

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 1105–1115 (1985)

Intramolekulare Aromatenalkylierungen, 16. Mitt.¹⁾

Synthese von 4-Methyl- und 2,4-Dimethyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolinen

Eberhard Reimann^{*)**)} und Josef M. Friesinger²⁾

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

Eingegangen am 4. Oktober 1984

Aus den Methylchinolinonen **6**, **7** und den *Grignard*-Reagenzien **8** werden glatt die tertiären Carbinole **9**, **10** erhalten. Eine Substitution in 2-Stellung des Heterocyclus ist nur bei der Reaktion von **6** und **8c** nachweisbar, wobei neben **9c** das 2-Benzylchinolinon **13** entsteht. Durch kombinierte Dehydratisierung/Hydrierung lassen sich die Carbinole **9**, **10** bequem in die Titelverbindungen **11**, **12** umwandeln. Die Verknüpfung der Chinolinone **6**, **7** mit einem Benzylrest durch Carbonylolefinierung gelingt nicht.

Intramolecular Alkylations of Aromatic Compounds, XVI¹⁾: Syntheses of 4-Methyl- and 2,4-Dimethyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolines

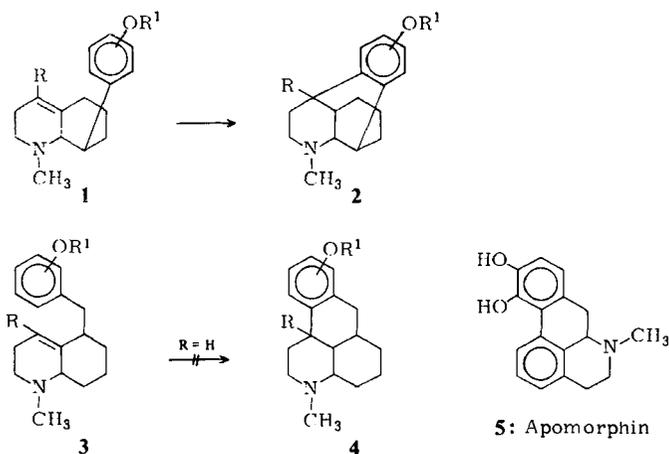
The carbinols **9**, **10** are prepared conveniently from the methylquinolinones **6**, **7** and the *Grignard* reagents **8**. Position 2 of the quinolinone **6** is substituted only in the reaction with **8c** which yields small amounts of **13** as a by-product. The title compounds **11**, **12** are obtained easily from **9**, **10** by dehydration and hydrogenation in a one-pot reaction. They are not available from **6**, **7** by *Wittig* or *Wadsworth-Emmons-Horner* carbonyl olefination.

In einer vorausgegangenen Untersuchung hatte sich gezeigt, daß *Grewe*-Ringschlüsse in der *Chinolin*-Reihe vom Substitutionsgrad der olefinischen Bindung abhängig sind. So ließen sich beispielsweise die 8-Aryloctahydrochinoline **1** nur dann zu den benzomorphanähnlichen Verbindungen **2** cyclisieren, wenn R = CH₃, d. h. die Doppelbindung *ditertiär* war. Bei fehlender Substitution, d. h. R = H, blieben die beabsichtigten Ringschlüsse aus³⁾. Entsprechend verhielt sich das inzwischen synthetisierte 5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin **3**, das bei vorliegender *monotertiärer* C,C-Doppelbindung (R = H) bisher nicht zu der apomorphinähnlichen Substanz **4** cyclisiert werden konnte⁴⁾.

Erfolgersprechender erschien deshalb auch hier, Vorstufen vom Typ **3** mit vollständig substituierter Doppelbindung einzusetzen; damit ergab sich gleichzeitig die Gelegenheit, an einem weiteren Beispiel die Gültigkeit unseres Arbeitskonzepts zu testen, wonach die olefinische Bindung in solchen Vorstufen grundsätzlich *ditertiär* sein muß.

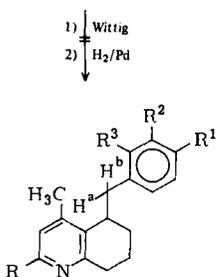
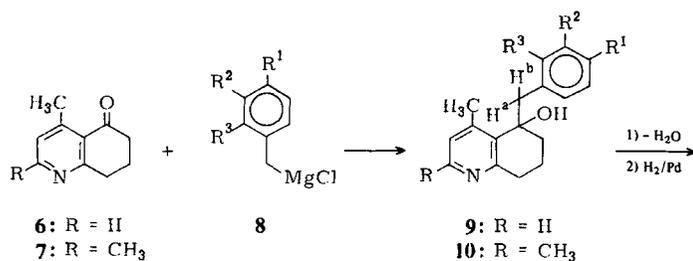
^{**) Herrn Professor Dr. F. Eiden mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet}

Wichtigste Zwischenverbindungen für unser Synthesevorhaben sind die im Titel genannten 4-substituierten 5-Benzyltetrahydrochinoline **11**, **12**; ihre Darstellung ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.



Formelbild 1

Der vorgesehene Syntheseweg ist im Formelbild 2 wiedergegeben.



