

Kurzmitteilungen

Intramolekulare Aromatenalkylierungen, 10. Mitt.¹⁾

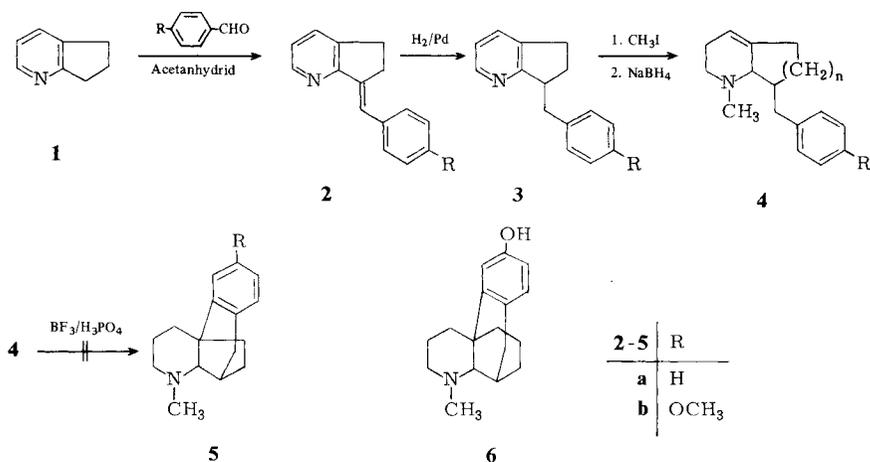
Synthese substituierter 1,2,3,6,7,7a-Hexahydro-5H-[1]pyridine

Wolf Dammertz* und Eberhard Reimann

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

Eingegangen am 7. Februar 1980

Im Gegensatz zu erfolgreichen Cyclisierungen strukturanaloger Phenylethyltetrahydropyridine²⁾ ist es uns bisher nicht gelungen, das Morphinanisomer **6** aus entsprechenden Octahydrochinolinen **4** ($n=2$, $R=OCH_3$) darzustellen³⁾. Zur Klärung der Frage, inwieweit die konformative Beweglichkeit der Vorstufen **4** Einfluß auf den intramolekularen Ringschluß hat, sollten niedere ($n=1$) und höhere ($n=3$)¹⁾ Homologe des Benzyloctahydrochinolins **4** ($n=2$) synthetisiert und zu den beabsichtigten Cyclisierungen eingesetzt werden. In der vorliegenden Untersuchung beschreiben wir zunächst die Darstellung der Titelverbindungen **4a,b** ($n=1$), aus denen dann das tetracyclische Ringsystem **5** aufgebaut werden sollte. Ausgehend von 6,7-Dihydro-5H-[1]pyridin (**1**) verläuft die im folgenden Formelbild skizzierte Synthese nach bereits an ähnlichen 2,3-anellierten Pyridinen^{1,3)} erprobtem Schema; Versuche zur Cyclierung von **4a,b** ($n=1$) mit Bortrifluorid/Phosphorsäure führten bisher jedoch zu keinem Ergebnis.



Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler-Mikroheiztisch. – *SC*: Kieselgel 100 0,063–0,2 mm zur *SC* (Fa. Merck), ca. 800 g; Fließmittel Ethylacetat. – ¹*H-NMR-Spektren*: Varian T 60, inn. Stand. TMS. – *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Labor Dr. Pascher, Bonn.

7-Benzyliden-6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin (**2a**)

11,9 g (0,1 mol) **1** werden mit 13 g (0,12 mol) Benzaldehyd und 30 ml Acetanhydrid 20 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Acetanhydrid wird i. Vak. verdampft und der Rückstand zur Entfernung von nicht umgesetztem Ausgangsstoff nach Alkalisieren mit 6N–NaOH wasserdampfdestilliert. Dann extrahiert man den Rückstand mit CHCl₃, trocknet über Kaliumkarbonat und verdampft das CHCl₃ i. Vak. Der dunkle Rückstand wird unter Zusatz von Aktivkohle mehrmals mit n-Hexan ausgekocht, filtriert und i. Vak. eingeengt. Im Kühlschrank kristallisiert **2a** aus. – Ausb. 11,0 g (53 % d. Th.). – *Schmp.* 74,5–75,5° (n-Hexan). – ¹*H-NMR* (CDCl₃): δ (ppm) = 8,52 (dd; J = 5/2 Hz, 1H), 6,85–7,65 (8H), 3,19 (s; 4H). – C₁₅H₁₃N (207,28) Ber. C 86,9 H 6,32 N 6,8 Gef. C 86,7 H 6,40 N 6,9.

7-(4-Methoxybenzyliden)-6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin (**2b**)

11,9 g (0,1 mol) **1** werden mit 20 g (0,15 mol) p-Methoxybenzaldehyd und 30 g Acetanhydrid 72 h unter Rückfluß erhitzt und unter Verwendung von Cyclohexan statt n-Hexan wie bei **2a** beschrieben aufgearbeitet. – Ausb. 11,3 g (47,6 % d. Th.). – *Schmp.* 70–70,5° (Cyclohexan). – ¹*H-NMR* (CDCl₃): δ (ppm) = 8,43 (dd; J = 5/2 Hz, 1H), 6,83–7,68 (7H), 3,8 (s; CH₃), 3,18 (s; 4H). – C₁₆H₁₅NO (237,30) Ber. C 81,0 H 6,37 N 5,9 Gef. C 80,8 H 6,44 N 6,0.

