

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. ENTSCHEL & P. KARRER, *Helv.* **43**, 89 (1960).
 [2] H. FAIGLE & P. KARRER, *Helv.* **44**, 1257 (1961).
 [3] H. FAIGLE & P. KARRER, *Helv.* **44**, 1904 (1961).
 [4] R. D. G. COOPER, L. M. JACKMAN & B. C. L. WEEDEN, *Proc. chem. Soc.* **1962**, 215.
 [5] H. CONROY, in «*Advances in Organic Chemistry, Methods & Results*» Vol. II, S. 310 ff.
 [6] Vgl. hierzu: R. F. ZÜRCHER, *Helv.* **46**, 2054 (1963).

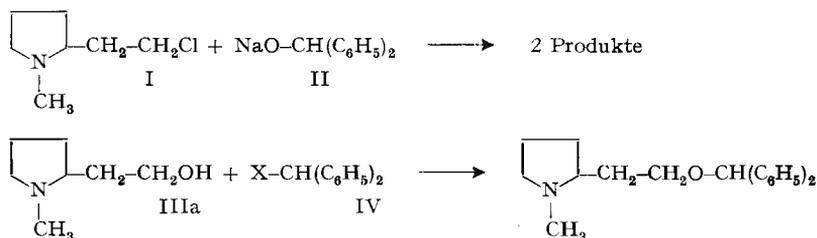
82. Ringerweiterungen bei Reaktionen von 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chlor-äthan und 2-[N-Methyl-piperidyl-(2)]-1-chlor-äthan mit nucleophilen Reagenzien¹⁾

Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 13. Mitteilung [1]²⁾

von A. Ebnöther und E. Jucker

(14. II. 64)

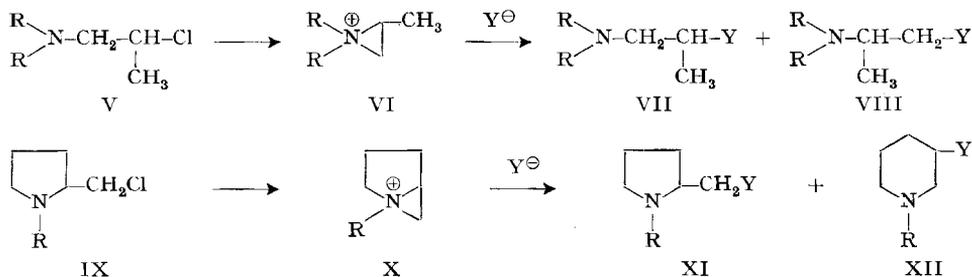
Bei der Synthese von Benzhydryläthern aus 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chlor-äthan (I) [2] und Natriumsalzen von Benzhydrolen (II) nach der Vorschrift des britischen Patents 833807 [3] stellten wir dünnschichtchromatographisch fest, dass die Reaktionsprodukte immer aus zwei Komponenten bestehen. Einheitliche Reaktionsprodukte erhielten wir jedoch, als 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-äthanol (IIIa) mit Benzhydrylhalogeniden (IV) umgesetzt wurde.



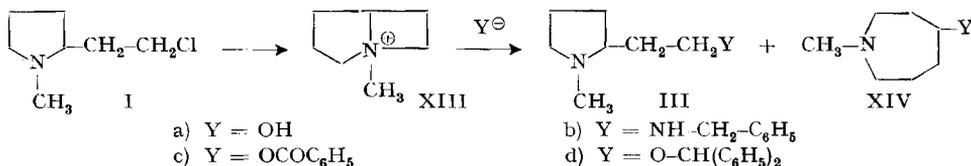
Es ist bekannt, dass β -Aminoalkylhalogenide mit nucleophilen Reaktionspartnern Umlagerungsprodukte liefern können. So entstehen z. B. aus 1-Dialkylamino-2-chlor-propanen (V) neben den normalen Reaktionsprodukten VII auch solche, die formell durch Verschiebung der Methylgruppe entstanden sind (VIII) [4]; oder aus N-Alkyl-2-chlormethyl-pyrrolidinen IX bilden sich sowohl Pyrrolidinderivate XI als auch in 3-Stellung substituierte Piperidine XII [5]. Als Zwischenprodukte werden dabei Aziridiniumsalze (VI bzw. X) angenommen, an denen dann das nucleophile Reagenz an zwei verschiedenen Stellen angreifen kann. LEONARD [6] hat kürzlich an gut kristallisierten bi- und tricyclischen Aziridiniumsalzen gezeigt, dass der Dreiring in solchen Verbindungen sehr leicht, z. B. schon mit Methanol, gespalten wird.

¹⁾ Teilweise am Chemikertreffen Schweiz-Österreich, Innsbruck, vom 3. 10. 1963 vorgetragen.

²⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 756.



Wir vermuteten nun, dass 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chlor-äthan (I) analog reagieren könnte, wobei über das Zwischenprodukt 1-Methyl-1-azonia-bicyclo[3.2.0]heptan (XIII) 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-äthan-Derivate (III) und in 4-Stellung substituierte Hexahydroazepine XIV gebildet würden. Wir haben daher die Reaktion an vier Beispielen näher untersucht:

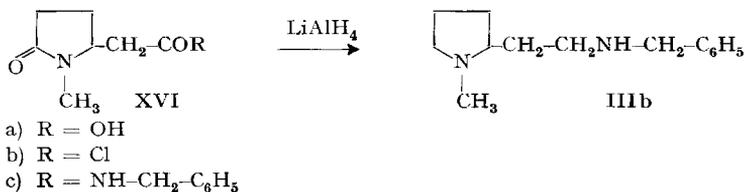


Bei der Hydrolyse von 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chlor-äthan (I) mit Natronlauge entsteht in einer Ausbeute von 45–50% ein Aminoalkoholgemisch, das, wie Dünnschicht- und Gas-Chromatogramme zeigen, zwei Komponenten zu ungefähr gleichen Teilen enthält. Durch Verteilen zwischen 2N Natronlauge und Methylencchlorid liessen sich die Isomeren trennen und durch Dünnschichtchromatogramm, IR.-Spektren und Schmelzpunkte der Pikrate als 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-äthanol (IIIa) [7] und N-Methyl-4-hydroxy-hexahydroazepin (XIVa) identifizieren. XIVa war noch nicht bekannt. Wir stellten es aus N-Methyl-hexahydroazepin-4-on (XV) [8] durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid her.

