

# Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

72. Jahrg. Nr. 7. — Abteilung B (Abhandlungen), S. 1319—1482 — 5. Juli

## 219. Vlado Prelog, Suzana Heimbach und Rativoj Seiwerth: Über 1-Aza-bicyclo-[1.3.3]-nonan.

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. techn. Fakultät, Universität  
Zagreb, Jugoslawien.]  
(Eingegangen am 23. Mai 1939.)

Die Reihe der bekannten hydrierten bicyclischen Systeme mit Stickstoff als Verzweigungsatom wurde in der letzten Zeit bedeutend erweitert. Neben den Conidinen (2-Methyl-1-aza-bicyclo-[0.2.4]-octane)<sup>1)</sup>,  $\delta$ -Conicein (1-Aza-bicyclo-[0.3.4]-nonan)<sup>2)</sup> und Chinuclidin (1-Aza-bicyclo-[2.2.2]-octan) und seinen Derivaten, die man schon längere Zeit kennt, sind 1-Aza-bicyclo-[1.2.2]-heptan<sup>3)</sup>, 1-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octan (Pyrrolizidin)<sup>4)</sup>, 1-Aza-bicyclo-[1.2.3]-octan<sup>5)</sup>, 1-Aza-bicyclo-[2.2.3]-nonan<sup>6)</sup> und 1-Aza-bicyclo-[0.4.4]-decan (Norlupinan)<sup>7)</sup> und mehrere Derivate derselben bekannt geworden. Unter den Gliedern dieser Reihe, von welchen man aus sterischen Gründen eine leichte Bildung erwarten sollte, blieb noch das 1-Aza-bicyclo-[1.3.3]-nonan (I) unbekannt. Da uns diese Verbindung wegen ihres symmetrischen Baues und der Verknüpfung zweier Piperidin-Ringe in 1.3-Stellung besonders interessierte, bemühten wir uns, diese Lücke auszufüllen. Die früheren Versuche<sup>8)</sup> zur Synthese der 1.3-überbrückten Piperidin-Derivate blieben nämlich erfolglos, und es ist uns erst unlängst geglückt, das 1-Aza-bicyclo-[1.2.3]-nonan als ersten Repräsentanten solcher Verbindungen darzustellen.

Zuerst versuchten wir eine Synthese aus dem 4-[Brom-methyl]-1.7-dibrom-heptan (V) durch Einwirkung von methylalkoholischem Ammoniak, analog unseren Synthesen der in 1.4-Stellung überbrückten Piperidin-Derivate. Obgleich man die Entstehung des vollkommen spannungslosen

<sup>1)</sup> Löffler, B. **42**, 948 [1909].

<sup>2)</sup> Löffler u. Kaim, B. **42**, 94 [1909]; Löffler u. Flügel, ebenda S. 3420; Clemo u. Ramage, Journ. chem. Soc. London **1932**, 2969; Diels u. Alder, A. **498**, 43 [1932]; Ochiai u. Tsuda, B. **67**, 1011 [1934]; Tullock u. McElvain, Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 961 [1939]. <sup>3)</sup> Literaturzusammenstellung A. **535**, 38 [1938].

<sup>4)</sup> Prelog u. Heimbach, B. **72**, 1101 [1939].

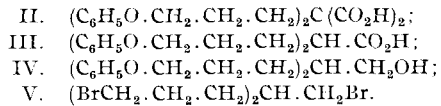
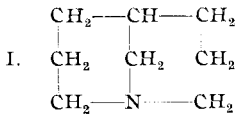
<sup>5)</sup> Prelog, Heimbach u. Cerkovnikov, Journ. chem. Soc. London **1939**, 677.

<sup>6)</sup> Prelog u. Cerkovnikov, A. **532**, 83 [1937].

