

1826. M. Rink und H. W. Eich

Synthesen von Bicyclen mit Stickstoff und Sauerstoff als Heteroatomen*¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. K. Winterfeld

(Eingegangen am 1. August 1959)

Das Ziel der Arbeit bestand darin, in den Bicyclen Indolizidin, Chinolizidin und 1-Azabicyclo [0, 4, 5] hendecan je eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff zu ersetzen unter Bildung der entsprechenden Oxaverbindungen.

Synthesen des 2-Oxachinolizidins (Octahydropyrid [2,1-c] oxazin (V) und 3-Oxachinolizidins (Octahydropyrid [1,2-b] oxazin (XI)

In der Literatur sind erwähnt: das 2,3-Dihydro-4H-pyrid [2,1-b] oxaziniumjodid²⁾ und das 2,3-Dihydro-4H-oxazino [2,3-a] pyridiniumbromid³⁾ mit Sauerstoff in 1- bzw. 4-Stellung im Chinolizininringssystem und 3,3-disubstituierte Octahydropyrid [1,2-c] oxazine⁴⁾ bzw. das 2-Phenyl-3,4-tetramethylen-tetrahydro-1,3-oxazin⁵⁾ mit Sauerstoff in 3-Stellung im Chinolizidin-Bicyclus. Nicht dargestellt waren die entsprechenden Grundkörper, das 2- und 3-Oxachinolizidin. Ausgangsmaterial für die Synthese des 2-Oxachinolizidins (V), die auf mehreren Wegen glückte, war 2-Pyridylcarbinol (I), das nach Weg a in das Alkoholat übergeführt wurde. An dieses wurde Monochloressigsäureäthylester angeknüpft zum (2-Picolyl)-2-carbäthoxymethyläther (II), der sich katalytisch zur entsprechenden Pipecolylverbindung reduzieren ließ, die bei der Destillation den Ring zum 2-Oxa-4-oxochinolizidin (III) schloß. Da (I) bei der Umsetzung mit metall. Natrium stark verharzte, wurde bei späteren Versuchen zuerst der Pyridinalkohol katalytisch zu 2-Piperidylcarbinol (IV) reduziert und dieses anschließend in das Alkoholat übergeführt, das mit Monochloressigsäureäthylester unter Ätherbildung zu (III) reagierte. Die Reduktion der Oxo- zur CH₂-Gruppe gelang mit LiAlH₄. 2-Oxachinolizidin (V) ließ sich als farbloses Öl fassen. Die Reduktion der Laktamgruppe ließ sich vermeiden, wenn man die OH-Gruppe in (I) gegen Chlor austauschte und die entstandene Halogenverbindung mit dem Mononatriumalkoholat des Äthylen-glycols umsetzte. Hierbei entstand (2-Picolyl)- ω -oxyäthyläther (VI), der sich katalytisch zum (2-Pipecolyl)- ω -oxyäthyläther (VII) hydrieren ließ. Der Ringschluß zu (V) konnte nach Austausch der OH-Gruppe gegen Brom mit Natriumalkoholat herbeigeführt werden (Weg b).

Durch Hydrierung im Autoklaven mit Raney-Nickel konnte (VI) direkt in (V) übergeführt werden. (Weg c). Als Nebenprodukt entstand (VII).

*) Herrn Professor Dr. E. Bamann zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ Naturwissenschaften 45, 516 (1958).

²⁾ H. Michael, Diplomarbeit, Math.-Naturwiss. Fakultät, Bonn.

³⁾ V. Boekelneide und W. Feely, J. Amer. chem. Soc. 80, 2217 (1958).

⁴⁾ C. H. Tilford und M. G. v. Campen, J. Amer. chem. Soc. 76, 2431 (1954).

⁵⁾ L. H. Goodson und H. Christopher, J. Amer. chem. Soc. 72, 358 (1950).

