

Nach Abdampfen des Petroläthers wurde der Kohlenwasserstoff·XX i. Vak. destilliert. Ausb. 2.8 g (85% d.Th.); farbloses Öl vom Sdp.₁₃ 140°.

$C_{14}H_{24}$ (192.3) Ber. C 87.42 H 12.58 Gef. C 87.36 H 12.51

d_4^{20} 0.9348 n_D^{20} : 1.5147 Ber. R 62.0 Gef. R 62.2

Nitrosochlorid: Blaues Öl.

Reaktion mit Osmiumtetroxyd: 170 mg Bis-cycloheptyliden wurden mit 0.254 g Osmiumtetroxyd und 0.25 g Pyridin in 10 ccm absol. Äther bei 0° versetzt. Es schied sich sofort ein olivfarbenedes Addukt aus; Ausb. 90%. Durch reduktive Hydrolyse wurde reines Suberon-pinakon vom Schmp. 76° in 79-proz. Ausbeute erhalten.

Cyclooctanon-pinakon: Diese Verbindung wurde auf dieselbe Weise dargestellt wie Suberon-pinakon. Ausb. 52%; Schmp. 93–94°. Die Reduktion mit Natrium lieferte nach Ruzicka¹⁷⁾ nur 15% Ausbeute.

Einwirkung von Bromwasserstoffsäure auf Cyclooctanon-pinakon: 1 g Cyclooctanon-pinakon wurde bei –10° in 10 ccm bei dieser Temperatur mit Bromwasserstoff gesätt. wäbr. Bromwasserstoffsäure eingetragen und das Reaktionsgemisch 2 Stdn. sich selbst überlassen. Es entstand eine wachsartige Kristallmasse, welche abgetrennt und mit Eiswasser gewaschen wurde. Sie konnte nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther und Methanol halogenfrei erhalten werden. Schmp. 42–43°; Ruzicka¹⁷⁾ gibt für Di-cyclooctenyl den Schmp. 36–37° an.

$C_{16}H_{26}$ (218.4) Ber. C 87.99 H 12.01 Gef. C 87.35 H 12.21

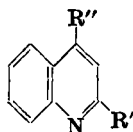
25. Karl W. Rosenmund und Felix Zymalkowski: Reduktion von Ekgonin, Ekgonidin und einigen Chinolincarbonsäuren mit Lithiumaluminiumhydrid

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel]

(Eingegangen am 22. November 1951)

Es werden Ergänzungen zu der bekannten Vorschrift für die Darstellung von Lithiumaluminiumhydrid gegeben. In einigen Chinolincarbonsäuren sowie im Ekgonin und Ekgonidin werden die Carboxygruppen zu Alkoholgruppen reduziert.

Es ist bekannt, daß durch Einführung einer Carboxygruppe in das Molekül eines Therapeuticums dessen gewünschte Wirkung verlorengeht – dystherapeutischer Effekt – bzw. stark abgeändert wird. In welcher Weise die Umwandlung einer Carboxygruppe in eine CH_2OH -Gruppe sich auswirkt, ist weniger bekannt. Seitdem die Möglichkeit gegeben ist, mittels Lithiumaluminiumhydrids die erwähnte Umwandlung durchzuführen, werden diesbezügliche Untersuchungen sehr erleichtert.



I: $R' = C_6H_5$, $R'' = CO_2H$

II: $R' = CO_2H$, $R'' = H$

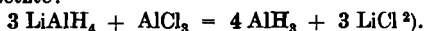
III: $R' = H$, $R'' = CO_2H$

Unsere Versuche erstreckten sich auf die Reduktion des Atophans, also der 2-Phenyl-chinolincarbonsäure-(4) (I) sowie der verwandten Chinolincarbonsäure-(2) und -(4) (II und III), ferner auf die des Ekgonins (IV) und Ekgonidins (V). Sie ergaben, daß bei Innehaltung geeigneter Reaktionsbedingungen in guter bis quantitativer Ausbeute die erwarteten Reduktionsprodukte entstehen, d.h.

¹⁷⁾ L. Ruzicka u. H. A. Boekenoogen, *Helv. chim. Acta* 14, 1319 [1931].

also die den Ausgangsstoffen entsprechenden Oxymethylchinoline, das 2-Oxymethyl-tropin (VI) und das 2.3-Dehydro-homotropin (2-Oxymethyl-2.3-dehydro-tropan) (VII) (Formeln s. S. 154).

