

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 940–950 (1979)

## Intramolekulare Aromatenalkylierungen, 7. Mitt.<sup>2)</sup>

### Synthese von 4-Methyl-8-aryl-5,6,7,8-tetrahydrochinolinen

Nikolaus Lodde<sup>1)</sup> und Eberhard Reimann\*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1\*\*  
Eingegangen am 5. Februar 1979

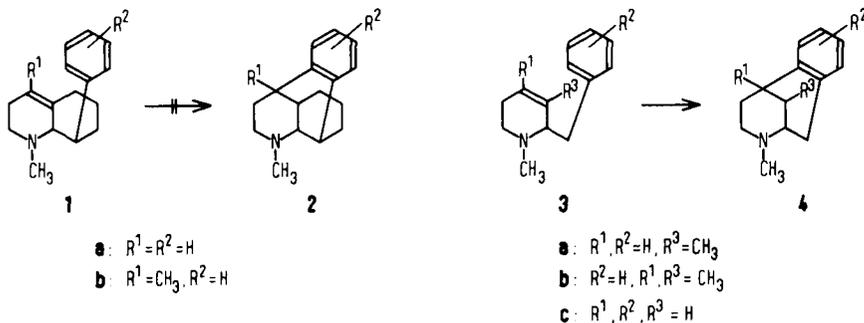
8-Aryltetrahydrochinolinole **12** sind durch reduktive Arylierung der Tetrahydrochinolone **10** mit den Lithiumorganyle **11a**, **11c** und erstmals auch mit den Grignardreagenzien **11b**, **11d** im System Ether/Benzol darstellbar. Die Hydrogenolyse von **12** zu den Aryltetrahydrochinolinen **14** gelingt dagegen nicht; auch einfachere Modellverbindungen vom Typ **15** sind nicht zu **16** hydrogenolisierbar. Mit Iodwasserstoff wird jedoch **15** glatt zu **16** reduziert, analog liefert **12a** neben dem gewünschten Reduktionsprodukt **14a** etwa die gleiche Menge Dehydratisierungsprodukt **13a**. Die quantitative Umwandlung von **12** zu **14** ist im Eintopfverfahren über die Dehydratisierungsstufe **13** mit anschließender katalytischer Hydrierung durchführbar. Das Tetrahydrochinolon **10b** erhält man durch Ozonisierung von **7** und nachfolgende Hydrogenolyse des Ozonids **9**. **7** bildet sich selektiv aus Benzaldehyd und Tetrahydrolepidin (**6**), das seinerseits bequem durch partielle Hydrierung von Lepidin (**5**) in Trifluoressigsäure zugänglich ist.

#### **Intramolecular Alkylations of Aromatic Compounds, VII<sup>2)</sup>: Synthesis of 4-Methyl-8-aryl-5,6,7,8-tetrahydroquinolines**

8-Aryltetrahydroquinolines **12** are prepared by reductive arylation of the tetrahydroquinolone **10** with the lithium organyls **11a**, **11c** and also for the first time with the Grignard reagents **11b**, **11d** in ether/benzene. The hydrogenolysis of **12** fails to give the tetrahydroquinolines **14**; simpler model compounds of type **15** are not hydrogenolysed to **16**. However compound **15** is smoothly reduced to **16** by hydrogen iodide. Under the same conditions, **12a** yields the desired compound **14a** and an approximately equal portion of the dehydrated product **13a**. Compound **12** can be quantitatively converted into **14** by dehydration (to yield **13**) and subsequent catalytic hydrogenation in a one pot method. The tetrahydroquinolone **10b** is prepared by ozonisation of **7** and by hydrogenolysis of the ozonide **9**. Compound **7** is available from benzaldehyde and tetrahydrolepidine (**6**), which in turn is conveniently obtained by partial hydrogenation of lepidine (**5**) in trifluoroacetic acid.

\*\*Neue Anschrift: Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Sophienstr. 10, 8000 München 2

Vor einiger Zeit haben wir die Darstellung von N-Methyl-8-phenyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin (**1a**)<sup>3)</sup> beschrieben, das in Analogie zu bekannten Benzomorphansynthesen, wie der von **4b** aus **3b**, zum Aufbau des tetracyclischen Ringsystems **2** geeignet sein sollte. Erste orientierende Versuche zeigten jedoch, daß die Umsetzung von **1a** mit Bromwasserstoff oder Polyphosphorsäure zu einem komplexen Substanzgemisch führte, aus dem kein **2a** isoliert werden konnte.



