

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 826–832 (1980)

Intramolekulare Aromatenalkylierungen, 9. Mitt.²⁾

Synthese von N-Methyl-8-(3-methoxybenzyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin und N-Methyl-9-(3-methoxybenzyl)-1,2,3,6,7,8,9,9a-octahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin

Wolf Dammertz¹⁾ und Eberhard Reimann*

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstr. 10, 8000 München 2

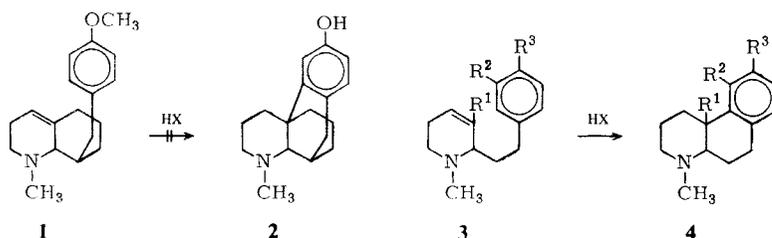
Eingegangen am 5. Dezember 1979

Die durch Kondensation der 2,3-Alkenopyridine **7a** und **7b** mit 3-Methoxybenzaldehyd erhältlichen Benzylidenderivate **8a** und **8b** werden durch katalytische Hydrierung in die Benzylverbindungen **9a** und **9b** überführt. Umsetzung mit Methyliodid zu **10a** und **10b** und deren Reduktion mit Natriumborhydrid liefert die Titelverbindungen **11a** und **11b**.

Intramolecular Alkylations of Aromatic Compounds, IX: Synthesis of N-Methyl-8-(3-methoxybenzyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroquinoline and N-Methyl-9-(3-methoxybenzyl)-1,2,3,6,7,8,9,9a-octahydro-5H-cyclohepten[b]pyridine

The benzylidene compounds **8a** and **8b**, obtained by condensation of the 2,3-cycloalkenopyridines **7a** and **7b** with 3-methoxybenzaldehyde, are converted by catalytic hydrogenation to their benzyl derivatives **9a** and **9b**. Reduction of the corresponding methiodides **10a** and **10b** with sodium borohydride leads to the title compounds **11a** and **11b**.

In der ersten Mitt. dieser Reihe³⁾ haben wir über Versuche zur Darstellung des Morphinanisomers **2** aus dem Benzyl-octahydrochinolin **1** berichtet. Die diesbezüglichen Untersuchungen blieben jedoch bisher ohne Erfolg, so daß wir zunächst⁴⁾ anhand der Modellreaktion **3** → **4** die prinzipielle Möglichkeit solcher Ringschlüsse überprüften. Hierbei gelang die Darstellung unterschiedlich substituierter Octahydrobenzo[f]chinoline **4** aus den Tetrahydropyridinen **3** in befriedigenden Ausbeuten.



0365-6233/80/1010-0826 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980

Die als Vorstufen verwendeten Tetrahydropyridine **3** besaßen einerseits eine höhere konformative Beweglichkeit als das Benzyl-octa-hydrochinolin **1**. Andererseits erwies sich die Aktivierung des Aromaten durch eine meta-ständige Methoxygruppe erwartungsgemäß als günstig bezüglich der durchgeführten Ringschlußreaktionen.

