

ADDITION VON BUTADIENCARBONESTER AN Δ^9 -N-METHYLOCTAHYDROCHINOLIN

D. SCHUMANN und H. J. VIDIC

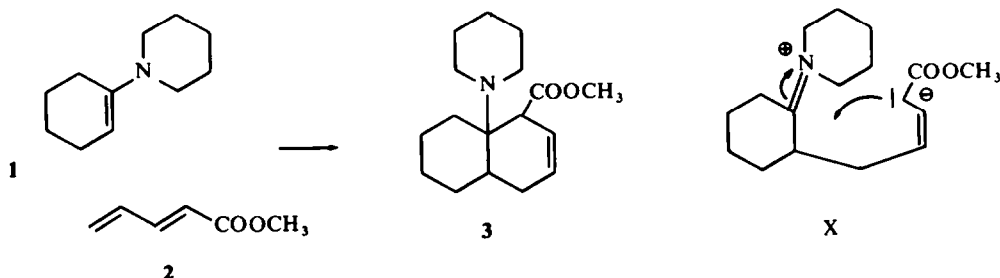
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Received in Germany 1 June 1971; Received in the UK for publication 8 June 1971)

Zusammenfassung— Δ^9 -N-Methyloctahydrochinolin addiert Butadiencarbonester unter Bildung von zwei epimeren ungesättigten Estern **7a** und **7b**. Die Addition erfolgt ausschliesslich an das Δ^8 -Isomere **6b**.

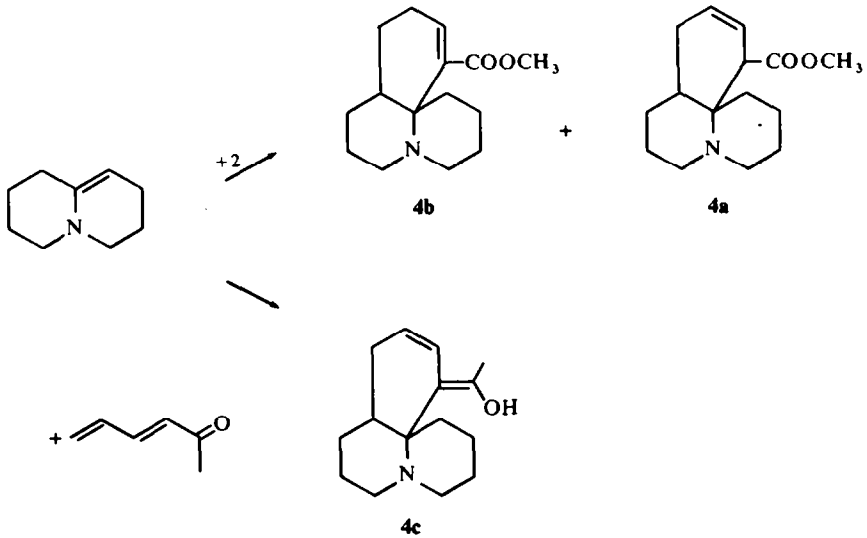
Abstract— $\Delta^9(10)$ -N-Methyloctahydrochinolin adds methyl-2,4-*trans*-pentadienoate to yield two unsaturated epimeric esters of the structure **7a** and **7b**. The products are formed exclusively from the Δ^8 -isomer **6b**.