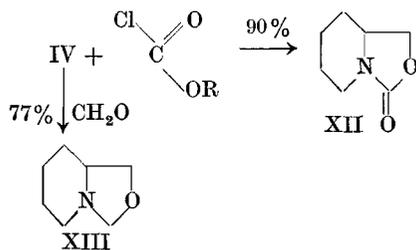
Bei Weg d wurde der Stickstoff in (IV) mit Aethylenbromhydrin alkyliert. Das gebildete N- ω -Oxyäthyl-2-piperidylcarbinol (IX) ließ sich durch Wasserabspaltung mit Schwefelsäure in (V) überführen. Das auf den genannten Wegen (a, b, c und d) dargestellte (V) besaß im Papierchromatogramm den gleichen R_f -Wert. Die IR-Spektren der Jodmethylate waren ebenfalls identisch. Die Einwirkung von Monochloressigsäureäthylester auf IV führte unter Alkylierung des sekundären Stickstoffs zu N- ω -Carbäthoxymethyl-2-piperidylcarbinol, das bei der Destillation unter Alkoholabspaltung Ringschluß zu 2-Oxa-3-oxochinolidin (VIII) einging. Eine Reduktion der Oxo- zur CH_2 -Gruppe war mit LiAlH_4 nicht möglich, da Lactone unter diesen Bedingungen unter Bildung von Diolen aufspalten.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese des 3-Oxachinolidins (XI) wurde β -(2-Pyridyl)-äthanol gewählt, das sich nach K. Winterfeld und C. Heinen⁶⁾ aus 2-Picolin und Paraformaldehyd gewinnen läßt. Die Hydrierung zum β -(2-Piperidyl)-äthanol (X) erfolgte mit Platinoxid in Eisessig/Äthanol. Das zum Ringschluß zu (XI) noch fehlende C-Atom wurde mit Formaldehyd eingefügt.

Synthese des 2-Oxaindolizidins (Tetrahydrooxazol[1,2-c]piperidin (XIII))

Dargestellt waren bisher nur 1,1-disubstituierte 2-Oxaindolizidine⁷⁾ und das 2,3-Dihydroisoxazolo[2,3-a]pyridiniumbromid⁸⁾. Durch Einwirkung von Formaldehyd auf (IV) entstand 2-Oxaindolizidin (XIII). Zur Synthese des 2-Oxa-3-oxaindolizidins (XII) wurde 2-Piperidylcarbinolat mit Chlorkohlensäureäthylester umgesetzt.

Bei der Destillation trat unter Alkoholabspaltung Ringschluß zu (XII) ein.



Synthese des 1-Azabicyclo [0,4,5] 5-oxahendecans (XIV) und des 1-Azabicyclo (0,4,5) 3-oxo-4-oxahendecans (XV)

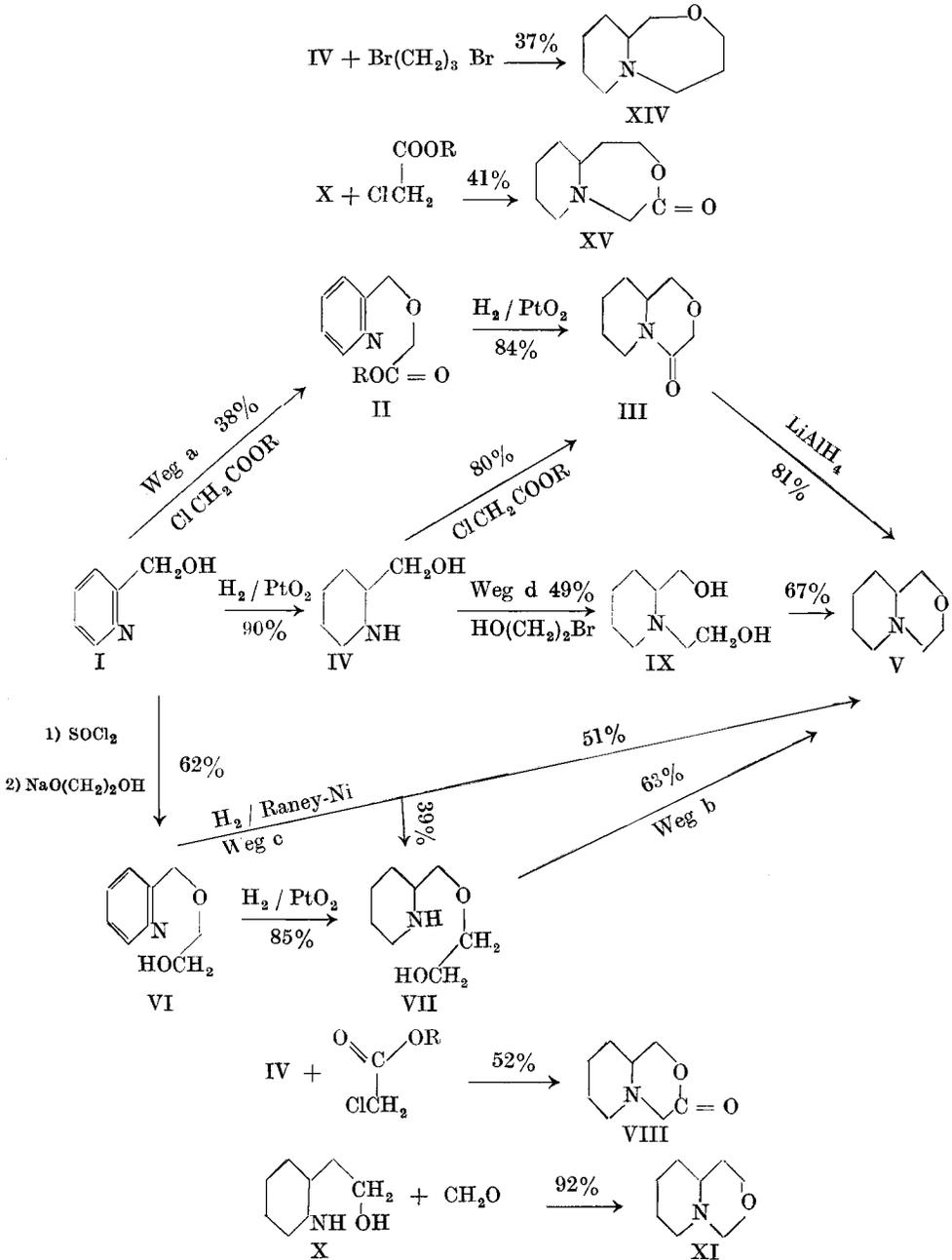
Beschrieben in der Literatur ist nur das 2-Phenyl-1-azabicyclo [0,4,5] 3-oxahendecan⁵⁾. Zur Darstellung des 1-Azabicyclo [0,4,5] 5-oxahendecans (XIV) wurde (IV) in das Alkoholat übergeführt und dieses längere Zeit mit Dibrompropan gekocht. Dabei reagierte ein Halogenatom mit der Alkoholatgruppe, das andere mit dem sekundären Stickstoff unter Bildung des Homochinolidin-Bicyclus (XIV).

