

Wissenschaftlicher Teil.

641. K. Winterfeld und F. W. Holschneider:

Beiträge zur Kenntnis der Kondensationsfähigkeit von α -Karbonsäureester der Pyridinreihe.

(Aus der Pharmazeutischen Abteilung des Chemischen Laboratoriums der Universität Freiburg i. Br.)

Eingegangen am 12. März 1935.

Im Verfolg der vor einiger Zeit veröffentlichten Synthesen des Norlupinans und des β -Lupinans¹⁾ ergab sich die Notwendigkeit, die Kondensationsfähigkeit von α -Karbonsäureester der Pyridinreihe — insbesondere des α -Pikolinesters — eingehender zu studieren.

Die nachstehend beschriebenen Kondensationen waren als orientierende Vorversuche gedacht, um uns ein Bild darüber zu verschaffen, inwieweit die Kondensation von der mit dem α -Karbonsäureester in Reaktion gebrachten Komponente abhängt. Im Hinblick auf die Synthese des Norlupinans bzw. des β -Lupinans kamen für die Kondensation nur solche Komponenten in Frage, die bei der weiteren Behandlung die Bildung eines bicyklischen Systems von nachstehender Struktur in Aussicht stellten (I):



(I)

Hierzu war notwendig, daß das Kondensat eine leichte Weiterverarbeitung ermöglichte. Durch die Art des bicyklischen Systems war einerseits die Auswahl der mit dem α -Karbonsäureester in Reaktion zu bringenden Komponenten beschränkt, andererseits war außerdem noch mitbestimmend die Übersichtlichkeit des Kondensationsverlaufes und die mengenmäßige Ausbeute an Kondensat.

Kondensationen, bei denen die eine Komponente eine Karbonsäure der Pyridinreihe ist, sind in der Literatur schon häufiger beschrieben, während solche der α -Karbonsäurereihe in geringem Umfange bekannt sind.

Die nachstehend beschriebenen Versuche stellen daher einen weiteren Beitrag zur Kenntnis der Kondensationsreaktionen in dieser Reihe dar.

Die Kondensation von Pyridin- α -karbonsäureäthylester mit N-Methyl- α -pyrrolidon wurde von uns schon eingehend bei der Synthese des Norlupinans (l. c.) beschrieben.

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **499**, 109 ff. (1932); Ber. Dtsch. Chem. Ges. **66**, 1751 ff. (1933).

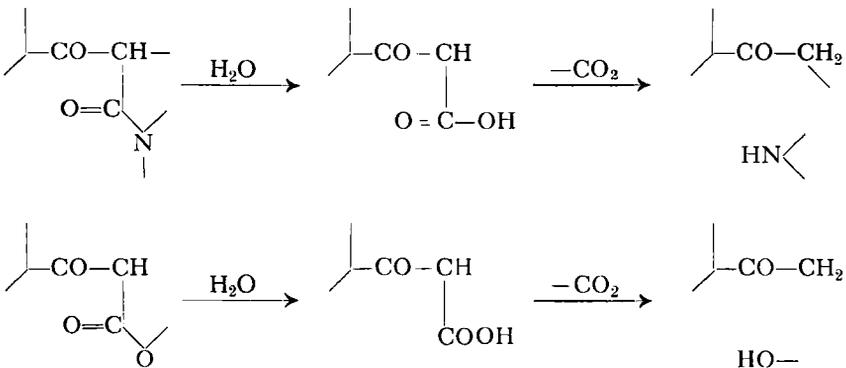
Im Folgenden bringen wir eine Zusammenstellung derjenigen Kondensationen, die mit dem Ziele der Norlupinansynthese von uns durchgeführt wurden, jedoch bei der Weiterverarbeitung auf dem Wege zum Norlupinan sich als weniger geeignet erwiesen.

Die ausgeführten Kondensationen ergeben sich aus nachfolgender Zusammenstellung. Bezüglich der Versuchsbedingungen und Eigenschaften sei auf den experimentellen Teil verwiesen.

(Siehe gegenüberstehende Seite.)

Zur Durchführung der angestrebten Synthese sollten diese Kondensate — abgesehen von dem Chinaldinsäurekondensat, das vom pharmakologischen Gesichtspunkte aus hergestellt wurde — das Ausgangsmaterial darstellen.