Bevor wir die Darstellung und die Eigenschaften dieser Stoffe beschreiben, halten wir es für zweckmäßig, die Erfahrungen mitzuteilen, die wir bei der Herstellung des benötigten Lithiumaluminiumhydrids gemacht haben. Obwohl wir uns, soweit es die Mittel unseres Laboratoriums erlaubten, genau an die Vorschrift von A. E. Finhold, A. C. Bond jr. und H. J. Schlesinger¹⁾ hielten, verliefen unsere ersten Versuche absolut negativ. Die genannten Verfasser schreiben vor, man solle in eine Suspension von fein gepulvertem Lithiumhydrid in absolutem Äther, der eine gewisse Startmenge von Lithiumaluminiumhydrid zugegeben ist, in einer Stickstoffatmosphäre unter kräftigem Rühren eine Lösung von Aluminiumchlorid in Äther mit solcher Geschwindigkeit zutropfen, daß die Lösung gleichmäßig siedet. Hielten wir uns an diese Vorschrift, dann beobachteten wir nach kurzem Zutropfen eine starke Wasserstoff-Entwicklung. Dabei fiel nicht weißes Lithiumchlorid, sondern ein schwerer, dunkelgrauer Niederschlag aus, während große Mengen von Chlorid in Lösung blieben. Die Startmenge von Lithiumaluminiumhydrid war am Schluß der Reaktion verbraucht. Wir fanden die Ursache für den unerwünschten Ablauf der Reaktion darin, daß durch zu schnelle Zugabe von Aluminiumchlorid ein Überschuß dieses Stoffes im Reaktionsgefäß entstanden war, der das vorhandene Lithiumaluminiumhydrid in folgender Weise zersetzte:



Polymerisation und Zerfall des auf diesem Wege entstandenen, unbeständigen Aluminiumwasserstoffs gaben Anlaß zu weiteren Umsetzungen, deren Endprodukte unter anderem Aluminium und Wasserstoff waren³⁾. Dementsprechend konnten wir mit einer kleinen Abänderung der Versuchsbedingungen, nämlich Wärmezufuhr von außen und langsamere Zugabe von Aluminiumchlorid, die Reaktion in die gewünschten Bahnen lenken und erhielten das Lithiumaluminiumhydrid mit Ausbeuten, wie die Literatur sie angibt.

Die Gehaltsbestimmung erfolgte in üblicher Weise durch Bestimmung der bei der Zersetzung frei werdenden Wasserstoffmenge nach der Gleichung:



Um die Brauchbarkeit des von uns selbst hergestellten Lithiumaluminiumhydrids zu prüfen und die Versuchsbedingungen zu studieren, begannen wir unsere Arbeiten mit einem Modellversuch am Nicotinsäureäthylester.

Wir fanden, daß bei Zimmertemperatur nur eine unvollkommene Reduktion zum 3-Oxymethyl-pyridin erfolgt, daß man aber zu guten Ausbeuten kommt, wenn man das Lithiumaluminiumhydrid mehrere Stunden bei der Siedetemperatur des Äthers einwirken läßt. Inzwischen ist diese Reaktion wiederholt in der Literatur beschrieben worden⁴⁾, und Hoffmann-La Roche hat Derivate des auf diesem Wege hergestellten 3-Oxymethyl-pyridins als Verbindungen mit gefäßerweiternder Wirkung unter Patentschutz gestellt⁵⁾.

Die verschiedenen Chinolincarbonsäuren sind so schwer ätherlöslich, daß wir von ihren Estern ausgehen mußten.

1) Journ. Amer. chem. Soc. **69**, 1199 [1947].

2) R. F. Nystrom u. W. G. Brown, Journ. Amer. chem. Soc. **69**, 1197 [1947].

3) Nach Niederschrift unserer Arbeit veröffentlichten E. Wiberg, R. Bauer, M. Schmidt u. R. Usón in der Ztschr. Naturforsch. **6b**, 393 [1951] genaue Untersuchungen über diese Umsetzungen, in deren Rahmen sich unsere Beobachtungen einfügen lassen.

4) R. G. Jones u. E. C. Kornfeld, Journ. Amer. chem. Soc. **73**, 107 [1951].

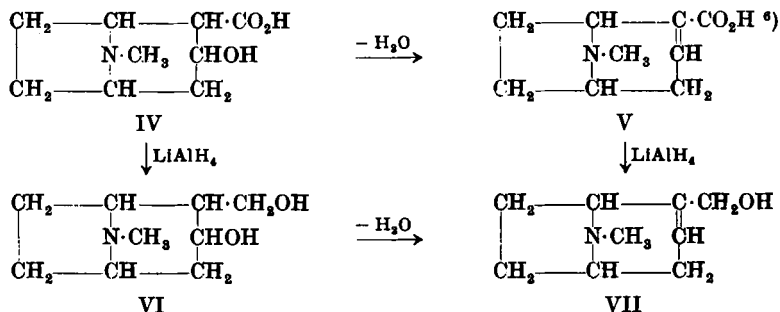
5) Roche Products Ltd., A. Cohen, Engl. Pat. 631078 v. 28.10.47/26.10.49, 268329 D IV 27 u. a.

