

N,N'-Diphenyl-4-amino-3-penten-2-iminiumiodid (**2a**)

Die Lösung von 17,5 g (0.1 mol) 4-Phenylamino-3-penten-2-on (**1a**) in 30 ml Methyljodid wird 24 h unter Rückfluß erhitzt, sodann wird eingengt und der gelbe Rückstand nach Waschen mit Ether aus Ethanol umkristallisiert. Gelbe, grobe Nadeln, Schmp. 176°, Ausb. 13.0 g (69 %). – IR(KBr): 3145 (NH), 1550 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$ [(CD_3) $_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 2.63 (s, 6H, 2 CH_3), 5.55 (s, 1H, HC=), 7.25 (mc, 10H, Aromaten-H), 10.9 (bs, 2H, 2NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (D_3COD , -60°): δ (ppm) = 23.41 (q, 2 CH_3), 92.00 (d, HC=) 126.21, 128.64, 130.65, 137.75, Aromaten-C), 169.92 (mc, 2C=N). – MS (70 eV): m/e = 250 (M^+ – HI, 39 %), 159 (100 %). $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{IN}_2$ (378,3) Ber. C 54.0 H 5.1 I 33.6 N 7.4 Gef. C 54.1 H 5.2 I 33.8 N 7.2.

N,N'-Dibenzyl-4-amino-3-penten-2-iminiumiodid (**2b**)

Analog **2a** aus 9.5 g (50 mmol) 4-Benzylamino-3-penten-2-on (**1b**) und 15 ml Methyljodid. Farblose, glänzende Plättchen, Schmp. 167° (Chloroform/Ether), Ausb. 9.1 g (90 %). – IR (KBr): 3200 (NH), 1550 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.45 (s, 6H, 2 CH_3), 4.21 (d, 4H, 2 CH_2), 4.84 (s, 1H, HC=), 7.0–7.3 (m, 10H, Aromaten-H), 9.0 (bs, 2H, 2NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 22.74 (q, 2 CH_3), 46.80 (t, 2 CH_2), 89.39 (d, HC=), 126.70, 127.45, 128.44, 134.40 (Aromaten-C) 167.86 (mc, 2C=N). – MS (70 eV): m/e = 278 (M^+ – HI, 4 %), 91 (100 %). $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{IN}_2$ (406.3) Ber. C 56.2 H 5.7 I 31.2 N 6.9 Gef. C 56.0 H 5.7 I 31.5 N 6.9.

Literatur

- 1 N. J. Leonard und J. A. Adamcik, J. Am. Chem. Soc. 81, 595 (1959).
- 2 A. I. Meyers, A. H. Reine und R. Gault, J. Org. Chem. 34, 698 (1969).
- 3 L. C. Dorman, Tetrahedron Lett. 1966, 459.
- 4 S. G. McGeachin, Can. J. Chem. 46, 1903, (1968).

[Ph 977]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 913–917 (1985)

Derivate der 4-Chinolylessigsäure durch Umsetzung sekundärer β -(Alkoxy-carbonyl)enamine mit Methyljodid

Horst Böhme* und Manfred Tränka

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

Eingegangen am 18. Juli 1984

Aus 3-Anilino-crotonensäuremethylester (**4a**) entsteht durch Erhitzen mit Methyljodid neben den auf anderen Wegen bereits dargestellten Verbindungen **1** und **2** 4-(2-Methyl-chinoly)essigsäuremethylesteriodid (**3**), dessen auf Grund spektroskopischer Daten erschlossene Struktur durch Röntgen-

