

Imid lactone, 2. Mitt.¹⁾

N-(2-Phenylethyl)-isochroman-1-imine

Werner Meise und Hans-Jürgen Mika²⁾

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 13. Juli 1988

Aus den N-(2-Phenylethyl)-2-(2-hydroxyethyl)-benzamidinen **1** werden in guten Ausbeuten die N-(2-Phenylethyl)-isochroman-1-imine **2** gewonnen. Im Eintopfverfahren lassen sich die aus den δ -Hydroxyamiden **1** gebildeten rohen 6-Ring-Imid lacton-Hydrochloride **2·HCl** zu den δ -Hydroxyaminen **3** reduzieren bzw. – anders als in der 5-Ring-Reihe – zu den δ -Chloramiden **5** isomerisieren; unter härteren Bedingungen entstehen die Lactame **4**. Die Reaktionswege werden im einzelnen beschrieben.

Imidolactones, II¹⁾: N-(2-Phenylethyl)-isochromane-1-imines

Starting with the N-(2-phenylethyl)-2-(2-hydroxyethyl)-benzamidines **1** the N-(2-phenylethyl)-isochromane-1-imines **2** are prepared in good yields. In a one-pot-method the crude 6-membered imidolactone-hydrochlorides **2·HCl** formed from the δ -hydroxyamides **1** may be reduced to the δ -hydroxyamines **3** and – contrary to the 5-membered compounds – isomerised to the δ -chloroamides **5**; under more vigorous conditions the lactames **4** are formed. These reactions are described in detail.

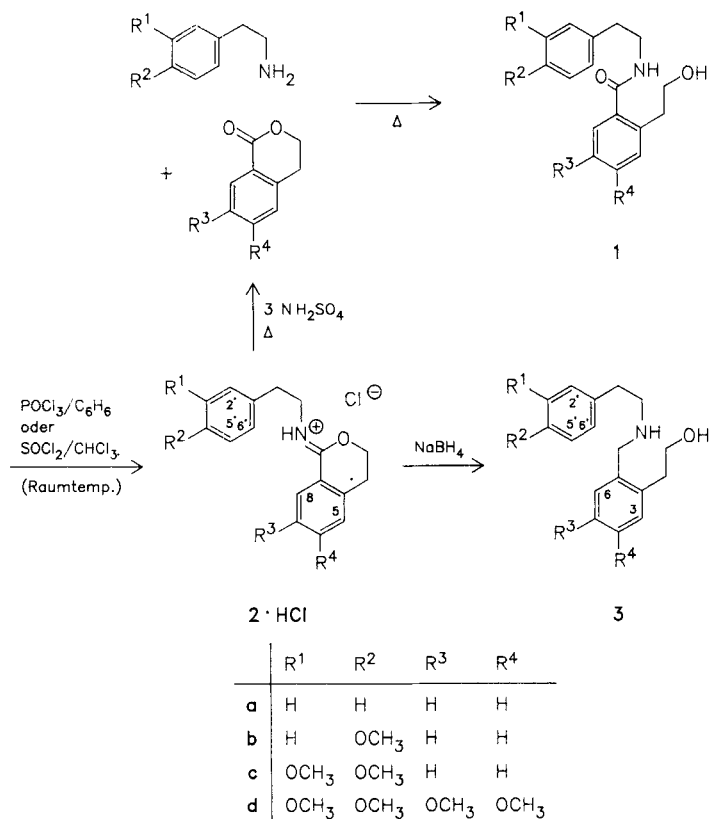
Umsetzung der aus N-(2-Phenylethyl)-aminen und Isochroman-1-onen leicht zugänglichen δ -Hydroxyamide **1**³⁾ unter *Bischler-Napieralski*-Bedingungen führt in Abhängigkeit von Reaktionsdauer und Substituenten zu verschiedenartigen Cyclisierungen⁴⁾. Läßt man **1** bei Raumtemp. in verdünnter Lösung mit POCl₃ oder mit SOCl₂ reagieren, so bilden sich unabhängig von den Substituenten die N-(2-Phenylethyl)isochroman-1-imine **2**. Wegen der Zersetzlichkeit der rohen Hydrochloride wurden die Imid lactone **2** zunächst als Hydrobromide isoliert; später konnten auch reines **2c** und **2d**-Hydrochlorid gewonnen werden. Die Ausbeuten

betragen bei Verwendung von POCl₃ in Benzol 40–45%, mit SOCl₂ in Chloroform wegen der günstigeren Aufarbeitung 70–80% d. Th. Diese δ -Imid lacton-Synthese ist schonender und vielseitiger als die Cyclodehydratisierung von δ -Hydroxyamiden^{5,6)}, da letztere nur mit konz. H₂SO₄ und nur bei Amidinen mit Dialkyl- oder Phenyl-Substitution in α -Stellung zur Hydroxy-Gruppe gelingt.

