

## Alkylierung ambidenter Heterocyclen-Anionen, 1. Mitt.:

Über die Benzylierung des 4-Hydroxy-carbostyrils

Von

**Th. Kappe und E. Ziegler**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Graz

(Eingegangen am 13. Mai 1968)

4-Hydroxy-carbostyrile (**1a—c**) werden mit Benzylchlorid in *DMF* bevorzugt zu den 4-Benzyl-oxycarbostyrylen (**2a—c**) alkyliert. In wäßr. NaOH dagegen erhält man aus **1a** und **1c** als Hauptprodukt das 3,3-Dibenzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**3**).

Alkylation of 4-hydroxy-quinol-2-ones (**1a—c**) with benzyl chloride in *DMF* in the presence of  $K_2CO_3$  mainly gives the 4-benzylethers **2a—c**. However, carbon dialkylation takes place in aqueous NaOH and the main product of the reaction between benzylchloride and **1a** is 3,3-dibenzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline **3**.

Im Jahre 1925 hat *Claisen*<sup>1</sup> eine grundlegende Arbeit über die C-Alkylierung von Phenolat-Anionen veröffentlicht, in der er die spärlichen, bis dahin von verschiedenen Autoren gemachten Beobachtungen zusammenfaßt und durch eigene systematische Untersuchungen, insbesondere über den Einfluß des verwendeten Phenols, Alkylhalogenids und Reaktionsmediums, ergänzt. Seine wichtigsten Ergebnisse sind: gut verläuft C-Alkylierung nur bei heterogener Reaktion (z. B. in Toluol), Benzyl- und Allylhalogenide liefern höhere Ausbeuten an C-alkylierten Produkten als die übrigen aliph. Alkylhalogenide, und Alkylbromide höhere als die entsprechenden Chloride.

Durch umfangreiches Material und theoretische Betrachtungen wird 1959 von *Kornblum*<sup>2</sup> besonders der Faktor der Heterogenität als aus-

<sup>1</sup> *L. Claisen, F. Kremers, F. Roth und E. Tietze, Ann. Chem.* **442**, 210 (1925).

<sup>2</sup> *N. Kornblum und A. P. Lurie, J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 2705 (1959).

schlaggebend für die C-Alkylierung von Phenolaten angesehen, doch muß er später<sup>3</sup> auf Grund neuerer Ergebnisse dieses Konzept entscheidend erweitern: Bei der Alkylierung ein und derselben Substanz mit dem gleichen Alkylierungsmittel hängt das Verhältnis von O- zur C-Substitution im wesentlichen von der Fähigkeit des Lösungsmittels zur Wasserstoffbrückenbildung und seiner Dielektrizitätskonstante ab.

Die Alkylierung ambidenter Anionen der aliphatischen, alicyclischen und aromatischen Reihe ist vor kurzem von *House*<sup>4</sup> zusammenfassend behandelt worden. Es ist interessant festzustellen, daß in dieser Übersicht kein einziges Beispiel aus der heterocyclischen Reihe angeführt wird. Tatsächlich scheinen auch nur wenige Fälle für die direkte C-Alkylierung ambidenter Heterocyclen-Anionen bekannt zu sein und diese beziehen sich vorwiegend auf die Reaktion an Malonylheterocyclen. So läßt sich beispielsweise das Na-Salz der 1,3-Diphenylbarbitursäure am C-5 alkylieren<sup>5</sup>. *Harfenist*<sup>6</sup> beschreibt die Äthylierung des Methylmalonyl-phenothiazins bzw. die Methylierung des Äthylmalonyl-phenothiazins zum identischen Methyläthyl-malonyl-derivat. Im Zuge der Synthese des Mundulealactons ist von *Manger* und Mitarb.<sup>7</sup> die Einwirkung von 3,3-Dimethyl-allylbromid auf 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyron untersucht worden, wobei neben dem Äther und der 3-Allylverbindung auch noch das 3,3-Diallyl-2,4-dioxo-derivat gebildet wird. *Lutz* und *Schnider*<sup>8</sup> erhalten bei der Reaktion von Allylbromid mit 4-Hydroxy-2-pyridonen in wäbr. Alkali 3,3-Diäthyl-2,4-dioxo-tetrahydropyridine. Von den Fünfring-malonyl-heterocyclen sei noch die Benzylierung des 1-Phenyl-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dions erwähnt, welche zum 4-Benzyl-4-butyl-derivat führt<sup>9</sup>. Bemerkenswert ist auch die schon lange bekannte „Autobenzylierung“<sup>10</sup> des 1-Phenyl-2-benzyl-3-methyl-5-pyrazolons, bei der unter dem Einfluß alkohol. KOH eine Benzylgruppe vom N- zum C-4-Atom wandert.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit beanspruchen noch zwei Patente, welche die Alkylierung 3-substit. 4-Hydroxy-carbostyryle zum Gegenstand haben, unser besonderes Interesse. Ein Schweizer Patent<sup>11</sup> aus dem Jahre 1942 beschreibt die Allylierung von 3-alkylsubstit. 4-Hydroxy-carbostyrylen in wäbr. NaOH in Gegenwart von Kupferspuren. In einem neueren Patent<sup>12</sup> wird die Reaktion einer Reihe von 1,3-disubstit. 4-Hydroxy-carbostyrylen mit einer größeren Anzahl von Alkylhalogeniden in äthanol.

