

KARL WINTERFELD, KLAUS KÜLLMAR und WILHELM GÖBEL

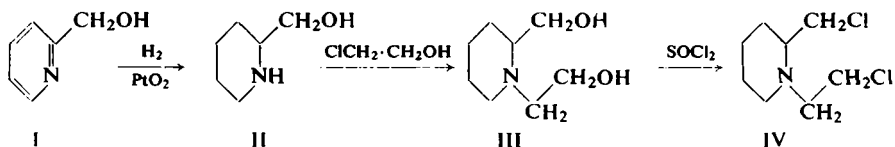
Zur Kenntnis des 1-[β -Chlor-äthyl]-2-chlormethyl-piperidins

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 26. Februar 1959)

Durch Umsetzung von 1-[β -Chlor-äthyl]-2-chlormethyl-piperidin mit primären aliphatischen und aromatischen Aminen konnte eine Reihe von *N*-substituierten Derivaten des 2-Aza-chinolizidins dargestellt werden.

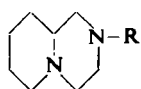
Die Darstellung des zuerst von KL. KÜLLMAR¹⁾ beschriebenen 1-[β -Chlor-äthyl]-2-chlormethyl-piperidins (IV) ging von 2-Hydroxymethyl-pyridin (I) aus, dessen Hydrierungsprodukt II mit Äthylenchlorhydrin in 80-proz. Ausbeute zum Carbinol III umgesetzt und anschließend mit Thionylchlorid in 70-proz. Ausbeute in IV übergeführt wurde (Ausb. bez. auf I 55% d. Th.):



IV, ein farbloses Öl, ist in reinem Zustande längere Zeit haltbar (nach 5 monatiger Lagerung bei -5° betrug der Ausbeuteverlust bei der Destillation nur 2,4%).

In seinem pharmakologischen Verhalten ähnelt IV dem Stickstofflost und ruft auf der Haut starke, nur sehr langsam verheilende Verätzungen hervor. IV ist unter niedrigem Druck (Sdp._{0,1} 65°) destillierbar, dagegen tritt im Wasserstrahlvakuum (Sdp.₁₃ $123-124^\circ$) schon merkliche Zersetzung ein.

Die Reaktionsbereitschaft von IV gegenüber primären aliphatischen und aromatischen Aminen ermöglichte unter Ringschluß die Darstellung einer Reihe von *N*-substituierten Derivaten des 2-Aza-chinolizidins (V), während die Stammverbindung V



V: R = H
 VI: R = CH₃
 VII: R = C₂H₅
 VIII: R = CH₂·CO₂C₂H₅

IX: R = CH₂·CO₂H
 X: R = C₆H₅
 XI: R = C₆H₄·OCH₃(*o*)

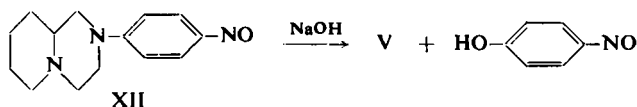
durch Einwirkung von Ammoniak auf IV erhältlich war. Die Ausbeuten lagen bei den alkylsubstituierten 2-Aza-chinolizidinen VI–IX zwischen 32 und 36%, bei den arylsubstituierten X–XI zwischen 57 und 59% d. Th.

Alle genannten 2-Aza-chinolizidine sind stark basische, Feuchtigkeit und CO₂ anziehende Flüssigkeiten von intensiv aminartigem Geruch. Sie ließen sich in wäßriger oder wäßrig-alkoholischer Lösung mit 0,1 *n* Säuren gegen Methylrot und Bromphenolblau als Indikator scharf titrieren.

