

FRITZ KRÖHNKE und WILFRIED ZECHER

Zur Konstitution der Betaine aus Phenacyl-cyclimmoniumsalzen, I

Phenacyl-isochinolinium- und -chinoliniumbetaine

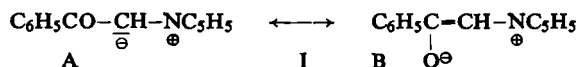
Aus dem Chemischen Institut der Universität Gießen

(Eingegangen am 25. Oktober 1961)

Phenacyl-isochinoliniumbetain existiert in einer dunkelgelben Form mit sehr reaktivem Carbanion und in einer beständigen, inaktiven, die hellgelb ist. Beide Formen lassen sich ineinander umlagern. Die Existenz des inaktiven Betains hängt mit der im Vergleich zum Pyridinium-Kation stärkeren Positivierung der α -Stellung zusammen. In ihr ist ein Oxazolin-Ring vorgebildet, der mit Ammoniak ein Imidazolin entstehen läßt, das zum kleineren Teil zu einem auch auf unabhängigen Wege synthetisierten Imidazo-isochinolin dehydriert, zum größeren Teil aber spontan zu einem 2.3-Dihydro-imidazo-isochinolin umgelagert wird. Mit dem Phenacyl-chinoliniumbetain lassen sich analoge Reaktionen durchführen. — Während die Einwirkung von Hydroxylamin-hydrochlorid auf Phenacyl-pyridiniumbromid beim Oxim stehen bleibt, schreitet sie bei Phenacyl-(iso)-chinoliniumsalzen zu den Phenyl-imidazo-(iso)-chinolinen fort, die auf diese Weise einfach und gut zu erhalten sind.

Pyridin und *Isochinolin* gelten mit Recht als einander chemisch ähnliche Basen; die nahe Analogie bleibt im allgemeinen auch in ihren quartären Salzen erhalten. Der Benzo-Ring im Isochinolin läßt die meisten charakteristischen Pyridin-Reaktionen ungestört zu, während der ortho-ständig ankondensierte Ring im *Chinolin* stärkere Abweichungen bedingt. Die vorliegende Arbeit zeigt, daß und warum manchmal die Quartärsalze aus Isochinolin und Chinolin einerseits und Pyridin andererseits sich nicht nur in quantitativer Hinsicht, sondern auch qualitativ unterscheiden können.

Phenacyl-pyridiniumsalze geben mit Alkali gelbe bis gelbrote, sog. Enolbetaine ($I^A \leftrightarrow I^B$), deren nucleophiler Charakter zahlreiche Synthesen ermöglicht¹⁾. Ver-



setzt man Phenacyl-*isochinoliniumsalze* mit Alkali, so fällt ein ebenfalls gelbes Betain aus, das aber bei vielen Umsetzungen eine gegenüber I deutlich geringere Reaktionsfähigkeit aufweist²⁾.

Unterschichtet man die wäßrige Lösung des Phenacyl-*isochinoliniumbromids* (II) mit der Lösung von Pikrylchlorid in Chloroform (1 : 1000), versetzt mit etwas *n* NaOH und schüttelt, so beobachtet man die auch für I charakteristische, tiefviolette „Pikrylchlorid-Reaktion“³⁾. Löst man dagegen das mit überschüssigem Alkali gefällte und

¹⁾ Zusammenfassung: F. KRÖHNKE, Angew. Chem. 65, 605 [1953].

²⁾ F. KRÖHNKE, Angew. Chem. 65, 608, Fußnote 31 [1953].

³⁾ F. KRÖHNKE, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1192 [1935].

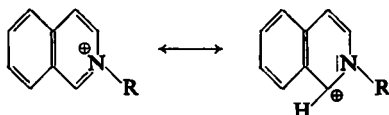
dann umkristallisierte, gelbe Phenacyl-isochinoliniumbetain in Chloroform, so ruft die Pikrylchlorid-Lösung damit zunächst keine Farbreaktion hervor. Im Verlaufe einiger Stunden aber wird bei 20° das Chloroform rotviolett. Die gleiche Farbe tritt sofort auf, wenn man das Isochinoliniumbetain in Chloroform löst und erst nach einigen Stunden Pikrylchlorid/Alkali hinzufügt. In dieser Zeit ist also in der Chloroformlösung eine Veränderung mit dem umkristallisierten Betain vor sich gegangen, bereits an der Farbe erkennbar: sie ist anfangs hellgelb und wird im Laufe von Stunden gelbrot.

Das Betain existiert also in zwei Formen, einer aktiven und einer inaktiven, die sich beide ineinander umlagern können. Aus dem Salz entsteht zunächst das dunkelgelbe, aktive Betain, das qualitativ die Nucleophilie des analogen Pyridiniumbetains (I) aufweist⁴⁾. Beim Stehenlassen dieses Betains unter der Mutterlauge, schneller und vollständig beim Umkristallisieren aus Methanol, entsteht daraus die inaktive, heller gelbe Form vom Schmp. 192–193°³⁾. Sie ist, im Gegensatz zu allen isolierbaren Phenacyl-pyridinium-enolbetainen, als getrocknete Substanz durchaus beständig, lagert sich aber in Chloroform langsam partiell in die aktive Form um.

