

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

88. Jahrg. Nr. 12

S. 1831 – 2036

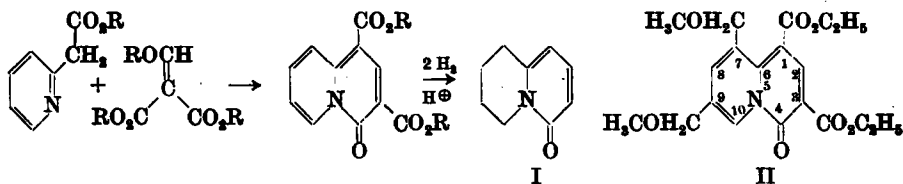
261. Ferdinand Bohlmann, Alfred Englisch, Joachim Politt, Hans Sander und Wolfgang Weise: Zur Synthese des Cytisins, II. Mitteil.¹⁾: Darstellung von Chinolizon-Derivaten

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]

(Eingegangen am 16. August 1955)

Für die Synthese des Cytisins werden geeignet substituierte Chinolizon-Derivate dargestellt. Der hierfür wichtige [3.5-Bis-methoxymethyl-pyridyl-(2)]-essigester (XII) wird durch Reaktion von 2-Methyl-3.5-bis-methoxymethyl-pyridin mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak und Umsetzung mit Kohlensäure-diäthylester erhalten. Die Metallierung mit Lithiumalkyl führt dagegen zur Polymerisation. Der Mechanismus dieser ungewöhnlichen Reaktion wird am Beispiel des Dibenzyläthers geklärt. Schließlich gelingt es auch, die substituierten Picoline direkt mit Äthoxymethylen-malonester zu kondensieren und thermisch in Chinolizone zu überführen.

Kürzlich haben wir die Darstellung des Tetrahydro-chinolizons (I) beschrieben¹⁾. Bei Verwendung geeignet substituiertes Chinolizon-Derivate sollte diese Methode auf die Synthese des Cytisins – des Alkaloids aus dem Goldregen – übertragbar sein:



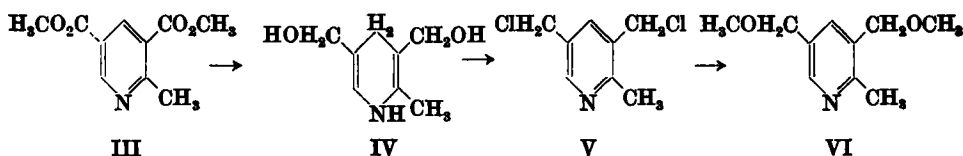
Um dieses zu prüfen, mußten in 7- und 9-Stellung substituierte Chinolizone aufgebaut werden. Besonders geeignet schien das 1.3-Dicarbäthoxy-7.9-bis-methoxymethyl-chinolizon-(4) (II) zu sein, das, ausgehend von 2-Picolindicarbonsäure-(3.5)-dimethylester (III), über den Diäther VI gut zugänglich sein sollte. Die Darstellung der entsprechenden Dicarbonsäure ist schon von J. Weber²⁾ erwähnt. Die Angaben sind sehr unvollständig und zum Teil unrichtig, so daß eine Vorschrift für III ausgearbeitet werden mußte. Die Überführung von III in den Diäther VI gelang zunächst nur schwierig und auf einem Umwege¹⁾, da ein derartiger 3.5-Dicarbonsäureester mit Lithiumaluminiumhydrid nicht zum entsprechenden Diol reduzierbar ist³⁾, sondern zuerst am Pyridinkern angegriffen wird und das Dihydro-diol IV liefert.

¹⁾ I. Mitteil.: F. Bohlmann, N. Ottawa u. R. Keller, Liebigs Ann. Chem. 587, 162 [1954].

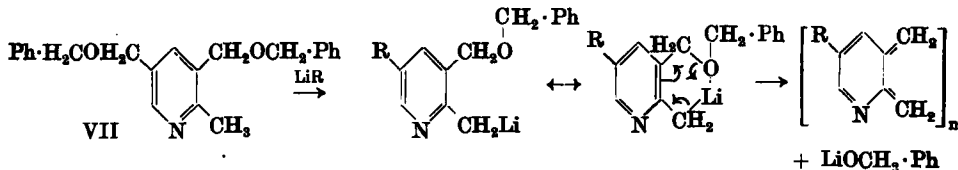
²⁾ Liebigs Ann. Chem. 241, 1 [1887].