Auch die aus den Salzen freigesetzten Isochroman-1-imine sind gegen Hydrolyse erheblich empfindlicher als die entspr. 5-Ring-Verbindungen¹⁾. Nur bei sehr vorsichtigem Arbeiten in der Kälte und nach raschem Umkristallisieren lassen sich die reinen Imid lactone **2** erhalten.

Schon die Basizität und die ¹H-NMR-Spektren (z.B. die Bande von $\delta = 4.21$ ppm für –CH₂–O– im Imid lacton-Ring von **2a** gegenüber 3.77 für –CH₂–N<⁴⁾ im Heterocyclus von **4a**; s. a. Lit.^{1,7)}) schließen die früher⁵⁾ angenommene Struktur der isomeren Lactame **4** für unsere Produkte aus. Auch hinsichtlich der sauren Hydrolyse und der Umsetzung mit NaBH₄ verhalten sich die Isochroman-1-imine **2** bzw. deren Salze den bereits beschriebenen 1,3-Dihydro-isobenzofuran-1-iminen und deren Salzen¹⁾ analog: Beim Erwärmen mit 3 N H₂SO₄ bildet sich jeweils das entspr. N-(2-Phenylethyl)-amin und das Isochroman-1-on. Behandlung mit NaBH₄ liefert die δ -Hydroxyamine **3**, die als Hydrochloride und als Basen isoliert und charakterisiert wurden; da die Reduktion hier im Gegensatz zu den 5-Ring-Imid lactonen¹⁾ nahezu quantitativ erfolgt, ergibt sich ein schonendes Eintopfverfahren zur Überführung der δ -Hydroxyamide **1** in die δ -Aminoalkohole **3**.

Die Möglichkeit einer thermischen Zersetzung bzw. Isomerisierung wurde am Beispiel **2a** untersucht: Nach 1/2stdg. Erhitzen bei 150°C lieferte **2a·HBr** das Lactam **4a**. Das rohe **2a·HCl** reagierte dagegen unter denselben Bedingungen zum δ -Chloramid **5a**. **4a** bildete sich auch aus **2a·HCl** sowie aus **5a** nach 1/2stdg. Erhitzen auf 200°C. Die freie Base **2a** konnte demgegenüber unter keiner der genannten Bedingungen zum Lactam **4a** isomerisiert werden;



daß es nicht nachweisbar ist. Ob die in Lit.¹⁾ beschriebene Lactambildung aus den analogen 2-Hydroxymethyl-benzamiden bzw. aus den entspr. 5-Ring-Imidlactonen ebenfalls über Chloramide verläuft, kann noch nicht entschieden werden, da letztere auf Grund ihrer Benzylchlorid-Struktur ebenfalls instabiler sind und unter den von uns angewandten Bedingungen bisher nicht gefaßt werden konnten.

Für die bereits beschriebene Umsetzung der Hydroxyamide **1** unter *Bischler-Napieralski*-Bedingungen^{3,4)}, d.h. beim Erhitzen in POCl₃ ergibt sich folgendes: Die unmittelbar nach Reagenzzugabe bereits bei Raumtemp. entstehenden Imidlactonhydrochloride **2·HCl** sind für den weiteren Reaktionsverlauf ohne Bedeutung; denn sie wandeln sich unter *Pinner*-Spaltung in die entspr. 2-(2-Chlorethyl)-benzimidchlorid-Salze **7**¹¹⁾ um. Erst von deren Reaktivität ist dann der weitere Reaktionsverlauf abhängig⁴⁾.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Die Lösungsmittel wurden jeweils bei 40°C i. Vak. abgedampft, die Endprodukte für Spektren und Analysen bei 60°C i. Hochvak. (**2a**, **2b**, **3a** und **3c** bei Raumtemp.) über P₄O₁₀ getrocknet. – Schmp.: Heitzisch-Mikroskop nach Opfer-Schaum oder nach Kofler-Weygand, nicht korr. – Elementaranalysen: Analytische Laboratorien Prof. Dr. H. Malissa & G. Reuter, Gummersbach 1 Elbach. – IR (KBr; **2b** als Film): Beckmann IR 33. – UV (EtOH): Perkin-Elmer 550 S. – ¹H-NMR: Varian EM 360-A, TMS als inn. Stand.

