

25. Über eine neue Ringschlussreaktion mit 3-Dimethylaminopropyl-carbinolen zu Oxolanen¹⁾

3. Mitteilung über Grignard-Reaktionen mit Halogenalkylaminen [1]

von A. Marxer

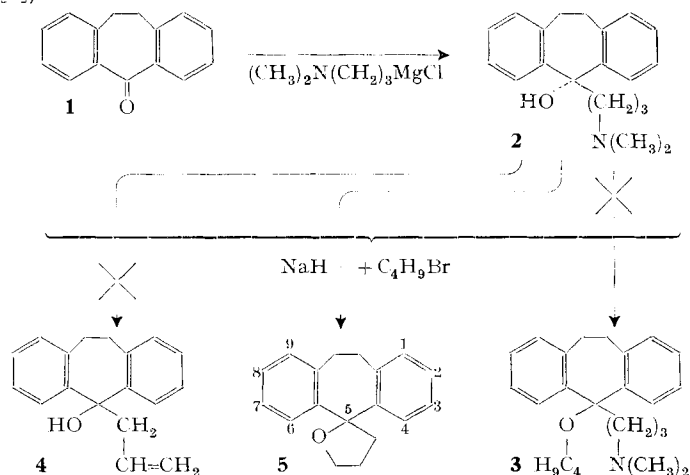
Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazcutica
der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Schweiz

(16. X. 68)

Summary. A new ring-closure reaction is described, consisting in the treatment of basic carbinols of types **2**, **8**, **13**, **16**, with sodamide or sodium hydride, and adding to the sodium salts formed an alkyl halide. Oxolanes of types **5**, **9**, **14**, **17**, **20** are formed.

In der 2. Mitteilung [1] dieser Reihe haben wir Methoden zur basischen Alkylierung von N-Heterocyclen beschrieben. Hier möchten wir über eine *Ringschlussreaktion von 3-Dimethylaminopropyl-carbinolen zu Oxolanen* berichten, die unseres Wissens bis jetzt noch nicht beobachtet worden ist.

Seit unserer ersten Veröffentlichung [2] über GRIGNARD-Reaktionen mit (3-Dialkylamino-propyl)-halogeniden sind insbesondere tricyclische Ketone z. B. vom Typus des Dibenzosuberons **1** in Carbinole vom Typus **2** umgewandelt worden, die durch Wasserabspaltung Verbindungen von therapeutischem Interesse ergaben (vgl. z. B. [3] sowie auch [1]).



Wir versuchten durch Verätherung der Hydroxylfunktion zu neuen Wirkungs-typen zu gelangen. Zu diesem Zweck liessen wir auf **2** erst Natriumhydrid und dann Butylbromid einwirken. Wir erhielten jedoch nicht den erwarteten basischen Äther **3**, sondern eine neutrale *stickstofffreie Verbindung*, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}$. Das Vorliegen eines Butyl-

¹⁾ Kurzvortrag, gehalten an der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, 30.9.1967. Vorläufige Mitteilung in *Chimia* 21, 592 (1967).

äthers, entstanden unter Elimination der basischen Seitenkette, wurde leicht durch die Analyse, das Kernresonanzspektrum und insbesondere durch den Umstand ausgeschlossen, dass Methyljodid oder Äthylbromid anstelle von Butylbromid dasselbe Produkt ergaben. Das Alkylhalogenid tritt also im Endprodukt nicht in Erscheinung. So standen eigentlich nur noch zwei Verbindungstypen zur Diskussion: das Allylcarbinol **4** und das spirocyclische Oxolan **5**. **4** liess sich ausschliessen, da im IR. keine OH-Gruppe sichtbar war und da im NMR. Signale für die drei Vinylprotonen fehlten. Mit der spirocyclischen Verbindung **5**, dem Spiro[dibenzo[a, d]cycloheptadien-5,2' oxolan], stimmten alle Daten überein, insbesondere die Ergebnisse der Kernresonanz (siehe experimenteller Teil), wobei vor allem die $-O-CH_2-$ -Gruppe charakteristisch in Erscheinung trat. Das Massenspektrum zeigte das der Bruttoformel $C_{18}H_{18}O$ entsprechende Molgewicht von 250.

