

Über substituierte 2-Vinyl-chinolin-N-oxide. II¹⁾

Von GERHARD BUCHMANN und HANS-JOACHIM STEINBACH

Mit 2 Abbildungen

Inhaltsübersicht

Entsprechend der Aktivierung von Wasserstoffatomen der α -ständigen Methylgruppe im Chinaldin-N-oxid werden Kondensationsreaktionen mit aromatischen und heterocyclischen Aldehyden zu β -substituierten 2-Vinylchinolin-N-oxiden erzielt.

Die katalytische Hydrierung dieser Systeme wird untersucht und hierbei festgestellt, daß die C—C-Doppelbindung primär und die N—O-Gruppierung des Aminoxids in zweiter Stufe angegriffen werden. Es entstehen β -substituierte 2-Äthylchinolin-N-oxide und β -substituierte 2-Äthylchinoxaline.

1. Einleitung

Methylgruppen in heterocyclischen Systemen können in saurem und basischem Medium mit geeigneten Carbonylverbindungen kondensiert werden²⁾³⁾⁴⁾. Die säurekatalysierte Reaktion verläuft wahrscheinlich so, daß sich ein Proton an das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms unter primärer Salzbildung anlagert und beim Chinaldin ein Chinaldiniumsalz entsteht (I—IIa). Eine durch die Elektronenaffinität des Stickstoffatoms begünstigte Grenzstruktur (IIb) wird mit dem Carbeniumion der polarisierten Aldehydmolekel zu einem Aldol (III) reagieren, aus welchem dann unter Wasserabspaltung die entsprechende Styrylverbindung gebildet wird (IV).

Ein ähnlicher Mechanismus ist von JERCHEL und HECK⁵⁾ für die Kondensation von 2-Picolin und Benzaldehyd vorgeschlagen worden.

Im Gegensatz hierzu verläuft bei quartären Verbindungen in Gegenwart saurer Kondensationsmittel die Reaktion langsamer, d. h. die Abspaltung des Protons von der Methylgruppe am C₂-Atom wird erschwert. Bei Ver-

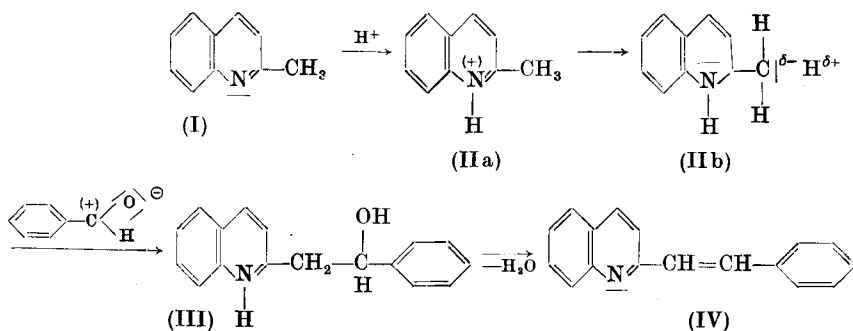
¹⁾ G. BUCHMANN u. H.-J. STEINBACH, J. prakt. Chem. [4] **25**, 7 (1964).

²⁾ B. D. SHAW u. E. A. WAGSTAFF, J. chem. Soc. [London] **77**, (1933).

³⁾ H. KAPLAN u. H. G. LINDWALL, J. Amer. chem. Soc. **65**, 927 (1943).

⁴⁾ K. BÖHM u. S. SKRAUP, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 1013 (1926).

⁵⁾ D. JERCHEL u. H. E. HECK, Liebigs Ann. Chem. **613**, 171 (1958).

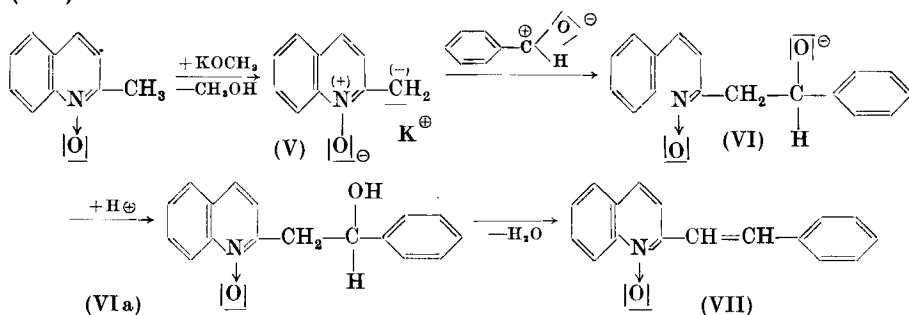


wendung von Protonenacceptoren, wie Piperidin, wird die Reaktion beschleunigt.