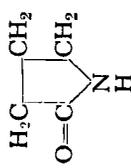
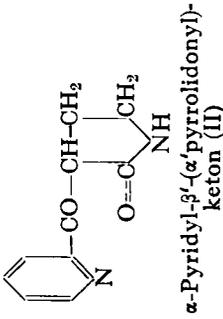
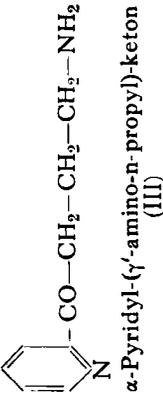
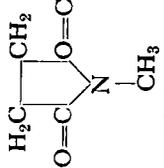
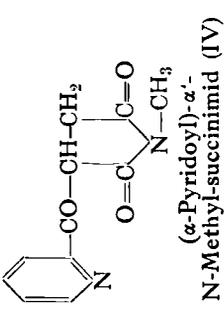
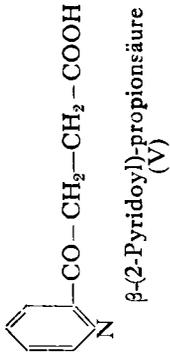
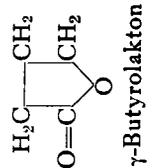
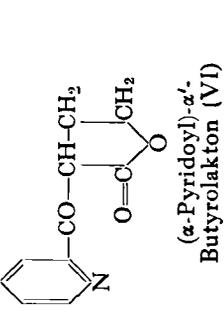
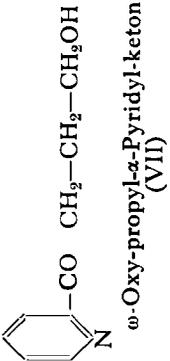
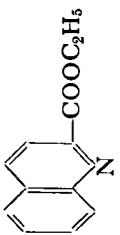
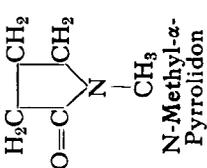
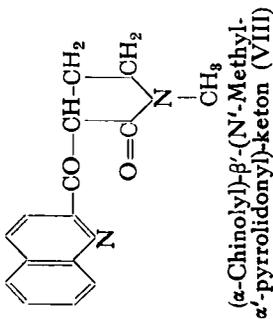
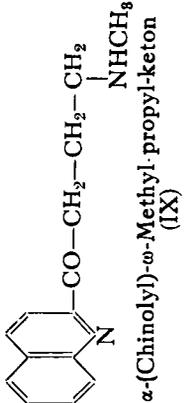
Ihnen allen ist die 1.3-Diketongruppierung gemeinsam, wobei die eine Ketogruppe einer Laktam- bzw. einer Laktongruppe angehört. Diese Art der Gruppierung hat zur Folge, daß bei Einwirkung von Säure Ringöffnung unter Verseifung der Laktam- bzw. Laktongruppe und weiterhin Dekarboxylierung der entstandenen β -Ketonsäure erfolgt gemäß nachstehendem Reaktionsschema:



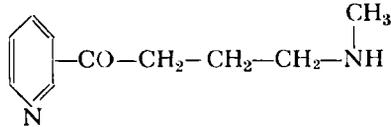
Alle diese Verseifungsprodukte enthalten eine normale 4-C-Seitenkette und außerdem eine reaktionsfähige zum Ringschluß geeignete endständige Gruppe.

Einen Überblick über die aus den Kondensaten erhaltenen Verseifungsprodukte gibt die letzte Reihe der vorstehenden Tabelle.

