Synthesen von Heterocyclen, CCVIII [1]

Zur Chemie der vicinalen Triketone, XI [2]

Ringverengungsreaktionen von Chinolintrionen

Syntheses of Heterocycles, CCVIII [1]

The Chemistry of Vicinal Triketones, XI [2]

Ringcontractions of Quinolinetriones

Helga Wittmann* und Friedrich Günzl

Institut für Organische Chemie der Universität in Graz

Z. Naturforsch. **33b**, 1540–1546 (1978); eingegangen am 12. Juli 1978

Quinolinetriones, Ringcontractions, 2-Aminopyridine, 2,3-Diaminopyridine, *tert*-Butylamine

1,2,3-Trioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo [ij] quinolizine (**I**) does not react with 2-aminopyridine to give a Schiff base [2], but reacts by ringcontraction to the spiro-indolone **1/I**, which can be hydrolysed to 1-(2-pyridyl-amino)1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-2-one (**2/I**). In the same way the reaction of **I** resp. 1-phenyl-quinolinetrione (**II**) with *tert*-butylamine in aliphatic alcohols yields by ringcontraction the indolone acid esters **5a–c**. Reaction of **I** with *tert*-butylamine without solvent forms the ringcontracted amide **5c/I**.

Es ist schon lange bekannt, daß cyclische vicinale Triketone unter Hydrolysebedingungen durch „Redox-Disproportionierung“ [3] zu ringverengten Produkten und den entsprechenden „Reduktonen“ reagieren. Die Frage nach dem Mechanismus dieser Ringverengungsreaktion haben Kollenz und Kappe [4] durch Isotopenmarkierung geklärt. Sie konnten am Beispiel des 3,3-Dichlor-1.2.3.4-tetrahydro-2,4-chinolindions zeigen, daß bei alkalischer Hydrolyse das C-3 in Form von Kohlendioxid abgespalten und das entsprechende Dioxindol-Derivat als ringverengtes sowie 3-Chlor-4-hydroxy-1.2-dihydrochinolon-2 als reduziertes Produkt gebildet wird.

Wie in der vorangegangenen Mitteilung [2] beschrieben worden ist, haben wir gefunden, daß solche Ringverengungsreaktionen auch mittels Stickstoffbasen vor sich gehen können, ohne daß daneben das entsprechende „Redukton“ gefunden worden wäre. So haben wir als Reaktionsprodukt aus dem „Hydrat“ des 1,2,3-Trioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo[ij]chinolizins (**I**) und 2-Aminopyridin (Molverh. 1:2) in sied. Toluol in 70-proz. Ausbeute das farblose 2-Oxo-1-(2-pyridil-amino)-1.2.5.6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3.2.1-ij]chinolin (**2/I**)

als ringverengtes Produkt isoliert. Merkwürdigerweise resultierte aus einer analogen Umsetzung von **I** mit 2-Aminopyridin bei einem Molverh. 1:1 eine gelbe Verbindung, die wir zunächst als Schiffsche Base **A** formuliert haben. Diese Strukturzuordnung erwies sich aber – wie die hier beschriebenen weiteren Untersuchungen ergaben – als unrichtig. Die gelbe Verbindung ist vielmehr nun als Spiroindolon **1/I** erkannt worden und stellt somit ebenfalls ein durch Ringverengung von **I** entstandenes Produkt dar.

* Herrn o. Prof. Dr. Erwin Schauenstein, Institut für Biochemie Universität Graz, mit besten Wünschen zur Vollendung des 60. Lebensjahres gewidmet.

Führt man nämlich die Umsetzung mit 2-Aminopyridin und *wasserfreiem I* in sied. Toluol durch, so bildet sich in jedem Fall, unabhängig vom Molverhältnis der Reaktanten, die nunmehr als Spiroindolon erkannte gelbe Verbindung **1/I**, deren Struktur durch hydrolytischen Abbau sowie den

H-NMR- und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten gesichert werden konnte.

Wir haben zunächst beobachtet, daß **1/I** beim Kochen in Wasser oder Lösen in verd. HCl unter CO_2 -Entwicklung in das 1-(2-Pyridilamino)-pyrrolochinolin-2-on (**2/I**), welches ursprünglich [2] aus der Umsetzung von **I** mit 2-Aminopyridin (Molverh. 1:2) erhalten worden ist, übergeht. Diese Beobachtung und die Tatsache, daß **1/I** beim Erhitzen in *n*-Butanol den *n*-Butylester **3/I** bildet, haben uns veranlaßt, die damalige Strukturzuordnung als Schiff-sche Base **A** nochmals zu überprüfen. Eine genaue Analyse des H-NMR-Spektrums von **1/I** hat ergeben, daß das für den Pyridinring charakteristische Signal des H-6 bei 7,65 ppm nicht aufscheint. Die Lage der Protonensignale: 2,0, 2,75 und 3,7 (CH_2), 6,8–7,25 ppm (arom. und olefin. H) spricht vielmehr dafür, daß **1/I** als Spiro-indolonderivat des 1,2-Dihydropyridins vorliegt. Für die Spirostruktur spricht auch das Signal des quartären C-Atoms bei 80,5 ppm des ^{13}C -NMR-Spektrums. Mit dieser nunmehr getroffenen Strukturzuordnung **1/I** sind auch die bei der Hydrolyse bzw. Alkoholyse gefundenen Produkte **2/I** bzw. **3/I** bestens in Einklang zu bringen.

