

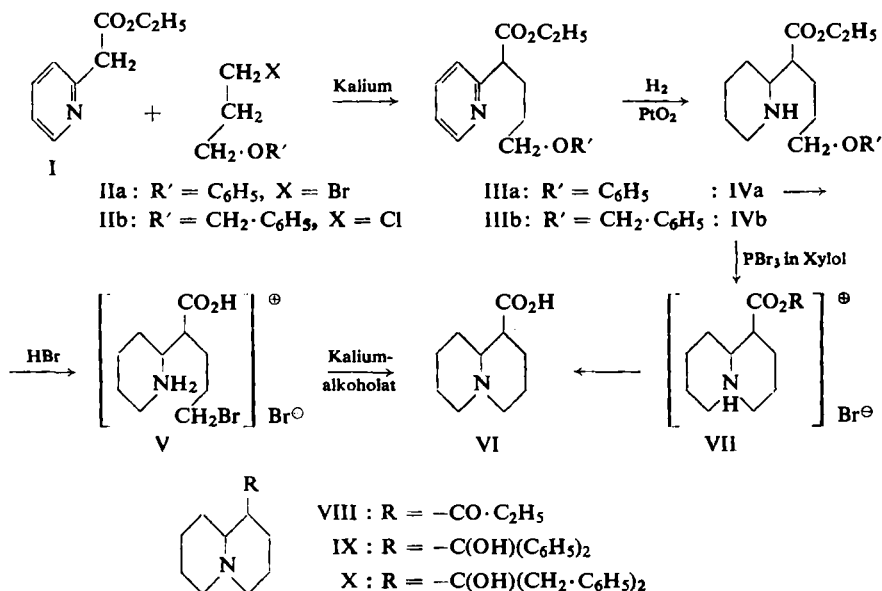
KARL WINTERFELD und JOACHIM AUGSTEIN  
 SYNTHESE DER CHINOLIZIDIN-CARBONSÄURE-(1)  
 (DL-1-LUPININSÄURE)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
 (Eingegangen am 26. November 1956)

*Herrn Professor Dr. Burckhardt Helferich zum 70. Geburtstag gewidmet*

Nach CLEMO dargestellter  $\delta$ -Phenoxy- $\alpha$ -piperidyl-(2)-valeriansäure-äthylester wurde in das Hydrobromid der  $\delta$ -Brom- $\alpha$ -piperidyl-(2)-valeriansäure umgewandelt und dieses mittels Kaliumalkoholats zu einer Lupininsäure vom Schmp. 178–180° cyclisiert. Analog dargestellter  $\delta$ -Benzyloxy- $\alpha$ -piperidyl-(2)-valeriansäure-äthylester führte beim Ringschluß mit  $PBr_3$  in Xylol zu einer zweiten Lupininsäure vom Schmp. 260–261°.

Versuche zur Synthese der DL-Chinolizidin-carbonsäure-(1) (VI) (DL-1-Lupininsäure), die zuerst von R. WILLSTÄTTER in optisch aktiver Form erhalten wurde, sind mehrfach unternommen worden<sup>1)</sup>. Sie führten jedoch nicht zum Ziel<sup>2)</sup>. Uns gelang die Synthese auf folgendem Wege<sup>3)</sup>:



$\delta$ -Phenoxy- $\alpha$ -piperidyl-(2)-valeriansäure-äthylester (IVa), der, ausgehend von Pyridyl-(2)-essigester (I) und  $[\gamma$ -Brom-propyl]-phenyl-äther (IIa), nach bekannten

<sup>1)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1910 [1902].

<sup>2)</sup> G. R. CLEMO und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] **1931**, 437, 3190; O. DIELS und K. ALDER, Liebigs Ann. Chem. **498**, 16 [1932]; **505**, 126 [1933].

<sup>3)</sup> K. WINTERFELD und J. AUGSTEIN, Naturwissenschaften **40**, 362 [1953].

Verfahren<sup>4,5)</sup> dargestellt wurde, lieferte mit rauchender Bromwasserstoffsäure das Hydrobromid der  $\delta$ -Brom- $\alpha$ -piperidyl-(2)-valeriansäure (V), das mit Kaliumalkoholat in Äthanol-Lösung zu Chinolizidin-carbonsäure-(1) (VI) vom Schmp. 178–180° cyclisiert werden konnte.

