

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufsp. im off-reson.	Art des C-Atoms (s. 1c)
7	112,6	d	} aromat. u. olefinisch
8	111,1	d	
9	56,9	t	
10	55,0	t	alicycl. CH ₂
11	51,0	t	alicycl. CH ₂
12	39,9	d	alicycl. CH
13	36,6	s	quart. aliph.
14	35,8	t	alicycl. CH ₂
15	31,5	q	angul.-CH ₃
16	25,3	q	=C-CH ₃
17	23,7	t	alicycl. CH ₂
18	21,0	t	alicycl. CH ₂
19	17,6	q	=C-CH ₃

C₁₉H₂₇NO (285,4) Ber.: C 79,9 H 9,53 N 4,9; Gef.: C 79,5 H 9,46 N 4,8. – Hydrochlorid: Schmp. 175–178° (Ethanol/Ether).

Literatur

1. Mitt.: E. Reimann, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 772 (1979).
2. E. Reimann, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 163.
3. R. Köster, A. Bußmann und G. Schroth, Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 2150. [Ph 392]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 032–040 (1982)

Homobenzoisochinuclidine, 1. Mitt.

Woldemar Schneider* und Ulrich Quast**)

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg, Hermann-Herder-Str. 9, 7800 Freiburg
Eingegangen am 20. Februar 1981

Als Zugang zum Homobenzoisochinuclidin-System (6,7-Benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonen) wird die Synthese der Lactame **5** und **7** beschrieben. Beide weisen eine hohe Amidmesomeriefähigkeit auf, wie die IR-Daten zeigen. Deshalb scheitert auch die Umsetzung von **7** mit lithiumorganischen Verbindungen.

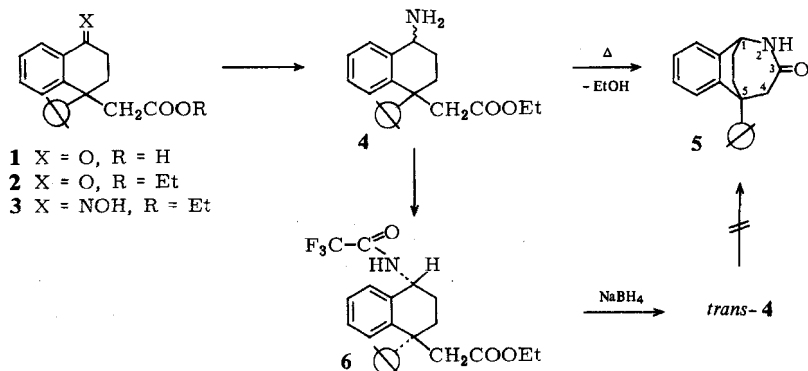
Homobenzoisoquinuclidines, I

As an approach to the homobenzoisoquinuclidine system (6,7-benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonene) the synthesis of the lactames **5** and **7** is described. The IR data of both products show a high capacity of amid mesomerism. For this reason reactions of **7** with lithiumorganic compounds fail.

Benzanellierte Azabicyclen haben als Abwandlungen der Benzomorphanstruktur¹⁾ häufig morphinagonistische oder morphinantagonistische Wirkung gezeigt²⁾.

Zu einem solchen, bisher nicht untersuchten System, einem Homologen des Benzoisochinuclidins^{3,4)} wurden von uns Synthesezugänge erarbeitet. Erfolgreich war der Aufbau des Lactams **5** durch intramolekularen Ringschluß aus dem Aminoester **4**. Die insgesamt 8-stufige Reaktionsfolge baute auf einer bekannten Synthese der Ketosäure **1**⁵⁾ auf, die von der Gesamtausbeute her noch verbessert werden konnte⁶⁾. Die Hydrierung des Oxims **3** mit Raney-Nickel führte zu einem Gemisch aus 64 % des *cis*-Aminoesters **4** und 36 % *trans*-**4**.

