

M. Roesch 365

U e b e r d a s  $\Delta^3$ -P i p e r i d e y l - ( 3 ) -  
-----  
m e t h y l k e t o n  
-----

( Untersuchungen zur Synthese des Merochinens )

Von der Technischen Hochschule D a n z i g zur  
Erlangung der Würde eines  
D o k t o r - I n g e n i e u r s  
genehmigte  
D i s s e r t a t i o n

Vorgelegt von  
Dipl.Ing. R o l f K a l l i s c h n i g g  
aus Grafenstein, Kärnten

Referent: Prof.Dr.H.Albers

Korreferent: Prof.Dr.E.Glimm

Tag der Promotion : 17.Juli 1941



Vorliegende Arbeit wurde im Organisch-  
chemischen Institut der Technischen Hochschule  
Danzig ausgeführt.

Herrn Professor Dr.H. A l b e r s möchte  
ich für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die  
stete Förderung meiner Ausbildung meinen  
ergebensten Dank sagen.

Für die Ausführung der Analysen bin ich  
den Chemischen Fabriken K n o l l A. G.,  
Ludwigshafen a.Rhein, insbesondere Herrn Direktor  
Dr.Ph. Z u t a v e r n zu grossem Dank verpflichtet.

III 38137

Vorliegende Arbeit wurde im Organisa-  
onemischen Institut der Technischen Hochschule  
Danaig angeführt.



Herrn Dr. H. A. I. B. E. möchte  
ich für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die  
stete Förderung meiner Ausbildung meinen  
ergebensten Dank sagen.

Für die Ausführung der Analysen bin ich  
den Chemischen Fabriken K. n o I I A. G.,  
Inspektoren a. Rhein, insbesondere Herrn Direktor  
Dr. H. A. I. B. E. zu grossem Dank verpflichtet.

B-ka GPG  
D/G 827/57

Ueber das  $\Delta^3$ -Piperideyl-(3)-methylketon.  
(Untersuchungen zur Synthese des Merochinens ).

Allgemeiner Teil.

Die bisherigen synthetischen Arbeiten auf dem Gebiete der Chinaalkaloide (1) und besonders die Schwierigkeiten einer praktischen Auswertung ihrer Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit neuer Darstellungsmethoden geeigneter Produkte für den Aufbau.

Wenn man die Totalsynthese der Chinaalkaloide nach den bisherigen Erfahrungen in die Synthese der oberen und unteren Hälfte, des Chinuclidin-(a) und des Chinolinrestes (b), und die Zusammenschweissung dieser beiden Reste teilt, so ergibt sich daraus auch eine gewisse Trennung der beim Aufbau eines so verwickelten Moleküls auftretenden Probleme.

Abgesehen von der optischen Aktivität von vier Kohlenstoffatomen ( $C_9, C_8, C_3, C_4$ ) und der sich daraus ergebenden Anzahl von Stereoisomeren ist die malarizide und antipyretische Wirkung des Chinins von Funktionen mehrerer Gruppen abhängig. Es ist allerdings in einem so verwickelten Molekül nicht angebracht, einzelne aktive, sog. haptophore und toxophore Atomgruppen herauszustellen und ihnen in erster Linie die Wirkung des Heilmittels zuzuschreiben. Es sind vielmehr die

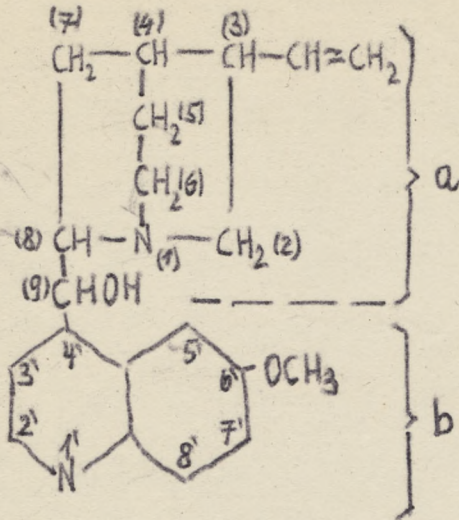
Beber das 2-Fipridyl-(3)-methylketon  
(Untersuchungen zur Synthese des Merschins)

Allgemeiner Teil.

Die bisherigen synthetischen Arbeiten auf dem Gebiete der Chinalkaloide (I) und besonders die Schwierigkeiten einer praktischen Auswertung ihrer Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit neuer Darstellungsmethoden geeigneter Produkte für den Aufbau.

Wenn man die Totalsynthese der Chinalkaloide nach den bisherigen Erfahrungen in die Synthese der oberen und unteren Hälfte, des Chinocin (a) und des Chinolinrestes (b), und die Zusammenführung dieser beiden Reste teilt, so ergibt sich daraus auch eine gewisse Trennung der beim Aufbau eines so verwickelten Moleküls auftretenden Probleme. Abgesehen von der optischen Aktivität

vier Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>) und der entsprechenden Anzahl von Stereocentern ist die relative und antipodische Wirkung des Chinins von Funktionen mehrerer Gruppen abhängig. Es ist allerdings in einem so verwickelten Molekül nicht angebracht, einzelne aktive, sog. haptophore und toxophore Atome herauszustellen und ihnen in erster Linie die Wirkung des Heilmittels zuschreiben. Es sind vielmehr die



wechselseitigen innermolekularen Einflüsse von Kernen und Seitenketten, die die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Moleküls bewirken, von denen Resorption, Verteilung, Wirkung und Exkretion abhängen. Auch die genaue Kenntnis der Konstitution eines Stoffes gestattet heute

noch keinen tieferen Einblick in den feineren Molekülbau und damit in die Zusammenhänge zwischen Konstitution, Reaktionsfähigkeit, physikalischen Eigenschaften und Wirkung.

Es ist jedoch für den präparativen Chemiker notwendig, zunächst Rechenschaft abzulegen über die Grundlagen, die bis heute bekannt sind, um die Grenzen des Möglichen kennenzulernen und die Richtlinien für weitere Arbeiten zu gewinnen. Es ist allerdings nicht leicht, sich aus den therapeutischen Untersuchungsergebnissen Klarheit über die Notwendigkeit oder Nebensächlichkeit bestimmter Gruppen und Anordnungen zu verschaffen, da die Wirkungsart und Wirkungsbreite nicht allein von den vielen Faktoren eines solchen Körpers bestimmt wird, sondern auch in der Wechselwirkung, den Variationen und Komplikationen des Heilstoffes mit dem jeweiligen Zustand des Krankheitsträgers zu suchen sind.

Massgebend für die Malaria-wirksamkeit des Chinins ist zweifellos die sekundäre Alkoholgruppe am C<sub>9</sub>, da ein völliger Verlust der freien Hydroxylgruppe

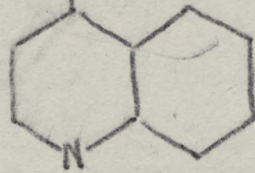
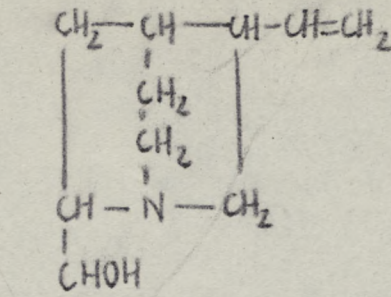




