

## Über die Bildung eines neuen, stark fluoreszierenden Heterocyclus bei der versuchten Quarternisierung von Chinolin\*\*

Erich Ziegler, Helga Wittmann\*, Otto S. Wolfbeis und Heinz Sterk

Institut für Organische Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz, A-8010 Graz,  
Österreich

(Eingegangen 20. Juni 1984. Angenommen 11. Juli 1984)

### *On the Formation of a New, Highly Fluorescent Heterocyclic System During an Attempted Quarternization of Quinoline*

When quinoline is treated with ethyl bromoacetate in ethanol at a molar ratio of 1.5 : 1, a highly fluorescent pyrroloquinolinium ion (**2 a**) is formed along with quarternized quinoline (**1 a**). The structure of **2 a** has been established by infrared, proton magnetic resonance and mass spectroscopy as well as by its characteristic ultraviolet absorption spectrum.

(*Keywords: Ethyl bromoacetate; Pyrrolo[1,2-a:4,3-b']diquinolin-14-ium, absorption spectrum*)

### Einleitung

Zur Darstellung von Chinoliniumessigsäurebetain<sup>1</sup> wurden äquimolare Mengen Chinolin und Bromessigsäureethylester in alkohol. Lösung zunächst für 3 Tage bei 20° und anschließend noch 48 h bei 50° umgesetzt. Das erhaltene Salz **1 a**<sup>2</sup> vom Schmp. 171° (Zers.) enthält eine geringe Menge (4%) einer wasserunlöslichen Verbindung **2 a**, deren alkohol. Lösung auffallend grüngelb fluoresziert. **2 a** zeigt nach Reinigung einen Schmp. bei 194—196° (Zers.). Im Unterschied zum IR-Spektrum des Salzes **1 a** (1700 cm<sup>-1</sup>, CO) zeigt jenes von **2 a** CO-Banden bei 1745 und 1710 cm<sup>-1</sup> sowie bei 1635 (s) und 1610 (m) cm<sup>-1</sup>. Aus den Werten der Elementaranalyse ergibt sich für **2 a** die Summenformel C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Daraus läßt sich zunächst schließen, daß **2 a** durch Zusammenschluß zweier Moleküle **1 a** unter Austritt von HBr und 4 H entstanden sein muß, was auch experimentell zu beweisen war.

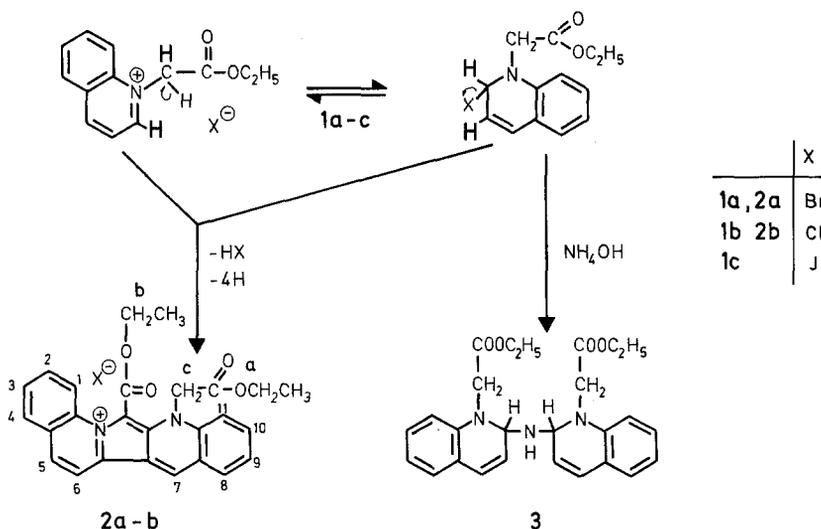
---

\*\* Herrn Prof. Dr. K. Schlögl, Universität Wien, zur Vollendung des 60. Lebensjahres mit besten Wünschen gewidmet.

### Ergebnisse und Diskussion

Eine alkohol. Lösung des Salzes **1 a**, versetzt mit einer geringen Menge Chinolin, zeigt nach 48 h bei 70° deutlich grünelbe Fluoreszenz und aus dem von Zersetzungsprodukten dunkel gefärbten Ansatz wurden 34% d. Th. an **2 a** neben unverändertem **1 a** isoliert. Auch andere Stickstoffbasen wie Ethyl-di-isopropylamin, Pyridin oder Isochinolin katalysieren die Bildung von **2 a** aus **1 a**.

