

101. Eine neue einfache Synthese spirocyclischer 1*H*-Chinolin-Derivate

von Harald Walter*

Forschung und Entwicklung Pflanzenschutz, Geschäftseinheit Krankheitsbekämpfung, Ciba-Geigy AG, Postfach, CH-4002 Basel

und Hanspeter Sauter und Tammo Winkler

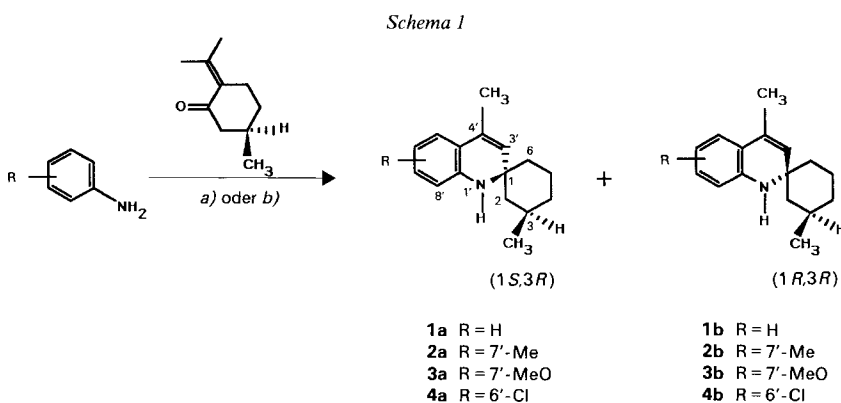
Zentrale Forschungsdienste Physik, NMR-Spektroskopie, Ciba-Geigy AG, Postfach, CH-4002 Basel

(11.III.92)

A New and Simple Method for the Synthesis of Spirocyclic 1*H*-Quinolines

The reaction of anilines with (+)-(*R*)-pulegone in toluene at temperatures between 125 and 150° with 4-toluenesulfonic acid or I₂ as catalysts leads to diastereoisomeric mixtures of spiro[cyclohexane-1,2'(1'*H*)-quinoline] derivatives (see **1–4**, *Scheme 1*; *Table*). The diastereoisomers are separated by column chromatography, and the structure of the single isomers is determined by NMR-spectroscopic methods. A reaction mechanism proceeding via several 6π-electrocyclic rearrangements and H-shifts is proposed for the formation of 1*H*-quinolines **1–4** (*Scheme 2*). This mechanism is in accordance with the results of the reaction of 2-isopropenylaniline with 3-methylcyclohexanone which leads to a stereoisomeric mixture of 3,4'-dimethylspiro[cyclohexane-1,2'(1'*H*)-quinolines] (*Scheme 3*).

1. Einleitung. – Dihydrochinoline und Tetrahydrochinoline sind für viele Bereiche der chemischen Industrie wichtige Verbindungsklassen. Dihydrochinolin- und Tetrahydrochinolin-Derivate können oxidationshemmende [1], entzündungshemmende [2], antibakterielle [3] oder herbizide [4] Eigenschaften besitzen. In einigen technischen Bereichen der chemischen Industrie weisen dabei oft Derivate mit sterisch abgeschirmtem N-Atom, wie



a) I₂, Toluol, 145–150°. b) TsOH oder HCl, 120–125°.

Tabelle. Umsetzung von Anilinen mit (+)-(R)-Pulegon

Reaktionsbedingungen				Produkt	R	Diastereoisomerenverteilung [%]		Ausbeute [%] ^{e)}
Solvens	Katalysator ^{a)}	T [°]	t [h]			a-Reihe (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	b-Reihe (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	
Toluol	TsOH	125	18	1	H	43.5	56.5 ^{b)}	17
Toluol	I ₂	145–150	4.5	1	H	47	53 ^{c)}	32
Toluol	TsOH	125	18	2	7'-Me	33	67 ^{b)}	58
Toluol	I ₂	145–150	4.5	2	7'-Me	42	58 ^{b)}	48
Toluol	TsOH	125	18	3	7'-MeO	37.5	62.5 ^{c)}	49
Toluol	I ₂	145–150	4.5	3	7'-MeO	33	67 ^{c)}	26
Toluol	TsOH	125	18	4	6'-Cl	43	57 ^{d)}	23

^{a)} Es kann auch HCl als Katalysator verwendet werden (bewerkstelligt durch Zugabe katalytischer Mengen des entsprechenden Anilin-hydrochlorides). Die Ausbeuten sind jedoch bisher stets geringer als bei der TsOH-Katalyse.

^{b)} Nach Destillation und Umkristallisation des Hydrochlorids ermittelt.

^{c)} Nach Destillation ermittelt.