Beim Chinaldin-N-oxid liegt im Vergleich zu den quartären Verbindungen ein ähnliches Reaktionsverhalten vor. Auch hier ergibt sich eine Negativierung in 2- bzw. in 4-Stellung, wodurch die Abspaltbarkeit eines Protons von der Methylgruppe erschwert wird. Erst durch Einwirkung von Kondensationsmitteln hoher Aktivität, wie Kaliummetholat, lassen sich auch in der Aminoxid-Reihe Kondensationsreaktionen durchführen.

2. Betrachtungen zum Mechanismus der Kondensationsreaktion

Die nucleophile Einwirkung von Kaliummetholat auf Chinaldin-N-oxid führt in erster Stufe zur Abspaltung des Protons von der Methylgruppe (V). Der darauf folgende elektrophile Angriff des polarisierten Benzaldehydmoleküls führt zur Bildung einer Zwischenverbindung (VI), die mit dem abgespaltenen Proton eine β -Hydroxy-Struktur ergibt (VIa), aus der beim Erhitzen Wasser eliminiert wird und sich so das 2-Styrylchinolin-N-oxid bildet (VII).



Von Interesse war in diesem Zusammenhang der Einfluß verschiedenartiger Substituenten in der Aldehydkomponente auf die Reaktivität des Carbonylkohlenstoffs. Man konnte erwarten, daß die Reaktivität der Carbonylgruppe mit zunehmendem Elektronendruck der Base und mit zunehmendem Elek-

tronenzug des Carbonylkohlenstoffs ansteigt. Da die basische Komponente bei sämtlichen Reaktionen unverändert blieb, bestand die Möglichkeit, durch Variation der Substituenten gewisse Unterschiede in der Reaktivität festzustellen.

3. Kondensationen mit mono- und di-substituierten Benzaldehyden

3.1. Benzaldehyde mit $-J$ -Substituenten

Die Reaktivitäten von Anisaldehyd und *p*-Fluorbenzaldehyd zeigten fast keine Unterschiede. Bei den isomeren Mono-nitro-benzaldehyden fiel die Reaktionsfähigkeit in der Reihe von *p*- zum *o*-ständigen Substituenten hin ab. Hier sind möglicherweise neben diesen Substituenteneffekten auch sterische Gründe von Bedeutung. Sehr deutliche Unterschiede ergaben sich bei der Umsetzung von *m*-Chlor- und *m*-Brombenzaldehyd und bei *m*-Methylbenzaldehyd. Während die Reaktion mit den beiden *m*-Halogenbenzaldehyden bereits nach fünfzehn Minuten beendet war, wurde bei der Umsetzung mit *m*-Methylbenzaldehyd die Kondensation erst nach mehrstündigem Erhitzen erreicht. Die Kondensation von Veratrumaldehyd und *o*-Veratrumaldehyd benötigte ebenfalls eine mehrstündige Reaktionszeit. Benzaldehyde mit Hydroxylgruppen in 2- und 4-Stellung konnten nach dieser Methode nicht zur Umsetzung gebracht werden. Die Erhöhung der Konzentration an Kaliummethylat war ohne Einfluß auf den Reaktionsablauf. Der Grund für das Ausbleiben dieser Reaktion liegt offenbar in der Bildung des entsprechenden Phenolat-Anions, das einen starken $+M$ -Effekt in der Weise ausübt, daß die am Carbonylkohlenstoff für die Kondensation notwendige positive Teilladung abgeschwächt wird. Nach Verätherung dieser aromatisch gebundenen Hydroxylgruppen läßt sich die Reaktion mit Erfolg durchführen, wie am Beispiel des Salicylaldehyds, des Vanillins und des *o*-Vanillins gezeigt werden konnte.

3.2. Benzaldehyde mit $+J$ -Substituenten

Auch bei Anwesenheit von $+J$ -Substituenten führt die Umsetzung der Aldehyde mit Chinaldin-*N*-oxid zum Ziel; jedoch ist hier eine längere Reaktionszeit erforderlich. Substituenten mit sehr starkem $+M$ -Effekt können sogar die Kondensationsreaktion verhindern (s. 3.1.).

