

Carbinolamin-Äquivalente in der 8-Amino-tetrahydroisochinolin-Reihe

Hans Möhrle* und Martin Biegholdt

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 4000 Düsseldorf 1

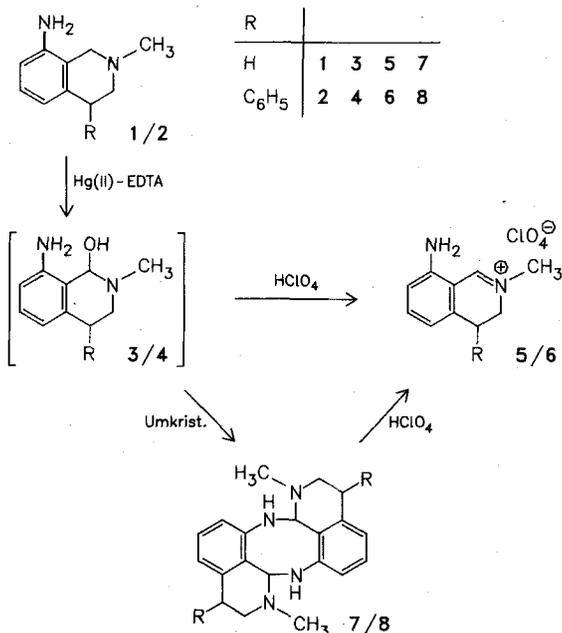
Eingegangen am 29. September 1987

Bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der 8-aminosubstituierten Tetrahydroisochinoline **1** und **2** werden die erwarteten Carbinolamine nicht rein erhalten, vielmehr entstehen unter intermolekularer Reaktion die Dimere **7** und **8**. Die Acetylierung der Dimere bzw. der entsprechenden Iminiumsalze **5** und **6** führt zu den tricyclischen Primärprodukten **9** und **13**, die bei längerer Reaktionszeit ringgeöffnete Verbindungen liefern.

Carbinolamine Equivalents in the 8-Amino-tetrahydroisochinoline Series

Hg(II)-edta dehydrogenations of the 8-aminosubstituted tetrahydroisochinoline **1** and **2** do not yield the expected pure carbinolamines, but the dimers **7** and **8** in an intermolecular reaction. The acetylation of the dimers or of the corresponding iminium salts **5** and **6**, respectively, generates the tricyclic primary products **9** and **13**, which show ring cleavage when the reaction time is prolonged.

Im Rahmen der Untersuchungen über Ring-Ketten-Isomerien bei Carbinolaminen und ihren Derivaten interessieren uns Einflüsse verschiedener Substitutionsmuster. Deshalb wurden in der Tetrahydroisochinolin-Reihe 8-aminosubstituierte Verbindungen studiert.



Bei den Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen von **1** und **2** konnten die als Rohprodukte anfallenden Carbinolamine **3** und **4** mit Perchlorsäure in die gelb gefärbten Iminiumsalze **5** und **6** überführt werden. Eine Isolierung der Carbinolamine selbst gelang nicht, da diese beim Umkristallisieren Produkte lieferten, die nach der Elementaranalyse keinen Sauerstoff enthielten. Aus Massen- und NMR-Spektren ging hervor, daß es sich um Dimere handelte, die bei Einwirkung von Säure in die entspr. Iminiumsalze gespalten wurden.

Die Entstehung der Dimere läßt sich am besten durch Reaktion der Carbinolamine **3** bzw. **4** erklären, denn die Iminiumsalze **5** und **6** sind stabil und zeigen keine Tendenz zu dimerisieren. Ähnliche Reaktionen von Pseudobasen mit NH-Verbindungen sind bereits bekannt^{1,2}, wengleich auch nicht unter Bildung eines Achtrings.

Acetylierung der Dimere

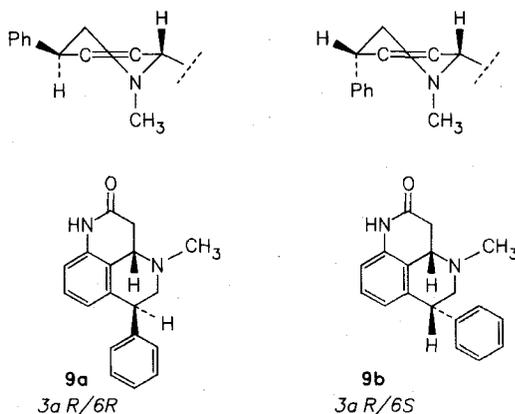
Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigen die Dimere **7/8** für die Gruppierung -CH-NH- folgende Parameter:

7: δ = 5.12/3.27 ppm (2d, J = 8.0 Hz)

8: δ = 5.15/4.41 ppm (2d, J = 6.4 Hz)

Da jeweils eine Hälfte des AX-Systems durch ein NH-Proton zustande kommt, müßte nach D₂O-Austausch ein Singulett zurückbleiben. Aber selbst bei Zusatz von NaOD oder CH₃OD fand kein Austausch statt. Deshalb wurde versucht, die NH-Funktion zu acetylieren. Dabei entstanden jedoch nicht die erwarteten N-acetylierten Dimere, sondern verschiedene tricyclische bzw. bicyclische Spaltprodukte.