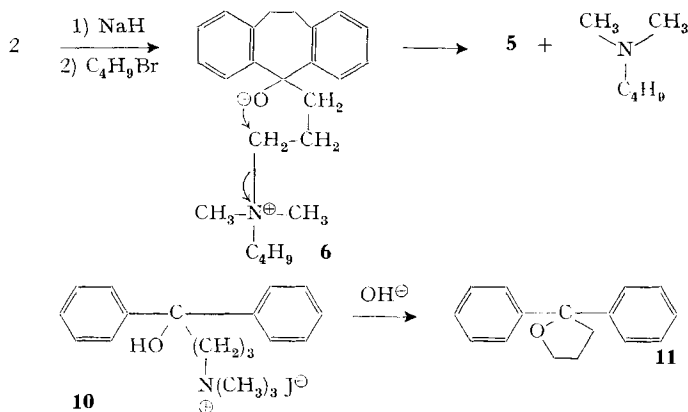
Zur Abgrenzung der neuen Reaktion wurden folgende Versuche durchgeführt:

a) Behandelte man das Carbinol **2** mit NaH oder $NaNH_2$ ohne Butylbromid, so wird das Carbinol quantitativ zurückgewonnen; ohne Alkylhalogenid bildet **2** also kein Oxolan **5**.

b) Wurde das Hydrochlorid von **2** in siedendem Toluol oder Xylol längere Zeit erhitzt, so blieb die Substanz im Wesentlichen unverändert oder spaltete zum Teil Wasser ab. Beim trockenen Erhitzen des Hydrochlorides ist die Wasserabspaltung vorherrschend. Ein positiv geladenes Stickstoffatom allein genügt daher nicht zum Ringschluss.

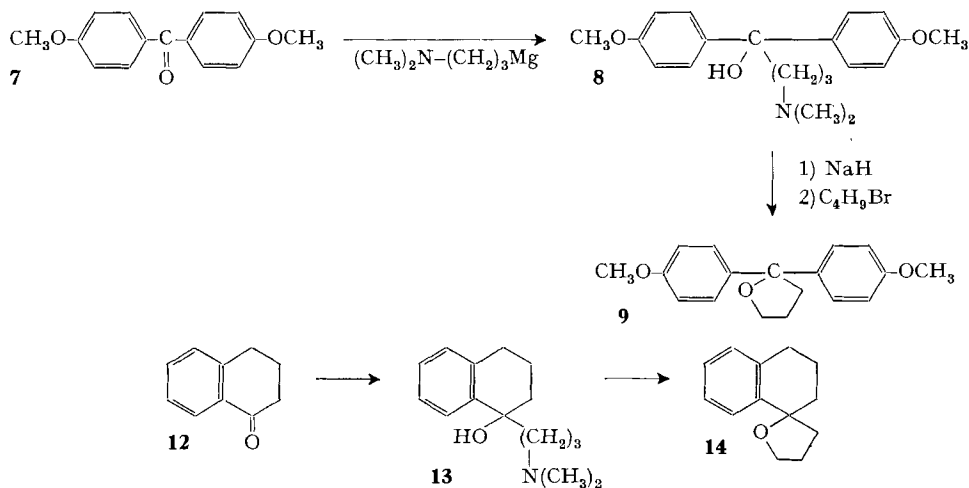
c) Das entsprechende Carbinol aus Benzophenon wurde mit Methyljodid in das quaternäre Salz **10** übergeführt. Damit versuchten wir auf mehrere Arten einen Ringschluss zum Oxolan zu erzielen. Mit 1N Kaliumhydroxid in 50-proz. Alkohol wurden nur sehr geringe Mengen eines Neutralteils erhalten, mit 4N Kaliumhydroxid, ebenfalls in 50-proz. Alkohol, bei 110° , liessen sich ca. 30% eines Neutralteils gewinnen, der nach Analyse und Eigenschaften das 2,2-Diphenyloxolan **11** darstellt.

d) Bei der trockenen Destillation des quaternären Salzes **10** im Hochvakuum konnte aus dem Destillat kein Oxolan der Formel **11** erhalten werden, es entstanden Abbauprodukte mit sehr hohem C-Gehalt. Es geben also nur die quaternären Ammoniumhydroxide, und nicht die Salze, bei blossem Erhitzen die entsprechenden Oxolane.