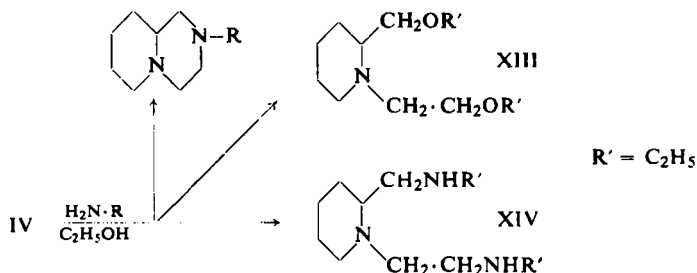
X lieferte mit diazotierter Sulfanilsäure in schwach saurem Medium einen braun-roten Farbstoff, der auf Zusatz von Alkali eine gelbe Farbe annahm. X ließ sich, in

¹⁾ Dissertat. Univ. Bonn 1957.

konz. Salzsäure gelöst, bei 0° zur *p*-Nitroverbindung XII nitrosieren, die, in bekannter Weise alkalisch gespalten, das sek. Amin V ergab, das schon auf anderem Wege dargestellt wurde²⁾.



Neben den 2-Alkyl-2-aza-chinolizidinen entstanden in wechselnder Menge Di-äthoxy- (XIII) und Diaminoverbindungen (XIV):



Zur Ermittlung optimaler Bedingungen der Ringschlußreaktion wurde IV mit Äthylamin in verschiedenen Konzentrationsverhältnissen in äthanol. Lösung bei 130° 16 Std. umgesetzt, wobei folgende Ausbeuten erzielt wurden:

Umsetzung von IV mit Äthylamin in äthanol. Lösung bei 130°

Konz.-Verhältnis von IV: Äthylamin	Ausb. an VII im Destillat (% d. Th.)	Ausb. an XIII bzw. XIV (% d. Th.)
0.5:1.0	32.6	12 (XIV)
0.5:0.5	25.6	21.8 (XIII)
2.0:2.2	36.2	20.0 (XIII)
1.0:1.6	32.6	12.7 (XIII)

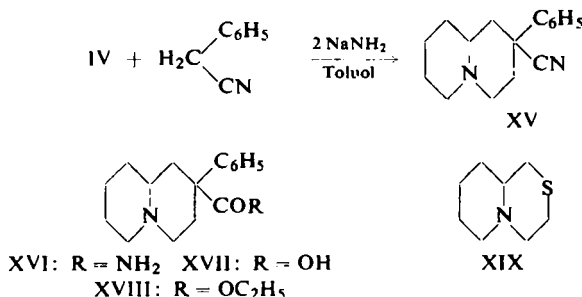
Daraus folgt, daß ein geringer Überschuß an Äthylamin die Ringschlußreaktion begünstigt, während gleiche Teile der Ausgangsstoffe zur Bildung von XIII und ein größerer Überschuß an Äthylamin zu dem ringoffenen Diamin XIV führen. Die Umsetzung in Benzol als Lösungsmittel im Mol.-Verhältnis 1.3:1.4 führte zu sehr reinem VII, allerdings nur in 17-proz. Ausb.

Der Einfluß der Temperatur auf die Ausbeute wurde mit Anilin als Reaktionspartner untersucht. Bei 140° betrug die Ausbeute an X 58% d. Th.; wenn die Komponenten bei Raumtemperatur und anschließend bei 90° aufeinander einwirkten, nur 18% d. Th. Auch die Basizität der Amine scheint für den Reaktionsablauf von Bedeutung zu sein. So lieferten die Arylamine eine fast doppelt so hohe Ausbeute an Ringverbindung als die aliphatischen Amine und nur einen minimalen Anteil an

²⁾ K. WINTERFELD und G. GIERENZ, Chem. Ber. 92, 240 [1959].

Diäthoxyverbindung, im Gegensatz zu den Alkylaminen, bei denen dieser Anteil zwischen 10 und 20% lag.

Zur Feststellung der Reaktionsbereitschaft gegenüber CH-aciden Verbindungen setzten wir in Anlehnung an O. EISLEB³⁾ IV mit Benzylcyanid in Gegenwart von Natriumamid um. In 41-proz. Ausb. (bez. auf IV) entstand 2-Phenyl-2-cyan-chinolizidin (XV). Saure Verseifung von XV führte zur Chinolizidincarbonsäure XVII, alkalische zum Säureamid XVI.