Die Umsetzung des Dimers **8** mit Acetanhydrid/Pyridin führte bei einer Reaktionszeit von 10–15 min zu einem Gemisch der tricyclischen Diastereomere **9a** und **9b**, die durch präparative Schichtchromatographie getrennt werden konnten. Ihre Struktur wurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie mittels Entkopplungsexperimenten gesichert.



Diastereomere **9a** und **9b** (jeweils nur ein Enantiomer der Racemate abgebildet)

Aufgrund von Modellbetrachtungen kann das Proton am C-Atom **3a** nur eine quasi-axiale Position einnehmen. Weiterhin sind für die Konfigurationszuordnung folgende Beobachtungen von Bedeutung:

1) Das Diastereomerenpaar **9a** wurde in deutlich höherer Ausbeute isoliert als **9b**. Dies kann als Hinweis für die energetisch günstigere quasi-equatoriale Stellung des Phenylrestes in **9a** gewertet werden.

2) Bei **9a** tritt im Gegensatz zu **9b** eine Homoallylkopplung zwischen den Protonen in Position 3a und 6 auf. Die Präsenz einer solchen Kopplung ist wahrscheinlicher, wenn beide Protonen quasi-axial nach entgegengesetzten Richtungen stehen, als wenn eines der beiden quasi-equatorial angeordnet ist³⁾.

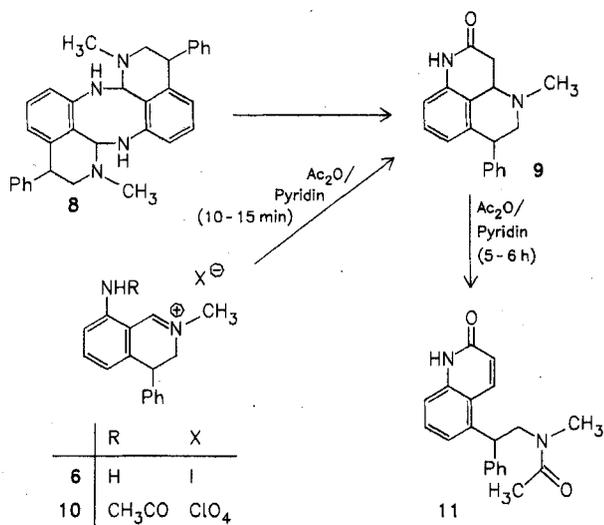
3) Die Kopplungskonstanten der Protonen an C-5 mit denen an C-6 sprechen für eine quasi-axiale Stellung des C-6-Protons bei **9a** und für eine quasi-equatoriale Anordnung dieses Protons bei **9b**:

9a: $J_{q \cdot a/q \cdot a} = 12 \text{ Hz}$; $J_{q \cdot a/q \cdot e} = 5.5 \text{ Hz}$;

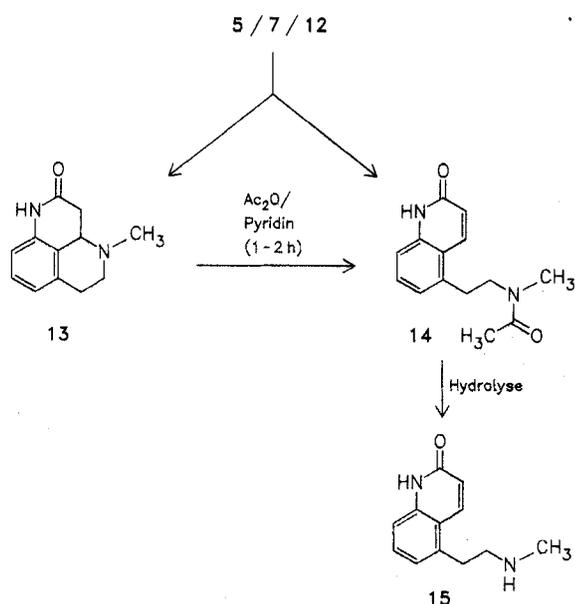
9b: $J_{q \cdot e/q \cdot e} < 1 \text{ Hz}$; $J_{q \cdot a/q \cdot e} = 4.5 \text{ Hz}$;

Daraus ergeben sich für die Racemate folgende Konfigurationszuordnungen:

9a: 3aR, 6R/3aS, 6S und **9b**: 3aR, 6S/3aS, 6R.



