

Nicolae Bărbulescu, Franz Potmischil<sup>1)</sup> und Gheorghe Bădiță

Darstellung und Untersuchung der Hydroacridine, VIII<sup>2)</sup>

## Synthese und Struktur von 9-[Pyridyl-(4)]- und 9-[Pyridyl-(3)]-*symm*-octahydroacridin

Aus dem Organisch-Chemischen Laboratorium der Universität Bukarest, Rumänien

(Eingegangen am 30. Juni 1970)

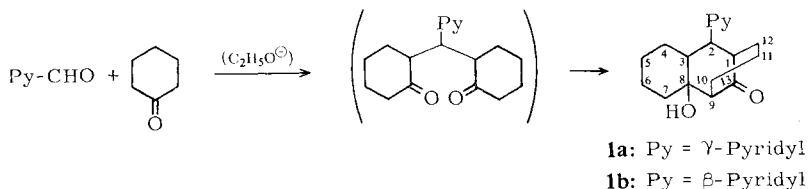
Durch Kondensation von  $\gamma$ - bzw.  $\beta$ -Pyridinaldehyd mit Cyclohexanon werden die tricyclischen Ketole **1a** und **1b** erhalten. Deren Oxime **2** ergeben durch thermische Zersetzung die entsprechenden 9-Pyridyl-*symm*-octahydroacridine (**3**). Die NMR-Spektren der dargestellten Verbindungen werden besprochen.

### Synthesis and Investigation of Hydroacridines, VIII<sup>2)</sup>

#### Synthesis and Structure of 9-(4-Pyridyl)- and 9-(3-Pyridyl)-*symm*-octahydroacridine

By condensation of  $\gamma$ - and  $\beta$ -pyridinealdehyde with cyclohexanone, the tricyclic ketols **1a** and **1b** are obtained. Their oximes **2** give by thermal decomposition the corresponding 9-pyridyl-*symm*-octahydroacridines (**3**). The n. m. r. spectra are discussed.

Die Kondensation des  $\gamma$ - und  $\beta$ -Pyridinaldehyds mit Cyclohexanon führt — ähnlich wie die der aliphatischen<sup>3)</sup> und aromatischen<sup>4)</sup> Aldehyde — zu den tricyclischen Ketolen **1**:



Das entsprechende Kondensationsprodukt von  $\alpha$ -Pyridinaldehyd ist unter ähnlichen Bedingungen nicht zugänglich.

<sup>1)</sup> Teil der vorgesehenen Dissertat. F. Potmischil, Univ. Bukarest.

<sup>2)</sup> VII. Mitteil.: N. Bărbulescu und F. Potmischil, Rev. roum. Chim. **15**, 1601 (1970).

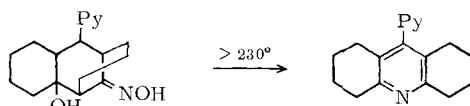
<sup>3)</sup> N. Bărbulescu, An. Univ. „C. I. Parhon“ București, Șer. Stiinț. Naturii **1957**, 101, C. **135**, 17—0875 (1964); Em. Bărbulescu, N. Bărbulescu und M. N. Tilitschenko, Rev. Chim. [Bukarest] **12**, 631 (1961), C. A. **57**, 16424a (1962); L. Ivan und N. Bărbulescu, An. Univ. București, Ser. Stiinț. Naturii **1963**, 155, C. A. **65**, 2145f (1966).

<sup>4)</sup> M. N. Tilitschenko und V. G. Khartschenko, Ber. Akad. Wiss. UdSSR **110**, 226 (1956), C. A. **51**, 5037e (1957).

Die Methojodide der Verbindungen **1** verhalten sich recht verschieden: das von **1a** weist einen scharfen Schmelzpunkt auf, während **1b** mit Methyljodid nur ein unreines harziges Produkt liefert.

Einen ähnlichen Unterschied der Kristallisationsfähigkeit zeigen auch die Oxime **2a** und **2b**. Diese entstehen jedoch in gleich guten Ausbeuten und schon analysenrein. Die in den NMR-Spektren der Oxime im Bereich  $\delta$  10 erscheinenden (dem  $=N-OH$ -Proton entsprechenden) beiden Singulets zeigen, daß ein Gemisch der *syn*- und *anti*-Isomeren vorliegt, was die unscharfen Schmelzpunkte erklärt. Aus dem Intensitätsverhältnis dieser Singulets folgt für beide Fälle ein *syn*:*anti*-Verhältnis von annähernd 1:1.