Die Inaktivierung des Isochinoliniumbetains muß mit der stärkeren Positivierung der α -Stellung zusammenhängen, die der Isochinolin- gegenüber dem Pyridinring, vor allem in den quartären Salzen, aufweist.

Kondensierte aromatische Systeme sind weniger „aromatisch“ als Benzol; der Energieaufwand zur Entaromatisierung ist auch bei Benzopyridinen geringer als beim Pyridin.

Das Gewicht der rechtsstehenden Grenzform wird also größer sein als das der analogen Form in der Pyridiniumreihe. Wir stellen uns nun, unter Präzisierung einer



Schlußfolgerung, die wir früher⁵⁾ aus den UV-Spektren gezogen haben, vor, daß das Phenacyl-isochinoliniumsalz (II) durch Alkali in das dem Betain $I^A \leftrightarrow I^B$ entsprechende aktive Betain $III^A \leftrightarrow III^B$ übergeht, in dem die einem Enol (III^B) zukommende Elektronenanordnung stärker zur Geltung kommt als in der Pyridiniumreihe. An geometrische Isomerie bei solchen Enolbetainen läßt eine frühere Beobachtung denken: beim [2-Nitro-3.4-dichlor-phenacyl]-pyridiniumbetain⁶⁾ wurde ein labiles, orange-farbenes neben einem stabilen, zitronengelben Isomeren isoliert; für das Paar wurde *cis-trans*-Isomerie angenommen, bei der die elektronensaugenden Substituenten im Phenacylrest R die Enolform stärker als sonst begünstigen:

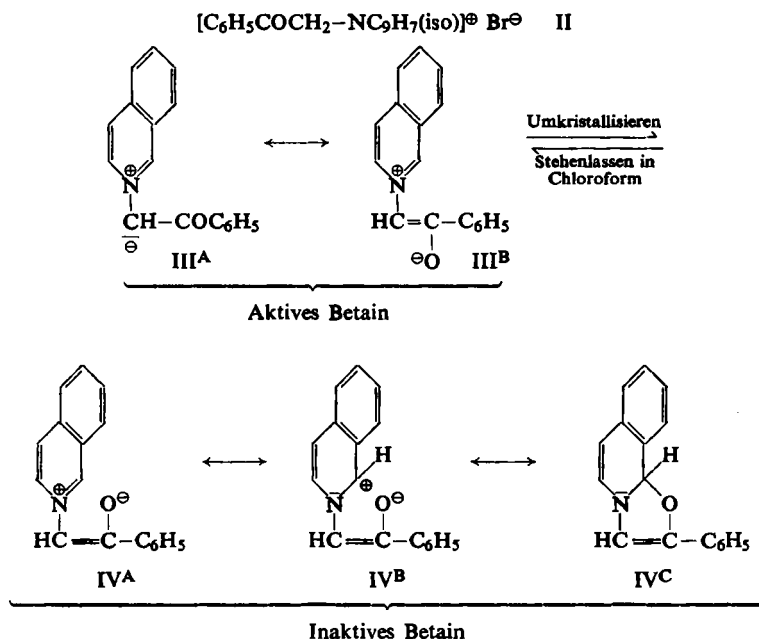


4) S. z. B. die Umsetzung mit Nitrosodimethylanilin: F. KRÖHNKE und E. BÖRNER, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 2013 [1936].

5) F. BOHLMANN und F. KRÖHNKE, Naturwissenschaften 39, 43 [1952].

6) F. KRÖHNKE, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 1180, 1188/89 [1935].

Unter dem Einfluß der stärker als in der Pyridinreihe positivierten α -Stellung tritt nun eine Umlagerung in das durch die Grenzstrukturen $IV^A \leftrightarrow IV^B \leftrightarrow IV^C$ beschriebene inaktive Isomere ein, in dem der Oxazolin-Ring räumlich vorgebildet ist, bzw. die entgegengesetzten Ladungen in die auch am Kalottenmodell anschaulich aufzeigbare größtmögliche Nähe kommen.



Gegen das ausschließliche Vorliegen der Oxazolinform⁷⁾ spricht nicht so sehr die Rückführbarkeit auch des inaktiven Betains mit warmen Mineralsäuren in das ursprüngliche Salz, als vielmehr die gelbe Farbe. Auch scheinen Oxazoline mit einer C=C-Doppelbindung nicht bekannt zu sein, sich vielmehr in die hier nicht möglichen Δ^2 -Oxazoline umzulagern⁸⁾.

Im Endeffekt tritt also unter dem Einfluß der positivierten α -Stellung das reaktive Carbeniat-Zwitterion⁹⁾ (Ylid) zurück, d. h. die Reaktivität nimmt ab. Vergleichbare Betaine, deren α -Stellung noch stärker als die im Isochinolinium-Kation positiviert ist, sollten danach noch reaktionsträger sein. Nach Feststellungen unseres Mitarbeiters, Herrn WALTER FRIEDRICH¹⁰⁾, trifft das offenbar auch zu: das Phenacyl-benzothiazoliumbetain zeigt keinerlei nucleophile Aktivität mehr; darüber werden wir demnächst näher berichten.