11: R = H
12: R = CH₃

8-12⁺	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H
b	H	OCH ₃	H
c	H	H	OCH ₃
d	OCH ₃	H	H
e	OCH ₃	OCH ₃	H

⁺) **10c** u. **12c** nicht synthetisiert

Formelbild 2

Danach sollten die Chinolinone **6** und **7** am bequemsten – analog der Darstellung des 5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolins⁴⁾ – durch *Wittig*-Reaktion mit den Benzylresten verknüpft und die resultierenden olefinischen Zwischenprodukte zu **11** und **12** hydriert werden. Wir stellten jedoch fest, daß im Gegensatz zu Lit.⁴⁾ die Olefinierung der 4-substituierten Chinolinone **6**, **7** nicht durchführbar war. Auch die entsprechenden Benzylphosphonate konnten nicht im Sinne einer *Wadsworth-Emmons-Horner*-Reaktion mit den Ketonen **6**, **7** umgesetzt werden. Offenbar beeinträchtigen die periständigen Substituenten in **6** und **7** die Bildung cyclischer Übergangsstufen, die für Carbonylolefinierungen typisch sind.

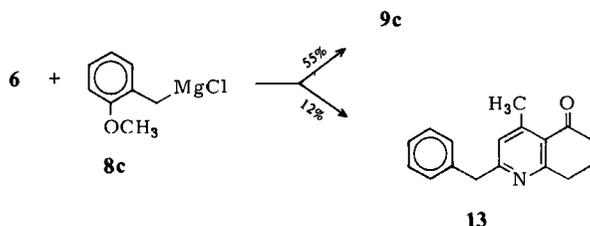
5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinole **9**, **10**

Als weitere Möglichkeit zur reduktiven Benzylierung von **6** und **7** kam die *Grignard*-Reaktion in Frage, wobei die tertiären Alkohole **9** und **10** erhalten werden sollten. In Vorversuchen zeigte sich, daß Benzylmagnesiumchlorid (**8a**) tatsächlich glatt mit den Chinolinonen **6** und **7** in gewünschter Weise reagierte. Allerdings ist nach Literaturangaben die Darstellung der für unser Synthesvorhaben benötigten Methoxybenzyl-*Grignard*-Verbindungen **8** nicht unproblematisch, weil hierbei durch *Wurtz*-analoge Dimerisierung beachtliche Mengen der entsprechenden 1,2-Diphenylethane (= Bibenzyle) als Nebenprodukte anfallen können^{5, 6, 7)}. Je nach Substitution des Benzylrestes kann die Dimerisierung zur Hauptreaktion werden, wenn man die Herstellung der Reagenzien nach üblichem Standardverfahren vornimmt^{6, 7)}. So galt vor allem die Herstellung des 3,4-Dimethoxybenzyl (= Veratryl)-magnesiumchlorids (**8e**) bisher als aussichtslos⁷⁻¹¹⁾. Veratrylchlorid reagiert unter üblichen Bedingungen zwar heftig mit Magnesium, jedoch nicht zum *Grignard*- sondern vorzugsweise zum *Wurtz*-Produkt¹¹⁾.

Diese offensichtlich verbreitete Ansicht, daß Alkoxybenzyl-*Grignard*-Verbindungen nur schwer oder überhaupt nicht dargestellt werden können, ist besonders aufgrund neuerer Literaturhinweise zu revidieren. Denn beispielsweise ist Veratrylmagnesiumchlorid (**8e**) offenbar in präparativ lohnendem Maßstab erhalten und umgesetzt worden; allerdings fehlen hierzu Angaben über Reaktionsbedingungen und Ausbeuten¹²⁾. Selbst 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid ließ sich – zumindest intermediär – in das entsprechende *Grignard*-Reagens verwandeln und erfolgreich weiter umsetzen, als man das Reagens nach *Barbier*, d.h. durch Zusammengeben von Halogen- und Carbonylkomponente in Gegenwart von elementarem Magnesium, „in situ“ bereitete¹³⁾. Das *Barbier*-Verfahren schien deshalb auch für die Herstellung unserer methoxylierten Verbindungen **9** und **10** besonders geeignet; es erwies sich jedoch bei Einsatz der Chinolinone **6**, **7** als unbrauchbar.

Die *Grignard*-Verbindungen **8** konnten wir schließlich unter Einhaltung kontrollierter Bedingungen wie Verwendung ausschließlich der Benzylchloride und eines Überschusses von Magnesium, sehr langsame Zugabe des Halogenids, Arbeiten in großer Verdünnung sowie wirkungsvolles Durchmischen der Ansätze herstellen⁵⁾. Auch Veratrylmagnesiumchlorid (**8e**) ist unter diesen Bedingungen in guter Ausbeute zugänglich (s. Exp. Teil). Die anschließende Umsetzung mit den Chinolinonen **6**, **7** zu **9** und **10** verlief dann unerwartet glatt; sie läßt sich anhand typischer Farbänderungen genau verfolgen, so daß man unnötigen Ketonüberschuß vermeiden kann (s. Exp. Teil). Die tertiären Carbinole **9**, **10** sind gegen Säure bemerkenswert stabil; entsprechende Dehydratisierungsprodukte wurden nicht gefunden.

Die Strukturen von **9** und **10** sind elementaranalytisch und spektroskopisch (MS, IR, NMR) gesichert. So enthalten beispielsweise die MS neben dem Molekülpeak das durch Wasserabspaltung gebildete, um 18 Einheiten kleinere Fragment. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ist u. a. die Aufspaltung der Benzylprotonen $\text{H}^{\text{a,b}}$ charakteristisch. Wegen des benachbarten Chiralitätszentrums C-5 sind sie diastereotop und spalten deshalb AB-artig mit einer für geminale Kopplungen typischen Konstanten von $J = 14\text{--}15\text{ Hz}$ auf.



