

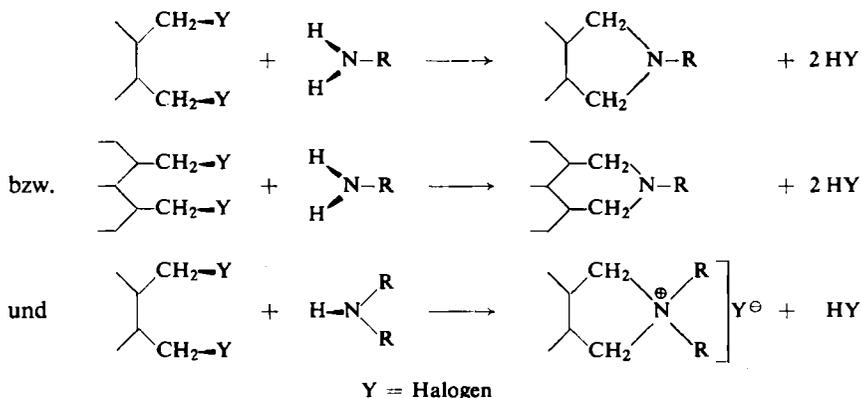
WALTER RIED und JOACHIM GRABOSCH¹⁾
**Kondensation cyclischer Bis-halogenmethyl-Verbindungen
 mit nichtaromatischen Aminen**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 4. August 1958)

Isocyclische und heterocyclische Verbindungen mit zwei zueinander *ortho*- oder *peri*-ständigen Halogenmethyl-Gruppen bilden mit primären aliphatischen Aminen bei Zimmertemperatur cyclische, tertiäre Amine vom Dihydro-pyrrol- bzw. Tetrahydro-pyridin-Typus. Sek. Amine reagieren unter gleichen Bedingungen zu cyclischen, quartären Ammoniumsalzen, die im Falle von sek. Ringbasen als Kondensationspartnern spirocyclische Konstitution besitzen. — Reaktions-erfolg und Ausbeute schwanken in weiten Grenzen je nach der Natur der ange-wandten Halogenmethylverbindung.

Bei den zugrundeliegenden Reaktionen



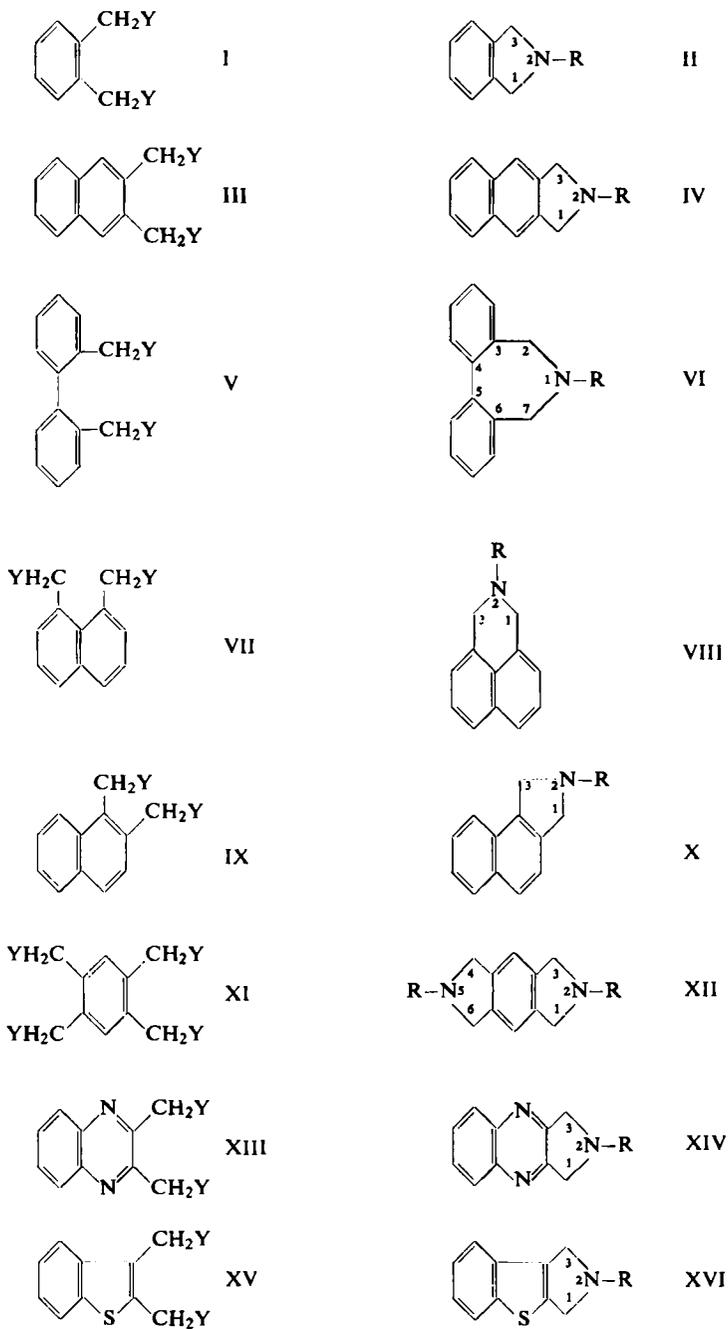
bestimmt die Anzahl der zwischen den beiden Halogenmethyl-Gruppen stehenden C-Atome die Ringweite der Kondensationsprodukte.

Die Literatur vor 1950 beschreibt lediglich die Reaktion zwischen 1.2-Bis-brommethyl-benzol (I, Y=Br) mit Aminen zu Dihydro-isoindolen (II)²⁾. Nach 1950 folgt eine Reihe von Arbeiten²⁾, die die Kondensation von 2.3-Bis-brommethyl-naphthalin (III, Y = Br) und 2.2'-Bis-brommethyl-biphenyl (V, Y = Br) mit aliphatischen Aminen zu 1.3-Dihydro-benzo[f]isoindolen (IV) bzw. 2.7-Dihydro-dibenzo[c,e]azepinen (VI) zum Inhalt haben. Salze einer Reihe von Vertretern dieser Stoffklassen erweisen sich

¹⁾ J. GRABOSCH, Teil der Dissertat. Universität Frankfurt a. M. 1958.