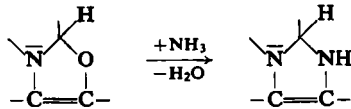
⁷⁾ Wir haben sie schon vor Jahren zur Diskussion gestellt: s. Zitat 1, S. 608.

⁸⁾ R. C. ELDERFIELD, *Heterocyclic Compounds*, Bd. I, S. 462, J. Wiley & Sons, New York 1950.

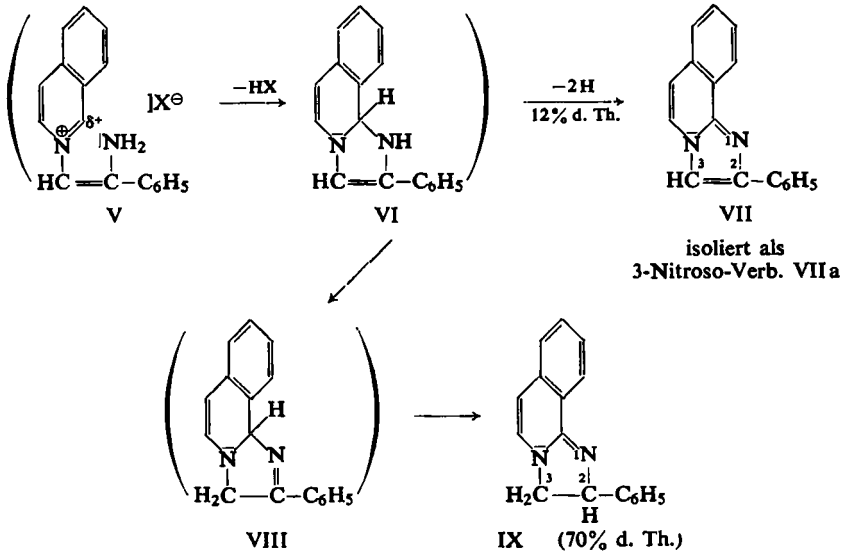
⁹⁾ F. KRÖHNKE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **72**, 527 [1939].

¹⁰⁾ W. FRIEDRICH, *Dissertat. Univ. Gießen* 1960, S. 3–21.

In Bestätigung der Konstitution IV, insbesondere der Oxazolin-Grenzstruktur IV^C, wird von II aus durch Ammoniumacetat in Eisessig nach dem Schema



der Fünfring geschlossen, eine Reaktion, die von dem analogen *Pyridinium*salz bzw. -betain (I) aus nicht gelingt. Zwischenprodukt mag das Enamin V sein, das mit dem positivierten α -C-Atom den Imidazolin-Ring (VI) bildet. Unter den Reaktionsbedingungen erfolgt nun, in freilich nur geringem Ausmaß, Dehydrierung zu einem Imidazo-isochinolin (VII), das nicht als solches, sondern als *C*-Nitroso-Verbindung isoliert wurde. Energetisch bevorzugt ist eine Tautomerisierung von VI zunächst zur Base VIII. Es sprechen aber die Beobachtungen sowie allgemein Erfahrungen mit Imidazolen dafür, daß VIII, dem Konjugationsbestreben folgend, in ein *2,3-Dihydro*-imidazo-isochinolin IX (Ausb. 70% d. Th.) übergehen dürfte, womit die Analysendaten, insbesondere auch die Werte für Wasserstoff, gut übereinstimmen.

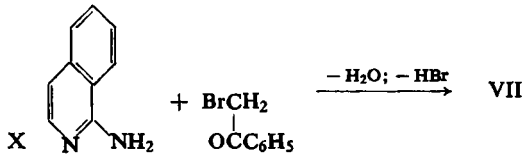


IX bildet infolge seines aktivierten H-Atoms in 2-Stellung fast quantitativ eine 2-Monobrom-Verbindung. Die Abspaltung von Bromwasserstoff daraus zum vollaromatischen System gelang allerdings ebensowenig wie die Dehydrierung von IX mit Bleitetraacetat in Benzol oder mit Natriumnitrit in Eisessig. Es ist aber bekannt, daß die Dehydrierung von Imidazolen zu Imidazolen Schwierigkeiten bereitet¹¹⁾.