Die Bestimmung des *cis/trans*-Verhältnisses erfolgte durch Integralmessung an den Signalen der Carboethoxymethylengruppe im ¹H-NMR-Spektrum. Die Zuordnung konnte durch Trifluoracetylierung der Aminogruppe, die nur bei *trans*-**4** stattfindet, getroffen werden. Die Abspaltung dieser Acylgruppe aus **6** lieferte nicht cyclisierendes *trans*-**4** zurück.

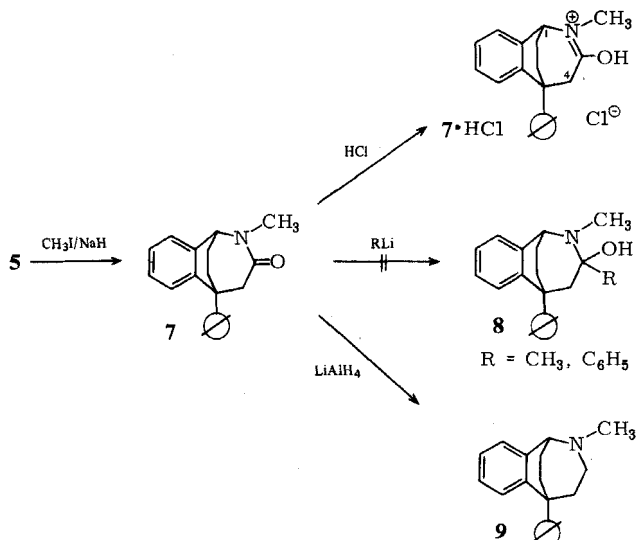


Aus dem Aminoestergemisch **4** wurde der *cis*-Anteil thermisch zum Lactam **5** cyclisiert und dieses durch Etherbehandlung vom löslichen Reaktionsgemisch abgetrennt. Die Alkylierung zum tertiären Lactam **7** erfolgte mit Methyljodid und Natriumhydrid.

Die außerordentlich niedrigen Wellenzahlen der Lactamcarbonylbande von **5** und **7** im IR-Spektrum (**5**: 1640 cm⁻¹, **7**: 1616 cm⁻¹ in CHCl₃) deuten auf eine ausgeprägte Mesomeriefähigkeit der Amidgruppe hin.

Mit Chlorwasserstoff konnte von **7** ein stabiles kristallines Salz gefällt werden. Die unverändert tiefe Lage der „Lactamcarbonylbande“ zeigt an, daß die Protonierung am Sauerstoff erfolgte⁷⁾. Gestützt wird diese Annahme durch das ¹H-NMR-Spektrum des Salzes **7**·HCl. Das acide Proton erzeugt in DMSO ein scharfes Singulett bei 8,95 ppm. Am Stickstoff befindlich müßte dieses Proton durch Kopplung mit dem benachbarten Brückenkopfproton zumindest ein verbreitertes Signal liefern (bei **5** ist für das N-H ein Dublett mit J = 7 Hz sichtbar). (Formel s. Seite 34)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen bicyclischer Carbinolbasen in der Arbeitsgruppe Schneider⁸⁾ wurde versucht, **7** durch lithiumorganische Verbindungen zum α-Carbinolamin **8** zu reduzieren und dessen Stabilisierungsprodukte zu erhalten. Diese üblicherweise erfolgreiche Umsetzung versagte jedoch bei **7** sowohl mit Methylolithium als auch mit Phenyllithium.



