

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.<sup>1)</sup> Addukte aus Chinoliniumsalzen und Aceton, Acetophenon oder Desoxybenzoin. Leonard und Foster<sup>2)</sup> 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 erhalten<sup>2)</sup>.

Durch komplexe Metallhydride, wie Natriumborhydrid und Lithiumaluminiumhydrid werden Chinoliniumsalze zu Dihydro- oder Tetrahydrochinolinen reduziert<sup>3)</sup>.

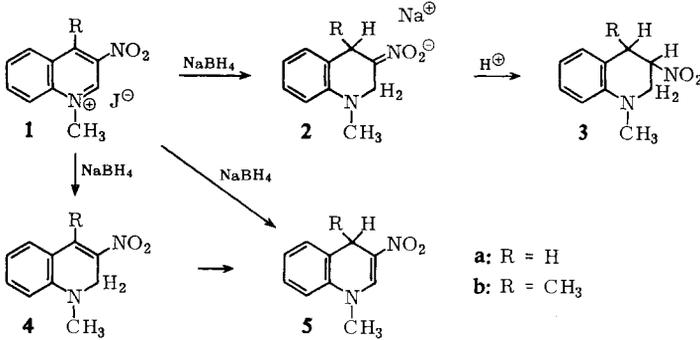
Es war anzunehmen, daß eine Nitrogruppe in 3-Stellung die Reaktivität von *N*-Alkyl-chinoliniumsalzen gegenüber Basen und die Stabilität der Anlagerungsprodukte erhöhen würde. Wir haben daher Umsetzungen mit dem aus 3-Nitro-chinolin und Methyljodid leicht zugänglichen 3-Nitro-*N*-methyl-chinoliniumjodid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

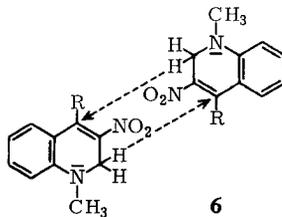
3) H. Schmid und P. Karrer, Helv. chim. Acta **32**, 960 (1949); R. C. Elderfield und B. H. Wark, J. org. Chemistry **27**, 543 (1962); E. A. Braude, J. Hannah und Sir R. Linstead, J. chem. Soc. [London] **1960**, 3249; K. W. Rosenmund, F. Zymalkowski und N. Schwarte, Chem. Ber. **87**, 1229 (1954).

**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  $\tau$  7.48 bzw. 5.66); bei **5b** dagegen ergibt die 4-ständige Methylgruppe ein Dublett (bei  $\tau$  8.60,  $J = 6.6$  Hz) und das 4-ständige Proton ein Quadruplett (bei  $\tau$  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.

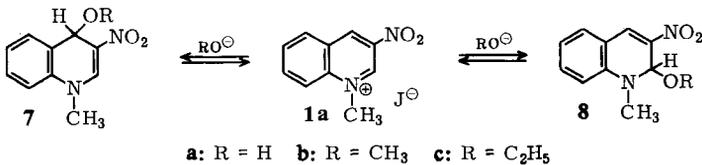
**4a** läßt sich in **5a** umlagern, ebenso **4b** in **5b**. Diese C-2  $\rightarrow$  C-4-Hydridverschiebung erfolgt bei mehrtägiger Lagerung spontan, rascher bei Filtration über eine längere Säule von Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I oder auch bei Einwirkung von diffusem Tageslicht. Begründungen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



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

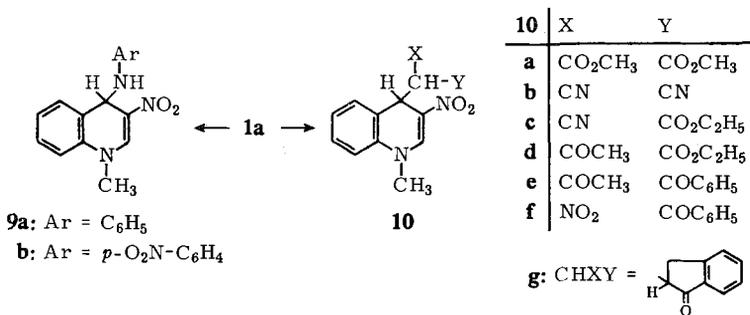
können wir zurzeit noch nicht geben. Ein gleichzeitiger intermolekularer Austausch zweier H-Atome (**6**) würde die Isomerisierung erklären, aber auch andere Reaktionsweisen wären denkbar.

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  $\tau$  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):  $\lambda_{max}$  510 m $\mu$  (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):  $\lambda_{\max}$  420 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 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/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 1) und schüttelt kräftig um. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige nochmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 *NaBH<sub>4</sub>* in 2 ccm Wasser hinzu. Nach 5 Min. wird das ausgeschiedene rote Öl mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über CaCl<sub>2</sub> getrocknet und i. Vak. auf 10 ccm eingengt. Man chromatographiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> über eine mit Wasser desaktivierte Säule von Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (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):  $\lambda_{\max}$  470 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 3.60) (sehr breite Bande), 320 (3.89), 265 (4.27).  
NMR (CCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.66, 7.10 und 7.48 (2 : 3 : 3),  $\tau$  2.4–3.5.

**3-Nitro-1.4-dimethyl-1.4-dihydro-chinolin (5b):** Eine Lösung von **4b** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 CCl<sub>4</sub>/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):  $\lambda_{\max}$  418 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Wasser (40 : 40) eingegossen und das Gemisch durchgeschüttelt. Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über CaCl<sub>2</sub>, 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%.

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (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<sub>max</sub> 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%.

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (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%.

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (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%.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (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%.

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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%.

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (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%.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (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]