

Substanz in feinen Nadeln abschied, die bei  $230 - 233^\circ/249 - 251^\circ$  schmolzen und sich mit dem Picropodophyllin-glucosid als identisch erwiesen.

*Optische Drehung:* 55,1 mg Substanz mit Pyridin zu  $10,0 \text{ cm}^3$  gelöst; 2 dm-Rohr;  
 $\alpha_D^{20} = -0,15^\circ \pm 0,02^\circ$

$$[\alpha]_D^{20} = -13,6^\circ \pm 2^\circ$$

b) *Spaltung der Acetylverbindung mit Hydrogencarbonat in Methanol.* Zu einer Lösung von 0,50 g des Tetracetyl-podophyllotoxin-glucosids in  $100 \text{ cm}^3$  Methanol wurde die Lösung von 0,50 g  $\text{KHCO}_3$  in  $12,5 \text{ cm}^3$  Wasser hinzugefügt. Die klare, schwach alkalische Lösung blieb bei Zimmertemperatur stehen. Nach 2 Tagen hatte sich bereits eine reichliche Menge von feinen Nadeln abgeschieden, die filtriert und mit Methanol ausgewaschen wurden (290 mg). Nach dem Umkristallisieren aus siedendem 80-proz. Methanol schieden sich sehr feine Nadeln (Smp.  $230 - 233^\circ/248 - 252^\circ$ ) ab, die sich eindeutig als Picropodophyllin-glucosid erwiesen. Trotz der sehr schonenden Verseifungsmethode ist die isomere Picro-Verbindung als einziges Reaktionsprodukt entstanden.

### Zusammenfassung.

Aus den Rhizomen der indischen Droge *Podophyllum emodi Wall.* konnte ein neues Glucosid, das Podophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid,  $C_{28}H_{32}O_{13}$ , isoliert werden. Sein Aglycon ist der wichtigste Wirkstoff der Harzfraktion dieser Droge. Das Glucosid konnte aus den wasserlöslichen Anteilen der Rhizome nach Abtrennen der chloroformlöslichen Harze in einer Menge von 0,5 bis 1% gewonnen werden. Die Eigenschaften des neuen Glucosids werden beschrieben. Besonders hervorzuheben sind die recht gute Löslichkeit in Wasser, die Umlagerung in das schwerlösliche Picropodophyllin-glucosid, die bereits unter sehr milder Alkali-Einwirkung stattfindet, und die leichte Spaltbarkeit mit  $\beta$ -Glucosidase, wobei Podophyllotoxin und D-Glucose erhalten werden konnten.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

## 205. Synthese des N-Methyl-piperidin-4,4-dicarbonsäure-diäthylesters von J. Schmutz, F. Künzle und R. Hirt. (24. VIII. 54.)

Für Synthesen benötigten wir den N-Methyl-piperidin-4,4-dicarbonsäure-diäthylester. Unseres Wissens ist diese Verbindung noch nicht beschrieben worden, wohl aber erhielten *Anker, Cook & Heilbron*<sup>1)</sup> den N-Phenyl-piperidin-4,4-dicarbonsäure-diäthylester durch Kondensation von N-Phenyl-di-( $\beta$ -chloräthyl)-amin und Malonester

<sup>1)</sup> *R. M. Anker, A. H. Cook & I. M. Heilbron, Soc. 1945, 917.*

mit Natrium. Es lag nahe, den N-Methyl-piperidin-4,4-dicarbonsäure-diäthylester auf die gleiche Weise aufzubauen. Büchi, Leuenberger & Lieberherr<sup>1)</sup> haben jedoch gezeigt, dass die Kondensation von N-Methyl- $\beta$ , $\beta'$ -dichloräthylamin oder von p-Toluolsulfosäure-di-( $\beta$ -chloräthyl)-amid mit Malonester nicht zur gesuchten Verbindung führt. Diese Resultate können wir ebenfalls bestätigen. Wir haben ausserdem noch versucht, N-Acetyl-di-( $\beta$ -chloräthyl)-amin und Malonester mit Natriumhydrid in Toluol zu kondensieren. Dabei erhielten wir ein Öl, das sich bei der Destillation im Hochvakuum zersetzte.