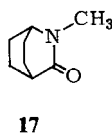
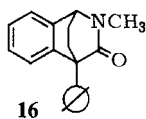
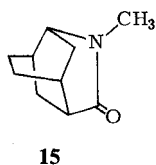
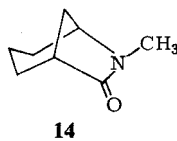
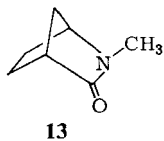
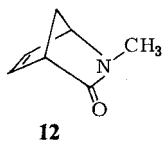
Um die Abhängigkeit der Lactamcarbonylaktivität gegenüber metallorganischen Nukleophilen von der Mesomeriefähigkeit deutlich zu machen, wurden sieben N-Methylactame aus der Arbeitsgruppe Schneider (7, 12–17) verglichen. Die Anordnung dieser einen weiten Bereich an sterisch induzierter Mesomeriebehinderung umfassenden Lactame ($\text{C}=\text{O}$ -Banden von $1616\text{--}1710\text{ cm}^{-1}$) geschah nach fallenden Wellenzahlen ihrer $\text{C}=\text{O}$ -Banden im IR-Spektrum (Tab. 1). Dabei zeigte sich eine schrittweise Abnahme der Reaktivität mit unterschiedlich nukleophilen Grignard-Reagenzien und lithiumorganischen Verbindungen.

Tab. 1: Reaktivität bicyclischer Lactame gegenüber metallorganischen Verbindungen

Lactam	Ref.	$\text{C}=\text{O}$ -Bande (cm^{-1})	reagiert nicht mit:	reagiert mit:
12	13)	1710 Film		Ethyl-MgBr
13	13)	1700 Film		Methyl-MgI Ethyl-MgBr Benzyl-MgBr Phenyl-MgBr
14	14)	1710 i-Octan 1674 CHCl_3 1672 Film	Methyl-MgI	Phenyl-MgBr Methyl-Li n-Butyl-Li
15	15)	1680 CCl_4 1675 Film 1660 CHCl_3		Methyl-Li Benzyl-Li Phenyl-Li Pyridyl-Li

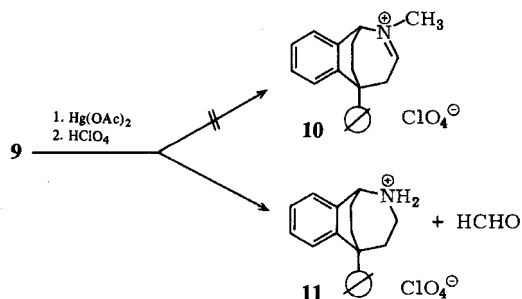
Tab. 1: Fortsetzung

Lactam	Ref.	C=O-Bande (cm ⁻¹)	reagiert <i>nicht</i> mit:	reagiert mit:
16	3,6)	1678 CCl ₄ 1664 Nujol 1660 CHCl ₃ 1658 KBr		Methyl-Li Ethyl-Li Phenyl-Li n-Butyl-Li
17	16,17)	1678 CCl ₄ 1677 i-Octan 1656 KBr 1650 CHCl ₃	Methyl-MgI Phenyl-MgBr Methyl-Li	Phenyl-Li n-Butyl-Li
7	6)	1637 CCl ₄ 1630 KBr 1616 CHCl ₃	Methyl-Li Phenyl-Li	

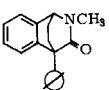


Durch andere Vergleiche (Tab. 2 und 3) ließ sich eine schon früher angedeutete⁹⁾ Eigenart überbrückter Siebenringlactame gegenüber Sechsringlactamen bestätigen:

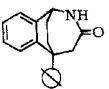
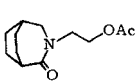
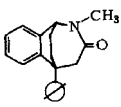
Während die Ethanoüberbrückung von Sechsringlactamen erwartungsgemäß zu einer Mesomeriebehinderung führt, erleiden Siebenringlactame in diesem Fall eine Erhöhung der Mesomeriefähigkeit, deren Ausmaß jeweils durch die Lage der Carbonylbande im IR-Spektrum angezeigt wird. Dies führen wir auf eine zur Vermeidung von Ringspannung günstige Verkürzung der C-N-Bindung mit zunehmender Mesomerie¹⁰⁾ zurück.



