

Helmut Stamm

Aminoäthylierung mit Aziridinverbindungen, III<sup>1-3)</sup>

## Über die Reaktion zwischen Lithiummalonester und einer Aziridinverbindung

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg

(Eingegangen am 5. Januar 1966)

Die Umsetzung von 1-[ $\beta$ -Phenäthyl]-aziridin mit überschüssigem Malonester zum Pyrrolidon-derivat **6** läßt sich am günstigsten in unpolarem Medium unter Verwendung von Lithiumhydrid und Lithiumjodid durchführen.

Die unter nucleophilem Angriff erfolgende Ringöffnung von Aziridinverbindungen läßt sich im allgemeinen leicht verwirklichen, wenn das angreifende Atom der 5. bis 7. Gruppe des Periodensystems entstammt<sup>4)</sup>. Dagegen sind nur wenige Beispiele für einen erfolgreichen nucleophilen Angriff unter CC-Verknüpfung beschrieben<sup>2,3)</sup>.

*Bras*<sup>5)</sup> hat aromatische Verbindungen mit Hilfe von Aziridinbasen und Aluminiumchlorid aminoäthylt. Die Umwandlung von Indol in Tryptamin durch Umsetzung mit Aziridin gelang *Bucourt* und *Vignau*<sup>6)</sup> sowie *Harder*<sup>7)</sup> auf verschiedenen Wegen. In neuester Zeit beschrieben *Dolfini* und *Simpson*<sup>8)</sup> die Umsetzung eines Enamins mit 1-Äthoxycarbonylaziridin.

Im Gegensatz zu den Ringöffnungen der Oxirane ist bei den einfachen Aziridinen ein Angriff nucleophiler Agenzien erst dann erfolgreich, wenn die Aziridinbase durch Brönsted- oder Lewis-Säure aktiviert wird. Nicht erforderlich ist eine derartige Aktivierung nur bei Aziridinen, deren N-Substituenten leicht eine negative Ladung übernehmen können.

Zur Klärung der Frage, ob  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen Aziridinbasen ausreichend zu protonieren vermögen, diente ein Versuch mit 1-[ $\beta$ -Phenäthyl]-aziridin (**1**) und überschüssigem Malonsäure-diäthylester (**2**). Bei 115° wurde **1** in 11 Stdn. weitgehend

1) In gekürzter Form vorgetragen am 29. 4. 1965 auf der Südwestdeutschen Chemiedozententagung in Mainz; Teil der Habilitationsschrift.

2) Als I. Mitteil. gilt: *H. Stamm*, *Angew. Chem.* **74**, 694 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 509 (1962).

3) Als II. Mitteil. gilt: *H. Stamm*, *Angew. Chem.* **77**, 546 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 524 (1965).

4) Vgl. z. B. *H. Bestian* in: *Methoden der organ. Chemie* (Houben-Weyl), Band 11/2, S. 247—257, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

5) *G. J. Bras*, *Ber. Akad. Wiss. UdSSR* **87** (4) 589 (1952), **87** (5) 747 (1952), *C.* **1953**, 7278, 9136.

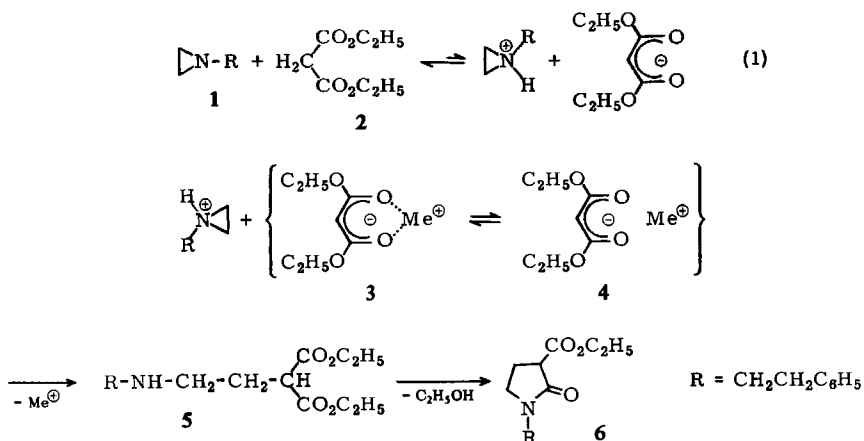
6) *R. Bucourt* und *M. Vignau*, *Bull. Soc. chim. France* **1961**, 1190.

7) *U. Harder*, *Dissertat.*, Univ. Marburg 1964.

8) *J. E. Dolfini* und *J. D. Simpson*, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 4381 (1965).

zum bereits bekannten<sup>9)</sup> 1,4-Bis-[ $\beta$ -phenäthyl]-piperazin dimerisiert. Unter identischen Bedingungen mit Xylol anstelle von **2** war das eingesetzte **1** unverändert wiederzugewinnen.