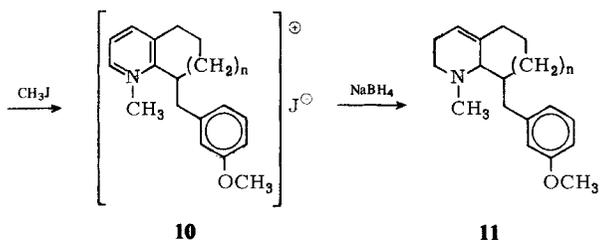
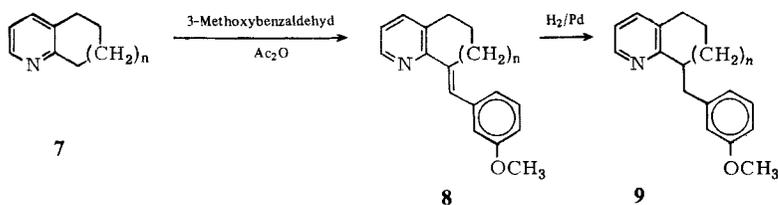
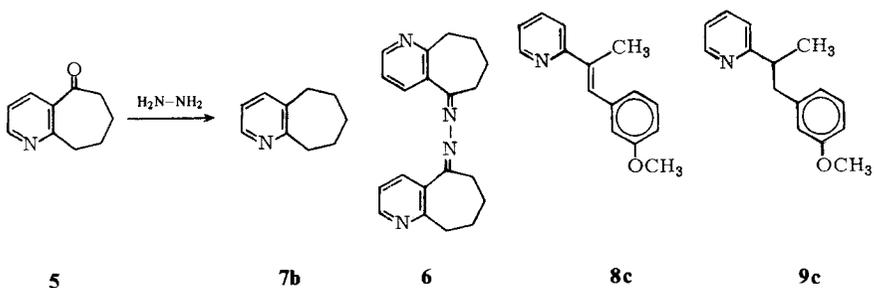
Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese ähnlicher Vorstufen zum Aufbau tetracyclischer Ringsysteme vom Typ **2**. Hierzu schienen uns die Titelverbindungen **11a** und **11b** besonders geeignet, da sich **11a** ebenfalls durch eine größere Reaktionsbereitschaft des Aromaten auszeichnet und **11b** zusätzlich durch Homologisierung des carbocyclischen Ringes um ein CH₂-Glied eine höhere konformative Beweglichkeit besitzt, was wiederum zu einer Erleichterung der beabsichtigten Cyclisierungsreaktion führen sollte.

Darstellung der Titelverbindungen

Als Ausgangsstoffe für den in Formelbild 3 skizzierten Syntheseweg benötigten wir 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin (**7a**) und 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin (**7b**). **7a** ist in präparativem Maßstab durch katalytische Hydrierung von Chinolin zugänglich⁵; **7b** kann in guter Ausbeute durch Huang-Minlon-Reduktion des von uns dargestellten 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-5-ons (**5**) erhalten werden⁶, wobei als Nebenprodukt in geringer Menge das Bishydrazon **6** entsteht.

Die annellierte Pyridinderivate **7a** und **7b** lassen sich in Gegenwart von Acetanhydrid direkt mit 3-Methoxybenzaldehyd zu den Benzylidenverbindungen **8a** und **8b** kondensieren. Gegenüber **8a** und der Modellverbindung 3-Methoxy-(β-methyl-β-pyridyl-2)styrol (**8c**) erfordert die Darstellung von **8b** extrem lange Reaktionszeiten zur Erzielung ausreichender Ausbeuten (s. Exp. Teil). Ursache hierfür dürfte eine erschwerte Delokalisation der π-Elektronen des Benzol- bzw. Pyridinringes über das gesamte System sein, denn die Dreidringmodelle der Benzylidenverbindungen **8** zeigen, daß bei **8b** die neu entstandene Doppelbindung durch den Siebenring deutlich aus der Ebene des Pyridinringes herausgedreht wird. Eine annähernd coplanare Fixierung der Doppelbindung bei **8a** dürfte sich dagegen günstig auf Reaktionsverlauf und Ausbeute auswirken, was auch beim Vergleich mit der offenkettigen Modellverbindung **8c** deutlich wird. Diese Überlegungen werden sowohl durch die in der Abb. 1 wiedergegebenen UV-Spektren der Verbindungen **8a**, **b** und **c** als auch durch die in Tab. 1 zusammengestellten Daten dieser Verbindungen bestätigt: parallel zu einer Verringerung der Ausbeute bei der Darstellung von **8a** über **8c** zu **8b** erfolgt eine Verschiebung der UV-Absorption zu kürzeren Wellenlängen und eine Verschiebung des Signals für das olefinische Proton im ¹H-NMR-Spektrum zu höherem Feld. Für **8c** war die Lage des olefinischen Protons auch durch Vergleich mit dem 60 MHz-Spektrum von **9c** nicht eindeutig zu bestimmen.