Tab. 2: Abnahme der Mesomeriefähigkeit bei Überbrückung, C=O-Banden [cm⁻¹]

		
Ref. 9, 16) 1673 CCl ₄ 1669 i-Octan 1656 CHCl ₃ 1652 KBr 1651 Nujol	Ref. 9, 16, 17) 1695 CCl ₄ 1684 i-Octan 1673 CHCl ₃ 1673 KBr 1673 Nujol	Ref. 3, 6) 1678 CHCl ₃ 1670 KBr 1675 Nujol
		
Ref. 17, 18) 1658 CCl ₄ 1669 CHCl ₃ 1631w	Ref. 16, 17) 1678 CCl ₄ 1682 i-Octan 1656 KBr 1649 CHCl ₃	Ref. 3, 6) 1678 CCl ₄ 1664 Nujol 1658 KBr 1660 CHCl ₃

Tab. 3: Zunahme der Mesomeriefähigkeit bei Überbrückung, C=O-Banden [cm⁻¹]

		
Ref. 9, 16) 1671 CCl ₄ 1654 KBr 1653 CHCl ₃ 1650 Nujol	Ref. 9) 1657 CCl ₄	Ref. 6) 1660 CCl ₄ 1645 KBr 1640 CHCl ₃
		
Ref. 9, 18) 1652 CCl ₄ 1646 Film 1634 CHCl ₃	Ref. 19) 1630 Film	Ref. 6) 1637 CCl ₄ 1630 KBr 1616 CHCl ₃

Mit Lithiumaluminiumhydrid ließ sich das Lactam **7** zum bicyclischen Amin **9** reduzieren.

Dieses sollte durch Quecksilber(II)-acetat nach der Methode von Knabe⁽¹¹⁾ zum cyclischen Iminiumsalz **10** oxidiert werden. Die strukturellen Voraussetzungen dazu⁽¹²⁾

schienen vorhanden zu sein: In zwei am Modell spannungsfreien Konformationen steht ein Wasserstoff am α -Kohlenstoff (C-3) *trans*planar zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs. Die erhöhte Dehydrierungstendenz an einem sekundären Kohlenstoff ließ vor einer exocyclischen eher eine endocyclische Dehydrierung erwarten. Dennoch trat im Experiment ausschließlich Seitenkettendehydrierung zum Aminsalt **11** auf. Auch andere Beispiele mit Phenylsubstitution am Brückenkopf lassen für diesen Ablauf eine Behinderung des Acetatangriffs im Falle der Dehydrierung an C-3 durch den Brückenkopfaromaten verantwortlich erscheinen.

Über die Synthese des Homobenzoisochinuclidin-Systems durch Ringerweiterung an Benzoisochinuclidinen wird in einer zweiten Mitt. berichtet werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler-Heiztischmikroskop Fa. Reichert (Wien). *IR-Spektren*: Perkin-Elmer IR 125, Beckman IR 4240. $^1\text{H-NMR}$: Varian T 60; TMS bzw. DSS als inn. Stand.

4-Oxo-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylessigsäureethylester (**2**)

10,5 g (37 mmol) **1**^{5,6)}, 30 ml (23,7 g, 516 mmol) Ethanol und 10 g p-Toluolsulfonsäure werden in 75 ml Chloroform 8 h am Wasserabscheider erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das verbleibende Öl wird mit Pentan zum Kristallisieren gebracht. *Schmp.* 60–61° (Pentan); *Ausb.* 9 g (78 %). $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (308,36) Ber. C 77,9 H 6,54 Gef. C 77,6 H 6,47. IR (KBr) 1724 (Ester-C=O), 1677 cm^{-1} (Keton-C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta(\text{ppm}) = 6,8\text{--}7,7$ (m; 8H arom.), 7,95–8,2 (m; 1H, H-5 arom.), 1,06 (t; J=7 Hz, 3H, CH_3), 3,95 (q; 2H, COOCH_2), 3,14 (s breit; 2H, CH_2COOEt), 2,1–3,2 (m; 4H, H-2,3).