Die in unserem Modellversuch herausgefundenen Versuchsbedingungen waren jedoch zu ihrer Reduktion völlig ungeeignet. Wir erhielten Substanzen, die in der Wärme zähflüssig, in der Kälte glasartig hart waren und sich weder destillieren noch zur Kristallisation bringen ließen. Im übrigen schienen sie sich an der Luft zu verändern. In einem einzigen Fall gelang es, aus einer ätherischen Lösung eines solchen Reduktionsproduktes nach wochenlangem Stehenlassen eine kristalline Abscheidung zu isolieren, deren Untersuchung zeigte, daß Polymerisation eingetreten war. Außerdem hatte die Substanz im Lauf der Wochen Sauerstoff aufgenommen.

Erst als wir mit der Temperatur auf -12° bis -15° heruntergingen und die Reaktionszeit wesentlich verkürzten, bekamen wir in glatter Reaktion folgende Stoffe: 1.) 2-Oxymethyl-chinolin, 2.) 4-Oxymethyl-chinolin, 3.) 4-Oxymethyl-2-phenyl-chinolin.

Die letztgenannte der 3 Verbindungen interessierte uns deswegen, weil sie sich vom Atophan bzw. Novatophan, zwei Stoffen also, die sich durch antipyretische, entzündungswidrige und schmerzlindernde Wirkung auszeichnen und bekannte Arzneimittel gegen Gicht und Gelenkrheumatismus sind, nur durch die erfolgte Reduktion der Carboxygruppe unterscheidet. Durch Veresterung ihrer CH_2OH -Gruppe mit geeigneten Säuren könnte eine möglicherweise vorhandene physiologische Wirkung unter Umständen modifiziert werden. Wir stellten den Benzoe- und den Acetylsalicylsäureester durch Einwirkung der entsprechenden Säurechloride in Pyridin her, konnten jedoch eine pharmakologische Prüfung bisher noch nicht durchführen.

Eine andere Base mit ringförmig gebundenem Stickstoff, die uns in diesem Zusammenhang interessierte, war das Ekgonin (IV). Bekanntlich läßt sich diese Verbindung durch Wasserentzug in das Ekgonidin (V) überführen; beide Stoffe besitzen eine Carboxygruppe, die zu einer Alkoholgruppe reduziert werden sollte:



Auch IV und V lösen sich so schwer in Äther, daß wir ihre Ester zur Reaktion brachten. Die Reduktion des Ekgoninesters mit Lithiumaluminiumhydrid verlief bei Zimmertemperatur mit praktisch quantitativer Ausbeute;

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH} \cdot \text{CH}_2\text{OH} \\ | \quad | \quad | \\ | \quad \text{N} \cdot \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2 \\ | \quad | \quad | \\ \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \text{VIII} \end{array}$$
 wir erhielten ein farbloses Öl, das durch Vakuumdestillation gereinigt wurde. Mit Salzsäure und Bromwasserstoff werden gut kristallisierende Salze gebildet; auch das Pikrat ist zur Charakterisierung geeignet.

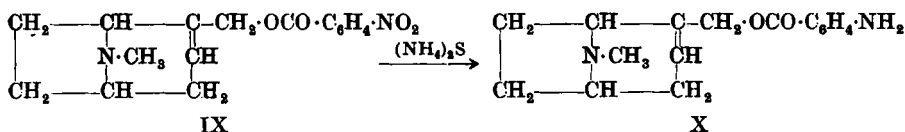
Bei der Reduktion des Ekgonidin-äthylesters kam es uns darauf an, daß die Doppelbindung erhalten blieb, weil sich sonst 2-Oxymethyl-tropan (VIII)

*) Formel nach A. W. K. de Jong, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 56, 678 [1937].

bilden mußte, welches J. v. Braun⁷⁾ schon auf anderem Wege hergestellt und „Homotropin“ genannt hat.

Wir gingen ebenso vor wie bei der Reduktion des Ekgonin-äthylesters und erhielten wieder ein farbloses Öl, das sich i. Vak. destillieren ließ. An der Luft nahm sein Gewicht so schnell zu, daß eine Analyse des unveränderten Destillats nicht gelang. Das Hydrochlorid und -bromid waren hygroskopische Öle, nur das Pikrat kristallisierte gut. Da unsere Verbindung sich durch katalytische Reduktion mit Palladium bei Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff in das bereits erwähnte Homotropin (VIII) überführen ließ, war ihre Konstitution sichergestellt.

