

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 325–332 (1986)

Anellierte Imidazole

Hans Möhrle* und Barbara Grimm

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

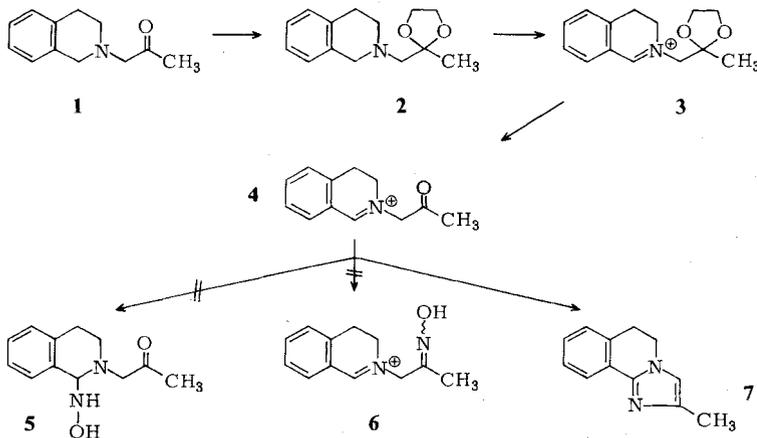
Eingegangen am 12. März 1985

Bei der Umsetzung von α -(3,4-Dihydroisochinolinium)-ketonen mit Hydroxylamin bei pH 4–5 entstehen keine Oxime, sondern kondensierte Imidazolderivate. Durch Modellversuche wird ein Reaktionsverlauf über ein *N*-substituiertes Hydroxylamin ausgeschlossen.

Fused Imidazoles

The reaction of α -(3,4-dihydroisochinolinium)ketones with hydroxylamine at pH 4–5 yields no oximes, but fused imidazole derivatives. By model experiments the intermediate occurrence of an *N*-substituted hydroxylamine is excluded.

In unsere Untersuchungen von Iminiumverbindungen sollte die Klasse der α -Iminiumketone einbezogen werden. Wir wählten dazu als Modellschubstanz das Isochinolin-Derivat **4** aus. Dies wurde aus dem entsprechenden Keton **1** über das Ketal **2**, Dehydrierung zu **3** und anschließende Verseifung dargestellt.



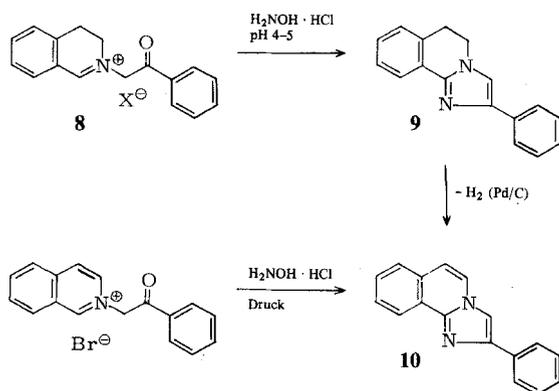
Im Zusammenhang mit dem Studium des Reaktionsverhaltens sollte **4** nach einer Methode von Wittig und Bangert¹⁾, die für 1,3-Diketone angewandt wird, oximiert werden. Dazu wurde **4** mit Hydroxylamin-hydrochlorid durch Erhitzen in 50proz.

Essigsäure unter Zusatz von Natriumacetat bei pH 4–5 umgesetzt. Eine direkte Basenkatalyse mußte wegen evtl. Bildung von Betainen und Dimeren vermieden werden. Bei dem nach alkalischer Aufarbeitung zu etwa 60 % anfallenden, dc einheitlichen öligen Reaktionsprodukt konnte es sich aufgrund der analytischen Daten weder um das Oxim **6** noch um ein Hydroxylaminderivat **5** handeln.