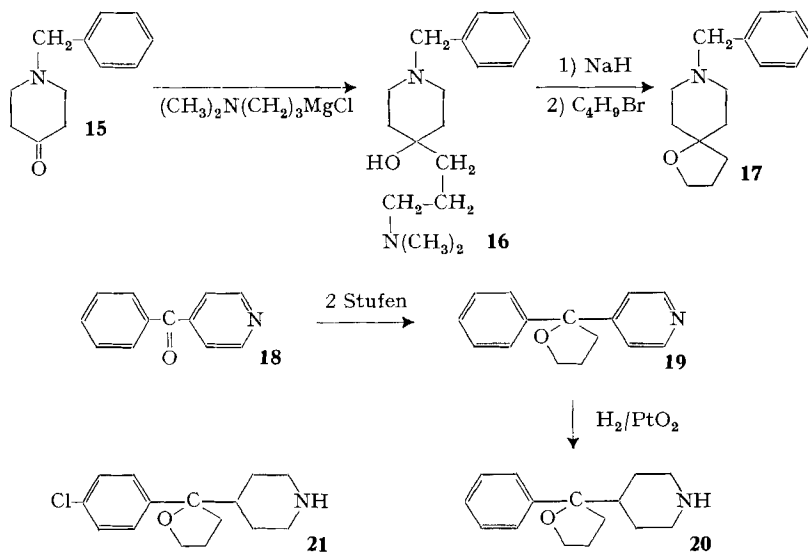


Die Deutung des Reaktionsablaufes scheint einfach. Es handelt sich um einen HOFFMANN'schen Abbau, wobei lediglich die Frage offenbleibt, ob es zu einer Ausbildung des Allylcarbinols kommt, oder ob im quaternisierten Carbinol **6** nicht eher ein nucleophiler Angriff des O^\ominus auf das α - CH_2 der Seitenkette unter gleichzeitiger Elimination von Dimethyl-butyl-amin erfolgt **6**.

Vorerst haben wir die neue Reaktion auf andere Ketone angewandt; z. B. lieferte 4,4'-Dimethoxybenzophenon **7** über das Carbinol **8** das 2,2-Di-(4-methoxyphenyl)-oxolan **9**.



Analog gewonnen wir aus α -Tetralon **12** über das Carbinol **13** das 1,2,3,4-Tetrahydro-spiro[naphthalin-1,2'-oxolan] (**14**).



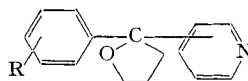
Die Verbindungen **5**, **9** und **14** sind wasserunlösliche, feste Stoffe oder Öle, die neutral sind, da sie die Amino-Gruppe des Ausgangsproduktes nicht mehr enthalten. Wir sind daher von Ketonen mit basischer Gruppe ausgegangen, um basische Oxolane, die wasserlösliche Salze bilden, zu erhalten.

So lieferte das *N*-Benzylpiperidon-(4) (**15**) bei der Reaktion mit der basischen Grignard-Verbindung das Carbinol (**16**), welches mit Natriumhydrid und Butylbromid das auf anderem Wege [4] bereits erhaltene 8-Benzyl-1-oxa-8-aza-spiro[4,5]decan (**17**) ergab.

Eine weitere interessante Körperklasse fanden wir bei Anwendung der beschriebenen Reaktionsfolge auf die Phenyl-pyridyl-ketone, z. B. **18**, die über die entsprechenden Dialkylaminopropylcarbinole bei der Behandlung mit Natriumamid und Methyljodid Oxolane lieferten, z. B. das 2-Phenyl-2-(4-pyridyl)-oxolan **19** aus Phenyl-4-pyridyl-keton (**18**). Durch Hydrierung im Pyridinring liessen sich diese Pyridyloxolane in die entsprechenden Piperidyloxolane überführen. So entstand aus **19** das 2-Phenyl-2-(4-piperidyl)-oxolan **20**.

Von besonderem Interesse war die Verbindung **21**. Sie zeigte eine ausgeprägte Aktivität am normalempfindlichen und am gegen Chloroquin hochresistenten Stamm von *Plasmodium berghei*²⁾ und wurde daher als potentielles Malaria-Mittel eingehend geprüft. Über die in diesem Zusammenhang hergestellten Verbindungen orientieren die Tabellen 1 bis 3. Die aus Ketonen R-CO-R' mit R ≠ R' erhaltenen Oxolane besitzen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. So liess sich die Verbindung **21** mit *D*-Weinsäure in ihre Antipoden spalten. Die höchsten erhaltenen spezifischen Drehwerte betragen + 15° und – 15°.