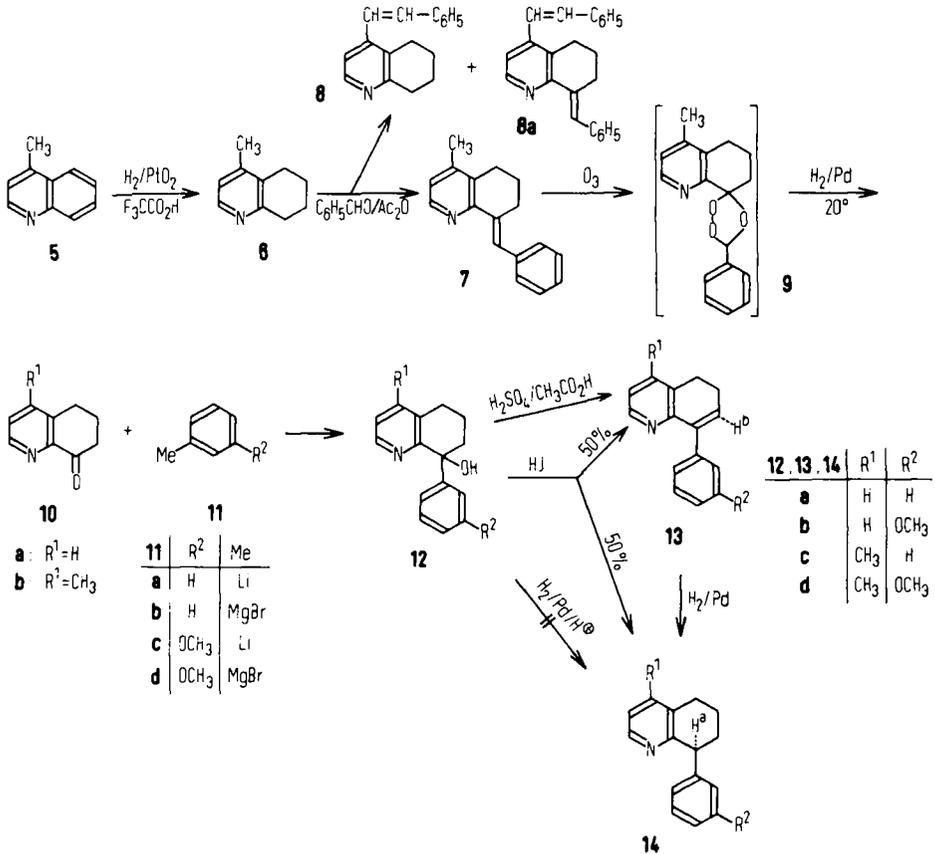
Etwa zur selben Zeit hatte May<sup>4)</sup> ohne Erfolg versucht, das zu **1a** strukturanaloge Tetrahydropyridin **3a** zum Benzomorphanderivat **4a** zu cyclisieren.

Das negative Resultat beider Versuche legt die Vermutung nahe, daß derartige Ringschlüsse bei fehlendem Alkylsubstituenten am C-4-Atom der Ausgangsverbindung, wie in **1a** und **3a**, versagen; abweichend hiervon konnte aber N-Methyl-2-benzyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (**3c**), das weder in 4- noch in 3-Stellung substituiert war, mit vergleichsweise mäßiger Ausbeute zum entsprechenden Benzomorphan **4c** aufgebaut werden<sup>5)</sup>.

Nach diesen differierenden experimentellen Befunden ließ sich nicht ohne weiteres beurteilen, ob für die Darstellung des Ringsystems **2** eine Substitution von C-4 unabdingbare Voraussetzung ist. Für einen erneuten Syntheserversuch von **2** schien es uns deshalb lohnenswert, 4-alkylierte Vorstufen vom Typ **1b** einzusetzen, die völlig analoge Strukturmerkmale aufweisen wie die zu bekannten Benzomorphansynthesen (z.B. **3b** → **4b**) benutzten Ausgangsstoffe.

Schlüsselverbindungen unseres Synthesevorhabens waren die 4-Methyl-8-aryl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline **14c**, **14d**, deren Darstellung Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist.

Der vorgesehene Syntheseweg ist im Schema 2 skizziert, wonach Chinolingerüst und Phenylrest durch reduktive Arylierung des zu synthetisierenden Ketons **10b** verknüpft und dieses seinerseits durch Ozonisierung der Benzylidenverbindung **7** nach bereits erfolgreich erprobtem Verfahren<sup>6)</sup> dargestellt werden sollte.



### Benzylidenverbindung 7

Das als Ausgangssubstanz benötigte 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin [5,6,7,8-Tetrahydrolepidin, (**6**)] erhielt man durch selektive katalytische Hydrierung von Lepidin (**5**) mit Adams-Katalysator in Trifluoressigsäure<sup>7)</sup>. Bei der anschließenden Kondensation mit Benzaldehyd war von vornherein nicht auszuschließen, daß neben dem gewünschten 4-Methyl-8-benzyliden-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**7**) auch das isomere 4-Styryl--5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**8**), bzw. ein Gemisch beider anfiel, zumal 5,6,7,8-Tetrahydrochinaldin mit substituierten Benzaldehyden bevorzugt zum 2-Styrylderivat reagieren soll<sup>8)</sup>. Schließlich war auch noch das zweifach kondensierte Produkt, 4-Styryl-8-benzyliden-tetrahydrochinolin **8a** denkbar.

Dünnschichtchromatogramme des erhaltenen Rohprodukts ließen mit nur einem Fleck bereits erkennen, daß die Reaktion vollkommen selektiv abgelaufen war. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum bewies dann zweifelsfrei, daß die gewünschte Verbindung **7** entstanden war: So sind chemische Verschiebung und Integrationshöhe des C-4-Methylsignals im Vergleich mit den entsprechenden Daten der Vorstufe **6** unverändert, während der Integrationswert für ursprünglich insgesamt acht auf erwartungsgemäß sechs alicyclische Protonen gefallen ist. Charakteristisch ist darüber hinaus das scharfe Signal des einzelnen olefinischen Protons bei  $\delta = 8,03$  ppm, das ausschließlich mit der Struktur **7** in Einklang steht. Die Styrylverbindung **8** besitzt demgegenüber zwei olefinische Protonen, die sich überdies bei gleichzeitig fehlendem Signal für die C-4-Methylgruppe durch charakteristische Kopplungswerte manifestieren müßten.