Das IR-Spektrum zeigt durch das Fehlen einer Carbonylbande die Reaktionsbeteiligung der Ketofunktion an, und das Massenspektrum weist nur zwei intensive Peaks, den Molpeak 184, der gleichzeitig Basispeak ist, und den M-1 auf. Beim Vergleich der NMR-Spektren der Ausgangssubstanz **4** und des Reaktionsprodukts fällt das Fehlen des Signals des Methinprotons bei tiefem Feld sowie das der Methylengruppe bei $\delta = 5.15$ ppm auf. Neu dagegen ist ein Singulett mit der Intensität von einem Proton, das im Aromatenbereich absorbiert. Weiter ist bemerkenswert, daß ein aromatisches Proton, von den anderen abgesetzt, zu tieferem Feld verschoben ist. Die Triplets des AA'BB'-Systems der Ringmethylenprotonen sowie das Singulett der Methylgruppe sind erhalten geblieben.

Hieraus läßt sich schließen, daß neben der Ketofunktion auch das Carbenium-Iminiumion von **4** an der Reaktion mit Hydroxylamin-hydrochlorid beteiligt war. Alle diese Befunde, sowie das Fehlen von Sauerstoff im Molekül, lassen sich mit der Annahme vereinbaren, daß es sich bei dem Reaktionsprodukt um das Imidazolderivat **7** handelt.

Um festzustellen, ob die Reaktion von allgemeiner Bedeutung ist und als neue Synthesemöglichkeit für kondensierte Imidazole betrachtet werden kann, wurde zunächst die phenylanaloge Verbindung **8** eingesetzt.

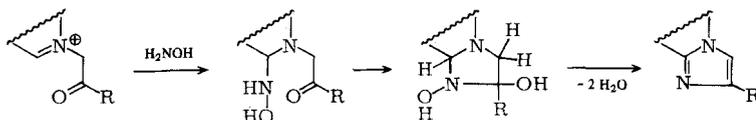


Mit Hydroxylamin-hydrochlorid unter den vorher beschriebenen Bedingungen umgesetzt, resultierte auch hier ein Imidazolderivat, das in etwa 65proz. Ausbeute kristallin anfallende **9**. Dehydrierung von **9** mit Palladium-Aktivkohle analog Späth et al.²⁾ ergab die durchgehend ungesättigte Struktur **10**, die identisch war mit dem nach Kröhnke und Zecher³⁾ auf anderem Wege hergestellten 2-Phenyl-imidazo[2,1-a]isochinolin.

Reaktionsmechanismus

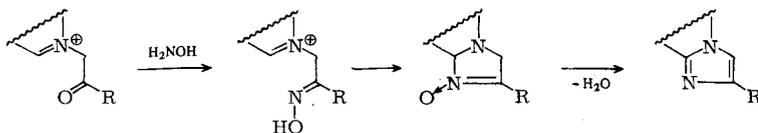
Zur Erklärung des Reaktionsablaufes scheinen generell zwei Wege möglich, abhängig vom primären Angriff des Hydroxylamin-Stickstoffs:

1. Nucleophile Addition an das positive Zentrum des Kerns



Nach *Schneider und Müller*⁴⁾ bilden Carbinolamine bzw. ihre Salze mit Hydroxylaminhydrochlorid Hydroxyaminalen. Erster Schritt der Reaktion wäre also die nucleophile Addition des Hydroxylamins an das Carbenium-Iminiumion des Kerns zum N-substituierten Hydroxylamin, dann unter Reaktionsbeteiligung der Ketofunktion die Ausbildung eines cyclischen N-Hydroxyaminals, der sich eine doppelte Dehydratisierung zum Imidazol anschließen würde.

2. Nucleophiler Angriff am Carbonylsauerstoff

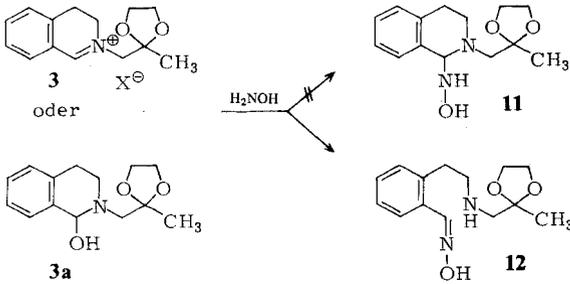


Hier wäre die erste Stufe die Bildung eines Oxims, das nach intramolekularem Ringschluß zum Nitron schließlich zum Imidazol dehydratisiert wird.