Da die Ausbeuten bei der Darstellung von V und VI unbefriedigend waren, wurde an Stelle des von CLEMO<sup>5)</sup> verwendeten [ $\gamma$ -Brom-propyl]-phenyl-äthers (IIa) der [ $\gamma$ -Chlor-propyl]-benzyl-äther (IIb) zur Kondensation verwendet.

Durch Kombination der in der Literatur angeführten Darstellungsmöglichkeiten für den Benzyläther IIb<sup>6)</sup> konnte dessen Ausbeute von 40 auf 68% gesteigert werden.

Alle Versuche, in IIb Chlor gegen das reaktionsfähigere Brom oder Jod auszutauschen, brachten keine befriedigenden Ergebnisse. Die Kondensation von I mit IIb zum  $\delta$ -Benzyloxy- $\alpha$ -pyridyl-(2)-valeriansäure-äthylester (IIIb) gelang mit Kalium in siedendem Xylol. Die Hydrierung von IIIb zur entsprechenden Piperidylverbindung (IVb) mit Platinoxid in Eisessig verlief nur dann zufriedenstellend, wenn IIIb frisch destilliert war. IVb wurde in einem Arbeitsgang in siedendem Xylol mit Phosphortribromid gespalten und zum Hydrobromid des Chinolizidin-carbonsäure-(1)-äthylesters (VII) cyclisiert. Die Gesamtausbeute betrug 45%, da ein Teil des Ausgangsmaterials zurückgewonnen und neu eingesetzt werden konnte. Mit Natriumäthylat wurde aus dem Hydrobromid der Äthylester von VI in Freiheit gesetzt. Da VI zwei asymmetrische C-Atome (C-1 und C-10) besitzt, war mit dem Auftreten von Diastereomeren zu rechnen. Ihre Trennung wurde durch Destillation des Äthylesters über eine Drehbandkolonne mit 30 theoretischen Böden versucht. Der Ester ging einheitlich als farbloses Öl bei 143–144,5° (16 Torr) über. Danach war entweder nur ein Diastereomerenpaar unter den Reaktionsbedingungen entstanden, oder die Siedepunkte der beiden Diastereomeren lagen so nahe beisammen, daß eine Fraktionierung nicht erfolgte.

Durch Erhitzen mit wäßrigem Ammoniak im Bombenrohr ließ sich der Äthylester zur Säure VI vom Schmp. 260–261° verseifen. Die verschiedenen Schmp. von VI (178–180° und 260–261°) lassen sich nur so deuten, daß je nach den Reaktionsbedingungen jeweils eine der beiden diastereomeren Formen bevorzugt gebildet wird.

Das Auftreten von zwei diastereomeren Formen von VI ist bereits von anderen Autoren beobachtet worden. Während R. WILLSTÄTTER<sup>1)</sup> bei der Chromsäureoxydation von L-Lupinin in der Wärme eine gut kristallisierende Säure vom Schmp. 255° (Säure A) fassen konnte, erhielten P. KARRER und Mitarbb.<sup>7)</sup> bei der gleichen Oxydation in der Kälte eine Säure vom Schmp. 165–170° (Säure B), die nur schwierig zur Kristallisation zu bringen war. Die gleiche Säure erhielten auch H. STEINSIECK und K. KRIEG<sup>8)</sup>, als sie die Karrerschen Versuche wiederholten. Da es sich jedoch bei den Säuren A und B um optisch aktive Formen handelt, ist ein Vergleich mit den beiden DL-Säuren nur bedingt möglich.

Aus dem Äthylester von VI wurde mit Äthylmagnesiumjodid nach Grignard das Äthyl-chinolizidyl-(1)-keton (VIII) als Öl erhalten, das ein krist. Pikrat lieferte; die

4) Org. Syntheses 29, 44 [1949].

5) G. R. CLEMO, W. MC G. MORGAN und R. RAPER, J. chem. Soc. [London] 1937, 968.

6) G. M. BENNET und A. L. HOCK, J. chem. Soc. [London] 1927, 472; C. L. BUTLER, A. G. RENFREW und M. CLAPP, J. Amer. chem. Soc. 60, 1472 [1938].

7) P. KARRER, C. CANAL, K. ZOHNER und R. WIDMER, Helv. chim. Acta 2, 1062 [1928].