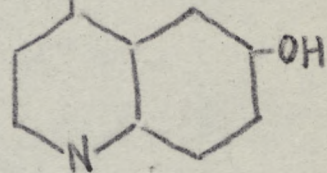
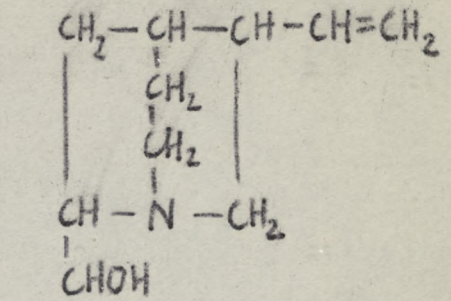
durch Veresterung mit fest haftenden Säuren, durch Halogenierung oder durch Oxydation zur Ketogruppe gleichzeitig den Verlust der malariziden Qualitäten des Heilstoffes bedingt. Eine fast ebenso grosse Bedeutung kommt auch der Methoxygruppe des Chinolinkerns zu. Die methoxyfreien Alkaloide Cinchonin(I), Cinchonidin mit ihren Dihydroderivaten, das Apochinin(III) und das Cuprein(II) u.s.w. sind nach Giemsa und Oesterlin wenig wirksam (2). Dagegen sind das Isomethylcuprein, der Aethyläther des Hydrocupreins, Optochin, wieder malarizid, wobei letzteres neben einem Optimum an Malariawirkung auch stärker hervortretende fäulniswidrige Qualitäten besitzt. Bei den höheren Homologen des Hydrochinins, die bisher leichter zugänglich waren, wie Cinchain (Isopropyl-), Eucupin (Isoamyl-) und Vucin (Isoogtylhydrocuprein), klingt die malarizide und bakterizide Wirkung wieder ab. Produkte mit weiteren Substituenten im Chinolinkern sind wegen präparativer Schwierigkeiten nur sehr beschränkt zugänglich. Lediglich in 8' substituierte Chinaalkaloide konnten mit Sicherheit dargestellt und auf ihre therapeutischen Fähigkeiten untersucht werden. Die 8'Amino- und 8'Chlor- oder Bromderivate des Hydrochinins unterscheiden sich trotz ihrer verschiedenen Basizität merkwürdigerweise therapeutisch nur wenig vom Ausgangsalkaloid (3).

So stark die Heilwirkung des Chinins mit der Unversehrtheit der Hydroxylgruppe und dem Vorhandensein der Methoxygruppe verknüpft ist, so wenig

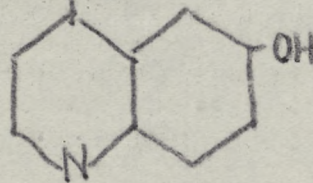
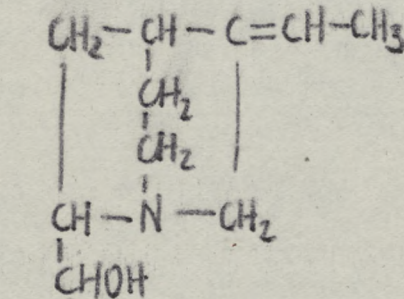




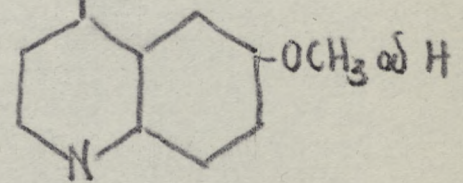
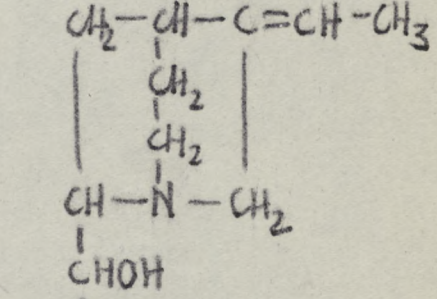
I Cinchonin



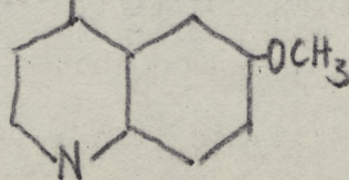
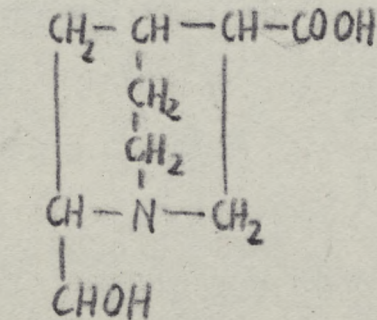
II Cuprein



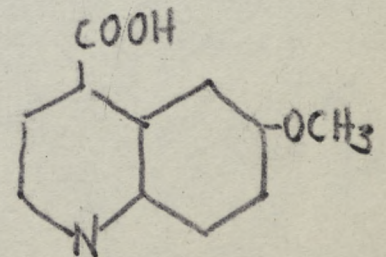
III Apochinin



IV Iso-alkaloide



V Chitenin



VI Chininsäure



ausgeprägt ist dagegen die Funktion der Seitenkette am C-Atom 3. Selbst weitgehende Veränderungen dieser Gruppierung veranlassen nur eine geringe Verschiebung der Heilwirkung. Die Anlagerung von Halogenwasserstoff oder von Halogenen an die Vinylgruppe, die die basischen Eigenschaften des Moleküls herabsetzt, ändern die therapeutische Wirkung nur wenig. Die Ausbildung einer Acetylengruppe erhöht zwar die Giftigkeit des Präparates, ohne aber die Malarizidie völlig zu vernichten. Auch die Isoderivate (IV), die eine Verschiebung der Doppelbindung aufweisen, zeigen nur eine sehr geringe Änderung der malariziden Eigenschaften. Die Hydrierung der Vinylgruppe zur Aethylgruppe erhöht die Wirksamkeit gegen Malaria (4a), während die Oxydation der Seitenkette zur Carbonsäure, z. B. im Chitenin (V), den völligen Verlust der Wirkung bedingt. Dieser Effekt ist aber nach Oesterlin wahrscheinlich auf eine Verschiebung der Basizität nach der sauren Seite hin und vorallem durch Änderung der Löslichkeitsverhältnisse veranlasst, denn die Chiteninester zeigen alle wieder ausgesprochene, wenn auch unregelmässige malarizide Fähigkeiten.

Auch die umfangreichen pharmakologischen und therapeutischen Untersuchungen und Ergebnisse, sowie elektronentheoretische Ueberlegungen (4b) scheinen keine eindeutigen Anhaltspunkte für den Einfluss der Seitenkette auf die Heilkraft der Drogen zu liefern. Es steht aber fest, dass die grosse antimikrobe Wirkung und andere Eigenschaften der Chinaalkaloide, besonders die vertiefende und schwächende Wirkung dem Einfluss der Seitenkette und der dadurch bedingten neuen Asymmetrie-



verhältnisse, sowie der Wechselwirkung von Seitenkette und alkoholischer Hydroxylgruppe zuzuschreiben sind. Allerdings fand Prelog (5) auch bei dem seitenkettenfreien 6-Methoxyrubanol-9, dessen Synthese er durchführte, eine deutliche Malariawirkung, ein Befund, der jedoch mit den früheren Untersuchungen von P. Rabe (6) nicht übereinstimmt.

Auch der Versuch, den Chinolinrest als den Hauptträger der malariziden Fähigkeiten der Chinaalkaloide zu charakterisieren, konnte keine Bestätigung finden. Schon die Arbeiten von Kaufmann und seinen Mitarbeitern (7), die an die Stelle der ringförmigen Anordnung des Loiponrestes eine verkleinerte aliphatische Kette setzten, zeigten keine Erfolge. Gerade im Zusammenhang mit der Synthese des Plasmochins (VII) wurde eine Unzahl komplizierter Chinolinderivate dargestellt, von denen nur wenige der Plasmochinreihe malarizide Qualitäten aufwiesen (8). Nur das Plasmochin selbst weist neben den günstigen chemotherapeutischen Qualitäten auch so günstige pharmakologische Verhältnisse auf, dass es in der Malariabekämpfung neben dem Chinin und dem Atebrin (VIII) eine wichtige Rolle einnehmen konnte. Wie aber die Wirkungsweise dieser drei Stoffe auf den Kreislauf des Malariaparasiten zeigt (9), sind weder Plasmochin, noch Atebrin trotz ihrer manchmal betonten chemischen Ähnlichkeit keine Chininersatzmittel, sondern völlig neue, vom Chinin prinzipiell verschiedene, wenn auch auf demselben Indikationsgebiet wirksame Therapeutika.





