

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 465–472 (1979)

C-Alkylierung eines chelatisierten Phenols

Uwe Kuckländer

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6,
3550 Marburg/Lahn.

Eingegangen am 19. Juni 1978

Die Benzylierung des chelatisierten Phenols **1** führt zum O-Alkyl-Derivat **3** und zum C-Alkyl-Derivat **4**. Die Struktur des Cyclohexadienons **4** wird mit chemischen und spektroskopischen Methoden eingehend untersucht und nachgewiesen.

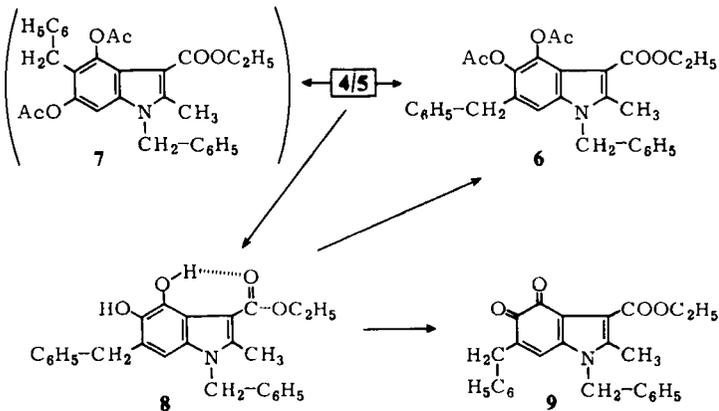
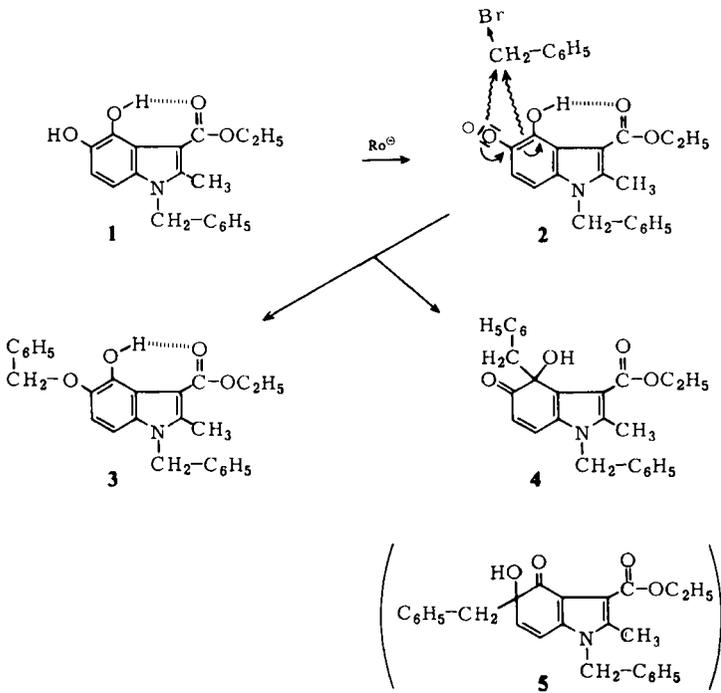
C-Alkylation of a Chelated Phenol

Benzylation of the chelated phenol **1** yields the O-alkyl derivative **3** and the C-alkyl derivative **4**. The structure of the cyclohexadienone **4** was elucidated by chemical and spectroscopic methods.

Die Benzylierung des 4,5-Dihydroxy-indol-3-carbonesters **1**¹⁾ in alkoholischer Alkoholat-Lösung lieferte planmäßig den Monobenzylether **3**²⁾. Als Nebenprodukt entsteht eine gelbe Substanz der Bruttoformel C₂₆H₂₅NO₄. Aufgrund der spektroskopischen Untersuchung kommt dieser Substanz die Struktur **4** oder **5** zu. Die Verbindung entsteht in besserer Ausbeute, wenn die Umsetzung in Dioxan/Wasser/NaOH mit Benzylbromid durchgeführt wird (Formel s. S. 466 oben).

