

trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und destilliert ab. Ausb.: 76–91% d. Th. an **7**¹⁾ bzw. **9**¹⁾.

Literatur

1. Mitt.: K. Görlitzer und D. Hölscher, Arch. Pharm. (Weinheim) *319*, 120 (1986).
2. Aus der geplanten Dissertation D. Hölscher, FU Berlin.
3. Warner-Lambert Co (Erf. R.E. Brown und P.C. Unangst), US-Pat. 4,028,383 (7.6.1977); C.A. *87*, 102301n (1977).
4. K. Görlitzer und E. Engler, Arch. Pharm. (Weinheim) *313*, 405 (1980).
5. R.L.N. Harris, Tetrahedron Lett. *1969*, 4465.
6. R.M. Acheson und J.D. Wallis, J. Chem. Soc. Perkin Trans *1* *1981*, 415. Der Strukturformel nach handelt es sich bei dem Dimethylester von **2a** um das (*Z*)-Isomer, im Text wird die Substanz als (*E*)-Isomer bezeichnet.

[Ph 55]

Arch. Pharm. (Weinheim) *319*, 338–347 (1986)

Acetamidacetal-Cyclisierung, 2. Mitt.¹⁾

2-Aminochinoline und Pyrrolo[2,3-*b*]chinoline

Fritz Eiden* und Kurt Berndl

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

Eingegangen am 15. März 1985

Aromatische Aminoketone wurden mit den Amidacetalen **3** bzw. **7** zu 2-Amino- bzw. Pyrrolinochinolin-Derivaten kondensiert. Amidine lassen sich als Zwischenprodukte isolieren. Die 2-Chinolyl-trimethylammoniumsalze sind nucleophil substituierbar.

Acetamidacetal Cyclization, II: 2-Aminoquinolines and Pyrrolo[2,3-*b*]quinolines

Condensations of the acetamide acetals **3** or **7** with aromatic amino ketones provided derivatives of 2-aminoquinoline and of pyrrolo[2,3-*b*]quinoline. Amidines were isolated as intermediates. The 2-trimethylammonium group can be replaced by nucleophiles.

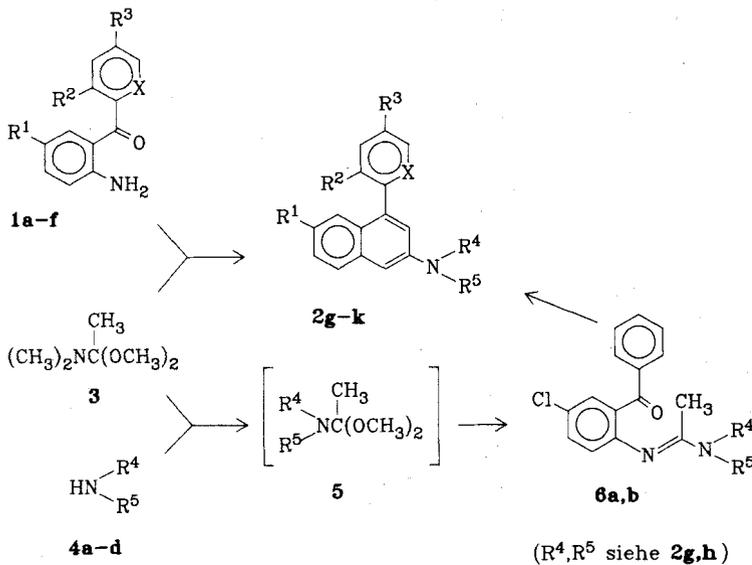
Wie wir berichtet haben, lassen sich Aminoketone wie 1-Aminoanthrachinon (**10a**) oder *o*-Aminodibenzazepinone mit Dimethylacetamid-dimethylacetal (**3**) bzw. 1-Methyl-2-pyrrolidon-

diethylacetal (**7**) durch Erhitzen in Ethanol zu anellierten Aminochinolin- bzw. Pyrrolinochinolin-Derivaten kondensieren¹⁾.

Wir haben daraufhin versucht, diese Acetamidacetal-Cyclisierung durch Variation der Reaktionsbedingungen zu optimieren und die Reaktionsbreite durch Umsetzen verschieden substituierter aromatischer β -Aminoketone mit unterschiedlichen Amidacetalen zu prüfen.