²⁾ M. SCHOLTZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 2402 [1891]; **31**, 414, 627, 1154, 1700, 1707 [1898]; M. SCHOLTZ und R. WOLFRUM, ebenda **43**, 2304 [1910]; W. WENNER, Hoffmann-La Roche, Amer. Pat. 2 740 795 [1956]; C. A. **51**, 486a [1957]; J. org. Chemistry **16**, 1475 [1951]; **17**, 523, 1451 [1952].

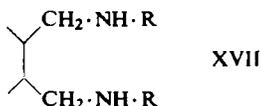
physiologisch als Antagonisten von Adrenalin und Serotonin. — Hierdurch angeregt, kondensierten wir die Bis-halogenmethyl-Verbindungen VII, IX, XI, XIII und XV



mit nichtaromatischen Aminen mit dem Endziel, die physiologischen Eigenschaften der zu erwartenden Salze von VIII, X, XII, XIV und XVI zu prüfen.

Mit *primären* Aminen stehen Bis-halogenmethyl-Verbindungen grundsätzlich drei Reaktionsmöglichkeiten offen:

1. Je eine CH_2Y -Gruppe reagiert mit je einem Molekül Amin zu offenkettigen Verbindungen vom Typus XVII:



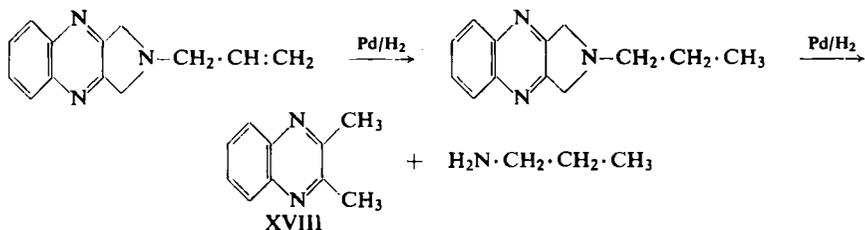
2. Zwei CH_2Y -Gruppen der gleichen Molekel reagieren mit 1 Mol. Amin zu oben angeführten Ringverbindungen.

3. Zwei CH_2Y -Gruppen verschiedener Molekeln reagieren mit 1 Mol. Amin zu polymeren Produkten.

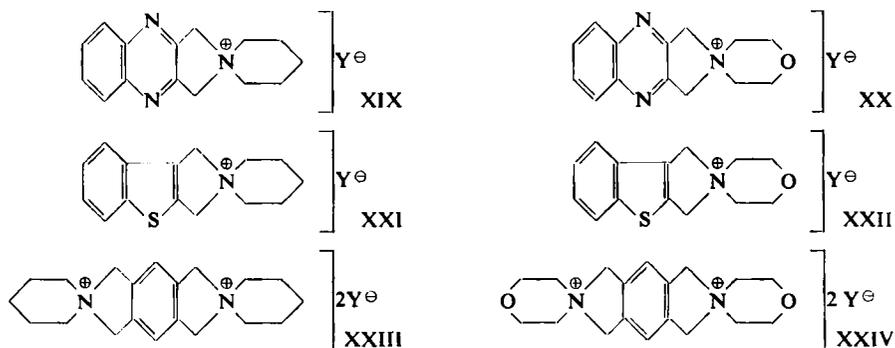
Soll die gewünschte Ringbildung nach 2. eintreten, so müssen die beiden Halogenmethyl-Gruppen mit dem Aminmolekül praktisch zur gleichen Zeit in Reaktion treten. Dies setzt ihre völlige Äquivalenz voraus. Tatsächlich zeigt es sich, daß die symmetrisch gebauten Halogenmethylverbindungen überwiegend nach 2. reagieren. Den glatten Reaktionen von SCHOLTZ und WENNER schließen sich aber nur diejenigen mit 1.8-Bisbrommethyl-naphthalin (VII, $\text{Y} = \text{Br}$) an. Die aus den ebenfalls symmetrisch gebauten Stoffen XI und XIII erhaltenen Ringverbindungen XII und XIV bilden sich infolge ihrer geringeren Stabilität nur noch in mäßigen Ausbeuten. Die unsymmetrisch gebauten Verbindungen IX und XV enthalten einander nicht mehr äquivalente Halogenmethyl-Gruppen von unterschiedlicher Reaktionsfähigkeit. Eine so beschaffene Struktur läßt die Ringbildung zu Gunsten der Kettenbildung und der Polymerisation stark zurücktreten. In diesem Falle reagiert die beweglichere Halogenmethyl-Gruppe zuerst mit einem Aminmolekül unter Knüpfung einer Aminomethylbindung und scheidet dann für die Cyclisierungsreaktion weitgehend blockiert zu sein. Dennoch gelingt es, mit Cyclohexylamin auch IX und XV zu Dihydropyrrolringen zu schließen und somit die Existenzfähigkeit der Systeme X und XVI zu beweisen.

Die Temperatur- und Säurebeständigkeit der Ringverbindungen nimmt in der Reihenfolge VIII, XII, X, XVI und XIV beträchtlich ab. Auch hierin lassen sich allein die 2-Aza-perinaphthindane VIII den schon bekannten Stoffklassen II, IV und VI ebenbürtig an die Seite stellen, deren Vertreter destillierbar sowie zur Bildung tertiärer und quartärer Salze befähigt sind. Die cyclischen Amine XII, X, XVI und XIV bilden nur in Ausnahmefällen Salze. Mit Mineralsäuren, häufig auch schon mit alkoholischer Pikrinsäure, tritt unter Grünfärbung fast stets weitgehende Verharzung ein. Man ist in diesen Fällen auf die Isolierung der freien Basen angewiesen, deren Aufarbeitung jedoch infolge ihrer Temperaturempfindlichkeit nicht selten Schwierigkeiten bereitet. Dieses trifft in besonderem Maße für die 1.3-Dihydro-pyrrolo[3.4-b]chinoxaline (XIV) zu. Dennoch ist es uns gelungen, eine größere Anzahl von Vertretern der Stoffklassen XII und XIV analysenrein herzustellen. Das in XIV vorhandene empfindliche Ringsystem wird bereits unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung bei Zimmertemperatur gespalten. Bei dem Versuch, die 2-Allylverbindung (XIV, $\text{R} = \text{Allyl}$)

mit Palladium/Kohle zu hydrieren, erhält man nicht die 2-Propylverbindung, sondern 2.3-Dimethyl-chinoxalin (XVIII) und Propylamin:



