

SUMMARY

The electrolytic separation of Ta and Nb from cryolitic solutions of their respective pentoxides gives, under specified conditions, a yield of 90% of the initial Nb with a purity better than 98%.

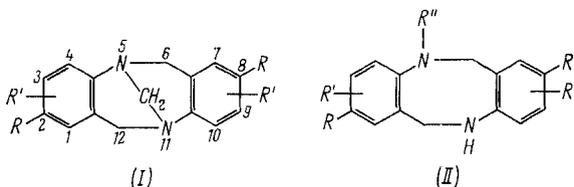
Laboratoire de Chimie et d'Electrochimie
Techniques de l'Université de Genève

328. Die Darstellung von 5, 11-Endomethylen-tetrahydrophenhomazinen und 5-Alkyl-tetrahydrophenhomazinen

von Marc Häring

(6. I. 62)

Die 5, 11-Endomethylen-5, 6, 11, 12-tetrahydrophenhomazine I und die 5-Alkyl-5, 6, 11, 12-tetrahydrophenhomazine II, welche auch als 5, 6, 11, 12-Tetrahydrodibenzo(b, f) (1, 5) diazocine bezeichnet werden können, wurden von uns im Zusammenhang mit synthetischen Versuchen auf dem Gebiet der psychotropen Pharmaka bearbeitet. Wir berichten im folgenden über die rationelle Herstellung und einige Reaktionen der beiden genannten Stoffgruppen, nachdem bis jetzt über diesen Gegenstand erst wenig veröffentlicht worden ist¹⁻⁴).



Der bis heute am meisten bearbeitete Vertreter von I ist die sog. TRÖGER'sche Base (I, R = CH₃, R' = H), welche einerseits in einer vielstufigen Synthese, ausgehend von 5-Methylanthransäure-methylester³), andererseits in einer einstufigen Synthese, ausgehend von *p*-Toluidin⁵) erhalten werden kann. Wir haben der letzteren Methode den Vorzug gegeben. Nach ihr sind auch Alkoxyanaloga (I, R = OCH₃ oder OC₂H₅, R' = H) der TRÖGER'schen Base erhältlich¹), während aus *p*-Chloranilin und *p*-Bromanilin anstatt Analoge der TRÖGER'schen Base Derivate des Tetrahydrochinazolins als Folge einer Konkurrenzreaktion entstehen¹).

Nach dem aus der Literatur bekannten, einstufigen Herstellungsverfahren⁵) der TRÖGER'schen Base (I, R = CH₃, R' = H) bildet sich dieselbe in 30% Ausbeute, wenn man *p*-Toluidin in wässrig-alkoholischer, stark salzsaurer Lösung bei Raum-

¹) T. R. MILLER & E. C. WAGNER, J. Amer. chem. Soc. 63, 832 (1941); dort ist auch die ältere Literatur zitiert.

²) L. J. SMITH & W. M. SCHUBERT, J. Amer. chem. Soc. 70, 2656 (1948).

³) F. C. COOPER & M. W. PARTRIDGE, J. chem. Soc. 1955, 991; 1954, 3429.

⁴) F. C. COOPER & M. W. PARTRIDGE, J. chem. Soc. 1957, 2888.

⁵) E. C. WAGNER, J. Amer. chem. Soc. 57, 1296 (1935).

temperatur mit wässrigem Formalin etwa einen Tag stehen lässt. Wir beobachteten, dass die Ausbeuten je nach der Art des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches, in welchem die Reaktion vorgenommen wird, ausserordentlich wechseln. In Tabelle 1 sind die mit verschiedenen Lösungsmitteln erzielten Ausbeuten verzeichnet.

Tabelle 1. Ausbeute an TRÖGER'scher Base (I, R = CH₃, R' = H) in Abhängigkeit vom angewandten Lösungsmittel*)

Lösungsmittel (in ml pro 0,1 Mol <i>p</i> -Toluidin)	Ausbeute (% der Theorie, bezogen auf angewandtes <i>p</i> -Toluidin)
Alkohol + Wasser 100 + 30	30–35
Alkohol + Wasser 90 + 10	0
Alkohol 100	0
Wasser 80	65
Methanol + Wasser 106 + 27	0
2-Methoxyäthanol + Wasser 106 + 27	44,5
Isopropanol + Wasser 106 + 50	9,2
Dioxan + Wasser 106 + 50	17,5
Eisessig 100	76,8
Eisessig + Wasser 106 + 46	66,2
Eisessig + Wasser 106 + 23	70,4

*) Jeweils 0,1 Mol *p*-Toluidin wird im betreffenden Lösungsmittel, welches 20 g HCl enthält, gelöst, mit 13,5 g Paraformaldehyd (Trioxymethylen) bei 0–10° versetzt und zeitweise umgeschüttelt. Nach 2 Tagen Stehen bei Raumtemperatur wird vom allenfalls ungelösten Paraformaldehyd filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, in Wasser aufgenommen, die gebildete TRÖGER'sche Base durch NH₃-Zusatz abgeschieden und aus Isopropanol umkristallisiert. Die Ausbeuten beziehen sich auf reines, umkristallisiertes Produkt vom Smp. 135°.

Wie Tabelle 1 zeigt, hemmen Alkohole und Dioxan die TRÖGER'sche Reaktion stark oder sogar vollständig, während sie in reinem Wasser oder Eisessig, bzw. Gemischen beider mit dem besten Ergebnis verläuft. Am vorteilhaftesten ist es, mit Eisessig-Wasser zu arbeiten, wobei man konzentrierte wässrige Salzsäure benützen kann (vgl. die im exper. Teil angeführten repräsentativen Beispiele).

Je nach Art und Stellung der Substituenten im angewandten Ausgangsanilin bilden sich die entsprechenden Analoga der TRÖGER'schen Base mit unterschiedlichen Ausbeuten (Tabelle 2). Die *para*-Stellung des Ausgangsanilins muss stets durch einen Substituenten besetzt sein, wie das Beispiel des 2,5-Dimethylanilins zeigt, welches keine TRÖGER'sche Base bildet. Dies steht in Übereinstimmung mit dem Mechanismus der TRÖGER'schen Reaktion⁶⁾, welcher eine intermediäre Benzidinumlagerung einschliesst, die nur bei besetzter *para*-Stellung nach der *ortho*-Stellung verläuft, was die Vorbedingung für die weiteren Umwandlungen ist, die schliesslich zu den TRÖGER'schen Basen führen.

Wenn die TRÖGER'sche Base (I, R = CH₃, R' = H) bei Raumtemperatur mit einem grossen Überschuss an Dimethylsulfat und mit verdünnter NaOH geschüttelt wird, so geht sie mit 65% Ausbeute in eine neue Verbindung über, welcher – ohne besonderen Beweis – die Formel des 2,5,8-Trimethyl-tetrahydrophenhomazins

⁶⁾ E. C. WAGNER *et al.*⁵⁾, sowie J. Amer. chem. Soc. 56, 1938 (1934) und J. org. Chemistry 19, 1862 (1954).