Interessant schien uns nun die Frage, ob Ester der Verbindung VII mit geeigneten Säuren anästhesierende Wirkung zeigen würden. Man stellt sie am zweckmäßigsten durch Einwirkung der Säurechloride in Chloroform als Lösungsmittel her; wir erhielten so den Essigsäure-, Benzoesäure- und *p*-Nitro-benzoesäureester (IX) mit Ausbeuten zwischen 60 und 70%. Der letztgenannte Ester wurde durch Reduktion mit Ammoniumsulfid in alkoholischer Lösung in den *p*-Amino-benzoesäureester (X) verwandelt, ohne daß dabei die Doppelbindung angegriffen wurde:



Diese Substanz ist kristallin, läßt sich i. Vak. destillieren und gibt mit Salpetriger Säure und β -Naphthol ein rot gefärbtes Kupplungsprodukt. Ihr Hydrochlorid ist sehr hygroskopisch; es wirkt anästhetisch.

Wir danken der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft, der Arbeitsgemeinschaft Chemische Industrie und der Fa. Buchler u. Co. für ihre Unterstützung, die uns die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat.

Beschreibung der Versuche

Darstellung von Lithiumaluminiumhydrid: 25 g Lithiumhydrid wurden in einem großen Mörser fein gepulvert und dann so schnell wie möglich in einen mit Gasdicht abschließendem Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler versehenen Dreihalskolben gebracht, der vorher durch Einleiten von trockenem Stickstoff von Feuchtigkeit befreit und nach außen durch ein Chlorcalciumrohr abgeschlossen war. Zu dem Lithiumhydrid wurde nun eine Lösung von 3 g Lithiumaluminiumhydrid in 30 ccm Äther zugefügt, das Gemisch wenige Minuten durchgerührt, 200 ccm absol. Äther zugegeben und im Wasserbad bis zum Sieden des Äthers erwärmt. Dabei und während der gesamten Reaktion wurde ein langsamer Strom von Stickstoff durch den Kolben geleitet; dieser Stickstoff hatte vorher je eine Waschflasche mit starker Kalilauge, konz. Schwefelsäure und ein nicht zu kleines Gefäß mit absol. Äther passiert, um die während der Reaktion auftretenden Verdunstungsverluste zu verringern. Dann wurde langsam eine Lösung von 71 g Aluminiumchlorid in 300 ccm Äther zutropft (etwa 1 Tropfen/Sek.). Von Zeit zu Zeit wurde das Zutropfen unterbrochen, einige Minuten weitergerührt, das Wasserbad entfernt und nach Abkühlen der Lösung eine Probe entnommen, die mit Wasser zersetzt und auf ihren Gehalt an Chlorid geprüft wurde. Dieser darf ein geringes Maß nicht überschreiten. Tut er es, so war die Zutropfgeschwindigkeit zu groß. In diesem Fall ist die Zugabe von Aluminiumchlorid zu unterbrechen und bei der Siedetemperatur des Äthers so lange weiterzurühren, bis sich nur noch Spuren von Chlor in der Lösung nachweisen lassen. Auf diese

⁷⁾ J. v. Braun u. E. Müller, B. 51, 235 [1918].

Weise behält man die Reaktion unter Kontrolle und kann die Zutropfgeschwindigkeit entsprechend dem bei den Proben gefundenen Chlorgehalt der Lösung der Reaktionsgeschwindigkeit anpassen. Folgende Merkmale sind außerdem für den Ablauf der Reaktion im gewünschten Sinne charakteristisch:

1.) Das Lithiumchlorid, welches bei der Reaktion entsteht, fällt als sehr feiner, weißer Niederschlag aus, der nicht an der Gefäßwand klebt und sich sehr langsam absetzt.

2.) Auf Grund von Nebenreaktionen findet eine schwache Wasserstoffentwicklung statt, deren Umfang durch Auffangen der den Kolben verlassenden Gase in einer pneumatischen Wanne feststellbar ist. Für die dazu erforderliche Zeit von 10 bis 15 Min. muß der Stickstoffstrom abgestellt werden; berechnet auf eine Gesamtreaktionszeit von 4 bis 5 Stdn. sollte die entwickelte Wasserstoffmenge nicht mehr als etwa 3 l betragen.

3.) Wird die Zufuhr von Aluminiumchlorid unterbrochen, einige Minuten bei der Siedetemperatur des Äthers weitergerührt, das Wasserbad entfernt, die Lösung abgekühlt und der Rührer abgestellt, so darf keine Gasentwicklung sichtbar sein.

Ein unerwünschter Reaktionsverlauf, der durch zu schnelles Zutropfen von Aluminiumchlorid verursacht wird, läßt sich auf folgende Weise erkennen:

1.) Der ausfallende Niederschlag ist dunkel, klebt an der Glaswand und setzt sich schnell ab.

2.) Auch nach Unterbrechung der Reaktion in der geschilderten Weise entwickeln sich große Mengen von Wasserstoff.

3.) Die beim Zersetzen einer Probe der klaren Lösung entwickelte Wasserstoffmenge wird mit zunehmender Reaktionszeit nicht größer, sondern kleiner.

