

## Pentadiin-(1',3')-yl-(1)-cyclohexan-ol-(1) X

Aus 20,3 g (0,1 Mol) 1-Bromäthynyl-cyclohexanol-(1)<sup>19)</sup> konnten nach frakt. Kristallisation (Petroläther, Sdp. 40—60°) 10,0 g (62% d. Th.) X erhalten werden, Schmp. 62°.

$C_{11}H_{14}O$  (162,2)      Ber.: C 81,44    H 8,70  
Gef.: C 81,04      H 8,66

## Capillinol

33,7 g (0,16 Mol) 1-Brom-3-phenyl-propin-(1)-ol-(3) (Rohprodukt s. o.) wurden zu 16,0 g (59% d. Th.) III umgesetzt. Schmp. 86°. Lit.<sup>10)</sup> 86°.

## Capillin

Aus 4,2 g (2 mMol) 1-Brom-3-phenyl-propin-(1)-on-(3)<sup>41)</sup> wurden nach säulenchromatographischer Trennung des Rohproduktes an Kieselgel (Merck, 0,05—0,20 mm, Elutionsmittel Petroläther-Äther 98 : 2) 1,4 g (47% d. Th.) II erhalten. Schmp. 81° (Hexan-Äthanol). Lit.<sup>13)</sup> 81°.

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. J. Reisch, Münster (Westf.), Piusallee 7.

[Ph 025]

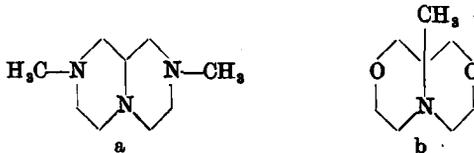
2387. M. Rink und H. Jakobiedeß

## Synthese von Dioxa-indolizidin-, -chinolizidin- und -azabicyclo-hendekan-derivaten

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 10. Juni 1964)

Unter den Abkömmlingen des Chinolizidins, die bisher in der Literatur beschrieben sind, befinden sich auch einige, bei denen in einem Ring ein oder mehrere Heteroatome in das Grundgerüst eingeführt sind. Dagegen waren solche Derivate, bei denen in beiden Ringen zusätzlich zum Brückenstickstoffatom je ein Heteroatom vorhanden ist, unbekannt. Vor einiger Zeit<sup>1)</sup> gelang uns die Darstellung eines Chinolizidins, das p-ständig zum bicyclischen Stickstoffatom in beiden Ringen je ein N-Atom trägt, des 2,8-Dimethyldiazachinolizidins (Formel a). In der vorliegenden Arbeit soll über die Synthese eines Bicyclus berichtet werden, bei dem in beiden Ringen je ein Sauerstoffatom eine  $CH_2$ -Gruppe ersetzt und außerdem eine anguläre Methylgruppe vorhanden ist (Formel b).



<sup>1)</sup> M. Rink und K. Feiden, Arch. Pharmaz. 295, 121 (1962).

Chinolizidine mit angulären Methylgruppen sind unseres Wissens nur zweimal in der Literatur beschrieben.

1955 berichteten *Leonard* und Mitarb.<sup>2)</sup> über eine Teilsynthese des 10-Methylchinolizidins, die ihren Ausgang nahm vom  $\Delta^{9,10}$ -Dehydrochinolizidin, das mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt wurde. Den Strukturbeweis konnten *Winterfeld* und *Meyer*<sup>3)</sup> durch eine übersichtliche Synthese erbringen.

Zum Aufbau der von uns erstrebten Verbindung bot sich ein Tetrahydrooxazining an, der benachbart zum Stickstoff neben einer Methyl- eine Carbinolgruppe trägt. In dieser Verbindung befinden sich beide Sauerstoffatome in den gewünschten Stellungen. Die Anknüpfung der zum Ringschluß noch fehlenden Kohlenstoffatome kann entweder am Sauerstoff oder am Stickstoff erfolgen.