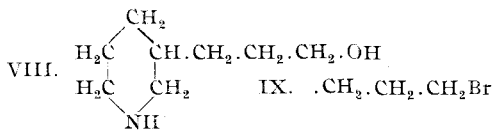
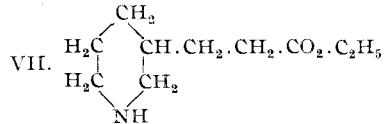
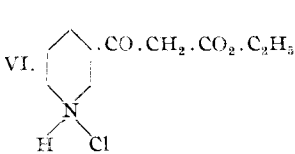
<sup>7)</sup> Literaturzusammenstellung B. **72**, 1103 [1939].

<sup>8)</sup> Ann. Rep. Progr. Chem. **1937**.

Systems eigentlich erwarten sollte, blieb dieser Versuch, ebenso wie die Versuche unserer Vorgänger, durch Dieckmannsche Kondensation oder durch Destillation der Erdalkalisalze aus den entsprechenden Piperidin-dicarbon-säuren die Bildung des erwünschten Systems zu erzwingen<sup>9)</sup>, erfolglos. Das für diese Synthese notwendige Tribromderivat wurde aus der 1.7-Diphenoxy-heptan-dicarbon-säure-(4.4) (II) (die durch Malonsäure-Synthese gewonnen wurde), über die 1.7-Diphenoxy-heptan-carbonsäure-(4) (III) und dem 1.7-Diphenoxy-heptan-carbinol-(4) (IV) dargestellt.



Mit Erfolg verlief erst die folgende Darstellung. Nicotinoyl-essigsäure-äthylester-hydrochlorid<sup>10)</sup> (VI) wurde in alkoholischer Lösung mit Platinoxyd nach Adams katalytisch hydriert. Es nahm dabei 6—8 Wasserstoffatome auf, was der Reduktion des Pyridinkerns und der Reduktion der Ketogruppe zu einer Alkoholgruppe entsprochen hätte. Bei der Verarbeitung des nicht einheitlichen Reaktionsproduktes stellte sich jedoch heraus, daß bei der Hydrierung beträchtliche Mengen  $\beta$ -[Piperidyl-(3)]-propionsäure-äthylester (VII) entstanden waren. Durch Reduktion dieses Esters mit Natrium und Alkohol erhielten wir  $\gamma$ -[Piperidyl-(3)]-propylalkohol (VIII), der mit rauchender Bromwasserstoffsäure in das 3-[ $\gamma$ -Brom-propyl]-piperidin-hydrobromid (IX) übergeführt wurde. Dieses gab mit verd. Natron-lauge durch intramolekulare Alkylierung mit guter Ausbeute das 1-Aza-bicyclo-[1.3.3]-nonan (I).

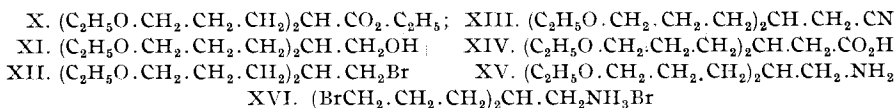


Der negative Ausgang unseres ersten Versuches veranlaßte uns dazu, noch eine weitere Synthese auf folgendem Wege zu versuchen. Das 1.7-Di-äthoxy-heptan-carbinol-(4) (XI) wurde durch Reduktion mit Natrium und Alkohol aus dem Äthylester der 1.7-Diäthoxy-heptan-carbonsäure-(4) (X)<sup>4)</sup> dargestellt. Mit Phosphortribromid und Pyridin erhielten wir daraus das Brom-[1.7-diäthoxy-heptyl-(4)]-methan (XII), welches über das Nitril XIII in die 1.7-Diäthoxy-heptyl-essigsäure-(4) (XIV) übergeführt wurde. Die Säure wurde nach Curtius-Schmidt abgebaut, das Amino-[1.7-diäthoxy-heptyl-(4)]-methan (XV) gab mit rauchender Bromwasserstoffsäure Amino-[1.7-dibrom-heptyl-(4)]-methan-hydro-

<sup>9)</sup> Clemo, Ormston u. Ramage, Journ. chem. Soc. London 1931, 3185.

