

Alkylierung ambidenter Heterocyclen-Anionen, V<sup>2)</sup>

Umlagerung von Heterocyclen, III<sup>3)</sup>

## Zur Alkylierung des 4-Hydroxy-2-chinolons

Thomas Kappe\*, Peter F. Fritz<sup>1)</sup> und Erich Ziegler

Institut für Organische Chemie der Universität Graz,  
A-8010 Graz, Österreich, Heinrichstraße 28

Eingegangen am 18. Januar 1973

Durch Alkylierung der 4-Hydroxy-2-chinolone **1** und **7** mit Allylbromid entstehen die Verbindungen **2**, **3**, **4**, **5** und **8**. Die Substanzen **3**, **4** und **8** werden sowohl durch direkte C-Alkylierung als auch durch Claisen-Umlagerung der entsprechenden Allyläther gebildet. — Das 3-Allylderivat **3** cyclisiert in HBr/AcOH zum linearen Furochinolon **9**, welches sich beim Erhitzen in das angulare Derivat **11** umlagert, das auch durch Thermolyse von **3** zugänglich ist. **11** und **9** lassen sich oberhalb 200°C an Pd/C zu **12** dehydrieren. Die Tetrahydrochinolindione **4** und **8** reagieren in HBr/AcOH zu **15** bzw. **17**. Durch katalytische Hydrierung von **4** an Pd entstehen **14** und **16**; aus **8** entsteht hierbei **18**. In Gegenwart von Na-Acetat erfolgt jedoch zum Teil unter Hydrogenolyse der C—C-Bindung in **4** und **8** die Bildung von **6** bzw. **7**.

### Alkylation of Ambident Heterocyclic Anions, V<sup>2)</sup>

### Rearrangement Reactions of Heterocyclic Compounds, III<sup>3)</sup>

#### The Alkylation of 4-Hydroxy-2-quinolone

Alkylation of the 4-hydroxy-2-quinolones **1** and **7** with allyl bromide yields **2**, **3**, **4**, **5**, and **8**. Compounds **3**, **4**, and **8** are formed both by direct C-alkylation and by Claisen-rearrangement of the corresponding allyl ethers. — The 3-allyl derivative **3** undergoes cyclisation in HBr/AcOH to give the linear furoquinolone **9**, which is rearranged at higher temperature to the angular derivative **11**. Compound **11** is also obtained by thermolysis of **3**. Dehydrogenation of **11** or **9** on Pd/C above 200°C yields **12**. The tetrahydroquinolindiones **4** and **8** react in HBr/AcOH to give **15** and **17**, resp. The catalytic hydrogenation of **4** on a Pd-catalyst produces **14** and **16**; in the same way **18** is obtained from **8**. However, in the presence of sodium acetate partial hydrogenolysis of the C—C bond in compounds **4** and **8** occurs, leading to the formation of **6** and **7**.

Über die Alkylierung des 4-Hydroxycarbestyrils mit einer Reihe von Alkylhalogeniden haben wir vor einiger Zeit berichtet, wobei vor allem die Lösungsmittelabhängigkeit von O- und C-Alkylierung untersucht wurde<sup>4)</sup>. Allylderivate des 4-Hydroxy-2-chinolons bean-

<sup>1)</sup> Aus der Dissertation P. F. Fritz, Univ. Graz 1969.

<sup>2)</sup> IV. Mitteil.: Th. Kappe, P. F. Fritz und E. Ziegler, Monatsh. Chem. **102**, 412 (1971).

<sup>3)</sup> <sup>3a)</sup> II. Mitteil.: Th. Kappe und G. Nöhhammer, Monatsh. Chem. **103**, 649 (1972). — <sup>3b)</sup> G. Nöhhammer, Dissertation, Univ. Graz 1971, S. 32ff.

<sup>4)</sup> <sup>4a)</sup> Th. Kappe und E. Ziegler, Monatsh. Chem. **99**, 1943 (1968). — <sup>4b)</sup> Th. Kappe, H. Sterk und E. Ziegler, ebenda **99**, 1950 (1968). — <sup>4c)</sup> Th. Kappe und E. Ziegler, Synthesis **1969**, 74.

sprechen ein besonderes Interesse, da einige Abkömmlinge in der Natur vorkommen (z. B. die  $\gamma,\gamma$ -Dimethylallyl-Derivate)<sup>5-8</sup>). Ferner dienen sie als Zwischenprodukte für Synthesen in der Reihe der Pyrano- und Furo-chinolin-Alkaloide<sup>7-9</sup>). Die Alkylierung des unsubstituierten 4-Hydroxy-2-chinolons (**1**) mit Allylbromid ist bisher nicht untersucht worden (offenbar weil entsprechende Naturstoffe nicht bekannt sind). Im folgenden wird deshalb über systematische Untersuchungen zur Allylierung von **1** und über die Reaktionen der dabei erhaltenen Produkte berichtet.

## 1. Allylierungen und Claisen-Umlagerungen

Die Alkylierung des 4-Hydroxy-2-chinolons (**1**) in DMF in Gegenwart von  $K_2CO_3$  bei Temperaturen um  $100^\circ C$  liefert fast ausschließlich die entsprechenden *O*-Alkylderivate<sup>4</sup>). Der Allylierung von **1** mit Allylbromid folgt unter diesen Bedingungen bereits die Claisen-Umlagerung. 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) geht in DMF bei  $90^\circ C$  in 3 Stunden zu 15% in 3-Allyl-4-hydroxy-2-chinolon (**3**) über. Dementsprechend besteht das Reaktionsgemisch einer Umsetzung äquimolarer Mengen **1** und Allylbromid (3 h in DMF) aus einer Reihe von Verbindungen: 15% nicht umgesetztes **1**, 13% *C*-Allylderivat **3**, 10% *C,C*-Diallylprodukt **4** und nur 37% 4-Allyläther **2**. Die Ausbeute an **2** läßt sich jedoch auf 65% steigern, wenn man unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen einen 1,5-fachen Überschuß an Allylbromid verwendet; es läßt sich nun keine Ausgangssubstanz **1** mehr nachweisen, doch können noch 6% **3** und 20% **4** isoliert werden.

Erhitzt man das in wäßrigen Alkalien unlösliche 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in DMF unter Rückfluß, so tritt im Verlauf einer Stunde vollständige Claisen-Umlagerung zum laugenlöslichen 3-Allyl-4-hydroxy-2-chinolon (**3**) ein. Dessen Struktur ergibt sich eindeutig durch katalytische Hydrierung zum bekannten 4-Hydroxy-3-propyl-2-chinolon (**6**)<sup>10</sup>), welches auch durch Erhitzen von Anilin mit Propylmalonester auf  $250^\circ C$  zu erhalten ist.

Erneute Einwirkung von Allylbromid auf **3** in DMF bei  $90^\circ C$  liefert ausschließlich 3,3-Diallyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindion (**4**). Auch hier muß primär eine überwiegende<sup>11</sup>) *O*-Alkylierung mit darauffolgender Claisen-Umlagerung angenommen werden. Um diese Umlagerung zu vermeiden, haben wir die Umsetzung in Gegenwart von  $K_2CO_3$  bei  $25^\circ C$  in Aceton durchgeführt. Hierbei entsteht 3-Allyl-4-allyloxy-2-chinolon (**5**) mit ca. 60% Ausbeute neben 30% **4**. Eine Trennung der beiden Substanzen durch Umkristallisation oder präparative Schichtchromatographie gelingt nicht.

<sup>5</sup>) D. Lavie, N. Danieli, R. Weitman und E. Glotter, *Tetrahedron* **24**, 3011 (1968).

<sup>6</sup>) P. Venturella, A. Bellino und F. Piozzi, *Chim. Ind. (Milan)* **51**, 62 (1969), und dort zit. Lit.

