

1699. Karl Winterfeld und Klaus Küllmar

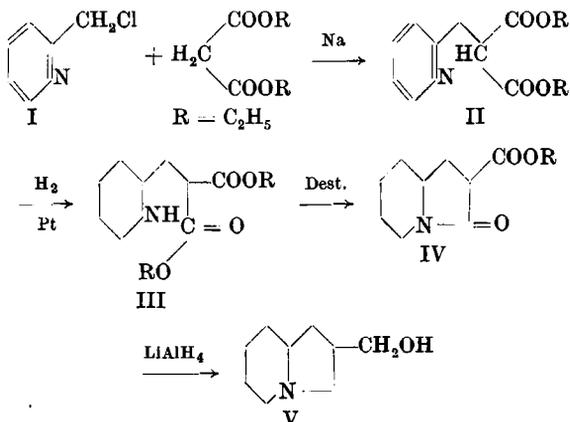
Synthese des 2-Oxymethyl-indolizidin und des 2-(ω -Oxyäthylen)-indolizidin*

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 15. Juli 1958)

Die große Neigung von in 2-Stellung mit einer ω -Carbaethoxy-aethylengruppe substituierter Piperidinverbindungen zu cyclisieren, wurde zur Synthese einiger bisher noch nicht beschriebener Indolizidinderivate benutzt. Dargestellt wurden das 2-Carbaethoxy-3-oxo-indolizidin IV und das 3-Carbaethoxy-methylen-3-oxo-indolizidin X. Diese Verbindungen wurden mit LiAlH_4 in das 2-Oxymethylindolizidin V und das 2-(ω -Oxyäthylen)-indolizidin XI übergeführt.

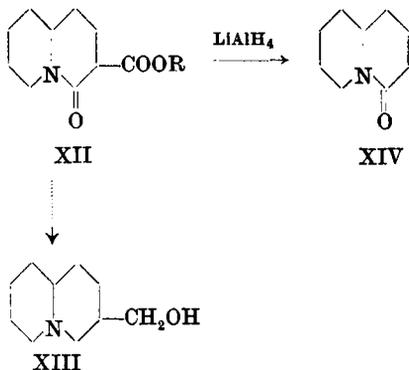
Ausgangsmaterial war bei den genannten Synthesen 2-Picolylchlorid I, das mit Malonester in Gegenwart von Natriumaethylat zum 2-Picolylmalonester II umgesetzt wurde. II, ein gelbes Öl, war nicht beständig, es konnte zwar destilliert werden, zersetzte sich aber bei Luftzutritt rasch unter Bildung grünschwarzer Harze und Schmieren. In saurer Lösung verlief die Zersetzung wesentlich langsamer. Daher war es möglich, II in Eisessig-Alkohol sofort nach der Destillation katalytisch zu hydrieren.



Die Zersetzlichkeit von II scheint durch das stark elektronenziehende Verhalten des Picolylrestes und der Malonestergruppe bedingt zu sein. Die C-C-Bindung zwischen Picolylrest und Malonestergruppe ist daher so geschwächt, daß sie

*) Herrn Dr. *Ernst Neuhoff* zum 60. Geburtstag in freundschaftlicher Verbundenheit zugeeignet.

leicht aufbricht. Bei der Salzbildung geht der aktivierende Einfluß des Pyridinringes weitgehend verloren. Der 2-Pipecolylmalonester III schloß bei der Destillation den Ring zum 2-Carbaethoxy-3-oxo-indolizidin IV, einem viskosen Öl. Die Oxogruppe ließ sich mit LiAlH_4 in die CH_2 -Gruppe des 2-Oxymethylindolizidin V überführen. Dieser Befund überraschte insofern, als der analoge Vertreter aus der Chinolizidinreihe, das 3-Carbaethoxy-4-oxo-chinolizidin XII¹⁾, bei der Reduktion mit LiAlH_4 nicht das erwartete 3-Oxymethylchinolizidin XIII, sondern unter Decarboxylierung 4-Oxochinolizidin XIV liefert.