Bei der Umsetzung mit *sekundären* Aminen ist die Cyclisierungsreaktion 2. stark bevorzugt. Die Kondensationsprodukte fallen sofort in Form der erwünschten quartären Ammoniumsalze an. U. a. erhält man bei Anwendung von Piperidin und Morpholin als Kondensationspartnern Vertreter folgender spiro-heterocyclischer Systeme:



Sowohl die gewöhnlichen als auch die spirocyclischen Quartärsalze sind sehr beständig. Das Aufarbeitungsproblem besteht daher lediglich in der Trennung polarer Salzgemische, da das Quartärsalz zusammen mit sek. Salz — entstanden aus überschüssigem Ausgangsamin und in Freiheit gesetztem Halogenwasserstoff — anfällt. Bei der Trennung dieser Salzgemische haben sich in einigen Fällen die fraktionierte Fällung der Pikrate und anschließende Zerlegung der Quartärpikrate durch Ionenaustausch mittels „Dowex II“ bewährt.

Die physiologische Prüfung der neuen Produkte ist noch im Gange.

Dem FONDS DER CHEMIE sei für die Unterstützung dieser Arbeit gedankt, insbesondere für das dem einen von uns (J. G.) gewährte Stipendium.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

1.8-Bis-hydroxymethyl-naphthalin (VII, $Y = OH$)³; 1.8-Bis-brommethyl-naphthalin (VII, $Y = Br$)⁴; 1.2-Bis-brommethyl-naphthalin (IX, $Y = Br$)⁵; 1.2.4.5-Tetrakis-chlormethyl-benzol (XI, $Y = Cl$)⁶; 2.3-Bis-brommethyl-chinoxalin (XIII, $Y = Br$)⁷; 2.3-Bis-chlormethyl-thionaphthen (XV, $Y = Cl$)⁸.

2.3-Bis-hydroxymethyl-thionaphthen (XV, $Y = OH$): 14.1 g XV ($Y = Cl$) werden mit 12.5 g frisch geschmolzenem Kaliumacetat und 250 ccm Eisessig 4½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das ausgefallene KCl wird heiß abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der weitgehend krist. Rückstand mit 150 ccm Benzol und 150 ccm Wasser geschüttelt. Aus der benzol. Phase gewinnt man nach Eindampfen zur Trockne 15–16 g (88–94% d. Th.) öliges 2.3-Bis-acetoxymethyl-thionaphthen, von welchem 9 g mit 20 g Ätzkali, 80 ccm Wasser und 40 ccm Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt werden. Nach Abkühlen äthert man aus und gewinnt aus der Ätherphase nach Abdunsten des Lösungsmittels 5.4–5.9 g (86–95% d. Th.) XV ($Y = OH$). Aus Benzol Nadeln, Schmp. 136–137°, löslich in heißem Wasser und Äthanol.

$C_{10}H_{10}O_2S$ (194.3) Ber. C 61.83 H 5.19 Gef. C 62.23 H 4.97

2.3-Bis-brommethyl-thionaphthen (XV, $Y = Br$)

a) Aus 2.3-Bis-hydroxymethyl-thionaphthen und Phosphortribromid: Zu der siedenden Suspension von 3.4 g XV ($Y = OH$) in 250 ccm Äther läßt man innerhalb von 25 Min. die Mischung von 8 ccm PBr_3 in 100 ccm Äther zutropfen. Die nach kurzer Zeit entstandene klare, goldgelbe Lösung wird noch ½ Stde. gekocht und dann auf Eis gegossen. Aus der getrockneten und eingedampften Ätherphase erhält man 5.6 g eines blaßgelben, krist. Rückstandes. Rohausbeute praktisch 100% d. Th.

b) Aus Thionaphthen durch Brommethylierung⁹): In die Suspension von 45 g Paraformaldehyd in 200 ccm Eisessig leitet man unter heftigem Rühren einen intensiven Strom von trockenem Bromwasserstoff ein. Nach 4–5 Stdn. hat sich der Paraformaldehyd vollständig gelöst. Nun setzt man 50 g geschmolzenes Thionaphthen hinzu. Es bilden sich zwei Phasen aus, die beim weiteren Einleiten von Bromwasserstoff innig emulgiert werden. Schon jetzt setzt die Kristallisation der Bis-brommethyl-Verbindung ein. Zur Vervollständigung der Reaktion erwärmt man 15 Min. auf 60°, läßt abkühlen und rührt 1–2 Stdn. Das Rohprodukt wird in 200 ccm heißem Benzol gelöst und nach Zusatz der gleichen Menge Petroläther mit Aktivkohle aufgekocht. Nach Absaugen und Kühlen des Filtrats auf 0° krist. 50.5 g (42% d. Th.) eines farblosen, feinkrist. Produktes. Aus der Mutterlauge kann durch Einengen eine weitere Fraktion isoliert werden. Insgesamt steigt dann die Ausbeute auf rund 50%. Schmp. nach 2maligem Umkrist. aus Petroläther 138–139°.

$C_{10}H_8Br_2S$ (320.1) Ber. C 37.52 H 2.52 Gef. C 37.81 H 2.64

Die Brommethylierung verläuft ebenso glatt, wenn man Thionaphthen mit der stöchiometrischen Menge frisch destillierten *symm*-Dibrommethyläthers bei Zimmertemp. mischt.

*) Schmelzpunkte unkorrigiert.

3) V. BOEKELHEIDE und G. K. VICK, J. Amer. chem. Soc. 78, 653 [1956].

4) G. GHILARDI und G. KALOPISSIS, Bull. Soc. chim. France 1952, 217.

5) W. RIED und H. BODEM, Chem. Ber. 89, 708 [1956].

6) M. KULKA, Canad. J. Res., Sect. B 23, 106 [1945].

7) P. RUGGLI, M. HERZOG, J. WEGMANN und H. DAHN, Helv. chim. Acta 29, 95 [1946]; J. WEGMANN und H. DAHN, ebenda 29, 101 [1946].