Synthesen

Beim Erhitzen der 2-Aminobenzophenon- bzw. 2-Aminobenzoylpyridin-Derivate **1a-f** mit dem Acetamidacetal **3** in Ethanol erhielten wir die Aminochinoline **2a-2f** in Ausbeuten von 70 bis 80 %. Vereinfachen ließ sich das Verfahren durch Verwendung einer natriumalkoholathaltigen Lösung, die man beim Darstellen von **3** durch Umsetzen



(R⁴, R⁵ siehe **2g-k**)

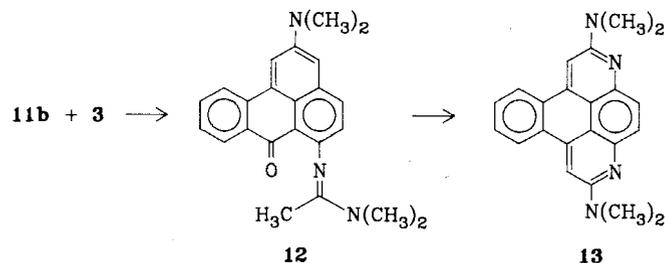
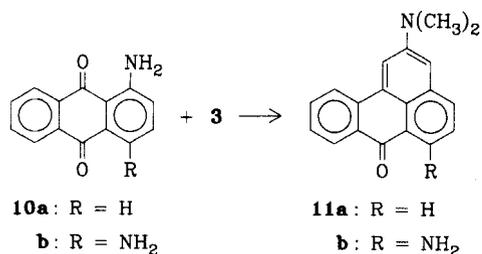
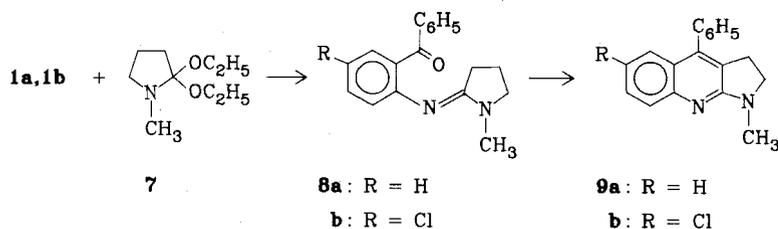
1/2, X = CH	R ¹	R ²	R ³	2, X = CH	NR ⁴ /R ⁵
a	H	H	H	g	
b	Cl	H	H	h	
c	H	H	Cl	i	
d	Cl	Cl	H	k	
e	H	H	CH ₃		
X = N					
f	H	H	H		

a-f: R⁴ = R⁵ = CH₃

g-k: R¹ = Cl, R² = R³ = H

des Acetamid/Dimethylsulfat-Addukts mit Natriumalkoholat erhält²⁾. Die Ausbeuten sind bei dieser Methode noch etwas besser, die Produktreinigung ist aber bisweilen umständlicher.

Da wir zur Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen ein Verfahren brauchen, bei dem man die Aminogruppe in 2-Stellung des Chinolin-Derivates variieren kann, haben wir das folgende Vorgehen geprüft: Das Amidacetal **3** wurde mit einem anderthalbfachen Überschuß an sek. Amin **4a-4d** erhitzt, die halbe Menge Aminoketon – hier **1b** – zugesetzt, wieder erhitzt und der Alkohol abdestilliert. Nach Lösungsmittelzugabe kristallisierte das gewünschte Aminochinolin aus (Ausb. 44–53 %); bei kürzerer Reaktionszeit ließ sich daneben das Amidin isolieren (das dann durch Erhitzen mit Natriumhydrid in Dioxan cyclisierte). Wir haben so die Aminochinoline **2g-2k** und die Amidine **6a-6b** gewonnen. Die eingesetzten sek. Amine müssen ausreichend nucleophil sein und einen genügend hohen Siedepunkt besitzen. Amine mit voluminösen Substituenten reagieren nicht [mit N-(3,3-Diphenylpropyl)- α -methylbenzylamin (=Fendilin[®]) z. B. entstand nur das Dimethylamino-Derivat **2b**³⁾].



Einstündiges Erhitzen von **1b** mit dem Pyrrolidonacetal **7**²⁾ führte zum Amidin **8b** (68 %). Bei einer Reaktionszeit von 24 h in alkoholhaltiger Lösung setzte sich **7** mit **1b** in 69 proz. Ausb. zum Pyrrolinochinolin **9b** um, das sich auch aus **8b** mit Natriumhydrid in Dioxan gewinnen ließ (2 h Reaktionszeit, 74 % Ausb.). Die Darstellung von **8a** und **9a** aus **1a** und **7** haben wir bereits beschrieben¹⁾.