N-(2-Phenylethyl)-isochroman-1-imine **2** und ihre Salze

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Die Lösung von 10 mmol Hydroxyamid **1** in 20 ml CHCl₃ wird mit 10 ml frisch destilliertem SOCl₂ versetzt. Nach 5 min Stehen bei Raumtemp. engt man bis auf etwa 1/10 des Volumens ein, verdünnt nacheinander dreimal mit je 20 ml CHCl₃ und dampft zweimal auf etwa 1/10, schließlich bis zur Gewichtskonstanz ein (→ „rohes **2·HCl**“). Der Rückstand wird in 20 ml 33proz. HBr/Essigsäure aufgenommen. Nach 5 min Rühren bei Raumtemp. dampft man i. Vak. bei 60°C ein, nimmt in 50 ml Benzol auf und dampft wiederum ein. Der feste, gelbliche Rückstand gibt nach Umkristallisieren aus dem in Tab. 1 aufgeführten Lösungsmittel farblose Kristalle. Im Falle **2c** und **2d** lassen sich durch rasches Umkristallisieren der Rohprodukte aus den in Tab. 1 angegebenen Lösungsmitteln analysenreine Hydrochloride gewinnen.

Zur Herstellung der Basen werden jeweils 10 mmol rohes **2·HCl** mit 30 ml Wasser versetzt. Dreimaliges Extrahieren mit je 10 ml Essigsäureethylester liefert wenig Chloramid **5**. Zu der klaren wäßrigen Lösung fügt man unter Eiskühlung und Umschwenken langsam 10 ml 2 N NaOH hinzu. Fünfmaliges Ausschütteln mit je 20 ml Essigsäureethylester, Trocknen über MgSO₄ und Eindampfen bei 20°C ergibt in der Regel chromatographisch reine Basen **2**, die aus wenig Ethanol vorsichtig umkristallisiert werden. – Ausbeuten (bezogen auf **1**), Schmelzpunkte, Elementaranalysen und spektroskopische Daten s. Tab. 1 und 2.

N-(2-Phenylethyl)-2-(2-hydroxyethyl)benzylamine **3** und ihre Salze

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 10 mmol Hydroxyamid **1** werden mit SOCl₂ wie bei **2** beschrieben zu rohem **2·HCl** umgesetzt. Man löst in 50 ml Methanol, versetzt im Verlauf von 1.5 h unter Rühren und Eiskühlung portionsweise mit 3.8 g (100 mmol) NaBH₄, kocht die Suspension 30 min unter Rückfluß, dampft die Hauptmenge des Methanols ab, nimmt in 50 ml Wasser auf und schüttelt 3 x mit je 50 ml Essigsäureethylester aus. Abdampfen des Lösungsmittels, Aufnehmen der Rohbasen in 10 ml Ethanol,

Versetzen mit 10 ml 2 N HCl und erneutes Eindampfen liefert die zumeist schon dc. reinen Hydrochloride **3·HCl**, die zur Analyse aus Ethanol umkristallisiert werden.

Durch Lösen von jeweils 5 mmol reinem **3·HCl** in 30 ml Wasser, Versetzen mit 10 ml 2 N NaOH, 3 x Ausschütteln mit je 30 ml CHCl₃ und Eindampfen erhält man die Basen **3**. Während **3c** bei Zugabe von wenig Petrolether (40–60°C) und **3d** mit etwas Ethanol kristallisieren, konnten die beiden anderen Amine nicht direkt zur Kristallisation gebracht werden. Destillation der Rohbasen i. Feinvak. lieferte die analysenreinen Produkte **3a** (Sdp_{0.45} 176–177°C, erstarrt, Schmp. 44–46°C) bzw. **3b** (Sdp_{0.27} 194–196°C, n_D²¹ 1.5710). – Lösungsmittel zum Umkristallisieren, Schmelzpunkte, Ausbeuten, Elementaranalysen und spektroskopische Daten s. Tab. 3 und 4.