Dieses Oxazinderivat, das 3-Methyl-3-hydroxymethylmorpholin (III), war bisher nicht in der Literatur beschrieben. Seine Synthese gelang ausgehend von 2-Methyl-2-amino-propandiol-1,3 (I), das laut Literatur<sup>4)</sup> durch Reduktion von 2-Methyl-2-nitro-propandiol-1,3 zugänglich ist. Die Nitroverbindung läßt sich aus Nitroäthan und Formaldehyd gewinnen<sup>5)</sup>. I wurde mit Monochloressigsäureäthylester zu 3-Methyl-3-hydroxymethylmorpholinon-5 (II) umgesetzt, das sich mit  $\text{LiAlH}_4$  zu III reduzieren ließ. Bei der Reaktion des Alkoholats von III mit Monochloressigsäureäthylester entstand 2,8-Dioxa-4-oxo-10-methylchinolizidin (IV). Die Reduktion von IV mit  $\text{LiAlH}_4$  führte zu 2,8-Dioxa-10-methylchinolizidin (V). — Mit Oxalsäurediäthylester entstand aus III die entsprechende 3,4-Dioxoverbindung, das 2,8-Dioxa-3,4-dioxa-10-methylchinolizidin (VI).

Läßt man auf III Monochloressigsäureäthylester im Molverhältnis 2:1 einwirken, ohne ersteres zuvor in das Alkoholat überzuführen, so findet Alkylierung am Stickstoff statt. Unter Alkoholabspaltung schließt sich der Ring zu 2,8-Dioxa-3-oxo-10-methylchinolizidin (VII).

Versuche I mit 2 Mol Natrium und Monochloressigsäureäthylester bzw. Äthylenoxid oder Äthylenbromhydrin durch zweifachen Ringschluß zu V zu cyclisieren scheiterten. Es konnte nur II bzw. III erhalten werden.

Die Kondensation von III mit Formaldehyd führte zum 2,7-Dioxa-9-methylindolizidin (VIII), einem N,O-Vollacetal, das im sauren Milieu unbeständig ist. Daher trat z. B. bei Versuchen, diese Verbindung in das entsprechende Pikrat zu überführen, Ringöffnung ein.

Eine weitere Möglichkeit, das zum Indolizidin-Bicyclus fehlende C-Atom einzuführen, bestand in der Umsetzung von III mit Chlorameisensäureäthylester zu 2,7-Dioxa-3-oxo-9-methylindolizidin (IX).

Zum Aufbau des 6,7-Bicyclus wurde die Natriumverbindung von III mit  $\beta$ -Chlorpropionsäureäthylester zur Reaktion gebracht. Dabei konnten jedoch neben un-