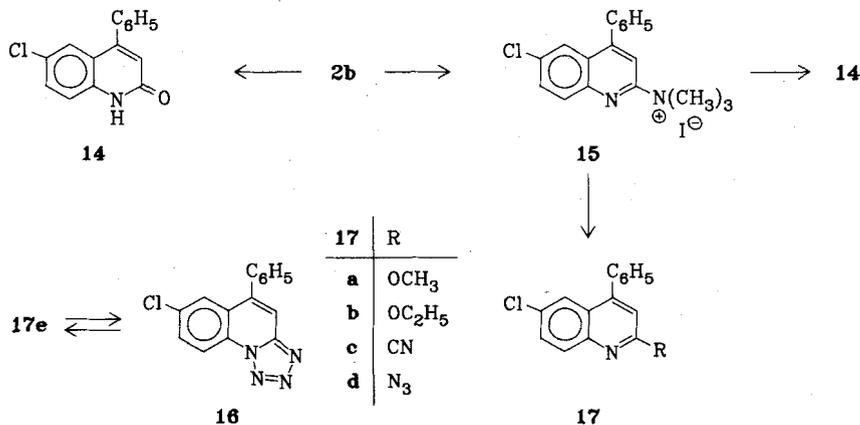
Als weiteres Beispiel läßt sich die Umsetzung von Aminoanthrachinonen mit dem Acetamidacetal **3** anführen. **10a** setzte sich zu **11a** um¹⁾, **10b** zu **11b**. Beim erneuten Erhitzen von **11b** mit **3** in Toluol entstand ausschließlich das Amidin **12**, das sich der Cyclisierung bei Versuchen mit Natriumalkoholat widersetzte. Nach mehrstündigem Erhitzen mit Natriumhydrid in Dioxan jedoch entstand in 64 proz. Ausb. das Diamino-dibenzophenanthrolin **13**.

Reaktionen

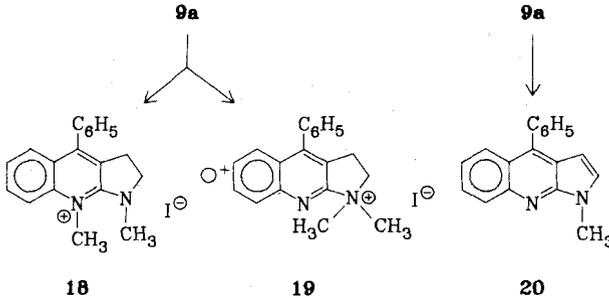
Versuche zur Überführung des Aminochinolins **2b** in das 2-Chinolon **14** gelangen weder durch Erhitzen mit Säuren noch mit Laugen; erfolgreich war jedoch die Reaktion in Eisessig unter Zusatz von Wasserstoffperoxid [wobei die Bildung und Abspaltung von $(\text{CH}_3)_2\text{NOH}$ anzunehmen ist].

Mit CH_3I in Nitromethan reagierte **2b** zum quartären Ammoniumsalz, das den ¹H-NMR-Spektren zufolge $[\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{-Singulett bei } \delta = 3.77 \text{ ppm}]$ als Trimethylammoniumsalz **15** zu formulieren ist.

Beim Erhitzen von **15** mit NaOH in Methanol bzw. Ethanol entstanden die 2-Methoxy- bzw. 2-Ethoxychinoline **17a** und **17b**. Mit Natriumcyanid wurde das 2-Cyano-Derivat **17c**, mit Natriumazid ein Substitutionsprodukt erhalten, dessen Massenspektrum und Elementaranalyse zum Azid **17d** passen; das IR-Spektrum spricht für das Vorliegen der Tetrazolform **16** (es fehlt die für Azide charakteristische Absorption bei $2160\text{--}2120 \text{ cm}^{-1}$, bei 1600 cm^{-1} ist eine starke C=N-Bande zu beobachten). Erwärmen von **15** mit NaOH in DMSO führte zu **14**.



Nach dem Erhitzen von **9a** mit CH_3I in Nitromethan ließen sich zwei Reaktionsprodukte nachweisen; die Abtrennung des Hauptproduktes (67 %) gelang durch Extrahieren mit Chloroform. Spektren und Analysen zufolge handelt es sich um das Chinolinium-Derivat **18** ($^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: je ein Singulett bei $\delta = 3.82$ und 4.33 ppm, je ein Triplett bei 3.07 und 4.2 ppm). Das Nebenprodukt (5 %) ist als Pyrroliniumsalz **19** zu formulieren ($^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: ein Singulett bei $\delta = 3.67$ ppm für beide Methylgruppen, je ein Triplett bei 3.39 und 4.3 ppm). **9a** ließ sich mit DDQ zum Pyrrolochinolin **20** dehydrieren.



Pharmakologische Prüfung

Die Substanzen **2b**, **2c**, **2d**, **2i** und **9b** wurden (p. os, in 0.5 proz. Tragant suspension bzw. gelöst in Erdnußöl) in einem vorläufigen Screening an NMRI-Mäusen nach folgenden Methoden auf zentrale Wirksamkeit geprüft: 1. Beeinflussung der Spontanmotilität, 2. Beeinflussung der stimulierten Motilität, 3. Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose, 4. der Oxotremorin- und 5. der Pentetrazolwirkung.

Die Substanzen **2b**, **2c** und **2d** zeigten bei einer Dosis von 100 mg/kg eine schwache Hemmung der Spontanmotilität (Lichtschrankenkäfig, modifiziert nach *Dews*⁴).