Die Benzylidenderivate **8** können durch katalytische Hydrierung in die Benzylverbindungen **9** überführt werden, aus denen man mit Methyliodid in üblicher Weise die Pyridiniumiodide **10** erhält. Die Methoiodide **10a** und **10b** lassen sich schließlich nach



$n = 1$: **a**

$n = 2$: **b**

bereits früher beschriebenem Verfahren³⁾ zu den Titelverbindungen **11a** und **11b** mit Natriumborhydrid partiell reduzieren. Ihre Struktur ist sowohl durch Elementaranalysen als auch durch Spektren abgesichert: die ¹H-NMR-Spektren zeigen, wie schon beobachtet⁴⁾, zwischen $\delta = 5.4\text{--}5.8$ ppm ein breites Signal, das nach Lage und Intensität einem olefinischen Proton entspricht. Weiterhin ist die Struktur von **11b** durch das ¹³C-NMR-Spektrum abgesichert: im aromatischen Bereich zwischen $\delta = 110\text{--}160$ ppm liegen neben den sechs Signalen für die Kohlenstoffe des Benzolaromaten zwei weitere Signale, die aufgrund ihrer Aufspaltung im gekoppelten Spektrum den olefinischen Kohlenstoffen C-4 und C-4a zuzuordnen sind (s. Exp. Teil). Über die Versuche zur Cyclisierung der Titelverbindungen werden wir in einer folgenden Mitt. berichten.

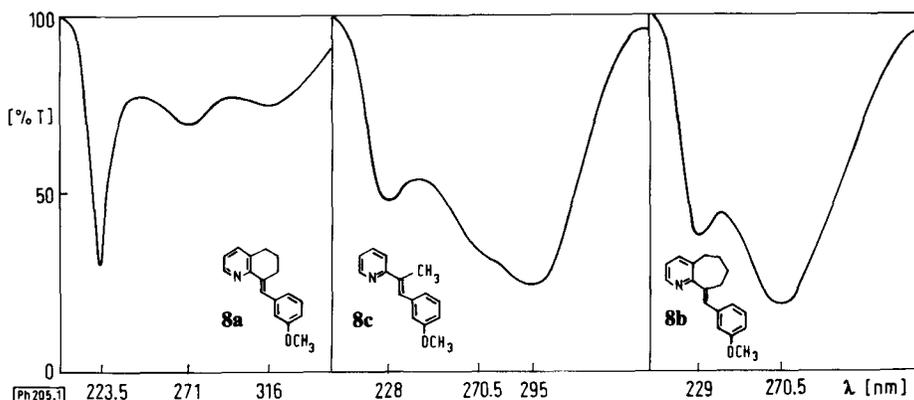


Abb. 1: UV-Spektren von 8a–8c

Tab. 1: Daten der Verbindungen 8a–8c

	Reaktionszeit (h)	Ausbeute (% d. Th.)	UV (EtOH) λ_{\max} (nm) $\log \epsilon$	$^1\text{H-NMR}$, Lage des olefin. H (ppm)
8a	12	71,5	223.5 (4.685)	8.05
			271 (4.169)	
			316 (4.007)	
8c	30	43,4	228 (4.166)	
			270.5 (4.317)	
			295 (4.412)	
8b	52	25	229 (3.960)	7.10
			270.5 (4.170)	

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Tottoli-Gerät und Kofler-Mikroheiztisch. – *DC*: DC-Mikroarten SIF „Riedel de Haen“; Fließmittel 1 (Fl 1): Ethylacetat, Fließmittel 2 (Fl 2): $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ 30proz. 80 + 19 + 1. – *SC*: Kieselgel MN 0,063–0,1 mm zur SC, Fließmittel Ethylacetat. – *Spektren*: UV: Bausch und Lomb Spektromic 505; $^1\text{H-NMR}$: Varian EM 360, TMS als inn. Stand.; $^{13}\text{C-NMR}$: Varian CFT 20; *MS*: AEI MS 30. – *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Labor Dr. Pascher, Bonn.

6,7,8,9-Tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin (7b)

13 g (80 mmol) **5** werden mit 90 ml Triethylglykol, 11 ml 80proz. Hydrazinhydrat und 11,7 g fein gepulvertem KOH unter Rühren und Rückflußkühlung 1,5 h auf 80–90°, dann 1 h auf 150° und zuletzt 1 h auf 190° (Badtemp.) erhitzt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit 180 ml Wasser

versetzt und dreimal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über Kaliumkarbonat wird der Ether i. Vak. verdampft und der ölige Rückstand fraktioniert. Ausb. 9,0 g (76 % d. Th.) Sdp.₁₃ 105–107°, Lit.⁷⁾ Sdp.₁₁ 97–98°. $n_D^{25} = 1.5371$. DC: Rf = 0,29, (Fl 1).

