

Zusammenfassung

Auf Grund von physikalisch-chemischen, bakteriologischen und pharmakologischen Versuchen wurde gezeigt, daß bestimmte Kunststoffe ohne Bedenken als Wegwerf-Behälter für Infusionslösungen verwendet werden können. Erstmals wurde versucht, Normen für die Prüfung von Kunststoffen zur Verwendung als Behälter für Infusionslösungen aufzustellen.

Anschrift: Prof. Dr. Th. Bersin, Laboratorien Hausmann AG, St. Gallen/Schweiz.

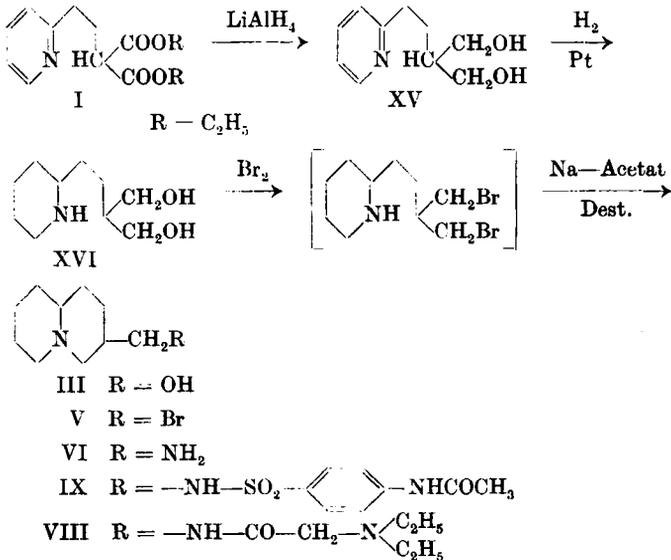
1713. Karl Winterfeld und Günther Schulz
**Zur Kenntnis des 3-Oxymethylchinolizidins
 und einiger Derivate*)**

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 18. Juli 1958)

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit einer Methode zur rationellen Gewinnung von 3-Oxymethylchinolizidin III und Umsetzungen an der Seitenkette. III wurde zuerst von *K. Winterfeld* und *C. Heinen*¹⁾ auf folgendem Weg (A) dargestellt:

A) β -2-Pyridyläthylmalonsäurediäthylester I wurde mit LiAlH_4 zum 4-(2-Pyridyl)-2-oxymethylbutanol XV reduziert, dessen OH-Gruppen nach der Hydrierung von XV zum 4-(2-Piperidyl)-2-oxymethylbutanol XVI gegen Halogen ausgetauscht wurden. Beim Erhitzen mit Na-Acetat trat Ringschluß zu III ein.

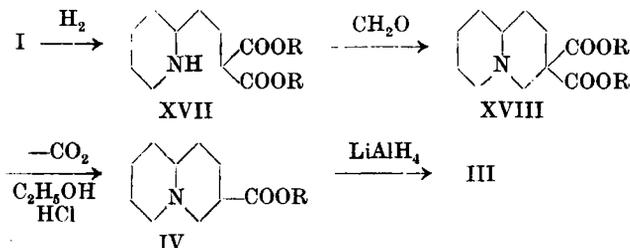


*) Herrn Prof. Dr. *K. Bodendorf* zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ Liebigs Ann. Chemie 573, 85 (1951).

B) A. Reiser, I. Ratusky und F. Sörm²⁾ (Weg B) gingen bei ihrer Synthese des III ebenfalls von I aus, den sie aber zuerst zum β -(2-Piperidyl)-äthylmalonsäuredi-äthylester XVII reduzierten. Daran schloß sich eine intramolekulare *Mannich*-Kondensation in Pyridin mit Formaldehyd an unter Bildung von Chinolizidin-3,3-dicarbonsäurediäthylester XVIII.

Nach Verseifung und Decarboxylierung wurde die COOH-Gruppe sofort verestert. Der 3-Chinolizidincarbonsäureester IV wurde mit LiAlH_4 in III übergeführt.



Bei unseren Versuchen III auf einem der genannten Wege in guter Ausbeute zu erhalten, ergaben sich folgende Schwierigkeiten:

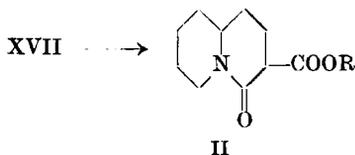
Weg A

Die Aufarbeitung von XV gestaltet sich recht mühselig. Die beiden primären Alkoholgruppen neigen sehr leicht zu Verharzungen.

Die Bromierung von XVI und der anschließende Ringschluß können bestenfalls mit einer Ausbeute von 41 % d. Th. durchgeführt werden.