Einige der oben beschriebenen Kondensate bzw. ihre Verseifungsprodukte erwiesen sich pharmakologisch wirksam, z. B. zeigte das α -Pyridyl-(γ '-amino-n-propyl)-keton (III) eine deutlich erkennbare Uteruswirkung sowohl am isolierten Meerschweinchenuterus wie auch am Uterus des lebenden Tieres, selbst noch in einer Dosierung 1 : 100 000. Etwa die gleiche Wirkung zeigte das schon von uns bei

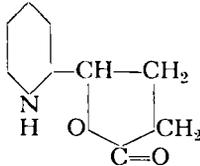
α -Karbonsäureester	Kondensationskomponente	Erhaltenes Kondensat	Verseifungsprodukte der Kondensate
 Pyridin- α -Carbonsäureäthylester	 α -Pyrrolidon	 α -Pyridyl- β' -(α' -pyrrolidonyl)-keton (II)	 α -Pyridyl-(γ' -amino-n-propyl)-keton (III)
desgleichen	 N-Methyl-succinimid	 α -Pyridyl- β' -(α' -Methyl-succinimid) (IV)	 β -(2-Pyridoyl)-propionsäure (V)
desgleichen	 γ -Butyrolakton	 α -Pyridoyl)- α' -Butyrolakton (VI)	 ω -Oxy-propyl- α -Pyridylketon (VII)
 Chinolinsäure-äthylester	 N-Methyl- α -Pyrrolidon	 α -(Chinoly)- β' -(N'-Methyl- α' -pyrrolidonyl)-keton (VIII)	 ω -Methyl-propylketon (IX)

der Norlupinansynthese als Zwischenprodukt dargestellte und beschriebene α -Pyridyl-(γ -methylamino-*n*-propyl)-keton von nachstehender Struktur²⁾:



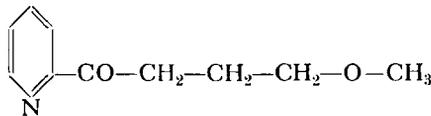
Dies bewog uns, mit den übrigen Verseifungsprodukten eine Reihe von Umsetzungen vorzunehmen und die erhaltenen Produkte pharmakologisch prüfen zu lassen.

Zu diesem Zwecke wurde das Kondensat (IV) — das α -Pyridoyl-N-Methylsuccinimid — verseift und das Verseifungsprodukt — die β -(2-Pyridoyl)-propionsäure, die auf anderem Wege auch schon von Cl e m o³⁾ dargestellt wurde — einmal in den Äthylester übergeführt, zum anderen katalytisch hydriert, wobei die γ -(α -Piperidyl)- γ -oxybuttersäure bei der Isolierung in Form ihres Laktons erhalten wurde:



Alle drei Produkte dieser Reihe erwiesen sich jedoch pharmakologisch wenig wirksam.

Eine gleiche Wirkung zeigte das Kondensat aus Pikolinsäureäthylester und γ -Butyrolakton — das α -(2-Pyridoyl)- α -butyrolakton (VI) — wie auch der Methyläther seines Verseifungsproduktes von nachstehender Struktur:



Die geringe Ausbeute an Verseifungsprodukt veranlaßte uns, nach einer anderen Darstellungsmethode Umschau zu halten. Zu diesem Zwecke wurde Pyridoylessigester, hergestellt nach den An-

²⁾ Die pharmakologische Untersuchung dieser beiden Präparate verdanken wir dem lebenswürdigen Entgegenkommen von Herrn Prof. Dr. Dr. W. Sch u l e m a n n, dem stellvertretenden Direktor der I. G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld. Alle übrigen in der Arbeit erwähnten pharmakologischen Untersuchungen sind von Herrn Prof. Dr. S. J a n s s e n, dem Direktor des Pharmakologischen Instituts der Universität Freiburg, in entgegenkommendster Weise ausgeführt worden, wofür wir ihm auch an dieser Stelle herzlichst danken.

³⁾ J. chem. Soc. London 1932, 2965.

Ketonspaltung. Zur Aufspaltung wurde das Kondensat mit konzentrierter Salzsäure acht Stunden gekocht, die salzsaure Lösung auf dem Wasserbade eingedampft und das braun gefärbte Chlorhydrat des erhaltenen (α -Pyridyl)-aminopropyl-ketons über festem Kaliumhydroxyd und Chlorkalzium getrocknet. Durch fraktioniertes Ausfällen aus seiner alkoholischen Lösung mit Azeton und Äther wurde das salzsaure Salz in feinen, langen Nadeln vom Schmp. 174 bis 175° (Zers.) erhalten. Es erwies sich als das Dichlorhydrat des erwarteten Aufspaltungsproduktes und kristallisierte mit einem Mol Wasser.