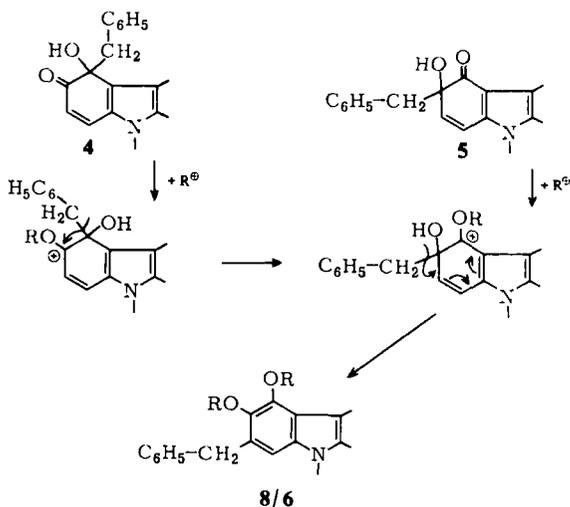
Wegen der größeren Acidität der nichtchelatisierten OH-Gruppe in 5-Stellung erscheint die Bildung des Phenolat-mono-anions **2** bei der Umsetzung von **1** mit Basen wahrscheinlich. Diese Annahme wird bestätigt durch die Entstehung des Benzylethers **3**. Geht man für die Bildung des gelben Reaktionsproduktes von einem ionischen Reaktionsverlauf³⁾ bei der Benzylierung aus, so erscheint dann die Bildung von **4** plausibel. Zum Beweis der Struktur **4** bzw. **5** wurden verschiedene Umsetzungen vorgenommen (Formel s. S. 466 unten).

So liefert die Reaktion mit Acetanhydrid ein farbloses Diacetat **6** oder **7**. Bei dieser Umlagerung ist eine Wanderung des Acyloxy-Restes zu **7** aufgrund der Untersuchungen bei anderen o-Chinol-acetaten⁴⁾ zu erwarten. Die Struktur des Reaktionsprodukts kann aber eindeutig zugunsten von **6**, d.h. für eine Wanderung des Benzyl-Restes entschieden werden, da **4** bzw. **5** mit Eisessig zum 4,5-Dihydroxy-indol **8** umgesetzt wer-

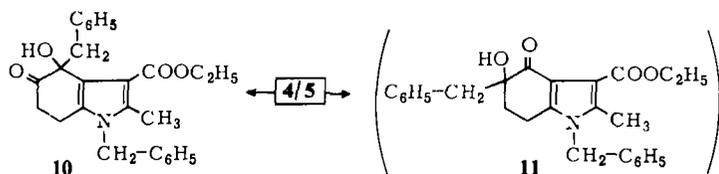


den kann und 8 mit Acetanhydrid ebenfalls in 6 überführbar ist. Die Struktur von 8 als 4,5-Dihydroxy-indol-Derivat wurde zweifelsfrei durch Oxidation mit Silberoxid zum violetten o-Chinon 9 belegt.

Eine Entscheidung zwischen **4** und **5** war jedoch aufgrund der bisher durchgeführten Umsetzungen nicht möglich, da bei dieser dienon-phenol-ähnlichen Umlagerung durch sigmatrope 1,2-Verschiebungen der Benzylgruppe sowohl aus **5** als auch aus **4** die Aromaten **8** und **6** gebildet werden können.



Eine Entscheidung sollte schließlich die katalytische Hydrierung der gelben Verbindung (**4** oder **5**) bringen. Die Frage, ob für das Hydrierungsprodukt die Struktur **10** oder **11** zutrifft, kann durch Vergleich der IR-Spektren (KBr) von **4/5**: 1700 cm^{-1} (CO) und 1645 cm^{-1} (3-COOR), sowie von **10/11**: 1725 cm^{-1} (CO) und 1670 cm^{-1} (3-COOR) zugunsten von **10** entschieden werden, denn für das 4,5,6,7-Tetrahydroindol-4-on **11** wäre eine Carbonyl-absorption bei wesentlich kleineren Wellenzahlen zu erwarten⁵⁾.