Malonester zeigte sich damit sauer genug, **1** für Ringöffnungsreaktionen ausreichend zu protonieren. Durch Anbieten von (zusätzlichem) Malonester-enolat sollte die C-Alkylierung gegenüber der N-Alkylierung (Dimerisation) eventuell konkurrenzfähig werden. Tatsächlich isolierten wir bereits früher<sup>2)</sup> unter Zusatz von ca. 3 Äquivalenten  $\text{LiOC}_2\text{H}_5$  und großem **2**-Überschuß etwa 30% 1-[ $\beta$ -Phenäthyl]-3-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(2) (**6**) in nicht ganz reiner Form. Die Identität ergab sich aus dem IR-Vergleich mit **1**, **2** und N-Methyl-pyrrolidon-(2), insbesondere durch die starken Carbonylbanden bei 1690 und 1735/cm. Sie wurde gesichert durch Verseifung und Decarboxylierung zum 1-[ $\beta$ -Phenäthyl]-pyrrolidon-(2), das mit einem Vergleichsprodukt aus Pyrrolidon-(2) und  $\beta$ -Phenäthylbromid identisch war. Das primäre Aminoäthylierungsprodukt **5** hatte sich erwartungsgemäß unter den Reaktionsbedingungen zum Lactam cyclisiert.



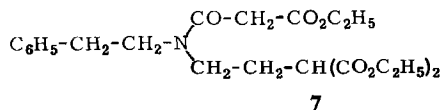
Beim Versuch mit Malonester allein ist die aus dem Säure-Basen-Gleichgewicht (1) stammende Konzentration an Enolat-Anionen offensichtlich zu gering, um die C-Aminoäthylierung neben der N-Aminoäthylierung (Dimerisation) in ausreichendem Maße erfolgen zu lassen. Ein Kontrollversuch mit äquivalenten Mengen  $\text{LiOC}_2\text{H}_5$ , **1** und **2** in Äthanol, also ohne Malonesterüberschuß, bei der gleichen Temperatur (im Autoklaven) ergab keine IR-spektroskopisch (bei 1690/cm) entdeckbare Menge **6**. Dieser Befund spricht für die Notwendigkeit einer vorangehenden 1-Protonierung und rechtfertigt die Formulierung eines vorgelagerten Säure-Basen-Gleichgewichtes<sup>10)</sup>.

Bei der destillativen Isolierung von **6** hinterbleibt ein nur unter starker Zersetzung destillierbarer, brauner, dickflüssiger Rückstand. Dessen IR-Spektrum zeigt neben den Phenylbanden

<sup>9)</sup> W. G. Barb, J. chem. Soc. [London] 1955, 2580.

<sup>10)</sup> Die entsprechende Umsetzung von Natriummalonester mit Oxiran benötigt keine Säurekatalyse: W. Traube und B. Lehmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 1976 (1901).

und der Estercarbonylbande bei 1735/cm eine weitere starke Bande bei etwa 1655/cm, also im Gebiet offenkettiger Carbonsäureamide. Vermutlich handelt es sich um das Amid 7.



Die niedrige Ausbeute an **6** und ähnlichen Pyrrolidon-Derivaten<sup>2)</sup> ließ sich nicht einfach durch Erhöhung der Temperatur oder Verlängern der Reaktionszeit verbessern. Die Reaktion kommt also nach ziemlich niedrigem Umsatz zum Stillstand. Als Konkurrenzreaktion tritt die Kondensation des 2-Anions mit überschüssigem **2** zum Salz des Phloroglucin-dicarbonsäure-diäthylesters<sup>11)</sup> auf, das während der Umsetzung schon nach kurzer Zeit ausfällt. Daneben wird immer ein Teil des eingesetzten **1** wiedergefunden.

Tab. 1. Umsetzung von 32 mMol **1** mit **2** und einer Base ohne aromatische Verdünnungsmittel

mMol <b>2</b>	mMol Base	ccm Äthanol	Zusatz	Reaktions- Temp.	Zeit Std.	% <b>6</b>	% <b>1</b>
500	86 LiOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	—	132°	14	28	
500	100 LiOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	—	100°	14	12	(44)
500	100 NaOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	—	115°	16	5	68
500	50 Mg(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	25	—	131°	12	10	
500	50 CaH <sub>2</sub>	0	—	132°	15	Spur	
500	50 LiOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	LiCl	115°	16	30	0
156	65 LiOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	40	—	115°	29	3	
312	—	0	LiJ	130°	15	0	0 <sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> Isoliert wurden 1,4-Bis-[β-phenäthyl]-piperazin und dessen Quartärisierungsprodukt 1-Äthyl-1,4-bis-[β-phenäthyl]-piperazinium-jodid.