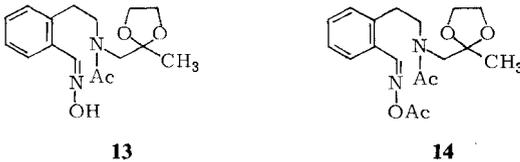
Primärer Angriff am Carbenium-Iminiumion

Um festzustellen, ob als erster Reaktionsschritt eine nucleophile Addition von Hydroxylamin an das Carbenium-Iminiumion zum Hydroxyaminal unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen überhaupt stattfindet, wurde, um eine Beteiligung der Ketofunktion an der Reaktion auszuschließen, das Acetal **3** in 50proz. Essigsäure/Natriumacetat mit Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt.

Überraschenderweise war das Reaktionsprodukt jedoch nicht das zu erwartende Hydroxylaminderivat **11** sondern sein Isomer, das durch Ringöffnung des Isochinolinring-systems entstandene Oxim **12**. Die Oximstruktur ergibt sich zwingend aus dem ¹H-NMR-Spektrum, gemessen in [D₆]DMSO. Bei $\delta = 11.19$ ppm erscheint das mit D₂O austauschbare Signal der Oximhydroxylgruppe, während das scharfe Singulett bei $\delta = 8.38$ ppm nur dem Aldiminproton zugeordnet werden kann. Der Bereich zwischen $\delta = 4$ und 6 ppm, in dem das Signal des Methinprotons der Hydroxyaminalstruktur **11** zu



erwarten wäre, ist transparent. Auch die anderen Signale sind nur mit Struktur **12** vereinbar. Um das Reaktionsergebnis zu erhärten, wurde **12** durch Stehenlassen in Acetanhydrid acetyliert. Es resultierten, je nach Länge der Reaktionszeit, die Mono- bzw. Diacetylderivate **13** und **14**.



Um die Frage zu klären, ob die Oximbildung etwa auf die angewandten Reaktionsbedingungen zurückzuführen war, wurde die Umsetzung unter den von *Schneider* und *Müller*⁴⁾ für ihre Substanzen angegebenen Bedingungen wiederholt. Aus dem Iminiumsalz **3** wurde die Base, das Carbinolamin **3a**, freigesetzt und in ethanolischer Lösung mit Hydroxylamin-hydrochlorid umgesetzt. Auch hieraus resultierte ausschließlich das Oxim **12**.

Dieses unerwartete Ergebnis, das Vorliegen eines Oxims als Reaktionsprodukt der Umsetzung von Iminiumsalzen mit Hydroxylamin-hydrochlorid, schließt die Möglichkeit aus, den Mechanismus der Imidazolsynthese über ein primär gebildetes N-Hydroxyaminol erklären zu wollen. Damit ist der zweite Vorschlag, daß der erste Reaktionsschritt der Angriff des Hydroxylamins auf die Ketofunktion der Seitenkette ist, wahrscheinlich geworden.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: Gerät nach Tottoli, uncorr.. *IR*: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 421 und 297; KBr-Preßlinge, Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]. *¹H-NMR*: Varian A-60 A und T-60, Bruker WP 60. Chem. Verschiebg. ppm, δ_{TMS} -Skala. *¹³C-NMR*: Varian CFT 20. *MS*: Varian CH-7 und CH-7A,

Quellentemp. 170°, Ionisierungsenergie 70 eV und in Klammern Verdampfungstemp. DC: DC-Alufolien, Kieselgel 60F 254 oder Aluminiumoxid F 254 Typ E Merck. Kammersättigung, Laufstrecke: 10 cm. Detektion: Ioddampf und Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht. Fließmittel: (ml/ml): I: Chloroform/Methanol 99+1 (KG). II: Benzol/Aceton/Essigester 50+20+10 (KG). III: Benzol/Aceton/Essigester/konz. NH₃ 50+20+10+0.15 (KG). IV: Petrolether 50–70°/Aceton/konz. NH₃ 120+30+0.5 (Al₂O₃). V: Chloroform (Al₂O₃). Weitere exp. Angaben, insbes. spektroskopische Daten vgl.⁵⁾.