Die sehr hygroskopischen Hydrochloride des Amids XVI und der Carbonsäure XVII blähten sich beim Erhitzen auf 95° stark auf, um erst bei viel höheren Temperaturen vollkommen zu schmelzen. I. Vak. bei 140° getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert, verloren sie diese Eigenschaft und besaßen dann scharfe Schmelzpunkte.

IV reagierte mit einer wäßrigen Natriumsulfidlösung nach kurzem Erwärmen heftig. Das Reaktionsprodukt, ein farbloses, stark basisches Öl, stimmte im Aussehen, Siedepunkt und den *R_F*-Werten vollkommen mit dem schon früher von M. RINK und H. G. LIEM⁴⁾ auf anderem Wege dargestellten 2-Thia-chinolizidin (XIX) überein.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Hydroxymethyl-piperidin (II)

Hydrochlorid: 5 g 2-Hydroxymethyl-piperidin (II)⁵⁾ wurden in 10 ccm Äthanol im Eisbad unter Feuchtigkeitsausschluß mit trockenem Chlorwasserstoff neutralisiert. Schmp. 128 bis 131° (aus Äthanol/Äther). Ausb. 5.3 g (81 % d. Th.).

Pikrat: Schmp. 136–139° (aus Methanol) (Lit.⁵⁾: 134–135.5°; 128–129.5°).

1-[β-Chlor-äthyl]-2-chlormethyl-piperidin (IV): 93 g II wurden unter Rühren mit 90 ccm (108 g = 1.35 Mol) Äthylenchlorhydrin 4 Stdn. im Ölbad auf 130–140° erwärmt (Badtemperatur 160°). Das dunkel gefärbte Reaktionsgemisch wurde sofort in 180 ccm Chloroform gelöst und im Laufe von 1½ Stdn. tropfenweise mit einer Mischung von 240 ccm (390 g = 3.3 Mol) SOCl₂ in 180 ccm Chloroform versetzt. Man erhitze noch eine Stde. im siedenden Wasserbad und zog die flüchtigen Bestandteile i. Vak. ab. Der Rückstand wurde zur Beseitigung des überschüss. SOCl₂ mit Methanol behandelt, nach dessen Entfernung in 100 ccm

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1433 [1941]. ⁴⁾ Naturwissenschaften **44**, 559 [1957].

⁵⁾ H. ADKINS und A. A. PAVLIC, J. Amer. chem. Soc. **69**, 3040 [1947]; R. R. REMSHARV, M. ZIFF, B. BRODIE und N. KORNBLUM, ebenda **61**, 638 [1939].

Wasser gelöst, unter guter Kühlung alkalisiert und mit insgesamt 1 l Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand wurde i. Vak. destilliert und das nahezu farblose Destillat noch einmal über eine Vigreux-Kolonne fraktioniert. Sdp._{0,7} 74–75°, Ausb. 90 g (55 % d. Th.). Sdp._{0,05} 62–65°; Sdp.₁₃ 123–124° (teilw. Zers.).

Farbloses Öl, das sich langsam unter Gelbfärbung zersetzt, gut löslich in allen organ. Lösungsmitteln, wenig in Wasser. Auf der Haut ruft IV unter Blasenbildung starke Verätzungen hervor.

Pikrat: Mit gesätt. äthanol. Pikrinsäurelösung. Schmp. 92–95°.

1-[β -Äthoxy-äthyl]-2-äthoxymethyl-piperidin (XIII): 19.7 g (0.1 Mol) IV blieben mit 1.9 g (0.112 Mol) Ammoniak in 100 ccm absol. Äthanol im Einschlußrohr bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Anschließend wurde noch 20 Stdn. auf 100° erhitzt. Das undurchsichtige, dunkel gefärbte Reaktionsprodukt wurde aufgearbeitet, wie bei V angegeben. XIII ging als farbloses, leicht bewegliches Öl bei Sdp.₁₁ 126° über.

Die Prüfung auf sek. Amine nach F. FEIGL⁶⁾ verlief negativ.