Oberhalb ca.  $230^\circ$  erleiden die Oxime **2** Zersetzung<sup>5)</sup> zu den 9-Pyridyl-*symm*-octahydroacridinen **3a** bzw. **3b**:



	Py	
<b>2a</b>	$\gamma$ -Pyridyl	<b>3a</b>
<b>2b</b>	$\beta$ -Pyridyl	<b>3b</b>

## Diskussion der NMR-Spektren

Aus dem Vergleich der chemischen Verschiebungen der Methylen-Protonen von **3a** und **3b** mit denen der Methylen-Protonen von *symm*-Octahydroacridin (**4**), *N*-Methyl-*symm*-octahydroacridiniumperchlorat (**5**) und *N*-Phenyl-*symm*-octahydroacridiniumperchlorat (**6**) können die Zuordnungen der Signale (Tab. 1) abgeleitet werden.

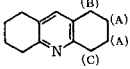
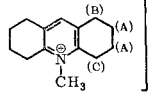
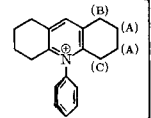
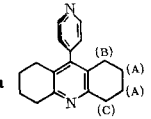
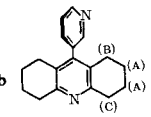
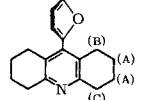
Die abschirmende Wirkung des Pyridinsubstituenten auf die Methylen-Protonen B in **3a** und **3b** (ganz ähnlich wie die des Benzolkerns auf die Protonen C in **6**), weist auf eine sterische Hinderung hin, wonach der Pyridinsubstituent und der Octahydroacridin-Kern gegeneinander rechtwinklig verdreht sind.

Gleiches ist für den Furan- und Octahydroacridin-Kern von 9-[Furyl-(2)]-*symm*-octahydroacridin (**7**) gültig.

Die NMR-Spektren der Heterocyclen-Protonen von **1**–**3** und **7** sind in Tab. 2 angegeben.

<sup>5)</sup> Diese thermische Zersetzungsreaktion wurde bereits an anderen Oximen der Reihe näher untersucht: N. Bărbulescu, Gh. Bădiță und M. N. Tilitschenko, J. allg. Chem. (russ.) **33**, 4027 (1963), C. A. **60**, 9244e (1964).





Tab. 1. Zuordnungen und chemische Verschiebungen ( $\delta$  ppm, TMS int.)<sup>a)</sup> der NMR-Signale der Methylen-Protonen von *symm*-Octahydroacridin (**4**) und einigen seiner Abkömmlinge

Verbindung	Zuordnung und Verschiebung (A) (B) (C)			Solvens	Lit.
<b>4</b> 	1.7	2.6	2.6	CCl <sub>4</sub>	6)
<b>5</b>  } ClO <sub>4</sub> <sup>⊖</sup>	1.89	2.95	2.95	CDCl <sub>3</sub>	2)
<b>6</b>  } ClO <sub>4</sub> <sup>⊖</sup>	1.83	2.96	2.46	CDCl <sub>3</sub>	2)
<b>3a</b> 	1.75	2.25	2.83	CCl <sub>4</sub>	—
<b>3b</b> 	1.75	2.25	2.81	CCl <sub>4</sub>	—
<b>7</b> 	1.79	2.57	2.93	CDCl <sub>3</sub>	—

a) Sämtliche Spektren wurden mit einem Gerät Varian A-60A aufgenommen. Die angegebenen chemischen Verschiebungen entsprechen den geschätzten Zentren der Multiplets.

6) N. Bărbulescu und Lucia Ivan, An. Univ. București, Ser. Stiinț. Naturii **1966**, 47, C. A. **70**, 87130i (1969).