N-(2-Phenylethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on(**4a**)

a) 3.3 g (10 mmol) **2a·HBr** werden 30 min im Ölbad auf 150°C erhitzt. Nach dem Erkalten nimmt man in 200 ml Essigsäureethylester auf, filtriert, schüttelt je 3 x mit 30 ml 2 N HCl und mit 30 ml 2 N NaOH aus, trocknet über MgSO₄, dampft ein und destilliert: 1.3 g (52%) farbloses Öl vom Sdp_{0.15} 180°C, das innerhalb kurzer Zeit kristallisiert. Schmp. 75°C, unverändert nach Umkristallisation aus Diethylether/Petrolether (60–80°C) (Lit.¹³⁾ 76–77°C,⁴⁾ 75°C); spektroskopische Daten s. Lit.⁴⁾.

b) Das aus 2.69 g (10 mmol) **1a** gewonnene rohe **2a·HCl** wird 30 min im Ölbad auf 200°C erhitzt. Aufarbeitung wie bei a): 1.8 g (72%) **4a**.

c) 2.88 g (10 mmol) **5a** liefern nach 30 min bei 200°C 1.8 g (72%) **4a**.

N-(2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on(**4b**)

Herstellung analog Vorschrift b) für **4a**. Ausbeute 2.14 g (76%), Daten s. Lit.⁴⁾.

N-(2-Phenylethyl)-2-(2-chlorethyl)-benzamid(**5a**)

Das aus 2.69 g (10 mmol) **1a** gewonnene rohe **2a·HCl** wird 30 min im Ölbad auf 150°C erhitzt. Lösen in Essigsäureethylester und Ausschütteln wie unter a) gibt nach Eindampfen einen festen Rückstand, der aus Diisopropylether umkristallisiert wird: 2.5 g (86%), Schmp. 111°C. S. a. untenstehende allgemeine Vorschrift.

N-(2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl)-2-(2-chlorethyl)-benzamid(**5b**)

Herstellung analog **5a**, jedoch Umkristallisation aus Cyclohexan, Ausb. 2.45 g (77%), Schmp. 123–124°C. Vgl. a. untenstehende Vorschrift.

N-(2-Phenylethyl)-2-(2-chlorethyl)-benzamide**5**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 10 mmol Hydroxyamid **1** werden mit SOCl₂ wie bei **2** beschrieben zu rohem **2·HCl** umgesetzt. Man löst in 10 ml Acetonitril, erhitzt 1 h unter Rückfluß, dampft zur Trockne ein und kristallisiert um. Lösungsmittel, Schmelzpunkte, Ausbeuten, Elementaranalysen und spektroskopische Daten s. Tab. 5 und 6.

Saure Hydrolyse der Imidlacton-Salze **2a·HBr** und **2d·HCl**

5 mmol des Imidlacton-Salzes werden in 50 ml 3 N H₂SO₄ 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten extrahiert man 3 x mit je 30 ml Essigsäureethylester. Trocknen der vereinigten org. Phasen über MgSO₄ und Eindampfen bei 60°C liefert 0.70 g (96%) Isochroman-1-on, dessen dc., IR- und ¹H-NMR-Eigenschaften mit den Werten einer authentischen Probe übereinstimmen, bzw. 1.01 g (97%) 6,7-Dimethoxyisochroman-1-on vom Schmp. 139–140°C (Lit.¹²⁾ 139–140°C). Die wäßrigen Phasen werden mit 20proz. NaOH alkalisch gemacht und 3 x mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Trocknen und Eindampfen der vereinigten org. Phasen liefert 0.30 g (49%) 2-Phenylethylamin bzw. 0.37 g (46%) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-

Tab. 1: Ausbeuten, Schmelzpunkte, Elementaranalysen, IR- und UV-Daten der Imidlactone 2 und ihrer Salze

