

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ und Institut für Anorganische und Analytische Chemie² der Technischen Universität Braunschweig, Germany

Zur Erythrochin- und Thalleiochin-Reaktion

K. GÖRLITZER¹, F. WEBER¹, P. G. JONES²

Eingegangen am 9. März 2005, angenommen am 15. März 2005

Prof. Dr. K. Görlitzer, Institut für Pharmazeutische Chemie, Beethovenstraße 55, D-38106 Braunschweig
k.goerlitzer@tu-bs.de

Pharmazie 61: 183–187 (2006)

Bei der Erythrochin- und Thalleiochin-Reaktion der 6-Methoxychinoline **1** als Modellsubstanzen werden die 8,8'-Bichinolin-5,5'-dione **2A** gebildet. Die roten Substanzen **2A** reagieren mit Salzsäure zu den gelben Bichinolindihydrochloriden **3**. Die Struktur von **3b** wird durch Röntgenkristallanalyse bewiesen. Die Redox-Eigenschaften von **2A** werden mit voltammetrischen Methoden untersucht.

A contribution to the erythroquine and thalleioquine reaction

The 8,8'-biquinoline-5,5'-diones **2A** are formed by the erythroquine and thalleioquine reaction from the 6-methoxyquinolines **1** as model compounds. The red substances **2A** react with hydrochloric acid to yield the yellow biquinolinedihydrochlorides **3**. The structure of **3b** dihydrate is determined by X-ray crystal analysis. The redox properties of **2A** are investigated by voltammetric methods.

1. Einleitung

Zur Prüfung von Chinin- und Chinidin-Salzen auf Identität benutzt Ph. Eur. 4 (2002) die Thalleiochin-Reaktion (André 1836; Brandes 1838; Auterhoff und Pankow 1967), bei der mit Bromwasser und verdünnter Ammoniak-Lösung versetzt wird und eine grüne Färbung entsteht. Zum empfindlichen Nachweis von China-Alkaloiden mit 6-Methoxychinolin-Partialstruktur eignet sich auch die Erythrochin-Reaktion (Vogel 1850; Rosenthaler 1936; Auterhoff et al. 1977). Bei dieser Farbreaktion wird mit Chlor- oder Bromwasser und anschließend mit Kaliumhexacyanoferrat(II) oder besser mit Kaliumhexacyanoferat(III) versetzt. Beim Alkalisieren mit Ammoniak oder Natronlauge entsteht eine Rotfärbung, die sich mit Chloroform ausschütteln lässt. Takada et al. (1983) fanden, dass bei Verwendung von 6-Methoxychinolin (**1a**) und 6-Methoxychininaldin (**1b**) als Modellsubstanzen sowohl bei der Erythrochin- als auch bei der Thalleiochin-Reaktion die gleichen roten Substanzen, die 8,8'-Bichinolin-Derivate **2**, gebildet werden.

Bei der Thalleiochin-Reaktion entsteht zusätzlich eine blaue Verbindung, die aufgrund des ESR-Spektrums als superstabiles Radikal angesehen wird. Für die aus **1a** erhaltene blaue Substanz **4** wurde auf der Basis der Elementaranalyse die Summenformel C₄₀H₂₉N₆O₁₃ errechnet³. Das Molekulargewicht konnte aber nicht durch MS bestimmt werden.

Der Grund für die Überprüfung der Struktur der Reaktionsprodukte war die Frage, weshalb die roten Substanzen als vinyloge Amide **2A** (NH-Form), und nicht als Chinoliniumolate **2A'** (Zwitterion) oder als tautomere Hydroxychinoline **2B** (OH-Form) bzw. α,β-ungesättigte Ketone **2C** (CH-Form) vorliegen sollen (Schema 1). Die ¹H NMR-Spektren in CDCl₃ zeigen ein Signal bei δ = 1.6, das den