4.) Die klare Lösung enthält größere Mengen von Chloriden.

Werden diese Anzeichen eines unerwünschten Reaktionsverlaufs rechtzeitig bemerkt, so besteht die Möglichkeit, durch Unterbrechung der Aluminiumchlorid-Zufuhr, Zugabe von 1 bis 2 g fein gepulverten Lithiumhydrids und etwa ebensoviel Lithiumaluminiumhydrids den Ansatz zu retten; die Ausbeute wird in jedem Falle schlechter sein.

Nach erfolgter Zugabe des gesamten Aluminiumchlorids wurde so lange weitergerührt, bis nur noch Spuren von Chlor in der Lösung vorhanden waren, die Lösung abgesaugt und in einem Schüttelzylinder unter Chlorcalcium-Abschluß aufbewahrt. Die Ausbeute betrug etwa 85%, der Chlorgehalt glich dem der käuflichen Präparate. Die äther. Lösung läßt sich lange aufbewahren; wir haben auch nach 6 Monaten nur unbedeutende Gehaltsverluste festgestellt. Im Gegensatz dazu ist es uns nie gelungen, Proben festen Lithiumaluminiumhydrids, die aus verschiedenen Quellen stammten, auch nur annähernd quantitativ in Äther zu lösen.

Für sämtliche Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid wurde ein Dreihalskolben benutzt, der mit gasdichtem Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Calciumchlorid-Verschluß versehen war. Die Apparatur wurde vor ihrer Beschiebung durch einige Minuten währendes Durchleiten von trockenem, kohlendioxidfreiem Stickstoff von Feuchtigkeit und Sauerstoff befreit; in der gleichen Atmosphäre fand dann die Reduktion statt.

Dazu wurde von der Stammlösung des Lithiumaluminiumhydrids in Äther, die in beschriebener Weise hergestellt und auf ihren Gehalt an Lithiumaluminiumhydrid geprüft worden war, eine der anzuwendenden Menge dieses Stoffes entsprechende Anzahl von ccm in den Dreihalskolben gegeben, mit absol. Äther auf das im jeweiligen Versuch angegebene Vol. verdünnt, die Lösung auf geeignete Temperatur gebracht und dann der zu reduzierende Stoff zugetropft.

3-Oxymethyl-pyridin: Eine Lösung von 1.1 g Lithiumaluminiumhydrid in 180 ccm Äther (s.o.) wurde zum Sieden erhitzt und unter kräftigem Rühren eine Lösung von 2.7 g Nicotinsäure-äthylester in 27 ccm Äther langsam zugetropft. Anschließend wurde bis zu einer Gesamtreaktionszeit von 3 Stdn. bei der Siedetemperatur des Äthers weitergerührt. Nun wurde auf 0° abgekühlt und durch langsames Eintropfen von 2 ccm Wasser zersetzt. Nachdem von den ausgeschiedenen Hydroxyden des Lithiums und Aluminiums abgesaugt worden war, wurde der Äther abgedampft und der ölige Rückstand i. Vak. destilliert. Nach einem kurzen Vorlauf, der aus Ausgangsmaterial bestand, ging das 3-Oxymethyl-

pyridin beim Sdp.₁₀ 144° als farbloses Öl über. Durch Wiederholung der Destillation wurde 1 g der reinen Base erhalten (53% d.Th.).

C_6H_7ON (109.1) Ber. C 66.03 H 6.47 N 12.84 Gef. C 65.96 H 6.54 N 12.29

Pikrat: Aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 159°.

$C_6H_7ON \cdot C_6H_5O_7N_3$ (338.2) Ber. C 42.61 H 2.93 N 16.57
Gef. C 42.74 H 3.15 N 16.90

2-Oxymethyl-chinolin: Eine Lösung von 1.25 g Lithiumaluminiumhydrid in 125 ccm Äther (s.o.) wurde auf -12° abgekühlt, bei gleicher Temperatur innerhalb 20 Min. eine Lösung von 5 g Chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester in 50 ccm Äther unter kräftigem Rühren zugetropft und 10 Min. weitergerührt, wobei sich eine gelbe Komplexverbindung abschied. Dann wurde mit 2 ccm Wasser zersetzt; die ausgefallenen Hydroxyde des Lithiums und Aluminiums wurden abgesaugt, der Äther abgedampft und der ölige Rückstand i. Vak. destilliert. Es wurden 3.3 g 2-Oxymethyl-chinolin (83%) in Form eines hellgelben Öles erhalten, das bei $205^\circ/15$ Torr siedete.

Hydrobromid: Aus der Äthanol gelösten Base schieden sich nach der Zugabe von 49-proz. Bromwasserstoffsäure bis zur schwach sauren Reaktion nach dem Erkalten weiße Kristalle ab, die aus Methanol umkristallisiert bei 203° (Zers.) schmolzen.