Produkt	Ausb. [g] (% d.Th.)	Schmp. [°C] (Lösungsmittel)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse				IR [KBr] [cm ⁻¹]		UV λ _{max} [nm] (lg ε)	
				Ber.	C	H	Hal	N	C=N		
2a	1.9 (77)	40-42 (Ethanol)	C ₁₇ H ₁₇ NO (251.3)	81.2 81.4	6.82 6.87			5.6 5.5	1645	251 (4.13)	~300(sh) (3.02)
2a·HBr	2.7 (71)	148 (Methanol/Essig- säureethylester)	C ₁₇ H ₁₇ NO·HBr (332.2)	61.5 61.5	5.46 5.46		24.1 24.1	4.2 4.1	1640	~253 (4.17)	~287(sh) (3.57) ~303(sh) (3.24)
2b	2.1 (75)	72-74 (Ethanol)	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ (281.4)	76.8 76.7	6.81 6.80			5.0 4.9	1650	223 (4.17)	~274(sh) (3.68) ~281(sh) (3.53)
2b·HBr	2.6 (72)	136 (Ethanol/Essig- säureethylester)	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ ·HBr (362.3)	59.7 59.5	5.56 5.59		22.1 22.0	3.9 3.8	1650	224 (4.12)	255 (4.13) 284(sh) (3.62)
2c	2.2 (71)	58-60 (Ethanol)	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ (311.4)	73.3 73.2	6.79 6.78			4.5 4.4	1655	233 (4.17)	~251(sh) (4.05) ~276(sh) (3.75) ~284(sh) (3.58)
2c·HCl	2.1 (60)	133-135 ^{a)} (Acetonitril/ Diethylether)	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ ·HCl (347.8)	65.6 65.2	6.38 6.33		10.2 10.3	4.0 4.1	1655	232 (4.12)	254 (4.15) ~283(sh) (3.69) ~300(sh) (3.12)
2c·HBr	2.9 (74)	149 (Ethanol/Essig- säureethylester)	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ ·HBr (392.3)	58.2 58.1	5.65 5.70		20.4 20.3	3.6 3.5	1670	233 (4.11)	254 (4.13) ~284(sh) (3.65) ~300(sh) (3.08)
2d	1.5 (79)	94-96 (Ethanol)	C ₂₁ H ₂₅ NO ₃ (371.4)	67.9 67.8	6.78 6.70			3.8 3.7	1640	222 (4.33)	265 (4.22) 287(sh) (3.93) 299 (3.83) 309(sh)
2d·HCl ¹²⁾	3.3 (81)	164-166 (Ethanol)	C ₂₁ H ₂₅ NO ₃ ·HCl (407.9)	61.8 61.7	6.43 6.50		8.7 8.9	3.4 3.4	1640	228 (4.23)	266 (4.23) 288(sh) (3.90) 298 (3.86) 310(sh) (3.80)
2d·HBr	3.2 (70)	193-196 (Ethanol/Essig- säureethylester)	C ₂₁ H ₂₅ NO ₃ ·HBr (452.3)	55.8 55.6	5.79 5.68		17.7 17.8	3.1 3.1	1640	~231(sh) (4.29)	~265 (4.14) 285(sh) (4.05) 306 (3.93) ~325(sh) (3.66)

a) bei schnellem Erhitzen auf der Kofler-Bank; bei normalem Erhitzen auf dem Heiztisch-Mikroskop 115-120°; beim Liegen auf der Kofler-Bank bei 120° Schmelzen innerhalb 10 min unter Zersetzung zu 5c.

Tab. 2: ^1H -NMR-Daten der Imidlactone 2 und ihrer Salze: δ [ppm]^{a)} (Multiplizität; Kopplungskonstante(n) [Hz])