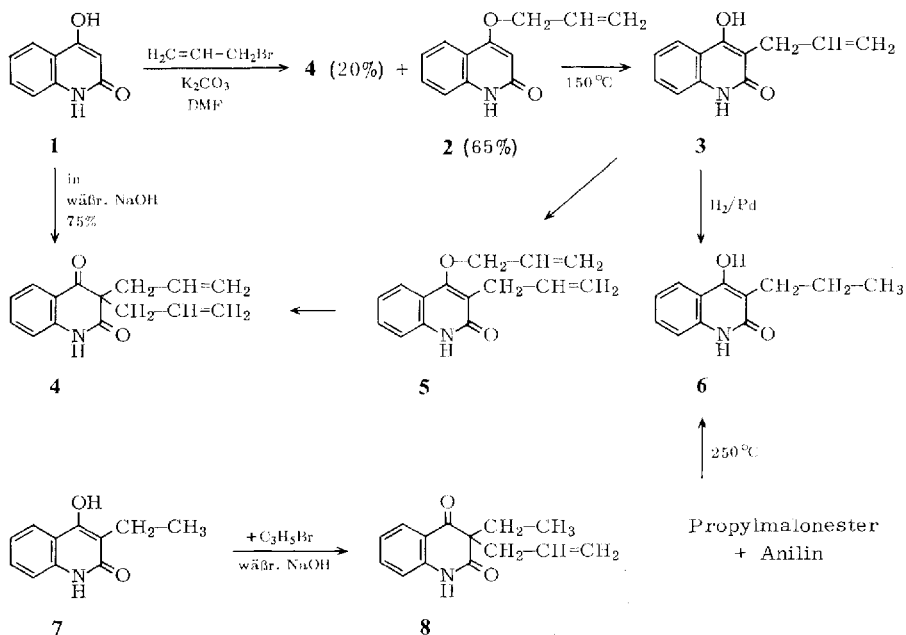
<sup>7</sup>) F. Piozzi, P. Venturella und A. Bellino, *Gazz. Chim. Ital.* **99**, 711 (1969).

<sup>8</sup>) T. R. Chamberlain und M. F. Grundon, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 910.

<sup>9</sup>) H. T. Openshaw in R. H. F. Manske, *The Alkaloids*, Bd. 9, S. 223, Academic Press, New York 1967; vgl. auch l. c. <sup>22</sup>) und <sup>23</sup>).

<sup>10</sup>) J. Reisch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **300**, 533 (1967).

<sup>11</sup>) Zu vergleichen ist hierbei die Benzylierung des 3-Benzyl-4-hydroxy-2-chinolons in DMF, s. Lit. <sup>1a)</sup>.



Die Leichtigkeit, mit der die Umlagerung von **5** nach **4** erfolgt, übertrifft alle bisher bei N-Heterocyclen bekannten Beispiele von Allylumlagerungen. In einer Zusammenfassung über derartige Umlagerungen weist *Thyagarajan*<sup>12)</sup> darauf hin, daß die Umlagerung bei Anwesenheit elektronenspendender Gruppen im Molekül leichter stattfindet. Wie früher gefunden<sup>4a,b)</sup>, haben in 3-Stellung monosubstituierte 4-Hydroxy-2-chinolone eine höhere „Carbanion-Aktivität“<sup>(13)</sup> als das unsubstituierte 4-Hydroxy-2-chinolon (**1**) und stellen demnach auch viel bessere Substrate für eine C,C-Dialkylierung dar als **1**. Hierin dürfte auch der Grund für die Tatsache liegen, daß die Umlagerung von **5** → **4** wesentlich leichter erfolgt als die von **2** → **3**.

Eine weitere Möglichkeit zur Gewinnung des 3,3-Diallyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindions (**4**) besteht in der direkten C,C-Dialkylierung von **1** mit Allylbromid in wäßriger Natronlauge bei  $40^\circ\text{C}$ . Bei einem Molverhältnis von 1:2.5 entsteht **4** mit 75% Ausbeute neben 5% Äther **2** und 6% 3-Allylverbindung **3**. Letztere läßt sich infolge ihrer Laugenlöslichkeit leicht isolieren, während Äther und C,C-Disubstitutionsprodukt wegen der guten Löslichkeit der Dioxoverbindung in allen organischen Lösungsmitteln nur mit Hilfe der Säulenchromatographie getrennt werden können. Bei Anwendung äquimolarer Mengen Carbostyryl und Allylbromid entstehen nur ca. 5% Monoallylverbindung **3** neben 35% **4**. Dieses Ergebnis bestätigt wieder die bereits erwähnte höhere „Carbanion-Aktivität“ 3-substituierter Carbostyryle gegenüber dem unsubstituierten **1**.

<sup>12)</sup> B. S. Thyagarajan in A. R. Katritzky, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Bd. 8, S. 143, Academic Press, New York und London 1965.

<sup>13)</sup> Chr. Reichardt, *Lösungsmittel-Effekte in der organischen Chemie*, S. 94 ff., Verlag Chemie, Weinheim 1969.

Im Zusammenhang mit dieser Arbeit ist ein Schweizer Patent<sup>14)</sup> von Interesse, welches die Allylierung von 3-Alkyl-4-hydroxy-2-chinolonen in wäßriger Natronlauge und in Gegenwart von Kupferpulver beschreibt, wobei 3-Alkyl-3-allyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindione entstehen. Nach eigenen Versuchen kommt man auch ohne Kupferzusatz in gleich guter Ausbeute durch Reaktion von **7** mit Allylbromid zu **8**, dessen Schmelzpunkt mit dem im Patent angegebenen übereinstimmt.

3,3-Dialkyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindione zeigen im DC eine hellblaue Fluoreszenz, wodurch sie sich zusammen mit dem größeren  $R_F$ -Wert von den Äthern unterscheiden. Sie geben mit wäßrigen Alkalien unter geringer Auflösung eine gelbe Farbreaktion. Besonders charakteristisch für Tetrahydro-2,4-chinolindione ist jedoch ihr IR-Spektrum. Während 4-Hydroxy-2-chinolone und ihre 4-Äther nur eine Amid-Absorption bei  $1650\text{ cm}^{-1}$  zeigen<sup>4b, 15)</sup>, tritt bei den Tetrahydro-2,4-chinolindionen noch eine weitere C=O-Bande bei ca.  $1690$  bis  $1700\text{ cm}^{-1}$  auf (s. Tab. 1).

Tab. 1. IR-Spektren von 3,3-Dialkyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindionen

-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindion	4-C=O $\text{cm}^{-1}$	2-C=O $\text{cm}^{-1}$	Aromat $\text{cm}^{-1}$
3,3-Diallyl- (4)	1690	1660	1610
3-Äthyl-3-allyl- (8)	1690	1655	1610
3,3-Dipropyl- (14)	1690	1650	1610
3-Äthyl-3-propyl- (18)	1690	1655	1600
3-Äthyl-3-(2-hydroxypropyl)- (17)	1680	1655	1610
3,3-Dibenzyl- <sup>4a)</sup>	1690	1655	1605
3,3-Diäthyl- <sup>4b)</sup>	1705	1655	1615

Bemerkenswert scheint noch die Tatsache, daß weder bei der Allylierung in DMF oder Wasser noch bei den *Claisen*-Umlagerungen<sup>16)</sup> die Entstehung von *N*-Allyl-derivaten nachweisbar ist.

## 2. Furochinolone und deren Umlagerung

Voranstehend wurde festgestellt, daß die *Claisen*-Umlagerung des Äthers **2** in DMF bei  $150^\circ\text{C}$  in einer Stunde quantitativ **3** liefert. Verwendet man jedoch das bei Allylumlagerungen häufig benutzte Dimethylanilin und erhitzt darin **2** 30 min unter Rückfluß ( $194^\circ\text{C}$ ), so erhält man nicht **3**, sondern zu 80% das angulare Tetrahydrofuro[3.2-*c*]chinolon **11**. Auch durch Erhitzen von **3** ohne Lösungsmittel auf  $220^\circ\text{C}$  erfolgt die Cyclisierung zu **11** in guter Ausbeute. In siedendem DMF wird **2** bzw. **3** im Verlauf von 3 h erst zu 10% in **11** umgewandelt.

Bereits von *Claisen*<sup>17)</sup> wird die Darstellung von Benzofuranen aus *o*-Allylphenolen durch Erhitzen in HBr/Eisessig beschrieben. Wendet man dieses Verfahren auf das

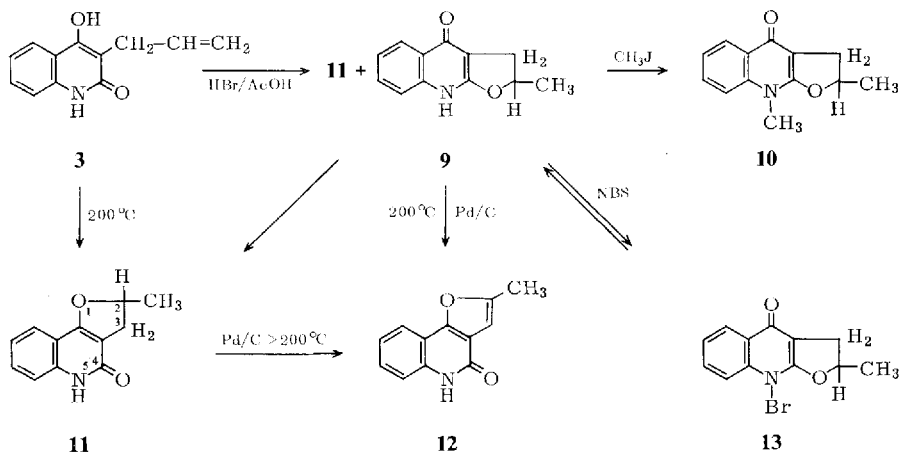
<sup>14)</sup> F. Hoffmann-La Roche u. Co. AG., Schweiz. Pat. 216826 sowie Zusatz-Pat. 221850 und 221851 (alle 1942) [C. A. **42**, 6382 g (1948), **43**, 3472 f (1949), und **43**, 3472 g (1949)].