Auch die Iminiumsalze **6** und **10** lieferten mit Acetanhydrid/Pyridin den Tricyclus **9**. Es zeigte sich aber, daß bei längerer Reaktionszeit (5–6 h), sowohl das Dimer und die Iminiumsalze, als auch **9** nahezu quantitativ in **11** übergingen.



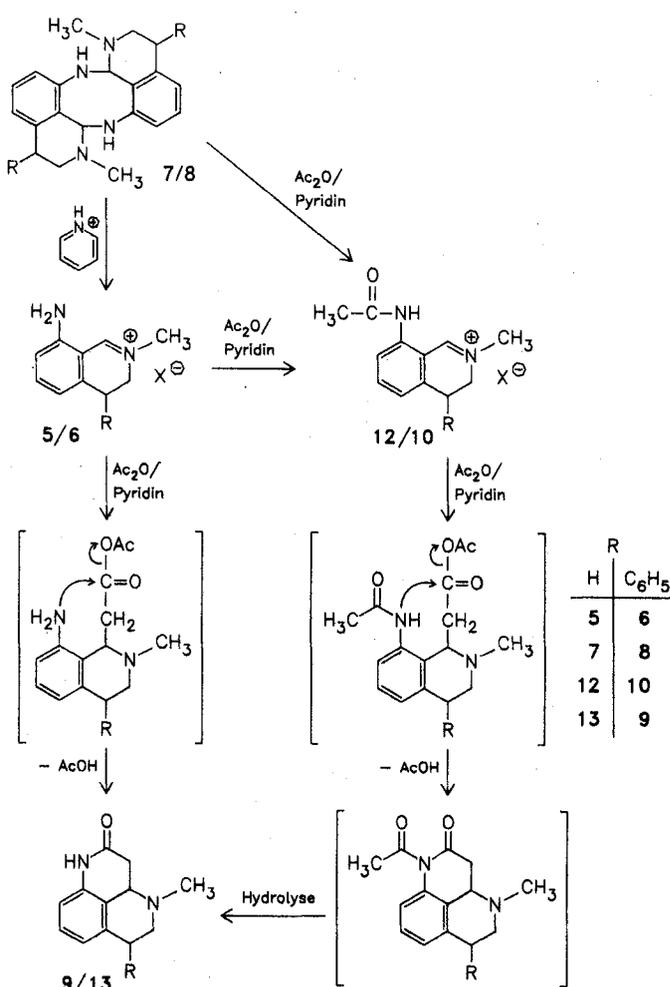
Bei der Acetylierung des Dimers **7** und der entspr. Iminiumsalze **5** und **12** ohne Phenylrest in 4-Stellung konnte bereits nach 10–15 min **14** als Hauptprodukt neben wenig **13**

isoliert werden. Bei der Aufarbeitung durch Destillation im Kugelrohr entstand zusätzlich in geringer Menge das Produkt **15**, das nach dem DC im ursprünglichen Ansatz nicht vorhanden war. **15** konnte auch durch Hydrolyse von **14** erhalten werden. Wurde die Reaktionszeit auf 1–2 h verlängert, so war nur noch **14** nachweisbar; auf die gleiche Weise konnte auch **13** in **14** überführt werden. Die Dimere **7** und **8** sowie die entsprechenden Iminiumsalze zeigen somit ein analoges Verhalten, wobei jedoch die Reaktionsgeschwindigkeit der 4-phenylsubstituierten gegenüber den in dieser Position unsubstituierten Derivaten deutlich herabgesetzt ist.

Reaktionsmechanismus

Für die Erklärung des Reaktionsverlaufs sind folgende Fakten von Bedeutung:

1) Bei der Acetylierung von **7** und **8** konnte eine intermediäre Gelbfärbung des Ansatzes beobachtet werden, was auf die vorübergehende Anwesenheit der Iminiumkationen **5** und **6** hindeutet. Diese Annahme wird dadurch gestützt, daß die Iminiumsalze – selbst in die Reaktion eingesetzt – die gleichen Produkte liefern wie die Dimere.



2) Die tricyclischen Derivate **9** und **13** sind als eigentlich primäre Reaktionsprodukte anzusehen. Die Spaltung des Isochinolinringes unter N-Acetylierung zu **11** und **14** erfolgt erst

im Anschluß an die Bildung von **9** und **13**. Dies geht aus der von der Reaktionszeit abhängigen Produktzusammensetzung hervor.