Produkt	$\text{NH}^{\oplus\text{b}}$	ArH: H an C...			-CH ₂ -O-	CH ₃ O- (s)	-CH ₂ -N= bzw. -CH ₂ -N= $\oplus$	2 x Ar-CH ₂ -
2a		8.13: 8(dd; 7/3), 9.00: 8(dd; 7/2),	7.4-7.0: 5 6 7(m), 7.75-7.1: 5 6 7(m),	7.28: 2'-6'(s) 7.23: 2'-6'(s)	4.21(t; 6) 4.40(t; 6)		3.65(dd; 8/3) 3.97(t ⁺ ; 7)	3.1-2.7(k) 3.55-2.85(k)
2b		8.14: 8(dd; 6/3), 8.98: 8(dd; 7/3),	7.8-7.15: 5 6 7(m), 7.75-7.35: 5 6 7(m),	7.25: 2'6'(dd; 8/2), 7.20: 2'6'(d ⁺ ; 8),	4.23(t; 6) 4.47(t; 6)	3.80 3.77	3.65(dd; 7/3) 4.15-3.7(verd)	3.05-2.65(k) 3.35-2.9(k)
2c		8.15: 8(dd; 7/3), 9.08: 8(dd; 7/2),	7.5-7.0: 5 6 7(m), 7.75-7.5: 5 6(m), 7.5-7.2: 7(m),	6.84: 2'5'6'(s,v) 6.82: 2'5'6'(s)	4.23(t; 6) 4.43(t; 6)	3.89 3.82	3.68(dd; 7/2) 4.1-3.7(verd)	3.1-2.7(k) 3.3-2.8(k)
2c·HBr	14.0(v)	9.03: 8(dd; 7/2),	7.8-7.5: 5 6(m), 7.5-7.2: 7(m),	6.80: 2'5'6'(s,v)	4.47(t; 6)	3.81	4.2-3.65(verd)	3.35-2.85(k)
2d		7.71: 8(s), 8.52: 8(s),	6.56: 5(s), 6.78: 5(s),	6.75: 2'5'6'(s) 6.88: 2'5'6'(s)	4.21(t ⁺ ; 6) 4.42(t ⁺ ; 6)	3.94 4.25	3.8-3.5(verd) 4.0-3.6(verd)	3.0-2.7(k) 3.4-2.7(k)
2d·HBr	12.9(v)	8.52: 8(s),	6.75: 5 2'5'6'(v)		4.37(t ⁺ ; 6)	4.20	4.2-3.6(verd)	3.4-2.8(k)

^{a)} in CDCl₃; die Intensitäten entsprechen den vorgeschlagenen Zuordnungen. v = verbreitetes, br = breites Signal, ⁺ = durch sekundäre Aufspaltung verbreitert, k = komplexe Signalgruppe, verd = teilweise verdeckt.

^{b)} mit D₂O austauschbar.

Tab. 3: Ausbeuten, Schmelzpunkte, Elementaranalysen, IR- und UV-Daten der Aminoalkohole 3 und ihrer Hydrochloride

Produkt	Ausb. [g] (% d.Th.)	Schmp. [°C] (Lösungs- mittel)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse				IR (KBr) [cm ⁻¹]		UV λ _{max} [nm] (lg ε)	
				Ber.	C	H	Cl	N	OH, NH		
				Gef.							
3a	0.92 (72)	46-47 (Petrolether 40/60°)	C ₁₇ H ₂₁ NO (255.4)		80.0	8.29		5.5	3240 3065 3020	245(sh) (2.52)	257 (2.67)
					79.8	8.26		5.4		252(sh) (2.61)	264(sh) (2.54)
3a·HCl	2.0 (68)	154-156 (Ethanol)	C ₁₇ H ₂₁ NO·HCl (291.8)		70.0	7.60	12.2	4.8	3070 2750 2440	~245(sh) (2.45)	258 (2.65)
					70.0	7.61	12.2	4.7		~249 (2.49)	263 (2.65)
3b	1.1 (78)	/. ^{a)}	C ₁₈ H ₂₃ NO ₂ (285.4)		75.8	8.12		4.9	3300 3060 3010 ^{b)}	~220(sh) (3.76)	275 (3.44)
					75.6	8.18		4.9		~268(sh) (3.39)	281 (3.36)
3b·HCl	2.3 (72)	183-185 (Ethanol)	C ₁₈ H ₂₃ NO ₂ · HCl (321.8)		67.2	7.52	11.0	4.4	3090 2740 2440	~222(sh) (4.10)	~271(sh) (3.20)
					67.2	7.50	11.0	4.3		~265(sh) (3.12)	276 (3.21)
3c	1.2 (78)	53-55 (Petrolether 40/60°)	C ₁₉ H ₂₅ NO ₃ (315.4)		72.4	7.99		4.4	3250 3060	~228(sh) (3.95)	~284(sh) (3.37)
					72.4	8.03		4.4		~269(sh) (3.38)	278 (3.46)
3c·HCl	2.7 (76)	147-149 (Ethanol)	C ₁₉ H ₂₅ NO ₃ · HCl (351.9)		64.9	7.45	10.1	4.0	3090 2750 2430	~270(2h) (3.93)	~285(sh) (3.34)
					64.8	7.48	10.1	4.0		~270(2h) (3.93)	279 (3.45)
3d ¹²⁾	1.5 (80)	114-115 (Ethanol)	C ₂₁ H ₂₉ NO ₅ (375.5)		67.2	7.78		3.7	3270	216(sh) (4.03)	282 (3.72)
					67.2	7.72		3.9		232 (4.16)	
3d·HCl ¹²⁾	3.4 (83)	196-198 (Ethanol)	C ₂₁ H ₂₉ NO ₅ · HCl (411.9)		61.2	7.34	8.6	3.4	3140 2750 2440	217(sh) (4.15)	281 (3.90)
					61.4	7.36	8.4	3.5		234 (4.32)	

a) Sdp. s. Text.

b) (Film).

