

Theodor Severin, Dieter Bätz und Holger Lerche

Anlagerung von Basen an 3-Nitro-*N*-methyl-chinoliniumjodid

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

(Eingegangen am 22. Februar 1968)

Bei der Reduktion von 3-Nitro-*N*-methyl-chinoliniumjodid (**1a**) mit Natriumborhydrid erhält man nebeneinander die 1.2-Dihydroverbindung **4a** und die 1.4-Dihydroverbindung **5a**. **4a** läßt sich in **5a** umlagern. Der Mechanismus dieser Wasserstoffverschiebung ist noch nicht geklärt. Anionen CH-acider Verbindungen, Hydroxyl- und Alkoholat-Ionen sowie Amine werden von **1a** in 4-Stellung addiert.

N-Alkyl-chinoliniumsalze besitzen in 2- und 4-Stellung ausgeprägt elektrophile Zentren, so daß sich hier Basen anlagern lassen. Derartige Umsetzungen sind mit Anionen verschiedener CH-acider Verbindungen ausgeführt worden. So isolierten Kröhnke und Mitarb.¹⁾ Addukte aus Chinoliniumsalzen und Aceton, Acetophenon oder Desoxybenzoin. Leonard und Foster²⁾ konnten zeigen, daß sich Phenylacetonitril in Gegenwart von Alkoholat an *N*-Methyl-chinoliniumjodid in 4-Stellung addiert. Bei analogen Umsetzungen mit Malonitril, Cyanessigester und Nitromethan wurden dagegen die um zwei H-Atome ärmeren Dehydrierungsprodukte mit im Dihydrochinolinring 4-ständiger Methylengruppe erhalten²⁾.

Durch komplexe Metallhydride, wie Natriumborhydrid und Lithiumaluminiumhydrid werden Chinoliniumsalze zu Dihydro- oder Tetrahydrochinolinen reduziert³⁾.

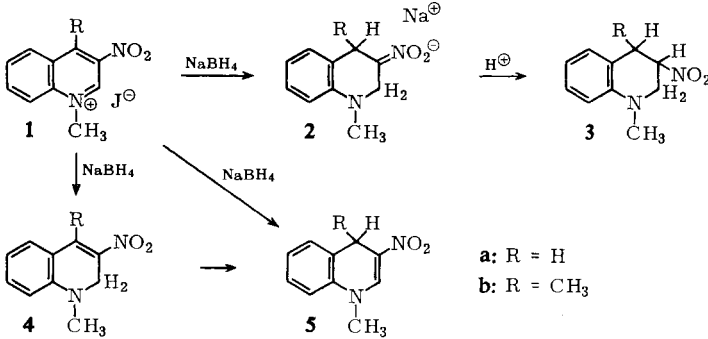
Es war anzunehmen, daß eine Nitrogruppe in 3-Stellung die Reaktivität von *N*-Alkyl-chinoliniumsalzen gegenüber Basen und die Stabilität der Anlagerungsprodukte erhöhen würde. Wir haben daher Umsetzungen mit dem aus 3-Nitro-chinolin und Methyljodid leicht zugänglichen 3-Nitro-*N*-methyl-chinoliniumjodid (**1a**) durchgeführt.

1) F. Kröhnke und J. Vogt, Liebigs Ann. Chem. **600**, 211 (1956).

2) N. J. Leonard und R. Foster, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2110, 3671 (1952); N. J. Leonard, H. A. DeWalt und G. W. Leubner, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3325 (1951); A. Kaufmann, Frdl. **10**, 1317 (1910—12).

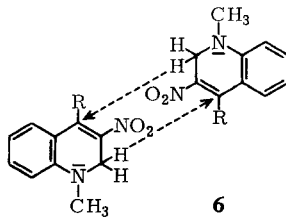
3) H. Schmid und P. Karrer, Helv. chim. Acta **32**, 960 (1949); R. C. Elderfield und B. H. Wark, J. org. Chemistry **27**, 543 (1962); E. A. Braude, J. Hannah und Sir R. Linstead, J. chem. Soc. [London] **1960**, 3249; K. W. Rosenmund, F. Zymalkowski und N. Schwarte, Chem. Ber. **87**, 1229 (1954).