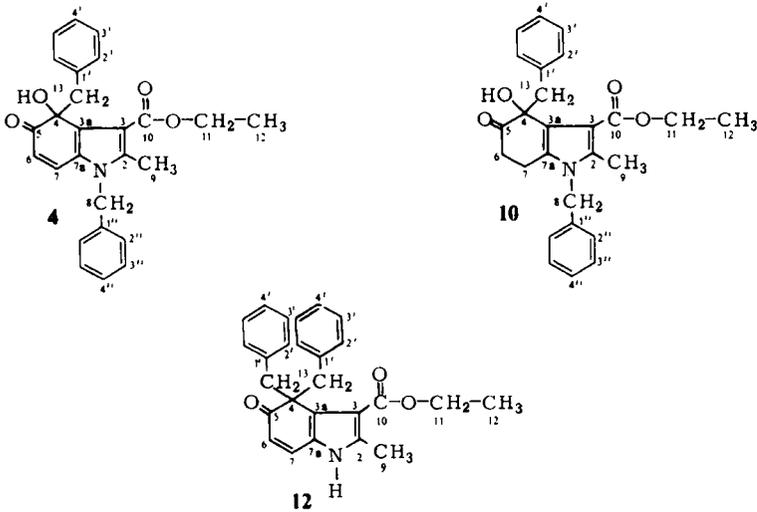
Für einen zusätzlichen Beweis wurden das gelbe Benzylierungsprodukt **4/5** und dessen Hydrierungs-Derivat **10/11** ^{13}C -NMR-spektroskopisch untersucht. Entscheidend für die Strukturzuordnung sollte die chemische Verschiebung der Carbonyl-Gruppe des Cyclohexenon-Ringes sein. Die Überführung des α,β -ungesättigten Ketons **4** in das gesättigte Keton **10** sollte in den ^{13}C -NMR-Spektren an einer Hochfeld-Verschie-

bung des Signals der Carbonyl-Gruppe (C-5) um etwa 10 ppm zum Ausdruck kommen. Die ^{13}C -Spektren beider Verbindungen (s. Tab. 1) zeigen jedoch als Folge der Hydrierung eine Tieffeldverschiebung des Signals für die fragliche Carbonyl-Gruppe um 3,2 ppm an. Dieser Befund scheint zunächst für die Strukturen 5 bzw. 11 zu sprechen. Da die fraglichen Strukturen, wie im Folgenden beschrieben, nun durch chemische Umsetzung eindeutig zugunsten von 4 und 10 entschieden werden konnten, muß der unerwartete ^{13}C -NMR-spektroskopische Befund durch eine verminderte Konjugation bei 4 infolge Verdrillung der C=C- und C=O-Doppelbindung erklärt werden. Hierfür spricht auch das stark hochfeldverschobene Signal der α,β -ungesättigten Carbonyl-Gruppe (C-5) bei 12 (s. Tab. 1), das Suehiro⁶⁾ bei der Benzylierung des entsprechenden 5-Hydroxy-indols erhalten hatte. →

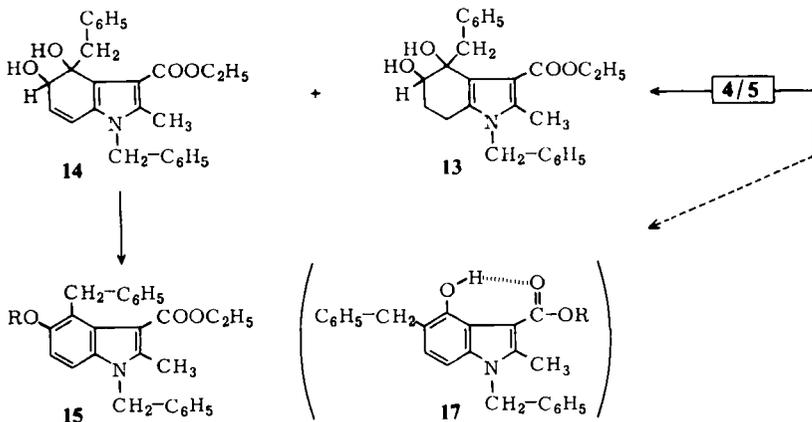
Tab. 1: ^{13}C -NMR-spektroskopische Daten (chemische Verschiebung^{a)} δ , Multiplizität *M* und Kopplungskonstante^{b)} *J* [Hz] von:

C-Atom ^{c)}	4			10			12		
	δ	<i>M</i>	<i>J</i>	δ	<i>M</i>	<i>J</i>	δ	<i>M</i>	<i>J</i>
2	139,4			142,4			140,2		
3	112,0			111,7			113,2		
3a	116,1			116,0			124,7		
4	80,4			76,4			59,1		
5	197,6			194,4			206,6		
6	113,6	d	165	34,8	t	129	120,3	d	165
7	139,9	d	170	20,5	t	127	134,4	d	159
7a	130,4			138,4			131,1		
8	48,4	t	134	47,4	t	139	—		
9	11,2	q	129,5	11,2	q	129	15,2	q	124
10	164,8			165,2			165,2		
11	60,6	t	147	60,5	t	147	60,2	t	148
12	14,6	q	127	14,5	q	129	14,5	q	126
13	47,2	t	139	43,5	t	126	45,3	t	131
1'd)	135,5			136,2			137,9		
1''d)	134,7			135,2					
2'e)	131,0	d		130,7	d	158	129,5	d	158
2''e)	129,4	d		129,5	d	159			
3'f)	128,3	d		128,3	d	160	127,4	d	158
3''f)	127,8	d		128,1	d	160			
4'g)	126,9	d		126,8	d	160	125,8	d	159
4''g)	125,9	d		125,7	d	157			