Tab. 4: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Aminoalkohole **3** und ihrer Hydrochloride: δ [ppm]^{a)} (Multiplizität; Kopplungskonstante (n) [Hz])

Produkt	$\text{NH}_2^{\text{a)}$	ArH: H an C...	-OH ^{b)} bzw. -OH/-NH ^{b)}	Ar-CH ₂ -NH ₂ [®] - bzw. Ar-CH ₂ -NH-	CH ₃ O- (s)	-CH ₂ -OH	Ar-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ [®] - bzw. Ar-CH ₂ -CH ₂ -NH-	Ar-CH ₂ -CH ₂ -OH
3a		7.4-7.05: 3 - 6, 2' - 6'(m)	3.9-3.6(verd)	3.69(s)		3.83(t; 5.5)	2.95-2.7(m)	2.89(t; 5.5)
3a-HCl	8.8-7.9(br)	7.4-7.0: 3 - 6, 2' - 6'(m)	4.0-3.7(verd)	4.03(s)		3.82(t; 5.5)	3.15-2.85(m)	2.77(t; 5.5)
3b		7.4-7.05: 3 - 6(m), 7.18: 2'6'(dd, verd; 9/2), 6.82: 3'5'(dd; 9/2)	4.0-3.6(verd)	4.0-3.6(verd)	3.78	3.87(t; 5.5)	3.1-2.7(m)	2.87(t; 6)
3b-HCl	9.7(v)	7.5-7.15: 3 - 6(m), 7.12: 2'6'(d ⁺ ; 8), 6.77: 3'5'(d ⁺ ; 8)	4.0-3.7(verd)	4.06 ^{c)}	3.73	3.85(t ⁺ ; 5.5)	3.1-2.8(m)	2.77(t; 5.5)
3c		7.35-7.05: 3 - 6(m), 6.73: 2'5'6'(s)	4.1-3.7(verd)	3.68(s)	3.85	3.83(t ⁺ ; 6)	3.0-2.7(m)	2.87(t ⁺ ; 6)
3c-HCl	9.3-7.9(br)	7.5-7.1: 3 - 6(m), 6.70: 2'5'6'(s)	4.1-3.7(verd)	4.05(s)	3.81	4.1-3.7(verd)	3.2-2.9(m)	2.77(t ⁺ ; 5.5)
3d		6.8-6.6(6.72): 3 oder 6, 2'5'6'(mc), 6.60: 6 oder 3(s)	3.9-3.75(verd)	3.9-3.75(verd)	3.82	3.75-3.6(m)	2.9-2.65(m)	2.78(t ⁺ ; 6)
3d-HCl	9.3-8.0(br)	7.07: 3 oder 6(s), 6.73: 2'5'6'(s,v), 6.50: 6 oder 3(s)	4.2-3.7(verd)	3.67(s)	3.95 3.89 3.86	4.2-3.7(verd)	3.2-2.8(m)	2.9-2.6(verd)

a) in CDCl₃; die Intensitäten entsprechen den vorgeschlagenen Zuordnungen. v = verbreitertes, br = breites Signal, + = durch sekundäre Aufspaltung verbreitert, k = komplexe Signalgruppe, verd = teilweise verdeckt.

b) mit D₂O austauschbar.

c) v, mit D₂O s.