1a nimmt bei der Einwirkung von überschüssigem Natriumborhydrid zwei Hydrid-Ionen auf. Über das Salz **2a** gelangt man zum 3-Nitro-*N*-methyl-1.2.3.4-tetrahydrochinolin (**3a**). Setzt man dagegen **1a** nur mit einem Mol Natriumborhydrid um, so erhält man ein Gemisch, aus dem sich die dunkelviolette kristalline 1.2-Dihydroverbindung **4a** und die gelbe kristalline 1.4-Dihydroverbindung **5a** isolieren lassen.



Die Strukturen ergeben sich aus einem Vergleich. Auch 3-Nitro-1.4-dimethylchinoliniumjodid (**1b**) ergibt mit einem Mol Natriumborhydrid nebeneinander die 1.2- (**4b**) und 1.4-Dihydroverbindung (**5b**). Eine eindeutige Zuordnung erlauben hier die NMR-Spektren: Bei **4b** erscheinen die 4-ständige Methylgruppe und die Protonen am C-2 als Singulets (bei τ 7.48 bzw. 5.66); bei **5b** dagegen ergibt die 4-ständige Methylgruppe ein Dublett (bei τ 8.60, $J = 6.6$ Hz) und das 4-ständige Proton ein Quadruplett (bei τ 5.50), während ein Signal für eine Methylengruppe fehlt*). Da sich die 1.2- und 1.4-Dihydroverbindungen **4b** und **5b** im UV-Spektrum deutlich unterscheiden, und **4a** und **4b** sowie **5a** und **5b** jeweils annähernd die gleiche Lichtabsorption aufweisen (nähere Angaben im experimentellen Teil), ist damit auch die aus **1a** erhaltene dunkelviolette Substanz als 1.2- und die gelbe als 1.4-Dihydroverbindung (**4a** und **5a**) festgelegt.

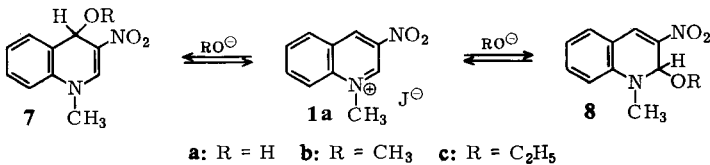
4a läßt sich in **5a** umlagern, ebenso **4b** in **5b**. Diese C-2 \rightarrow C-4-Hydridverschiebung erfolgt bei mehrtägiger Lagerung spontan, rascher bei Filtration über eine längere Säule von Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I oder auch bei Einwirkung von diffusem Tageslicht. Begründungen für einen bestimmten Reaktionsmechanismus



*) Alle NMR-Spektren wurden in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard gemessen.

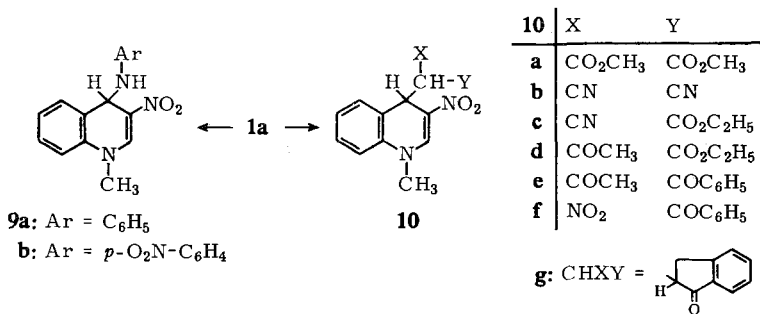
können wir zurzeit noch nicht geben. Ein gleichzeitiger intermolekularer Austausch zweier H-Atome (**6**) würde die Isomerisierung erklären, aber auch andere Reaktionsweisen wären denkbar.

Aus einer wäßrigen Lösung von **1a** fällt bei Zugabe von Natronlauge die Pseudobase **7a** als kristalliner Niederschlag aus. Ähnlich erhält man aus **1a** mit Natrium-methylat das Dihydrochinolin-Derivat **7b** als stabile Verbindung.



