

Indolspaltung bei Mebhydrolin durch Natriumperiodat — 2. Mitt. Mechanismus der Dilactam-Bildung

H. MÖHRLE, C. ROHN, G. WESTLE

Eingegangen am 5. Juli 2005, angenommen am 18. August 2005

Prof. Dr. H. Möhrle, Institut für Pharmazeutische Chemie, Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf, Germany
h.moehrle@uni-duesseldorf.de

Pharmazie 61: 391–399 (2006)

Aus den γ -Carbolinen **1a–d** entstanden mit Periodat unter 1C-Verlust – ohne fassbare Praecursoren – die Achtring-dilactame **3a–c** und die Aminosäure **9d**. Als mögliche Intermediate einer Indolspaltung wurden α -Aminoketone als Modelle untersucht, wobei durch Oxidation aus dem linearen **13** nur wenig C-verarmtes Amid **23** hervorging, jedoch aus den cyclischen Spezies **24** und **32** wesentlich höhere Ausbeuten an ringverengten Lactamen **29** bzw. **36** resultierten. Aus dem Benzazepinon **32** gelang es, mit Hg(II)-EDTA das Zwischenprodukt **43** mit allen ursprünglichen C-Atomen in hoher Ausbeute darzustellen und nachfolgend mit Periodat quantitativ in das Lactam **36** und Ameisensäure zu spalten. Dieser Mechanismus lässt sich auch auf die Reaktion der Carbolinderivate **1a–d** übertragen.

Indole cleavage with mebhydroline by sodium periodate – Part 2. Mechanism of the dilactam formation

The γ -carbolines **1a–d** reacted with periodate by loss of one carbon – without available precursors – to the eight-membered dilactams **3a–c** and the amino acid **9d**. As possible intermediates of an indole cleavage α -aminoketones as models were examined. While the oxidation of chain-formed **13** afforded only a small amount of C-lost amide **23**, the cyclic species **24** and **32** gave rise to considerably higher yields of the corresponding lactams **29** and **36**. From the benzazepinone **32** with Hg(II)-EDTA the intermediate product **43**, containing all genuine C-atoms, was formed, which could quantitatively cleaved by periodate to the lactam **36** and formic acid. This mechanism can be transferred to the reactions of the γ -carbolines **1a–d**.

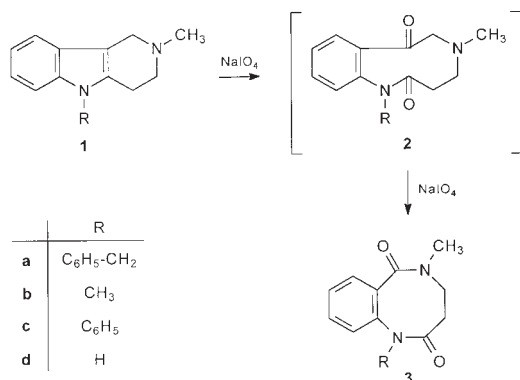
1. Einleitung

Bei der Oxidation des Antihistaminikums Mebhydrolin (**1a**) mit Natriumperiodat (Möhrle et al. 1998) wurde neben anderen Produkten das Dilactam **3a** erhalten, das offensichtlich aus einer Spaltung des Indolsystems (Dolby und Booth 1966; Dolby und Rodia 1970) entstand, wobei

aber nicht der erwartete neungliedrige Heterocyclus **2a** isoliert werden konnte, sondern durch Verlust eines C-1-Fragments nur das Achtringderivat **3a** resultierte.

Für den Mechanismus gab es keinerlei Hinweis, da es nicht gelang, ein Vorläuferprodukt mit allen ursprünglichen C-Atomen zu isolieren, das unter den oxidativen Bedingungen zu **3a** unter „Abstoßung“ eines C-1-Bruchstücks reagierte. Es sollte deshalb versucht werden, durch Oxidation modifizierter Mebhydrolin-Derivate ein solches Schlüsselprodukt zu gewinnen oder den Reaktionsverlauf anhand der Reaktivität von Modellsubstanzen aufzuklären.

Schema 1



2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Mebhydrolin-Modifikationen

Ausgehend von der Annahme, dass bei der Periodatoxidation von **1a** zu **3a** intermediär **2a** entsteht und die darin enthaltende α -Aminoketon-Partialstruktur als Substrat (Möhrle et al. 1973) in der weiteren Reaktionsfolge für den Verlust eines C-1-Fragments verantwortlich sein könnte, sollte der Angriff am tertiären basischen Stickstoffatom verhindert und damit die Spaltung des Indolsystems bevorzugt werden.

Da die Oxidationsrate von Aminsalzen gegenüber der von freien Aminen stark verringert ist (Möhrle et al. 1973) wurde zunächst Mebhydrolin-hydrochlorid (**1a** · HCl) mit Periodat umgesetzt. Dabei zeigte sich, dass zwar – im Gegensatz zur Oxidation von **1a** – kein Aminoxid **4a** mehr gebildet wird, aber auch hier die beiden Iminiumverbindungen **5a** und **6a** auftraten. In vergleichsweise höherer Ausbeute entstand das Spiro-pseudoindoxyl-Derivat **7a**, weil es als Salz ebenfalls keiner Weiterreaktion zum entsprechenden *N*-Oxid **8a** zugänglich war. Das Dilactam **3a** resultierte in etwas geringerer Ausbeute.

Nach Quaternisierung von **1a** zum *N*-Methobromid fiel bei der anschließenden Periodatbehandlung unter den üblichen Bedingungen ein großer Teil der Substanz als Metaperiodat-Salz aus, aber auch der gelöste Anteil ließ – selbst bei Wechsel des Lösungsmittels bzw. bei Anwendung von anderen Lösungsmittelgemischen – keinerlei Reaktion erkennen.

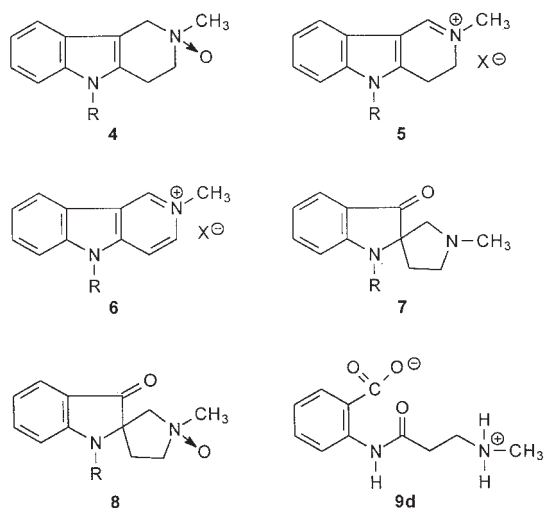
Da durch diese Modifizierungen keine grundsätzliche Veränderung des Produktspektrums gegenüber dem von **1a** festzustellen war, wurden Derivate mit anderer Indol-*N*-Substitution eingesetzt.

Aus dem *N*-Methylindol **1b** entstand bei der Umsetzung mit Periodat in etwa 15% Ausbeute das Dilactam **3b**. Als Hauptprodukt trat die Spiroverbindung **7b** auf, die als Perchlorat isoliert wurde und ebenso wie **7a** stark gelb fluoreszierte. Vom Spiro-*N*-oxid **8b** war nur wenig nachzuweisen, während das Aminoxid von **1b** völlig ausblieb. Die säulenchromatographische Trennung der Reaktionsprodukte verlief in quantitativer Hinsicht unbefriedigend und lieferte viele Mischfraktionen. Zur präparativen Gewinnung von **3b** war es deshalb zweckmäßig durch extreme Verlängerung der Reaktionszeit die Spiro-Verbindung **7b** praktisch vollständig in sein polares *N*-Oxid **8b** zu überführen, da dann durch Extraktion der wässrigen Phase mit Benzol das Dilactam **3b** zu gewinnen war.

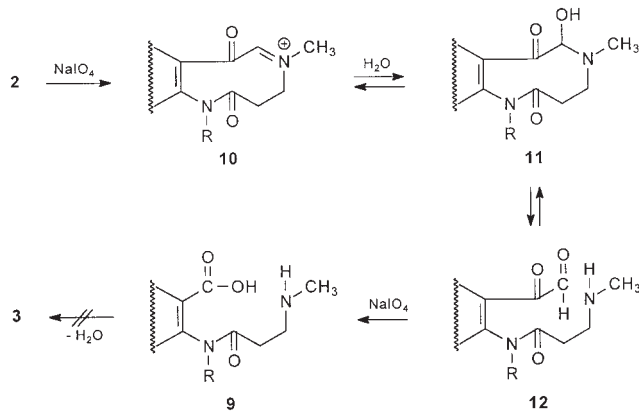
Bei dem *N*-Phenyl-indolderivat **1c** verlief die Umsetzung mit Periodat vergleichsweise langsamer. Nach langer Reaktionszeit wurde das Dilactam **3c** erhalten, die entsprechende Spiroverbindung **7c** war nicht nachweisbar, aber sein *N*-Oxid **8c** konnte als Hydrochlorid isoliert werden.

Das unsubstituierte Indol **3d** reagierte bei der Periodat-Oxidation ähnlich langsam wie **1c** und ergab bei der Methylenchlorid-Extraktion in der organischen Phase zu etwa 50% ein komplexes Gemisch von Substanzen, das nicht

Schema 2



Schema 3



getrennt werden konnte. In der wässrig-methanolischen Phase trat neben Natriumiodat eine organische Substanz auf, die nur in Wasser und Methanol einigermaßen löslich war. Es gelang aber nicht, aus dem Rückstand durch Extraktion mit Methanol ein völlig iodatfreies Produkt zu erhalten, weshalb die als Betain vorliegende Aminosäure aus wässriger Lösung mit Ethanol fraktioniert ausgefällt wurde, wobei in einigen iodatfreien Niederschlägen die analysereine Aminosäure **9d** anfiel.