Tab. 1: 5-Benzyltetrahydro-5-chinolinole **9**, **10**

Verbdg.	Rf	Schmp. ^o	Ausb. % d.Th.	Summenformel (Mol.-Masse)	Ber. Gef.	C	H	N
9a	0.35 ¹⁾ 0.42 ²⁾	160–163 ³⁾	64	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$ (253.4)		80.6	7.56	5.5
						80.6	7.63	5.6
b	0.55 ²⁾	–4,5 ⁵⁾	88	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_9$ ⁵⁾ (512.5)		⁵⁾ 56.3 56.1	4.72 4.68	10.9 10.9
c	0.68 ²⁾	114–118 ³⁾	55	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (283.4)		76.3	7.47	4.9
						76.3	7.30	5.0
d	0.52 ²⁾	106 ^{3,6)}	72	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (283.4)		76.3	7.47	4.9
						76.5	7.47	4.9
e	0.47 ²⁾	161–162 ³⁾	76	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (313.4)		72.8	7.40	4.5
						72.8	7.46	4.5
10a	0.42 ¹⁾	119–121 ³⁾	72	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$ (267.4)		80.8	7.92	5.2
						80.4	7.75	5.1
b	0.30 ¹⁾	–4,7 ⁷⁾	75	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ ¹⁷⁾ (439.3)		⁷⁾ 54.7 54.8	5.96 5.97	3.2 3.2
d	0.28 ¹⁾	133 ³ od. 8 ⁸⁾	80	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (297.4)		76.7	7.79	4.7
						76.8	7.73	4.7
e	0.37 ²⁾	127–128 ⁸⁾	85	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (327.4)		73.4	7.70	4.3
						73.1	7.71	4.3

¹⁾ Fließm.: Ethylacetat; ²⁾ Fließm.: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 19 + 1; ³⁾ Aus Ethanol; ⁴⁾ Gelbes, zähes Öl nach SC; ⁵⁾ Pikrat, Schmp. 208–209°; ⁶⁾ Nach Trocknen üb. Blaugel i. Vak./70°; ⁷⁾ Methiodid, Schmp. 200–205°; ⁸⁾ Aus Aceton.

Darüberhinaus geben Messungen in d_6 -DMSO ein scharfes, ziemlich lagekonstantes Singulett ($\delta = 4.80 \pm 0.1$ ppm) für das Proton der tertiären OH-Funktion (s. Exp. Teil).

Bei der Grignardierung der Chinolinone **6** war grundsätzlich auch mit der Substitution der α -Position des Heterocyclus zu rechnen. Sie war jedoch lediglich im Fall von **8c** nachweisbar, wobei wir neben dem gewünschten Carbinol **9c** auch ca. 12% des 2-Benzylchinolinons **13** isolieren konnten. Sehr wahrscheinlich ist dessen Entstehung mit der besonders hohen Reaktivität von **8c** zu erklären¹⁴⁾. – Die synthetisierten Carbinole **9** und **10**, ihre Ausbeuten und analytischen Eigenschaften sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline **11, 12**

Die Umwandlung der tertiären Carbinole **9, 10** in die Tetrahydrochinoline **11, 12** gelingt am besten mit einem schon mehrfach erprobten Eintopfverfahren¹⁵⁾, wonach man **9, 10** in

Tab. 2: 5-Benzyltetrahydrochinoline **11, 12**

Verbdg.	Rf	Schmp. ^o	Summenformel (Mol.-Masse)	Ber. Gef.	C	H	N
11a	0.62 ¹⁾	197–203 ^{2,3)}	C ₁₈ H ₂₂ Ni ³⁾ (379.3)	3)57.0	5.85	3.7	
				56.9	5.77	3.6	
b	0.32 ⁴⁾ 0.58 ¹⁾	196–200 ^{2,3)}	C ₁₉ H ₂₄ NOi ³⁾ (409.3)	3)55.8	5.91	3.4	
				55.6	5.90	3.4	
c	0.68 ¹⁾	111–113 ⁵⁾	C ₁₈ H ₂₁ NO (267.4)	80.9	7.92	5.2	
				81.0	7.83	5.3	
d	0.62 ¹⁾	48–51 ⁶⁾	C ₁₉ H ₂₄ NOi ³⁾ (409.3)	3)55.8	5.91	3.4	
				55.5	5.90	3.3	
e	0.64 ¹⁾	113–117 ⁵⁾	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂ (297.4)	76.7	7.80	4.7	
				76.6	7.91	4.7	
12a	0.47 ⁴⁾	62–63 ⁷⁾	C ₁₉ H ₂₄ Ni ³⁾ (393.3)	3)58.0	6.15	3.6	
				58.3	6.13	3.5	
b	0.43 ⁴⁾	185–186 ^{3,8)}	C ₂₀ H ₂₆ NOi ³⁾ (423.3)	3)56.7	6.19	3.3	
				56.7	6.14	3.3	
d	0.34 ⁴⁾	102 ⁵⁾	C ₁₉ H ₂₃ NO (281.4)	81.1	8.24	5.0	
				80.9	8.02	5.3	
e	0.43 ⁴⁾ 0.59 ¹⁾	108 ⁵⁾	C ₂₀ H ₂₅ NO ₂ (311.4)	77.1	8.09	4.5	
				77.4	8.01	4.5	

¹⁾ Fließm.: CHCl₃/CH₃OH 19 + 1; ²⁾ Aus Ethanol; ³⁾ Methoiodid; ⁴⁾ Fließm.: Ethylacetat; ⁵⁾ Aus Aceton; ⁶⁾ Methoiodid, Schmp. 182–188° (Ethanol); ⁷⁾ Methoiodid, Schmp. 173–175° (Ethanol); ⁸⁾ Aus Ethanol/Ether.