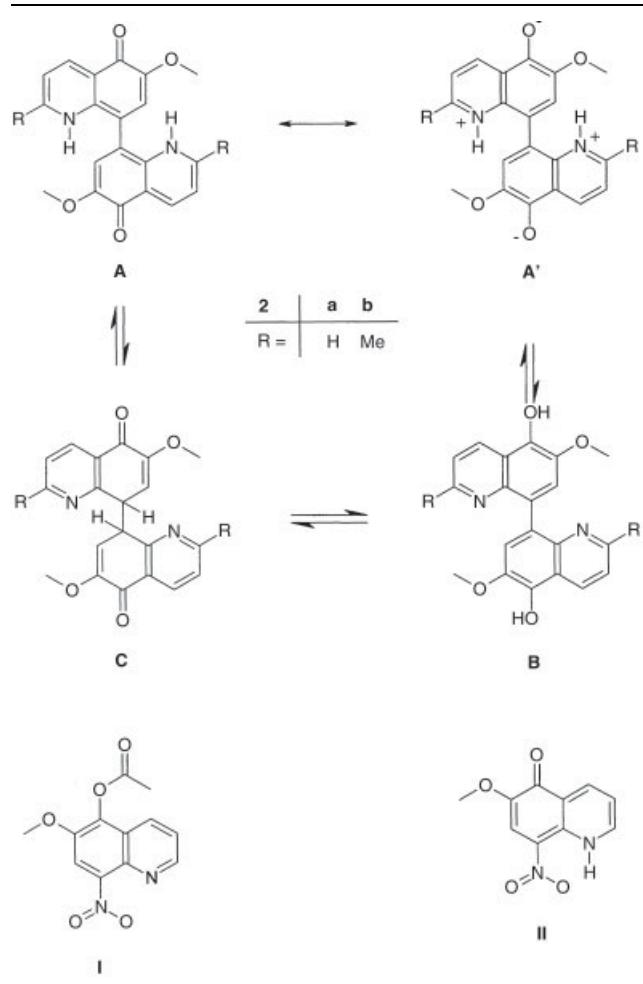
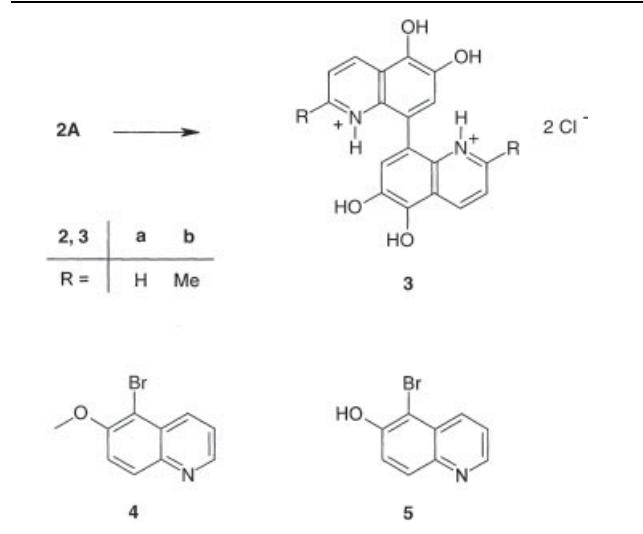
NH-Protonen zugeordnet wird (hier treten jedoch die Protonen von H₂O in Resonanz!), während weitere mit D₂O austauschbare Protonen nicht registriert werden (Takada et al. 1983). ¹³C NMR-Daten und Röntgenkristallstrukturanalysen liegen von **2** nicht vor.

Nach Literaturangaben handelt es sich beim 5-Hydroxy-6-methoxy-8-nitrochinolin um eine ziegelrote Substanz (Elderfield et al. 1946). Das strukturverwandte 5-Acetoxy-6-methoxy-8-nitrochinolin (**I**) wird als fast farblose Verbindung beschrieben (Sax und Desiderato 1967). Die Röntgenkristallstrukturanalyse der farbigen Substanz bewies jedoch, dass diese als 6-Methoxy-8-nitro-5(1H)-chinolon (**II**) vorliegt (Sax et al. 1969).