Da **7a** und **7b** gelb sind und auch im Rohprodukt keine Substanzen von tieferer Farbe enthalten sind, kann eine Anlagerung nur in 4-Stellung eingetreten sein. Kristallisiert man **7a** oder **7b** aus Äthanol um, so entsteht in beiden Fällen die Äthoxyverbindung **7c**. Man kann daher annehmen, daß **7a** und **7b** in alkoholischer Lösung teilweise dissoziieren. Bei der Umsetzung von **7a** mit Natriumborhydrid erhält man **4a** und **5a** nebeneinander.

Viele CH-acide Verbindungen lassen sich in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Alkoholat ebenfalls in 4-Stellung an **1a** anlagern. Alle so dargestellten Dihydrochinoline **10** sind gut kristallisierende, stabile Verbindungen. Daß 1,4- und nicht 1,2-Dihydroverbindungen vorliegen, folgt auch hier wieder jeweils aus der gelben Farbe. Die Lichtabsorption von **10a** stimmt im Kurvenverlauf weitgehend mit der von **5a** überein. Im NMR-Spektrum von **10a** erscheinen sowohl das im Dihydrochinolinring 4-ständige H-Atom als auch das benachbarte H-Atom des Malonester-Restes als Dublett (bei τ 6.16 und 4.70, $J = 4.0$ Hz). Dadurch wird besonders deutlich, daß tatsächlich eine neue C—C-Bindung gebildet worden ist.



Bei der Anlagerung von Carbanionen oder von Alkoholat-Ionen an **1a** tritt vorübergehend eine Rotfärbung der Reaktionslösung auf. Dies deutet darauf hin, daß zunächst — wenigstens teilweise — auch eine Addition in 2-Stellung erfolgt (z. B. **8**). In allen Fällen wird jedoch als einziges Endprodukt die 1,4-Dihydroverbindung isoliert.

Die durch Anlagerung von Anionen CH-acider Verbindungen, Alkoholat oder Hydroxyl-Ion an **1a** erhaltenen Dihydrochinoline sind gegen Säuren nicht beständig. Mit Salzsäure z. B. erhält man 3-Nitro-*N*-methyl-chinoliniumchlorid.

Auch aromatische Amine addieren sich an **1a** zu gelben 1.4-Dihydroverbindungen **9**. Es ist allerdings ein gleichzeitiger Zusatz von Alkoholat nötig.

Die hier beschriebenen Umsetzungen von **1a** mit verschiedenen Basen und komplexen Metallhydriden lassen sich analog auch mit 3-Nitro-*N*-methyl-pyridiniumjodid ausführen; darüber soll gesondert berichtet werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

3-Nitro-*N*-methyl-chinoliniumjodid (1a): 3-Nitro-chinolin wird mit einem Überschuß an Methyljodid im Bombenrohr 2 Stdn. auf 130° erhitzt. Rote Kristalle, Schmp. 239–241°, aus Äthanol, Ausb. 60%.

$C_{10}H_9N_2O_2$]J (316.1) Ber. C 37.99 H 2.87 N 8.86 Gef. C 37.68 H 2.87 N 8.40

3-Nitro-1.4-dimethyl-chinoliniumjodid (1b): Die Darstellung erfolgt wie die von **1a** mit 3-Nitro-4-methyl-chinolin. Rote Kristalle, Schmp. 197–198°, aus Äthanol, Ausb. 55%.

$C_{11}H_{11}N_2O_2$]J (330.1) Ber. C 40.02 H 3.36 Gef. C 39.80 H 3.21

3-Nitro-*N*-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinolin (3a): Zu 0.24 g $NaBH_4$ in ca. 50 ccm Wasser gibt man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 0.5 g **1a** in Wasser. Danach wird bei Raumtemp. bis zum Verschwinden der zunächst auftretenden roten Farbe gerührt (ca. 30 Min.). Man verwirft die nun mit CH_2Cl_2 extrahierbaren Anteile. Die wäßrige Phase wird mit Essigsäure angesäuert und erneut mit CH_2Cl_2 extrahiert. Man wäscht mehrfach mit Wasser, trocknet über $CaCl_2$ und dampft i. Vak. ein. Der ölige Rückstand wird durch Zusatz einiger Tropfen Äthanol und Kühlen zur Kristallisation gebracht. Gelbe Kristalle, Schmp. 56–57°, aus Äthanol. Ausb. 24%.