³⁾ F. Bohlmann u. M. Bohlmann, Chem. Ber. 86, 1419 [1953].

Es wurde nun festgestellt, daß das empfindliche Dihydro-diol IV bei der Umsetzung mit Thionylchlorid dehydriert wird und in guter Ausbeute das Dichlorid V liefert. Dieses gibt mit Natriummethylat glatt den Diäther VI:



Für die Synthese des Chinolizons II mußte jetzt in 2-Stellung eine Essigester-Gruppierung eingeführt werden. Beim 2-Picolin gelingt diese Reaktion glatt durch Metallierung mit Lithiumphenyl und anschließende Umsetzung mit Kohlensäure bzw. deren Diäthylester⁴⁾. Wenn man dagegen den Diäther VI in ätherischer Lösung, auch bei tiefer Temperatur, mit Lithiumverbindungen (Lithiummethyl oder -phenyl) umsetzt, kann man zwar zuerst die typische Braunrotfärbung des Picolin-lithium-Derivates beobachten, aber dann bildet sich sofort ein völlig unlösliches, stickstoffhaltiges gelbliches Polymerisat. Zur Klärung dieser ungewöhnlichen Reaktion wurde der entsprechende Dibenzyläther VII auf die gleiche Weise mit Lithiumalkylen umgesetzt. Auch hier bildet sich das Polymerisat, außerdem kann man aber nach der Aufarbeitung in erheblicher Menge Benzylalkohol nachweisen, so daß der Mechanismus dieser Reaktion wie folgt zu deuten sein dürfte:



Da die Schwierigkeiten zweifellos von der Äthergruppe in 3-Stellung her-rühren, sollte zunächst das 1.3-Dicarbäthoxy-7.9-dimethyl-chinolizon dar-gestellt werden. Als Ausgangsmaterial wurde hierfür das 3.5-Lutidin (VIII) benötigt, das schon von E. Dürkopf und H. Göttisch⁵⁾ beschrieben ist. Die Synthese aus Propionaldehyd mit Formaldehyd und Ammoniak liefert ein sehr komplexes Basengemisch, das sorgfältig getrennt werden mußte. Als Nebenprodukt bildet sich hauptsächlich das 2-Äthyl-3.5-lutidin. Nach der Methode von K. Ziegler und H. Zeiser⁶⁾ läßt sich in das 3.5-Lutidin glatt eine Methylgruppe in 2-Stellung einführen. Das erhaltene 2.3.5-Kollidin (IX) wurde schon von T. Etuchi⁷⁾ aus Schieferteer isoliert. Das 2.3.5-Kollidin wird nun analog dem 2-Picolin glatt in den entsprechenden Essigester X übergeführt. Die Kondensation mit Äthoxymethylen-malonester gelingt über-raschenderweise nur thermisch, während der Pyridyllessigester gerade bei der

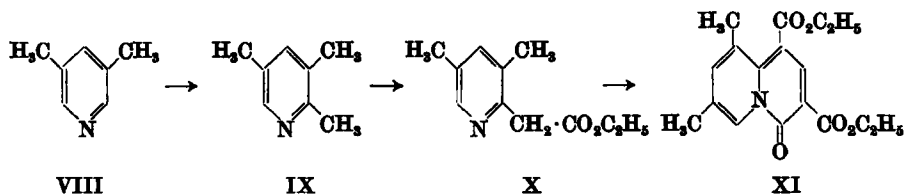
⁴⁾ Org. Syntheses **29**, 44.

⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 685, 1113 [1890].

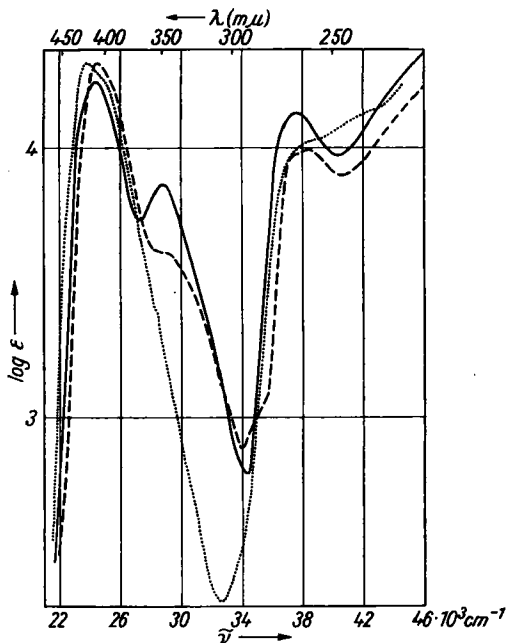
⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1847 [1930]; vergl. L. A. Walters u. S. M. Mc Elvain, J. Amer. chem. Soc. **55**, 4626 [1933].