ENAMINE sind geeignete Dienophile für Diels-Alder-Reaktionen mit Dienen, die Akzeptorgruppen tragen. Entsprechend bezeichnet man diesen Reaktionstyp als eine 4+2-Addition, wenn es sich dabei um einen synchronen Reaktionsablauf handelt. Im Gegensatz zu Diels-Alder-Reaktionen mit "normalem" Elektronenbedarf ist bei den Cycloadditionen eines nucleophilen Dienophils (Enamin, Enoläther) mit elektrophilen Dienen die Bezeichnung "inverser" Elektronenbedarf üblich.¹ In einigen Fällen ist für diesen Typ das Auftreten von dipolaren Zwischenstufen gefunden worden.² Ein solcher Verlauf nach einem polaren Mechanismus mit mehr oder weniger in Erscheinung tretendem Zwischenprodukt scheint für diese Cycloadditionen typisch zu sein, ohne dass dabei ein Verlust an Stereospezifität zu beobachten ist. Die Addition von Butadiencarbonester (**2**) an eine Reihe von aus cyclischen Ketonen dargestellten Enaminen ist beschrieben worden.^{3,4} Dabei entstehen die β,γ -ungesättigten Ester vom Strukturtyp **3**. Erfolgt die Reaktion über ein Zwischenprodukt der Struktur X, dann ist der Cyclisierungsschritt eine Mannichreaktion.

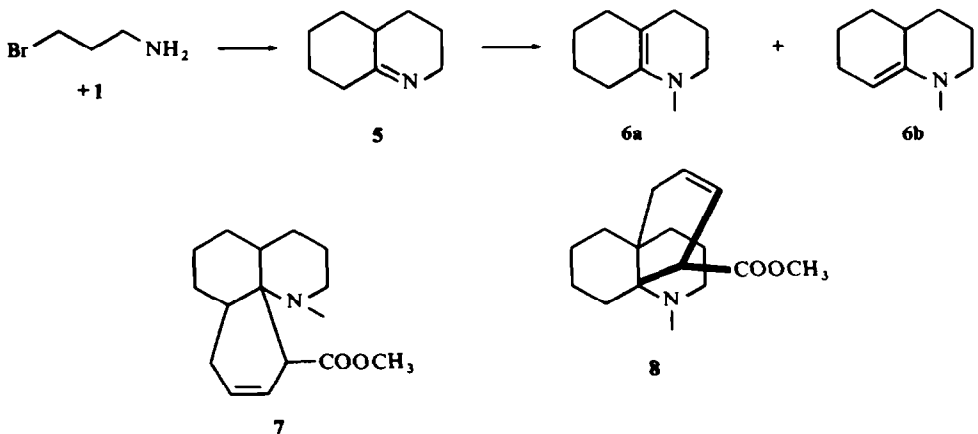


Analog reagieren cyclische Enamine mit dem gleichen Dien **2**. Der Reaktionsablauf entspricht dem vorangehenden Beispiel. Die Addition erfolgt stereospezifisch, wie an mehreren Beispielen gezeigt wurde,^{5,6} zu **4a**, **4b** und **4c**.

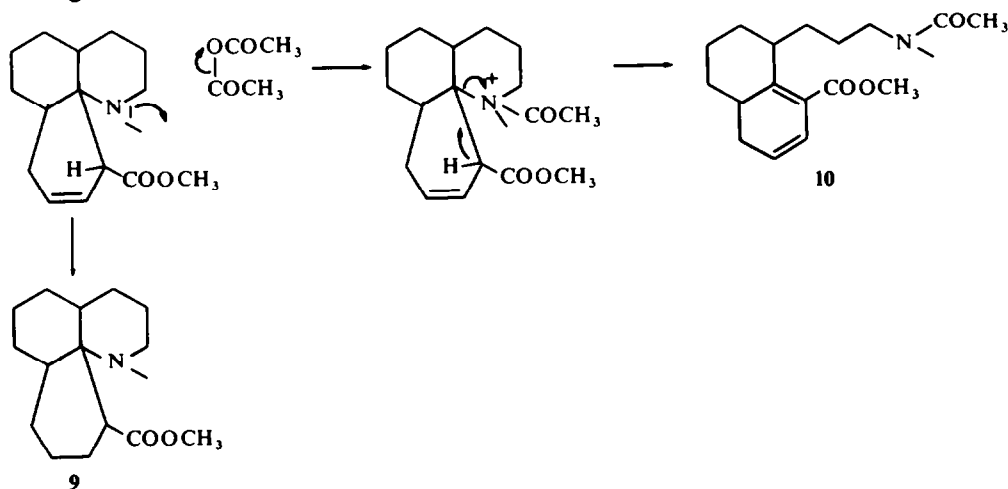
* Herrn Prof. Dr. F. Bohlmann zum 50. Geburtstag gewidmet.