Insgesamt war festzustellen: Mebhydrolin (**1a**) und seine Analoga **1b**, **c** zeigten bei der Periodat-Oxidation zwar die um 1-C verarmten Dilactame **3a–c**, aber keine entsprechenden Perkursoren. Alle anderen Reaktionsprodukte enthielten noch sämtliche C-Atome. Lediglich **1d** ergab bei der Oxidation eine dem Dilactam entsprechende ringgeöffnete Aminosäure **9d**.

Dies weist aber daraufhin, dass die primäre Spaltung von **1** zum Neuring **2** führt und die oxidationslabile α -Aminoketonstruktur für den weiteren Verlauf und C-1-Verlust verantwortlich ist, denn keines der Pseudoindoxyle **7** und **8**, die ebenfalls eine α -Aminoketonstruktur aufweisen, unterliegen an dieser weiteren Oxidation, weil das α -C-Atom quartären Charakter besitzt. Im ersten Oxidationsschritt kann aus **2** die Iminiumform **10** und durch Reaktion mit Wasser das Carbinolamin **11** im Gleichgewicht mit dem Aldehyd-Amin **12** resultieren. Aus diesen Primärspezies sollte in einem weiteren Oxidationsschritt die Abspaltung eines C-1-Bruchstücks erfolgen. Dabei scheint nach den bisherigen Befunden unwahrscheinlich, dass die Oxidation der α -Ketolstruktur in **12** zur Carbonsäure **9** schließlich von Ringschluss zum Dilactam **3** führen könnte.

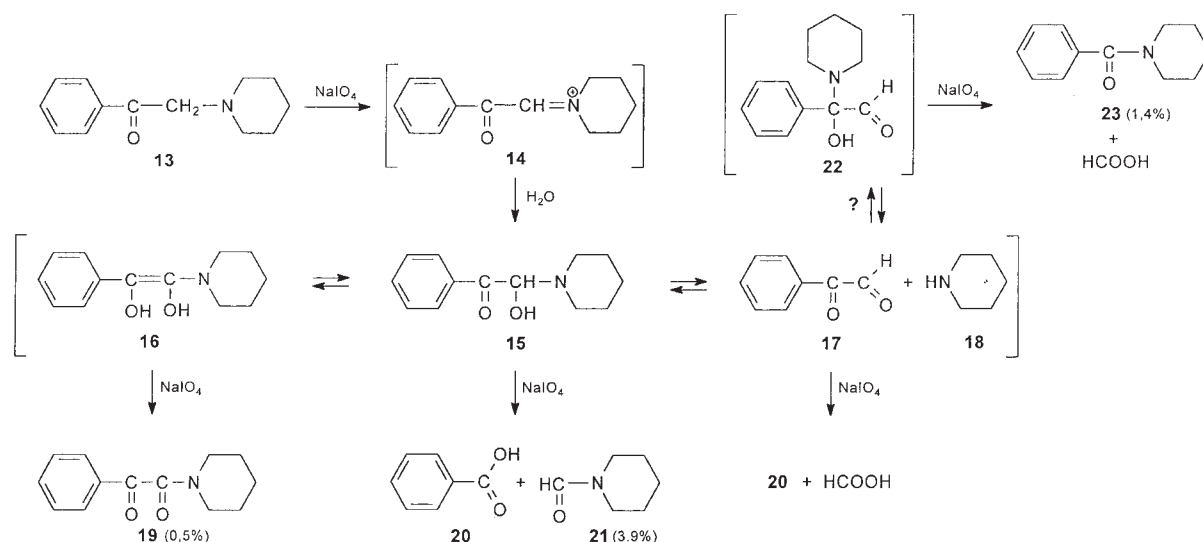
2.2. α -Aminoketone als Modellsubstanzen

2.2.1. Offenkettige Derivate

Für entsprechende Versuche, die sich auf *N*-tertiäre α -Aminoketone mit einer α -Methylengruppe konzentrieren sollten, bot sich 2-Piperidinoacetophenon (**13**) als Modellsubstanz an (Möhrle et al. 1973), das bei der Oxidation unter Verbrauch von 2 Mol Periodat Benzoesäure und Piperidin als Reaktionsprodukte lieferte.

Aus der Periodat-Oxidation von **13** in methanolisch-wässriger Lösung unter Inertgas über 24 h resultierte jedoch ein heterogenes Substanzgemisch, das zwar erwartungsgemäß überwiegend aus Benzoesäure (**20**) und Piperidin (**18**) bestand, aber daneben geringe Mengen von *N*-Formylpiperidin (**21**), *N*-Phenylglyoxyloypiperidin (**19**) und *N*-Benzoylpiperidin (**23**) aufwies.

Schema 4



Die Bildung der Produkte **19** und **21** ist für die Periodat-oxidation bislang nicht beschrieben, lässt sich aber aus dem postulierten Reaktionsverlauf plausibel erklären. Aus dem ersten Oxidationsschritt von **13** folgt die Iminiumverbindung **14**, die in wässriger Lösung im Gleichgewicht mit dem Halbaminol **15** steht, das durch weitere Oxidation neben **20** das Formamid **21** ergibt. Da aber das Carbinolamin **15** aufgrund der benachbarten Carbonylgruppe zu dem Endiol **16** tautomerisieren kann, das gleichzeitig ein Aminoreduktion darstellt, erfolgt hieraus leicht eine Oxidation zu dem α -Ketoamid **19**. Andererseits ist die Entstehung des *N*-Benzoylpiperidins (**23**) unter C-1-Verarmung nicht mit Literaturbefunden zu erklären. Untersuchungen über die Reaktivität von α -Ketoaldehyden mit Aminen in wässrigem Milieu sind nicht beschrieben, wohl aber die Umsetzung von Phenylglyoxal (**17**) oder seinem Hydrat in Alkohol oder aprotischen Lösungsmitteln mit primären aliphatischen oder aromatischen Aminen (Alcaide et al. 1984) sowie sekundären aliphatischen Aminen (Böhme und Sadanandam 1973). Dabei wurde bei Einsatz der Komponenten in äquimolaren Mengen nie ein Angriff am Ketokohlenstoff beobachtet. Deshalb gab es für die Existenz des Halbaminols **22**, das für die Bildung von **23** verantwortlich sein könnte, keine Hinweise.

Um hier eine Klärung zu erreichen, wurde das Halbaminol **15** durch Umsetzung äquimolarer Mengen von Phenylglyoxal (**17**) und Piperidin (**18**) bei -5°C unter trockenem Stickstoff dargestellt (Böhme und Sadanandam 1973) und dabei gesichert, dass das Produkt innerhalb der ^1H NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze kein Isomer **22** enthält. Nach der Periodatoxidation von **15** unter gleichen Bedingungen wie bei **13** erfolgte die Bestimmung der Produktzusammensetzung gaschromatographisch. Dabei zeigte sich, dass das Ketoamid **19** zu 37 % gebildet wurde, aber mehr als die Hälfte der Ausgangsverbindung einer Spaltung unterlag. Benzoessäure (**20**) und *N*-Formylpiperidin (**21**) entstanden nicht in gleicher Menge, woraus zu schließen war, dass **15** zum überwiegenden Teil in Aldehyd und Amin hydrolysierte. Diese Vermutung erfuhr durch das Auftreten von *N*-Benzoylpiperidin (**23**) eine Stützung. Auch Phenylglyoxal (**17**) und Phenylglyoxalhydrat wurden jeweils in Gegenwart einer äquimolaren Menge Piperidin mit Periodat unter Inertgas umgesetzt, wobei beide

Tabelle: Quantitative Zusammenfassung der Periodat-Oxidationsprodukte

Substrat	Produkte [%]			
	19	20	21	23
13	0,5	95	3,9	1,4
15	37	55	5,5	1,2
17/18	0,4	95	3,2	1,1
17 · H₂O/18	0,9	93	4,3	1,2

Ansätze praktisch das gleiche Produktspektrum wie die Umsetzung von **13** lieferten, sodass Phenylglyoxal bzw. sein Hydrat als Intermediat der Periodatoxidation von offenkettigen α -Aminoketonen wahrscheinlich ist.

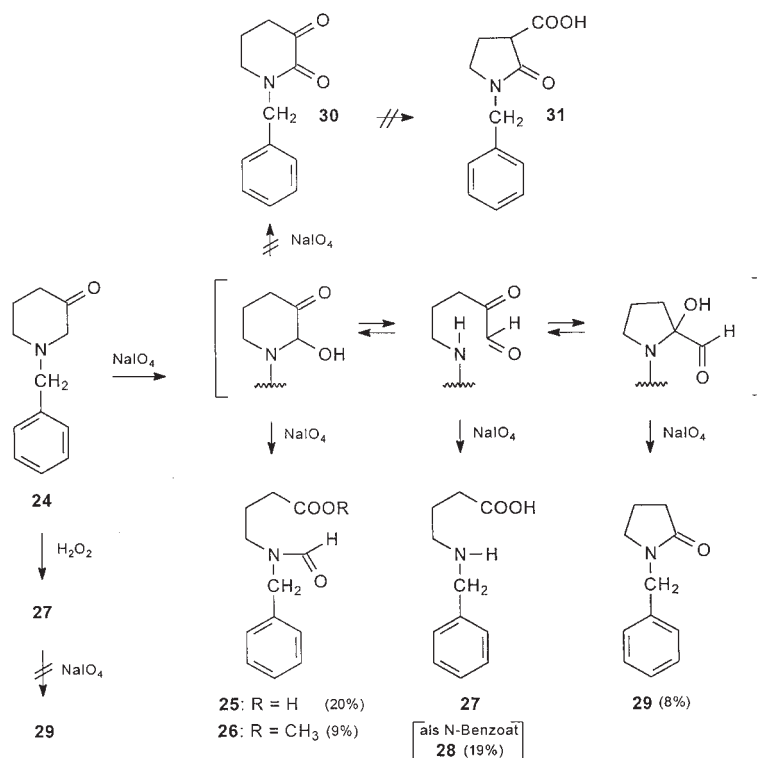
Die Zusammenfassung zeigt, dass die Ausbeute an *N*-Benzoylpiperidin (**23**) in allen Ansätzen relativ gering ausfällt und wenn hierfür die Carbinolaminspezies **22** verantwortlich ist, diese ebenfalls nur eine geringe Rolle spielt. Indes könnte bei cyclischen α -Aminoketonen eine oxidative Ringverengung vergleichsweise begünstigt sein, da in dem entsprechenden Intermediat α -Ketoaldehyd- und Amin-Partialstruktur noch miteinander verknüpft sind.