4. Umsetzung mit Aldehyden mehrkerniger Kohlenwasserstoffe

Die Umsetzung mehrfach benzokondensierter aromatischer Aldehyde führt zu Substanzen, deren Eigenfarbe ausgeprägter ist als bei monocyclischen Aldehyden. Mit zunehmender Zahl der Benzolringe ändert sich die gelbe Farbe der Verbindungen über gelb-orange bis zur dunkelroten Farbe;

es liegt offenbar hier ein bathochromer Effekt vor. Die Ausbeuten der Kondensationsprodukte sind gut, nehmen jedoch mit zunehmender Größe des kondensierten Ringsystems ab.

5. Kondensation mit heterocyclischen Aldehyden

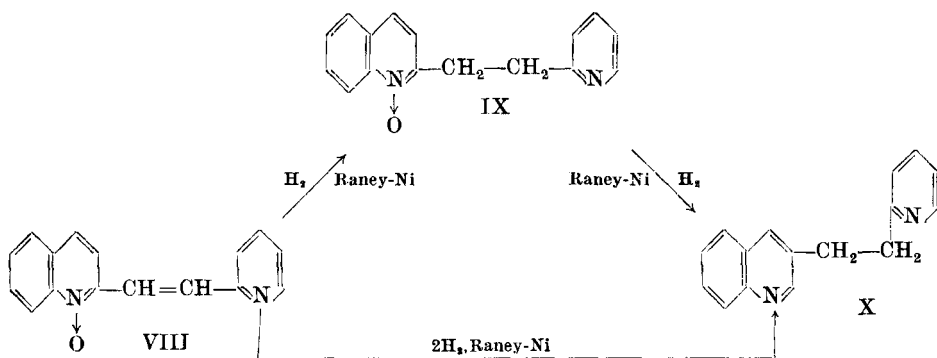
Die Kondensationsreaktion ist nicht nur auf aromatische Aldehyde anwendbar, sondern sie kann auch auf heterocyclische Verbindungen ausgedehnt werden. Diesbezügliche Versuche wurden mit Thiophen-2-aldehyd, Furan-2-aldehyd, Pyridin-2-aldehyd und mit Chinolin-2-aldehyd, wobei sich die Ausbeuten im Verhältnis zu den Reaktionen mit aromatischen Aldehyden nicht wesentlich unterschieden, durchgeführt. Diese Eigenart muß deshalb besonders hervorgehoben werden, da die Kondensationsreaktionen von Chinaldin ausgehend nicht zum Erfolg führt. RIED und HINSCHING⁶⁾ versuchten, Chinaldin mit Pyridin-2-aldehyd umzusetzen; unter verschiedenartigen Kondensationsbedingungen erzielten beide Autoren keine Umsetzung. Es kann allgemein festgestellt werden, daß Chinaldin mit heterocyclischen Aldehyden keine Kondensationsprodukte ergibt; das β -[Furyl-(2)]- α -[chinolyl-(2)]-äthen ist sehr unbeständig und zersetzt sich bald⁷⁾. Eine Aminoxid-Gruppe ermöglicht also nicht nur die Kondensation, sondern stabilisiert auch das Endprodukt. Die erhaltenen Substanzen besitzen ausnahmslos die trans-Konfiguration, welche durch eine starke Absorptionsbande um 970 cm^{-1} bewiesen wurde.

6. Verlauf der Hydrierung bei Kondensationsprodukten aus heterocyclischen Aldehyden

Die katalytischen Hydrierungen wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck ausgeführt; als Katalysator wurde RANEY-Nickel verwendet. Da sich jedoch Benzolringe unter diesen Hydrierbedingungen nicht verändern lassen, sollten an diesen Verbindungen Reaktivitätsstudien betrieben werden, um eine Übersicht zu diesen katalytischen Hydrierungen derartiger Systeme mit mehreren Angriffsstellen zu gewinnen. Bei der katalytischen Hydrierung von α -[Chinolyl-(2)-N-oxid]- β -[pyridyl-(2)]-äthen (VIII) entstand nach einer Aufnahme von zwei Molekülen Wasserstoff das 2-[β -Pyridyl-(2')-äthyl]-chinolin (X). Der Abbruch der Hydrierreaktion nach der Absorption von einem Mol Wasserstoff führte zur Bildung von 2-[β -Pyridyl-(2')-äthyl]-chinolin-N-oxid (IX). Diese Verbindung ließ sich nach ihrer Isolierung bei nochmaligem Einsatz weiterhydrieren, wobei sich das 2-[β -Pyridyl-(2')-äthyl]-chinolin (X) bildete.

