

KARL WINTERFELD und GERHARD GIERENZ

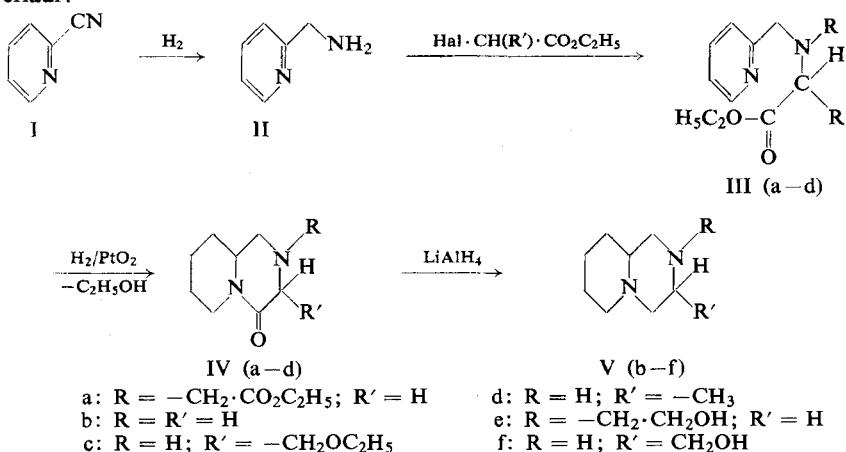
Synthese des 2-Aza-chinolizidins und einiger Derivate

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 14. Oktober 1958)

Ausgehend von Pyridyl-(2)-methylamin werden die Synthesen des 2-Hydroxy-äthyl-2-aza-chinolizidins (Ve)¹⁾, des 2-Aza-chinolizidins (Vb), des 3-Hydroxy-methyl-2-aza-chinolizidins (Vf) und des 3-Methyl-2-aza-chinolizidins (Vd) beschrieben.

Die Synthese des 2-[β -hydroxy-äthyl]-2-aza-chinolizidins (V_e) nahm folgenden Verlauf:



2-Cyan-pyridin (I) lieferte bei der katalyt. Hydrierung mit Palladium-Tierkohle²⁾ Pyridyl-(2)-methylamin (II) in 62-proz. Ausbeute. Die Umsetzung von II mit den beiden Aminowasserstoffatomen äquiv. Menge Chloressigester führte zu *N*-[Pyridyl-(2)-methyl]-iminodiessigsäure-diäthylester (IIIa). Nach der katalytischen Hydrierung zum entsprechenden Piperidinderivat schloß IIIa bei der Destillation unter Abspaltung von Äthanol den Ring zum 4-Oxo-2-aza-chinolizidin-essigsäure-(2)-äthylester (IVa), einem gelben Öl. Die Oxoverbindung IVa wurde mit LiAlH₄ zu 2-Hydroxyäthyl-2-aza-chinolizidin (Ve)¹⁾, einem farblosen Öl, reduziert.

Zur Synthese des 2-Aza-chinolizidins (Vb) wurde II mit der äquiv. Menge Mono-chloressigester unter Verwendung von Kaliumcarbonat in feuchtem Benzol kondensiert. In 70-proz. Ausb. entstand *N*-[Pyridyl-(2)-methyl]-glycin-äthylester (III b) neben 16% IIIa. IIIb wurde in Eisessig mit PtO₂ hydriert und anschließend destilliert. Unter Alkoholabspaltung erfolgte auch hier Ringschluß zum 4-Oxo-2-aza-chinolizidin¹⁾ (IV b), einem zähflüssigen, gelben Öl. IV b wurde mit LiAlH₄ zu Vb, einer farblosen, stark basisch reagierenden Flüssigkeit reduziert.

¹⁾ K. WINTERFELD und G. GIERENZ, Naturwissenschaften 44, 62 [1957].

²⁾ E. OTT und R. SCHRÖTER, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 633 [1927].

Zur Darstellung von 3-Hydroxymethyl-2-aza-chinolizidin (Vf) wurde II analog der Synthese von Vb mit α -Brom- β -äthoxy-propionsäure-äthylester zu IIIc umgesetzt. Nach der Hydrierung erfolgte bei der Destillation Cyclisierung zu IVc; die Einwirkung von LiAlH₄ ergab Vc. Durch mehrstündiges Kochen mit 48-proz. Bromwasserstoff-säure wurde die Äthoxygruppe verseift. Das 3-Hydroxymethyl-2-aza-chinolizidin (Vf) erstarrte zu einer wachsartigen Masse, aus der sich mit Petroläther farblose, verfilzte Nadelchen gewinnen ließen. Mit Phenylisocyanat traten sowohl die sekundäre Aminogruppe als auch die Hydroxylgruppe in Reaktion.