2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (2)

22.5 g (100 mmol) 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-isochinolinyl)-2-propanon · HCl dargestellt analog⁶⁾ werden in der Wärme mit soviel Ethylenglykol versetzt, daß gerade Lösung eintritt (ca. 50 g). Nach Zusatz von 0.01 g p-Toluolsulfonsäure und 250 ml Benzol wird 48 h am Wasserabscheider erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert **2** als Hydrochlorid aus. Farblose Plättchen vom Schmp.: 206° (Ethanol). Ausb.: 19 g (70 %). RF: 0,56 (FM III); 0,75 (FM IV). MS (35°): m/z (rel. Int./%) = 233 (M⁺, 1), 146 (100), 117 (12), 115 (6), 104 (7), 91 (7), 87 (66), 78 (5), 43 (69), 42 (47). C₁₄H₁₉NO₂ · HCl (269.8) Ber. C 62.3 H 7.51 N 5.2 Gef. C 62.5 H 7.21 N 5.1. Die Base **2** wird mit konz. NH₃ freigesetzt, mit Ether ausgeschüttelt und nach Abziehen des Ethers durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Farbloses Öl vom Sdp_{0.1}: 98–103° (Luftbad). IR (KBr): 2985, 2925, 2880, 2795, 1490, 1445, 1375, 1310, 1170, 1130, 1095, 1045, 935 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.1 (mc, 4H, arom. H), 3.95 (s, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 3.78 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 2.87 ("s", 4H, Ar-CH₂-CH₂-N), 2.64 (s, 2H, N-CH₂-C-Acetal), 1.39 (s, 3H, CH₃). C₁₄H₁₉NO₂ (233.3) Ber. C 72.1 H 8.21 Gef. C 72.6 H 7.86.

2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat (3)

1 g (4.29 mmol) **2**, in 40 ml Ethanol gelöst, wird zu einer auf 80–90° erwärmten Lösung von 2.2 Oxid-Äquiv. Hg(II)-EDTA (1.02 g HgO/1.76 g Na₂-EDTA) gegeben. Unter N₂ wird 1 h bei 80° gerührt. Sofort heftige Hg-Abscheidung, nach 20 min Umsetzung quantitativ. Nach Abkühlen wird Hg abfiltriert und Ethanol i. Vak. abdestilliert. Nach Alkalisieren mit konz. NH₃ wird mit Ether extrahiert, der Ether nach Trocknen über Na₂SO₄ abgezogen. Es verbleiben 800 mg eines gelben Öls, das in Ethanol aufgenommen und mit 70proz. HClO₄ bis zur schwach sauren Reaktion versetzt wird. Das Perchlorat **3** kristallisiert in farblosen, glänzenden Plättchen aus. Schmp.: 131° (Ethanol). Ausb.: 80 % (ber. auf Base). RF: 0.38 (FM III); 0.54 (FM IV). Abgesch. Hg-Menge: für 2 Oxid-Äquiv. Ber. 8.58 ml 0.1 N NH₄SCN = 858 mg Hg; Gef. 8.26 ml 0.1 N NH₄SCN = 826 mg Hg = 96.3 %. IR (KBr): 3080, 3020, 2980–2950, 2885, 1660, 1610, 1575, 1490, 1450, 1420, 1385, 1360, 1320, 1290, 1230, 1180, 1085, 1050, 950, 890, 775, 625 cm⁻¹. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.20 (s, 1H, CH=N[⊕]), 8.2–7.4 (m, 4H, arom. H), 4.24 (s, 2H, N-CH₂-C-Acetal), 4.05 ("t", 2H, 3-H₂), 3.97 (s, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 3.35 ("t", 2H, 4-H₂), 1.40 (s, 3H, CH₃). MS (35°): m/z (rel. Int./%) = 231 (7), 146 (78), 144 (16), 129 (18), 117 (14), 115 (18), 91 (10), 87 (100), 43 (46). C₁₄H₁₈NO₂[⊕]ClO₄[⊖] (331.8) Ber. C 50.7 H 5.47 N 4.2 Gef. C 50.9 H 5.48 N 4.3.