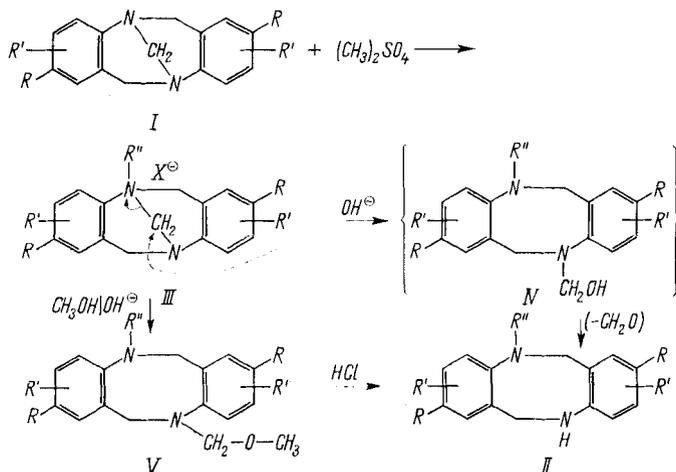
(II, $R = R'' = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$) zugeordnet wurde⁴⁾. COOPER & PARTRIDGE behandelten diese Verbindung unter ähnlichen Bedingungen nochmals mit Dimethylsulfat und NaOH, jedoch liess sich auf diese Weise eine Weitermethylierung in 11-Stellung

Tabelle 2. Ausbeuten und Smp. der TRÖGER'schen Basen aus verschiedenen substituierten Anilinen (Einzelheiten im exper. Teil)*)

Ausgangs-Anilin	Formelnummer und Smp. der entsprechenden TRÖGER'schen Base	Ausbeute in %, bezogen auf das Ausgangsmaterial
4-Methyl-	I, $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$	135° 76,8
3,4-Dimethyl-	I, $R = R' = \text{CH}_3$	192,5–198° 70,7**)
2,4-Dimethyl-	I, $R = R' = \text{CH}_3$	114–115° 40 **)
2,5-Dimethyl-	I, $R = R' = \text{CH}_3$	— 0 **)
3-Chlor-4-methyl-	I, $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{Cl}$	147–149° { 60
4-Methylmercapto-	I, $R = \text{SCH}_3$, $R' = \text{H}$	184–185° { 8,5**)
4-Methoxy-	I, $R = \text{OCH}_3$, $R' = \text{H}$	172–173° { 59
4-Fluor-	I, $R = \text{F}$, $R' = \text{H}$	112–113° { 4,5**)
4-Chlor-	—	{ 53
4-Brom-	—	{ 43 **)
4-Rhodan-	—	5–10
4-Dimethylamino-	—	0 ⁷⁾
		0 ⁷⁾
		0
		0

*) Wenn nichts anderes bemerkt ist, wurden die Reaktionen in Eisessig oder Eisessig-Wasser durchgeführt.

***) Die Reaktion wurde in Alkohol-Wasser entsprechend ⁵⁾ durchgeführt.



nur schwierig erzielen⁴⁾. Daraus kann geschlossen werden, dass die Methylierung in 5-Stellung bei noch intakter Endomethylenbrücke der TRÖGER'schen Base stattfindet; denn würde jene vor der Methylierung eliminiert, so müsste diese in 5- und

⁷⁾ Es entstehen an Stelle von TRÖGER'schen Basen Dihydrochinazolin-Derivate, vgl. ¹⁾.

11-Stellung mit gleicher Leichtigkeit vor sich gehen. Daraus ergibt sich wiederum, dass die COOPER-PARTRIDGE-Reaktion (I \rightarrow II) höchstwahrscheinlich über die quaternären Salze III führt, die durch OH-Ionen in die hypothetischen N-Hydroxymethyl-Zwischenverbindungen IV⁸⁾ übergeführt werden^{8a)} (Formelschema 1):

Die Reaktion steht also im Gegensatz etwa zur Acetylierung und zur Nitrosierung der TRÖGER'schen Basen, welche Reaktionen unter Abspaltung der Endomethylenbrücke als Endprodukte die 5,11-*disubstituierten* Verbindungen ergeben⁹⁾. Als Beweis für die Reaktionsfolge I \rightarrow III \rightarrow IV \rightarrow II führen wir ausser der Analogie zu den bei ^{8a)} beschriebenen Übergängen folgende Versuchsergebnisse an: Wenn die TRÖGER'sche Base mit einem Äquivalent Dimethylsulfat in einem indifferenten Lösungsmittel (Benzol, Chloroform) kurz erwärmt wird, so bildet sich mit praktisch quantitativer Ausbeute III (R = R'' = CH₃, R' = H, X = CH₃SO₄⁻) vom Smp. 126°. Im Gegensatz zur TRÖGER'schen Base selbst ist diese Substanz in Wasser leicht und mit neutraler Reaktion löslich; wir konnten sie allerdings nicht ganz rein erhalten, wohl jedoch die quaternären Methosulfate III anderer TRÖGER'scher Basen. Wird die wässrige Lösung des Salzes mit Natronlauge versetzt, so scheidet sich – mit einer Ausbeute von 96%, bezogen auf die TRÖGER'sche Base – das COOPER-PARTRIDGE'sche Trimethyl-tetrahydrophenhomazin (II, R = R'' = CH₃, R' = H) vom Smp. 146–148° aus (COOPER & PARTRIDGE⁴⁾ geben 147–148° an).

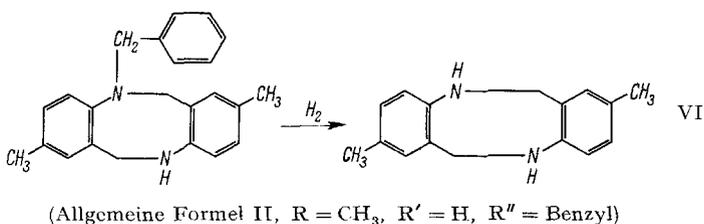
Daneben bildet sich, entsprechend dem Formelschema 1, Formaldehyd, welcher als Dimedon-Derivat durch Smp. und Misch-Smp. identifiziert wurde. Das hypothetische Zwischenprodukt IV konnte in keinem Fall isoliert werden, wohl aber ein Derivat desselben, wenn von III (R = CH₃, R' = H, R'' = CH₂-) X[⊖] = Br⁻; aus der TRÖGER'schen Base + Benzylbromid erhalten) ausgegangen wurde. Dieses Brombenzylat gibt, wenn es in wässrigem Dimethylformamid (in Wasser allein ist es unlöslich) mit Natronlauge behandelt wird, zwar ebenfalls direkt das entsprechende Endprodukt (II, R = CH₃, R' = H, R'' = CH₂-) vom Smp. 138–139°; führt man jedoch die Reaktion in Methanol durch, in welchem das Brombenzylat ebenfalls löslich ist, so kristallisiert auf Zusatz von Natronlauge in guter Ausbeute ein Zwischenprodukt (V, R = CH₃, R' = H, R'' = CH₂-) vom Smp. 96–97° aus. Bei diesem Stoff handelt es sich nicht um die erwartete Verbindung IV (R = CH₃, R' = H, R'' = CH₂-) , obwohl die Elementaranalysenwerte auch zu dieser passen würden, denn es ist in ihm nach dem IR.-Spektrum keine OH-Gruppe enthalten. Dementsprechend fällt auch die ZEREWITINOW-Bestimmung des aktiven Wasserstoffs (in Anisol) negativ aus. Eine Carbonylgruppe ist nach dem IR.-Spektrum in V (R = CH₃, R' = H, R'' = CH₂-) ebenfalls nicht vorhanden, so dass das Sauerstoffatom nur einer Äthergruppierung angehören kann. Nach der Lage der entsprechenden ν_{C-O-C}-Bande (9,46 μ) im IR.-Spektrum liegt ein acetalartiger Äther vor. Mit einer acetalartigen Konstitution ist auch die bei Zimmertemperatur leicht erfolgende Hydrolyse zu II (R = CH₃, R' = H, R'' = CH₂-) und Formaldehyd

⁸⁾ Vgl. HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie 11 (2), 73, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1958.