Wie kürzlich Sperber, Sherlock & Papa<sup>2)</sup> zeigten, gelang die Kondensation von N,N-Di-( $\beta$ -chloräthyl)-benzylamin und Diphenylmethan zum Piperidinring ebenfalls nicht.

Aussichtsreicher schien uns, den Piperidinring nach der Methode von Kägi & Miescher<sup>3)</sup> aufzubauen. Diese Autoren kondensierten N,N-Dialkyl- $\beta$ -aminoäthyl-benzylcyanide mit 1,2-Dihalogeniden des Äthylens und des Propylens zu 4-Phenyl-4-cyan-piperidiniumsalzen. Wir erhielten durch Umsetzen von N-Benzyl-N-methyl- $\beta$ -aminoäthyl-malonsäure-diäthylester (I) und N,N-Dimethyl- $\beta$ -aminoäthyl-malonsäure-diäthylester (II) mit Äthylenbromid (III) die entsprechenden quaternären Bromide V und VI in einer Ausbeute von 56–59 %. Mit Äthylenchlorobromid (IV) wurden die gleichen quaternären Bromide V und VI erhalten. Dies zeigt, dass die Halogenide sich zuerst mit dem Stickstoff umsetzen, im Gegensatz zu den N,N-Dialkyl- $\beta$ -aminoäthyl-benzylcyaniden<sup>3)</sup>. Verwendet man an Stelle des Äthylenhalogenides 1,2-Propylenbromid oder 1,2-Butylenbromid, so werden die entsprechenden quaternären Salze nur in sehr geringer Ausbeute erhalten, was vermutlich durch sterische Hinderung bedingt ist. Eine ähnliche Beobachtung haben Sperber, Sherlock & Papa<sup>4)</sup> bei der Umsetzung von 3,3-Diphenyl-N,N-dimethyl-propylamin mit Äthylenbromid gemacht.

Das N-Benzyl-N-methyl-piperidinium-4,4-dicarbonsäure-diäthylester-bromid (V) liess sich durch katalytische Hydrierung in 96-proz. Ausbeute in den gesuchten N-Methyl-piperidin-4,4-dicarbonsäure-diäthylester (VII) überführen. Dieser stellt ein farbloses Öl vom Sdp. 134–137°/12 mm dar, das als saures Tartrat (das Hydrochlorid ist sehr hygroskopisch), Pikrat, Jodmethylat, Brommethylat und Diamid charakterisiert wurde. Das Brommethylat war mit dem quaternären Bromid VI identisch, das wir aus  $\beta$ -Dimethylaminoäthyl-malonsäure-diäthylester (II) und Äthylenbromid (III) erhielten.

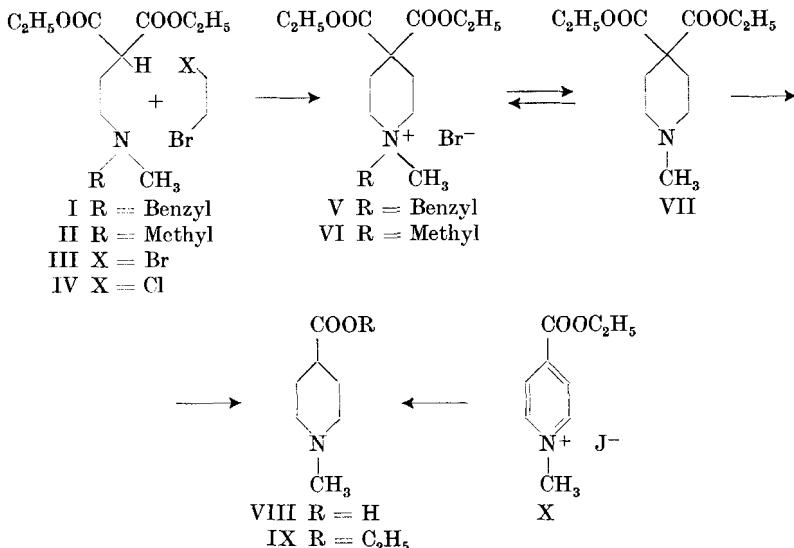
<sup>1)</sup> J. Büchi, K. Leuenberger & R. Lieberherr, *Il Farmaco* **6**, 429 (1951); vgl. K. Leuenberger, Diss. ETH., Zürich 1951.