C₁₂H₂₅NO₂ (215.3) Ber. N 6.51 O 14.86 Gef. N 6.89 O 14.76

2-Methyl-2-aza-chinolizidin (VI): Im Einschlußrohr wurden 16.7 g (85 mMol) IV mit 4.5 g (145 mMol) Methylamin in 100 ccm absol. Äthanol innerhalb von 60 Min. auf 95° gebracht, 19 Stdn. dabei gehalten und zuletzt 4 Stdn. auf 125° erhitzt. Das durchscheinend dunkelrote Reaktionsgemisch befreite man i. Vak. vom Alkohol, löste den Rückstand in 50 ccm Wasser, alkalisierte mit 30-proz. Natronlauge und ätherte aus. Der Ätherrückstand lieferte, bei 11 Torr fraktioniert, 4.7 g (36.1 % d. Th.) VI als farbloses, stark basisch reagierendes Öl vom Sdp.₁₁ 82–83°.

C₉H₁₈N₂ (154.3) Ber. N 18.16 Gef. N 17.91

Dihydrochlorid: Mit äthanol. Salzsäure als stark hygroskop. Salz vom Schmp. 245–246° (Zers.) (aus Äthanol).

C₉H₁₈N₂·2HCl (227.2) Ber. C 47.58 H 8.87 Gef. C 46.48 H 8.78

Dipikrat: Durch Versetzen einer heißen äthanol. Lösung von VI mit äthanol. Pikrinsäurelösung bis zur sauren Reaktion. Schmp. 275–276° (Zers.).

2-Äthyl-2-aza-chinolizidin (VII): 10.0 g (51 mMol) IV wurden mit 4.6 g (102 mMol) Äthylamin und 80 g absol. Äthanol im Einschlußrohr 16 Stdn. auf 125–130° erhitzt. Die dunkelrote Lösung wurde aufgearbeitet, wie bei VI angegeben. VII ging als farbloses, stark basisches, hygroskopisches Öl von intensiv aminartigem Geruch bei 95–97°/11 Torr über. Der FEIGL⁶⁾-Test auf sek. Amine war negativ. Ausb. 2.8 g (32.6 % d. Th.).

C₁₀H₂₀N₂ (168.3) Ber. N 16.65 Gef. N 16.42

Dihydrochlorid: Mit äthanol. Salzsäure. Schmp. 270–273° (Zers.) (aus Äthanol).

C₁₀H₂₀N₂·2HCl (241.1) Ber. C 49.81 H 9.19 Gef. C 48.74 H 9.09

Dipikrat: Durch Versetzen einer heißen äthanol. Lösung von VII mit gesätt. äthanol. Pikrinsäurelösung. Schmp. 264–267° (Zers.).

2-Aza-chinolizidyl-(2)-essigsäure-äthylester (VIII): 13.5 g (69 mMol) IV und 7 g (68 mMol) Glycin-äthylester (Sdp.₁₈ 56–58°) wurden im Einschlußrohr in 100 ccm absol. Äthanol 20 Stdn. auf 100° erhitzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst und unter starkem Rühren mit einem Brei aus 35 g (0.254 Mol) K₂CO₃ und 20 ccm Wasser versetzt. Die Chloroformlösung wurde

⁶⁾ R. FRESENIUS und H. SCHNELLENBACH, Z. analyt. Chem. 115, 437 [1939], dort S. 449 (bearbeitet von V. ANGER).

dekantiert, getrocknet und der Rückstand nach Abdampfen des Lösungsmittels fraktioniert. *VIII* ging als farbloses, stark basisches, dickflüssiges, sehr hygroskopisches Öl von esterartigem Geruch bei 90–91°/0.01 Torr über.

$C_{12}H_{22}N_2O_2$ (226.4) Ber. N 12.38 O 14.14 Gef. N 12.06 O 14.22

Dipikrat: Durch Versetzen einer äthanol. Lösung von *VIII* mit gesätt. äthanol. Pikrinsäurelösung. Schmp. 195° (Zers.).