$C_{10}H_{12}N_2O_2$ (192.2) Ber. C 62.48 H 6.29 N 14.57 Gef. C 62.12 H 6.27 N 14.25

IR (KBr): 1550/cm.

3-Nitro-*N*-methyl-1.2-dihydro-chinolin (4a) und 3-Nitro-*N*-methyl-1.4-dihydro-chinolin (5a)
a) 0.5 g **1a** in ca. 100 ccm Wasser werden mit einer Lösung von 0.06 g Natriumborhydrid in wenig Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid gelöst. Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über $CaCl_2$ und dampft i. Vak. ein. Der kristalline Rückstand wird mit CH_2Cl_2 an einer Säule von Al_2O_3 (neutral, Woelm) chromatographiert. Eine rasch wandernde violette Zone enthält **4a**, die folgende gelbe Zone **5a**. Das violette Isomere (**4a**) kann sich auf der Al_2O_3 -Säule in das gelbe **5a** umwandeln. Zur Vermeidung dieser Umlagerung erwies es sich als zweckmäßig, kurze Al_2O_3 -Säulen zu verwenden.

4a: Schwarz-violette Kristalle, ab 95° Zers., aus Isopropylalkohol. Ausb. 14%.

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190.2) Ber. C 63.15 H 5.29 N 14.73 Gef. C 63.25 H 5.16 N 14.67

IR (KBr): 1660 und 1560/cm. UV (Methanol): λ_{max} 510 m μ ($\log \epsilon = 3.59$) (sehr breite Bande), 330 (3.82), 266 (4.24).

5a: Gelbe Kristalle, Schmp. 169–170° (Zers.), aus Isopropylalkohol, Ausb. 22%.

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190.2) Ber. C 63.15 H 5.29 N 14.73 Gef. C 63.27 H 5.52 N 14.33
IR (KBr): 1640 und 1575/cm. UV (Methanol): λ_{\max} 420 m μ (log ϵ = 3.95), 240 (4.02).

b) Man trägt 1.2 g **7a** unter Rühren in eine eisgekühlte Lösung von 0.8 g *Natriumborhydrid* in 80 ccm Methanol ein. Nach 10 Min. gießt man das tiefgefärbte Reaktionsgemisch in 40 ccm Wasser/CH₂Cl₂ (1 : 1) und schüttelt kräftig um. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige nochmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Man vereinigt die organischen Phasen und verfährt weiter wie in der vorhergehenden Vorschrift angegeben. **4a:** Ausb. 69%; **5a:** Ausb. 5%.

3-Nitro-1.4-dimethyl-1.2-dihydro-chinolin (4b): Zu 0.3 g **1b** in 50 ccm Wasser gibt man unter Umschwenken eine Lösung von 0.035 g *NaBH₄* in 2 ccm Wasser hinzu. Nach 5 Min. wird das ausgeschiedene rote Öl mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und i. Vak. auf 10 ccm eingengt. Man chromatographiert mit CH₂Cl₂ über eine mit Wasser desaktivierte Säule von Al₂O₃ (neutral, Woelm, Akt.-Stufe III). Die so erhaltenen dunkelroten Kristalle sind dem Dünnschichtchromatogramm nach nicht ganz frei von Verunreinigungen. Da sich **4b** leicht in **5b** umlagert, brachten bisher weitere Reinigungsversuche keinen Erfolg. Nach dem NMR-Spektrum ist ein so gewonnenes Produkt (Schmp. 55–60°) mindestens 90proz. (Ausb. 70%).

UV (Methanol): λ_{\max} 470 m μ (log ϵ = 3.60) (sehr breite Bande), 320 (3.89), 265 (4.27).
NMR (CCl₃): δ 5.66, 7.10 und 7.48 (2 : 3 : 3), τ 2.4–3.5.