^{d)} Nach Destillation und säulenchromatographischer Reinigung ermittelt.

^{e)} Die Ausbeuten sind nicht optimiert.

z. B. Tetrahydrochinolin-Verbindungen mit Alkyl-Substituenten an C(2) besonders interessante Eigenschaften auf [1]. Verbindungen dieses Typs fanden vor allem in jüngster Zeit vermehrt als Farbstoff-Zwischenprodukte Verwendung [5] [6].

2. Resultate. – Auf der Suche nach Dihydro- und Tetrahydrochinolin-Derivaten mit sterisch abgeschirmtem N-Atom stiessen wir bei unseren Untersuchungen über Umsetzungen von aromatischen Aminen mit α,β -ungesättigten Ketonen auf die Reaktion von Anilinen mit (+)-(R)-Pulegon, die sowohl unter I₂- als auch unter Säure-Katalyse zu einem Diastereoisomeregemisch von Spiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinolin]-Derivaten führt (Schema 1, Tab.).

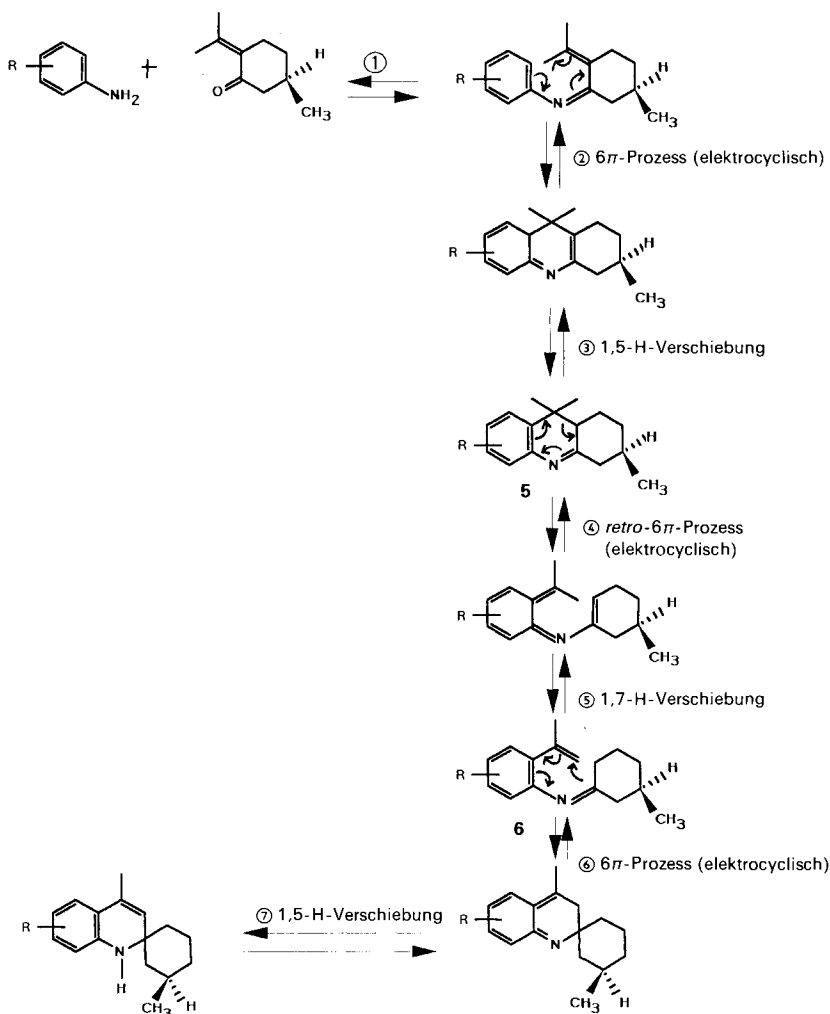
Die Tabelle zeigt, dass die Ausbeuten bei den in 7'-Position Me- und MeO-substituierten Derivaten am höchsten waren und mit ca. 50% in Bereichen liegen, die präparativ interessant sind. Weiterhin zeigt sich, dass unabhängig vom verwendeten Katalysator das Diastereoisomere **b** ((1*R*,3*R*); NH-Gruppe in axialer Position) im Überschuss gebildet wurde. Dies wird auch durch ¹H-NMR-Analyse des Rohproduktes bestätigt. Die Strukturaufklärung der diastereoisomerenreinen, neuen Verbindungen erfolgte mit Hilfe der NMR-Spektroskopie (¹H- und ¹³C-NMR). Um die Protonen im Cyclohexan-Ring grösstenteils zuordnen zu können, mussten ¹H,¹H-COSY-Spektren aufgenommen werden. Die Unterscheidung der Diastereoisomeren **a** und **b** erfolgte *a*) über den γ -Effekt [7] (C(3') erscheint im Isomer **a** im ¹³C-NMR-Spektrum bei charakteristisch höherem Feld ($\Delta\delta = 4.3\text{--}4.8$ ppm) als im Isomer **b**) und *b*) zusätzlich durch NOE-Differenzspektroskopie. Für die Verbindungen **2a** und **2b** wurden exemplarisch NOE-Spektren in (D₆)DMSO aufgenommen.