2-Acetonyl-3,4-dihydroisochinolinium-perchlorat (4)

1 g **3** wird mit 10 ml konz. HCl 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung färbt sich gelb. Beim Erkalten kristallisiert **4** in farblosen glänzenden Plättchen oder Nadeln aus. Schmp.: 139–140° (Ethanol), Ausb.: 0.6 g (69 %). IR (KBr): 3070, 3015, 2940, 2920, 2850, 1730, 1660, 1610, 1575, 1485, 1425, 1360, 1325, 1285, 1265, 1230, 1175, 1080, 765, 620 cm⁻¹. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.07 (s, 1H, 1-H), 8.0–7.3 (m, 4H, arom. H), 5.15 (s, 2H, =N-CH₂CO), 4.01 ("t", 2H, 3-H₂), 3.23 ("t", 2H, 4-H₂), 2.29 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 199.5 (-CO-), 169.0 (C-1), 138.4 (C-5 od. C-8), 137.0 (C-4a), 134.1 (C-5 od. C-8), 128.6/128.5 (C-6/C-7), 124.5 (C-8a), 67.9 (CH₂-CO), 49.8 (C-3), 27.4 (CO-CH₃), 24.6 (C-4). MS des Chlorids (150°): m/z (rel. Int./%) = 188

(16), 187 (100), 186 (32), 172 (15), 158 (35), 146 (28), 145 (21), 144 (51), 143 (16), 117 (50), 116 (24), 115 (53), 91 (15), 43 (18). $C_{12}H_{14}NO^{\oplus}ClO_4^{\ominus}$ (287.7) Ber. C 50.1 H 4.91 N 4.9 Gef. C 50.2 H 4.91 N 4.8.

2-Methyl-5,6-dihydro-imidazo[2,1-a]isochinolin (7)

1.5 g (5 mmol) **4** in 20 ml 50proz. Essigsäure werden mit 1 g Na-acetat und 1 g Hydroxylamin-HCl (pH 4–5) versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird mit Wasser verdünnt, mit konz. NH_3 alkalisch gemacht und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen über K_2CO_3 und Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 700 mg eines braunen Öls, das über das Perchlorat oder durch Kugelrohrdestillation gereinigt wird. Ausb.: 60 % (ber. auf die Base). Base: Sdp._{0.6} 120° (Luftbad). Perchlorat: Schmp. 197–198° (Ethanol). RF: 0.25 (FM III); 0.36 (FM IV). IR des Perchlorats (KBr): 3275, 3190, 3155, 3100, 3075, 3025, 2805, 2725, 2650, 1635, 1600, 1580, 1475, 1455, 1425, 1395, 1360, 1300, 1260, 1110, 1055, 1015, 930, 790, 775, 705, 625 cm^{-1} . 1H -NMR der Base ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.2–7.9 (m, 1H, 10-H), 7.6–7.1 (m, 3H, 7-H–9-H), 6.63 (s, 1H, 3-H), 4.08 (“t”, 2H, 5-H₂), 3.10 (“t”, 2H, 6-H₂), 2.29 (s, 3H, CH₃). MS der Base (35°): m/z (rel. Int./%) = 184 (M^{\oplus} , 100), 183 (89), 168 (10), 156 (3), 130 (4), 129 (4), 128 (8), 116 (6), 115 (10), 103 (4), 92 (5), 91.5 (3), 91 (7), 89 (6), 77 (5). $C_{12}H_{12}N_2$ (184.2) Ber. C 78.2 H 6.57 N 15.2 Gef. C 77.7 H 6.93 N 15.1 $C_{12}H_{12}N_2 \cdot HClO_4$ (283.7) Ber. C 50.6 H 4.60 N 9.8 Gef. C 50.6 H 4.67 N 10.0.