Δ^1 -Octahydrochinolin (**5**) ist aus dem Enamin **1** und γ -Brom-aminopropzn leicht zugänglich.⁷ Die Umsetzung mit Methyljodid liefert Δ -N-Methyl-octahydrochinolin (**6**), und zwar erhält man nur das Isomere **6a**, wie sich aufgrund des Kernresonanzspektrums zeigen lässt. Leonard hat ermittelt, dass dieses Isomere stabiler ist.⁸ Bei diesen Untersuchungen wurde das Immoniumperchlorat von **6** mit Alkali behandelt und ein Gemisch der Enamine **6a** und **6b** im Verhältnis von 78:22 erhalten. Unter Gleichgewichtsbedingungen erfolgt die Umwandlung in das stabilere Enamin **6a**. Die Addition von **2** und **6a** wurde in Dioxan bei Raumtemperatur durchgeführt, analog den unter^{5,6} erwähnten Bedingungen. Die Reaktionszeit ist allerdings länger. Dabei wurden zwei Hauptprodukte im Verhältnis 3:1 isoliert. Die Kernresonanzspektren zeigen, dass β,γ -ungesättigte Ester entstanden sind. Die Spektren sind sehr ähnlich und legen die Vermutung nahe, dass es sich um in α -Stellung epimere Ester der Struktur **7** oder **8** handelt. Eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten ist durch die Kernresonanzspektren nicht möglich.