3) Die Bildung der tricyclischen Formen **9** und **13** erfolgt offensichtlich nicht durch intramolekularen Ringschluß mit der N-Acetylgruppe aus den Iminiumsalzen **12** bzw. **10**, denn diese Salze sind stabil und zeigen keine Tendenz zu cyclisieren. Vielmehr dürfte es zu einem nucleophilen Angriff von Acetanhydrid auf das Iminiumkation im Sinne einer *Perkin-Reaktion* kommen. Dabei kann die Umsetzung wahrscheinlich sowohl über die Iminiumsalze **5** und **6**, als auch über die entsprechenden N-Acetyl-Iminiumsalze **12** und **10** ablaufen.

Den Herren Prof. Dr. H. Kessler und Dr. G. Zimmermann, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M, danken wir für die Aufnahme und Hilfe bei der Interpretation der 270 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, der Firma Hoechst AG für Überlassung von Nomifensin und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström, unkorrt. – IR-Spektren: Perkin-Elmer-IR-Spektrophotometer 177, KBr-Preßlinge, Wellenzahlen ν [cm^{-1}]. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian CFT 20 (80 MHz), Bruker WH 270 (270 MHz); int. Stand. TMS; ppm, δ -Skala. – MS: Varian CH-5/II, MAT 311a, Finnigan 3500; Ionisierungsenergie 70 eV. – DC: DC-Alufohlen, Kieselgel 60 F 254 (Merck); Laufstrecke ca. 12 cm, Fließmittel (ml/ml): Benzol 90/Ethanol 10/ NH_3 -gesättigt (durch separat in die Kammer gestelltes Gefäß mit konz. Ammoniak); Detektion: UV-Löschung bei 254 nm, Eigenfluoreszenz bei 366 nm oder *Dragendorff's* Reagenz. Weitere exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl.⁴⁾

Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen

Durchführung nach⁵⁾. Aufarbeitung: Die wäßrige Phase wurde mit 3N NaOH alkalisiert und mehrmals mit dem angegebenen Lösungsmittel extrahiert. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Na_2SO_4 wurden die organischen Phasen filtriert und das $\text{LM}^*)$ abdestilliert. Quecksilberbestimmung: rhodanometrisch.

^{*)} LM = Lösungsmittel

8-Amino-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat (5·ClO₄)

Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **1**⁶⁾. Aus dem Rohprodukt wurde das Perchlorat gebildet und aus Ethanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 173–175 °C. Ausb. 86 %. – IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3460, 3380, 3270, 3170, 1650, 1610, 1580, 1490, 1460, 1420, 1300, 1265, 1235, 1170, 1100 (breit), 800, 780, 625. – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.06 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}^+$); 7.34 (dd, 1H, 6-H); 6.80 (s, 2H, aust.⁷⁾, $-\text{NH}_2$); 6.65 und 6.45 (2d, 2H, 5-H und 7-H); 3.81 (t, 2H, 3-H₂); 3.60 (s, 3H, $=\text{N}-\text{CH}_3$); 2.97 (t, 2H, 4-H₂). – $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2^+ \cdot \text{ClO}_4^-$ (260.7) Ber. C 46.1 H 5.03 N 10.8 Gef. C 46.1 H 4.98 N 10.7.

⁷⁾ aust. = austauschbar

8-Amino-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat (6·ClO₄)

Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von Nomifensin (**2**). Nach dem Ausschütteln in Cyclohexan wurde das LM abgezogen und aus dem Rückstand das Perchlorat gebildet. Umkristallisiert aus Ethanol: Gelbe Kristalle vom Schmp. 196–197 °C. Ausb. 75 %. – IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3440, 3360, 3250, 1640, 1600, 1565, 1480, 1450, 1295, 1255, 1080 (breit), 800, 770, 700, 620. – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.17 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}^+$); 7.42–7.18 (m, 6H, $-\text{C}_6\text{H}_5$ und 6-H); 6.98 (s, 2H, aust., $-\text{NH}_2$); 6.71 und 6.06 (2d, 2H, 5-H und 7-H); 4.46 (t, 1H, 4-H); 4.06 (d, 2H, 3-H₂); 3.59 (s, 3H, $=\text{N}-\text{CH}_3$). – $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2^+ \cdot \text{ClO}_4^-$ (336.8) Ber. C 57.1 H 5.09 N 8.3 Gef. C 56.9 H 5.08 N 8.3.