Tab. 5: Ausbeuten, Schmelzpunkte, Elementaranalysen, IR- und UV-Daten der Chloramide **5**

Produkt	Ausbeute [g] (%)	Schmp. [°C] (Lösungsmittel)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse				IR (KBr) [cm ⁻¹]		UV λ _{max} [nm] (lg ε)				
				Ber.	C	H	Cl	N	C=O	OH, NH				
5a	1.90 (66)	110-111 (Cyclohexan)	C ₁₇ H ₁₈ ClNO (287.8)	71.0 70.8	6.30 6.35	12.3 12.2	4.9 4.9	3295 3020	1630	~215(sh) 4.13	254(sh) 3.05	261(sh) 2.93	266(sh) 2.89	273(sh) 2.63
5b	2.16 (68)	123-124 (Cyclohexan)	C ₁₈ H ₂₀ ClNO ₂ (317.8)	68.0 68.0	6.34 6.30	11.1 11.0	4.4 4.4	3300 3040	1635	224 (4.25)	~276 (3.33)	283(sh) (3.21)		
5c	2.50 (72)	112-113 (Methanol)	C ₁₉ H ₂₂ ClNO ₃ (347.8)	65.6 65.4	6.38 6.37	10.2 10.1	4.0 4.0	3310 3060	1630	~224(sh) (4.19)	275 (3.50)	~284(sh) (3.39)		

Tab. 6: ¹H-NMR-Daten der Chloramide **5**: δ [ppm]^{a)} (Multiplizität; Kopplungskonstante [Hz])

Produkt	ArH: H an C-...	-NH- ^{b)}	-CH ₂ -N< -CH ₂ -Cl	CH ₃ O-	2 x Ar-CH ₂ -
5a	7.33: 3-6, 2'-6'(s),	6.0(s,v)	4.0-3.55(k)		3.35-2.8(k)
5b	7.1-7.3: 3-6(m), 7.17: 2'6'(d; 9), 6.84: 3'5'(d; 9)	5.9(s,v)	3.95-3.45(k)	3.80(s)	3.35-2.7(k)
5c	7.1-7.35: 3-6(m), 6.72: 2'5'6'(s,v)	5.95(s,v)	4.0-3.5(k)	3.83(s)	3.3-2.7(k)

^{a)} in CDCl₃; die Intensitäten entsprechen den vorgeschlagenen Zuordnungen. v= verbreitert, k = komplexe Signalgruppe.

^{b)} mit CF₃COOD austauschbar.

ethylamin als gelbliche Öle. Zur Identifizierung werden die Amine in Pyridin gelöst und mit 4-Nitrobenzoylchlorid in Tetrahydrofuran in N-(2-Phenylethyl)-4-nitrobenzamid (Schmp. 146°C, Lit.¹⁴⁾ 144-145°C) bzw. N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-4-nitrobenzamid (Schmp. 149°C, Lit.¹⁵⁾ 149°C) überführt.

Literatur

1. Mitt.: W. Meise und B. Südkamp, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1210 (1987).
2. Teilweise aus der Dissertation H.-J. Mika, Bonn 1980.
3. W. Meise und H.-L. Müller, Synthesis 1976, 719.
4. H.-J. Mika und W. Meise, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 168 (1985).
5. C.-L. Mao, I.T. Barnish und C.R. Hauser, J. Heterocycl. Chem. 6, 83 (1969).
6. D.M. Bailey und C.G. DeGrazia, J. Org. Chem. 35, 4088 (1970).
7. J. Lehmann und U. Pohl, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 145 (1988).
8. S. Gabriel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 2224 (1887); S. Gabriel und W. Landsberger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31, 2732 (1898); C.J.M. Stirling, J. Chem. Soc. 1960, 255.
9. D.G. Neilson in: S. Patai (Hrsg.), The Chemistry of Amidines and Imidates, S. 414, John Wiley & Sons Inc., London 1975.
10. J.W. Schulenberg und S. Archer, Org. Reactions 14, 1 (1965).
11. In den entsprechenden Formelbildern **5a,b** und **6** der Lit.⁴⁾ ist jeweils eine Aromaten-C-Bindung zuviel gezeichnet.
12. Dissertation H.-L. Müller, Bonn 1976.
13. D.W. Brown, S.F. Dyke, M. Sainsbury und W.G.D. Lugton, Tetrahedron 26, 4985 (1970).
14. V.G. Vinokurov, V.S. Troitskaya und V.A. Zagorevskii, Zh. Obshsh. Khim. 31, 2991 (1961); C. A. 56, 15473b (1961).
15. S. Rajagopalan und K. Ganapathi, Proc. Ind. Acad. Sci. 15A, 432 (1942); C. A. 37, 1124⁸ (1942).

[Ph 526]