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

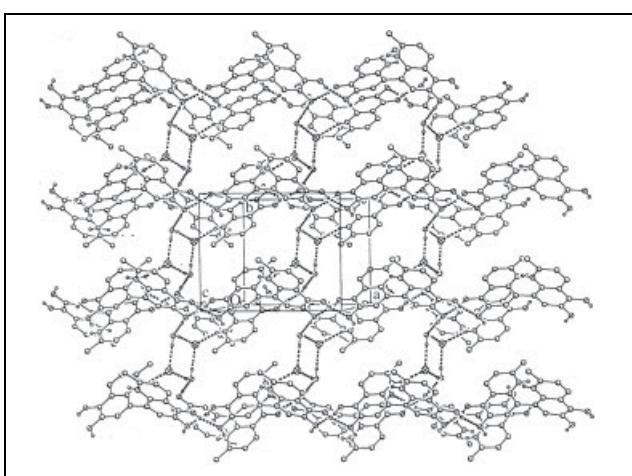
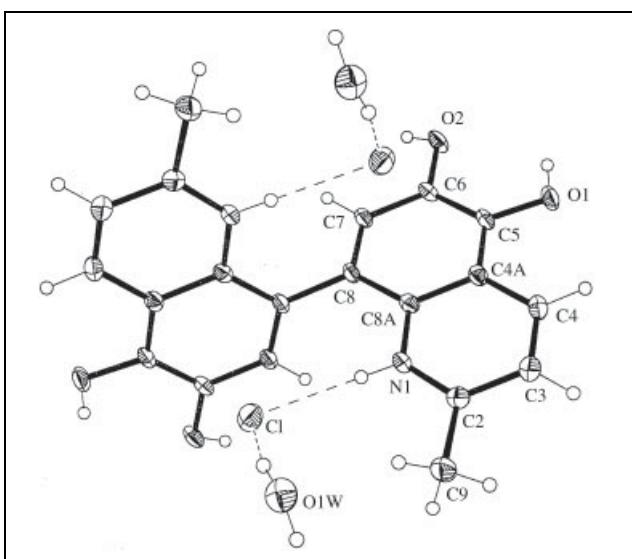
Die roten Substanzen **2a**, **b** wurden nach der Vorschrift von Auterhoff et al. (1977) aus **1a**, **b** dargestellt. ¹H NMR-, MS-, IR- und UV/Vis-Daten stimmen mit denen von Takada et al. (1983) überein. In den ¹³C NMR-Spektren von **2** wird einerseits ein Signal bei δ = 178 für ein quartäres C-Atom registriert, das einer Carbonyl-Gruppe zuzuordnen ist. Andererseits tritt im Bereich für sp³-hybridisierte Methin-Kohlenstoffe keine Resonanz auf. Damit entfallen die zu **A** alternativen Strukturen **A'**, **B** und **C**. Durch 2D-NMR-Techniken (C, H-COSY, COLOC, NOESY) konnte die Struktur **A** für **2b**⁴ gesichert werden.

In **2A** liegen zwei 8,8'-gekoppelte Merocyanine vor, deren Bindungsverhältnisse sich nur durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse klären lassen. Die von **2** erhaltenen Einkristalle, feine rotbraune Nadeln, waren allerdings für eine Röntgenbeugung zu schmal. Beim Umkristallisieren von **2** aus salzsaurer Lösung trat Methylether-Spaltung ein (Schema 2).

Schema 1**Schema 2**

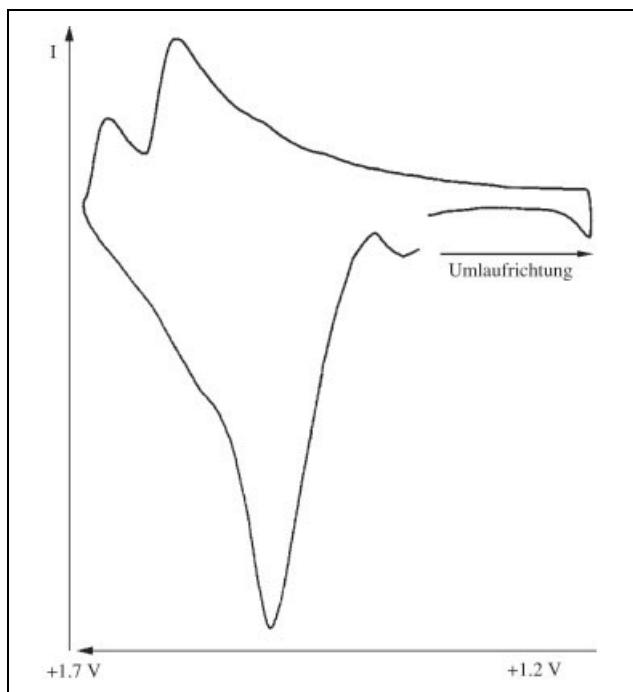
Im ^1H NMR-Spektrum der aus **2a** gewonnenen Substanz fehlt ein Signal für die Methoxy-Gruppe. Im H, C -HMBC-Experiment tritt C-5 gegenüber dem Carbonyl-C von **2a** deutlich hochfeldverschoben bei $\delta = 139$ auf, was für ein 5-Hydroxychinolin-Derivat spricht.

Die aus **2b** erhaltenen gelben Einkristalle erwiesen sich bei der Röntgenstrukturanalyse als 2,2'-Dimethyl-[8,8'-bichinolin]-5,5',6,6'-tetraoldihydrochlorid-Dihydrat (**3b**). Das

Abb. 1: Struktur von **3b** im KristallAbb. 2: Röntgenkristallstruktur von **3b** (Ausschnitt)

Kation von **3b** besitzt kristallographische zweizähligige Symmetrie. Die beiden Chinolin-Ringe sind gegeneinander verdrillt, der Interplanarwinkel beträgt $78,7^\circ$. Ein System aus 5 klassischen Wasserstoffbrücken ($\text{NH}\cdots\text{Cl}^-$, $\text{O}1-\text{H}\cdots\text{O}2$, $\text{O}2-\text{H}\cdots\text{O}1\text{W}$, $\text{O}1\text{W}-\text{H}\cdots\text{Cl}^-$ ($2\times$)) verknüpft die Reste zu Schichten parallel zur xy-Fläche; dabei werden quadratische $[(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]_2$ -Ringe gebildet.