Zur Synthese eines Homochinolidin-Ringsystems mit dem Sauerstoff in 4-Stellung wurde (X) als Ausgangsmaterial benutzt. Beim Erhitzen mit Mono-

⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. 573, 85 (1951).

⁷⁾ F. J. McCarty, C. H. Tilford und M. G. v. Campen, J. Amer. chem. Soc. 79, 472 (1957).

chloressigsäureäthylester fand Alkylierung am Stickstoff statt und zugleich unter Alkoholaustritt Lactonbildung zu 1-Azabicyclo [0,4,5] 3-oxo-4-oxahendecan (XV).



Beschreibung der Versuche

2-Pyridylcarbinol I⁸⁾

Gelbliche Flüssigkeit, Sdp._{0,1} 68—72° (Lit. 98—105°/5 Torr). Ausbeute 60%.

(2-Picolyl)-2-carbäthoxymethyläther II

6,9 g metall. Natrium, das zuvor durch Erhitzen in absol. Xylol geschmolzen und beim Erkalten durch Schütteln fein verteilt worden war, wurden mit 100 ccm absol. Benzol erhitzt. Unter Stickstoff ließ man langsam 38,2 g I (0,35 Mol) zutropfen und erhitzte anschließend 6 Stdn. lang. Danach wurden 43 g Monochloressigsäureäthylester auf dem Wasserbad (0,35 Mol) zugegeben und weitere 5 Stdn. erhitzt. Der schmierige Rückstand wurde abgesaugt, mit Benzol gewaschen und, in 50 ccm Wasser gelöst, carbonatalkalisch 4mal mit je 80 ccm Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde der dickflüssige Rückstand mit dem eingengten benzolischen Filtrat vereinigt. Nach einem Vorlauf von 5,2 g I bei Sdp._{0,07} 67—71° destillierte II bei 99—101°/0,07 Torr als gelblich gefärbtes Öl. Ausb. 22,4 g (38% d. Th. bezogen auf Natrium).