Daß andererseits in der Endstufe IX ein *Dihydro*-imidazo-isochinolin vorliegt, nicht ein Imidazo-isochinolin, ließ sich durch des letzteren Synthese auf einem anderen Wege,

¹¹⁾ s. Zitat 8, Bd. V, S. 209.

nämlich nach dem Schema der Imidazo-pyridin-Synthese nach E. TSCHITSCHIBABIN¹²⁾ beweisen. Aus 1-Amino-isochinolin (X) wurde mit ω -Brom-acetophenon das Hydrobromid des 2-Phenyl-imidazo[2.1-a]isochinolins gewonnen, und daraus die freie Base,



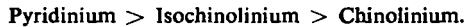
die mit dem Dihydro-imidazo-isochinolin IX nicht identisch war. Sie lieferte aber mit Natriumnitrit in Eisessig eine grasgrüne, schwerlösliche *C-Nitroso-Verbindung*, die sich tiefrot in konz. Schwefelsäure löst. Die gleiche Nitroso-Verbindung (Schmp. und Misch-Schmp. sowie Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure) wurde auch aus der Base VII erhalten. Die Identität der beiden, auf ganz verschiedenen Wegen dargestellten substit. Imidazo-isochinoline bestätigt die Schlußfolgerung, daß VI nur zu einem kleinen Teil (ca. 12% d. Th.) zu VII dehydriert wird und daß die Hauptreaktion in der Umlagerung zur 2,3-Dihydrobase IX besteht.

Da im Phenacyl-isochinoliniumbromid die Stellung der Phenylgruppe festgelegt ist, wird die Identität der beiden Verbindungen zugleich zu einem Beweis dafür, daß aus 1-Amino-isochinolin und Bromacetophenon ein 2- und nicht ein 3-Phenyl-imidazo-isochinolin entsteht. Eine solche Möglichkeit war für die Imidazo-pyridinium-Reihe diskutiert worden, konnte aber dann in anderer Weise widerlegt werden¹³⁾.

Die Schlußfolgerung, daß Phenacyl-isochinoliniumsalz (II) durch Ammoniak in die Base VII und hauptsächlich in das Imidazolin IX übergeführt wird, läßt sich durch analoge Umsetzungen in der *Chinolinium*-Reihe bestätigen.

Die Untersuchungen am Phenacyl-*chinolinium*-betain sind erschwert durch die große Zersetzlichkeit von Chinolinium-Kationen mit reaktiven Gruppen am Stickstoff, bei der Ringaufspaltungen, Entstehung von Apocyaninen usw. mitspielen dürften.

Wie schon früher¹⁴⁾ das Resultat der „Säurespaltung“ gezeigt hatte, nimmt die Reaktivität des *N*-Methylens in Phenacyl-cyclimmoniumsalzen offensichtlich ab in der Reihenfolge



Phenacyl-*chinolinium*bromid reagiert, im Gegensatz zum Isochinoliniumsalz II, in Eisessig/Ammoniumacetat nicht mehr mit Benzalacetophenon. Wie in der Isochinoliniumreihe erhält man indessen mit Ammoniumacetat/Eisessig allein, jedenfalls über die Zwischenverbindung XI und nach deren Umlagerung das 2-Phenyl-1.2-dihydroimidazo[1.2-a]chinolin (XII)¹⁵⁾.

Mit der Annahme tertiären Stickstoffs in XII (N-3), also der Abwanderung des Wasserstoffatoms vom Stickstoff aus XI, ist es im Einklang, daß salpetrige Säure kein

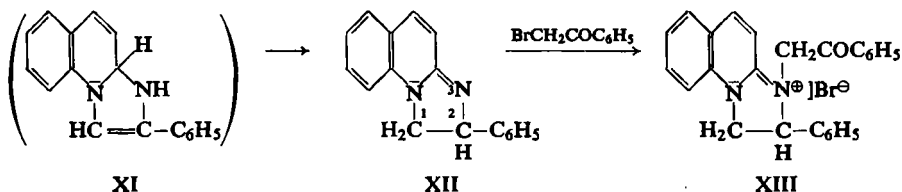
¹²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 1704 [1925].

¹³⁾ F. KRÖHNKE, B. KICKHÖFEN und CL. THOMA, Chem. Ber. 88, 1117 [1955]; R. ADAMS und J. S. DIX, J. Amer. chem. Soc. 80, 4618 [1958].

¹⁴⁾ F. KRÖHNKE und W. HEFFE, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 866 [1937].

¹⁵⁾ Über Derivate dieses durchaus beständigen Ringsystems s. J. M. OSBOND, J. chem. Soc. [London] 9150, 1853.

Nitrosamin bildet; daß sich dagegen ω -Brom-acetophenon zum Salz XIII anlagert, dessen intensiv rote Pikrylchlorid-Reaktion die Aktivierung der N^3 -Methylengruppe

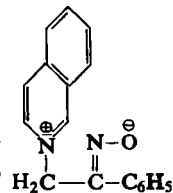


durch aromatisch gebundenen, quartären Stickstoff erkennen läßt. Außerdem zeigen die Absorptionskurven¹⁶⁾ von XIII und von dem Enolbetain daraus gegenüber dem bekannten, in seinem Habitus und in seinen Reaktionen im übrigen sehr ähnlichen 2-Phenyl-3-phenacyl-imidazo[1.2-*a*]chinoliniumbromid (XVI)¹⁷⁾ (s. darüber auch am Ende der Arbeit) und seinem Enolbetain eine Verschiebung der Absorption nach kürzeren Wellenlängen hin. Das läßt sich zwanglos so deuten, daß in XIII durch die Aufhebung der $\text{C}^1=\text{C}^2$ -Doppelbindung die Konjugation gegenüber XVI verkürzt ist.