2-Phenacyl-3,4-dihydroisochinolinium-perchlorat (8)

Zu einer Lösung von 3.96 g (20 mmol) ω -Bromacetophenon in 200 ml Ether werden unter Rühren und Eiskühlung 2.62 g (20 mmol) frisch dest. 3,4-Dihydroisochinolin⁷⁾ in 200 ml Ether zugetropft. Es wird 24 h bei RT gerührt, dann der gelbliche Niederschlag abgesaugt. Die nicht einheitliche Substanz wird in Ethanol gelöst und mit 70proz. Perchlorsäure in das Perchlorat überführt. Farblose Nadeln vom Schmp.: 195–196° (Ethanol). Ausb.: 4.5 g (64 %). IR (KBr): 3060, 3010, 2975, 2940, 1690, 1660, 1605, 1595, 1570, 1490, 1450, 1375, 1225, 1200, 1090, 1000, 770, 690, 625 cm^{-1} . 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 9.23 (s, 1H, 1-H), 8.2–7.4 (m, 9H, arom. H, Phenyl, 5-H–8-H), 5.87 (s, 2H, =N–CH₂–CO), 4.14 (“t”, 2H, 3-H₂), 3.30 (“t”, 2H, 4-H₂). MS des Chlorids (150°): m/z (rel. Int./%) = 249 (24), 248 (30), 146 (33), 131 (96), 104 (41), 103 (44), 79 (29), 77 (51), 51 (36). $C_{17}H_{16}NO^{\oplus}ClO_4^{\ominus}$ (349.8) Ber. C 58.4 H 4.61 N 4.0 Gef. C 58.2 H 4.55 N 3.8.

2-Phenyl-5,6-dihydro-imidazo[2,1-a]isochinolin (9)

8 wird analog **7** umgesetzt. Die Base **9** wird über das Perchlorat gereinigt. Sie kristallisiert aus Ethanol in farblosen Nadeln, die sich an der Luft leicht rosa verfärben. Schmp.: 112–113° (Ethanol). Ausb. 65%. RF: 0.54 (FM I). Perchlorat: farblose Kristalle vom Schmp. 239–240° (Ethanol). IR (KBr): 3125, 3055, 3025, 2945, 2920, 2890, 1605, 1575, 1530, 1485, 1470, 1445, 1420, 1380, 1195, 1175, 1105, 1080, 1055, 1025, 945, 905, 775, 760, 740, 735, 715, 700 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.3–8.0 (m, 1H, arom. H, 10-H), 8.0–7.7 (m, 2H, arom. H, Phenyl-o-Protonen), 7.6–7.0 (m, 6H, arom. H, 7-H–9-H, Phenyl-m- und p-Protonen), 7.13 (s, 1H, 3-H), 4.09 (“t”, 2H, 5-H₂), 3.07 (“t”, 2H, 6-H₂). MS (100°): m/z (rel. Int./%) = 246 (M^{\oplus} , 100), 245 (29), 128 (5), 123 (6), 122.5 (3), 122 (2), 121.5 (3), 121 (3), 116 (4), 115 (6), 103 (6), 102 (4), 89 (4), 77 (7). $C_{17}H_{14}N_2$ (246.3) Ber. C 82.9 H 5.73 N 11.4 Gef. C 82.9 H 5.78 N 11.3.

2-Phenyl-imidazo[2,1-a]isochinolin (10)

Analog Späth²⁾ werden 500 mg **9** und 250 mg Pd/C Merck (10 % Pd) gemischt und unter Rühren 1 h auf 190° erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Chloroform gelöst und vom Katalysator abfiltriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein hellgelbes Öl, das bei Zugabe von wenig Methanol durchkristallisiert. Aus Methanol farblose Nadeln oder Quader, die sich an der Luft leicht rosa

färben. Schmp.: 144–145°, Lit.³⁾ 145–148°. Ausb.: 350 mg (70 %). RF: 0.54 (FM I); 0.45 (FM IV). Die Substanz ist identisch mit der nach ³⁾ dargestellten Verbindung.