Pikrat

Auf Zugabe von gesättigter wäßriger Pikrinsäurelösung zur wäßrigen Lösung von II Kristallnadeln, Schmp. 84—84,5°.

| | | | | |
|--|---------------|--------|---------|---------|
| C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₁₀ (424,3) | Ber.: C 45,28 | H 3,78 | N 13,21 | O 37,76 |
| | Gef.: „ 45,16 | „ 3,84 | „ 13,20 | „ 37,60 |

2-Oxa-4-oxochinolizidin III

39 g II (0,2 Mol) wurden in 200 ccm Eisessig mit 0,8 g Platinoxid als Katalysator hydriert. Angelagert nach 7 Stdn. 15 l H₂ (berechnete Menge). Der Katalysator wurde abfiltriert und der Eisessig i. Vak. abgezogen. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde in 30 ccm Wasser gelöst und carbonatalkalisch 4mal mit je 60 ccm Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde III destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0,07} 95—98°, Ausb. 25,9 g (84% d. Th.).

2-Piperidylcarbinol IV^{9) 10)}

Kristalle, Schmp. 64—67° (Lit. 69—70°), Ausb. 27—29 g (85—92% d. Th.).

Umsetzung von IV und Monochloressigsäureäthylester zu III (verbesserter Syntheseweg)

Eine Lösung von 5,75 g IV (0,05 Mol) in 50 ccm absol. Benzol wurde nach Zusatz von 1,1 g metall. Natrium unter Rühren 2 Stdn. erwärmt und dann mit 50 ccm absol. Benzol und einer Lösung von 8,6 g Monochloressigsäureäthylester (0,07 Mol) in 50 ccm absol. Benzol versetzt. Anschließend wurde 5 Stdn. erhitzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in 20 ccm Wasser gelöst und carbonatalkalisch 3mal mit je 30 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit dem eingengten benzolischen Filtrat vereinigt und destilliert. Bei 81—85°/0,05 Torr ging III über. Ausb. 6,2 g (80% d. Th.).

Im IR-Spektrum war bei 1658 cm⁻¹ Bande der Laktamgruppierung (Valerolaktam 1663 cm⁻¹)¹¹⁾, bei 2920—2840 CH₂-Gruppierung, sichtbar. Eine Bande bei 1115 cm⁻¹ deutet auf Sechsering mit Sauerstoff als Heteroatom (Lit. 1124—1030 cm⁻¹)¹²⁾.

⁸⁾ G. Kobayashi und S. Furukawa, Pharmaz. Bulletin (Japan) 1, 348 (1953).

⁹⁾ H. Atkins und A. A. Pavlic, J. Amer. chem. Soc. 69, 3040 (1947).

¹⁰⁾ M. Rink und H. G. Liem, Arch. Pharmaz. Ber. (deutsch. pharmaz. Ges.) 292, 165 (1959).

¹¹⁾ R. Mecke und R. Mecke, Chem. Ber. 89, 343 (1956).

¹²⁾ L. J. Bellamy, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, Methuen, London (1954).

Bei der aufsteigenden Papierchromatographie (Papier Schleicher und Schüll 2043 b) mit Zinkacetatlösung vorbehandelt, (Lösungsmittel sek. Butanol : Wasser 6,5 : 1,5), wurden nach beiden Synthesen Flecken mit gleichem Rf-Wert gefunden. Entwickelt wurde mit modifiziertem Dragendorff-Reagenz¹⁴⁾.

2-Oxachinolizidin V

Weg a) Reduktion von III mit LiAlH_4

Zu 18 g LiAlH_4 in 400 ccm Äther wurde unter Rühren eine Lösung von 21,3 g III in 250 ccm absol. Äther zugetropft und 5 Stdn. erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden unter Rühren 1000 ccm feuchter Äther und dann eine Lösung von 30 ccm Wasser und 200 ccm Äthanol zugegeben. Die organ. Phase wurde dekantiert, und der Rückstand mit 80 g NaOH in 120 ccm Wasser versetzt und 2mal mit je 400 ccm Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde V destilliert. Farbloses, dünnflüssiges Öl, Sdp.₁₅ 78—80°, Ausbeute 15,7 g (81% d. Th.).

Pikrat

Mit überschüssiger wäßriger Pikrinsäurelösung entstanden feine Kristalle, Schmp. 209,5—210,5° u. Zers. (aus Wasser).

| | | | | |
|--|---------------|--------|---------|---------|
| $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8$ (360,3) | Ber.: C 45,41 | H 4,87 | N 15,13 | O 34,59 |
| | Gef.: „ 46,09 | „ 4,88 | „ 14,86 | „ 34,35 |

Pikrolonat

Mit gesättigter äthanol. Pikrolonsäurelösung, kleine Nadelchen, Schmp. 231—234° u. Zers. (aus Äthanol).