Weg B

XVII cyclisiert sehr leicht zu 3-Carbäthoxy-4-oxochinolizidin II. Bereits nach ein- bis mehrtägigem Stehen ist praktisch die ringoffene Form nicht mehr nachweisbar, erkenntlich an dem immer schwächer werdenden Ausfall der *Feigl*-Reaktion³⁾ auf sekundäre Amine.



Da sich bei *Mannich*-Kondensationen substituierte Malonester nach H. Hellmann⁴⁾ auch als Halbestere oder freie Säuren verwenden lassen, wurde versucht II mit Säuren aufzuspalten und dann an den Wasserstoff am α -ständigen Kohlenstoff Formaldehyd anzulagern. In allen Fällen aber resultierte II.

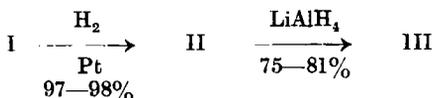
²⁾ Chem. Listy 48, 1794 (1954); ref. C. A. 49, 14780 i.

³⁾ F. Feigl und V. Anger, Mikrochem. Acta 1, 138 (1937).

⁴⁾ Hellmann, Angew. Chem. 65, 473 (1953); 66, 201 (1954).

Auch nach sofortiger Kondensation des isolierten XVII mit Formaldehyd in Pyridin spaltet die N-Methylolgruppe wesentlich leichter Formaldehyd ab, bevor sie unter Wasseraustritt den gewünschten Ringschluß eingeht. Da die Wege A und B sechs bzw. acht Stufen umfassen, schien es wünschenswert, zur rationellen Gewinnung von III einmal die Stufenzahl zu vermindern, und damit den Syntheseweg zu verkürzen, zum anderen die Ausgangsmaterialien leichter zugänglich zu machen und ihre Ausbeute zu erhöhen.

Dieses Ziel ließ sich folgendermaßen erreichen:



I ließ sich in 62%iger Ausbeute aus 2-Vinylpyridin und Malonester gewinnen¹⁾. Der Pyridinkern wurde in Eisessig/Äthanol katalytisch⁵⁾ zum Piperidinring hydriert. Bei der Destillation trat Ringschluß zu II ein (Ausbeute 98%). Die gleiche Ausbeute ist auch bei der reduktiven Cyclisierung von I mit Raney-Nickel bei 140° und einem Wasserstoffdruck von 150 At. zu erreichen⁶⁾. Die Reduktion von II mit LiAlH₄ wurde nach *H. R. Lewis* und *C. W. Shoppee*⁷⁾ durchgeführt. Durch sorgfältiges Aufarbeiten konnte die Ausbeute auf 81% d. Th. gesteigert werden. Diese läßt sich aber nur erzielen, wenn nicht mehr als die theoretische Menge Wasser zur Zersetzung des Alanates zugegeben wird. Andernfalls fallen die Hydroxyde zu voluminös aus, wodurch sehr viel III festgehalten wird. III stellte ein farbloses viskoses Öl dar. Erst bei erneuter Destillation erstarrte es zu einem Kristallbrei, der mit einem öligen Bestandteil durchsetzt war. Diese Befunde decken sich mit den Beobachtungen von *Lewis* und *Shoppee*⁷⁾. Bei der Destillation an einer Drehbandkolonne mit 30 theoretischen Böden mit einem konstanten Vakuum von 10 Torr, konnte das Öl in eine ölige und eine kristalline Fraktion aufgetrennt werden. Das Pikrat der kristallinen Fraktion vom Schmp. 56—57° schmolz bei 139 bis 140,5°, das der öligen bei 158—159°.

Schon *K. Winterfeld* und *C. Heinen*¹⁾ glaubten bei ihrer Synthese epimere Formen gefaßt zu haben, diese Annahme wurde jedoch später mangels experimenteller Befunde fallen gelassen. *C. Ratusky*, *A. Reiser* und *F. Sörm*²⁾ gelang die Auftrennung ihres Reaktionsproduktes durch chromatographische Adsorption an basischem Aluminiumoxyd und Eluierung mittels Petroläther und Äther.

Das Auftreten von Epimeren war bei Chinolizidinderivaten schon häufiger beobachtet worden^{8) 9) 10)}. Sie gaben sich manchmal nur durch unscharfe Schmelz-

⁵⁾ *R. Adams*, *V. Vorhess* und *R. L. Shriner*, *Organic Synthesis* Vol. VIII, 92.

⁶⁾ *V. Boekelheide* und *S. Rothschild*, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 879 (1949).

⁷⁾ *J. Chem. Soc. (London)* **313**, 2 (1956).

⁸⁾ *B. Clemo* und *I. Rudinger*, *J. Chem. Soc. (London)* 2714 (1951).