<sup>2)</sup> N. Sperber, M. Sherlock & D. Papa, *Am. Soc.* **75**, 1122 (1953).

<sup>3)</sup> H. Kägi & K. Miescher, *Helv.* **32**, 2489 (1949).

<sup>4)</sup> Loc. cit., Anm. 13.

Der N-Methyl-piperidin-4,4-dicarbonsäure-diäthylester (VII) liess sich durch Kochen mit konz. Salzsäure verseifen und zur N-Methyl-piperidin-4-carbonsäure (VIII) decarboxylieren, die als Hydrochlorid<sup>1)</sup> isoliert und in den Äthylester IX übergeführt wurde.



Letzterer erwies sich als identisch mit dem N-Methyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester, den wir durch katalytische Hydrierung des Isonicotinsäure-äthylester-jodmethylenates (X) darstellten<sup>2)</sup>.

### Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem *Kofler-Block* bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden in unserer analytischen Abteilung (Leitung Dr. H. Lehner) ausgeführt.

N-Methyl-N-benzyl-β-aminoäthyl-malonsäure-diäthylester (I). 48 g (0,3 Mol) Malonsäure-diäthylester brachte man mit 7,2 g (0,3 Mol) Natriumhydrid in 150 cm<sup>3</sup> abs. Toluol zur Reaktion. Aus 66 g (0,3 Mol) 2-Chloräthyl-methyl-benzylamin-hydrochlorid<sup>3)</sup> wurde mit Lauge die Base freigesetzt und in Toluol aufgenommen. Die über Pottasche getrocknete Toluollösung vereinigte man mit dem Natriummalonester und kochte die Mischung 3 Std. unter Rühren am Rückfluss. Nach Abnutschen des ausgefallenen Natriumchlorids destillierte man das Toluol im Vakuum ab. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert, wobei sich die Substanz etwas zersetzte. Sdp. ca. 146–154°/0,1 mm.

C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N (307,38) Ber. N 4,56% Gef. N 4,52%

<sup>1)</sup> P. Lucas, R. L. Clarke & A. Mooradian, U.S. Patent 2,555,353; Chem. Abstr. **46**, 142e (1952).

<sup>2)</sup> Vgl. R. F. Feldkamp, J. A. Faust & A. J. Cushman, Am. Soc. **74**, 3831 (1952). Diese Autoren erhielten den N-Methyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester durch katalytische Hydrierung von Isonicotinsäure-äthylester und nachfolgende reduktive Alkylierung mit Formaldehyd.

<sup>3)</sup> J. C. Sheehan & C. E. Mumaw, Am. Soc. **72**, 2129 (1950).

An Stelle der Destillation genügt es für die weitere Verarbeitung, die Base über das Hydrochlorid zu reinigen.