7.026 mg Sbst.: 10.970 mg CO₂, 4.14 mg H₂O. — 8.115 mg Sbst.: 0.810 ccm N (25°, 729 mm).

C₉H₁₂ON₂ · H₂O · 2HCl. Ber.: C 42.35, H 6.32, N 10.99
Gef.: C 42.59, H 6.57, N 11.01

Die wässrige Lösung des Dichlorhydrates lieferte mit Quecksilberlösung allmählich ein in feinen, gefiederten Nadelchen kristallisierendes Quecksilbersalz. Schmp. 194° (Zers.).

6.192 mg Sbst.: 0.195 ccm N (25°, 729 mm).

C₉H₁₂ON₂ · H₂O · 2HCl · 2HgCl₂. Ber.: N 3.51. Gef. 3.46

Das Goldsalz fällt auf Zugabe von Goldchloridlösung zur wässrigen Lösung des Dichlorhydrates als mikroskopisch-nadeliger Niederschlag vom Schmp. 165 bis 166° (Zers.). Zur weiteren Charakterisierung der Ketobase wurden das Phenylhydrazon, die Phenylhydrazonsulfosäureverbindung und das Benzoylderivat hergestellt.

Das Dichlorhydrat des Phenylhydrazonschied sich aus Chloroform-Petroläther in gelben, bandförmig aneinander gelagerten Tafeln vom Schmp. 168 bis 169° (Zers.) aus.

5.271 mg Sbst.: 0.805 ccm N (24°, 729 mm).

C₁₅H₁₈N₄ · 2HCl. Ber.: N 17.12. Gef. N 16.84.

Zur Darstellung der Phenylhydrazinsulfosäureverbindung wurden 0.63 g Dichlorhydrat in wässriger Lösung mit der berechneten Menge Natriumkarbonat versetzt und nach Beendigung der CO₂-Entwicklung mit 0.47 g Phenylhydrazinsulfosäure, ebenfalls in Wasser gelöst, versetzt und aufgeköcht. Nach Zugabe von einigen Tropfen verdünnter Salzsäure kristallisierte beim Erkalten das Dichlorhydrat der Sulfosäureverbindung aus, das, aus azetonfreiem Methylalkohol umgelöst, gelbe, spießförmige Prismen vom Schmp. 227° (Zers.) darstellte.

4.445 mg Sbst.: 0.550 ccm N (20°, 737 mm).

C₁₅H₁₈SO₃N₄ · 2HCl. Ber.: N 13.76. Gef.: N 13.98.

Das Benzoyl-Derivat — [das α -Pyridyl-(γ' -benzoylamino-n-propyl)-keton] — wurde durch Benzoylieren des Dichlorhydrates bei Gegenwart von 10%iger Kalilauge dargestellt. Es bildete anfangs ein gefärbtes Öl, das nach einiger Zeit zu kristallisieren begann. Aus Azeton, bei tropfenweisem Zusatz von Wasser, wird es in derben, gelb gefärbten Prismen erhalten. Die Reinigung des Benzoylderivates gestaltet sich angenehmer über das Quecksilbersalz, das beim Zugeben von gesättigter, wässriger Quecksilberlösung zum in verdünnter Salzsäure gelösten Benzoylprodukt alsbald ausfällt und,

aus salzsäurehaltigem Alkohol umgelöst, in in Wasser schwer löslichen, gelben Nadeln vom Zersetzungspunkt 206 bis 207° kristallisiert. Nach dem Zerlegen des Quecksilbersalzes mit Schwefelwasserstoff und Aufnehmen der mit Lauge frei gemachten Base in Äther, erhält man aus letzterem das α -Pyridyl-(γ' -benzoylamino-n-propyl)-keton in kristallisierter Form. Aus Chloroform und Petroläther umgelöst besitzt es den Schmp. 89 bis 90°.

6.014 mg Sbst.: 15.80 mg CO₂, 2.79 mg H₂O. — 6.537 mg Sbst.: 0.620 ccm N (22°, 729 mm).