<sup>15)</sup> H. Sterk und E. Ziegler, Monatsh. Chem. **98**, 100 (1967).

<sup>16)</sup> Vgl. z. B. die in Lit.<sup>12)</sup> angeführten Beispiele.

<sup>17)</sup> L. Claisen und E. Titze, Ber. Deut. Chem. Ges. **58**, 2344 (1926).

3-Allyl-4-hydroxy-2-chinolon (**3**) an, so erhält man zwei isomere Produkte, nämlich das lineare (**9**) und das angulare Furochinolon (**11**); das Mengenverhältnis ist von der Reaktionszeit abhängig (s. Tab. 2).



Tab. 2. Ausbeuten an **9** und **11** aus **3** in Abhängigkeit von der Reaktionsdauer und der verwendeten Säure

Reaktionsmedium	Reaktionszeit (min)	Ausbeuten (%) <sup>a)</sup>	
		<b>11</b>	<b>9</b>
HBr/AcOH (1:1) <sup>b)</sup>	20	15	80
HBr/AcOH (1:1) <sup>b)</sup>	45	30	60
HBr/AcOH (1:1) <sup>b)</sup>	150	45	45
HBr/AcOH (1:1) <sup>b)</sup>	360	65	30
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O (5:2) 180°C	5	80	10
AcOH <sup>b)</sup>	360	keine Reaktion	

<sup>a)</sup> Ausbeuten isolierter Produkte.

<sup>b)</sup> Bei Rückflußtemperatur.

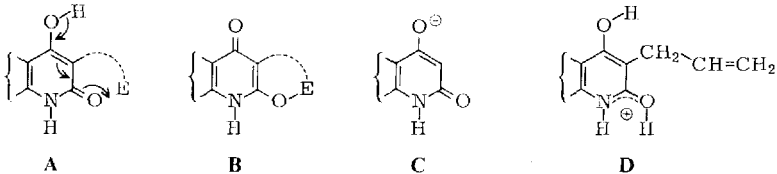
Die lineare Verbindung **9** liegt nach Entfernen der überschüssigen Säuren im Vakuum protoniert vor, ist wasserlöslich und kann so vom angularen **11** getrennt werden; mit Natriumhydrogencarbonat wird **9** ausgefällt. Die Trennung der beiden Isomeren kann auch auf Grund der Löslichkeit von **11** in Aceton bzw. der Unlöslichkeit von **9** in der protonierten Form in diesem Lösungsmittel durchgeführt werden. Eine weitere Trennungsmöglichkeit besteht in den verschiedenen Verhaltensweisen gegenüber wäßriger Natronlauge. Erwartungsgemäß ist **9** darin löslich, während **11** laugenunlöslich ist.

Aus Tab. 2 geht hervor, daß mit steigender Reaktionszeit die Ausbeute an angularem Produkt **11** auf Kosten der linearen Verbindung **9** wächst. Erhitzt man die isolierte, reine Substanz **9** in HBr/Eisessig, so findet man nach den in Tab. 2 angeführten Reaktionszeiten eine genau gleiche Produktverteilung wie bei der Einwirkung von HBr/Eisessig auf **3**. Auch beim Erhitzen von **9** in reinem Eisessig<sup>18)</sup> ergibt sich

<sup>18)</sup> Die Rückflußtemperaturen von Eisessig und HBr/Eisessig (1:1) unterscheiden sich nicht wesentlich: 118 bzw. 125°C.

ziemlich genau das gleiche Verhältnis von **11** : **9** (s. Exper. Teil). Hierbei ist besonders bemerkenswert, daß selbst nach 6stündigem Erhitzen von **3** in Eisessig dieses unverändert zurückgewonnen wird. Ohne Lösungsmittel bzw. in einem inerten Lösungsmittel wie Diphenyläther auf über 200°C erhitzt, lagert sich **9** ebenfalls in kurzer Zeit fast quantitativ in **11** um.

Auf Grund dieser Ergebnisse ist klar, daß **3** mit HBr/Eisessig in kinetisch gesteuerter Reaktion das lineare Furochinolon **9** gibt, während die Bildung von **11** thermodynamisch determiniert ist. Damit weist diese Reaktion große Ähnlichkeit mit der kürzlich<sup>3b)</sup> beschriebenen Reaktion von **1** mit Malonylchloriden auf, bei der zunächst lineare 1-Hydroxypyranol-[2.3-*b*]chinolin-3,10-dione gebildet werden, die sich bei etwa 200°C quantitativ in die entsprechenden angularen Pyronoderivate umlagern. Eine weitere Analogie besteht zu der seit längerem<sup>19)</sup> bekannten Einwirkung von Diazomethan auf **1**, bei der unter kinetischer Kontrolle<sup>20)</sup> primär das 2-Methoxy-4-chinolon entsteht. Verbindungen vom Typ des 4-Hydroxy-2-chinolons können demnach mit elektrophilen Reagenzien E in der in Formel A angedeuteten Weise zu 4-Chinolonderivaten B reagieren, während das Anion des 4-Hydroxy-2-chinolons (C) ausschließlich am Sauerstoff in 4-Stellung bzw. am C-Atom in 3-Stellung angegriffen wird.



Trotz der Analogie zu den beiden genannten Reaktionen<sup>3,19)</sup>, sollte auf Grund der Reaktionsbedingungen jedoch auch eine weitere mechanistische Alternative in Betracht gezogen werden: nämlich der elektrophile Angriff des protonisierten 4-Hydroxy-2-chinolons D<sup>21)</sup> auf die Allyldoppelbindung.

Sowohl lineare als auch angular Pyranochinolone lagern sich nach Clark und Grundon<sup>22)</sup> beim längeren Erhitzen in Säuren bis zu einem bestimmten Gleichgewicht ineinander um, wobei es keine Rolle spielt, ob diese Verbindungen am Stickstoff substituiert sind oder nicht (im Gegensatz zu den noch zu besprechenden *N*-substituierten Furochinolinen wie z. B. **10**). In diesem Gleichgewicht überwiegt stets — gleich, ob man vom angularen oder linearen Produkt ausgeht — das angular Isomere. Erhitzt man jedoch **11** (oder auch **12**) längere Zeit in HBr/Eisessig, so läßt sich die Bildung des entsprechenden linearen Furochinolons nicht einmal qualitativ nachweisen.

Oben wurde bereits darauf hingewiesen, daß **11** nicht, **9** hingegen leicht in wäßrigen Alkalien löslich ist. Es überrascht daher nicht, daß **9** in methanolischer Lösung mit Methyljodid in Gegenwart von *K*-Methylat nahezu quantitativ in die *N*-Methylverbindung **10** übergeführt wird, während **11** selbst bei Anwendung eines Über-

<sup>19)</sup> F. Arndt, L. Ergener und O. Kutlu, Chem. Ber. **86**, 961 (1953).

<sup>20)</sup> R. Gompper in A. R. Katritzky, Advances in Heterocyclic Chemistry, Bd. 2, S. 245 ff., Academic Press, New York und London 1963.

<sup>21)</sup> Der *pK<sub>s</sub>*-Wert des unsubstit. 2-Chinolons beträgt -0.31; **1** sollte noch etwas basischer sein.

<sup>22)</sup> E. A. Clark und M. F. Grundon, J. Chem. Soc. **1964**, 4190.

schusses an Reagenzien und längere Reaktionszeit unter diesen Bedingungen kein *N*-Methylderivat liefert. **10** bleibt beim Erhitzen in HBr/Eisessig unverändert. Dies bestätigt die bereits von *Clark* und *Grundon*<sup>23)</sup> beobachtete Stabilität *N*-substituierter Furochinolone gegenüber Säuren und beweist gleichzeitig den Sitz der Methylgruppe am Stickstoff. Ein mit **10** isomeres 4-Methoxychinolinderivat würde unter diesen Reaktionsbedingungen – wie z. B. vom Dictamin bekannt – glatt gespalten.