^{8a)} Vgl. J. GMÜNDER, E. JUCKER & A. LINDENMANN, Chimia 12, 573 (1961).

⁹⁾ M. A. SPIELMANN, J. Amer. chem. Soc. 57, 583 (1935).

erklärbar. Unter der Voraussetzung, dass beim Übergang III \rightarrow V keine Umlagerung stattgefunden hatte, konnte damit V ($R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$) die Konstitution eines 5-Benzyl-2,8-dimethyl-11-methoxymethyl-tetrahydrophenhomazins zugeordnet werden (Formelschema 1). Die Formulierung als N-O-Acetal⁸⁾ mit einer Methoxygruppe, deren CH_3 -Gruppe vom Lösungsmittel (Methanol) stammt, wird auch durch die ZEISEL'sche Methoxylbestimmung bestätigt, die den erwarteten Wert ergab. Dass das Grundgerüst von V und damit auch dasjenige von II ($R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$) dasselbe ist wie in der entsprechenden ursprünglichen TRÖGER'schen Base, ergibt sich daraus, dass II ($R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$) bei der katalytischen Hydrierung über Pd-Kohle bei 70° unter hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylgruppe in das bereits bekannte 2,8-Dimethyl-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin⁴⁾ (VI) überging:

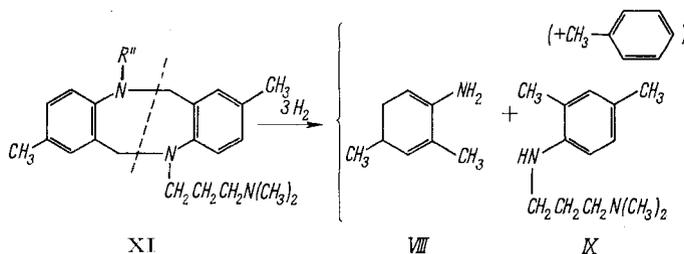


VI (Smp. $201\text{--}203^\circ$) wurde mit einem authentischen Vergleichspräparat⁴⁾ zufolge Smp. ($201\text{--}203^\circ$), Misch-Smp. und Vergleich der IR.-Spektren, sowie durch Misch-Smp. des 5,11-Diacetylderivates⁹⁾ (Smp. 291°) und des 5,11-Dinitrosoderivates (Smp. 238°)⁹⁾ als identisch befunden. Damit ist die von COOPER & PARTRIDGE angenommene Formel II ($R = R'' = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$) für das aus der TRÖGER'schen Base mit Dimethylsulfat/Natriumhydroxid erhaltene Produkt gesichert. Einen zusätzlichen Beweis lieferte uns eine interessante Abbaureaktion. Wenn nämlich die Verbindung XI, ($R = \text{CH}_3$, $R'' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, Darstellung siehe weiter unten) bei 50° über Pd-Kohle hydriert wird, so findet nicht nur die erwartete Abspaltung der Benzylgruppe in 5-Stellung statt, sondern gleichzeitig wird, unter Aufnahme von total 6 Atomen Wasserstoff, der mittlere 8gliedrige Ring an zwei Stellen hydrogenolytisch gespalten (Formelschema 2), wobei zwei flüssige Basen (VIII bzw. IX) als einzige Bruchstücke (ausser dem nicht gefassten Toluol) in nahezu quantitativer Ausbeute entstehen. Durch fraktionierte Destillation konnten sie leicht getrennt werden. VIII (Sdp. $100\text{--}105^\circ/15$ Torr) erwies sich durch Analyse und Vergleich des IR.-Spektrums mit demjenigen eines authentischen Vergleichspräparates als 2,4-Dimethylanilin, was weiterhin durch Misch-Smp. des N-Acetylderivates¹⁰⁾ (Smp. 132°) und des N-Benzoylderivates¹¹⁾ (Smp. 195°) gesichert wurde. Die Base IX (Sdp. $162\text{--}163^\circ/13$ Torr) besitzt die Summenformel $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2$. Ein N-Atom ist stark basisch (pK_B , $\sim 5,2$), das zweite viel schwächer (pK_B , $\sim 10,9$). Sie bildet ein sauer reagierendes Dihydrochlorid vom Smp. 173° (bei etwa 100° Abgabe einer Molekel H_2O) und ein flüssiges Monobenzoylderivat, dessen neutral reagierendes Hydro-

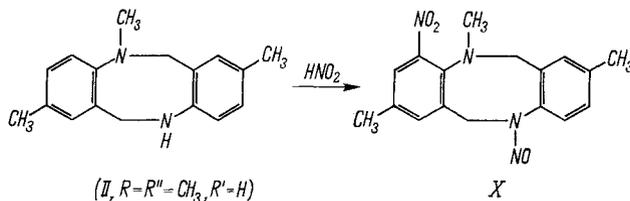
¹⁰⁾ R. WEGSCHEIDER, *Monatsh.* 39, 377 (1918).

¹¹⁾ H. HÜBNER, *Liebigs Ann. Chem.* 208, 319 (1881).

chlorid bei 198° schmilzt. Das IR.-Spektrum der Base IX zeigt, dass ein sekundäres Amin (nur eine ν_{NH} -Frequenz, bei 3,02 μ) vorliegt, dessen Benzolring dem 1,2,4-Substitutionstyp angehört (H-«wagging»-Frequenz bei 12,42 μ). Damit halten wir für IX die in Formelschema 2 angegebene Konstitution für gesichert.



Die Verbindung der Formel II ($R = R'' = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$) geht bei der Behandlung mit einem Überschuss von salpetriger Säure in die orangefarbene 4-Nitro-11-nitroso-Verbindung der Formel X über, deren Konstitution einerseits aus ihrer Entstehung, Zusammensetzung und Farbe, andererseits aus allgemeinen Substitutionsregeln abgeleitet werden kann:



Ausser mit Dimethylsulfat können TRÖGER'sche Basen I mit verschiedenen Halogeniden, so z. B., wie schon erwähnt, mit Benzylbromid, ferner mit Allylbromid (besser ist Allyljodid) und Methyljodid in quaternäre Salze III übergeführt werden. Bemerkenswerterweise gelingt es nicht, I mit 1-Chlor-3-jod-propan¹²⁾ oder 1-Jod-2-acetoxy-äthan¹³⁾ zu quaternisieren, vielmehr verharzen die betreffenden Reaktionsgemische. Die Behandlung der quaternären Salze mit Natriumhydroxid ergibt die 5-substituierten Phenhomazine II mit sehr unterschiedlichen Ausbeuten (Tabelle 3). Die COOPER-PARTRIDGE-Reaktion ($I \rightarrow II$) versagt, wenn sich in den Stellungen 4 und 10 von I Methylgruppen befinden (sterische Behinderung der Umgebung der Ringstickstoffatome).

Entsprechend der arzneimittelsynthetischen Zielsetzung¹⁷⁾ unserer Arbeit haben wir aus den Verbindungen II durch Einführung basischer Seitenketten verschiedene 5,11-disubstituierte Tetrahydrophenhomazine, z. B. der Formel XI, dargestellt.

¹²⁾ Dargestellt nach der allgemeinen Vorschrift für die FINKELSTEIN-Reaktion. A. ROEDIG in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, 5/4, 595, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960.