Dass bei der Synthese von Atimalariamitteln mit einer Aehnlichkeit im Aufbau der Chinaalkaloide nicht gedient sein kann, beweisen auch die Arbeiten von Henley und Turner (10). Es scheint so, als ob die Natur ein Produkt synthetisiert hat, das neben einem maximalen therapeutischen Effekt auch eine minimale Toxizität aufzuweisen hat, und es bleibt die Aufgabe der präparativen Chemie, neben der Erforschung einiger weniger bekannten Gebiete der Chemie der Chinaalkaloide ein Produkt zu synthetisieren, das dem natürlichen Chinin entspricht. Auf diesem Gebiet hat sich P. Rabe durch die Totalsynthese des Hydrochinins (1) unvergängliche Verdienste erworben.

Nach den bisherigen Arbeiten, denen der Abbau der Chinaalkaloide den ersten Weg wies, erfolgt die Lösung des Problems durch den Aufbau

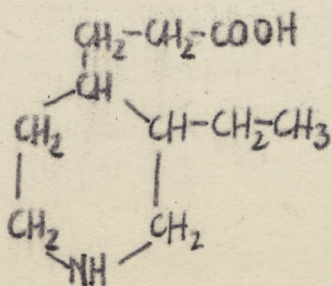
- 1.) der unteren Hälfte in Form der Chininsäure (VI) mit der notwendigen Methoxygruppe und
- 2.) des Chinuclidinrestes in der Vorstufe eines Piperidinderivates, wobei in 3-Stellung die Seitenkette und in der 4-Stellung die passende Verknüpfungsgruppe vorgebildet sein muss, und zwar deart, dass sowohl der Ringsschluss durchgeführt und die alkoholische Hydroxylgruppe an der richtigen Stelle eingeführt werden kann (11).

Die Synthese der Chininsäure (6-Methoxychinolin-4-carbonsäure) kann heute schon als präparativ, -vielleicht auch technisch-, gelöst betrachtet werden, denn die Verfahren von Rabe (12), Halberkann (13), Kaufmann (14), Piktet-Misner (15) und Thielepape (16) eröffnen

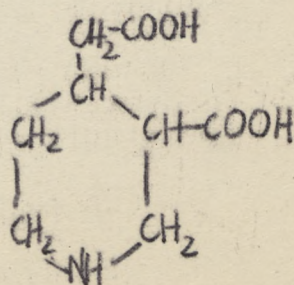


genügend Möglichkeiten in der Variation der Rohprodukte und Aufbaumethoden.

Das Problem der Synthese des Loiponrestes liegt in den unzulänglichen und beschränkten Methoden im Aufbau geeigneter substituierter Pyridin- und Piperidinderivate begründet. Von den vielen durch den Abbau der Chinaalkaloide bekannt gewordenen Produkte sind heute trotz jahrzehntelanger Bemühungen namhafter deutscher und ausländischer Forscher lediglich zwei bedeutsame Verbindungen, das Homocincholoipon (XVIII) von Rabe (1) und die Cincholoiponsäure (XIV) (17) synthetisiert worden. Ergebnislos verliefen die Versuche zur Synthese des Merochinens (IX) und Homomerochinens (X), zweier Verbindungen, die für die Totalsynthese des Chinins von ausschlaggebender Bedeutung sein dürften. Ohne Zweifel liegen die Schwierigkeiten in erster Linie bei der am Piperidinkern haftenden Vinylgruppe, die beim Aufbau und bei allen energischeren Reaktionen die empfindlichste Stelle des Moleküls darstellt. So sind beispielsweise die Ausbeuten bei der Partialsynthese des Chinins aus dem Chinotoxin (18) bedeutend geringer als die Ausbeuten bei der Synthese des Hydrochinins aus dem Dihydrochinotoxin.

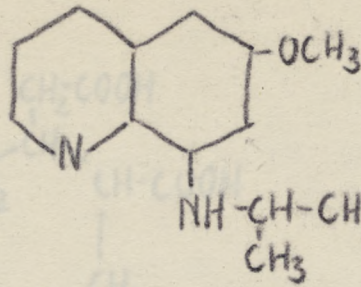


Homocincholoipon

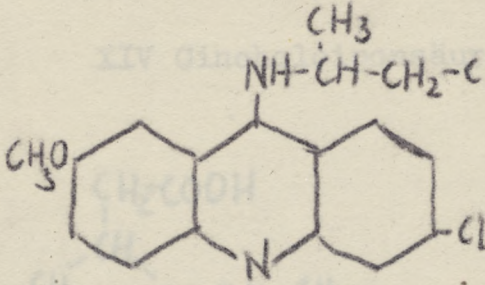


Cincholoiponsäure

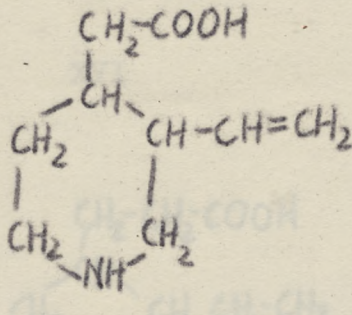




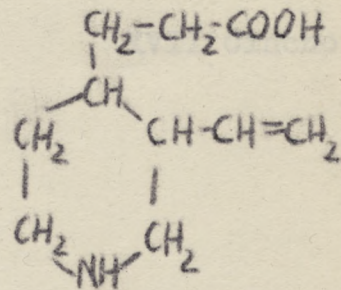
VII Plasmochin



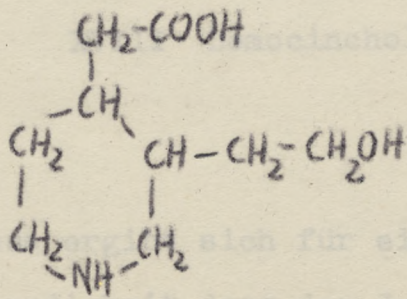
VIII Alebrin



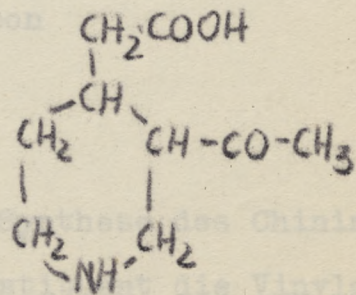
IX Merochinen



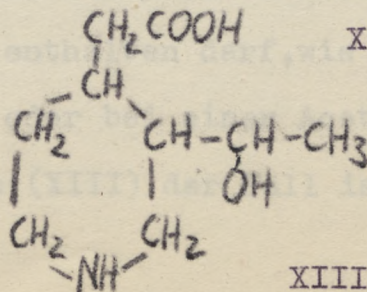
X Homomerochinen



XI



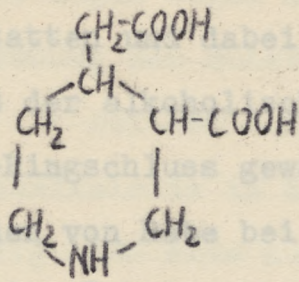
XII



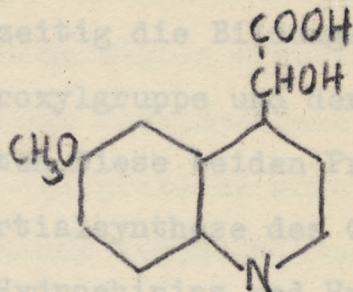
XIII



Der 4-Substituent muss wiederum zwei Forderungen erfüllen: Er muss eine Verknüpfung mit dem Chinolinrest gestatten, dabei gleichzeitig die Bildung einer Hydroxylgruppe ermöglichen.