Aufgrund dieser neuen experimentellen Befunde ist anzunehmen, daß bei der in der vorherigen Mitteilung [2] beschriebenen Umsetzung des „Hydrates“ von **I** mit 2-Aminopyridin (Molverh. 1:2) der Spirokörper **1/I** bereits während der Reaktion hydrolysiert worden ist, wie die alleinige Auffindung von **2/I** gezeigt hat. Dagegen dürfte für das dort [2] ebenfalls erwähnte dunkel gefärbte Reaktionsprodukt aus 1,2,3-Trioxo-2,3-dihydrophenalen und 2-Aminopyridin die Struktur einer Schiff-schen Base zutreffen, denn diese Verbindung läßt sich unter den für **1/I** gewählten Bedingungen nicht hydrolysieren.

Zum analogen Spiroindolon **1/II** gelangt man ausgehend vom N-Phenyl-chinolintrion (**II**) und 2-Aminopyridin in sied. Toluol, welches bei der Hydrolyse in das 3-(2-Pyridylamino)-indolon (**2/II**) übergeht.

Prinzipiell stünden für die Spirokörper **1/I** bzw. **1/II** noch die isomeren Strukturen **B** zur Diskussion. Da jedoch die Hydrolyseprodukte **2/I** bzw. **2/II** sowie **3/I** im NMR-Spektrum wiederum das Signal des H-6 des Pyridinringes bei 7,83 ppm aufweisen, können sie nur von **1/I** bzw. **1/II** und nicht von **B** abgeleitet werden.

Für die Erklärung des Reaktionsablaufes zur Bildung von **1/I** bzw. **1/II** muß postuliert werden, daß im Primärschritt ein nucleophiler Angriff vom Pyridinringstickstoff aus auf die mittlere CO-Gruppe des Triketons unter Bildung eines „Halbaminales“ erfolgt (s. exp. Teil). Die Ringverengung zum nicht faßbaren Säureamid sollte über die tautomere Iminoform [5a, b] **C** des Halbaminals verlaufen. Schließlich findet Ringschluß zu den Spiroindolonen **1** unter H_2O -Abspaltung statt. Versuche mit $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ -Chinolinzintrion **I** – hergestellt nach der von Kollenz und Kappe [4] beschriebenen Methode – und 2-Aminopyridin haben zu einem Spirokörper **1/I** geführt, dessen markiertes C-Atom bei der Hydrolyse zu **2/I** in Form von $^{14}\text{CO}_2$ abgespalten worden ist (s. exp. Teil). Diese experimentellen Ergebnisse sind als weitere Stütze für den oben postulierten Reaktionsablauf anzusehen.

Da auch 2,3-Diaminopyridin unter bestimmten Bedingungen [5a] in der tautomeren Iminoform reagieren kann, sind in der Folge **I** und **II** mit diesem Amin in sied. Toluol umgesetzt worden. Aus der Reaktion resultierten die gelben Verbindungen **4/I**

bzw. 4/II. Bei der dünnstschichtchromatographischen Reinheitsprüfung hat sich aber gezeigt, daß die beiden Produkte – auch nach Umkristallisieren aus *n*-Butanol – jeweils aus zwei Komponenten derselben Kristallform bestehen. Eine säulenchromatographische Trennung erbrachte in beiden Fällen je zwei gelbe Fraktionen, die sich als strukturisomere Pyrazinderivate 4a/I und 4b/I bzw. 4a/II und 4b/II derselben Molmasse sowie praktisch identischen IR- und UV-Spektren erwiesen (s. exp. Teil). Die Reaktion von I bzw. II mit 2,3-Diaminopyridin führt also nicht zu einem ringverengten Produkt, sondern verläuft analog der Umsetzung von I bzw. II mit *o*-Phenylendiamin [6]. Da bei dieser Umsetzung Kappe *et al.* keine Strukturisomeren erhalten haben, ist auch im vorliegenden Fall die denkbare Struktur 4c auszuschließen.