#### **4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-8-chinolon (10b)**

Die Darstellung erfolgte in verbesserter Form nach dem bereits früher beschriebenen Verfahren<sup>6)</sup> durch Ozonisierung von **7** zum nicht isolierten Ozonid **9** und anschließende hydrierende Spaltung. Die Ketonrohausbeute konnte auf mehr als 95 % d.Th. gesteigert werden, als man die Ozonisierung nicht schon nach der berechneten Ozonmenge sondern erst nach restlosem Verbrauch des Ausgangsstoffes (DC-Kontrolle, s. Exp. Teil) abbrach. Des weiteren erwies es sich als vorteilhaft, wenn die anschließende Ozonidhydrogenolyse nicht bei 0°, sondern ohne weitere Kühlung durchgeführt und die Wasserstoffaufnahme nach exakt 1 Moläquivalent abgebrochen wurde.

#### **8-Aryl-5,6,7,8-tetrahydro-8-chinolinole 12**

Die Umsetzung von 5,6,7,8-Tetrahydro-8-chinolon (**10a**) mit Phenyllithium zu 8-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-8-chinolinol (**12a**) war erstmals im Lösungsmittelgemisch Ether/1,2-Dimethoxyethan gelungen<sup>6)</sup>. Im Verlauf unserer weiteren Untersuchungen zeigte sich nunmehr, daß man zum gleichen Resultat auch im System Ether/Benzol gelangt und daß darüber hinaus sogar die Lithiumorganyle **11a**, **11c** durch die bequemer zu handhabenden Grignard-Reagenzien **11b**, **11d** ersetzbar sind. In Tab. 1 sind u.a. die Ausbeuten der mit beiden Organometall-Reagenzien erhaltenen 8-Aryltetrahydrochinolinole **12** gegenübergestellt. Bei gleichen Mengenverhältnissen der Reaktanden sind demnach die Umsetzungsraten beider Reagenzien vergleichbar; unter Berücksichtigung von nicht umgesetztem, rückgewinnbarem Chinolon **10** lassen sich mit den Grignard-Reagenzien **11b**, **11d** nahezu quantitative Rohausbeuten erzielen.

Damit sind nunmehr auch die 4-Methyltetrahydrochinolinole **12c** und **12d** sehr einfach verfügbar geworden.

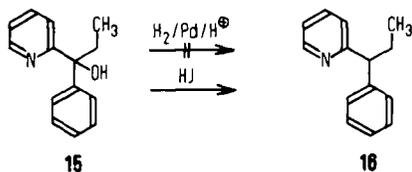
Tab. 1: 8-Aryl-5,6,7,8-tetrahydro-8-chinolinole 12

Verbdg. 12	Reagens 11 <sup>1)</sup>	rückgew. 10 (%)	Rohausb. (%)	Schmp. <sup>o</sup> (Rf-Wert)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
						Ber. Gef.	C	H
a	a <sup>2,3)</sup>	46	46	103–105 <sup>4)</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sup>4)</sup> (225,3)	–	–	–
	a	– <sup>5)</sup>	84	(0,59)		–	–	–
	b <sup>2,6)</sup>	32	69					
b	c	– <sup>5)</sup>	73	85–88	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (255,3)	75,3	6,71	5,5
	d	18	79	(0,56)		75,3	6,72	5,5
c	a	– <sup>5)</sup>	82	119–121	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO (239,3)	80,3	7,16	5,9
	b	15	63	(0,59)		80,0	7,17	5,9
d	c	–	–	96–98	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (269,4)	75,8	7,11	5,2
	d	23,5	66	(0,56)		75,6	7,09	5,2

1) Verhältnis der Reaktanden 11 : 10 ~ 2,5 : 1; 2) Verh. d. Reaktanden 11 : 10 ~ 1,2 : 1; 3) inverse Zugabe von 11a zu 10; 4) Analyt. Daten s. Lit. <sup>6)</sup>; 5) Rückgewinnung nicht durchgeführt; 6) Reaktionsgemisch 2 h auf 55 – 60° erwärmt.

### 8-Aryl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline 14

Für die Überführung der Tetrahydrochinolinole 12 in die entsprechenden Tetrahydrochinoline 14 bot sich die direkte Hydrogenolyse an; abweichend vom bisher einzigen bekannten Literaturbeispiel<sup>9)</sup> verliefen aber unsere Hydrierversuche an der einfacheren, strukturanalogen Modellverbindung,  $\alpha$ -Ethyl- $\alpha$ -pyridylbenzylalkohol (15) unbefriedigend. Eine ähnliche Resistenz gegenüber einer C,O-Hydrogenolyse hatten wir schon an einem anderen 2-Pyridylmethanol-Derivat, am Bis-(4-trimethylsilylphenyl)-2-pyridylmethanol, beobachtet, das im Gegensatz zu dessen 3- und 4-Pyridylisomeren nicht zu hydrogenolisieren war<sup>10)</sup>.