Tab. 2. Chemische Verschiebungen ( $\delta$  ppm, TMS int.) und Kopplungskonstanten der Heterocyclus-Protonen in den Verbindungen 1–3 und 7

Heterocyclus	Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten	Solvens	Gerät
	(von 1a) $H_A, H_A'$ : 8.89 $H_B, H_B'$ : 8.15 $H_C$ : 4.3 $J_{AB} = J_{A'B'} = 6$ Hz	DMSO- $d_6$	a)
	(in 1a) $H_A, H_A'$ : 8.52 $H_B, H_B'$ : 7.15 $J_{AB} = J_{A'B'} = 4.75$ Hz	CDCl <sub>3</sub>	b)
	(in 2a) $H_A, H_A'$ : 8.52 (kompliziertes, breites Multipllett) $H_B, H_B'$ : 7.27 (kompliziertes Multipllett)	DMSO- $d_6$	a)
	(in 3a) $H_A, H_A'$ : 8.62 $H_B, H_B'$ : 6.99 $J_{AB} = J_{A'B'} = 4.5$ Hz	CCl <sub>4</sub>	b)
	(in 1b): $H_X, H_Y$ : 8.47 $H_A$ : 7.76; $J_{AB} = 8$ Hz $H_B$ : 7.39; $S_{BX} = 4.5$ Hz	DMSO- $d_6$	a)
	(in 2b) $H_X, H_Y$ : 8.42 $H_A$ : 7.64; $J_{AB} = 7.5$ Hz $H_B$ : 7.34; $S_{BX} = 5$ Hz	DMSO- $d_6$	a)
	(in 3b) $H_X$ : 8.52 (kompliziertes Multipllett, teilweise mit $H_Y$ überdeckt) $H_Y$ : 8.31 (kompliziertes Multipllett) $H_A, H_B$ : (schmales Multipllett)	CCl <sub>4</sub>	b)
	(in 7) $H_X$ : 7.53; $J_{AX} = 1.77$ Hz $H_A$ : 6.51; $J_{AB} = 3.25$ Hz $H_B$ : 6.33; $J_{BX} = 0.73$ Hz	CDCl <sub>3</sub>	b)

a) 60-MHz-Spektrometer „Perkin-Elmer“.

b) 60-MHz-Spektrometer „Varian A-60A“.

## Beschreibung der Versuche

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden, wenn nicht anders vermerkt, mit dem Heitzschmikroskop „Boetius“ bestimmt. Die IR-Spektren wurden mit dem Gitterspektrometer Modell III G, der Firma „Leitz“-Wetzlar aufgenommen.

8-Hydroxy-2-(*pyridyl*-(4))-tricyclo[7.3.1.0<sup>3,8</sup>]tridecanon-(13) (1a): Ein Gemisch von 60 g (0.6 Mol) Cyclohexanon und 30 ccm äthanol.  $n$  C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa wurde auf dem Wasserbad (unter Rückfluß) in 1 Stde. tropfenweise mit 21.5 g (0.2 Mol)  $\gamma$ -Pyridinaldehyd versetzt. Nach 48 Stdn. bei Raumtemp. wurde der Alkohol und das überschüss. Cyclohexanon abdestilliert. Der Rückstand bildete gelbe Kristalle (Rohschmp. 200–205°), die in heißem Benzol gelöst und mit Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> entfärbt wurden. Beim Abkühlen fielen farblose, glänzende Kristalle, die i. Vak. bei 80° unter Mattwerden Benzol freigaben: Ausb. 31 g (54%). Schmp. (im Röhrchen) 216–218°. IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1713,  $\nu_{OH}$  3440/cm.

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (285.4) Ber. C 75.78 H 8.12 N 4.92 Gef. C 75.60 H 8.18 N 5.02

Pikrat (aus Methanol): Schmp. (im Röhrchen) 200–201°.

Methojodid: Schmp. (im Röhrchen) 227–228°.

*8-Hydroxy-2-(pyridyl-(3))-tricyclo[7.3.1.0<sup>3,8</sup>]tridecanon-(13) (1b)*: 60 g Cyclohexanon und 21.5 g  $\beta$ -Pyridinaldehyd wurden kondensiert, wie für **1a** angegeben. Nach Abziehen des Alkohols und überschüss. Cyclohexanons wurde der viskose Rückstand in kalter ( $\sim 10^\circ$ ) 10proz. Salzsäure gelöst. Die braune Lösung, mit Kohle entfärbt und mit festem Natriumhydroxid im Überschuß alkalisiert, gab 6.3 g (11%) rohes **1b** als gelbes Pulver. Rekristallisation durch Lösen in siedendem Äthanol, nach Erkalten Äther-Zugabe und Kühlen (Salz/Eis-Mischung) ergab farblose, feine Kristalle, Schmp.  $175-177^\circ$ . IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1713,  $\nu_{OH}$  3457/cm.