Kondensation von II mit α -Brom-propionsäureester schließlich führte zum *N*-[Pyridyl-(2)-methyl]-alanin-äthylester (IIId), einem hellgelben Öl, das durch analoge Reaktionsfolgen über IVd zu Vd, einer farblosen, stark basisch reagierenden Flüssigkeit führte. Die sekundäre Aminogruppe ließ sich mit Phenylisocyanat nachweisen.

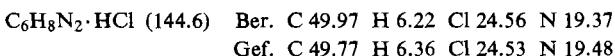
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Pyridyl-(2)-methylamin (II): 70 g 2-Cyan-pyridin (I) wurden in 1300 ccm absol. Äthanol, das 26 g Chlorwasserstoff enthielt, mit 20 g 15-proz. Palladium-Tierkohle als Katalysator²⁾ hydriert. In 6 Stdn. wurde die ber. Menge Wasserstoff (30 l) angelagert.

Der Katalysator und das ausgefallene Salz der Base wurden abfiltriert und das Filtrat mit 100 ccm 10*n* äthanol. Salzsäure versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abfiltriert und in Wasser gelöst. Filtrat und Lösung wurden vereinigt und unter Eiskühlung mit einer konz. wäßrigen Lösung von 170 g Natriumhydroxyd versetzt und 6 mal mit je 300 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ging II bei 86–87°/14 Torr als farblose, stark basische Flüssigkeit über. Ausb. 45 g (62 % d. Th.).

Dihydrochlorid: Durch Eindampfen der salzauren Lösung von II. Schmp. 209–212° (Zers.) (Lit.³⁾: 209–212°).

Monohydrochlorid: Durch Umsetzung äquiv. Mengen von II und äthanol. Salzsäure. Farblose Blättchen. Schmp. 128–129° (aus Äthanol/Äther).



N-[Pyridyl-(2)-methyl]-iminodiessigsäure-diäthylester (IIIa): 68 g Monochloressigsäure-äthylester ließ man unter ständigem Rühren einer auf 100–110° erwärmt Lösung von 30 g II in 50 g Pyridin zutropfen und erwärmt anschließend noch 1 Stde. bei gleicher Temperatur. Die Reaktionsflüssigkeit verfärbte sich hierbei dunkelbraun bis schwarz und wurde sehr zäh-flüssig. Nach dem Erkalten wurde der Sirup unter Eiskühlung mit überschüss. Natrium-carbonatlösung behandelt und 8 mal mit je 80 ccm Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen der Lösungsmittel wurde der Rückstand, ein dunkles Öl, i. Hochvak. destilliert. Im Vorlauf wurde bei mäßigem Vakuum das Pyridin abgezogen. Bei 100–103°/0.06 Torr gingen 12 g *N-[Pyridyl-(2)-methyl]-glycin-äthylester* (IIIb) und bei 134°/0.2 Torr 13 g (16.7 % d. Th.) IIIa über.

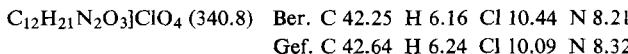


4-Oxo-2-aza-chinolizidin-essigsäure-(2)-äthylester (IVa): 8 g IIIa (2 mal destilliert) wurden in 150 ccm Eisessig mit 0.6 g Platinoxyd hydriert. Im Verlauf von 9 Stdn. wurden 4.1 l Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und der größte

¹⁾ R. GRAF und A. THEYERL, J. prakt. Chem. 140, 39 [1934].

Teil des Eisessigs i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit überschüss. halbkonz. Kaliumcarbonatlösung versetzt und 4 mal mit je 30 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ging *IVa* bei 169–170°/0.4 Torr als gelbliches Öl über. Ausb. 3.9 g (57% d. Th.).

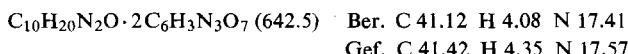
Monoperchlorat: 0.2 g *IVa* wurden mit 70-proz. Perchlorsäure neutralisiert und mit 1.5 ccm Methanol versetzt. Farblose, verfilzte Nadelchen vom Schmp. 204–207° (aus Äthanol/Äther).



Goldsalz: Beim Versetzen einer währ. Lösung von 0.2 g *IVa* mit 6–8 Tropfen 0.1 n AuCl₃. Gelbes Salz vom Schmp. 116–119° (aus wenig Wasser).