konz. Schwefelsäure/Eisessig dehydratisiert und die olefinischen Zwischenstufen ohne Isolierung mit Palladium zu **11** und **12** hydriert. Ihre Struktur läßt sich u.a. durch folgende spektroskopische Befunde leicht beweisen: Die IR-Spektren enthalten keine Hydroxylbanden mehr. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren werden die Protonen der 4-Methyl-Gruppe deutlich um $\delta = 0.3\text{--}0.4$ ppm diamagnetisch verschoben, weil der entschirmende Effekt der zuvor benachbarten Hydroxyl-Gruppe weggefallen ist. Typisch ist weiterhin die veränderte Aufspaltung der Benzylprotonen: Sie wird durch die nunmehr mögliche vicinale Kopplung verursacht, so daß die beiden nach wie vor diastereotopen Protonen $\text{H}^{\text{a,b}}$ (s. Formel **11**, **12**) zu einem ABX-System aufspalten. Ein vergleichbares Aufspaltungsmuster hatten wir schon bei ganz ähnlich strukturierten Lutidinyltetrahydrochinolinen gefunden¹⁵⁾. Tab. 2 enthält die Verbindungen **11**, **12** mit ihren wichtigsten analytischen Daten.

Über Cyclisierungsversuche der aus den Titelverbindungen hergestellten 5-Benzyl-octahydrochinoline **3** zu **4** berichten wir in einer gesonderten Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgem. Angaben s. Lit.¹⁾. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: CDCl_3 , TMS inn. Stand., wenn nicht anders angegeben.

Benzylchloride

Die benötigten Halogenide werden aus den entsprechenden Benzylalkoholen und Thionylchlorid in Toluol hergestellt (Ausb.: 75–92% d.Th.) und vor Gebrauch i. Vak. destilliert. – 3-Methoxybenzylchlorid: Sdp.₁₆ 102–104°, $n_{\text{D}}^{22} = 1,5427$. – 2-Methoxybenzylchlorid: Sdp.₁₅ 102°. – 4-Methoxybenzylchlorid: Sdp.₁₉ 113°. – 3,4-Dimethoxybenzylchlorid: Sdp._{0,3} 114°, kristallisiert bei längerem Aufbewahren durch, Schmp. 49°.

5-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinole **9**, **10**

α) **9**, **10a**, **b**, **9c**: Allgem. Vorschrift: Zu m mol (s. Tab. 3) Magnesiumspäne und n ml absol. Ether gibt man unter Rühren einige Tropfen des jeweiligen Benzylchlorids und erwärmt leicht. Trübung und Sieden des Ethers zeigt an, daß die Reaktion angesprungen ist. Das restliche Halogenid (insgesamt x mol) wird in y ml Ether gelöst und unter Rühren so rasch zugetropft, daß der Ether ständig weitersiedet. Man erwärmt noch ca. 15 min auf dem Wasserbad, bis nahezu alles bzw. der größte Teil des Magnesiums gelöst ist. Die bläuliche Grignard-Lösung verdünnt man mit 75 ml Ether und tropft unter Rühren die Lösung von r mol des jeweiligen Chinolinons **6** bzw. **7** in s ml Ether zu, wobei an der Eintropfstelle vorübergehend eine rötlichbraune Fällung entsteht. Sobald die Farbe ausbleibt, stoppt man die weitere Ketonzugabe und rührt die cremefarbene, zähe Mischung ggf. unter Zufügen einiger ml Ether noch 30 min unter Erwärmen auf dem Wasserbad. Unter Eiskühlung hydrolysiert man mit Eis/Wasser, dekantiert ggf. von überschüssigem Magnesium und löst den Niederschlag durch Zugabe von 2 N-HCl. Nach zweimaligem Waschen mit Ether wird die saure wässr. Phase mit 6 N-NH₄OH auf pH = 9 gebracht und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die

CHCl₃-Extrakte trocknet man mit Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. reinigt man den Rückstand durch SC bzw. durch Kristallisation aus möglichst wenig Ethanol. Ausb., Schmp., Rf-Werte und Analysen s. Tab. 1, Mengen der Ausgangssubstanzen s. Tab. 3.

Tab. 3: Ausgangsstoffmengen für 9, 10a, b, 9c

Verbdg.	m mol Mg/ n ml Ether	x mol Benzylhal./ y ml Ether	r mol Keton/ s ml Ether
9, 10a	0.037/10	0.037/50	0.025/30
b	0.082/25	0.056/30	0.035/25
9c	0.05/15	0.038/18	0.015/5

Anmerkungen und weitere analytische Daten:

4-Methyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol (9a): IR: 3150 cm⁻¹ (breit, stark assoz. OH). – MS: m/e = 253 (M⁺), 235 (- H₂O). – ¹H-NMR: a) δ (ppm) = 8.27 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-2), 7.37 (s, 5 arom. H), 7.03 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-3), 3.36 (d, J = 14 Hz, Benzyl-CH), 3.03 (d, J = 14 Hz u. überl. t, Benzyl-CH u. 2H-8), 2.77 (s, CH₃), 2.25 (s, OH, mit D₂O austauschb.), 2.17–1.50 (m, jeweils 2H-6 u. H-7); b) in d₆-DMSO: δ (ppm) = 8.07 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-2), 7.13 (s, 5 arom. H), 6.90 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-3), 4.83 (s, OH, mit D₂O austauschb.), 3.23–2.57 (m, 7 H, darin bei 2.63 s, CH₃), 2.00–1.53 (m, 4H, H-6/H-7). – Hydrochlorid: Das Salz fällt teilweise bei der Hydrolyse mit 2N-HCl (s.o.) aus; Schmp. 235–239° (Ethanol); C₁₇H₂₀NOCl (289.8) Ber.: C 70.5 H 6.96 N 4.8; Gef.: C 70.6 H 6.98 N 5.0.