2.2.2. Cyclische Derivate

Als Modell für eine Ringverengung wurde 1-Benzyl-3-piperidon (**24**) mit Periodat oxidiert. Die rasch einsetzende bräunliche Verfärbung des methanolisch-wässrigen Ansatzes deutete auf gleichzeitig stattfindende Zersetzungsreaktionen hin. Trotzdem konnten in mäßiger Gesamtausbeute Produkttypen isoliert werden, die denen aus **13** entsprechen und damit aus dem ringgespaltenen α -Ketoaldehydamin und seinen Tautomeren resultierten.

Tatsächlich scheint die höhere Ausbeute an dem oxidativ ringverengten Pyrrolidon **29** die Überlegungen zu bestätigen. Die Aminocarbonsäure **27** ließ sich aus dem Ansatz nur in Form des *N*-Benzoats **28** isolieren, während bei den Formamiden neben der freien Carbonsäure **25** auch sein Methylester **26**, der durch Einwirkung des Lösungsmittels entsteht, auftrat. Dagegen konnte kein α -Ketolactam **30** isoliert werden, was zu erwarten war, da hier der Keton-gruppierung eine Methylengruppe benachbart und damit

Schema 5



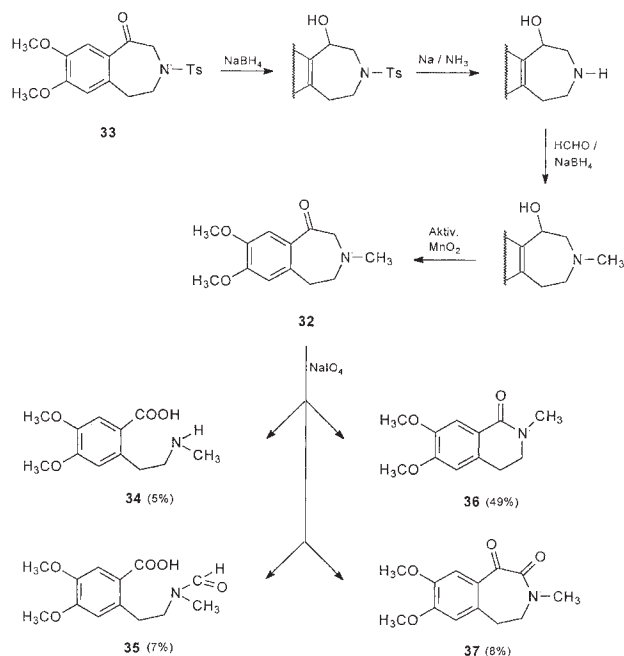
im Gegensatz zu **19** eine Enolisierung möglich ist, sodass eine weitere Oxidation eintreten kann, die in Analogie zu Literaturbefunden (Rueppel und Rapoport 1972) zu einem 3-Carboxy-2-pyrrolidon **31** führen sollte. Aber auch diese Verbindung war nicht nachzuweisen. Andererseits wurde durch Oxidation von **24** mit Wasserstoffperoxid die Aminosäure **27** in hoher Ausbeute dargestellt und isoliert. Unter den Oxidationsbedingungen mit Periodat zeigte **27** keine Veränderung, sodass ein Ringschluss zu dem 1-Benzylpyrrolidon (**29**) sicher auszuschließen ist.

Im Hinblick auf eine weitere Annäherung an die Mebhydrolinprodukt-Struktur sollte ein Benzazepin untersucht werden, bei dem die empfindliche *N*-Benzyl- durch eine *N*-Methyl-Funktion ersetzt ist. Ausgangssubstanz für die Darstellung der Modellverbindung 3-Benzazepin-1-on **32** war das Tosylderivat **33** (Hazebroucq 1966), in dem die Ketonfunktion zum Alkohol reduziert wurde. Die Entfernung der Tosyl-Schutzgruppe verlief am günstigsten mit Natrium in flüssigem Ammoniak (Kanao et al. 1982). Nach der Methylierung mit Formaldehyd/Natriumborhydrid wurde mit aktiviertem Mangandioxid **32** erhalten.

Die Periodatoxidation von **32** führte zu Partialstrukturen wie sie aus der Umsetzung von Phenacylpiperidin **13** und Benzylpiperidon **24** bekannt waren. Die Ausbeute an ringverengtem Lactam **36** lag überraschend hoch. Durch einen unabhängigen Versuch konnte aber bewiesen werden, dass dessen Bildung unter den gegebenen Bedingungen nicht auf eine Cyclisierung der Aminosäure **34** zurückzuführen war. Deshalb muss auch der angeblich spontane Ringschluss der strukturanalogen 2-(2-Aminoethyl)benzoesäure (Bamberger und Dieckmann 1893) in rein wässriger Lösung angezweifelt werden.

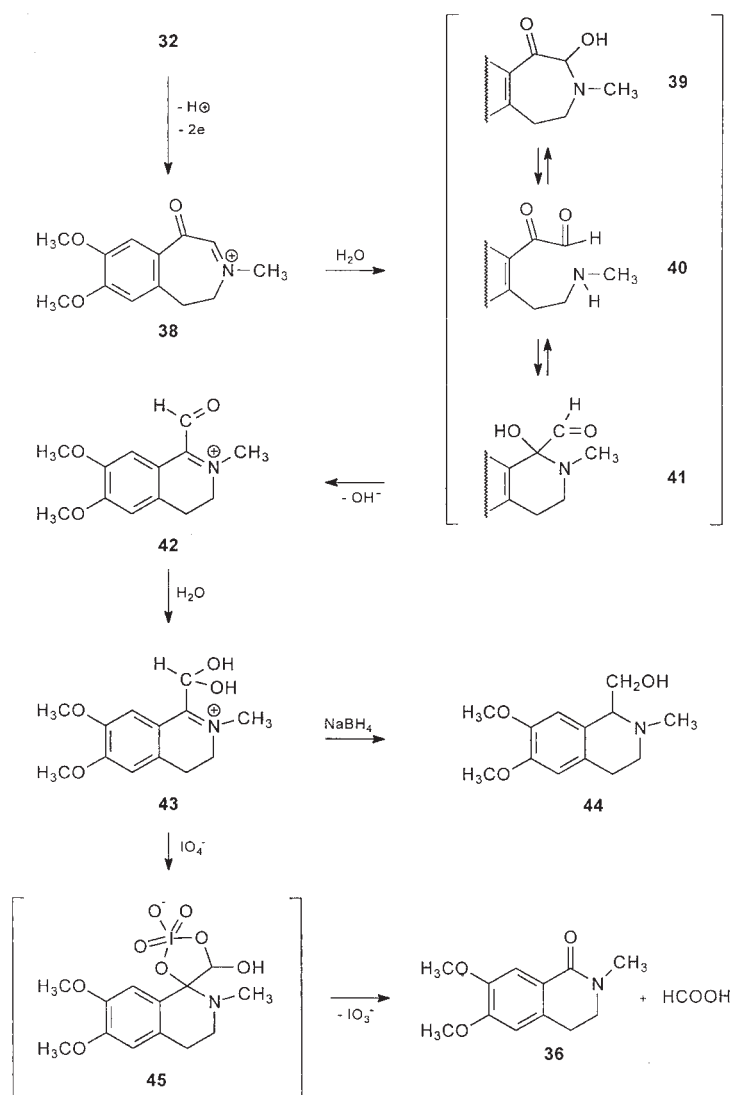
Zur Prüfung des Reaktionsmechanismus sollte das postulierte primäre Intermediat bei der Periodatoxidation von **32**, das α -Iminiumketon **38**, durch Umsetzung von **32** mit Quecksilber(II)-EDTA (Möhrle et al. 1973) dargestellt werden.

Schema 6



Die in rein wässriger Lösung bei Raumtemperatur einheitlich verlaufende Reaktion war nach einer Stunde beendet. Die Isolierung des in 95% Ausbeute anfallenden Produkts gelang nicht durch die übliche Extraktion mit Methylenchlorid, sondern durch Aussalzen mit festem Natriumchlorid. Die spektroskopischen Daten zeigten, dass es sich nicht um eines der hypothetischen Intermediate, sondern um das 3,4-Dihydroisochinoliniumsalz **43** · Cl handelte. Im Massenspektrum fehlt zwar der Molpeak des

Schema 7



Kations bei 252, aber der Basispeak bei m/z 50 sowie ein Isotopenpeak bei 52 weisen auf eine für quartäre Methylammoniumchloride typische Abspaltung von Methylchlorid hin (Hesse 1967). Das IR-Spektrum weist breite Banden bei $3410/3160\text{ cm}^{-1}$ für die OH-Gruppen der hydratisierten Aldehydfunktion und eine scharfe Bande bei 1640 cm^{-1} für die Iminiumgruppierung auf. Im ^1H NMR-Spektrum fällt das Kopplungsmuster eines A_2X -Systems mit einem Dublett für die beiden OH-Protonen bei 8.04 ppm und einem Triplett für das Methinproton bei 6.42 ppm auf, wobei sich letzteres nach Zusatz von D_2O zum Singulett vereinfacht.

Schließlich bewies die Reduktion von **43**·Cl mit Borhydrid die Bildung des Sechsrings bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung des siebengliedrigen Aminoketons **32** durch die Entstehung des Tetrahydro-isochinolins **44**, dem *N*-Methylderivat des in *Calycotome spinosa* und *Cytisus*-Arten vorkommenden Alkaloids Calycotomin (Glasby 1975).

Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **32** verläuft über die Iminiumverbindung **38** und gibt in dem wässrigen Milieu offensichtlich das auch bei der Periodatoxidation angenommene Halbaminol **39** und seine Tautomere **40** und **41** im Gleichgewicht, wobei aus dem ringverengten Isomer **41** unter Ionisierung quantitativ die 3,4-Dihydro-isochino-

linium-Form **42** entsteht, die durch den -M-Effekt der Iminiumverbindung schließlich zur Hydratisierung der Aldehydfunktion unter Bildung von **43** führt.

Da der Reaktionsverlauf in dieser Form auch auf die Periodatoxidation von **32** übertragbar sein sollte, wurde zur Prüfung dieser Annahme **43**·Cl mit Periodat umgesetzt. Die titrimetrische Verfolgung zeigte, dass die Umsetzung unter Verbrauch eines Mols Periodat pro Mol **43**·Cl sehr schnell erfolgt. Dabei entstand – neben Ameisensäure – als einziges Produkt das Lactam **36** vermutlich über ein cyclisches Intermediat **45**, analog dem bei der Spaltung von α -Ketolen (Fatiadi 1981), durch Veresterung einer Hydroxylgruppe mit Periodat und durch nucleophilen Angriff des Oxidationsmittels auf das C-1.

Das Ergebnis dieser Umsetzung steht in Einklang mit der Annahme, dass **43** auch als Zwischenprodukt bei der Periodatoxidation von **32** auftritt, wobei hier das ringverengte Lactam **36** in einer Ausbeute von 49% gebildet wurde.

Dieser Mechanismus ist auch auf die Oxidation von Mebydrolin (**1a**) zu übertragen. Hierbei entstehen nach Spaltung und erneuter Ringbildung die analog **41–43** zu formulierenden Zwischenprodukte als Achtringe. Diese stellen prinzipiell mittlere Ringe dar, ein Typ der bei *Carbocyclen* durch eine erhöhte Ringspannung charakterisiert

ist. Diese „transannulare Spannung“ resultiert dabei aus der transannularen Abstoßung der Wasserstoffatome der CH₂-Gruppen. Werden aber solche Gruppen durch Heteroatome oder sp²-hybridisierte Kohlenstoffatome ersetzt, so ist eine Verringerung der Spannung zu erwarten. Tatsächlich konnte auch experimentell nachgewiesen werden (Illuminati und Mandolini 1981), dass bei Anwesenheit mehrerer solcher Atome der Ringschluss nicht das gewöhnliche Minimum der „mittleren Carbocyclen“ zeigt, sondern eher ein monotoner Abfall mit der Ringgröße zu beobachten ist. Diese Voraussetzungen sind bei den Intermediaten des Mebhydrolins gegeben und hiermit stimmt auch die vergleichsweise geringere Ausbeute der Dilactambildung **3a** bei der Periodatreaktion von **1a** überein.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. Möhrle et al. (1998). Zusätzlich ¹H NMR: 80 MHz Varian FT-80A. ¹³C NMR: 20 MHz: Varian FT-80A. CI-Massenspektren: MS Finnigan 3500, Ionisierungsenergie 70 eV; Angabe des Reaktionsgases und der Verdampfungstemperatur der Probe in Klammern. DC: DC-Alufolien Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ neutral, Merck (= AF), DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck (= KF); Detektion: UV-Löschung bei 254 nm, Eigenfluoreszenz bei 366 nm, Iod-Dampf, Dragendorffs Reagens (Nachsprühen mit 10 % H₂SO₄), Ehrlichs Reagens. Fließmittel (ml): I) Benzol/EtOAc (60:40); II) CHCl₃/Me₂CO/EtOH/konz.NH₃ (90:10:10:1); III) CHCl₃/EtOH/konz. NH₃ (65:30:5); IV) Diisopropylether (100); V) CHCl₃/EtOAc (70:30). GC: Siemens L 350, Detektor: FID (250 °C), Splitverhältnis 1:200, Trägergas: N₂. Bedingungen: GC 1: Glaskapillarsäule WG 11, 25 m, Trägergasdruck 2.5 bar, Temperatur 220 °C. GC 2: wie 1, aber Temperatur 130–220 °C (12 °C/min). GC 3: Glaskapillarsäule Carbowax 20M (basisch), 25 m, Trägergasdruck 1 bar, Temperatur 130–220 °C (12 °C/min). Quantitative Auswertung der Chromatogramme nach der Methode der „Inneren Normierung“ (Müser 1989). HPL-Chromatographie: Hewlett-Packard 1084B; Detektion: UV (254 nm); Säule: Zorbax Sil (DuPont), 200 × 4,6 mm mit Vorsäule Si 100. Elutionsmittel: A: CH₂Cl₂/MeOH (98:2); B: *n*-Hexan; Gradient 50 % A bis 80 % A in 15 min. Auswerte- und Aufzeichnungssystem: Hewlett-Packard 79850B Terminal.

3.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

3.2.1. Periodat-Oxidation der Mebhydrolin-Derivate (AV 1)

1.00 g Substrat, gelöst in 30 ml MeOH, werden nach 5 min Eiskühlung mit einer Lösung der dreifach-molaren Menge an NaIO₄ in 30 ml H₂O versetzt. Nach 24 h Aufbewahrung bei RT unter Lichtschutz wird das überschüssige NaIO₄ durch Ethylenglykol reduziert und vom ausgefallenen NaIO₃ abfiltriert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie angegeben.

3.2.2. Periodat-Oxidation von Modell-Substanzen (AV 2)

10 mmol Ausgangsverbindung werden im angegebenen Volumen MeOH (p. a.) oder H₂O gelöst und unter N₂ mit dem vorgeschriebenen Volumen – sofern nichts anderes vermerkt – 0.2 M-NaIO₄-Lösung versetzt. Der Ansatz wird bei RT unter Lichtausschluss in Inertgasatmosphäre für den angegebenen Zeitraum gerührt.

a) Nach Schütteln des Ansatzes mit CH₂Cl₂ wird das Zweiphasen-System zur Abtrennung von ausgefallenen, anorganischen Salzen filtriert. Die wässrige Phase wird auf einen pH von 4–5 überprüft, falls erforderlich mit verd. HCl darauf eingestellt und anschließend erschöpfend mit CH₂Cl₂ extrahiert (SN-Phase). In der wässrigen Lösung (AS-Phase) verbleibt ggf. die nicht ausschüttelbare Aminosäure. Die SN-Phase wird 3mal mit 8 % NaHCO₃-Lösung geschüttelt. Die zurückbleibende organische Schicht stellt die N-Phase dar, während aus der wässrigen Phase nach Ansäuern mit verd. HCl durch Extraktion mit CH₂Cl₂ die S-Phase erhalten wird. Die organischen Phasen werden jeweils über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösemittel i. Vak. abdestilliert und die Rückstände wie beschrieben aufgearbeitet. b) Nach Abtrennung der ausgefallenen, anorganischen Salze wird der Ansatz 3mal mit CH₂Cl₂, anschließend erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden jeweils über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösemittel befreit. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie angegeben.

3.2.3. Periodat-Oxidation mit anschließender GC-Untersuchung (AV 3)

1 mmol Ausgangsverbindung wird mit NaIO₄ nach AV 2 umgesetzt und der Ansatz nach a) aufgearbeitet. Der Rückstand der SN-Phase wird ohne Fraktionierung sc (Kieselgel; Länge 10 cm, Durchmesser 2 cm) gereinigt. Nach vollständiger Elution mit Et₂O wird das Lösemittel i. Vak. abgezogen. Eine Lösung des Rückstandes in CH₂Cl₂ wird anschließend gc untersucht.

3.3. 5-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-2-dimethyl-1H-pyridol[4,3-b]indol-2-iumbromid

2.76 g (0.01 mol) 5-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-2-methyl-1H-pyridol[4,3-b]indol (**1a**) [INN: Mebhydrolin] werden in 55 ml abs. EtOH gelöst, auf 13 g (0.14 mol) festes CH₃Br (kondensiert mit flüssigem N₂) gegossen und anschließend gerührt. Nach 15 min trübt sich die Lösung und 18 h später ist die Umsetzung vollständig. Es wird abfiltriert und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Ausb. 3.50 g (94 %). Weiße, wasserartige Kristalle. Schmp. 251–252 °C. DC: R_f = 0.40 (AF/FM III). CI-MS (CH₄, 300 °C): m/z (%) = 291 (2; Kation), 278 (8), 277 (41), 276 (49), 275 (40), 236 (15), 235 (34), 233 (100), 232 (23), 218 (5), 185 (5). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.00 (s, 6 H, ⁺N(CH₃)₂), 3.0–3.5 (m, 2 H, 4-H₂), 3.8–4.1 (m, 2 H, 3-H₂), 4.86 (s, 2 H, 1-H₂), 5.50 (s, 2 H, N–CH₂–Ph), 7.0–7.7 (m, 9 H, arom.H). C₂₀H₂₃N₂⁺ Br[–] (371.3)

3.4. 2,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyridol[4,3-b]indol (**1b**)

Darstellung analog Boekelheide und Ainsworth (1950) aus 1-Methyl-4-piperidin und *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin. Ausb. 86 %. Weißliche Kristallnadeln aus Ligroin. Schmp. 74 °C (Hörlein (1954): 69–70 °C). DC: R_f = 0.45 (AF/FM I). MS (50 °C): m/z (%) = 200 (26; M⁺), 199 (14), 158 (18), 157 (100), 156 (22), 142 (9), 115 (12), 77 (6). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.57 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.86 (s, 4 H, 3-H₂ + 4-H₂), 3.60 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.69 (s, 2 H, 1-H₂), 6.90–7.55 (m, 4 H, arom.H). C₁₃H₁₆N₂ (200.3)

3.5. Periodat-Oxidation von **1b**

a) Nach AV 1: Das Filtrat wird mit CH₂Cl₂ perforiert, woraus eine Gesamtausbeute von 70 % resultiert. Durch SC an Al₂O₃ (neutral, Aktivität II, Woelm) werden durch Elution mit Benzol/CH₂Cl₂/MeOH (unter gradientmäßiger Erhöhung des MeOH-Anteils) 420 mg **7b** gewonnen und als Perchlorat charakterisiert.

b) Nach AV 1, jedoch Reaktionszeit 5 d. Aus dem Filtrat werden mit Benzol 150 mg (15 %) **3b** extrahiert. Danach wird die methanolisch-wässrige Lösung mit 5 % NaOH alkalisiert und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Nach Filtration der CHCl₃-Extrakte über Al₂O₃ kann durch Einleiten von HCl das Hydrochlorid von **8b** erhalten werden. Anschließend wird die methanolisch-wässrige Lösung mit 70 % HClO₄ angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Aus den CH₂Cl₂-Phasen werden nach Abziehen des Lösemittels wenige mg von **6b** · ClO₄ isoliert.