4-Hydroximino-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylessigsäureethylester (**3**)

Zu einer Lösung von 1,85 g (6 mmol) **2** in 50 ml Ethanol wird bei 60° die Lösung von 1 g (14 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 1 g Natriumacetat in Wasser getropft und anschließend 2 h unter Rückfluß erhitzt. Zum abgekühlten Gemisch gibt man 100 ml Wasser und extrahiert zweimal mit Ether. Die Etherphase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. *Schmp.* 126° (Cyclohexan, Essigester); *Ausb.* 1,8 g (93 %). $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (323,37) Ber. C 74,3 H 6,55 N 4,3 Gef. C 74,1 H 6,50 N 4,3. IR (KBr): 1730 cm^{-1} (Ester-C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 6,9\text{--}7,5$ (m; 8H arom.), 7,8–8,15 (m; 1H, H-5 arom.), 1,08 (t; J=7 Hz, 3H, CH_3), 4,02 (q; 2H, COOCH_2), 3,14 (s breit; 2H, CH_2COOEt), 9,1 (s breit; OH), 1,7–3,1 (m; 4H, H-2,3).

4-Amino-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylessigsäureethylester (*cis/trans*-Gemisch) (**4**)

5 g (15,5 mmol) **3** werden in 100 ml Ethanol gelöst und nach Zusatz von 5 g frisch bereitetem Raney-Nickel in einem Heizbad von 60° unter heftigem Rühren (Magnetrührer) bei Normaldruck hydriert (31 mmol $\text{H}_2 = 694$ ml). Filtration und Entfernung des Lösungsmittels liefert das ölige *cis/trans*-Gemisch. *Rohausb.* 4,8 g (100 %). IR (Film): 3370 (NH), 1725 cm^{-1} (Ester-C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 6,8\text{--}7,7$ (m; 9H arom.), 1,62 (s breit; 2H, NH), 4,0 (m; 1H, H-4), 1,0

(t; J=7 Hz, 3H, CH₃), 3,94 (q; 2H, COOCH₂), 3,17 (s; CH₂COOEt *trans*), 3,26 (s; CH₂COOEt *cis*).

4-Trifluoracetyl-amino-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylessigsäureethylester (trans-Verb.) (6)

Zu einer Lösung von 900 mg (3 mmol) *cis/trans*-4 in wasserfreiem Ether wird bei 0° eine Lösung von 0,5 ml (755 mg, 3,6 mmol) Trifluoracethanhydrid in 1 ml desselben Lösungsmittels gegeben. Nach 1 h Stehen bei Raumtemp. werden die flüchtigen Anteile entfernt. Schmp. 145–146° Subl. (Essigester); Ausb. 450 mg (38 %). C₂₂H₂₂F₃NO₃ (405,40) Ber. C 65,2 H 5,47 N 3,5 Gef. C 65,1 H 5,43 N 3,5. IR(KBr): 3300 (NH), 1735 (Ester-C=O), 1690 cm⁻¹ (Amid-C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 6,9–7,45 (m; 9H arom.), 6,5 (s breit; 1H, NH), 5,3 (m; 1H, H-4), 0,99 (t; J=7 Hz, 3H, CH₃), 3,91 (q; 2H, COOCH₂), 3,18 (s breit; 2H, CH₂COOEt).

trans-4 aus trans-6

Zu einer Lösung von 400 mg (1 mmol) 6 in 5 ml wasserfreiem Ethanol werden 150 mg (4 mmol) feingepulvertes Natriumborhydrid gegeben und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Beseitigung des NaBH₄-Überschusses werden 5 ml Aceton zugegeben und weitere 15 min gerührt. Die flüchtigen Anteile werden entfernt, 10 ml Wasser zugegeben und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Ausb. 250 mg (82 %). IR (Film): ident. mit IR (Film) von *cis/trans*-4. – ¹H-NMR (CDCl₃): wie ¹H-NMR von *cis/trans*-4 aber: δ(ppm) = 3,17 (s; 2H, CH₂COOEt), 3,26 kein Signal.