¹³⁾ M. T. BOGERT & E. M. SLOCUM, J. Amer. chem. Soc. 46, 767 (1924).

¹⁷⁾ Übersicht über die Chemie psychotroper Pharmaka siehe z. B. E. JUCKER, Chimia 15, 267 (1961).

Tabelle 3. Quaternäre Salze III TRÖGER'scher Basen I und davon abgeleitete 5-substituierte Phenomazine II (COOPER-PARTRIDGE-Reaktion)

TRÖGER'sche Basen I Formelnummer	Strukturformel	Quaternäre Salze III	Smp.	5-substituierte Phenomazine II Formel-Nr.	Smp.	Ausbeute (%, auf I bezogen)
I (R = CH ₃ , R' = H)		Methosulfat Brombenzylat	126° 164–165°	II (R = R'' = CH ₃ , R' = H) II (R = CH ₃ , R' = H, R'' = Benzyl-)	146–148° 138–139°	96 56
I (R = R' = CH ₃)		Bromallylat	(allmähl. Zers.)	II (R = CH ₃ , R' = H, R'' = Allyl-)	92–94°	5–10
I (R = R' = CH ₃)		Methosulfat Jodmethyliat	209–211° 186–188°	—	—	0
I (R = R' = CH ₃)		Methosulfat	204–206°	II (R = R' = R'' = CH ₃)	140–141°	65
I (R = OCH ₃ , R' = H)		Methosulfat (nicht isoliert)		II (R = OCH ₃ , R' = H, R'' = CH ₃)	124–125°	75
I (R = CH ₃ , R' = Cl)		Methosulfat	160–190°	II (R = R'' = CH ₃ , R' = Cl)	(154–156° 154–155,5°)	30 } ¹⁶⁾ 6
I (R = SCH ₃ , R' = H)		Methosulfat (nicht isoliert)		II (R = SCH ₃ , R' = H, R'' = CH ₃)	118–118,5°	75

¹⁴⁾ Entsprechend der Entstehung aus 3,4-Dimethylanilin ist die Stellung von R' nicht voraussehbar.

¹⁵⁾ Entsprechend der Entstehung aus 3-Chlor-4-methyl-anilin ist die Stellung der Cl-Atome nicht voraussehbar.

¹⁶⁾ 2 Isomere wurden isoliert, vgl. ¹⁵⁾.

Experimenteller Teil

A. Herstellung der TRÖGER'schen Basen I¹⁸⁾

2,8-Dimethyl-5,11-endomethylen-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (I , $R = CH_3$, $R' = H$) (eigentliche TRÖGER'sche Base): 972,8 g *p*-Toluidin werden in 9,6 l Eisessig gelöst und unter leichter Eiskühlung mit 2864 ml konz. HCl (38-proz.) unter Rühren versetzt. Dann setzt man bei 15–20° 1,2 kg Paraformaldehyd (Trioxymethylen) zu und bewahrt unter zeitweisem kräftigem Durchmischen 3–4 Tage bei Raumtemperatur verschlossen auf. Sodann filtriert man von dem unverbrauchten Paraformaldehyd, dampft das Filtrat im Vakuum auf dem Dampfbad ein, nimmt den zähen Rückstand in ca. 1 l Alkohol auf, macht durch Zusatz von verdünntem Ammoniak alkalisch und bringt mit Wasser das Gesamtvolumen allmählich auf etwa 3,5 l. Durch gutes Rühren wird dabei dafür gesorgt, dass sich die gebildete TRÖGER'sche Base als gelbliches Pulver und nicht in Form eines Klumpens ausscheidet. Die getrocknete Rohbase wird durch Umkristallisieren aus 4 l Isopropanol gereinigt. Man erhält 771 g (68%) vom Smp. 135° (Lit.⁹⁾ 135–136°).

2,8-Dimethylmercapto-5,11-endomethylen-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (I , $R = SCH_3$, $R' = H$): 75 g *p*-Thioanisidin¹⁹⁾ werden unter Kühlung in 750 ml Eisessig, welcher 1,5 Mol. Chlorwasserstoff enthält, gelöst und hierauf 73,5 g Paraformaldehyd zugesetzt. Unter zeitweisem Umschwenken lässt man 4 Tage stehen und arbeitet die Reaktionsmischung entsprechend dem vorangehenden Beispiel auf. Man erhält 50,3 g (59%) rohe Base (Smp. 183–185°). Durch Umkristallisieren aus Aceton steigt der Smp. auf 184–185°.

$C_{17}H_{18}N_2S_2$	Ber. C 65,0	H 5,74	N 8,93	S 20,38%
(314,4)	Gef. „ 64,85	„ 5,94	„ 8,70	„ 20,14%

2,8-Dimethyl- x, x -dichlor-5,11-endomethylen-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (I , $R = CH_3$, $R' = Cl$): 3 l Eisessig werden bei 0–10° mit Chlorwasserstoff gesättigt, dann unter Köhlen und Rühren 566 g zuvor geschmolzenes 3-Chlor-4-methyl-anilin (käufliches Produkt) zugetropft und zuletzt 480 g Paraformaldehyd bei 10–20° unter Rühren eingetragen. Unter zeitweisem Umschwenken lässt man eine Woche stehen, dampft nach Filtration vom ungelösten Paraformaldehyd im Vakuum auf dem Dampfbad ein, arbeitet den zähen Rückstand mit 2 l heissem Wasser durch, wobei man das pH durch Zusatz von Ammoniak auf 5–6 bringt, kühlt ab, dekantiert und wäscht mehrmals mit kaltem Wasser nach. Der verbleibende getrocknete Rückstand wird mit 1,5 l Isopropanol unter Rückfluss gekocht und das nach Eiskühlung ausgeschiedene pulverige Produkt abgenutscht. Man erhält 395 g (60%) der neuen Base vom Smp. 144,5–146,5°. Diese bildet in wässriger starker Salzsäure kein Hydrochlorid mehr. Eine aus Isopropanol und etwas Wasser umkristallisierte Probe schmolz bei 147–149°.

$C_{17}H_{16}N_2Cl_2$ (319,2)	Ber. C 64,0	H 5,05	Cl 22,25%	Gef. C 63,7	H 5,83	Cl 22,46%
-------------------------------	-------------	--------	-----------	-------------	--------	-----------

2,8-Dimethoxy-5,11-endomethylen-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (I , $R = OCH_3$, $R' = H$): 492 g *p*-Anisidin werden in 4 l Alkohol gelöst, unter Eiskühlung und Rühren zuerst mit 1,4 l konz. Salzsäure und dann mit 1,4 l zuvor eisgekühlter 38-proz. Formalinlösung versetzt. Nach 5–6tägigem Stehen dampft man im Vakuum auf dem Dampfbad alle flüchtigen Anteile ab, löst den zähen roten Rückstand in 8 l Wasser unter mechanischem Rühren und fällt sodann mit 500 ml konz. Ammoniak die gebildete Base und die daneben entstandenen Harze. Die zähe Masse wird wiederholt mit Wasser gewaschen und jedesmal dekantiert. Durch Auskochen mit Alkohol gehen alle Harze in Lösung, das Produkt bleibt als Pulver zurück, das nach Eiskühlung abgesaugt und sehr sorgfältig mit eiskaltem Alkohol ausgewaschen wird. Man erhält 211,2 g vom Smp. 171,5–173,5° und durch Einengen der Mutterlauge noch 32,6 g vom Smp. 168,5–171° (Roh-Ausbeute 43%). Durch Umkristallisieren aus Dioxan erhält man derbe Prismen vom Smp. 172–173° (die Lit.¹⁾ gibt 169–169,5° an; dort ist unter sehr ähnlichen Bedingungen eine Ausbeute von 19,5% angegeben). In reinem Eisessig als Lösungsmittel, unter ähnlichen Bedingungen wie im zweiten Beispiel, beträgt die Ausbeute 53%.