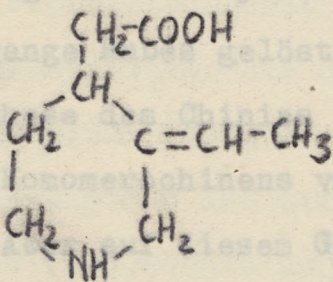


XIV Cincholoiponsäure

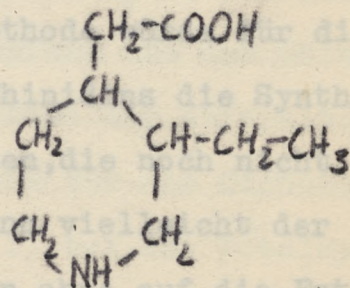


XV

Das Problem der Partialsynthese des Chinins und der Totalsynthese des Hydrochinins wurde bei der Partialsynthese des Hydrochinins glücklich gelöst und in der letzten Zeit von Freleg bei der Synthese des 6-Methoxyrubanol-9 nach dem Vorgang gelöst. Diese Methoden für die Synthese des Chinins und des Chinidins des Chinidins voraussetzungslos gelöst ist. In diesem Gebiete kann leicht der alte Weg abgeändert werden, indem man, ohne auf die Esterkondensation zu verzichten, den unteren Teil des

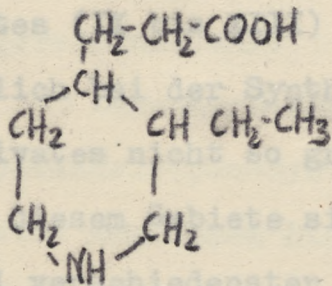


XVI



XVII Cincholoipon

Anforderungen eines leichter zugänglichen Loiponrestes anpasst. Die Probleme scheinen nämlich bei der Synthese eines abgeänderten Chinolinderivates nicht so grundlegend schwierig zu sein, denn auf diesem Gebiete sind bis heute schon eine grosse Zahl verschiedener Verbindungen dargestellt worden. Diese Verbindungen sind rein synthetischer Art



XVIII Homocincholoipon

können aber noch die Schwierigkeiten, die sich aus der optischen Aktivität der Chinaalkaloide ergeben. Das

Daraus ergibt sich für eine Synthese des Chinins die Notwendigkeit, dass der 3-Substituent die Vinylgruppe nur vorbereitet enthalten darf, wie es bei einer  $\beta$ -Oxyäthyl-(XI) oder bei einer Acetyl-(XII) bzw.  $\alpha$ -Oxyäthylgruppe (XIII) der Fall ist.





Der 4-Substituent muss wiederum zwei Forderungen erfüllen: Er muss eine Verknüpfung mit dem Chinolinrest gestatten und dabei gleichzeitig die Bildungsmöglichkeit der alkoholischen Hydroxylgruppe und den Chinuclidin-Ringschluss gewährleisten. Diese beiden Probleme wurden von Rabe bei der Partialsynthese des Chinins und der Totalsynthese des Hydrochinins und Hydrochinidins glücklich gemeistert und in der letzten Zeit von Prelog bei der Synthese des 6-Methoxyrubanol-9 nach dem Vorgange Rabes gelöst. Diese Methode würde für die Synthese des Chinins und des Chinidins die Synthese des Homomerochinens voraussetzen, die noch nicht gelöst ist. Aber auf diesem Gebiete kann vielleicht der alte Weg abgeändert werden, indem man, ohne auf die Esterkondensation zu verzichten, den unteren Partner den Anforderungen eines leichter zugänglichen Loiponrestes (IX bis XIII) anpasst. Die Probleme scheinen nämlich bei der Synthese eines abgeänderten Chinolinderivates nicht so grundlegend schwierig zu sein, denn auf diesem Gebiete sind bis heute schon eine grosse Zahl verschiedenster Verbindungen dargestellt worden.

Zu all diesen Problemen rein synthetischer Art kommen aber noch die Schwierigkeiten, die sich aus der optischen Aktivität der Chinaalkaloide ergeben. Das Vorhandensein von vier ~~S~~symmetriezentren bedingt bei einem einzigen Alkaloid, z.B. beim Chinin, 16 Stereoisomere. Ob auch das Stickstoffatom im Chinuclidin-system ein Asymmetriezentrum darstellt, ist nach dem heutigen Stand der Erfahrungen nicht zu entscheiden (19),



wahrscheinlich ist eine Asymmetrie auf Grund der Bredt'schen Regel mit der jeweiligen sterischen Anordnung des Substituenten am C<sup>1</sup>Atom 4 verknüpft. Bei der Aufteilung der Totalsynthese der Chinaalkaloide in die drei Teilprobleme erfolgt zwangsläufig auch eine Aufteilung der Asymmetriezentren. So entfallen bei der Rabe'schen Synthese des Hydrochinins die asymmetrischen Kohlenstoffe C<sub>3</sub>(+) und C<sub>4</sub>(-) auf das Piperidinderivat und C<sub>8</sub>(-) und C<sub>9</sub>(-)<sup>+</sup> auf jenen Molekülteil, der aus der Verknüpfung und dem Chinuclidinringschluss resultiert. Das Problem der Aufspaltung in die Antipoden ist bereits gelöst für die Cicholoiponsäure (20), ebenso durch Rabe (1) bei der Totalsynthese des Hydrochinins die Trennung der durch die Asymmetrie in C<sub>8</sub> und C<sub>9</sub> bedingten Isomeren, nachdem durch andere Arbeiten (21) der Weg zu ihrer Erlangung bereits vorgezeichnet war.

Besonders erwähnenswert ist bei der Rabe'schen Homocincholoipon-Synthese die Tatsache, dass unter den an sich möglichen Diastereomeren: 3-Aethylidenpiperidin (22) C<sub>3</sub> (+) (-) bildet sich C<sub>3</sub> (+) (-) Oxidation von a und b C<sub>4</sub> (-) (+) und bei der C<sub>4</sub> (+) (-) von Halogen- das Racemat a in überwiegendem Ausmass entsteht, welches als Komponente den gesuchten Antipoden mit der Konfiguration C<sub>3</sub>(+) und C<sub>4</sub>(-) enthält. Dagegen lässt sich die Konfiguration der Asymmetriezentren C<sub>8</sub> und C<sub>9</sub> nach

+

Die Drehrichtung der asymmetrischen Kohlenstoffe ist nach den Ergebnissen von Rabe (25) durch (+) und (-) gekennzeichnet.

wahrscheinlich ist eine Asymmetrie auf Grund der

Bredt'schen Regel mit der jeweiligen sterischen Anordnung des Substituenten am C<sup>1</sup>-Atom + verknüpft.

Bei der Aufteilung der Totalsynthese der

Chinasekaloide in die drei Teilprobleme erfolgt zwangs-  
läufig auch eine Aufteilung der Asymmetriezentren. So

entfallen bei der Redbe'schen Synthese des Hydrochinins  
die asymmetrischen Kohlenstoffe C<sub>2</sub>(+) und C<sub>4</sub>(-) auf

das Piperidinbinderivat und C<sub>3</sub>(-) und C<sub>9</sub>(-) auf jenen

Molekülteil, der aus der Verknüpfung und dem Chinocidin-  
ringschluss resultiert. Das Problem der Aufspaltung in

die Antipoden ist bereits gelöst für die Gicholophon-  
säure (20), ebenso durch Rabe (1) bei der Totalsynthese

des Hydrochinins die Trennung der durch die Asymmetrie  
in C<sub>1</sub> und C<sub>2</sub> bedingten Isomeren, nachdem durch andere

Arbeiten (21) der Weg zu ihrer Erlangung bereits

vorgezeichnet war.