Auch mit Benzylamin in Wasser, mit Natriumbenzoat in Isopropanol und mit Natriumbenzhydroxid in Benzol liefert I Isomerengemische. Die Dünnschichtchromatogramme, IR.- und NMR.-Spektren zeigten, dass es sich in allen Fällen um Gemische der 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-äthyl-Derivate III mit den entsprechenden N-Methyl-hexahydroazepinyl-(4)-Derivaten XIV handelt, wobei die NMR.-Spektren auch die quantitative Bestimmung der Komponenten erlauben.

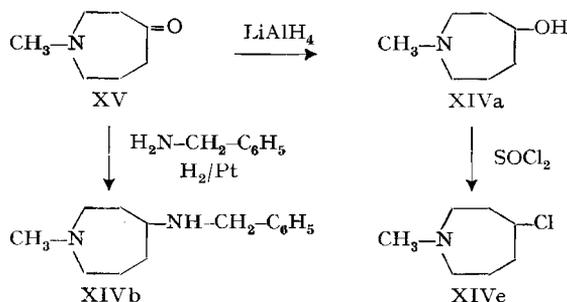
Um die Rf-Werte und die Spektren der reinen Substanzen IIIb, c und d und XIVb, c und d zu ermitteln, wurden sie auf eindeutigem Weg hergestellt.

N-Benzyl-N-{2-[N-methyl-pyrrolidinyl-(2)]-äthyl}-amin (IIIb) wurde wie folgt synthetisiert:



Ecgoninsäure (XVIa) wurde mit Thionylchlorid in das Säurechlorid XVIIb übergeführt, dann mit Benzylamin umgesetzt und das Benzylamid XVIc mit Lithiumaluminiumhydrid zu IIIb reduziert. Der Benzoessäureester IIIc liess sich leicht aus 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-äthanol (IIIa) und Benzoylchlorid herstellen. Der Benzhydriläther IIId ist schon im eingangs erwähnten Patent [3] beschrieben. Einheitlich erhält man ihn aus IIIa und Diphenylbrommethan in Gegenwart von Kaliumcarbonat.

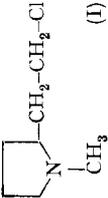
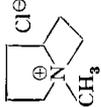
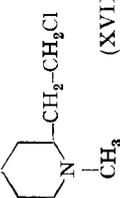
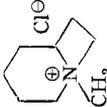
N-Methyl-4-benzylamino-hexahydroazepin (XIVb) wurde durch katalytische Hydrierung einer Lösung von N-Methyl-hexahydroazepin-4-on (XV) und Benzylamin in Äthanol mit ADAMS-Katalysator erhalten. N-Methyl-4-hydroxy-hexahydroazepin (XIVa) lieferte mit Benzoylchlorid den Ester XIVc und mit Diphenylbrommethan nach der Methode von SCHULER [9] den Äther XIVd.



Um die Beständigkeit der Verbindungen zu kontrollieren, wurden sie im Hochvakuum 4 Std. auf 200° erwärmt. Die Alkohole IIIa und XIVa, die Amine IIIb und XIVb und die Äther IIId und XIVd sind unter diesen Bedingungen stabil. Wie wieder die Dünnschichtchromatogramme zeigen, lagern sich jedoch hierbei die Ester IIIc und XIVc ineinander um, wobei im Gleichgewicht der Ester IIIc stark überwiegt. Bei 120° sind aber auch die Ester stabil. Die Ringerweiterung kann also nicht beim Aufarbeiten, speziell beim Destillieren der Reaktionsprodukte, erfolgt sein.

2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chlor-äthan (I) selbst ist nicht sehr beständig. Beim Aufbewahren bei $0-25^\circ$ wird die Flüssigkeit allmählich trüb und nach einiger Zeit scheiden sich stark hygroskopische, farblose Kristalle ab. Diese kristalline Substanz enthält das Chlor ionogen gebunden. Das IR.-Spektrum des nicht hygroskopischen Pikrates zeigt keine Ammoniumwasserstoff-Banden. Es handelt sich daher um ein quartäres Salz, nämlich um 1-Methyl-1-azonia-bicyclo[3.2.0]heptan-chlorid (XIII) bzw. -pikrat, das weiter oben als Zwischenprodukt bei den Reaktionen von 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chlor-äthan mit nucleophilen Reagenzien postuliert wurde. Beim Schmelzen (200°) geht das quartäre Chlorid XIII, wie man am besten dünn-schichtchromatographisch zeigen kann, in ein Gemisch von 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chlor-äthan (I) und N-Methyl-4-chlor-hexahydroazepin (XIVe) über. XIVe lässt sich leicht aus N-Methyl-4-hydroxy-hexahydroazepin (XIVa) und Thionylchlorid herstellen und als Hydrochlorid oder Pikrat isolieren. Die freie Base ist aber nur bei tiefer Temperatur beständig; sie liess sich aus einem Bad von 70° nicht mehr destillieren, da hierbei sehr rasch 1-Methyl-1-azonia-bicyclo[3.2.0]heptan-chlorid (XIII) gebildet wurde.

Reaktionen der Chloride I, XIII, XVII und XVIII mit nucleophilen Reagenzien
Ausbeuten in Prozenten (Fehler \pm 3%)

Edukt	nucleophiles Reagenz											
	2N NaOH	$C_6H_5-CH_2-NH_2$ in Wasser		C_6H_5COONa in Isopropanol		$(C_6H_5)_2 = CHONa$ in Benzol						
	Gesamt- ausbeute	kleiner Ring ^{a)}	grosser Ring ^{a)}	Gesamt- ausbeute	kleiner Ring ^{b)}	grosser Ring ^{b)}	Gesamt- ausbeute	kleiner Ring ^{b)}	grosser Ring ^{b)}			
 (I)	45	56	44	68	57	43	85	47	53	73	78	22
 (XIII)	48	55	45	71	54	46	76	45	55	30 ^{c)}	71	29
 (XVII)	61	95	5	69	97	3	72	~100		82	~100	
 (XVIII)	62	95	5									

^{a)} gas-chromatographisch bestimmt; ^{b)} NMR.-spektroskopisch bestimmt; ^{c)} Lösungsmittel: Benzol/Chloroform 1:1.