Bei Verwendung von Iodwasserstoff<sup>11)</sup> ließ sich die Modellsubstanz 15 glatt in der gewünschten Weise zu 16 reduzieren. Bei den Verbindungen des Typs 12, wie

beispielsweise bei **12a**, trat jedoch, wie die Auswertung des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ergab, neben Reduktion zu **14a** auch Dehydratisierung zu 8-Phenyl-5,6-dihydrochinolin (**13a**) ein: Von den beiden je 1 Proton entsprechenden Triplets ist das bei  $\delta = 4,33$  ppm liegende dem Proton  $\text{H}^a$  der Verbindung **14**, das bei  $\delta = 6,46$  ppm auftretende dem Proton  $\text{H}^b$  des Dihydrochinolins **13** zuzuordnen. Ebenfalls aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und vor allem aus der Wasserstoffmenge, die die Hydrierung von **13a** zu **14a** erforderte, konnte abgeschätzt werden, daß sich das Produktgemisch aus etwa gleichen Teilen **13a** und **14a** zusammensetzte.

Die erfolglosen bzw. unbefriedigenden Versuche zur direkten Reduktion von **12a** zu **14a** einerseits, aber die leichte Dehydratisierbarkeit andererseits veranlaßten uns schließlich, die Umwandlung der Tetrahydrochinoline **12** in die Chinoline **14** von vornherein über die olefinischen Zwischenstufen **13** vorzunehmen. Da sich Dehydratisierung<sup>12)</sup> und nachfolgende Hydrierung im Eintopfverfahren nahezu quantitativ durchführen ließen, war das angewandte Verfahren hinsichtlich Aufwand und Resultat mit einer direkten Hydrogenolyse vergleichbar. Damit erübrigte sich auch die Frage nach der in **14b** und **14d** möglichen Etherspaltung, die bei Verwendung von Iodwasserstoff als Reduktionsmittel zu berücksichtigen gewesen wäre.

Tab. 2: 8-Aryl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline **14**

Verbdg. <b>14</b>	Rf-Wert <sup>1)</sup> ( $n_{\text{D}}^{20}$ ) <sup>2)</sup>	Schmp. <sup>3)</sup>	Summenformel <sup>3)</sup> (Mol.-Masse)	Analyse			
				Ber. Gef.	C	H	N
a <sup>4)</sup>	0,34 (1,5964) <sup>5)</sup>	193–194	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{JN}$ (351,3)	– –	– –	– –	– –
b	0,30 (1,5907)	178–185	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{JNO}$ (381,3)	53,6 52,6	5,29 5,10	3,7 3,6	33,3 31,8
c	0,33 (1,5921) <sup>6)</sup>	261–262	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{JN}$ (365,3)	55,9 55,8	5,52 5,70	3,8 3,5	34,7 35,0
d	0,28 (1,5896)	191	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{JNO}$ (395,3)	54,7 54,5	5,61 5,75	3,5 3,5	32,1 32,4

1)  $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$  19 + 1; 2) Werte der Rohprodukte; 3) Methoide; 4) Elementaranalyse s. Lit. <sup>3)</sup>; 5) vgl. HJ-Reduktionsprodukt, Schmp. 27 – 32°; 6) nach Dest. 1.5938, Kristallisation nach mehrwöchig. Stehen, Schmp. 48 – 53°.

Über die Umsetzung von **14c** und **14d** zu den entsprechenden 8-Aryloctahydrochinolinen vom Typ **1b** sowie über das Ergebnis der Cyclisierungsversuche berichten wir in einer gesonderten Arbeit.

## Experimenteller Teil

*Schmp.* (unkorr.): Opfer-Schaum-Gerät. – *IR-Spektren*: Beckman IR 5A (KBr-Preßlinge). – *UV-Spektren*: Bausch und Lomb Spektronic 505. – *<sup>1</sup>H-NMR-Spektren*: Varian CFT 20 in CDCl<sub>3</sub> gegen TMS als inn. Stand. – *DC*: Kieselgel „Polygram SIL G/UV<sub>254</sub>“ (Macherey-Nagel u. Co) und DC-Karten SIF (Riedel de Haen), Fließmittel CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 19 + 1, wenn nicht anders angegeben. – *Ozongenerator*: Fischer OZ II. – Alle Arbeiten mit Li- und Grignard-Verbindungen unter N<sub>2</sub> als Schutzgas. – *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn.

### 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (6)

7,15 g (50 mmol) 4-Methylchinolin (**5**) werden mit 40 ml eisgekühlter Trifluoressigsäure gemischt und nach Zusatz von 750 mg PtO<sub>2</sub> (Adams-Katalysator) in einer Parr-Apparatur bei einem Anfangsdruck von 3 bis 4 bar und Raumtemp. hydriert. Nach etwa 2 h ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Der Katalysator wird abgetrennt, die Trifluoressigsäure bei Normaldruck so weit wie möglich abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit 6 N-NaOH alkalisiert. Nach dreimaligem Ausschütteln mit je 100 ml Ether trocknet man die vereinigten Etherextrakte mit Kaliumcarbonat, verdampft das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand i. Vak. Ausb.: 6,4 g (87 % d.Th.) farbloses Öl vom Sdp.<sub>12</sub> 117–123° (Lit.<sup>13,14</sup>) Sdp.<sub>11</sub> 122°; Sdp.<sub>12</sub> 130–140°, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,5393 und Rf = 0,50. – Bei gemeinsamer Aufarbeitung mehrerer derartiger oder doppelter Ansätze läßt sich die Ausb. auf über 95 % d.Th. steigern. Der Katalysator und die zurückgewonnene Trifluoressigsäure können erneut eingesetzt werden. – <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 8,31 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-2), 6,94 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-3), 2,95 und 2,65 (m, alicycl. CH<sub>2</sub>), 2,22 (s, CH<sub>3</sub>), 2,15–1,72 (m, alicycl. CH<sub>2</sub>) im Verhältnis 1:1:4:3:4.