2-Hydroxyäthyl-2-aza-chinolizidin (Ve): Die Lösung von 3.9 g *IVa* in 50 ccm absol. Äther ließ man im Laufe 1 Stde. unter mechanischem Rühren einer Suspension von 2.5 g *Lithiumaluminimumhydrid* in 100 ccm absol. Äther zutropfen und hielt noch 2 Stdn. auf dem Wasserbad im Sieden. Unter Eis/Kochsalz-Kühlung und ständigem Rühren wurde eine Lösung von 5 ccm Wasser in 15 ccm 99.9-proz. Äthanol zugefügt, anschließend noch 1 Stde. weitergerührt und dann über Nacht stehengelassen. Der Hydroxydschlamm wurde durch eine G2-Fritte abfiltriert, mit 150 ccm 99.9-proz. Äthanol ausgekocht und erneut abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand destilliert. Bei 105–106° ging *Ve* als farblose hygroskopische Flüssigkeit über. Ausb. 2 g (70% d. Th.).

Dipikrat: Durch Versetzen von 0.2 g *Ve* in 6 ccm Wasser mit 12 ccm einer gesätt. währigen Pikrinsäurelösung. Gelber, krist. Niederschlag vom Schmp. 250.5° (Zers.) (aus Wasser und aus Aceton).

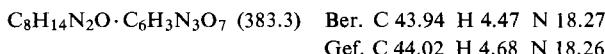


N-[Pyridyl-(2)-methyl]-glycin-äthylester (IIIb): In einem mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Rührer versehenen 250-ccm-Dreihalskolben wurden 30 g *II* in 100 ccm Benzol gelöst, mit 15 g fein gepulvertem Kaliumcarbonat und 1 ccm Wasser versetzt und unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt. Nun ließ man langsam eine Lösung von 34 g *Mono-chloressigsäure-äthylester* in 50 ccm Benzol zutropfen und hielt anschließend noch 4 Stdn. unter kräftigem Rühren im Sieden. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung in 150 ccm konz. Kaliumcarbonatlösung eingegossen. Die Benzolphase wurde abgetrennt und die währ. Phase 3 mal mit je 60 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren der Lösungsmittel wurde der Rückstand destilliert. Bei 105°/0.1 Torr konnten 33 g (61% d. Th.) *IIIb* als schwach gelbes, hygroskopisches Öl aufgefangen werden.



4-Oxo-2-aza-chinolizidin (IVb): 30 g *IIIb* wurden in 200 ccm Eisessig mit 0.7 g PtO₂ hydriert. Nach 10 Stdn. war die ber. Menge Wasserstoff (1 l) aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde der größte Teil des Eisessigs i. Vak. entfernt und der Rückstand unter Eiskühlung in überschüss. halbkonz. Kaliumcarbonatlösung gegossen. 4 mal wurde mit je 75 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand destilliert. *IVb* ging als farbloses, zähflüssiges Öl bei 111–113°/0.05 Torr über. Ausb. 9 g (37.8% d. Th.).

Monopikrat: 0.2 g *IVb* wurden mit währ. Pikrinsäurelösung bis *p*_H 6 versetzt. Gelbes Salz vom Schmp. 187–190° (aus Wasser).



2-Aza-chinolizidin (Vb): Die Lösung von 8.5 g IVb in 50 ccm absol. Äther ließ man unter Rühren einer Suspension von 5 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ccm absol. Äther zutropfen und hielt noch 2 Stdn. unter Rühren im Sieden. Die Reaktionslösung wurde unter Eis/Kochsalz-Kühlung langsam mit einer Lösung von 30 ccm Äthanol und 10 ccm Wasser versetzt, bei Raumtemperatur noch 2 Stdn. weitergerührt und dann über Nacht stehengelassen. Der Hydroxydschlamm wurde abfiltriert und mit 150 ccm Äthanol ausgekocht, die Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand destilliert. Bei 84°/12 Torr gingen 5 g (64% d. Th.) Vb als farbloses, basisch reagierendes Öl über, das an der Luft begierig CO₂ anzieht.

Dipikrat: Aus 0.15 g Vb und 25 ccm gesätt., wäbr. Pikrinsäurelösung. Gelbes Salz. Rohausb. 0.85 g. Schmp. 250—260° (Zers.) (aus Wasser).