8) W. RIED und H. BENDER, Chem. Ber. 89, 1574 [1956].

9) J. HEIDBERG, Institutsversuche. Wir danken Herrn J. HEIDBERG auch an dieser Stelle für die Ausarbeitung der Versuchsvorschrift.

Nach wenigen Min. tritt unter Wärmeentwicklung Erstarrung des Gemisches ein. Man extrahiert mit wenig Äther und kristallisiert den Rückstand aus Petroläther um.

Kondensationen mit primären Aminen

Als halogenhaltige Ausgangskomponenten sind die Brommethyl- den analogen Chlormethylverbindungen wegen ihrer um ein Vielfaches größeren Reaktionsgeschwindigkeit vorzuziehen. — Der Reaktionsverlauf läßt sich an der Menge des sich bildenden Ammoniumsalzes verfolgen, das gemäß Grundgleichung S. 2485 aus überschüssigem Amin mit freierwandelndem Halogenwasserstoff entsteht und im unpolaren Lösungsmittel ausfällt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Man versetzt 1 Mol der in wasserfreiem Benzol gelösten Bis-halogenmethyl-Verbindung bzw. $\frac{1}{2}$ Mol der Tetrakis-halogenmethyl-Verbindung mit einer wasserfreien Benzol-Lösung von 3 Mol des prim. Amins und läßt bei Zimmertemperatur stehen. Das ausgefallene Ammoniumsalz wird abfiltriert. Ist die Salzausscheidung beendet, dampft man das Filtrat i. Wasserstrahl-Vak. zur Trockne ein. Die Aufarbeitung der zurückbleibenden Rohbase sowie Abweichungen von obiger Allgemeinvorschrift sind den Einzelbeschreibungen zu entnehmen.

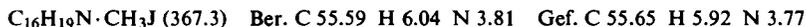
2-Butyl-2-aza-perinaphthindan (VIII, R = Butyl): 4.4 g VII ($Y = Br$); 3.4 g Butylamin; 150 ccm Benzol. Nach Ablauf eines Tages isoliert man ein hellgelbes, bewegliches Öl.

Hydrochlorid: 2.45 g Rohbase werden mit 15 ccm verd. Salzsäure digeriert und zum Schluß — möglichst kurze Zeit — auf 60° erwärmt, bis nahezu vollständige Lösung eingetreten ist. Beim Abkühlen auf 0° erhält man 1.63 g (57% d. Th.) des Rohchlorids in gelblichen Sternchen. Nach mehrmaligem Umkrist. aus Aceton Schmp. $238-241^\circ$ (Zers.).



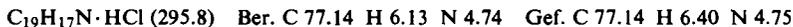
Das Hydrochlorid ist löslich in Wasser und niedrigen Alkoholen.

Jodmethylat: Aus äther. Lösung der Rohbase mit überschüssigem Methyljodid. Nach 2maligem Umkrist. aus Wasser Schmp. $196-198^\circ$.



2-Benzyl-2-aza-perinaphthindan (VIII, R = Benzyl): 3.17 g VII ($Y = Br$); 3.3 g Benzylamin; 85 ccm Benzol. Nach 10stdg. Reaktionszeit gewinnt man 2.7 g eines festen Pulvers.

Hydrochlorid: 2.62 g Rohbase werden auf dem siedenden Wasserbad mit 280 ccm verd. Salzsäure bis zur vollständigen Lösung erwärmt. Beim Abkühlen erhält man 2.9 g (97% d. Th.) farbloser Kristalle. Nach 2maligem Umkrist. aus absol. Äthanol schwach hygroskopische, durchscheinende Blättchen, Schmp. $252.5-254.5^\circ$.



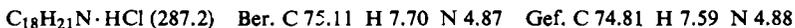
2-Cyclohexyl-2-aza-perinaphthindan (VIII, R = Cyclohexyl): 5.0 g VII ($Y = Br$); 4.8 g Cyclohexylamin; 100 ccm Benzol. Nach 4–5stdg. Stehenlassen gewinnt man die Rohbase als rötlich verfärbtes Öl, das im Laufe des Tages kristallisiert. Die Hochvak.-Destillation liefert eine bei $172-174^\circ/0.25$ Torr übergehende, farblose Hauptfraktion, die in der Vorlage erstarrt. Nach 2maligem Umkrist. aus Äthanol/Wasser farblose Blättchen, Schmp. $71-72^\circ$.



Pikrat: Gefällt in Äthanol, mehrmals umkrist. aus 60-proz. Äthanol. Gelbe, zu Sternchen angeordnete Nadeln. Schmp. $186-187^\circ$ (Zers.).



Hydrochlorid: Man reibt 3.9 g der Rohbase mit 20 ccm warmer, verd. Salzsäure an und saugt das feste Rohprodukt ab. Aus 50-proz. Äthanol gelblich glitzernde Blättchen, Schmp. 295° (Zers.).



Jodmethylat: Zu der Lösung von 0.69 g Rohbase in 20 ccm Äther gibt man 0.3 ccm Methyljodid. Nach wenigen Min. beginnt die Kristallisation. Ausb. 0.60 g (55% d. Th.). Schwach hellgraue Blättchen (aus Äthanol), Schmp. 260—261°.

$C_{18}H_{21}N \cdot CH_3J$ (393.3) Ber. C 58.02 H 6.15 N 3.56 Gef. C 57.70 H 5.99 N 3.55

1.2-Bis-[benzylamino-methyl]-naphthalin-dihydrochlorid: 5.0 g IX ($Y = Br$); 5.2 g Benzylamin; 180 ccm Benzol. Das am nächsten Tag isolierte helle Öl wird 3 mal mit je 40 ccm, zum Schluß mit 80 ccm verd. Salzsäure aufgekocht, der grasgrüne Endrückstand verworfen. Aus den vereinigten Filtraten erhält man bei 0° 1.1 g (15% d. Th.) noch hellgrüner Kristalle des Halbhydrates. Umkrist. unter Verlusten aus Butanol oder absol. Äthanol führt zu rein weißen Kristallen, Schmp. 257—258°.