Tabelle 1. *Phenyl-pyridyl-oxolane*

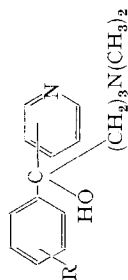


| R | Verknüpfung des Pyridinringes | Sdp./Torr bzw. Smp. | Bruttoformel | Ber. | | | Gef. | | |
|------------------------------|-------------------------------|---|---|-------|------|-------|-------|------|-------|
| | | | | C | H | N | C | H | N |
| 19 H | 4-Pyridyl | Sdp. 139–141°/0,03 | C ₁₅ H ₁₅ NO | 79,97 | 6,71 | 6,22 | 79,92 | 6,76 | 6,43 |
| 22 H | 2-Pyridyl | Smp. 61–64° (Hexan) Sdp. 105–118°/0,05 | C ₁₅ H ₁₅ NO | 79,97 | 6,71 | 6,22 | 79,99 | 6,90 | 6,25 |
| 25 H | 3-Pyridyl | Sdp. 133–135°/0,01 | C ₁₅ H ₁₅ NO | | | | | | |
| 28 4-Cl | 4-Pyridyl | Sdp. 145–152°/0,05 Smp. 85° | C ₁₅ H ₁₄ ClNO | 69,36 | 5,43 | | 68,88 | 5,89 | |
| 31 4-Cl | 2-Pyridyl | Sdp. 125–128°/0,01 | C ₁₅ H ₁₄ ClNO | 69,36 | 5,43 | 5,39 | 69,24 | 5,25 | 5,48 |
| 34 4-CH ₃ | 4-Pyridyl | Sdp. 125°/0,02 | C ₁₆ H ₁₇ NO | 80,30 | 7,16 | | 80,61 | 7,17 | |
| 37 4-OCH ₃ | 4-Pyridyl | Sdp. 144–147°/0,06 | C ₁₆ H ₁₇ NO ₂ | 75,27 | 6,71 | | 75,39 | 6,72 | |
| | | | | | | Cl | | | Cl |
| 40 3-Cl | 4-Pyridyl | Sdp. 165°/0,08 | C ₁₅ H ₁₄ ClNO | 69,36 | 5,43 | 13,65 | 69,81 | 5,49 | 13,47 |

²⁾ Die Untersuchungen wurden in unserer biologischen Abteilung von Prof. W. PETERS und Dr. P. SUTER durchgeführt.

Tabelle 2. *Phenyl-piperidyl-oxolane*

| R | Verknüpfung des Piperidinringes | Base: B, bzw. Hydrochlorid: HCl | Sdp./Torr bzw. Smp. | Bruttoformel | Ber. C | H | N od. Cl | Gef. C | H | N od. Cl |
|----|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|--|----------------|--------------|------------------------------|----------------|--------------|------------------------------|
| 20 | H | 4-Piperidyl B HCl | Sdp. 120–122°/0,03 Smp. 174–176° | C ₁₅ H ₂₁ NO C ₁₅ H ₂₂ ClNO | 77,88 67,28 | 9,15 8,28 | N 6,05 Cl 13,24 | 77,25 66,69 | 9,15 8,25 | N 6,26 Cl 13,46 |
| 23 | H | 2-Piperidyl B HCl | Sdp. 88–91°/0,01 Smp. 240–245° | C ₁₅ H ₂₁ NO C ₁₅ H ₂₂ ClNO | 77,88 | 9,15 | N 6,05 N 5,23 Cl 13,24 | 77,90 | 9,29 | N 6,23 N 5,35 Cl 13,31 |
| 26 | H | 3-Piperidyl B | Sdp. 98°/0,01 | C ₁₅ H ₂₁ NO | 77,88 | 9,15 | | 77,43 | 9,24 | |
| 21 | 4-Cl | 4-Piperidyl B HCl | Sdp. 134–135°/0,02 Smp. 240–242° | C ₁₅ H ₂₀ ClNO C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO | 67,79 59,61 | 7,59 7,00 | Cl 13,34 Cl 23,46 | 67,55 59,75 | 7,68 7,06 | Cl 13,50 Cl 23,23 |
| 32 | 4-Cl | 2-Piperidyl B HCl | Sdp. 117–118°/0,01 Smp. 282–285° | C ₁₅ H ₂₀ ClNO C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO | 67,79 59,61 | 7,59 7,00 | Cl 23,46 | 68,03 59,82 | 7,44 7,05 | Cl 23,47 |
| 35 | 4-CH ₃ | 4-Piperidyl B HCl | Sdp. 122°/0,03 Smp. 218–221° | C ₁₆ H ₂₃ NO C ₁₆ H ₂₄ ClNO | 78,32 68,19 | 9,45 8,58 | | 78,05 68,16 | 9,23 8,57 | |
| 38 | 4-OCH ₃ | 4-Piperidyl B HCl | Sdp. 148–153°/0,08 Smp. 195–200° | C ₁₆ H ₂₃ NO ₂ C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₂ | 73,53 64,53 | 8,87 8,12 | N 5,36 | 73,20 64,76 | 8,83 8,14 | N 5,37 |
| 41 | 3-Cl | 4-Piperidyl B HCl | Sdp. 135–139°/0,04 Smp. 224–227° | C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO | 59,61 | 7,00 | Cl 23,46 | 60,04 | 7,00 | Cl 23,13 |