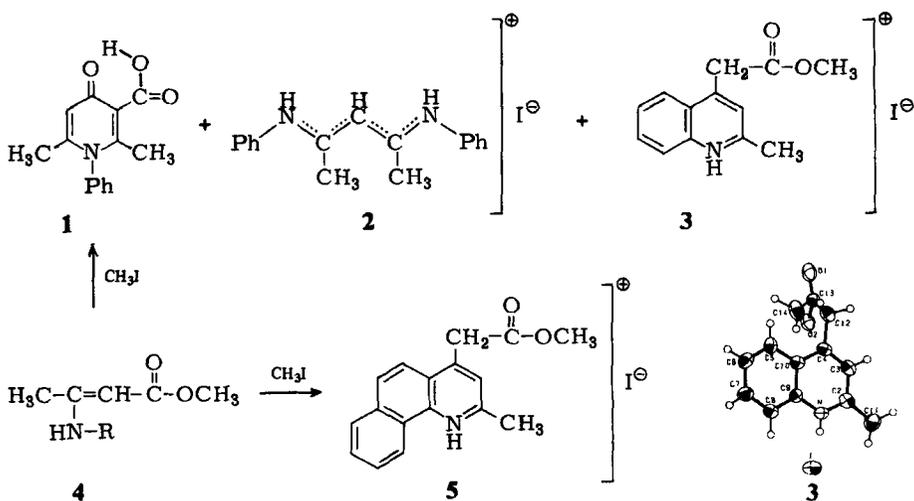
strukturanalyse gesichert wird. Aus 3-(2-Naphthylamino)crotonsäureester (**4b**) entsteht analog 4-(2-Methylbenzo[*h*]chinolyl)essigsäuremethylester-iodid (**5**).

Derivatives of 4-Quinolyacetic Acid from Secondary β -(Alkoxy-carbonyl)enamines with Methyl Iodide

Upon heating of methyl 3-anilinoacrylate (**4a**) with methyl iodide the methyl 4-(2-methylquinolyl)acetate iodide (**3**) is formed in addition to the products **1** and **2**, which were prepared previously by different reactions. The structure of **3** was established on the basis of spectroscopic and X-ray analytical data. Analogously methyl 4-(2-methyl-benzo[*h*]quinolyl)acetate iodide (**5**) is obtained from methyl 3-(2-naphthylamino)acrylate (**4b**).

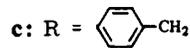
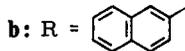
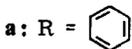
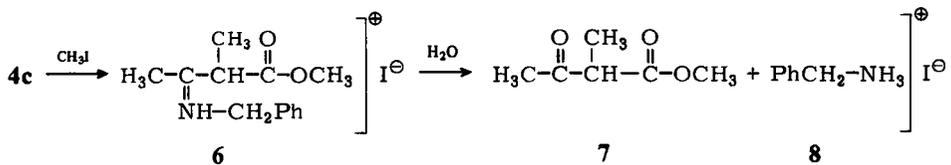
Ähnlich wie tertiäre Enaminoketone werden auch tertiäre Enaminoester durch Methyljodid in C_{α} -methylierte Iminiumsalze übergeführt¹⁾, was uns veranlaßte, entsprechende Umsetzungen mit sekundären Enaminoestern durchzuführen.

Erhitzten wir 3-Anilino-crotonsäuremethylester (**4a**) 24 Std. mit überschüssigem Methyljodid unter Rückfluß, so hinterließ nach dem Einengen des Reaktionsgemisches ein fester Rückstand, der durch fraktionierende Kristallisation in drei Komponenten aufzutrennen war. Zwei von diesen waren wasserlösliche Iodide, die dritte war eine in Wasser und Ethanol schwerlösliche Base, nach Analyse und spektroskopischen Daten die bereits 1889 unter anderen Reaktionsbedingungen erhaltene 2,6-Dimethyl-1-phenyl-4-pyridon-3-carbonsäure (**1**)²⁾; ihre Bildung erfolgt hier formal aus 2 Molekeln **4a** durch Eliminierung von Anilin und Methanol.