1,2,3,7,7a,8,9,10,14,14a-Decahydro-1,8-dimethyl-diisochinolinol 1,8-b,c:1,8-f,g]-1,5-diazocin (**7**)

Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **1** in Wasser. Das Rohprodukt wurde aus Methylenchlorid/Ether/Petrolether (60–80 °C) umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 182–183 °C. Ausb. 82 %. – IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3480, 3040, 2930, 2860, 2710, 1595, 1520, 1470, 1445, 1420, 1380, 1340, 1300, 1280, 1265, 1225, 1140, 1075, 1060, 1035, 980, 910, 760, 725, 645, 620. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6.90 (t, 2H, 5-H/12-H); 6.68 und 6.21 (2d, 4H, 4-H/11-H und 6-H/13-H); 5.12/3.27 (2d, 4H, J = 8.0 Hz, 2x $-\text{NH}-$, nicht aust., 7a-H/14a-H); 2.95–2.40 (m, 8H, 2-H₂/9-H₂ und 3-H₂/10-H₂); 2.35 (s, 6H, 2x $\geq \text{N}-\text{CH}_3$). – MS (180 °C): m/z (rel. Int./%) = 320 (M^+); 6, 305 (2), 174 (2), 173 (8), 171 (3), 162 (14), 161 (82), 159 (100), 146 (9), 145 (18), 144 (17), 143 (7) 133 (6), 132 (7), 131 (9), 120 (11), 119 (7), 118 (8), 91 (6), 77 (5). – $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4$ (320.4) Ber. C 75.0 H 7.55 N 17.5 Gef. C 74.7 H 7.60 N 17.3.

1,2,3,7,7a,8,9,10,14,14a-Decahydro-1,8-dimethyl-3,10-diphenyldiisochinolinol 1,8-b,c:1,8-f,g]-1,5-diazocin (**8**)

Darstellung durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **2**. Das Rohprodukt wurde aus Methylenchlorid/Ether umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 215–216 °C. Ausb. 52 %. – IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3420, 3060, 3030, 2940, 2880, 2790, 1590, 1510, 1490, 1470, 1450, 1315, 1295, 1265, 1220, 1210, 1125, 1060, 1030, 1000, 790, 750, 700. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.30–6.79 und 6.28 (m, 14H und d, 2H, 2x $-\text{C}_6\text{H}_5$, 4-H, 5-H, 6-H, 11-H, 12-H, 13-H); 5.15/4.41 (2d, 4H, J = 6.4 Hz, 2x $-\text{NH}-$, nicht aust., 7a-H/14a-H); 4.20 (dd, 2H, 3-H/10-H, X von ABX mit $|J_{AX}| = 11.5$ Hz, $|J_{BX}| = 7.5$ Hz); 3.39–2.76 (m, 4H, 2-H₂/9-H₂, AB von ABX $|J_{AB}| = 12$ Hz); 2.50 (s, 6H, 2x $\geq \text{N}-\text{CH}_3$). – MS (240 °C): m/z (rel. Int./%) = 473 (18), 472 (M^+); 51, 457 (14), 429 (8), 428 (8), 238 (14), 237 (21), 236 (63), 235 (100), 222 (7), 221 (14), 220 (13), 219 (17), 195 (17), 194 (25), 193 (9), 178 (8), 165 (8), 159 (16), 119 (7), 118 (11), 108 (6), 91 (6), 77 (6), 59 (7), 44 (13). – $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4$ (472.6) Ber. C 81.3 H 6.82 N 11.9 Gef. C 81.0 H 7.01 N 11.6.

| Ausgangssubstanz | eingesetzte Oxidations-Äquiv. HgO für 1 g Subst.; Hg-Abscheidg. (2 Oxid.-Äquiv. = 100 %); Lösungsmittel | Extraktionsmittel (mg Rohprodukt) | Endprodukte (Ausbeute %) |
|--|---|--------------------------------------|---|
| 1 R = H | 4 (2.68 g) 112 % Wasser | Benzol (910 mg 3) | Iminiumsalz 5 (86 %) oder Dimer 7 (82 %) |
| 2 R = C_6H_5 | 4 (1,82 g) 128 % $\text{H}_2\text{O}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ | Cyclohexan (890 mg 4) | Iminiumsalz 6 (75 %) oder Dimer 8 (52 %) |

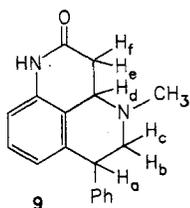
4-Methyl-6-phenyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1,4-diazaphenalen-2-on (Diastereomere **9a** und **9b**)

500 mg **8** wurden in 20 ml Pyridin/Acetanhydrid (3:1, V/V) bis zur Auflösung der Substanz unter Rückfluß erhitzt (ca. 10 min). Die Lösung färbte sich dabei vorübergehend gelb, wurde aber rasch wieder nahezu farblos. Nach dem Abziehen der LM kristallisierte bei Zusatz von Ether und Reiben eine farblose Substanz. Die Kristalle wurden nach 30 min abfiltriert und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert. Schmp. 188–189 °C; Rf = 0.3. Ausb. 180 mg **9a**.