Wie gegenüber Ammoniak zeigen Phenacyl-cyclimmoniumsalze auch gegen Hydroxylamin ein Verhalten, das gleichsinnige Unterschiede in der Reaktivität erkennen läßt. Es gelingt mit Hydroxylamin ebensowenig wie mit Ammoniak, vom Phenacyl-pyridiniumbromid aus den Imidazolring unter Bedingungen zu schließen, die bei den analogen Isochinolinium- und Chinoliniumsalzen, wie im folgenden gezeigt wird, diesen Ringschluß fast quantitativ herbeiführen. Der für die Entaromatisierung des Pyridinkerns aufzubringende Energiebetrag ist zu hoch; das α -ständige C-Atom ist für den Ringschluß nicht mehr hinreichend positiviert.

E. SCHMIDT und Mitarbeiter hatten bei der Einwirkung von Hydroxylamin auf Phenacyl-pyridinium¹⁸⁾, -isochinolinium¹⁹⁾ und -chinoliniumbromid¹⁹⁾ die entsprechenden Oxime erhalten. Einen anderen Verlauf hatte die Reaktion bei dem Isochinolinium- und Chinoliniumsalz in saurem Medium genommen. Nach mehrstündigem Kochen einer wäßrigen Lösung von Phenacyl-isochinoliniumbromid (II) mit Hydroxylamin-hydrochlorid hatte sich unter anderem ein „Anhydro-isochinolin-phenacyloxim“ isolieren lassen, das in heutiger Auffassungs- und Schreibweise als Betain nebenstehender Formel zu kennzeichnen wäre.

Da wir bei dieser Umsetzung einen Imidazol-Ringschluß für wahrscheinlich hielten, haben wir die Vorschrift¹⁹⁾ nachgearbeitet. Dabei erhielten wir, neben sehr viel unverändertem Salz II, tatsächlich 5% d. Th. an 2-Phenyl-imidazo[2.1-*a*]isochinolin (VII)²⁰⁾, das sich durch sein charakteristisches, in Eisessig schwerlösliches 3-Nitroso-Derivat (VIIa) eindeutig zu erkennen gab.



16) s. Dissertat. W. ZECHER, Univ. Gießen 1960, S. 60.

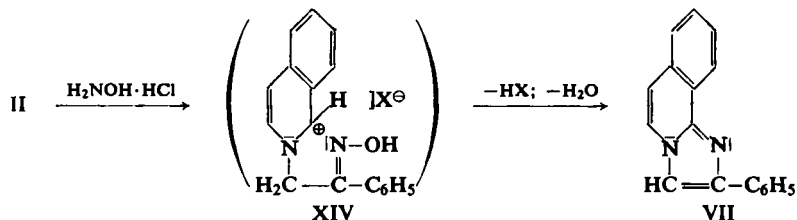
17) B. KICKHÖFEN, Chem. Ber. 88, 1114 [1955]; jetzige Bezifferung nach Ring-Index, sec. Edition.

18) E. SCHMIDT und H. H. VAN ARK, Arch. Pharmaz. 238, 324 [1900].

19) E. SCHMIDT und H. IHLDER, Arch. Pharmaz. 240, 691 [1902].

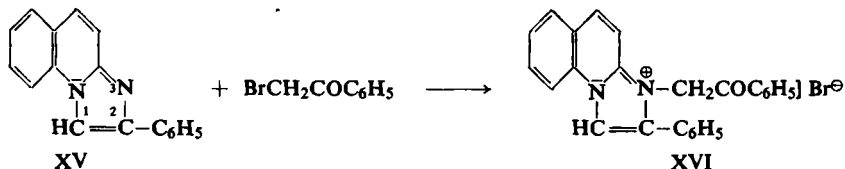
20) Analysendaten und Schmp. für VII wichen nicht unerheblich von den Angaben ab, die SCHMIDT und Mitarb. für das von ihnen erhaltene Produkt gemacht haben; ebenso war es auf dem Chinolingebiet.

Der entscheidende Schritt ist wieder die Ausbildung eines Fünfringes, hier durch die nucleophile Anlagerung des Oxim-Stickstoffs an das positivierete α -C-Atom im Hetero-



ring von XIV. Doch kann in diesem Fall durch Abspaltung von Wasser und von einem Proton aus dem Kation Aromatisierung eintreten, was von der vergleichbaren Oxazolinstruktur IV aus nicht möglich ist. In der Tat gelang denn auch der Imidazol-Ringschluß von II mittels Hydroxylamins durch wesentliche Verlängerung der Reaktionsdauer (100 Stdn.) oder aber durch Erhitzen im Druckgefäß (130°, 24 Stdn.) mit einer Ausbeute von 75% d. Th.