Die im Beisein von 2-Aminopyridin beobachtete Ringverengungsreaktion von I bzw. II hat uns veranlaßt, noch weitere prim. Amine mit den genannten Triketonen umzusetzen. So reagieren I bzw. II in sied. Ethanol mit *tert*-Butylamin – einem prim. Amin ohne Wasserstoff am α -C-Atom – zu den Indolencarbonsäureestern 5a/I [7] bzw. 5a/II in ca. 65-proz. Ausbeute. Auch in diesem Fall wurde kein „Redukton“ als Zweitprodukt gefunden. In *iso*-Propanol bzw. *n*-Butanol entstehen die entsprechenden Ester 5c/I bzw. 5b-c/II. 5a/I ist mit verd. HCl hydrolysiert worden und ergibt letztlich das Isatinderivat 8/I [4].

* 2,3-Dimethylamino; ** 5a-e/II.

Am Beispiel der Bildung von 5a/I ist wiederum mittels ^{14}C -Markierung (s. exp. Teil) gezeigt worden, daß die mittlere CO-Gruppe des Triketons bei der Ringverengung die Estergruppe bildet.

Somit ist es erstmals gelungen, die bei der Ringverengungsreaktion von Chinolintrien intermediär postulierte Dioxindolcarbonsäure indirekt nachzuweisen. Hier besteht eine gewisse Parallele zu den exp. Befunden bei Alloxan [8], welches mit sec. Aminen zum Ammoniumsalz der Alloxansäure reagiert.

Wenn man von der Annahme ausgeht, daß auch im Falle der Verwendung von *tert*-Butylamin in Gegenwart von Alkohol die Reaktion über ein primär gebildetes „Halbaminale“ abläuft, so müßte man als Ringverengungsprodukt nicht den Indolencarbonsäureester 5, sondern vielmehr das entsprechende Säureamid erwarten. Das Säureamid entsteht aber nur dann, wenn die Komponenten ohne Lösungsmittel bei der Siedetemperatur des *tert*-Butylamins umgesetzt werden – wie am Beispiel 5d/I zu beobachten war. Eine nachträgliche Alkoholyse von 5d/I ist auch nach längerem Kochen in Ethanol nicht nachweisbar gewesen. Auch die Tatsache, daß die Esterbildung bei Zusatz von Triethylamin in sied. Ethanol ebenfalls vor sich geht, widerlegt die Annahme eines primär entstehenden „Halbaminale“. Wie weitere Versuche erbracht haben, findet beim Erhitzen von I in Ethanol, ohne Basenzusatz keine Ringverengung zu 5a/I statt. Daraus folgt daß das Halbacetal allein, bei Abwesenheit von Base, keine Tendenz zur Ringverengungsreaktion aufweist.

Eine vor kurzem erschienene Publikation von Petersen und Heitzer [9] über die Bildung von 1-Hydroxy-3-oxoisindolin-1-carbonsäureester bzw.

-amid aus 1.3.4-Isochinolintrion und *tert* bzw. *sec*. Aminen in sied. Ethanol bzw. Toluol zeigt gewisse Parallelen zu den hier erörterten Problemen auf. Allerdings verläuft die Reaktion zwischen **I** oder **II** und *tert*-Butylamin in sied. Toluol in unserem Fall andersartig. So findet bei der Umsetzung von **I** bzw. **II** und *tert*-Butylamin in sied. Toluol „Redox-Disproportionierung“ [3] zu den Amino-reduktionen **6/I** bzw. **6/II** und den Isatinderivaten **8/I** [4] bzw. **8/II** [10] in praktisch äquimolaren Mengen statt. Die Abspaltung von Kohlendioxid bei diesem Redox-Prozeß wird durch die Auffindung von *tert*-Butylamin-carbonat, welches sich als farbloses Sublimat im Kühler abscheidet, erhärtet. Die Strukturen von **6/I** und **6/II** werden durch spektroskopische Daten (s. exp. Teil) und durch Überführung in die entsprechenden Diacetate **7/I** bzw. **7/II** erhärtet.

Ersetzt man das *tert*-Butylamin durch Amine mit einem Wasserstoff am zur Aminogruppe benachbarten C-Atom – wie z. B. *n*-Butylamin oder Benzylamin –, dann läuft die Reaktion analog der „Ninhydrin-Reaktion“ [11] zu den „Bisaminen“ **9/I** bzw. **9/II**.

Abschließend läßt sich sagen, daß vic. Triketone mit prim. Aminen, verschiedener Art, nach drei Möglichkeiten reagieren können:

1. Prim. Amine mit α -ständigem Wasserstoff bzw. α -Aminosäuren bilden die jeweiligen „Bisamine“ [11, 12].
2. Prim. aliphat. Amine ohne α -ständigen Wasserstoff reagieren in Alkoholen unter Ringverengung zu den Estern der entsprechenden Indolcarbonsäure und in Toluol zum Aminoreduktion und Isatin.
3. Prim. aromat. Amine bilden dagegen Phenoxazin-derivate [13], wobei es sogar zur Abspaltung von zur Aminogruppe *o*-ständigen Substituenten kommen kann. Dabei lassen sich die drei isomeren Aminopyridine nicht ganz in dieses Schema einordnen, denn nur das 3-Aminopyridin reagiert analog dem Anilin zu einem Phenoxazin [2]. 2-Aminopyridin bildet über ein ringverengtes

Säureamid letztlich die Spirokörper **1**, während mit 4-Aminopyridin unter analogen Bedingungen keine Reaktion stattfindet.