Der sich aus Tab. 1 ergebende Einfluß des Enolat-Kations ist wohl damit zu erklären, daß das Gleichgewicht



beim kleinen Li<sup>+</sup> stärker auf der linken Seite liegt als bei den größeren Kationen<sup>12)</sup>. Für Malonester-Enolate sind diese Gleichgewichte anscheinend noch nicht quantitativ untersucht worden, jedoch liegen für die Dissoziationskonstanten der nahe verwandten β-Ketoester-Enolate Zahlenwerte von *Forsblad* vor, die in der Reihe K—Na—Li ausgeprägt eine entsprechende Abstufung aufweisen<sup>13)</sup>. Die bei der

<sup>11)</sup> A. v. Baeyer, Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 3457 (1885); R. Willstätter, ebenda **32**, 1273 (1899); H. Leuchs und A. Goserick, ebenda **41**, 4171 (1908).

<sup>12)</sup> Das gewählte Formelbild für **3** soll keinesfalls ein nichtionisches Chelat etwa vom Typ des Kupferacetylacetonats symbolisieren.

<sup>13)</sup> I. Forsblad, Ark. Kemi **13**, 343 (1959), C. **1961**, 6448.

Aminoäthylierung beobachteten höheren Ausbeuten lassen sich nun in zweierlei Weise auf eine schwächere Dissoziation des Lithiumchelats **3** zurückführen: Einerseits kann die Aziridin-Protonierung (**1**) durch den dissoziierten Anteil **4** des Enolats unterdrückt werden, und zweitens können enolatverbrauchende Konkurrenzreaktionen durch Chelatisierung des Enolats stärker gehemmt werden als die Aminoäthylierung. Beide Möglichkeiten sind unabhängig voneinander und können gleichzeitig wirksam werden.

Gleichioniger Zusatz sollte diese Effekte verstärken. Die geringe Ausbeutesteigerung durch Zusatz von LiCl war jedoch nicht signifikant. Aber **1** war in diesem Versuch vollständig umgesetzt worden, was auf eine verstärkte Protonierung von **1** schließen ließ.

Tatsächlich kann man mit den Indikatoren Benzylorange oder Thymolblau in reinem **2** eine Zunahme der Acidität bei Zugabe verschiedener Lithiumsalze nachweisen<sup>14</sup>). Dieser Effekt ist beim Fluorid, Sulfat und Tosylat nicht feststellbar, beim Chlorid und Perchlorat schwach, beim Bromid stärker und weitaus am stärksten beim Jodid. Die Unterschiede beruhen offenbar einfach auf der Löslichkeit der Salze in **2**, die in der gleichen Reihenfolge ansteigt. Beim Verdünnen der **2**-Lösungen haben nur aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffe keine Farbabschwächung zu Folge. Aus dem mit anderen Lösungsmitteln beobachteten Farbrückgang schließen wir auf eine Dissoziation des Komplexes.

Unpolare Verdünnungsmittel und gleichionige Salze sollten die Chelatdissoziation (**2**) unterdrücken. Die gleichzeitige Verwendung beider sollte die aciditätssteigernde Wirkung der Lithiumsalze voll nützen und eine verstärkte Protonierung von **1** auslösen. Die Wirkung auf den Aminoäthylierungsschritt war dagegen schwierig abzuschätzen und nicht voraussehen. Auf jeden Fall begünstigt ein unpolares Verdünnungsmittel die intramolekulare Amidierung gegenüber der intermolekularen.

Ein nach diesen Vorstellungen durchgeführter Versuch mit 500 mMol **2**, 50 mMol Lithiumhydrid (zur Erzeugung des Lithiumenolates *in situ*), 32 mMol **1** und 4.2 g kristallwasserhaltigem LiCl in 350 ccm siedendem Toluol brachte tatsächlich eine Steigerung der Rohausbeute auf 47% **6** neben ca. 25% nicht isoliertem **7**. Unverändertes **1** war nicht aufzufinden. Vergleichbare Ansätze gaben ohne Lithiumchlorid nur eine Spur **6**, ohne **2**-Überschuß keine entdeckbare Menge **6** und mit Äthanol anstelle von Toluol 30% **6** (Tab. 1). In den ersten beiden Vergleichsansätzen blieben mindestens 19 bzw. 28 mMol Aziridinbase **1** unverändert. Ohne Zusatz von Lithiumchlorid liegt das Protonierungsgleichgewicht im ionenfeindlichen Toluol noch ungünstiger als in Äthanol oder ohne Verdünnungsmittel.

Auch bei Versuchen in siedendem Benzol (Tab. 2) beobachtet man eine Abhängigkeit der **6**-Ausbeute vom Lithiumhalogenid-Zusatz. Die Löslichkeiten der Lithiumhalogenide in 100 g einer gleichkonzentrierten, siedenden benzolischen **2**-Lösung betragen 0.05 mMol LiCl, 3.8 mMol LiBr bzw. 14.2 mMol LiJ. Die Ausbeuten an **6** steigen also mit den Löslichkeiten; zumindest ist die Reihenfolge die gleiche.