C₁₆H₁₆O₂N₂. Ber.: C 71.61, H 6.01, N 10.44
Gef.: C 71.65, H 5.91, N 10.71

Kondensation von Pikolinsäureäthylester mit N-Methylsuccinimid.

7.5 g Pikolinsäureäthylester und 5.6 g N-Methylsukzinimid wurden in 20 ccm wasserfreiem Benzol mit 1.5 g feinst geschnittenem Natrium versetzt und etwa 15 Stunden auf 110 bis 115° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt stellte eine halb feste, z. T. aufgeblähte und leicht gefärbte Masse dar, die mit 3.2 g Eisessig und 30 ccm Wasser versetzt und des öfteren mit Benzol ausgeschüttelt wurde. Die Benzol-lösung hinterließ ein rotes Öl, das alsbald kristallisierte. Aus verdünntem Methylalkohol umgelöst, bildete das Kondensat feine, seiden-ähnliche Nadeln vom Schmp. 90 bis 91°. Es ist sehr schwer löslich in Wasser und Petroläther, mäßig löslich in Methanol, leichter löslich in Chloroform und Benzol. Die Ausbeute an Kondensat beträgt etwa 90 bis 91% d. Th.

3.360 mg Sbst.: 7.46 mg CO₂, 1.30 mg H₂O. — 3.358 mg Sbst.: 7.47 mg CO₂, 1.34 mg H₂O. — 4.158 mg Sbst.: 0.462 ccm N (20°, 743 mm).

C₁₁H₁₀O₃N₂. Ber.: C 60.55, H 4.62, N 12.83
Gef.: C 60.55, H 4.33,
C 60.67, H 4.46, N 12.66

Die methylalkoholische Lösung der Substanz gibt mit Eisenchlorid in Methanol eine rotviolette Färbung, die beim Verdünnen graugrün wird. Die wässrige Lösung des Kondensates zeigt schwach saure bis neutrale Reaktion.

Das Pikrat wurde durch Zugabe ätherischer Pikrinsäurelösung zur ätherischen Lösung des Kondensates nach längerem Stehen in zu Kristalldrüsen angeordneten Prismen erhalten Schmp. 94 bis 95°.

Aufspaltung des Pikolyl-N-Methylsuccinimids.

Eine Lösung von 5 g Kondensat in 50 ccm konz. Salzsäure wurde etwa 20 Stunden in Sieden erhalten. Die so behandelte salzsaure Lösung gab mit Eisenchlorid eine rote Färbung, die auch beim Verdünnen mit Wasser bestehen blieb, während das Kondensat selbst mit Eisenchlorid keine solche Färbung zeigte. Die unter vermindertem Druck eingeeengte salzsaure Lösung wurde kaliumkarbonat-alkalisch gemacht und unverändertes Kondensat (0.5 g) mit Chloroform entzogen. Der karbonat-alkalische Teil wurde sodann wieder mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und auf dem Wasserbade eingedampft. Der gut getrocknete Rückstand wurde mit heißem, absolutem Äthanol

ausgezogen und der alkoholische Auszug mit trockenem Salzsäuregas behandelt. Nach Entfernen des Alkohols und der Salzsäure i. V. wurde der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Kaliumkarbonat übersättigt und ausgeäthert. Der getrocknete Ätherauszug ergab 3.5 g des β -(2-Pyridoyl-)propionsäureäthylesters als eine braune Flüssigkeit, die unter 11 mm bei 162 bis 163° als klare, leicht gelb gefärbte, ölige Flüssigkeit destillierte.

4.235 mg Sbst.: 0.262 ccm N (22°, 740 mm).

$C_{11}H_{13}O_3N_2$. Ber.: N 6.76, Gef.: N 6.79.

Das Platinsalz des Ketosäureesters kristallisierte aus verdünnter Salzsäure in zu Rosetten vereinigten, derben, orangefarbenen Prismen vom Zersetzungspunkt 177 bis 178°.

4.260 mg Sbst.: 5.03 mg CO_2 , 1.31 mg H_2O , 1.005 mg Pt

$(C_{11}H_{13}O_3N)_2 \cdot H_2PtCl_6$. Ber.: C 32.04, H 3.42, Pt 23.68

Gef.: C 32.20, H 3.44, Pt 23.59

Das Quecksilbersalz schied sich aus der salzsauren Lösung auf Zugabe von Quecksilberlösung in breiten Prismen aus. Schmp. 87 bis 88°.