Entsprechend wurde aus Phenacyl-*chinolinium*bromid und Hydroxylamin-hydrochlorid das 2-Phenyl-imidazo[1.2-a]chinolin (XV) in einem Arbeitsgang in einer Ausbeute von 85% d. Th. erhalten. XV wurde mit ω -Brom-acetophenon in das charakteristische quartäre Salz XVI¹⁷⁾ übergeführt.



Ausbeuten und Reaktionszeiten lassen darauf schließen, daß die Ausbildung der Fünfring-Strukturen in der Chinoliniumreihe noch stärker begünstigt ist als bei den Isochinoliniumverbindungen.

Der RESEARCH CORPORATION, New York, danken wir für die Bereitstellung von Mitteln auch für diese Arbeit, Herrn FRITZ ENNERS für seine wertvolle Mitarbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Phenyl-2.3-dihydro-imidazo[2.1-a]isochinolin (IX)

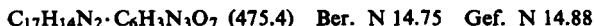
a) *Hydrobromid*: 3.28 g (10 mMol) Phenacyl-*isochinolinium*bromid (II) werden mit 7 g Ammoniumacetat und 9 ccm Eisessig 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Konz. Bromwasserstoffsäure + Wasser fällen danach ein Rohprodukt, das aus 4 Tln. Methanol mit etwas Äther zu 1.93 g (59% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 252–256° kristallisiert; nach nochmaligem Umfällen liegt der Schmp. bei 256–257°.



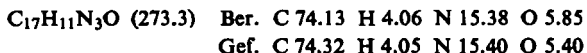
b) *Freie Base daraus*: Die aus dem Hydrobromid mit methanol. 2n KOH quantitativ gefällte Base bildet Blättchen vom Schmp. 195–197° aus Methanol.



c) *Hydropikrat*: Das Reaktionsgemisch (s. unter a) wird nach dem Erhitzen mit 2 g Natriumacetat und 40 ccm Wasser versetzt und dreimal mit 40 ccm Äther ausgeschüttelt. Die äther. Lösung wäscht man mit Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Den Rückstand nimmt man in 4 ccm Methanol auf und fällt ihn mit methanol. *Pikrinsäure*. Nach Umkristallisieren aus 6 Tln. Methanol + 5 Tln. Dimethylformamid erhält man 3.38 g (71 % d. Th.) hellgelbe Nadeln vom Zers.-P. 210–214°, der nach nochmaligem Umkristallisieren auf 216–219° steigt.



Zur Gewinnung des als Nebenprodukt anfallenden *Phenyl-imidazo-isochinolins* (VII) als *Nitrosoverbindung* (VIIa) wird das nach der unter a) beschriebenen Reaktion erhaltene rohe Hydrobromid in 15 ccm Methanol gelöst. Aus dieser Lösung fällt Ammoniak ein Produkt, das neben viel von der Base IX auch die Base VII enthält. Weder das Hydrobromid noch die freie Base dürfen gereinigt werden, da hierbei bereits der relativ geringe Anteil an Phenyl-imidazo-isochinolin verloren geht. Das Basengemisch wird nun in 10 ccm Eisessig gelöst, die Lösung mit 0.42 g *Natriumnitrit* versetzt und bei Raumtemperatur 20 Min. sich selbst überlassen. Der im Verlauf der Reaktion ausgefallene hellgrüne Niederschlag wird abgetrennt und zweimal mit je 5 ccm heißem Dimethylformamid vom Natriumacetat abgetrennt. Versetzt man das Filtrat bis zur Trübung mit Methanol, so erhält man 0.34 g (12% d. Th.) *2-Phenyl-3-nitroso-imidazo[2.1-a]isochinolin* (VIIa) in seidigen, grasgrünen Nadeln, die, nochmals aus Dimethylformamid + Methanol gereinigt, bei 229–230° schmelzen.



In konz. Schwefelsäure, konz. Salzsäure und in Eisessig löst sich VIIa mit tiefweinroter Farbe.

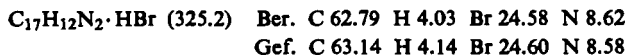
2-Phenyl-2-brom-2.3-dihydro-imidazo[2.1-a]isochinolin: 1.22 g (5 mMol) *Base IX* in 10 ccm Chloroform werden mit 0.80 g (5 mMol) *Brom* in 5 ccm Chloroform versetzt. Nach Einengen auf 5 ccm werden mit methanol. Kalilauge Kristalle erhalten, die mit Methanol/Dimethylformamid (1:1) ausgekocht werden. Aus dem Filtrat kristallisieren 1.32 g (81% d. Th.) schwach gelbgrüne Blättchen vom Schmp. 203–205° aus.