Besonders erwähnenswert ist bei der Redbe'schen

Homochinolon-Synthese die Tatsache, dass unter den  
an sich möglichen Diastereomeren:

|   |                |     |     |       |                |     |     |
|---|----------------|-----|-----|-------|----------------|-----|-----|
| a | C <sub>2</sub> | (+) | (-) | und b | C <sub>3</sub> | (+) | (-) |
|   | C <sub>4</sub> | (-) | (+) |       | C <sub>9</sub> | (+) | (-) |

das Racemat a in überwiegender Ausmass entsteht, welche  
als Komponente den gesuchten Antipoden mit der Kon-

figuration C<sub>2</sub>(+) und C<sub>4</sub>(-) enthält. Dagegen lässt sich  
die Konfiguration der Asymmetriezentren C<sub>3</sub> und C<sub>9</sub> nach

+) Die Drehrichtung der asymmetrischen Kohlenstoffe  
ist nach den Ergebnissen von Rabe (22) durch (+) und  
(-) gekennzeichnet.

der bisherigen Methode der Verknüpfung nicht in einem einseitigen Sinne des Ueberwiegens eines Racemates beeinflussen. Auf diesem Gebiet scheint ein neuer Weg bessere Erfolge zu versprechen, in welchem die Asymmetrie des  $C_9$  in die Synthese des Chinolinrestes einbezieht und mit Zuhilfenahme einer optisch aktiven 6-Methoxychinolyglycolsäure (XV) in  $C_9$  eine asymmetrisch gelenkte Synthese (22) zu verwirklichen sucht.

Nach diesen Darlegungen ist es klar, dass jeder Versuch, der Totalsynthese der wichtigsten Chinaalkaloide auf diesem Wege näher zu kommen, von einer günstigen Lösung der Synthese des Merochinens bzw. des Homomerochinens abhängt.

Das Merochinen (IX) (3-Vinyl-(4)-piperidin-essigsäure) wird bei der Oxydation von Chinin, Cinchonin, Chinotoxin, Chinaketonen usw. mit Chromsäure (24), aus Cinchen oder Chinen durch Hydrolyse mit Phosphorsäure (25) und aus dem Isonitrosochinotoxin über das Nitril (26) erhalten.

Das Allomerochinen (XVI) (3-Aethylidenpiperidin-(4)essigsäure) bildet sich bei der Oxydation von Allocinchonin (27) und bei der Elimination von Halogenwasserstoff aus Halogensyncholoipon (28).

Das Cincholoipon (XVII) (Aethylpiperidin(4)-essigsäure) entsteht bei der Reduktion des Merochinens (29) bei der Hydrolyse des Dihydrocinchens u. s. w. (30) und bei der Oxydation von Dihydrocinchonin, Hydrochinin usw. (31). Synthetisch wurde von Koenigs ein Stereoisomeres des Cincholoipons bei der Oxydation des bei der Synthese

der bisherigen Methode der Verknüpfung nicht in einem  
 einseitigen Sinne des Ueberwiegens e i n e s  
 Racemates beeinflussen. Auf diesem Gebiet scheint ein  
 neuer Weg bessere Erfolge zu versprechen, in welchem  
 Asymmetrie des G<sub>1</sub> in die Synthese des Chinolinstoffes  
 einbezogen und mit Zuhilfenahme einer optisch aktiven  
 6-Methoxychinolyl-glycolsäure (XV) in G<sub>2</sub> eine asymmetrische  
 gefenkte Synthese (22) zu verwirklichen sucht.

Nach diesen Darlegungen ist es klar, dass  
 jeder Versuch, der Totalsynthese der wichtigsten Chinon-  
 alkalioide auf diesem Wege näher zu kommen, von einer  
 günstigen Lösung der Synthese des Merochinons bzw. des  
 Homomerochinons abhängt.

Das Merochinon (IX) (3-Vinyl-4-piperidin-  
 essigsäure) wird bei der Oxidation von Chinin, Ginchon  
 Chinotoxin, Ginkgetonen usw. mit Chromsäure (24), aus  
 Ginchon oder Ginchon durch Hydrolyse mit Phosphorsäure  
 (25) und aus dem Isonitroschinotoxin über das Nitro-  
 (26) erhalten.

Das Alomerochinon (XVI) (3-Aethylpiperidin-  
 din(4)essigsäure) bildet sich bei der Oxidation von  
 Allocinchonin (27) und bei der Eliminierung von Halogen-  
 wasserstoff aus Halogenchinololpon (28).

Das Ginchololpon (XVII) (Aethylpiperidin(4)  
 essigsäure) entsteht bei der Reduktion des Merochinons  
 bei der Hydrolyse des Dihydrochinons u. a. w. (30) und  
 der Oxidation von Dihydrocinchonin, Hydrochinin usw.  
 Synthetisch wurde von Koenigs ein Stereoisomeres des  
 Ginchololpons bei der Oxidation des bei der Synthese

des Aethylchinuclidins gewonnenen Monomethylolhexahydroßcollidins (32) erhalten.

Das Homocincholoipon(XVIII) (3-Aethylpiperidyl(4)propionsäure) wurde in Form eines N-Methylderivates von Koenigs (33) und von Rabe (34) bei der Spaltung der Oxime von Chinatoxinen mittels der Beckmannschen Umlagerung und die freie Säure von Kaufmann (35) und verbessert von Rabe (36) durch Oxydation des N-Benzoyldihydrocinchotoxins mit Kaliumpermanganat gewonnen. Eine partielle Synthese des Homocincholoipons wurde bereits unter Koenigs (37) durchgeführt. Die Totalsynthese gelang P. Rabe(1).

Das Homomerochinen (3-Vinylpiperidyl(4)-propionsäure) ist weder als Abbauprodukt der Chinaalkaloide, noch synthetisch bekannt.

Ausser diesen Verbindungen verdient noch die Cincholoiponsäure (XIV) (Piperidin-(3)carbonsäure<sup>1</sup>(4)-essigsäure) Beachtung, wenn sie auch für eine Synthese der Chinaalkaloide, - vielleicht abgesehen vom Chitenin- keine Rolle spielen kann. Sie ist aber neben dem Merochinen eines der wichtigsten und leicht fassbaren Oxydationsprodukte des Chinins, des Cinchonins und des Merochinens selbst(38). Eine befriedigende Synthese und die Trennung der 4 optisch isomeren Cincholoiponsäuren liegt seit längerem vor (39).

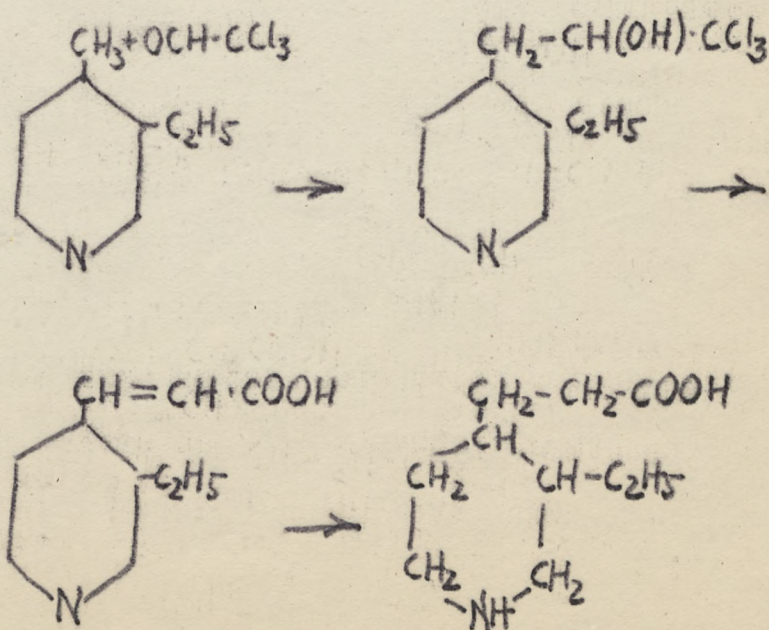
Die Rabe'sche Synthese des Homocincholoipons war im Zusammenhang mit der ersten und einzigen Totalsynthese zweier bedeutsamer Chinaalkaloide bahnbrechend für alle Arbeiten auf diesem Gebiet. Sie