Frau Dr. *Helga Buchborn* danken wir für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen, dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschriften zur Umsetzung der Amidacetale mit Aminoketonen

A. Die alkoholalthaltige Lösung von 12 mmol Amidacetal in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ wurde mit 10 mmol β -Aminoketon in der angegebenen Zeit rückfließend erhitzt.

B. Man ließ 12 mmol Amidacetal (= 1.6 g Acetamidacetal oder 2.1 g Pyrrolidonacetal) in 10 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ absol. innerhalb 10 min in die siedende Lösung oder Suspension von 10 mmol β -Aminoketon in 20 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ tropfen. Dann wurde in der angegebenen Zeit rückfließend erhitzt.

C. 30 mmol (4.0 g) **3** wurden mit 45 mmol sek. Amin unter Feuchtigkeitsausschluß langsam auf 190° erhitzt (5 h). Nach Abkühlen wurden 15 mmol Aminoketon zugegeben. Es wurde 24 h bei 150° erhitzt, wobei man CH₃OH und H₂O abdestillieren ließ. Nach dem Erkalten wurde mit 30 ml CH₃OH verdünnt und auf 4° abgekühlt. Es wurde aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

D. Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung der Amidine

10 mmol Amidin wurden in einer Suspension von 40 mmol NaH in 30 ml absol. Dioxan in der angegebenen Zeit rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde CH₃OH zugegeben, i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit H₂O gewaschen und wie angegeben umkristallisiert.

6-Chlor-2-dimethylamino-4-phenylchinolin (2b): a) 2.3 g (10 mmol) **1b** wurden mit **3** nach Vorschrift A 24 h umgesetzt. Die beim Abkühlen ausgefallenen Kristalle wurden mit kaltem CH₃OH gewaschen. Farblose Nadeln, Schmp. 102–103°, Ausb. 2.32 g (82 %). C₁₇H₁₅N₂Cl (282.8) Ber. C 72.2 H 5.35 N 9.9 Cl 12.4; Gef. C 72.1 H 5.33 N 9.9 Cl 12.4 Mol.-Masse 282 (ms).

b) 2.3 g (10 mmol) **1b** wurden, wie bei a) angegeben, mit **3** umgesetzt. Nach dem Abdampfen der flüchtigen Bestandteile i. Vak. wurde der Rückstand in Toluol aufgenommen, auf eine kurze Kieselsäure (Merck 60) gegeben und mit Toluol/Essigester (1:1) eluiert, Ausb. 2.4 g (85 %).

4-(4-Chlorphenyl)-2-dimethylaminochinolin (2c): 2.3 g (10 mmol) **1c** wurden nach Vorschrift A 24 h mit **3** umgesetzt. Schwach gelbe Kristalle (CH₃OH), Schmp. 109°, Ausb. 2.04 g (74 %). C₁₇H₁₅N₂Cl (282.8) Ber. C 72.2 H 5.35 N 9.9 Cl 12.4; Gef. C 72.3 H 5.35 N 9.8 Cl 12.6 Mol.-Masse 282 (ms).

6-Chlor-4-(2-chlorphenyl)-2-dimethylaminochinolin (2d): 2.6 g (10 mmol) **1d** wurden nach Vorschrift A 24 h mit **3** umgesetzt. Schwach gelbe Kristalle (2-Propanol), Schmp. 123°, Ausb. 2.35 g (74 %). C₁₇H₁₄N₂Cl₂ (317.2) Ber. C 64.4 H 4.45 N 8.8 Cl 22.3; Gef. C 64.3 H 4.44 N 8.9 Cl 22.3 Mol.-Masse 317 (ms). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 219 (4.64), 255 (4.54), 367–370 (sh, 3.86) nm.

2-Dimethylamino-4-(4-methylphenyl)-chinolin (2e): 2.1 g (10 mmol) **1e** wurden mit **3** nach Vorschrift A 24 h umgesetzt. Die beim Einengen der Lösung ausgefallenen Kristalle wurden aus CH₃OH umkristallisiert. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 78°, Ausb. 2.0 g (79 %). C₁₈H₁₈N₂ (262.4) Ber. C 82.4 H 6.92 N 10.7; Gef. C 82.2 H 6.84 N 10.6 Mol.-Masse 262 (ms).

2-Dimethylamino-4-(2-pyridyl)-chinolin (2f): 0.5 g (2.5 mmol) **1f** wurden nach Vorschrift A mit **3** in ethanol. Alkoholatlösung 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen entstand ein Niederschlag, der aus CH₃OH/H₂O umkristallisiert wurde. Hellgelbe Nadeln, Schmp. 124°, Ausb. 0.54 g (85 %). C₁₆H₁₅N₃ (249.3) Ber. C 77.1 H 6.06 N 16.8; Gef. C 77.0 H 6.03 N 16.9 Mol.-Masse 249 (ms). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 214 (4.47), 253 (4.49), 365 (3.78) nm.