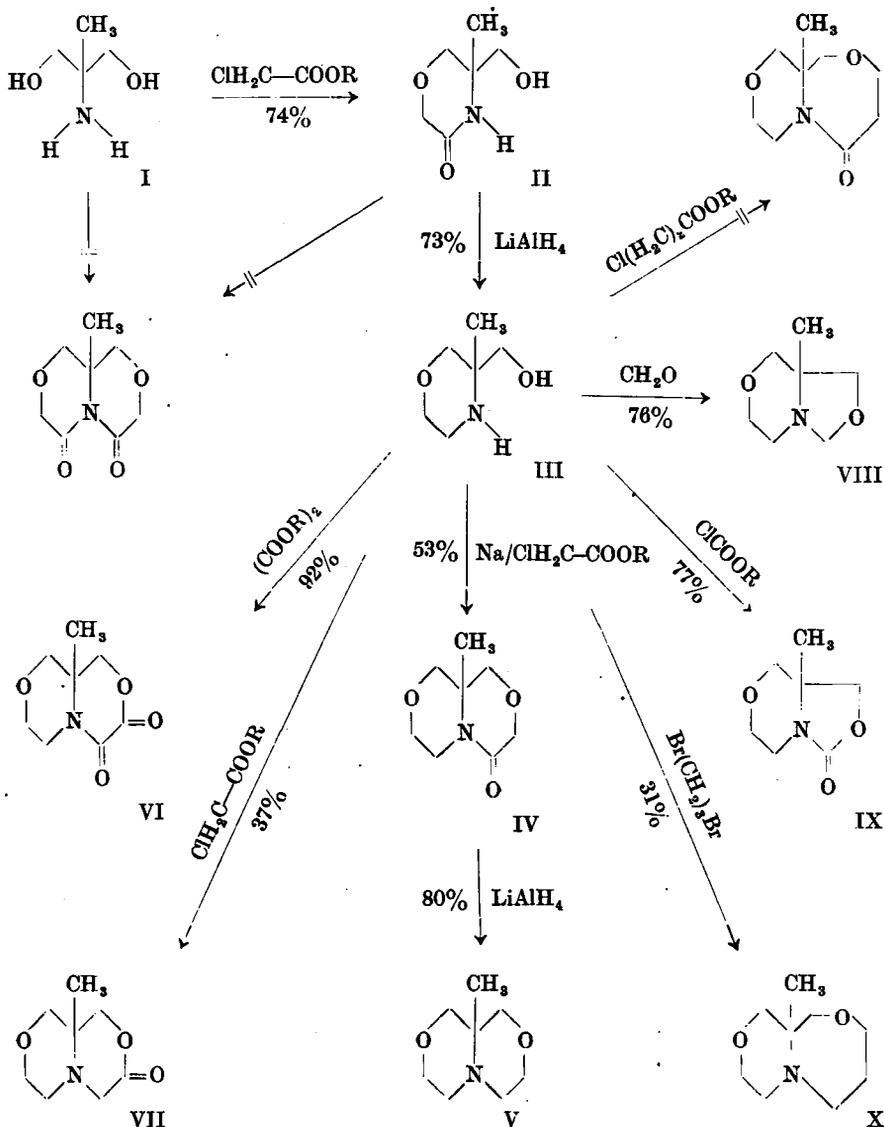
<sup>2)</sup> N. J. Leonard, A. S. Hay, R. W. Fullmer und V. W. Gash, J. Amer. chem. Soc. 77, 439 (1955).

<sup>3)</sup> K. Winterfeld und H. Meyer, Arch. Pharmaz. 294, 630 (1961).

<sup>4)</sup> W. K. O'Loughlin, U. S. 2413153 (1946); ref. C. A. 1947, 2431.

<sup>5)</sup> R. F. B. Cox, U. S. 2301259 (1943); ref. C. A. 1943, 2017.

verändertem Ausgangsmaterial nur Verharzungsprodukte gefaßt werden, da im alkalischen Medium die intramolekulare Abspaltung von Chlorwasserstoff schneller verläuft als die Ätherbildung. Wurde dagegen 1,3-Dibrompropan verwendet, so reagierte ein Halogen mit der Alkoholatgruppe, das andere mit der Iminogruppe unter Bildung des 7-Methyl-1-azabicyclo-(0,4,5)-5,9-dioxahendekans (X).



Dem Verband der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Förderung der Arbeit.

## Beschreibung der Versuche

## 3-Methyl-3-hydroxymethyl-morpholinon-5 (II)

31,5 g 2-Methyl-2-amino-propandiol-1,3 werden in 1 l abs. Äthanol gelöst und mit 15 g Natrium versetzt. Nach völliger Umsetzung des Natriums tropft man unter Rückfluß und kräftigem Rühren 81 g Monochloressigsäureäthylester innerhalb von 2 Std. zu und erhitzt unter fortgesetztem Rühren noch 5 Std. Nach dem Erkalten wird das entstandene NaCl abfiltriert und zweimal mit je 100 ml abs. Äthanol nachgewaschen. Nach dem Einengen der vereinigten Filtrate fallen beim Stehen über Nacht Kristalle aus, die mit Äthanol und Äther nachgewaschen werden. Aus dem Filtrat und der Waschflüssigkeit lassen sich weitere Kristalliate gewinnen.