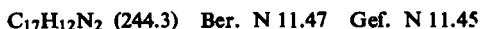
2-Phenyl-imidazo[2.1-a]isochinolin (VII)

Weg A: Aus 1-Amino-isochinolin

a) *Hydrobromid*: 0.72 g (5 mMol) *1-Amino-isochinolin* (X) und 1 g (5 mMol) ω -*Bromacetophenon* werden auf dem Wasserbad etwa 10 Min. erhitzt. Die Schmelze wird dann in möglichst wenig heißem Methanol gelöst und vollständig mit Äther gefällt: Man erhält 0.96 g (59% d. Th.) farblose Nadeln, die nach nochmaliger Umfällung aus Methanol/Äther sich bei 260° zu zersetzen beginnen, aber erst bei 285° vollständig geschmolzen sind.



b) *Die freie Base VII* fällt aus ihrem Hydrobromid mit konz. wäßrigem Ammoniak quantitativ in farblosen Polyedern aus; Schmp. 145–148° (aus 8 Tln. Methanol).



c) *3-Nitroso-Derivat (VIIa)*: 0.25 g (1 mMol) *Base VII* in 6 ccm Eisessig läßt man mit 0.14 g (2 mMol) *Natriumnitrit* bei 20° 1 Stde. stehen und arbeitet auf, wie oben angegeben; Ausb. 0.24 g (88% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 228–230°.



Weg B: Aus II mit Hydroxylamin-hydrochlorid

6.56 g (20 mMol) *Phenacyl-isochinoliniumbromid* (II) und 1.67 g (24 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* in 30 ccm Wasser erhitzt man im Druckgefäß 24 Stdn. auf 130° (ca. 3 at). Es fällt danach ein Kristallbrei aus, der mit 25 ccm Wasser ausgekocht wird: 4.22 g eines Gemisches der Hydrochloride und -bromide der Base VII. Man löst es in 20 ccm Methanol und fällt die freie Base mit verd. Ammoniak: 3.25 g (67% d. Th.) farblose Polyeder, die aus 8 Tln. Methanol oder aus 3 Tln. Methanol/Pyridin (5:1) bei 145–148° schmelzen. — Die vereinigten Mutterlaugen, die beim Abtrennen und Auskochen des Salzes anfallen, werden mit Natriumhydrogencarbonat gegen Methylorange neutralisiert und dann nochmals 24 Stdn. in der Druckflasche auf 130° erhitzt: man erhält weitere 0.7 g Salzgemisch und daraus 0.51 g (10% d. Th.) freie Base. Die Gesamtausbeute daran beträgt also 3.76 g (77% d. Th.; nach 4 Stdn. 6.5%, nach 14 Stdn. 25% d. Th.).

$C_{17}H_{12}N_2$ (244.3) Ber. C 83.63 H 4.94 N 11.47 Gef. C 83.27 H 4.74 N 11.70

Die Base ist nach Schmp. und Misch-Schmp. sowie nach dem IR-Spektrum mit dem Produkt aus Amino-isochinolin (X) und Bromacetophenon identisch, ebenso das aus ihr dargestellte C-Nitroso-Derivat.

Setzt man bei der Darstellung Natriumacetat, Pyridin oder Natriumhydrogencarbonat zum Wasser hinzu, dann entstehen Gemische aus der Imidazoverbindung, dem Oxim und anderen Produkten, die durch Kochen mit verd. Salzsäure sich zum Teil in VII-Hydrochlorid umlagern lassen. So wurden aus 6.56 g (20 mMol) II + 1.64 g (20 mMol) Natriumacetat in 15 ccm Wasser nach 4stdg. Erhitzen auf 100°, dann 1stdg. Kochen des Reaktionsproduktes mit 2*n* HCl, nach Aufarbeiten, Umkristallisieren usw. 27% d. Th. an Base VII erhalten.

2-Phenyl-1.2-dihydro-imidazo[1.2-a]chinolin (XII)-hydrobromid: Die Mischung von 3.28 g (10 mMol) *Phenacyl-chinoliniumbromid*, 5 g Ammoniumacetat und 8 ccm Eisessig wird 1 Stde. rückgekocht. Das noch heiße Reaktionsgemisch wird mit 4 ccm konstant siedender *Bromwasserstoffsäure* und 10 ccm Wasser versetzt. Im Kühlschrank kristallisieren dann 2.55 g (78% d. Th.) aus, die mehrmals aus 15 Tln. Äthanol + 15 Tln. Wasser zu farblosen Stäbchen vom Schmp. 355° umkristallisiert werden.

$C_{17}H_{14}N_2 \cdot HBr$ (327.2) Ber. C 62.42 H 4.62 Br 24.42 N 8.56

Gef. C 62.51 H 4.76 Br 24.99 N 8.76

Hydropikrat: Gelbe Nadeln aus Methanol/Dimethylformamid vom Schmp. 221–222°.

$C_{17}H_{14}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (475.4) Ber. N 14.73 Gef. N 14.95

Hydroperchlorat: Farblose Polyeder aus 7 Tln. Methanol (mit Aktivkohle) vom Schmp. 236–238°.

$C_{17}H_{14}N_2 \cdot HClO_4$ (346.8) Ber. C 58.89 H 4.36 Gef. C 58.44 H 4.16

Das Hydroperchlorat wurde nach dem Erhitzen mit Eisessig/Wasser, mit konz. Schwefelsäure, 20-proz. wäbr. Natronlauge oder einem Gemisch von Eisessig, Methanol und Natriumnitrit jeweils zu etwa 70% d. Th. zurückgewonnen.