Während **11** ohne Schwierigkeiten an Pd/C in Diphenyläther zum Furochinolon **12** dehydriert werden kann, gelingt eine analoge Dehydrierung von **9** zu einem linearen Furochinolon nicht. Die Schwierigkeit liegt in der thermischen Instabilität von **9**. Selbst bei der Durchführung in siedendem Xylol (10 h) verläuft die Umlagerung zu **11** rascher als die Dehydrierung: man erhält 80% **11** neben Spuren von **12**. In Diphenyläther bei 200°C entsteht **12** mit 80% Ausbeute aus **9**.

Auch ein Versuch, **9** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) zu bromieren, um durch anschließende HBr-Abspaltung zu einem linearen Furochinolon zu kommen, gelingt nicht. Mit NBS erhält man eine bromhaltige Verbindung, welche wohl als vinyloges *N*-Brom-amid **13** zu formulieren ist. Hierfür sprechen folgende Befunde: mit *N,N*-Dimethylanilin bei 25°C wird aus **13** die Ausgangsverbindung **9** mit 85% Ausbeute zurückgewonnen, beim Erhitzen in *N,N*-Dimethylanilin dagegen **11** (und nicht **12**) gebildet. Das NMR-Spektrum zeigt alle nicht aciden Protonen und stimmt praktisch (insbesondere was den Dihydrofuro-Ring betrifft) mit dem von **9** überein. Das IR-Spektrum zeigt keine NH-Absorption wie **9**, zeichnet sich jedoch durch zwei Banden bei 1690 und 1650 cm<sup>-1</sup> aus, welche für 4-Chinolone ungewöhnlich sind.

Die IR-Spektren der Verbindungen **9**–**12** sind in Tab. 3 zusammengefaßt. Die Zuordnung erfolgt in Analogie zu den Ergebnissen von *Katritzky* und *Jones*<sup>24)</sup> sowie *Bellamy* und *Rogasch*<sup>25)</sup> über die Spektren von 2- und 4-Pyridonen bzw. Chinolonen, wonach die C=O-Absorption von 4-Pyridonen und 4-Chinolonen bei ca. 1570 cm<sup>-1</sup> und nicht, wie früher angenommen, bei 1630 cm<sup>-1</sup>, liegt. Tatsächlich zeigen auch diese Banden in den Spektren von **9** und **10** die größere Intensität.

Tab. 3. Die IR-Spektren der angularen und linearen Furochinolone **9**–**12**

	C=O (2-Chinolon)	C=C, Aromat		C=O (4-Chinolon)	weitere Banden bis 1400 cm <sup>-1</sup>		
<b>11</b>	1670 s	1630	1610		1500	1470	1440
<b>12</b>	1675 s	1645	1610		1500	1480	1440
			1590				
<b>9</b>		1625		1570 s	1500	1460	1450
<b>10</b>		1630		1585 s	1540	1510	1450

### 3. Hydratisierung, Hydrirung und Hydrogenolyse der Allylverbindungen **4** und **8**

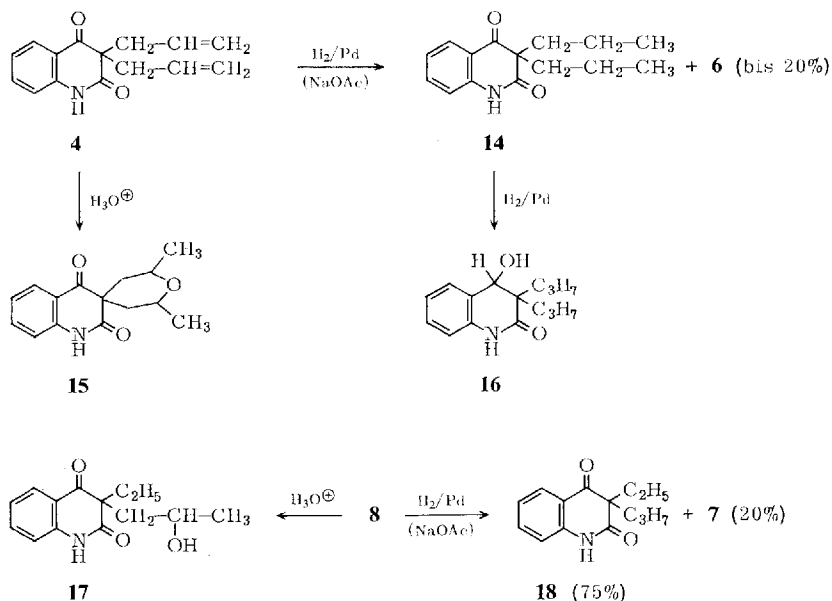
Während 3-Allyl-4-hydroxy-2-chinolon (**3**) thermisch und mit HBr/Eisessig zu Furochinolonen cyclisiert, erweist sich das 3,3-Diallyl-tetrahydro-2,4-chinolindion **4** thermisch relativ stabil, mit 40% HBr in Eisessig reagiert es jedoch mit 60% Ausbeute

<sup>23)</sup> E. A. Clark und M. F. Grundon, J. Chem. Soc. **1964**, 438.

<sup>24)</sup> A. R. Katritzky und R. A. Jones, J. Chem. Soc. **1960**, 2947.

<sup>25)</sup> L. J. Bellamy und P. E. Rogasch, Spectrochim. Acta **16**, 30 (1960).

zum Spiropyran **15**. Dieses ist offenbar durch zweifache Hydratisierung und Wasserabspaltung oder durch Hydratisierung einer Allylgruppe und Addition der zweiten an diese entstanden. Diese Vorstellung über die Bildungsweise von **15** wird dadurch gestützt, daß das 3-Äthyl-3-allyl-tetrahydro-2,4-chinolindion (**8**) unter den gleichen Reaktionsbedingungen zu 75% nach einer „Markownikow-Hydratisierung“ den Isopropylalkohol **17** liefert. Ein Versuch, durch Reaktion von **4** in  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bei  $0^\circ\text{C}$  nur zum mono- oder dihydratisierten Produkt zu gelangen, schlägt fehl: es werden nur 10% **15** isoliert und ca. 80% **4** zurückgewonnen. Auf Grund des NMR-Spektrums liegt **15** in stereoisomeren Formen vor, und zwar überwiegt das Isomere mit äquatorialer Anordnung der Methylgruppen.



Vor einiger Zeit berichteten wir über die unter außergewöhnlich milden Bedingungen verlaufende Hydrogenolyse des 3,3-Dibenzyl- sowie des 3-Äthyl-3-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindions am Pd-Katalysator zum 3-Benzyl- bzw. 3-Äthyl-4-hydroxy-2-chinolon<sup>4c)</sup>. Auf Grund der Ähnlichkeit der von Benzyl- und Allylgruppen ausgeübten Substituenteneinflüsse untersuchten wir die Hydrierung — und gegebenenfalls die Hydrogenolyse — von **4** an Pd/Aktivkohle, obwohl a priori mit einer rascheren Hydrierung der Alkyldoppelbindung zu rechnen war (vgl. hierzu l. c.<sup>26)</sup>). Tatsächlich erhält man nach 2 h in Äthanol fast quantitativ das Dipropylderivat **14**. Verlängert man die Hydrierdauer auf 35 h, so wird die Carbonylgruppe in 4-Stellung ebenfalls hydriert, und es lassen sich 90% des Carbinols **16** isolieren. Dünnschichtchromatographische Analyse des Reaktionsansatzes zeigt jedoch in beiden Fällen die Anwesenheit von Spuren des 3-Allyl-4-hydroxy-2-chinolons (**6**), welches auf Grund seiner Laugenlöslichkeit abgetrennt werden kann.

<sup>26)</sup> W. Riedl und J. Nickl, Chem. Ber. **89**, 1838 (1956), und dort zit. Literatur.



Hydriert man **4** jedoch in Gegenwart von Na-Acetat, so erhält man 20% **6**, was eine beträchtliche Steigerung der Hydrogenolyse-Geschwindigkeit gegenüber der Wasserstoffaddition an die C=C-Doppelbindungen bedeutet. Das gleiche Ergebnis zeigt auch die katalytische Hydrierung von **8**. Bei einer Hydrierdauer von 2 h wird ohne Na-Acetat-Zusatz fast ausschließlich **18** und nur spurenweise **7** gebildet, während mit Na-Acetat **7** mit 20% Ausbeute isoliert werden kann.