Aus der Mutterlauge kristallisierten nach Abtrennung von **9a** noch weitere 200 mg Substanz. Diese erwies sich nach dem DC als Gemisch von **9a** mit einer weiteren Verbindung **9b** des Rf-Werts 0.4.

Zur Isolierung von **9b** wurden 200 mg des Gemisches durch PSC auf Kieselgel (Schichtdicke 3 mm) getrennt. Die ausgekratzten Zonen wurden mit Methanol eluiert und die Substanzen aus Aceton/Petrolether umkristallisiert. **9b**: Schmp. 174–175 °C; Rf = 0.4. Ausb. 90 mg **9a** und 40 mg **9b**. **9a**: IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3210, 3150, 3090, 3060, 3030, 3000, 2960, 2940, 2900, 2850, 2790, 2780, 1680, 1595, 1495, 1470, 1455, 1385, 1350, 1245, 1205, 1180, 1165, 1140, 1090, 1075, 1050, 1025, 970, 875, 805, 790, 770, 750, 700, 645, 630.

9b: IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3240, 3080, 3060, 3030, 3000, 2950, 2890, 2830, 2790, 2720, 1690, 1600, 1490, 1470, 1450, 1380, 1365, 1345, 1305, 1255, 1245, 1200, 1175, 1165, 1140, 1125, 1085, 1060, 1030, 1010, 980, 970, 930, 870, 835, 800, 785, 765, 740, 705, 650.



¹H-NMR (270 MHz; CDCl₃):
Chem. Verschiebungen in δ (ppm).

| Proton | aust. H | | aromatische H | | | aliph. H N-CH ₃ |
|-----------|-----------|--------------------------------|---------------|-----------------------|--------|-------------------------------|
| | Ar-NH-C=O | -C ₆ H ₅ | 8-H | 7-H und 9-H | | |
| 9a | 8.78 s | 7.37–7.17 m | 7.06 t | 6,61 d 3J = 7.8 Hz | 6.56 d | 2.48 s |
| 9b | 8.79 s | 7.26–7.19 m | 7.10 t | 6.76 d 3J = 7.8 Hz | 6.70 d | 2.35 s |

| Proton | H _a | H _b | H _c | H _d | H _e | H _f |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 9a | 4.35 dd | 3.19 dd | 2.65 t | 3.58 dd | 3.05 dd | 2.53 t |
| 9b | 4.07 "d" | 3.03 "d" | 2.92 dd | 3.40 dd | 3.06 dd | 2.57 t |

Kopplungskonstanten (Hz):

| | ³ J _{ab} | ³ J _{ac} | ² J _{bc} | ³ J _{de} | ³ J _{df} | ² J _{ef} | ⁵ J _{ad} |
|-----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 9a | 5.5 | 12 | 12 | 5.0 | 15 | 15 | 1.5 |
| 9b | < 1 | 4.5 | 12 | 5.0 | 15 | 15 | – |

MS (identischer Abbau; 130 °C): m/z (rel. Int./%) = 279 (6), 278 (M⁺; 27), 277 (7), 236 (19), 235 (100), 234 (65), 220 (7), 216 (5), 206 (11), 204 (8), 193 (7), 191 (6), 178 (8), 165 (8), 130 (6), 91 (4), 77 (4). - C₁₈H₁₈N₂O (278.4) Ber. C 77.7 H 6.52 N 10.1 **9a**: Gef. C 77.6 H 6.69 N 10.0; **9b**: Gef. C 77.3 H 6.81 N 9.7.

N-[2-(2-Chinolon-5-yl)-2-phenyl-ethyl]-N-methyl-acetamid (**11**)

Aus **8** oder **9** durch 5-6-stdg. Erhitzen in Acetanhydrid/Pyridin (1:3, V/V) unter Rückfluß. Nach dem Abdestillieren der LM i. Vak. wurde aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert. Schmp. 183 °C. Ausb. (aus **9**) 67 %. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3440, 3170, 3030, 2930, 2870, 1650 (breit), 1560, 1490, 1470, 1440, 1410, 1360, 1315, 1270, 1220, 1170, 1145, 1080, 1030, 980, 950, 915, 845, 810, 800, 765, 740, 715, 705, 650, 640. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.71 (s, 1H, aust., Ar-NH-C=O); 7.56–7.11 (m, 8H, -C₆H₅ und 6-H, 7-H, 8-H); 5.02–4.77 (m, 1H, X von ABX, Ar-CH-Ar); 4.15–3.79 (m, 2H, AB von ABX, >N-CH₂-CH<); 2.76 und 2.66 (2s, 3H, >N-CH₃, Rotamere); 1.87 und 1.55 (2s, 3H, O=C-CH₃, Rotamere). - MS (270 °C): m/z (rel. Int./%) = 320 (M⁺; 6), 277 (9), 247 (13), 236 (8), 235 (47); 234 (18), 217 (6), 216 (11), 204 (13), 189 (6), 178 (6), 176 (7), 152 (5), 115 (5), 89 (6), 87 (6), 86 (100), 77 (8), 58 (6), 56 (7), 51 (6). - C₂₀H₂₀N₂O₂ (320.4).