<sup>10)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 55, 818 [1933].

bromid (XVI), welches durch zweifache intramolekulare Alkylierung in glatt verlaufender Reaktion das erwünschte bicyclische Amin lieferte.



Die neue Base ist, wie wir bei ihrem symmetrischen und kugelförmigen Bau erwarteten, eine schön krystallinische, campherartige, leicht flüchtige Substanz. Sie wurde durch die gut krystallisierenden Salze und durch ihr Jodmethylat charakterisiert. Ihre schwefelsaure Lösung entfärbt verdünnte Permanganatlösung nicht.

Bei einem Teil unserer Versuche erfreuten wir uns der Mithilfe des Hrn. cand. ing. K. K. Juhasz.

### Beschreibung der Versuche<sup>11)</sup>.

[ $\gamma$ -Phenoxy-propyl]-malonsäure-diäthylester<sup>12)</sup>.

Aus 10.1 g Natrium in 202 ccm absol. Alkohol, 112 g Malonsäure-diäthylester und 75 g  $\gamma$ -Phenoxy-propylbromid<sup>13)</sup> erhielten wir nach 15-stdg. Kochen und Aufarbeitung 85.7 g (84% d. Th.) eines farblosen Öls, Sdp.<sub>7</sub> 207—208<sup>0</sup>.

#### 1.7-Diphenoxy-heptan-dicarbonsäure-(4.4)-diäthylester (II).

85.7 g [ $\gamma$ -Phenoxy-propyl]-malonsäure-diäthylester wurden mit Natriumäthylat aus 6.71% Natrium und 134 ccm absol. Alkohol umgesetzt und 20 Stdn. mit 62.6 g  $\gamma$ -Phenoxy-propylbromid gekocht. Aus dem Reaktionsprodukt isolierten wir 82.62 g (66.3% d. Th.) eines farblosen Öls, Sdp.<sub>0.07</sub> 245—250<sup>0</sup>, welches in der Vorlage erstarrte. Umkrystallisiert aus Petroläther, Schmp. 42—43.5<sup>0</sup>.

34.019 mg Sbst.: 87.7 mg CO<sub>2</sub>, 22.4 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub> (428.25). Ber. C 70.05, H 7.53. Gef. C 70.31, H 7.36.

Die freie Säure: 82.5 g des Diäthylesters wurden durch 20-stdg. Kochen mit 165 ccm 50-proz. Kalilauge und 125 ccm Alkohol verseift. Rohausbeute 70.8 g der krystallinischen Dicarbonsäure (fast quantitativ). Nach Umlösen aus Benzol Schmp. 123—123.5<sup>0</sup>.

20.323 mg Sbst. (getr. im Vak., 65<sup>0</sup>, über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): 50.5 mg CO<sub>2</sub>, 11.4 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> (372.2). Ber. C 67.71, H 6.50. Gef. C 67.77, H 6.27.

#### 1.7-Diphenoxy-heptan-carbonsäure-(4) (III).

Säure III wurde durch Decarboxylierung der Dicarbonsäure bei 180—200<sup>0</sup> in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Aus Petroläther umkrystallisiert, Schmp. 65<sup>0</sup>.

21.687 mg Sbst. (getr. im Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): 58.1 mg CO<sub>2</sub>, 14.8 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (328.2). Ber. C 73.12, H 7.37. Gef. C 73.07, H 7.63.

<sup>11)</sup> Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>12)</sup> Vergl. Günther, B. **31**, 2136 [1898]. <sup>13)</sup> Org. Syntheses, Coll. Vol. 425.

Äthylester: 30.0 g der Säure wurden mit 250 g 3.3-proz. absol. alkoholischer Salzsäure verestert. Ausb. 30.82 g (95% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp.<sub>0,05</sub> 248°.

51.737 mg Sbst.: 140.0 mg CO<sub>2</sub>, 36.3 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (356.2). Ber. C 74.11, H 7.92. Gef. C 73.80, H 7.85.

