

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

102. Jahrg. Nr. 6

S. 1779—2162

Hans-J. Teuber und Klaus-Dieter Schröder

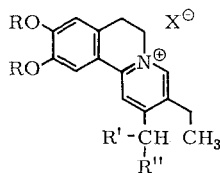
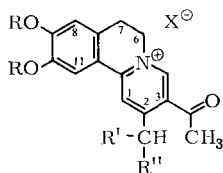
Pyridonmethid-analoge Alkylierungsreaktionen an 2-Methyl-6,7-dihydro-benzo[*a*]chinolizinium-Salzen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 30. Oktober 1968)

Dihydro-benzo[*a*]chinolizinium-Salze (Typ **1**) werden mit Benzylchlorid an der 2-ständigen Methylgruppe nur monobenzyliert (**3**), nach Reduktion der Acetyl-Seitenkette jedoch dibenzyliert (**7**). Mit dem voluminöseren 1-Brommethyl-naphthalin findet analog keine Substitution bzw. nur Monosubstitution (**8**) statt. Elektronische und sterische Einflüsse werden erörtert.

Unsere Beobachtung, daß Dihydro-benzo[*a*]chinolizinium-Salze vom Typ **1** mit Allylbromid unter Schotten-Baumann-Bedingungen (Kaliumcarbonat/Aceton oder Butanon) zum Tetraallyl-Derivat **2** reagieren^{1,2)}, haben wir zum Anlaß genommen,



	R	R'	R''		R	R'	R''
1	H	H	H	4	H	H	H
2	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH=CH ₂	5	CH ₃	H	H
3	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	6	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH=CH ₂
				7	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
				8	CH ₃	H	α-Naphthyl-CH ₂ -

¹⁾ H.-J. Teuber und D. Laudien, Chem. Ber. **100**, 35 (1967).

²⁾ H.-J. Teuber und H.-Chr. Jochum, Chem. Ber. **100**, 2930 (1967).

die Möglichkeiten und Grenzen dieser Reaktion etwas näher zu studieren. So war von vornherein zu erwarten, daß z. B. auch Benzylchlorid mit **1** umzusetzen sein würde. Tatsächlich liefert dieses aber nur ein Tribenzylderivat (**3**), in welchem die 2-ständige Methylgruppe im Gegensatz zur Allylierungsreaktion nur einen Benzylrest aufgenommen hat. Eine Zweitsubstitution — etwa auch mit Allylbromid — verbietet sich anscheinend aus sterischen Gründen. Die Benzylierung schreitet auch dann nicht weiter fort, wenn man in Gegenwart von Kaliumjodid arbeitet, einem Zusatz, der nach Art einer Finkelstein-Reaktion die Ausbeute an **3** (als Bromid) von 33% auf 74% erhöht.

Die Verschiedenartigkeit des substituierenden Agens ist für die Frage der Mono- oder Disubstitution an der γ -picolinartig gebundenen Methylgruppe jedoch nicht allein ausschlaggebend; vielmehr spielt auch die in 3-Stellung befindliche, der Methylgruppe benachbarte Seitenkette eine Rolle. Reduziert man nämlich die Carbonylfunktion der Acetyl-Seitenkette (**1** \rightarrow **4**) nach Clemmensen, so beobachtet man nach Methylierung der phenolischen Hydroxyle, daß sowohl mit Allylbromid als auch mit Benzylchlorid je eine zweifache Substitution stattfindet (**5** \rightarrow **6**; **5** \rightarrow **7**)³⁾. — **7** läßt sich mit Boranat in das Tetrahydro-4*H*-Derivat **9** überführen, dessen Doppelbindung zweifellos die angegebene Position einnimmt¹⁾. Sein IR-Spektrum zeigt im Bereich von 1500—1600/cm statt der für **4**—**8** charakteristischen vier nur zwei Banden (vgl. Versuchsteil).

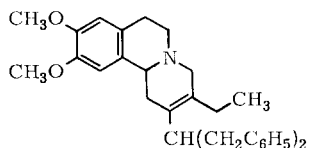
Die Konstitution des Dibenzyl-Derivats **7** (als Perchlorat) wird insbesondere durch das NMR-Spektrum bewiesen, das in Deuteriochloroform den vier Aromatenprotonen (in 4-, 1-, 8- bzw. 11-Stellung) entsprechende Singulets bei $\tau = 1.68, 1.97, 2.63$ und 3.16 aufweist, ferner mit Triplets ($J = 7.5$ Hz) bei $\tau = 5.40$ und 7.60 die C-6- bzw. C-7-Methylengruppen bestätigt und mit einem Multiplett bei $\tau = 6.79$ [6] den drei restlichen CH₂-Gruppen sowie mit einem Multiplett bei $\tau = 8.10$ [1] dem tert. Wasserstoff entspricht.