3-Nitro-1.4-dimethyl-1.4-dihydro-chinolin (5b): Eine Lösung von **4b** in CH₂Cl₂ wird auf eine mit Kieselgel G (Merck) beschichtete Glasplatte aufgesprüht und 24 Std. lang dem diffusen Tageslicht ausgesetzt. Man extrahiert mit Methylenchlorid und chromatographiert auf einer präparativen Dünnschichtplatte mit Kieselgel HF als Trägersubstanz und CCl₄/Aceton (1 : 1) als Fließmittel. Schmp. 122–123°, aus Cyclohexan, Ausb. 75%.

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204.2) Ber. C 64.70 H 5.92 N 13.71 Gef. C 65.30 H 5.99 N 13.95
UV (Methanol): λ_{\max} 418 m μ (log ϵ = 4.17), 250 (3.97).

3-Nitro-4-hydroxy-*N*-methyl-1.4-dihydro-chinolin (7a): 0.2 g **1a** in 40 ccm Wasser werden unter Rühren tropfenweise mit 0.4 ccm 15proz. *Natronlauge* versetzt. Die rasch einsetzende Kristallisation ist bei 0° nach 30 Min. beendet. Man saugt ab und wäscht mit Wasser. Gelbe Kristalle, Schmp. 155–162° (Zers.), aus Aceton oder Acetonitril, Ausb. 91%.

$C_{10}H_{10}N_2O_3$ (206.2) Ber. C 58.25 H 4.89 N 13.58 Gef. C 58.52 H 4.81 N 13.47
IR (KBr): 3450, 1630 und 1570/cm.

3-Nitro-4-methoxy-*N*-methyl-1.4-dihydro-chinolin (7b): 0.1 g **1a** in 20 ccm Methanol werden unter Rühren mit einer Lösung von 0.007 g *Natrium* in wenig *Methanol* versetzt. Nach 45 Min. erfolgt die weitere Aufarbeitung, wie in der nachfolgenden allgemeinen Vorschrift angegeben. Gelbe Kristalle, Schmp. 105–111° (Zers.), aus Methanol, Ausb. 87%.

$C_{11}H_{12}N_2O_3$ (220.3) Ber. C 59.99 H 5.49 N 12.72 Gef. C 59.86 H 5.58 N 12.12
IR (KBr): 1635 und 1575/cm.

3-Nitro-4-äthoxy-*N*-methyl-1.4-dihydro-chinolin (7c): **7b** wird 1 Stde. in *Äthanol* unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Abkühlen ausgeschiedenen Kristalle werden aus *Äthanol* umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 120–125° (Zers.), Ausb. 92%.

$C_{12}H_{14}N_2O_3$ (234.2) Ber. C 61.52 H 6.02 N 11.96 Gef. C 61.55 H 5.96 N 11.79
IR (KBr): 1635 und 1570/cm.

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von 3-Nitro-N-methyl-chinoliniumjodid (1a) mit CH-aciden Verbindungen oder aromatischen Aminen

Zu einer Lösung von 0.1 g **1a** und der äquiv. Menge der *CH-aciden Verbindung* bzw. des *Amins* in 15–20 ccm Methanol gibt man unter Rühren eine Lösung von 0.007 g Natrium in wenig Methanol. Nach 45 Min. wird in CH₂Cl₂/Wasser (40 : 40) eingegossen und das Gemisch durchgeschüttelt. Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über CaCl₂, dampft i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand um. Ölige Produkte können durch Zugabe von wenig Äthanol zur Kristallisation gebracht werden.

2-[3-Nitro-N-methyl-1.4-dihydro-chinolyl-(4)]-malonsäure-dimethylester (10a)

a) Gelbe Kristalle, Schmp. 170°, aus Isopropylalkohol. Ausb. 82%.

C₁₅H₁₆N₂O₆ (320.2) Ber. C 56.25 H 5.03 N 8.75 Gef. C 56.11 H 5.24 N 8.92

IR (KBr): 1730, 1760, 1630 und 1575/cm.

UV (Methanol): λ_{max} 410 mμ (log ε = 4.19), 250 (3.95).

b) **7b** wird in wenig *Malonsäure-dimethylester* heiß gelöst und kurz zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen auf 0° fällt **10a** in kristalliner Form schmelzpunktsrein aus. Ausb. 96%.