<sup>3</sup> *N. Kornblum, R. Seltzer und P. Haberfield, J. Amer. Chem. Soc. 85, 1148 (1963).*

<sup>4</sup> *H. O. House, Modern Synthetic Reactions, Chapter 7: Alkylation of active Methylene Compounds, S. 163, New York 1965.*

<sup>5</sup> *Chem. Zbl. 1967, Nr. 18, 1805; Jap. A. S. 5837/1965.*

<sup>6</sup> *M. Harfenist und E. Magnien, J. Org. Chem. 28, 538 (1963).*

<sup>7</sup> *M. C. Manger, W. D. Ollis und I. O. Sutherland, Chem. Commun. 1967, 577.*

<sup>8</sup> *A. H. Lutz und O. Schnider, Chimia [Aarau] 12, 291 (1958).*

<sup>9</sup> *J. Büchi, J. Amman, R. Lieberherr und E. Eichberger, Helv. Chim. Acta 36, 79 (1953).*

<sup>10</sup> *P. Jacobson und H. Jost, Ann. Chem. 400, 195 (1913).*

<sup>11</sup> *F. Hoffmann-La Roche u. Co., Basel, Schweizer Pat. 216 826 (5. 1. 1942); Zusatz-Pat. 221 850 und 221 851 (1. 9. 1942).*

<sup>12</sup> *Aspro-Nicholas Limited, England, US Pat. 3 133 928 (19. 5. 1964).*

Äthylatlösung angeführt. In beiden Veröffentlichungen wird die Bildung von 3,3-disubstit. 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin als gesichert angesehen. Wie in der folgenden Mitt.<sup>13</sup> gezeigt werden wird, ist diese Annahme aber nur für die im ersten Patent genannten Verbindungen zutreffend; bei den übrigen<sup>12</sup> handelt es sich um Carbostyryl-4-äther.

Nach Kornblum<sup>3</sup> fördern dipolare, aprotonische Lösungsmittel mit hoher Dielektrizitätskonstante (z. B. *DMF* oder *DMSO*) die O-Alkylierung ambidenter Anionen, während hohe C-Alkylierungsraten vorwiegend in protonischen Lösungsmitteln wie Wasser oder Trifluoräthanol, welche sehr gute Wasserstoffbrückenbildner sind, erhalten werden. Geringe Mengen an C-alkylierten Produkten beobachtet man auch bei homogener Reaktion in aprotonischen Lösungsmitteln mit geringer Dielektrizitätskonstante, wie z. B. Glycoldimethyläther oder *THF*.

Um prinzipiell die Verhältnisse bei der Alkylierung von 4-Hydroxycarbostyrylen zu klären, haben wir unsere Untersuchungen zunächst auf die Extremfälle beschränkt, und die Umsetzungen mit Benzylchlorid in *DMF* bzw. Wasser vorgenommen.

