- bzw. Carbazol-Derivate als Ausgangsmaterial 30% der Theorie)³.

¹ Hier entbehrt dem Begriff grösser oder kleiner eine differenziertere Unterscheidung und bezieht sich lediglich auf die durch die Anzahl der C-Atome des Restes gegebene Grösse.

² Der um einen Synthese-Schritt längere Weg über die Äthylester führte zu besseren Gesamtausbeuten als die direkte saure oder alkalische Hydrolyse der Nitrile zu den Carbonsäuren.

³ Für das Carbazol-Derivat VII bietet dieser Weg mit P_2O_5 als Ringschlussreagens Vorteile gegenüber dem von Hromatka [2] eingesetzten Trifluoressigsäureanhydrid.

* Eingegangen am 25. Juni 1975

** H. P. Härter, Forschungsinstitut Wander AG, CH-3001 Bern

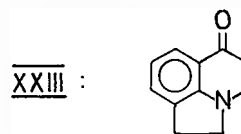
Die Schmidt-Reaktion wurde an den erwähnten Ketonen unter identischen experimentellen Bedingungen (Lösungsmittel Trichloressigsäure, Reaktionstemperatur 60°C ; Reaktionszeit 5 Std.; 1,05 rel. Mol. NaN_3) ausgeführt⁴. Dabei reagierte das Keton I ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{CH}_3$) nicht; das eingesetzte Material wurde unverändert zurückerhalten. Die übrigen Ketone II, III, VII, VIII, XIII und XIV lieferten einheitliche Lactame (Ausbeute etwa 30 bis 50% der Theorie), in deren Mutterlaugen nach chromatographischer Auftrennung ein isomeres Lactam sich nicht nachweisen liess. Die Diazepinone zeigten die erwarteten IR-spektroskopischen Daten (1660 cm^{-1} Carbonylgruppe und zwei NH-Banden bei 3050 cm^{-1} und 3190 cm^{-1} aus der Säureamidfunktion). Der Verlauf der Ringerweiterung liess sich aus dem NMR-Spektrum ableiten. Dieses zeigte die Protonen der Methylengruppe an C-3 als Multiplett mit Schwerpunkt bei 3,8 ppm (zur Nummerierung vgl. Formelbild IV). Nach Austausch mit D_2O änderte sich das Signal in ein gut ausgebildetes Triplett. Demzufolge muss in Nachbarschaft zu dieser Methylengruppe der NH-Teil der Lactamgruppierung stehen; diese strukturelle Voraussetzung ist in den Formeln IV, V, IX, X, XV und XVI gegeben⁵.

Die Substitution mit Chlor (vgl. III und VIII) änderte den Verlauf der Ringerweiterung nicht. Mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ liess sich die Carbonylfunktion der Lactamgruppierung zu $-\text{CH}_2$ reduzieren⁶. In Übereinstimmung mit den angenommenen Konstitutionen zeigte XVII $pK_{\text{MCS}}^* = 7,26$ und XII $pK_{\text{MCS}}^* = 6,70$.

Ausgehend von Phenanthridon wurde in analoger Reaktion das Keton XIX [5]⁷ synthetisiert. Im Unterschied zu den vom Indol sich ableitenden Ketonen

⁴ Dass die Bildung verschiedener isomerer Lactame bei der Schmidt-Reaktion von den experimentellen Bedingungen abhängen kann, haben M. Tomita und Mitarbeiter [3] gezeigt.

⁵ Das Indolin-Derivat XXIII lieferte aus der Schmidt-Reaktion ein Gemisch der beiden möglichen Diazepinone, das sich jedoch erst nach Reduktion der Lactam-Gruppierung, auf der Stufe der Amine, trennen liess [4].



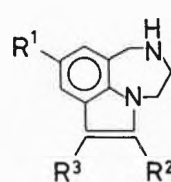
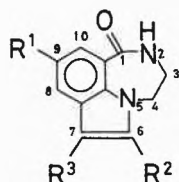
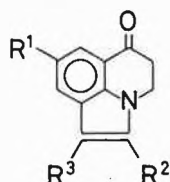
⁶ Das Oxim des Ketonen II (Smp. 209 bis 213°C) gab bei der Beckmann-Umlagerung nicht die erwartete Ringerweiterung, sondern lieferte eine Sauerstoff-freie Substanz $\text{C}_{14}\text{H}_{14-16}\text{N}_2$ (Smp. 240 bis 246°C), deren Konstitution nicht aufgeklärt wurde.

⁷ Dieser von Phenanthridon ausgehende Weg ist billiger und bequemer als die in [5] verwendete Synthese von XIX aus Phenanthridin.

reagierte das Phenanthridon-Derivat XIX unter der verwendeten experimentellen Variante der Schmidt-Reaktion unter Bildung der beiden möglichen, isomeren Diazepinone XX und XXI. Die Konstitution der beiden Lactame, deren präparative Trennung durch Absorptionschromatographie an Al_2O_3 erreicht wurde,

liess sich aus dem NMR-Spektrum ableiten: Die Signale der beiden Methylen-Gruppen aus dem Diazepin-Ring bildeten sowohl in XX als auch in XXI Multiplette, wovon eines in beiden Isomeren gemeinsam den Schwerpunkt bei 4,5 ppm aufwies. Dieses Signal muss demnach den Protonen der CH_2 -Gruppen