Ersatz des **2**-Überschusses durch die äquivalente Menge des zur Protonenabgabe unfähigen Diäthylmalonsäure-diäthylesters führt zu stark vermindertem Umsatz<sup>15</sup>),

<sup>14</sup>) vgl. auch *H. Meerwein*, Liebigs Ann. Chem. **455**, 227–253 (1927).

<sup>15</sup>) Die Anwesenheit von etwas freiem **2** unter den gewählten Versuchsbedingungen kann nicht ausgeschlossen werden.

der noch geringer ist als im Versuch mit LiCl, obwohl die Löslichkeit von LiBr in benzolischer Diäthyl-2-Lösung mit 0.26 mMol/100 g Mischung größer ist als die von LiCl in gleich konzentrierter 2-Lösung. Die Lithiumsalze steigern also den 1-Umsatz weniger durch direkte Wechselwirkung mit 1 als durch eine vermehrte Protonierung von 1 über eine Komplexbildung zwischen den Lithiumsalzen und 2.

Tab. 2. Ausbeuten an 6 und zurückgewonnenem 1 nach etwa 17stdg. Umsetzung von 64 mMol 1, 50 mMol 2 und 50 mMol LiH in 200–300 ccm siedendem Benzol

Verbindung	% Ausb. bei Zusatz von			450 mMol Diäthyl-2 und LiBr
	weiteren 450 mMol 2 sowie <sup>a)</sup> LiCl	LiBr	LiJ	
6	36 (roh)	58 (roh)	61 <sup>b)</sup>	9
1	58	35	1	83

<sup>a)</sup> Zusatz von soviel Lithiumsalz, daß immer ein Bodenkörper blieb.

<sup>b)</sup> Lieferte das zugehörige Hydrazid mit 89% Rohausb.

Die Unterdrückung der Dissoziation des Lithiumchelates ließ sich durch Zusatz von Thymolblau leicht nachweisen: Die siedende Mischung von 2 und Benzol zeigte auch nach Zugabe und Ausreagierenlassen des Lithiumhydrids immer noch eine gelbe Färbung (sauer = rot), während ohne Benzol oder in äthanolischer Lösung eine deutliche Blaufärbung (alkalisch) eintrat. Nach anschließendem Zusatz von Lithiumbromid bzw. Lithiumjodid färbte sich die inhomogene Mischung mehr oder weniger orange.

Eine Selbstacylierung von 2 war unter diesen Reaktionsbedingungen nicht mehr festzustellen. In Übereinstimmung damit ließ sich nun auch das nicht umgesetzte 2 beim Aufarbeiten ohne wesentliche Verluste zurückgewinnen.

Über die Ausdehnung der Umsetzung in dieser speziellen Ausführungsform auf andere chelatbildende Carbonylverbindungen und andere Aziridinbasen wird demnächst berichtet werden. Die Verwendung der Lithiumchelate in wenig polaren Lösungsmitteln mag vielleicht allgemein von Nutzen sein, wenn man bei Alkylierungen von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen basische Reaktion vermeiden möchte.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für Stipendium und Sachbeihilfe, der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG für die Überlassung von Chemikalien.

## Beschreibung der Versuche

Lithiumchlorid wurde teilweise kristallwasserhaltig (in diesem Falle angegeben), teilweise wasserfrei verwendet. Entwässert wurde mit siedendem Thionylchlorid. Nach Abdestillieren des Thionylchlorids wurde das Salz mehrere Stdn. bei 50–60° im Wasserstrahlvakuum evakuiert. Lithiumbromid und Lithiumjodid wurden ohne Vorbehandlung verwendet. Lithiumjodid „geschmolzen“ enthielt laut argentometrischer Titration (Klarpunktstirration) 1 mVal Jodid in 168.5 mg, was einem Wassergehalt von 20.6% oder 1.93 mMol pro mMol LiJ entspricht. Lithiumbromid war laut Titration nach Mohr wasserfrei.

*Dimerisierung von 1-[β-Phenäthyl]-aziridin (1) durch Malonsäure-diäthylester (2):* 2 wurde unter N<sub>2</sub> i. Wasserstrahlvak. über eine Widmer-Kolonne (30 cm) destilliert und sofort verwendet. 50 ccm 2 und 2.5 ccm 1 wurden unter N<sub>2</sub> in einem Glasautoklaven im Ölbad 11 Stdn. auf 115° erhitzt. Dann wurde 2 unter N<sub>2</sub> i. Wasserstrahlvak. abdestilliert, die letzten Reste aus einem Kugelrohr im Luftbad bei 110–120°. Der hellbraune Rückstand, etwa 2 g, kristallisierte spontan und zeigte nach Abdrücken auf Tonscherben den Schmp. 77–79.5°, nach Umlösen aus Äther 79–80° (Lit. 9); Schmp. von 1.4-Bis-[β-phenäthyl]-piperazin 79–80°. IR-Spektrum (KBr) frei von Carbonylbanden.