Mit Ausnahme des Reaktionsproduktes aus Phenalentrion und 2-Aminopyridin [2], war in keinem Fall die Bildung einer Schiffchen Base zu beobachten.

Experimenteller Teil

Die spektroskopischen Untersuchungen sind an folgenden Geräten durchgeführt worden:

IR: Perkin-Elmer 421,

NMR: Varian A-60 A, Standard TMS, δ in ppm.

Varian H 100, FT ¹³C-Modifikation, Fa. Digilab.

Standard: Tetramethylsilan, internes Locksignal:

Hexafluorbenzol, δ in ppm.

MS: AEI organic MS 20, 70 eV, 4,3 KVIP.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

1.2.5.6.2'.3'-Hexahydrospiro[4H-pyrrolo]-3.2.1-ij-chinolin-1.2'-imidazo[1.2-a-pyridin]-2.3'-dion(1/I)

0,43 g **I** werden mit 0,188 g 2-Aminopyridin in 10 ml Toluol langsam zum Sieden gebracht, wobei man anfänglich die Bildung eines „Halbaminals“ beobachtet, welches alsbald wieder in Lösung geht. Die Reaktion ist nach 15 min am Rückfluß beendet. Nach dem Erkalten scheiden sich gelbe Kristalle aus, die aus Toluol umkristallisiert werden. Ausbeute 0,42 g (72% d.Th.), Schmp. über 200 °C (Zers.).

C₁₇H₁₃N₃O₂ (291,3)

Ber. N 14,42, Gef. N 14,25.

IR (KBr): 1750 u. 1712 cm⁻¹ (C=O).

NMR (CDCl₃): 2,0, 2,75 u. 3,7 (CH₂), 6,8–7,25 ppm (aromat. u. olefin. H).

MS: Molekülpeak 291 m/e.

¹³C-NMR (CDCl₃): 80,5 (quart. C), 160 (C=N), 168,5 (C=O Indol), 176 (C=O Lactam), 109, 121, 122, 125,5, 129,5, 137 (Aromat u. Dihydropyridin), 42,5, 32 u. 29 ppm (CH₂).

Unterbricht man die Reaktion vor dem Erreichen der Siedetemperatur, so läßt sich das „Halbaminale“ isolieren. Eine Reinigung des „Halbaminals“ ist nicht möglich, weil beim Umkristallisieren in der Hitze die Reaktion zum Spirokörper **1/I** abläuft.

IR (KBr): 1695 u. 1635 (C=O), 3200–3400 cm⁻¹ (NH u. OH breit).

0,58 g **1/I** lösen sich in 8 ml 1 N HCl unter CO₂-Entwicklung auf. Beim Neutralisieren mit NaHCO₃ fällt *1-(2-Pyridylamino)-1.2.5.6-tetrahydro-4-H-pyrrolo[3.2.1-ij]chinolin-2-on* [2] (**2/I**) aus. Man saugt ab und wäscht mehrmals mit Eiswasser nach. Farblose Nadeln aus Ethanol, Ausbeute 0,48 g (90% d.Th.), Schmp. 165 °C (Zers.).

C₁₆H₁₅N₃O (265,3)

Ber. N 15,84, Gef. N 15,83.

IR (KBr): 3320 (NH) u. 1690 cm^{-1} (C=O).

NMR (DMSO): 1,9, 2,7 u. 3,6 (CH_2), 5,42 d (H-3 Indol), 6,35–7,41 (Aromat u. NH) u. 7,82 ppm, d (H-6 Pyridin).

Hält man 0,58 g **1/I** in der zum Lösen benötigten Menge *n*-Butanol 15 min lang am Sieden, so scheidet sich beim Erkalten 2-Oxo-1-(2-pyridylamino)-1.2.5.6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3.2.1-ij]-chinolin-1-carbonsäure-*n*-butylester (**3/I**) aus. Farblose Prismen aus *n*-Butanol vom Schmp. 128 °C, Ausbeute 0,68 g (93% d. Th.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (365,4)

Ber. N 11,50 Gef. N 11,41.

IR (KBr): 3310 (NH), 1740 u. 1718 cm^{-1} (C=O).

NMR (CDCl_3): 0,68, 1,4, 2,0, 3,7 u. 4,1 (CH_2 , CH_3), 6,02 s (NH des Indolringes), 6,23–7,3 (Aromat) u. 7,65 ppm (H-6 Pyridin).

MS: Molekülpeak: 365 *m/e*, Basispeak: 264.