2-Aza-chinolizidyl-(2)-essigsäure (IX): 1.1 g (5 mMol) *VIII* wurden unter Rückfluß einige Stdn. mit konz. Ammoniak verseift. Das Wasser wurde abdestilliert, der Rest azeotrop mit einem Äthanol/Benzol-Gemisch. Der glasige, braune Rückstand wurde in wenig absol. Äthanol gelöst, mit A-Kohle aufgekocht und filtriert. Aus dem Filtrat kristallisierten auf Zusatz von wenig absol. Äther im Eisschrank 0.85 g (85 % d. Th.) *IX* aus. Sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther. Schmp. 180° (Zers.) (aus Äthanol/Äther).

$C_{10}H_{18}N_2O_2$ (198.3) Ber. N 14.13 O 16.14 Gef. N 13.98 O 16.46

Dipikrat: Aus der äthanol. Lösung von *IX* mit gesätt. äthanol. Pikrinsäurelösung. Schmp. 215–216° (Zers.).

2-Phenyl-2-aza-chinolizidin (X): 11.3 g (124 mMol) frisch dest. *Anilin* wurden mit 20.0 g (102 mMol) *IV* und 50 g absol. Äthanol im Einschlußrohr 16 Stdn. auf 140° erhitzt. Der aus der dunkelroten, durchscheinenden Lösung nach Abdampfen des Alkohols resultierende Rückstand wurde in 80 ccm warmem Wasser gelöst.

Zur Trennung nach O. HINSBERG⁷⁾ wurde die kalte, wäbr. Lösung mit 230 g 12-proz. Kalilauge (400 mMol) und unter Schütteln und anfänglicher Kühlung tropfenweise mit 13 ccm = 18 g (102 mMol) Benzolsulfochlorid versetzt. Man erhitze unter wiederholtem Schütteln noch 30 Min. im siedenden Wasserbad, schüttelte nach dem Abkühlen mit Äther aus und destillierte den dickflüssigen Ätherrückstand. *X* bildet ein farbloses, dickflüssiges, basisches Öl vom Sdp._{0,02} 113–114°; wenig löslich in Wasser, gut löslich in organ. Lösungsmitteln. Der FEIGL⁶⁾-Test auf sek. Amine war negativ. Ausb. 12.6 g (57 % d. Th.).

$C_{14}H_{20}N_2$ (216.3) Ber. C 77.72 H 9.32 N (Gesamt) 12.95 N (tert. aliphat.) 6.47
Gef. C 77.92 H 9.75 N 12.96 N 6.36^{*)}

^{*)} Titriert mit 0.1 *n* HCl, Indikator Bromphenolblau.

Dihydrochlorid: Eine äthanol. Lösung von *X* wurde mit äthanol. Salzsäure neutralisiert und vollständig eingedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Äther. Schmp. 209–210° (aus Äthanol/Äther).

Dipikrat: Eine heiße äthanol. Lösung von *X* wurde bis zur sauren Reaktion unter gutem Rühren tropfenweise mit konz. äthanol. Pikrinsäurelösung versetzt. Schmp. 179–181° (aus Methanol).

Kupplungsversuch von X mit diazotierter Sulfanilsäure: Eine Lösung von diazobenzol-sulfonsaurem Natrium wurde zu einer Lösung von 2.2 g (10 mMol) *X* in 10 ccm *n* HCl gegeben. Sofort fiel ein dunkelbraunroter Farbstoff aus.

2-[4-Nitroso-phenyl]-2-aza-chinolizidin (XII): 6.5 g (30 mMol) *X* wurden in 40 ccm 5 *n* HCl unter Rühren auf 0° gekühlt und mit 30 g Eis versetzt, wobei die Temperatur auf –8° fiel. Nun ließ man langsam eine kalte Lösung von 2.1 g (30.4 mMol) *Natriumnitrit* in 10 ccm Wasser zutropfen, rührte noch 1/2 Stde. und ließ dann stehen. Eine Probe der sauren Lösung wurde langsam mit festem K_2CO_3 versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung hinterließ *XII* als grünes, dickflüssiges, basisches Öl, das nicht kristallisierte.

⁷⁾ O. HINSBERG und J. KESSLER, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 2962 [1890]; 38, 906 [1905].

Dipikrat: Mit Äthanol. Pikrinsäurelösung erhielt man ein gelbbraunes Pikrat vom Schmp. 124° (Zers.).