6-Chlor-4-phenyl-2-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-chinolin (2g): a) 3.5 g (15 mmol) **1b** wurden nach Vorschrift C mit **3** und **4a** umgesetzt. Das honigartige Produkt wurde in 70 ml CH₃OH gelöst und tropfenweise mit kaltem Wasser versetzt, bis sich ein gelbes Öl abschied, das sich durch Umschwenken nicht mehr in Lösung bringen ließ; anschließend wurde kurz aufgekocht. Die klare Lösung schied nach Abkühlen auf Raumtemp. gelblich weiße Kristalle ab (Mutterlauge enthält **6a**), Schmp. 167°, Ausb. 3.18 g (53 %). C₂₄H₂₁N₄Cl (400.9) Ber. C 71.9 H 5.28 N 14.0; Gef. C 71.8 H 5.20 N 13.8 Mol.-Masse 400 (ms).

b) 0.42 g (1 mmol) **6a** wurden in einer Lösung von 115 mg Na in 10 ml absol. CH₃OH 24 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Wasser suspendiert und abgesaugt, Ausb. 0.29 g (72 %).

c) 0.4 g (1 mmol) **6a** wurden in 10 ml absol. Dioxan mit 120 mg NaH nach Vorschrift D umgesetzt; Reaktionszeit 2 h, Ausb. 0.30 g (74 %).

6-Chlor-4-phenyl-2-[4-phenylethyl]-piperazin-1-yl]-chinolin (2h): a) 3.5 g (15 mmol) **1b** wurden nach Vorschrift C mit **3** und **4b** umgesetzt (Mutterlauge enthält **6b**). Gelbe Kristalle (CH₃OH), Schmp. 123°, Ausb. 1.5 g (43 %). C₂₇H₂₆N₃Cl (427.9) Ber. C 75.8 H 6.12 N 9.8; Gef. C 75.5 H 5.95 N 9.8 Mol.-Masse 427 (ms). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.53–2.9 (m, 8H), 3.67–3.93 (m, 4H), 6.93 (s, 1H, H-3), 7.23–7.87 (m, 13H, arom.). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 221 (4.58), 257 (4.59), 363–365 (3.81) nm.

b) 0.4 g (1 mmol) **6b** wurden in 10 ml absol. Dioxan/120 mg NaH nach Vorschrift D 2 h umgesetzt, Ausb. 0.3 g (70 %).

6-Chlor-4-phenyl-2-[4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin-1-yl]-chinolin (2i): 3.5 g (15 mmol) **1b** wurden nach Vorschrift C mit **3** und **4c** umgesetzt. Schwach gelbe Kristalle (CH₃OH), Schmp. 145°, Ausb. 3.3 g (47 %). C₂₆H₂₁N₃ClF₃ (467.9) Ber. C 66.7 H 4.52 N 9.0; Gef. C 67.0 H 4.54 N 8.9 Mol.-Masse 467 (ms). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.23–3.57 (m, 4H), 3.77–4.13 (m, 4H), 6.9–8.0 (m, 13H, arom.).

6-Chlor-4-phenyl-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-chinolin (2k): 3.47 g (15 mmol) **1b** wurden nach Vorschrift C mit **3** und **4d** umgesetzt. Gelbe Kristalle (CH₃OH), Schmp. 106°, Ausb. 2.84 g (51 %). C₂₄H₁₉N₂Cl (370.9) Ber. C 77.7 H 5.16 N 7.5 Cl 9.6; Gef. C 77.6 H 5.25 N 7.3 Cl 9.4 Mol.-Masse 370 (ms). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.0 (t, J₁ = 6Hz, 2H), 4.03 (t, J₂ = 6Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.07–7.87 (m, 12H, arom.). – UV (CHCl₃): λ_{max} (log ε) = 262 (4.56), 369 (3.83) nm.

N'-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-N,N-[N-(2-pyridyl)bis(ethylen)imino]-acetamidin (6a): Die nach der Isolierung von **2g** erhaltene Mutterlauge wurde auf 4° gekühlt und der Niederschlag aus CH₃OH/H₂O umkristallisiert. Gelbliche Kristalle, Schmp. 146°, Ausb. 0.98 g (14 %). C₂₄H₂₃N₄ClO (418.9) Ber. C 68.8 H 5.53 N 13.4 Cl 8.5; Gef. C 68.7 H 5.67 N 13.4 Cl 8.5 Mol.-Masse 418 (ms).

N'-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-N,N-[N-phenylethyl-bis(ethylen)imino]acetamidin (6b): Die nach der Isolierung von **2h** erhaltene Mutterlauge wurde auf die Hälfte eingeeengt und der Niederschlag aus CH₃OH umkristallisiert. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 128–128.5°, Ausb. 0.68 g (10 %). C₂₇H₂₈N₃ClO (445.9) Ber. 72.7 H 6.63 N 9.4 Cl 7.9; Gef. C 72.7 H 6.18 N 9.6 Cl 7.8 Mol.-Masse 445 (ms). – IR (KBr): 1660 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.73 (s, 3H), 2.13–2.47 (m, 4H), 2.67–3.0 (m, 4H), 3.07–3.33 (m, 4H), 6.67 (d, J = 9Hz, 1H), 7.20–7.87 (m, 12H). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 222 (4.38), 252 (4.46), 353–362 (3.45) nm.