⁷⁾ Bull. chem. Soc. Japan **3**, 235 [1928].

alkalischen Kondensation bei 0° in guter Ausbeute das entsprechende Chinolizon liefert¹⁾. Das 1.3-Dicarbäthoxy-7.9-dimethyl-chinolizon-(4) (XI) schmilzt bei 102° und zeigt ein UV-Spektrum, das gegenüber dem des Dicarbäthoxy-chinolizons¹⁾ etwas nach längeren Wellen verschoben ist.



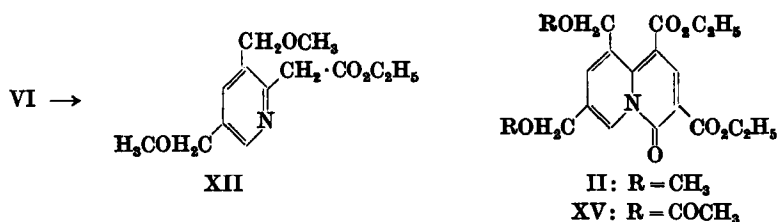
Alle Versuche zur Einführung einer reaktionsfähigen Gruppe in die Methylgruppen an C⁷ und C⁹ waren ohne Erfolg; sowohl die Oxydationsversuche als auch die Bromierungsversuche führten zu keinem definierten Produkt. Es mußten daher die Versuche zur Überführung des Diäthers VI in den Essigester XII wieder aufgenommen werden. Die Darstellung von XII gelang schließlich in flüssigem Ammoniak mit Kaliumamid und Kohlensäureester. Etwa 50 % des eingesetzten Diäthers werden dabei zurückerhalten, außerdem wird auch bei dieser Reaktion ein Teil polymerisiert. Die Kondensation mit Äthoxymethylenmalonester zum Chinolizon II gelingt auch hier wieder nur thermisch. Das in 80-proz. Ausbeute erhaltene Produkt schmilzt bei 75° und zeigt ein ähnliches UV-Spektrum wie XI (Abbild. 1). Auch das IR-Spektrum entspricht der Konstitution II.



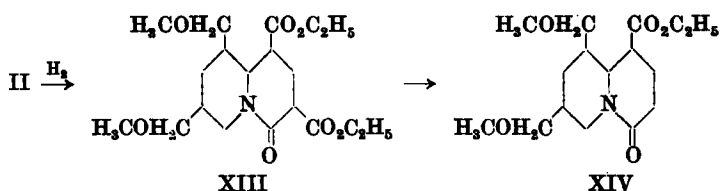
Abbild. 1. UV-Spektren. — 1.3-Dicarbäthoxy-7.9-bis-methoxymethyl-chinolizon-(4) (II); - - - - 3-Carbäthoxy-7.9-bis-methoxymethyl-chinolizon-(4) (XX); 7.9-Bis-carbomethoxy-3-carbäthoxy-chinolizon-(4) (XXIII); in Methanol

In Analogie zur Synthese des Tetrahydrochinolizons sollte II zunächst partiell hydriert werden. Leider gelang diese sonst glatt verlaufende Reaktion¹⁾ hier nicht; beide Ringe werden nahezu gleich schnell hydriert. Es wurde

daher die Synthese des Tetrahydrocytisin⁸⁾ angestrebt, das aus dem Cytisin erhalten und andererseits auch durch Dehydrierung wieder in dieses zurückverwandelt werden kann⁸⁾. Die Perhydrierung von II erfolgt glatt sowohl

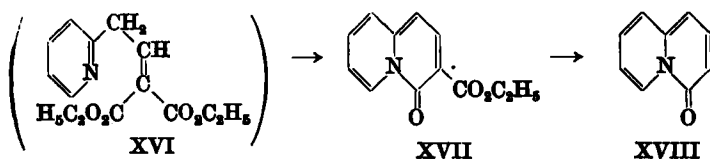


mit Platin in Eisessig als auch mit Raney-Nickel, wobei man gleichzeitig die 3-ständige Carbäthoxygruppe abspalten kann (vergl. l.c.¹⁾). Die zweite Estergruppe wird dagegen erst bei über 230° hydrierend abgespalten.