2-Aza-chinolizidin (V): Die salzsaure Lösung von XII wurde unter Rühren tropfenweise in 120 g 16-proz. Natronlauge von 100° eingetragen. Die jeweils auftretende Grünfärbung verschwand sofort wieder. Die klare und tief dunkle Reaktionslösung wurde mehrmals mit insgesamt 300 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ging V bei 86–87°/11 Torr als farbloses, stark basisches Öl mit aminartigem Geruch über, das sehr hygroskopisch war und CO₂ anzog. Die Reaktion auf sek. Amine nach FEIGL⁶⁾ verlief positiv. Ausb. 2.1 g (50 % d. Th.).

$C_8H_{16}N_2$ (140.2) Ber. N 19.98 Gef. N 19.83, 19.73*)

*) Titriert mit 0.1 N HCl, Indikator Bromphenolblau.

Dihydrochlorid: Durch Versetzen mit überschüss. Äthanol. Salzsäure. Schmp. 210–212° (aus Äthanol/Äther und dann aus Äthanol).

$C_8H_{16}N_2 \cdot 2HCl$ (213.2) Ber. Cl 33.27 N 13.14 Gef. Cl 32.41 N 12.89

Dipikrat: Eine heiße Äthanol. Lösung von V wurde tropfenweise unter gutem Rühren mit gesätt. Äthanol. Pikrinsäurelösung versetzt. Schmp. ab 240° (Zers.).

2-[2-Methoxy-phenyl]-2-aza-chinolizidin (XI): 10.0 g (51 mmol) IV wurden mit 7.0 g (57 mmol) frisch dest. *o*-Anisidin (Sdp.₁₂ 103–104°) und 20 g absol. Äthanol im Einschlußrohr 16 Stdn. auf 140° erhitzt. Die Aufarbeitung und Trennung wie bei X ergab 7.4 g (59 % d. Th.) XI als farbloses, dickflüssiges, stark basisches Öl vom Sdp._{0.04} 116–118°, das im Eisschrank krist. erstarrte. Mischbar mit allen organ. Lösungsmitteln, in Wasser wenig löslich.

$C_{15}H_{22}N_2O$ (256.4) Ber. C 73.12 H 9.00 N (Gesamt) 11.37 N (tert. aliph.) 5.69 O 6.50
Gef. C 73.06 H 9.22 N 11.02 N 5.64*) O 6.61

*) Titriert mit 0.1 N HCl, Indikator Methylrot.

Dihydrochlorid: XI ergab, mit Äthanol. Salzsäure im Überschuß versetzt und zur Trockne eingedampft, einen glasigen, harten Rückstand. Schmp. 189–191° (aus Äthanol unter Zusatz von Äther).

Diperchlorat: Eine Äther. Lösung von XI wurde mit HClO₄ neutralisiert. Das ölige Perchlorat kristallisierte beim Digerieren mit absol. Äther. Schmp. 210–212° (aus Äthanol/Äther) (über P₂O₅ und KOH i. Vak. getrocknet).

Dipikrat: Eine heiße Äthanol. Lösung von XI wurde tropfenweise unter gutem Rühren bis zur sauren Reaktion mit gesätt. Äthanol. Pikrinsäurelösung versetzt. Gelbe Kristalle vom Schmp. 184–185° (aus Methanol).

2-Phenyl-2-cyan-chinolizidin (XV): In einer Rührapparatur mit Thermometer und Rückflußkühler (abgeschlossen durch ein mit NaOH gefülltes Trockenrohr) setzte man einer Lösung von 12.0 g (0.105 Mol) Benzylcyanid (Sdp.₁₂ 106°) und 20.0 g (0.104 Mol) IV in 60 ccm absol. Toluol bei Raumtemperatur portionsweise 8.1 g (0.207 Mol) fein gepulvertes Natriumamid zu. Durch Kühlung hielt man die Temp. zwischen 30 und 40°, bis die Reaktion abgeklungen war. Dann setzte man erneut Natriumamid zu. Das Reaktionsgemisch nahm dabei nach anfänglicher Trübung eine dunkelbraune Farbe an. Nach der letzten Zugabe wurde langsam erhitzt. Bei 90° war die Reaktionsmischung ziegelrot gefärbt, bei 110° wurde sie gelb und breiartig. Dann wurde 1 Stde. zum Sieden erhitzt (Innentemperatur 126°).

