

des Alkohols abdestilliert. Durch Zusatz von Äther wurde die kleine Menge des nicht hydrierten Oxims ausgefällt. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und das zurückbleibende Öl mit Pikrinsäure in Äther versetzt. Das langsam ausfallende Pikrat wurde mehrmals aus Alkohol umkristallisiert; Schmp. 175–180° (Zers.) nach vorheriger Braunfärbung zwischen 130 und 140°.

$C_{14}H_{17}ON_3 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (472.4) Ber. C 50.86 H 4.27 N 17.76
Gef. C 50.76 H 4.47 N 17.39

2-Phenacyl-pyrimidin (XXIV): Aus 25 g (0.092 Mol) Benzoylacetiminoäthyläther-hydrochlorid wurde eine Lösung des freien Iminoäthers in 150 ccm Äther hergestellt. Zu dieser Lösung wurden 2 g (0.037 Mol) Propargylaldehyd, in 50 ccm Äther gelöst, hinzugegeben, wobei der Geruch des Aldehydes sofort verschwand. Darauf wurde noch 10 Min. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Eindampfen des Äthers auf etwa 50 ccm wurden die ausgeschiedenen Kristalle des 2-Phenacyl-pyrimidins abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 150° (Lit.: 149°¹³); Ausb. 4.0 g (54% d.Th.).

$C_{12}H_{10}ON_2$ (198.3) Ber. C 72.72 H 5.20 N 14.13 Gef. C 72.68 H 5.01 N 14.16

Nach dem Absaugen des Pyrimidin-Derivates verblieb nach dem Abdunsten des Äthers der nicht umgesetzte freie Iminoäther vom Schmp. 78°; Lit.: 89.5°¹⁴).

Zur Kontrolle des Schmelzpunktes wurde der freie Iminoäther aus seinem Hydrochlorid mit Natriumcarbonat und Äther gewonnen und mehrmals aus Alkohol umkristallisiert (ohne daß sich der Schmp. 79° änderte) und die Verbindung analysiert.

$C_{11}H_{12}O_2N$ (191.2) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.32 Gef. C 69.26 H 6.84 N 7.29

42. Günther Walther: Zur Synthese des Chinolizidins (Norlupinans)

[Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität, Berlin]

(Eingegangen am 21. November 1950)

Das aus Tetrahydrofuran leicht zugängliche 1,4-Dibrom-butan wird halbseitig mit Phenol veräthert und das daraus erhältliche δ -Phenoxy-valeronitril mit der Grignard-Verbindung dieses Monoäthers zu dem entsprechenden Keton umgesetzt. Das Oxim liefert durch Reduktion [Bis-(δ -phenoxy-butyl)-methyl]-amin, das nach Abspaltung des Phenols intramolekular nach der Methode von Prelog zu Chinolizidin cyclisiert wird.

Die Synthesen des Chinolizidins¹⁾ nehmen durchweg ihren Ausgang von 2-substituierten Pyridin-Derivaten. Nur die Darstellung von Prelog²⁾ geht von aliphatischen Ausgangsstoffen aus und läßt die beiden kondensierten Piperidinringe erst in der letzten Stufe durch intramolekularen Ringschluß entstehen. Alle Synthesen sind in präparativer Hinsicht etwas unbefriedigend, so daß Chinolizidin als ein nicht leicht zugänglicher Stoff bezeichnet werden muß.

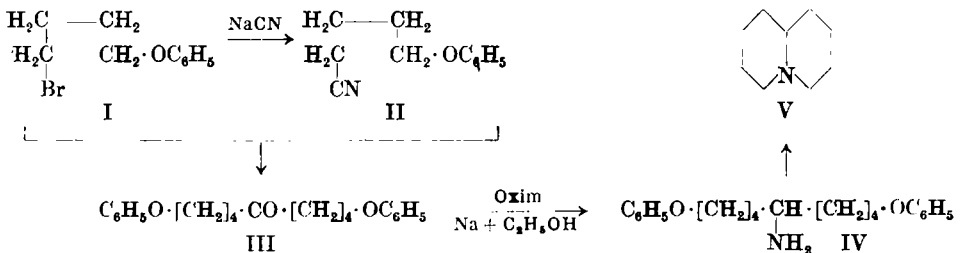
Da Tetrahydrofuran technisch leicht zugänglich geworden ist, wurde die Synthese von diesem ausgehend versucht. Durch Erwärmen mit 66-proz. Bromwasserstoffsäure kann sehr leicht mit etwa 65-proz. Ausbeute das 1,4-Dibrom-butan dargestellt werden. Daraus kann der Phenol-monoäther I in 65-proz. Ausbeute gewonnen werden, wenn in die kochende Lösung von Di-

¹⁾ Zusammenstellung: H. G. Boit, Fortschritte der Alkaloidchemie, Berlin 1950, S. 83 usw.