⁶⁾ W. RIED u. S. HINSCHING, Liebigs Ann. Chem. **600**, 47 (1956).

⁷⁾ J. O. SRPEK, Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, 2044 (1887).



Nach Aufnahme von zwei Molen Wasserstoff gelangt die Hydrierungsreaktion zum Stillstand. Es liegt hier also ein ähnliches Verhalten vor wie beim 2-Styrylchinolin-N-oxid; die C—C-Doppelbindung wird vorrangig vor der Aminoxid-Gruppe angegriffen.

Auch bei heterocyclischen Fünfringsystemen verläuft die Hydrierung ähnlich; das α -[Chinoly(2)-N-oxid]- β -[thienyl(2)]-äthen ergibt mit zwei Molen Wasserstoff das 2-[β -Thienyl-(2')-äthyl]-chinolin. Nach der Aufnahme von einem Mol Wasserstoff konnte auch hier der Nachweis erbracht werden, daß die C—C-Doppelbindung vor der Aminoxid-Funktion angegriffen wird. Eine Abspaltung von Schwefelwasserstoff konnte nicht beobachtet werden. Auch hier wird unter den voranstehenden Reaktionsbedingungen keine weitere Wasserstoffaufnahme erreicht. Im Vergleich zum α -[Chinoly(2)-N-oxid]- β -[pyridyl(2)]-äthen (V) ist beim Thiophenderivat eine längere Hydrierzeit erforderlich. Im Gegensatz hierzu werden bei der katalytischen Hydrierung von α -[Chinoly(2)-N-oxid]- β -[furyl(2)]-äthen unter Normalbedingungen nicht zwei Mol, sondern vier Mol Wasserstoff aufgenommen. Daraus folgt, daß auch der Furanring hydriert wird. Die bereits bei den Grundsystemen Furan und Thiophen beobachtete unterschiedliche Aktivität gegenüber katalytisch angeregtem Wasserstoff führt auch hier zu der Deutung, daß eine Abnahme der Reaktivität vom Furan zum Thiophen besteht. Die nach der Aufnahme von vier Molen Wasserstoff erhaltene Verbindung erwies sich als 2-[β -Tetrahydrofuryl-(2')-äthyl]-chinolin. Da nach der Aufnahme von drei Molen Wasserstoff eine Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit eintrat, wurde die Reaktion hier unterbrochen; die nach der Aufarbeitung erhaltene Substanz erwies sich als 2-[β -Tetrahydrofuryl-(2')-äthyl]-chinolin-N-oxid. Diese konnte in einer nochmaligen Hydrierung, bei der ein Mol Wasserstoff aufgenommen wurde, in das 2-[β -Tetrahydrofuryl-(2')-äthyl]-chinolin übergeführt werden. Unterschiede in der Hydrierungsgeschwindigkeit des Furanrings und der C—C-Doppelbindung konnten nicht ermittelt werden.

Die Punkte a–f bzw. a–c von Abb. 1 und Abb. 2 beziehen sich auf die Endstufen der Hydrierungen und auf die hierbei gewonnenen Verbindungen.

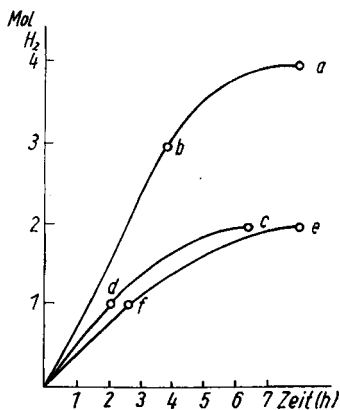


Abb. 1 Hydrierung β substituierter 2-Vinylchinolin-N-oxide. a: 2-[β -Tetrahydrofuryl-(2')-äthyl]-chinolin, b: 2-[Tetrahydrofuryl-(2')-äthyl]chinolin-N-oxid, c: 2-[β -Pyridyl-(2')-äthyl]-chinolin, d: 2-[β -Pyridyl-(2')-äthyl]-chinolin-N-oxid, e: 2-[β -Thienyl-(2')-äthyl]-chinolin, f: 2-[β -Thienyl-(2')-äthyl]-chinolin-N-oxid