Wie **8** konnten auch die Iminiumsalze **6** und **10** durch Erhitzen mit Acetanhydrid/Pyridin innerhalb von 10–15 min in **9** überführt werden. Bei Verlängerung der Reaktionszeit auf 5–6 h resultierte dagegen **11**. Es wurden dazu jeweils 20 mg Iminiumsalz eingesetzt, die Reaktion wurde an Hand der vorher isolierten Vergleichssubstanzen **9** und **11** dc verfolgt.

Darstellung von **13**, **14** und **15**

500 mg **7** wurden in einem Gemisch von Acetanhydrid und Pyridin (20 ml, 1:3, V/V) unter Rückfluß erhitzt, bis sich die Substanz aufgelöst und die zunächst aufgetretene Gelbfärbung wieder abgeschwächt hatte (ca. 10 min). Anschließend wurden die LM abgezogen, und der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert (0.1 Torr). Bei einer Luftbadtemp. von 220 °C ging zunächst ein öliges Produkt über, das nach Unterbrechung der Destillation in Ethanol aufgenommen und in ein Perchlorat überführt wurde. Umkristallisiert aus Ethanol/Ether: Schmp. 248 °C. Ausb. 80 mg **13-HClO₄**.

Bei Fortsetzung der Destillation und Steigerung der Luftbadtemp. auf 250 °C ging eine weitere Substanz über, die bereits im Kugelrohr z. T. kristallin erstarrte. Sie wurde aus Ethylacetat/Petrolether (40–60 °C) umkristallisiert. Schmp. 182 °C. Ausb. 170 mg **14**.

Der verbleibende Destillationsrückstand wurde in Ethanol aufgenommen und mit Perchlorsäure versetzt. Bei Zusatz von Ether fiel der nicht übergegangene Anteil von **14** als Perchlorat aus und wurde aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Schmp. 278 °C. Ausb. 60 mg **14-HClO₄**.

Nach dem DC befand sich nach Abtrennung von **14-HClO₄** in der Mutterlauge noch eine weitere Substanz, die durch vollständiges Abdestillieren der LM und Umkristallisieren des erhaltenen Rückstands aus Methanol isoliert werden konnte. Schmp. 239 °C. Ausb. 30 mg **15-HClO₄**.

4-Methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1,4-diazaphenaleniumperchlorat (13-HClO₄)

Darstellung durch Acetylierung von **7**. Schmp. 248 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3460, 3060, 2930, 2770, 2680, 2590, 2550, 1690, 1615, 1600, 1505, 1480, 1440, 1430, 1350, 1310, 1260, 1190, 1175, 1110, 1045, 1030, 970, 965, 920, 835, 810, 790, 745, 730, 680, 645, 640, 630, 620. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10.50 (s, 1H, aust., Ar-NH-C=O); 10.08 (s, breit, 1H, aust. >NH-); 7.28–6.78 (m, 3H, 7-H, 8-H, 9-H); 4.91–4.59 (m, 1H, 3a-H); 3.94–2.68 (m, 9H, 3-H₂, 5-H₂, 6-H₂, >N-CH₃ bei 3.00 ppm, aufgesetzt). - C₁₂H₁₅N₂O⁺ · ClO₄⁻ (302.7) Ber. C 47.6 H 4.99 N 9.3 Gef. C 47.7 H 4.96 N 9.4.

N-[2-(2-Chinolon-5-yl)-ethyl]-N-methyl-acetamid-perchlorat (14-HClO₄)

Darstellung durch Acetylierung von **7**. Schmp. 278 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3160, 3080, 3020, 2960, 1660, 1615, 1540, 1470, 1445, 1425, 1390, 1375, 1350, 1255, 1110 (breit), 1020, 1000, 980, 970, 930, 855, 835, 810, 785, 775, 730, 715, 665, 625. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.48 (s, 2H, aust., 2x -NH-); 8.28 und 8.16 (2d, 1H, ³J = 8.8 Hz, 4-H, Rotamere); 7.56–7.02 (m, 3H, 6-H, 7-H, 8-H); 6.59 (d, 1H, ³J = 8.8 Hz, 3-H); 3.52–3.02 (m, 4H, Ar-CH₂-CH₂-N<); 2.94 und 2.83 (2s, 3H, >N-CH₃, Rotamere); 1.98 und 1.71 (2s, 3H, CH₃-C-O, Rotamere). - C₁₄H₁₆N₂O₂⁺ · ClO₄⁻ (344.8) Ber. C 48.8 H 4.97 N 8.1 Gef. C 48.5 H 4.97 N 8.2.