Für **2a** werden folgende NOE's beobachtet: Einstrahlen auf H–N(1') bewirkt NOE's bei H–C(8') und H_{ax}–C(6), und Einstrahlen auf H–C(3') erzeugt NOE's bei H_{eq}–C(2), H_{ax}–C(3) sowie H_{ax}–C(5), in Übereinstimmung mit einer Cyclohexan-Sessel-Konformation und äquatorialer Lage von NH–C(1) und Me–C(3) in **2a**. In **2b** zeigt sich beim Einstrahlen auf H_{ax}–C(6) ein NOE bei H–C(3'), und Einstrahlen auf H–N(1') bewirkt NOE's bei H_{eq}–C(2'), H_{ax}–C(5) und H_{eq}–C(6), d. h. die NH-Gruppe liegt im Diastereoisomer **2b** eindeutig in axialer Stellung.

Die neuen spirocyclischen 1*H*-Chionoline stellen sterisch gehinderte Amine dar, die seit kurzem auch als Vorstufen für interessante Farbstoffzwischenprodukte Verwendung gefunden haben [8].

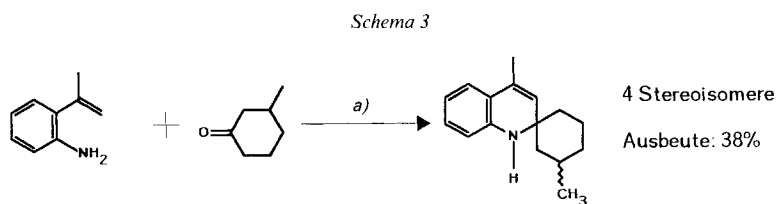
3. Diskussion. – Die Reaktion von aromatischen Aminen der Benzol-Reihe mit (+)-(*R*)-Pulegon verläuft völlig anders, als man allgemein erwarten würde. Nach bisherigem Wissen über den mechanistischen Verlauf der Reaktion von aromatischen Aminen mit α,β -ungesättigten Ketonen [9] [10] würde man eher Phenanthridin- oder Acridin-Derivate erwarten. Unseres Wissens ist bisher nur die Synthese von 7'-Methoxy-4'-methylspiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinolin] ausgehend von 3-Methoxyanilin und Cyclohexylenaceton beschrieben worden [2]. Diese Reaktion ist jedoch mechanistisch gesehen nicht mit unserer neuen Reaktion vergleichbar.

Schema 2



Ein möglicher Mechanismus der Reaktion von Anilinen mit (+)-(*R*)-Pulegon wird in *Schema 2* aufgezeigt. Im ersten Schritt entsteht das (+)-(*R*)-Pulegon-Anil, das nach elektrocyclischem 6π -Prozess (könnte in Anwesenheit von Säure auch als intramolekulare *Friedel-Crafts*-Reaktion formuliert werden) und anschliessender 1,5-H-Verschiebung in das Acridin-Derivat **5** übergeführt werden kann. Der entscheidende Schritt der gesamten Sequenz ist die elektrocyclische Umlagerung des Acridin-Systems, die nach 1,7-sigmatroper Umlagerung zum erneut cyclisierungsfähigen Azahexatrien-System **6** führt. Vergleichbare thermische elektrocyclische und homoelektrocyclische Ringöffnungsreaktionen sind vor allem in der Chemie der O-Heterocyclen häufiger formuliert worden [11] [12]. Unseres Wissens ist jedoch bisher noch nie ein elektrocyclischer *retro*- 6π -Prozess in Dihydrochinolin- oder Acridin-Derivaten beschrieben worden. Der elektrocyclische 6π -Prozess, ausgehend von der Zwischenstufe **6**, liefert dann nach erneuter 1,5-H-Verschiebung die spirocyclischen 1*H*-Chinoline. Der Einfluss von I_2 oder Säure in den Schritten ②, ④ und ⑥ in *Schema 2* wird bewusst nicht diskutiert. Das Auftreten von kationischen Zwischenstufen, wie etwa Iminium-Ionen, kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Die Synthese diverser Chinolin-Verbindungen, ausgehend von geeigneten Azahexatrien-Systemen beziehungsweise Vorläufer-Molekülen unter neutralen oder sauren Bedingungen, ist erst in jüngster Zeit beschrieben worden [13] [14] und entspricht im Prinzip den in *Schema 2* postulierten Schritten ⑥ und ⑦. Wir konnten nun weiterhin zeigen, dass z. B. die säurekatalysierte Umsetzung von 2-Isopropenylanilin mit 3-Methylcyclohexanon zum gewünschten 1*H*-Chinolin führt (*Schema 3*), was das Auftreten der in *Schema 2* formulierten Reaktionsschritte ⑥ und ⑦ erhärtet. Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um die Schritte ②–④ in *Schema 2* zweifelsfrei nachzuweisen.



a) TsOH, Toluol, 18 h, 120–125°.