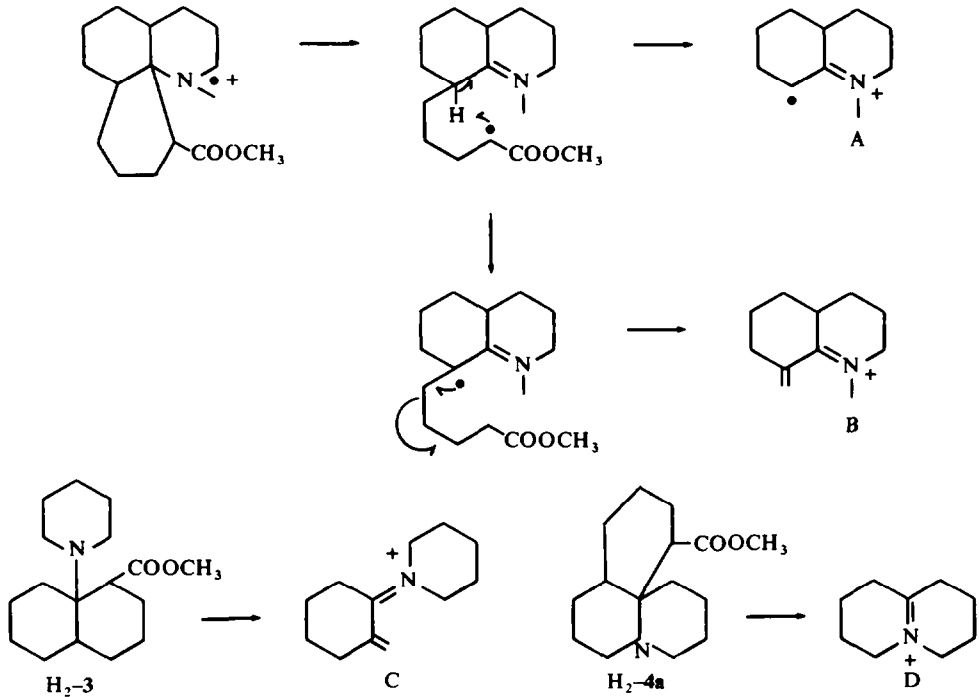


Die folgenden Ergebnisse zeigen, dass die Additionsprodukte die Struktur 7 haben. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid entstanden die primären Alkohole, von denen keiner im IR-Spektrum eine innermolekulare Wasserstoffbrücke zum tertiären Stickstoff aufwies. Die Hydrierung ergab die Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff. Die Massenspektren dieser hydrierten Ester 9 liefern einen wichtigen Beitrag zur Strukturermittlung. Die Umsetzung mit Acetanhydrid führte unter milden Bedingungen zu einer Aufspaltung des Piperidinringes. Aus den Epimeren 7a und 7b entstand das gleiche Amid 10, das gleiche Grundgerüst für die beiden Hauptprodukte bestätigend. Die Ksomerisierung der Doppelbindung in die α,β -Position zur Esterfunktion gelang nicht, sondern es war bei allen Versuchen nur Eliminierung der Aminfunktion mit sich daran anschließenden Isomerisierungen zu beobachten. Das gleiche Verhalten zeigte Verbindung 3, mit der Modellversuche durchgeführt wurden.

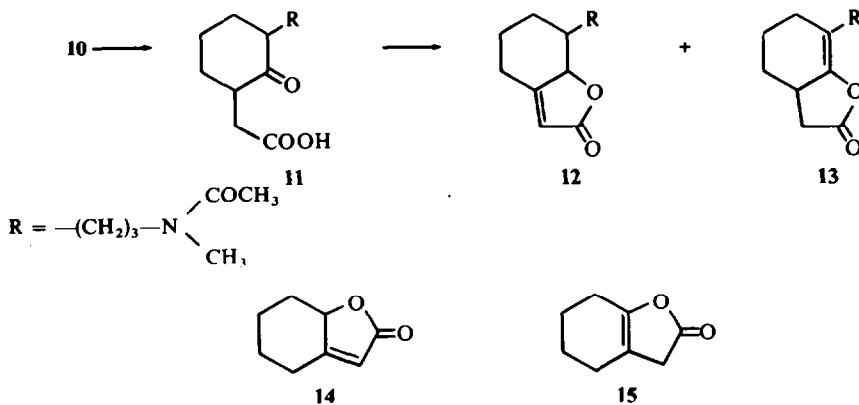


Das massenspektrometrische Verhalten der beiden Dihydro-Ester 9 ist nur mit der Struktur 7 für die Additionsprodukte zu vereinbaren. Charakteristische Fragmente haben die Massenzahlen 151 und 164. Die Bildung des Fragmentes A (m/e 151) mit 25% relat. Int. entspricht der Rückreaktion der Addition. Im Massenspektrum von 7a hat dieses Fragment die relat. Int. von 100% und stellt dort einen massenspektrometrischen Retrodien-Zerfall dar. Die Bildung des Fragmentes B ist mit einer radikalischen Wasserstoffwanderung verbunden. Daran schliesst sich der Zerfall zu dem stabilen Fragment B (m/e 164, relat. Int. 100%) an, der auch synchron zusammen mit der Wasserstoffwanderung ablaufen könnte. Dieser massenspektrometrische Zerfall zu B ist für Verbindungen dieses Strukturtyps charakteristisch. Die Massenspektren der Dihydro-Derivate von 3 und 4a weisen intensive Fragmente der Massenzahlen 178 (Basis-Peak) bzw. 150 (Basis-Peak) auf, denen entsprechend die Strukturen C bzw. D zuzuordnen sind.⁹