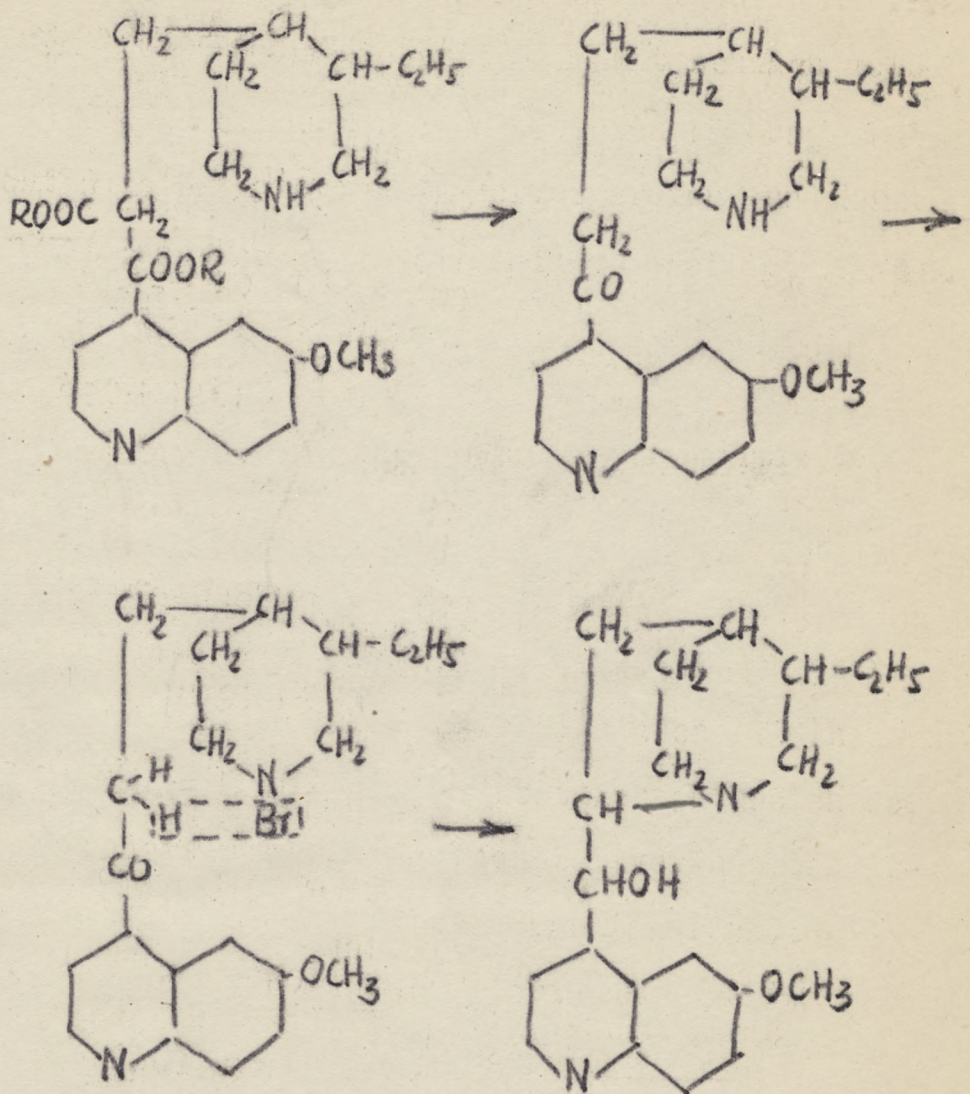


erfordern aber relativ viele kostspielige Operationen, sodass sie in einem grösseren Massstab gerade im Hinblick auf die Weiterführung der Totalsynthese zu Schwierigkeiten führen dürfte. Schon die Beschaffung des Ausgangsmaterials, des  $\beta$ Kollidins durch Fraktionierung von Teerbasen war sehr zeitrauben und teuer und konnte auch durch Synthesen nicht ganz befriedigt werden. Rabe gewann das erste synthetische  $\beta$ Kollidin durch Reduktion nach Kishner aus 3-Acetyl(4)methylpyridin(40), das er durch Claisenkondensation aus Homonikotinsäure und Essigester erhielt. Die Methode von Ruzicka, Formasir (41) aus Aethylacetessigester, Cyanessigester und Ammoniak erlangte auch keine grössere Bedeutung. Erst das Verfahren von Tschitschibabin (42), verbessert von Rabe und Huntenburg(43), durch Kondensation von Crotonaldehyd mit Ammoniak in Gegenwart von Aluminiumoxyd zeitigten brauchbare Ergebnisse.

Die Weiterführung der Totalsynthese sei durch folgende Formulierung veranschaulicht:



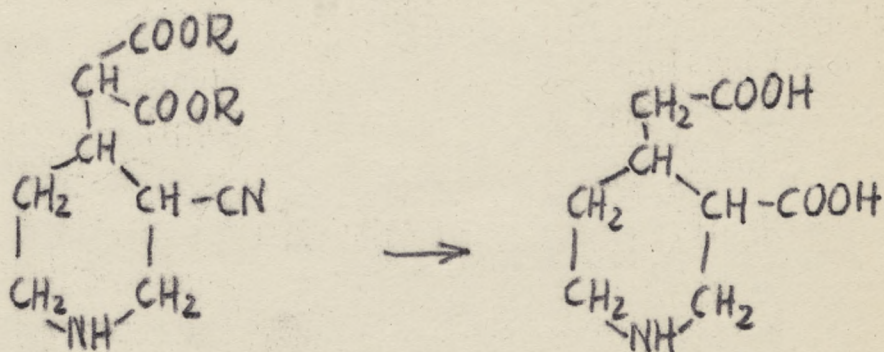
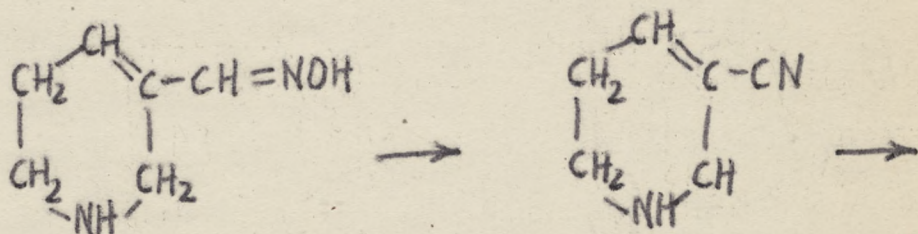
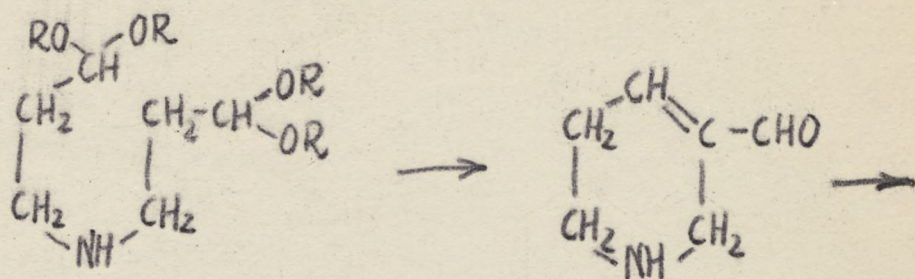




Die bekannte Synthese der Cicholoiponsäure hat gegenüber der erwähnten Rabe'schen Synthese den Vorteil, dass sie auf einfache Weise vom leicht zugänglichen Ausgangsmaterial Acrolein zu einem Piperidinderivat mit 3-Substitution und einer guten Substitutionsmöglichkeit in der 4-Stellung führt. Die angegebenen Ausbeuten lassen sich, wie ich fand, noch verbessern, sie ergeben mit Ausnahme der Michael'schen Kondensation fast ausschliesslich quantitative Werte.