4-Methyl-5-(3-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol (9b): Das Rohprodukt (8.8 g) wird sc gereinigt (Kieselgel/CHCl₃) und dabei 0.7 g **6** zurückgewonnen. – IR: 3200 cm⁻¹ (breit, stark assoz. OH). – C₁₈H₂₁NO₂ (283.4); MS: m/e = 283 (M⁺), 265 (- H₂O). – ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ (ppm) = 8.27 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-2), 7.40–6.70 (m, heteroarom. H-3 u. 4 arom. H), 4.97 (s, OH, mit D₂O austauschb.), 3.73 (s, OCH₃), 3.17–2.43 (m, Benzyl-CH₂ u. 2H-8, darin bei 2.70 s, CH₃), 2.07–1.57 (m, je 2H-6 u. H-7).

4-Methyl-5-(2-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol (9c): Das Rohprodukt (3.85 g schwach grünes Öl) wird sc gereinigt (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 97.5 + 2.5). – IR: 3200 cm⁻¹ (breit, stark assoz. OH). – MS: m/e = 283 (M⁺), 265 (- H₂O). – ¹H-NMR: a) δ (ppm) = 8.33 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-2), 7.53–6.83 (m, heteroarom. H-3 u. 4 arom. H), 3.93 (s, OCH₃), 3.57 (d, Teil des AB-System, J = 15 Hz, Benzyl-CH), 3.52 (s, OH, mit D₂O austauschb.), 3.22–2.87 (m, 6H, darin bei 3.05 d, Teil d. AB-System, J = 15 Hz, Benzyl-CH u. bei 2.75 s, CH₃ sowie 2H-8), 2.30–1.50 (m, je 2H-6 u. H-7); b) in d₆-DMSO: δ (ppm) = 8.20 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-2), 7.43–6.67 (m, heteroarom. H-3 u. 4 arom. H), 4.80 (s, OH, mit D₂O austauschb.), 3.73 (s, OCH₃), 3.10 (s, Benzyl-CH₂), 3.00–2.57 (m, 2H-8, darin bei 2.70 s, CH₃), 2.17–1.47 (m, je 2H-6 u. H-7). – Methiodid: Schmp. 188–193°; C₁₉H₂₄NO₂I (425.3) Ber. C 53.7 H 5.69 N 3.3; Gef.: C 53.3 H 5.63 N 3.5.

2-(2-Methoxybenzyl)-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinon (13) als Nebenprodukt bei der Synthese und SC von **9c** (vorstehend): Ausb. 0.5 g (12% d. Th.) mit Schmp. 100–101° (Aceton) und Rf = 0.89

($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 19+1). – IR: 1670 (C=O konjugiert). – MS: $m/e = 281$ (M^+). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.53–6.80 (m, heteroarom. H-3 u. 4 arom. H), 4.20 und 3.87 (je s, Benzyl- CH_2 bzw. OCH_3), 3.17 (t, $J = 7$ Hz, 2 H-8), 2.87–2.47 (m, 2 H-6, darin bei 2.58 s, CH_3), 2.40–1.90 (m, 2 H-7). – $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (281.4) Ber.: C 76.8 H 6.81 N 5.0; Gef.: C 76.8 H 6.79 N 5.3.

2,4-Dimethyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol (10a): Schwer löslich in Ether, gut in CHCl_3 . – IR: 3200 cm^{-1} (breit, assoz. OH). – $^1\text{H-NMR}$: a) δ (ppm) = 7.37 und 6.88 (je s, 5 arom. H bzw. heteroarom. H-3), 3.36 (d, $J = 14$ Hz, Benzyl-CH), 3.00 (d, $J = 14$ Hz, u. überl. t, Benzyl-CH und 2 H-8), 2.72 und 2.47 (je s, 4- bzw. 2- CH_3), 2.20–1.57 (m, OH, mit D_2O austauschb. u. je 2 H-7 u. H-8); b) in d_6 -DMSO: δ (ppm) = 7.22 und 6.83 (je s, 5 arom. H bzw. heteroarom. H-3), 4.78 (s, OH, mit D_2O austauschb.), 3.13–2.60 (m, 7H, darin bei 2.62 s, 4- CH_3), 2.33 (s, 2- CH_3), 2.00–1.50 (m, je 2 H-6 u. H-7).

2,4-Dimethyl-5-(3-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol (10b): Reinigung durch SC wie **9b**. – IR: 3250 cm^{-1} (breit, assoz. OH). – $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 7.42–6.88 (m, heteroarom. H-3 u. 4 arom. H), 4.88 (s, OH, mit D_2O austauschb.), 3.73 (s, OCH_3), 3.33–2.50 (m, Benzyl- CH_2 , 2 H-8, darin bei 2.70 s, 4- CH_3), 2.37 (s, OCH_3), 2.00–1.53 (m, je 2 H-6 u. H-7).