### 4-Methyl-8-benzyliden-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (7)

Die Mischung von 51,5 g (0,35 mol) **6**, 44,5 g (0,42 mol) frisch dest. Benzaldehyd und 70 g über Natriumacetat dest. Acetanhydrid wird 8 h auf 190° erhitzt (Steigrohr). Das Acetanhydrid/Essigsäuregemisch wird i. Vak. weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt, mit 6 N-NaOH alkalisiert und nicht umgesetztes **6** durch Wasserdampfdestillation entfernt (ca. 1 l Destillat). Den Rückstand schüttelt man dreimal mit je 200 ml Chloroform aus. Aus den über Natriumsulfat getrockneten Extrakten erhält man nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. 68,4 g Rohprodukt, das aus 28 ml Ethylacetat umkristallisiert wird. Ausb.: 51,2 g leicht braun gefärbte Substanz vom Schmp. 87–96°; durch Einengen der Mutterlauge und Umkristallisieren des Rückstandes (6,9 g) erhält man weitere 4,7 g **7** vom Schmp. 87–94°. Gesamtausb.: 55,9 g (68 % d.Th.). Das Produkt ist zu weiteren Umsetzungen genügend rein. Zur Analyse wird noch mehrmals aus Ethylacetat und schließlich aus Benzol umkristallisiert: Farblose Büschel vom Schmp. 94–97° und Rf = 0,69 bzw. 0,62 (Laufm. Ethylacetat). – <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 8,45 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H), 8,03 (s, schwach aufgespalten, olefin. H), 7,63–7,23 (m, arom. H), 7,05 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H), 3,10–2,60 (m, alicycl. CH<sub>2</sub>), 2,27 (s, CH<sub>3</sub>), 2,13–1,63 (m, alicycl. H) im Verhältnis 1:1:5:1:4:3:2. – C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N (235,3) Ber.: C 86,8 H 7,28 N 6,0; Gef.: C 86,9 H 7,30 N 5,8.

#### Rückgewinnung von nicht umgesetztem **6**:

Das Wasserdampfdestillat (s.o.) wird mit 40 % seines Gewichts Kaliumcarbonat versetzt und dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die etherischen Phasen werden dreimal mit je 75 ml 2 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> extrahiert, die vereinigten sauren Phasen noch dreimal mit je 50 ml Ether gewaschen, mit 6 H-NaOH alkalisiert und dreimal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Ethersauszüge mit

Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhält man 5,2 g **6** mit gut stimmendem Brechungsindex; unter Berücksichtigung des rückgewonnenen Ausgangsstoffs beträgt die Ausbeute von 7 76 % d.Th.

#### 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-8-chinolon (**10b**)

a) Ozonisierung von **7** zu **9**: In eine auf  $-35^{\circ} (\pm 5^{\circ})$  gekühlte Suspension von 29,4 g (125 mmol) **7** in 1 l Methanol leitet man durch eine G1-Glasfilternutsche unter Rühren Ozon ein. Das Reaktionsgemisch trübt sich zunächst stark, wird jedoch gegen Ende der Umsetzung wieder klar. Bei einer Einleitungsgeschwindigkeit von 30 l Sauerstoff/h mit einem Ozongehalt von 3 g ist die Ozonisierung nach ca. 4 h beendet, wonach die theoretisch doppelte Ozonmenge eingeleitet worden ist. Die Umsetzung wird durch DC (Kieselgel/CHCl<sub>3</sub>, Ref.-Subst. **7** und Benzaldehyd) des Reaktionsgemisches kontrolliert; bei evtl. noch nachweisbarem **7** wird die Ozonisierung 30 min fortgesetzt und dann wieder dc geprüft.

b) Hydrierung von **9** zu **10b**: Nach Entfernen des Kühlbades gibt man unverzüglich 1,7 g, mit Methanol angefeuchteten Pd/C-Katalysator (5 % Pd) zur Ozonidlösung und beginnt unmittelbar mit der Hydrierung. Sie kommt nach Erwärmen des Reaktionsgemisches über 0° allmählich in Gang und wird nach Aufnahme von 2,8 l Wasserstoff (125 mmol-Äquiv. bei Normalbedingungen) abgebrochen (Dauer ca. 3 h).

Nach Entfernen des Katalysators und Abdampfen des Methanols i. Vak. nimmt man den Rückstand in 200 ml 2 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf und wäscht die Lösung viermal mit je 100 ml Ether. Man alkalisiert mit 6 N-NaOH, extrahiert viermal mit je 100 ml Chloroform und trocknet die CHCl<sub>3</sub>-Extrakte mit Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bleiben 19,4 g (96 % d.Th.) dunkelbraunes Öl zurück, das zu einer lehmartigen Masse durchkristallisiert und dc schon nahezu rein ist. Eine weitergehende Reinigung von 11,5 g Rohprodukt erfolgt sc (1 kg Kieselgel/CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99 + 1, Säulendurchmesser 5 cm); Ausb. 8,6 g (75 % d.Th.) mit Schmp. 92–94° (Cyclohexan) und Rf = 0,41; kaum löslich in Petrolether und Ether, mäßig lösl. in Benzol und Wasser und leichtlösl. in Methanol und Chloroform. – IR: 1690 cm<sup>-1</sup> (CO); UV (Ethanol):  $\lambda_{\max} = 237$  und 283 nm. – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 8,64 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H), 7,34 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H), 3,20–2,60 (m, alicycl. H), 2,60–2,00 (m, überlagert mit s bei 2,40, alicycl. H und –CH<sub>3</sub>) im Verhältnis 1:1:4:5. – C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO (161,2) Ber.: C 74,5 H 6,88 N 8,7; Gef.: C 74,3 H 6,76 N 8,8.