Hydrochlorid

In eine Lösung von V in absol. Äther wurde trockenes HCl-Gas eingeleitet. Schmp. 231—233° (aus Äthanol unter Zugabe von absol. Äther).

Jodmethylat

Mit überschüssigem Methyljodid, Kristalle, Schmp. 267—269° u. Zers. (aus Aceton).

| | | | |
|---|---------------|--------|--------|
| $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NOJ}$ (283,2) | Ber.: C 38,17 | H 6,41 | N 4,95 |
| | Gef.: „ 37,35 | „ 6,73 | „ 4,64 |

Das IR-Spektrums des Jodmethylats zeigt CH_2 -Bande bei 2920—2840 cm^{-1} und starke Banden bei 1125, 1095, 1065 und 1020 cm^{-1} , die auf einen Sechsring mit Sauerstoff hindeuten (Tetrahydrofuran 1100 cm^{-1})¹²⁾.

Goldsalz

V wurde in 2n-HCl gelöst mit 10%iger Goldchloridlösung versetzt. Tiefgelbe Kristalle, Schmp. 168—170° (aus salzsäurehaltigem Wasser).

2-(Picolyl)-2- ω -oxyäthyläther VI

23 g metall. Natrium und 250 ccm absol. Äthanol wurden mit 150 g Äthylenglycol versetzt und anschließend das Äthanol i. Vak. bis zum konstanten Gewicht der Reaktionsmasse abdestilliert. 82 g (0,5 Mol) 2-Picolylchlorid-Hydrochlorid¹³⁾ wurden in 250 ccm Äthylenglycol gelöst unter Rühren zugetropft. Anschließend wurde noch 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, in 70 ccm Wasser gelöst und mit 70 ccm Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit dem eingeeengten Filtrat vereinigt und fraktioniert. Bei Sdp._{0,2} 61—65° wurde Äthylenglycol zurückgewonnen, bei 104—105°/0,2 Torr ging VI als farbloses Öl über, Ausb. 47,6 g (62% d. Th.).

¹³⁾ K. Winterfeld und K. Flick, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 289, 448 (1956).

Jodmethylat

VI wurde mit überschüssigem Methyljodid versetzt. Nadelförmige Kristalle, Schmp. 125—127° (aus Äthanol unter Zusatz von Äther).

| | | | | |
|------------------------|---------------|--------|--------|---------|
| $C_9H_{14}NOJ$ (295,1) | Ber.: C 36,62 | H 4,78 | N 4,75 | O 10,84 |
| | Gef.: „ 36,48 | „ 4,83 | „ 4,74 | „ 11,52 |

(2-Pipecolyl)-2- ω -oxyäthyläther VII

15,3 g VI (0,1 Mol) wurden in 60 ccm Eisessig und 20 ccm absol. Äthanol mit 0,3 g Platinoxid mit Wasserstoff geschüttelt. Angelagert nach 6 Stdn. 7,4 Ltr. H_2 (berechnete Menge). Der Katalysator wurde abfiltriert und die Lösungsmittel abdestilliert. Zu dem gelben öligen Rückstand wurden 150 ccm Chloroform und unter kräftigem Umrühren eine Lösung von 60 g Kaliumcarbonat in 30 ccm Wasser gegeben und anschließend 15 Min. erwärmt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Chloroform gewaschen. Die Chloroformschicht des Filtrates wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Einengen der vereinigten Chloroformlösungen wurde destilliert. VII ging bei 96—97°/0,2 Torr als farbloses, zähflüssiges Öl über. Ausb. 13,6 g (85% d. Th.).

Hydrochlorid

In eine Lösung von VII in absol. Äther wurde trockenes HCl-Gas eingeleitet. Schmp. 158—159° (aus Äthanol unter Zugabe von Äther).

| | | | |
|---------------------------|---------------|--------|--------|
| $C_8H_{18}NO_2Cl$ (195,7) | Ber.: C 49,10 | H 9,27 | N 7,16 |
| | Gef.: „ 49,40 | „ 9,61 | „ 7,32 |

Cyclisierung von VII zu V

Weg b)

5 g VII wurden in 20 ccm absol. Benzol unter Rühren und Eiskühlung langsam mit 7 g Thionylbromid versetzt und anschließend 13 Stdn. stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, das zurückbleibende rotbraune Öl, in 50 ccm absol. Äthanol gelöst, unter Rühren zu einer heißen Lösung von 2 g metall. Natrium in 100 ccm absol. Äthanol getropft und noch 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit äthanol. Salzsäure neutralisiert, die ausgefallenen Salze abfiltriert und das Filtrat durch Destillation vom Alkohol befreit. Der braune, ölige Rückstand wurde zusammen mit den abfiltrierten Salzen in 60 ccm Wasser gelöst und die Lösung carbonatalkalisch 3mal mit je 60 ccm Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde V destilliert. Sdp.₁₃ 73—76°, Ausb. 2,8 g (63% d. Th.).