⁹⁾ *R. Lukes* und *F. Sörm*, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* **12**, 356 (1947).

¹⁰⁾ *N. J. Leonard* und *E. D. Nikolaidis*, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5210 (1951).

oder Siedepunkte zu erkennen. Nur in wenigen Fällen gelang eine Trennung. Stets war die epimere Form nur in geringerer Menge entstanden.

Hierfür scheint die Art des Ringschlusses verantwortlich zu sein. *K. Winterfeld* und *C. Heinen*¹⁾ schlossen den Ring nach vorausgegangener Bromierung des Glykols durch Kochen mit Natriumacetat. Ob hierbei eine epimere Form entstand, konnte nicht einwandfrei sichergestellt werden. Im allgemeinen scheint bei der Bromierung nur eine Form energetisch besonders begünstigt zu sein.

Die Bedingungen des Ringschlusses sind bei *A. Reiser*, *I. Ratusky* und *F. Sörm*²⁾ und bei unserer Synthese wesentlich milder, die Trennung der Epimeren gelang ihnen und uns im Verhältnis 3 : 2.

Anschließend sollte die Oxymethylgruppe zur Säuregruppe oxydiert werden. Oxydation der primären Alkoholgruppe mit Chromsäure hatten schon *R. Willstätter* und *E. Fournau*¹¹⁾ beim 1-l-Lupinin durchgeführt. Trotz einer Ausbeute von über 60% befriedigte uns jedoch dieses Verfahren nicht, da es ja notwendig war, zuerst II, das die Estergruppe in der gewünschten Stelle enthält zum Alkohol zu reduzieren und diesen darauf wieder zur Säure zu oxydieren. Wir versuchten daher in II die Carbonylgruppe zu entfernen unter Beibehaltung der Estergruppe. Dies gelang durch katalytische Hydrierung von II in verd. Salzsäure nach *F. Galinowsky* und *E. Stern*¹²⁾ bei 20—25°. Die Temperatur darf nicht wesentlich überschritten werden, weil das Laktam durch die wäßrige Säure leicht zur Aminosäure aufgespalten wird. Die berechnete Menge Wasserstoff wurde in 4—5 Tagen angelagert.

Bei der Aufarbeitung konnten anfangs nur ca. 20% IV isoliert werden, teilweise war Verseifung eingetreten, was bei fünftägigem Schütteln mit Salzsäure nicht weiter verwunderlich ist. Unsere Versuche der Verseifung durch Hydrierung in äthanolischer HCl entgegen zu wirken, schlugen fehl. Es wurde nur ein Drittel der berechneten Wasserstoffmenge angelagert. Daraufhin wurde erneut in verd. Salzsäure reduziert und die Säure nach beendeter Hydrierung genau neutralisiert. Das Wasser wurde i. V. entfernt und die zurückbleibende Säure verestert. IV konnte so in 72—75%iger Ausbeute gewonnen werden. Der Ester fiel in zwei diastereomeren Formen an, die sich papierchromatographisch eindeutig trennen. Die erwähnte Verseifung bei der Hydrierung von II trat bevorzugt bei einem der beiden Diastereomeren ein.

Das bei den ersten Ansätzen in ca. 20%iger Ausbeute isolierte, schwer verseifbare Diastereomere von IV ergab bei der Reduktion mit LiAlH_4 III vom Schmelzpunkt 59° (Pikrat Schmp. 139—140°).

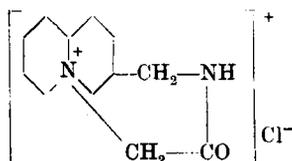
Nachdem die Synthese von III und IV relativ leicht und in präparativ befriedigenden Ausbeuten erreicht war, wurde versucht die OH-Gruppe in III durch den Diäthylaminoacetamidrest zu ersetzen. Da sich die Alkylierung besser mit den

¹¹⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 240, 343 (1902); Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 1914 (1902).

¹²⁾ Ber. dtsh. Chem. Ges. 76, 1034 (1943) und 77, 132 (1944).