#### Organometallreagenzien **11**

Darstellung von **11a**, **11b** und **11d**<sup>15)</sup> in üblicher Weise durch direkte Metallierung von Brombenzol bzw. m-Bromanisol. – **11c** durch Ummetallierung mit n-Butyllithium: In einem Kolben mit angeschmolzener G3-Glasfilternutsche<sup>16)</sup> versetzt man eine Lösung von 18,7 g (0,1 mol) m-Bromanisol in 70 ml trockenem n-Hexan mit der äquivalenten Menge einer ca. 1 M n-Butyllithiumlösung in Hexan<sup>17)</sup>. Nach 15 stdg. Rühren bei Raumtemp. wird die Suspension zunächst 1 h, danach weitere 1,5 h bei abgeschaltetem Rührwerk mit Eiswasser gekühlt. Das Lösungsmittel wird durch leichten N<sub>2</sub>-Überdruck über die Glasfilternutsche abfiltriert, der zurückbleibende Niederschlag 2mal mit je 20 ml Hexan gewaschen und schließlich in 80 ml trockenem Ether gelöst. Der durch acidimetrische Titration (0,1 N-HCl/Phenolphthalein) ermittelte Gehalt der Lösung an **11c** ist ca. 0,7 M.

#### 8-Aryl-5,6,7,8-tetrahydro-8-chinolinole **12**

Die Reaktion wurde im 10 bis 120 mmol-Maßstab ausgeführt; für einen typischen Ansatz gilt folgende Vorschrift: Unter Eiskühlung und Rühren tropft man die Lösung von 20 mmol Chinolon **10** in Benzol

zu einer 50 mmol entsprechenden etherischen Lösung des Organometallreagens **11**, wobei das Vol.-Verhältnis Benzol/Ether 70:30 beträgt (Bei Einsatz von **11a** und **11c** wird ca. die Hälfte der erforderlichen Benzolmenge zusammen mit der Reagenslösung vorgelegt). Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 2 h bei Raumtemp. weitergerührt. Nach Hydrolyse des Reaktionsgemisches in Eis/Wasser säuert man mit 60 ml 2 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> an, extrahiert die organische Schicht noch 2mal mit je 30 ml 2 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und wäscht die sauren Phasen 3 mal mit je 30 ml Ether. Im Fall der Umsetzungen mit **11a** und **11c** alkalisiert man die saure Lösung mit 6 N-NaOH, bei den Umsetzungen mit **11b** und **11d** wird stattdessen mit 6 N-NaOH neutral bis schwach alkalisch gestellt und eine Lösung von 20 g (55 mmol) Na-EDTA in 40 ml Ammoniumpuffer (6,5 g NH<sub>4</sub>Cl in 88 ml 12proz. NH<sub>4</sub>OH und 12 ml H<sub>2</sub>O) hinzugegeben. Die nach beiden Varianten erhaltenen alkalischen Lösungen extrahiert man nunmehr 3 mal mit je 100 ml Ether, trocknet die vereinigten Extrakte mit Natriumsulfat, verdampft das Lösungsmittel i.Vak. und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol um. – Zur Rückgewinnung von nicht umgesetztem **10** wird die alkalische Phase anschließend noch 3 mal mit je 100 ml Chloroform extrahiert, die Extrakte mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. verdampft; das zurückbleibende **10** ist für erneute Umsetzungen rein genug. – Die analytischen Daten sowie Ausbeuten und rückgewonnene Mengen Ausgangsstoff **10** sind in Tab. 1 zusammengestellt. – Weitere analytische Daten: *8-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-8-chinolinol (12a)*: IR: 3300 (assoz. OH), 1205 cm<sup>-1</sup> (tert. OH). – <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 8,50 (dd, J = 5 bzw. 2 Hz, heteroarom. H), 7,73–7,00 (m mit intens. Signal bei 7,23, heteroarom. und arom. H), 4,33 (s, mit D<sub>2</sub>O austauschb., OH), 2,90 (t, J = 6 Hz, alicycl. CH<sub>2</sub>), 2,50–1,56 (m, alicycl. CH<sub>2</sub>) im Verhältnis 1:7:1:2:4. *8-m-Anisyl-5,6,7,8-tetrahydro-8-chinolinol (12b)*: IR: 3400 (assoz. OH), 1205 cm<sup>-1</sup> (tert. OH). – <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 8,50 (dd, J = 5 bzw. 2 Hz, heteroarom. H), 7,73–6,53 (m, heteroarom. und arom. H), 4,37 (s, mit D<sub>2</sub>O austauschb., OH), 3,77 (s, -OCH<sub>3</sub>), 2,90 (t, alicycl. CH<sub>2</sub>), 2,47–2,07 (m, alicycl. CH<sub>2</sub>), 2,07–1,60 (m, alicycl. CH<sub>2</sub>) im Verhältnis 1:6:1:3:2:2:2. *4-Methyl-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-8-chinolinol (12c)*: IR: 3320 (assoz. OH), 1205 cm<sup>-1</sup> (tert. OH). – <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 8,40 (dd, J = 5 Hz, heteroarom. H), 7,50–7,00 (m, mit intens. Signal bei 7,27 und d bei 7,10, heteroarom. und arom. H), 4,55 (s, mit D<sub>2</sub>O austauschb., OH), 3,00–2,60 (q-ähnlich, alicycl. H), 2,47–2,07 (m, darin bei 2,32 s, alicycl. CH<sub>2</sub> und -CH<sub>3</sub>), 2,07–1,63 (m, alicycl. H) im Verhältnis 1:6:1:2:5:2. *4-Methyl-8-m-anisyl-5,6,7,8-tetrahydro-8-chinolinol (12d)*: IR: 3300 (assoz. OH), 1190 cm<sup>-1</sup> (tert. OH). – <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 8,37 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H), 7,40–6,97 und 6,97–6,53 (m, heteroarom. und arom. H), 4,53 (s, mit D<sub>2</sub>O austauschb., OH), 3,77 (s, -OCH<sub>3</sub>), 2,95–2,62 (q-ähnlich, alicycl. CH<sub>2</sub>), 2,46–1,44 (m, darin bei 2,30 s, alicycl. CH<sub>2</sub> und -CH<sub>3</sub>) im Verhältnis 1:5:1:3:2:7.