5-Chlor-2-(N-methylpyrrolidin-2-ylidenamino)-benzophenon (8b): 2.3 g (10 mmol) **1b** wurden nach Vorschrift B 1 h mit **7** umgesetzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Öl in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und über eine trockene Kieselgelsäure (Merck, Kieselgel 60) gegeben; eluiert wurde mit Toluol/Essigester-mischungen steigender Polarität. Die am langsamsten laufende gelbe Zone wurde abgetrennt und das Elutionsmittel entfernt. Farblose Kristalle, Schmp. 70–71.5°, Ausb. 2.12 g (68 %). C₁₈H₁₇N₂ClO (312.8) Ber. C 69.1 H 5.48 N 9.0 Cl 11.3; Gef. C 69.0 H 5.42 N 8.8 Cl 11.2 Mol.-Masse 312 (ms).

6-Chlor-1-methyl-4-phenyl-1H-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]chinolin (9b): a) 2.3 g (10 mmol) **1b** wurden nach Vorschrift A 24 h mit **7** umgesetzt. Die beim Einengen i. Vak. ausgefallenen Kristalle wurden aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 175–176°, Ausb. 2 g (69 %). C₁₈H₁₅N₂Cl (294.8) Ber. C 73.4 H 5.13 N 9.5 Cl 12.0; Gef. C 73.3 H 5.17 N 9.6 Cl 12.0 Mol.-Masse 294 (ms).

b) 1.6 g (5 mmol) **8b** wurden nach Vorschrift D 2 h umgesetzt. Ausb. 1.1 g (74 %).

6-Amino-2-dimethylamino-7-oxo(1,4-dihydronaphtho) [1,2,3-d,e]chinolin (11b)

2.38 g (10 mmol) 1,4-Diaminoanthrachinon (**10b**) wurden mit 9.4 g (70 mmol) **3** 1 h auf 65°, dann 20 h auf 80° erwärmt. Während der Reaktion wurde abdestilliert, nach Abkühlen wurde mit Methanol verdünnt und filtriert, der Rückstand mit CHCl₃ ausgekocht, filtriert und der CHCl₃-Extrakt i. Vak. auf 20 ml eingengt und kaltgestellt. Es kristallisierte ein Gemisch von drei Substanzen aus; die Mutterlauge enthielt **11b**, das aus Ethanol kristallisierte. Rote Kristalle (EtOH), Schmp. 226°, Schmp. Lit.²⁾ 229–231°, Ausb. 1.24 g (43 %).

N'-[2-Dimethylamino-7-oxo-(1,4-dihydronaphtho) [1,2,3-d,e]chinolin-6-yl]-N,N-dimethylacetamidin (12)

1.2 g (4 mmol) **11b** wurden in 25 ml Toluol gelöst und mit 1 g (8 mmol) **3** versetzt; dann wurde 2 h bei 80° gerührt und anschließend unter Abdestillieren 3 h rückflußerhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand mit Cyclohexan gewaschen und aus viel Cyclohexan umkristallisiert. Rote Nadeln, Schmp. 210–215°, Ausb. 0.96 g (64 %). C₂₂H₂₂N₄O (358.4) Ber. C 73.7 H 6.19 N 15.4; Gef. C 73.6 H 6.41 N 15.4 Mol.-Masse 358 (ms). – UV (Dioxan): λ_{max} (log ε) = 227 (4.36), 272 (4.44), 342 (3.86), 358 (3.77), 502 (3.8) nm.

2,7-Bis(dimethylamino)-dibenzo[*f,l,m,n*] [2,9]phenanthrolin (13)

0.7 g (2 mmol) **12** wurden nach Vorschrift D 6 h umgesetzt. Rostbraune Plättchen (Dioxan), Schmp. 270°, Ausb. 0.44 g (64 %). C₂₂H₂₀N₄ (340.4) Ber. C 77.6 H 5.92 N 16.5; Gef. C 77.6 H 6.02 N 16.5 Mol.-Masse 340 (ms). – UV (Dioxan): λ_{max} (log ε) = 250 (4.22), 282 (4.72), 373 (3.89), 482 (3.49) nm.