Isolierung von 6

Der Destillationsrückstand wird in Ether aufgenommen, filtriert und der schwach gelblich gefärbte Rückstand auf dem Filter mit Ether gewaschen und getrocknet. Rückstand 150 mg, löslich in Methanol. Schmp. 168–170°. C₂₀H₂₂N₄ Ber.: Mol.-Masse 318. Gef.: Mol.-Masse 318 (ms). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.58 (dd; J = 5/2 Hz), 8.0 (dd; J = 8/2 Hz) und 7.12–7.43 (m) für je 2 × 2 H heteroaromat., 3.08 (t; J = 6 Hz, 2 × 2H alicycl.), 2.68 (t; J = 6 Hz, 2 × 2H alicycl.), 1.43–2.23 (m; 2 × 4H alicycl.).

8-(3-Methoxybenzyliden)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (8a)

10 g (75 mmol) **7a** werden mit 13,6 g (0,1 mol) 3-Methoxybenzaldehyd und 20 g Acetanhydrid 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Acetanhydrids und der gebildeten Essigsäure i. Vak. wird der Rückstand mit 15proz. NaOH alkalisiert und mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand zur Entfernung von nicht umgesetztem **7a** einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Sobald kein Ausgangsstoff mehr überdestilliert, wird der wäßrige Destillationsrückstand mit 36proz. HCl angesäuert und mit Ether gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit 15proz. NaOH alkalisiert und mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Kaliumkarbonat verdampft man den Ether i. Vak. und erhält ein hellgelbes, zähes Öl, das im Kühlschrank durchkristallisiert. Ausb. 13,5 g (72 % d. Th.). Schmp. 62–63° (Petrolether 40–60°). DC: Rf = 0,59 (Fl 1). C₁₇H₁₇NO (251,3) Ber. C 81.3 H 6.81 N 5.6 Gef. C 81.0 H 6.92 N 5.5. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.55 (dd; J = 5/2 Hz, 1 H heteroaromat.), 8.05 (s; 1H olefin.), 6.74–7.61 (m; 4H aromat. und 2H heteroaromat.), 3.85 (s; CH₃-O-), 2.73–3.12 (m; 4H alicycl.), 1.62–2.16 (m; 2 H alicycl.). UV (Ethanol): s. Tab. 1 und Abb. 1.

9-(3-Methoxybenzyliden)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin (8b)

26,5 g (0,18 mol) **7b** werden mit 37,8 g (0,3 mol) 3-Methoxybenzaldehyd und 50 g Acetanhydrid 8 d unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung wird das zähe, schwarz gefärbte Reaktionsgemisch mit 40 ml Wasser und 30 ml 36proz. HCl versetzt und dreimal mit je 100 ml Ether gewaschen. Die wäßrige Lösung alkalisiert man mit 15proz. NaOH und arbeitet wie unter **8a** auf. Das durch Wasserdampfdestillation zurückgewonnene **7b** wird erneut der gleichen Reaktion und Aufarbeitung unterworfen. Das zurückbleibende zähe, gelbliche Öl kristallisiert im Kühlschrank durch. Gesamt-Ausb. 23,5 g (48 % d. Th.). Schmp. 73.5–74° (Petrolether 40–60°). DC: Rf = 0.46 (Fl 1). C₁₈H₁₉NO (265,36) Ber. C 81.5 H 7.22 N 5.3 Gef. C 81.4 H 7.27 N 5.3. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.54 (dd; J = 5/2 Hz, 1 H heteroaromat.), 6.61–7.63 (1 H olefin., 4 H aromat. und 2 H heteroaromat.), 3.85 (s; CH₃-O-), 2.57–3.04 (m; 4 H alicycl.), 1.7–2.1 (m; 4 H alicycl.). – UV (Ethanol): s. Tab. 1 und Abb. 1.

3-Methoxy-(β-methyl-β-pyridyl-2)-styrol (8c)

8,6 g (80 mmol) 2-Ethylpyridin und 12,6 g (0,1 mol) 3-Methoxybenzaldehyd werden mit 40 g Acetanhydrid 30 h unter Rückfluß erhitzt und wie unter **8a** beschrieben aufgearbeitet. Das zurückbleibende, schwach gelbliche Öl wird i. Vak. fraktioniert. Ausb. 7,8 g (44 % d. Th.). Sdp.₉ 205–210°. $n_D^{25} = 1,6305$. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.67 (dd; J = 5/2 Hz, 1 H heteroaromat.),

6.7–7.92 (3 H heteroaromat., 1 H olefin. und 4 H aromat.), 3.8 (s; CH₃-O-), 2.33 (d; J = 1 Hz, CH₃). UV (Ethanol): s. Tab. 1 und Abb. 1. – Methoiodid: Schmp. 135–137° (Ethanol/Ether). C₁₆H₁₈NJO (367,22) Ber. C 52.3 H 4.94 N 3.8 Gef. C 52.3 H 4.93 N 3.8.