Nach dem Abkühlen auf 15° wurde das hellgelbe, breiige Reaktionsgemisch mit 50 ccm Wasser und mit 80 ccm 2 N HCl durchgeschüttelt. Aus dem salzsauren Auszug wurde die mit 30-proz. Natronlauge freigesetzte Base mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ging XV bei 140–141°/0.01 Torr bzw. 148–150°/0.25 Torr

über. Ausb. 10 g (41 % d. Th., bez. auf IV). XV bildet ein blaßgelbes, sehr viskoses, basisches Öl von unangenehmem Geruch; löslich in organ. Lösungsmitteln, wenig löslich in Wasser.

$C_{16}H_{20}N_2$ (240.3) Ber. C 79.95 H 8.39 N (Gesamt) 11.66 N (Amin) 5.83
Gef. C 79.54 H 8.60 N 11.56 N 5.75 *)

*) Titriert mit 0.1 *n* HCl, Indikator Bromphenolblau.

Hydrochlorid: Eine äthanol. Lösung von XV wurde mit äthanol. Salzsäure neutralisiert und eingedampft. Der zähe Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit absol. Äther. Schmp. 245–247° (aus Äthanol).

Pikrat: Eine warme äthanol. Lösung von XV wurde mit gesätt. äthanol. Pikrinsäurelösung bis zur sauren Reaktion versetzt. Schmp. 181–183° (aus Äthanol).

2-Phenyl-chinolizidin-carbonsäure-(2)-äthylester (XVIII): 20 g (83 mMol) XV wurden unter schnellem Rühren mit einem Gemisch von 30 g konz. Schwefelsäure und 7 g Wasser versetzt und nach langsamem Anwärmen 45 Min. auf 140–146° erhitzt. Nun kühlte man auf 120° ab und ließ unter die Oberfläche des Kolbeninhaltes so lange absol. Äthanol zutropfen, bis die Innentemp. auf 103° gefallen war. Unter ständigem Zutropfen von insgesamt 100 ccm Äthanol und Außenheizung (Ölbad ca. 150°) wurde nun die Veresterung über 4 Stdn. so geführt, daß die Innentemp. zwischen 103 und 108° blieb. Darauf wurde der Alkohol weitgehend abdestilliert (Innentemp. bis 125°) und das heiße Reaktionsprodukt unter gutem Rühren auf eine Mischung von 14 ccm 50-proz. Natronlauge, 100 g Eis und 70 ccm Wasser gegossen und, gegen Phenolphthalein alkalisiert, dreimal mit insgesamt 300 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels gingen bei 120°/0.04 Torr 10 g (42 % d. Th.) XVIII als farbloses, basisches Öl, das intensiv esterartig roch, über; wenig löslich in Wasser, gut löslich in organ. Lösungsmitteln.

$C_{18}H_{25}NO_2$ (287.4) Ber. C 75.22 H 8.77 N 4.87 O 11.13
Gef. C 75.30 H 8.88 N 4.80, 4.83 *) , 4.91 *) O 10.84

*) Titriert mit 0.1 *n* HCl, Indikator Bromphenolblau.

Pikrat: Eine heiße äthanol. Lösung von XVIII wurde mit überschüss. äthanol. Pikrinsäurelösung versetzt. Schmp. 175–177° (Äthanol).

2-Phenyl-chinolizidin-carbonsäure-(2)-amid (XVI): 6.0 g (25 mMol) XV wurden mit 2 g (28 mMol) 80-proz. Kalilauge, 2 ccm Wasser und 10 ccm Methanol im Einschlußrohr im Lauf einer Stde. auf 175° erhitzt und 30 Min. auf dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen schieden sich Kristalle ab. Der Alkohol wurde i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit 2 *n* HCl genau neutralisiert. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung mit konz. Salzsäure stark angesäuert, zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit absol. Äthanol extrahiert. Die Äthanollösung hinterließ das **Hydrochlorid von XVI**, das so lange mit absol. Äther digeriert wurde, bis es krist. war. Ausb. 7.7 g (99 % d. Th.); leicht löslich in Wasser und Äthanol, unlöslich in Äther. Schmp. 295–296° (Zers.) (bei 140° i. Vak. getrocknet, aus Äthanol/Äther).