#### 1.7-Diphenoxy-heptan-carbinol-(4) (IV).

20.34 g 1.7-Diphenoxy-heptan-carbonsäure-(4)-äthylester wurden mit 13.2 g Natrium und 132 ccm absol. Alkohol (nach Lund-Bjerrum) reduziert. Wir erhielten 12.93 g des farblosen, öligen Alkohols (74% d. Th.), Sdp.<sub>0,3</sub> 255°.

42.789 mg Sbst.: 119.5 mg CO<sub>2</sub>, 31.7 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (314.2). Ber. C 76.38, H 8.34. Gef. C 76.17, H 8.29.

#### 1.7-Dibrom-4-(brom-methyl)-heptan (V).

12.8 g des Carbinols wurden mit 120 ccm 68-proz. Bromwasserstoffsäure 3 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Ausb. 12.8 g eines gelblichen Öls (70% d. Th.), Sdp.<sub>0,03</sub> 175—177°.

153.4 mg Sbst.: 245.1 mg AgBr.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>3</sub> (350.9). Ber. Br 68.33. Gef. Br 68.00.

Die Versuche, durch Erhitzen des Tribromderivates mit methylalkoholischem Ammoniak eine tertiäre Base darzustellen, schlugen fehl. Wir erhielten keine nennenswerte Menge einer flüchtigen Base.

#### β-[Piperidyl-(3)]-propionsäure-äthylester (VII).

Die Ausbeuten bei der Reduktion des Nicotinoyl-essigsäure-äthylesters schwankten etwas je nach der Qualität des Katalysators. Wir beschreiben hier einen typischen Versuch. 25.0 g Nicotinoyl-essigsäure-äthylesterhydrochlorid wurden in 300 ccm absol. Alkohol mit 0.93 g vorreduziertem Platinoxyd unter schwachem Überdruck hydriert. Der Katalysator wurde nach Bruce<sup>14)</sup> aus Ammoniumchloroplatinat (Siebert G. m. b. H., Hanau) dargestellt. Nach 3 Tagen waren 8.4 l Wasserstoff (0°, 760 mm) verbraucht. Berechnet für 6 H 7.3 l. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat, zuletzt im Vak., vom Alkohol befreit. Der Destillationsrückstand wurde mit 100 ccm Benzol überschichtet und die Base mit 120 ccm stark gekühlter 16-proz. Kalilauge in Freiheit gesetzt. Nachher wurde mit weiteren 100 ccm Benzol ausgeschüttelt. Die Benzol-Auszüge wurden mit Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert. Ausb. 6.77 g einer wasserhellen Flüssigkeit (33.5% d. Th.) vom Sdp.<sub>10</sub> 141—142°.

30.930 mg Sbst.: 74.1 mg CO<sub>2</sub>, 29.2 mg H<sub>2</sub>O. — 6.006 mg Sbst.: 0.415 ccm N<sub>2</sub> (26°, 759 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N (185.15). Ber. C 65.56, H 10.46, N 7.56.

Gef. „ 65.34, „ 10.56, „ 7.89.

Das Hydrochlorid der β-[Piperidyl-(3)]-propionsäure wurde durch Abdampfen des reinen Esters oder auch des gesamten Hydrierungsproduktes mit einem Überschuß von Salzsäure leicht erhalten. Weiße

<sup>14)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 58, 687 [1936].

Krystalle, die durch Umlösen aus Methanol-Aceton gereinigt wurden. Schmp. 229°.

36.212 mg Sbst. (getr. im Vak., 100°, über  $P_2O_5$ ): 65.9 mg  $CO_2$ , 27.0 mg  $H_2O$ . — 5.318 mg Sbst.: 0.325 ccm  $N_2$  (20°, 751 mm).

$C_8H_{16}O_2NCl$  (193.58). Ber. C 49.59, H 8.33, N 7.25.

Gef. „ 49.63, „ 8.34, „ 7.04.