Wurde I mit Carbaethoxymethylenmalonsäureaethylester kondensiert, so bildete sich in glatter Reaktionsfolge und guter Ausbeute der Carbaethoxymethylen-(2-picoly)-malonester VI, ein fahlgelbes Öl, das im Gegensatz zu II beständig war. Die saure Verseifung bei pH 3 ergab unter gleichzeitiger Decarboxylierung 2-Picolybernsteinsäure VII. Das entweichende CO_2 wurde über Natronkalk aufgefangen und gewogen. Es entsprach der berechneten Menge. Nach Fällen der überschüssigen Schwefelsäure mit Barium-Ionen wurde die Dicarbonsäure nicht erst isoliert, sondern sofort wieder verestert. Der in guter Ausbeute erhaltene 2-Picolybernsteinsäureester VIII ließ sich katalytisch in Eisessig zum 2-Pipecolylbernsteinsäureester IX hydrieren. IX ging bei der Destillation Ringschluß zum 2-Carbaethoxymethylen-3-oxo-indolizidin X ein, da sich Fünferinge im allgemeinen etwas leichter bilden als Sechseringe. Theoretisch war auch die Bildung eines Chinolizidinringes möglich.

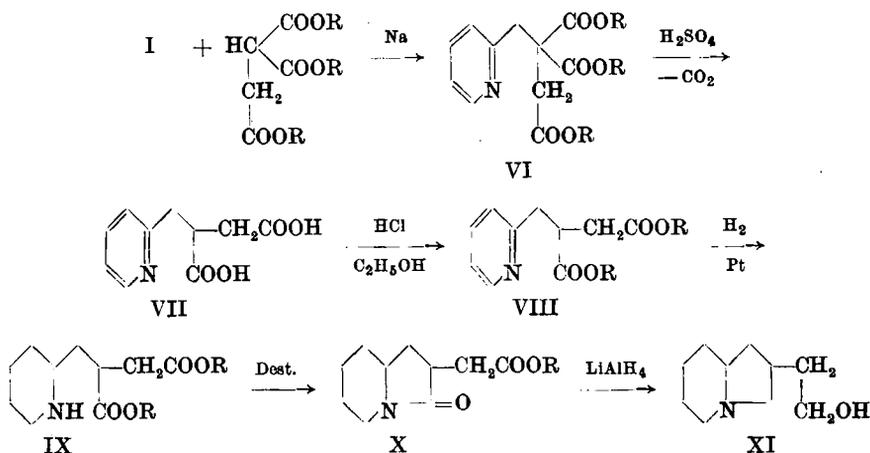
Mit LiAlH_4 wurde die CO- gegen die CH_2 -Gruppe ausgetauscht. Es bildete sich das 2-(ω -Oxyäthylen)-indolizidin XI.

Ein Versuch, die Laktamgruppen in IV und X katalytisch²⁾ zu reduzieren, führte weder in salzsaurer noch in essigsaurer Lösung zu einer Anlagerung von Wasserstoff. Damit wurde die Annahme von D. Hoch³⁾ bestätigt, daß diese Art der Reduktion nur beim Chinolizidinringssystem möglich ist.

¹⁾ V. Boekelheide, J. Amer. chem. Soc. 71, 879 (1949).

²⁾ F. Galinovsky u. E. Stern, Ber. dtach. chem. Ges. 77, 132 (1944).

³⁾ Dissertation Zürich 1946; 19.



Beschreibung der Versuche

(2-Picolylyl)-malonsäureaethylester II

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter wurden 5,6 g Natrium und 36 g Malonsäureaethylester in 90 ml absolutem Alkohol gelöst. Die Lösung wurde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt und im Laufe einer halben Stunde 30,9 g 2-Picolylylchlorid I eingetropft. Die Mischung wurde noch weitere 4 Stunden unter dauerndem Rühren erhitzt. Dann wurde der Alkohol i. V. so weit wie möglich abdestilliert und der Rückstand mit so viel Wasser versetzt, daß sich das ausgeschiedene Natriumchlorid löste. Der gebildete Ester setzte sich als ölige Schicht über der wäßrigen Phase ab. Zur besseren Trennung wurden 200 ml Äther zugegeben und die ätherische Lösung abgetrennt. Die basischen Anteile wurden daraus mit 100 ml halbkonz. Salzsäure ausgezogen. Diese Lösung wurde dann mit 100 ml 40%iger Natronlauge alkalisch gemacht und viermal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde i. V. destilliert. Bei $137-139^{\circ}/0,7$ mm ging II als dunkelgelbes, viskoses Öl über. Ausbeute 20,7 g = 34% d. Th.