Auf Grund dieser Tatsache wurde in einigen Versuchen festgestellt, daß auch bei der direkten Umsetzung von Chinolin mit Bromessigester im Molverhältnis 1,5:1 eine merkliche Ausbeutesteigerung an **2 a** erreicht werden kann. Dagegen unterbleibt die Bildung von **2 a** vollständig, wenn man anstelle von Ethanol Nitromethan als Lösungsmittel verwendet oder die alkohol. Lösung von Chinolin mit einem geringen Überschuß an Bromessigester 2 h am Rückfluß erhitzt.



Ein Gemisch von Chinolin und Chloressigester (1,5:1) erstarrt nach mehrtägigem Stehen bei 20° zu einer dunklen, kristallinen Masse, aus der nur die fluoreszierende Verbindung **2 b** zu 20,5% d. Th. und kein entsprechendes Salz **1 b**<sup>1</sup> isolierbar war.

Dagegen wird aus einem Ansatz von Chinolin mit Iodessigester (1,5:1) in alkohol. Lösung bei 20° nur das Salz **1 c**<sup>3</sup> in 70%iger Ausbeute erhalten. Eine nachträgliche Umwandlung von **1 c** in den entsprechenden fluoreszierenden Körper ist nicht gelungen, seine Bildung kann nur dünnschichtchromatographisch in Spuren nachgewiesen werden.

Die Struktur von **2a** als 13-(Ethoxycarbonyl)-12-(ethoxycarbonylmethyl)pyrrolo[1,2-a:4,3-b']dichinolin-14-ium-bromid ist durch IR- bzw.  $^1\text{H-NMR}$ -Daten sowie durch das charakteristische UV-Spektrum (siehe Abb. 1) und durch die MS-Fragmentierung sichergestellt worden.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (*MeOH*) (siehe exper. Teil) sind die 11 aromatischen Protonen (H-1 – H-11) der beiden Chinolinreste zwischen 7,9 und 8,98 ppm lokalisierbar. Ferner scheinen die 10 Protonen der Estergruppen (a, b) sowie die am Stickstoff gebundene Methylengruppe (c) auf.

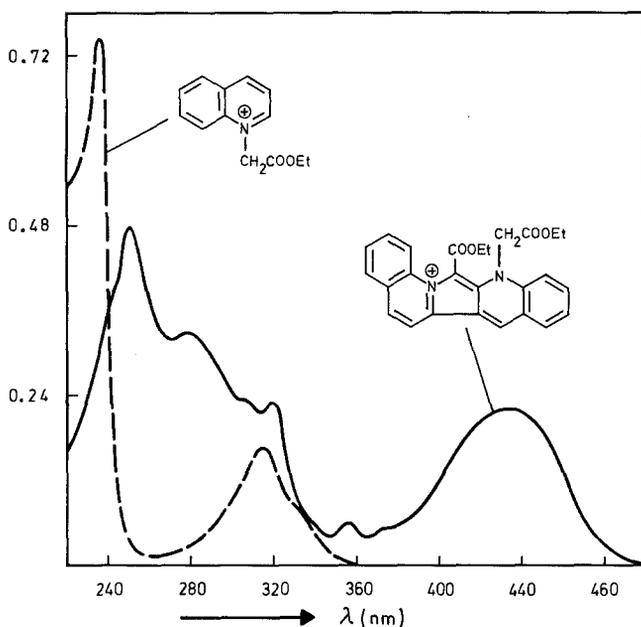


Abb. 1. Absorptionsspektren von **1c** ( $39,5 \mu\text{M}$ ) und **2a** ( $11,7 \mu\text{M}$ ) in Methanol

Wie aus Abb. 1 ersichtlich ist, besteht – im Gegensatz zum Salz **1c**, dessen Absorptionsspektrum in Methanol nur zwei ausgeprägte Maxima bei  $316 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 5500 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ) bzw.  $237 \text{ nm}$  ( $26100$ ) aufweist – dasjenige von **2a** aus einer Reihe von Übergängen verschiedener Intensität. Relativ charakteristisch ist die breite Bande mit einem Maximum bei  $432 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 18800 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ), welches mit dem des Acridinmethiodids ( $\lambda_{\text{max}} 413$ ) vergleichbar ist.