Unseres Wissens spielte bis vor kurzer Zeit die elektrocyclische 6π -Umlagerung für die organische Synthese in der Chemie der Chinoline und seiner Derivate eine eher unbedeutende Rolle. Erst die Arbeiten von *Hibino* und *Sugino* [13] und *Qiang* und *Baine* [14] sowie unsere eigenen Arbeiten auf dem Gebiet der Dihydrochinolin-Chemie [15] deuteten auf den präparativen Wert der elektrocyclischen 6π -Umlagerung hin. Wie gross das Synthese-Potential dieser interessanten Reaktion jedoch wirklich ist, werden zukünftige Untersuchungen zeigen müssen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. DC: Fertigplatten, Kieselgel 60F 254 (Merck), Sichtbarmachen mit UV-Lampe (254 nm). Säulenchromatographie (SC): Kieselgel Merck, Korngrösse 0,04–0,063 mm. Schmp.: Schmelzpunkt-Apparatur nach Tottoli der Firma Büchi (Typ 510) im offenen Röhrchen. IR-Spektren: Perkin-Elmer 599, $\bar{\nu}$ in cm^{-1} . NMR-Spektren (^1H , 500 MHz; ^{13}C , 125,7 MHz): Varian Unity 500; δ -Werte in ppm bzgl. TMS (^1H) bzw. CDCl_3 (^{13}C), Kopplungskonstanten J in Hz; Aufnahmen bei RT. MS: Finnigan MAT-212/SS300; Elektronenstoss-Ionisation (70 eV); Angabe der Pike in m/z (Intensität (%)). Sämtliche Verbindungen zeigen korrekte Elementaranalysen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AA1; I_2 -Katalyse). Bei RT. werden 0,5 mol aromatisches Amin (Fluka) und 2 g I_2 (Fluka) vorgelegt. Danach wird die Innentemp. auf 150° erhöht und ein Gemisch von 0,75 mol (+)-(R)-Pulegon (Fluka; technisch oder *purum*) und 160 ml Toluol innerhalb 2 h so zugetropft, dass die Innentemp. bei 145 – 150° konstant bleibt. Im Gemisch vorhandenes Toluol und entstehendes Reaktionswasser werden dabei kontinuierlich abdestilliert. Nach vollständiger Zugabe des Ketons wird das Gemisch noch 2,5 h bei einer Innentemp. von 150° gehalten, dann wird bei 10^{-1} – 10^{-2} Torr destilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wird in Et_2O gelöst und bei 5° mit HCl-Gas versetzt. Das resultierende Hydrochlorid kann durch Umkristallisation weiter gereinigt werden. Die Trennung der Diastereoisomeren erfolgt stets durch SC der vorgereinigten Amine an Kieselgel (Hexan/AcOEt 7:1 bis 8:1).

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AA2; TsOH-Katalyse). Ein Gemisch aus 0,3 mol aromatischem Amin (Fluka), 0,45 mol (+)-(R)-Pulegon (Fluka), 1,5 g 4-Toluolsulfonsäure (Merck) und 125 ml Toluol wird 18 h bei einer Innentemp. von 120 – 125° unter dem Wasserabscheider erhitzt. Danach wird das Lsgm. im Wasserstrahlpumpenvakuum abgezogen und der Rückstand bei 10^{-1} – 10^{-2} Torr destilliert. Die Reinigung erfolgt danach wie unter AA1 beschrieben.