Die Hydrierung der β -Ketonsäure führte zur γ -(α -Piperidyl-) γ -oxybuttersäure, die bei der Isolierung in Form ihres Laktons erhalten wurde.

4.35 g Pyridoylpropionsäurechlorhydrat, das durch Verseifung des Äthylesters mit Salzsäure und Eindampfen der salzsauren Lösung zur Trockene dargestellt wurde, löste man in 60 ccm absolutem Alkohol, versetzte die Lösung mit 0.1 g PtO_2 -Pt-Schwarz und hydrierte bis zur Sättigung. Verbrauch an H_2 : 1862 ccm; für $4H_2$ berechnen sich 1808 ccm. Aus der vom Katalysator abfiltrierten Lösung wurde der Alkohol i. V. abdestilliert und der Rückstand mit etwa 15%iger Salzsäure eine halbe Stunde gekocht. Die salzsaure Lösung wurde alsdann unter Kühlung bis zur deutlich alkalischen Reaktion mit Kaliumkarbonat versetzt und erschöpfend mit Chloroform ausgezogen. Der Chloroformauszug hinterließ ein unter 13 mm Druck bei 155 bis 157° destillierendes, farbloses, dickes Öl. Ausbeute an freiem Destillat: 1.4 g.

3.230 mg Sbst.: 7.55 mg CO_2 , 2.57 mg H_2O . — 4.650 mg Sbst.: 0.341 cmm N (22°, 737 mm).

$C_9H_{15}O_2N$. Ber.: C 63.87, H 8.93, N 8.28

Gef.: C 63.75, H 8.90, N 8.23

Das Chlorhydrat des γ -(α -Piperidyl-)butyrolaktons fällt beim Versetzen der alkoholischen Lösung des Laktons mit ätherischer Salzsäure als dichtes, prismatisch-kristallines Pulver aus. Schmp. 217 bis 218°.

5.485 mg Sbst.: 3.77 mg AgCl.

$C_9H_{15}O_2N \cdot HCl$. Ber.: Cl 17.24. Gef.: Cl 17.02.

Das Goldsalz scheidet sich erst bei längerem Stehen der mit Goldchloridlösung versetzten, verdünnt salzsauren Lösung in derben Aggregaten aus. Schmp. 158 bis 159°.

Kondensation von Pikolinsäureäthylester mit γ -Butyrolakton.

a) Kondensation mittels metallischen Natriums.

In ein Gemisch von 7.0 g Pikolinsäureäthylester, 4.3 g γ -Butyrolakton und 15 ccm absolutem Benzol wurden schnell 1.8 g feinst geschnittenes Natrium eingetragen.

Bevor noch alles Natrium eingetragen war, fand starke Erwärmung und Aufsieden unter gleichzeitiger Rotfärbung des Reaktionsgemisches statt. Nach dem Abklingen der Reaktion wurde das Natrium vollends eingetragen und das Ganze noch zwei Stunden erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das überschüssige Natrium durch wenig Alkohol zersetzt und zu der leicht trüben, dunkelroten Lösung des Reaktionsproduktes die berechnete Menge 25%iger Essigsäure hinzugefügt. Nach Zusatz von etwas Kaliumkarbonat wurde erschöpfend mit Benzol ausgezogen. Der Rückstand des benzolischen Auszuges erstarrte größtenteils kristallin. Ausbeute: 6 bis 7 g Rohkodensat.

Aus absolutem Äther umkristallisiert, stellte das Kondensat farblose, harte, dachförmig zulaufende Prismen dar, die nach vorhergehendem Schwinden bei 50 bis 51° schmelzen. Die Substanz ist leicht löslich in Benzol und Azeton, weniger leicht löslich in Methanol, schwer löslich in Wasser und Ligroin. Mit Eisenchlorid und Methanolösung entsteht eine grünblaue bis blauviolette Färbung.

b) Kondensation mittels Natriumäthylats.