2-Phenyl-3-phenacyl-1.2-dihydro-imidazo[1.2-a]chinoliniumbromid (XIII): 0.98 g (3 mMol) des *Hydrobromids* von XII werden mit 10 ccm *n* NaOH und 30 ccm Äther so lange geschüttelt, bis alle festen Anteile gelöst sind. Die gewaschene und getrocknete Ätherschicht engt man auf 1/3 ein, versetzt sie mit 0.7 g (3.5 mMol) *ω-Brom-acetophenon* und erhitzt unter Verdampfen des Äthers 1 Stde. auf dem Wasserbad. Das mit 4 ccm Aceton ausfallende Produkt wird in 1.5 Tln. Methanol + 4 Tln. Aceton gelöst. Wasser fällt daraus 0.92 g (64% d. Th.) farblose Blättchen des *Bromids* vom Schmp. 215–217°.

$C_{25}H_{21}N_2O_2Br + H_2O$ (463.4) Ber. C 64.81 H 5.00 Br 17.22 N 6.05

Gef. C 64.20 H 4.92 Br 17.81 N 6.13

Das Salz verliert i. Vak. bei 80° 3.7% Wasser (1 Mol = 3.9%), das an der Luft wieder aufgenommen wird. Es zeigt merkwürdigerweise mit seinem 1.2-Dehydroprodukt vom Schmp. 218–220°²¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung. Beide Bromide ergeben bei der Pikrylchlorid-Reaktion eine tief weinrote Farbe.

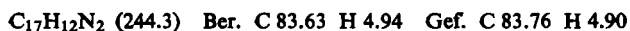
Das *Betain*, daraus mit 2 *n* NaOH gefällt, bildet hellgelbe Blättchen, die im Exsikkator über Diphosphorpentoxyd orangefarben werden. Nach Lösen in Methanol/Aceton (1:1) und Fällen mit Wasser liegt der Zers.-P. bei 195–198°.



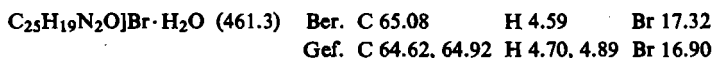
Das *Betain* zeigt die gleiche Ähnlichkeit der Eigenschaften (Schmp., Farbe) mit dem entsprechenden 1.2-Dehydro-*betain* von KICKHÖFEN¹⁷⁾, die auch an den Bromiden beobachtet wurde. Lediglich die Kristallformen sind verschieden: das *Betain* von KICKHÖFEN kristallisiert in Nadeln.

2-Phenyl-imidazo[1.2-*a*]chinolin (XV): 6.56 g (20 mMol) *Phenacyl-chinoliniumbromid*, 1.67 g (24 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* und 30 ccm Wasser werden im Druckgefäß ca. 24 Stdn. auf 130° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird nach dem Erkalten abgetrennt und mit 40 ccm Wasser 10 Min. ausgekocht: 5.70 g eines Gemisches von Hydrochlorid und -bromid vom Schmp. 305–315°.

Das Salzgemisch wird nun, in 110 ccm heißem Methanol gelöst, kurz mit überschüssigem verd. Ammoniak aufgekocht. Aus der Lösung wird die freie Base mit Wasser als oft erst nach einigen Tagen kristallisierendes Öl gefällt (Impfkristalle!): 4.26 g (87% d. Th.). Farblose Nadeln vom Schmp. 109–112° (aus 2.5 Tln. Acetonitril).



2-Phenyl-3-phenacyl-imidazo[1.2-*a*]chinoliniumbromid (XVI): Ein Gemisch von 1.22 g (5 mMol) XV und 1.0 g (5 mMol) ω -Brom-acetophenon erhitzt man auf dem Wasserbad, bis die Schmelze erstarrt ist (ca. 1 Stde.); sie wird dann aus 3 ccm Methanol umkristallisiert. Aus der Mutterlauge läßt sich mit Aceton noch eine weitere Menge Salz fällen. Die Gesamtmenge (1.59 g = 69% d. Th.) liefert aus Methanol farblose Polyeder vom Schmp. 218–220°.



Das Salz ist nach Schmp., Misch-Schmp. und UV-Spektrum mit dem von KICKHÖFEN¹⁷⁾ aus 2-Amino-chinolin und ω -Brom-acetophenon erhaltenen identisch.

Als *Phenacyl-pyridiniumbromid* mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Wasser 24 Stdn. auf 130° erhitzt wurde, fällte danach Perchlorsäure ein Gemisch vom Perchlorat des Ausgangsstoffes mit dem Oximperchlorat. Nach 1stdg. Kochen des Gemisches mit 70-proz. Perchlorsäure/Eisessig (1:7) wurden 95% des Phenacyl-pyridiniumperchlorats zurückgewonnen. 2-Phenyl-imidazo-chinolinium-hydroperchlorat wurde dagegen durch Eisessig/Perchlorsäure in der Hitze nicht verändert.