Kontrollversuch in Xylol: 100 ccm Xylol und 5 ccm 1 wurden unter N<sub>2</sub> im Glasautoklaven 11 Stdn. auf 115° erhitzt. Nach Verjagen des Xylols i. Vak. konnten durch Destillation i. Vak. etwa 4 ccm 1 zurückgewonnen werden. Sdp.<sub>11</sub> 94–96°, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.518.

Frisch aus Styrol und Aziridin dargestelltes 1: Sdp.<sub>11</sub> 95°, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.519.

*Umsetzung von 1 und 2 ohne aromatische Verdünnungsmittel (Tab. 1):* Alle Salzsäure- bzw. Chlorwasserstoff-Fällungen zeigten keine Carbonylbanden im IR-Spektrum (KBr), 6 wurde jeweils durch IR-Spektrum (Film) identifiziert.

A) 0.6 g (86 mg-Atom) Lithium wurden in wasserfreiem Äthanol gelöst und das Äthanol i. Vak. verjagt. Das LiOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> wurde in 80 ccm (500 mMol) 2 suspendiert und nach Zugabe von 5 ccm (32 mMol) 1 unter N<sub>2</sub> im Glasautoklaven 14 Stdn. auf 132° erhitzt. Die erkaltete Reaktionsmischung wurde mit 400 ccm Äther/Petroläther (1 : 1) verdünnt, filtriert, das Filtrat nach Verjagen der Lösungsmittel durch Destillation i. Wasserstrahlvak. von 2 und 1 befreit. Dabei ging bei etwa 40° eine geringe Menge Vorlauf über, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.392, vermutlich Kohlensäure-diäthylester. Der Destillationsrückstand wurde mit trockenem Äther ausgezogen und der Äther verjagt. Beim Versuch der Destillation i. Feinvak. begann der Rückstand des Ätherauszugs sich zu zersetzen. Durch Freiwegdestillation bei 0.01 Torr und 120–150° ließen sich jedoch 28% mit 1.4-Bis-[β-phenäthyl]-piperazin verunreinigtes 6 isolieren, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.526.

B) 0.7 g (100 mg-Atome) Lithium wurden in 50 ccm wasserfreiem Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 80 ccm (500 mMol) 2 und 5 ccm (32 mMol) 1 wurde im Glasautoklaven 14 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Abdestillieren des Äthanol und Aufnahme in Äther/Petroläther wurden die Lithiumverbindungen abfiltriert und mit Äther gewaschen. Die Äther/Petroläther-Lösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff fielen 3.1 g farblose Kristalle vom Schmp. 184–186° aus, vermutlich *N*-[β-Phenäthyl]-2-chlor-äthylamin-hydrochlorid: IR-Spektrum (KBr) ohne Carbonylbanden, aber mit Ammoniumbanden zwischen 2700 und 2200/cm sowie Phenylbanden. Titration mit HClO<sub>4</sub>/Eisessig ohne Verbrauch, nach Zusatz von Quecksilber(II)-acetat HClO<sub>4</sub>-Verbrauch entsprechend einem Äquiv.-Gew. von 222 (ber. 220.1). Die konz. heiße wäbr. Lösung zeigte nach Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat wieder den

typischen 1-Geruch. Nach Wiederansäuern verschwand der Geruch, und man konnte nach einiger Zeit etwas 3- $[\beta$ -Phenäthyl]-oxazolidon-(2) vom Schmp. 63—64.5° (Lit. <sup>16</sup>): Schmp. 64.5—66.2°) abfiltrieren.

Das Filtrat der Chlorwasserstoff-Fällung wurde mit etwa 0.5 *n* NaOH und dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurden Lösungsmittel und 2 i. Wasserstrahlvak. abdestilliert. Der Ätherauszug des Rückstandes lieferte bei der Freiwegdestillation bei 0.001 Torr und etwa 90° 12% 6,  $n_D^{20}$  1.514.

Die abfiltrierten Lithiumverbindungen wurden in Wasser aufgenommen. Nach Waschen mit Äther wurde mit Salzsäure angesäuert, mit Chloroform ausgezogen, nach Verjagen des Chloroforms der Rückstand mit Äther gewaschen, aus verd. Äthanol umkristallisiert und schließlich in Methylenchlorid-Lösung mit Kieselgel entfärbt. Die beim Verdunsten des Methylenchlorids hinterbleibenden Kristalle schmolzen bei 104—106° und zeigten im Misch-Schmp. mit *Phloroglucin-dicarbonensäure-diäthylester* keine Depression. Das zum Vergleich benötigte Präparat wurde nach v. *Baeyer*<sup>11</sup>) dargestellt mit der Abänderung, daß das Produkt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol in Methylenchlorid-Lösung mit Kieselgel entfärbt wurde: Schmp. 106—107° (Lit. <sup>11</sup>): Schmp. 104° bzw. 107—108.5°).