#### $\gamma$ -[Piperidyl-(3)]-propanol (VIII).

9.43 g des obigen Esters wurden mit 12 g Natrium und 120 ccm absol. Alkohol reduziert. Nach der Verarbeitung des Reaktionsproduktes erhielten wir 5.55 g eines zähen, farblosen Öls (81% d. Th.), Sdp.<sub>10</sub> 154°.

6.977 mg Sbst.: 0.584 ccm  $N_2$  (26°, 761 mm).

$C_8H_{17}ON$  (143.13). Ber. N 9.79. Gef. N 9.56.

#### 3-[ $\gamma$ -Brom-propyl]-piperidin-hydrobromid (IX).

1.1 g  $\gamma$ -[Piperidyl-(3)]-propanol wurde 3 Stdn. mit 45 ccm 69-proz. Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Der krystallinische Rückstand wurde nach dem Abdestillieren der überschüssigen Bromwasserstoffsäure im Vak. aus Alkohol-Aceton umkrystallisiert. Weiße Krystalle vom Schmp. 154°, Ausb. 1.7 g (87% d. Th.).

9.101 mg Sbst. (getr. im Vak., 100°,  $P_2O_5$ ): 0.377 ccm  $N_2$  (24°, 752 mm).

$C_8H_{16}NBr_2$  (285.9). Ber. N 4.91. Gef. N 4.71.

#### 1.7-Diäthoxy-heptan-carbonsäure-(4)-äthylester (X).

87.14 g der 1.7-Diäthoxy-heptan-carbonsäure-(4) wurden mit einem Gemisch von 135 ccm absol. Alkohol und 68 ccm Toluol unter Zusatz von 1 ccm konz. Schwefelsäure durch azeotrope Destillation verestert. Der Ester, ein farbloses Öl, wurde auf übliche Weise isoliert. Ausb. 84.95 g (93.5% d. Th.), Sdp.<sub>20</sub> 166—168°.

33.553 mg Sbst.: 79.8 mg  $CO_2$ , 32.8 mg  $H_2O$ .

$C_{14}H_{28}O_4$  (260.2). Ber. C 64.56, H 10.84. Gef. C 64.86, H 10.94.

#### 1.7-Diäthoxy-heptan-carbinol-(4) (XI).

20 g des Esters wurden mit 21.1 g Natrium und 211 ccm absol. Alkohol (nach Lund-Bjerrum) reduziert. Ausb. 14.0 g (83.2% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp.<sub>15</sub> 158—161°.

30.475 mg Sbst.: 73.5 mg  $CO_2$ , 32.3 mg  $H_2O$ .

$C_{12}H_{26}O_3$  (218.2). Ber. C 65.95, H 12.01. Gef. C 65.78, H 11.86.

#### 4-[Brom-methyl]-1.7-diäthoxy-heptan (XII).

Aus 13 g 1.7-Diäthoxy-heptan-carbinol-(4) und 3.16 g Pyridin in 6.45 g Phosphortribromid erhielten wir 11.1 g (66.4% d. Th.) des Bromids. Farbloses Öl vom Sdp.<sub>11</sub> 153°.

30.432 mg Sbst.: 56.8 mg  $CO_2$ , 23.3 mg  $H_2O$ .

$C_{12}H_{25}O_3Br$  (281.12). Ber. C 51.22, H 8.96. Gef. C 50.9, H 8.79.

#### 1.7-Diäthoxy-heptan-acetonitril-(4) (XIII).

27.12 g 4-[Brom-methyl]-1.7-diäthoxy-heptan wurden 16 Stdn. mit 10.8 g Kaliumcyanid, 20 ccm Wasser und 50 ccm Alkohol unter Rück-

fluß gekocht. Die Verarbeitung des Reaktionsgemisches gab uns 21.03 g (96% d. Th.) des farblosen, flüssigen Nitrils, Sdp.<sub>12</sub> 171—172°.

13.350 mg Sbst.: 0.728 ccm N<sub>2</sub> (21.5°, 751 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N (227.2). Ber. N 6.16. Gef. N 6.25.