(1*S*,3*R*)-3,4'-Dimethylspiro[cyclohexan-1,2'(I' H)-chinolin] (**1a**): Hellgelbe Flüssigkeit. IR (Film): 3380*m*, 2925*s*, 1640*m*, 1605*s*, 1520*s*, 1380*m*, 1310*m*, 1280*m*, 1140*w*, 1060*w*, 815*w*, 745*s*. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,77 (*t*, $J = 12,3$, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(2)$); 0,80 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(4)$); 0,87 (*d*, $J = 6,3$, $\text{Me}-\text{C}(3)$); 1,06 (*m*, $\text{H}_{\text{a}}-\text{C}(6)$); 1,51–1,72 (*m*, 4H, Cyclohexan); 2,01 (*d*, $J = 1,4$, $\text{Me}-\text{C}(4')$); 2,17 (*m*, 2H, Cyclohexan); 3,5 (*s*, NH); 5,69 (*d*, $J = 1,3$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 6,45 (*d*, $J = 7,8$, $\text{H}-\text{C}(8')$); 6,63 (*t*, $J = 7,3$, $\text{H}-\text{C}(6')$); 6,98 (*dt*, $J = 7,6$, 1,4, $\text{H}-\text{C}(7')$); 7,05 (*dd*, $J = 7,8$, 1,0, $\text{H}-\text{C}(5')$). $^{13}\text{C-NMR}$ (^1H -gekoppelt; (D_6) DMSO): 18,7 (*qd*, $\text{Me}-\text{C}(4')$); 21,0 (*tm*, C(5)); 22,6 (*q*, $\text{Me}-\text{C}(3)$); 27,3 (*dm*, C(3)); 34,3 (*tm*, C(4)); 39,3 (*tm*, C(6)); 48,9 (*tm*, C(2)); 53,2 (*m*, C(1)); 112,4 (*dd*, C(8')); 115,3 (*dd*, C(6')); 120,7 (*m*, C(4a')); 123,2 (*dd*, C(5')); 124,6 (*dm*, C(3')); 128,2 (*ddd*, C(7')); 128,3 (*quint.*, C(4')); 144,5 (*t*, C(8'a)). MS: 227 (24, M^+), 212 (16), 184 (82), 170 (100), 157 (12), 115 (18).

(1*R*,3*R*)-3,4'-Dimethylspiro[cyclohexan-1,2'(I' H)-chinolin] (**1b**): Hellgelbe Flüssigkeit. IR (Film): 3420*w*, 2920*s*, 1650*w*, 1605*m*, 1525*s*, 1510*s*, 1315*m*, 1050*w*, 960*w*, 810*w*, 740*s*. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,78–0,92 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(2)$, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(4)$); 0,88 (*d*, $J = 6,4$, $\text{Me}-\text{C}(3)$); 1,14 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(6)$); 1,46 (*m*, $\text{H}_{\text{eq}}-\text{C}(5)$); 1,58 (*m*, $\text{H}_{\text{eq}}-\text{C}(4)$, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(5)$); 1,70 (*m*, 1H, Cyclohexan); 1,93–2,03 (*m*, 2H, Cyclohexan); 1,98 (*d*, $J = 1,4$, $\text{Me}-\text{C}(4')$); 4,27 (*s*, NH); 5,18 (*d*, $J = 1,3$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 6,47 (*dd*, $J = 7,8$, 0,8, $\text{H}-\text{C}(8')$); 6,63 (*m*, $\text{H}-\text{C}(6')$); 6,98 (*m*, $\text{H}-\text{C}(7')$); 7,04 (*dd*, $J = 7,8$, 1,2, $\text{H}-\text{C}(5')$). $^{13}\text{C-NMR}$ (^1H -gekoppelt; (D_6) DMSO): 18,2 (*qd*, $\text{Me}-\text{C}(4')$); 19,6 (*tm*, C(5)); 22,5 (*q*, $\text{Me}-\text{C}(3)$); 25,4 (*dm*, C(3)); 33,8 (*tm*, C(4)); 37,4 (*tm*, C(6)); 46,9 (*tm*, C(2)); 53,1 (*m*, C(1)); 112,9 (*dd*, C(8')); 115,4 (*dd*, C(6')); 120,8 (*m*, C(4'a)); 123,0 (*dd*, C(5')); 127,9 (*quint.*, C(4')); 128,0 (*ddd*, C(7')); 129,2 (*dm*, C(3')); 143,9 (*t*, C(8'a)). MS: 227 (40, M^+), 184 (96), 170 (100), 157 (76), 115 (28).