Die Farbstoffe **2** sind redox-amphotер, denn sie lassen sich polarographisch sowohl reduzieren als auch oxidieren. Die bei der kathodischen Reduktion an der Quecksilbertropf-elektrode (Dropping Mercury Electrode, DME) mit der Differenzpulspolarographie (DPP) für das Redoxsystem Chinolin/Dihydrochinolin ermittelten Halbstufenpotentiale betragen für **2a** $E_{1/2} = -1.10$ und -1.62 V und für **2b** $E_{1/2} = -1.15$ und -1.58 V. Bei der anodischen Oxidation an der rotierenden Platin(scheiben)elektrode (Rotating Platinum Electrode, RPE) wurden für das Redoxsystem Diphenohydrochinon/Diphenochinon die Halbstufenpotentiale bestimmt. Für **2a** wurde $E_{1/2} = +1.22$ und $+1.80$ V, für **2b** $E_{1/2} = +1.23$ und $+1.85$ V gemessen. Vergleicht man das Cyclovoltammogramm (CV) von **2a** an der RPE im Messbereich von $+1.2$ V bis $+1.7$ V (Abb. 3) mit der simulierten Kurve für einen ECCEE-Mechanismus (Heinze 1984), so ergibt sich ein ähnliches Bild. Danach bildet sich aus **2a** unter Abspaltung eines Elektrons das Radikal-

Abb. 3: Cyclovoltammogramm von **2a**

kation **A**. Deprotonierung liefert das neutrale Radikal **B**. Nach Eliminierung eines weiteren Protons entsteht **C**, das sofort unter Elektronenabgabe zu **D** reagiert. Unter Verlust eines weiteren Elektrons wird das Radikalkation **E** erhalten (Schema 3).

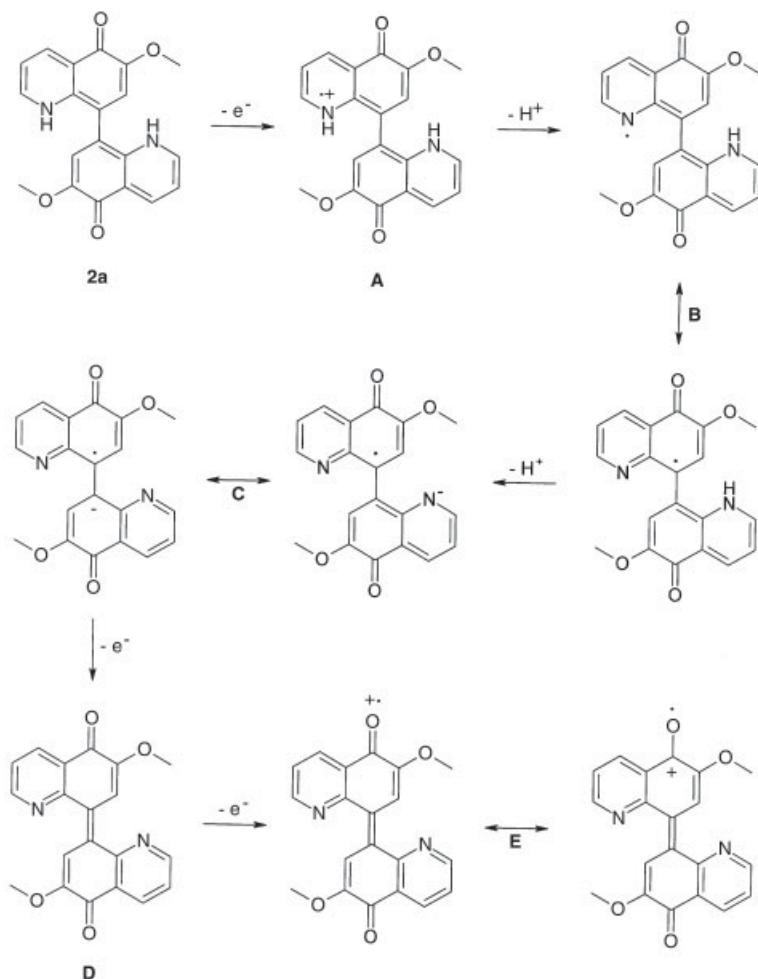
Eine Lösung der roten Verbindung **2Aa** in Acetonitril färbt sich bei Einwirken von Sonnenlicht oder bei Durchleiten von Luft langsam blau. Das nach 2–3 Tagen erhaltene Produkt ist mit dem blauen Farbstoff der Thalleiochin-Reaktion identisch, wie ein Vergleich der IR- und UV/Vis ($\lambda_{\text{max}} = 660 \text{ nm}$)-Spektren zeigt. Versuche zur Kristallisierung dieses Farbstoffs schlugen jedoch fehl.