Wir danken den Herren Dres. P. NIKLAUS und A. WEHRLI von unserer physikalisch-chemischen Abteilung für die quantitativen NMR.-spektroskopischen und gas-chromatographischen Bestimmungen.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden in Kapillaren im Ölbad (Apparat nach Dr. TOTTOLI der Firma BÜCHI, Flawil SG) bestimmt und sind korrigiert. Die Sdp. sind nicht korrigiert. – Die Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden an Silicagel ausgeführt; Fließmittel: abs. Äthanol/konz. NH_4OH 9:1 (Gemisch AA) und Benzol/abs. Äthanol/konz. NH_4OH 84:15:1 (Gemisch BAA); Nachweisreagenz: Joddämpfe. – Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN High Resolution NMR.-Spektrophotometer (Modell A-60) in CCl_4 aufgenommen. – Für die Gas-Chromatogramme wurde ein Gas-Chromatograph der Firma Dr. W. HESS, Zürich (Typ PC 5), verwendet. Kolonne: Dimension $200 \times 0,3$ cm; Träger Chromosorb W; stationäre Phase 15/85 Carbowax 1500; Temp. 190° . Trägergas: Helium 50 ml/Min. Detektoren: Hitzdraht- und Flammenionisations-Detektor.

A. Synthese der Ausgangsmaterialien und Vergleichsprodukte

2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chlor-äthan (I) nach [2].

2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-äthanol (III a) nach [7].

2-[N-Methyl-piperidyl-(2)]-1-chlor-äthan (XVII) u. 2-[N-Methyl-piperidyl-(2)]-äthanol (XIX a) nach [10].

N-Benzyl-N-{2-[N-methyl-pyrrolidinyl-(2)]-äthyl}-amin (III b). – a) Zu einer Lösung von 10 g Ecgoninsäure [13] in 50 ml Methylenchlorid wurde bei Raumtemperatur die Lösung von 5 ml Thionylchlorid in 20 ml Methylenchlorid getropft. Man rührte noch 2 Std. und dampfte dann im Vakuum ein. Der Rückstand wurde wieder in 50 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 15 ml Benzylamin in 25 ml Methylenchlorid versetzt. Darauf rührte man eine Stunde bei Raumtemperatur und schüttelte dann mit Wasser, zweimal mit 1N Salzsäure, wieder mit Wasser und schliesslich zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde eingedampft und der Rückstand mit Äther versetzt, worauf Ecgoninsäure-benzylamid kristallisierte. Es wurde aus Essigester/Äther umkristallisiert. Smp. $80\text{--}83^\circ$; Ausbeute 41%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$	Ber. C 68,3	H 7,4	O 13,0	N 11,4%
(246,31)	Gef. „ 68,5	„ 7,5	„ 12,9	„ 11,6%

b) Zu einer Suspension von 2,2 g Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei Zimmertemperatur die Lösung von 7 g Ecgoninsäure-benzylamid in 25 ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Darauf wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht; dann wurde abgekühlt und langsam unter guter Kühlung 8 ml gesättigte Natriumsulfatlösung zugetropt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und zweimal mit Tetrahydrofuran ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden dann bei 11 Torr eingedampft und der Rückstand im VIGREUX-Kolben destilliert, wobei N-Benzyl-N-{2-[N-methyl-pyrrolidinyl-(2)]-äthyl}-amin (III b) bei $91\text{--}93^\circ/0,01$ Torr destillierte. $n_D^{23} = 1,5220$; Ausbeute 40%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (218,34)	Ber. C 77,0	H 10,2	N 12,8%	Gef. C 77,1	H 10,3	N 13,1%
---	-------------	--------	---------	-------------	--------	---------

III b-Dipikrat (aus Aceton umkristallisiert): Sintern bei 162° , Smp. $165\text{--}166^\circ$ (Zers.).

2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-benzoyloxy-äthan (III c). Zur Lösung von 6,45 g (0,05 Mol) 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-äthanol in 50 ml Benzol wurde unter Rühren bei Zimmertemperatur während einer Stunde die Lösung von 7,03 g (0,05 Mol) Benzoylchlorid in 5 ml Benzol getropft. Dann kochte man 1 Std. unter Rückfluss, kühlte darauf ab, filtrierte das ausgefallene, hygroskopische Hydrochlorid ab, löste es in Wasser, stellte die Lösung mit Natronlauge alkalisch und schüttelte mehrmals mit Äther aus. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde eingedampft und der Rückstand zweimal im VIGREUX-Kolben destilliert. Sdp. $102\text{--}105^\circ/0,08$ Torr; $n_D^{23} = 1,5182$; Ausbeute 43%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$	Ber. C 72,1	H 8,2	O 13,7	N 6,0%
(233,31)	Gef. „ 71,9	„ 8,2	„ 13,9	„ 5,9%

Das Pikrat lagert sich nach Kristallisation aus Aceton bei $\sim 125^\circ$ unter teilweisem Schmelzen um, erstarrt dann wieder und schmilzt darauf bei $135\text{--}137^\circ$.

2-[N-Methyl-piperidyl-(2)]-1-benzoyloxy-äthan (XIX c) nach [12].

2-[*N*-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-benzhydroxy-äthan (III d). 24,7 g (0,1 Mol) Diphenylbrommethan, 12,9 g (0,1 Mol) 2-[*N*-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-äthanol und 10,6 g (0,1 Mol) Natriumcarbonat wurden unter Rühren 8 Std. auf 125° erwärmt. Dann gab man 100 ml Benzol zu, filtrierte die Salze ab, dampfte das Filtrat ein und destillierte den Rückstand aus einem VIGREUX-Kolben. Sdp. 150–154°/0,07 Torr; farbloses Öl; $n_D^{22} = 1,5501$; Ausbeute 55%.

$C_{20}H_{25}ON$ (295,43) Ber. C 81,3 H 8,5 N 4,7% Gef. C 81,2 H 8,3 N 4,6%

Das Hydrochlorid schmilzt bei 140–141°.