(1*S*,3*R*)-3,4',7'-Trimethylspiro[cyclohexan-1,2'(I' H)-chinolin] (**2a**): Farblose Kristalle. Schmp. 70 – 71° . IR (Film): 3360*w*, 2920*s*, 1650*w*, 1615*m*, 1540*s*, 1320*m*, 1280*w*, 1180*w*, 1145*w*, 850*w*, 810*w*, 790*m*. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,75 (*t*, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(2)$); 0,80–0,89 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(4)$); 0,86 (*d*, $J = 6,4$, $\text{Me}-\text{C}(3)$); 1,05 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(6)$); 1,57 (*m*, 2H, Cyclohexan); 1,68 (*m*, 2H, Cyclohexan); 1,99 (*d*, $J = 1,2$, $\text{Me}-\text{C}(4)$); 2,12 (*m*, 2H, Cyclohexan); 2,21 (*s*, $\text{Me}-\text{C}(7')$); 3,46 (*s*, NH); 5,63 (*d*, $J = 1,1$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 6,28 (*s*, $\text{H}-\text{C}(8')$); 6,45 (*d*, $J = 7,7$, $\text{H}-\text{C}(6')$); 6,94 (*d*, $J = 7,7$, $\text{H}-\text{C}(5')$). $^{13}\text{C-NMR}$ (^1H -gekoppelt; (D_6) DMSO): 18,7 (*qd*, $\text{Me}-\text{C}(4')$); 21,09 (*tm*, C(5)); 21,13 (*qt*, $\text{Me}-\text{C}(7')$); 22,6 (*q*, $\text{Me}-\text{C}(3)$); 27,4 (*dm*, C(3)); 34,3 (*tm*, C(4)); 39,3 (*tm*, C(6)); 48,9 (*tm*, C(2)); 53,2 (*m*, C(1)); 113,0 (*dd*, C(8')); 116,3 (*m*, C(6')); 118,5 (*m*, C(4'a)); 123,1 (*d*, C(5')); 123,6 (*dm*, C(3')); 128,3 (*quint.*, C(4')); 137,3 (*m*, C(7')); 144,5 C(8'a). MS: 241 (37, M^+), 226 (17), 198 (100), 185 (32), 171 (64).

(1*R*,3*R*)-3,4',7'-Trimethylspiro[cyclohexan-1,2'(I' H)-chinolin] (**2b**): Hellgelbe Flüssigkeit. IR (Film): 3420*w*, 2920*s*, 1620*s*, 1470*s*, 1455*s*, 1380*w*, 1320*m*, 1290*w*, 1180*w*, 1140*w*, 840*w*, 810*w*, 790*w*. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,79–0,91 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(2)$, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(4)$); 0,88 (*d*, $J = 6,4$, $\text{Me}-\text{C}(3)$); 1,13 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(6)$); 1,45 (*m*, $\text{H}_{\text{eq}}-\text{C}(5)$); 1,58 (*m*, 2H, Cyclohexan); 1,69 (*m*, 1H, Cyclohexan); 1,91–2,01 (*m*, 2H, Cyclohexan); 1,96 (*d*, $J = 1,4$, $\text{Me}-\text{C}(4')$); 2,22 (*s*, $\text{Me}-\text{C}(7')$); 4,22 (*s*, NH); 5,12 (*d*, $J = 1,2$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 6,31 (*s*, $\text{H}-\text{C}(8')$); 6,44 (*dd*, $J = 7,6$, 1,8, $\text{H}-\text{C}(6')$); 6,93 (*d*,

$J = 7,6$, H–C(5')). $^{13}\text{C-NMR}$ (^1H -gekoppelt; (D_6)DMSO): 18,2 (*qd*, Me–C(4')); 19,7 (*tm*, C(5)); 21,1 (*qt*, Me–C(7')); 22,5 (*q*, Me–C(3)); 25,5 (*dm*, C(3)); 33,9 (*tm*, C(4)); 37,5 (*tm*, C(6)); 46,9 (*tm*, C(2)); 53,1 (*m*, C(1)); 113,6 (*dd*, C(8')); 116,4 (*m*, C(6')); 118,6 (*m*, C(4'a)); 123,1 (*d*, C(5')); 127,8 (*quint.*, C(4')); 128,3 (*dm*, C(3')); 137,0 (*qd*, C(7')); 143,9 (*d*, C(8'a)). MS: 241 (46, M^+), 226 (16), 198 (82), 184 (100), 171 (82).