Aus dem Ansatz zur Thalleiochin-Reaktion mit 6-Methoxychinolin (**1a**) konnte durch FC neben Edukt rotes **2Aa**, farbloses 5-Brom-6-methoxychinolin (**4**) (Howitz und Bärlocher 1903) und gelb gefärbtes 5-Brom-6-chinolinol (**5**) (Claus und Howitz 1891) isoliert werden (Schema 2). Die Mischung des blauen Farbstoffs mit der Substanz **5** trägt zumindest zur Endfarbe grün der Thalleiochin-Reaktion bei.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Gerät (SPA-1, Fa. Bübler), nicht korrigiert. Elementaranalysen: C–H–N–O Elemental Analyzer 1106, Carlo Erba, CE Instruments Flash-EA 1112 Elemental Analyzer, Fa. ThermoQuest. Die Ergebnisse lagen bei den verschiedenen Verbindungen innerhalb der üblichen analytischen Grenzen. IR-Spektren: Philips PU-9800 FT-IR-Spektrometer;

Schema 3: ECCEE-Mechanismus zur CV von **2a**

ATI Mattson Genesis Series FT-IR-Spektrometer. UV/Vis-Spektren: Philips PU 8730, Analytik Jena Specord 200 UV/Vis-Spektrometer, Software Win-ASPECT Vers. 1.7.2. MS: Finnigan-MAT 8430, Finnigan-MAT 8400-MSS I und Finnigan-MAT 90 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig), Elektronenstoß Ionisation (EI)-MS: Ionisationsenergie 70 e.V. ¹H NMR (400.13 MHz) und ¹³C NMR (100.61 MHz): Bruker AM-400, Bruker Avance DRX-400 (NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig; einschließlich der DEPT-Messungen, NOE-Differenzspektren, H,H-NOESY-, H,C-HSQC- und H,C-HMBC-Spektren). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS}-Skala angegeben. FC: Kieselgel 60, Korngröße 230–400 mesh, Merck. HPLC: Merck Hitachi LiChrograph L-6200 Gradientenpumpe, LiChrograph L-4500 Dioden-Array-Detektor, LiChroCART Auto-fix, PC 486 DX, D-6500 DAD-System-Manager. Trennsäule: LiChroCART 125-4, LiChrospher 60 RP-select B (5 μm). Vorsäule: LiChroCART 4–4, RP select B. Eluenten: (I) = MeCN/H₂O (5 : 1), Flussrate 0.500 ml/min, isokratisch; (II) = MeCN/H₂O (8 : 2), Flussrate 1.000 ml/min, isokratisch. Injektionsvolumen: 20 μl. Detektion (DAD): 200 bis 800 nm, Messwellenlänge: 270 nm. Nettoretentionszeit (t_s) in min; Totzeit des Systems ermittelt mit Thioharnstoff. DC: Polygram SIL G/UW₂₅₄-Fertigfolien für die DC, 40 × 80 mm (Macherey-Nagel). Fließmittel: CH₂Cl₂/MeOH (9 : 1). Fluorimetrie: SFM 25 Fluorimeter, Fa. Kontron, Anregungslicht: λ_{max} = 365 nm. Differenzpuls polarographie (DPP): 1. Kathodische Reduktion: Messgerät: Computrace VA 797, Software VA Computrace Version 1.0; Arbeitselektrode: Quecksilbertropf-elektrode (DME), Tropfengröße 1 (0.15 mm² +/− 2%); Bezugselektrode: Silber-Silberchlorid-Elektrode (SSE) 6.0728.0X0; Hilfselektrode: Platin-draht-Elektrode 6.0343.000, alle Geräte Fa. Metrohm; Pulsamplitude: 0.05 V; Leitelektrolyt: 0.01 mol/l LiClO₄ in MeOH/H₂O (1 : 1); Probenkonzentration: ca. 1 mg/10 ml; vor der Messung wird 5 min N₂ in die Messlösung eingeleitet. 2. Anodische Oxidation: Messgerät: Polarecord E 506, Titriegeräß EA 875-20; Arbeitselektrode: Rotierende Platin-scheiben-elektrode (RPE) E 628-10, 4 mm Scheibendurchmesser, 1500 U/min; Bezugselektrode: Gesättigte Kalomelektrode (GKE) EA 404; Hilfselektrode: Platin-drahtelektrode EA 285, alle Geräte Fa. Metrohm; Pulsamplitude (ΔE): −100 mV; Leitelektrolyt: 0.05 mol/l LiClO₄ in MeCN; Probenkonzentration: ca. 0.5 mol/l. Das Halbstufenpotential (E_{1/2}) errechnet sich aus dem Spitzennpotential (E_p) und der Pulsamplitude (ΔE) nach der Formel: E_{1/2} = E_p + ΔE/2. Nifedipin diente als Bezugssubstanz. Cyclische Voltammetrie (CV): Vgl. anodische Oxidation; VA-Scanner E 612, Fa. Metrohm, x,y-Schreiber LY 1900 PL, Fa. Linseis, Selb.