Elementaranalysen und Massenspektrum sprachen für die Bruttoformel $C_{13}H_{14}INO_2$. Das 1H -NMR-Spektrum war durch Singulets für zwei Methylgruppen bei $\delta = 3,00$ und $3,72$ ppm und eine Methylengruppe bei $4,60$ ppm charakterisiert neben einem Multipllett für 5 Aromatenprotonen bei $\delta = 7,9$ – $8,5$ sowie einem verbreiterten Signal für 1 NH-Proton bei $14,1$ – $14,6$ ppm. Im 1H -gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum waren neben Quadrupletts für eine Methylgruppe bei $20,87$ und eine Methoxygruppe bei $52,50$ ppm ein Triplet bei $37,51$ ppm für eine Methylengruppe zu erkennen, sowie Signale von 9 Aromatenkohlenstoffen bei $\delta = 120$ – 157 und einem Carbonylkohlenstoff bei $169,17$ ppm. Nach diesen Befunden vermuteten wir in der angefallenen Substanz das Hydroiodid des 4-(2-Methylchinolyl)essigsäuremethylesters (**3**). Um mögliche Isomere sicher auszuschließen, wurde die a. a. O. beschriebene Röntgenstrukturanalyse durchgeführt, die eindeutig der Formel **3** entsprach. Für unerlässlich hielten wir eine solche Kontrolle, da es sich bei der aus 2 Molekeln **4a** unter Verlust von Anilin und Methanol erfolgten Bildung dieser Substanz anscheinend um einen bisher nicht bekannten Weg in die Chinolinreihe handeln dürfte, abgesehen davon, daß Abkömmlinge der 4-Chinolylessigsäure relativ selten beschrieben sind. Aus dem Hydroiodid **3** haben wir über die Base und deren Protonierung mit Chlorwasserstoff auch das Hydrochlorid dargestellt, das der Prüfung auf biologische Wirksamkeit diene.

Andere, von primären aromatischen Aminen abgeleitete Enaminoester reagierten analog. Aus 3-[Naphthyl-(2-amino)-2-butensäuremethylester (**4b**) entstand beispielsweise durch Erhitzen mit Methyljodid unter Rückfluß in 38proz. Ausbeute der Benzochinolinabkömmling **5**. Demgegenüber wurde das Benzylaminderivat **4c** unter diesen Reaktionsbedingungen erwartungsgemäß ins C_α -methylierte Iminiumsalz **6** übergeführt; bei wässriger Aufarbeitung wurde damit als einziges Reaktionsprodukt 2-Methylacetessigsäuremethylester (**7**)⁴ isoliert.



Die Prüfung des 4-(2-Methyl-chinolyl)essigsäuremethylesterchlorids im bakteriologischen, mykologischen und protozoologischen Basisscreening, für deren Durchführung wir der Hoechst AG zu Dank verpflichtet sind, führte nicht zu interessierenden Befunden.

Den Herren Dr. W. Massa und G. Baum vom Institut für Anorganische Chemie der Philipps-Universität danken wir für die Röntgenstrukturanalyse und die Diskussion der Ergebnisse.

Experimenteller Teil

IR-, NMR- und MS-Geräte vgl.³⁾ Spektroskopische Daten vgl. Tab. 1.

Tab. 1 Spektroskopische Daten

Nr.	IR [cm ⁻¹] (KBr)	¹ H-NMR δ (ppm)	¹³ C-NMR δ (ppm)	MS m/e
1	3450 (OH) 1715, 1640 (C=O)	CD ₂ Cl ₂ : 2.05 (d, 3H, CH ₃ an C-6) 2.60 (s, 3H, CH ₃ an C-2) 6.65 (s, 1H, CH) 7.21, 7.62 (2mc, 5H, Aromaten-H) 17.2–17.4 (bs, 1H, CO ₂ H)	CD ₂ Cl ₂ : 20.23 (CH ₃ an C-2), 22.08 (CH ₃ an C-6), 114.62 (C-3), 117.38 (CH), 127.30, 130.43, 130.72, 138.99 (Aromaten-C), 150.88 (C-6), 158.68 (C-2), 167.40 (CO ₂ H), 179.28 (C=O)	243 (M ⁺ , 16 %) 184 (100 %)
3	1745, 1735 (C=O) 1250, 1240 (C-O)	(CD ₃) ₂ SO: 3.00 (s, 3H, CH ₃) 3.72 (s, 3H, OCH ₃) 4.60 (s, 2H, CH ₂) 7.9–8.5 (m, 5H, Aromaten-H) 14.1–14.6 (bs, 1H, NH)	(CD ₃) ₂ SO: 20.87 (CH ₃), 37.51 (CH ₂) 52.50 (OCH ₃), 120.42, 125.10, 125.68, 125.85, 128.98, 134.14, 137.09, 151.25, 156.97 (Aromaten-C), 169.17 (C=O)	215 (M ⁺ –H), 100 %
5	1745, 1735 (C=O) 1250, 1240 (C-O)	CDCl ₃ : 3.48 (s, 3H, CH ₃) 3.74 (s, 3H, OCH ₃) 4.26 (s, 2H, CH ₂) 7.64 (s, 1H, C-3–H) 7.8–8.1 (m, 6H, Aromaten-H) 10.3 (mc, 1H, NH)	(CD ₃) ₂ SO: 21.58 (CH ₃), 52.41 (OCH ₃), 121.13, 123.66, 124.30, 124.71, 125.93, 128.05, 128.63, 129.07, 130.29, 133.58, 138.33, 148.88, 155.61 (Aromaten-C), 169.37 (C=O)	266 (M ⁺ –H), 2 %, 264 (100 %)