β) 9, 10d: Allgem. Vorschrift: 5.1 g (0.21 mol) Mg-Späne und 50 ml absol. Ether erwärmt man auf Rückflußtemp. und tropft in 1.5–2 h unter kräftigem Rühren eine Lösung aus 8 g (0.051 mol) p-Methoxybenzylchlorid in 50 ml Ether zu (ggf. setzt man einige ml der Lösung zu, damit die Reaktion anspringt!). Nach dem Abkühlen wird das *Grignard*-Reagens, dessen Bildung mit dem *Gilman*-Test¹⁶⁾ kontrollierbar ist, vom überschüssigen Mg dekantiert und tropfenweise mit der Lösung von 0.025 mol des jeweiligen Chinolinons **6, 7** in 50 ml Ether versetzt. Dabei ist das unter α) beschriebene Farbspiel zu beobachten und somit die erforderliche Ketonmenge kontrollierbar. Schließlich versetzt man das Reaktionsgemisch mit 50 ml Ether, rührt noch 30 min unter Erwärmen weiter und arbeitet wie unter α) auf. Die Rohprodukte werden in wenig Ethanol (ggf. auch Aceton) gelöst und zur Kristallisation mindestens 15 h im Kühlschrank aufbewahrt. Ausb., Rf-Werte, Schmp. und Analysen s. Tab. 1.

Anmerkungen und weitere analytische Daten:

4-Methyl-5-(4-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol (9d): Subst. kristallisiert mit Kristall-ethanol, Schmp. ca. 40° ; nach Trocknen i. Vak./ 70° über Blaugel Schmp. 106° (s. Tab. 1) – IR: 3200 cm^{-1} (assoz. OH). – MS: $m/e = 283$ (M^+), 265 ($-\text{H}_2\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$: a) δ (ppm) = 8.18 (d, $J = 5$ Hz, heteroarom. H-2), 7.07 (q, AB-Syst., $J = 9$ Hz, 4 arom. H, darin bei 6.92 d, $J = 5$ Hz, heteroarom. H-3), 3.80 (s, OCH_3), 3.23 (d, $J = 14$ Hz, Benzyl-CH), 3.13–2.60 (m, Benzyl-CH, 2 H-8, darin bei 2.73 s, CH_3), 2.33–1.73 (m, OH, mit D_2O austauschb., je 2 H-6 u. H-7); b) d_6 -DMSO: δ (ppm) = 8.13 (d, $J = 5$ Hz, heteroarom. H-2), 7.20–6.67 (m, überl. AB-Syst., 4 arom. H u. heteroarom. H-3), 4.82 (s, OH, mit D_2O austauschb.), 3.72 (s, OCH_3), 3.23–2.47 (m, Benzyl- CH_2 u. 2 H-8, darin bei 2.67 s, 4- CH_3), 2.10–1.53 (m, je 2 H-6 u. H-7).

2,4-Dimethyl-5-(4-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol (10d): Schwer löslich in Ether, das Rohprodukt läßt sich durch Waschen mit wenig Ether vorreinigen. – IR: 3150 cm^{-1} (breit, assoz. OH). – MS: $m/e = 297$ (M^+), 279 ($-\text{H}_2\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 7.30–6.70 (m, überl. AB-Syst., 4 arom. H u. heteroarom. H-3), 4.73 (s, OH, mit D_2O austauschb.), 3.73 (s, OCH_3), 3.26–2.47 (m, Benzyl- CH_2 , 2 H-8, darin bei 2.63 s, 4- CH_3), 2.33 (s, 2- CH_3), 2.00–1.50 (m, je 2 H-6 u. H-7).

γ) 9, 10e: Allgem. Vorschrift: 3.4 g (0.14 mol) Mg-Späne, 35 ml absol. THF und 15 Tropfen 1,2-Dibromethan rührt man 30 min bei 70° und läßt dann bei gleicher Temp. und unter Rühren die

Lösung von 6.6 g (0.035 mol) Veratrylchlorid in 40 ml THF im Verlauf von 1.5–2 h zutropfen. Nach beendeter Zugabe entfernt man das Heizbad und läßt noch 15 min weiterrühren. Daraufhin wird das Grignard-Reagens unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit der Lösung von 0.016 mol des jeweiligen Ketons **6**, **7** in 10 ml THF versetzt. Man läßt 15 min weiterrühren, hydrolysiert das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung und saugt das überschüss. Mg ab. Das Filtrat wird mit 2 N-H₂SO₄ angesäuert und mit Ether gewaschen. Schließlich alkalisiert man die wässr. Phase mit 6 N-NH₄OH und extrahiert sie mit Chloroform. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand durch Kristallisation bzw. SC gereinigt. Ausb., Rf-Werte, Schmp. und Analysen s. Tab. 1.

Anmerkungen und weitere analyt. Daten:

4-Methyl-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol (9e): Rohausb. 5 g gelbes Öl, aus dem unter Zusatz von wenig Ethanol nach 15 h 3 g **9e** kristallisiert sind. Der Rückstand der Mutterlauge wird sc gereinigt (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 97.5 + 2.5). – IR: 3220 cm⁻¹ (breit, assoz. OH). – ¹H-NMR: a) δ (ppm) = 8.30 und 6.98 (je d und J = 5 Hz, heteroarom. H-2 bzw. H-3), 6.93–6.70 (m, 3 arom. H), 3.90 und 3.87 (je s, 2 OCH₃), 3.27 (d, J = 14 Hz, AB-Syst.-Teil, Benzyl-CH), 3.13–2.80 (m, AB-Syst.-Teil, Benzyl-CH u. 2 H-8, darin bei 2.73 s, CH₃), 2.22 (s, OH, mit D₂O austauschb.), 2.17–1.60 (m, je 2 H-6 u. H-7); b) d₆-DMSO: δ (ppm) = 8.23 und 7.07 (je d u. J = 5 Hz, heteroarom. H-2 bzw. H-3), 6.97–6.60 (m, 3 arom. H), 4.95 (s, OH, mit D₂O austauschb.), 3.75 und 3.67 (je s, 2 OCH₃), 3.33–2.47 (m, Benzyl-CH₂ u. 2 H-8, darin bei 2.70 s, CH₃), 2.00–1.47 (m, je 2 H-6 u. H-7).