C₈H₁₆N₂·2C₆H₃N₃O₇ (598.4) Ber. C 40.14 H 3.70 N 18.72
Gef. C 40.60 H 3.64 N 18.90

2-[p-Amino-sulfonyl]-2-aza-chinolizidin: 3.0 g Vb wurden, in 30 ccm Wasser gelöst, mit 4.5 g N-Acetyl-sulfanilsäurechlorid unter ständigem Umschwenken vermischt. Der Niederschlag (6.5 g) wurde abfiltriert und in 40 ccm 2 n HCl 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Natriumcarbonatlösung auf pH 8 eingestellt, wobei sich farblose Kristalle abschieden. Rohausb. ca. 1 g. Schmp. 154.5° (aus Äthanol/Petroläther).

C₁₄H₂₁N₃O₂S (265.4) Ber. N 14.22 S 10.85 Gef. N 14.30 S 10.87

a-Brom-β-äthoxy-propionsäure-äthylester⁴⁾: Sdp.₁₅ 94—97°. Ausb. 80 g (69.5% d. Th.) (Lit.⁴⁾: Sdp.₂₀ 98—101°; Ausb. 83.4% d. Th.).

a-[Pyridyl-(2)-methylamino]-β-äthoxy-propionsäure-äthylester (IIIc): 58.6 g II wurden, in 200 ccm Benzol gelöst, mit 75 g fein gepulvertem Kaliumcarbonat und 1.5 ccm Wasser versetzt. Dieser Lösung ließ man unter Rühren und Erhitzen zum Sieden 120 g a-Brom-β-äthoxy-propionsäure-äthylester zutropfen und rührte noch 4 Stdn. in der Siedehitze weiter. Das erkalte Gemisch ließ man unter Eiskühlung in eine Lösung von 50 g Kaliumcarbonat in 60 ccm Wasser einfließen. Nach dem Abtrennen der Benzolschicht wurde noch 4 mal mit je 100 ccm Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels gingen 98 g (71.6% d. Th.) IIIc als gelbes, viskoses Öl bei 132°/0.1 Torr über. Rückstand 16 g Harz.

C₁₃H₂₀N₂O₃ (252.3) Ber. N 11.11 Gef. N 11.57

4-Oxo-3-äthoxymethyl-2-aza-chinolizidin (IVc): 75 g IIIc wurden in 400 ccm Eisessig mit 1.2 g Platinoxyd hydriert. Nach 12 Stdn. waren 22 l Wasserstoff aufgenommen. Der größte Teil des Eisessigs wurde nach dem Abfiltrieren des Katalysators i. Vak. abgedunstet und der Rückstand unter Eiskühlung mit überschüss. Kaliumcarbonatlösung behandelt. Hierauf wurde einmal mit 200 ccm und 2 mal mit je 150 ccm Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ging IVc bei 134—135°/0.3 Torr als farbloses, hygroskopisches Öl von zäher Konsistenz über. Ausb. 32 g (51.6% d. Th.).

3-Äthoxymethyl-2-aza-chinolizidin (Vc): 30 g IVc ließ man, in 150 ccm absol. Äther gelöst, einer Suspension von 18 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ccm absol. Äther unter Kühlung mit Eiswasser zutropfen. Nach 6 stdg. Erhitzen unter ständigem Rühren und Rückfluß wurde der Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid unter Eis/Kochsalz-Außenkühlung durch tropfenweises Zufügen einer Lösung von 35 ccm Wasser in 100 ccm Äthanol zersetzt, 2 Stdn. bei Raumtemperatur weitergerührt und dann über Nacht stehengelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit 300 ccm 99.9-proz. Äthanol ausgekocht. Das Filtrat wurde mit der Ätherlösung vereinigt und der Rückstand nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels destilliert. Bei 72°/0.05 Torr gingen 21 g (75.0% d. Th.) Vc als farbloses, basisch reagierendes Öl über.

⁴⁾ H. BRETSCHNEIDER, K. KARPITSCHKA und G. PIEKARSKI, Mh. Chem. 84, 1084 [1953].

Dipikrat: Aus 0.2 g *Vc* mit überschüss. konz. wäßriger Pikrinsäurelösung. Gelbes Salz vom Schmp. 203–206° (aus Wasser).