2-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethylamino)-ethyl]-benzaldehydoxim (12)

a) *Darstellung analog Wittig und Bangert¹⁾*

1.7 g (5 mmol) **3** werden in 20 ml 50proz. Essigsäure gelöst und mit 1 g Na-acetat und 1 g Hydroxylamin-HCl 3 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird mit konz. NH₃ alkalisiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen über K₂CO₃ und Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 1.3 g eines dunkelgelben Öls, das mit wenig Ethanol durchkristallisiert. Aus Ethanol farblose Kristalle, die sich an der Luft mit der Zeit leicht rosa verfärben. Schmp.: 86–87°. Ausb.: 950 mg (70 %).

b) *Darstellung analog Schneider und Müller⁴⁾*

Entsprechend⁴⁾ und ⁸⁾ werden 1 g der aus **3** freigesetzten Base **3a** in 20 ml Ethanol gelöst und mit 500 mg Hydroxylamin-HCl 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die schwach gelbe Lösung mit Ether versetzt. Das Oxim **12** kristallisiert als Hydrochlorid aus. Feine farblose Nadeln vom Schmp.: 159–160° (Ethanol/Ether). Ausb.: 1 g (83 %). C₁₄H₂₀N₂O₃ · HCl (300.8) Ber. C 55.9 H 7.04 N 9.3 Cl 11.8 Gef. C 55.9 H 7.04 N 9.3 Cl 12.0. Die Base wird aus der Lösung des Hydrochlorids mit 5proz. Natriumcarbonat-Lösung freigesetzt und in Ether ausgeschüttelt. Nach Abziehen des Ethers verbleibt ein farbloses Öl, das durchkristallisiert. Schmp.: 87° (Ethanol). RF: 0.40 (FM III). IR (KBr): 3270, 2985, 2960, 2890, 2860, 2825, 1620, 1495, 1475, 1465, 1375, 1305, 1250, 1220, 1120, 1080, 1040, 965, 880, 760 cm⁻¹. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 11.19 (s, 1H, aust., =N-OH), 8.38 (s, 1H, CH=N), 7.7–7.4 (m, 1H, arom. H, 6-H), 7.3 (mc, 3H, arom. H, 3-H–5-H), 3.84 (s, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 2.77 (s, 4H, Ar-CH₂-CH₂-N), 2.59 (s, 2H, N-CH₂-C-Acetal), 1.48 (s, 1H, aust., NH), 1.24 (s, 3H, CH₃). MS (35°): m/z (rel. Int./%) = 265 (M + 1; 0.15), 264 (M⁺; 0.08), 231 (11), 148 (9), 144 (19), 132 (17), 130 (45), 116 (12), 115 (14), 103 (9), 87 (100), 77 (9), 43 (54). C₁₄H₂₀N₂O₃ (264.3) Ber. C 63.6 H 7.63 N 10.6 Gef. C 63.5 H 7.61 N 10.7.

2-[2-[Acetyl-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-amino]-ethyl]-benzaldehydoxim (13)

1 g **12** wird mit 5 g Acetanhydrid versetzt. Es tritt Erwärmung und Lösung ein. Nach 10 min wird konz. NH₃ bis zur Trübung zugesetzt. Das N-Acetyl-Derivat **13** fällt aus. Farblose Kristalle vom Schmp.: 161° (Wasser/Ethanol). Ausb.: 800 mg (69 %). IR (KBr): 3190, 3160, 3045, 2990, 2940, 2880, 1605, 1490, 1475, 1440, 1360, 1225, 1195, 1090, 1060, 925, 755 cm⁻¹. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 11.20/11.15 (2s, 1H, aust., Rotam., =N-OH), 8.52/8.45 (2s, 1H, Rotam., CH=N), 7.9–7.6 (m, 1H, arom. H, 6-H), 7.5–7.2 (m, 3H, arom. H, 3-H–5-H), 3.95/3.90 (2s, 4H, Rotam., O-CH₂-CH₂-O), 3.7–2.8 (m, 4H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.49/3.41 (2s, 2H, Rotam., N-CH₂-C-Acetal), 2.09/2.02 (2s, 3H, Rotam., CO-CH₃), 1.28/1.22 (2s, 3H, Rotam., C-CH₃). MS (35°): m/z (rel. Int./%) = 307 (M + 1; 0.07), 306 (M⁺; 0.06), 159 (4), 132 (4), 131 (3), 130 (18), 117 (3), 116 (2), 103 (5), 87 (100), 77 (4), 43 (54). C₁₆H₂₂N₂O₄ (306.4) Ber. C 62.7 H 7.23 N 9.1 Gef. C 62.8 H 7.23 N 9.1.