Tabelle 3. *Phenyl-pyridyl-3-dimethylamino-1-propyl-carbinole*


| R | Verknüpfung des Pyridinringes | Base: B bzw. Hydrochlorid: HCl | Smp. | Bruttoformel | Ber. C | H | N od. Cl | Gef. C | H | N od. Cl |
|----|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--|----------------|--------------|--------------------|---------------|-------------|--------------------|
| 29 | H | HCl | 156-158° | $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ | 66,55 | 7,56 | N 9,13 | 66,20 | 7,71 | N 9,02 |
| 24 | H | B HCl | (100-109° 158-162° | $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ | 66,55 | 7,56 | | 66,25 | 7,55 | |
| 27 | H | B HCl | 77-79° 171-173° | $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ | 66,55 | 7,56 | Cl 11,55 | 65,90 | 7,61 | Cl 11,48 |
| 30 | 4-Cl | HCl | (183-188° | $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ | | | N 8,21 Cl 20,78 | | | N 8,04 Cl 20,56 |
| 33 | 4-Cl | B B | 82° 80-86 | $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$ | 66,99 | 6,94 | N 9,19 | 66,63 | 7,10 | N 8,84 |
| 36 | 4-CH ₃ | HCl | (180-186° | $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ | 59,83 | 6,50 | | 59,53 | 6,36 | |
| 39 | 4-OCH ₃ | B HCl | 95° 161-163° | $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ | 76,02 67,38 | 8,51 7,85 | N 9,85 Cl 11,05 | 76,1 67,09 | 8,5 7,94 | N 9,7 Cl 10,76 |
| 42 | 3-Cl | B | 127-131° | $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ | 71,97 | 8,05 | N 9,33 | 71,80 | 8,05 | N 9,29 |
| | | B | Öl | $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$ | 66,99 | 6,94 | | 66,92 | 6,92 | |

Experimenteller Teil³⁾

Spiro[dibenzo[a,d]cycloheptadien-5,2'-oxolan] (**5**). 29,54 g (0,1 Mol) 5-Hydroxy-5-(3-dimethylaminopropyl)-dibenzo[a,d]cycloheptadien werden in 100 ml Xylol mit 5,8 g Natriumhydrid (50-proz. in Paraffin; 0,12 Mol) 3 Std. bei 160° gerührt. Man kühlt auf Raumtemperatur, lässt eine Lösung von 15,07 g *n*-Butylbromid in 60 ml Xylol zutropfen und erhitzt 3 Std. im Bad von 160°. Man zersetzt mit Wasser, verdünnt mit Äther und schüttelt mit 2N Salzsäure, dann mit 2N Natronlauge und schliesslich mit Wasser aus. Der Rückstand des Xylol-Äther-Gemisches wird destilliert, Sdp. 155–156°/0,01 Torr. 5,5 g Natriumamid anstelle von NaH gab dieselbe Verbindung. NMR.-Spektrum (in CDCl₃, Signale: in ppm): 7,05–7,9 (*m*, 8 aromat. H); 4,2 (*t*, OCH₂); 2,65–3,85 (A₂B₂S_p, $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$); 2,55 (*t*, $\overline{\text{C}}\text{H}_2$); 1,89 (*m*, —CH_2). Massenspektrum: Mol.-Gew. 250.

C₁₈H₁₈O (250,32) Ber. C 86,36 H 7,25 O 6,39% Gef. C 86,22 H 7,68 O 6,72%

2-Phenyl-2-(4-pyridyl)-oxolan (**19**), als typisches Beispiel der Herstellung der Phenyl-pyridyl-oxolane (Tabelle 1): Eine Lösung von 54,0 g (0,2 Mol) 4-Dimethylamino-1-phenyl-1-(4-pyridyl)-1-butanol **29** in 200 ml abs. Xylol wird mit 11 g Natriumamid (pulv.) versetzt und 3 Std. im Ölbad von 160° unter Rühren gekocht. Man kühlt auf 25° und tropft 30,5 g (0,21 Mol) Methyljodid (oder 0,21 Mol Butylbromid) in 100 ml Xylol zu. Durch schwaches Kühlen wird die Temperatur bei 30–35° gehalten. Dann erhitzt man weitere 3 Std. im Bad von 160°. Unter Kühlen werden zur erhaltenen Lösung 50 ml Wasser getropft. Man bringt mit genügend Äther in einen Scheidetrichter, zieht 2mal mit Wasser, dann mit 2 × 50 ml 2N Essigsäure das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial aus und schliesslich mit total 250 ml 2N HCl das gesuchte Oxolan **19**. Man versetzt die salzsauren Auszüge mit 100 ml 10N Natronlauge, nimmt das abgeschiedene Oxolan **19** in Äther auf und wäscht diesen mit Wasser. Das Oxolan wird destilliert (vgl. Tabelle). Ausbeute 49–72%.