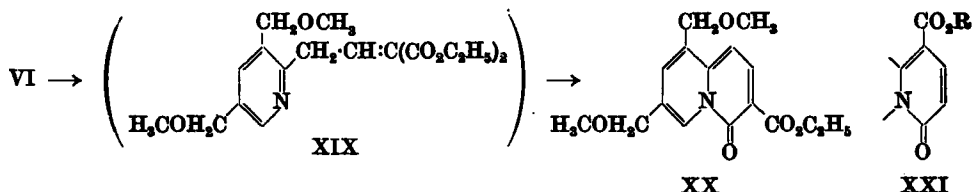
Zur Umwandlung von XIV in das Tetrahydro-cytisin werden die beiden Äthergruppen gespalten. Das bereitet beim hydrierten Ringsystem Schwierigkeiten, da auch der Lactamring relativ leicht geöffnet wird. Die Umwandlung der Äthergruppen von II in die leicht verseifbaren Acetoxygruppen gelingt zwar mit Zinntetrachlorid in Acetanhydrid, aber nur in sehr schlechter Ausbeute. Das gut kristallisierende bei 134° schmelzende Diacetat XV zeigt ein sehr ausgeprägtes IR-Spektrum.

Da die Carbäthoxygruppe in 1-Stellung nach der Hydrierung nur schwer zu eliminieren ist – die partielle Verseifung greift die 3-ständige Carbäthoxygruppe an – wurde die Synthese von Chinolizonen ohne diese Gruppe angestrebt. Bei der genauen Untersuchung der Reaktionsmöglichkeiten von 2-Picolinen wurde dann gefunden, daß diese in flüssigem Ammoniak, mit Natriumamid metalliert, direkt mit Äthoxymethylen-malonester reagieren, so daß einmal die schlecht verlaufende Esterbildung zu XII umgangen werden kann, und zum anderen die Carbäthoxygruppe in 1-Stellung nach der Kondensation zum Chinolizon fehlt.



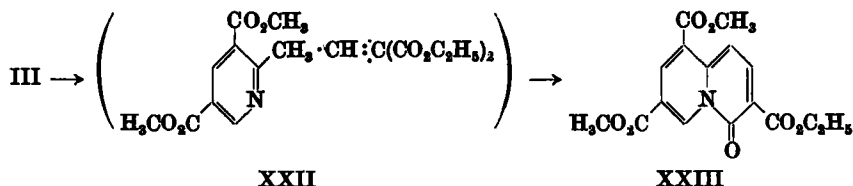
⁸⁾ F. Galinovsky, O. Vogl u. W. Moroz, Mh. Chem. 85, 1137 [1954].

Aus 2-Picolin wurde so über den Diester XVI das Chinolizon XVII erhalten, dessen Konstitution durch Verseifung und Decarboxylierung zu XVIII bewiesen wurde. Der Diäther VI liefert den bei 131° schmelzenden Monoester XX, der ein UV-Spektrum (Abbild. 1) zeigt, das sich von dem von II durch das Fehlen der mittleren Bande unterscheidet. Dieses dürfte daher auf den Chromophor XXI zurückzuführen sein:



Das 1-Carbäthoxy-tetrahydrochinolizon¹⁾ zeigt ebenfalls diese Bande.

Neben der Einfachheit hat die Synthese von XX gegenüber der von II den Vorteil, daß nach der Perhydrierung keine Estergruppe mehr vorhanden ist, so daß die Überführung in das Tetrahydrocytisin möglich scheint.