3.6. 2,3-Dihydro-1,1'-dimethyl-3-oxo-spiro[indol-2,3'-pyrrolidin]-perchlorat (**7b** · HClO₄)

Aus **1b** durch NaIO₄-Oxidation (3.5. a). Ausb. 42 % (als Base). Perchlorat: Gelbrote Kristalle aus MeOH/Et₂O. Schmp 197–198 °C. DC: R_f = 0.40 (AF/FM I). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1675, 1620. MS (200 °C): m/z (%) = 216 (6; M⁺, Base), 172 (10), 160 (10), 159 (50), 158 (10), 144 (12), 130 (15), 78 (31), 77 (17), 74 (21), 57 (100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.17–2.40 (m, 2 H, 4'-H₂), 3.00 (s, 3 H, N–CH₃), 3.06 (s, 3 H, N–CH₃), 3.56 (m, 4 H, 2'-H₂ + 5'-H₂), 6.6–7.7 (m, 4 H, arom.H), 10.1 (br, 1 H, ⁺NH aust.). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 27.55 (N–CH₃), 30.30 (C-4'), 40.93 (⁺N–CH₃), 54.64 (C-5'), 57.17 (C-2'), 72.72 (C-2/3'), 109.44 (C-7), 116.90 (C-3a), 117.73 (C-5), 124.31 (C-4), 138.37 (C-6), 160.81 (C-7a), 201.26 (C=O). UV/VIS (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 235 (4.40), 260 (3.83), 418 (3.57). C₁₃H₁₆N₂O · HClO₄ (316.4)

3.7. 2,3-Dihydro-1,1'-dimethyl-3-oxo-spiro[indol-2,3'-pyrrolidin]-1'-oxid-hydrochlorid (**8b** · HCl)

Aus **1b** durch NaIO₄-Oxidation (3.5. b). Ausb. 60 % (als Base). Hydrochlorid: Gelbrote Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp 133 °C. DC: R_f = 0.57 (AF/FM II). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3500–2000, 1690, 1615. MS (180 °C): m/z (%) = 232 (0.5; M⁺, Base), 216 (4), 197 (7), 173 (6), 160 (10), 159 (41), 144 (8), 130 (8), 104 (9), 94 (10), 91 (6), 77 (15), 59 (7), 57 (100). ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm) = 2.00–3.06 (m, 2 H, 4'-H₂), 3.19 (s, 3 H, N–CH₃), 3.86 (s, 3 H, ⁺N–CH₃), 3.44–4.05 (m, 2 H, 5'-H₂), 4.44–4.70 (m, 2 H, 2'-H₂), 6.70–7.67 (m, 4 H, arom.H), 13.75 (m br, 1 H, ⁺N–OH aust.). C₁₃H₁₆N₂O₂ · HCl · 0.4H₂O (276.0)

8b wird auch durch Behandlung von **7b** mit 30 % H₂O₂ erhalten. Mit Triphenylphosphan/AcOH wird **8b** vollständig zu **7b** reduziert (Westle 1982).

3.8. 1,5-Dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-benzodiazocin-2,6-dion (**3b**)

Aus **1b** durch NaIO₄-Oxidation (3.5. b). Ausb. 15 %. Weißliche Kristallnadeln aus CH₂Cl₂/Petroläther. Schmp 193–194 °C. DC: R_f = 0.23 (AF/FM I). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1660, 1635. MS (100 °C): m/z (%) = 218 (55; M⁺), 190 (28), 189 (30), 176 (29), 175 (66), 167 (17), 161 (12), 147 (24), 146 (20), 134 (40), 133 (68), 132 (40), 118 (19), 106 (15), 105 (100), 104 (93), 78 (32), 77 (50). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.62–2.90 (m, 2 H,

3-H₂), 3.13 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.22 (s, 3 H, 1-CH₃), 3.20–3.43 (m, 2 H, 4-H₂), 7.19–7.59 (m, 4 H, arom. H).
C₁₂H₁₄N₂ (218.3)

3.9. 2,5-Dimethyl-5-H-indolo[3,2-c]pyridinium-perchlorat (6b · ClO₄)

Aus **1b** durch NaIO₄-Oxidation (3.5. b). Ausb. <1%. DC: R_f = 0.07 (AF/FM II). MS (360 °C): m/z (%) = 212 (9), 197 (13; Kation), 183 (18), 182 (100), 181 (64), 154 (10), 140 (17), 138 (10), 137 (10), 137 (19), 91 (12), 77 (9).

C₁₃H₁₃N₂⁺ ClO₄⁻ (296.7)

Die Behandlung von **6b** · ClO₄ in MeOH mit NaBH₄ zeigt nach 15 min eine vollständige Reduktion zu **1b** wie dc nachgewiesen wird.

3.10. 2-Methyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-pyrido[4,3-b]indol (1c)

Darstellung analog **1b**. Ausb. 69%. Blassgelbe Kristalle aus Ligroin. Schmp. 105 °C Hörlein 1954: 101.5–102.5 °C. DC: R_f = 0.65 (AF/FM II). MS (110 °C): m/z (%) = 262 (16; M⁺), 261 (13), 220 (20), 219 (100), 218 (83), 217 (31), 216 (8), 204 (7), 131 (8), 115 (8), 77 (15). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.56 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.78 (‘s’, 4 H, 3-H₂ + 4-H₂), 3.73 (s, 2 H, 1-H₂), 6.90–7.80 (m, 9 H, arom. H).
C₁₈H₁₈N₂ (262.4)

3.11. Periodat-Oxidation von 1c

Nach AV 1, jedoch Reaktionszeit 7 d. Aus dem Filtrat werden nach 10 h Perforation mit CH₂Cl₂ 70% Gesamtausbeute erhalten. Durch SC an Al₂O₃ (neutral, Aktivität II, Woelm) werden durch Elution mit Benzol/EtOAc 18% **3c** und mit EtOAc/MeOH 24% **8c** gewonnen. **8c** wird mit HCl in **8c** · HCl überführt.

3.12. 5-Methyl-1-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-benzodiazocin-2,6-dion (3c)

Aus **1c** durch NaIO₄-Oxidation (3.11.). Ausb. 18%. Weiße Kristalle aus CH₂Cl₂/Petroläther. Schmp. 191 °C. DC: R_f = 0.22 (AF/FM I). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1665, 1640. MS (120 °C): m/z (%) = 280 (24; M⁺), 208 (17), 196 (18), 195 (100), 167 (47), 166 (22), 132 (10), 131 (12), 92 (17), 77 (35). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.62–2.95 (m, 2 H, 3-H₂), 3.18 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.30–3.57 (m, 2 H, 4-H₂), 7.10–7.50 (m, 9 H, arom. H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 35.66 (C-3), 36.62 (N–CH₃), 46.55 (C-4), 126.85/127.62/128.10/128.79/129.12/131.18 (CH arom), 137.22/139.28/142.09 (C arom quart), 169.17/169.66 (C=O).
C₁₇H₁₆N₂O₂ (280.3)

3.13. 2,3-Dihydro-1'-methyl-3-oxo-1-phenyl-spiro[indol-2,3'-pyrrolidin]-1'-oxid-hydrochlorid (8c · HCl)

Aus **1c** durch NaIO₄-Oxidation (3.11.). Ausb. 24% (als Base). Hydrochlorid: Gelbe Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 150 °C. DC: R_f = 0.68 (AF/FM II). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2560 br, 1710, 1615. MS (170 °C): m/z (%) = 294 (0.2; M⁺, Base), 278 (3), 235 (5), 222 (12), 221 (43), 220 (7), 195 (9), 177 (10), 77 (15), 57 (100). ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm) = 2.22–2.78 (m, 2 H, 4'-H₂), 3.82 (s, 3 H, ⁺N–CH₃), 3.61–4.01 (m, 2 H, 5'-H₂), 4.24–4.38 (m, 2 H, 2'-H₂), 6.58–7.70 (m, 9 H, arom. H), 13.5 (m br, 1 H, ⁺N–OH, aust.).
C₁₈H₁₈N₂O₂ · HCl (330.8)

3.14. 2-Methyl-1,2,3,4,5-tetrahydro-1-H-pyrido[4,3-b]indol (1d)

Darstellung analog **1b**. Ausb. 73%. Beige Kristallplättchen aus MeOH/H₂O. Schmp. 169–170 °C (Hörlein (1954): 169–170 °C). DC: R_f = 0.14 (AF/FM I). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3395, 3300–2600. MS (140 °C): m/z (%) = 186 (14; M⁺), 185 (7), 144 (18), 143 (100), 128 (6), 116 (6), 115 (15), 77 (7). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.55 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.24–2.95 (m, 4 H, 3-H₂ + 4-H₂), 3.68 (s, 2 H, 1-H₂), 6.84–7.60 (m, 4 H, arom. H), 8.64 (m br, 1 H, NH, aust.).
C₁₂H₁₄N₂ (186.3)

3.15. Periodat-Oxidation von 1d

Nach AV 1, jedoch Reaktionszeit 7 d. Nach Perforation des Filtrats mit CH₂Cl₂ wird die methanolisch-wässrige Phase i. Vak. zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand scharf getrocknet, mit CH₂Cl₂ extrahiert und mit wenig MeOH gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen enthalten nach dem DC eine Vielzahl von Substanzen, die weder getrennt noch isoliert werden können. Der Rückstand aus der methanolisch-wässrigen Phase zeigt dagegen neben NaIO₃ nur **9d** und wird in sehr wenig Wasser von 70 °C aufgenommen und durch Zugabe von EtOH fraktioniert gefällt. Durch Wiederholung dieser Prozedur und azeotroper Entfernung des H₂O mit Benzol kann **9d** aus den letzten Fraktionen rein erhalten werden.