1-Phenyl-2.3.2'-3'-tetrahydrospiro[indol-3.2'-imidazol]1.2- α -pyridin-2.3'-dion (**1/II**)

Analog **1/I** aus 0,5 g **II** mit 0,188 g 2-Aminopyridin in 5 ml Toluol, 2 h am Rückfluß. Gelbe Kristalle aus Xylol, Schmp. 208 °C (Zers.), Ausbeute 0,20 g (30,5% d. Th.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (327,3)

Ber. N 12,84, Gef. N 12,70.

IR (KBr): 1750 u. 1720 cm^{-1} (C=O).

NMR (CDCl_3): 5,97 (olef. H), 6,6–7,35 ppm (Aromat).

0,66 g **1/II** lösen sich unter gelindem Erwärmen in 8 ml 1 N HCl und 1 ml Dioxan. Man neutralisiert mit NaHCO_3 , schüttelt mit Benzol aus und bringt i. V. zur Trockene. Beim Anreiben mit Toluol/Cyclohexan 1:1 fällt 2-Oxo-3-(2-pyridylamino)-1-phenyl-2.3-dihydro-indol (**2/II**) in farblosen Kristallen aus, die aus Toluol/Cyclohexan 1:1 umkristallisiert werden. Ausbeute 0,50 g (83% d. Th.), Schmp. 135 °C.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (301,3)

Ber. N 13,94, Gef. N 14,02.

IR (KBr): 3310 (NH), 1700 cm^{-1} (C=O).

NMR (DMSO): 5,37, d, (H-3 des Indolringes), 6,3–7,78 ppm, d (H-6 Pyridin).

Isomerengemisch **4/I**:

2.3.6.7-Tetrahydro-1H.5H-benzo[*ij*]pyrido-[2'.3':5.6]pyrazino[2.3-*c*]-chinolizin-3-on und 2.3.6.7-Tetrahydro-1H.5H-benzo[*ij*]pyrido-[5'.6':5.6]pyrazino[2.3-*c*]-chinolizin-3-on

0,43 g **I** und 0,22 g 2.3-Diaminopyridin werden in 10 ml Toluol 45 min lang am Sieden gehalten. Nach dem Erkalten scheiden sich 0,5 g gelbe Nadeln aus, die mit Aceton gewaschen und aus *n*-Butanol umkristallisiert werden. Da sich das Reaktionsprodukt bei der dünnschichtchromatographischen Überprüfung in zwei gelbe Flecke auftrennt, wird

in wenig CHCl_3 gelöst und an einer Säule mit Kieselgel 60 der Fa. Merck mittels Benzol/Essigester/Me-
thanol = 30:10:5 fraktioniert, die Eluate i. V. zur Trockene gebracht und aus *n*-Butanol umkristallisiert.

1. Fraktion: Gelbe Nadeln, Schmp. ab 240 °C (Zers.), Ausbeute 0,20 g.

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ (288,3)

Ber. N 19,43, Gef. N 19,40.

IR (KBr): 1665 cm^{-1} (C=O).

MS: Molekülpeak: 288 *m/e*, Basispeak: 44, weitere Fragmente bei 273 u. 259.

2. Fraktion: Gelbe Nadeln, Schmp. ab 260 °C (Zers.), Ausbeute 0,30 g.

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ (288,3)

Ber. N 19,43, Gef. N 19,23.

IR (KBr): 1670 cm^{-1} (C=O).

MS: Molekülpeak: 288 *m/e*, Basispeak: 44, weitere Fragmente bei 273, 259 u. 169.

Isomerengemisch **4/II**:

2-Oxo-1-phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrido-[2'.3':5.6]pyrazino[2.3-*c*]-chinolin und 2-Oxo-1-phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrido-[5'.6':5.6]pyrazino[2.3-*c*]-chinolin

Analog **4/I** aus 0,5 g **II** und 0,22 g 2.3-Diaminopyridin in 10 ml Toluol. Rohausbeute 0,53 g. Für die säulenchromatographische Trennung diente CHCl_3/DMF = 10:1 als Laufmittel.

1. Fraktion: Gelbe Nadeln aus DMF, Schmp. ab 210 °C (Zers.), Ausbeute 0,325 g.

$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ (324,3)

Ber. N 17,27, Gef. N 17,20.

IR (KBr): 1680 cm^{-1} (C=O).

NMR (CF_3COOH): 6,45–7,4 (Aromat), 8,10 (H-3), 8,65 (H-2) u. 9,12 ppm (H-6 Pyridin).

2. Fraktion: Gelbgrüne Nadeln aus *n*-Butanol, Schmp. ab 275 °C (Zers.), Ausbeute 0,205 g.

$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ (324,3)

Ber. N 17,27, Gef. N 17,24.

IR (KBr): 1685 cm^{-1} (C=O).