Durch oxydativen Abbau liess sich die Struktur 7 chemisch beweisen. Das Amid 10 war für Abbauprobe besonders geeignet, da in dieser Verbindung die gegenüber Oxydationsmitteln empfindliche Stickstofffunktion geschützt ist. Das beste Ergebnis wurde mit der Verwendung von Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung erzielt. Die entstehenden Ketocarbonsäuren 11 ergaben mit Acetanhydrid direkt



die ungesättigten bicyclischen Lactone **12** und **13**, die chromatographisch getrennt wurden. Die Strukturen konnten mit Hilfe der Kernresonanzspektren zugeordnet werden. Der oxydative Abbau von **3** über das Eliminierungsprodukt führte auf dem gleichen Wege zu den ungesättigten Lactonen **14** und **15**, die als Modellverbindungen für den Vergleich der Kernresonanzspektren dienen.¹⁰ Die Stellung des Amidrestes in **12** und **13** ist damit gesichert.

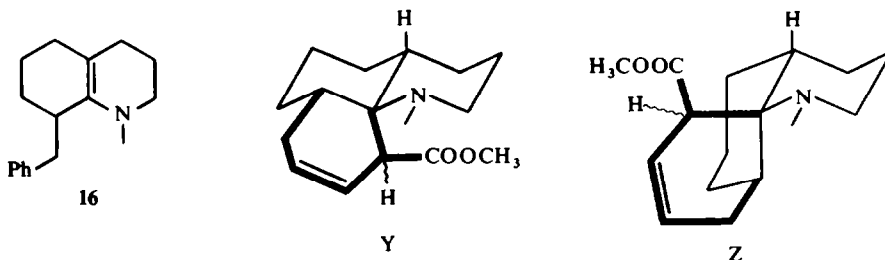


Diskussion des Mechanismus und der relat. Konfiguration:

Die nucleophile Reaktivität am β -C-Atom des Enamins **6a** ist infolge der sterischen Abschirmung sehr gering. Es reagiert offenbar nur das in vermutlich sehr geringer

Konzentration vorhandene Enamin **6b**. Im polaren Reaktionsmedium wird über die Immoniumstruktur durch Gleichgewichtseinstellung neues Enamin **6b** nachgebildet, sowie es wegreagiert. Die Reaktivität von 8-Benzyl- Δ^9 -N-methyloctahydrochinolin (**16**), dass auf analogem Wege aus 2-Benzyl-cyclohexanon erhalten wurde, ist in Übereinstimmung damit praktisch verschwunden. Es konnte keine Cycloaddition von **2** beobachtet werden.

Die relat. Konfiguration der beiden epimeren Ester **7a** und **7b** kann nicht mit Sicherheit angegeben werden. Die Addition von **2** sollte unabhängig davon, in welchem Masse die Reaktion synchron verläuft, zu einer *cis*-Verknüpfung des neuen Ringes führen. Danach bleibt nur die Frage offen, ob der Angriff von der zum tert. Wasserstoff an C₁₀ abgewandten Seite (Bildung des Isomeren Y) oder von der gleichen Seite (Bildung des Isomeren Z) begünstigter ist. Die relat. Konfiguration der zur Estergruppe α -ständigen Wasserstoffe der beiden Epimeren **7a**, **7b** muss ebenfalls unbeantwortet bleiben, obwohl die Kernresonanzspektren Signale mit deutlich unterschiedlicher chemischer Verschiebung für diese Wasserstoffe aufweisen.



Das Isomere Z hat eine flexible Konformation, da alle Ringe *cis*-verknüpft sind. Bei dieser relat. Konfiguration sind in einem Epimeren bei dem durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid entstehenden primären Alkohol und vor allem dem dazu gehörenden Dihydro-Derivat die strukturellen Voraussetzungen für die Ausbildung einer innermolekularen Wasserstoffbrücke gegeben. Wie schon erwähnt, wird diese in den IR-Spektren nicht beobachtet. Aus diesem Grunde möchten wir dem Isomeren X einen gewissen Vorzug geben. Diese Verbindung ist einmal *trans*-verknüpft und hat dadurch eine vergleichsweise starre Konformation.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die IR-Spektren wurden in Chloroform mit dem Beckman IR 5 bzw. IR 9 gemessen. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Leitz-Heiztischmikroskop ermittelt. Die Massenspektren wurden mit dem MS 9 bei 150° und 70 eV gemessen und die NMR-Spektren mit dem Varian HA 100. Die Lage der Signale wird in τ -Werten angegeben und die Kopplungskonstanten in Hertz, in Klammern die elektronisch registrierten Protonenzahlen. Die Analysen verdanken wir der mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Frau Dr. U. Faass.