3.16. N-(3-Methylaminopropionyl)anthranilsäure (9d)

Darstellung nach 3.15. Weiße Kristalle aus H₂O/EtOH/Benzol. Schmp. 233–234 °C. DC: R_f = 0.25 (AF/FM III). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3430 br, 3300–2100, 1673, 1588. MS (285 °C): m/z (%) = 222 (2; M⁺), 179 (5), 137 (18), 119 (16), 92 (6), 90 (6), 65 (6), 58 (9), 57 (25), 44 (100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.63 (s, 3 H, ⁺N–CH₃), 3.01–3.24 (m, 4 H, CH₂–CH₂), 6.87–8.53 (m, 4 H, arom. H), 8.6–13.0 (br, 2 H, ⁺NH₂, aust.), 13.8 (s br, 1 H, O=CNH, aust.).
C₁₁H₁₄N₂O₃ (222.2)

3.17. Periodat-Oxidation von 2-Piperidinoacetophenon (13)

Nach AV 2a: 2.66 g (13 mmol) **13** (Möhrle und Roth 1963), 20 ml MeOH, 130 ml 0.2 M-NaIO₄-Lösung, 24 h. Trennung der N-Phase sc (Kieselgel, Länge 60 cm, Durchmesser 3 cm). Mit Diisopropylether werden **19** und dann **23** eluiert, danach mit Diisopropylether/EtOH (50/50) wird **21** erhalten.

Für GC nach AV 3: 0.27 g (1.3 mmol) **13**, 2 ml MeOH, 13 ml 0.2 M-NaIO₄-Lösung, 24 h. Bedingungen: GC 1: R_t = 43: **21** (3.9 %); R_t = 86: **20** (95 %); R_t = 125: **23** (1.4 %); R_t = 294: **19** (0.5 %).

3.18. Periodat-Oxidation von Phenylglyoxal (17) in Gegenwart von Piperidin (18) mit GC-Bestimmung

Nach AV 3: 1.34 g (10 mmol) **17**, 20 ml MeOH, unter N₂ tropfenweise Zugabe von 0.85 g (10 mmol) **18**, 1 h rühren bei RT; anschließend + 100 ml 0.2 M-NaIO₄-Lösung. Reaktionszeit: 6 h. GC: Bedingungen: GC 1: R_t = 43: **21** (3.2 %); R_t = 86: **20** (95 %); R_t = 125: **23** (1.1 %); R_t = 294: **19** (0.4 %).

3.19. Periodat-Oxidation von Phenylglyoxalhydrat (17 · H₂O) in Gegenwart von Piperidin (18) mit GC-Bestimmung

Nach AV 3: 1.52 g (10 mmol) **17** · H₂O, 20 ml MeOH, unter N₂ tropfenweise Zugabe von 0.85 g (10 mmol) **18**, 1 h rühren bei RT; anschließend + 100 ml 0.2 M-NaIO₄-Lösung. Reaktionszeit: 6 h. GC: Bedingungen: GC 1: R_t = 43: **21** (4.3 %); R_t = 86: **20** (93 %); R_t = 125: **23** (1.2 %); R_t = 294: **19** (0.9 %).

3.20. 2-Hydroxy-2-piperidinoacetophenon (15)

Darstellung aus Phenylglyoxalhydrat (17 · H₂O) nach Böhme und Sadanandam (1973). Ausb. 75%. Hellbeige Kristalle aus Petroläther 40–60 °C. Schmp. 78 °C (Böhme und Sadanandam (1973): 71 °C). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3435, 3415 (OH), 1681 (Keton). MS (50 °C): m/z (%) = 134 (3), 105 (87), 85 (14), 84 (27), 77 (100), 52 (53). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.11–1.80 (m, 6 H, Pip-3-5-H₂), 2.25–2.98 (m, 4 H, Pip-2/6-H₂), 4.01 (‘s’, 1 H, OH, aust.), 5.31 (‘s’, 1 H, 2-H), 7.39–7.64 (m, 3 H, m/p-arom. H), 8.10–8.37 (m, 2 H, o-arom. H).
C₁₃H₁₇NO₂ (219.3)

3.21. 1-Phenyl-2-piperidino-ethan-1,2-dion (19)

1) 9.77 g (60 mmol) Phenylglyoxylsäuremethylester werden in 50 ml abs. Toluol gelöst und mit 5.11 g (60 mmol) Piperidin 3 h rückfließend erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösemittels i. Vak. verbleibt **19** als kristalliner Rückstand. Ausb. 10.7 g (82 %).

2) Aus **3.17**.

Farblose, glänzende Nadeln aus Petroläther 40–60 °C. Schmp. 106–107 °C (Earle et al. (1969): 107–108). DC: R_f = 0.49 (KF/FM IV). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1670 (Keton), 1643 (Amid). MS (70 °C): m/z (%) = 217 (2; M⁺), 112 (100), 105 (57), 84 (13), 77 (51), 69 (63). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.49–1.76 (m, 6 H, 3–5-H₂), 3.29 (t, 2 H, 2-H₂), 3.70 (t, 2 H, 6-H₂), 7.37–8.02 (m, 5 H, arom. H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 24.39 (C-4), 25.47 (C-3), 26.21 (C-5), 42.15 (C-2), 47.04 (C-6), 129.02 (C-3'/C-5'), 129.57 (C-2'/C-6'), 133.34 (C-1'), 134.65 (C-4'), 165.48 (NC=O), 191.98 (C=O).
C₁₃H₁₅NO₂ (217.3)

3.22. 1-Piperidincarbaldehyd (21)

1) Aus Periodatoxidation von 2-Piperidinoacetophenon (**13**) [3.17. AV 2a].
2) Nach Auerbach und Wolffenstein (1899) Ausb. 93%. Farbloses Öl. Sdp. (1.5 Torr) 68 °C (Auerbach und Wolffenstein 1899): 222 °C. DC: R_f = 0.12 (KF/FM IV). Die spektroskopischen Daten von **21** stimmen mit denen von Tsuji et al. (1986) überein.

3.23. N-Benzoylpiperidin (23)

1) Aus Periodatoxidation von 2-Piperidinoacetophenon (**13**) [3.17. AV 2a].
2) Nach Marvel und Lazier (1967). Ausb. 75%. Farblose Kristalle aus Petroläther 40–60 °C. Schmp. 48 °C (Marvel und Lazier (1967): 45–46 °C). DC: R_f = 0.29 (KF/FM IV). Die spektroskopischen Daten von **23** stimmen mit denen von Nagao et al. (1984) überein.

3.24. Periodat-Oxidation von 1-Benzyl-3-piperidon (24)

Nach AV 2a: 1.89 g (10 mmol) 1-Benzyl-3-piperidon (**24**), 50 ml MeOH, 200 ml 0.4 M-NaIO₄-Lösung, 36 h. Die *AS-Phase* wird bei 30–40 °C im Feinvakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand 2mal mit möglichst wenig Eiswasser aufgeschlämmt und jeweils vom unlöslichen Rückstand abfiltriert. Die vereinigten Filtrate werden bei 30–40 °C im Feinvakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand mit 25 ml ges. KHCO₃-Lösung aufgeschlämmt. Die unlöslichen Salze werden abfiltriert, bevor der Ansatz mit 5.0 g (36 mmol) BzCl versetzt und 3 h gerührt wird. Anschließend wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösemittel befreit. Als Rückstand verbleibt ein Gemisch aus 4-(*N*-Benzoyl-*N*-benzylamino)butansäure (**28**) und Benzoesäure, die bei der fraktionierten Kristallisation aus EtOAc/Petroläther 40–60 °C in Lösung bleibt, während **28** kristallisiert.

Die *N-Phase* wird sc (Kieselgel, Länge 30 cm, Durchmesser 3 cm) aufgetrennt. Mit CHCl₃/EtOAc (90:10) wird 4-(*N*-Benzyl-*N*-formylamino)butansäuremethylester (**26**), mit CHCl₃/EtOAc (70:30) 1-Benzyl-3-pyrrolidon (**29**) isoliert.

Die *S-Phase* liefert als einziges Produkt 4-(*N*-Benzyl-*N*-formylamino)butansäure (**25**).

3.25. 4-(*N*-Benzylformamido)butansäure (25)

Aus **24** nach 3.24. Ausb. 447 mg (20 %). Farbloses, viskoses Öl. Sdp. (1.5 Torr) 220 °C. IR (NaCl): ν (cm⁻¹) = 3380–2200 (OH), 1722 (CO, Carbonsäure), 1640 (CO, Amid). MS (50 °C): m/z (%) = 221 (3; M⁺), 192 (10), 175 (13), 146 (9), 118 (7), 106 (10), 104 (11), 91 (100), 84 (16), 65 (22). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.72–2.00 (m, 2H, 3-H₂), 2.25–2.44 (m, 2H, 2-H₂), 3.22/3.31 (2t, 0.8H + 1.2H, 4-H₂, Rotamere), 4.41/4.55 (2s, 1.2H + 0.8H, H₂C–Ph, Rotamere), 6.12 (s br, 1H, OH, aust.), 7.13–7.41 (m, 5H, arom. H), 8.21/8.31 (2s, 0.4H + 0.6H, H–C=O(N), Rotamere).