$C_{26}H_{26}N_2 \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (448.4) Ber. C 69.63 H 6.52 N 6.25
Gef. C 69.52 H 6.35 N 6.40

2-Cyclohexyl-1.3-dihydro-benzo[e]isoindol ($X, R = Cyclohexyl$): 4.0 g IX ($Y = Br$); 3.9 g Cyclohexylamin; 160 ccm Benzol. Nach 6stdg. Reaktionszeit isoliert man ein gelbes, zähes Öl. Dieses kocht man mit 60 ccm Petroläther 1 Stde. unter Rückfluß und gewinnt nach Filtrieren, starkem Einengen und Kühlen auf -20° 1.4 g (44% d. Th.) der Rohbase in weißen Drusen. Diese sind löslich in Äther, Chloroform und Benzol und werden mit Säuren nur langsam grün.

Pikrat: Fällt erst nach mehrtägigem Stehenlassen einer mit alkohol. Pikrinsäure versetzten Lösung der Rohbase. Gelbe, filzige Nadelchen aus absol. Äthanol. Schmp. 193—194° (Zers.).

$C_{18}H_{21}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (480.5) Ber. N 11.66 Gef. N 11.84

Hydrochlorid: 1.0 g der vorgereinigten Base schüttelt man mit einer siedenden Mischung von 40 ccm verd. Salzsäure und 20 ccm Wasser, wobei weitgehend Lösung eintritt. Von einem geringfügigen, grasgrünen Rückstand wird siedend heiß filtriert. Aus dem praktisch farblosen Filtrat kristallisieren 0.55 g Salz (Ausb. 48% d. Th., bezogen auf Rohbase). Weiße Drusen aus absol. Äthanol, Schmp. 280—284°.

$C_{18}H_{21}N \cdot HCl$ (287.8) Ber. C 75.11 H 7.70 N 4.87 Gef. C 74.70 H 7.55 N 4.81

2.5-Dipropyl-1.3.4.6-tetrahydro-benzo[1.2-c; 4.5-c']dipyrrol (XII, $R = Propyl$): 3.0 g XI ($Y = Cl$); 5.0 g Propylamin; 200 ccm Benzol. Reaktionszeit 3 Tage. Die Rohbase bildet gelbe Kristalle.

Dipikrat: Aus äther. Lösung mit alkohol. Pikrinsäure. Gelbe, rhombusförmige Blättchen aus Butanol, Schmp. 219° (Zers.).

$C_{16}H_{24}N_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (702.6) Ber. C 47.86 H 4.30 N 15.95 Gef. C 47.75 H 4.64 N 16.08

2.5-Dibutyl-1.3.4.6-tetrahydro-benzo[1.2-c; 4.5-c']dipyrrol (XII, $R = Butyl$): 5.0 g XI ($Y = Cl$); 8.9 g Butylamin; 150 ccm Benzol. Nach 3tägigem Aufbewahren bei 0° wird die von Butylammoniumchlorid filtrierte Lösung 2 mal mit je 100 ccm Wasser geschüttelt. Aus der benzolischen Phase gewinnt man 3.1 g (62% d. Th.) Rohbase, die mehrmals aus Aceton umkristallisiert wird. Weiße Blättchen, Schmp. 121°.

$C_{18}H_{28}N_2$ (272.4) Ber. C 79.36 H 10.36 N 10.28 Gef. C 79.76 H 10.82 N 9.84

Dipikrat: Gefällt aus Äthanol. Grünstichig-gelbes Kristallpulver (aus Eisessig). Schmp. 211—212°.

$C_{18}H_{28}N_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (730.6) Ber. N 15.34 Gef. N 15.46

2.5-Dibenzyl-1.3.4.6-tetrahydro-benzo[1.2-c; 4.5-c']dipyrrol (XII, $R = Benzyl$): 6.0 g XI ($Y = Cl$); 14.8 g Benzylamin; 400 ccm Benzol. Nach 10—12 Tagen gewinnt man aus dem benzolischen Filtrat einen rötlich-weißen Rückstand, den man durch Anreiben mit kaltem

Wasser, danach durch Anreiben mit kaltem Ligroin reinigt. Zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol ergibt 1.6 g (21% d. Th.) watteähnliche Nadelbüschel, Schmp. 159–161°. Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol umkristallisiert.

$C_{24}H_{24}N_2$ (340.5) Ber. C 84.66 H 7.11 N 8.23 Gef. C 84.86 H 7.46 N 8.25

Die Substanz ist leicht löslich in Chloroform und Pyridin. In konz. Schwefelsäure löst sie sich mit gelber Farbe. Ihre essigsäure Lösung nimmt einen grünen Farbton an.

Dipikrat: Aus der Chloroformlösung der Base mit alkohol. Pikrinsäure. Durch mehrfaches Auskochen mit Äthanol erhält man sehr kleine Nadelchen, die beim Erhitzen unter Flammerscheinung verpuffen, ohne zu schmelzen.

$C_{24}H_{24}N_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (798.7) Ber. N 14.03 Gef. N 13.92

2.5-Dicyclohexyl-1.3.4.6-tetrahydro-benzo[1.2-c; 4.5-c']-dipyrrol (XII, R = Cyclohexyl): 3.0 g XI (Y = Cl); 6.6 g Cyclohexylamin; 200 ccm Benzol. Nach 8tägigem Stehenlassen ist die Umsetzung quantitativ. Die krist. Rohbase wird $\frac{1}{2}$ Stde. mit Äther ausgekocht, der sehr temperaturempfindliche Rückstand (2.1 g, 59% d. Th.) 2mal vorsichtig aus absol. Äthanol umkristallisiert. Durchscheinende, silberglänzende Tafeln und Quadrate, Schmp. 238–240°.

$C_{22}H_{32}N_2$ (324.5) Ber. C 81.43 H 9.94 N 8.63 Gef. C 81.27 H 10.01 N 8.68

Die Substanz löst sich in konz. Schwefelsäure und Eisessig mit gelber Farbe.

2-Propyl-1.3-dihydro-pyrrolo[3.4-b]chinoxalin (XIV, R = Propyl): 3 g XIII (Y = Br); 2 g Propylamin; 190 ccm Benzol. Das nach 5 Stdn. isolierte rötliche Öl der Rohbase schüttelt man mit einem Äther/Wasser-Gemisch. Die getrocknete Ätherphase läßt man langsam an der Luft eindunsten. Neben sehr viel rotbraunem Öl scheiden sich kompakte Kristalle aus. Das Öl löst man durch vorsichtiges Digerieren mit eiskaltem Äthanol und kristallisiert die zurückbleibende Rohbase 2mal aus Äthanol um. 0.05 g (2.5% d. Th.) hellbraune, derbe Prismen, Schmp. 160–161°.