Diese Wirkung des Na-Acetats ist bemerkenswert, wird doch die Hydrogenolyse von Benzylalkoholen, Äthern und Estern durch Zusatz von Säuren beschleunigt, wobei der Einfluß der Säure auf den Reaktionsmechanismus nicht bekannt ist<sup>27)</sup>. Hingegen wird bei Anwesenheit von Alkali die Hydrogenolyse der C—O-Bindung stark herabgesetzt<sup>28)</sup>. Die Hydrogenolyse von **4** und **8** wird durch Zusatz von HCl zur äthanolischen Reaktionslösung in keiner Weise beeinflußt. Wir haben auch die bereits erwähnte Spaltung der C—C-Bindung im 3,3-Dibenzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolinindion<sup>4c)</sup> erneut untersucht und festgestellt, daß in Äthanol sowie Äthanol + HCl die Hydrogenolyse unter Normaldruck und bei Normaltemperatur erst nach 70 h quantitativ erfolgt ist, während dies in Gegenwart von Na-Acetat bereits nach 3 h der Fall ist.

Riedl und Nickl<sup>26)</sup> haben eine eingehende Studie über die Hydrierung bzw. Hydrogenolyse der Hopfenbitterstoffe Lupulon und Humulon durchgeführt. Bei der Untersuchung von Lupulon-Analoga mit den abgewandelten ungesättigten Seitenketten Allyl, Crotyl, Prenyl sowie Benzyl fanden sie folgende abgestufte Hydrogenolyse: 0%, 37%, 70% und 92%. Die Reaktionen wurden hierbei in Methanol mit einem Zusatz von wäbr. PdCl<sub>2</sub>-Lösung (HCl-Bildung bei der Reaktion!) durchgeführt. Die nicht erfolgende Hydrogenolyse der Allylgruppe deckt sich demnach weitgehend mit unseren Befunden ohne Na-Acetat-Zusatz. Eine neuere Arbeit<sup>29)</sup> beschreibt die Hydrierung und Hydrogenolyse des 3,3-Diallyl-1-methyl-2-methylenindolins zum 1,2-Dimethyl-3-propylindol. Es werden keine Ausbeuten angegeben und nur die Tatsache erwähnt, daß nach Destillation des Reaktionsproduktes im Massenspektrum noch ca. 10% der lediglich hydrierten Ausgangssubstanz gefunden werden. Auf Grund der voranstehend beschriebenen Ergebnisse mit Na-Acetat als „Co-Katalysator“ ist anzunehmen, daß in diesem Falle die Basizität des eingesetzten Indolins die Hydrogenolyse zugunsten der reinen Hydrierung begünstigt.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der *Ciba-Geigy AG*, Basel.

## Experimenteller Teil

### Allylierungen und Claisen-Umlagerungen

1. *Alkylierung von 1 in DMF mit einem Überschuß an Allylbromid*: Ein Gemisch von 6,5 g (0,04 mol) 4-Hydroxy-2-chinolon (**1**) und 14 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,1 mol) in 80 ml DMF wird auf 90°C erhitzt. Unter Rühren läßt man in 1 h 5,3 ml (0,06 mol) Allylbromid zutropfen und rührt nach beendeter Zugabe weitere 3 h bei gleicher Temp. Man trennt vom Salz ab, engt das DMF-Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockne ein und nimmt den Rückstand mit 50 ml 1 N NaOH auf. Die nach Filtrieren erhaltene alkalische Lösung gibt nach Ansäuern 0,5 g (6%) 3-Allyl-4-hydroxy-2-chinolon (**3**). Der alkaliunlösliche Niederschlag besteht aus einem Gemisch von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) und 3,3-Diallyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolinindion (**4**).

<sup>27)</sup> H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, Kap. 1, S. 20, Benjamin, New York und Amsterdam 1965.

<sup>28)</sup> W. Theilacker und H. G. Drössler, *Chem. Ber.* **87**, 503 (1954).

<sup>29)</sup> K. R. Freter, *Can. J. Chem.* **45**, 2628 (1967).

Durch Umkristallisieren des Gemisches aus Benzol erhält man 5.0 g (65%) des Äthers **2** rein, aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 167°C. — IR (KBr): 3200–2800 (NH), 1670 s, 1650 sh (C=O), 1610 cm<sup>-1</sup> (Aromat).

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (201.2) Ber. C 71.63 H 5.51 N 6.96 Gef. C 71.31 H 5.09 N 6.90

Das Benzolfiltrat enthält noch geringe Mengen Äther **2** neben **4**. Dieses Gemisch kann jedoch durch Umkristallisieren nicht getrennt werden. Zur Bestimmung der Ausb. und Reindarstellung von **4** wendet man daher eine der beiden nachstehenden Methoden an.

a) *Chromatographische Trennung*: Wie in Versuch 6 beschrieben.

b) *Erhitzen in DMF*: Das Benzol-Filtrat wird zur Trockne eingengt und der Rückstand 1 h in DMF unter Rückfluß erhitzt. Dabei lagert sich **2** in die isomere Verbindung **3** um, die auf Grund ihrer Laugenlöslichkeit leicht von **4** getrennt werden kann. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und nimmt den Rückstand mit CHCl<sub>3</sub> auf. Die Chloroform-Phase wird mit 5proz. wäbr. Natronlauge ausgeschüttelt und gibt nach Einengen zur Trockne **4**. Ausb. nach beiden Methoden 2.0 g (20%).

2. *Umsetzung von 1 mit einer äquimolaren Menge an Allylbromid*: Zur intensiv bei 90°C gerührten Mischung von 16 g (0.1 mol) **1** und 14 g (0.1 mol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 200 ml DMF läßt man 8.7 ml (0.1 mol) Allylbromid tropfen. Nach 3stdg. Rühren wird wie voranstehend aufgearbeitet. Die laugenlösliche Fraktion gibt nach dem Ansäuern ein Gemisch von Ausgangsprodukt **1** und **3**, dem durch zweimalige Extraktion mit siedendem Aceton 2.2 g (13%) 3-Allyl-4-hydroxy-2-chinolon (**3**) entzogen werden können. An Ausgangsprodukt werden 15% zurückgewonnen. Der alkalionlösliche Anteil besteht aus einem Gemisch von **2** und **4**. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Benzol erhält man 6.3 g (37%) Äther **2** und aus dem Benzolfiltrat, durch säulenchromatographische Reinigung, 2.2 g (10%) **4**. (Die Ausb. beziehen sich auf umgesetztes **1**.)

3. *3-Allyl-4-hydroxy-2-chinolon (3)*: 6 g Äther **2** werden in 100 ml DMF 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand ist in 100 ml 5proz. Natronlauge löslich. Durch Ansäuern mit verd. Salzsäure gewinnt man 5.7 g (95%) **3**. Aus Benzol farblose Prismen vom Schmp. 198°C. — IR (KBr): 3400–2800 (OH; NH), 1640 (C=O Amid), 1580 cm<sup>-1</sup> (C=C, Aromat). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.5 ppm, J = 6 Hz (—CH<sub>2</sub>—), m 5.0, J = 8 und 7 Hz (=CH<sub>2</sub>), m 6.0 (—CH=), m 7.3 und dd 7.9 (4 arom. H), s 11.5 (NH).

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (201.2) Ber. C 71.63 H 5.51 N 6.96 Gef. C 71.16 H 5.44 N 7.03

4. *Katalytische Hydrierung von 3*: Man löst 1 g **3** in Äthanol und hydriert 5 h in Gegenwart von 100 mg Pd auf Aktivkohle unter Normaldruck und bei Raumtemp. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält praktisch quantitativ 4-Hydroxy-3-propyl-2-chinolon (**6**), das laugenlöslich ist und in farblosen Plättchen vom Schmp. 236°C (Lit.<sup>10</sup>: 235°C) anfällt. Es ist identisch mit einer aus Anilin und Propylmalonester hergestellten Verbindung.

5. *Allylierung von 3*

a) *In Dimethylformamid*: 1.2 g (6 mmol) **3**, 0.52 ml (6 mmol) Allylbromid und 1 g (7 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 40 ml DMF werden analog Versuch 1 umgesetzt. Nach Filtrieren vom anorganischen Material engt man das DMF-Filtrat zur Trockne ein und kristallisiert aus Petroläther um: 1.2 g (85%) **4**.

b) *In Aceton*: Die Mischung von 1.0 g (5 mmol) **3**, 1.0 g (7 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 0.52 ml (6 mmol) Allylbromid in 50 ml Aceton wird 5 h bei 25°C gerührt. Man filtriert vom Salz ab und engt am Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 30 ml CHCl<sub>3</sub>

aufgenommen und die Chloroform-Phase zweimal mit je 20 ml 5proz. wäbr. Natronlauge extrahiert. Die organische Fraktion enthält 1.1 g (90%) eines Gemisches der beiden *Isomeren* 4 und 5.