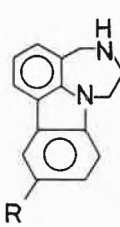
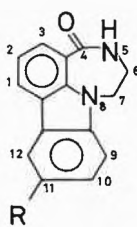
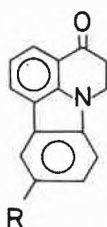
Formelschema I



$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = CH_3$ I Smp. 170-171°
 $R^1 = H$ $R^2 = C_2H_5$ $R^3 = CH_3$ II Smp. 54-58°
 $R^1 = Cl$ $R^2 = CH_3$ $R^3 = CH_3$ III Smp. 137-144°

IV Smp. 220-224°
 V Smp. 239-249°

VI Smp. 288-293°
 (HCl-Salz)



$R = H$ VII Smp. 92-94°

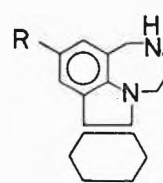
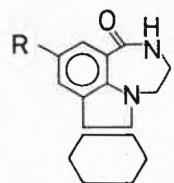
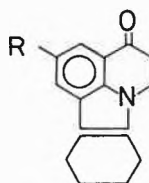
IX Smp. 212-213°

XI Smp. 279-287°
 (HCl-Salz)

$R = Cl$ VIII Smp. 128°/135-148°

X Smp. 217-221°

XII Smp. 119-121°



$R = H$ XIII Smp. 132-135°

XV Smp. 263-268°

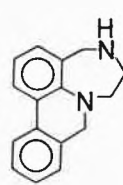
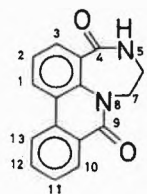
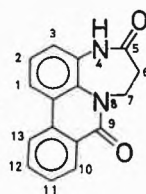
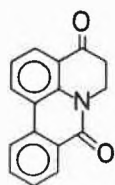
XVII Smp. 114-115°

$R = Cl$ XIV Smp. 253-255°

XVI Smp. 258-263°

XVIII Smp. 128-132°

Formelschema II



XIX

XX Smp. 234-238°

XXI Smp. 130°/199-201°

XXII Smp. 280-285°

in Nachbarschaft des ursprünglichen Phenanthridon-Stickstoffes (C-7) (zur Numerierung vgl. die Formelbilder XX und XXI) entsprechen. Die zweite Methylengruppe des Diazepin-Ringes war im tieferschmelzenden Isomeren (XXI) durch ein Signal bei 3,5 ppm, im höher schmelzenden Isomeren (XX) durch ein solches bei 2,9 ppm gekennzeichnet. Aus dem Vergleich der Lage dieser Signale mit denjenigen in IV sowie mit denjenigen der Protonen an C-3 von 3,4-Dihydro-1(2*H*)-isochinolon (3,5 ppm) und 3,4-Dihydro-2(1*H*)-chinolon (2,9 ppm) [6] lassen sich den beiden Isomeren die Konstitutionen XX und XXI zuordnen. Die LiAlH_4 -Reduktion wurde an XXI geprüft und führte bei Einsatz eines Überschusses an Reduktionsmittel zur Reduktion beider Amidfunktionen zu XXII.

Als Erklärung für den verschiedenen Verlauf der Ringöffnung in Derivaten des Indols und Phenanthridons lässt sich eine von Evans und Lockhart [1 e] beschriebene Beobachtung verwerten: Danach kann die Richtung der Öffnung eines substituierten zyklischen Ketones durch die elektromere Wirkung eines zur Carbonylgruppe benachbarten Heteroatoms massgeblich beeinflusst werden und die früher erwähnte sterische

Wirkung in den Hintergrund treten lassen. Diese Voraussetzungen sind mit dem elektronischen Unterschied der N-Funktionen in den Indol- und Phenanthridon-Derivaten gegeben.

Literaturverzeichnis

- 1 Vgl. z. B. a) *J. K. Sanford, F. T. Blair, J. Arroya und K. W. Sherk*: J. Amer. Chem. Soc. 67 (1945) 1941;
b) *M. S. Newman und H. L. Gildenhorn*: *ibid.* 70 (1948) 317;
c) *P. A. S. Smith*: *ibid.* 70 (1948) 320;
d) *H. J. Schmid, A. Hunger und K. Hoffmann*: Helv. Chim. Acta 39 (1956) 607;
e) *D. Evans und I. M. Lockhart*: J. Chem. Soc. 1965, 4806;
f) *V. A. Ostrovskii, A. S. Enin und G. I. Koldobskii*: Zh. Org. Khim. 1973, 802 (Chem. Abstr. 79 [1973] 4770 e);
g) *D. Misiti, V. Rimatori und F. Gatta*: J. Heterocyclic Chem. 10 (1973) 689.
- 2 *H. Rapoport und D. M. Bowman*: J. Org. Chem. 24 (1959) 324;
O. Hromatka und F. Sauter: Mh. Chem. 97 (1966) 1011.
- 3 *Masatsugu Tomita, Shinsaku Minami und Shojiro Uyeo*: J. Chem. Soc. C 1969, 183.
- 4 *B. D. Astill und V. Boekelheide*: J. Org. Chem. 23 (1958) 316;
D. D. Evans und D. J. Peters: J. Chem. Soc. Perkin I 1974, 285.
- 5 *H. de Diesbach und J. Aeschbach*: Helv. Chim. Acta 28 (1945) 1392.
- 6 *P. T. Lansbury und N. R. Mancuso*: J. Amer. Chem. Soc. 88 (1966) 1205.