3.2. *1H,5H,1'H,5'H-6,6'-Dimethoxy-1,5,1',5'-tetrahydro-8,8'-bichinolinyl-5,5'-dion* (**2a**)

407 mg 6-Methoxychinolin werden in 50 ml Cyclohexan gelöst, 5 min HCl-Gas eingeleitet, abgesaugt, mit Cyclohexan gewaschen und i. Vak. getrocknet. 500 mg (3 mmol) 6-Methoxychinolin-HCl werden mit 50 ml 0.4% wässriger Br₂-Lösung versetzt und bis zur Auflösung des Niederschlags geschüttelt (ca. 45 s). Dann werden 20 ml 2% K₃[Fe(CN)₆]-Lösung und sofort ein Gemisch von 10 ml konz. NH₃ und 90 ml CHCl₃ zugegeben. Es wird zweimal mit 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter schwachem Erwärmen i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mit 30 ml Me₂CO und 5 ml H₂O aufgenommen, das Me₂CO i. Vak. abdestilliert und über eine G4-Fritte abgesaugt. Der rot-schwarze Niederschlag wird dreimal mit ca. 30 ml 10% AcOH gewaschen. Ausbeute: 7 mg (1%). Rotschwarze Nadeln, Schmp. 332 °C (Zers.), >300 °C (CH₂Cl₂) (Takada et al. 1983). IR (KBr): ν (cm^{−1}) = 3403 (NH), 1638 (C=O), UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 247 nm (4.49), 505 (3.62). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.99 (s, 3 H, OCH₃), 7.53 (dd, J = 7.9 Hz, J = 4.5 Hz, 1 H, 3-H), 8.68 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.9 Hz, 1 H, 4-H), 8.95 (dd, J = 4.5 Hz, J = 1.9 Hz, 1 H, 2-H), 9.12 (s, 1 H, 7-H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.99 (C-5), 152.86 (C-8a), 151.70 (C-6), 150.95 (C-2), 136.48 (C-8), 135.56 (C-4), 128.64 (C-4a), 123.39 (C-3), 117.65 (C-7), 55.86 (OCH₃). MS: m/z (%) = 348 [M]⁺ (86), 315 [M−CH₃OH]⁺⁺ (100). DC: R_f = 0.80. HPLC (I): t_s = 1.02 min. HPLC (II): t_s = 0.63 min. C₂₀H₁₆N₂O₄ (348.4)

3.3. *1H,5H,1'H,5'H-6,6'-Dimethoxy-2,2'-dimethyl-1,5,1',5'-tetrahydro-8,8'-bichinolinyl-5,5'-dion* (**2b**)

Darstellung analog 3.2. mit 500 mg (2.4 mmol) 6-Methoxychininaldihydrochlorid. Ausbeute: 12 mg (1.3%). Tiefrotes Pulver, Schmp. >300 °C (CHCl₃), >300 °C (Takada et al. 1983). IR (KBr): ν (cm^{−1}) = 3426 (NH), 1639 (C=O). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 241 nm (4.58), 283 (3.93), 328 (3.75), 498 (3.38). UV (IN-HCl): λ_{max} (lg ε) = 209 nm (4.57), 254 (4.48), 319 (3.92), 357 (3.58). UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 250 nm (4.48), 505 (3.39). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.73 (s, 3 H, CH₃), 3.99 (s, 3 H, OCH₃), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, 3-H), 8.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, 4-H), 9.32 (s, 1 H, 7-H). NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ¹H-Signal (verstärktes ¹H-Signal) = CH₃ (7-H, 3-H, OCH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.96 (C-5), 160.27 (C-2), 152.58 (C-8a), 151.53 (C-6), 136.08 (C-8), 135.73 (C-4), 126.49 (C-4a), 123.05 (C-3), 117.43 (C-7), 55.71 (OCH₃), 25.15 (CH₃). Zuordnungen sind durch H, H-NOESY-, H, C-

HSQC- und H, C-HMBC-Experimente gesichert. MS: m/z (%) = 376 [M]⁺⁺ (100), 361 [M−CH₃]⁺⁺ (98). DC: R_f = 0.84. HPLC (I): t_s = 1.65 min. Fluoreszenz: λ_{max} = 414 nm. C₂₂H₂₀N₂O₄ (376.4)