II zersetzt sich beim Stehen an der Luft im Laufe von einigen Stunden unter Bildung grünschwarzer Harze und Schmierer. In einer Stickstoffatmosphäre geht die Zersetzung langsamer vor sich.

$C_{13}H_{17}O_4N$ (251)

Ber.: O 25,50

N 5,58

Gef.: O 25,82

N 5,77

Hydrierung von II und Ringschluß des (2-Pipecolyl)-malonsäureaethyl-esters III zum 2-Carbäthoxy-3-oxoindolizidin IV

26 g frisch destilliertes II wurden in 150 ml Alkohol gelöst und 10 ml Eisessig zugesetzt. Mit 0,5 g Platinoxid wurde bei Zimmertemp. hydriert. Nach 20 Stunden waren 6,9 l Wasserstoff aufgenommen (Theor. 7,0 l). Während der Anlagerung hellte sich die zuerst tiefgelbe Lösung immer mehr auf und war zuletzt farblos. Das Platin wurde abfiltriert und der Alkohol sowie überschüssiger Eisessig bei 40° , so weit wie möglich, abdestilliert.

Der Rückstand wurde unter Eiskühlung mit einer Lösung von 15 g Ätznatron in 35 ml Wasser versetzt und viermal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen

und Entfernen des Lösungsmittels hinterblieb III als ölige, stark basisch reagierende, aminartig riechende, farblose Flüssigkeit, leicht löslich in Wasser und allen organischen Lösungsmitteln. Ausbeute: 21,5 g.

Der Ester wurde i. V. destilliert. Nach einem niedrig siedenden Vorlauf, der als Äthanol identifiziert wurde, ging bei 136–138°/0,3 mm IV als farbloses Öl über, das nicht mehr basisch reagierte.

Ausbeute: 12,1 g = 68,7% d. Th.

$C_{11}H_{17}O_3N$ (211)

Ber.: O 22,75

N 6,64

Gef.: O 22,98

N 6,79

Reduktion von IV mit Lithiumaluminiumhydrid zu 2-Oxymethylindolizidin V

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter (Kühler und Trichter mit Calciumchloridrohr) wurde zu 3,2 g Lithiumaluminiumhydrid eine Lösung von 26,7 g Aluminiumbromid in 180 ml abs. Äther so eingetropt, daß der Äther dauernd siedete. Dann wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 3,9 g IV in 100 ml abs. Äther im Laufe von 20 Min. zugegeben. Die Mischung wurde 6 Stunden lang unter weiterer Kühlung gerührt. Dann wurde 3 Stunden zum Sieden erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Danach wurde eine Mischung von 7 ml Wasser und 15 ml Alkohol langsam unter Kühlung eingetropt. Die ausgeschiedenen Hydroxyde wurden abgesaugt und dreimal mit je 150 ml Alkohol ausgekocht. Die ätherische und die alkoholischen Lösungen wurden vereinigt und die Lösungsmittel so weit wie möglich abdestilliert. Der Rückstand, in dem sich ausgeschiedenes Lithiumbromid befand, wurde mit 80 ml Wasser aufgenommen, mit 50 ml 40%iger Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 150 ml Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers wurde das zurückbleibende gelbe Öl im Vakuum destilliert.

Kp. von V: 137–139°/17 mm

Ausbeute: 2,2 g = 77% d. Th.

Farbloses, äußerst viskoses Öl von aminartigem Geruch, sehr hygroskopisch, leicht löslich in Wasser und allen organischen Lösungsmitteln.