$C_{13}H_{15}N_3$ (213.3) Ber. C 73.21 H 7.09 N 19.70 Gef. C 73.29 H 7.87 N 19.47¹⁰⁾

2-Butyl-1.3-dihydro-pyrrolo[3.4-b]chinoxalin (XIV, R = Butyl): 5 g XIII (Y = Br); 4.5 g Butylamin; 160 ccm Benzol. Nach 24stdg. Aufbewahren bei 0° nimmt man die Rohbase in Äther auf, filtriert, versetzt mit dem gleichen Vol. Äthanol und läßt in großen Reagenzglasern an der Luft stehen. Im Verlauf einiger Wochen haben sich neben viel Öl Kristalle von Kantentlängen bis zu 0.3 cm ausgeschieden, die man wie bei der Propylverbindung (s. o.) aufarbeitet. Ausb. 7–8% d. Th.; blaßgelbe, glitzernde Nadeln (aus Äthanol) oder kompakte Prismen (aus Petroläther), Schmp. 118–119°.

$C_{14}H_{17}N_3$ (227.3) Ber. C 73.97 H 7.54 N 18.49 Gef. C 74.10 H 8.07 N 18.73¹⁰⁾

2-Benzyl-1.3-dihydro-pyrrolo[3.4-b]chinoxalin (XIV, R = Benzyl): 20 g XIII (Y = Br); 20.6 g Benzylamin; 530 ccm Benzol. Nach $3\frac{1}{2}$ Stdn. isoliert man die bereits krist. Rohbase und kocht sie mit 200 ccm Äthanol aus. Der unlösliche, braungelbe Bodenkörper wird aus Butanol umkristallisiert. Ausb. 3.4 g (21% d. Th.) fast farblose Nadeln, Schmp. 212.5 bis 214.5°, analysenrein nach einer weiteren Kristallisation.

$C_{17}H_{15}N_3$ (261.3) Ber. C 78.13 H 5.79 N 16.08 Gef. C 78.16 H 6.40 N 16.13¹⁰⁾

2-Cyclohexyl-1.3-dihydro-pyrrolo[3.4-b]chinoxalin (XIV, R = Cyclohexyl): 5.0 g XIII (Y = Br); 4.8 g Cyclohexylamin; 160 ccm Benzol. Reaktionszeit 2 Stdn. Die als dunkelrotes Harz anfallende Rohbase digeriert man mit Äther und filtriert. Den aus dem Ätherextrakt

¹⁰⁾ Bei allen 1.3-Dihydro-pyrrolo[3.4-b]chinoxalinen findet man merkwürdigerweise um 0.5–0.8% zu hohe H-Werte, während die C- und N-Werte gut stimmen.

gewonnenen krist. Rückstand kocht man mit 100 ccm Äthanol (Tierkohle) auf. Man engt auf 50 ccm ein, kühlt auf -20° und erhält 0.3 g (7.5% d. Th.) der vorgereinigten Base. Nach zwei weiteren Umkristallisationen farblose, hygroskopische Nadelrosetten, Schmp. 233–235°.

$C_{16}H_{19}N_3$ (253.3) Ber. C 75.85 H 7.56 N 16.59 Gef. C 75.88 H 8.08 N 16.67¹⁰⁾

2-Allyl-1.3-dihydro-pyrrolo[3.4-b]chinoxalin (XIV, R = Allyl): 5.0 g XIII ($Y = Br$); 3.7 g Allylamin; 160 ccm Benzol. Nach 24stdg. Reaktion bei 0° gewinnt man die Rohbase als braunes Öl, das bei Zusatz von Äther kristallin erstarrt. Ausb. 1.0–1.2 g (30–36% d. Th.). Nach 3 maligem Umkristallisieren aus Äthanol farblose, hygroskopische Nadeln, deren Oberfläche sich an der Luft rötlich verfärbt. Schmp. 172°.

$C_{13}H_{13}N_3$ (211.3) Ber. C 73.90 H 6.20 N 19.89 Gef. C 74.17 H 6.79 N 19.78¹⁰⁾

Die Base löst sich in verd. Salzsäure unter anfänglicher Grünfärbung. Nach kurzer Zeit wird die Lösung kornblumenblau; nach Ablauf von insgesamt 1–2 Stdn. ist sie wieder farblos. In konz. Schwefelsäure löst sich die Substanz allmählich unter Gelb- und Olivgrünfärbung.

Pikrat: Aus der Dioxanlösung der Base mit alkohol. Pikrinsäure. Lange Nadeln (aus Dioxan), Schmp. 177°.

Hydrogenolytische Spaltung: Zu einer Suspension von 0.2 g Palladium/Tierkohle in 25 ccm Essigester gibt man 0.44 g der reinen Base in 50 ccm des gleichen Lösungsmittels. Im Lauf von 5 Stdn. werden bei 15° und 760 Torr 130 ccm Wasserstoff aufgenommen. Das hellgraue, feste Hydrierungsprodukt schmilzt nach 2 maligem Umkrist. aus Wasser bei $104-105^{\circ}$. Dieser Schmp., der entspr. Misch-Schmp. ($104-105^{\circ}$) und das Verhalten gegenüber Lösungsmitteln sprechen klar für die Bildung von *2.3-Dimethyl-chinoxalin (XVIII)*.

$C_{10}H_{10}N_2$ (158.2) Ber. C 75.92 H 6.37 N 17.71 Gef. C 75.92 H 6.76 N 17.31

2.3-Bis-[propylamino-methyl]-thionaphthen-dihydrochlorid: 3 g XV ($Y = Cl$); 3 g Propylamin; 200 ccm Benzol. Nach 2–3 Wochen filtriert man von wenig ausgeschiedenem Propylammoniumchlorid ab und schüttelt den aus dem Filtrat gewonnenen Rückstand mehrmals mit Äther aus, um nicht umgesetzte Ausgangssubstanzen zu entfernen. Es bleiben 1.6 g einer blaßgelben, feinkristallinen Masse zurück, die, aus Butanol umkristallisiert, bei $297-298^{\circ}$ schmilzt.