*Trennung mittels präparativer Schichtchromatographie:* Das Isomerengemisch 4/5 wird mit 10 ml Aceton aufgenommen und auf PSC-Platten (Kieselgel HF<sub>254</sub> „Merck“) aufgetragen. Die Entwicklung erfolgt mit Benzol/Aceton (10:1). Es bilden sich zwei Zonen aus, die eindeutig getrennt vorliegen. In der blaufluoreszierenden Zone mit dem größeren  $R_F$ -Wert befindet sich 4; es wird durch Soxhlet-Extraktion mit Chloroform gewonnen: 0.40 g (30%). Die rotfluoreszierende Zone mit dem kleineren  $R_F$ -Wert ist vor der Elution einheitlich. Nach Soxhlet-Extraktion mit Chloroform erhält man abermals ein Gemisch aus 4 und 5. Dieses erhitzt man 15 min in DMF unter Rückfluß, wobei vollständige Umlagerung zu 4 stattfindet. Ausb. 0.70 g (60%), das entspricht derselben Menge des isomeren Äthers 5.

6. *Alkylierung von 1 in wäbriger Natronlauge mit einem Überschuß an Allylbromid:* Zur intensiv bei 40°C gerührten Lösung von 9.5 g (0.06 mol) 1 in NaOH (6 g in 150 ml H<sub>2</sub>O) läßt man 13 ml (0.15 mol) Allylbromid tropfen. Nach 4 h fügt man weitere 2 g NaOH in 50 ml Wasser zu und rührt weitere 12 h bei 40°C. Das alkalische Gemisch wird zweimal mit je 50 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert und die alkalische Fraktion mit verd. Salzsäure angesäuert. Der dabei erhaltene Niederschlag besteht aus 1.1 g eines Gemisches von Ausgangsprodukt 1 und 3, dem durch wiederholte Extraktion mit siedendem Aceton 0.7 g (6%) 3 entzogen werden. An Ausgangsprodukt bleiben 0.4 g zurück. Die Chloroformphase, welche die Allylderivate 2 und 4 enthält, wird eingengt und der verbleibende ölige Rückstand säulenchromatographisch aufgetrennt.

*Chromatographische Trennung* (durchgeführt mit 11 g Rohprodukt): Säule 3.5 × 25 cm, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> „Merck“, Aktivitätsstufe II—III, Laufmittel Benzol/Aceton (9:1). — 800 ml Eluat enthalten 10 g (75%) 3,3-Diallyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolin (4). Durch weitere Elution mit 200 ml desselben Laufmittels erhält man 0.5 g (5%) 2 vom Schmp. 167°C. (Die Ausbeuten beziehen sich auf umgesetztes 1.)

4: Aus Petroläther oder Cyclohexan farblose Prismen, Schmp. 92°C. — IR (KBr): 3200 bis 2900 cm<sup>-1</sup> (NH), weitere Banden siehe Tab. 1.

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (241.3) Ber. C 74.66 H 6.27 N 5.81 Gef. C 74.74 H 6.20 N 5.88

7. *Bei Einsatz von äquimolaren Mengen an 1 und Allylbromid:* Den Ansatz von 8.0 g (0.05 mol) 1 in wäbr. Natronlauge (4 g in 150 ml Wasser) und 4.5 ml (0.05 mol) Allylbromid läßt man wie vorstehend reagieren. Die Aufarbeitung erfolgt analog. Der alkalilösliche Anteil enthält 54% Ausgangsprodukt und 0.5 g (5%) 3-Allyl-4-hydroxy-2-chinolon (3). Aus der Chloroformphase gewinnt man nach der chromatographischen Trennung 4.2 g (35%) 4 und 0.4 g (4%) Äther 2. (Die Ausbb. beziehen sich hier auf eingesetztes 1.)

8. *3-Äthyl-3-allyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolin (8):* Analog Versuch 6 aus 9.5 g (0.05 mol) 3-Äthyl-4-hydroxy-2-chinolon (7) in 100 ml 5proz. wäbr. Natronlauge und 4.3 ml (0.05 mol) Allylbromid. Durch Ansäuern der alkalischen Fraktion werden 2 g Ausgangsprodukt zurückgewonnen. Die CHCl<sub>3</sub>-Phase wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 5.5 g (60%) 8, bezogen auf umgesetztes 7. Farblose Prismen vom Schmp. 96°C (Lit.<sup>14</sup>): 97°C). — Bei Anwendung eines 1.5-fachen Überschusses am Allylbromid wird die Ausb. auf 80% erhöht. — IR: siehe Tab. 1.

## Furochinolone

### 2-Methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]chinolin (11)

a) *Aus 2:* 2.0 g 4-Allyloxy-2-chinolon (2) werden in 10 ml *N,N*-Dimethylanilin 20 min unter Rückfluß erhitzt und das Reaktionsgemisch in verd. Salzsäure eingetragen. Man extra-

hiert zweimal mit je 30 ml  $\text{CHCl}_3$  und engt die Chloroformphase i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand besteht aus **11** und wird aus wenig Äthanol umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp.  $233^\circ\text{C}$ , Ausb. 1.6 g (80%).

b) *Aus 3*: Man erhitzt 1.0 g 3-Allyl-4-hydroxy-2-chinolon (**3**) 20 min auf  $220^\circ\text{C}$ . Nach dem Abkühlen digeriert man mit 2proz. wäbr. Natronlauge und filtriert vom unlöslichen **11** ab. Der Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert: 0.90 g (90%) **11**, Schmp.  $233^\circ\text{C}$ .

c) *Aus 9*: Durch trockenes Erhitzen von 1.0 g **9** analog b) erhält man 0.80 g (80%) **11**. Reinigung erfolgt mittels Sublimation bei  $220^\circ\text{C}/15$  Torr, Schmp.  $233^\circ\text{C}$ .

d) *Durch Erhitzen von 9 in Diphenyläther*: 1 g **9** wird in 5 ml Diphenyläther 20 min auf  $250^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach dem Erkalten nimmt man mit 50 ml Petroläther auf und läßt einige h stehen. Der dabei ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert: 0.7 g **11**, Schmp.  $233^\circ\text{C}$ . — IR siehe Tab. 3. — NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.6 ppm ( $\text{CH}_3$ ), m 3.1 ( $\text{CH}_2$ ), m 5.2 (CH), m 7.4 (Aromat).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  (201.2) Ber. C 71.63 H 5.51 N 6.96 Gef. C 71.43 H 5.52 N 6.99

*2-Methyl-4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-c]chinolin (12)*: Man erhitzt ein Gemisch von 0.50 g **11** und 200 mg Pd/Aktivkohle in 5 ml Diphenyläther 14 h auf  $220^\circ\text{C}$ . Nach dem Erkalten wird mit 10 ml Äthanol aufgenommen, die Lösung zum Sieden erhitzt und vom Katalysator abgetrennt. Aus dem Filtrat werden bräunliche Nadeln erhalten, die zur weiteren Reinigung i. Vak. sublimiert werden. **12** geht bei  $240\text{--}270^\circ\text{C}/15$  Torr über, Schmp.  $275\text{--}277^\circ\text{C}$  (Lit.<sup>10</sup>):  $260^\circ\text{C}$ , Ausb. 0.30 g (50%). — IR (KBr):  $3200\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$  (NH), weitere Banden siehe Tab. 3. — NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.5 ppm,  $J = 2$  Hz ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  6.6,  $J = 2$  Hz (3-H), m 7.0 bis 8.0 (Aromat), s 12.5 (NH).

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2$  (199.2) Ber. N 7.03 Gef. N 7.12

*Cyclisierung von 3-Allyl-4-hydroxy-2-chinolon (3) in HBr/AcOH zu 11 und 9*: 2 g **3** werden in einem Gemisch von je 10 ml 48proz. wäbr. Bromwasserstoffsäure und Eisessig 20 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen der Säure am Rotationsverdampfer erhält man ein Gemisch aus **11** und **9**, wobei letztere Verbindung protoniert als Salz vorliegt. Die Trennung erfolgt nach einem der drei nachstehend beschriebenen Verfahren.

a) Man nimmt den Rückstand, der nach Entfernen der Säure anfällt, mit 20 ml Aceton auf und filtriert vom unlöslichen Hydrochlorid von **9** ab. Beim Verdünnen des Filtrates auf das doppelte Volumen mit Wasser fällt **11** an, Ausb. 15%. Schmp. und Misch-Schmp. stimmen überein mit dem der oben beschriebenen Substanz. Der in Aceton unlösliche Niederschlag wird in Wasser gelöst und die saure Lösung (pH 1) mit  $\text{NaHCO}_3$  auf pH 6 gebracht. Ab pH 2.5 beginnt sich **9** in groben Flocken abzuschcheiden. Man saugt ab, wäscht gut mit Wasser und kristallisiert aus Benzol um. Schmp.  $209^\circ\text{C}^{30}$ , Ausb. 1.6 g (80%).