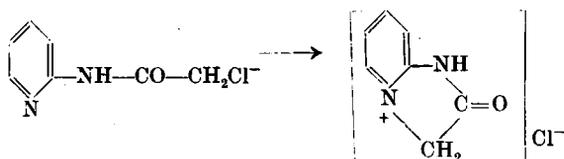
entsprechenden Halogenverbindungen durchführen läßt, wurde III zuerst mit PBr_3 in 65% Ausbeute in 3-(Brommethyl)chinolizidin V übergeführt. Die Kondensation von V mit Diäthylaminoacetamid wurde zuerst mit K_2CO_3 versucht, in dem letzteres mit dem Säureamid gemischt auf 80—90° erhitzt in kleinen Anteilen mit V versetzt wurde. Eine Umsetzung in dem gewünschten Sinne wurde nicht erzielt, auch nicht analog der von *I. I. Pascher* und *M. C. Klötzel*¹³⁾ beschriebenen selektiven Alkylierung eines Amids durch Verwendung von gepulvertem KOH in Aceton. Eine allgemein gangbare Methode zur Darstellung von am Amidstickstoff substituierten Säureamiden besteht in der Umsetzung von Aminen mit Säurechloriden. Auf die Darstellung von VIII übertragen sollte demnach 3-(Aminomethylen)-chinolizidin VI mit Chloracetylchlorid umgesetzt und anschließend mit Diäthylamin kondensiert werden. VI läßt sich glatt in 70%iger Ausbeute aus V durch Erhitzen mit methanolischem Ammoniak darstellen¹⁴⁾.

Um die Bildung sekundären Amins auszuschließen, wurde mit dem 40- bis 60fachen Überschuß an Ammoniak gearbeitet. VI wurde in absolutem Äther zu einer Lösung von Chloracetylchlorid zugetropft. Die Reaktion trat momentan ein. Bei der Aufarbeitung konnte ein grobkörniges Pulver gefaßt werden, das aber nicht das erwartete VIII, sondern wahrscheinlich eine quartäre Ammoniumverbindung nachstehender Struktur darstellt.



Unter Quaternisierung des tertiären Chinolizidinstickstoffes war Ringschluß eingetreten.

*A. E. Tschischibabin*¹⁵⁾ beschrieb eine ähnliche Reaktion bei der Umsetzung von Chloracetylchlorid mit 2-Aminopyridin. Auch hier trat unter Isomerisierung des gebildeten 2-Chloracetylaminopyridins Ringschluß zu einem Imidazolderivat ein.



Die Darstellung von VIII glückte schließlich in 65%iger Ausbeute durch Kondensation von VI und Diäthylaminoessigsäureäthylester in absolutem Methanol im Einschlußrohr.

¹³⁾ J. Amer. Chem. Soc. 74, 1321 (1952).

¹⁴⁾ S. Ohki und K. Yamakawa, Pharm. Bull. of Japan 1, 260 (1953).

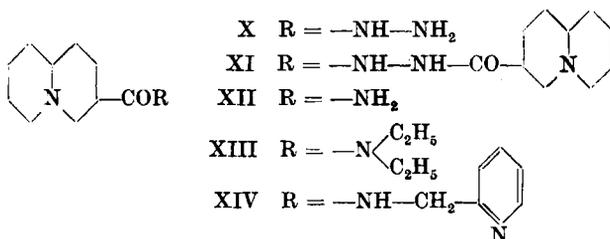
¹⁵⁾ Ber. dtsh. Chem. Ges. 57, 2098 (1924).

Aus VI und Acetylsulfanilsäurechlorid ließ sich ein am Sulfonamidstickstoff durch den Chinolizidinrest substituiertes Sulfonamid, das 3-(4-Acetylamino-benzol-sulfonamido)-methylenchinolizidin IX gewinnen. IX bildete warzenförmige Kristalle, die zum Teil bei 116—118°, zum Teil bei 152° schmolzen. Ob dieser Befund dem Vorliegen von Diastereomeren oder dem Auftreten von zwei Kristallmodifikationen wie beim 2-(p-Aminobenzolsulfonamido-)thiazol zuzuschreiben ist, konnte nicht geklärt werden.

Anschließend wurden Umsetzungen an der COOR-Gruppe von IV durchgeführt.

3-Chinolizidincarbonsäurehydrazid X entstand aus IV und Hydrazinhydrat in 80%iger Ausbeute.

Nach J. Miksch¹⁶⁾ können Diacylhydrazine aus Hydraziden dadurch gewonnen werden, daß man letztere in essigsaurer Lösung mit Alkalinitrit reagieren läßt. Unsere in analoger Weise mit X durchgeführten Versuche führten nicht zur kristallinen Abscheidung des N,N'-Bis-(3-Chinolizidoyl)-hydrazins XI. Erst nach Neutralisation der essigsäuren Lösung und Abdestillieren des Wasser i. V. konnte XI isoliert werden. Es ist mit Wasser nicht benetzbar, Schmp. 295—298°.



Zur Darstellung des 3-Chinolizidincarbonsäureamids XII bzw. des 3-Chinolizidincarbonsäurediäthylamids XIII war die Aminolyse von IV geeignet. Unter Anwendung der im alkalischen Milieu besonders leicht eintretenden Umesterung konnte XII durch Erhitzen von IV mit Ammoniak in quantitativer Ausbeute dargestellt werden. Durch Reduktion zu VI mit LiAlH₄ wurde seine Konstitution eindeutig bewiesen.