Nach der gelungenen Kondensation von VI mit Äthoxymethylen-malonester war es naheliegend, auch den Diester auf gleiche Weise umzusetzen. Tatsächlich ist es auch hier möglich, über den Tetraester XXII durch thermische Cyclisierung zu XXIII ein Chinolizon zu erhalten, das erwartungsgemäß noch etwas längerwellig absorbiert als II, da die Estergruppen im zweiten Ring einen gewissen Einfluß haben. XXIII soll jetzt als Ausgangsmaterial zur Synthese des Tetrahydro-cytisins verwendet werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sei für die großzügige Förderung dieser Arbeit vielmals gedankt.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden im Unicam-Spektrophotometer und die IR-Spektren im Leitz-Gerät aufgenommen. Die Analysen wurden von Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach, ausgeführt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

2-Picolin-dicarbonsäure-(3.5)-dimethylester (III): 300 g 2.6-Lutidin-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester verseift man mit 180 g Kaliumhydroxyd in 1.5 l 60-proz. Methanol. Der Alkohol wird anschließend sorgfältig abgedampft und der Rückstand in 8 l Wasser bei 90° unter Rühren portionsweise mit insgesamt 480 g Kaliumpermanganat versetzt, wobei jeweils mit der neuen Zugabe gewartet wird, bis alles Permanganat verbraucht ist. Nach 8 Stdn. ist die Oxydation beendet. Man filtert vom ausgeschiedenen Mangandioxydhydrat ab, kocht zweimal mit je 1 l Wasser aus und

bringt mit Essigsäure auf p_H 5. Man fällt das Bariumsalz in der Wärme (80°) mit einem kleinen Überschuß an Bariumchlorid. Nach Stehenlassen über Nacht wird der Niederschlag abgesaugt und gut getrocknet. Ausb. 460–480 g. Man schlämmt das Salz in 2 l Wasser auf und erwärmt zum Sieden. Dann setzt man die berechnete Menge 50-proz. Schwefelsäure hinzu und erwärmt unter Rühren 1 Stde. auf dem Wasserbad. Das gebildete Bariumsulfat wird noch heiß abgesaugt und zweimal mit Wasser ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingeeengt, wobei bereits die Hauptmenge der 2-Picolin-tricarbonsäure-(3.5.6) ausfällt. Eine Probe wurde mit Methanol und Schwefelsäure verestert. Der aus Methanol umkristallisierte Trimethylester schmilzt bei 75° .

$C_{12}H_{13}O_6N$ (267.2) Ber. C 53.93 H 4.90 Gef. C 54.06 H 4.95

Die reine Tricarbonsäure wird durch Verseifen des Esters erhalten; sie schmilzt unter Decarboxylierung bei 180° , wird dann wieder fest, um sich endgültig oberhalb 300° zu zersetzen. Sie gibt im Gegensatz zu den Angaben von J. Weber²⁾ keine Rotfärbung mit Eisen(II)-salzen.

Die rohe Tricarbonsäure wird mit 600 ccm Eisessig 3 Stdn. zum Sieden erhitzt; bei 110° setzt eine lebhaft Kohlendioxyd-Entwicklung ein. Nach dem Erkalten saugt man die Dicarbonsäure ab, engt noch etwas ein, filtriert abermals und wäscht mit Eisessig und Äther. Ausb. 120–130 g. Man löst in 350 ccm konz. Schwefelsäure und versetzt mit 1100 ccm Methanol. Anschließend wird 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten auf Eis und Ammoniak gegossen. Der ausgefallene Ester wird aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 88° ; Ausb. 80–90 g.

$C_{10}H_{11}O_4N$ (209.2) Ber. C 57.41 H 5.30 Gef. C 57.45 H 5.25

3.5-Bis-methoxymethyl-2-picolin (VI): Zu einer Aufschlammung von 12 g Lithiumaluminiumhydrid in 1000 ccm Äther läßt man in der Siedehitze langsam 26 g 2-Picolin-dicarbonsäure-(3.5)-dimethylester (III) in Äther zufließen. (Zweckmäßig bringt man zwischen Kolben und Kühler eine Hülse mit Substanz ein, aus der sich der Ester langsam herauslöst.) Unter Rühren wird 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten mit 100 ccm Wasser zersetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und fünfmal mit Methanol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (20 g) wird unter Eiskühlung mit 100 ccm Thionylchlorid versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei jede Überhitzung am Rande zu vermeiden ist. Das überschüss. Thionylchlorid wird i. Vak. vorsichtig abgedampft, der Rückstand mit Äther überschichtet und mit Hydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die Ätherlösung dampft man i. Vak. ein. Das Dichlorid V kristallisiert und kann aus Petroläther umgelöst werden. Schmp. 85° . Ausb. 24 g rohes Dichlorid.