b) Der Rückstand aus dem Säuregemisch wird mit 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen. Man filtriert vom Unlöslichen (0.3 g, 15% **11**, Schmp.  $233^\circ\text{C}$ ) ab und gewinnt **9** durch Neutralisieren mit Hydrogencarbonat wie vorstehend.

c) Der Rückstand wird mit 5proz. wäbr. Natronlauge aufgenommen. Man filtriert vom Alkali-Unlöslichen ab (15% **11**). Durch Ansäuern des alkalischen Filtrates auf pH 5 gewinnt man wie unter a) und b) 1.6 g 2-Methyl-4-oxo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-b]chinolin (**9**). Aus Benzol farblose Plättchen, Schmp.  $209^\circ\text{C}$ , Misch-Schmp. mit der Ausgangssubstanz **3** oder mit **11** ergibt eine deutliche Depression. — IR:  $3200\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$  (NH), weitere Banden

<sup>30</sup>) Aufheizgeschwindigkeit  $3^\circ\text{C}/\text{min}$ . Bei langsamerem Aufheizen erfolgt Depression durch die eintretende Umlagerung **9**  $\rightarrow$  **11**.

siehe Tab. 3. — NMR (CDCl<sub>3</sub>): d δ 1.5 ppm,  $J_{AB} = 6$  Hz (CH<sub>3</sub>), m 2.5–3.6,  $J_{AB} = 15$  Hz und  $J_{AM} = 6$  Hz (—CH<sub>2</sub>—), m 5.1,  $J = 6$  und 9 Hz (OCH), mc 7.4 und dd 8.2 (4 arom. H und NH).

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (201.2) Ber. C 71.63 H 5.51 N 6.96 Gef. C 71.60 H 5.44 N 6.74

*Abhängigkeit der Ausbeuten an 11 und 9 von der Reaktionsdauer beim Erhitzen von 3 in Säuren*

a) *In HBr/Eisessig*: Jeweils 1.0 g **3** wird in 10 ml Säuregemisch analog zu vorstehendem Versuch erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach einer der dort angegebenen Methoden (a, b, c). Die Ausbeuten nach verschiedenen Reaktionszeiten sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

b) *In Eisessig*: 1 g **3** wird in 10 ml Eisessig 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen der Säure i. Vak. nimmt man den Rückstand mit 5proz. wäbr. Natronlauge auf und gewinnt durch Ansäuern der alkalischen Lösung quantitativ das Ausgangsprodukt vom Schmp. 198°C zurück.

c) *In verd. Schwefelsäure*: In einem Gemisch von 10 ml konz. Schwefelsäure und 4 ml H<sub>2</sub>O wird 1 g **3** unter leichtem Sieden (180°C) erhitzt. Das dunkelgefärbte Reaktionsgemisch wird in 20 ml Eiswasser gegossen und der ausfallende Niederschlag abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert: 0.80 g (80%) **11** vom Schmp. 233°C. Das saure Filtrat wird mit NaHCO<sub>3</sub> auf pH 6 gebracht und nach Stehenlassen über Nacht abgesaugt: Man erhält 0.10 g (10%) **9** vom Schmp. 209°C.

*Versuche zur Dehydrierung von 9*

a) *Mit Palladium auf Aktivkohle*

*In Xylol*: 1.0 g **9** wird in 40 ml Xylol in Gegenwart von 200 mg Pd/Aktivkohle 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abtrennen vom Katalysator und Einengen der Lösung erhält man 0.80 g (80%) **11**. Aus Äthanol Schmp. 233°C. Das Xylol-Filtrat enthält — wie dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden kann — wenig **12**.

*In Diphenyläther*: Man erhitzt 1.0 g **9** und 200 mg 5proz. Pd/C in 7 ml Diphenyläther 15 h auf 200°C und nimmt das Reaktionsgemisch mit 30 ml Benzol auf. Es wird erwärmt und heiß vom Katalysator abfiltriert. Aus dem Filtrat fallen beim Erkalten 0.80 g (80%) **12** rein aus. Schmp. 275°C.

b) *Mit N-Bromsuccinimid*: Zur Suspension von 2.0 g (0.01 mol) **9** in 100 ml trockenem CCl<sub>4</sub> gibt man 2.7 g (15 mmol) *N*-Bromsuccinimid und eine Spatelspitze Benzoylperoxid. Es wird 2 h unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt und der gelbe Rückstand mit Aktivkohle aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 2.0 g (70%) *9-Brom-2-methyl-4-oxo-2,3,4,9-tetrahydrofuro-[2,3-b]chinolin (13)*, Schmp. 124–127°C (Zers.). — IR (KBr): 1690, 1650, 1595 cm<sup>-1</sup>. — NMR (CDCl<sub>3</sub>): d δ 1.5 ppm (CH<sub>3</sub>), m 2.5–3.6 (CH<sub>2</sub>), m 5.1 (OCH), 7.2–8.0 (4 arom. H)<sup>31)</sup>.

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub> (280.1) Ber. C 51.45 H 3.59 N 5.00 Br 28.53

Gef. C 51.27 H 3.53 N 5.07 Br 28.85

*Enthromierung von 13 mit N,N-Dimethylanilin*: 1.0 g **13** wird in 30 ml Dimethylanilin bei 25°C gelöst, wobei sich die Lösung zunächst dunkelrot färbt und nach 15 min bei Raumtemp. wieder farblos wird. Man gibt 50 ml CHCl<sub>3</sub> zu und schüttelt die organische Phase dreimal mit je 30 ml 0.5 N NaOH aus. Aus dem Alkali-Extrakt erhält man nach Ansäuern auf pH 5 0.60 g (85%) **9**. Misch-Schmp. mit der authent. Substanz ergibt keine Depression. Die org. Phase enthält keine Verbindung.

<sup>31)</sup> Kopplungskonstanten wie bei **9**.

Man erhitzt 1 g **13** in 20 ml Dimethylanilin 2 h unter Rückfluß. Die Lösung wird nach Erkalten in 100 ml verd. Salzsäure eingetragen. Man extrahiert dreimal je 30 ml  $\text{CHCl}_3$ , engt die Chloroform-Phase zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um, 0.7 g **11**, Schmp. 233°C.

*Umlagerung von 9 in 11 beim Erhitzen in Säuren*

a) *In HBr/Eisessig*: 0.5 g **9** werden in je 3 ml 48proz. wäßr. Bromwasserstoffsäure und Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der Cyclisierung von **3** nach einer der dort angeführten Methoden (a, b, c). Reaktionsdauer und Ausbeuten an **11** und **9** entsprechen den in Tab. 2 angeführten, wie sie bei der Umsetzung von **3** in HBr/Eisessig erhalten werden.

b) *In Eisessig*: Man erhitzt 0.5 g **9** in 5 ml Eisessig unter Rückfluß. Nach Entfernen der Säure nimmt man mit Wasser auf und filtriert von **11** ab. Aus dem Filtrat wird durch Neutralisieren mit  $\text{NaHCO}_3$  **9** ausgefällt. Abhängigkeit der Ausbeuten von der Reaktionsdauer: Nach 45 min 30% **11** und 60% **9**; nach 360 min 65% **11** und 30% **9**.

*Erhitzen von 11 und 12 in HBr/Eisessig*: Je 0.5 g **11** bzw. **12** werden in einem Gemisch von jeweils 3 ml 48proz. wäßr. Bromwasserstoffsäure und Eisessig 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die Säure wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 5proz. wäßr. Natronlauge behandelt. Das Alkali-Filtrat enthält keine Substanzen, während der Niederschlag aus reinem **11** bzw. **12** besteht. Die Ausgangsprodukte werden quantitativ zurückgewonnen.