$C_{18}H_{24}N_2S \cdot 2HCl$ (349.4) Ber. C 55.00 H 7.50 N 8.02 Gef. C 55.16 H 7.60 N 7.69

2-Cyclohexyl-1.3-dihydro-pyrrolo[3.4-b]thionaphthen (XVI, R = Cyclohexyl): 4.0 g XV ($Y = Cl$); 5.2 g Cyclohexylamin; 200 ccm Benzol. Nach 6 wöchigem Stehenlassen bei Zimmertemp. ist die Reaktion bis zur 70–75-proz. Abscheidung von Cyclohexylammoniumchlorid fortgeschritten. Die anfangs ölige Rohbase wird beim Behandeln mit Äther oder Aceton fest.

Hydrochlorid: Man kocht die Rohbase kurz mit verd. Salzsäure auf und erhält neben viel teierem Produkt, das heiß abfiltriert wird, beim Abkühlen des Filtrats 0.3 g (6% d. Th.) weiße Nadeln, aus Äthanol Schmp. $250-252^{\circ}$.

$C_{16}H_{19}NS \cdot HCl$ (293.9) Ber. C 65.39 H 6.86 N 4.77 Gef. C 64.80 H 6.78 N 5.01

Kondensationen mit sekundären Aminen

Sekundäre Amine reagieren erheblich rascher als primäre, so daß man mit ihnen Chlor-methyl- und Brommethylverbindungen mit gleichem Erfolg umsetzen kann. Es gibt kein ideales Lösungsmittel, in dem sich Sekundär- und Quartärsalz von selbst quantitativ trennen. Doch fällt bei Anwendung von Chloroform oft das Quartärsalz zu einem großen Teil aus, während das Sekundärsalz in Lösung bleibt. Da nur krist. Produkte anfallen, seien die aus dem Lösungsmittel kristallisierende Salzfraktion allgemein als Hauptfraktion A, der nach Destilla-

tion des Filtrates verbleibende Rückstand als Hauptfraktion B bezeichnet. Das erwünschte Quartärsalz hat in der Regel an beiden Hauptfraktionen Anteil.

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu 1 Mol der in Chloroform gelösten Bis-halogenmethyl-Verbindung bzw. $\frac{1}{2}$ Mol der Tetrakis-halogenmethyl-Verbindung gibt man tropfenweise bei 20–30° 2 Mol des mit dem gleichen Lösungsmittel verdünnten sek. Amins und läßt bei Zimmertemperatur stehen. Ist die Salzabscheidung beendet, saugt man die Hauptfraktion A ab. Das Filtrat wird zur Trockne destilliert, wobei die Hauptfraktion B zurückbleibt. Die Aufarbeitung der Hauptfraktionen ist den Einzelbesprechungen zu entnehmen.

2.2-Dibutyl-1.3-dihydro-pyrrolo[3.4-b]chinoxaliniumbromid (Brombutylat von XIV, R = Butyl): 5.0 g XIII ($Y = Br$); 4.1 g Dibutylamin; 120 ccm Chloroform. Nach 2–3 Tagen wird die klar gebliebene Lösung zur Trockne destilliert. Man kocht den Rückstand kurze Zeit mit 130 ccm Äthanol, engt auf 45 ccm ein und erhält beim Kühlen auf 0° 2.8 g des rohen quartären Bromids. Beim weiteren Einengen des Filtrates auf 25 ccm fällt ein Salzgemisch, aus dem man nach Extraktion mit 40 ccm heißem Dioxan noch einmal 0.9–0.95 g des Quartärbromids als unlöslichen Rückstand gewinnt. Gesamtausbeute rund 65% d. Th. Nach 2 maligem Umkrist. aus Äthanol weiße Nadelchen des Halbhydrats, Schmp. 205–206° (Zers.). Die Kristallisationen sind stark verzögert (Impfkristalle!).

$C_{18}H_{26}N_3]Br \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (373.3) Ber. C 57.91 H 7.29 N 11.26 Gef. C 57.71 H 7.38 N 11.01

1.3-Dihydro-pyrrolo[3.4-b]chinoxalin-2-spiro-piperidiniumbromid (XIX, Y = Br): 3.0 g XIII ($Y = Br$); 1.65 g Piperidin; 60 ccm Chloroform. Nach 2 Stdn. saugt man 1.8 g (rund 55% d. Th.) bereits weitgehend reines Spiranbromid ab (Hauptfraktion A). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol erhält man silberglänzende Blättchen, Schmp. 266–268° (Zers.).

$C_{15}H_{18}N_3]Br$ (320.2) Ber. C 56.25 H 5.67 N 13.12 Gef. C 56.60 H 6.23 N 13.15

Pikrat: Weitere 36% der reinen Spiranverbindung lassen sich aus obigem Chloroformfiltrat als Pikrat gewinnen. Man löst die nach Abdampfen des Chloroforms verbleibende Hauptfraktion B in Wasser und sättigt mit Ätzkali. Die alkalische Lösung zieht man mit Chloroform aus, gibt zu der getrockneten Chloroformphase Äther im Überschuß und filtriert. Alkohol. Pikrinsäure fällt aus dieser Lösung 1.6 g des Rohpikrats. Lange gelbe Nadelchen (aus Äthanol), Schmp. 189–190° (Zers.).

$C_{15}H_{18}N_3]C_6H_2N_3O_7$ (468.4) Ber. N 17.94 Gef. N 17.80

1.3-Dihydro-pyrrolo[3.4-b]chinoxalin-2-spiro-morpholiniumbromid (XX, Y = Br): 4.0 g XIII ($Y = Br$); 2.2 g Morpholin; 80 ccm Chloroform. Nach 7 stdg. Stehenlassen erhält man 4.0 g einer krist. Hauptfraktion A. Diese besteht zu etwa gleichen Teilen aus Spiranbromid und Morpholiniumbromid. Durch 4 malige Umkristallisation aus 90-proz. Äthanol erzielt man eine ausreichende, wenn auch verlustreiche Trennung. Das Morpholiniumbromid fällt in zentimeterlangen, breiten Nadeln (Schmp. 210–213°), das Spiranbromid als Halbhydrat in kleinen Nadelchen vom Schmp. 258°.