2-[*N*-Methyl-piperidyl-(2)]-1-benzhydroxy-äthan (XIX d). Gleich wie III d aus 14,3 g 2-[*N*-Methyl-piperidyl-(2)]-äthanol. Sdp. 174°/0,1 Torr; farbloses, viskoses Öl; $n_D^{21} = 1,5520$; Ausbeute 66%.

$C_{21}H_{27}ON$ (309,45) Ber. C 81,5 H 8,8 N 4,5% Gef. C 81,6 H 8,7 N 4,5%

Das neutrale Naphthalin-1,5-disulfonat schmilzt nach Kristallisation aus Methanol bei 211–213°.

N-Methyl-hexahydroazepin-4-ol (XIV a). Zur Lösung von 7,45 g *N*-Methyl-hexahydroazepin-4-on [8]³⁾ in 75 ml abs. Äther tropfte man bei 10° die Suspension von 1 g LiAlH₄ in 20 ml Äther. Nach 1/2 Std. Rühren bei Zimmertemperatur wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde abgekühlt und bei 5° langsam gesättigte Natriumsulfatlösung zugegeben, bis sich ein Niederschlag absetzte. Dieser wurde abfiltriert und zweimal mit Äther ausgekocht. Das Filtrat wurde über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft, und der Rückstand bei 12 Torr im VIGREUX-Kolben destilliert. Die bei 95–98° übergehende Fraktion (5,3 g; 70%) wurde nochmals destilliert: Sdp. 96°/11 Torr; $n_D^{23} = 1,4863$; farblose, hygroskopische Flüssigkeit.

$C_7H_{15}ON$ Ber. C 65,1 H 11,7 O 12,4 N 10,7%
(129,20) Gef. „ 65,1 „ 11,6 „ 13,5 „ 10,9%

XIV a-Pikrat: Aus Äthanol; Sint. (evtl. Umlagerung) ~ 160°; Smp. 180–181°.

$C_7H_{15}ON, C_8H_9O_7N_3$ Ber. C 43,6 H 5,1 O 35,7 N 15,6%
(358,31) Gef. „ 43,5 „ 5,1 „ 34,7 „ 15,4%

N-Methyl-4-benzylamino-hexahydroazepin (XIV b). Die Lösung von 11,2 g *N*-Methyl-hexahydroazepin-4-on und 9,45 g Benzylamin in 50 ml Äthanol wurde mit 200 mg Platinoxid und Wasserstoff geschüttelt, wobei in 4 Std. die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen wurde. Dann wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand zweimal im VIGREUX-Kolben destilliert: Sdp. 96–98°/0,02 Torr; $n_D^{22} = 1,5332$; Ausbeute 62%.

$C_{14}H_{22}N_2$ (218,34) Ber. C 77,0 H 10,2 N 12,8% Gef. C 76,8 H 10,4 N 12,5%

Das Dipikrat kristallisiert aus Aceton/Äthanol mit Kristalllösungsmittel. Smp. nach Trocknen im Hochvakuum: 177–179°.

Das Produkt enthält nach DC (Gemisch AA) spurenweise Verbindung III b.

N-Methyl-4-benzoyloxy-hexahydroazepin (XIV c). Gleich wie III c aus 6,45 g (0,05 Mol) *N*-Methyl-hexahydroazepin-4-ol. Sdp. 104–106°/0,07 Torr; $n_D^{23} = 1,5261$; Ausbeute 47%.

$C_{14}H_{19}O_2N$ Ber. C 72,1 H 8,2 O 13,7 N 6,0%
(233,31) Gef. „ 72,2 „ 8,1 „ 14,1 „ 5,9%

XIV c-Pikrat, aus Aceton: Smp. 141–143°.

Die Substanz enthält nach DC (Gemisch BAA) spurenweise Verbindung III c.

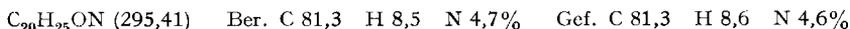
N-Methyl-4-benzhydroxy-hexahydroazepin (XIV d). Die Lösung von 6,45 g (0,05 Mol) *N*-Methyl-hexahydroazepin-4-ol und 12,35 g Diphenylbrommethan in 20 ml Benzol wurde 17 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei sich eine harzartige Masse absetzte. Benzol wurde dann im Vakuum abdestilliert und der Rückstand 10 Min. auf 150° erwärmt. Dann wurde abgekühlt und mit verd. Natronlauge und Benzol verrieben, bis alles gelöst war. Die Benzolschicht wurde abgetrennt und dreimal mit je 100 ml 5-proz. Weinsäurelösung ausgezogen. Die Extrakte wurden darauf alkalisch gestellt und mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat wurde eingedampft und der Rückstand destilliert: Sdp. 136–140°/0,02 Torr; Ausbeute 55%.

³⁾ Das Verfahren nach [8a] liefert ein reines Produkt; $n_D^{21} = 1,4730$; Pikrat aus Aceton: Smp. 172–173°. Das nach [8b] hergestellte Produkt enthält beträchtliche Mengen *N*-Äthylamin, das sich durch Destillation nicht entfernen lässt. Das Rohprodukt muss daher durch Verteilen zwischen Äther und Wasser weiter gereinigt werden.

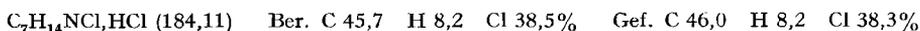
Die Lösung von 8,4 g Destillat in 25 ml Äthanol wurde mit 4,0 g Naphtalin-1,5-disulfonsäure versetzt, wobei nach kurzer Zeit 11,1 g neutrales *Naphtalin-1,5-disulfonat* kristallisierten. Smp. 199–204° (Zers.). Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol umkristallisiert.



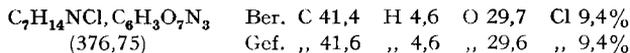
Die aus dem Naphtalin-1,5-disulfonat hergestellte *Base* ist ein farbloses Öl. Sdp. 142–143°/0,03 Torr; $n_D^{20} = 1,5600$.