Auf diese Weise kann VI in glatter Reaktion ohne Bildung sekundären Amins wie bei der Synthese über V dargestellt werden.

Wurde statt NH₃ Diäthylamin verwandt, so ließ sich XIII in 65%iger Ausbeute erhalten.

Nicht dagegen gelang es IV und 2-Aminopyridin zum Umsatz zu bringen. Unterhalb 200° wurde keine Umsetzung erzielt. Bei über 200° zersetzte sich 2-Aminopyridin unter Ammoniakabspaltung, IV wurde teilweise verseift.

Bei Verwendung von Na-Alkoholat als Kondensationsmittel bildete sich fast ausschließlich die freie Säure. Ähnlich dem Anilin macht sich auch beim 2-Amino-

¹⁶⁾ Joh. A. Benkiser, Chem. Fabr. Ludwigshafen DPA. 1001 987.

pyridin die deutliche Abschwächung des basischen Charakters aromatischer Amine durch Resonanz des einsamen Elektronenpaares am Aminostickstoff mit den π -Elektronen des aromatischen Ringsystems bemerkbar.

Ist die Aminogruppe durch eine Methylengruppe vom Pyridinring getrennt, so reicht die Alkalität desamins wieder zur Aminolyse von Carbonsäureestern aus. Daher gelingt es 2-Pyridylmethylamin bei 150° im Einschlußrohr mit IV zu 3-(N-2'-Picolyl)-chinolizidincarbonsäureamid XIV zu kondensieren.

Beschreibung der Versuche

β -(2-Pyridyl)-äthylmalonsäurediäthylester I¹⁾

Hellgelbes Öl.

Ausbeute: 156 g = 58% d. Th.

Kp._{0,01} = 131—133°.

Pikrat, Schmp. 85° (aus Äthanol); Lit. 85—85,5°.

3-Carbäthoxy-4-oxo-chinolizidin II

110 g I wurden in 115 g Eisessig und 90 g Äthanol gelöst, mit 1,3 g Platinoxid versetzt und mit Wasserstoff geschüttelt. Angelagerte Menge H₂ 40,3 l, berechnet 40,3 l, Dauer 32 Stdn. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, und der braun gefärbte Rückstand der Hochvakuumdestillation unterworfen.

Ausbeute: 90,5 g = 97% d. Th.

II ging bei Kp._{0,1} = 135—138° als schwach gelbes Öl über.

n_D^{20} = 1,522 (Yelly).

C ₁₅ H ₁₉ NO ₃ (225,28)	Ber.: N 6,22
	Gef.: „ 6,19

Hydrochlorid, Schmp.: 143—145° (Lit. 143—145°).

3-(Oxymethyl-)chinolizidin III⁷⁾

In einem 2 l-Dreihalskolben, der mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Rückflußkühler mit aufgesetztem Calciumchloridrohr versehen war, wurden 20 g Lithium-Aluminiumhydrid in einem Liter scharf getrocknetem Äther unter gleichzeitigem starken Rühren rückfließend gekocht.

Der Kolben wurde anschließend in eine Eis-Kochsalz-Mischung gesetzt und tropfenweise mit einer Lösung von 60 g II im 400 ml absolutem Äther versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde noch 3 Stdn lang am Rückfluß erwärmt und anschließend der Alanatüberschuß unter Eiskühlung mit einer Mischung von 40 ml Wasser mit 200 ml Äthanol zersetzt.

Die ausgefallenen Hydroxyde wurden abfiltriert und vier- bis fünfmal mit je 150 ml Äthylalkohol unter starkem Rühren ausgekocht. Nach Eindampfen der vereinigten alkoholischen Extrakte im Vakuum wurde der verbleibende Rückstand zweimal kongosauer (5n HCl) und nach dem Alkalisieren mit 2n Natronlauge fünf- bis sechsmal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die alkalischen ätherischen Extrakte wurden nach dem Trocknen und dem Abdestillieren des Lösungsmittels der Hochvakuumdestillation unterworfen. III ging als farbloses, zähflüssiges Öl über, welches nach mehrmaligem Destillieren teilweise kristallisierte.

Ausbeute: 35,5 g = 81% d. Th.

Schmp.: 58—59° (Lit. 59°).

Kp._{0,06} = 87—96°; Kp.₁₅ = 146—152°.

Pikrat: Schmp. = 158—159° (Lit. 156,5—157,5°).

$C_{16}H_{22}N_4O_8$ (398,36)	Ber.: C 48,24	H 5,5
	Gef.: „ 47,93	„ 5,44

3,5-Dinitrobenzoat: Schmp. = 108—109° (Lit. 108—109°).

