

Literatur

- 1 Dissertation *B. Grimm*, F. U. Berlin 1978.
- 2 H. Möhrle und B. Grimm, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **319**, 835 (1986).
- 3 W. Schneider und B. Müller, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **615**, 34 (1958).
- 4 R. N. Gupta und I. D. Spenser, *Can. J. Chem.* **40**, 2049 (1962).
- 5 R. A. Abramovitch und D. Shapiro, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4589.
- 6 H. T. Clarke, H. B. Gillespie und S. Z. Weisshaus, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 4571 (1933).
- 7 G. G. Kleinspehn, J. A. Jung und S. A. Studniarz, *J. Org. Chem.* **32**, 460 (1967).
- 8 A. J. Durbetaki und C. Miles, 148th National Meeting of the Am. Chem. Soc., Chicago, Ill. Aug.-Sept. 1964, Abstr. A 47.
- 9 Schnekenburger, *Fresenius Z. Anal. Chem.* **263**, 23 (1973).
- 10 Dissertation *P. Schillings*, Düsseldorf 1984.

[Ph 160]

Kurzmitteilungen*Arch. Pharm. (Weinheim)* **319**, 1049-1052 (1986)**1,3-Dipolare Cycloaddition zum chemischen Nachweis der Enaminzwischenstufe in der Ring-Ketten-Isomerie von Aminoketonen****1,3-Dipolar Cycloaddition as Chemical Proof of Enamine Intermediates in the Ring-Chain Isomerism of Aminoketones**

Hans Möhrle* und Heinz Dwuletzki

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, 4000 Düsseldorf 1
Eingegangen am 2. Mai 1986

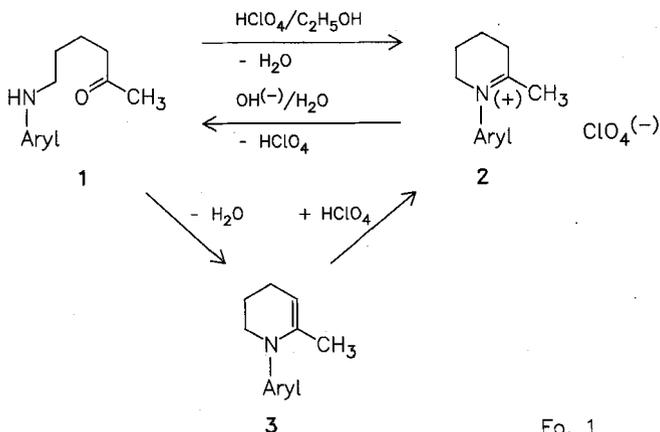
Wie wir bereits früher berichteten¹⁾, können δ -Aminoketone **1** mit Perchlorsäure reversibel in die cyclischen 1-Aryl-3.4.5.6-tetrahydropyridiniumsalze **2** überführt werden.

Da je nach Reihenfolge und Menge der Zugabe der Reaktanden eine Enaminbildung von vornherein nicht auszuschließen war, andererseits aber eine NMR-Untersuchung keine Anhaltspunkte für die Anwesenheit von **3** ergab, wurde versucht, den Nachweis einer grundsätzlichen Existenz von **3** zu erbringen.

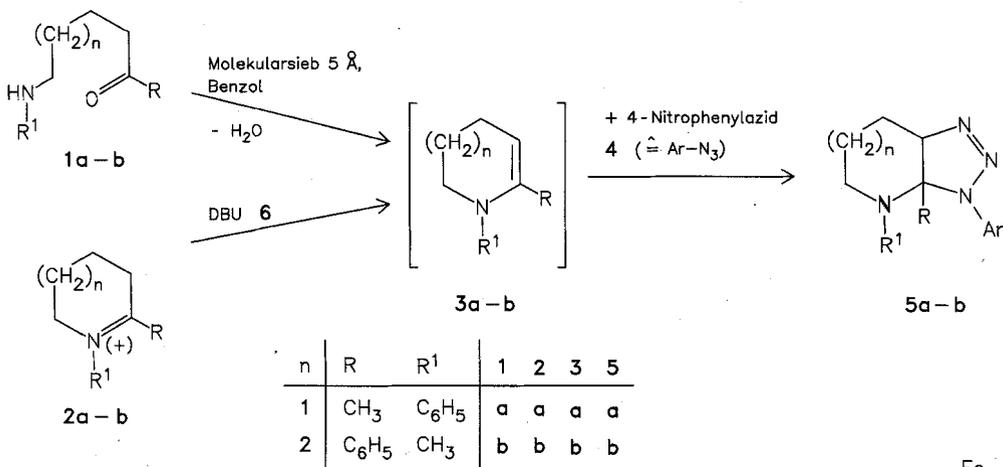
Unter Ausnutzung der hohen 1,3-dipolaren Reaktivität von 4-Nitro-phenylazid (**4**) gelingt das auf zwei unterschiedlichen Wegen.