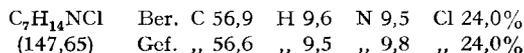
N-Methyl-4-chlor-hexahydroazepin (XIVe). Die Lösung von 5,3 g *N-Methyl-hexahydroazepin-4-ol* in 20 ml Chloroform wurde bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigt. Dann tropfte man während 15 Min. die Lösung von 6 ml Thionylchlorid in 10 ml Chloroform zu und rührte anschliessend 15 Std. bei Zimmertemperatur. Darauf wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand noch zweimal mit Chloroform nachverdampft und das hygroskopische *Hydrochlorid* aus Aceton umkristallisiert. Smp. 125–126°; Ausbeute 44%.



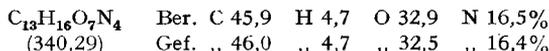
XIVe-Pikrat: Die Lösung des Hydrochlorids in wenig Wasser wurde mit gesättigter, wässriger Pikrinsäurelösung versetzt, das Pikrat abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert: Smp. 173–174° (Zers.).



1-Methyl-1-azonia-bicyclo[3.2.0]heptan-chlorid (XIII-Chlorid). – a) 500 g 2-[*N-Methyl-pyrrolidinyl*-(2)]-1-chlor-äthan wurden 10 Wochen bei 5° stehengelassen. Dann dekantierte man von den farblosen Kristallen ab, wusch diese zweimal mit Äther und kristallisierte dann zweimal aus Chloroform um, woraus das stark hygroskopische 1-Methyl-1-azonia-bicyclo[3.2.0]heptan-chlorid mit Kristalllösungsmittel, das sich bei 60° im Vakuum leicht entfernen liess, gut kristallisierte. Smp. ~ 205° (Zers.); Ausbeute 54 g.



XIII-Pikrat: Die Lösung des Chlorids in wenig Wasser wurde mit gesättigter, wässriger Pikrinsäurelösung versetzt, das Pikrat abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Es färbt sich ab 245° langsam dunkel und schmilzt unter Zersetzung bei ~ 256°.

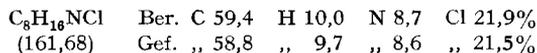


XIII-Perchlorat: Eine Lösung von 5 g 1-Methyl-1-azonia-bicyclo[3.2.0]heptan-chlorid in 50 ml Isopropanol wurde mit 5 ml 70-proz. Perchlorsäure versetzt. Das sofort ausfallende Perchlorat wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Beim Trocknen im Vakuum bei 50° wurde die Substanz schaumig.

b) 5 g *N-Methyl-4-chlor-hexahydroazepin-hydrochlorid* wurden in 15 ml Wasser gelöst und die Lösung mit Kaliumcarbonat gesättigt. Dann wurde dreimal mit Benzol ausgeschüttelt, der Extrakt über Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum bei 30° eingedampft. Der schon mit farblosen Kristallen durchsetzte flüssige Rückstand wurde dann im Destillationskolben bei 11 Torr weiter erwärmt. Bei ca. 70° Badtemperatur wurde alles fest. Man kristallisierte aus Chloroform um. Smp. nach Trocknen im Vakuum ~ 205° (Zers.).

Die unter a) und b) erhaltenen Produkte sind identisch.

1-Methyl-1-azonia-bicyclo[4.2.0]octan-chlorid (XVIII-Chlorid). 500 g 2-[*N-Methyl-piperidyl*-(2)]-1-chlor-äthan wurden 6 Wochen bei 25° stehengelassen. Dann dekantierte man vom Niederschlag ab, wusch diesen mit Äther und kristallisierte zweimal aus Isopropanol/Äther (Norit) um. Stark hygroskopische Prismen; Smp. 180°; Ausbeute 5 g.



XVIII-Pikrat. Die Lösung des Chlorids in wenig Wasser wurde mit gesättigter, wässriger Pikrinsäurelösung versetzt, das Pikrat abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert. Es wird ab 250° langsam braun und schmilzt bei 260° unter Zersetzung.

$C_{14}H_{18}O_7N_4$	Ber. C 47,5	H 5,1	O 31,6	N 15,8%
(354,32)	Gef. „ 47,2	„ 5,1	„ 31,3	„ 15,7%

B. Umsetzung der Chloride I, XIII, XVII und XVIII mit nucleophilen Reagenzien

Hydrolysen. – a) Die Lösung von 41 g Natriumhydroxid und 75 g 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chlor-äthan in 450 ml Wasser wurde 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde abgekühlt, die Lösung mit festem Natriumhydroxid gesättigt und dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat und Abdampfen des Lösungsmittels wurde destilliert, wobei bei 12 Torr von 90–100° 30,5 g farbloses Öl destillierten. Der Rückstand destillierte auch im Hochvakuum bis 180° nicht. Das Destillat wurde nochmals im VIGREUX-Kolben destilliert: Sdp. = 94–98°/13 Torr; $n_D^{25} = 1,4781$. Es handelt sich nach DC (Gemisch AA) um ein Gemisch der Substanzen IIIa (Rf. = 0,49) und XIVa (Rf = 0,28). Gas-chromatographische Bestimmung: 56% IIIa und 44% XIVa.

10 Scheidetrichter wurden mit je 100 ml 2N Natronlauge gefüllt. In den Scheidetrichter Nr. 1 gab man 5 g Substanzgemisch und 100 ml Methylenchlorid und schüttelte gut durch. Die Methylenchloridschicht wurde dann in den Scheidetrichter Nr. 2, darauf in Nr. 3 usw. gegeben, bis sie alle zehn Scheidetrichter passiert hatte. Dann wurde noch neunmal, wieder beginnend beim Scheidetrichter Nr. 1, mit je 100 ml Methylenchlorid ausgezogen. Die Methylenchloridauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Extrakt 1 wurde verworfen (stark braun). Die Extrakte 2–4 wurden vereinigt und im Kugelrohr bei 11 Torr bei einer Badtemperatur von 95° destilliert. 800 mg farbloses Öl; $n_D^{25} = 1,4710$. Es handelt sich nach DC, IR.- und NMR.-Spektrum um 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-äthanol (IIIa).