(1*S*,3*R*)-7'-Methoxy-3,4'-dimethylspiro[cyclohexan-1,2'(^1H)-chinolin] (3a): Hellgelbes Öl. IR (Film): 3370*m*, 2920*s*, 1650*m*, 1615*s*, 1580*m*, 1520*s*, 1470*s*, 1380*m*, 1330*m*, 1260*s*, 1220*s*, 1200*s*, 1170*s*, 1150*m*, 1070*m*, 1030*m*, 920*w*, 820*m*. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,75 (*t*, $J = 12,2$, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(2)$); 0,79–0,88 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(4)$); 0,86 (*d*, $J = 6,3$, Me–C(3)); 1,06 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(6)$); 1,56 (*m*, 2H, Cyclohexan); 1,67 (*m*, 2H, Cyclohexan); 1,98 (*d*, $J = 1,3$, Me–C(4')); 2,11 (*m*, 2H, Cyclohexan); 3,53 (*s*, NH); 3,74 (*s*, MeO–C(7')); 5,57 (*d*, $J = 1,3$, H–C(3')); 6,01 (*d*, $J = 2,4$, H–C(8')); 6,19 (*dd*, $J = 8,0$, 2,4, H–C(6')); 6,96 (*d*, $J = 8,0$, H–C(5')). $^{13}\text{C-NMR}$ (^1H -gekoppelt; (D_6)DMSO): 18,7 (*qd*, Me–C(4')); 21,1 (*tm*, C(5)); 22,6 (*q*, Me–C(3)); 27,4 (*dm*, C(3)); 34,2 (*tm*, C(4)); 39,4 (*tm*, C(6)); 49,0 (*tm*, C(2)); 53,4 (*m*, C(1)); 54,5 (*q*, MeO–C(7')); 97,6 (*dt*, C(8')); 101,0 (*dd*, C(6')); 114,5 (*m*, C(4'a)); 121,9 (*dm*, C(3')); 124,2 (*d*, C(5')); 128,0 (*quint.*, C(4')); 145,9 (*dd*, C(8'a)); 159,9 (*m*, C(7')). MS: 257 (44, M^+), 242 (20), 214 (100), 200 (60), 187 (52).

(1*R*,3*R*)-7'-Methoxy-3,4'-dimethylspiro[cyclohexan-1,2'(^1H)-chinolin] (3b): Weisses Pulver. Schmp. 82–83°. IR (KBr): 3400*m*, 2920*s*, 1660*w*, 1570*m*, 1520*m*, 1440*m*, 1330*m*, 1290*m*, 1270*m*, 1220*s*, 1155*m*, 1140*m*, 1020*m*, 830*s*. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,83 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(4)$); 0,88 (*d*, $J = 6,4$, Me–C(3)); 0,89 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(2)$); 1,14 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(6)$); 1,46 (*m*, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(5)$); 1,57 (*m*, 2H, Cyclohexan); 1,69 (*m*, 1H, Cyclohexan); 1,95 (*d*, $J = 1,3$, Me–C(4')); 3,75 (*s*, MeO–C(7')); 4,30 (*s*, NH); 5,07 (*d*, $J = 1,2$, H–C(3')); 6,05 (*d*, $J = 2,4$, H–C(8')); 6,19 (*dd*, $J = 8,3$, 2,4, H–C(6')); 6,95 (*d*, $J = 8,3$, H–C(5')). $^{13}\text{C-NMR}$ (^1H -gekoppelt; (D_6)DMSO): 18,3 (*dq*, Me–C(4')); 19,7 (*tm*, C(5)); 22,5 (*q*, Me–C(3)); 25,4 (*dm*, C(3)); 33,9 (*tm*, C(4)); 37,6 (*tm*, C(6)); 47,0 (*tm*, C(2)); 53,2 (*m*, C(1)); 54,5 (*q*, MeO–C(7')); 101,2 (*dd*, C(6')); 114,6 (*m*, C(4'a)); 124,0 (*d*, C(5')); 126,7 (*dm*, C(3')); 127,6 (*m*, C(4')); 145,3 (*dd*, C(8'a)); 159,8 (*m*, C(7')). MS: 257 (48, M^+), 242 (16), 214 (76), 200 (100), 187 (70).

(1*S*,3*R*)-6'-Chloro-3,4'-dimethylspiro[cyclohexan-1,2'(^1H)-chinolin] (4a): Hellgelbes Öl. IR (Film): 3380*m*, 2920*s*, 1650*m*, 1600*m*, 1490*s*, 1460*s*, 1310*m*, 1240*m*, 1100*m*, 880*m*, 820*m*. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,77 (*t*, $J = 12,4$, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(2)$); 0,78–0,87 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(4)$); 1,05 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(6)$); 1,49–1,72 (*m*, 4H, Cyclohexan); 1,98 (*d*, $J = 1,2$, Me–C(4')); 3,51 (*s*, NH); 5,73 (*d*, $J = 1,2$, H–C(3')); 6,36 (*d*, $J = 7,7$, H–C(8')); 6,91 (*dd*, $J = 7,7$, 2,3, H–C(7')); 6,99 (*d*, $J = 2,4$, H–C(5')). $^{13}\text{C-NMR}$ (^1H -gekoppelt; (D_6)DMSO): 18,5 (*dq*, Me–C(4')); 21,0 (*tm*, C(5)); 22,5 (*q*, Me–C(3)); 27,3 (*dm*, C(3)); 34,2 (*tm*, C(4)); 39,3 (*tm*, C(6)); 48,9 (*tm*, C(2)); 53,5 (*m*, C(1)); 113,6 (*dd*, C(8')); 118,7 (*dt*, C(6')); 122,2 (*m*, C(4'a)); 122,7 (*dd*, C(5')); 126,0 (*dm*, C(3')); 127,6 (*quint.*, C(4')); 127,7 (*dd*, C(7')); 142,4 (*t*, C(8'a)). MS: 261 (52, M^+), 246 (14), 218 (100), 204 (86), 191 (40), 95 (16).