Bei der Destillation der flüssigen Phase gehen bei 34—55°/12 Torr überschüssiger Monochlor- und Äthoxy-essigsäureäthylester über.

Bei 173—176°/0,1 Torr wird ein gelbliches zähes Öl gewonnen, das zu farblosen Kristallen erstarrt. Schmp. 129° (aus Toluol oder abs. Dioxan). Ausbeute: 32,3 g = 74,3% d. Th. IR-Spektren und DC des Öls und der beiden Kristallfraktionen sind identisch.

$C_6H_{11}NO_3$ (145,2)	Ber.: C 49,65	H 7,64	N 9,65	O 33,07
	Gef.: C 49,78	H 7,73	N 9,59	O 33,19

Mol.-Gew. 13,330 mg Sbst.: 148,800 mg Aceton:  $\Delta p = 60$  mm Hg

Gef.: 172 Ber.: 145,2

Im IR-Spektrum wird bei 1640  $cm^{-1}$  die starke Bande der Lactamgruppierung sichtbar (Valerolactam<sup>6</sup>) 1669  $cm^{-1}$ . 2 Banden bei 1100  $cm^{-1}$  und 1060  $cm^{-1}$  deuten auf einen 6-Ring mit Sauerstoff als Heteroatom (Lit.<sup>7</sup>) 1124—1030  $cm^{-1}$ . DC: Sorptionsschicht Kieselgel G; Fließmittel Äthanol / Eisessig 25 : 2 (v/v); detektiert wird mit essigsaurer  $KJ_3$ -Lösung oder carbonatalkalischer  $KMnO_4$ -Lösung.

## 3-Methyl-3-hydroxymethyl-morpholin (III)

Zu einer Suspension von 19,5 g  $LiAlH_4$  in 1 l siedendem abs. Dioxan wird unter kräftigem Rühren in  $N_2$ -Atmosphäre eine Lösung von 36,5 g II in 500 ml abs. heißem Dioxan innerhalb von 2 Std. zuge tropft und anschließend noch 3 Std. erhitzt. Nach dem Erkalten wird das überschüssige Hydrid und der gebildete Komplex unter kräftigem Rühren und Außenkühlung mit fließendem Wasser durch tropfenweise Zugabe einer Mischung von 50 ml Wasser und 120 ml Dioxan zerstört. Zur Vervollständigung der Reaktion wird anschließend 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Abtrennen der flüssigen Phase wird der Niederschlag 2mal mit je 300 ml Äther ausgekocht. Nach dem Trocknen der Filtrate und Entfernen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand destilliert. III geht als farbloses hochviskoses Öl über. Ausbeute 24 g = 72,8% d. Th. Sdp.<sub>10</sub> 114—115°.

Pikrat: Eine Lösung von III in Äther wird zu überschüssiger ätherischer Pikrinsäurelösung gegeben. Derbe gelbe Kristalle. Schmp. 162—163° (aus Äthanol).

$C_6H_{13}NO_3 \cdot C_6H_5N_3O_7$ (360,3)	Ber.: C 40,00	H 4,48	N 15,55	O 39,97
	Gef.: C 40,17	H 4,63	N 15,61	O 39,81

Hydrochlorid: In eine Lösung von III in abs. Äther wird trockenes HCl-Gas eingeleitet. Feine farblose Nadelchen. Schmp. 182—183° (aus Äthanol/Äther).

<sup>6</sup>) R. Mecke und R. Mecke, Chem. Ber. 89, 343 (1956).

<sup>7</sup>) L. J. Bellamy, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, Methuen, London 1954.

**Pikrolonat:** Zu einer Lösung von III in Äthanol wird äthanolische Pikrolonsäurelösung bis zur schwach sauren Reaktion gegeben. Feine gelbe Nadelchen. Schmp. 207—208° (Zers.) (aus Äthanol).

**Jodmethylat:** In Aceton mit der zweimolaren Menge Methyljodid. Farblose derbe Kristalle, Schmp. 154—156° (aus Aceton).