*2,9-Dimethyl-4-oxo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-b]chinolin (10)*: Zu 1.0 g (5 mmol) **9** in methanol. Kaliummethylat-Lösung (0.4 g Kalium in 25 ml Methanol) läßt man bei Raumtemp. 0.7 ml (0.01 mol) Methyljodid tropfen. Nach beendeter Zugabe erhitzt man 30 min unter Rückfluß und gibt nochmals dieselbe Menge  $\text{CH}_3\text{J}$  zu. Es wird weitere 2 h erhitzt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen. Man schüttelt zweimal mit je 10 ml 0.5 N NaOH aus und erhält aus der Chloroformphase nach Einengen zur Trockne 1.0 g (93%) **10**. Aus Benzol farblose Prismen, Schmp. 178°C. Sowohl nach 3stdg. Erhitzen in HBr/Eisessig als auch in siedendem Diphenyläther wird **10** unverändert zurückgehalten. — IR: siehe Tab. 3. — NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.5 ppm,  $J = 6$  Hz ( $\text{CH}_3$ ), m 2.7–3.3 ( $\text{CH}_2$ ), s 3.6 ( $\text{NCH}_3$ ), m 5.2 (OCH), m 7.3 (3 arom. H), dd 8.2 (5-H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (215.2) Ber. C 72.53 H 6.08 N 6.51 Gef. C 72.53 H 6.32 N 6.80

### Hydratisierungen

*2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-spiro-4'-(2',6'-dimethyltetrahydropyran) (15)*

a) *In konz. Schwefelsäure*: 1.0 g 3,3-Diallyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindion (**4**) löst man bei 0°C unter Rühren in 10 ml konz. Schwefelsäure. Man rührt noch 1 h bei Raumtemp., gießt dann in 100 ml Eiswasser, saugt den über Nacht ausfallenden kristallinen Niederschlag ab und nimmt mit Benzol auf. Darin ist **15** unlöslich. Durch Filtrieren erhält man 0.10 g (10%), Schmp. 183°C. Aus der benzolischen Mutterlauge gewinnt man durch Einengen zur Trockne 0.8 g Ausgangsprodukt zurück.

b) *In HBr/Eisessig*: 2.0 g **4** werden in einem Gemisch von je 10 ml 40proz. HBr und Eisessig 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Säure wird am Rotationsverdampfer entfernt und der ölige Rückstand mit Wasser aufgenommen. Nach Stehenlassen über Nacht wird das kristallin gewordene Produkt abgesaugt. (Das Filtrat gibt beim Neutralisieren mit Hydrogencarbonat einen kolloidalen Niederschlag, der beim Absaugen verharzt.) Der kristalline

Niederschlag ist nach Reinigung aus Cyclohexan dünn-schichtchromatographisch einheitlich; Schmp. 183°C, Ausb. 1.4 g (65%). Das NMR-Spektrum zeigt jedoch das Vorliegen zweier isomerer Verbindungen in einem Verhältnis von 7:3, wobei das Isomere mit axial angeordneten H-Atomen überwiegt.

*Versuch einer chromatographischen Reinigung* (1.1 g Rohprodukt): Säule 12 cm × 1 cm, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> „Merck“, Aktivitätsstufe II–III, Laufmittel: CHCl<sub>3</sub>. — 250 ml Eluat enthalten 0.8 g **15**, welches aber immer noch verunreinigt ist. Das Isomeren-Verhältnis beträgt nun ca. 8:2. Aus Cyclohexan Schmp. 218°C, Misch-Schmp. mit dem Rohprodukt 210°C. — IR: 3300 bis 3000 (NH), 1660 sehr breit (Amidcarbonyl) mit Schultern bei 1670, 1650 und 1620; 1600 cm<sup>-1</sup> (Aromat). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): m δ 1.2 ppm, *J* = 6 Hz (CH<sub>3</sub>), m 1.4–3.0, *J*<sub>ABM</sub> = 6, 11, 13 Hz (CH<sub>2</sub>), m 3.7 (CH-äquatorial, Intensität ca. 1/5 von jener bei 4.4), m 4.4 (CH-axial), m 6.8–7.8 (4 arom. H), s 10.0 (NH).

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (259.3) Ber. C 69.47 H 6.60 N 5.40 Gef. C 69.52 H 6.61 N 5.39

*3-Äthyl-3-(2-hydroxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindion (17)*: Man erhitzt 1.0 g 3-Äthyl-3-allyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindion (**8**) in einem Gemisch aus je 5 ml 48proz. wäbr. Bromwasserstoffsäure und Eisessig 1 h unter Rückfluß. Die Säure wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Wasser angerieben und filtriert. Den Niederschlag kristallisiert man aus Äthanol mit Aktivkohle um. Farblose Nadeln vom Schmp. 215–217°C, Ausb. 0.80 g (75%). — IR (KBr): 3400–3000 (NH, OH), 1680 (C=O in 4-Stellung), 1655 (Amidcarbonyl), 1610, 1595 cm<sup>-1</sup> (Aromat). — NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): t δ 0.7 ppm (CH<sub>3</sub>-Äthyl), d 1.0 (CH<sub>3</sub>), m 1.5–2.2 (2CH<sub>2</sub>), d 4.2 (CH), m 6.9–7.8 (4 arom. H), s 11.2 (NH).

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (247.3) Ber. C 67.99 H 6.93 N 5.66 Gef. C 68.20 H 6.79 N 5.14

### Hydrierungen und Hydrogenolysen

#### *3,3-Dipropyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindion (14)*

a) 1.2 g **4** in 50 ml Äthanol werden in Gegenwart von 200 mg 5proz. Pd/Aktivkohle unter Wasserstoff bei Normaldruck und Raumtemp. 2 h geschüttelt. Man trennt vom Katalysator ab, engt das Filtrat zur Trockne ein und erhitzt den Rückstand in siedendem Cyclohexan. Man filtriert noch heiß von wenig (2%) **6** und **16** ab und erhält aus dem Filtrat nach Erkalten **14** in farblosen Prismen vom Schmp. 116°C, Ausb. 1.1 g (90%).

b) *In Gegenwart von Natriumacetat*: Zum voranstehend beschriebenen Ansatz fügt man 0.5 g wasserfreies Natriumacetat und hydriert unter den gleichen Bedingungen. Nach Entfernen des Katalysators und Einengen zur Trockne nimmt man mit 2proz. wäbr. Natronlauge auf und schüttelt das alkalische Gemisch dreimal mit je 30 ml Chloroform aus. Aus der NaOH-Fraktion erhält man durch Ansäuern 0.20 g (20%) **6**, Schmp. 236°C. Die CHCl<sub>3</sub>-Phase wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 0.90 g (70%) **14**, Schmp. 116°C. — IR siehe Tab. 1.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (245.3) Ber. C 73.44 H 7.80 N 5.71 Gef. C 73.93 H 7.66 N 5.78

#### *4-Hydroxy-3,3-dipropyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinolinon (16)*

a) *Aus 14*: 1.0 g **14** wird in Gegenwart von 100 mg Pd/Aktivkohle in 50 ml Äthanol 35 h hydriert. **6** wird nicht gefunden. Ausb. 0.90 g (90%) **16**, aus Benzol farblose Plättchen vom Schmp. 185°C.

b) *Aus 4*: Wie vorstehend: 1.2 g **4**, 100 mg Pd/Aktivkohle in 50 ml Äthanol, Hydrierdauer 35 h. Man erhält 1.0 g (80%) **16** neben wenig (1%) **6**, das durch Behandeln des Gemisches mit 2proz. wäbr. Natronlauge herausgelöst wird, Schmp. 185°C.

c) *Aus 4 in Gegenwart von Natriumacetat*: Der vorstehend beschriebene Ansatz wird nach Zugabe von 0.5 g wasserfreiem Natriumacetat 35 h hydriert. Die Aufarbeitung erfolgt wie vorstehend. Aus der NaOH-Fraktion gewinnt man durch Ansäuern 0.20 g (20%) **6**, aus dem Chloroform-Extrakt nach Umkristallisieren aus Benzol 0.90 g (70%) **16**, Schmp. 185°C. — IR (KBr): 3400–3300 (NH,OH), 1655 (Amidcarbonyl), 1600 cm<sup>-1</sup> (Aromat).

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (247.3) Ber. C 72.84 H 8.55 N 5.66 Gef. C 72.69 H 8.29 N 5.69

*3-Äthyl-3-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindion (18)*

a) 2.3 g 3-Äthyl-3-allyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindion (**8**), 100 mg Pd/Aktivkohle in 50 ml Äthanol, Hydrierdauer 2 h. Das Produkt enthält wenig **7**, das durch Behandeln mit 2proz. Natronlauge abgetrennt wird. Ausb. 2.1 g (90%) **18**, farblose Nadeln, Schmp. 86 bis 88°C.

b) *In Gegenwart von Natriumacetat*: Nach Zugabe von 0.5 g wasserfreiem Natriumacetat wird **8** wie vorstehend hydriert. Die Aufarbeitung erfolgt analog. Aus der Alkali-Fraktion erhält man nach Ansäuern 0.40 g (20%) 3-Äthyl-4-hydroxy-2-chinolon (**7**) vom Schmp. 256°C. Die CHCl<sub>3</sub>-Phase enthält 1.7 g (75%) **18**. Aus Benzol farblose Nadeln, Schmp. 86–88°C. — IR siehe Tab. 1.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (231.3) Ber. C 72.70 H 7.41 N 6.06 Gef. C 72.96 H 7.54 N 6.21

[17/73]