8) H. STEINSIECK, Dissertat. Marburg 1928; K. KRIEG, Dissertat. Marburg 1928.

Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid ging über das Keton hinaus zum tertiären Alkohol, dem Diphenyl-chinolizidyl-(1)-carbinol (IX); mit Benzylmagnesiumchlorid entstand das ölige Dibenzyl-chinolizidyl-(1)-carbinol (X).

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Pyridyl-(2)-essigsäure-äthylester (I)* wurde nach Org. Syntheses<sup>4)</sup> (Sdp.<sub>12</sub> 115–116°, Ausb. 34% d. Th.), *δ-Phenoxy-α-pyridyl-(2)-valeriansäure-äthylester (IIIa)* (Sdp.<sub>0,7</sub> 201 bis 203°, Ausb. 33% d. Th.) und die entsprechende *Piperidylverbindung (IVa)* nach CLEMO<sup>5)</sup> dargestellt. Abweichend von der Vorschrift CLEMOs wurde IIIa bei 40° zu IVa hydriert (Dauer 24 Stdn.). Sdp.<sub>0,2</sub> 179–180°, Ausb. 54 g (92% d. Th.).

*Hydrobromid der δ-Brom-α-piperidyl-(2)-valeriansäure (V)*: 54 g IVa wurden mit 400 ccm 66-proz. Bromwasserstoffsäure 12 Stdn. bei 40° gehalten. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der zähe braune Rückstand 3 Stdn. mit Aceton unter Rückfluß gekocht, wobei alles bis auf wenige weiße Flocken in Lösung ging und nach dem Erkalten allmählich zu einem weißen Brei erstarrte. 10 g des Hydrobromids wurden in 60 ccm absol. Alkohol mit Kohle kurz aufgekocht. Nach dem Filtrieren wurden 30 ccm Aceton zugegeben. Schmp. 162–178° (aus Methanol).

$C_{10}H_{18}O_2NBr \cdot HBr$  (345.1) Ber. C 34.80 H 5.55 N 4.06 Br 46.31

Gef. C 34.30 H 5.64 N 4.00 Br 44.89

*Chinolizidin-carbonsäure-(1) (VI) vom Schmp. 178–180°*: 3 g V und 25 ccm absol. Alkohol wurden mit einer Lösung von 1.5 g Kalium in 25 ccm absol. Alkohol 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand 2 mal mit 50 ccm Chloroform unter Rückfluß erhitzt. Der sich ausscheidende Kristallbrei wurde nochmals mit wenig Aceton-Äther verrieben, die Mutterlauge abgesehen. Derbe Kristalle, Schmp. 178 bis 180° (bei 115° lagern sie sich in seidige, feine Nadeln vom gleichen Schmp. um). Die Säure ist hygroskopisch und nur schwer zur Kristallisation zu bringen. Sie ist in Äther und Petroläther unlöslich, in Aceton in der Wärme mäßig löslich, leicht löslich in Methanol, Äthanol, Chloroform und Benzol.

$C_{10}H_{17}O_2N$  (183.2) Ber. C 65.54 H 8.10 O 17.46 N 7.64

Gef. C 63.42 H 8.89 O 17.24 N 7.66

*Chloroaurat*: Die Mutterlauge wurde zur Trockne verdampft, mit verd. Salzsäure aufgenommen und mit Goldchloridlösung fraktioniert gefällt. Die letzte Fällung erstarrte zu warzenförmigen Kristallen (aus verd. Salzsäure). Schmp. 171–182°.

*[γ-Chlor-propyl]-benzyl-äther (IIb)*: In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer wurden 240 g frisch destilliertes *Trimethylenglykol* mit 24 ccm Wasser und 200 ccm Xylol auf 125° erwärmt. Dann gab man möglichst rasch in kleinen Portionen 25 g Natrium zu und ließ anschließend bei 120° in kleinen Portionen 150 g *Benzylchlorid* zutropfen, erhitzte darauf 15 Min. auf 130° und filtrierte die auf 60° abgekühlte Mischung vom ausgeschiedenen Natriumchlorid ab. Von den beiden sich bildenden Schichten wurde die untere, die aus unverändertem Trimethylenglykol bestand, für einen neuen Ansatz verwandt und die Xylolschicht bis zur neutralen Reaktion mit Wasser durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen wurde das Xylol abgezogen und der *[γ-Hydroxy-propyl]-benzyl-äther* fraktioniert destilliert. Sdp.<sub>23</sub> 151–153°; Ausb. 68% d. Th.; dessen Umsetzung mit *Thionylchlorid* ergab IIb. Sdp.<sub>20</sub> 131–133°; Ausb. 78% d. Th.