C₁₂H₁₅NO₃ (221.3)

3.26. 4-(*N*-Benzylformamido)butansäuremethylester (26)

Aus **24** nach 3.24. Ausb. 207 mg (9 %). Farbloses Öl. Sdp. (0.4 Torr) 150 °C. DC: R_f = 0.56 (KF/FM V). IR (NaCl): ν (cm⁻¹) = 1738 (CO, Carbonsäureester), 1674 (CO, Amid). MS (80 °C): m/z (%) = 235 (7; M⁺), 206 (28), 175 (10), 160 (14), 91 (100), 84 (15), 65 (28). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.60–2.08 (m, 2H, 3-H₂), 2.11–2.46 (m, 2H, 2-H₂), 3.02–3.40 (m, 2H, 4-H₂), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 4.36/4.50 (2s, 1H + 1H, H₂C–Ph, Rotamere), 7.22 (s, 5H, arom. H), 8.11/8.21 (2s, 0.5H + 0.5H, H–C=O(N), Rotamere).

C₁₃H₁₇NO₃ (235.3)

3.27. 4-(Benzylamino)butansäure (27)

Analog Wenkert et al. (1983) werden 1.89 g (10 mmol) **24** in 5 ml MeOH mit 3.40 g (30 mmol) 30% H₂O₂ in 10 ml H₂O versetzt und 1 h bei RT gerührt. Danach wird die Lösung auf 10 ml i. Vak. eingengt und **27** durch Zusatz von Me₂CO und Et₂O ausgefällt. Ausb. 1.72 g (90 %). Farblose, glänzende Plättchen aus H₂O/Me₂CO. Schmp. 141 °C (Morosawa und Yokoo 1963): 139–140 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2780 br, 1630 (R₂N⁺H₂), 1550 br, 1402 br (COO⁻). MS (110 °C): m/z (%) = 193 (0.5; M⁺), 175 (2), 146 (2), 120 (27), 106 (23), 91 (100), 65 (16). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.57–1.72 (m, 2H, 3-H₂), 2.26 (t, ³J = 6.5, 2H, 2-H₂), 2.62 (t, ³J = 6.3, 2H, 4-H₂), 3.77 (s, 2H, H₂C–Ph), 4.96 (s br, 2H?, ⁺NH₂; überlagert durch H₂O von DMSO; aust.), 7.27–7.41 (m, 5H, arom. H).

C₁₁H₁₅NO₂ (193.2)

3.28. 4-(*N*-Benzylbenzamido)butansäure (28)

Aus **24** nach 3.24. Ausb. 0.57 g (19 %). Farblose Kristalle aus EtOAc/Petroläther 40–60 °C. Schmp. 117 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3160 br (OH), 1728 (CO, Carbonsäure), 1605 (CO, Amid). MS (110 °C): m/z (%) = 297 (3; M⁺), 192 (6), 105 (100), 91 (40), 77 (60). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.59–2.25 (m, 4H, 2-H₂ + 3-H₂), 3.08–3.63 (m, 2H, 4-H₂), 4.60 (s, 2H, H₂C–Ph), 7.19–7.32 (m, 10H, arom. H), 10.71 (s, 1H, OH, aust.)

C₁₈H₁₉NO₃ (297.4)

3.29. 1-Benzyl-3-pyrrolidon (29)

Aus **24** nach 3.24. Ausb. 138 mg (8 %). Farbloses Öl. Sdp. (2 Torr) 120 °C (Stirling 1958): Sdp. (10 Torr) 180 °C. DC: R_f = 0.43 (KF/FM V). Die spektroskopischen Daten von **29** entsprechen denen von Pouchert (1975) und Pouchert und Campbell (1974).

3.30. 7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-tosyl-1-H-3-benzazepin-1-on (33)

Darstellung nach Hazebrucq (1966) aus 2-[*N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-4-methylphenylsulfonamido]-*N*-phenylacetamid. Ausb. 70 %. Schmp. 205–207 °C (Hazebrucq (1966): 211 °C).

3.31. 7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-tosyl-1-H-3-benzazepin-1-ol

Darstellung aus **33** durch NaBH₄/MeOH modifiziert nach Hazebrucq (1966). Ausb. 85 %. Farblose Kristalle aus Me₂CO/H₂O. Schmp. 100 °C (Hazebrucq (1966): 100 °C).

3.32. 7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-3-benzazepin-1-ol

Die Detosylierung von 3.31. mit Natrium in siedendem EtOH entsprechend Hazebrucq (1966) erbringt schlechte Ausbeuten, weshalb dieser Reaktionsschritt durch Natrium in flüssigem NH₃ analog Kanao et al. (1982) vorgenommen wird. Ausb. 78 %. Farblose Kristalle aus Me₂CO. Schmp. 156–158 °C (Hazebrucq (1966): 161 °C).

3.33. 7,8-Dimethoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-3-benzazepin-1-ol

16.0 g (72 mmol) des sekundären Amins 3.32. werden in 1 l MeOH gelöst, mit 24.6 ml (216 mmol) 35 % Formaldehydlösung versetzt und 8.20 g (217 mmol) NaBH₄ portionsweise hinzugefügt. Nach 2 h Rühren bei RT wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit H₂O versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösemittel befreit. Der ölige Rückstand kristallisiert auf Zusatz von EtOAc im Kühlschrank aus. Ausb. 13.51 g (79 %). Farblose Kristalle aus EtOAc. Schmp. 99 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3400 (OH). MS (100 °C): m/z (%) = 237 (0.01; M⁺), 219 (3), 178 (3), 165 (2), 150 (1), 91 (3), 77 (4), 58 (100). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.44 (s, 3H, N–CH₃), 2.10–3.47 (m, 6H, 2-H₂, 4-H₂, 5-H₂), 3.85 (s, 6H, 7-OCH₃, 8-OCH₃), 4.12 (s br, 1H, OH, aust.), 4.59 (d, 1H, 1-H), 6.61/6.79 (2s, 2 · 1H, 6-H, 9-H).

C₁₃H₁₉NO₃ (237.3)

3.34. 7,8-Dimethoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-3-benzazepin-1-on (32)

12.0 g (51 mmol) des Alkohols 3.33. werden in 1.2 l abs. CH₂Cl₂ mit 50.53 g aktiviertem MnO₂ (Attenburrow et al. 1952) 4 h unter Argon gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird vom Braunstein abfiltriert und das Filtrat auf etwa 300 ml eingengt. Man wäscht die organische Phase 3 mal mit verd. HCl, alkalisiert die wässrige Schicht mit festem Na₂CO₃ und extrahiert sie mit CH₂Cl₂. Nach Trocknung der organischen Phase und Abdestillieren des Lösemittels verbleibt ein braunes Öl, das mit EtOAc kristallisiert. Ausb. 7.97 g (67 %). Hellbeige, feine Nadeln aus EtOAc. Schmp. 97–99 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1665 (C=O). MS (80 °C): m/z (%) = 235 (26; M⁺), 206 (42), 192 (22), 165 (100), 121 (33), 91 (24), 77 (42), 58 (42). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.45 (s, 3H, N–CH₃), 2.89 (t, 4H, 4-H₂, 5-H₂), 3.46 (s, 2H, 2-H₂), 3.90/3.93 (2s, 2 · 3H, 7-OCH₃, 8-OCH₃), 6.68 (s, 1H, 6-H), 7.29 (s, 1H, 9-H).

C₁₃H₁₇NO₃ (235.3)

3.35. Periodat-Oxidation von 7,8-Dimethoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-3-benzazepin-1-on (32)

Nach AV 2a: 2.35 g (10 mmol) **32**, 200 ml MeOH, 400 ml 0.2 M-NaIO₄-Lösung, 30 h. Die *AS-Phase* wird bei 40 °C im Feinvakuum zur Trockne eingengt, der scharf getrocknete Rückstand wird wiederholt mit kaltem abs. EtOH aufgenommen und vom unlöslichen Anteil abfiltriert. Das Filtrat wird bei 40 °C im Feinvakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand in 5 ml abs. MeOH aufgenommen und nochmals filtriert. Durch Zugabe von Et₂O zum Filtrat fällt **34** als Öl aus, das im Kühlschrank kristallisiert. Der Rückstand der *N-Phase* wird sc (Kieselgel, Länge 50 cm, Durchmesser 3 cm) getrennt. Mit CHCl₃/EtOAc werden nacheinander **36** und **37** eluiert.

Die *S-Phase* liefert als einziges Produkt **35**.

3.36. 4,5-Dimethoxy-2-(2-methylaminoethyl)benzoesäure (34)

Aus **32** nach 3.35. Ausb. 120 mg (5 %). Farblose Kristalle aus MeOH/Et₂O. Schmp. 121 °C. Charakterisierung als Hydrochlorid: Farblose Kristalle aus MeOH/EtOH. Schmp. 180 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3000 br (OH), 2790–2260 (R₂⁺NH₂), 1700 (C=O). MS (180 °C): m/z (%) = 221 (46), 178 (65), 150 (100), 135 (14), 77 (27). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.02–3.27 (? , 4H?, ⁺N–C₂H₄; überlagert durch H₂O aus DMSO), 3.32 (s, 3H, ⁺N–CH₃), 3.77/3.84 (2s, 2 · 3H, 4-OCH₃, 5-OCH₃), 7.00/7.44 (2s, 2 · 1H, 3-H, 6-H), 8.78 (s br, 2H, ⁺NH₂, aust.), 12.75 (s br, 1H, OH, aust.).