Katalytische Hydrierung von VI im Autoklaven zu V und VII Weg c)

12,2 g VI (0,8 Mol) wurden in 100 ccm absol. Äthanol mit 3 g Raney Nickel in einen 1-Ltr.-Druckautoklaven gegeben. Bei Zimmertemperatur wurde Wasserstoff aufgepreßt. Unter Rühren wurde innerhalb einer Std. auf 215° geheizt. Der Druck stieg dabei auf 128 atü an. Temperatur und Druck wurden 2 Stdn. beibehalten. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Äthanol abdestilliert und der Rückstand bei 0,01 Torr fraktioniert. Bei 37—40° ging V über, Ausb. 5,8 g (51% d. Th.), bei 88—93° VII, Ausb. 5 g (39% d. Th.).

2-Oxa-3-oxochinolizidin VIII

2,3 g IV (0,02 Mol) und 3 g Monochloressigsäureäthylester (0,025 Mol) wurden 2 Stdn. auf 120—125° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde carbonatalkalisch 3mal mit je 50 ccm Chloroform extrahiert und nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels VIII destilliert. Sdp._{0,25} 110—111°, farbloses Öl, Ausb. 1,6 g (51% d. Th.).

Pikrat

Mit überschüssiger äthanol. Pikrinsäurelösung, Schmp. 208—211° u. Zers. (aus Äthanol).

| | | | | |
|------------------------------|---------------|--------|---------|---------|
| $C_{14}H_{16}N_4O_9$ (384,4) | Ber.: C 43,74 | H 4,20 | N 14,58 | O 37,46 |
| | Gef.: „ 43,47 | „ 4,42 | „ 14,09 | „ 38,00 |

IR-Spektrum von VIII

Bei 2920—2840 cm^{-1} CH_2 -Gruppierung, bei 1740 cm^{-1} Lactongruppierung (Valerolacton 1738 cm^{-1})¹²⁾.

N- ω -Oxyäthyl-2-piperidylcarbinol IX

5,75 g IV (0,05 Mol) wurden mit 10 g Äthylenbromhydrin (0,08 Mol) 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten und Zugabe von 15 ccm Wasser wurde das Reaktionsgemisch carbonatalkalisch 4mal mit je 30 ccm Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde IX destilliert. Farbloses, zähflüssiges Öl, Sdp._{0,2} 124—128°. Ausb. 3,9 g (49% d. Th.).

Pikrat

Mit überschüssiger äthanol. Pikrinsäurelösung. Schmp. 117—118° (aus Benzol).

| | | | | |
|------------------------------|---------------|--------|---------|---------|
| $C_{14}H_{20}N_4O_9$ (388,3) | Ber.: C 43,30 | H 5,19 | N 14,43 | O 37,08 |
| | Gef.: „ 44,08 | „ 5,32 | „ 14,37 | „ 36,28 |

Dehydratisierung von IX zu V

Weg d)

3,2 g IX (0,02 Mol) wurden zu 10 ccm konz. Schwefelsäure ($D=1,84$) unter Eiskühlung und Rühren langsam zugetropft. Bei 200—300 Torr wurde anschließend 8 Stdn. auf 165—175° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eis zugegeben und langsam unter Rühren eine gesättigte Kaliumcarbonatlösung bis zur stark alkalischen Reaktion. Die Lösung wurde 4mal mit je 100 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde V destilliert. Sdp.₁₂ 69—70°. Ausb. 1,9 g (67% d. Th.).

Papierchromatographischer Vergleich des auf verschiedenen Wegen gewonnenen V

Aufgetragene Menge: 0,3 ml einer 2%igen Acetonlösung. Papier Schleicher u. Schüll, 2043 b, mit Kaliumchloridlösung vorbehandelt. Lösungsmittel n-Butanol : HCl (25%ig) : Wasser (100 : 10 : 25). Entwickelt mit modifiziertem Dragendorffs-Reagens¹⁴⁾. Die R_f -Werte waren gleich.