Jodmethylat Schmp.: = 245° (Lit. 249—250°).

3-Chinolizidincarbonsäureäthylester IV

a) Aus III

23,4 g III wurden in einer Mischung von 8,6 g Schwefelsäure und 500 g Wasser gelöst, mit einer Lösung von 23,4 g Chromsäure in 34 g Schwefelsäure und 500 g Wasser 1 Std. bei 15° stehen gelassen und anschließend 45 Min. im Wasserbad erhitzt. Nach dem Alkalisieren mit konzentriertem Ammoniak wurde in die heiße Lösung Schwefeldioxyd eingeleitet und der Ammoniaküberschuß verkocht. Das abfiltrierte Chromhydroxyd wurde zwei- bis dreimal mit heißem Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Filtrate wurden im Vakuum destilliert und der Rückstand dreimal mit Alkohol am Rückfluß extrahiert.

Der nach Abdestillieren des Alkohols verbleibende zähe Brei wurde im Vakuum zunächst mit Calciumchlorid, später mit Kaliumhydroxyd und Phosphorpenoxyd getrocknet. Das trockene Pulver wurde in 450 ml absolutem Alkohol gelöst, dieser mit HCl-Gas gesättigt und anschließend 45 Min. am Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der alkoholischen Lösung im Vakuum und Versetzen mit etwas Wasser wurde die Lösung karbonatalkalisch erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ging IV als farbloses Öl bei 66—78°/0,03 Torr über.

Ausbeute: 18 g = 60,1% d. Th.

Pikrat Schmp. = 158° (aus viel Äthanol; Lit. 158—159°).

b) Aus II

22,5 g II wurden in einer Mischung von 32 g rauchender Salzsäure (p. A.) und 400 g Wasser gelöst, mit 2 g Platinoxid versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Die theoretische Wasserstoffanlagerung erfolgte in vier bis fünf Tagen. Nach Neutralisieren mit 5n Kalilauge und Abdestillieren des Wassers im Vakuum wurde der verbleibende zähe Rückstand im Vakuum zunächst über Calciumchlorid, später über Phosphorpenoxyd getrocknet. Das Pulver wurde in 450 ml absol. Äthanol gelöst, dieser mit HCl-Gas gesättigt und 45 Min. am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde filtriert, im Vakuum weitgehend eingeeengt und nach Versetzen mit etwas Wasser karbonatalkalisch ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ging IV als farbloses Öl bei 71 bis 72°/0,05 Torr über.

Ausbeute: 15,8 g = 75% d. Th.

Pikrat Schmp. = 158° (aus viel Äthanol; Lit. 158—159°).

3-(Brommethyl-)chinolizidin VI¹⁴)

In einem 2 l-Dreihalskolben, der mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Rückflußkühler mit aufgesetztem Calciumchloridrohr versehen war, wurden 52 g Phosphortribromid gelöst in 350 ml absolutem Benzol, bei einer Temperatur von 30—40° tropfenweise mit einer Lösung von 30,5 g III in 640 ml absolutem Benzol, unter kräftigem Rühren versetzt. Anschließend wurde noch 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Eiswasser zersetzt, filtriert und die Benzolschicht von der wäßrigen Schicht getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit 10%iger Natronlauge alkalisch gemacht und nach dem Auswaschen mit Benzol ausgeschüttelt. Die benzolischen Extrakte wurden getrocknet und der ölige, braunrote Rückstand im Vakuum destilliert.

V stellt ein farbloses, leicht bewegliches Öl dar, welches sich schnell verfärbt.

Kp.₁₈ = 141—142,5°.

Ausbeute: 25,1 g = 60% d. Th.

Pikrat Schmp. = 154—155° (aus Methanol; Lit. 155—157°).

3-(Aminomethylen-)chinolizidin VI¹⁴)

1. 400 ml absolutes Methanol wurden bei 0° mit 114 g Ammoniakgas gesättigt und darin 24 g V gelöst. Nach sechstündigem Erhitzen dieser Mischung in einem Einschlußrohr im siedenden Wasser, Öffnen des Rohres unter Eiskühlung und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein braunroter Rückstand. Dieser wurde in Wasser gelöst, mit 10%iger Natronlauge alkalisch gemacht und nach dem Aussalzen fünf- bis sechsmal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt.

Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ging VI bei 77—78,5°/0,08 Torr über.

Ausbeute: 13,2 g = 76% d. Th.

Dipikrolonat Schmp. = 248,5° (Lit. 249,5°).