Die in den Scheidetrichtern zurückgebliebenen wässrigen Phasen wurden mit je 30 g Natriumhydroxid versetzt und dann dreimal mit Methylenchlorid ausgezogen. Die Extrakte wurden nach Trocknen über Kaliumcarbonat eingedampft. Die aus den Scheidetrichtern Nr. 1–4 erhaltenen Extrakte wurden vereinigt (500 mg) und im Kugelrohr bei 11 Torr bei einer Badtemperatur von 95° destilliert. Farbloses Öl; $n_D^{25} = 1,4870$. Es handelt sich nach DC, IR.- und NMR.-Spektrum und Smp. des Pikrates (180–181°) um N-Methyl-hexahydroazepin-4-ol (XIVa).

b) 15 g 1-Methyl-1-azonia-bicyclo[3.2.0]heptan-chlorid und 125 ml 2N Natronlauge wurden 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde wie bei a) aufgearbeitet. Man erhielt 5,7 g Öl; Sdp. 92–95°/12 Torr; $n_D^{25} = 1,4774$. Es handelt sich nach DC (Gemisch AA) um ein Gemisch der Substanzen IIIa und XIVa. Gas-chromatographische Bestimmung: 55% IIIa und 45% XIVa.

c) 100 g 2-[N-Methyl-piperidyl-(2)]-1-chlor-äthan wurden mit der Lösung von 50 g Natriumhydroxid in 500 ml Wasser unter gutem Rühren 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde abgekühlt und mit 200 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Zur wässrigen Phase gab man dann 300 g Kaliumhydroxid und schüttelte darauf noch dreimal mit Methylenchlorid aus. Nach Trocknen der vereinigten Extrakte über Kaliumcarbonat und Abdampfen des Lösungsmittels wurde destilliert. Fr. 1: Sdp. 95–125°/12 Torr; 54,1 g. Fr. 2: Sdp. 109–145°/0,03 Torr; 15,6 g.

Fr. 2 wurde nochmals fraktioniert destilliert, wobei der Hauptteil (10,8 g) bei 120°/0,02 Torr überging. Schwach gelb gefärbtes Öl; $n_D^{25} = 1,4895$.

$C_{16}H_{32}ON_2$	Ber. C 71,6	H 12,0	O 6,0	N 10,4%
(268,45)	Gef. „ 71,8	„ 11,9	„ 6,7	„ 10,3%

Es handelt sich um einen Äther oder ein Äthergemisch.

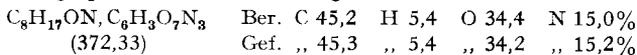
Fr. 1 wurde nochmals im VIGREUX-Kolben destilliert: 49 g farbloses Öl; Sdp. 106–114°/12 Torr; $n_D^{25} = 1,4840$.

Es handelt sich nach DC (Gemisch AA) um ein Gemisch von viel XIXa (Rf = 0,50) und wenig XXa (Rf = 0,39). Gas-chromatographische Bestimmung: 95% XIXa und 5% XXa. Die Substanzen wurden auf folgende Weise getrennt und isoliert:

6 Scheidetrichter wurden mit je 300 ml 1N Natronlauge beschickt. In den ersten Scheidetrichter gab man dann 30 g Substanzgemisch und 300 ml Methylenchlorid und schüttelte durch. Die Methylenchloridschicht wurde dann in den zweiten, darauf in den dritten usw. Scheidetrichter gegeben, bis sie alle passiert hatte. Dann wurde noch fünfmal, wieder beginnend beim ersten Scheidetrichter, mit je 300 ml Methylenchlorid ausgezogen. Die Extrakte wurden über Kalium-

carbonat getrocknet und eingedampft. Die Extrakte 5 und 6 (3,7 g) enthielten reines 2-[*N*-Methylpiperidyl-(2)]-äthanol.

In den Extrakten 1 und 2 war das *Nebenprodukt* angereichert. Sie wurden vereinigt (15,1 g) und nochmals in acht Scheidetrichtern zwischen 150 ml Wasser und 150 ml Methylenchlorid verteilt. Jetzt war das *Nebenprodukt* in den Methylenchloridfraktionen 2-4 stark angereichert. Diese wurden vereinigt (2,7 g) und nochmals in 8 Scheidetrichtern zwischen 50 ml Wasser und 50 ml Methylenchlorid wie oben verteilt. Die Methylenchloridfraktionen 2, 3 und 4 wurden wieder vereinigt (ca. 500 mg) und im Kugelrohr bei 11 Torr destilliert. Das Destillat wurde in 5 ml Äthanol gelöst und die Lösung bis zur schwach sauren Reaktion mit fester Pikrinsäure versetzt. Das kristallisierte *Pikrat* wurde dann fünfmal aus Äthanol umkristallisiert. Das Präparat war dann dünn-schichtchromatographisch einheitlich. Es lagert sich bei $\sim 160^\circ$ um und schmilzt bei $180-182^\circ$ (Zers.).



250 mg Pikrat wurden in 3 ml flüssigem Ammoniak gelöst. Dann wurden 10 ml Methylenchlorid zugegeben und der Ammoniak bei Zimmertemperatur abgedampft. Ausgefallenes Ammoniumpikrat wurde dann abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der rotbraun gefärbte, halb-feste Rückstand wurde dann im Kugelrohr destilliert, wobei bei 11 Torr und 110° Badtemperatur wenig farbloses Öl überging.



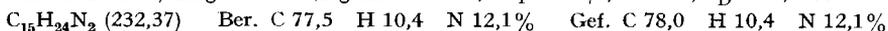
Im NMR.-Spektrum der Substanz in $\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$ erscheint bei 3,9 ppm ein breites Signal, das integriert 1 H ergibt und der Gruppierung >CH-O entspricht. Die Verbindung ist also ein sekundärer Alkohol, und zwar *N-Methyl-octahydroazocin-4-ol* (XXa).

d) 3,2 g 1-Methyl-1-azonia-bicyclo[4.2.0]octan-chlorid wurden mit der Lösung von 3,2 g Natriumhydroxid in 32 ml Wasser 5 Std. unter gutem Rühren unter Rückfluss gekocht. Dann wurde wie bei c) aufgearbeitet. Man erhielt 3,5 g Öl; Sdp. $107-115^\circ/12$ Torr; $n_D^{25} = 1,4831$. Es handelt sich nach DC (Gemisch AA) um ein Gemisch der Substanzen XIXa und XXa. Gas-chromatographische Bestimmung: 95% XIXa und 5% XXa.