Addition von Pentadien-(2,4)-säure-methylester (2) an Δ^9 -N-Methyloctahydrochinolin (6). 15 g **6** wurden mit 11 g **2** in 5 ccm trockenem Dioxan gelöst und 2 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach der Abtrennung von Neutralanteilen wurde das Produkt destilliert, 10^{-3} Torr, 80–90°. 19.5 g Destillat wurden an Aluminiumoxyd, Akt.-st.II, mit Petroläther/Äther-Gemischen chromatographiert, 6 g **7a** und 2 g **7b** wurden so rein erhalten. Durch erneute Chromatographie der Gemischfraktionen konnte die Ausbeute an reinen Epimeren noch erhöht werden. Insgesamt wurden 16 g Ester erhalten; 60% der Th.

7a: Schmp. des Perchlorats 195°. aus Methanol. IR: 1740/cm. NMR: m 4.25 (2), m 6.1 (1), s 6.33 (3), s 7.71 (3). (C₁₆H₂₃NO₂ · HClO₄ Ber: C. 52.82; H. 7.20; N. 3.85. Gef: C. 52.42; H. 7.26; N. 3.72%).

7b: Schmp. des Perchlorats 167°, aus Methanol. IR: 1740/cm; NMR: m 4.32 (2), m 6.65 (1), s 6.35 (3), s 7.63 (3) (C₁₆H₂₅NO₂ · HClO₄ Gef: C. 52.85; H. 7.37; N. 3.70%).

Darstellung des Amids **10**: 2 g **7a** oder **7b** wurden mit einem 10-fachen Überschuss von Acetanhydrid 10 Stdn. stehen gelassen. Anschliessend wurde das überschüssige Reagenz mit Wasser und einigen Tropfen Pyridin zersetzt und das Produkt mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Kugelrohr destilliert; 10⁻³ Torr. 130°. IR: 1720. 1660/cm; NMR: m 4.41 (1), m 3.9 (1), s 6.31 (3) (C₁₈H₂₇NO₃ Ber: C. 70.79; H. 8.92. N. 4.59. Gef: C. 70.66. H. 8.95. N. 4.52%).

Oxydation von 10. 10 g **10** wurden mit 20 ccm 10%iger Schwefelsäure unter Eiskühlung sehr kräftig gerührt und dabei langsam eine gesättigte Lösung von 27 g Kaliumpermanganat in 5%iger Schwefelsäure zugegeben. Das Oxydationsmittel wird unter diesen Bedingungen bis zum Mangandioxyd reduziert. Gegen Ende der Zugabe wird die Lösung nur noch sehr langsam entfärbt. Es wurde nun vom Mangandioxyd zentrifugiert und der Rückstand zweimal mit Methanol gewaschen. Diese Lösung wurde zusammen mit der wässrigen bei 30–40° i. Vak. bis fast zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mehrfach mit Chloroform extrahiert und diese organische Phase mit wenig Wasser gewaschen. Nun schüttelte man zweimal mit Natriumbicarbonatlösung, um die Ketosäure zu isolieren. Diese wässrige Lösung wurde wieder angesäuert, und man extrahierte abermals mehrfach mit Chloroform. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 4.5 g eines hochviskosen Rückstandes (**11**). Diese Ketosäure wurde mit 30 ccm Acetanhydrid eine Stde. unter Rückfluss erhitzt, mit 100 mg wasserfreiem Natriumacetat versetzt und schliesslich noch eine weitere Stde. unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Acetanhydrid wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen und direkt an Kieselgel (Merck. 0.05–0.2) chromatographisch getrennt. Mit Chloroform/1% Methanol erhielt man 400 mg **13** und mit Chloroform/6% Methanol 800 mg **12**, Insgesamt wurden 1.2 g erhalten, 28% d. Th. **13**: Kp 160°/10⁻³ Torr, NMR: m 6–7 (3), d 7.1 (2), s 8.0 (3), IR: 1815, 1715, 1650/cm. (C₁₄H₂₁NO₃ Ber: C, 66.91; H, 8.42; N, 5.57. Gef: C, 66.12; H, 8.53, N, 5.24%). **12**: Kp 160°/10⁻³ Torr. IR: 1785, 1770, 1660, 912/cm; UV: 208 nm (ε = 16200); NMR: s (breit) 4.32 (1), m 5.6 (1), d 7.1 (2), s 8.0 (3) (C₁₈H₂₇NO₃ Gef: C. 66.09; H. 8.57; N. 5.39%).