 β -(2-Piperidyl)-äthanol X

30 g β -(2-Pyridyl)-äthanol⁶⁾ wurden in einem Gemisch von 110 ccm Eisessig und 40 ccm Äthanol gelöst und mit 1 g Platinoxid mit Wasserstoff geschüttelt (angalagert in 31 Stdn. 18 Ltr. H_2 , berechnete Menge). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurden die Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 250 ccm Chloroform gelöst und unter Rühren mit 100 ccm einer 40%igen Natriumhydroxydlösung versetzt. Die Chloroformschicht wurde abgetrennt und die wäßrige Phase nochmals mit 100 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde X destilliert. Zähflüssiges, farbloses Öl, Sdp._{0,05} 74—78°, Ausb. 26,8 g (85% d. Th.).

Jodmethylat

Mit Methyljodid im Überschuß, Schmp. 260—262° u. Zers. (aus Isopropanol).

¹⁴⁾ H. Thies und F. W. Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954).

3-Oxachinolizidin XI

5,2 g X (0,04 Mol) wurden, in 100 ccm Äthanol gelöst, mit 7 ccm einer 35%ig. Formaldehydlösung (0,08 Mol) 14 Stdn. erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und XI destilliert. Farbloses Öl, Sdp.₁₁ 76°, Ausb. 5,2 g (92% d. Th.).

Jodmethylat

Mit überschüssigem Methyljodid, Schmp. 237—238° u. Zers. (aus Aceton).

| | | | | | |
|------------------------|---------------|--------|--------|--------|---------|
| $C_9H_{18}NOJ$ (238,2) | Ber.: C 38,17 | H 6,41 | N 4,95 | O 5,65 | J 44,91 |
| | Gef.: „ 38,60 | „ 6,45 | „ 5,02 | „ 6,68 | „ 44,47 |

Pikrat

Mit gesättigter wäßriger Pikrinsäurelösung. Kleine Nadelchen. Schmp. 166—167,5° (aus Wasser).

2-Oxa-3-oxoindolizidin XII

5,75 g VI (0,05 Mol) wurden in 50 ccm absol. Benzol mit 1,1 g metall. Natrium 3 Stdn. unter Rühren erhitzt. Nach Zugabe von 100 ccm absol. Benzol wurde unter Rühren und Erwärmen eine Lösung von 6,5 g Chlorkohlensäureäthylester (0,06 Mol) in 50 ccm absol. Benzol zusetztropft und anschließend 4 Stdn. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abfiltriert, in 50 ccm Wasser gelöst und carbonatalkalisch 3mal mit je 50 ccm Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit dem eingeengten benzolischen Filtrat vereinigt und destilliert. XII ging als farbloses, hygroskopisches Öl bei 95—96°/0,08 Torr über; Ausb. 6,4 g (90% d. Th.).

| | | | | |
|-------------------------|---------------|--------|--------|---------|
| $C_7H_{11}NO_2$ (141,2) | Ber.: C 59,59 | H 7,85 | N 9,93 | O 22,67 |
| | Gef.: „ 60,01 | „ 8,44 | „ 9,37 | „ 23,45 |

Das IR-Spektrum zeigte bei 2920—2840 cm^{-1} CH_2 -Gruppierung, bei 1745 cm^{-1} C=O Bande der Lactongruppierung (Lit. 5-Ring-Urethan 1724 cm^{-1})¹⁵⁾.

2-Oxaindolizidin XIII

5,75 g IV (0,05 Mol), in 100 ccm Methanol gelöst, wurden mit 7 ccm einer 35%igen Formaldehydlösung (0,08 Mol) 16 Stdn. erhitzt. Methanol und Wasser wurden abgezogen und XIII destilliert. Farbloses Öl, Sdp.₁₂ 59—62°, Ausb. 4,9 g (77% d. Th.).

Jodmethylat

mit überschüssigem Methyljodid, Schmp. 244—247° u. Zers. (aus Aceton).

| | | | | | |
|------------------------|---------------|--------|--------|--------|---------|
| $C_8H_{16}NOJ$ (269,1) | Ber.: C 35,70 | H 5,99 | N 5,20 | O 5,94 | J 47,16 |
| | Gef.: „ 36,13 | „ 6,13 | „ 5,02 | „ 5,93 | „ 47,75 |

IR-Spektrum des Jodmethylats

Bei 2920—2840 cm^{-1} CH_2 -Gruppierung, bei 1085 cm^{-1} starke Bande, die auf 5 Ring mit Sauerstoff hindeutet (Tetrahydrofuran 1076 cm^{-1})¹²⁾.