Eine 1.2 g Natrium entsprechende Menge Natriumäthylat wurde mit 10 ccm absolutem Benzol übergossen, mit 7.0 g Pikolinsäureäthylester versetzt und das Gemisch auf 60 bis 70° erwärmt. Sodann tropfte hierzu eine Lösung von 4.3 g γ -Butyrolakton in ebenfalls 10 ccm trockenem Benzol. Unter Rotfärbung des Reaktionsgemisches ging das Natriumäthylat langsam in Lösung. Nach Zugabe der Laktonlösung wurde noch etwa zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute an Rohkodensat: 8 g (9.56 g theoretisch).

Schmelzpunkt des aus dem Wasser umkristallisierten Kondensates: 50 bis 51°.

3.204 mg Sbst.: 7.42 mg CO₂, 1.38 mg H₂O. — 4.515 mg Sbst.: 0.297 ccm N (24°, 744 mm).

C₁₀H₉O₃N. Ber.: C 62.82, H 4.74, N 7.33

Gef.: C 63.16, H 4.82, N 7.40

Aufspaltung des α -(2-Pyridoyl-)butyrolaktons zu ω -Oxypropyl- α -Pyridyl-*keton*.

Obiges Kondensat wurde in konz. Salzsäure gelöst und etwa 15 bis 16 Stunden zum Sieden erhitzt. Die rote, im Vakuum möglichst eingeeengte Lösung wurde nach dem Übersättigen mit Kaliumkarbonat erschöpfend ausgeäthert. Aus dem ätherischen Auszuge wurde eine rote Base erhalten, die unter 12 mm als leicht gelb gefärbtes Öl destillierte. Die Ausbeute läßt sehr zu wünschen übrig, zumal bei der zwecks Reinigung nochmals vorgenommenen Destillation ein großer Teil verharzt. Das Platinsalz des Ketoalkohols scheidet sich allmählich bei Zugabe von Platinchloridlösung zu der verdünnt salz-

sauren Lösung der Base aus. Derbe, orangefarbene Prismen, die unscharf bei 85 bis 86° erweichen und sich bei 134 bis 135° zersetzen.

4.856 mg Sbst.: 5.22 mg CO₂, 1.45 mg H₂O, 1.285 mg Pt. — 5.467 mg Sbst.: 0.197 ccm N (22°, 744 mm).

(C₉H₁₁O₂N)₂ · H₂PtCl₆. Ber.: C 29.19, H 3.26, N 3.79, Pt 26.37
Gef.: C 29.32, H 3.34, N 4.08, Pt 26.46

Das Quecksilbersalz fiel beim Versetzen der salzsauren Lösung der Base mit Quecksilberlösung in feinen, verfilzten Prismen aus. Schmp. 151 bis 152°.

Wegen der schlechten Ausbeute wurde nach einem anderen Verfahren zur Darstellung des Ketoalkohols Umschau gehalten.

Darstellung von α -Pyridyl- ω -methoxypropylketon.

Nach der Vorschrift von Pinner (1.c.) wurde eine Mischung von 9 g Pikolinsäureäthylester und 6.2 g Essigsäureäthylester allmählich unter Kühlung mit 4.6 g Natriumäthylat versetzt. Nach 24stündigem Stehen wurde dem Gemisch unverändertes Ausgangsmaterial entzogen und nach Zugabe von überschüssigem Bromäthylmethyläther und 200 ccm absolutem Alkohol etwa 8 bis 10 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Sodann wurde das Reaktionsgemisch i. V. zur Trockne gebracht, der Trockenrückstand in verdünnter Salzsäure gelöst und 3 bis 4 Stunden im Sieden erhalten. Die salzsaure Lösung wurde nunmehr alkalisch gemacht und mit Chloroform wiederholt ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung hinterließ eine dunkelrote Flüssigkeit, die unter 10 mm bei 115 bis 117° als farblose Flüssigkeit überdestillierte (1.5 g) und sich an der Luft gelb färbte.