$C_{10}H_9ON \cdot HBr$ (240.1) Ber. C 50.02 H 4.20 N 5.83 Br 33.28
Gef. C 50.07 H 4.42 N 5.40 Br 33.49

Pikrat: Aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 135° (Zers.).

$C_{10}H_9ON \cdot C_6H_5O_7N_3$ (388.3) Ber. C 49.49 H 3.12 N 14.43
Gef. C 49.93 H 3.28 N 14.17

4-Oxymethyl-chinolin: Zu einer Lösung von 1.25 g Lithiumaluminiumhydrid in 125 ccm Äther (s.o.), die auf -15° abgekühlt worden war, wurde innerhalb 20 Min. eine Lösung von 5 g Chinolin-carbonsäure-(4)-äthylester in 50 ccm Äther unter kräftigem Rühren zugetropft, 10 Min. weitergerührt und mit 2 ccm Wasser zersetzt. Die von den ausgefallenen Hydroxyden abfiltrierte Lösung wurde zur Entfernung des Äthers i. Vak. abgedampft. Der Hydroxyd-Niederschlag wurde mit 50 ccm absol. Äthanol ausgekocht, der Ätherrückstand mit diesem Äthanol aufgenommen und mit 48-proz. Bromwasserstoff schwach angesäuert. Dabei fiel das Hydrobromid des 4-Oxymethyl-chinolins in weißen Kristallen aus, die aus Methanol umkristallisiert wurden (3.3 g = 77% d.Th.); die Verbindung sublimiert oberhalb 205° .

$C_{10}H_9ON \cdot HBr$ (240.1) Ber. C 50.02 H 4.20 N 5.83 Br 33.28
Gef. C 49.97 H 4.26 N 5.50 Br 33.40

Pikrat: Entsteht aus dem Hydrobromid und Pikrinsäure in Methanol. Gelbe Nadeln, die zwischen 160° und 173° unter Zersetzung schmelzen.

$C_{10}H_9ON \cdot C_6H_5O_7N_3$ (388.3) Ber. C 49.49 H 3.12 N 14.43
Gef. C 49.78 H 3.48 N 14.18

4-Oxymethyl-2-phenyl-chinolin: In eine Lösung von 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 120 ccm Äther (s.o.) wurde bei -12° eine Lösung von 5 g 2-Phenyl-chinolin-carbonsäure-(4)-methylester (Novatophan) in 50 ccm Äther innerhalb 20 Min. eingetropft, 10 Min. weitergerührt und mit 2 ccm Wasser zersetzt. Von der filtrierten Lösung wurde unter Sauerstoffausschluß der Äther i. Vak. abgedampft, wonach 1.2 g eines zähen Öls zurückblieben. Der Hydroxyd-Niederschlag wurde 2 mal mit je 50 ccm absol. Alkohol ausgekocht, der Ätherrückstand in den vereinigten Alkoholextrakten aufgenommen und die Flüssigkeit i. Vak., wieder unter Sauerstoffausschluß, auf etwa ein Drittel eingeeengt. Durch Versetzen mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure bis zur schwach sauren Reaktion wurden 5.3 g des Hydrobromids des 4-Oxymethyl-2-phenyl-chinolins (88% d.Th.) in Form weißer Kristalle erhalten, die mit wenig kaltem Alkohol nachgewaschen wurden.

$C_{16}H_{15}ON \cdot HBr$ (316.2) Ber. C 60.77 H 4.46 N 4.43 Br 25.27
Gef. C 60.97 H 4.39 N 4.11 Br 25.36

Das Hydrobromid wurde mit einem geringen Überschuß von $2nNaOH$ übergossen, mit Äther überschichtet und so lange geschüttelt, bis alles gelöst war. Die Ätherphase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. ein-

geengt. Die freie Base hinterblieb als feste, weiße Substanz in quantitativer Ausbeute. Aus Methanol nach gründlichem Trocknen im Vakuum-Exsiccator Schmp. 138°.

$C_{16}H_{13}ON$ (235.3) Ber. C 81.68 H 5.57 Gef. C 81.72 H 5.55

Pikrat: Aus Methanol gelbe Nadeln, vom Schmp. 165° (Zers.).

$C_{16}H_{13}ON \cdot C_6H_5O_7N_3$ (464.4) Ber. C 56.90 H 3.47 N 12.07
Gef. C 57.22 H 3.65 N 11.85

Benzoessäureester des 4-Oxymethyl-2-phenyl-ohinolins: 1 g 4-Oxymethyl-2-phenyl-chinolin wurde in 6 ccm Pyridin gelöst, unter Eiskühlung tropfenweise mit 0.5 ccm Benzoylchlorid versetzt und 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde unter Eiskühlung mit 2 n NaOH alkalisch gemacht und dadurch ein Öl abgeschieden, das beim Anreiben kristallisierte, abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wurde. Es wurden 0.8 g des Benzoessäureesters (60% d.Th.) in Form weißer Kristalle vom Schmp. 102° erhalten.