- a) Protonenbreitbandenkoppelten Spektren entnommen, TMS als int. Stand. ($\delta = 0$).
 b) Auf 1000 Hz gespreizten, protonengekoppelten (gated decoupling) Spektren entnommen.
 c) Numerierung wird in den Strukturformeln angegeben.
 d–g) Die Zuordnung der Signale ist unsicher und kann jeweils vertauscht werden.



Die Reduktion der gelben Substanz 4/5 mit NaBH_4 lieferte ein Gemisch von 13 und 14. Das 1,2-Diol 14 konnte schließlich mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure in Toluol zum aromatischen 4-Benzyl-5-hydroxy-indol 15 umgesetzt werden. Die Struktur 15 des Eliminierungsproduktes kann aufgrund der charakteristischen spektralen Eigenschaften [IR in KBr: 3360 cm^{-1} (OH) und 1670 cm^{-1} (3-COOR)]; $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 : 4,8 ppm (OH)] nach den eingehenden Erfahrungen^{1),7)} eindeutig zugunsten des nicht chelatisierten Hydroxy-indol-3-carbonesters 15a entschieden werden.



- a: R = H
b: R = Ac

Damit dürfte zweifellos bewiesen sein, daß die Benzilylierung des chelatisierten Phenols 1 als O-Alkyl-Produkt den Benzylether 3 und als C-Alkyl-Derivat das α -Ketol 4 liefert.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: PE 237, Perkin-Elmer. *UV-Spektren:* Beckman-Acta M VI; *¹H-NMR-Spektren:* Varian A60A (TMS als int. Stand.). *¹³C-NMR-Spektrum:* Varian XL 100 A (δ -Werte, TMS als int. Stand.), Auswertung II-100 Rechnersystem, Nicolet-Instr. *Massenspektren:* Varian-MAT III bei 70 e.V. *Schmp.:* Linstrom, nicht korr.

1-Benzyl-5-benzyloxy-4-hydroxy-2-methyl-indol-3-carbonsäureethylester (3) und 1,4-Dibenzyl-4,5-dihydro-4-hydroxy-2-methyl-5-oxo-indol-3-carbonsäureethylester (4)

8,5 g 1¹) werden in 250 ml Dioxan gelöst und in N₂-Atmosphäre mit einer Lösung von 1,1 g NaOH in 250 ml Wasser versetzt. Bei Raumtemp. wird mit 4,5 g Benzylbromid versetzt und 8 Std. gerührt. Der Ansatz wird mit Wasser versetzt und der Niederschlag getrocknet und aus Xylol fraktioniert umkristallisiert. 3,4 g 4 (31 % d.Th.) vom Schmp. 184° und aus Xylol/Petrolether 3,5 g 3 (32 % d.Th.) vom Schmp. 110°. 3: C₂₆H₂₅NO₄ (415,6). Ber.: C 75,2, H 6,06, N 3,4; Gef.: C 75,0, H 6,01, N 3,1. 4: C₂₆H₂₅NO₄ (415,6); Ber.: C 75,2, H 6,06, N 3,4; Gef.: C 75,2, H 5,97, N 3,3. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 247 (4,39); 332 (3,63) – 360 nm (3,60). IR (KBr): 3380, 1700, 1645 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,35 t (CH₃-C-O), 2,32 s (2-CH₃); 2,95 d und 3,05 d (J = 13 Hz) (4-CH₂-Aryl); 3,68 s (OH); 4,30 q (C-CH₂-O); 5,00 s (N-CH₂-Aryl); 6,22 s (H-5 + H-6); 6,8 m und 7,2 m (Aryl-H) in DMSO-d₆: 6,08 d und 6,63 d (J = 9,5 Hz) (H-6 und H-7). MS (90°): m/e = 415 (14 %, M⁺); 324 (14 %, M-C₇H₇); 325 (20 %); 278 (52 %; 324-Ethanol); 279 (325-Ethanol); 250 (18 %, 278-CO); 222 (9 %, 250-CO); 188 (100 %, 279-C₇H₇).