Die Disubstitution der 2-ständigen Methylgruppe von **1** nach Reduktion der Acetyl-Seitenkette — sie ist der zweifachen Benzylierung des *N*-Äthyl-chinaldins⁴⁾ vergleichbar — kann als Folge des geringeren Raumbedarfs der Äthylgruppe und damit des Wegfalls eines aus der Benzol-Reihe wohlbekannten *ortho*-Effekts⁵⁾ angesehen werden. Wahrscheinlich spielt aber auch die stärkere Basizität des Stickstoffs eine Rolle, der in der **5** entsprechenden Anhydrobase **11** nicht mehr wie in der **1** entsprechenden (**10**) vinylog amidartig gebunden vorliegt, sondern ausschließlich enaminiertartig elektronenspendend wirkt. In diesen Zusammenhang paßt auch die Beobachtung, daß nach Reduktion der Acetyl-Seitenkette der zugehörige Dimethyläther (**5**) (Schotten-Baumann-Bedingungen) in wesentlich höherer Ausbeute als beim Acetyl-Derivat **1** gebildet wird.

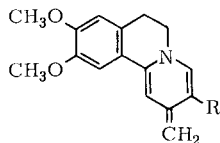
³⁾ Eine etwaige Trisubstitution wird jedoch ebensowenig wie bei der Umsetzung von 1,4-Dimethyl-3-äthyl-pyridinium-Salzen beispielsweise mit Formaldehyd beobachtet. Vgl. *W. Koenigs*, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1349 (1902); *W. Koenigs* und *G. Happe*, ebenda **36**, 2904 (1903).

⁴⁾ *W. H. Mills* und *R. Raper*, J. chem. Soc. [London] **127**, 2466 (1925); *W. H. Mills* und *A. T. Akers*, ebenda **127**, 2475 (1925).

⁵⁾ Z. B. bei Acetophenonen: *A. E. Braude* und *E. S. Waight*, Progress in Stereochemistry (*W. Klyne*), Bd. 1, S. 144, Butterworths Scientific Publications, London 1954.



9

10: R = COCH₃11: R = C₂H₅

Wir haben **5** schließlich auch mit dem dem Benzylchlorid analogen, jedoch voluminöseren α -Brommethyl-naphthalin umgesetzt, sind hier aber nur zu einem Monosubstitutionsprodukt (**8**) gelangt. Der Unterschied gegenüber der Benzylierungsreaktion (**7**) ist zweifellos sterisch bedingt, zumal wir von **1** ausgehend keine Substitution der Methylgruppe mit α -Brommethyl-naphthalin erzielen konnten⁶⁾.

Auch die Tatsache, daß sek. Allyl- und Benzylhalogenide nicht reagieren, dürfte vor allem sterische Ursachen haben. So ist es uns z. B. nicht gelungen, **5** mit 3-Bromcyclohexen-(1), 1-Brom-inden oder mit 9-Brom-fluoren umzusetzen (Reaktionsdauer bis zu 3 Tagen). Im letztgenannten Versuch wurde nur ein roter Stoff, wohl Bifluorenylidene-(9.9')⁷⁾ gefaßt, dessen Bildung offenbar schneller als die erwünschte Reaktion vonstatten geht. Diese setzt somit an einem primären Kohlenstoffatom gebundenes Halogen voraus. — Gesättigte primäre Alkylhalogenide reagieren unter unseren Standardbedingungen nicht, da diese wahrscheinlich zu milde sind⁸⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie, danken wir für eine Beihilfe.