Reaktionen mit Benzylamin. - a) 14,75 g 2-[*N*-Methyl-pyrrolidiny-(2)]-1-chlor-äthan, 21,4 g Benzylamin und 15 ml Wasser wurden 22 Std. auf 70° erwärmt. Dann kühlte man ab, gab 75 ml 2N NaOH zu und schüttelte dreimal mit Methylenchlorid aus. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat und Abdampfen des Lösungsmittels wurde fraktioniert destilliert. Die bei 0,1 Torr von $100-125^\circ$ destillierende Fraktion wurde nochmals destilliert: 14,7 g farbloses Öl; Sdp. $100^\circ/0,03$ Torr; $n_D^{25} = 1,5285$. Es handelt sich nach DC (Gemisch AA) um ein Gemisch der Substanzen IIIb (Rf = 0,51) und XIVb (Rf = 0,37). Gas-chromatographische Bestimmung: 57% IIIb und 43% XIVb.

b) 7,4 g 1-Methyl-1-azonia-bicyclo[3.2.0]heptan-chlorid, 10,7 g Benzylamin und 7,5 ml Wasser wurden wie unter a) umgesetzt; 7,8 g Öl; Sdp. $96-97^\circ/0,02$ Torr; $n_D^{25} = 1,5282$. Gas-chromatographische Bestimmung: 54% IIIb und 46% XIVb.

c) 16,15 g 2-[*N*-Methyl-piperidyl-(2)]-1-chlor-äthan, 21,4 g Benzylamin und 15 ml Wasser wurden wie unter a) umgesetzt; 16,1 g farbloses Öl; Sdp. $107^\circ/0,03$ Torr; $n_D^{25} = 1,5283$.



Es handelt sich nach DC (Gemisch AA) um ein Gemisch von zwei Substanzen mit Rf-Werten von 0,50 (Hauptprodukt) und 0,42 (Nebenprodukt). Gas-chromatographische Bestimmung: 97% Hauptprodukt (wahrscheinlich XIXb) und 3% Nebenprodukt (wahrscheinlich XXb).

Reaktionen mit Natriumbenzoat. - a) Die Lösung von 1,15 g Natrium in 100 ml Isopropanol wurde mit 6,1 g (0,05 Mol) Benzoesäure versetzt, wobei sofort Natriumbenzoat ausfiel. Dann wurden 8,85 g (0,06 Mol) 2-[*N*-Methyl-pyrrolidiny-(2)]-1-chlor-äthan zugegeben und unter Rückfluss gekocht, wobei das Natriumbenzoat allmählich in Lösung ging. Nach 5 Std. kühlte man ab, filtrierte ausgeschiedenes Natriumchlorid ab und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung durchgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde der Äther abgedampft und der Rückstand fraktioniert destilliert: 9,8 g Öl; Sdp. $105-108^\circ/0,05$ Torr; $n_D^{25} = 1,5225$. Es handelt sich nach DC (Gemisch BAA) um ein Gemisch der Substanzen IIIc (Rf = 0,45) und XIVc (Rf = 0,33). Quantitative Bestimmung aus NMR.-Spektrum: 47% IIIc und 53% XIVc. (IIIc zeigt für die Gruppierung $-\text{CH}_2-\text{O}$ ein Triplett mit Schwerpunkt bei 4,34 ppm; XIVc zeigt für die Gruppierung

>CH-O ein Multiplett mit Schwerpunkt bei 5,21 ppm. Aus der Integrationskurve bei diesen Signalen kann direkt der Prozentgehalt der Komponenten abgelesen werden, wenn man berücksichtigt, dass IIIc hierbei für 2 H, XIVc nur für 1 H integriert.)

b) 8,85 g (0,06 Mol) 1-Methyl-1-azonia-bicyclo[3.2.0]heptan-chlorid wurden wie unter a) umgesetzt: 8,9 g Öl; Sdp. 112–116°/0,1 Torr; $n_D^{25} = 1,5222$. Es handelt sich um ein Gemisch aus 45% IIIc und 55% XIVc.

c) 9,7 g (0,06 Mol) 2-[N-Methyl-piperidyl-(2)]-1-chlor-äthan wurden wie unter a) umgesetzt: 9,0 g Öl; Sdp. 119–121°/0,02 Torr; $n_D^{24} = 1,5218$. Es handelt sich nach DC (Gemisch BAA) und IR.-Spektrum um XIXc [12].

Reaktionen mit Benzhydrol. – a) Die Lösung von 14,75 g (0,08 Mol) Benzhydrol in 50 ml Benzol wurde mit 3,7 g (0,095 Mol) pulverisiertem Natriumamid versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde bei Zimmertemperatur die Lösung von 13,0 g (0,088 Mol) 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chlor-äthan in 25 ml Benzol zugetropft und anschliessend 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten schüttelte man zuerst mit 300 ml, dann noch zweimal mit je 100 ml 5-proz. Weinsäurelösung aus, wusch die Extrakte mit Äther, stellte sie dann mit Natriumhydroxid alkalisch und nahm die abgeschiedenen Basen in Benzol auf. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand destilliert: 17,3 g farbloses Öl; Sdp. 159–160°/0,2 Torr; $n_D^{21} = 1,5521$. Es handelt sich nach DC (Gemisch BAA) um ein Gemisch der Substanzen III d (Rf = 0,48) und XIV d (Rf = 0,34). Quantitative Bestimmung aus NMR.-Spektrum: 78% III d und 22% XIV d. (Die scharfen Signale des Protons an dem mit Phenylgruppen substituierten Kohlenstoffatom erscheinen bei III d bei 5,24 ppm, bei XIV d bei 5,37 ppm. Aus der Integrationskurve bei diesen Signalen kann der Prozentgehalt der beiden Komponenten direkt abgelesen werden.)

b) Die Lösung von 9,2 g Benzhydrol in 50 ml Benzol wurde mit 2,24 g pulverisiertem Natriumamid versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde abgekühlt und eine warme Lösung von 8,1 g 1-Methyl-1-azonia-bicyclo[3.2.0]heptan-chlorid in 50 ml Chloroform zugegeben. Anschliessend wurde 16 Std. unter Rückfluss gekocht und dann wie unter a) aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde zweimal destilliert: 3,2 g farbloses Öl; Sdp. 133–134°/0,02 Torr; $n_D^{25} = 1,5519$. Es handelt sich um ein Gemisch von 71% III d und 29% XIV d.

c) 14,2 g (0,088 Mol) 2-[N-Methyl-piperidyl-(2)]-1-chlor-äthan wurden wie unter a) umgesetzt: 20,0 g Öl; Sdp. 170–172°/0,1 Torr; $n_D^{21} = 1,5506$. Es handelt sich nach DC und IR.-Spektrum um Verbindung XIX d.