Durch Zusatz von Molekularsieb (5Å) zur benzolischen Lösung der Aminoketone **1a, b** wird die Cyclisierung zu den Enaminen **3a, b** erzwungen, die IR-spektroskopisch verfolgt werden kann (vgl. Abb. 1). Nach ca. 5 Std. ist sowohl die NH-Valenzschwin-

gung (**1a**: 3395 cm^{-1}) als auch die Carbonyl-Valenzschwingung (**1a**: 1700 cm^{-1}) völlig verschwunden. Hierfür tritt die schwache Enamin-Deformationsschwingung (**3a**: 1655 cm^{-1}) auf.



Fo. 1



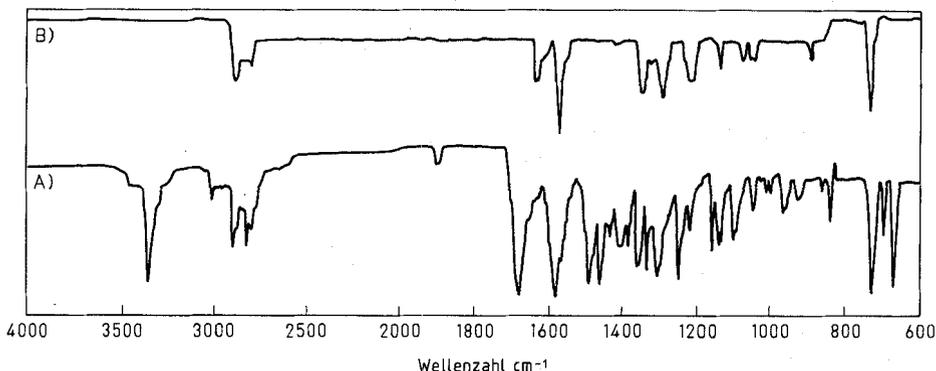
Fo. 2

Mittels **4** werden aus dieser Lösung in guten Ausbeuten problemlos die Triazoline **5a, b** erhalten.

Ausgehend von den Iminiums Salzen **2a, b** führt stöchiometrische Zugabe von DBU (**6**) im wasserfreien Milieu ebenfalls zur Bildung von **3a, b**, was durch gleichartige 1,3-dipolare Cycloaddition nachgewiesen wurde.

Die von uns vorgestellte Reaktionsfolge, die zur Synthese kondensierter, neuer Triazoline **5a, b** führt, ist ein Beispiel für das außerordentlich hohe Reaktionsvermögen von **4** gegenüber verschiedenartigen Enaminstrukturen, über das wir noch berichten werden²⁾.

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

**Abb. 1:**

IR-Spektrum einer Lösung von 6-Anilino-hexan-2-on (**1a**) (Benzol/Benzol)

A) ohne Molekularsieb

B) mit Molekularsieb nach 4 Std.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström, unkorrt.; IR: Perkin-Elmer-177; NMR: Varian CFT-20, int. Standard TMS; MS: Finnigan 3500, 70 eV. Ausgangsverbindungen **1a-b** und **2a-b** nach Lit.^{2, 3}.

*In-situ-Kondensation der ω -Aminoketone **1a-b** zu den Enaminen **3a-b** und Bildung der Triazoline **5a-b***

5 mmol **1a-b** werden in 100 ml absol. Benzol oder CHCl_3 gelöst und mit 5 g Molekularsieb 5 Å (Merck 5705, Perlform 2 mm) versetzt. Nach ca. 5 h Stehen bei RT ist im IR-Spektrum die Carbonylbande des Ketons nicht mehr nachweisbar (vgl. Abb. 1). Wird als Lösungsmittel CHCl_3 benutzt, kann ohne Entfernen des Molekularsiebes frisch sublimiertes 4-Nitrophenylazid (**4**) zugesetzt werden (10 mmol), da alle Reaktionspartner gelöst bleiben. Bei Verwendung von Benzol wird erst vom Molekularsieb dekantiert und dann **4** zugesetzt. Nach Rühren über Nacht fallen die Benzol-unlöslichen Addukte **5a-b** an.

*3a-Methyl-3-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin (**5a**)*

Mit 6-Anilino-hexan-2-on (**1a**) fallen nach obigem Verfahren 0.91 g (54 % d. Th.) braune Flocken vom Schmp. 98° an. Die thermische Labilität erlaubt nur Umfällen der Substanz aus ca. 50° warmem Diisopropylether.