$C_9H_{17}O$ N (155)

Ber.: O 10,33

N 9,03

Gef.: O 11,23

N 8,78

Pikrat:

0,3 g V wurden in 3 ml abs. Äther gelöst und ätherische Pikrinsäurelösung bis zur sauren Reaktion zugegeben. Schmp.: 99–105° (in wenig Äthanol gelöst und mit Äther ausgefällt).

Jodmethylat:

0,2 g V wurden mit einem Überschuß von Methyljodid vermischt. Die Mischung erwärmte sich stark und das Jodmethylat schied sich ölig ab. Das überschüssige Methyljodid wurde abgegossen und das Öl mit Aceton verrieben. Farblose Kristalle vom Schmp. 189–192° (aus Aceton-Äthanol).

2-Picolyl-carbäthoxymethylen-malonsäureäthylester VI

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter wurden 6,2 g Natrium in 100 ml abs. Alkohol gelöst. Dazu wurden 66 g Carbäthoxymethylen-malonsäureester gegeben. In die zum Sieden erhitzte und stark gerührte Lösung wurden 34 g I im Laufe von 30 Min. eingetropt. Anschließend wurde weitere 2 Stunden unter

Rühren erwärmt. Der Alkohol wurde dann i. V. so weit wie möglich abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt. Das ausgeschiedene Natriumchlorid löste sich und der gebildete Ester setzte sich ölig an der Oberfläche ab. Zur besseren Trennung der Schichten wurden 200 ml Äther zugegeben. Die basischen Anteile wurden aus der ätherischen Lösung mit 100 ml halbkonz. Salzsäure ausgezogen, die saure Lösung mit 100 ml 40%iger Natronlauge alkalisch gemacht und 4 mal mit je 150 ml Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ging VI bei 165–166°/0,7 mm als fahlgelbes, schwach pyridinartig riechendes Öl über.

Ausbeute: 62,8 g = 69,5% d. Th.

$C_{17}H_{23}O_6N$ (337)

Ber.: O 28,48

N 4,16

Gef.: O 28,33

N 4,56

Verseifung und Decarboxylierung von VI zur (2-Picolyl)-bernsteinsäure VII und anschließende Veresterung zum (2-Picolyl)-bernsteinsäureaethylester VIII

30 g VI wurden in einer Mischung aus 20 ml konzentrierter Schwefelsäure und 20 ml Wasser gelöst und die Lösung 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das aus dem Kühler entweichende Kohlendioxyd wurde über Natronkalk aufgefangen und gewogen. Die Menge betrug 3,72 g CO_2 (theoretisch 4,1 g) = 90,7% d. Th. Nach Beendigung der Decarboxylierung wurde die Lösung mit 500 ml Wasser verdünnt und die Sulfationen mit Bariumchlorid-dihydratlösung gefällt. Nach dem Absitzen des Niederschlages wurde die klare Flüssigkeit dekantiert und der Rückstand noch zweimal mit je 300 ml verdünnter Salzsäure ausgekocht und abgesaugt. Die vereinigten Lösungen wurden i. V. so weit wie möglich eingedampft. Das restliche Wasser wurde durch zweimaliges Destillieren mit einer Mischung von jeweils 50 ml Alkohol und 100 ml Benzol azeotrop entfernt. Dann wurde der Rückstand in 80 ml abs. Alkohol gelöst und bis zur Sättigung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Bei weiterem langsamen Einleiten wurde dann 2 Stunden zum Sieden erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Der Alkohol wurde abdestilliert und der Rückstand in 30 ml Wasser gelöst, die Lösung mit 30 ml 40%iger Natronlauge alkalisch gemacht und fünfmal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ging VIII bei 126–128°/0,3 mm über.

Farbloses, pyridinartig riechendes Öl.

Ausbeute: 18,5 g = 75,5% d. Th.

Hydrierung von VIII zum (2-Pipecolyl)-bernsteinsäureaethylester IX

18,5 g VIII wurden in einer Mischung von 50 ml Alkohol und 40 ml Eisessig gelöst und nach Zusatz von 0,5 g Platinoxyd bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 15 Stunden waren 4,6 l Wasserstoff angelagert (theoretisch 4,7 l). Das Platin wurde abgesaugt und die Lösung im Vakuum so weit wie möglich eingedampft, der Rückstand mit 30 ml 40%iger Natronlauge versetzt und sechsmal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers blieben 20 g IX als fast farbloses Öl zurück, das stark basisch reagierte.