8-(3-Methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**9a**)

7,54 g (30 mmol) **8a** werden in einem Gemisch von 60 ml Methanol, 15 ml 2N-HCl und 5 ml Wasser gelöst und unter Zusatz von 0,6 g Pd/C (5 %) bei Raumtemp. hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme (ca. 680–700 ml in etwa 3 h) wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit 70 ml Wasser versetzt und das Methanol i. Vak. verdampft. Der wäßrige Rückstand wird mit 15proz. NaOH alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Kaliumkarbonat verdampft man den Ether i. Vak. und erhält 7,3 g (96 % d. Th.) eines nicht kristallisierenden, zähen, schwach gelblich gefärbten Öls. DC: Rf = 0.51 (Fl 1). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.59 (dd; J = 5/2 Hz, 1 H heteroaromat.), 6.72–7.60 (4 H aromat., und 2 H heteroaromat.), 3.85 (s; CH₃-O-), 2.65–3.80 (5 H aliph.), 1.52–2.13 (4 H aliph.). – Elementaranalyse s. **10a**.

9-(3-Methoxybenzyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin (**9b**)

13,3 g (50 mmol) **8b** werden in einem Gemisch von 100 ml Methanol, 25 ml 2N-HCl und 10 ml Wasser gelöst und nach Zusatz von 1 g Pd/C (5 %) wie unter **9a** beschrieben hydriert und aufgearbeitet (H₂-Aufnahme ca. 1,2 l in 3–4 h). Zurück bleibt ein zähes Öl, das im Kühlschranks durchkristallisiert. Ausb. 12,7 g (95 % d. Th.). Schmp. 55,5–56,5° (Petrolether 40–60°). DC: Rf = 0,54 (Fl 1). C₁₈H₂₁NO (267,4) Ber. C 80.9 H 7.92 N 5.2 Gef. C 80.9 H 7.80 N 5.3. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.45 (dd; J = 5/2 Hz, 1 H heteroaromat.), 6.64–7.58 (2 H heteroaromat. und 4 H aromat.), 3.8 (s; CH₃-O-), 2.59–3.75 (5 H aliph.), 1.2–2.15 (6 H aliph.). Hydrochlorid: Schmp.: 161° (Ethanol/Ether).

1-(3-Methoxybenzyl)-1-(pyridyl-2)-ethan (**9c**)

2,25 g (10 mmol) **8c** werden in 15 ml Ethanol gelöst und unter Zusatz von 0,1 g Pd/C (5 %) hydriert (H₂-Aufnahme 235 ml in 5 h). Anschließend filtriert man den Katalysator ab und verdampft das Ethanol i. Vak.. Ausb. 2,1 g (92,5 % d. Th.). Farbloses Öl, n_D^{24,5} = 1,5563. DC: Rf = 0,45 (Fl 1). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.61 (d; J = 5 Hz, 1 H heteroaromat.), 6.63–7,75 (3 H heteroaromat. und 4 H aromat.), 3.8 (s; CH₃-O-), 2.70–3.41 (3 H aliph.), 1.17 (d; J = 6 Hz, CH₃). Methoiodid: Schmp. 124–125,5° (Ethanol/Ether). C₁₆H₂₀NJO (369,23) Ber. C 52.0 H 5.46 N 3.8 Gef. C 52.1 H 5.50 N 3.7.

Methoiodide **10**: Allgemeine Darstellungsvorschrift

Die jeweilige Base **9** wird in wenig Aceton gelöst, mit der gleichen Gewichtsmenge Methyliodid versetzt und 1 h auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Anschließend läßt man das Reaktionsgemisch 15 h bei Raumtemp. stehen, wäscht das ausgefallene Methoiodid mit wenig Aceton und kristallisiert aus Ethanol um.