2,8, x, x -Tetramethyl-5,11-endomethylen-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (I , $R = R' = CH_3$): 302 g kristallisiertes 3,4-Dimethylanilin werden in 2,63 l abs. Alkohol gelöst und unter Eiskühlung mit 785 ml konz. Salzsäure versetzt; dazu lässt man 920 ml zuvor eisgekühlte 38-proz. Formalin-

¹⁸⁾ Die Verfahren sind Gegenstand der deutschen Patentanmeldung 74761 (SIEGFRIED A.G.).

¹⁹⁾ R. LANTZ, G. MINGASSON & H. DELARNE, Bull. Soc. chim. France 1957, 1201.

lösung unter Rühren und Eiskühlung zulaufen, lässt 1 Woche stehen und engt dann im Wasserstrahlvakuum ein, bis aller Alkohol und ein Teil des Wassers abgedampft sind. Es scheidet sich das in Wasser praktisch unlösliche *Hydrochlorid* der gebildeten Base aus. Nach Eiskühlung wird es isoliert und mit Eiswasser gewaschen. Roh-Smp. 227–234°, Ausbeute 278 g. Eine aus absolutem Alkohol umkristallisierte Probe schmilzt bei 225–227,5°.

$C_{19}H_{22}N_2$, HCl	Ber. C 72,3	H 7,40	N 8,90	Cl 11,25%
Gef. „	72,3	„ 7,64	„ 8,84	„ 11,17%

Zur Überführung in die *Base* löst man das Hydrochlorid in einer geeigneten Wasser-Alkohol-Mischung in der Wärme und fällt die Base durch Zusatz vom Ammoniak. Die mit Wasser gewaschene Base wird nach dem Trocknen aus viel Cyclohexan umkristallisiert. Smp. 192,5–198°.

$C_{19}H_{22}N_2$ (287,3)	Ber. C 82,0	H 7,94	N 10,06%	Gef. C 82,0	H 8,09	N 10,29%
---------------------------	-------------	--------	----------	-------------	--------	----------

Methosulfat der Base (III, R = R' = R'' = CH₃, X⁻ = CH₃SO₄⁻): 27,8 g Roh-Base vom Smp. 184–186° werden in 278 g reinem trockenem Dioxan gelöst. Die Lösung wird mit 13,6 g Dimethylsulfat 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Beim Erkalten setzt sich das gebildete quaternäre Salz als Öl zu Boden, das bald zu kristallisieren anfängt. Man isoliert das Salz und wäscht es der Reihe nach mit Dioxan und Aceton. Man erhält 34,3 g vom Smp. 142–192°, welche deutlich aus zwei verschiedenen Komponenten bestehen. Durch Kristallisation aus wenig Isopropanol erhält man die eine Komponente rein; sie schmilzt bei 204–206°.

$C_{21}H_{28}O_4N_2S$ (404,4)	Ber. C 62,3	H 7,0	S 7,92%	Gef. C 61,8	H 7,3	S 7,24%
-------------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

2,4,8,10-Tetramethyl-5,11-endomethylen-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (I, R = R' = CH₃): Aus 304 g 2,4-Dimethylanilin erhält man analog dem vorangehenden Beispiel 159,4 g des in Wasser schwerlöslichen *Hydrochlorids* der neuen Base, Smp. 240–243°. Aus Alkohol kristallisiert das Salz in sehr schönen Kristallen vom Smp. 242–250°.

$C_{19}H_{22}N_2$, HCl, $\frac{1}{2}$ H ₂ O	Ber. C 70,4	H 7,48	Cl 10,90%
(323,8)	Gef. „ 70,6	„ 7,91	„ 10,82%

Zur Gewinnung der *freien Base* aus dem rohen Hydrochlorid (Smp. 240–243°) wird dieses in leicht verdünntem Alkohol gelöst und mit der erforderlichen Menge verdünnter Natronlauge versetzt. Auf Zusatz von mehr Wasser fällt die Base als bald erstarrendes Öl aus (aus 159 g Salz 139,8 g Base vom Smp. 112–113,5°). Aus Petroläther kristallisiert sie in harten Prismen vom Smp. 114–115°.

$C_{19}H_{22}N_2$ (278,3)	Ber. C 82,0	H 7,94	N 10,06%	Gef. C 81,8	H 8,11	N 10,32%
---------------------------	-------------	--------	----------	-------------	--------	----------

Methojodid: 2,78 g der Base werden in 4,2 ml Benzol mit 1,5 g Methyljodid im Einschussrohr 4 Tage auf 65° erhitzt. Das kristallin ausgeschiedene Salz wird mit Äther gewaschen und aus Alkohol und wenig Wasser umkristallisiert: 2,72 g vom Smp. 186–188°.

$C_{20}H_{25}N_2J$ (420,3)	Ber. C 57,15	H 6,0	J 30,2%	Gef. C 57,0	H 6,16	J 30,2%
----------------------------	--------------	-------	---------	-------------	--------	---------

Methosulfat: 2,78 g der Base in 10 ml Benzol werden im Einschussrohr 3 Tage mit 1,30 g Dimethylsulfat auf 62° erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert das als schweres Öl ausgeschiedene Methosulfat. Nach dem Auskochen mit Aceton wird das Salz aus abs. Alkohol umkristallisiert (Smp. 209–211°).

$C_{21}H_{28}O_4N_2S$ (404,4)	Ber. C 62,3	H 7,0	S 7,92%	Gef. C 62,3	H 7,0	S 7,87%
-------------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

B. Herstellung der 5-substituierten 5,6,11,12-Tetrahydrophenhomazine II

2,5,8-Trimethyl-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (II, R = R'' = CH₃, R' = H): 300 g TRÖGER'sche Base (I, R = CH₃, R' = H) werden in 1,5 l trockenem Benzol gelöst und unter Umschwenken mit 137 ml Dimethylsulfat portionsweise versetzt. Unter Selbsterwärmung scheidet sich das entstandene Methosulfat (III, R = R'' = CH₃, R' = H, X⁻ = CH₃SO₄⁻) als schweres Öl ab. Man kocht nun 15 Min. unter Rückfluss, wobei das Öl kristallisiert. Nach dem Erkalten wird das Salz abgesaugt und mit Benzol gewaschen. Nach längerem Trocknen bei 50–60°/3 Torr beträgt das Gewicht konstant 492 g (die Verbindung hält hartnäckig Benzol zurück). Die Substanz ist in Wasser leicht löslich, wobei sich Benzoltröpfchen an der Oberfläche der Lösung abcheiden; sie konnte jedoch nicht in analysenreine Form gebracht werden und wurde deshalb direkt weiter verwendet: 37,6 g des Methosulfates werden in 120 ml Wasser gelöst und die Lösung

unter Umschwenken langsam in 100 ml 2N NaOH eingegossen. Es fällt sofort ein Öl aus, welches beim Stehen über Nacht kristallisiert und den Smp. 146–148° aufweist (Lit.-Smp.⁴⁾ 147–148°). Aus der wässrigen Mutterlage kann durch Zusatz einer alkoholischen Lösung von 2,8 g Dimedon dessen kristallisiertes Formaldehyd-Derivat (1,25 g, Smp. 188°) gewonnen werden, welches durch Misch-Smp. identifiziert wurde. Die Ausbeute beträgt 22 g (96%, bezogen auf die TRÖGER'sche Base).