Beschreibung der Versuche⁹⁾

A. Alkylierungsversuche an 9.10-Dihydroxy-2-methyl-3-acetyl-6.7-dihydro-benzo[*a*]chinoliniziniumbromid (**1**, X = Br)

9.10-Dibenzyl-oxy-2-phenäthyl-3-acetyl-6.7-dihydro-benzo[*a*]chinolinizinium-bromid (**3**, X = Br): 4.2 g (12 mMol) **1**-Bromid¹⁾, 20 g frisch geglühtes Kaliumcarbonat und 9.0 g (~70 mMol) Benzylchlorid werden in 150 ccm Aceton in Gegenwart von 50–100 mg Kaliumjodid unter Feuchtigkeitsausschluß 24 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Filtrieren und Waschen des Rückstands mit Aceton wird die dunkle, grünlich fluoreszierende Lösung i. Vak. eingedampft, das zurückgebliebene Harz mit wenig halbkonz. Bromwasserstoffsäure versetzt, mit Äther überschichtet und nach Durcharbeiten stehengelassen. Am nächsten Morgen werden die abge-

⁶⁾ Auch die phenolischen Hydroxyle reagieren kaum. Man gewinnt 78% **1** zurück.

⁷⁾ J. Thiele und A. Wanscheidt, Liebigs Ann. Chem. **376**, 269 dort S. 278 (1910); G. Wittig und G. Felletschin, ebenda **555**, 133 (1944).

⁸⁾ Vgl. entsprechende Umsetzungen im Einschlußrohr: R. Robinson und J. E. Saxton, J. chem. Soc. [London] **1952**, 976; E. E. P. Hamilton und R. Robinson, ebenda **109**, 1029 (1916); J. W. Armit und R. Robinson, ebenda **121**, 827 (1922); vgl. ferner O. Mumm, Liebigs Ann. Chem. **443**, 272 (1925); G. V. Boyd und A. D. Ezekiel, J. chem. Soc. [London] **C 1967**, 1866, sowie E. N. Shaw in „Pyridine and its Derivatives“ (ed. E. Klingsberg), Teil 2, S. 39, Interscience Publishers, London 1961.

⁹⁾ Die im Metallblock bestimmten Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die UV-Spektren (in Methanol) wurden mit dem selbstregistrierenden Spektralphotometer DK 1 der Firma Beckman Instruments, die IR-Spektren (in KBr) mit dem Perkin-Elmer Modell 21 und die NMR-Spektren mit dem Varian A 60 gemessen.

schiedenen orangebraunen Kristalle (5.5 g = 74% vom Schmp. 198–200°) abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus etwa 200 ccm Methanol (Aktivkohle) umkristallisiert. Nach insgesamt 3 maligem Umlösen 3.9 g (53%) gelbe Quader vom Zers.-P. 225–226°; löslich in Chloroform, schwerlöslich in Äthanol, unlöslich in 2*n* NaOH. Die alkoholische Lösung fluoresziert stark grünblau. Gewichtsverlust nach Trocknen bei 120°/Hochvak. 1.0%.

$C_{37}H_{34}NO_3]Br$ (620.6) Ber. C 71.56 H 5.52 N 2.26 Gef. C 71.6 H 5.53 N 1.90

UV: λ_{max} 470 m μ (log ϵ 2.90 S), 378 (3.19), 297 (3.06), 265 (2.94 S), 235 (3.10 S)¹⁰.

IR: CO 1704/cm (1-Bromid: 1689/cm).

Ein mit 0.7 g 1-Bromid, 880 mg 1-Brommethyl-naphthalin¹¹), 2 g Kaliumcarbonat und 25 ccm absol. Aceton analog durchgeführter Ansatz (48 Stdn.) ergab nach Auskochen des Kaliumcarbonat-Rückstands mit Methanol/Chloroform (1 : 1) nur die 1-Anhydrobase, die mit Bromwasserstoffsäure in 0.55 g (78%) 1-Bromid vom Schmp. 221–223° überging. Nach Umlösen aus wäbr. Äthanol 0.35 g vom Zers.-P. 280–282° (Lit.¹⁾: 285–286°). Dünnschichtchromatogramm wie bei 1 (Kieselgel HF 254, Merck; n-Butanol/Aceton/Wasser/Eisessig 40 : 20 : 20 : 0.3; im UV keine Fluoreszenz).