²⁾ V. Prelog u. K. Božičević, B. 72, 1103 [1939].

bromid (2 Mol.) im gleichen Volumen Äther unter Rühren die konzentrierte Lösung von Kaliumphenolat (1 Mol.) in Methanol innerhalb von etwa 2 Stdn. eingetropfelt wird. Der Monoäther kann mit etwa 80-proz. Ausbeute in das δ -Phenoxy-valeronitril (II) übergeführt werden. Dieses liefert mit Grignard-Verbindungen in recht guten Ausbeuten die entsprechenden Ketone. So entstand mit Phenylmagnesiumbromid das noch unbekannte δ -Phenoxy-valerophenon in fast 70-proz. Ausbeute. Das Oxim wurde mit Natrium und Alkohol zum entsprechenden Amin reduziert, welches nach Abspaltung des Phenoxyrestes durch intramolekularen Ringschluß in sehr guter Ausbeute α -Phenylpiperidin ergab. Diese Methode ist einfacher als die über das ebenfalls aus Tetrahydrofuran gewonnene δ -Chlor-valeronitril verlaufende, das mit Grignardverbindungen nach anschließendem Ringschluß zunächst die α -substituierten Piperidine liefert³⁾.

Das 4-Brom-1-phenoxy-butan (I) ist aber auch wie die entsprechende Jodverbindung⁴⁾ selbst leicht in die Grignard-Verbindung überzuführen; bei vorsichtiger Reaktionsführung entstehen weniger als 10% 1,8-Diphenoxy-octan. Die Umsetzung dieser Grignard-Verbindung mit δ -Phenoxy-valeronitril (II) liefert das Bis- $[\delta$ -phenoxy-butyl]-keton (III), das über das Oxim und das [Bis-(δ -phenoxy-butyl)-methyl]-amin (IV) in Chinolizidin (V) übergeht.



Die Gesamtausbeute an Chinolizidin betrug 11% d.Th., ber. auf Tetrahydrofuran, oder 26% d.Th., ber. auf 4-Brom-1-phenoxy-butan (I).

Der Badischen Anilin- und Sodafabrik in Ludwigshafen danke ich für die Überlassung von Tetrahydrofuran und Frln. I. Wendel für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Versuche. Vor allem danke ich Hrn. Prof. Just für die Erlaubnis, in seinem Privatlaboratorium arbeiten zu dürfen.

Beschreibung der Versuche

δ -Phenoxy-valeronitril (II) wurde durch Kochen von 4-Brom-1-phenoxy-butan (I) mit überschüss. Natriumcyanid in etwa 90-proz. Methanol und übliche Aufarbeitung in 80-proz. Ausbeute erhalten; Sdp.₂₃ 193–195°, Sdp.₂₁ 190–191°. Farblose Kristalle vom Schmp. 29°. S. Gabriel⁵⁾ fand für die aus der Säure mit $\text{Pb}(\text{CNS})_2$ dargestellte Verbindung den Schmp. 28–30°.

³⁾ D. Starr u. R. M. Hixon, Journ. Amer. chem. Soc. **56**, 1595 [1934] (C. 1934 II, 3240); R. Salathiel, J. M. Burch u. R. M. Hixon, ebenda **59**, 984 [1937] (C. 1 37 II, 1809). ⁴⁾ J. v. Braun, H. Deutsch u. A. Schmatloch, B. **45**, 1249 [1912].

⁵⁾ B. **25**, 419 [1892]; vergl. J. D. Granger, B. **30**, 1057 [1897].

8-Phenoxy-valerophenon: 15.7 g Brombenzol in 40 ccm absol. Äther wurden mit 2.65 g Magnesium-Spänen zur Grignard-Verbindung umgesetzt, dazu 17.5 g II in 20 ccm absol. Äther getropft und 1 Stde. gekocht. Nach Abdampfen von etwa 40 ccm Äther wurde auf Eis gegossen und mit gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung das Magnesiumhydroxyd gelöst. Aus Propanol oder Benzin dünne Nadelchen oder voluminöser Kristallgrieß vom Schmp. 65.5–67°; Ausb. etwa 18 g (70% d.Th.).