Umsetzung von 3 Phenylamino-2-butensäure-methylester (4a) mit Methyljodid

Die Lösung von 19.1 g (0.1 mol) **4a** in 30 ml Methyljodid wird 24 h unter Rückfluß erhitzt, sodann wird eingeeengt und der gelbe Rückstand nach dem Waschen mit Ether mit 100 ml siedendem Ethanol behandelt. Nicht gelöste 2,6-Dimethyl-1-phenyl-4-pyridon-3-carbonsäure (**1**) wird nach Abkühlen auf Raumtemp. abfiltriert. Farblose Nadeln, Schmp. 264–267° (Lit.²⁾ 267–270°, Ausb. 4.1 g (34 %). Die ethanol. Lösung wird anschließend im Kühlschrank belassen, wobei sich gelbe Nadeln von 4-(2-Methyl-chinoly)essigsäuremethylester-iodid (**3**) ausscheiden. Man engt die Lösung sodann auf die Hälfte ihres Vol. ein, worauf restliches **3** beim Aufbewahren im Kühlschrank abgeschieden wird. Gesamtausb. 6.1 g (36 %), Schmp. 168°. C₁₃H₁₄INO₂ (343.2) Ber. C 45.5 H 4.11 N 4.1 Gef. C 45.6 H 4.26 N 4.1.

Die Mutterlauge wird bis zur bleibenden Trübung mit Ether versetzt und mehrere Tage im Kühlschrank belassen. Es fallen 0.3 g (1.5 %) *N,N'*-Dibenzyl-4-amino-3-penten-2-iminiumiodid (**2**) aus, farblose Kristalle vom Schmp. 167°³⁾.

4-(2-Methyl-chinoly)essigsäuremethylester-chlorid

Aus einer Lösung von 3.43 g (10 mmol) **3** in 50 ml Wasser wird durch Zugabe von 33proz. Ammoniaklösung die Base freigesetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird eingeeengt und der Rückstand in Ether gelöst. Das durch Einleitung von Chlorwasserstoff erhaltene Hydrochlorid wird aus Dichlormethan/Ether umkristallisiert: farblose, feine Kristalle vom Schmp. 182°, Ausb. 2.4 g (95 %), deren Spektren mit denen von **3** übereinstimmen. C₁₃H₁₄ClNO₂ (251.7) Ber. C 62.0 H 5.61 Cl 14.1 N 5.6 Gef. C 61.8 H 5.60 Cl 14.2 N 5.5.

4-(2-Methyl-benzo[h]chinoly)essigsäuremethylester-iodid (5)

12.1 g (50 mmol) **4b** werden mit 14 ml Methyljodid 48 h unter Rückfluß erhitzt, sodann wird eingeeengt. Der gelbe Rückstand wird mit Ether gewaschen und in 150 ml heißem Methanol gelöst. Im Kühlschrank fallen gelbe Kristalle aus, die Mutterlauge liefert nach dem Einengen und Versetzen mit Ether im Kühlschrank eine weitere Menge. Gelbe Nadeln, die bei Lichtausschluß beständig sind und sich am Licht verfärben, Schmp. 200–202°, Gesamtausb. 3.7 g (38 %). C₁₇H₁₆INO₂ (393.2) Ber. C 51.9 H 4.10 I 32.3 N 3.6 Gef. C 51.9 H 4.21 I 32.0 N 3.5.

Literatur

- 1 H. Böhme und J. Grätzel von Grätz, *Tetrahedron* **33**, 841 (1977).
- 2 M. Conrad und F. Eckhardt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **22**, 83 (1889).
- 3 H. Böhme und M. Tränka, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **318**, 911 (1985).
- 4 H. M. E. Cardwell, *J. Chem. Soc.* **1949**, 715.