**N-Methyl-N-benzyl-piperidinium-4,4-dicarbonsäure-diäthylester-bromid (V).** 307,4 g (1 Mol) N-Methyl-N-benzyl- $\beta$ -aminoäthyl-malonsäure-diäthylester (I) in 900 cm<sup>3</sup> abs. Dioxan wurden mit 24 g (1 Mol) Natriumhydrid unter Rückfluss gekocht, bis alles Natriumhydrid in Lösung gegangen war. Die Lösung kühlte man auf ca. 30° ab, versetzte mit 187,8 g (1 Mol) Äthylenbromid (III) und erwärme wieder unter Rühren. Bei ca. 60° setzte die exotherme Reaktion ein. Die Mischung erhitzte man darauf noch 3 Std. unter Rühren auf 100°. Nach dem Abkühlen wurde das ausgefallene Natriumbromid und das quaternäre Salz abgenutscht, dieses Gemisch in abs. Isopropylalkohol erwärmt, vom Natriumbromid über Hyflo abgenutscht, das Filtrat eingeengt und nach Zusatz von Äther kristallisiert gelassen. Ausbeute: 244 g entspr. 58,6% d. Th., Smp. 173–175°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Dioxan, dann aus abs. Alkohol-Äther umkristallisiert; farblose flache Platten vom Smp. 175–176°.

$C_{19}H_{28}O_4NBr$  Ber. C 55,07 H 6,81 N 3,38 Br 19,28 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 21,75%  
(414,34) Gef. „, 54,76 „, 7,00 „, 3,50 „, 19,50 „, 21,58%

Mit Äthylenchlorbromid (IV) an Stelle von Äthylenbromid (III) wurde das gleiche quaternäre Salz erhalten.

**N,N-Dimethyl-piperidinium-4,4-dicarbonsäure-diäthylester-bromid (VI).** Die aus 231,29 g (1 Mol)  $\beta$ -Dimethylaminoäthyl-malonsäure-diäthylester (II) in 700 cm<sup>3</sup> abs. Dioxan mit 24 g (1 Mol) Natriumhydrid wie oben erhaltene Lösung versetzte man bei ca. 30° unter Rühren mit 187,8 g (1 Mol) Äthylenbromid (III); sobald die exotherme Reaktion etwas abgeklungen war, erwärme man langsam auf 90° und hielt 3 Std. bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen wurde abgenutscht, der Rückstand in abs. Alkohol aufgenommen und vom Natriumbromid abzentrifugiert. Die alkoholische Lösung dampfte man im Vakuum zur Trockne ein, löste den Rückstand in abs. Isopropylalkohol und filtrierte vom Natriumbromid über Hyflo ab. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt und nach Zusatz von abs. Äther kristallisiert gelassen. Ausbeute: 189 g (55,9%) vom Smp. 157–160°. Durch Umkristallisieren aus abs. Alkohol-Äther wurden flache Platten vom Smp. 160–162° erhalten, die mit dem Brommethylylat des N-Methyl-piperidin-4,4-dicarbonsäure-äthylester vom Smp. 159–160° (siehe unten) keine Smp.-Depression gaben.

$C_{13}H_{24}O_4NBr$  Ber. C 46,16 H 7,15 N 4,16 Br 23,63%  
(338,25) Gef. „, 44,23 „, 7,12 „, 3,98 „, 23,89%

Die Substanz war nicht ganz rein und enthielt vermutlich noch etwas Natriumbromid.

**Quaternisierung mit 1,2-Dibrom-propan und 1,2-Dibrom-butan.** Wurde der  $\beta$ -Dimethylaminoäthyl-malonsäurediäthylester (II) mit 1,2-Dibrompropan bzw. 1,2-Dibrombutan wie oben umgesetzt, so erhielt man die quaternären Bromide in nur sehr geringer Ausbeute.

**Mit 1,2-Dibrom-propan:** aus abs. Isopropanol farblose Schuppen vom Smp. 188–189°.

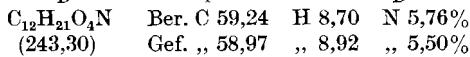
$C_{14}H_{26}O_4NBr$  Ber. C 47,72 H 7,44 N 3,98%  
(352,28) Gef. „, 47,70 „, 7,59 „, 4,25%

**Mit 1,2-Dibrom-butan:** aus Dioxan-Äther farblose Kristalle vom Smp. 147–150°.

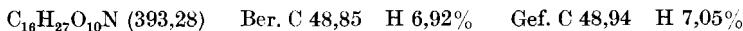
$C_{15}H_{28}O_4NBr$  Ber. C 49,19 H 7,70 N 3,82%  
(366,30) Gef. „, 49,23 „, 7,37 „, 3,90%