*δ-Benzoyloxy-α-pyridyl-(2)-valeriansäure-äthylester (IIIb)*: In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler erhitzte man eine Lösung von 11.1 g IIb in Xylol

zum Sieden und ließ eine Aufschlammung von 12.4 g des Kaliumsalzes von *I* in 100 ccm absol. Xylol in der Siedehitze zutropfen. Während des folgenden  $1\frac{1}{2}$  stdg. Erhitzens wurde der Ansatz tiefdunkelbraun. Vom Niederschlag wurde abgesaugt und die klare, dunkelrotbraune Flüssigkeit fünfmal mit je 30 ccm 10-proz. Salzsäure extrahiert. Die salzsaure Schicht wurde mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde das stark fluoreszierende Öl bei 0.6 Torr destilliert. Bei Sdp.<sub>0.6</sub> 178–182° ging *IIIb* als orangefarbene zähe Flüssigkeit über. Ausb. 39% d. Th.

$C_{19}H_{24}O_3N$  (304.4) Ber. C 72.82 H 7.39 O 15.32 N 4.47

Gef. C 73.02 H 7.44 O 15.28 N 4.71

*δ-Benzoyloxy-α-piperidyl-(2)-valeriansäure-äthylester (IVb)*: 30.4 g frisch destilliertes *IIIb* wurden in 500 ccm Eisessig mit 0.1 g PtO<sub>2</sub> bei 50° und 150 Torr Wasserstoffüberdruck 30 bis 40 Stdn. mit *Wasserstoff* geschüttelt. Vom Katalysator wurde abfiltriert und erneut 0.1 g PtO<sub>2</sub> zugegeben. Die Hydrierung verlief jetzt quantitativ. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels wurde der honiggelbe Sirup nach dem Alkalisieren mit einem Brei von Kaliumcarbonat und wenig Natronlauge mit Chloroform aufgenommen und nach Entfernen des Lösungsmittels destilliert. Bei 160 bis 162°/0.2 Torr ging *IVb* über (eine als Vorlauf übergegangene farblose Flüssigkeit, die zu wachweichen Kristallen erstarrte, konnte bisher nicht charakterisiert werden). Die Reaktion nach FEIGL war stark positiv.

$C_{19}H_{30}O_3N$  (310.4) Ber. C 71.43 H 9.15 O 15.02 N 4.38

Gef. C 71.53 H 9.22 O 15.52 N 4.84

*Chinolizidin-carbonsäure-(1)-äthylester*: In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Kühler löste man 12 g *IVb* in 100 ccm absol. Xylol und ließ innerhalb  $\frac{1}{2}$  Stde. 15 g *Phosphortribromid* in 50 ccm Xylol zutropfen. Nach  $2\frac{1}{2}$  stdg. Erhitzen auf 140° wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand solange mit einer frisch bereiteten Natriumäthylatlösung versetzt, bis die Reaktion deutlich alkalisch war. Dann wurde 8 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht, der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit wenig Eis und Wasser (50 ccm) aufgenommen und dreimal mit je 70 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformlösung wurden die basischen Anteile durch viermalige Extraktion mit je 70 ccm 2 *n* HCl entzogen, die schwach gelbe wäbr. Phase mit Kaliumcarbonat alkalisiert und fünfmal mit je 70 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels destilliert ein leicht bewegliches Öl über. Sdp.<sub>0.5</sub> 91–93°. Ausb. 2 g (18% d. Th.).

Aus der mit Salzsäure extrahierten Chloroformlösung ließen sich nach dem Alkalisieren, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels noch etwa 1.4 g (14% d. Th.) des Äthylesters gewinnen. Ein Teil von *IVb* konnte noch aus dem Destillationsrückstand gewonnen werden.

*Pikrat*: Der Ester lieferte mit alkohol. Pikrinsäurelösung gelbe Kristalle. Schmp. 189–190° (aus absol. Alkohol).