N-[2-(2-Chinolon-5-yl)-ethyl]-N-methyl-acetamid (14)

Darstellung durch Acetylierung von **7**. Schmp. 182 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3170, 3020, 2960, 2920, 2890, 2860, 2820, 1670, 1630, 1560, 1490, 1475, 1460, 1440, 1415, 1360, 1310, 1285, 1255, 1225, 1200, 1145, 1135, 1065, 1035, 1015, 1000, 955, 920, 885, 840, 810, 790, 770, 760, 745, 715, 630. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): identisch mit dem des Salzes, jedoch mit Signal bei 11.73 (s, 1H, aust., -NH-) anstelle des Signals bei 11.48 (s, 2H). - MS (290 °C): m/z (rel. Int./%) = 245 (43), 244 (M⁺; 34), 201 (40), 172 (10), 171 (39), 160 (11), 159 (100), 158 (19), 133 (16), 131 (12), 120 (21), 115 (12), 103 (13), 102 (9), 86 (85), 77 (18). - C₁₄H₁₆N₂O₂ (244.3) Ber. C 68.8 H 6.60 N 11.5 Gef. C 68.4 H 6.56 N 11.3.

Hydrolyse von 14-HClO₄

150 mg **14-HClO₄** wurden in einem Gemisch von 10 ml 25proz. NaOH und 10 ml Ethanol 4 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach DC war die Reaktion nicht quantitativ abgelaufen. Das Ethanol wurde anschlie-

ßend abdestilliert, die Lösung mit verd. H₂SO₄ auf pH 8 gebracht und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der nach Entfernen des LM verbleibende Rückstand wurde über eine Säule mit bas. Al₂O₃ getrennt (Ø 2 cm, Höhe 6 cm). Elutionsmittel: Chloroform/Ethanol (80:20, V/V). Dabei wird die nicht umgesetzte Ausgangssubstanz zuerst eluiert, dann das Produkt. Dieses wurde anschließend in das Perchlorat überführt. Schmp. 237 °C. Ausb. 50 mg **15-HClO₄**.

N-[2-(2-Chinolon-5-yl)-ethyl]-N-methylammoniumperchlorat (15-HClO₄)

Darstellung durch Acetylierung von **7** oder Hydrolyse von **14**. Schmp. 239 °C. - IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3170–2790 (breit), 1660, 1610, 1560, 1505, 1470, 1445, 1425, 1390, 1325, 1295, 1230, 1100, 955, 925, 840, 805, 770, 740, 700, 630. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.80 (s, 1H, aust., Ar-NH-C=O); 8.38 (s, 2H, aust., -NH₂-); 8.11 (d, 1H, ³J = 9.6 Hz, 4-H); 7.59–7.02 (m, 3H, 6-H, 7-H, 8-H); 6.59 (d, 1H, ³J = 9.6 Hz, 3-H); 3.17 (s, 4H, Ar-CH₂-CH₂-N<); 2.65 (s, 3H, >N-CH₃). - C₁₂H₁₅N₂O⁺ · ClO₄⁻ (302.7) Ber. C 47.6 H 4.99 N 9.3 Gef. C 47.8 H 5.01 N 9.3.

Ebenso wie **7** ergaben die Iminiumsalze **5** und **12** beim Erhitzen in Acetanhydrid/Pyridin in einer Reaktionszeit von 10–15 min ein Gemisch von **13** und **14**. Der Einsatz von **13** führte wie die Umsetzung von **7**, **5** und **12** innerhalb von 1–2 h ausschließlich zu **14** als Endprodukt. Von den Iminiumsalzen sowie von **13** wurden dazu jeweils 20 mg eingesetzt und die Reaktionen an Hand der vorher isolierten Vergleichssubstanzen **13** und **14** dc verfolgt.

Literatur

- 1 R. N. Gupta und J. D. Spenser, Can. J. Chem. **40**, 2049 (1962).
- 2 D. Beke und L. Töke, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **95**, 2122 (1962).
- 3 D. W. Cameron, D. G. J. Kinston, N. Sheppard und L. Todd, J. Chem. Soc. **1964**, 98.
- 4 M. Biegholdt, Dissertation Düsseldorf 1981.
- 5 H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) **302**, 291 (1969).
- 6 J. W. Mathison und H. P. Morgan, J. Org. Chem. **39**, 3210 (1974).

[Ph 398]