B. Alkylierungsversuche an 9.10-Dihydroxy- oder -dimethoxy-2-methyl-3-äthyl-6.7-dihydrobenzo[a]chinolinizinium-Salzen (4 und 5)

Die Clemmensen-Reduktion von 15.2 g 1-Anhydrobase in 125 ccm konz. Salzsäure und 25 ccm Wasser wurde nach Zugabe von 3 Tropfen n-Octanol diesmal in Gegenwart von nur 25 g amalgamierten Zinkspänen durchgeführt (6 Stdn. mit stündl. Zugabe von 20 ccm konz. Salzsäure). Aus der dekantierten Lösung kristallisierten dann unmittelbar 8.5 g (52%) 4-Chlorid vom Zers.-P. 292–293°. Die gegenüber unseren früheren Versuchen geringeren Zinkmengen lassen die Bildung von Zinkdoppelsalzen vermeiden.

Die Methylierung von 4 (4.0 g Chlorid) wird zweckmäßig mit 10proz. Kaliumhydroxid (30 ccm) unter Zutropfen von 3 ccm Dimethylsulfat (1 Stde.; Temp. <40°) bewerkstelligt. Nach einer weiteren Stde. und anschließend 1/2stdg. Erhitzen auf etwa 90° wird mit Chloroform extrahiert, dieses mit 2*n* H₂SO₄ ausgezogen und mit NaClO₄ das 5-Perchlorat gefällt: 4.0 g, nach Umlösen aus 70proz. Äthanol 3.6 g (70%) hellgelbe Nadeln vom Zers.-P. 235 bis 236°. Ausb. bei Verwendung von NaOH knapp 50%¹¹).

IR: Im 6 μ -Bereich vier scharfe Banden zunehmender Intensität bei 1634, 1605, 1553, 1504/cm, anschließend bis etwa 1200/cm eine Serie von 7–8 Banden, die stärkste bei 1258/cm. Annähernd die gleichen Banden werden auch beim 4-Chlorid beobachtet, das noch eine zusätzliche intensive Absorption bei 891/cm aufweist.

9.10-Dimethoxy-3-äthyl-2-[1-allyl-buten-(3)-yl]-6.7-dihydro-benzo[a]chinolinizinium-perchlorat (6, X = ClO₄): 383 mg (1 mMol) 5-Perchlorat, 1.0 g Allylbromid (~10 mMol), 50–100 mg Kaliumjodid und 1.5 g geglühtes Kaliumcarbonat kocht man 24 Stdn. in 25 ccm trockenem Aceton, arbeitet dann wie bei 7 (s. unten) auf und reinigt das braune, in wenig Chloroform gelöste 6-Perchlorat durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel). Nach Umlösen aus n-Butanol 127 mg (28%) hellgelbe Quader vom Schmp. 147–148°. Löslich in Chloroform, schwerlöslich in Äthanol, unlöslich in 2*n* NaOH.

$C_{24}H_{30}NO_2]ClO_4$ (464.2) Ber. C 62.09 H 6.51 N 3.03 Gef. C 62.61 H 6.65 N 3.49

UV: λ_{max} 356 m μ (log ϵ 3.98), 282 (4.06), 255 (3.77 S), 233 (4.02 S), 225 (4.06 S).

IR (6 μ -Bereich): 1629, 1605, 1546 und 1502, ferner 1255, 1020, 926 (Schwerpunkt von Doppelbande), 865, 808/cm.

¹⁰) „S“ Abkürzung für „Schulter“.

¹¹) Organikum, 5. Aufl., S. 156, VEB-Verlag der Wissenschaften, Berlin 1965.

9.10-Dimethoxy-3-äthyl-2-[2-phenyl-1-benzyl-äthyl]-6.7-dihydro-benzo[a]chinolizinium-perchlorat (7, X = ClO₄): 1.92 g (5 mMol) 5-Perchlorat, 8.0 g Kaliumcarbonat, 2.0 g (~15 mMol) Benzylchlorid und wenig Kaliumjodid werden in 50 ccm Aceton 24 Stdn. gekocht. Die zunächst dunkelbraune, grünblau fluoreszierende Lösung hellt sich ein wenig auf. Man filtriert sie noch heiß, wäscht den Rückstand mit Aceton und dampft die Lösung ein. Das zurückgebliebene dunkle Harz kristallisiert mit 10proz. Perchlorsäure: Nach Digerieren mit Äther 2.3 g (82%) hellgelbe, lattenförmige Kristalle vom Schmp. 193–195°, nach Umlösen aus Äthanol/Wasser 199–200°. Löslich in Chloroform, schwerlöslich in Äthanol und Wasser, unlöslich in 2n NaOH. Die gelben Lösungen fluoreszieren intensiv grün.