6-Chlor-4-phenyl-chinolon-(2) (14)

a) Aus **2b** durch Reaktion mit H₂O₂ in AcOH: 2.83 g (10 mmol) **2b** wurden in 25 ml Eisessig gelöst, mit 5.4 g H₂O₂ versetzt und 24 h auf 100° erhitzt. Beim Abkühlen der orangeroten Lösung farblose Kristalle, Schmp. 249° (MeOH), Ausb. 2.04 g (80 %). C₁₅H₁₀NClO (255.7) Ber. C 70.5 H 3.94 N 5.5 C. 13.9; Gef. C 70.2 H 3.90 N 5.3 Cl 13.6 Mol.-Masse 255 (ms). – ¹H-NMR (DMF-d₇): δ (ppm) = 6.57 (s, 1H, arom.), 7.33–7.7 (m, 8H, arom.), 12–13 bauchiges Signal (D₂O-Austausch).

b) Aus **15** durch Reaktion mit NaOH: 2.12 g (5 mmol) **32** wurden in 20 ml DMSO auf dem siedenden WB mit 20 ml 2N-NaOH tropfenweise versetzt und erhitzt, bis Amindämpfe nicht mehr nachweisbar waren (10–20 min). Danach wurde mit Wasser ausgefällt und aus viel CH₃OH umkristallisiert. Schmp. und Mischschmp. 249°, Ausb. 0.96 g (75 %).

2-(6-Chlor-4-phenyl-chinoly)-trimethylammoniumiodid (15)

2.8 g (10 mmol) **2b** wurden in 25 ml Nitromethan mit 14.2 g (100 mmol) CH₃I versetzt und 28 h rückflußerhitzt. Die nach Abkühlen auf Raumtemp. ausgefallenen Kristalle wurden mit Ether gewaschen und aus trockenem Ethanol/Essigester umkristallisiert, Schmp. 185°, Ausb. 2.8 g (66 %), farblose Nadeln, die sich an der Luft rasch gelb färben. C₁₈H₁₈N₂ClI (424.7) Ber. C 50.9 H 4.27 N 6.6; Gef. C 51.0 H 4.23 N 6.5 Mol.-Masse 282 (ms). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 236 (4.41), 299 (3.51) nm.

6-Chlor-2-methoxy-4-phenylchinolin (17a)

0.4 g (1 mmol) **15** wurden, wie bei **17b** angegeben, in 5 ml CH₃OH umgesetzt. Farblose Kristalle (CH₃OH), Schmp. 80–80.5°, Ausb. 0.14 g (53 %). C₁₆H₁₂NClO (269.7) Ber. C 71.2 H 4.48 N 5.2 Cl 13.1; Gef. C 71.1 H 4.45 N 5.2 Cl 13.3 Mol.-Masse 269 (ms). – IR (KBr): 1220, 1050 (C-O) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.13 (s, 3H), 6.90 (s, 1H, H-3), 7.4–7.97 (m, 8H, arom.).

6-Chlor-2-ethoxy-4-phenylchinolin (17b)

0.4 g (1 mmol) **15** wurden in 5 ml C₂H₅OH in der Siedehitze gelöst, mit einer heißen Lösung von 0.48 g (12 mmol) NaOH in 2 ml Wasser versetzt und 2 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wurde mit 5 ml Wasser verdünnt, kurz aufgeköcht und die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle abgesaugt. Farblose Nadeln, Schmp. 123°, Ausb. 0.15 g (58 %). C₁₇H₁₄NClO (283.8) Ber. C 72.0 H 4.97 N 4.9 Cl 12.5; Gef. C 71.8 H 4.95 N 4.9 Cl 12.4 Mol.-Masse 283 (ms).

6-Chlor-2-cyano-4-phenylchinolin (17c)

2.1 g (5 mmol) **15** wurden in 30 ml DMF auf 90° erhitzt, mit einer ebenso heißen Lösung von 1.6 g (32 mmol) NaCN in 12 ml Wasser versetzt und 5 min im siedenden Wasserbad erwärmt. Anschl. wurden 5 ml heißes Wasser zugegeben. Nach Abkühlen der Reaktionslösung farblose Kristallnadeln, Schmp. 165°, Ausb. 0.8 g (60 %). C₁₆H₉N₂Cl (265) Ber. C 72.6 H 3.43 N 10.6; Gef. C 72.3 H 3.46 N 10.3 Mol.-Masse 265 (ms). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.33–8.3 (m, arom.).

7-Chlor-5-phenyltetrazolo[1,5-a]chinolin (16)

0.8 g (2 mmol) **15** wurden in 15 ml DMF bei 90° gelöst, mit einer ebenso heißen Lösung von 0.84 g (13 mmol) NaN₃ in 5 ml Wasser versetzt und 5 min auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Anschließend wurde mit 2 ml H₂O verdünnt. Farblose Kristalle (DMF/H₂O), Schmp. 193°, Ausb. 0.31 g (55 %). C₁₅H₉N₄Cl (280.7) Ber. C 64.2 H 3.23 N 20.0; Gef. C 63.8 H 3.30 N 19.7 Mol.-Masse 280 (ms). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.5–7.7 (m, 5H), 7.77–8.0 (m, 3H), 8.87 (d, J = 9Hz, 1H).

