

1514. K. Winterfeld und E. Klauke

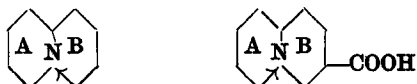
Die Synthese des 8-Oxychinolizidin-3-carbonsäuremethylesters*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 29. April 1956)

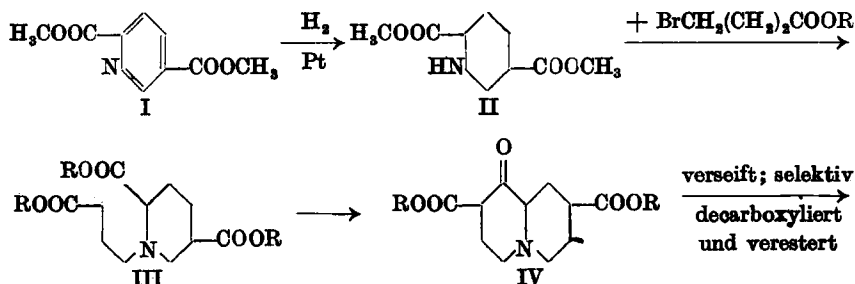
Oxychinolizidincarbonsäureester sind in der Literatur kaum beschrieben, besonders keine, bei denen Oxygruppe und Carboxylgruppe getrennt an je einer Ringhälfte sich befinden. Um die Möglichkeit solcher Synthesen zu studieren, haben wir den 8-Oxychinolizidin-3-carbonsäuremethylester dargestellt (VI).

Bei den bisherigen Chinolizidinsynthesen wurde im allgemeinen von dem Ring A ausgegangen und der Ring B angegliedert.



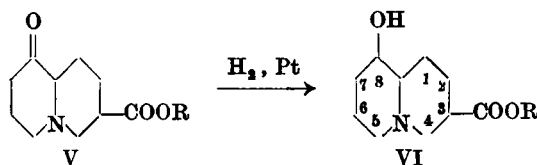
Die in 3-Stellung am Pyridin bzw. Piperidinring befindliche Carboxylgruppe erschwert jedoch den Chinolizidintringschluß. Daher schien es aussichtsreicher, in diesem Falle von dem vorgebildeten Ring B auszugehen und den Ring A anzuknüpfen. Als Ausgangsmaterial wählten wir den Isocinchomeronsäureester I, der sich nach G. Black und E. Depp¹⁾ in 46,5%iger Ausbeute aus 2,5-Lutidin gewinnen läßt. Durch eine Änderung der Aufarbeitungsmethoden konnte die Ausbeute auf 52% gesteigert werden. I sollte nun zum Hexahydroisocinchomeronsäureester, II hydriert werden. Mit PtO₂ als Katalysator wurden dagegen 65% II erhalten.

Der nächste Schritt bestand in der Verknüpfung von II mit γ -Brom-buttersäuremethylester zum Piperidin-1-(γ -buttersäure)-2,5-dicarbonsäuretrimethylester III.



*) Herrn Professor Dr. K. Kindler zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ J. Org. Chemistry 14, 14 (1949).



Die Reaktion trat sowohl mit als auch ohne Lösungsmittelzusatz beim Zusammengeben der beiden Komponenten ein. Da das entstandene Hydrobromid schlecht kristallisierte, wurde auf die Isolierung des Salzes verzichtet. Erwärmte man dagegen II und Brombuttersäureester mit wasserfreier Pottasche, so ließ sich III als farbloses Öl vom $Kp_{0,2} = 155\text{--}156^\circ$ in einer Ausbeute von 60% fassen.

Für den Ringschluß von III zum 8-Oxochinolizidin-3,7-dicarbonsäuredimethylester (IV) kam das Verfahren nach Dieckmann in Frage. Dabei war es zunächst wichtig, ein geeignetes Kondensationsmittel zu finden. In Vorversuchen zeigte es sich, daß frisch hergestelltes Natriummethylat die besten Ausbeuten (84%) ergab. Bei metallischem Natrium als Kondensationsmittel sank die Ausbeute auf 50%. IV bildete farblose Kristalle vom Schmp. $77\text{--}79^\circ$, die sich an der Luft allmählich verfärbten und in absolut-alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid eine stark positive Enolreaktion gaben. Bei der nächsten Stufe, der Decarboxylierung, bestand die Aufgabe darin, nach der Verseifung der beiden Estergruppen möglichst selektiv nur die Carboxylgruppe zu entfernen, die in β -Stellung zur Ketogruppe stand. Der Unterschied in der Haftfestigkeit der beiden Säuregruppen war nicht sehr groß. Daher war es nötig, durch Einhaltung genauer Temperaturbedingungen streng selektiv zu arbeiten. Wenn man bei 80° decarboxyliert, wird die in 3-Stellung befindliche Carboxylgruppe nicht eliminiert. Die Veresterung der dabei entstandenen 8-Oxochinolizidin-3-carbonsäure geschah mit Methanol und Schwefelsäure. In 86%iger Ausbeute wurde der Ester V als bräunlich gelbes Öl erhalten.