$C_{17}H_{18}O_2$ (254.3) Ber. C 80.29 H 7.13 Gef. C 79.98 H 6.86

Das Oxim wurde durch 2stdg. Kochen des Ketons mit überschüss. Hydroxylamin in methylalkohol. Lösung und Abdestillieren des Methanols erhalten. Aus Methanol oder Benzin farblose Kristalle vom Schmp. 97–99°; Ausb. fast quantitativ.

5-Phenoxy-1-phenyl-amylamin: 13 g Oxim wurden in 200 ccm absol. Alkohol kochend gelöst und zu der Lösung innerhalb weniger Minuten 27 g Natrium in großen Stücken gegeben. Dann wurde gekocht, bis alles Natrium gelöst war. Zu der abgekühlten Lösung wurden etwa 50 ccm Wasser und dann 50-proz. Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion gegeben. Nach dem Abdestillieren des Alkohols und Zusatz von Kaliumhydroxyd schied sich ein dunkles, in Äther schwer lösliches Öl aus, das mit rauchender Salzsäure zu einem Kristallbrei des Hydrochlorids erstarrte. Aus Methanol rauch. Salzsäure etwa 12 g farblose Rosetten vom Schmp. 163° (85% d.Th.).

$C_{17}H_{21}ON \cdot HCl$ (291.8) Ber. Cl 12.15 Gef. Cl 12.29.

Aus der Lösung des Hydrochlorids in heißem Wasser wurde das freie Amin mit Kalilauge als weißer, flockiger Niederschlag gefällt. Aus wenig Benzin farblose Kristalle vom Schmp. 57–59°.

$C_{17}H_{21}ON$ (255.3) Ber. N 5.49 Gef. N 5.39

α -Phenyl-piperidin: 13 g des vorstehend beschriebenen Amin-hydrochlorids wurden mit etwa 65 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 8 Stdn. gekocht und die überschüss. Säure (zuletzt i. Vak.) abdestilliert. Das zurückgebliebene 5-Brom-1-phenyl-amylamin-hydrochlorid bildete einen braunen, schwer kristallisierbaren Sirup. Die Verbindung wurde daher gleich im Rohzustand zum Piperidin cyclisiert.

Das Reaktionsprodukt und 6.6 g Kaliumhydroxyd wurden in je 50 ccm Methanol gelöst und die beiden Lösungen zugleich in 200 ccm kochendes Methanol unter Rühren innerhalb 1 Stde. getropft. Dann wurde noch 30 Min. gekocht, die Lösung mit Salzsäure kongossauer gemacht und das Methanol vollständig abdestilliert. Nach Versetzen des Rückstandes mit starker Kalilauge wurde im Perforator mit Äther extrahiert. Farbloses Öl von Piperidingeruch und Sdp.₂₄ 134–138°; Ausb. etwa 5 g (86% d.Th. ber. auf Amin, 41% d.Th. ber. auf 4-Brom-1-phenoxy-butan).

Hydrat: Schmp. gegen 60°⁶⁾; Hydrochlorid: Schmp. 196°⁶⁾.

Bis-[8-phenoxy-butyl]-keton (III): Zu 4 g Magnesium-Spänen unter 20 ccm absol. Äther wurden innerhalb 2 Stdn. 22.9 g 4-Brom-1-phenoxy-butan (I) in 50 ccm absol. Äther getropft. Die Reaktion setzt sehr leicht ein; bei sehr mildem Verlauf ist die Bildung des 1.8-Diphenoxy-octans nahezu unterdrückt. Nach Zugabe von I wurde noch 30 Min. gekocht, vom überschüss. Magnesium abgegossen und innerhalb 10 Min. 17.5 g 8-Phenoxy-valeronitril (II) in 20 ccm absol. Äther hinzugetropft. Dann wurde noch 1½ Stdn. gekocht, die Hauptmenge des Äthers abdestilliert und mit Eis zersetzt. Nach Behandeln mit gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung und Stehen über Nacht wurde der Kristallbrei abgesaugt. Aus Methanol fast weiße, rogenartige Kristalle. Durch Perforieren des durch Ammoniumchlorid-Lösung zersetzten Reaktionsproduktes und Abkühlen des Ätherauszugs wurden blendendweiße, feine Kristalle erhalten; Ausb. bis zu 22 g (67.5% d.Th.). Aus Methanol Schmp. 77.5–78°; leicht löslich in Benzin, kochendem Methanol, weniger in Äther, schwer löslich in kaltem Methanol. Aus viel Methanol weiße, stark glänzende Schuppen.