2-Oxo-1-hydroxy-1.2-dihydro-4H-pyrrolo[3.2.1-*ij*]-chinolin-1-carbonsäure-ethylester [7] (**5a/I**)

0,43 g **I** und 0,27 ml *tert*-Butylamin werden in 10 ml Ethanol 30 min lang am Sieden gehalten, i. V. zur Trockene gebracht und mit Benzol/Cyclohexan 3:7 angerieben. Farblose Nadeln aus CCl_4 vom Schmp. 166 °C (Zers.), Ausbeute 0,33 g (63% d. Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (261,2)

Ber. N 5,36, Gef. N 5,50.

IR (KBr): 3280 (OH), 1730 u. 1690 cm^{-1} (C=O).

Hydrolyse von 5a/I zu 1.2-Dioxo-1.2.5.6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3.2.1-ij]chinolin (1.7-Trimethylenisatin) [4] (8/I)

0,26 g 5a/I werden in 4 ml Ethanol und 2 ml 2 N HCl 1 h lang am Sieden gehalten, der Alkohol i. V. abgedampft, anschließend, zur Oxidation des Dioxindolderivates, mit 3 ml 2 N NaOH versetzt und 1 h lang Luft durchgeblasen. Schließlich fällt man das Isatin mit 2,5 ml 2 N HCl, saugt ab und wäscht mit Wasser nach. Orangegelbe Nadeln aus Ethanol vom Schmp. 196 °C. Ausbeute 70% d. Th.

n-Butylester 5c/I

Analog 5a/I aus 0,43 g I und 10 ml *tert*-Butylamin in 10 ml *n*-Butanol, 45 min am Rückfluß. Angerieben und umkristallisiert mit Cyclohexan. Farblose Nadeln vom Schmp. 98 °C, Ausbeute 0,35 g (60% d. Th.).

C₁₆H₁₉NO₄ (289,3)

Ber. N 4,84, Gef. N 5,13.

IR (KBr): 3400 (OH), 1710 u. 1770 cm⁻¹ (C=O).

Säureamid 5d/I

Man erhitzt 0,65 g I in 5 ml *tert*-Butylamin 90 min lang unter Rückfluß, bringt i. V. zur Trockene, nimmt den nicht kristallinen Rückstand in wenig CHCl₃ auf und fraktioniert an einer Säule (Kieselgel 60, Merck) mit Benzol/Essigester/Methanol = 6:2:1. 5d/I wird dabei als Hauptfraktion in einer Ausbeute von 0,54 g (62% d. Th.) eluiert und aus Benzol umkristallisiert, Schmp. 149–150 °C.

C₁₆H₂₀N₂O₃ (288,3)

Ber. N 9,71, Gef. N 9,81.

IR (KBr): 3435 (NH), 3330 (OH), 1705 u. 1668 cm⁻¹ (C=O).

NMR (CDCl₃): 1,31 s (CH₃), 1,97, 2,3 u. 3,61 (CH₂), 4,94 (NH·CO), 6,57 (OH am C-3) 6,85–7,04 ppm (Aromat).

2-Oxo-3-hydroxy-1-phenyl-2.3-dihydroindol-3-carbonsäure-ethylester (5a/II)

Analog 5a/I aus 0,5 g II und 0,27 ml *tert*-Butylamin in 10 ml Ethanol, 15 min am Rückfluß. Farblose Nadeln aus Cyclohexan, Schmp. 124–25 °C, Ausbeute 0,4 g (67% d. Th.).

C₁₇H₁₅NO₄ (297,3)

Ber. N 4,71, Gef. N 4,84.

IR (KBr): 3410 (OH), 1760 u. 1720 cm⁻¹ (C=O).

Isopropylester 5b/II

Analog 5a/II aus 0,5 g II und 0,27 ml *tert*-Butylamin in 10 ml *iso*-Propanol, 45 min am Rückfluß. Anreiben mit Ether. Farblose Kristalle aus Methanol/Wasser 1:1 vom Schmp. 110 °C (Zers.), Ausbeute 0,35 g (56% d. Th.).

C₁₈H₁₇NO₄ (311,3)

Ber. N 4,50, Gef. N 4,64.

n-Butylester 5c/II

Analog 5a/II aus 0,5 g II und 0,27 ml *tert*-Butylamin in 10 ml *n*-Butanol, 45 min am Rückfluß. Anreiben und umkristallisieren mit Cyclohexan. Farblose Nadeln vom Schmp. 135–136 °C, Ausbeute 0,40 g (61% d. Th.).

C₁₉H₁₉NO₄ (325,3)

Ber. N 4,30, Gef. N 4,53.

IR (KBr): 3400 (OH), 1755 u. 1735 cm⁻¹ (C=O).

NMR (CDCl₃): 0,8–1,5 (CH₂, CH₃), 4,15 (CH₂), 4,34 (OH) u. 6,8–7,4 ppm (Aromat).