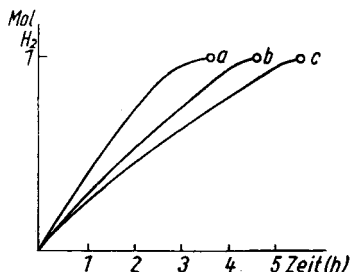


Abb. 2. Hydrierung β -substituierter 2-Äthylchinolin-N-oxide. a: 2-[β -Tetrahydrofuryl-(2')-äthyl]-chinolin, b: 2-[β -Pyridyl-(2')-äthyl]-chinolin, c: 2-[β -Thienyl-(2')-äthyl]-chinolin

7. Beschreibung der Versuche

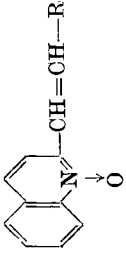
7.1. β -substituierte 2-Vinyl-chinolin-N-oxide

7,95 g Chinaldin-N-oxid (0,05 Mol) wurden mit 10 ml einer 10proz. Kaliummethylatlösung versetzt. Danach wurden 0,07 Mol des entsprechenden Aldehyds hinzugefügt und die Reaktionslösung unter Rückfluß erhitzt (Reaktionszeiten s. Tab. 1). Bei kristallinen Aldehyden wurden noch weitere 10 ml absoluten Methanols hinzugefügt. Nach Beendigung der Reaktion schied sich unter Kühlung das Kondensationsprodukt ab (in einigen Fällen mußte etwas Wasser zugesetzt werden). Im Anschluß an das Absaugen und Trocknen wurde aus einem geeigneten Lösungsmittel (s. Tab. 1) umkristallisiert.

7.2. β -substituierte 2-Äthyl-chinolin-N-oxide

0,01 Mol des Kondensationsproduktes aus Chinaldin-N-oxid und dem heterocyclischen Aldehyd wurde in 100 ml Äthanol gelöst und in Gegenwart von RANEY-Ni bei Raumtemperatur und unter Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Nach Aufnahme der entsprechenden Menge an Wasserstoff (Mole) wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und unter Kühlung erstarrte das anfangs ölige Produkt. Nach dem Absaugen und Trocknen erfolgte die Umkristallisation (Lösungsmittel s. Tab. 2).

Tabelle 1

 β -substituierte 2-Vinylchinolin-N-oxide

-R	Summenformel MG	Reakt.- Zeit Stunden	Ausbeute % d. Th.	Fp. °C	C		H		N	
					ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
	$C_{18}H_{16}NO_2$ 277,3	3	95	140 Methanol	77,90	77,75	5,45	5,48	5,06	5,10
	$C_{17}H_{13}N_2O_3$ 293,3	3	60	257 Methanol	69,60	69,85	4,47	4,70	9,55	9,45
	$C_{17}H_{13}N_2O_3$ 293,3	3	56	189 Äthanol	69,60	69,45	4,47	4,63	9,55	9,60
	$C_{17}H_{13}N_2O_3$ 293,3	3	45	160 Äthanol	69,60	69,74	4,47	4,31	9,55	9,80
	$C_{18}H_{15}NO_2$ 277,3	1,5	80	148 Methanol	77,90	77,66	5,45	5,45	5,06	5,18
	$C_{19}H_{17}NO_3$ 307,4	3	70	91 Äthanol	74,30	74,15	5,57	5,62	4,56	4,41
	$C_{19}H_{17}NO_3$ 307,4	3	74	140 Aceton	74,30	74,48	5,57	5,51	4,56	4,76

Tabelle 1 (Fortsetzung)

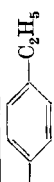
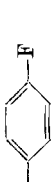
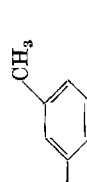
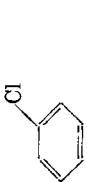
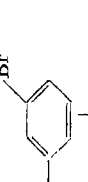
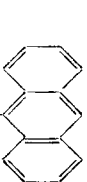
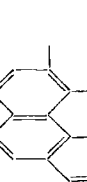
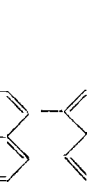
-R	Summenformel MG	Reakti- Zeit Stunden	Ausbeute % d. Th.	Fp. °C	C		H		N	
					ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
	$C_{13}H_{17}NO$ 275,4	3	65,5	116 Methanol	—	—	—	—	5,08	5,17
	$C_{17}H_{12}FNO$ 265,3	2	71	105 Methanol	—	—	—	—	5,27	5,38
	$C_{18}H_{18}NO$ 263,3	3	67,5	125 Methanol	—	—	—	—	5,32	5,20
	$C_{17}H_{13}ClNO$ 281,7	0,25	81	165 Methanol	—	—	—	—	4,97	5,08
	$C_{17}H_{12}BrNO$ 326,2	0,25	75,5	163 Methanol	—	—	—	—	4,29	4,43
	$C_{25}H_{17}NO$ 347,4	4	37	150 Methanol	86,50	86,21	4,92	4,66	4,03	4,15
	$C_{27}H_{17}NO$ 371,4	4	40	181 Äthanol	87,50	87,71	4,62	4,38	3,78	3,54
	$C_{31}H_{15}NO$ 297,4	3	72	167 Methanol	84,90	85,03	5,18	5,32	4,72	4,76