Darstellung von 2-Carbäthoxymethylen-3-oxo-indolizidin X durch Destillation von IX

20 g IX wurden in einer Destillationsapparatur 30 Min. auf 160 bis 170° im Ölbad erhitzt. Im Laufe dieser Zeit destillierten etwa 3 ml Alkohol bei 70–78° über. Aus dem Rückstand ließ sich X bei 115–117°/0,08 mm als farbloses, viskoses Öl überdestillieren, das neutral reagierte.

Ausbeute: 13,1 g = 78,9% d. Th.

$C_{12}H_{19}O_3N$ (225)

Ber.: O 21,33 N 6,22 Gef.: O 21,35 N 5,89

X erwies sich im Papierchromatogramm auf KCl Papier (Schleicher & Schüll 2043b) in (n-Butanol-HCl (37%)-Wasser (100 : 15 : 25) als einheitlich.

Reduktion von X mit Lithiumaluminiumhydrid zu 2(ω -Oxyaethylen)-indolizidin XI

In einem 500 ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter (Kühler und Trichter mit Calciumchloridrohr) wurde eine Lösung von 0,1 mol Lithiumaluminiumhydrid, analog IV, zubereitet. Dann wurde unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 5,4 g X in 100 ml absolutem Äther im Laufe von 20 Min. eingetropt. Die Mischung wurde 6 Stunden unter weiterer Kühlung und anschließend 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Danach wurden 7 ml Wasser und 15 ml Alkohol unter Kühlung vorsichtig zugesetzt, die ausgeschiedenen Hydroxyde abgesaugt und dreimal mit je 150 ml Alkohol ausgekocht. Die Lösungen wurden vereinigt und die Lösungsmittel, so weit wie möglich, abdestilliert. Der Rückstand, der ausgeschiedenes Lithiumbromid enthielt, wurde mit 80 ml Wasser aufgenommen und nach Zugabe von 50 ml 40%iger Natronlauge dreimal mit je 150 ml Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand i. V. destilliert. XI ging bei 152–154°/17 mm als hochviskoses, stark basisch reagierendes, farbloses Öl über. Es ist äußerst hygroskopisch, löst sich leicht in Wasser und allen organischen Lösungsmitteln.

Ausbeute: 3,3 g = 81,5% d. Th.

$C_{10}H_{16}ON$ (169)

Ber.: O 9,46 N 8,28 Gef.: O 10,26 N 7,88

Pikrat:

Beim Destillieren von XI wurden die ersten und die letzten Anteile des Destillates gesondert aufgefangen. Von beiden Fraktionen wurden die Pikrate aus Äthanol mit alkoholischer Pikrinsäure gefällt.

1. Fraktion 132–134° (aus Äthanol)

letzte Fraktion 137–138° (aus Äthanol)

Ein Mischschmelzpunkt beider Pikrate ergab eine Depression. Danach findet anscheinend beim Destillieren in der ersten und in der letzten Fraktion eine Anreicherung der zwei möglichen diastereomeren Formen statt.

Pikrat des 4-Nitrobenzoesäureester von XI

0,3 g XI wurden in 3 ml absolutem Äther gelöst und mit einer Lösung von 0,3 g 4-Nitrobenzoylchlorid in 3 ml absolutem Äther versetzt. Im Laufe einiger Minuten fiel unter Erwärmen das Hydrochlorid des gebildeten Esters als weißer Niederschlag aus, der sich aber bald in ein Öl verwandelte. Der Äther wurde abgegossen, das Öl in 4 ml Alkohol gelöst und die Lösung mit alkoholischer Pikrinsäure versetzt. Das Pikrat des 4-Nitrobenzoesäureesters fiel sofort kristallin aus.

Schmp.: 180–182° (aus Äthanol)

Anschrift: Prof. Dr. K. Winterfeld, Pharmaz. Inst., Bonn, Kreuzbergweg 26.