Umlagerung von IIIc und XIVc. Je 200 mg der reinen Ester IIIc und XIVc wurden in einem Glasrohr im Hochvakuum eingeschmolzen und 4 Std. auf 200° erwärmt. Nach DC (Gemisch BAA) enthalten beide Proben hauptsächlich IIIc (Rf = 0,45) und spurenweise XIVc (Rf = 0,33).

Zersetzung von 1-Methyl-1-azonia-bicyclo[3.2.0]heptan-chlorid. 5 g 1-Methyl-1-azonia-bicyclo[3.2.0]heptan-chlorid wurden in einer Destillationsapparatur bei 11 Torr bis auf 220° erwärmt, wobei die Vorlage mit CO_2 /Aceton gekühlt wurde. Bei 170° begann eine Flüssigkeit abzudestillieren, die in den warmen Teilen der Apparatur zum Teil wieder fest wurde. Man erhielt 2,7 g klare, leicht bewegliche Flüssigkeit, die bei Zimmertemperatur rasch trüb wurde und allmählich farblose Kristalle abschied. Es handelt sich nach DC (Gemisch BAA) um ein Gemisch aus 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chlor-äthan (I) (Rf = 0,37) und N-Methyl-4-chlor-hexahydroazepin (XVIIe) (Rf = 0,25).

SUMMARY

With nucleophilic reagents the γ -aminoalkyl halides 2-[N-methyl-pyrrolidinyl-(2)]- and 2-[N-methyl-piperidyl-(2)]-1-chloro-ethane (I and XVII) give, in addition to the normal reaction products, isomers having a ring expanded by two C-atoms. As intermediates quaternary azetidinium ions are formed which are attacked by the nucleophilic reagent with opening of a C–N bond of the azetidine ring. In this way, pyrrolidine and hexahydroazepine derivatives are formed from I with about equal probability, whereas XVII preferentially gives six-membered ring compounds.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 12. Mitteilung: E. JUCKER, A. LINDENMANN, E. SCHENKER, E. FLÜCKIGER & M. TAESCHLER, *Arzneimittel-Forsch.* **13**, 269 (1963).
- [2] J.-P. BOURQUIN, G. SCHWARB, G. GAMBONI, R. FISCHER, L. RUESCH, S. GULDIMANN, V. THEUS, E. SCHENKER & J. RENZ, *Helv.* **41**, 1072 (1958).
- [3] BEECHAM RESEARCH LABORATORIES LTD.
- [4] J. F. KERVIN, G. E. ULLYOT, R. C. FUSON & C. L. ZIRKLE, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 2961 (1947); W. R. BRODE & M. W. HILL, *ibid.* **69**, 724 (1947); E. M. SCHULTZ & J. M. SPRAGUE, *ibid.* **70**, 48 (1948).
- [5] R. C. FUSON & C. L. ZIRKLE, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 2760 (1948); R. PAUL & S. TCHELITCHEFF, *Bull. Soc. Chim. France* **1958**, 736; E. G. BRAIN, F. P. DOYLE & M. D. MEHTA, *J. chem. Soc.* **1961**, 633.
- [6] N. J. LEONARD, K. JANN, J. V. PAUKSTELIS & C. K. STEINHARDT, *J. org. Chemistry* **28**, 1499 (1963).
- [7] Y.-H. WU, J. R. CORRIGAN & R. F. FELDKAMP, *J. org. Chemistry* **26**, 1531 (1961).
- [8] a) A. D. JANINA & M. V. RUBCOV, *Ž. obšč. Chim.* **32**, 3693 (1962); b) AMER. HOME PROD. COMP., US-Pat. 2775589.
- [9] W. A. SCHULER, *Deutsch. Pat.* 934890.
- [10] T. R. NORTON, R. A. SEIBERT, A. A. BENSON & F. W. BERGSTROM, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1573 (1946).
- [11] E. R. LAVAGNINO, R. R. CHAUVETTE, W. N. CANNON & E. C. KORNFELD, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 2609 (1960).
- [12] C. W. TULLOCK & M. McELVAIN, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 961 (1939).
- [13] G. L. EVANS, H. W. GRAY & H. W. JACOBSON, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2727 (1950).

83. Selektive Reduktions- und Oxydationsreaktionen an lysergsäure-Derivaten. 2,3-Dihydro- und 12-Hydroxy-lysergsäureamide

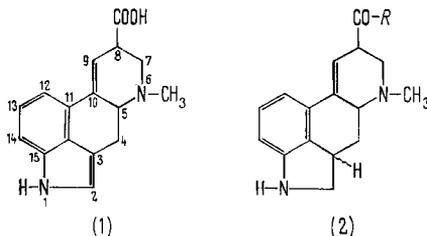
59. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]¹⁾

von P. A. Stadler, A. J. Frey, F. Troxler und A. Hofmann

(15. II. 64)

Die partialsynthetischen Modifikationen am Ringgerüst der Lysergsäure (1), über die in früheren Veröffentlichungen dieser Reihe berichtet wurde, bestanden in der Absättigung der $\Delta^{9,10}$ -Doppelbindung mit Wasserstoff [2] oder durch Anlagerung von Wasser [3], sowie in Substitutionen in der 1- und in der 2-Stellung [4].

In der vorliegenden Abhandlung werden zwei weitere chemische Reaktionen am Ringsystem der Lysergsäure beschrieben: die selektive Hydrierung der $\Delta^{2,3}$ -Doppel-



¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, Seite 768.