2,4-Dimethyl-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol (10e): IR: 3300 cm⁻¹ (breit, assoz. OH). – MS: m/e = 327 (M⁺), 319 (-H₂O). – ¹H-NMR: a) δ (ppm) = 7.00–6.70 (m, heteroarom. H-3 u. 3 arom. H), 3.92 und 3.88 (je s, 2 OCH₃), 3.27 (d, J = 14 Hz, AB-Syst.-Teil, Benzyl-CH), 3.13–2.77 (m, AB-Syst.-Teil, Benzyl-CH u. 2 H-8), 2.70 und 2.47 (je s, 4- bzw. 2-CH₃), 2.10–1.60 (m, OH, mit D₂O nur langsam austauschb., je 2 H-6 u. H-7); b) d₆-DMSO: δ (ppm) = 6.97–6.63 (m, heteroarom. H-3 u. 3 arom. H), 4.87 (s, OH, mit D₂O austauschb.), 3.75 und 3.68 (je s, 2 OCH₃), 3.27–2.60 (m, Benzyl-CH₂ u. 2 H-8, darin bei 2.63 s, 4-CH₃) 2.35 (s, 2-CH₃), 2.00–1.47 (m, je 2 H-6 u. H-7).

4-Methyl- und 2,4-Dimethyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline **11, **12****

Allgem. Vorschrift: 0.02 mol des durch Kristallisation bzw. SC gereinigten Carbinols **9**, **10** werden in 80 ml Eisessig p. a. gelöst und mit 20 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Die Mischung erwärmt man 2–3 min auf 60–70°, verdünnt sie nach dem Abkühlen mit 100 ml Wasser, gibt 1 g 5proz. Pd/C hinzu und hydriert bei Raumtemp.. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abgesaugt, das Filtrat unter Eiskühlung mit 6 N-NaOH alkalisiert und mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte trocknet man mit Kaliumcarbonat. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bleiben farblose bis schwach gelbe Öle zurück, von denen einige nach längerer Zeit durchkristallisieren und aus Aceton kristallisiert werden können; Ausb.: 90–97% d. Th.; Rf-Werte, Schmp. und Analysen s. Tab. 2.

Anmerkungen und weitere analytische Daten:

4-Methyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (11a): MS: m/e = 237 (M⁺). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.33 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-2), 7.30 (s, 5 arom. H), 6.93 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-3), 3.43–2.50 (m, Benzyl-CH₂, H-5 u. 2 H-8), 2.33 (s, CH₃), 2.03–1.50 (m, je 2 H-6 u. H-7).

4-Methyl-5-(3-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (11b)

MS: m/e = 267 (M⁺). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.30 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-2), 7.47–6.67 (m,

heteroarom. H-3 u. 4 arom. H), 3.83 (s, OCH₃), 3.43–2.50 (m, Benzyl-CH₂, H-5 u. 2 H-8), 2.40 (s, CH₃), 2.20–1.57 (m, je 2 H-6 u. H-7).

4-Methyl-5-(2-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (11c): MS: m/e = 267 (M⁺). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.33 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-2), 7.47–6.77 (m, heteroarom. H-3 u. 4 arom. H), 3.87 (s, OCH₃), 3.53–2.50 (m, Benzyl-CH₂, H-5 u. 2 H-8), 2.43 (s, CH₃), 2.13–1.30 (m, je 2 H-6 u. H-7).

4-Methyl-5-(4-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (11d): Das nach einigen Tagen durchkristallisierte Öl läßt sich aus Aceton nicht kristallisieren. – MS: m/e = 267 (M⁺). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.23 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-2), 7.27–6.73 (m, heteroarom. H-3 u. 4 arom. H), 3.80 (s, OCH₃), 3.33–2.47 (m, Benzyl-CH₂, H-5 u. 2 H-8), 2.37 (s, CH₃), 2.10–1.57 (m, je 2 H-6 u. H-7).

4-Methyl-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (11e): MS: m/e = 297 (M⁺). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.33 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-2), 7.10–6.70 (m, heteroarom. H-3 u. 3 arom. H), 3.92 (s, 2 OCH₃), 3.47–2.50 (m, Benzyl-CH₂, H-5 u. 2 H-8), 2.37 (s, CH₃), 2.23–1.63 (m, je 2 H-6 u. H-7).

2,4-Dimethyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (12a): Das Öl kristallisiert nach ca. einwöchigem Aufbewahren. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.35 und 6.90 (je s, 5 arom. H bzw. heteroarom. H-3), 3.43–2.57 (m, Benzyl-CH₂, H-5 u. 2 H-8), 2.50 und 2.37 (je s, 2- bzw. 4-CH₃), 2.07–1.53 (m, je 2 H-6 u. H-7).