$C_{21}H_{26}O_3$ (326.4) Ber. C 77.27 H 8.03 Gef. C 77.11 H 8.31

Das Oxim wurde aus 13 g Keton in 200 ccm Methanol durch 2stdg. Kochen mit einer Lösung von 7 g Hydroxylamin-hydrochlorid und der entspr. Menge Kalilauge und Ab-

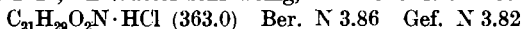
⁶⁾ S. Gabriel, B. 41, 2013 [1908].

destillieren des Methanols erhalten. Aus Methanol über 10 g feine, weiße Kristalle vom Schmp. 72–74° (77% d.Th.).

[Bis-(δ -phenoxy-butyl)-methyl]-amin (IV): In die zum Kochen erhitzte Lösung von 13 g Oxim in 350 ccm absol. Alkohol wurden innerhalb 3 Min. 35 g Natrium eingetragen. Dann wurde im Ölbad bis zu Auflösung des Natriums erhitzt. Nach Zugabe von Wasser und Salzsäure bis zur sauren Reaktion wurde der Alkohol abdestilliert, wieder alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Bräunliche Kristallmasse, aus Benzin noch etwas gelbliche Rosetten; Ausb. 11 g (85% d.Th.) vom Schmp. gegen 65°. Sehr leicht löslich in Benzin und Methanol, weniger in Äther, unlöslich in Wasser.



Das Hydrochlorid scheidet sich aus der Lösung desamins in Methanol beim Zusatz von Salzsäure in grießartigen Kristallaggregaten ab. Aus Benzol + Äther verfilzte Nadelchen vom Schmp. 121°; in Wasser sehr wenig, in Alkohol leicht löslich.



Chinolizidin (Oktahydrochinolizin): 11 g des vorstehend beschriebenen Aminhydrochlorids wurden 7 Stdn. mit 100 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure gekocht, dann die überschüss. Säure (zuletzt i. Vak.) abdestilliert. Rotbraune, teilweise ölige Kristallmasse; die Verbindung kristallisiert schlecht²⁾. Eine Reinigung ist zur Weiterverarbeitung nicht erforderlich.

Zum Ringschluß⁷⁾ wurden die Lösung des Rohproduktes und die Lösung von 6.6 g Kaliumhydroxyd in je 100 ccm Methanol innerhalb 1 Stde. in 300 ccm kochendes Methanol unter Rühren eingetropt. Nach der Zugabe wurde noch 30 Min. gekocht, angesäuert, der Alkohol vollständig abdestilliert und der Rückstand mit Kalilauge stark alkalisch gemacht. Das entstandene Chinolizidin wurde im Perforator mit Äther extrahiert. Über 3 g farbloses Öl vom Sdp.₄₀ 91° bzw. Sdp.₃₄ 84–85°; Ausb. über 65% d.Th. (26%, ber. auf 4-Brom-1-phenoxy-butan). Das hygroskopische Hydrochlorid schmilzt uncharf gegen 200°. Zur Charakterisierung des Chinolizidins dienen das Pikrat vom Schmp. 194° (Zers.) und das Jodmethylat vom Schmp. 322° (Zers.) (aus Methanol + Äther, unkor.).

43. Alfred Dornow und Gerhard Winter: Über einige chloromycetin-ähnliche *N*-Dichloracetyl-Derivate der „Phenylalaninol“-Reihe

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover]

(Eingegangen am 23. November 1950)

Es wird die Darstellung einiger kernsubstituierter „Phenylalaninole“ und ihrer *N*-Dichloracetyl-Derivate beschrieben. Die hierfür erforderlichen Aminosäureester werden durch Kondensation von kernsubstituierten Benzylchlorid-Derivaten mit Formylaminomalonestern gewonnen. Anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid führt zu den entsprechenden Aminoalkoholen. Durch Umsetzung mit Dichloressigester werden daraus die *N*-Dichloracetyl-Derivate erhalten.

Die große Bedeutung des Chloromycetins (I) als Antibioticum war bereits Anlaß zu verschiedenen Arbeiten, die wirksamen Gruppen im Molekül zu erforschen. So zeigten einige Verbindungen, deren Struktur eine Ähnlichkeit

⁷⁾ Vergl. V. Prelog, A. 595, 37 [1938].