5-Phenyl-6,7-benzo-2-azabicyclo[3,2,2]nonen-3-on (5)

1,5 g (4,8 mmol) *cis/trans*-4 werden in einem Heizbad auf 100–110° erhitzt. 5 fällt (entweder im öligen Ansatz oder nach Etherbehandlung) kristallin an und kann nach Zugabe von Ether abfiltriert werden. Das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit und das verbleibende Öl in das Heizbad zurückgegeben. Diese Prozedur wird an aufeinanderfolgenden Tagen zweimal wiederholt, wobei eine zunehmende Verharzung des Reaktionsgemisches festzustellen ist. Die gesammelten Lactamkristalle werden mit Ether gespült. Schmp. 238–240° (ab 200° Subl.); Ausb. 200 mg (24,5 % bez. auf den 64proz. Anteil an *cis*-4). C₁₈H₁₇NO (263,32) Ber. C 82,1 H 6,51 N 5,3 Gef. C 81,8 H 6,48 N 5,4. IR (KBr): 3350 (NH), 1645 cm⁻¹ (Lactam-C=O); (CCl₄): 3420, 1660; (CHCl₃): 3410, 1640. – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 6,9–7,6 (m; 8H arom.), 6,3–6,6 (m; 1H, H-1' arom.), 8,4 (d breit; J=7 Hz, 1H, NH), 4,34 (m; 1H, H-1), 2,95 (AB-Sign.; 2H, H-4), 2–2,5 (m; 4H, CH₂CH₂).

2-Methyl-5-phenyl-6,7-benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonen-3-on (7)

2 g (7,6 mmol) 5 und 700 mg (23 mmol) 80proz. Natriumhydrid werden in 120 ml wasserfreiem Toluol 1 h unter Rückfluß erhitzt. In die abgekühlte Suspension werden unter Rühren 8 ml (18,2 g, 128 mmol) Methyljodid getropft und anschließend 12 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Suspension wird filtriert, das Filtrat mit derselben Menge Ether verdünnt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Schmp. 185° (Methanol, Ether); Ausb. 1,4 g (67 %). C₁₉H₁₉NO (277,35) Ber. C 82,3 H 6,91 N 5,1 Gef. C 82,3 H 7,00 N 5,0. IR (KBr): 1630 cm⁻¹ (Lactam-C=O); (CCl₄): 1637; (CHCl₃): 1616. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 6,9–7,6 (m; 8H arom.), 6,3–6,6 (m; 1H, H-1' arom.), 4,32 (m; 1H, H-1), 3,18 (s; 3H, NCH₃), 3,18 (s breit; 2H, H-4), 2–2,5 (m; 4H, CH₂CH₂).

7-Hydrochlorid

Die Lösung von 200 mg (0,7 mmol) 7 in 10 ml Methanol wird mit ges. etherischer Chlorwasserstoffsäure versetzt. Bis zur beginnenden Trübung wird Ether zugegeben, und die im Tiefkühlschrank

gefällten Kristalle werden mit Ether gewaschen. Schmp. 179–180°; Ausb. 220 mg (97%). $C_{19}H_{20}NO \cdot Cl$ (313,81) Ber. C 72,7 H 6,42 N 4,5 Cl 11,3 Gef. C 72,5 H 6,47 N 4,6 Cl 11,4. IR (KBr): 1640 cm^{-1} ($C=N^{\oplus}$); (CCl_4): 1638; ($CHCl_3$): 1616. – 1H -NMR ($DMSO_{d6}$): $\delta(\text{ppm}) = 7,0\text{--}7,7$ (m; 8H arom.), 6,3–6,6 (m; 1H, H-1' arom.), 4,55 (m; 1H, H-1), 8,9 (s; 1H, OH), 3,07 (s; 3H, NCH_3), 3,04 (s breit; 2H, H-4), 2–2,5 (m; 4H, CH_2CH_2).