$C_8H_9NCl_2$ (190.1) Ber. C 50.55 H 4.77 Gef. C 50.31 H 4.91

Das rohe Dichlorid wird in 50 ccm Methanol gelöst und mit einem Überschuß an Natriummethylat in Methanol 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels nimmt man in Wasser auf und extrahiert mit Methylenchlorid. Nach dem Abdampfen destilliert man bei 12 Torr/128–132° (Kugelfrohr, Badtemp.). Ausb. 15.1 g (71% d. Th., bez. auf Ester). IR-Spektrum: Pyridinring: 1597, 1563; $-CH_2OCH_3$: 1090 cm^{-1} .

Das farblose Öl gibt ein Pikrat vom Schmp. 128° .

$C_{10}H_{15}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (410.3) Ber. C 46.83 H 4.42 Gef. C 46.99 H 4.40

[3.5-Bis-methoxymethyl-pyridyl-(2)]-essigsäure-äthylester (XII): 8.5 g Kalium werden in 500 ccm flüssigem Ammoniak gelöst und in Kaliumamid übergeführt (mit Eisen(III)-nitrat). Unter Rühren fügt man 38 g Diäther VI in 30 ccm Äther hinzu und verdampft das Ammoniak, wobei das Volumen durch Zugabe von Äther konstant gehalten wird. Die rothraune Suspension kocht man 2 Stdn. unter Rückfluß und versetzt anschließend mit 25.4 g Kohlensäure-diäthylester. Nach 2stdg. Erwärmen zersetzt man mit Ammoniumchlorid-Lösung und isoliert mit Äther. Nach Abdampfen des Lösungsmittels destilliert man bei 110–120°/2 Torr 19 g Diäther VI zurück. Beim Sdp._{0.02} 120–125° gehen 9.7 g XII über. Das gelbliche Öl zeigt ein IR-Spektrum mit folgenden Banden: $-COOR$: 1725; Pyridinring: 1598, 1560; $-CH_2OCH_3$: 1090 cm^{-1} .

Das Pikrat schmilzt nach Umkristallisieren aus Methanol bei 114° .

$C_{13}H_{19}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (482.4) Ber. C 47.30 H 4.60 Gef. C 47.21 H 4.78

1.3-Dicarbäthoxy-7.9-bis-methoxymethyl-chinolizon-(4) (II): 9.7 g Ester XII werden mit 9.2 g Äthoxymethylen-malonester 8 Stdn. auf 180° erhitzt. Die nach dem Erkalten krist. Masse wird zunächst aus wenig Aceton bei -50° und dann aus Ligroin (Sdp. 70–100°) umkristallisiert. Ausb. 11.6 g (80% d. Th.). Schmp. 75°. IR-Spektrum: -COOR und CON<: 1740 (m), 1690 (s), 1645 (m); -CH₂OCH₃: 1110 cm⁻¹. UV-Spektrum siehe Abbild. 1.

C₁₉H₂₃O₇N (377.4) Ber. C 60.50 H 6.14 Gef. C 60.71 H 6.20

3-Carboxy-1-carbäthoxy-7.9-bis-methoxymethyl-chinolizon-(4): 1 g II wird in 5 ccm Methanol mit einer wäßr. Lösung von 0.1 g Natriumhydroxyd einige Stdn. bei 20° stehengelassen. Beim Verdünnen mit Wasser und Ansäuern mit Eisessig fällt der Monoester aus. Aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 128°; Ausb. 0.78 g. λ_{max} = 265, 342, 408 mμ (ε = 13600, 6900, 17500).

C₁₇H₁₉O₇N (349.3) Ber. C 58.40 H 5.48 Gef. C 58.61 H 5.47

1.3-Dicarbäthoxy-7.9-bis-methoxymethyl-oktahydrochinolizon-(4) (XIII): 1 g II werden in 20 ccm Eisessig mit 50 mg Platinoxid bis zur Aufnahme von 4 Moll. Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man XIII als zähflüssiges, gelbes Öl. Es zeigt im UV-Spektrum keine selektive Absorption. Die Methoxylbestimmung ergab für 2 Methoxyl- und 2 Äthoxylgruppen stimmende Werte.