4,5-Diacetoxy-1,6-dibenzyl-2-methyl-indol-3-carbonsäureethylester (6)

4 bzw. 8 wird bis zur Entfärbung bzw. 6 Std. in Acetanhydrid zum Sieden erhitzt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert. Schmp. 180°. Ausb. 85 % d.Th. C₃₀H₂₉NO₆ (499,6). Ber.: C 72,2, H 5,85, N 2,8; Gef.: C 72,0, H 5,72, N 2,8, Mol.-Masse 499 (ms). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 230 (4,61); 286 nm (4,10). IR (KBr): 1760, 1700 cm⁻¹.

1,6-Dibenzyl-4,5-dihydroxy-2-methyl-indol-3-carbonsäureethylester (8)

4 wurde bis zur Entfärbung der Lösung in Eisessig erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels kann das erhaltene Öl mit Toluol/Petrolether zur Kristallisation gebracht werden. Schmp. 140° (Ligroin). Ausb. 90 % d.Th. C₂₆H₂₅NO₄ (415,6). Ber.: C 75,2, H 6,06, N 3,4; Gef.: C 75,0, H 5,86, N 3,0, Mol.-Masse 415 (ms). IR (KBr): 3420 (5-OH); 2680 (4-OH); 1630 cm⁻¹ (3-COOR).

1,6-Dibenzyl-4,5-dihydro-2-methyl-4,5-dioxo-indol-3-carbonsäureethylester (9)

8 wurde in Aceton gelöst und über Nacht mit überschüssigem Silberoxid behandelt. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. abgezogen und der rote Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Schmp. 160°, Ausb. 80 % d.Th. C₂₆H₂₃NO₄ (413,5); Ber.: C 75,5, H 5,60, N 3,4; Gef.: C 75,4, H 5,60, N 3,0. IR (KBr): 1660, 1675, 1690 cm⁻¹. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 335 (3,46); 486 nm (3,43).

1,4-Dibenzyl-4-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2-methyl-5-oxo-indol-3-carbonsäureethylester (10)

4 wird in Dioxan gelöst, mit Pd/C in H₂-Atmosphäre bis zur Beendigung der H₂-Aufnahme geschüttelt und der filtrierte Reaktionsansatz i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit Ether und Petrolether zur Kristallisation gebracht und aus n-Hexan umkristallisiert. Schmp. 126°. Ausb. 80 % d.Th. C₂₆H₂₇NO₄ (417,5). Ber.: C 74,8, H 6,51, N 3,4; Gef.: C 74,6, H 6,61, N 3,3. IR (KBr): 3420, 1725, 1665 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,32 t (CH₃-C-O); 2,15 m und 2,70 m (H-6 und H-7); 2,42 s (2-CH₃); 2,93 q (J = 13 Hz) (C-CH₂-Aryl); 4,08 s (OH); 4,32 q (O-CH₂-); 5,07 s (N-CH₂-Aryl); 6,9 m und 7,2–7,3 m (Aryl-H). MS (150°): m/e = 417 (2 %, M⁺); 372 (6 %, M⁺-C₂H₅O); 283 (21 %, M-C₉H₁₀O); 326 (50 %, M-C₇H₇); 280 (100 %, 326-Ethanol); 269 (11 %, M⁺-C₁₀H₁₂O).

Reduktion von 4 mit NaBH₄ zu 13 und 14

4 wurde in Alkohol heiß gelöst, mit überschüssigem NaBH₄ versetzt und die entfärbte Lösung in Wasser gegossen. Es wurde mit Essigsäure angesäuert und der Niederschlag aus Isopropanol ergibt umkristallisiert: lt. ¹H-NMR ein Gemisch (etwa 1:1) von **13** und **14** (Schmp. 158°). IR (KBr): 1650/1670 cm⁻¹. MS (88°): m/e = 417 (M⁺), 399 (M⁺-H₂O), 383, 353, 337, 326, 310, 280, 262.

13 konnte nach der Dehydratisierung von **14** zu **15a** rein erhalten werden; Schmp. 95°. IR (KBr): 1690, 1710, 3000 cm⁻¹. MS: m/e = 401 (M⁺, 10 %); 310 (M⁺-C₇H₇, 100 %). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,35 t (CH₃-C-O); 2,17–2,33 m (H-6 und H-7); 250 s (2-CH₃); 3,30 dq J = 13 Hz (4-CH₂-Aryl); 4,15 t J = 6 Hz (H-5); 4,32 q (O-CH₂-); 4,93 s (N-CH₂-Aryl); 6,7–7,5 m (Aryl-H).