Tabelle 1 (Fortsetzung)

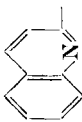



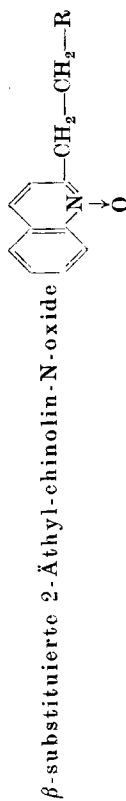
—R	Summenformel MG	Reakt.- Zeit Stunden	Ausbeute % d. Th.	Fp. °C	C		H		N	
					ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
	$C_{20}H_{14}N_2O$ 298,3	2	81	192 Äthanol	80,30	80,51	4,72	5,06	9,35	9,05
	$C_{16}H_{12}N_2O$ 248,3	3	75	126 Äthanol	77,50	77,67	4,87	5,02	11,30	11,45
	$C_{13}H_{11}NOS$ 253,3	2	71	154 Äthanol	71,10	70,86	4,39	4,43	5,53	5,49
	$C_{13}H_{11}NO_2$ 237,3	2	77	140 Äthanol	76,50	76,56	4,67	4,95	5,90	5,85

Tabelle 2






-R	Summenformel MG	Reakt.- Zeit Stunden	Aufgen. H ₂ [Mol]	Ausbeute % d. Th.	Fp. °C	C		H		N	
						ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O 250,3	2	1	47	76-78 (Aceton)	76,80	76,45	5,64	5,87	11,20	11,00
	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂ 243,3	3,5	3	24	57-59 (Essig- ester/ Aceton)	74,50	74,31	7,04	7,30	5,76	5,59
	C ₁₆ H ₁₃ NOS 255,3	3	1	20	43-44 (Essig- ester/ Aceton)	71,00	70,85	5,14	5,35	5,28	5,04

e) Verbindung bildet ein Monohydrat. Beim Stehenlassen unter Vakuum über CaCl₂ wird das Wasser wieder abgegeben.

Tabelle 3

 β -substituierte 2Äthyl-chinoline
 

-R	Summenformel MG	Reakt.- Zeit Stunden	Aufgen. H ₂ [Mol]	Ausbeute % d. Th.	Kp. °C/ Torr	C		H		N	
						ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ 234,3	6	2	92	168-172/ 1,4 Torr Fp.45-47 (Benzin)	81,65	81,63	6,03	6,07	11,98	12,00
	C ₁₈ H ₁₇ NO 227,3	7	4	90	210/ 9 Torr	79,40	79,49	7,50	7,88	6,16	5,98
	C ₁₈ H ₁₆ NS 239,3	7,5	2	72	170-173/ 93 Torr	75,40	75,62	5,48	5,29	5,85	6,02

⁹⁾ Substanz ist mit Lösungsmitteldämpfen flüchtig.

7.3. β -substituierte 2-Äthyl-chinoline

7.31. Aus β -substituierten 2-Vinyl-chinolin-N-oxiden

0,01 Mol des Kondensationsproduktes (s. 7.1.) wurde in 100 ml Äthanol gelöst und in Gegenwart von RANEY-Nickel mit Wasserstoff hydriert. Nach Aufnahme der entsprechenden Menge (Mol) Wasserstoff wurde vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert (Ergebnis s. Tab. 3).

7.32. Aus β -substituierten 2-Äthyl-chinolin-N-oxiden

0,01 Mol des substituierten 2-Äthyl-chinolin-N-oxids (s. 7.2.) wurde in 100 ml Äthanol bei Gegenwart von RANEY-Nickel mit Wasserstoff hydriert. (Die Reaktion kommt nach der Aufnahme von einem Mol Wasserstoff zum Stillstand.) Der Katalysator wurde abfiltriert und der Rückstand nach Entfernung des Lösungsmittels destilliert (Ergebnis s. Tab. 3).

Leuna-Merseburg, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie.

Bei der Redaktion eingegangen am 14. April 1964.