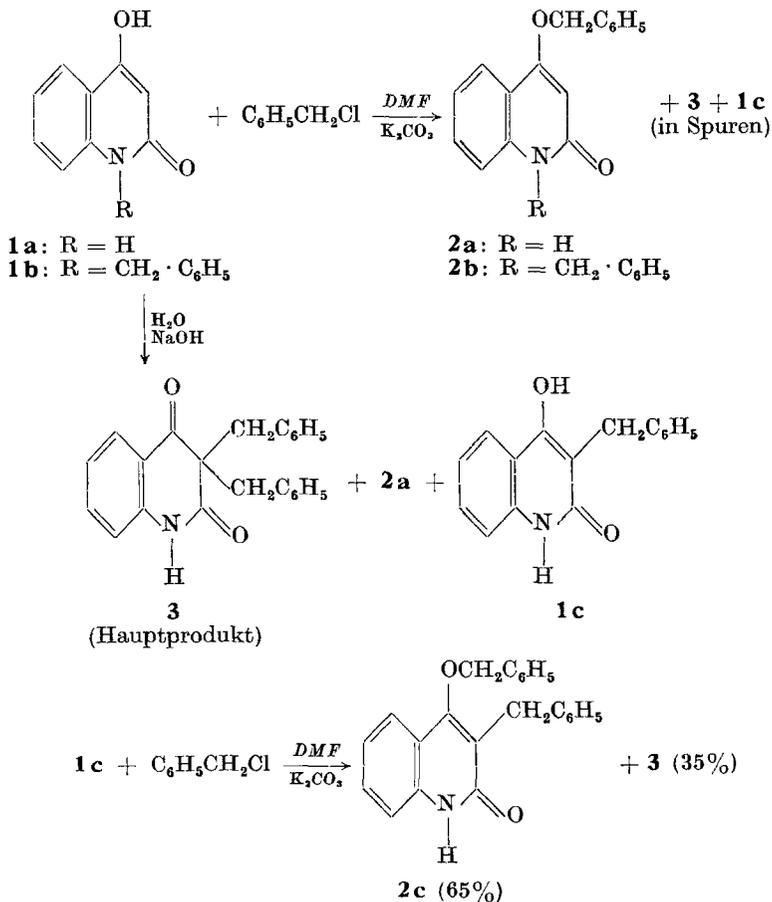
Die Versuche in *DMF* mit Benzylchlorid werden bei 105° in Gegenwart von  $K_2CO_3$  durchgeführt. Dieses heute viel verwendete Verfahren, phenolische Hydroxyle mit der später wieder leicht durch Hydrogenolyse entfernbaren Benzylgruppe schützend zu veräthern, ist erstmals von *Ek* und *Witkop*<sup>14</sup> beschrieben worden. Aus 4-Hydroxycarbostyryl (**1a**) und seinem N-Benzylderivat (**1b**) erhält man auf diese Weise in ca. 90proz. Ausbeute die Carbostyryl-4-äther **2a** und **2b**. Die Bildung von ca. 1—2% d. Th. 3,3-Dibenzylverbindung (z. B. **3**) und noch weniger 3-Monobenzylderivat (z. B. **1c**) läßt sich dünnschichtchromatographisch nachweisen. Bemerkenswert ist, daß bei der Reaktion des 3-Benzyl-4-hydroxycarbostyryls (**1c**) in *DMF* unter den gleichen Bedingungen nur 65% des Äthers **2c** neben 35% der C,C-dibenzylierten Substanz **3** entstehen. Offenbar ist **1c** ein besseres Substrat für die C,C-Dialkylierung als **1a**. Dies erklärt auch die bereits erwähnte Tatsache, daß bei der Benzylierung von **1a** mehr 3,3-Dibenzylderivat (**3**) als 3-Benzyl-4-hydroxycarbostyryl (**1c**) gebildet wird.