4-Dimethylamino-1-phenyl-1-(4-pyridyl)-1-butanol (**29**) als Beispiel für die Darstellung der 3-Dimethylaminopropyl-carbinole der Tabelle 3: 7,2 g Magnesium (aktiviert mit Jod) in 20 ml Tetrahydrofuran werden mit 1 ml Äthylbromid versetzt. Sobald die GRIGNARD-Reaktion in Gang gebracht ist, tropft man inert 15 Min. 36,6 g (0,3 Mol) γ -Dimethylaminopropylhydrochlorid in 50 ml Tetrahydrofuran so zu, dass die Lösung dauernd im Sieden bleibt, und erwärmt dann 3 Std. im Ölbad von 90° (rühren). Man tropft nun ohne äusseres Erwärmen 45,8 g (0,25 Mol) 4-Benzoylpyridin in 125 ml Tetrahydrofuran so rasch zu, dass die Reaktionsflüssigkeit dauernd siedet. Man rührt noch 8 Std. im Bad von 90°, giesst die erkaltete Lösung auf 60 g NH₄Cl in 500 ml H₂O, nimmt das abgeschiedene Öl in Äther auf, zieht 2mal mit Wasser aus und dann mit 2N Essigsäure (total 300 ml) aus. Der Essigsäureauszug wird mit 100 ml 10N Natronlauge versetzt, das abgeschiedene Carbinol in Äther aufgenommen und dieser mit Wasser gewaschen. Man erhält ca. 56 g Carbinolbase, die direkt auf **19** weiterverarbeitet wird. Mono-hydrochlorid von **29**, hergestellt in Essigester mit 1 Moläqu. alkoholischer 2,4N Salzsäure, Smp. 156–158°.

4-Dimethylamino-1,1-bis-(4-methoxyphenyl)-1-butanol (**8**) wird nach der für **29** beschriebenen Methode hergestellt. Kristalle, Smp. 97°.

C₂₀H₂₇NO₃ (329,42) Ber. C 72,92 H 8,25% Gef. C 72,99 H 8,35%

Beim Versuch der Darstellung des Hydrochlorides in Aceton mit alkoholischer Salzsäure wird sofort Wasser abgespalten. Smp. 162–164°.

C₂₀H₂₆ClNO₂ (347,89) Ber. C 69,05 H 7,53 Cl 10,19% Gef. C 69,15 H 7,57 Cl 10,19%

2,2-Bis-(4-methoxyphenyl)-oxolan (**9**). Darstellung aus **8**, analog **19**. Sdp. 147°/0,01 Torr.

C₁₈H₂₀O₃ (284,34) Ber. C 76,03 H 7,09% Gef. C 76,24 H 7,03%

1-Hydroxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-tetralin (**13**). Aus 1-Tetralon durch Reaktion mit GRIGNARD-Verbindung, analog **29**. Sdp. 127°/0,02 Torr.

C₁₅H₂₃NO (233,34) Ber. C 77,20 H 9,94% Gef. C 76,90 H 9,99%

1,2,3,4-Tetrahydro-spiro[naphthalin-1,2'-oxolan] (**14**) aus **13** nach Verfahren für **5**. Sdp. 149–150°/12 Torr. NMR.-Spektrum (in CDCl₃, Signale in δ = ppm): 7,0–7,5 (4 aromat. H); 4,05 (*m*, —O—CH_2); 2,75 (*t*, Phenyl-CH₂-); 1,75–2,20 (8 aliph. H).

C₁₃H₁₆O (188,26) Ber. C 82,93 H 8,57% Gef. C 82,63 H 8,50%

³⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert.

4-Hydroxy-4-(3-dimethylaminopropyl)-1-benzyl-piperidin (16). Aus 1-Benzyl-piperidon-(4) wie für **29** beschrieben. Es entstanden dabei mehrere Produkte, von denen **16** am besten über das Hydrochlorid erhalten wird, während dimolekulare Substanzen (die hier nicht beschrieben werden) aus den Hydrochlorid-Mutterlaugen durch Chromatographie erhältlich sind. Wurde das rohe Dimethylaminopropylcarbinol in Aceton mit alkohol. Salzsäure versetzt, so kristallisierte zunächst ein *Dihydrochlorid* vom Smp. 234–236° mit 1 Mol. Kristallwasser, das ein Salz der Verbindung **16** ist.

$C_{17}H_{30}Cl_2N_2O$, H_2O (367,37) Ber. C 55,58 H 8,78 Cl 19,30% Gef. C 55,80 H 8,26 Cl 19,37%

8-Benzyl-1-oxa-8-aza-spiro[4,5]decan (17). Aus **16** analog **5** hergestellt. 2 mal destilliert: Sdp. 119–122°/0,07 Torr.