C₁₂H₁₇NO₄ · HCl (275.3)

3.37. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(*N*-methylformamido)ethyl]benzoesäure (35)

Aus **32** nach 3.35. Ausb. 176 mg (7 %). Farblose Nadeln aus CH₂Cl₂. Schmp. 151 °C (Perkin (1916): 153 °C). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1695 (C=O, Carbonsäure), 1628 (C=O, Amid). MS (180 °C): m/z (%) = 267 (3; M⁺), 221 (5), 208 (100), 178 (10), 150 (16), 135 (7), 77 (10), 72 (48). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.80/2.86 (2s, 2.25H + 0.75H, N–CH₃, Rotamere), 2.97–3.69 (m, 4H, N–CH₂–CH₂), 3.81/3.87 (2s, je 3H, 4-OCH₃,

5-OCH₃), 6.88 (s, 1H, 3-H), 7.42 (s, 1H, 6-H), 7.78/7.96 (2s, 0.75 H + 0.25 H, H-C=O(N), Rotamere), 12.69 (s, 1H, OH, aust.)
C₁₃H₁₇NO₅ (267.3)

3.38. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon (36)

Aus **32** nach 3.35 Ausb. 1.08 g (49%). Farblose Kristalle aus Et₂O/Petrol-äther 40–60 °C. Schmp. 127 °C (Späth und Epstein (1926): 125–126 °C). R_f = 0.44 (KG/FM V). Die spektroskopischen Daten von **36** entsprechen denen von Shamma und Podczasy (1971).

3.39. 7,8-Dimethoxy-3-methyl-4,5-dihydro-1H-3-benzazepin-1,2(3H)-dion (37)

Aus **32** nach 3.35. Ausb. 209 mg (8%). Farblose Nadeln aus EtOAc. Schmp. 164 °C. DC: R_f = 0.34 (KG/FM V). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1660 (C=O, Keton), 1645 (C=O, Lactam). MS (140 °C): m/z (%) = 249 (3; M⁺), 221 (42), 178 (73), 150 (100), 135 (20), 77 (21). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.13 (s, 3H, N-CH₃), 3.10–3.22/3.65–3.77 (2m, je 2H, 4-H₂, 5-H₂), 3.89/3.92 (2s, je 3H, 7-OCH₃, 8-OCH₃), 6.66 (s, 1H, 6-H), 7.29 (s, 1H, 9-H).
C₁₃H₁₅NO₄ (249.3)

3.40. 1-Dihydroxymethyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-isochinolinium-chlorid (43 · Cl)

Zu einer Lösung von Hg(II)-EDTA, die durch Rühren von 2.17 g (10 mmol) gelbem HgO mit 3.72 g (10 mmol) Dinatrium-ethylendiamintetraacetat-Dihydrat in 20 ml H₂O bei RT hergestellt wird (Möhrle und Schittenhelm 1971), gibt man eine Suspension von 2.35 g (10 mmol) **32** in 40 ml H₂O. Es entsteht zunächst eine klare Lösung bis nach 15 min die Hg-Abscheidung beginnt. Nach 1 h Rühren bei RT wird der Ansatz zur Abtrennung von Hg (1.89 g ~ 94% bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.) filtriert. Durch Zugabe von festem NaCl zum Filtrat wird **43** · Cl ausgefällt. Ausb. 2.73 g (95%). Hellgelbe, glänzende Nadeln aus Wasser. Schmp. 170 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1640 (C=N⁺). MS (190 °C): m/z (%) = 235 (4), 234 (1), 232 (12), 206 (43), 204 (25), 178 (10), 176 (10), 77 (24), 52 (35), 50 (100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.03 (t, ³J = 7.5, 2H, 4-H₂), 3.83/3.85 (2s, je 3H, 6-OCH₃, 7-OCH₃), 3.91 (s, 3H, N-CH₃), 3.97 (t, ³J = 7.5, 2H, 3-H₂), 6.42 (t, ³J_{AX} = 5.4, 1H, H_X-C an C-1; nach D₂O-Aust.: s), 7.14 (s, 1H, 5-H), 7.87 (s, 1H, 8-H), 8.04 (d, ³J_{AX} = 5.4, 2H, OH_(A), A₂X-System; aust.).
C₁₃H₁₈NO₄⁺ Cl⁻ (287.7)

3.41. Periodat-Oxidation von 1-Dihydroxymethyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-isochinolinium-chlorid (43 · Cl)

Nach AV 2a: 288 mg (1 mmol) **43**, 20 ml MeOH, 40 ml 0.2 M-NaIO₄-Lösung, 2 h. Die SN-Phase liefert als einziges Produkt 203 mg (94%) **36**.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- Alcaide B, Escobar G, Pérez-Ossorio R, Plumet J, Sanz D (1984) The reaction of phenylglyoxal with primary aliphatic and aromatic amines. Synthesis of phenylglyoxal monoimines and some derivatives. J Chem Res (S): 144–145.
- Attenburrow J, Cameron AFB, Chapman JH, Evans RM, Hems BA, Janzen ABA, Walker T (1952) A Synthesis of vitamin A from cyclohexanone. J Chem Soc, 1094–1111.
- Auerbach M, Wolffenstein R (1899) Über die Einwirkung von Wasserstoff-superoxyd auf tertiäre Basen. Ber Dtsch Chem Ges 32: 2507–2520.
- Bamberger E, Dieckmann W (1893) Ueber das Tetrahydrür des Isochinolins. Ber Dtsch Chem Ges 26: 1205–1221.
- Böhme H, Sadanandam YS (1973) Über Aminale und Halbaminale von α-Ketoaldehyden. Arch Pharm (Weinheim) 306: 227–236.
- Boekelheide V, Ainsworth C (1950) Curariform activity and chemical structure. VI. Syntheses in the β- and γ-carboline series. J Am Chem Soc 72: 2132–2134.
- Dolby LJ, Booth DL (1966) The periodate oxidation of indoles. J Am Chem Soc 88: 1049–1451.
- Dolby LJ, Rodia RM (1970) The periodate oxidation of heterocycles. II. 2-methylindole and 2,3-diphenylindole. J Org Chem 35: 1493–1496.
- Earle RH, Hurst DT, Viney M (1969) Synthesis and hydrolysis of some fused-ring β-Lactams. J Chem Soc (C) 2093–2098.
- Glasby JS (1975) Encyclopedia of the Alkaloids, Plenum New York, Vol. 1, S. 245.
- Hazebrucq G (1966) Accès a des 1-H, Tétrahydro-2,3,4,5 Benzazépin-3-one-1 et a des Hexahydro Imidazo Isoquinolinéines. Ann Chim (Paris): 221–254.
- Hesse M (1967) Das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen. Fortschr Chem Forsch 8: 608–651.
- Hörlein U (1954) Zur Kenntnis der Tetrahydrocarbolin-Verbindungen (I. Mitt.). Chem Ber 87: 463–472.
- Illuminati G, Mandolini L (1981) Ring closure reactions of bifunctional chain molecules. Acc Chem Res 14: 95–102.
- Jones G, Tringham GT (1975) Some benzazocinecarboxylic acids as potential anti-inflammatory agents. J Chem Soc Perkin Trans 1: 1280–1283.
- Kanao M, Hashizume T, Ichikawa Y, Irie K, Satoh Y, Isoda S (1982) Spasmolytic agents I. aminoalcohol esters having a phenethylamine-like moiety. Chem Pharm Bull 30: 180–188.
- Marvel CS, Lazier WA (1967) Benzoyl piperidine. Org Synth Coll Vol. 1: 99–101.
- Möhrle H, Roth HJ (1963) Zur Spezifität der TTC-Reaktion. I. Mitt.: TTC-Reaktion tertiärer Phenacylamine. Arch Pharm (Weinheim) 296: 811–819.
- Möhrle H, Schittenhelm D (1971) Eine neue Methode zur Darstellung von 1,2-Dicarbonylverbindungen. Chem Ber 104: 2475–2482.
- Möhrle H, Haug W, Federolf E (1973) Oxidation von α-Aminoketonen. Arch Pharm (Weinheim) 306: 44–54.
- Möhrle H, Nestle W, Westle G (1998) Indolspaltung bei Mebhydrolin. I. Mitt.: Basisch substituierte Indole. Pharmazie 60: 741–748.
- Morosawa S, Yokoo A (1963) Synthesis and pyrolysis of N-substituted γ-aminobutyrate and N-substituted bis(β-ethoxycarbonyl)ethylamines. Bull Chem Soc Jpn 36: 179–183.
- Müser C (1989) Reaktionen von α-Aminoketonen mit Periodat. Dissertation Universität Düsseldorf.
- Nagao Y, Seno K, Kawabata K, Miyasaka T, Takao S, Fujita E (1984) Monitored aminolysis of 3-acyl-1,3-thiazolidine-2-thiones: Synthesis of amides and amide alkaloids. Chem Pharm Bull 33: 2687–2699.
- Perkin WH (1916) Cryptopine and protopine. J Chem Soc 109: 815–1028.
- Pouchert CJ (1972) The Aldrich Library of Infrared Spectra, 953D.
- Pouchert CJ, Campbell JR (1974) The Aldrich Library of NMR-Spectra, Bd. 7, 90B.
- Rueppel ML, Rapoport H (1972) Oxidation of α-ketoacyl derivatives. Rearrangement of pyruvates to malonates. J Am Chem Soc 94: 3877–3883.
- Shamma M, Podczasy MA (1971) Thalictum alkaloids-VII. Tetrahydrothalifendine, N-methylthalidaldine and N-methylcoryaldine. Tetrahedron 27: 727–733.
- Späth E, Epstein H (1926) Über Opium-Alkaloide, VI.: Konstitution des Kodamins und des Pseudo-laudanins. Ber Dtsch Chem Ges 59: 2791–2800.
- Stirling JM (1958) Intramolecular aminolysis of amides. J Chem Soc, 4531–4536.
- Tsuji Y, Ohsumi T, Kondo T, Watanabe Y (1986) Dodecacarbonyltriruthenium catalysed carbonylation of amines and hydroamidation of olefins. J Organomet Chem 309: 333–344.
- Wenkert D, Eliasson KM, Rudisill D (1983) Hydrogen peroxide oxidation of α-(N,N-dialkyl)aminoketonen. J Chem Soc, Chem Commun 392–393.
- Westle G (1982) Reaktionen basisch substituiertes Indole mit Periodat. Dissertation Universität Düsseldorf.