$C_{16}H_{22}N_2O \cdot HCl$ (294.8) Ber. C 65.18 H 7.86 Cl 12.02 N 9.50 O 5.43
Gef. C 65.19 H 7.95 Cl 11.66 N 9.19 O 5.74

2-Phenyl-chinolizidin-carbonsäure-(2) (XVII): 0.5 g XVIII wurden mit einem Überschuß an konz. Salzsäure langsam eingedampft. Aus dem Rückstand wurde das Wasser mit einem Äthanol/Benzol-Gemisch azeotrop abdestilliert. Das **Hydrochlorid von XVII** war sehr hygroskopisch. Schmp. 296–297° (aus Äthanol unter Zusatz von Äther).

$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ (295.8) Ber. Cl 11.99 N 4.74 O 10.81 Gef. Cl 11.40 N 5.14 O 11.12

2-Thia-chinolizidin (XIX): 19.6 g (0.1 Mol) IV wurden, in einer Rührapparatur mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Thermometer mit 30 ccm Äthanol verdünnt, allmählich mit

einer Lösung von 36 g (0.15 Mol) $Na_2S \cdot 9H_2O$ in 25 ccm Wasser versetzt und noch 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch schied sich ein farbloses, dickes, zähes Öl ab, das mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ging XIX bei 108–110°/14 Torr (Lit.⁴⁾: Sdp.₁₄ 107–108°) als hellgelbes, stark basisches Öl über.

THEODOR SEVERIN

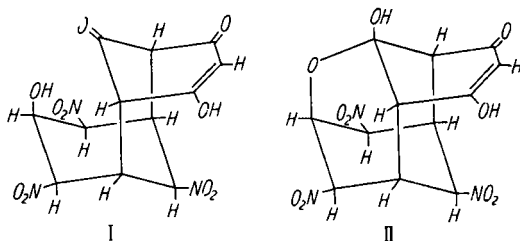
Über eine Umsetzung von 1.3.5-Trinitro-benzol mit Phloroglucin in alkalischer Lösung, II¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Universität Marburg

(Eingegangen am 2. März 1959)

Die Umsetzung von 1.3.5-Trinitro-benzol mit Nitrophloroglucin sowie diejenige von Pikrinsäure mit Phloroglucin führt zu polycyclischen Verbindungen. Deren adamantanartige Konstitution wird auf Grund UV-spektroskopischer Vergleiche diskutiert.

Vor kurzem konnte ich zeigen, daß sich Trinitrobenzol und Phloroglucin in alkalischer Lösung zu einer Verbindung zusammenlagern, aus der durch Ansäuern eine Substanz entsteht, für die Konstitution I angenommen wurde¹⁾:



Auf Grund IR-spektroskopischer Untersuchungen ist jedoch eine Form II mit Adamantanstruktur infolge Halbacetalbildung wahrscheinlicher. Hierüber soll an anderer Stelle näher berichtet werden.

Um das die UV-Absorption verursachende enolisierte 1.3-Diketonsystem näher zu charakterisieren, wurden nun substituierte Phloroglucine zur Umsetzung herangezogen. Bringt man das rote Nitrophloroglucin²⁾ mit dem gelben *symm.*-Trinitrobenzol in alkalischer Lösung zusammen und gießt anschließend in überschüss. Essigsäure, so kristallisiert eine schwach gelbe Substanz aus, die auf Grund der Elementaranalyse

¹⁾ I. Mitteil.: TH. SEVERIN, Chem. Ber. 90, 2898 [1957].

²⁾ ST. V. DUBIEL und S. ZUFFANTI, J. org. Chemistry 19, 1359 [1954].