C) 2.3 g (100 mg-Atom) *Natrium* wurden in 50 ccm wasserfreiem Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 80 ccm (500 mMol) 2 und 5 ccm (32 mMol) 1 wurde 16 Stdn. im Glasautoklaven auf 115° erhitzt, nach Erkalten filtriert und das Filtrat durch Destillation i. Wasserstrahlvak. von Äthanol und 2 befreit. In der 2-Fraktion wurden durch Titration mit HClO<sub>4</sub>/Eisessig 22 mg-Äquivv. Base (1) ermittelt. Der Destillationsrückstand wurde mit Äther ausgezogen, der nach Waschen mit verd. Salzsäure bei der Freiwegdestillation bei 0.01 Torr und 85° 5% 6 lieferte.

D) 1.2 g (50 mg-Atom) *Magnesium* wurden unter Zusatz von einigen Tropfen Tetrachlorkohlenstoff und 2 in 25 ccm wasserfreiem Äthanol unter Sieden umgesetzt. Das so gewonnene *Magnesiumalkoholat* wurde mit 80 ccm (500 mMol) 2 und 5 ccm (32 mMol) 1 im Glasautoklaven 12 Stdn. auf 131° erhitzt. Nach Abdestillieren von Äthanol und 2 i. Wasserstrahlvak. wurde der Rückstand mit Wasser und viel Äther geschüttelt, die Ätherschicht mit Calciumsulfat getrocknet, durch Einleiten von Chlorwasserstoff und Abfiltrieren der Fällung von Basen befreit, die Ätherlösung mit sehr verd. Natronlauge neutral gewaschen, getrocknet und eingengt. Freiwegdestillation des Rückstandes bei 0.01 Torr und 90—100° ergab 10% 6.

E) 2.1 g (50 mMol) *Calciumhydrid*, 80 ccm (500 mMol) 2 und 5 ccm (32 mMol) 1 wurden wie bei Versuch A) umgesetzt und aufgearbeitet. Die geringe Menge Freiwegdestillat zeigte im IR-Spektrum (Film) nur eine angedeutete Schulter bei 1690/cm.

F) 0.35 g (50 mg-Atom) *Lithium* wurden in 50 ccm wasserfreiem Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 80 ccm (500 mMol) 2, 5 ccm (32 mMol) 1 und 4.0 g Lithiumchlorid wurde 16 Stdn. auf 115° erhitzt. Aus dem Filtrat wurden Äthanol und 2 i. Wasserstrahlvak. abdestilliert und der Rückstand mit Äther ausgezogen. Der Ätherauszug ergab durch Destillation i. Wasserstrahlvak. eine kleine Menge 2 (basenfrei) mit  $n_D^{20}$  1.413. Durch Freiwegdestillation wurden aus dem Destillationsrückstand 30% 6 isoliert.

G) 0.45 g (65 mg-Atom) *Lithium*, 40 ccm wasserfreies Äthanol, 25 ccm (156 mMol) 2 und 5 ccm (32 mMol) 1 wurden 29 Stdn. auf 115° erhitzt und wie im Versuch B) aufgearbeitet. Ausbeute 3% 6.

*1-Äthyl-1.4-bis- $[\beta$ -phenäthyl]-piperazinium-jodid*

A) 50 ccm (312 mMol) 2, 5 ccm (32 mMol) 1 und 1 g *Lithiumjodid* wurden im Glasautoklaven unter N<sub>2</sub> 15 Stdn. auf 130° erhitzt. Der ausgeschiedene Niederschlag ergab nach

<sup>16</sup>) G. Y. Leshner und A. R. Surrey, J. Amer. chem. Soc. 77, 639 (1955).

Absaugen und Auswaschen mit Äther 1.7 g vom Schmp. 184–186°, aus Äthanol/Benzol 190–192°. Im IR-Spektrum (KBr) waren keine N–H- und keine Carbonylbanden aufzufinden.

$C_{22}H_{31}N_2J$  (450.4) Ber. C 58.66 H 6.93 N 6.22 Gef. C 57.71 H 6.96 N 5.95

Der ätherlösliche Teil des Filtrats lieferte nach Einengen und Abdestillieren von **2** einen Rückstand, aus dem mit Äther 1.3 g *1.4-Bis-[\beta-phenäthyl]-piperazin* in Form schmieriger Kristalle vom Schmp. 72–79° extrahiert wurden. Der ätherunlösliche Rückstand war nach Löslichkeitsverhalten und IR-Spektrum polymeres **1** (Vergleichssubstanz nach I. c.<sup>9)</sup>). Das zurückgewonnene **2** war frei von Basen.

B) 2 g des vorstehend gewonnenen *1.4-Bis-[\beta-phenäthyl]-piperazins* und 0.5 g *Äthyljodid* ließ man in 20 ccm Methanol 4 Tage stehen. Nach Eindampfen wurde der Rückstand mit Äther gewaschen und aus Chloroform mit Hexan umgefällt: Schmp. 189–191°; Misch-Schmp. mit dem nach Versuch A) gewonnenen Produkt ohne Depression.