**N-Methyl-piperidin-4,4-dicarbonsäure-diäthylester (VII).** 167 g N-Methyl-N-benzyl-piperidinium-4,4-dicarbonsäure-diäthylester-bromid (V) wurden in 400 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und bei Normaldruck mit 6 g 5-proz. Palladium-Kohle hydriert. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat zur Trockne ein. Den Rückstand löste man in wenig Eiswasser, stellte mit konz. Natronlauge alkalisch und schüttelte die

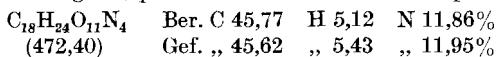
Base sofort mit Äther aus. Die mit wenig Wasser gewaschenen Ätherauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Farbloses Öl vom Sdp. 134–137°/12 mm, Ausbeute: 94 g (95,8%).  $n_D^{23} = 1,4528$ ;  $d_4^{23} = 1,051$ . Ber.  $R_D = 62,58$ ; gef.  $R_D = 62,53$ .



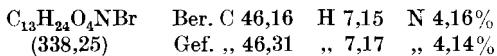
*Saures Tartrat:* Aus abs. Alkohol-Äther flache, prismatische Kristalle vom Smp. 136–138°.



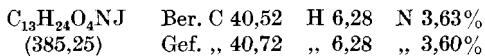
*Pikrat:* Aus Wasser gelbe, prismatische Kristalle vom Smp. 124,5–125,5°.



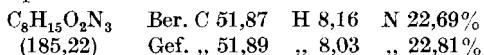
*Brommethyletat:* Aus abs. Isopropylalkohol-Äther farblose Kristalle vom Smp. 159–160°.



*Jodmethyletat:* Aus abs. Alkohol-Äther farblose Kristalle vom Smp. 148–149°.

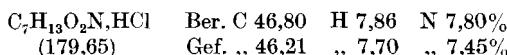


*Diamid:* 5 g N-Methyl-piperidin-4,4-dicarbonsäure-diäthylester und 50 cm<sup>3</sup> konz. wässriger Ammoniak wurden 24 Std. auf der Maschine geschüttelt. Man sättigte darauf bei 0° mit gasförmigem Ammoniak und schüttelte weitere 48 Std. Anschliessend dampfte man einen Teil des wässrigen Ammoniaks im Vakuum ab, wobei 1 g Kristalle vom Smp. 253–254° ausfielen, die in Wasser und Methanol gut löslich waren, schwerer in abs. Alkohol und Dioxan, sehr schwer in Aceton. Nach Umkristallisieren aus Alkohol-Aceton betrug der Smp. 253–255°.



Aus der Mutterlauge konnten nach Eindampfen noch 3,2 g Kristalle vom Smp. 233–237° erhalten werden.

N-Methyl-piperidin-4-carbonsäure (VIII) und ihr Äthylester IX aus N-Methyl-piperidin-4,4-dicarbonsäure-diäthylester (VII). 24 g VII kochte man mit 100 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure 5 Std. unter Rückfluss. Die Salzsäure wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand im Vakuum gut getrocknet. Eine Probe kristallisierte man zweimal aus abs. Isopropanol und erhielt farblose Kristalle vom Smp. 206–220° (unter Sublimation). Smp. des N-Methyl-piperidin-4-carbonsäure-hydrochlorides nach Lit.<sup>1)</sup> 223–225°.



*Äthylester IX:* Die gesamte Menge der Säure wurde mit abs. Äthanol und Chlorwasserstoff verestert. Nach dem Abdestillieren des Alkohols am Vakuum wurde der Rückstand in möglichst wenig Wasser gelöst, mit konz. Natronlauge stark alkalisch gemacht und sofort ausgeäthert. Sdp. 93–96°/12 mm,  $n_D^{28} = 1,4465$ . Ausbeute: 14 g (nach Lit.<sup>2)</sup>) Sdp. 94–95°/12 mm:  $n_D^{25} = 1,4470$ .