$C_{12}H_{21}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$  (440.4) Ber. C 49.09 H 5.49 O 32.70 N 12.72

Gef. C 49.04 H 5.21 O 32.70 N 12.58

*Perchlorat*: Mit 70-proz. Perchlorsäurelösung erhielt man farblose Kristalle. Schmp. 175–176° (aus Äthanol).

*Fraktionierung des Äthylesters von VI durch eine Drehbandkolonne*: 20 g Ester wurden so destilliert, daß der Rücklauf etwa 90–100 Tropfen/Min. betrug. Die Tourenzahl des Drehbandes wurde auf 2000 U/Min. eingestellt.

Nach einem Vorlauf von etwa 1 ccm (Sdp. 140–143°) ging der Ester konstant zwischen 143–144.5° über.

*Jodmethylat*: 0.5 g Äthylester wurden in 1 ccm Methanol unter Rückfluß mit 0.5 g *Methyljodid* 1 Stde. erhitzt. Der orangegelbe Kolbeninhalt, mit Äther und Aceton verrieben, kristallisierte allmählich; Schmp. 153—154° (aus Aceton).

*Chinolizidin-carbonsäure-(1) (VI) vom Schmp. 260—261°*: 1 g Äthylester wurde mit 60 ccm Wasser und 20 Tropfen konz. Ammoniak im Bombenrohr 4 Stdn. auf 140—150° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der braune Rückstand über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet und in Chloroform und etwas Methanol heiß gelöst. 0.8 g farblose, feine Kristalle von VI schieden sich allmählich aus. Schmp. 260—261° (Zers.) (Aceton und wenig Wasser).

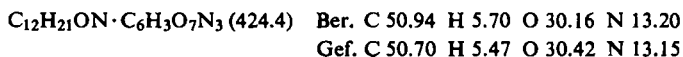


*Grignardierung des Äthylesters von VI*

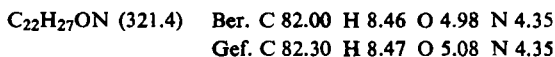
a) *Äthyl-chinolizidyl-(1)-keton (VIII)*: In einem Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter ließ man zu 0.75 g Magnesium und 5 g *Äthyljodid* in 30 ccm absol. Äther 2 g des Äthylesters in 20 ccm absol. Äther zutropfen, kochte 20 Min. unter Rückfluß und versetzte nach dem Erkalten mit 10 ccm Wasser. Zur Lösung des Magnesiumhydroxyds gab man verd. Salzsäure und schüttelte die Mischung dreimal mit je 60 ccm Chloroform aus. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand in wenig Alkohol gelöst, mit 20-proz. Natronlauge gefällt und dreimal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Der getrocknete Ätherauszug ergab einen öligen Rückstand, der mit alkohol. Pikrinsäurelösung gefällt wurde.

Die salzsaure Lösung wurde alkalisch mit Äther ausgeschüttelt und der Rückstand ebenfalls in das Pikrat übergeführt.

*Pikrat*: Ausb. 60% d. Th.; Schmp. 212—213° (Zers.) (aus Essigester).



b) *Diphenyl-chinolizidyl-(1)-carbinol (IX)*: Umsetzung und Aufarbeitung des Ansatzes aus 0.75 g Magnesiumspänen, 5 g *Brombenzol* in 20 ccm Äther, etwas Jod und 2 g Äthylester erfolgten wie unter a) beschrieben. Der Chloroformrückstand wurde mit Äther verrieben, wobei das *Hydrochlorid von IX* kristallisierte. Schmp. (aus Methanol-Äthanol) 229—230°; Ausb. 3.5 g (91% d. Th.). Das Hydrochlorid wurde in Alkohol gelöst, mit Natronlauge gefällt und dreimal mit je 60 ccm ausgeschüttelt.



c) *Dibenzyl-chinolizidyl-(1)-carbinol (X)*: Eine Grignard-Lösung aus 0.75 g Magnesiumspänen, 4 g *Benzylchlorid* und 30 ccm Äther wurde mit 2 g des Äthylesters in 10 ccm Äther 20 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung nach a) gab ein *Pikrat*, Schmp. 191 bis 192° (aus Alkohol). Ausb. 55% d. Th.