$C_{14}H_{16}N_3O]Br \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (331.2) Ber. C 50.76 H 5.17 N 12.69 Gef. C 50.73 H 5.48 N 12.19

Pikrat: Aus obiger Hauptfraktion A in siedendem Äthanol mit heißer alkohol. Pikrinsäure. Lange, gelbe Nadeln aus Äthanol/Wasser, Schmp. 254–255°.

$C_{14}H_{16}N_3O]C_6H_2N_3O_7$ (470.4) Ber. C 51.06 H 3.86 N 17.87 Gef. C 50.83 H 4.20 N 17.67

Chlorid: Ein mit dem Polystyrol-Anionenaustauscher „Dowex II“ gefülltes Glasrohr, das sich zwecks thermischer Isolierung in einem zweiten Rohr größeren Durchmessers befindet und unten in einem Schliffhahn endet, wird schubweise mit der siedenden Lösung von 0.25 g

des Pikrats in 50 ccm Wasser beschickt. Die aufgefangene Flüssigkeit destilliert man i. Vak. zur Trockne und erhält 0.14 g des Rohchlorids, analysenrein nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol. Grobe, farblose Kristalle, Schmp. 257–258°.

$C_{14}H_{16}N_3O_7Cl$ (277.8) Ber. C 60.54 H 5.81 N 15.13 Gef. C 60.48 H 6.22 N 15.32

1.3-Dihydro-pyrrolo[3,4-b]thionaphthen-2-spiro-piperidiniumpikrat (XXI, $Y = C_6H_2N_3O_7$): 4.0 g *XV* ($Y = Cl$); 3.0 g *Piperidin*; 60 ccm Chloroform. Die klar gebliebene Lösung wird nach 7 Tagen zur Trockne destilliert. Das Rohchlorid-Gemisch nimmt man in 50 ccm Äthanol auf und kocht mit Tierkohle eine Zeitlang unter Rückfluß. Aus der filtrierten Lösung fallen mit Pikrinsäure 2.7 g (33% d. Th.) des Pikrates, Schmp. nach Umkristallisieren aus Äthanol 215–216°.

$C_{15}H_{18}NS_2C_6H_2N_3O_7$ (472.5) Ber. C 53.38 H 4.27 Gef. C 53.12 H 4.73

1.3-Dihydro-pyrrolo[3,4-b]thionaphthen-2-spiro-morpholiniumpikrat (XXII, $Y = C_6H_2N_3O_7$): 6.0 g *XV* ($Y = Br$); 3.5 g *Morpholin*; 130 ccm Chloroform. Nach 1–2 Tagen saugt man die Hauptfraktion A (2.9 g) ab. — Aus 1.6 g dieser Fraktion in Äthanol. Lösung erhält man mit überschüssiger Pikrinsäure 0.7 g des rohen Spiranpikrates. Schmp. 226–227° (aus Äthanol). $C_{14}H_{16}NOS_2C_6H_2N_3O_7$ (474.4) Ber. C 50.63 H 3.82 N 11.81 Gef. C 50.36 H 3.96 N 11.98

2.2;5.5-Bis-pentamethylen-1.3.4.6-tetrahydro-benzo[1.2-c;4.5-c']dipyrrolium-dipikrat (XXIII, $Y = C_6H_2N_3O_7$): 2.3 g *XI* ($Y = Cl$); 3.0 g *Piperidin*; 50 ccm Chloroform. Nach 2 Std. haben sich 2.2 g bereits weitgehend reinen Spiranchlorids abgeschieden. Über Nacht fallen weitere 0.75 g nach. Doch sind Spuren von Piperidiniumchlorid durch Umkristallisieren nicht zu entfernen, so daß man die Charakterisierung über das Pikrat vornehmen muß. — 1.0 g Rohchlorid in Methanol geben mit überschüssiger Pikrinsäure-Lösung 1.6 g Spiranpikrat. Nach 3 maligem Umkristallisieren aus viel Wasser tiefgelbe Nadeln, Schmp. 282–283°.

$C_{20}H_{30}N_2$] $2C_6H_2N_3O_7$ (754.7) Ber. C 50.93 H 4.54 N 14.85 Gef. C 50.88 H 4.70 N 14.68

2.2;5.5-Bis-[3-oxa-pentamethylen]-1.3.4.6-tetrahydro-benzo[1.2-c;4.5-c']dipyrrolium-dichlorid (XXIV, $Y = Cl$): 5.0 g *XI* ($Y = Cl$); 6.5 g *Morpholin*; 100 ccm Chloroform. Nach 24-stdg. Stehenlassen erhält man 6.8 g einer Hauptfraktion A, die, wie im vorhergehenden Versuch beschrieben, über das Pikrat gereinigt werden muß.

Dipikrat: 6.6 g der Hauptfraktion A in 400 ccm Methanol geben mit überschüssiger methanol. Pikrinsäure-Lösung 6.8 g (48% d. Th.) des Rohpikrats. Lange, feine Nadeln aus Wasser, Schmp. 290° (Zers.).

$C_{18}H_{26}N_2O_2$] $2C_6H_2N_3O_7$ (758.6) Ber. N 14.77 Gef. N 14.86

Zerlegung des Pikrats zum analysenreinen Chlorid: Man benützt die bei der Darstellung von XX beschriebene Apparatur für den Ionenaustausch. Aus 2.84 g Rohpikrat in 1000 ccm siedendem Wasser erhält man nach erfolgtem Austausch und Eindampfen der Flüssigkeit unter vermindertem Druck 1.37 g Rohchlorid. Die Ausbeute beträgt 45%, berechnet auf eingesetztes *XI* ($Y = Cl$), während der Ionenaustausch selbst mit 90-proz. Ausbeute vor sich geht. Nach 2 maligem Umkristallisieren aus einem Methanol/Äthanol-Gemisch wohlausegebildete, farblose Würfel des Dihydrates. Die Substanz besitzt keinen Schmp. und ist hygroskopisch.

$C_{18}H_{26}N_2O_2$] $2Cl \cdot 2H_2O$ (409.4) Ber. C 52.81 H 7.39 N 6.84 Gef. C 52.63 H 7.26 N 6.58