2,8-Dimethylmercapto-5-methyl-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (II, $R = SCH_3$, $R' = H$, $R'' = CH_3$): 23 g I ($R = SCH_3$, $R' = H$) werden in 115 ml Chloroform in der Wärme gelöst, auf Raumtemperatur abgekühlt, die Lösung unter Umschwenken mit 8,6 ml Dimethylsulfat versetzt und nach dem Abklingen der leicht exothermen Reaktion (die Temperatur steigt auf 30–35°) über Nacht stehengelassen. Sodann wird auf dem Dampfbad das Chloroform abdestilliert, zuletzt im Vakuum, und der ölige Rückstand durch Kochen mit 100 ml Aceton und nachheriges Stehenlassen bei 0° zur Kristallisation gebracht. Da diese Kristalle (III, $R = SCH_3$, $R' = H$, $R'' = CH_3$, $X^- = CH_3SO_4^-$) sehr hygroskopisch sind, wurden sie nicht isoliert, sondern in der Mischung von 230 ml Wasser mit 69 ml Dimethylformamid gelöst und zu dieser Lösung bei 20–25° 115 ml 2N NaOH unter Rühren getropft. Das Reaktionsprodukt scheidet sich aus und wird nach Stehen über Nacht isoliert. Aus abs. Alkohol 15 g Kristalle vom Smp. 118–118,5° (aus der Mutterlage durch Einengen noch weitere 2,5 g vom Smp. 116–118°).

$C_{17}H_{20}N_2S_2$	Ber. C 64,6	H 6,34	N 8,87	S 20,25%
(316,5)	Gef. „ 64,6	„ 6,43	„ 8,63	„ 20,24%

2,5,8-Trimethyl- α,α -dichlor-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (II, $R = R'' = CH_3$, $R' = Cl$): 32 g I ($R = CH_3$, $R' = Cl$) werden in 160 ml trockenem Benzol gelöst, 15 g Dimethylsulfat zugesetzt und 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Das quaternäre Salz (III, $R = R'' = CH_3$, $R' = Cl$, $X^- = CH_3SO_4^-$) fällt bald als farbloses Kristallpulver aus, welches keinen definierten Smp. besitzt, sondern sich allmählich oberhalb etwa 150° zersetzt. Aus Isopropanol derbe Prismen.

$C_{19}H_{22}O_4N_2Cl_2S$	Ber. C 51,2	H 5,0	Cl 15,94	S 7,18%
(445,3)	Gef. „ 51,4	„ 5,2	„ 15,5	„ 7,12%

Die Ausbeute an quaternärem Salz ist praktisch quantitativ. Das aus 202 g der Base auf die beschriebene Weise hergestellte Salz wird in 1,5 l Dimethylformamid gelöst, auf 8° gekühlt, und unter Rühren und Kühlen bei 8° werden 136 ml 10N NaOH innert 3–4 Min. in rascher Tropfenfolge zugefügt. Sofort nach beendigtem Zutropfen gibt man unter weiterem Rühren 200 ml Wasser zu und lässt hierbei die Temperatur nur bis 18° steigen. Nach 10 Min. setzt man nochmals 200 ml Wasser auf einmal zu und rührt nun 2 Std. bei 20°, wonach man durch Zusatz von 500 g Eis und 5–6 l Wasser eine klebrige Masse zur Abscheidung bringt, die anderntags fest geworden ist. Es wird filtriert (Aufarbeitung des Filtrates siehe weiter unten) und das feste Produkt mit der 10fachen Menge Leichtbenzin gekocht, bis es pulverig geworden ist, nach dem Erkalten abgesaugt, gut mit Petroläther gewaschen, dann mit 140 ml Isopropanol einige Minuten gekocht, auf 0° gekühlt, genutscht und mit eiskaltem Isopropanol gewaschen. 62,4 g Rohprodukt vom Smp. 144–147° (30%). Aus Benzol-Benzin derbe Prismen vom Smp. 154–156°, die mit dem Ausgangsmaterial eine Smp.-Depression geben und im IR.-Spektrum bei 2,9 μ eine ν_{NH} -Frequenz aufweisen.

$C_{17}H_{18}N_2Cl_2$ (321,2)	Ber. C 63,53	H 5,64	N 8,84%	Gef. C 63,3	H 5,87	N 9,14%
-------------------------------	--------------	--------	---------	-------------	--------	---------

Das Filtrat dieser Substanz (siehe oben) wird wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt. Das nach dem Abdampfen des Chloroforms zurückbleibende Öl wird mit etwa 5 Teilen Benzin in der Hitze gelöst und über Nacht stehengelassen, wobei sich 14 g derbe Prismen ausscheiden. Der Smp. liegt nach dem Umkristallisieren bei 154–155,5°. Mit der zuerst erhaltenen Substanz gibt diese eine starke Smp.-Depression, ebenso mit dem Ausgangsmaterial. Nach der Analyse liegt ein Isomeres der zuerst erhaltenen Substanz vom Smp. 154–156° vor.

$C_{17}H_{18}N_2Cl_2$	Ber. C 63,53	H 5,64	N 8,84	Cl 22,08%
(321,2)	Gef. „ 63,6	„ 5,67	„ 8,51	„ 22,14%

In entsprechender Weise wurden folgende II aus I hergestellt:

2,5,8, α,α -Pentamethyl-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (II, $R = R' = R'' = CH_3$): Aus dem Methosulfat III ($R = R' = R'' = CH_3$, $X^- = CH_3SO_4^-$). Smp. 140–141° (aus Leichtbenzin), ν_{NH} bei 2,97 μ .

$C_{19}H_{24}N_2$ (280,3)	Ber. C 81,4	H 8,6	N 10,0%	Gef. C 81,5	H 8,7	N 10,2%
---------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

2,8-Dimethoxy-5-methyl-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (II, $R = OCH_3$, $R' = H$, $R'' = CH_3$): Aus I ($R = OCH_3$, $R' = H$) nach der Methode von COOPER & PARTRIDGE⁴⁾, jedoch statt in wässriger Suspension in der 20fachen Menge einer Mischung von Dioxan und Wasser 1:1. Ausbeute 75%; Smp. des reinen Produktes 124–125° (aus Isopropanol); ν_{NH} bei 2,92 μ .

$C_{17}H_{20}O_2N_2$ (284,3) Ber. C 71,76 H 7,1 N 9,85% Gef. C 71,45 H 7,1 N 9,90%

Das 11-Acetylderivat schmilzt bei 188–189° (aus Methylcellosolve); es wird durch kurzes Kochen mit 4 Teilen Acetanhydrid erhalten.

2,8-Dimethyl-5-allyl-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (II, $R = CH_3$, $R' = H$, $R'' = -CH_2CH=CH_2$). - a) Über das quaternäre Bromallylat (III, $R = CH_3$, $R' = H$, $R'' = -CH_2CH=CH_2$, $X^- = Br^-$): 5 g TRÖGER'sche Base (I, $R = CH_3$, $R' = H$) und 2,5 g Allylbromid werden in 20 ml Benzol 30 Min. unter Rückfluss gekocht, das kristallin ausgeschiedene quaternäre Bromid isoliert, in wenig Isopropanol gelöst und durch Zusatz von Aceton zur Kristallisation gebracht: 2,1 g schöne Prismen, die keinen definierten Smp. aufweisen, sondern sich allmählich zersetzen. 1 g dieses Salzes wird in 10 ml Wasser + 5 ml Dimethylformamid gelöst, und unter Rühren werden 5 ml 2N NaOH zutropft. Es scheidet sich ein zäher Niederschlag aus, der mit der Zeit hart wird. Aus Petroläther farbloses Kristallmehl vom Smp. 92–94°.