2-[3-Nitro-N-methyl-1.4-dihydro-chinolyl-(4)]-malonitril (10b): Gelbe Kristalle, Schmp. 176–178° (Zers.), aus Äthanol. Ausb. 57%.

C₁₃H₁₀N₄O₂ (254.2) Ber. C 61.41 H 3.96 N 22.00 Gef. C 61.47 H 4.15 N 21.70

IR (KBr): 2260, 1633 und 1575/cm.

2-Cyan-2-[3-nitro-N-methyl-1.4-dihydro-chinolyl-(4)]-essigsäure-äthylester (10c): Gelbe Kristalle, Schmp. 174–175°, aus Äthanol. Ausb. 52%.

C₁₅H₁₅N₃O₄ (301.3) Ber. C 59.79 H 5.01 N 13.94 Gef. C 59.70 H 5.00 N 13.68

IR (KBr): 2250, 1730, 1628 und 1570/cm.

2-[3-Nitro-N-methyl-1.4-dihydro-chinolyl-(4)]-acetessigsäure-äthylester (10d): Gelbe Kristalle, Schmp. 106–110° (Zers.), aus Isopropylalkohol. Ausb. 60%.

C₁₆H₁₈N₂O₅ (318.3) Ber. C 60.37 H 5.69 N 8.80 Gef. C 60.28 H 5.69 N 8.40

IR (KBr): 1705 (Schulter bei 1730), 1630 und 1575/cm.

ω-Acetyl-ω-[3-nitro-N-methyl-1.4-dihydro-chinolyl-(4)]-acetophenon (10e): Gelbe Kristalle, Schmp. 188–189°, aus Acetonitril. Ausb. 45%.

C₂₀H₁₈N₂O₄ (350.3) Ber. C 68.56 H 5.18 N 7.99 Gef. C 68.62 H 5.13 N 6.82

IR (KBr): 1720, 1665, 1620 und 1570/cm.

ω-Nitro-ω-[3-nitro-N-methyl-1.4-dihydro-chinolyl-(4)]-acetophenon (10f): Gelbe Kristalle, Schmp. 159–163° (Zers.), aus Tetrahydrofuran/Äthanol (1 : 1). Ausb. 36%.

C₁₈H₁₅N₃O₅ (353.3) Ber. C 61.17 H 4.27 N 11.89 Gef. C 61.20 H 4.57 N 11.77

IR (KBr): 1700, 1640 und 1565/cm (Schulter bei 1575/cm).

3-Nitro-4-anilino-N-methyl-1.4-dihydro-chinolin (9a): Gelbe Kristalle, Schmp. 132–137° (Zers.), aus Acetonitril. Ausb. 40%.

C₁₆H₁₅N₃O₂ (281.3) Ber. C 68.31 H 5.37 N 14.94 Gef. C 67.96 H 5.42 N 14.75

IR (KBr): 3400, 1630, 1600 und 1575/cm.

3-Nitro-4-[p-nitro-anilino]-N-methyl-1,4-dihydro-chinolin (9b): Gelbe Kristalle, Schmp. 221–224° (Zers.), aus Acetonitril. Ausb. 55%.

$C_{16}H_{14}N_4O_4$ (326.3) Ber. C 58.89 H 4.32 N 17.17 Gef. C 58.96 H 4.42 N 17.24
IR (KBr): 3340, 1630, 1594 und 1570/cm.

*2-[3-Nitro-*N*-methyl-1,4-dihydro-chinoly-(4)]-indanon-(1) (10g)*: 0.6 g Natrium werden in 15 ccm DMSO bei 40° gelöst. Man gibt 0.1 g **1a** und 0.1 g Indanon in 5 ccm DMSO hinzu und läßt 10 Min. stehen. Danach gießt man in CH_2Cl_2 /Wasser (1:1), wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über $CaCl_2$ und dampft i. Vak. ein. Das erhaltene Öl kristallisiert bei Zugabe von wenig Äthanol. Gelbe Kristalle, Schmp. 220°, aus DMSO. Ausb. 40%.

$C_{19}H_{16}N_2O_3$ (320.3) Ber. C 71.26 H 5.00 N 8.75 Gef. C 70.70 H 5.31 N 8.65

[71/68]