$C_{18}H_{23}NO_2$  (285.4) Ber. N 4.92 Gef. N 5.13

*Pikrat* (aus Methanol): Schmp. (im Röhrchen)  $208-209^\circ$ .

*8-Hydroxy-2-(pyridyl-(4))-tricyclo[7.3.1.0<sup>3,8</sup>]tridecanon-(13)-oxim (2a)*: 2.85 g (10 mMol) *Ketol 1a* in 42 ccm Äthanol und 20 ccm Wasser, wurden mit 1 g (14 mMol)  $NH_2OH \cdot HCl$  und 1.5 g (17 mMol)  $NaHCO_3$  2 Stdn. auf dem Wasserbad (unter Rückfluß) erwärmt. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde der organische Teil des Rückstandes wiederholt mit (insgesamt 350 ccm) warmem Äther herausgelöst. Die vereinigten äther. Extrakte wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und der Äther entfernt: 2.77 g (92%) Rohoxim, Schmp.  $103-115^\circ$ ; aus Äthanol/Aceton/Wasser 1.5 g mit Schmp.  $124-127^\circ$ .

$C_{18}H_{24}N_2O_2$  (300.4) Ber. N 9.32 Gef. N 9.16

*8-Hydroxy-2-(pyridyl-(3))-tricyclo[7.3.1.0<sup>3,8</sup>]tridecanon-(13)-oxim (2b)*: Mit 3.52 g *Ketol 1b*, 1.23 g  $NH_2OH \cdot HCl$  und 1.84 g  $NaHCO_3$  wurde wie vorstehend verfahren. Nach Entfernen des Äthers wurde das Rohoxim als blaßgelber, viskoser Rückstand erhalten; i. Vak. gab es, als harziger Schaum erstarrend, restliches Lösungsmittel frei. Ausb. quantitativ; Kristallisation gelang nicht. Erweich.-P.  $85-105^\circ$ .

$C_{18}H_{24}N_2O_2$  (300.4) Ber. N 9.32 Gef. N 9.12

*9-[Pyridyl-(4)]-symm-octahydroacidin (3a)*: 2.41 g *Rohoxim 2a* wurden am Lufterkühler im Ölbad allmählich bis  $260^\circ$  (Badtemp.) erwärmt. Nach Erkalten wurde das entstandene Wasser i. Vak. entfernt. Rohausb. 2.03 g (95%). Die bräunlichen Kristalle wurden in Aceton gelöst und über  $Al_2O_3$  chromatographiert (Säulenfüllung  $\varnothing 2 \text{ cm} \times 30 \text{ cm}$ ). Aus der farblosen Fraktion wurden durch Wasserzugabe 0.82 g (38%) feine, silbern schimmernde Schuppen gefällt; Schmp.  $147-148^\circ$  (Subl.).

$C_{18}H_{20}N_2$  (264.4) Ber. N 10.59 Gef. N 10.79

*Dipikrat* (aus Methanol): Schmp.  $253-254^\circ$ . (Im Röhrchen tritt ab  $240^\circ$  Dunkelfärbung ein.)

$C_{18}H_{22}N_2[2C_6H_2N_3O_7]$  (722.6) Ber. N 15.49 Gef. N 15.51

*9-[Pyridyl-(3)]-symm-octahydroacidin (3b)*: Mit 2.8 g *Rohoxim 2b* wurde wie mit **2a** verfahren und das Rohprodukt in quantitativer Ausb. erhalten. Nach chromatographischer Reinigung 1.41 g (57%), Schmp.  $140-141^\circ$ .

$C_{18}H_{20}N_2$  (264.4) Ber. N 10.59 Gef. N 10.67

*Dipikrat* (aus Methanol): Schmp.  $130^\circ$  (im Röhrchen, mit Sintern bei  $125^\circ$ ).

$C_{18}H_{22}N_2[2C_6H_2N_3O_7]$  (722.6) Ber. N 15.49 Gef. N 15.09

Die Synthese von *9-(Furyl-(2))-symm-octahydroacidin (7)* (ebenfalls durch Pyrolyse des entsprechenden *Ketoloxims*) wurde bereits an anderer Stelle<sup>7)</sup> beschrieben.

<sup>7)</sup> F. Potmischil, Diplomarbeit, Chemische Fakultät der Univ. Bukarest, 1963; Lucia Ivan, Dissertat., Univ. Bukarest, 1968.