Pikrat

mit überschüssiger gesättigter äthanol. Pikrinsäurelösung, Schmp. 135—137° (aus Äthanol).

1-Aza-bicyclo[0,4,5]5-oxahendecan XIV

5,75 g IV (0,05 Mol) wurden, in 50 ccm absol. Benzol gelöst, mit 1,1 g metall. Natrium 3 Stdn. erhitzt. Nach Zugabe von 250 ccm absol. Benzol wurde zum Sieden erhitzt und unter starkem Rühren eine Lösung von 14 g Dibrompropan (0,07 Mol) in 200 ccm absol. Benzol zugegossen. Anschließend wurde 5 Stdn. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abfiltriert, in 50 ccm Wasser gelöst und carbonatalkalisch 4mal mit je

¹⁵⁾ R. Mecke, R. Mecke und A. Lüttringhaus, Chem. Ber. 90, 975 (1957).

60 ccm Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit dem eingeeengten benzolischen Filtrat vereinigt und fraktioniert. Bei 52—58°/12 Torr gingen 2,2 g Dibrompropan über, bei 105—108°/12 Torr 2,9 g (37% d. Th.) XIV. Farbloses Öl.

Jodmethylat

1 g XIV wurde, in 1 ccm Aceton gelöst, mit 1 g Methyljodid versetzt. Schmp. 111—112° (aus Aceton unter Zusatz von absol. Äther).

| | | | | | |
|---------------------------|---------------|--------|--------|--------|---------|
| $C_{10}H_{20}NOJ$ (297,1) | Ber.: C 40,42 | H 6,78 | N 4,71 | O 5,38 | J 42,71 |
| | Gef.: „ 40,36 | „ 6,85 | „ 4,86 | „ 5,66 | „ 42,34 |

IR-Spektrum des Jodmethylates

Bei 2920—2840 cm^{-1} CH_2 -Bande, bei 1095 cm^{-1} scharfe Bande, die auf einen Ring-sauerstoff hindeutet.

1-Azabicyclo [0,4,5] 3-oxo-4-oxahendecan XV

2,6 g X (0,02 Mcl) wurden mit 3 g Monochloressigsäureäthylester $2\frac{1}{2}$ Stdn. erhitzt. (Badtemp. 130—135°.) Nach dem Abkühlen wurden 5 ccm Wasser zugegeben und die Lösung carbonatalkalisch 3mal mit je 30 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde XV destilliert. Farbloses, zähflüssiges Öl, Sdp._{0,05} 113—115°, Ausb. 1,4 g (41% d. Th.).

Jodmethylat

Mit Methyljodid im Überschuß. Farblose Kristalle, Schmp. 203—204° u. Zers. (aus Isopropanol).

| | | | | | |
|-----------------------------|---------------|--------|--------|---------|---------|
| $C_{10}H_{15}NO_2J$ (311,2) | Ber.: C 38,60 | H 5,83 | N 4,50 | O 10,28 | J 40,79 |
| | Gef.: „ 39,14 | „ 6,39 | „ 4,09 | „ 9,78 | „ 39,62 |

IR-Spektrum des Jodmethylates

CH_2 -Gruppierung bei 2920—2840 cm^{-1} , CO-Bande der Lactongruppierung bei 1735 cm^{-1} .

Anschrift: Doz. Dr. M. Rink, Pharmaz. Institut der Universität Bonn a. Rh., Kreuzbergweg 26.

1827. G. Zinner und W. Kölling

Über Thionamidsäure-ester und Thionamidsäure-chloride*)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 17. September 1959)

Vor einiger Zeit haben wir über die Umsetzung von Chlorsulfinsäure-estern mit Alkylaminen berichtet, die zu der noch unbekanntem Verbindungs-klasse der Thionamidsäureester (1) führte¹⁾ 2). Dabei wurde bereits auf die leichte Aufspaltbarkeit der N—S-Bindung bei solvolytischen Reaktionen hingewiesen²⁾. Es war nun von Interesse, das Verhalten dieser Bindung in solchen Verbindungen zu untersuchen,

*) Herrn Professor Dr. E. Bamann zum 60. Geburtstage gewidmet.

¹⁾ G. Zinner, Angew. Chem. 69, 93 (1957).

²⁾ G. Zinner, Chem. Ber. 91, 966 (1958).