$C_7H_{16}JNO_2$ (273,1)	Ber.: C 30,78	H 5,91	N 5,13	J 46,46	O 11,72
	Gef.: C 30,95	H 5,73	N 5,20	J 46,48	O 11,83

**IR-Spektrum des Jodmethylates:** Neben den CH-Banden bei 2980—2830  $cm^{-1}$  tritt die starke Bande der N—H- und O—H-Valenzschwingung bei 3360  $cm^{-1}$  auf. Banden bei 1110 und 1060  $cm^{-1}$  sind dem Ringsauerstoff zuzuordnen [Tetrahydropyran?] 1100  $cm^{-1}$ ].

### 2,8-Dioxa-4-oxo-10-methyl-chinolizidin-(IV)

Eine Lösung von 6,5 g III in 50 ml abs. Benzol wird mit 1,1 g Natrium unter Rühren auf dem Wasserbad bis zur vollständigen Umsetzung des Na erwärmt. Zur Alkoholatlösung gibt man weitere 50 ml abs. Benzol und tropft 8,6 g Monochloressigsäureäthylester, gelöst in 50 ml abs. Benzol innerhalb 1 Std. zu. Zur vollständigen Umsetzung wird nochmals 4 Std. erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abfiltriert, in 20 ml Wasser aufgenommen und carbonatalkalisch 3mal mit je 30 ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels werden die braunen Rückstände unter Stickstoff destilliert. Bei Sdp.<sub>10</sub> 143—147° geht IV als farblose ölige Flüssigkeit über, die bald zu langen farblosen Nadeln erstarrt. Ausbeute 4,5 g = 52,5% d. Th., Schmp. 92—94° (Ligroin).

$C_7H_{13}NO_2$ (171,2)	Ber.: C 56,12	H 7,65	N 8,18	O 28,04
	Gef.: C 56,52	H 7,37	N 8,08	O 28,40

Im IR-Spektrum erscheinen neben der CH-Bande bei 2970—2860  $cm^{-1}$  die starke Bande der Lactamgruppierung bei 1660  $cm^{-1}$  und bei 1120  $cm^{-1}$  die Bande des Ringäthers.

### 2,8-Dioxa-10-methyl-chinolizidin (V)

Zu einer Suspension von 1 g  $LiAlH_4$  in 50 ml abs. Äther tropft man in  $N_2$ -Atmosphäre unter Rühren und Erwärmen eine Lösung von 4,5 g IV in 150 ml abs. Äther und erhitzt zur Vervollständigung der Reaktion noch 2 Std. unter fortgesetztem Rühren. Dann kühlt man mit Eiswasser gut ab und gibt unter sehr kräftigem Rühren tropfenweise 5 ml Wasser zu. Nach 1 Std. wird vom Hydroxidschlamm dekantiert und dieser 2mal mit 50 ml Äther gewaschen. Die feuchten Ätherlösungen werden getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der ölige Rückstand unter Stickstoff fraktioniert. V geht bei 92°/10 Torr als farbloses Öl über. Ausbeute 3,28 g = 79,6% d. Th.

$C_8H_{15}NO_2$ (157,2)	Ber.: C 61,12	H 9,62	N 8,90	O 20,36
	Gef.: C 61,53	H 9,29	N 8,78	O 20,38

Das IR-Spektrum zeigt neben der CH-Bande bei 2950  $cm^{-1}$  und 2850  $cm^{-1}$  die charakteristische Bande des 6-Rings mit Sauerstoff als Heteroatom bei 1100  $cm^{-1}$ .

**Jodmethylat:** Eine Lösung von V in Aceton wird mit der 2-mol. Menge Methyljodid 30 Min. zum Sieden erhitzt. Farblose Kristalle. Schmp. 280° (Zers.) (aus abs. Äthanol).