$C_{11}H_{22}N_2O \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (656.5) Ber. C 42.07 H 4.29 N 17.06
Gef. C 41.75 H 4.37 N 16.72

3-Hydroxymethyl-2-aza-chinolizidin (Vf): 6 g *Vc* wurden mit 20 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsaure versetzt und 27 Stdn. im Sieden gehalten, danach i. Vak. der größte Teil der überschüss. Säure abgedampft und nach Zufügen von 20 ccm Wasser nochmals eingedampft. Der Rückstand wurde mit überschüss., konz. Kaliumcarbonatlösung behandelt und 8 mal mit je 40 ccm Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ging *Vf* bei 111°/0.2 Torr als sehr zähflüssiges Öl über, das in der Vorlage zu einer wachsartigen, weißen Masse erstarrte. Ausb. 1 g (20% d. Th.). Schmp. 110.5°. Kleine, farblose, verfilzte Nadeln (aus Petroläther), leicht löslich in Wasser und Äthanol, schwerer in Äther und Petroläther. Die wäßr. Lösung reagiert stark basisch.

$C_9H_{18}N_2O$ (170.2) Ber. C 63.45 H 10.65 N 16.46 Gef. C 63.58 H 10.59 N 16.53

2-Anilinoformyl-3-[anilinoformyl-oxymethyl]-2-aza-chinolizidin: 0.25 g *Vf* wurden, in 20 ccm absol. Toluol gelöst, mit 1 g *Phenylisocyanat* versetzt. Nach 3 Stdn. hatten sich 0.3 g farblose Kristalle abgeschieden. Schmp. 179° (aus Äthanol/Aceton).

$C_{23}H_{28}N_4O_3$ (408.5) Ber. N 13.72 Gef. N 13.63

N-[Pyridyl-(2)-methyl]-alanin-äthylester (III d): 30 g *II* wurden in 100 ccm Benzol gelöst und mit 15 g fein gepulvertem Kaliumcarbonat und 1 ccm Wasser versetzt. Unter mechanischem Rühren erhitzte man zum Sieden und ließ 72.5 g *α-Brom-propionsäure-äthylester* im Verlaufe 1 Stde. zutropfen; dann wurde noch 3½ Stdn. unter Erwärmung auf 70 bis 75° weitergeführt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit überschüss. konz. Kaliumcarbonatlösung behandelt und nach dem Abtrennen der Benzölschicht die wäßr. Phase 3 mal mit je 80 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformextrakte wurden mit der Benzollösung vereinigt und nach dem Trocknen destilliert. Einem Vorlauf von etwa 15 g Ausgangsstoffen folgte bei 114°/0.3 Torr (bzw. 99–104°/0.05 Torr) *III d* als hellgelbe, ölige Flüssigkeit. Ausb. 24 g (41.5% d. Th.). Rückstand 12 g Harz.

4-Oxo-3-methyl-2-aza-chinolizidin (IVd): 19 g *III d* wurden in 150 ccm Eisessig mit 0.6 g Platinoxyd hydriert, wobei in 10 Stdn. 6.6 l Wasserstoff aufgenommen wurden. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde der größte Teil des Eisessigs i. Vak. abgedunstet. Dann wurde der Rückstand mit überschüss., konz. Kaliumcarbonatlösung versetzt und 5 mal mit je 60 ccm Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels gingen bei 117°/0.2 Torr 6 g (38.4% d. Th.) *IVd* als zähes, hygroskopisches, fast farbloses Öl über.

$C_9H_{16}N_2O$ (168.2) Ber. C 64.18 H 9.05 N 16.65 Gef. C 62.34 H 9.55 N 16.43

3-Methyl-2-aza-chinolizidin (Vd): Die Lösung von 5 g *IVd* in 50 ccm absol. Äther ließ man einer Suspension von 5 g *Lithiumaluminiumhydrid* in 100 ccm absol. Äther unter ständigem Rühren zutropfen und rührte unter Erwärmung auf dem Wasserbad noch 4 Stdn. weiter. Hierauf wurde mit Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt und das überschüss. Lithiumaluminiumhydrid mit einer Lösung von 10 ccm Wasser in 30 ccm Äthanol vorsichtig zerstellt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei *Vb* beschrieben. Bei der Destillation gingen 3.5 g (77.7% d. Th.) *Vd* als farbloses, basisch reagierendes Öl über. Sdp.₁₃ 89–90°.

Dipikrat: Schmp. 229–238° (Zers.).

3-Methyl-2-anilinoformyl-2-aza-chinolizidin: 0.5 g *Vd* wurden in 15 ccm absol. Toluol mit 1 g *Phenylisocyanat* versetzt. Farblose Kristalle vom Schmp. 174–176° (aus Äthanol/Aceton).

$C_{16}H_{22}N_3O$ (272.4) Ber. C 70.29 H 8.05 N 15.37 Gef. C 70.46 H 8.49 N 15.49