$C_{19}H_{22}N_2$ (278,3) Ber. C 82,0 H 7,95 Gef. C 81,6 H 7,90%

Die Ausbeute ist etwa 10%, bezogen auf das quaternäre Salz. Zur Herstellung grösserer Mengen eignet sich die folgende Methode besser.

b) 5 g TRÖGER'sche Base (I, $R = CH_3$, $R' = H$), 2,5 g Allylbromid, 3,1 g trockenes Natriumjodid und 20 ml Aceton werden 3–5 Min. unter Rückfluss gekocht, abgekühlt und im Vakuum zur Trockne verdampft; der Rückstand wird mit je 50 ml Wasser bzw. Dimethylformamid versetzt und zu dieser Lösung 15 ml 2N NaOH unter Rühren getropft. Nach einigen Minuten Stehenlassen wird das Produkt durch Zusatz von viel Wasser und Stehenlassen über Nacht zur Abscheidung gebracht und aus Petroläther umkristallisiert (3,55 g Ausbeute).

2,8-Dimethyl-5-benzyl-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (II, $R = CH_3$, $R' = H$, $R'' = CH_2C_6H_5$): 260 g TRÖGER'sche Base (I, $R = CH_3$, $R' = H$) werden mit 780 ml Benzol und 178,3 g Benzylbromid 2 Std. unter Rückfluss gekocht und sodann das kristallin ausgeschiedene quaternäre Salz (III, $R = CH_3$, $R' = H$, $R'' = CH_2C_6H_5$, $X^- = Br^-$) isoliert (451 g, enthält Kristallbenzol). Durch Umkristallisieren aus Chloroform-Aceton farbloses Kristallmehl vom Smp. 164–165°, in Wasser schwerlöslich, in Methanol und Chloroform löslich. Zur Analyse wird bei 110°/1 Torr getrocknet.

$C_{24}H_{28}N_2Br$ (421,3) Ber. Br 19,0% Gef. Br. 19,4%

210 g des rohen, benzolhaltigen Salzes (Smp. 164–165°) werden in 2,5 l warmem Dimethylformamid gelöst, wieder abgekühlt und bei –20° die Mischung von 500 ml 2N NaOH mit 1 l Dimethylformamid zutropft (die Tropfen sollen direkt in die gerührte Mischung gelangen). Man lässt hernach 1 Tag bei Raumtemperatur stehen, fügt unter Rühren 100 ml 25-proz. NH_3 zu und lässt weitere 2–3 Tage stehen. Hierauf wird unter Eiskühlung mit 2 l Wasser verdünnt. Es scheiden sich hierbei 150 g der neuen Base aus, welche nach dem Trocknen mit 750 ml Leichtbenzin einige Zeit ausgekocht werden. Nach Abkühlen auf 0° wird das nun farblose kristalline Produkt (Smp. 138–139°, Ausbeute 125 g) abgesaugt. Ein aus Cyclohexan umkristallisiertes Präparat zeigt denselben Smp., ν_{NH} bei 2,92 μ .

$C_{23}H_{24}N_2$ (328,4) Ber. C 84,2 H 7,4 N 8,5% Gef. C 84,2 H 7,5 N 8,4%

2,8-Dimethyl-5-benzyl-11-methoxymethyl-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (V, $R = CH_3$, $R' = H$, $R'' = CH_2C_6H_5$): 12,6 g des Brombenzylates (III, $R = CH_3$, $R' = H$, $R'' = CH_2C_6H_5$, $X^- = Br^-$) werden in 126 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung 6 ml 10N NaOH, mit Methanol auf 24 ml aufgefüllt, zutropft. Nach kurzer Zeit kristallisiert die neue Verbindung aus. Nach ca. 2 Std. wird sie isoliert (7,9 g vom Smp. 95–96,5°) und aus Leichtbenzin umkristallisiert (Smp. 96–97°).

$C_{25}H_{28}ON_2$ Ber. C 80,68 H 7,57 N 7,52 OCH_3 8,33%
(372,4) Gef. „ 80,30 „ 7,52 „ 7,77 „ 8,12%

Hydrolyse: 0,5 g der Verbindung wird in 10 ml Alkohol gelöst, 1 ml konz. HCl zugesetzt und die Mischung 22 Std. stehengelassen. Durch Zusatz von Wasser, Neutralisieren mit NH_3 und Auskochen mit Benzin erhält man 0,35 g rohes II ($R = CH_3$, $R' = H$, $R'' = CH_2C_6H_5$, siehe oben) vom Smp. 133–134°. Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan konnte der Smp. nur auf

134–137° erhöht werden. Das Gemisch mit dem authentischen Präparat (Smp. 138–139°, oben) gab keine Smp.-Depression und die IR.-Spektren beider Präparate waren identisch. Wenn das wässrig-alkoholische saure Filtrat der Substanz (oben) mit alkoholischer Dimedonlösung versetzt wird, so bildet sich nach kurzer Zeit der charakteristische kristalline Niederschlag des Formaldehyd-Derivates von Dimedon (Smp. 189°, Misch-Smp. mit einem authentischen Vergleichspräparat ohne Depression).

2,8-Dimethyl-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (VI): 6,6 g II ($R = CH_3$, $R' = H$, $R'' = CH_2C_6H_5$), Smp. 138–139°, werden bei 60–70° über 2 g 5-proz. Palladiumkohle in Essigester-Isopropanol hydriert bis zur Aufnahme von ca. 20% mehr als der berechneten Menge Wasserstoff (die Hydrierung geht sonst mit nahezu unverminderter Geschwindigkeit weiter, vgl. die Hydrierung der Verbindung XI, $R = CH_3$, $R'' = CH_2C_6H_5$, weiter unten). Nach Filtration vom Katalysator wird zur Trockne gedampft und der gelbliche kristalline Rückstand aus Methylcellosolve umkristallisiert. Man erhält 1,5 g farbloses, in derben Prismen kristallisiertes VI vom Smp. 201–203°. Ein nach⁴⁾ hergestelltes Vergleichspräparat besass den gleichen Smp. (4) gibt 204–205° an) und gab im Gemisch keine Depression. Die IR.-Spektren (ν_{NH} bei 2,97 μ) beider Präparate waren identisch. Das *5,11-Dinitrosoderivat* (Smp. 238°, aus Eisessig) und das *5,11-Diacetylderivat* (Smp. 291°, aus Alkohol) schmolzen gleich wie entsprechende Vergleichspräparate⁹⁾ und gaben im Gemisch mit diesen keine Smp.-Depressionen (unsere Smp. weichen von den bei⁹⁾ angegebenen etwas ab).