7-Benzyl-6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin (**3a**)

18,65 g (90 mmol) **2a** werden in 150 ml Ethanol gelöst und unter Zusatz von 1 g Pd/C (5 %) bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert (H₂-Aufnahme ca. 2,1 l in 5–6 h). Nach Verdampfen des Ethanols i. Vak. erhält man 18,08 g (96 % d. Th.) **3a** als hellgelbes, zähes Öl. n_D²⁰ = 1,5742. – ¹*H-NMR* (CDCl₃): δ (ppm) = 8,40 (dd; 1H), 6,8–7,6 (7H), 1,6–3,8 (7H). – Methoiodid⁴: Ausb. 94 % d. Th. – *Schmp.* 249–251° (Ethanol). – C₁₆H₁₈N (351,23) Ber. C 54,7 H 5,17 N 4,0 Gef. C 54,9 H 5,20 N 3,9.

7-(4-Methoxybenzyl)-6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin (**3b**)

17,5 g (73 mmol) **2b** werden in 200 ml Ethanol gelöst und unter Zusatz von 1 g Pd/C (5 %) wie bei **3a** hydriert und aufgearbeitet (H₂-Aufnahme 1,75 l in 7–8 h). Gelbes Öl, Ausb. 17 g (97 % d. Th.). n_D^{22,5} = 1,5831. – ¹*H-NMR* (CDCl₃): δ (ppm) = 8,5 (dd; 1H), 6,6–7,5 (6H), 3,8 (s; CH₃), 1,4–3,7 (7H). – Methoiodid⁴: Ausb. 90 % d. Th. – *Schmp.* 178–179° (Ethanol, hellgrüne Kristalle). – C₁₇H₂₀INO (381,26) Ber. C 53,6 H 5,29 N 3,7 Gef. C 53,6 H 5,26 N 3,8.

N-Methyl-7-benzyl-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-5H-[1]pyrindin (**4a**, n = 1)

Zu einer Lösung von 5,4 g (140 mmol) NaBH₄ in 120 ml Ethanol und 80 ml Wasser läßt man unter Rühren und Eiskühlung eine Suspension von 21,07 g (60 mmol) **3a** in 250 ml Ethanol und 150 ml Wasser langsam zutropfen und rührt nach 2 h bei Eiskühlung noch 15 h bei Raumtemp. Nach Ansäuern des Reaktionsgemisches mit 2N–HCl verdampft man den Ethanol i. Vak., wäscht den

wäßrigen Rückstand mit Ether und extrahiert die wäßrige Phase nach Alkalisieren mit 2N-NaOH mehrmals mit Ether. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat wird der Ether i. Vak. verdampft und das zurückbleibende Öl (13 g) sc gereinigt. – Ausb. 4,75 g (37 % d. Th.), zähles, schwach rötlich gefärbtes Öl. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.23 (s; 5H), 5.52 (1H), 1.2–3.18 (14H, bei 2.4 s für CH₃). – Methoiodid: Schmp. 188–190° (Ethanol). – C₁₇H₂₄IN (369,29) Ber. C 55.3 H 6.55 N 3.8 Gef. C 55.3 H 6.61 N 3.8.

N-Methyl-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-5H-[1]pyridin (**4b**, n = 1)

Eine Lösung von 2,7 g (70 mmol) NaBH₄ in 60 ml Ethanol und 40 ml Wasser wird mit einer Lösung von 11,5 g (30 mmol) **3b** wie bei **4a** umgesetzt und aufgearbeitet. Rohprodukt 7,3 g, Reinigung sc. – Ausb. 2,4 g (31,5 % d. Th.), rötliches Öl. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.05 (d; 2H), 6.85 (d, 2H), 5.43 (s; 1H), 3.8 (s; CH₃O), 1.22–3.05 (15H, bei 2.35 s für CH₃N). – Methoiodid: Schmp. 188–189° (Ethanol). – C₁₈H₂₆INO (399,31) Ber. C 54.1 H 6.56 N 3.5 Gef. C 54.3 H 6.61 N 3.6.

Literatur

9. Mitt.: W. Dammertz und E. Reimann, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- E. Reimann, I. Schwaetzer und F. Zymalkowski, Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 1070.
- M. Kothari, E. Reimann und F. Zymalkowski, Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 1065.
- Allgem. Darstellungsvorschrift s. Lit.¹⁾.

[KPh 174]

Zur Acylierung von *N*-Isopropyl- und *N*-Cyclohexylhydroxylamin mit Benzilsäure und 1,1'-Carbonyldiimidazol

Detlef Geffken

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 11. Februar 1980

N-Substituierte Hydroxylamine mit einem an *N*-Atom verzweigten Kohlenwasserstoffrest kondensieren mit 2,2-disubstituierten 3-Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid bekanntlich¹⁾ ausschließlich zu den betreffenden *O*-Acyldiimidoxylaminen. Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von 2-Hydroxycarbonsäuren gegenüber *N*-Isopropyl- und *N*-tert.-Butylhydroxylamin führten inzwischen zu gleichen Ergebnissen²⁾.

Es wurde nun angestrebt, durch Anwendung von 1,1'-Carbonyldiimidazol, das zur Synthese unsubstituierter Hydroxamsäuren bereits mit Erfolg eingesetzt wurde³⁾, einen Zugang zu den für weitere Untersuchungen benötigten Benzilhydroxamsäuren **1a,b** zu finden. Die Umsetzungen erfolgten dergestalt, daß eine Lösung von **2** und CDI nach beendeter CO₂-Entwicklung mit einer Mischung von **3** und überschüssigem Triethylamin in Chloroform versetzt und 2 h rückfließend erwärmt wurde. Die Ausbeuten von 14–18 % für die gewünschten **1a,b** blieben jedoch hinter den Erwartungen zurück.

0365-6233/80/0404-0377 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980