3.4. *{8,8'-Bichinolin}-5,5',6,6'-tetraol-dihydrochlorid* (**3a**)

7 mg (0.02 mmol) **2a** werden in verd. HCl (1 : 1) gelöst, mit H₂O überschichtet und 1 d stehengelassen. Ausbeute: 3 mg (38%). Gelbe Quader, Schmp. 207 °C (Zers.). IR (KBr): ν (cm^{−1}) = 3437 (OH), 1608 (C=N). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 208 nm (4.45), 252 (4.61), 277^{sh} (4.28), 363 (3.66), 436 (3.20). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.55 (s, 2 H, 7-H, 7'-H), 7.65 (dd, J = 8.7 Hz, J = 4.8 Hz, 2 H, 3-H, 3'-H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 2 H, 2-H, 2'-H), 8.90 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, 4-H, 4'-H), 10.10 (s, 2 H, OH), 10.29 (s, 2 H, OH). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = HSQC: 121.27 (C-3), 125.75 (C-7); HMBC: 138.84 (C-5), 141.27 (C-8a). MS: m/z (%) = 320 [M]⁺⁺ (100), 303 [M−OH]⁺⁺ (56). DC: R_f = 0.69. HPLC (I): t_s = 0.70 min. C₁₈H₁₂N₂O₄ · 2HCl (393.2)

3.5. *2,2'-Dimethyl-{8,8'-bichinolin}-5,5',6,6'-tetraol-dihydrochlorid-dihydrat* (**3b**)

Darstellung analog 3.4. mit 7 mg (0.02 mmol) **2b**. + Fe³⁺: tiefgrün. Ausbeute: 3 mg (35%). Gelbe Quader, Schmp. 219–222 °C (Zers.). IR (KBr): ν (cm^{−1}) = 3280 (OH), 1620 (C=N). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 213 nm (4.52), 253 (4.65), 274 (4.34), 361 (3.63), 423 (3.17). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.28 (s, 6 H, CH₃), 7.52 (s, 2 H, 7-H, 7'-H), 7.56 (d, 2 H, J = 8.6 Hz, 3-H, 3'-H), 8.80 (d, 2 H, 8.6 Hz, 4-H, 4'-H), 10.07 (s, 2 H, OH), 10.20 (s, 2 H, OH). MS: m/z (%) = 348 [M]⁺⁺ (100), 333 [M−CH₃]⁺⁺ (45). DC: R_f = 0.70. HPLC (I): t_s = 0.58 min. Fluoreszenz: λ_{max} = 464 nm. C₂₀H₁₆N₂O₄ · 2HCl · 2H₂O (457.3)

3.6. *Thalleiochin-Reaktion*

500 mg 6-Methoxychinolin-HCl werden in 300 ml H₂O gelöst mit 15 ml gesättigtem Bromwasser versetzt und umgeschüttelt, so dass sich der gebildete Niederschlag auflöst. Dann werden 50 ml 3.5% NH₃ zugegeben. Die Lösung färbt sich tief grün und wird sofort mit CHCl₃/MeOH (9 : 1) ausgeschüttelt. Das Lösemittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand durch FC an Kieselgel, FM: CHCl₃/MeOH (9 : 1) mit steigendem MeOH-Anteil gereinigt. Die 1. Fraktion enthält **1a**, die 2. Fraktion **2Aa**, die 3. Fraktion besteht aus **4** und die 4. Fraktion aus **5**.

3.7. *5-Brom-6-chinolinol* (**5**)

Darstellung s. 3.6. Ausbeute: 5 mg (0.8%). Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 185 °C (MeOH), 186 °C (H₂O) (Claus und Howitz 1891). IR (KBr): ν (cm^{−1}) = 3431 (OH), 1620 (C=N). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 209 nm (4.42), 240 (4.50), 288 (3.45), 334 (3.54). UV (IN-HCl): λ_{max} (lg ε) = 209 nm (4.55), 255 (4.51), 321 (3.67), 355 (3.43). UV (0,1N-NaOH): λ_{max} (lg ε) = 222 nm (4.24), 254 (4.50), 289 (3.53), 367 (3.61). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, 7-H), 7.58 (dd, J = 8.6 Hz, J = 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, 8-H), 8.38 (dd, J = 8.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 8.74 (dd, J = 4.2 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 10.85 (s, 1 H, OH). MS: m/z (%) = 223/225 [M]⁺⁺ (100)/(99). DC: R_f = 0.68. HPLC (I): t_s = 0.90 min. HPLC (II): t_s = 0.31 min. Fluoreszenz: λ_{max} = 442 nm. C₉H₆BrNO (224.1)