Hydrobromid: Der Ester wurde in Methanol gelöst, mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure schwach angesäuert und das Hydrobromid durch Zugabe von Äther gefällt. Nach Umkristallisation aus Methanol + Äther weiße Kristalle.

$C_{22}H_{17}O_2N \cdot HBr$ (420.3) Ber. Br 19.0 Gef. Br 18.4 (argentometr.)

Acetylsalicylsäureester des 4-Oxymethyl-2-phenyl-chinolins: 1 g 4-Oxymethyl-2-phenyl-chinolin wurde in 6 ccm Pyridin gelöst, unter Eiskühlung tropfenweise mit 0.8 ccm Acetylsalicylsäurechlorid versetzt und, wie bei der Darstellung des Benzoessäureesters beschrieben, weiterbehandelt. Es wurden 1.2 g (71% d.Th.) des Esters in Form weißer Kristalle erhalten, die aus Methanol umkristallisiert bei 114° schmolzen.

$C_{25}H_{19}O_4N$ (379.4) Ber. C 75.53 H 4.82 N 3.53 Gef. C 75.65 H 4.87 N 3.45

Ekgonin-äthylester: 10 g Ekgonin (IV) wurden in 100 ccm absol. Äthanol gelöst, mit trockenem Salzsäuregas gesättigt und 5 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Danach wurde der Alkohol i. Vak. abgedampft, das zurückbleibende Öl in wenig Wasser gelöst und teilweise unter Eiskühlung so viel trockenes Kaliumcarbonat zugefügt, daß ein dicker Brei entstand. Dieser wurde bis zur neutralen Reaktion des Extraktionsmittels ausgeäthert; die vereinigten Extrakte wurden mit Kaliumcarbonat getrocknet, der Äther i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand destilliert. Der Ester wurde in 80-proz. Ausbeute in Form eines farblosen Öls vom Sdp._{0.14} 93° erhalten.

2-Oxymethyl-tropin (VI): Eine Lösung von 0.44 g Lithiumaluminiumhydrid in 112 ccm Äther (s.o.) wurden unter kräftigem Rühren bei Zimmertemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 2 g Ekgonin-äthylester in 20 ccm Äther versetzt und bis zu einer Gesamtzeit von 1 Stde. weitergerührt. Dann wurde nach Abkühlen des Reaktionsgefäßes auf 0° mit 1 ccm Wasser zersetzt; die ausgefallenen Reaktionsprodukte, die neben den Hydroxyden des Lithiums und Aluminiums einen Teil des Reduktionsproduktes enthielten wurden abgesaugt. Durch 2faches Auskochen mit je 30 ccm absol. Alkohol wurde der Niederschlag extrahiert; die vereinigten Extrakte wurden zur Ätherlösung gegeben und mit ihr i. Vak. eingedampft. Das 2-Oxymethyl-tropin hinterblieb als farbloses Öl vom Sdp._{0.19} 145° in fast quantitativer Ausbeute.

Hydrochlorid: Die Base wurde in absol. Alkohol gelöst und mit konz. Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Dabei schied sich das Hydrochlorid in weißen Kristallen ab, die nach dem Abkühlen abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wurden. Ausb. 85% ber. auf Ekgonin-äthylester; Schmp. 276° (Zers.).

$C_9H_{17}O_2N \cdot HCl$ (207.6) Ber. C 52.07 H 8.74 N 6.75 Cl 17.08
Gef. C 52.08 H 8.79 N 6.38 Cl 16.80

Hydrobromid: Die Darstellung erfolgte analog der des Hydrochlorids. Weiße Kristalle vom Schmp. 273° (Zers.).

$C_9H_{17}O_2N \cdot HBr$ (252.2) Ber. Br 31.69 Gef. Br 31.65 (argentometr.)

Pikrat: Wird aus der Base erhalten beim Versetzen mit einem schwachen Überschuß von Pikrinsäure in einer Lösung von Methanol; gelbe Nadeln vom Schmp. 225°.

2-Oxymethyl-2.3-dehydro-tropan (2.3-Dehydro-homotropin; VII): Eine Lösung von 1.65 g Lithiumaluminiumhydrid in 180 ccm Äther (s.o.) wurde bei Zimmertemperatur unter kräftigem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 4.75 g Ekgonin in-

äthylester in 50 ccm Äther versetzt und bis zu einer Reaktionszeit von 1 Stde. weitergeführt. Dann wurde auf 0° abgekühlt und mit 3 ccm Wasser zersetzt. Der abgesaugte Niederschlag wurde 2 mal mit absol. Alkohol ausgekocht, die alkohol. Extrakte wurden zusammen mit der Ätherlösung i. Vak. eingedampft. Es wurden 3.7 g rohes 2.3-Dehydrohomotropin (100%) erhalten, das zur Reinigung destilliert wurde; farbloses Öl vom Sdp._{0.4} 108°–109°.