Formulierung der Cincholoiponsäure-Synthese:

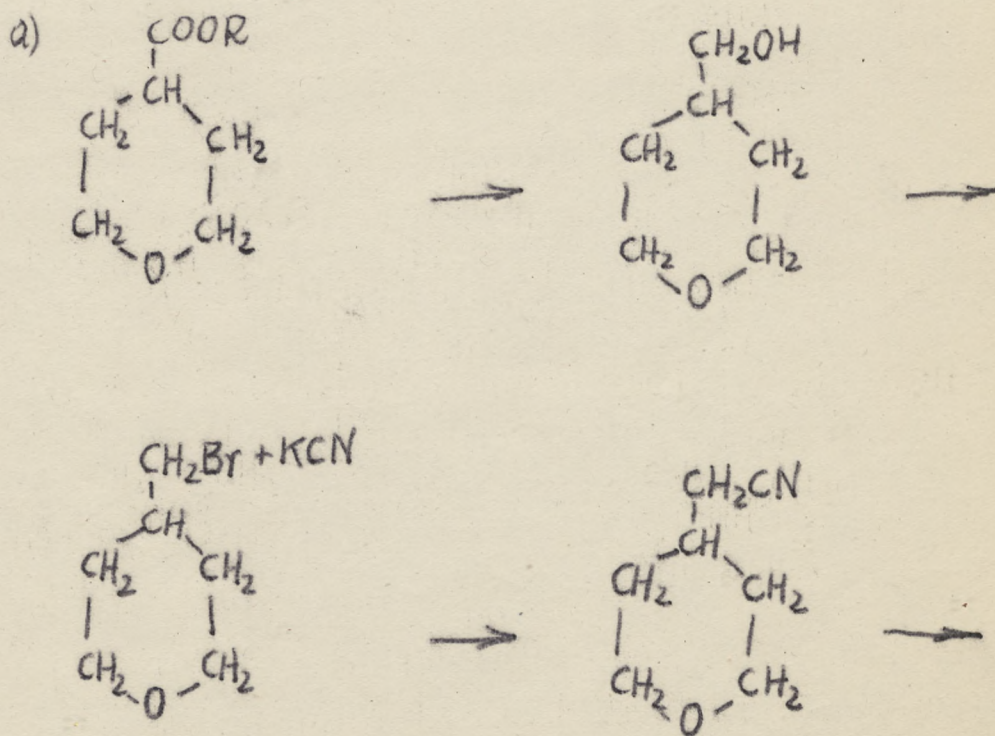


Erwähnenswert sind auch die Arbeiten von Prelog und seinen Mitarbeitern (44), die mit der Synthese der Tetrahydropyranyl(4)essigsäure und Tetrahydropyranyl-(4)-propionsäure einen neuen Weg in der Synthese des Loiponrestes einschlugen. Abgesehen von der Streit-



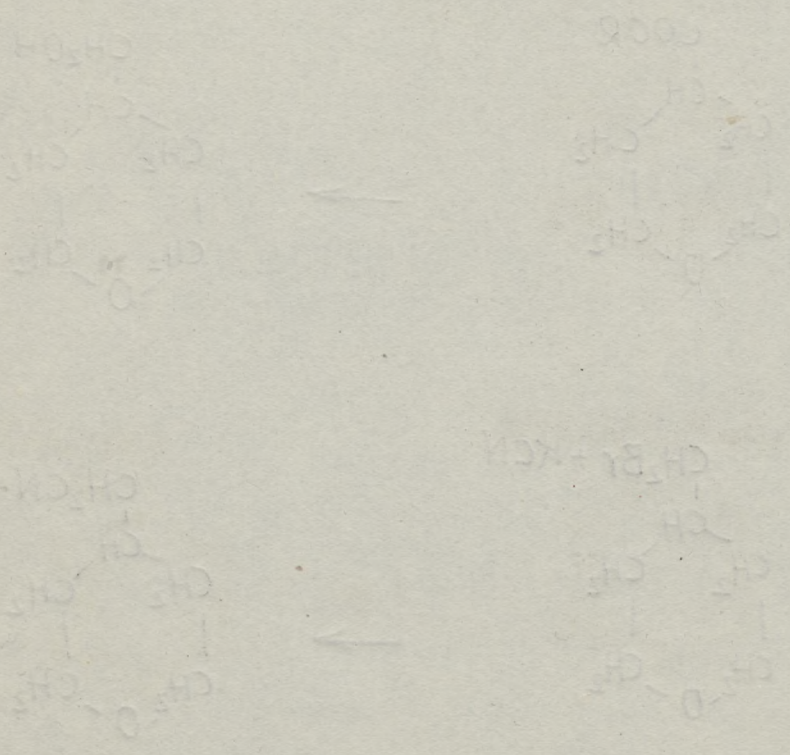
frage über die Malaria-wirksamkeit des 6-Methoxyrubanol<sup>9</sup>, das die Forscher nach der Methode von Rabe darstellten (45), bedeutet die Synthese der oberen Hälfte keinen Fortschritt gegenüber den Arbeiten von Rabe und Kindler (45), da die Pyrone nicht leichter zugänglich sind<sup>+</sup> als die Produkte (Picolin, Kollidin), aus denen Rabe die Piperidyl(4)propionsäure und das Homocincholoipon darstellte.

Arbeitsgang von Prelog:



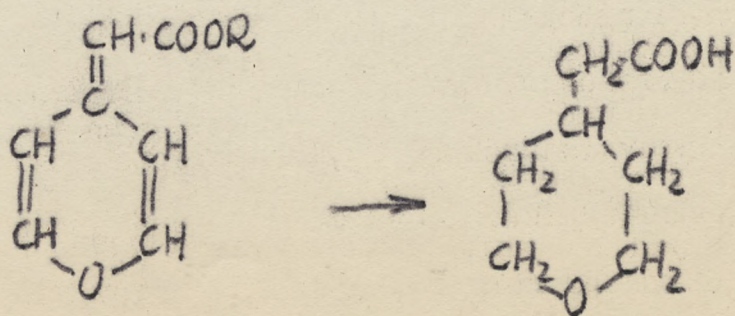
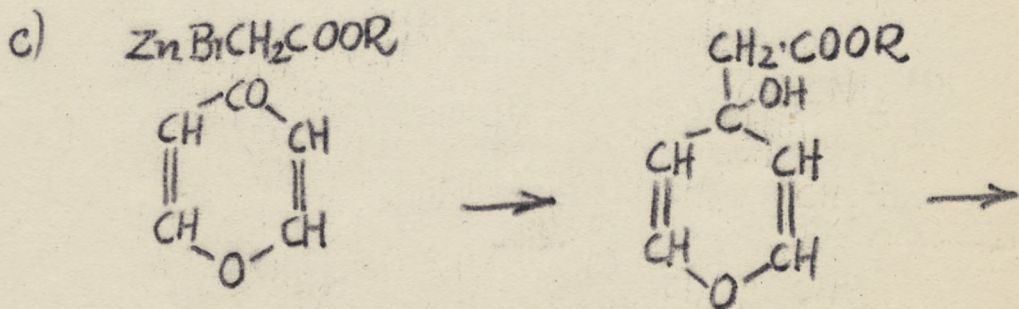
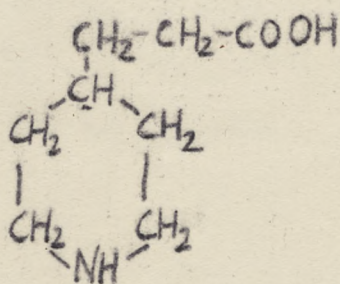
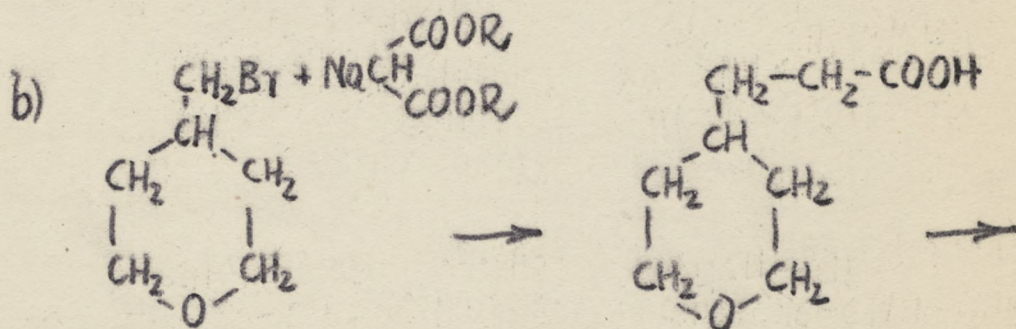
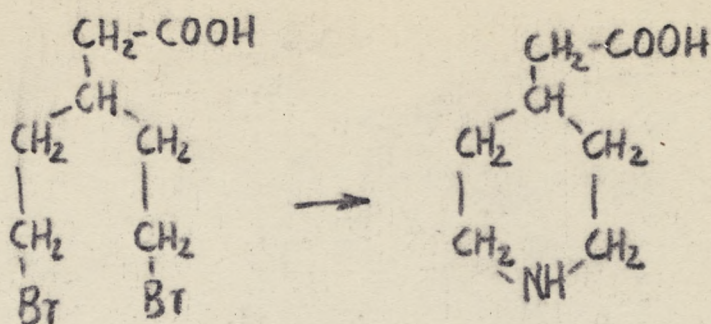
<sup>+</sup>) Nacharbeitung von W. Krastinat, Danzig 1938.