3.8. *Röntgenstrukturanalyse von* **3b**

Datensammlung: Der Kristall wird in Inertöl auf einen Glasfaden montiert, in den Kaltgasstrom des Diffraktometers gebracht (Bruker SMART 1000 CCD) und mit monochromatisierter Mo-Kα-Strahlung gemessen. Strukturlösung: direkte Methoden. Strukturverfeinerung: anisotrop gegen F², Programm SHELX-97, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen. Wasserstoffatome wurden wie folgt berücksichtigt: OH und NH frei verfeinert, Methylgruppen als starre Gruppen, ansonsten mit Riding-Modell. Vollständige Daten (außer Strukturfaktoren) wurden unter der Nummer CCDC-265686 beim Cambridge Crystallographic Data Centre deponiert und können kostenlos angefordert werden vom Direktor, CCDC, 12 Union Rd., Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail: deposit@cambridge-crystallography.com), oder via www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

Fußnoten

³ Die Summenformel ergäbe eine ungerade Molmasse, die aber wegen der geradzahligen Stickstoffatome auch geradzahlig sein muss!

⁴ Die Substanz **2a** ist in CDCl₃ für die Anfertigung von 2D-NMR-Spektren nicht hinreichend löslich.

⁵ Wegen der schlechten Löslichkeit von **3a** in [D₆]DMSO konnten nur HSQC- und HMBC-Experimente durchgeführt werden, die nur einen Teil der ¹³C NMR-Signale lieferten.

Tabelle: Röntgenographische Daten von 3b · 2H₂O

Summenformel	C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₆
M _r	457.30
Temperatur	133 (2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2/n
Gitterkonstanten	a = 10.5702(12) Å α = 90° b = 8.9420(11) Å β = 103.950(3)° c = 11.3854(12) Å γ = 90°
Volumen	1044.4(2) Å ³
Z	2
Dichte (berechnet)	1.454 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.351 mm ⁻¹
F(000)	476
Kristallgröße	0.3 × 0.1 × 0.1 mm ³
Theta-Bereich	2.28 – 30.04°
Reflektionen, insges.	14804
Reflektionen, unabhängig	3066 [R(int) = 0.0822]
Daten, Restraints, Parameter	3066/1/157
Goodness-of-fit on F ²	1.030
Finale R Indizes [I > 2σ (I)]	R1 = 0.0423, wR2 = 0.1114
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0606, wR2 = 0.1202
Restelektronendichte Max. u. Min.	0.821 und – 0.298 eÅ ⁻³

Literatur

- André J-J (1836) J Pharm Sci Accessoires 22: 133.
 Auterhoff H, Pankow H-J (1967) Zur Kenntnis der Thalleiochin-Reaktion. Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges 300: 103–110.
 Auterhoff H, Jaschik R, Schollmeyer O (1977) Zur Kenntnis der Erythro-chin-Reaktion. Arch Pharm (Weinheim, Ger) 310: 882–888.
 Brandes R (1838) Über die Reaction des Chinins gegen Chlorwasser und Ammoniak. Arch Pharm 13: 65–76.
 Claus A, Howitz H (1891) Einwirkung von Brom auf p- und o-Oxychinolin. J Prakt Chem 44: 433–450.
 Elderfield RC, Gensler WJ, Williamson TA, Griffing JM, Kupchan SM, Maynard JT, Kreysa FJ, Wright JB (1946) Synthesis of 5-substituted derivatives of 6-methoxy-8-aminoquinoline and of 5-chloro-6-methoxy-quinoline. J Am Chem Soc 68: 1584–1587.
 Heinze G (1984) Cyclovoltammetrie – Die „Spektroskopie“ des Elektrochemikers. Angew Chem 11: 823–840.
 Howitz J, Bärlocher M (1903) Über p-Alkyloxy und p-Oxy-Chinoline. Ber Dtsch Chem Ges 36: 456–462.
 Rosenthaler L (1936) Zur Ausführung der Thalleiochin- und Erythrochin-Reaktion. Scientia Pharm 7: 59.
 Sax M, Desiderato R (1967) The crystal structure of 5-acetoxy-6-methoxy-8-nitroquinoline. Acta Crystallogr 23: 319–326.
 Sax M, Desiderato R, Dakin TW (1969) The molecular and crystal structure of 6-methoxy-8-nitro-5(1*H*)-quinolone and its dielectric properties. Acta Crystallogr Sect B 25: 362–368.
 Takada A, Negishi H, Ueda T (1983) Studies on the thalleioquine reaction. Chem Pharm Bull 31: 2718–2723.
 Vogel A (1850) Über einige Reaktionen auf Chinin. Justus Liebigs Ann Chem 73: 221–222.