**1c** fluoresziert violett ( $\lambda_{\text{max}} 428 \text{ nm}$ ), **2a** hingegen gelbgrün ( $\lambda_{\text{max}} 517 \text{ nm}$ ). Beide sind auf Grund dieser Eigenschaft auf DC-Platten leicht

nachweisbar. Während **2 a** und **b** in einem Gemisch von Benzol/Essigester (1 : 1) einen  $R_f$ -Wert von ca. 0,7 aufweisen, bleiben die Salze **1 a** und **c** als blaufluoreszierende Flecken am Start.

Die Fluoreszenzintensität von **2 a** ist in Methanol am höchsten und fällt in wäßriger Lösung deutlich ab. Weder die Absorptions- noch die Fluoreszenzspektren der genannten Verbindungen werden beim Übergang zu Wasser spektral merklich verschoben.

Im Massenspektrum von **2 a** findet sich ein Fragment  $m/e$  427 (13), das der Molmasse von **2 a** vermindert durch Brom entspricht, neben weiteren Fragmenten geringer Intensität (siehe exper. Teil). Der Basispeak  $m/e$  268 entspricht der Masse des Grundgerüsts eines Pyrrolo[1,2-a : 4,3-b']dichinolins. Dieses charakteristische Fragment findet sich auch im Massenspektrum des Chlorids **2 b**.

Die Frage nach der basenkatalysierten Bildung von **2 a** aus **1 a** läßt sich am ehesten mit Hilfe von literaturbekannten Beispielen beantworten:

So haben *Hantzsch* und *Kalb*<sup>4</sup> festgestellt, daß N-Methylchinolinium-iodid in wäßrig alkalischer Lösung ein Gleichgewicht zwischen quartärer Ammoniumbase und dem entsprechenden 2-Carbinol ausbildet. Als Folgeprodukt ist dann der Di(1-Methyl-1,2-dihydrochinolin)ether isolierbar. *Aston* und *Lasselle*<sup>5</sup>, die die Kinetik der Einwirkung von Alkali auf eine Reihe von Methiodiden heterocyclischer Verbindungen studiert haben, konnten zeigen, daß die Etherbildung durch Kondensation von 1 Mol Salz mit 1 Mol Carbinolbase erfolgt. Eine analoge Etherbildung ist auch von *von Braun*<sup>6</sup> bei der Reaktion von Chinolin mit Bromcyan beobachtet worden. Auch in diesem Fall hat in einer späteren Arbeit *Shimidzu*<sup>7</sup> zeigen können, daß es dabei primär zu einem Gleichgewicht zwischen dem N-Cyanchinolinium-bromid und 2-Brom-1-cyan-1,2-dihydrochinolin kommen muß.

In Analogie zu diesen Befunden ist ein solches Gleichgewicht (siehe Formelbild) auch im Falle **1 a** anzunehmen, denn nur so kann es zu einer Abspaltung von  $H \cdot Hal$  zwischen dem 2-Bromderivat und der aktiven Methylengruppe des Salzes kommen. Unter diesen milden Bedingungen unterbleibt der Austausch von Halogen gegen Hydroxyl weitgehend. Eine Erklärung für die nachfolgende Dehydrierung ist nur schwer zu geben. Experimentell konnte jedenfalls festgestellt werden, daß milde Oxidationsmittel –  $H_2O_2$  oder Luftsauerstoff – keinen Effekt zeigen. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß es in keinem Fall gelungen ist, die Ausbeuten an **2 a** bzw. **2 b** zu steigern, was mit der Bildung von unbekanntem Nebenprodukten im Zusammenhang stehen mag.

Eine weitere Stütze für das Vorliegen eines solchen Gleichgewichtes ist auch der experimentelle Befund, daß es beim 2-Methylchinolin unter analogen Bedingungen nur zur Salzbildung kommt. Eine entsprechende fluo-reszierende Verbindung wurde nicht aufgefunden. Deshalb muß die Verknüpfung der beiden Chinolinreste in **2 a** bzw. **2 b** in 2- und nicht in 4-Stellung erfolgt sein.