Gef. C 58.65 H 6.78 N 5.95

*1-[\beta-Phenäthyl]-3-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(2)* (**6**): Eine Mischung aus 80 ccm (500 mMol) **2**, 220 ccm Benzol und 1 g *Lithiumjodid* wurde am Wasserauskreiser azeotrop von Wasser befreit. Die etwas abgekühlte Mischung wurde mit 0.4 g (50 mMol) *Lithiumhydrid* versetzt und, nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung, mit 10 ccm (64 mMol) **1**. Nach 17stdg. Sieden war der Geruch von **1** verschwunden. Nach Erkalten wurde mit verd. Salzsäure erschöpfend ausgeschüttelt, wobei schwerlösliches *1.4-Bis-[\beta-phenäthyl]-piperazin-hydrochlorid* ausfiel. Die mit Wasser und NaCl-Lösung neutral gewaschene Benzollösung lieferte i. Wasserstrahlvak. mehr als 60 ccm reines **2**. Der dickflüssige Rückstand ergab bei der Destillation i. Feinvak. 61% **6**, Sdp.<sub>0.01</sub> 145–150°,  $n_D^{20}$  1.524.

$C_{15}H_{19}NO_3$  (261.3) Ber. C 68.94 H 7.33 N 5.32 Gef. C 68.61 H 6.95 N 5.65

Der Rückstand färbte sich beim Versuch der Destillation dunkel und zersetzte sich.

In einem Parallelversuch wurde bei der Aufarbeitung auf das Waschen mit wäbr. Säure verzichtet und die Benzollösung lediglich zweimal mit NaCl-Lösung und 4mal mit Wasser gewaschen. Beim späteren Abdestillieren von **2** wurde die Temperatur des Heizbades zum Schluß bis auf 145° gesteigert. Im Destillat wurde die **1**-Konzentration durch Titration mit HClO<sub>4</sub>/Eisessig bestimmt. In dieser Art wurden auch die Ansätze mit Lithiumchlorid und Lithiumbromid sowie die Ansätze in Toluol durchgeführt, wobei zur Bestimmung der zusammen mit **2** überdestillierten Menge **1** nur ein Teil des Destillates verwendet wurde und aus dem restlichen Destillat durch Ausziehen mit verd. Salzsäure und Alkalisieren des Auszuges unverbrauchtes **1** zurückgewonnen und durch Geruch und IR-Spektrum (Film) identifiziert wurde.

Der Fortfall der Säurewaschung führte in jedem Fall dazu, daß bei der Destillation des Reaktionsproduktes **6** auch etwas *1.4-Bis-[\beta-phenäthyl]-piperazin* überdestillierte.

*Hydrazid*: Aus **6** mit *Hydrazinhydrat* in Äthanol zu 64%; aus Benzol Schmp. 137–137.5°.

$C_{13}H_{17}N_3O_2$  (247.3) Ber. C 63.14 H 6.93 N 16.99 Gef. C 63.01 H 6.95 N 17.28

Mit HClO<sub>4</sub> in Eisessig titrierbar: Ber. N 5.66 Gef. N 5.50

*1.4-Bis-[\beta-phenäthyl]-piperazin-hydrochlorid*: Schmp. 240–245° (Zers.), vorher ab etwa 180° Kristallumwandlung. Die mit Äther und *Natronlauge* isolierte *Base* zeigte Schmp. 80° (Lit. <sup>9)</sup>: Schmp. 79–80°.



Wenn man die Umsetzung vorzeitig abbricht, so daß noch **1** vorhanden ist, und beim Aufarbeiten nach der Salzsäurewaschung die Benzollösung mit Natriumcarbonat- oder Natriumhydrogencarbonat-Lösung wäscht, erhält man als weiteres „Nebenprodukt“ 3- $\beta$ -Phenäthyl]-oxazolidon-(2) vom Schmp. 64.5–65.5° (Lit. <sup>16</sup>): Schmp. 64.5–66.2°), IR-Hauptbande (KBr) 1727 mit Schulter 1751/cm.