1,9-Dimethyl-4-phenyl-1H-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]chinoliniumiodid (18)

a) 1.2 g (5 mmol) **9a** wurden in einer Mischung von 10 ml CHCl₃/CH₃NO₂ (7+3) mit 14 g (0.1 mmol) CH₃I 33 h rückfließend erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus 28 ml Essigester/MeOH (20+8) umkristallisiert. Das gebildete Isomerengemisch aus **18** und **19** ließ sich auf neutr. Al₂O₃-Platten (Merck) mit Cyclohexan/CHCl₃/AcOH (9:9:2) auftrennen (rf **35**: 0.35, **36**: 0.43). Das kristalline Produkt wurde pulverisiert und portionsweise mit insgesamt 20 ml kaltem CHCl₃ (–18°) extrahiert. Der CHCl₃-Extrakt wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus trockenem Essigester/Methanol umkristallisiert. Schwachgelbe Plättchen, Schmp. 183°, Ausb. 1.35 g (67 %). C₁₉H₁₉N₂I (402.3) Ber. C 56.7 H 4.76 N 7.0 I 31.3; Gef. C 57.0 H 4.78 N 7.0 I 31.5 Mol.-Masse 260 (ms).

b) 0.52 g (2 mmol) **9a** wurden mit 7 g (50 mmol) CH₃I 24 h im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgefäßes wurde die kristalline Masse mit (C₂H₅)₂O herausgespült und aus 11 ml Essigester/CH₃OH (8+3) umkristallisiert (**19** war nicht nachweisbar), Ausb. 0.49 g (60 %).

1,1-Dimethyl-4-phenyl-chino[2,3-b]pyrrolinium-iodid (19)

Die bei der Darstellung von **18** erhaltenen, in kaltem CHCl₃ unlöslichen Kristalle wurden aus CH₃OH-Essigester umkristallisiert. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 189°, Ausb. 0.1 g (5 %). C₁₉H₁₉N₂I (402.3) Ber. C 56.7 H 4.76 N 7.0; Gef. C 56.7 H 4.76 N 7.0 Mol.-Masse 260 (ms).

1-Methyl-4-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]chinolin (20)

1.3 g (5 mmol) **9a** wurden mit 1.15 g (5 mmol) DDQ in 20 ml absol. Dioxan 6 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, mit Essigester verdünnt und mit wäßriger Bisulfit-Lösung (30 %) ausgeschüttelt. Dann wurde der Extrakt mit 4proz. Natronlauge geschüttelt, mit Wasser

neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen, über eine Säule (Al_2O_3 neutr., Aktiv. I) gegeben und mit CH_2Cl_2 eluiert. Gelbe Kristalle ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$), Schmp. 136° , Ausb. 0.45 g (35 %). $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (258.3) Ber. C 83.7 H 5.46 N 10.8; Gef. C 83.2 H 5.56 N 10.9 Mol.-Masse 258 (ms). – UV (MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 253 (4.6), 332 (3.77), 367 (3.68) nm.

Literatur

1. Mitt.: siehe F. Eiden und M. Dürr, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 708 (1979); zur Bildung von Trisaminopyridin- und -benzol-Derivaten aus Vinamidiniumsalzen und Acetamidacetal; siehe R. Gompper und V. Heinemann, Angew. Chem. 93, 298 (1981).
2. H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Liebigs Ann. Chem. 641, 1 (1961); H. Brederick, F. Effenberger und H. P. Beyerlin, Chem. Ber. 97, 3081 (1964); Dissertation M. Dürr, München 1978; Dissertation K. Berndl, München 1984.
3. Ähnliche Erfahrungen wurden bei der Umsetzung von Amidacetalen mit Diisopropylamin gemacht²⁾.
4. P. Dews, Br. J. Pharmacol. 8, 46 (1953).

[Ph 57]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 347–354 (1986)

Acetamidacetal-Cyclisierung, 3. Mitt.¹⁾

Heterocyclisch anellierte 2-Aminopyridine und -chinoline

Fritz Eiden* und Kurt Berndl

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

Eingegangen am 15. März 1985

Eine Reihe heterocyclischer Aminoketone wurde mit den Amidacetalen **2** bzw. **4** zu 2-Amino- bzw. Pyrrolino-pyridin- und -chinolin-Derivaten kondensiert. Auch Anthranilsäureester und -nitril reagieren mit **2** unter Aminochinolinbildung.

Acetamidacetal Cyclization, III: Heterocyclic Fusion Compounds Containing 2-Aminopyridine and -quinoline Moieties

Condensations of the acetamide acetals **2** or **4** with heterocyclic amino ketones provided heterocyclic fusion compounds which contain 2-aminopyridine and -quinoline moieties. Reaction of anthranilic acid esters and o-aminobenzonitrile with **2** furnished aminoquinolines.