(1*R*,3*R*)-6'-Chloro-3,4'-dimethylspiro[cyclohexan-1,2'(^1H)-chinolin] (4b): Hellgelbes Öl. IR (Film): 3420*m*, 2920*s*, 1600*m*, 1490*s*, 1450*s*, 1290*s*, 1100*m*, 875*m*, 805*s*. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,79–0,93 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(2)$, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(4)$); 0,88 (*d*, $J = 6,4$, Me–C(3)); 1,15 (*m*, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(6)$); 1,43 (*m*, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(5)$); 1,57 (*m*, 2H, Cyclohexan); 1,70 (*m*, 1H, Cyclohexan); 1,90–1,99 (*m*, 2H, Cyclohexan); 1,95 (*d*, $J = 1,2$, Me–C(4')); 4,26 (*s*, NH); 5,22 (*d*, $J = 1,1$, H–C(3')); 6,39 (*d*, $J = 8,3$, H–C(8')); 6,91 (*dd*, $J = 8,3$, 2,4, H–C(7')); 6,98 (*d*, $J = 2,4$, H–C(5')). $^{13}\text{C-NMR}$ (^1H -gekoppelt; (D_6)DMSO): 18,0 (*qd*, Me–C(4')); 19,5 (*t*, C(5)); 22,3 (*q*, Me–C(3)); 25,3 (*dm*, C(3)); 33,7 (*tm*, C(4)); 37,4 (*tm*, C(6)); 46,8 (*tm*, C(2)); 53,3 (*m*, C(1)); 114,2 (*dd*, C(8')); 118,2 (*dt*, C(6')); 122,3 (*m*, C(4'a)); 122,4 (*dd*, C(5')); 127,0 (*quint.*, C(4')); 127,4 (*dd*, C(7')); 130,3 (*dm*, C(3')); 142,8 (*t*, C(8'a)). MS: 261 (56, M^+), 246 (16), 223 (38), 218 (88), 204 (100), 191 (44), 180 (34), 166 (26).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. A. Clayton, *United States Rubber Company*, British Patent 728,728,1955; J. O. Harris, *Monsanto Chem. Co.*, U.S. Patent 2,846,435,1958; M. Rasberger, P. Dubs, S. Evans, *Ciba-Geigy AG*, Europäische Patentschrift 72,349,1983; D. G. Daus, M. C. Vaughn, *Heliodoro Monroy*, U.S. Patent 3,910,918,1975.
- [2] G. Rousseau, O. Lemartret, *Roussel-Uclaf*, FR Brevet d'Invention 2,244,514,1975.
- [3] J. V. Johnson, B. S. Rauckmann, D. P. Baccanari, B. Roth, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1942.
- [4] T. Ohsumi, N. Mito, H. Oshio, *Nippon Noyaku Gakkaishi* **1988**, 13, 71; K. Hishimuta, K. Izumi, T. Osumi, *Sankei Chem. Co.*, Japanese Patent 280,408,1986; O. Tadahashi, S. Hiroki, T. Makato, J. Takano, *Sumitomo Chem. Co.*, Japanese Patent 68,487,1986.
- [5] J. E. Duvall, *Eastman Kodak*, British Patent 2,151,651,1985; M. A. Weaver, C. A. Coates Jr., *Eastman Kodak*, U.S. Patent 4,400,318,1983.
- [6] H. Walter, *Ciba-Geigy AG*, Europäische Patentschrift 388,351,1990.

- [7] H. O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, ¹³C-NMR-Spektroskopie', Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1984, S. 102.
- [8] H. Walter, *Ciba-Geigy AG*, Deutsche Offenlegungsschrift 4,018,666,1990.
- [9] D. Graig, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1458.
- [10] C. C. Tung, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1685; C. M. Rosser, J. J. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2179.
- [11] H. C. Van der Plas, 'Ring Transformations of Heterocycles', Academic Press, London-New York, 1973, Vol. 2, S. 4, 17ff.
- [12] R. Hug, G. Frater, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 306.
- [13] S. Hibino, E. Sugino, *Heterocycles* **1987**, *26*, 1883.
- [14] L. G. Qiang, N. H. Baine, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4218.
- [15] H. Walter, *Ciba-Geigy AG*, Deutsche Offenlegungsschrift 4,115,535,1991.