2. In einem 1-l-Dreihalskolben, der mit KPG-Rührer, Rückflußkühler, aufgesetztem Calciumchloridrohr und Tropftrichter versehen war, wurden ca. 6 g Lithium-Aluminiumhydrid in 400 ml absolutem Tetrahydrofuran 2 Stdn. unter Rühren rückfließend gekocht.

In die abgekühlte Mischung wurde unter starkem Rühren eine Lösung von 10 g XII in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft und anschließend noch 3 Stdn. erhitzt. Nach Zerlegen des Alanatüberschusses mit 12 g Wasser in 50 ml Tetrahydrofuran und Abfiltrieren des Niederschlages wurde vom Lösungsmittel abdestilliert. Das verbleibende, schwach gelbe Öl ging bei 80° (0,1 Torr) über. Seine Identität mit dem nach Methode 1 erhaltenen VI konnte durch das Dipikrolonat und papierchromatographisch bewiesen werden.

Ausbeute: 7 g = 75% d. Th.

Diäthylaminoessigsäureäthylester VII¹⁷)

Farblose Flüssigkeit.

Kp.₁₈ = 72,5—73°.

Ausbeute: 10,7 g = 75,9% d. Th.

3-N-Diäthylaminoacetyl-(aminomethylen-)chinolizidin VIII

2 g VI und 1 g VII wurden in 10 ml absolutem Methanol gelöst und in einem Einschlußrohr 24 Stdn. lang auf 150° erhitzt. Nach Öffnen des Rohres und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein gelbbrauner Rückstand, der im Hochvakuum destilliert wurde. Der Vorlauf bestand aus nicht umgesetztem VI (Kp._{0,06} = 61°).

VIII bildet ein hochviskoses, farbloses Öl.

Kp._{0,05} = 137—140°.

Ausbeute: 1,5 g = 65% d. Th.

Dipikrat

0,2 g VIII wurden in 1 ml Äthanol gelöst mit einem Überschuß alkoholischer Pikrin-säurelösung versetzt. Sofort fiel ein öliges Pikrat aus, das nach zweitägigem Stehen kristallin wurde.

Schmp. = 187—188° (aus viel Äthanol).

C ₂₈ H ₃₇ N ₁₅ O ₁₅ (739,65)	Ber.: C 45,47	H 5,05	N 17,0	O 32,45
	Gef.: „ 45,59	„ 5,43	„ 16,48	„ 32,60

¹⁷) R. Willstätter, Ber. dtsh. Chem. Ges. 35, 600 (1902).

3-(4-Acetylaminobenzolsulfonamido-)aminomethylenchinolizidin IX

In 150 ml absolutem Tetrahydrofuran wurden 4,5 g 4-Acetylsulfanilsäurechlorid gelöst und tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 3 g VI in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran versetzt.

Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, dreimal mit absolutem Tetrahydrofuran gewaschen, sofort in Wasser gelöst und die braune Lösung karbonatalkalisch erschöpfend ausgeäthert.

Aus der getrockneten ätherischen Lösung kristallisierte IX bereits beim Abdestillieren des Lösungsmittels in kleinen, warzenförmigen Kristallen aus.

Schmp.: 116—118° und 152—153°.

Ausbeute: 3 g = 46% d. Th.

$C_{18}H_{27}N_3O_3S$ (365,5)	Ber.: C 59,15	H 7,5	N 11,5	S 8,77
	Gef.: „ 56,65	„ 7,53	„ 10,88	„ 8,26

3-Chinolizidincarbonsäurehydrazid X

In einem 50-ml-Zweihalskolben wurden 2,6 g Hydrazinhydrat (96—98%ig) am Rückfluß auf 120—130° erhitzt und 10 g IV tropfenweise zugesetzt. Die siedende Flüssigkeit war anfangs von feinen Öltröpfchen durchsetzt. Durch den freiwerdenden Alkohol homogenisierte sich die Mischung allmählich, so daß die Zutropfgeschwindigkeit gegen Ende der Reaktion gesteigert werden konnte. Nach beendetem Zutropfen wurde noch 2 Stdn. am Rückfluß erhitzt.

Beim Abkühlen erstarrte die Flüssigkeit zu einem mikrokristallinen Pulver, welches sich bei 150° in feine, verfilzte Nadelchen umlagerte.

Schmp.: 176—177° (mit Eiswasser und Äther gewaschen, aus Essigester).

Ausbeute: 7,2 g = 77% d. Th.

$C_{10}H_{19}N_3O$ (197,28)	Ber.: C 60,9	H 9,71
	Gef.: „ 61,23	„ 9,76

N,N'-Bis-(3-Chinolizidoyl-)hydrazin XI

2 g X wurden in 4 ml Wasser angeschlämmt, mit 0,35 g Natriumnitrit und 8 ml 10%iger Essigsäure versetzt. Die klare Lösung erwärmte sich etwas unter geringer Gasentwicklung. Nach 24stündigem Stehen wurde mit 3n Kalilauge genau neutralisiert und das Wasser im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde bis zum negativen Ausfall der Acetatreaktion mit Wasser gewaschen.