12,5 g dest. Base **17**, in 50 ml Essigester, mit 32 ml 2,6N alkohol. Salzsäure versetzt, gibt 1,75 g eines Hydrochlorides vom Smp. 239–241°, das mit dem Dihydrochlorid von **16** identisch war. Die Mutterlauge wurde zur Trockne verdampft, der Rückstand in 20 ml Aceton gelöst und mit 20 ml Äther versetzt. Es trat allmähliche Kristallisation des *Hydrochlorids* von **17** ein, Smp. 177–182°.

$C_{15}H_{22}ClNO$ (267,80) Ber. C 67,28 H 8,28 Cl 13,24% Gef. C 67,08 H 8,27 Cl 13,34%

Phenyl-piperidyl-oxolane (Tabelle 2), durch Hydrierung des Pyridinringes der Oxolane aus Tabelle 1: 0,1 Mol Pyridinverbindung wurde in 200 ml Eisessig in Gegenwart von 0,5 g Platinoxid bei 50° aushydriert (H_2 -Aufnahme ca. 0,3 Mol = 6,7 l). Man dampfte im Vakuum ein, setzte die Base durch Zugabe von 10N NaOH frei, nahm sie in Äther auf und dampfte den Ätherextrakt im Vakuum ein. Der Rückstand wurde destilliert (vgl. Tabelle 2) und das Destillat in Essigester in ein Salz, meist als Hydrochlorid übergeführt.

Spaltung eines rac. Oxolans in seine Antipoden: (+)- und (-)-2-(p-Chlorphenyl)-2-(4-piperidyl)-oxolan (Drehungen in Chloroform oder CH_3OH mit $c = 2$ bestimmt). Eine Lösung von 53,16 g (0,2 Mol) 2-(p-Chlorphenyl)-2-(4-piperidyl)-tetrahydrofuran (**28**) in 200 ml absolutem Äthanol wird mit einer Lösung von 30 g (0,2 Mol) D-Weinsäure in 200 ml absolutem Äthanol versetzt. Das fast quantitativ kristallisierende Tartrat wird zweimal aus je 1 l Äthanol und 200 ml Wasser und einmal aus 900 ml Äthanol und 220 ml Wasser umkristallisiert. Das dritte Kristallat liefert durch Schütteln mit 2N Natronlauge und Äther eine Base mit $[\alpha]_D = +4^\circ \pm 0,5^\circ$. Die Lösung von 18,35 g dieser Base in 75 ml Äthanol wird zu einer Lösung von 10,35 g D-Weinsäure in 75 ml Äthanol und 75 ml Wasser gegeben. Das erhaltene Tartrat wird erneut aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Die wieder freigesetzte Base ($[\alpha]_D (CHCl_3) = +10^\circ \pm 0,5^\circ$) ergibt nach erneuter Überführung ins D-Tartrat und Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser ein optisch reines Tartrat vom Smp. 241–245°. Man erhält daraus mit Natronlauge das (+)-2-(p-Chlorphenyl)-2-(4-piperidyl)-tetrahydrofuran, $[\alpha]_D (CHCl_3) = +15^\circ \pm 0,5^\circ$. Durch Lösen dieser Base in Essigester und Versetzen mit äthanolischer Salzsäure erhält man das (+)-2-(p-Chlorphenyl)-2-(4-piperidyl)-tetrahydrofuran-hydrochlorid, $[\alpha]_D (CH_3OH) = +15^\circ \pm 0,5^\circ$, Smp. 254–257°. Base und Hydrochlorid besitzen also die gleiche spezifische Drehung.

Aus den vereinigten Mutterlaugen der 1. bis 3. Kristallisation wird eine linksdrehende Base isoliert ($[\alpha]_D (CHCl_3) = -4^\circ \pm 0,5^\circ$). Diese Base wird in Äthanol gelöst und mit D-Weinsäure im gleichen Volumen Äthanol-Wasser 1:1 versetzt. Nachdem ungefähr $\frac{1}{4}$ der berechneten Menge auskristallisiert ist, wird abgesaugt und die Mutterlauge zur Trockne verdampft. Mit dem Rückstand wird dieses Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser 2:1 unter Eliminierung des ersten Viertels des kristallisierenden Tartrats noch zweimal wiederholt. Aus dem letzten Eindampfrückstand erhält man mit NaOH reines (-)-2-(p-Chlorphenyl)-2-(4-piperidyl)-tetrahydrofuran, $[\alpha]_D (CHCl_3) = -15^\circ \pm 0,5^\circ$. Das aus dieser Base hergestellte Hydrochlorid hat den Smp. 255–257° und das $[\alpha]_D (CH_3OH) = -16^\circ \pm 0,5^\circ$.