Das Vorliegen des Gleichgewichtes zwischen Salz- und Dihydrostufe wird auch durch die Beobachtung weiter erhärtet, daß sowohl **1 a** als auch **1 c** mit wäßrigem Ammoniak sich sehr rasch zum *sec.* Amin **3** umsetzt, welches analog den bekannten Dichinolinethern<sup>4-7</sup> gebaut ist. Das IR-Spektrum von **3** weist große Analogien mit jenem der Salze **1 a** bzw. **1 c** auf (1 710, CO und 3 220 cm<sup>-1</sup> NH).

Bis-(1-Ethoxycarbonyl-methyl-1,2-dihydrochinlinyl)amin (**3**) verändert sich in Gegenwart von Luftsauerstoff relativ rasch unter Gelbfärbung, was auf dehydrierende Oxidationsreaktionen hinweist.

### Dank

Für die Durchführung der Elementaranalysen danken wir Frau G. Hötzen-dorfer vom hiesigen Institut.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktsapparat nach Dr. Tottoli bestimmt. Die Abkürzungen hinter den Bandenlagen (cm<sup>-1</sup>) der IR-Spektren (KBr) bedeuten: s = stark, m = mittel stark, w = wenig intensiv. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden mit einem Gerät Varian XL 200 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind als δ-Werte in ppm, bezogen auf TMS als innerer Standard angegeben. Die Aufnahme der MS-Spektren erfolgte auf einem Gerät Varian-Mat (Gnom).

#### *1*-Carbethoxymethyl-chinolin-1-ium-bromid (**1 a**)<sup>2</sup> und *13*-Carbethoxy-12-carb-ethoxymethyl-pyrrolo[1,2-*a*:4,3-*b'*]dichinolin-14-ium-bromid (**2 a**)

18 ml Chinolin in 15 ml Ethanol und 11,5 ml Bromessigsäureethylester werden zuerst 36 h bei 20° und anschließend 3 Tage bei 50° belassen. Man saugt die abgeschiedenen Kristalle ab und bringt die Mutterlauge im Vak. zur Trockene. Der so erhaltene kristalline Rückstand wird gemeinsam mit den vorher erhaltenen Kristallen mehrmals mit Aceton durchgerieben und anschließend mit Wasser übergossen, wobei **1 a** in Lösung geht. Man trennt vom unlöslichen **2 a** (3,3 g) ab, bringt das Filtrat zur Trockene und erhält 10 g **1 a**<sup>2</sup>, welches nach Umfällen aus Essigester/Ether oder aus viel *i*-Propanol umkristallisiert bei 171° und Zers. schmilzt. IR: 1 700 cm<sup>-1</sup>.

**2 a** wird zunächst aus Ethanol/Dioxan/Ether umgefällt und dann aus absol. Ethanol umkristallisiert. Schmp. 194–196° (Zers.).

C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (506). Ber. C 61,55, H 4,57, N 5,52, Br 15,75. Gef. C 61,30, H 4,78, N 5,39, Br 15,52.

IR: 1 745 (s), 1 710 (s), 1 635 (s), 1 610 (m).

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH): 1,30<sup>t</sup> (CH<sub>3</sub>), 4,30<sup>a</sup> (CH<sub>2</sub>-a), 4,68<sup>a</sup> (CH<sub>2</sub>-b), 6,0<sup>s</sup> (CH<sub>2</sub>-c), 7,9<sup>m</sup> breit (H-2, H-3, H-9, H-10), 8,0<sup>m</sup> (*J* = 8/2 Hz, H-8), 8,06<sup>s</sup> (H-7), 8,25<sup>m</sup> (*J* = 8/2 Hz, H-4), 8,32<sup>m</sup> (*J* = 8/2 Hz, H-11), 8,53<sup>d</sup> (*J* = 8 Hz, H-6), 8,60<sup>d</sup> (*J* = 8 Hz, H-5), 8,98<sup>m</sup> (*J* = 8/2 Hz, H-1) ppm.