**1-Phenyl-1-(2)pyridyl-propan (16) durch Reduktion von α-Ethyl-α-pyridylbenzylalkohol (15) mit Iodwasserstoff**

10,65 g (50 mmol) **15** werden mit 65 ml Eisessig, 7,5 ml konz. Salzsäure, 90 ml konz., mit festem Natriumhypophosphit entfärbter Iodwasserstoffsäure und 2,65 g (25 mmol) Natriumhypophosphit 24 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch gibt man in eine Lösung von 10 g Natriumhydrogensulfat in 500 ml Wasser, alkalisiert mit 400 ml 30proz. Kalilauge und extrahiert 3 mal mit je 200 ml Ether. Nach Trocknen der Etherextrakte mit Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels verbleiben 9 g Rohprodukt, aus dem nach Destillation i.Vak. 8,2 g (84 % d.Th.) farbloses Öl vom Sdp<sub>0,03</sub> 80–82° (Lit.<sup>18a-c</sup>: Sdp<sub>0,01</sub> 104–106°; Sdp<sub>0,5</sub> 102–108°; Sdp<sub>12</sub> 170–173°), n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,5642 und Rf = 0,47 (CHCl<sub>3</sub>/Essigester 19 + 1) resultieren. – <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 8,65 (d, J = 5 Hz,

heteroarom. H), 7,75–6,93 (m, intens. Signal bei 7,38, heteroarom. und arom. H), 4,00 (t,  $J = 8$  Hz,  $\geq\text{CH}$ ), 2,65–1,67 (m, aliph.  $\text{CH}_2$ ), 0,90 (t,  $J = 7$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ) im Verhältnis 1:8:1:2:3.

#### 8-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (14a) durch Reduktion von 12a mit Iodwasserstoffsäure

8,0 g (35,5 mmol) **12a** werden mit 45 ml Eisessig, 5,5 ml konz. Salzsäure und 44 ml konz., mit festem Natriumhypophosphit entfärbter Iodwasserstoffsäure 10 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch in eine Lösung von 10 g Natriumhydrogensulfid in 500 ml Wasser, alkalisiert mit 300 ml 30proz. Kalilauge und kocht zur vollständigen Freisetzung der Base kurz auf. Nach dem Abkühlen wird 3mal mit je 200 ml Ether extrahiert, die Etherextrakte mit Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingedampft. Den Rückstand destilliert man i.Vak. ( $\text{Sdp}_{0,5}$  134–153°, Ausb.: 6,15 g), löst das Destillat in 100–150 ml Methanol und hydriert unter Zusatz von 2 g Pd/C-Katalysator (5 % Pd) bei Raumtemp. Nach Aufnahme von 385 ml Wasserstoff, die einem Anteil von 50 % Dihydrochinolinderivat **13a** entsprechen, ist die Hydrierung beendet. Der Katalysator wird abgetrennt, das Lösungsmittel i.Vak. verdampft und das verbleibende Rohprodukt (5,9 g) i.Feinvak. destilliert; farbloses, zähes Öl vom  $\text{Sdp}_{0,01}$  120–124° (Lit.<sup>3)</sup>:  $\text{Sdp}_{0,1}$  125–128°) und  $n_D^{20} = 1,5992$  (Lit.<sup>3</sup>):  $n_D^{23} = 1,5970$ ). Das Öl kristallisiert nach einigen Tagen und zeigt dann einen Schmp. von 32–36° (s. auch Lit.<sup>3</sup>). Weitere analytische Daten s. Tab. 2.

#### 8-Aryl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline 14 durch Dehydratisierung von 12 zu 13 und Hydrierung

Allgemeine Vorschrift: 10 mmol des umkristallisierten Chinolinols **12** werden in 40 ml Eisessig gelöst und nach Zusatz von 10 ml konz. Schwefelsäure p.a. 0,5–1 min (bei **12b** 2–3 min) auf 50–70° erhitzt; bei größeren Ansätzen ist gegebenenfalls länger zu erwärmen. Man kühlt mit Eis, verdünnt das Reaktionsgemisch mit 50 ml Wasser, setzt 0,5 g Pd/C-Katalysator (5 % Pd) hinzu und hydriert bei Raumtemp./1 bar. Die Wasserstoffaufnahme ist nach ca. 30 min beendet und entspricht 10 mmol-Äquiv.  $\text{H}_2$ . Nach Abtrennen des Katalysators alkalisiert man unter Eiszusatz mit 6 N-NaOH und extrahiert 3mal mit je 100 ml Ether. Die Etherextrakte werden mit Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i.Vak. bleiben farblose bis leicht gelbe oder grüne, klare, dc reine Öle in Ausb. von 90–95 % d.Th. zurück. Wird nach der Wasserabspaltung eine Probe direkt aufgearbeitet, so sind die Dihydrochinolin-Derivate **13** im DC unter langwelligem UV als blau fluoreszierende Flecke mit  $R_f = 0,3\text{--}0,4$  erkennbar ( $\text{CHCl}_3/\text{Aceton } 19 + 1$ ). In Tab. 2 sind die analytischen Daten zusammengestellt.

<sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Daten: 8-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**14a**):  $\delta$  (ppm) = 8,40 (dd,  $J = 4,5$  bzw. 1 Hz, heteroarom. H), 7,60–6,60 (m, heteroarom. und arom. H), 4,33 (t,  $J = 6$  Hz,  $\geq\text{CH}$ ), 2,83 (t,  $J = 6$  Hz, alicycl.  $\text{CH}_2$ ), 2,50–1,37 (m, alicycl.  $\text{CH}_2$ ) im Verhältnis 1 : 7 : 1 : 2 : 4.

8-m-Anisyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**14b**):  $\delta$  (ppm) = 8,47 (dd,  $J = 5$  bzw. 2 Hz, heteroarom. H), 7,70–6,54 (m, heteroarom. und arom. H), 4,30 (t,  $J = 6$  Hz,  $\geq\text{CH}$ ), 3,77 (s,  $-\text{OCH}_3$ ), 2,89 (t,  $J = 6$  Hz, alicycl.  $\text{CH}_2$ ), 2,43–1,53 (m, alicycl.  $\text{CH}_2$ ) im Verhältnis 1 : 6 : 1 : 3 : 2 : 4.

4-Methyl-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**14c**):  $\delta$  (ppm) = 8,35 (d,  $J = 5,5$  Hz, heteroarom. H), 7,50–6,83 (m, heteroarom. und arom. H), 4,37 (t,  $J = 6$  Hz,  $\geq\text{CH}$ ), 2,75 (t,  $J = 6$  Hz, alicycl.  $\text{CH}_2$ ), 2,30 (s,  $-\text{CH}_3$ ), 2,20–1,53 (m, alicycl.  $\text{CH}_2$ ) im Verhältnis 1 : 6 : 1 : 2 : 3 : 4.

4-Methyl-8-m-anisyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**14d**):  $\delta$  (ppm) = 8,33 (d,  $J = 5$  Hz, heteroarom. H), 7,40–6,50 (m, heteroarom. und arom. H), 4,31 (t,  $J = 6$  Hz,  $\geq\text{CH}$ ), 3,72 (s,  $-\text{OCH}_3$ ), 2,71 (t,  $J = 6$  Hz, alicycl.  $\text{CH}_2$ ), 2,24 (s,  $-\text{CH}_3$ ) überlagert 2,40–1,53 (m, alicycl.  $\text{CH}_2$ ) im Verhältnis 1 : 5 : 1 : 3 : 2 : 3 : 4.

**Literatur**

- 1 Aus der Dissertation *N. Lodde*, Bonn 1979.
- 2 6. Mitt.: E. Reimann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1963.
- 3 E. Reimann und R. Reitz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1975, 1081.
- 4 T. Oh-ishi, A. E. Jacobson, R. S. Wilson, H. J. C. Yeh und E. L. May, *J. Org. Chem.* 39, 1347 (1974).
- 5 K. Kanematsu, M. Takeda, A. E. Jacobson und E. L. May, *J. Med. Chem.* 12, 405 (1969).
- 6 E. Reimann und H.-L. Ziegler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 1351.
- 7 a) F. W. Vierhapper und E. L. Eliel, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 2256 (1974); b) *J. Org. Chem.* 40, 2729 (1975).
- 8 U. Basu, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 530, 131 (1937).
- 9 F. C. Uhle, J. E. Krueger und A. E. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 1932 (1956).
- 10 E. Reimann und I. Langwieler, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 311, 922 (1978).
- 11 a) A. E. Tschitschibabin und S. W. Benewolenskaja, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 61, 547 (1928); b) J. Heer, E. Sury und K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* 38, 134 (1955); c) C. H. E. French und K. Sears, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 469 (1951); d) A. D. Miller und R. Levine, *J. Org. Chem.* 24, 1364 (1959).
- 12 Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. 5, 1b, S. 71, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972; s. auch E. W. Garbisch jr., *J. Org. Chem.* 26, 4165 (1961).
- 13 J. v. Braun, W. Gmelin und A. Schultheiss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 56, 1338 (1923).
- 14 T. Ishiguro, Y. Morita und K. Ikushima, *J. Pharm. Soc. Japan* 80, 784 (1960).
- 15 E. Matarasso-Tschiroukhine, *Ann. Chim. (Paris)* 13, 405 (1958).
- 16 Abbildg. s. M. Schlosser und V. Ladenberger, *J. Organomet. Chem.* 8, 193 (1967).
- 17 analog Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. 13/1, S. 136, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970.
- 18 a) E. Sury und K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* 37, 2133 (1954); b) *C.A.* 50, P 12118 h (1956); c) *C. A.* 53, 3248 i (1959).

[Ph 80]