Versuche* mit [2-¹⁴C]-1.2.3-Trioxo-2.3.6.7-tetrahydro-1H.5H-benzo-[ij]-chinolizin ([2-¹⁴C]-I)

Die Synthese von [2-¹⁴C]-I erfolgte durch Überführen von [2-¹⁴C]-2.2-Dichlor-2.3.6.7-tetrahydro-1H.5H-benzo-[ij]-chinolizin-1.3-dion (spezifische Aktivität 991 µci/mol) – dargestellt nach der Methode von Kollenz und Kappe [4] – in das entsprechende Dimorpholino-derivat [14] und Hydrolyse desselben zum Triketon [2-¹⁴C]-I.

Daraus wird analog der Darstellung von 1/I durch Umsetzen mit 2-Aminopyridin in siedendem Toluol [3'-¹⁴C]-1.2.5.6.2'.3'-Hexahydrospiro[4H-pyrrolo-]3.2.1-ij]chinolin-1.2'-imidazo[1.2-α-pyridin]-2.3-dion ([3'-¹⁴C]-1/I) gewonnen und anschließend unter gleichzeitiger ¹⁴CO₂-Abspaltung zu 2/I hydrolysiert.

Entsprechend der Darstellung von 5a/I wird aus [2-¹⁴C]-I mit *tert*-Butylamin in siedendem Ethanol 2-Oxo-1-hydroxy-1.2-dihydro-4H-pyrrolo[3.2.1-ij]-chinolin-1-[¹⁴C]carbonsäure-ethylester ([¹⁴C]-5a/I) gewonnen und unter gleichzeitiger ¹⁴CO₂-Abspaltung zum Isatin 8/I hydrolysiert.

Tab. I. Ermittelte spezifische Aktivitäten der Ausgangsverbindungen und ihrer Hydrolyseprodukte.

Verbindung	Spezifische Aktivität [µci/mol]	Prozentverhältnis
[3'- ¹⁴ C]-1/I	311,11	100
2/I	9,36	3
[¹⁴ C]-5a/I	441,83	100
8/I	5,35	1,21

3-Oxo-1-hydroxy-2-(N-1.1-dimethylethylamino)-2.3.6.7-tetrahydro-1H.5H-benzo-[ij]chinolizin (6/I)

Aus 0,43 g I und 0,22 g *tert*-Butylamin in 10 ml Toluol 1 h am Rückfluß. Währenddessen sammelt sich im Kühler ein farbloses Sublimat, welches aufgrund der N-Analyse als *tert*-Butylammoniumcarbonat (C₉H₂₄N₂O₃·H₂O: Ber. N 12,39, Gef. N 12,47. IR (KBr): 2500–2700 NH⁺ und 1650 cm⁻¹ C=O) identifiziert worden ist. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert. Farblose Balken, Schmp. 220 °C (Zers.), Ausbeute 0,16 g (29% d. Th.).

* Durchgeführt in der Isotopenabteilung des hiesigen Institutes unter der Leitung von Herrn Doz. Dr. Gert Kollenz.

$C_{16}H_{20}N_2O_2$ (272,3)

Ber. N 10,29, Gef. N 10,26.

IR (*KBr*): 3420 (OH), 3105 (NH u. CH_2), 1610 cm^{-1} ($C=O$).

MS: Molekülpeak: 272 *m/e*, Basispeak: 216.

Die Mutterlauge des Reaktionsansatzes wird i. V. zur Trockene gebracht und mit wenig Ethanol angerieben. Es resultieren 0,31 g (35% d. Th.) Isatin [4] 8/I vom Schmp. 196 °C.

Diacetat 7/I

0,55 g 6/I werden mit 0,94 ml Acetanhydrid, 0,84 ml Triethylamin und 0,02 g 4-Dimethylaminopyridin 24 h bei 20 °C belassen, i. V. zur Trockene gebracht und mit wenig Methanol angerieben. Farblose Kristalle aus Benzol/Cyclohexan 1:4 vom Schmp. 175 °C, Ausbeute 0,55 g (70% d. Th.).

$C_{20}H_{24}N_2O_4$ (356,4)

Ber. N 7,86, Gef. N 7,66.

IR (*KBr*): 1770 u. 1640 cm^{-1} ($C=O$).

2-Oxo-4-hydroxy-3-(N-1,1-dimethylethylamino)-1-phenyl-1,2-dihydrochinolin (6/II)

Analog 6/I aus 0,5 g II und 0,22 g *tert*-Butylamin in 10 ml Toluol. Farblose Balken aus DMF, Schmp. 252 °C (Zers.), Ausbeute 0,13 g (21% d. Th.).

$C_{19}H_{20}N_2O_2$ (308,3)

Ber. N 9,08, Gef. N 9,04.

IR (*KBr*): 3430 (OH), 3140 (NH), 1605 cm^{-1} ($C=O$). *MS*: Molekülpeak: 308 *m/e*, Basispeak: 252.

Aus der Mutterlauge gewinnt man 0,16 g (36% d. Th.) *N-Phenylisatin* [10] (8/II) vom Schmp. 138 °C.