Katalytisch ließ sich die Oxogruppe reduzieren. Die Kristalle des 8-Oxychinolizidincarbonsäuremethylesters VI, die auch nach mehrfachem Umkristallisieren aus Ligroin noch mit einem leichten Ölfilm überzogen waren, schmolzen von 127 bis 132° . Da im Molekül insgesamt drei asymmetrische Zentren vorhanden sind, war das Auftreten von Diastereomeren wahrscheinlich. Die Analysenwerte stimmten mit den berechneten Werten überein.

Isocinchomeronsäuredimethylester I

Die Darstellung geschah nach Black und Depp (l. c.). Die Aufarbeitung wurde folgendermaßen geändert: Das Veresterungsgemisch eines molaren Einsatzes wird auf ca. 2 kg Eis gegossen und dann mit einem Liter Wasser verdünnt. Diese Lösung wird mit 900 g Natriumcarbonat in 3,5 Liter Wasser neutralisiert. Dabei fällt der Ester kristallin aus. Die Suspension wird in 2 Teile geteilt und fünfmal (je 500, 350, 350, 200, 200 ccm) mit Chloroform ausgeschüttelt. Dabei lassen sich Emulsionsbildungen nicht vermeiden. Ohne eine klare Schichttrennung abzuwarten, wird auf einer großen Nutsche abgesaugt. Die Niederschläge werden zweimal mit Chloroform ausgekocht. Die vereinigten Chloroform-extrakte werden wie üblich eingengt. Ausbeute 101 g (52% d. Th.) (Lit. 46,5%).

Hexahydroisocinchomeronsäuredimethylester II

10 g I werden in 50 ccm Eisessig mit 0,15 g PtO_2 bei 50° hydriert. Die berechnete Menge H_2 ist nach 4,5 Stunden angelagert. Vom Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der Rückstand wird mit 100 ccm Äther aufgeschlemmt und im Scheidetrichter mit eisgekühlter überschüssiger, wäßriger NaOH-Lösung schnell ausgeschüttelt. Ein eventuell entstehender Niederschlag von Natriumacetat kann mit Wasser wieder in Lösung gebracht werden. Dann wird noch viermal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand i. V. destilliert. Bei $K_{p0,9}$ $103\text{--}104^\circ$, geht II als farbloses Öl über. Ausbeute 6,7 g (65% d. Th.).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ (201,2) Ber.: C 53,75 H 7,51 N 6,96
Gef.: » 53,69 » 7,38 » 6,88

Pikrat: Schmp. $111\text{--}113^\circ$ (aus Äthanol).

Pikrolonat: Schmp. $158\text{--}160^\circ$ (aus Äthanol).

$n_D^{20} = 1,4710$.

Piperidin-1-(γ -buttersäure)-2,5-dicarbonsäuretrimethylester III

5 g II werden mit 4,5 g γ -Brombuttersäuremethylester und 3 g Kaliumcarbonat gemischt und unter gelegentlichem Rühren auf dem Wasserbad erhitzt. Wenn keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist, wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und dreimal mit je 75 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand i. V. destilliert. 4,5 g (60% d. Th.) III gehen als schwach gelbliches Öl bei 155 bis $156^\circ/0,2$ Torr über.

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$ (301,3) Ber.: C 55,79 H 7,69 N 4,63
Gef.: » 55,70 » 7,54 » 4,63

$n_D^{20} = 1,4707$.

8-Oxo-chinolizidin-3,7-dicarbonsäuremethylester IV

1,26 g metallisches Natrium werden in einem 500 ccm-Kolben unter 50 ccm absol. Xylol bis zum beginnenden Sieden erhitzt. Der mit einem Tuch umwickelte Kolben wird dann kräftig geschüttelt, wodurch das Natrium fein pulverisiert wird. Nach dem Abkühlen wird das Xylol vom Natrium abdekantiert, einmal mit Äther nachgewaschen und sodann das Metall in ca. 100 ccm Äther suspendiert. Unter Kochen am Rückfluß und kräftigem Rühren mit einem Hirschberg-Rührer werden 1,76 g Methanol zugesetzt. Die Methylatbildung ist nach 7—8 Stunden beendet. Zu dieser Suspension gibt man in schneller Tropfenfolge eine Lösung von 15 g III in 30 ccm Äther und rührt 15 Minuten unter Rückfluß auf dem Wasserbad. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein fester rötlichbrauner Rückstand. Man läßt unter zeitweiligem Durchkneten mit dem Spatel die Masse noch 15 Minuten bei Wasserbadtemperatur stehen. Nach dem Abkühlen wird mit 30 ccm 2 n-Salzsäure angesäuert, dann mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung alkalisiert und fünfmal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt.

Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels hinterbleibt IV in leicht gelblichen Kristallen.

Ausbeute 11,3 g (84% d. Th.). Schmp. $77\text{--}79^\circ$ (aus Ligroin).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$ (269,3) Ber.: C 57,98 H 7,11 N 5,20
Gef.: » 57,80 » 7,01 » 5,21

8-Oxochinolizidin-3-carbonsäuremethylester V

8 g IV werden in 30 ccm verd. HCl (1:1) gelöst und 3 Stunden bei 80° gehalten. Die anfänglich kräftige CO_2 -Entwicklung ist dann völlig abgeklungen. Im Vakuum wird vom Lösungsmittel vollständig befreit. Zu dem harzig kristallinen Rückstand gibt man eine Mischung von 40 ccm Methanol und 10 ccm konz. Schwefelsäure und kocht 5 Stunden am Rückfluß. Nach dem Stehen über Nacht gießt man das Reaktionsgemisch in 150 ccm

Eiswasser, macht mit einer 20%igen Kaliumcarbonatlösung alkalisch und äthert achtmal mit je 50 ccm aus. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand destilliert. Bei 104–106°/0,2 Torr geht V als rötlich gelbes Öl über. Ausbeute 5,4 g (86% d. Th.).

$C_{11}H_{17}O_3N$ (211,3) Ber.: C 62,58 H 8,11 N 6,63
Gef.: » 62,64 » 8,27 » 6,64

Pikrat: Schmp. 152,5–154,5.
 $n_D^{20} = 1,4954$.

8-Oxychinolizidin-3-carbonsäuremethylester VI

1,5 g V werden in 15 ccm Eisessig mit 100 mg PtO_2 hydriert (berechnete Menge H_2 in 40 Minuten angelagert). Vom Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. abdestilliert. Der Rückstand wird mit 30 ccm Äther überschichtet und unter Eiskühlung mit einer 10%igen wäßrigen Kaliumcarbonatlösung unter kräftigem Durchrühren alkalisiert. Die wäßrige Schicht wird abgehoben und noch dreimal mit 15–20 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels hinterbleiben Kristalle, die von einem leichten Ölfilm überzogen sind.

Schmp. 127–132° (bei 90–95° werden die Kristalle milchig trübe).

$C_{11}H_{19}O_3N$ (213,3) Ber.: C 61,94 H 8,98 N 6,57
Gef.: » 61,86 » 9,00 » 6,56

Anschrift: Prof. Dr. Karl Winterfeld, Bonn, Kreuzbergweg 26.

1515. Heinrich Thies und Helmut Schönenberger

Über die Reaktion von Grignardverbindungen mit Schiffschens Basen*)

2. Mitteilung: Die Dimerisierung von Schiffschens Basen in Abhängigkeit von dem Substituenten am Stickstoff und von der Art des Grignardreagenzes

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

(Eingegangen am 16. Juni 1956)

In der ersten Mitteilung¹⁾ berichteten wir über das Auftreten von N,N'-Diäthyl-1,2-diphenyläthylendiamin bei der Umsetzung von t-Butylmagnesiumchlorid mit Benzylidenäthylamin. Entgegen den Erwartungen hatte bei dieser Reaktion nicht die normale Addition des t-Butylrestes unter Bildung von 1-Phenyl-1-äthylamino-2,2-dimethylpropan $C_{13}H_{21}N$, sondern unter gleichzeitiger Hydrierung eine Dimerisierung der Schiffschens Base zu einem Äthylendiaminderivat stattgefunden.

Solche Dimerisierungsprodukte treten auch bei der Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Grignardreagenzien auf. Jedoch sind sie hier bisher nur beim Benzophenon^{2) 3)} beobachtet worden. Es scheint, als ob C=N-Verbindungen (Aldimine, Ketimine) solchen Dimerisierungen leichter zugänglich sind als C=O-Verbindungen.

Um einen tieferen Einblick in diese Verhältnisse zu gewinnen, wurde in der vorliegenden Arbeit die Bildung von Dimerisierungsprodukten aus verschiedenartig

*) Herrn Professor Dr. K. Kindler zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ H. Thies und H. Schönenberger, Chem. Ber. im Druck.

²⁾ J. Schmidlin, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 4198–204 (1906).

³⁾ H. Gilman und R. E. Fothergill, J. Amer. chem. Soc. 51, 3149–57 (1929).