C₃₂H₃₄NO₂ClO₄ (564.1) Ber. C 68.13 H 6.07 N 2.48 Gef. C 68.0 H 6.07 N 2.3

UV: λ_{max} 357 mμ (log ε 4.17), 285 (4.26), 270 (4.14 S), 227 (4.21 S), 209 (4.67).

IR (6–10μ-Bereich): 1623, 1600, 1541, 1497 . . . 1253, 1215, 1020 und ClO₄-Bande bei 1080/cm.

9.10-Dimethoxy-3-äthyl-2-[2-phenyl-1-benzyl-äthyl]-1.6.7.11b-tetrahydro-4H-benzo[a]chinolizin-hydroperchlorat (9 · HClO₄): 1.0 g 7-Perchlorat löst man in 80 ccm Methanol und 10 ccm Wasser. In der Siedehitze (3 Stdn.) trägt man in kleinen Anteilen 2.0 g Natriumborhydrid ein. Die zunächst gelbe, grün fluoreszierende Lösung wird allmählich rötlich, dann farblos und trüb. Man filtriert nach Erkalten, dampft i. Vak. ein, teigt den Rückstand mit Wasser an und extrahiert die Suspension mit Chloroform. Das nach Trocknen des Auszugs mit Natriumsulfat und Eindampfen erhaltene zähe Öl wird beim Anreiben mit 10proz. Perchlorsäure kristallin: Farblose Prismen, die bei 95° sintern und ab 100° schmelzen (aus Äthanol). Dünnschichtchromatographisch einheitlich. Gewichtsverlust nach Trocknen bei 80°/Hochvak. 1.7% (ber. für 1/2 H₂O 1.6%).

C₃₂H₃₈NO₂ClO₄ · 1/2 H₂O (567.2) Ber. C 66.59 H 6.64 N 2.43 Gef. C 66.70 H 6.73 N 2.32

UV: λ_{max} 282 mμ (log ε 3.64), 232 (3.83 S), 212 (4.30).

IR: 1613, 1517, 1259/cm.

9.10-Dimethoxy-3-äthyl-2-[2-(naphthyl-(1))-äthyl]-6.7-dihydro-benzo[a]chinolizinium-perchlorat (8, X = ClO₄): 566 mg (1.5 mMol) 5-Perchlorat, 800 mg (3.6 mMol) 1-Brommethyl-naphthalin, 2 g frisch geglühtes Kaliumcarbonat und 50–100 mg Kaliumjodid kocht man 48 Stdn. in 25 ccm trockenem n-Butanon. Die filtrierte, dunkelbraune, grün fluoreszierende Lösung wird i. Vak. eingedampft, ihr harziger Rückstand mit 10proz. Perchlorsäure durchgearbeitet und das abgeschiedene Perchlorat am nächsten Morgen durch Dekantieren isoliert. Nach präparativer Schichtchromatographie an Kieselgel (Lösen in Chloroform und Entwickeln mit n-Butanol/Aceton/Wasser/Eisessig 40:20:20:0.3) hellgelb-grüne, lattenförmige Kristalle vom Schmp. 224–225° (180 mg = 23% nach Umlösen aus Äthanol).

C₂₉H₃₀NO₂ClO₄ (524.0) Ber. C 66.47 H 5.77 N 2.67 Gef. C 66.30 H 5.39 N 1.82

UV: λ_{max} 362 mμ (log ε 4.00), 312 (4.09 S), 282 (4.12), 216 (4.62).

IR (6μ-Bereich): 1626, 1603, 1541 und 1504/cm.

Zur Umsetzung des 5-Perchlorats (1 mMol) mit 3-Brom-cyclohexen-(1)¹¹, (±)-1-Brominden¹² oder 9-Brom-fluoren⁷⁾ (je 3–4 mMol) wurden die Komponenten in 25 ccm Aceton bei Gegenwart von 2 g Kaliumcarbonat 3 Tage gekocht, die filtrierten Lösungen eingedampft und der Rückstand mit Perchlorsäure angerieben. Das über Nacht abgeschiedene Perchlorat reinigte man zunächst mit Äther und dann durch Dünnschichtchromatographie seiner trockenen Chloroformlösung. In keinem Fall konnte ein Kondensationsprodukt gefaßt werden.

¹²⁾ N. P. Buu-Hoi, Liebigs Ann. Chem. 556, 1 (1944).