Oxydation von 3 zu den Lactonen 14 und 15. Analog zur Darstellung des Amids **10** wurde **3** mit Acetanhydrid umgesetzt. Das Rohprodukt wurde analog der voranstehenden Vorschrift oxydiert und zu den Lactonen cyclisiert. Das erhaltene Gemisch wurde ebenfalls an Kieselgel chromatographisch getrennt. **15**: Kp 137°/20 Torr, IR: 181, 1710, 913/cm; NMR: m 7.05 (2), **14**: Kp 165°/20 Torr, IR: 1870, 1770, 1660/cm; UV: 209 nm; NMR: s (breit) 4.43 (1), m 5.47 (1).

Darstellung von 16. 50 g Pyrrolidino-cyclohexen wurden unter Rühren und Kühlen mit 46 g Benzylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschliessend 4 Stdn. stehen gelassen, mit Eis zersetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Abtrennen des kristallinen 2.6-Dibenzylhexanon wurden 32 g 2-Benzyl-cyclohexanon erhalten. Dieses wurde analog der Darstellung von **6** nach⁷ in 8-Benzyl-Δ^{1,9} octahydrochinolin umgewandelt (Ausb. 12.2 g). Mit Methyljodid wurde daraus in benzolischer Lösung mit einem Tropfen Methanol 7.5 g **16** erhalten; NMR: s 2.75 (5), m 7.05 (2), s 7.35 (3), m 7.6 (2) Schmp. des Perchlorats 171°, aus Methanol, (C₁₇H₂₃N, HClO₄ Ber: C, 59.73, H, 7.08, N, 4.10, Gef: C, 60.05, H, 7.13, N, 4.05%).

LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ J. Sauer. *Angew. Chem.* **78**, 233 (1966); **79**, 76 (1967)
- ² R. Gompper. *Ibid.* **81**, 348 (1969)
- ³ S. Danishefsky und R. Cunningham. *J. Org. Chem.* **30**, 3676 (1965)
- ⁴ G. A. Berchtold, J. Ciabattini und A. A. Tunick. *Ibid.* **30**, 3679 (1965)
- ⁵ F. Bohlmann, D. Schumann und O. Schmidt. *Chem. Ber.* **99**, 1652 (1966)
- ⁶ F. Bohlmann, D. Schumann und E. Bauerschmidt. *Ibid.* **100**, 542 (1967)
- ⁷ R. F. Parcell. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2596 (1959)
- ⁸ N. J. Leonard, C. K. Steinhardt und C. Lee. *J. Org. Chem.* **27**, 4027 (1962)
- ⁹ D. Schumann, unveröffentlichte massenspektrometrische Untersuchungen
- ¹⁰ W. W. Epstein. *Tetrahedron Letters* 791 (1966)