*Pikrat des Esters:* Aus heissem Wasser gelbe Nadeln vom Smp. 180–183°, Misch-Smp. mit Pikrat (siehe unten) gleich.

*Jodmethyletat des Esters:* Aus abs. Alkohol-Äther farblose Nadeln vom Smp. 149–150°, Misch-Smp. mit Jodmethyletat (siehe unten) gleich.

<sup>1)</sup> P. Lucas, R. L. Clarke & A. Mooradian, U.S. Patent 2,555,353; Chem. Abstr. **46**, 142e (1952).

<sup>2)</sup> Vgl. R. F. Feldkamp, J. A. Faust & A. J. Cushman, Am. Soc. **74**, 3831 (1952).

N-Methyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (IX) aus Isonicotinsäure-äthylester-methiodid (X)<sup>2</sup>). 50 g (X) wurden in 40 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und mit 0,5 g Pt-Katalysator (auf Kiesel-Gel 17%) bei 80° und 100 atü hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach ca. 1 Std. beendet. Man filtrierte vom Katalysator ab, sättigte das Filtrat mit Ammonchlorid und machte mit konz. Natronlauge stark alkalisch. Der Ester wurde sofort in Äther aufgenommen. Sdp. 94–96°/12 mm, n<sub>D</sub><sup>24</sup> = 1,4473, Ausbeute 31 g.

*Pikrat:* Aus heissem Wasser gelbe Nadeln vom Smp. 181–184°.

C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub> N <sub>4</sub>	Ber. C 45,00	H 5,04	N 14,00%
(400,34)	Gef. „	44,69	, 5,10 „, 13,78%

*Jodmethylat:* Aus abs. Alkohol-Äther farblose Nadeln vom Smp. 149–150°.

C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> NJ	Ber. C 38,34	H 6,43	N 4,47%
(313,19)	Gef. „	38,45	, 6,63 „, 4,39%

### Zusammenfassung.

Es wird die Synthese des N-Methyl-piperidin-4,4-dicarbonsäure-diäthylesters (VII) über das N-Methyl-N-benzyl-piperidinium-4,4-dicarbonsäure-diäthylester-bromid (V) beschrieben. Der Diäthylester VII liess sich in den N-Methyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (IX) überführen.

Forschungsinstitut der *Dr. A. Wander AG.*, Bern.

## 206. Eine pasteurisierbare humane Plasmaproteinlösung (PPL), erhalten durch Entsalzung von Plasma mittels Ionenaustauschern

von Hs. Nitschmann und P. Kistler.

(25. VIII. 54.)

### Einleitung.

Da ein bestimmter, wenn auch kleiner Prozentsatz aller Blut-spender Träger des Virus der sog. Serum- oder Inokulationshepatitis (Gelbsucht) ist, besteht für den Empfänger von Blut, Plasma oder Serum eine gewisse Gefahr, infiziert zu werden<sup>1)</sup>. Das Hepatitisproblem hat sich besonders beim Trockenplasma als ein sehr ernstes erwiesen.

Bei der Trockenplasmafabrikation wird im allgemeinen das Plasma einer grösseren Anzahl von Spendern gemischt. Da die Verdünnung des Virus ohne grosse Bedeutung zu sein scheint, steigt die Infektionsrate bei Infusion von gepooltem Trockenplasma fast proportional mit der Poolgrösse. Die Letalität bei der Inokulationshepatitis ist beträchtlich, und es hat deshalb nicht an Bemühungen gefehlt, diese Infektionsgefahr zu bannen. Ultraviolett-Bestrahlung des Plasmas schien nach amerikanischen Versuchen die Möglichkeit zu bieten, das Virus abzutöten, ohne die Plasmaproteine zu denaturieren

<sup>1)</sup> Die Angaben für die Infektionsrate bei Einzelbluttransfusionen variieren zwischen 0,1 und 0,8%.