2-Methyl-5-phenyl-6,7-benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonen (9)

Zu einer siedenden Suspension von 1,5 g (40 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird die Lösung von 500 mg (1,8 mmol) **7** in 100 ml THF getropft und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird unter Eiskühlung durch langsame Zugabe von 1,5 ml Wasser, 3 ml 15proz. Natronlauge und weiteren 6 ml Wasser hydrolysiert. Der körnige Niederschlag wird dreimal mit siedendem Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden weitgehend eingengt, zu einem Vol. von 50 ml mit Chloroform versetzt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein gelbliches Öl. Ausb. 450 mg (95%). 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta(\text{ppm}) = 6,9\text{--}7,6$ (m; 8H arom.), 6,5–6,8 (m; 1H, H-1' arom.), 3,73 (m; 1H, H-1), 3,0 (m; 2H, H-3), 2,33 (s; 3H, NCH_3). Hydrochlorid (aus etherischer Lösung durch etherische Chlorwasserstofflösung gefällt): Schmp. 228° (Zers.), (200° Subl.). $C_{19}H_{22}N \cdot Cl$ (299,83) Ber. C 76,1 H 7,40 N 4,7 Gef. C 75,8 H 7,35 N 4,8.

5-Phenyl-6,7-benzo-2-azoniabicyclo[3.2.2]nonen-perchlorat (11)

430 mg (1,6 mmol) **9** werden in einem Gemisch von 10 ml Eisessig und 5 ml Wasser gelöst und nach Zusatz von 1,28 g (4 mmol) Quecksilber(II)-acetat und 1,5 g (4 mmol) Natrium-EDTA in 10 ml 1proz. Essigsäure 3 h auf einem 110°-Heizbad erhitzt. Nach dem Abkühlen in einem Eiswasserbad wird vom abgeschiedenen Quecksilber dekantiert, die Lösung zweimal mit Ether ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird unter Kühlen mit 8proz. Natronlauge alkalisiert und sofort mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet, weitgehend eingengt und mit 35proz. ethanolischer Perchlorsäure bis zur neutralen Reaktion versetzt. Nach Zusatz weniger Tropfen Ethanol kristallisiert das zunächst ölige Perchlorat. Schmp. 285–288° (Ethanol); Ausb. 225 mg (40%). $C_{18}H_{20}N \cdot ClO_4$ (349,80) Ber. C 61,8 H 5,76 N 4,0 Cl 10,1 Gef. C 62,1 H 5,85 N 4,1 Cl 10,0. 1H -NMR ($DMSO_{d6}/CDCl_3$): $\delta(\text{ppm}) = 7,1\text{--}7,7$ (m; 8H arom.), 6,4–6,9 (m; 1H, H-1' arom.), 4,7 (m; 1H, H-1), 3,2–4,0 (m; 2H, H-3).

Literatur

** Aus der Dissertation⁶⁾. In Auszügen vorgetragen auf der Jahrestagung der Dtsch. Pharm. Ges. in Regensburg, 26.09.1980.

- 1 D.C. Palmer und M.J. Strauss, *Chem. Rev.* 77, 1(1977).
- 2 T. Kametani und S. Shiotani, *J. Med. Chem.* 21, 1105 (1978); S. Shiotani, T. Kametani und K. Mitsunashi, ebenda 20, 310 (1977); W.K. Chang, L.A. Walter und R.I. Taber, ebenda 14, 1011 (1971); A.E. Jacobson und M. Mokotoff, ebenda 13, 7 (1970); P.H. Mazzocchi und B.C. Stahly, ebenda 22, 455 (1979); P.H. Mazzocchi und A.M. Harrison, ebenda 21, 238 (1978); M. Takeda und H. Kigita, ebenda 13, 630 (1970); S. Shiotani, T. Kametani, K. Mitsunashi, T. Nozawa, A. Kurobe und O. Futsukaichi, ebenda 19, 803 (1976); S. Shiotani, T. Kametani und K. Mitsunashi, ebenda 18, 1266 (1975).
- 3 G.N. Walker und D. Alkalay, *J. Org. Chem.* 32, 2213 (1967); G.N. Walker und D. Alkalay, ebenda 36, 491 (1971).
- 4 E.B. Sheinin, G.E. Wright, C.L. Bell und L. Bauer, *J. Heterocycl. Chem.* 5, 859 (1968); R.F. Borne, S. Law, P.W. Wirth und J.C. Murphy, *J. Pharm. Sci.* 66, 594 (1977); N.J. Mruk und H.