Die *Phenylpyridylketone* wurden, soweit sie nicht käuflich waren, nach folgender Methode hergestellt:

p-Tolyl-(4-pyridyl)-keton. Zu einer GRIGNARD-Lösung aus 7,2 g Magnesium (0,3 Mol) und 51,3 g (0,3 Mol) p-Bromtoluol in Tetrahydrofuran wurden 26,02 g (0,25 Mol) 4-Cyanpyridin in Tetrahydrofuran getropft. Das Gemisch wurde 8 Std. unter Rückfluss gerührt, auf 60 g Ammoniumchlorid in 500 ml Wasser gegossen und ausgeäthert. Man zog den Äther mit 2N Salzsäure aus

(300 ml), setzte aus dem Salzsäureauszug mit 150 ml 10 N NaOH die Base frei, nahm sie in Äther auf und destillierte sie: 39 g, Sdp. 108°/0,01 Torr, kristallisierend, Smp. 93°.

$C_{13}H_{11}NO$ (197,23) Ber. C 79,16 H 5,62% Gef. C 79,17 H 5,54%

(4-Methoxyphenyl)-(4-pyridyl)-keton aus 4-Bromanisol, Smp. 118–122° (aus Essigester).

$C_{13}H_{11}NO_2$ (213,23) Ber. C 73,22 H 5,20% Gef. C 73,47 H 5,15%

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung, Leiter Dr. PADOWETZ, ausgeführt, wofür wir ihm herzlich danken, ebenso wie den Herren Dr. STUBER und Dr. FUHRER für die Aufnahme der NMR.-Spektren und Dr. ZÜRCHER für die Aufnahme der IR.-Spektren. Herrn J. LAMPERT danke ich für die technische Assistenz.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 2. Mitteilung: A. MARXER, Helv. 49, 572 (1966).
- [2] A. MARXER, Helv. 24, 209^F (1941).
- [3] ST. O. WINTHROP, M. A. DAVIS, G. S. MYERS, J. G. GAVIN, R. THOMAS & R. BARBER, J. org. Chemistry 27, 230 (1963).
- [4] J. M. McMANUS, J. W. MCFARLAND, C. F. GERBER, W. M. McLAMORE & G. D. LAUBACH, J. med. Chemistry 8, 766 (1965).

26. Die Kristallstruktur eines polynuclearen Silber-Platin-Mercaptophosphin-Komplexes

von P. Strickler

Zürich, Laboratorium für Anorganische Chemie der Eidg. Techn. Hochschule

(25. XI. 68)

Summary. Crystals of $Pt(S-CH_2-CH_2-P(C_2H_5)_2)_2 \cdot AgNO_3$ are orthorhombic, $a = 14.814$, $b = 10.926$, $c = 12.298$ Å, space group $Pbcn$, $Z = 4$. The structure has been solved by FOURIER methods and refined by full-matrix least-squares analysis of three dimensional intensity data, measured on the HILGER & WATTS computer-controlled 4-circle diffractometer. The structure consists of infinite chains running along the c -axis; each silver atom is coordinated almost linearly to two sulphur atoms belonging to the square-planar coordination spheres of two different platinum atoms.

In unserem Laboratorium sind seit Jahren Arbeiten über die Metallkomplexe von Mercaptophosphinen im Gange. Besonders eingehend wurde das Diäthyl- β -mercaptoäthylphosphin $(C_2H_5)_2P-CH_2-CH_2-SH$, (HMP), studiert, welches allgemein mit d^8 -Kationen diamagnetisch-planare 1:2-Komplexe liefert, denen auf Grund der Dipolmomente *trans*-Struktur zukommt. Interesse verdient die ausgeprägte Nucleophilie der Schwefelatome dieser Komplexe, welche sich protonieren, alkylieren und metallisieren lassen. Der Umsatz mit Metallsalzen führt zu polynuclearen Komplexen, in welchen die planaren Bausteine $M(MP)_2$ als Liganden auftreten. Der Platin(II)-Komplex addiert z.B. Silber-Ionen, und sein Zusatz zu einer Silbernitratlösung hat zur Folge, dass die Konzentration der Silber-Ionen etwa so stark absinkt wie bei Zusatz einer entsprechenden Menge von Chlorid, ohne aber einen Niederschlag zu erzeugen. Bei der potentiometrischen Titration des Platinkomplexes mit Silbernitrat zeigt die Silberelektrode beim Äquivalenzpunkt einen scharfen Potentialsprung. Die Analyse der Titrationskurve zeigt, dass bei der Reaktion nicht einfach das Kation