XI bildet ein amorphes, von Wasser nicht benetzbares Pulver.

Schmp. 295—298° u. Zers. (Röhrchen bei 270° eingeführt).

Ausbeute: 1,7 g = 92% d. Th.

Pikrat

0,2 g XI wurden in einer Mischung von 0,3 ml verd. Salzsäure und 4 ml Wasser gelöst und mit einem Überschuß wäßriger Pikrinsäurelösung versetzt. Schmp. 235—240° u. Zers. (aus Äthanol).

$C_{32}H_{40}N_{10}O_{16}$ (820,75)	Ber.: C 46,83	H 4,91	N 17,00
	Gef.: „ 46,78	„ 4,88	„ 16,98

3-Chinolizidincarbonsäureamid XII

125 ml absolutes Methanol wurden bei 0° mit 33 g Ammoniak gesättigt und darin 15 g IV gelöst. Nach 24stündigem Erhitzen bei 140° im Einschlußrohr wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Kristallblättchen Schmp. 177—178° (aus Essigester). Ausbeute: 13 g = 100% d. Th.

3-Chinolidincarbonsäurediäthylamid XIII

2 g IV wurden mit 10 ml Diäthylamin in einem Bombenrohr 24 Stdn. auf 230° erhitzt. Der nach Abdestillieren des überschüssigen Diäthylamins verbleibende Rückstand wurde der Hochvakuumdestillation unterworfen.

XIII ging als ein schwach gelbliches Öl bei $Kp_{0,05} = 134-138^\circ$ (nach wiederholtem Fraktionieren) über. Ausbeute: 1,45 g = 65% d. Th.

Pikrat

0,2 g XIII wurden in 1 ml Äthanol gelöst und mit einem Überschuß an alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt. Nadeln, Schmp. 215,5—216,5° (aus Äthanol).

$C_{20}H_{26}N_5O_8$ (467,49)	Ber.: C 51,4	H 6,25
	Gef.: „ 51,42	„ 3,13

3-(N-2'-Picolyl-)chinolidincarbonsäureamid XIV

5 g IV und 5,12 g 2-Pyridylmethylamin wurden in 30 ml absolutem Methanol gelöst und im Einschlußrohr 24 Stdn. auf 150° erhitzt. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbliebene ölige Rückstand wurde zunächst an der Wasserstrahlpumpe destilliert.

3 g 2-Pyridylmethylamin und 1,8 g IV konnten zurückgewonnen werden. Das restliche zähflüssige Öl wurde anschließend im Hochvakuum destilliert. Bei einer mittleren Badtemperatur von 185—200° ging XIII zwischen 150 und 170° als ein grünlich-gelbes, hochviskoses Öl über, welches beim Versetzen mit Ligroin kristallin erstarrte.

Schmp. 120,5—122° (Ligroin).

Ausbeute: 2,5 g = 60% d. Th. (berechnet auf 3,2 g IV).

$C_{16}H_{23}N_3O$ (273,38)	Ber.: C 70,3	H 8,48
	Gef.: „ 69,24	„ 8,33

Anschrift: Prof. Dr. K. Winterfeld, Pharmaz. Institut der Univ. Bonn, Kreuzbergweg 26.

1714. H. Thies, H. Schönenberger und K. H. Bauer
Über die Umsetzung von Benzylidenarylaminen
mit Mg-MgJ₂-Gemischen*)

5. Mitteilung über Reaktionen von Schiffischen Basen**)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

(Eingegangen am 4. August 1958)

In einer vorhergehenden Mitteilung¹⁾ wurde berichtet, daß Benzylidenalkylamine durch das binäre Gemisch Mg—MgJ₂ in ähnlicher Weise wie durch Grignardverbindungen²⁾ reduzierend dimerisiert werden und N,N'-Dialkyl- α,α' -diphenyläthylendiamine liefern. Wir haben die Untersuchungen nunmehr auch auf Schiffische Basen ausgedehnt, die aromatische Amine als basische Komponenten enthalten.

*) Herrn Professor Dr. K. Rodendorf in Verehrung zum 60. Geburtstag gewidmet.

***) 4. Mitteilung: H. Thies, H. Schönenberger und K. H. Bauer, Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291, 373 (1958).

¹⁾ H. Thies, H. Schönenberger und K. H. Bauer, Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291, 248 (1958).

²⁾ H. Thies und H. Schönenberger, Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 289, 408 (1956); Chem. Ber. 89, 1918 (1956).