MS: *m/e* 427 (13, M<sup>+</sup> - Br), 355 (22), 340 (20), 283 (30), 268 (100).

*Umwandlung von 1 a in 2 a*

Man beläßt eine Lösung von 1 g **1 a** in 5 ml Ethanol und 0,22 ml Chinolin 48 h lang bei 70°, bringt dann im Vak. zur Trockene und reibt mit Aceton an. Die kristalline Masse wird mit wenig Wasser behandelt und vom unlöslichen **2 a** abgesaugt. Reinigung wie oben: Ausb. 0,3 g (34% d. Th.). Aus dem wäßrigen Filtrat werden 0,4 g unverändertes **1 a** zurückerhalten.

*13-Carboethoxy-12-carboethoxymethyl-pyrrolo[1,2-a:4,3-b']dichinolin-14-ium-chlorid (2 b)*

Ein Gemisch von 9 ml Chinolin und 5,3 ml Chloressigsäureethylester erstarrt nach mehrtägigem Stehen bei 20° zu einem dunklen Kristallbrei. Nach Anreiben mit Aceton verbleiben 2,4 g **2 b**, welches durch mehrmaliges Umfällen aus Ethanol/Dioxan/Ether rein vom Schmp. 183–185° (Zers.) erhalten wird.

$C_{26}H_{23}ClN_2O_4$  (462). Ber. C 67,45, H 5,02, N 6,05, Cl 7,66. Gef. C 67,05, H 5,23, N 5,96, Cl 7,50.

IR: 1745 (s), 1710 (s), 1635 (s), 1610 (m).

MS: *m/e* 355 (29), 340 (6), 283 (100), 268 (95).

*1-Carboethoxymethyl-chinolin-1-ium-iodid (1 c)<sup>3</sup>*

Ansatz: 9 ml Chinolin in 7 ml Ethanol und 6 ml Iodessigsäureethylester, einige Tage bei 20°. Die kristallin erstarrte Masse wird nach Anreiben mit Aceton aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 12,5 g (70% d. Th.). Schmp. 170° (Zers.).

<sup>1</sup>H-NMR (*MeOH*): 1,35<sup>t</sup> (CH<sub>3</sub>), 4,39<sup>q</sup> (CH<sub>2</sub>), 6,14<sup>s</sup> ( $\overset{+}{N}$ -CH<sub>2</sub>), 8,09–8,57<sup>m</sup> (arom. H), 9,54<sup>d</sup> (*J* = 6 Hz, H-2), 9,40<sup>d</sup> (*J* = 8 Hz, H-8) ppm.

*Bis-2,2'-(1-Carboethoxymethyl-1,2-dihydrochinolinyl)amin (3)*

Beim Versetzen einer Lösung von 2,2 g **1 a** bzw. **1 c** in 50 ml Wasser mit Ammoniak unter Rühren bei 0° tritt augenblicklich eine kristalline Fällung auf, die nach dem Absaugen mehrmals mit Wasser behandelt wird. Ausb. 1,5 g (90% d. Th.). Aus Chloroform und wenig Ether erhält man farblose, feinste Nadeln, die sich zwischen 125° und 156° über gelb nach rot färben und bei 163–165° unter Zers. schmelzen. Die Substanz **3** ist an der Luft nur kurzfristig haltbar. Sie verändert sich unter Gelbfärbung.

$C_{26}H_{29}N_3O_4$  (447). Ber. N 9,39. Gef. N 9,69.

IR: 3220 (w), 1710 (s), 1610 (m).

**Literatur**

- <sup>1</sup> *Rhoussopoulos O.*, Ber. dtsh. chem. Ges. **15**, 2006 (1882).
- <sup>2</sup> *Ihlder R.*, Archiv Pharmaz. **240**, 517 (1902).
- <sup>3</sup> *Wedekind E., Oechslen R.*, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 3586 (1902).
- <sup>4</sup> *Hantzsch A., Kalb M.*, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 3109 (1899).
- <sup>5</sup> *Aston J. G., Lasselle P. A.*, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 426 (1934).
- <sup>6</sup> *von Braun J.*, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 1438 (1900).
- <sup>7</sup> *Shimidzu T.*, J. Pharm. Soc. Japan **529**, 243 (1926).