$C_9H_{19}JNO_2$ (299,2)	Ber.: C 36,13	H 6,07	J 42,42	N 4,68
	Gef.: C 36,12	H 6,17	J 42,39	N 4,59

## 2,8-Dioxa-3-oxo-10-methyl-chinolizidin (VII)

6,3 g III werden mit 7,5 g Monochloressigsäureäthylester 3 Std. bei 120—125° erhitzt. Das braune, beim Erkalten teilweise kristalline Reaktionsgemisch wird in 20 ml Wasser aufgenommen und carbonatalkalisch 5mal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wird der braune Rückstand destilliert. VII geht als farbloses Öl bei Sdp.<sub>0,3</sub> 119—120° über und erstarrt nach längerem Stehen. Schmp. 68—69° (aus Ligroin); Ausbeute 3 g = 36,6% d. Th.

$C_8H_{13}NO_3$ (171,2)	Ber.: C 56,12	H 7,65	N 8,18
	Gef.: C 56,37	H 7,72	N 8,32

IR-Spektrum: Bei 2960—2840  $cm^{-1}$  C—H-Valenzschwingung, bei 1735  $cm^{-1}$  Lacton-Bande (Valerolacton?) 1738  $cm^{-1}$ ).

## 2,8-Dioxa-3,4-dioxo-10-methyl-chinolizidin (VI)

Eine Lösung von 4,3 g Oxalsäureäthylester in 200 ml Benzol wird unter Rühren innerhalb von 2 Std. mit einer Lösung von 3,25 g III in 50 ml Benzol versetzt. Danach wird noch 12 Std. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fällt VI in feinen, farblosen verfilzten Nadelchen aus, die mit Benzol und abs. Äther gewaschen werden.

Aus den vereinigten Filtraten werden die Lösungsmittel und der überschüssige Oxalsäureäthylester abdestilliert. VI verbleibt als gelbliches Öl, das nach dem Anreiben mit Toluol in Nadeln kristallisiert. Ausbeute 4,2 g = 91,5% d. Th., Schmp. 164—165° (aus Toluol).

$C_8H_{11}NO_4$ (185,2)	Ber.: C 51,88	H 5,99	N 7,57	O 34,56
	Gef.: C 52,03	H 6,01	N 7,65	O 34,46

## 2,7-Dioxa-9-methyl-indolizidin (VIII)

6,5 g III werden mit 7 ml einer 35proz. Formaldehydlösung in 100 ml Methanol 24 Std. zum Sieden erhitzt. Methanol und Wasser zieht man i. Vak. ab und destilliert den gelben öligen Rückstand unter Stickstoff. VIII geht als farbloses Öl über. Ausbeute 5,5 g = 76,3% d. Th., Sdp.<sub>12</sub> 82—83°.

Jodmethylat: Mit überschüssigem Methyljodid versetzt bilden sich aus VIII feine Nadeln. Schmp. 236° (aus abs. Äthanol).

$C_8H_{13}JNO_2$ (285,1)	Ber.: C 33,70	H 5,66	N 4,91	O 11,22	J 44,51
	Gef.: C 33,88	H 5,77	N 4,71	O 11,29	J 44,58

IR-Spektrum: CH-Bande von 2955—2860  $cm^{-1}$ , bei 1110  $cm^{-1}$  Bande des 6-Rings mit Sauerstoff. Eine Bande bei 1075  $cm^{-1}$  ist dem 5-Ring mit Sauerstoff zuzuordnen [Tetrahydrofuran?] 1076  $cm^{-1}$ ].

## 2,7-Dioxa-3-oxo-9-methyl-indolizidin-(IX)

6,5 g III werden in 50 ml abs. Benzol gelöst und unter Erwärmen mit 1,1 g Natrium umgesetzt. Nach Zugabe von weiteren 100 ml abs. Benzol tropft man innerhalb 1 Std. eine Lösung von 10 g Chlorkohlensäureäthylester in 50 ml abs. Benzol zu und erhitzt anschließend noch 3 Std. zum Sieden.

Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abfiltriert, in 50 ml Wasser gelöst und carbonatalkalisch 4mal mit 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die getrockneten Ausschüttelungen und das Filtrat werden vom Lösungsmittel befreit und die öligen Rückstände fraktio-

niert. IX fällt als farbloses, ziemlich viskoses Öl an. Ausbeute 6 g (77% d. Th.). Sdp.<sub>0,01</sub> 81—82°.

$C_7H_{11}NO_3$ (157,2)	Ber.: C 53,30	H 7,41	N 8,76	O 30,48
	Gef.: C 53,49	H 7,05	N 8,91	O 30,54

### 7-Methyl-1-azabicyclo-(0,4,5)-5,9-dioxa-hendekan (X)

6,6 g III, in 50 ml abs. Benzol gelöst, werden mit 1,1 g Natrium unter langsamem Rühren auf dem Wasserbad erwärmt, bis alles Na in Lösung gegangen ist. Dann gibt man weitere 250 ml abs. Benzol zu, erhitzt zum Sieden und läßt unter kräftigem Rühren eine Lösung von 14 g 1,3-Dibrompropan in 200 ml abs. Benzol zufließen. Nach 2stdg. Erhitzen läßt man erkalten und filtriert vom ausgefallenen NaBr ab. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein fester Rückstand, der in 50 ml Wasser aufgenommen und carbonatalkalisch 8mal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt wird. Nach dem Trocknen wird der Äther abdestilliert und der braune ölige Rückstand fraktioniert. Nach wenig Vorlauf geht X bei 120—121°/10 Torr über. Ausbeute 2,7 g = 31,4% d. Th. Versuche, ein Pikrat oder Hydrochlorid herzustellen, blieben ohne Erfolg.

Jodmethylat: Eine Lösung von X in Aceton wird mit der 2-mol. Menge Methyljodid 30 Min. gekocht. Das zunächst ölige Jodmethylat erstarrt nach längerem Stehen im Eischrank. Schmp. 170—171° (aus Äthanol).

$C_{10}H_{20}JNO_2$ (313,2)	Ber.: C 38,35	H 6,44	N 4,47	O 10,22	J 40,52
	Gef.: C 38,56	H 6,54	N 4,00	O 10,17	J 40,48

Im IR-Spektrum erscheinen neben der CH-Bande von 2985—2870  $cm^{-1}$  scharfe Banden bei 1105 und 1050  $cm^{-1}$ , die auf einen Ringsauerstoff hindeuten.

Anschrift: Prof. Dr. Melanie Rink, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26.

[Ph 029]

## Buchbesprechungen

**Vom Wasser.** Ein Jahrbuch für Wasserchemie und Wasserreinigungstechnik, Band XXX (1963), 324 Seiten, 135 Abbildungen und 34 Tabellen. Herausgegeben von der Fachgruppe Wasserchemie in der Gesellschaft Deutscher Chemiker. Verantwortlich für den Text: Prof. Dr.-Ing. W. Husmann. Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. 1964. Preis: Halbleinen 35,— DM.

Der eben erschienene Band der Jahrbücher „Vom Wasser“ enthält in der Hauptsache Vorträge, die anlässlich der Jahrestagung 1963 in Berlin gehalten wurden. Einige weitere Arbeiten sind zur Abrundung aufgenommen worden. Die Thematik der 18 Abhandlungen umfaßt Probleme betreffend Trink-, Brauch- und Abwasser und läßt sich schematisch in folgende Sparten aufgliedern: Hydrobiologie (5 Publikationen), Technologie (7 Publikationen), Analytik (6 Publikationen).

Die Arbeiten sind durchweg von großer Aktualität und meist von allgemeinem Interesse. Belüftungsversuche an stehenden Gewässern, Kolloidkomplexe als Pufferungssystem für die biogene Mineralisation des Schlammes, Lysimeterforschung, Biologischer Abbau von Detergentien und Einfluß von Detergentien auf das Verhalten von Fischen sind wesentliche Beiträge für den Wasser- und Lebensmittelchemiker. Der Technologe findet Mit-