#### 1.7-Diäthoxy-heptyl-essigsäure-(4) (XIV).

21.03 g des Nitrils wurden durch 15-stdg. Kochen mit 19 g Kaliumhydroxyd, 19 ccm Wasser und 90 ccm Alkohol verseift. Die Säure ist eine wasserhelle Flüssigkeit vom Sdp.<sub>12</sub> 206°. Ausb. 18.9 g (83.5% d. Th.).

27.976 mg Sbst.: 65.0 mg CO<sub>2</sub>, 26.7 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> (246.2). Ber. C 63.36, H 10.68. Gef. C 63.37, H 10.67.

#### Amino-[1.7-diäthoxy-heptyl-(4)]-methan (XV).

5.68 g 1.7-Diäthoxy-heptan-essigsäure-(4) wurden in 30 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, mit 60 ccm Chloroform überschichtet und bei 50° mit 1.8 g Natriumazid versetzt. Die flüchtige Base verbrauchte für die Neutralisation 19.6 ccm *n*-HCl (85% d. Th.). Die auf übliche Weise isolierte Verbindung ist ein wasserlösliches Öl, Sdp.<sub>10</sub> 150—151°.

6.916 mg Sbst.: 0.392 ccm N<sub>2</sub> (18°, 750 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>N (217.2). Ber. N 6.45. Gef. N 6.56.

#### Amino-[1.7-dibrom-heptyl-(4)]-methan-hydrobromid (XVI).

2.47 g Amino-[1.7-diäthoxy-heptyl-(4)]-methan wurden mit Bromwasserstoffsäure neutralisiert, die Lösung zur Trockne verdampft und das Hydrobromid der Base mit 70 ccm 67-proz. Bromwasserstoffsäure 4 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erwärmt. Der krystallinische Rückstand (Rohausbeute 4 g, d. i. 96% d. Th.), der nach dem Abdestillieren der Bromwasserstoffsäure im Vak. zurückblieb, wurde für die folgende Reaktion verwendet. Für die Analyse wurde ein kleiner Teil aus Benzol umkrystallisiert, Schmp. 159°.

8.456 mg Sbst. (getr. im Vak., 100°, über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): 0.274 ccm N<sub>2</sub> (23.5°, 749 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>NBr<sub>3</sub> (367.8). Ber. N 3.81. Gef. N 3.67.

#### 1-Aza-bicyclo-[1.3.3]-nonan (I).

a) 1.6 g 3-[γ-Brom-propyl]-piperidin-hydrobromid (IX) wurden in 400 ccm Wasser gelöst und während 2 Stdn. in 1000 ccm *n*/<sub>10</sub>-NaOH bei 50° eintropfen gelassen. Die nichttertiären Basen wurden durch Schütteln mit Phenyl-sulfochlorid entfernt. Die wasserdampflichtige, tertiäre Base verbrauchte für die Neutralisation 43.2 ccm *n*/<sub>10</sub>-HCl (77% d. Th.).

b) 4 g des rohen Amino-[1.7-dibrom-heptyl-(4)]-methan-hydrobromids wurden in 400 ccm Wasser gelöst und in 3000 ccm *n*/<sub>10</sub>-NaOH bei 50° eintropfen gelassen. Die wasserdampflichtige, tertiäre Base verbrauchte für die Neutralisation 83.0 ccm *n*/<sub>10</sub>-HCl (79% d. Th.).

Aus seinem Hydrochlorid wurde das bicyclische Amin mit Kalilauge in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen und mit Natrium getrocknet. Es siedet um 175° und krystallisiert in der Vorlage zu einer campherartigen, stark basisch riechenden, durchscheinenden Masse, Schmp. 114°. Eine schwefel-saurer Lösung der Verbindung entfärbt Permanganatlösung nicht.

3.540 mg Sbst.: 0.358 ccm N<sub>2</sub> (22°, 752 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N (125.1). Ber. N 11.19. Gef. N 11.35.