1,4-Dibenzyl-5-hydroxy-2-methyl-indol-3-carbonsäureethylester (15a)

Das Gemisch von **13** und **14** (2 g) wurde in Toluol unter Zusatz katalytischer Mengen p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider bis zum Ende der Wasserabscheidung erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. und Umkristallisation aus Toluol erhält man 1 g **15a** und aus den Mutterlaugen in geringer Menge **13**. **15a**: Schmp. 154°. C₂₆H₂₅NO₃ (399,5). Ber.: C 78,2, H 6,31, N 3,5; Gef.: C 77,5, H 6,28, N 3,3, Mol.-Masse 399 (ms). IR (KBr): 3350, 1670 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,10 t (CH₃-C-O); 2,50 s (2-CH₃); 4,32 q (-CH₂-O); 4,58 s (C-4-CH₂-Aryl); 4,83 (5-OH); 5,18 s (N-CH₂-Aryl); 6,72 d und 6,95 d (J = 9 Hz) (H-6 und H-7); 7,17 m (Aryl-H).

5-Acetoxy-1,4-dibenzyl-2-methyl-indol-3-carbonsäureethylester (15b)

15a wurde 15 Std. in Acetanhydrid zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Benzin umkristallisiert. Schmp. 152°. Ausb. 85 % d.Th. C₂₈H₂₇NO₄ (441,5). Ber.: C 76,2, H 6,16, N 3,2; Gef.: C 76,0, H 6,20, N 3,1, Mol.-Masse 441 (ms). IR (KBr): 1700, 1760 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,10 t (CH₃-C-O); 2,08 s (CH₃-CO); 2,47 s (2-CH₃); 4,14 q (C-CH₂-O); 4,50 s (4-CH₂-Aryl); 5,20 s (N-CH₂-Aryl); 7,0 m (Aryl-H).

Literatur

- 1 U. Kuckländer, *Tetrahedron* **31**, 1631 (1975).
- 2 U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **310**, 385 (1977).
- 3 zur radikalischen Alkylierung: vgl. N. Kornblum, *Angew. Chem.* **22**, 797 (1975).
- 4 H. Budzikiewicz und W. Metlesics, *J. Org. Chem.* **24**, 1125 (1959) und H. Budzikiewicz, G. Schmidt, P. Stockhammer und F. Wessely, *Monatsh. Chem.* **90**, 609 (1959).

- 5 vgl.: S. Hauptmann, H. Blume, G. Hartmann, D. Haendel und P. Franke, *Z. Chem.* **6**, 107 (1966); F. Soemann, E. Wiskott, P. Niklaus und F. Troxler, *Helv. Chim. Acta* **54**, 2411 (1971); W.A. Remers, R.H. Roth, G.J. Gibbs und M.J. Weiss, *J. Org. Chem.* **36**, 1232 (1971).
 6 T. Suehiro, *Chem. Ber.* **100**, 905 (1967).
 7 U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **304**, 602 (1971).

[Ph 17]

 Arch. Pharm. (Weinheim) **312**, 472–477 (1979)

Die Synthese partiell hydrierter Benzo[f]isochinoline als potentielle Analgetika**)

Friedhelm Hahne und Felix Zymalkowski*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 53 Bonn 1.
 Eingegangen am 5. Juli 1978

Eine Synthese der Titelverbindungen **1**, **12**, **14** wird beschrieben. **1** zeigt erwartungsgemäß zentralanalgetische Wirkung.

Synthesis of Partially Hydrogenated Benzo[f]isoquinolines as Potential Analgetics

A synthesis of the title compounds **1**, **12** and **14** is described. As expected, **1** produces central analgetic effects.

Das partiell hydrierte Benzo[f]isochinolinderivat **1** ist isomer mit dem Benzomorphan **2**. Beide Verbindungen besitzen das charakteristische Strukturmerkmal der zentral wirkenden Analgetika^{1),2)}. In beiden sind Tetralin und N-Methylpiperidin durch unterschiedliche Ringverknüpfungen zu Systemen aus jeweils drei Sechsringen kombiniert. Es wäre deshalb nicht überraschend, wenn auch Verbindungen vom Typ **1** ähnlich wie Benzomorphone zentralanalgetisch wirkten.