Erwartungsgemäß bringt die Benzylierung des 4-Hydroxycarbostyryls (**1a**) in wäßriger NaOH bei 25° ein ganz anderes Ergebnis. Durch die Einwirkung äquimolarer Mengen Benzylchlorid auf **1a** gewinnt man 38% d. Th. 3,3-Dibenzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**3**), 2% d. Th. Äther **2a** und 3,5% d. Th. 3-Benzyl-4-hydroxycarbostyryl (**1c**), wobei man allerdings etwas mehr als die Hälfte des eingesetzten Carbostyryls **1a** zurückgewinnt. Daher ist **1a** mit einem Überschuß (2,2-Äquivalente) an Benzylchlorid umgesetzt und die C,C-disubstit. Verbindung **3**

<sup>13</sup> *Th. Kappe, H. Sterk und E. Ziegler, Mh. Chem.* **99**, 1950 (1968).

<sup>14</sup> *A. Ek und B. Witkop, J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 5579 (1954), siehe Fußnote 44a.

dann in 75% d. Th. erhalten worden. Hier ist, wie im voranstehend beschriebenen Experiment, die Ausbeute an 3-Monobenzylderivat **1c** gering und es wird auch im letzteren Fall mehr 4-Hydroxy-carbostyryl **1a** zurückgewonnen als **1c** gebildet. Das heißt, daß auch in Wasser **1c** ein besseres Substrat für die C,C-Dialkylierung ist als das 4-Hydroxy-carbostyryl selbst. Durch Einsatz des 3-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryls (**1c**) in die Benzylierungsreaktion läßt sich jedoch nur noch eine geringfügige Steigerung der Ausbeute an **3** erzielen (80% gegenüber 75% d. Th.). Auch die Anwendung von Benzylbromid an Stelle des Chlorides bringt keine



wesentliche Verbesserung der Ausbeute mit sich, wohl aber eine Verkürzung der Reaktionszeit. Das Auftreten von N-benzylierten Derivaten bei der Umsetzung von **1a** oder **1c** sowohl in Wasser als auch in *DMF* kann jedoch nicht nachgewiesen werden.

Die Strukturzuordnung der Äther **2a—c** ergibt sich auf Grund folgender Tatsachen: Das durch Benzylierung von **1a** in *DMF* erhaltene Monobenzyl-derivat (**2a**), welches nicht identisch mit dem 1-Benzyl- oder 3-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryl ist, liefert bei der Hydrogenolyse an Pd in Äthanol quantitativ **1a** zurück. Durch HBr in sied. Eisessig läßt sich ebenfalls eine Ätherspaltung zu Benzylbromid und **1a** erzielen. Die C=O-Bande in den IR-Spektren der Äther **2a—c** liegt bei 1640—1655/cm, wodurch eine 2-Benzyl-oxy-4-chinolon-Struktur ausgeschlossen ist (in diesem Falle wäre die C=O-Absorption bei 1550—1570/cm zu erwarten<sup>15, 16</sup>; vgl. z. B. 2-Methyl-4-chinolon mit einer Bande bei 1545—1550/cm).

Ein ganz anderes Absorptionsverhalten im IR zeigt das 3,3-Dibenzyl-2,4-dioxo-tetrahydrochinolin (**3**). Die C=O-Absorption des Carbonyls in 4-Stellung erscheint bei 1690/cm, während die des Amidcarbonyls bei 1655/cm liegt. Dieses Absorptionsbild ist charakteristisch für 1,3-Dicarbonylverbindungen vom Typus der 3,3-disubstit. 2,4-Dioxo-tetrahydrochinoline<sup>17</sup>. Das NMR-Spektrum von **3** in CDCl<sub>3</sub> zeigt durch ein Singulett bei  $\delta \approx 3.5$  ppm für die vier Methylenprotonen die Äquivalenz der beiden Benzylgruppen. Außerdem ist **3** nicht identisch mit den übrigen bekannten Dibenzylderivaten des 4-Hydroxycarbostyryls, dem 1-Benzyl- (**2b**) und dem 3-Benzyl-4-benzyl-oxy-carbostyryl (**2c**) sowie dem 1,3-Dibenzyl-4-hydroxy-carbostyryl<sup>18</sup>. Die noch nicht beschriebenen 2-Benzyl-oxyderivate können auf Grund des IR-Spektrums von **3** ausgeschlossen werden. Damit scheint die Struktur von **3** als 3,3-Dibenzylverbindung gesichert, obwohl die katalytische Hydrierung von **3** an Pd in Äthanol 3-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryl (**1c**) liefert. Eine so leichte Hydrogenolyse einer C—C-Bindung ist ungewöhnlich, und es soll in einer späteren Mitt. eingehend hierüber berichtet werden.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet. Herrn Dr. H. Sterk am hiesigen Institut danken wir für die Aufnahme von IR- und NMR-Spektren.