2-[2-[Acetyl-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-amino]-ethyl]-benzaldehyd-O-acetyl-oxim (14)

1 g **12** wird mit 5 g Acetanhydrid versetzt. Unter Erwärmung tritt Lösung ein. Nach 24 h wird die klare Lösung ammoniakalisch gemacht und mit Ether extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein farbloses Öl, das bei Zusatz von wenig Ether durchkristallisiert. Schmp.: 92–93° (Ether/Ethanol). Ausb.: 800 mg (60 %). IR (KBr): 2975, 2935, 2880, 1860 (sh), 1755, 1635, 1625, 1560, 1475, 1440, 1420, 1365, 1270, 1240, 1200, 1195, 1155, 1105, 1040, 1000, 950, 905, 870, 785, 765. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.93/8.77 (2s, 1H, Rotam., CH=N), 8.1–7.9 (m, 1H, arom. H, 6-H), 7.6–7.3 (m, 3H, arom. H, 3-H–5-H), 4.07/4.01 (2s, 4H, Rotam., O-CH₂-CH₂-O), 3.9–3.6 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.62/3.44 (2s, 2H, Rotam., N-CH₂-C-Acetal), 3.3–3.0 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N),

2.36 (s, 3H, CO-CH₃), 2.28/2.18 (2s, 3H, Rotam., N-CO-CH₃), 1.39 (s, 3H, C-CH₃). MS (150°): m/z (rel. Int./%) = 349 (M + 1; 0.36), 348 (M⁺; 0.19), 227 (2), 203 (1), 185 (2), 159 (9), 130 (24), 117 (4), 116 (4), 104 (3), 103 (6), 87 (100), 77 (4), 43 (5). C₁₈H₂₄N₂O₅ (348.4) Ber. C 62.1 H 6.94 N 8.0 Gef. C 61.9 H 6.92 N 8.0.

Literatur

- 1 G. Wittig und F. Bangert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 2627 (1925).
- 2 E. Späth, F. Berger und W. Kuntara, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 134 (1930).
- 3 F. Kröhnke und W. Zecher, Chem. Ber. 95, 1128 (1962).
- 4 W. Schneider und B. Müller, Justus Liebigs Ann. Chem. 615, 34 (1958).
- 5 Dissertation B. Grimm, F. U. Berlin 1978.
- 6 H. J. Roth und H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 297, 58 (1964).
- 7 E. F. Pratt und R. G. Rice, J. Am. Chem. Soc. 79, 1212 (1957).
- 8 M. Freund, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 22, 456 (1889).

[Ph 54]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 332–338 (1986)

Anellierte Thiopyrone, 2. Mitt.¹⁾

Thiopyrano[3,2-*b*]indol-4(5*H*)-on- und Thiopyrano[2,3-*b*]indol-4(9*H*)-on-2-carbonsäuren*^{**}

Klaus Görlitzer* und Detlef Hölscher²⁾

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 15. März 1985

Die (3-Indolyl-thio)-fumarsäuren **2** cyclisieren mit Polyphosphorsäure (PPA) zu den isomeren Titelverbindungen **6** und **8**.

Fused Thiopyrones, II; 2-Carboxylic Acids of Thiopyrano [3,2-*b*]indol-4(5*H*)-one and Thiopyrano[2,3-*b*]indol-4(9*H*)-one

3-Indolylthiofumaric acids **2** are cyclized by polyphosphoric acid (PPA) to yield the isomeric title compounds **6** and **8**.

***) Herrn Prof. Dr. J. Knabe mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.