2,4-Dimethyl-5-(3-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (12b): ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.47–6.60 (m, heteroarom. H-3 u. 4 arom. H), 3.77 (s, OCH₃), 3.33–2.50 (m, Benzyl-CH₂, H-5 u. 2 H-8), 2.43 und 2.30 (je s, 2- bzw. 4-CH₃), 2.10–1.40 (m, je 2 H-6 u. H-7).

2,4-Dimethyl-5-(4-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (12d): ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.27–6.77 (m, heteroarom. H-3 u. AB-Syst., 4 arom. H), 3.80 (s, OCH₃), 3.27–2.53 (m, Benzyl-CH₂, H-5 u. 2 H-8), 2.47 und 2.35 (je s, 2- bzw. 4-CH₃), 2.13–1.57 (m, je 2 H-6 u. H-7).

2,4-Dimethyl-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (12e): Bei der Aufarbeitung wird mit Chloroform statt mit Ether ausgeschüttelt. – ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.00–6.70 (m, heteroarom. H-3 u. 3 arom. H), 3.92 (s, 2 OCH₃), 3.40–2.57 (m, Benzyl-CH₂, H-5 u. 2 H-8), 2.50 und 2.33 (je s, 2- bzw. 4-CH₃), 2.13–1.60 (m, je 2 H-6 u. H-7).

Literatur

15. Mitt.: E. Reimann und J. M. Friesinger, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 871 (1985).
- Aus der Dissertation J. M. Friesinger, München 1984.
- E. Reimann und N. Lodde, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 951 (1980).
- a) M. Kothari und F. Zymalkowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 667 (1970); b) Dissertation F. Hahne, Bonn 1978.
- H. Kropf in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 6/1a/2, S. 932, Georg Thieme Verlag, Stuttgart–New York 1980.
- M. G. Van Campen, D. F. Meisner und St. M. Parmerter, J. Am. Chem. Soc. 70, 2296 (1948).
- A. H. Jackson, G. W. Stewart, G. A. Charnock und J. A. Martin, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1974, 1911.
- H. Decker und R. Pschorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 3396 (1904).
- C. A. Fetscher und M. T. Bogert, J. Org. Chem. 4, 71 (1939).

- 10 J. F. Kefford, *J. Chem. Soc.* 1940, 1204.
11 R. Grewe, A. Mondon und E. Nolte, *Liebigs Ann. Chem.* 564, 164 (1949).
12 *Drugs of the Future* 6, 784 (1981).
13 a) K. Yamada, N. Itoh, K. Iketsawa, A. Kiyomoto und T. Iwakuma, *Chem. Pharm. Bull.* 29, 1848 (1981); b) Zusammenfassung: C. Blomberg und F. A. Hartog, *Synthesis* 1977, 18.
14 G. A. Holmberg, *Acta Chem. Scand.* 9, 555 (1955).
15 a) E. Reimann und N. Lodde, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 312, 940 (1979); b) E. Reimann und G. Bauer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 316, 879 (1983).
16 A. N. Nesmeyanov und K. A. Kocheshkov in *Methods of Elemento-Organic Chemistry*, Vol. 2, S. 80, North-Holland Publishing Comp., Amsterdam 1967; H. Gilman und F. Schulze, *J. Am. Chem. Soc.* 47, 2002 (1925).

[Ph 6]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 1115–1125 (1985)

Potentielle Radiopharmaka zur Nebennierenszintigraphie, 3. Mitt.¹⁾

Tierexperimentelle Studien mit ¹³¹Iod markierten Tyraminyl- und p-Hydroxyphenyl-Aglyka

Erhard Röder^{*)}), Johannes Lütz^{*)}, Hans-Jürgen Biersack⁺⁺⁾ und Cuno Winkler⁺⁺⁾

^{*)} Pharmazeutisches Institut, Universität Bonn, An der Immenburg 4, D-5300 Bonn 1

⁺⁺⁾ Institut für klinische und experimentelle Nuklearmedizin, Universität Bonn, Venusberg, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 8. Oktober 1984

Von 6 Verbindungen wird die Organverteilung an Wistar-Albinoratten ermittelt. Mit ¹³¹I-3-Tyraminyl-3-desoxy-dihydrodigitoxigenin (**1**) und ¹³¹I-3-Tyraminyl-3-desoxy-scillarenin (**2**) lassen sich die Nebennieren schon nach 2 h darstellen. Von **1** werden Szintigramme von Hunden aufgenommen, wobei die an Ratten erzielten Ergebnisse bestätigt werden.

Potential Radiodrugs for Adrenal Gland Scintigraphy, III: Studies with Rats and Dogs on ¹³¹I Labeled Tyramine and p-Hydroxyphenyl Aglycones

The distribution of 6 substances in the organs of Wistar Albinorats was examined. After application of [¹³¹I]-3-tyraminyl-3-deoxydihydrodigitoxigenin (**1**) and [¹³¹I]-3-tyraminyl-3-deoxyscillarenin (**2**) the adrenals could be visualized within two hours. Scintigrams of two dogs 4 h after application of **1** clearly showed the adrenals.

Auf dem Gebiet der Szintigraphie wurden in den letzten 15 Jahren zahlreiche Anstrengungen unternommen, um für die Praxis allgemein anwendbare Substanzen zur Organdarstellung der Nebennieren (NN) zu entwickeln²⁾. Es bleiben jedoch immer noch einige wesentliche Nachteile anzuführen, wie zeitaufwendige Markierung der Testsubstanzen, zu lange Wartezeiten zwischen der Applikation und der szintigraphischen Aufnahme und die damit unnötig hohe Strahlenbelastung für