## Experimenteller Teil\*

### I. Benzylierung von 4-Hydroxycarbostyrylen in *DMF*

#### 1. 4-Benzyl-oxy-carbostyryl (**2a**)

Die intensiv gerührte Mischung von 8,05 g (0,05 Mol) 4-Hydroxy-carbostyryl (**1a**), 7,0 g (0,051 Mol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 6,9 g (0,055 Mol) Benzylchlorid in 200 ml *DMF* wird 4 Stdn. auf 105° erhitzt. Nach Entfernen des anorganischen Materials durch Filtration und Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer digeriert man den Rückstand mit einer Lösung von 2 g NaOH in 200 ml H<sub>2</sub>O bei 70—80° und wäscht mit Wasser neutral. Zum Herauslösen von wenig **3** wird das getrocknete Rohprodukt mit 30 ml kaltem Petroläther (*P<sub>A</sub>*) behan-

\* Die Schmp. sind korrigiert, die IR-Spektren in KBr aufgenommen.

<sup>15</sup> L. J. Bellamy und P. E. Rogasch, Spectrochim. Acta **16**, 30 (1960).

<sup>16</sup> A. R. Katritzky und A. Jones, J. Chem. Soc. [London] **1960**, 2947.

<sup>17</sup> H. Sterk und E. Ziegler, Mh. Chem. **98**, 100 (1967).

<sup>18</sup> E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **90**, 762 (1959).

delt. Ausb. 11 g (88% d. Th.) **2a**. Aus Äthanol lange, farblose Nadeln, Schmp. 202—203°.

$C_{16}H_{13}NO_2$ . Ber. C 76,47, H 5,22, N 5,57.  
Gef. C 76,39, H 5,02, N 5,56.

IR-Spektrum: 3200—2700/cm (NH), 1655/cm (C=O), 1610, 1585/cm (C=C und Aromat).

Die *katalytische Hydrierung* von **2a** in Äthanol an Pd/Aktivkohle liefert quantitativ **1a** zurück.

*Ätherspaltung* von **2a**: 1 g **2a** werden mit 5 ml Eisessig und 4 ml HBr (48proz.) 30 Min. zum Sieden erhitzt. Durch Zugabe von 100 ml H<sub>2</sub>O scheidet sich **1a** und Benzylbromid ab. Zur Reinigung des 4-Hydroxy-carbostyrils wird aus NaOH/HCl umgefällt. Ausb. 0,4 g (63% d. Th.) **1a**.

## 2. 1-Benzyl-4-benzyloxy-carbostyril (**2b**)

Analog **2a** aus 1-Benzyl-4-hydroxy-carbostyril (**1b**). Der Äther **2b** wird von einer geringen Menge des entsprechenden 3,3-Dibenzylderivates, welches sich im Dünnschichtchromatogramm durch schwach blaue Fluoreszenz und einen größeren *R<sub>f</sub>*-Wert zu erkennen gibt, durch einmalige Umkristallisation aus Cyclohexan befreit. Ausb. 85% d. Th. Aus Methanol zentimeterlange Nadeln vom Schmp. 143—144°.

$C_{23}H_{19}NO_2$ . Ber. C 80,91, H 5,61, N 4,10.  
Gef. C 80,66, H 5,35, N 4,12.

IR-Spektrum: 1640/cm Schulter bei 1650/cm (C=O), 1590/cm (C=C und Aromat).