Das Hydrochlorid krystallisiert aus absol. Alkohol unter Zusatz von Äther. Weiße Krystalle, die sich oberhalb 350° verflüchtigen, ohne zu schmelzen.

8.669 mg Sbst. (getr. im Vak., 100°, über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): 0.674 ccm N<sub>2</sub> (22.5°, 747 mm).  
C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NCl (161.6). Ber. N 8.66. Gef. N 8.83.

Chloroplatinat, orangefarbene Krystalle aus wäbr. Alkohol, Schmp. 226°.

5.074 mg Sbst. (getr. im Vak., 110°, über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): 1.496 mg Pt.  
C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub> (660.2). Ber. Pt 29.56. Gef. Pt 29.48.

Pikrat, gelbe Krystalle aus Alkohol, Schmp. 283°.

8.452 mg Sbst. (getr. im Vak., 100°, über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): 1.174 ccm N<sub>2</sub> (22.5°, 747 mm).  
C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub> (354.14). Ber. N 15.81. Gef. N 15.77.

Pikrolonat, braune Krystalle aus Alkohol, Schmp. 231°.

8.367 mg Sbst. (getr. im Vak., 100°, über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): 1.333 ccm N<sub>2</sub> (21.5°, 746 mm).  
C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub> (389.18). Ber. N 17.99. Gef. N 18.13.

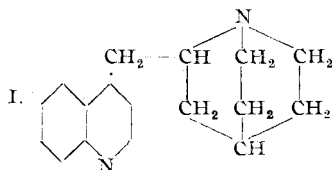
Das Jodmethylat wurde in Aceton dargestellt. Weiße Krystalle aus Alkohol unter Zusatz von Äther, Schmp. 351°.

9.213 mg Sbst. (getr. im Vak., 100°, über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): 0.402 ccm N<sub>2</sub> (19.5°, 728 mm).  
C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NJ (267.06). Ber. N 5.24. Gef. N 5.01.

## 220. Vlado Prelog, Rativoj Seiwerth, Viktor Hahn und Eugen Cerkovnikov: Synthetische Versuche in der Reihe der Chinaalkaloide I.

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. techn. Fakultät und d. Wissenschaftl. Laborat. d. Kaštel A.-G., Zagreb, Jugoslawien.]  
(Eingegangen am 23. Mai 1939.)

Der Zweck der vorliegenden Untersuchung war die Ausarbeitung von Darstellungsmethoden für verschiedene Verbindungen mit dem Skelett des Rubans (I)<sup>1)</sup>, um die geeigneten Vertreter auf ihre Antimalaria-Wirkung zu prüfen<sup>2)</sup>.



Wir versuchten, die β-[Tetrahydro-pyranyl-(4)]-propionsäure, welche unlängst in unserem Laboratorium synthetisiert wurde<sup>3)</sup>, hierfür zu verwenden. Der Äthylester dieser Säure ließ sich leicht unter Einwirkung von Natriumäthylat mit Chinolin-γ-carbonsäure-estern zu β-Ketonsäure-estern kondensieren, welche durch Verseifung und Spaltung Ketone lieferten, die wir zu weiteren Umsetzungen verwendeten.

So erhielten wir mit Cinchoninsäure-äthylester das [β-Tetrahydro-pyranyl-(4)-äthyl]-chinolyl-(4')-keton (IIa) und mit Chininsäure-

<sup>1)</sup> Ruban stellt bekanntlich die Grundsubstanz der Chinaalkaloid-Reihe dar; über die Nomenklatur s. P. Rabe, B. 55, 522 [1922].

<sup>2)</sup> Von den neuesten Arbeiten auf diesem Gebiete seien besonders die Arbeiten A. Cohen u. H. King, Proceed. Roy. Soc. [London] Ser. B 125, 49 [1938], und A. D. Ainley u. H. King, ebenda, S. 60, hervorgehoben.

<sup>3)</sup> A. 532, 83 [1937].