Das Destillat wurde in verdünnter Salzsäure und die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht. Der über Kaliumhydroxyd vollends getrocknete Rückstand wurde in wenig Äthanol, dem einige Tropfen Chloroform zugesetzt waren, gelöst und warm mit Essigester bis zur Trübung versetzt. Beim Erkalten schieden sich in geringer Menge derbe Prismen vom Zersetzungspunkt 215° aus. Bei weiterer Zugabe von Essigester und wenig Äther kristallisierte ein Chlorhydrat aus, das den Zersetzungspunkt 143 bis 144° besaß, koniünähnlich roch und beim Erhitzen sublimierte. Das zuerst abgeschiedene Chlorhydrat war allem Anschein nach Chlorhydrat des Pyridylmethylketons.

4.626 mg Sbst.: 3.110 mg AgCl.

C₁₀H₁₃O₂N · HCl. Ber.: Cl 16.45. Gef.: 16.62.

Kondensation von Chinaldinsäureäthylester mit N-Methyl- α -pyrrolidin.

Ein Gemisch von 7.1 g Chinaldinsäureäthylester (Kp₁₀ 184°), 3.45 g N-Methylpyrrolidon, 0.85 g feinst geschnittenem Natrium und 18 ccm absolutem Benzol wurde etwa 7 Stunden auf 110° erhitzt. Nach vorsichtigem Zusatz von verdünnter Essigsäure (2.21 g Eisessig in 20 ccm Wasser) wurde erschöpfend mit Chloroform ausgezogen. Nach dem Abdestillieren des Chloroform verblieb ein größtenteils kristalliner Rückstand, der mit Äther ausgekocht wurde; die harzigen Anteile

blieben dabei ungelöst. Aus der Ätherlösung wurden derbe, gelb gefärbte Prismen erhalten, die nach wiederholtem Waschen mit Methanol bei 109 bis 111° schmolzen und löslich in Chloroform und Benzol, schwer löslich in Äther und fast unlöslich in Wasser waren. Mit Eisenchlorid in Methanollösung gab das Kondensat eine grau-grüne Farbreaktion.

3.278 mg Sbst.: 8.53 mg CO₂, 1.66 mg H₂O. — 4.211 mg Sbst.: 0.410 ccm N (22°, 730 mm).

C₁₅H₁₄O₂N₂. Ber.: C 70.84, H 5.55, N 11.02
Gef.: C 70.97, H 5.66, N 10.85

Obiges Kondensat lieferte beim Kochen mit konz. Salzsäure das (α -Chinoly)- ω -N-Methylpropyl-keton, dessen Chlorhydrat aus Alkohol und wenig Äther in rosettenförmig angeordneten, gelb gefärbten Prismen kristallisierte. Zersetzungspunkt 155 bis 156°.

4.825 mg Sbst.: 0.434 ccm N (22°, 747 mm). — 4.890 mg Sbst.: 2.620 mg AgCl.

C₁₄H₁₆ON₂ · HCl. Ber.: N 10.58, Cl 13.39
Gef.: N 10.23, Cl 13.25

Kondensationsversuche von Chinaldinsäureäthylester mit N-Methylpyrrolidon oder N-Methylsuccinimid führten zu keinem brauchbaren Ergebnis. Es wurden größtenteils die Ausgangsprodukte wieder zurückerhalten.

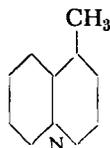
642. K. Winterfeld und F. W. Holschneider:

Über einige Abkömmlinge des (α -Pyridyl-)methylpropylkarbinols.

(Aus der Pharmazeutischen Abteilung des Chemischen Laboratoriums der Universität Freiburg i. Br.)

Eingegangen am 12. März 1935.

In Weiterführung der in der voranstehenden Mitteilung beschriebenen Versuche haben wir uns auch im Hinblick auf die Synthese des Lupinans (I):



(I)

mit der Einführung von geeigneten Substituenten in die Ketogruppe des α -Pyridylmethylketons befaßt.

Es war zu prüfen, inwieweit sich derartige Substituenten nach Grignard einführen lassen. Soweit sich übersehen ließ, war bisher nur eine einzige derartige Grignardierung des Pyridylmethylketons in der Literatur beschrieben worden¹⁾. Um einen Einblick in den Verlauf derartiger Grignardierungen zu gewinnen, haben wir zu-

¹⁾ Hurd u. Webb, Amer. Soc. chem. Ind. 49, 546 (1927).