- Tieckelmann, *Tetrahedron Lett.* 1970, 1209; L.A. Walter, W.K. Chang, J. Kenney und I. Douvan, *J. Med. Chem.* 17, 459 (1974); Patente siehe⁶⁾.
- 5 W. Herz und G. Caple, *J. Org. Chem.* 29, 1691 (1964).
- 6 Dissertation U. Quast, Freiburg 1980.
- 7 R.B. Homer und C.D. Johnson in J. Zabicky, Ed., *The Chemistry of Amides*, S. 188 ff, Interscience Publishers, New York 1970 und dort zit. Lit.
- 8 D. Thon und W. Schneider, *Chem. Ber.* 109, 2743 (1976); D. Thon und W. Schneider, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 2094; H. Bochow und W. Schneider, *Chem. Ber.* 108, 3475 (1975); W. Schneider und G. Kromholz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 313, 487 (1980); Dissertation, H. Utz, Freiburg 1979.
- 9 H.K. Hall jr. und R. Zbinden, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 6428 (1958).
- 10 M.B. Robin, F.A. Bovey und H. Bash in J. Zabicky, Ed., *The Chemistry of Amides*, S. 2 ff, Interscience Publishers, New York 1970.
- 11 J. Knabe, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 292, 416 (1959).
- 12 N.J. Leonard und D.F. Morrow, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 371 (1958); N.J. Leonard und F.P. Hauck jr., ebenda 79, 5279 (1957); N.J. Leonard, R.W. Fulmer und A.S. Hay, ebenda 78, 3457 (1956).
- 13 Dissertation M. Walz, Freiburg, in Vorbereitung.
- 14 Dissertation J. Hoyer, Freiburg 1969.
- 15 Dissertation H.M. Utz, Freiburg 1979.
- 16 Dissertation H.J. Dechow, Freiburg 1969.
- 17 H. Pracejus, M. Kehlen, H. Kehlen und H. Matschiner, *Tetrahedron* 21, 2257 (1965).
- 18 N. Ogata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 34, 245 (1961).
- 19 W. Schneider und D. Pomorin, *Chem. Ber.* 105, 1553 (1972). [Ph 393]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 040–047 (1982)

Zur Amino- und Amidomethylierung von *N,N*-Dimethylanilin und Abkömmlingen

Horst Böhme*, Ulrich Bomke und Jean-Pierre Denis

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6,
3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 25. Februar 1981

N,N-Dimethylanilin (**4**) und *N*-Methylen-morpholiniumchlorid (**10g**) reagieren über 4-Morpholinomethyl-*N,N*-dimethylanilin (**9g**) zu 2,4-Bis(morpholinomethyl)-*N,N*-dimethylanilin (**11g**). Aus 4-Dimethylaminomethyl- oder 4-Pyrrolidinomethyl-*N,N*-dimethylanilin (**9a** bzw. **9e**) und allen eingesetzten Dialkylmethyleniminiumchloriden **10** entstehen hingegen keine zweifach im Kern aminomethylierten Produkte **11** sondern die Quartärsalze **12**.

N-Chlormethyl-benzamid (**13a**) oder *N*-Chlormethyl-*N*-methylbenzamid (**13b**) reagieren mit *N,N*-Dimethylanilin zu einem Gemisch der Monoamidomethylierungsprodukte in o- bzw. p-Stellung **14** bzw. **15** und den o,p-disubstituierten Verbindungen **16**. Mit dem phenylogenen Aminal **9a** setzen sich **13a** und **13b** nicht unter Kernsubstitution sondern zu den Quartärsalzen **17** um.