3-Carbäthoxy-7.9-bis-methoxymethyl-chinolizon-(4) (XX): Aus 1.4 g Natrium stellt man in 250 ccm flüssigem Ammoniak Natriumamid her und versetzt mit 11 g VI. Nach 10 Min. werden unter Rühren 13.1 g Äthoxymethylen-malonester zutropft, nach weiteren 10 Min. wird mit Ammoniumchlorid zersetzt. Man verdampft das Ammoniak, löst in Wasser und isoliert den Ester mit Äther. Nach dem Eindampfen wird unumgesetztes Ausgangsmaterial (50%) abdestilliert und der Rückstand 8 Stdn. auf 180° erhitzt. Das dunkelgefärbte teilweise krist. Produkt wird in Benzol gelöst und über Aluminiumoxyd filtriert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird aus Ligroin umkristallisiert. Schmp. 131°; Ausb. 50% d. Theorie. UV-Spektrum Abbild. 1.

C₁₆H₁₉O₆N (305.3) Ber. C 62.93 H 6.27 Gef. C 62.95 H 6.34

1.3-Dicarbäthoxy-7.9-bis-acetoxymethyl-chinolizon-(4) (XV): 100 mg II werden in 1 ccm Acetanhydrid mit 2 Tropfen Zinntetrachlorid versetzt und 5 Stdn. auf dem Wasserbad auf 70° erwärmt. Nach dem Erkalten zersetzt man in Wasser und Hydrogencarbonat und isoliert mit Äther. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird aus Ligroin umkristallisiert; feine gelbe Nadeln, Schmp. 134°. λ_{max} = 265, 352, 410 mμ.

2.3.5-Kollidin (IX): Nach einem von E. Dürkopf und H. Götsch⁵⁾ angegebenen Verfahren wird zunächst eine Darstellungsmethode für 3.5-Lutidin ausgearbeitet: 500 g Propionaldehyd sättigt man unter Eiskühlung mit Ammoniak und erhitzt mit einer Lösung von 260 g Paraformaldehyd in 190 ccm konz. wäßrigem Ammoniak im Autoklaven auf 230°, wobei der Druck ziemlich plötzlich auf 80 at ansteigt. Man erhitzt 6 Stdn. auf 230–250°, läßt erkalten und extrahiert mit Äther. Der Eindampfdruckstand wird zuerst ohne Kolonne i. Vak. überdestilliert und dann mit Kolonne eine Fraktion von 52–78° (13 Torr) abgetrennt. Diese wird mit 12-proz. Kalilauge und Toluolsulfochlorid umgesetzt, um sekundäre Basen zu entfernen. Anschließend wird nochmals fraktioniert. Sdp.₁₃ 59–61°, Ausb. 72 g.

Das Pikrat zeigt den angegebenen Schmelzpunkt⁵⁾. Als Nebenprodukt entsteht 3.5-Dimethyl-2-äthyl-pyridin, Sdp.₁₅ 85–87°; Pikrat Schmp. 156°.

Zu einer Lösung von Lithiummethyl in Äther (970 ccm, 0.545 n) tropft man unter Rühren 53.5 g 3.5-Lutidin. Nach Zufügen von 300 ccm Toluol destilliert man den Äther weitgehend ab und erhitzt 4 Stdn. auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten wird unter guter Kühlung durch Einwerfen von Eis das Lithiumhydrid zersetzt. Die Base extrahiert man mit 100 ccm halbkonz. Salzsäure aus der organischen Phase, macht alkalisch und nimmt in Äther auf. Das erhaltene Kollidin siedet bei 12 Torr zwischen 65° und 68°; Ausb. 40.5 g (67% d. Th.). Pikrat Schmp. 182° (Lit.⁷⁾ 184°).

[3.5-Lutidyl-(2)]-essigsäure-äthylester (X): 36.3 g 2.3.5-Kollidin werden in Äther mit Phenyllithium metalliert und unter Rühren mit 39 g Kohlensäure-diäthylester in 100 ccm Äther umgesetzt. Nach 1 Stde. zersetzt man mit Wasser und destilliert unumgesetztes Kollidin über. Im Kugelrohr siedet der Ester bei 0.2 Torr von 125° bis 135° (Badtemp.). Ausb. 17.4 g (30% d. Th.). IR-Spektrum: $-\text{COOR}$ 1725, 1690; Pyridinring: 1595, 1580 cm^{-1} .