Pikrat: Entsteht aus der Base bei Zusatz eines geringen Überschusses an Pikrinsäure in Methanol; gelbe Nadeln vom Schmp. 216°.

2-Oxymethyl-tropan (Homotropin; VIII): 0.5 g VII wurden in 20 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 0.5 g Palladium-Bariumsulfat bei Zimmertemperatur bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme geschüttelt, die genau 1 Mol. betrug. Nach Abtrennung des Katalysators wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und ein zunächst öliges Rückstand erhalten, der bald kristallin erstarrte und nach Umkristallisation aus Ligroin bei 85° schmolz. Das Pikrat schmolz unter Zersetzung bei 208–217°. Diese Werte stimmen überein mit denen des durch von Braun auf anderem Wege⁷⁾ hergestellten „Homotropins“; die Ausbeute war quantitativ.

Benzoessäureester des 2.3-Dehydrohomotropins: 2 g VII wurden in 5 ccm Chloroform gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 2.2 g Benzoylchlorid in ebenfalls 5 ccm Chloroform versetzt. Anschließend wurde 1 Stde. auf dem Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß und Rückfluß gekocht und über Nacht stehen gelassen. Danach wurde das Chloroform i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit 2 n HCl durchgearbeitet, die Suspension mit Äther übersichtet und geschüttelt, bis alles in Lösung gegangen war. Die wäßrige Phase wurde zur Reinigung noch 2 mal ausgeäthert, mit festem Kaliumcarbonat unter Kühlung alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Kaliumcarbonat getrocknet, der Äther i. Vak. entfernt und der Rückstand destilliert. Dabei wurde der Ester als farbloses Öl vom Sdp._{0.12} 140° in 60-proz. Ausbeute erhalten.

Hydrochlorid: Entsteht durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Lösung der Base in absol. Äther bis p_H 4. Das Salz wird aus Alkohol + Äther umgefällt.

$C_{16}H_{19}O_2N \cdot HCl$ (293.5) Ber. Cl 12.07 Gef. Cl 12.38 (argentometr.)

Essigsäureester des 2.3-Dehydrohomotropins: Die Darstellung erfolgte in gleicher Weise wie die des Benzoessäureesters. Farbloses Öl vom Sdp._{0.2} 85° und geringerer Viscosität als der Ausgangsstoff.

p-Nitro-benzoessäureester des 2.3-Dehydrohomotropins (IX): Die Darstellung glich der des Benzoessäureesters mit dem einzigen Unterschied, daß die Abscheidung der Base aus der wäßr. Lösung nicht mit festem Kaliumcarbonat, sondern mit kalter 2 n NaOH erfolgte. Der Ester fiel dabei in hellgelben Kristallen aus, wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus Ligroin umkristallisiert; hellgelbe Nadeln vom Schmp. 104°, Ausb. 65% d. Theorie.

$C_{18}H_{18}O_4N_2$ (302.3) Ber. C 63.56 H 6.00 N 9.27 Gef. C 63.93 H 6.42 N 9.20

p-Amino-benzoessäureester des 2.3-Dehydrohomotropins (X): 2 g IX wurden durch Erwärmen in 12 ccm absol. Äthanol gelöst, nach dem Abkühlen mit 4 g 25-proz. Ammoniak-Lösung versetzt und bei 0° mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die gesätt. Lösung wurde 30 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nachdem das Sättigen mit Schwefelwasserstoff in der Kälte und das anschließende Erhitzen auf dem Wasserbad noch 2 mal wiederholt worden waren, wurde die abgekühlte Lösung in eiskalte 2 n HCl eingegossen, wobei sich Schwefel abschied, während das Hydrochlorid des Esters gelöst blieb. Die vom Schwefel abgetrennte, salzsaure Lösung wurde zur Reinigung 2 mal ausgeäthert und dann mit kalter 2 n NaOH bis zur alk. Reaktion versetzt. Der p-Amino-benzoessäureester X schied sich zunächst als Öl ab, das durch Reiben mit einem Glasstab zur Kristallisation gebracht werden konnte. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Benzol und Trocknen über Diphosphorpentoxyd i. Vak. bei 80° lag der Schmp. bei 128°. Der Ester destillierte i. Vak. bei 187°/0.1 Torr; Ausb. 65% d. Theorie.

$C_{16}H_{20}O_2N_2$ (272.3) Ber. C 70.58 H 7.41 N 10.29 Gef. C 70.73 H 7.36 N 10.06

Das Hydrochlorid wirkt anästhesierend.