2,8-Dimethyl-4-nitro-11-nitroso-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (X): Zu 50 g 2,5,8-Trimethyl-tetrahydrophenhomazin (II, $R = R'' = CH_3$, $R' = H$), in 250 ml Eisessig gelöst und mit 50 ml konz. Salzsäure versetzt, werden bei 5–10° unter starkem Rühren 50 g Natriumnitrit in Portionen zugefügt; dann wird die Temperatur durch Wegnahme des Kühlbades von selbst auf 25° steigen gelassen und hierauf 30 Min. bei fortgesetztem Rühren auf 30° erhitzt. Man lässt 2 Std. stehen, verdünnt die Mischung mit 1,5 l Eiswasser und saugt das orange Pulver ab (59,2 g vom Smp. 150–160°). Durch Auskochen mit 300 ml Alkohol, Abkühlen auf 0° und Absaugen erhält man 49 g der praktisch reinen Verbindung (Smp. 157–159°). Aus Methylcellosolve orange Kristalle vom Smp. 158–160°.

$C_{17}H_{18}O_3N_4$ (326,3) Ber. C 62,55 H 5,55 N 17,18% Gef. C 62,50 H 5,63 N 17,29%

C. 2,5,8-Trisubstituierte 11-Dialkylaminoalkyl-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazine XI²⁰⁾

2,8-Dimethyl-5-benzyl-11-(3'-dimethylamino-propyl)-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (XI, $R = CH_3$, $R'' = CH_2C_6H_5$): 35,8 g II ($R = CH_3$, $R' = H$, $R'' = CH_2C_6H_5$) werden unter Stickstoffdurchleiten mit 200 ml Xylol und 5,5 g pulverisiertem Natriumamid bei 90° so lange gerührt, bis kein NH_3 mehr entweicht. Zum erkalteten Brei der gebildeten Na-Verbindung fügt man 15 g 1-Chlor-3-dimethylamino-propan in ca. 20 ml Xylol und erhitzt unter Rühren 20 Min. zum Kochen. Nach dem Erkalten versetzt man mit Wasser, rührt einige Minuten, trennt die organische Phase ab und schüttelt sie zweimal mit verdünnter Milchsäure aus. Aus den milchsäuren Auszügen gewinnt man wie üblich die gebildete freie Base und reinigt sie durch Destillation im Kugelrohr (Sdp. 210°/0,01 Torr). Sehr dickflüssiges Öl, mit Petroläther in jedem Verhältnis mischbar. Ausbeute 34,7 g.

$C_{28}H_{35}N_3$ (413,5) Ber. C 81,3 H 8,5 N 10,2% Gef. C 80,9 H 8,6 N 10,3%

2,8-Dimethylmercapto-5-methyl-11-(3'-dimethylamino-propyl)-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (XI, $R = SCH_3$, $R'' = CH_3$): Aus II ($R = SCH_3$, $R' = H$, $R'' = CH_3$) in gleicher Weise wie das vorangehende Präparat gewonnen. Die Base schmilzt nach Umkristallisation aus Petroläther bei 79,5–80,5°.

$C_{22}H_{31}N_3S_2$ Ber. C 66,0 H 7,78 N 10,48 S 15,98%
(401,6) Gef. „ 65,75 „ 7,93 „ 10,41 „ 15,78%

Das *Monohydrochlorid* ist in warmem Wasser leicht, in kaltem schwerlöslich. Leicht löslich sind das *Dihydrochlorid* und das *DL-Lactat*.

²⁰⁾ Diese und weitere Vertreter dieses Typs sind Gegenstand der deutschen Patentanmeldung S 73 369 (SIEGFRIED AG).

2,5,8-Trimethyl-11-(3'-dimethylamino-propyl)-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (XI, $R = R'' = CH_3$): Aus II ($R = R'' = CH_3$, $R' = H$) wie die beiden vorangehenden Beispiele hergestellt. Aus Petroläther kristallisiert die Base leicht (Smp. 72°).

$C_{22}H_{31}N_3$ (337,5) Ber. C 78,3 H 9,3 N 12,45% Gef. C 78,0 H 9,1 N 12,43%

Das Monohydrochlorid (aus Wasser) schmilzt bei 173–174°.

Hydrogenolytische Spaltung von 2,8-Dimethyl-5-benzyl-11-(3'-dimethylamino-propyl)-5,6,11,12-tetrahydrophenhomazin (XI, $R = CH_3$, $R'' = CH_2C_6H_5$): 55,5 g dieser Base werden in Essigesterlösung unter Zusatz von 50 ml Eisessig und 5,5 g 5-proz. Palladiumkohle unter Normalbedingungen hydriert. Nach Verbrauch von 2,94 Mol Wasserstoff pro Mol Ausgangsbasis wird kein weiterer Wasserstoff mehr aufgenommen. Man filtriert nun vom Katalysator und dampft alle leichtflüchtigen Anteile ab. Es bleiben 40,2 g eines aminartig riechenden Öls zurück, welches bei der fraktionierten Destillation im Wasserstrahlvakuum in eine schwache Base (VIII) und eine starke Base (IX) aufgetrennt wird. Die Base VIII vom Sdp. 105–110°/15 Torr und der Brechung $n_D^{20} = 1,5555$ (Gesamtausbeute unter Mitberücksichtigung der weniger reinen Fraktionen 14,4 g) erweist sich als nicht ganz reines 2,4-Dimethylanilin. Das IR.-Spektrum ist mit demjenigen eines käuflichen Vergleichspräparates ($n_D^{20} = 1,5590$) praktisch identisch.

$C_8H_{11}N$ (121,1) Ber. C 79,3 H 9,1 N 11,6% Gef. C 78,4 H 9,0 N 13,0%

Acetylderivat: Aus Isopropanol Nadeln vom Smp. 132°. Ein synthetisches Vergleichspräparat¹⁰) zeigt denselben Smp. und Misch-Smp.

Benzoylderivat: Aus viel Alkohol Nadeln vom Smp. 195°. Das Vergleichspräparat¹¹) schmilzt bei 194° und gibt im Gemisch ebenfalls keine Smp.-Depression.

Die Base IX siedet bei 162–163°/13 Torr ($n_D^{20} = 1,5293$; Ausbeute 19 g) und erweist sich als N-(3'-Dimethylamino-propyl)-2,4-dimethylanilin.

$C_{13}H_{22}N_2$ (206,2) Ber. C 75,7 H 10,7 N 13,6% Gef. C 75,6 H 10,7 N 13,9%

Dihydrochlorid: Aus Isopropanol perlmutterglänzende Blättchen vom Smp. 173° (um 100° Abgabe von Kristallwasser); zur Analyse wurde bei 20°/0,5 Torr getrocknet (die wässrige Lösung des Salzes reagiert stark sauer).

$C_{13}H_{22}N_2 \cdot 2HCl, H_2O$ Ber. C 52,6 H 8,82 Cl 23,86%
(297,2) Gef. „ 52,7 „ 8,98 „ 23,96%

Benzoylderivat: Die Base wird mit Benzoylchlorid in Chloroformlösung benzyliert und das Hydrochlorid der Benzoylverbindung (die freie Base ist flüssig), dessen wässrige Lösung praktisch neutral reagiert, aus Isopropanol-Essigester umkristallisiert. Smp. 198°.

$C_{20}H_{27}ON_2Cl$ (346,7) Ber. C 69,25 H 7,85 Cl 10,23% Gef. C 69,30 H 8,01 Cl 10,22%

SUMMARY

The preparation of some of TRÖGER's Bases (I), their transformation into the corresponding dibenzo(b-f) diazocines-(1,5) (II, phenhomazines) and some of their derivatives are described. The reaction between I and e.g. methylsulphate, yielding II, is shown to proceed through quaternary salts (III) and the intermediates IV. The constitution proposed for the resulting II is supported by the results of hydrogenolytic degradation reactions.

Forschungsabteilung, SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT, Zofingen