1.3-Dicarbäthoxy-7.9-dimethyl-chinolizon-(4) (XI): 17.4 g Lutidyl-essigester (X) und 23.5 g Äthoxymethylen-malonester erhitzt man 2 Stdn. auf 200°. Nach dem Erkalten löst man in 10 ccm Aceton. Bei -10° kristallisiert das Chinolizon. Ausb. 5.9 g, Schmp. 102° (aus Aceton). $\lambda_{\text{max}} = 271.5, 343, 413 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 14800, 8100, 18500$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$ (317.3) Ber. C 64.34 H 6.03 Gef. C 64.36 H 6.05

3-Carbäthoxy-chinolizon-(4) (XVII): 2.3 g Natrium in 500 ccm flüssigem Ammoniak werden in das Amid umgewandelt und unter Rühren mit 9.2 g 2-Picolin versetzt. Nach 15 Min. fügt man 0.1 Mol Äthoxymethylen-malonester in 50 ccm Äther hinzu und verdampft nach weiteren 15 Min. das Ammoniak unter Zugabe von Äther. Anschließend zersetzt man mit Ammoniumchlorid-Lösung und wäscht die äther. Schicht mit Wasser. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung destilliert man im Vakuum. Bei 150°/0.01 Torr (Badtemp., Kugelrohr) geht der Ester XVII zusammen mit einem farblosen Nebenprodukt, das durch Extrahieren mit Petroläther abgetrennt werden kann, über. Das Ungelöste wird aus Aceton und dann aus Ligroin umkristallisiert, Schmp. 115°; $\lambda_{\text{max}} = 254, 406 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12600, 22100$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ (217.2) Ber. C 66.35 H 5.10 Gef. C 66.60 H 5.03

Eine Probe wurde mit 3*N* HCl verseift und decarboxyliert. Es konnte Chinolizon-(4) (XVIII) vom Schmp. 70° isoliert werden ($\lambda_{\text{max}} = 245, 380 \text{ m}\mu$) (vergl. l.c.⁹⁾).

7.9-Bis-carbomethoxy-3-carbäthoxy-chinolizon-(4) (XXIII): 2.3 g Natrium in 600 ccm flüssigem Ammoniak werden in das Amid umgewandelt und mit einer Suspension von 20 g 2-Picolin-dicarbonsäure-dimethylester (III) in 100 ccm Äther versetzt. Zu der dunkelbraunroten Lösung tropft man unter Rühren 21 g Äthoxymethylen-malonester und zersetzt nach 30 Min. mit Ammoniumchlorid. Nach Zugabe von Äther wird das Ammoniak verdampft und die organischen Anteile nach Versetzen mit Wasser mit Äther/Aceton extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der unumgesetzte Ester abdestilliert (0.001 Torr, Badtemp. 120–140°). Man erhitzt anschließend noch 1 Stde. auf 150° und löst den dunklen Rückstand in Aceton. Beim Erkalten erhält man 4.8 g gelbe Kristalle, die nach dem Umlösen aus Methanol bei 151° schmelzen. $\lambda_{\text{max}} = 420 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 20500$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}$ (333.3) Ber. C 57.65 H 4.54 Gef. C 57.72 H 4.74

3.5-Bis-benzylloxymethyl-2-picolin (VII): 5.7 g rohes Dichlorid V werden in 50 ccm Benzylalkohol mit 12 g Natriumbenzylat 8 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Aufarbeiten destilliert man i. Hochvakuum. Bei 0.003 Torr und 155° Badtemp. geht der dickflüssige Diäther über; Ausb. 5.4 g (54% d. Th.). Das Pikrat schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 135°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_3$ (562.5) Ber. C 59.78 H 4.66 Gef. C 59.80 H 4.83

Umsetzung des Dibenzyläthers VII mit Lithiumbutyl: 1.5 g Diäther VII werden in 20 ccm Äther mit der ber. Menge einer äther. Lithiumbutyl-Lösung umgesetzt. Nach 20 Min. zersetzt man mit Wasser. Nach Aufarbeitung der Ätherlösung werden 0.36 g Benzylalkohol isoliert, der als 3.5-Dinitro-benzoat charakterisiert wird. Die Mischung mit einem authentischen Präparat zeigt keine Schmp.-Depression. Außerdem werden 0.5 g Diäther zurückerhalten. Insgesamt haben sich 0.6 g Polymerisat gebildet.

⁹⁾ V. Boekelheide u. J. Lodge jr., J. Amer. chem. Soc. 73, 3681 [1951].