Diacetat 7/II

Analog 6/I aus 0,6 g 6/II, 0,94 ml Ac_2O , 0,84 ml Triethylamin und 20 mg 4-Dimethylaminpyridin. Farblose Kristalle aus Benzol/Cyclohexan 1:4 vom Schmp. 216 °C, Ausbeute 0,49 g.

$C_{23}H_{24}N_2O_4$ (392,4)

Ber. N 7,14, Gef. N 6,85.

IR (*KBr*): 1770 u. 1655 cm^{-1} ($C=O$).

*Bis-(3-oxo-1-hydroxy-2.3.6.7-tetrahydro-1H.5H-benzo[*ij*]chinolizinyl-2)amin* [11] (9/I)

a) Mit Benzylamin

0,43 g I und 0,48 ml Benzylamin werden in 10 ml Toluol 90 min am Sieden gehalten. Der erhaltene Niederschlag wird mit Eisessig kurz ausgekocht. Farblose Kristalle aus Chlorbenzol oder Nitrobenzol, Schmp. 265 °C (Zers.), Ausbeute 0,35 g (42% d. Th.).

$C_{24}H_{21}N_3O_4$ (415,4)

Ber. N 10,11, Gef. N 10,01.

IR (*KBr*): 3340 (NH) u. 1640 cm^{-1} ($C=O$).

Im Toluolfiltrat ist Benzaldehyd als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachweisbar.

b) Mit *n*-Butylamin

0,43 g I und 0,3 ml *n*-Butylamin in 10 ml Benzol, 1 3/4 h am Rückfluß. Gereinigt wie unter a). Schmp. 265 °C (Zers.), Ausbeute 0,2 g.

Bis-(2-oxo-4-hydroxy-1-phenyl-1,2-dihydrochinolizinyl-3)amin (9/II)

Analog 7/I aus 0,5 g II und 0,48 ml Benzylamin in 5 ml Toluol. Farblose Kristalle aus Chlorbenzol vom Schmp. 240 °C (Zers.), Ausbeute 0,20 g (17% d. Th.).

$C_{30}H_{21}N_3O_4$ (497,5)

Ber. N 8,62, Gef. N 8,45.

IR (*KBr*): 3280 (NH) u. 1630 cm^{-1} ($C=O$).

Triacetat 10/II

Man beläßt 0,5 g 9/II, 0,85 ml Acetanhydrid, 0,96 ml Triethylamin und 0,01 g 4-Dimethylaminopyridin 24 h bei 20 °C, versetzt mit 5 ml Toluol und saugt ab. Farblose Kristalle aus Eisessig vom Schmp. 150 °C (Zers.), Ausbeute 0,41 g (67% d. Th.).

$C_{36}H_{27}N_3O_7$ (613,6)

Ber. N 6,85, Gef. N 6,86.

IR (*KBr*): 1655, 1710 u. 1780 cm^{-1} ($C=O$).

Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Sterk und Herrn Dr. G. Uray, vom hiesigen Institut für Aufnahme und Interpretation der Spektren.

- [1] CCVII: E. Ziegler, W. Steiger und Ch. Strangas, *Z. Naturforsch.* **32b**, 1204 (1977).
- [2] X: H. Wittmann, H. Taleban und R. Herzog, *Z. Naturforsch.* **32b**, 184 (1977).
- [3] B. Eistert, G. Bock, E. Kosch und F. Spalnik, *Chem. Ber.* **93**, 1451 (1960).
- [4] G. Kollenz und Th. Kappe, *Liebigs Ann. Chem.* **762**, 76 (1972).
- [5] a) M. D. Coburn, *J. Heterocycl. Chem.* **9**, 1039 (1972);
b) S. Lahiri, M. P. Mahajan, R. Prasad und M. V. George, *Tetrahedron* **33**, 3159 (1977).
- [6] Th. Kappe, E. Reichel-Lender und E. Ziegler, *Monatsh. Chem.* **100**, 458 (1969).
- [7] A. Guyot und J. Martinet, *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **166**, 998 (1923).
- [8] J. W. Clark-Lewis und J. A. Edgar, *J. Chem. Soc. (London)* **1962**, 3887; F. Fischer und A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 4896 (1955).
- [9] S. Petersen und H. Heitzer, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 283.
- [10] R. Stolle, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46**, 3915 (1914).
- [11] H. Wittmann, W. Dreveny und E. Ziegler, *Monatsh. Chem.* **99**, 1205 (1968).
- [12] H. Wittmann, A. K. Müller und E. Ziegler, *Monatsh. Chem.* **100**, 497 (1969).
- [13] a) H. Wittmann, H. Platzter, H. Sterk, A. K. Müller und E. Ziegler, *Monatsh. Chem.* **103**, 1253 (1972);
b) H. Wittmann und R. Herzog, *Z. Naturforsch.* **31b**, 1401 und 1407 (1976).
- [14] Th. Kappe, E. Lender und E. Ziegler, *Monatsh. Chem.* **99**, 990 und 2157 (1968).