## 3. 3-Benzyl-4-benzyloxy-carbostyril (**2c**)

Aus 2,5 g **1c**, 1,4 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 1,25 ml Benzylchlorid in 20 ml DMF wie voranstehend für **2a** beschrieben. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in 100 ml CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und diesem durch Ausschütteln mit 0,5*n*-NaOH 0,35 g Ausgangssubstanz **1c** entzogen. Durch Einengen der CHCl<sub>3</sub>-Fraktion gewinnt man 2,55 g eines Gemisches von **2c** (65%) und **3** (35%)<sup>19</sup>, das durch Anreiben mit Äthanol von **3** befreit werden kann. Farblose Nadeln aus 1-Propanol, Schmp. 206—208°.

$C_{23}H_{19}NO_2$ . Ber. siehe **2b**. Gef. C 80,95, H 5,47, N 4,23.

IR-Spektrum: 3200—2800/cm (NH), 1645/cm mit Schulter bei 1650/cm (C=O), 1600/cm (C=C und Aromat).

## II. Benzylierung des 4-Hydroxy-carbostyrils (**1a**) in wäbr. NaOH

### a) Bei Einsatz äquimolarer Mengen **1a** und Benzylchlorid

Zur Lösung von 16,1 g (0,1 Mol) **1a** und 5 g (0,125 Mol) NaOH in 350 ml H<sub>2</sub>O fügt man 12,7 g (0,1 Mol) Benzylchlorid und rührt die Mischung 4 Tage sehr kräftig bei 25°. Der Ansatz wird mit 2*n*-NaOH stark alkalisch gemacht und 3mal mit je 150 ml CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Durch Ansäuern der wäbr. Phase werden 9,4 g eines Gemisches von **1a** und **1c** gewonnen, dem durch

<sup>19</sup> Durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel HF<sub>254</sub>) bestimmt.

wiederholte Extraktion mit sied. Benzol 0,9 g (3,5% d. Th.) *3-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryl* (**1c**) entzogen werden können.

Eindampfen der vereinigten Chloroformfraktionen, Digerieren des verbleibenden Rückstandes mit Methanol und Umkristallisation aus Äthanol liefert 7,4 g **3**. Die methanol. und äthanol. Mutterlaugen werden zur Trockne eingengt, mit Benzol aufgenommen, auf einer 4 × 50 cm Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule („Merek“ Aktivitätsstufe II—III) getrennt. Zunächst wird **3** mit Benzol/Aceton = 10 : 1 eluiert, danach 0,5 g (2% d. Th.) *4-Benzylloxy-carbostyryl* (**2a**) mit CHCl<sub>3</sub>/Aceton = 7 : 3. Die Gesamtausbeute an *3,3-Dibenzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin* (**3**) beträgt 13 g (38% d. Th.). Aus Äthanol farblose Prismen, Schmp. 183—184°.

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>. Ber. siehe **2b**. Gef. C 80,97, H 5,50, N 4,26.

b) *Mit einem Überschuß an Benzylchlorid*

Zur intensiv gerührten Lösung von 7,4 g (0,046 Mol) **1a** und 5 g (0,125 Mol) NaOH in 200 ml H<sub>2</sub>O fügt man 11,5 ml (0,10 Mol) Benzylchlorid. Nach vier-tägigem Rühren bei 25° schüttelt man die Reaktionsmischung 3mal mit je 100 ml CHCl<sub>3</sub> aus, wäscht den Chloroformextrakt einmal mit 0,5*n*-NaOH und dann mit H<sub>2</sub>O. Durch Ansäuern der wäbr. Phase werden 0,9 g gewonnen, welche auf Grund einer DC-Analyse zum größten Teil aus Ausgangsprodukt **1a** und zu etwa 30% aus **1c** besteht. Einengen der CHCl<sub>3</sub>-Fraktion und Digerieren des verbleibenden Rückstandes mit *PÄ* (30—60°) liefert 7,7 g (67% d. Th.) reines *3,3-Dibenzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin* (**3**). Unter Berücksichtigung der zurückgewonnenen 4-Hydroxy-carbostyryle **1a** und **1c** beträgt die Ausbeute 75% d. Th.

c) *Mit einem Überschuß an Benzylbromid*

Wie voranstehend beschrieben erhält man mit Benzylbromid nach 30 Stdn. **3** in 80% d. Th. (bezogen auf umgesetztes **1a**).