*I- $\beta$ -Phenäthyl]-3-carboxy-pyrrolidon-(2)*: 1.2 g **6** wurden mit 10% mehr als der äquiv. Menge 10-proz. Kalilauge 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wurde mit Äther gewaschen, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther (unzweckmäßig, da sehr schnell Kristallisation erfolgt) ausgeschüttelt. Am nächsten Tag wurden die aus der Ätherlösung ausgeschiedenen Kristalle gesammelt und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 0.31 g (34%) mit Schmp. 111–113°. IR (KBr): Typisches Carboxyl-OH um 2900, Carboxyl 1732, Pyrrolidon 1642 bis 1656/cm.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (233.3) Ber. C 67.00 H 6.48 N 6.01 Gef. C 66.91 H 6.83 N 6.11

*I- $\beta$ -Phenäthyl]-pyrrolidon-(2)*

A) 0.23 g *I- $\beta$ -Phenäthyl]-3-carboxy-pyrrolidon-(2)* wurden bis zum Aufhören der Gasentwicklung auf 150–170° erhitzt. Sublimation bei 80–90°/0.01 Torr ergab 0.16 g (85%) mit Schmp. 49.5–50.5°. IR (KBr): Pyrrolidon 1672/cm.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO (189.2) Ber. C 76.10 H 8.00 N 7.41 Gef. C 76.23 H 8.13 N 7.34

B) Durch 6stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurden 9.6 g 50-proz. ölige Natriumhydrid-Dispersion, 17 g Pyrrolidon-(2) und 37 g *I-Brom-2-phenyl-äthan* in 120 ccm wasserfreiem Benzol umgesetzt. Die Benzollösung wurde filtriert, mit Salzsäure und Wasser gewaschen, i. Vak. eingedampft, der Rückstand durch Waschen mit Petroläther vom Öl befreit und i. Feinvak. destilliert. Das Destillat kristallisierte und wurde aus Äther mit Petroläther umgefällt. Sdp.<sub>0.05</sub> 104–105°. Schmp. 50–51°. Misch-Schmp. mit dem nach A) erhaltenen Produkt 49.5–51°, IR-Spektren übereinstimmend.

*Indikatorversuche*: Die heiß gesättigte Lösung des Indikators in **2** wurde mit den Lithiumsalzen versetzt und die entstehenden Färbungen verglichen.

*Löslichkeitsbestimmung der Lithiumhalogenide in benzolischer 2-Lösung*<sup>17)</sup>: Aus der unter Rückfluß siedenden Lösung von 80 ccm **2** in 250 ccm entwässertem Benzol wurde durch eine im Boden des Gefäßes eingeschmolzene Glasfritte die zu analysierende Probe unter leichtem Unterdruck in einen tarierten Zweihalskolben übergeführt. Dabei berührte die Probe nur Glasverbindungen und einen silikongefetteten Hahn. Nach Wägung und Erkalten wurde die Probe 5mal mit Wasser ausgeschüttelt; die vereinigten wäßr. Auszüge wurden argentometrisch titriert. Die Chlorid- und Bromid-Bestimmung erfolgte nach Mohr unter Zusatz von Natriumacetat, die Jodid-Bestimmung durch Klarpunkttitration.

Siededauer beim Chlorid und Bromid mindestens 12 Stdn. Die entnommenen Proben schieden sehr schnell kleine Mengen feinkristalliner Niederschläge ab, eine deutliche Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit anzeigend.

Das leicht schmelzende Lithiumjodid erforderte die Herstellung der gesättigten Lösung unter azeotroper Wasserentfernung. Nach 2stdg. Sieden wurde die Lösung nach kurzem Erkalten in einen Frittenkolben gegossen und nach kurzem Aufkochen die Probe entnommen. Aus der braunen Lösung schied sich beim Abkühlen kein Niederschlag ab.

Löslichkeiten pro 100 g Mischung: Lithiumchlorid 0.046 mMol (Mittelwert aus zwei Bestimmungen); Lithiumbromid 3.8 mMol (8 Bestimmungen); Lithiumjodid 14.2 mMol (4 Bestimmungen).

<sup>17)</sup> Ergänzungen vom 2. 4. 1966.

*Umsetzung von Lithiummalonester mit 1 ohne überschüssiges 2:* Eine Mischung aus 97 g (450 mMol) Diäthylmalonsäure-diäthylester, 8 g (50 mMol) **2**, 0.4 g (50 mMol) *Lithiumhydrid* und 220 ccm entwässertem Benzol wurde zum Sieden erhitzt, nach 20 Min. mit 2.0 g *Lithiumbromid* und 10 ccm (64 mMol) **1** versetzt und weitere 20 Stdn. im Sieden gehalten. Nach Erkalten wurde mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt, dann mit Wasser neutral gewaschen. Im Wasserstrahlvak. wurden Benzol und der größte Teil der beiden Ester entfernt und im Rückstand IR-spektroskopisch der Gehalt an **6** ermittelt. Ausb. nach Auswertung der Banden bei 1690 und 1500/cm 8.8% bzw. 9.2%.

Aus dem Salzsäureauszug wurden nach Neutralisation mit festem Natriumcarbonat durch Aufnehmen in Benzol und Verjagen des Benzols 7.8 g (53 mMol) **1** zurückgewonnen,  $n_D^{20}$  1.521.

Die Löslichkeit von Lithiumbromid wurde wie in **2** in einer Mischung aus 108 g Diäthylmalonsäure-diäthylester und 250 ccm Benzol bestimmt. Sie betrug 0.26 mMol/100 g Mischung.

[3/66]