IR (KBr): 1630, 1600 (s, vs), Aromat; 1505–1470 cm^{-1} (s, broad), $-\text{NO}_2$ konjugiert. MS (100°), m/z (rel. Int.%) = 309 (0.1; $\text{M}^+ - \text{N}_2$), 173 (100), 172 (99), 118 (35), 104 (23), 77 (60). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.22–8.0 (m, 2H, arom.); 6.71–6.50 (m, 2H, arom.), 7.40–6.90 (m, 5H, 4- C_6H_5), 4.35 (t, 1H, 7a-H), 3.65–3.52 (t, 1H, 5- H_a), 3.15–2.94 (t, 1H, 5- H_b), 2.82–1.65 (m, 4H, 6- H_2 und 7- H_2), 1.76 (s, 3H, 3a- CH_3). $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ (337.4) Ber.: C 64.1 H 5.68 N 20.8 Gef.: C 63.5 H 5.68 N 20.4.

*4-Methyl-3-(4-nitrophenyl)-3a-phenyl-3a,5,6,7,8,8a-hexahydro[1,2,3]triazolo[4,5-b]azepin (**5b**)*

Mit 5-Methylaminopentyl-phenyl-keton (**1b**) werden 0.84 g (48 % d. Th.) braun-gelbe Nadeln vom Schmp. 144° (Methanol) erhalten. IR (KBr): 1605–1585 (vs, broad), Aromat; 1510, 1490 cm^{-1} (vs, broad), $-\text{NO}_2$ konjugiert. MS (160°), m/z (rel. Int.%) = 323 (0.1; $\text{M}^+ - \text{N}_2$), 187 (100), 186 (54), 172 (30), 158 (24). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.18–8.06 (m, 2H, arom.), 7.67–7.47 (m, 2H, arom.), 7.45–7.33 (m, 5H, 3a- C_6H_5), 4.38/4.36/4.30/4.27 (dd, 1H, 8a-H), 2.52 (s, 3H, N- CH_3), 2.58–2.16 (m,

4H, 5-H₂ und 8-H₂), 1.77–1.55 (m, 4H, 6-H₂ und 7-H₂). C₁₉H₂₁N₃O₂ (351.4) Ber.: C 64.9 H 6.02 N 19.9 Gef.: C 65.0 H 6.06 N 20.1.

Bildung der Triazolone 5a–b nach Freisetzung der Enamine 3a–b aus den Iminiumsalzen 2a–b

Äquimolare Mengen der Iminiumsalze 2-Methyl-1-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridiniumperchlorat (**2a**) bzw. 1-Methyl-7-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepinium-perchlorat (**2b**) und 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en (**6**) werden in absol. CHCl₃ unter Zusatz von 4-Nitrophenylazid (**4**) über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung erbringt **5a** (25 % d. Th.) bzw. **5b** (14 % d. Th.).

Literatur

- 1 H. Möhrle und H. Dwuletzki, Z. Naturforsch., im Druck
- 2 Dissertation H. Dwuletzki, Universität Düsseldorf 1985
- 3 W. Carruthers und R. A. W. Johnstone, J. Chem. Soc. 1965, 1653.

[KPh 404]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 1052–1054 (1986)

Gaschromatographische Bestimmung und Enantiomerentrennung von Ifosfamid sowie der Metaboliten 2- und 3-Deschloroethylifosfamid

Gas-Chromatographic Determination and Enantiomer Separation of Ifosfamide and Its Metabolites 2- and 3-De(chloroethyl)ifosfamide.

Gottfried Blaschke* und Ulrike Koch

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westf. Wilhelms-Universität, Hittorfstr. 58–62,
D-4400 Münster
Eingegangen am 20. Mai 1986

Für das Zytostatikum Ifosfamid (**1**), Holoxan^R, sind gaschromatographische Bestimmungen bekannt, die aber z. T. eine vorherige Derivatisierung erfordern^{1,2}. Für die Metaboliten 2- und 3-Deschloroethylifosfamid (**2** bzw. **3**) sind solche Bestimmungen bisher nicht beschrieben.

Durch Kapillargaschromatographie an der kovalent gebundenen OV 1701-Phase ist eine direkte quantitative Bestimmung sowohl des Ifosfamids als auch seiner o. a. Metaboliten nebeneinander möglich. Abb. 1 zeigt das GC einer Mischung von **1–3** zusammen mit Isofamchlorid (**4**) als inneren Standard. Die Standardabweichung liegt bei jeweils 9 Bestimmungen zwischen 4 und 9 %.

0365-6233/86/1111-1052 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986