N-Methyl-8-(3-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinoliniumiodid (**10a**)

Ausb. 80–90 % d. Th.. Schmp. 175–176° (Ethanol). C₁₈H₂₂NJO (395,24) Ber. C 54.6 H 5.61 N 3.5 Gef. C 54.8 H 5.55 N 3.5.

***N*-Methyl-9-(3-methoxybenzyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepty[b]pyridiniumiodid (10b)**

Ausb. 80 % d. Th.. Schmp. 173–174° (Ethanol). C₁₉H₂₄JNO (409,31) Ber. J 31.0 Gef. J 31.4.

***N*-Methyl-8-(3-methoxybenzyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin (11a)**

Zu einer Lösung von 2,7 g NaBH₄ in 60 ml Wasser und 40 ml Ethanol läßt man unter Rühren und Eiskühlung langsam eine Lösung von 11,85 g (30 mmol) **10a** in 100 ml Ethanol und 50 ml Wasser zutropfen. Dann läßt man 15 h weiterrühren, versetzt das Reaktionsgemisch mit 2 N-HCl bis zur stark sauren Reaktion und verdampft das Ethanol i. Vak.. Der wäßrige Rückstand wird mehrmals mit Ether gewaschen und nach Alkalisieren mit 15proz. NaOH mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Etherauszüge über Kaliumkarbonat verdampft man den Ether i. Vak. und erhält 7,2 g eines zähen gelben Öls, das sc gereinigt wird. Trennzeit ca. 30 h. Ausb. 5,1 g (43 % d. Th.), gelbliches Öl, $n_D^{22,5} = 1,5532$. DC: Rf = 0,53 (Fl 1). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.23 (t; J = 8 Hz, 1 H arom.), 6.62–6.95 (m; 3H arom.), 5.45–5.72 (breit, 1H olefin.), 3.8 (s; CH₃-O-), 1.53–3.26 (17 H aliph., bei 2.4 s für CH₃N). Methiodid: Schmp. 203° (Ethanol). C₁₉H₂₈JNO (413,33) Ber. C 55.2 H 6.82 N 3.4 Gef. C 55.1 H 6.75 N 3.4.

***N*-Methyl-9-(3-methoxybenzyl)-1,2,3,6,7,8,9,9a-octahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin (11b)**

12,28 g (30 mmol) **10b** werden wie unter **11a** beschrieben mit NaBH₄ reduziert und aufgearbeitet. Als Rohprodukt bleiben 6,2 g eines zähen, gelben Öls zurück, das sc gereinigt wird. Ausb. 3,9 g (46 % d. Th.). $n_D^{21} = 1,5529$. DC: Rf = 0,72 (Fl 2). C₁₉H₂₇NO Ber. Mol.-Masse 285, Gef. Mol.-Masse 285 (ms). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.22 (t; J = 8 Hz, 1 H arom.), 6.72–7.0 (m; 3 H arom.), 5.53–5.81 (breit, 1 H olefin.), 3.8 (s; CH₃-O-), 1.98–3.30 (13 H aliph., bei 2.4 s für CH₃N), 1.1–1.9 (6 H aliph.).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 159.34 (s; C-3 arom.), 144.24 (s; C-1 arom.), 137.64 (s; C-4a), 128.75 (d; C-5 arom.), 121.84 und 121.33 (je ein d für C-4 und C-6 arom.), 114.66 (d; C-2 arom.), 110.43 (d; C-4 arom.), 69.24 (d; C-9a), 54.86 (q, CH₃O), 52.00 (t; C-2), 44.59 (q; CH₃N), 42.29 (d; C-9), 34.96, 33.87, 30.03, 25.28, 25.00 (5 t; je ein CH₂).– Methiodid: Schmp. 202–204° (Ethanol). C₂₀H₃₀JNO (427,3) Ber. C 56.2 H 7.07 N 3.3 Gef. C 56.0 H 7.19 N 3.3.

Literatur

- 1 Teil der Dissertation *W. Dammertz*, Bonn 1978.
- 2 8. Mitt.: N. Lodde und E. Reimann, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 3 M. Kothari, E. Reimann und F. Zymalkowski, Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 1065.
- 4 E. Reimann, I. Schwaetzer und F. Zymalkowski, Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 1070.
- 5 F. W. Vierhapper und E. L. Eliel, J. Org. Chem. 40, 2729 (1975).
- 6 W. Dammertz und E. Reimann, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 172 (1977).
- 7 E. Breitmeier und E. Bayer, Tetrahedron Lett. 38, 3291 (1970).