Frage über die Mätrixwirksamkeit des 6-Methoxyrubs  
 das die Forscher nach der Methode von Rabe darstell  
 (45), bedeutet die Synthese der oberen Hälfte keine  
 Fortschritt gegenüber den Arbeiten von Rabe und  
 Kandler (45), da die Pyrone nicht leichter zugänglich  
 sind als die Produkte (Picolin, Kollidin), aus  
 denen Rabe die Piperidyl(4)propionsäure und das  
 Homocincholon darstellte.  
 Arbeitsgang von Erfolg:



+) Nacharbeitung von W. Krasinski, Dantsig 1938.



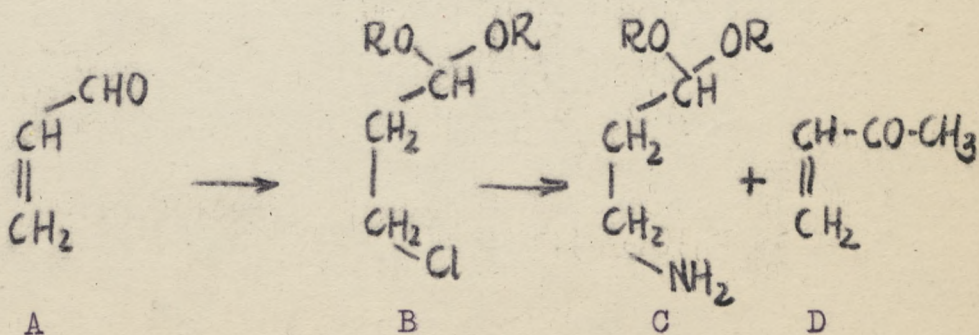




### Spezieller Teil

In dieser Arbeit wurde nun der Versuch unternommen, die Wege zu einem einfacheren Aufbau des Loiponrestes zu klären. Auch die bisherigen Aufbaumethoden der Chinaalkaloide sollten soweit abgeändert werden, dass der Loiponrest (d.h. das Propionsäurederivat) durch entsprechende Essigsäurederivate ersetzt wird, deren Synthese nicht so grosse Schwierigkeiten bereiten dürfte. Dabei müssen allerdings, wie schon zum Teil erwähnt, zwei Forderungen befriedigt werden: Da geeignete Heterocyklen fehlen oder nur auf schwierigen Umwegen darzustellen sind, muss der Piperidinkern ringsynthetisch möglichst einfach aufgebaut werden und ausserdem muss die 3-Substitution derart sein, dass sie auch energiereichere Reaktionen ohne eigene Veränderung gestattet, sich aber doch durch einfache Prozesse in die für die Chinaalkaloide charakteristischen Vinyl-Seitenkette verwandeln lässt.

Der Arbeitsplan sah darum folgenden Weg vor<sup>+)</sup>

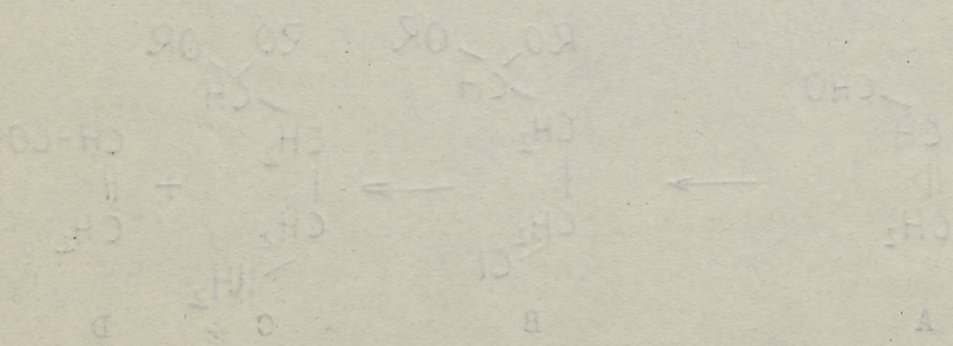


<sup>+)</sup> Andere Wege sind in Arbeit; sie sollen hier nicht diskutiert werden.

Spezieller Teil

In dieser Arbeit wurde nun der Versuch unternommen, die Wege zu einem einfacheren Aufbau des Isolates zu klären. Auch die bisherigen Aufbaumethoden Chinasekaloide sollten soweit abgeändert werden, dass der Isoprenrest (d.h. das Propionsäurederivat) durch entsprechende Essigsäurederivate ersetzt wird, deren Synthese nicht so große Schwierigkeiten bereiten dürfte. Dabei müssen allerdings, wie schon zum Teil erwähnt, zwei Forderungen befolgt werden: Da Geleignete Heterocyklen fehlen oder nur auf schwierigerem Umwegen darzustellen sind, muss der Fünfringkern ringsymmetrisch möglichst einfach aufgebaut werden und ausserdem muss die 3-Substitution derart sein, dass sie auch energiereiche Reaktionen ohne eigene Veränderung gestattet, aber doch durch einfache Prozesse in die für die Chinasekaloide charakteristische Vinyl-Seitenkette verwandelt lässt.

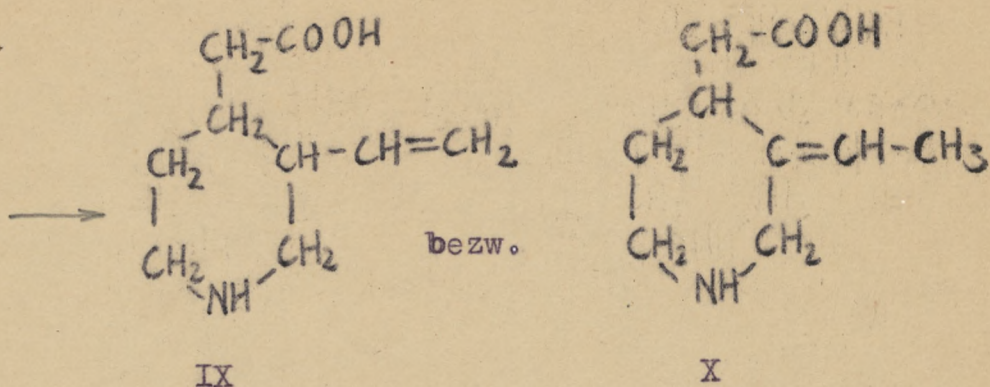
Der Arbeitsplan sah darum folgenden Weg vor:



\*Andere Wege sind in Arbeit; sie sollen hier nicht diskutiert werden.







Dieser Weg erfüllt die oben gestellten Bedingungen weitgehend und hat darüber hinaus noch den Vorteil, dass sämtliche Ausgangsprodukte, nämlich das Acrolein, das Methylvinylketon und der Malonester leicht zugänglich sind. Darüber hinaus zeichnet sich der Aufbau bis auf den Ringschluss und das gebildete  $\Delta^3$ -Piperideyl(3)methylketon durch klare und präparativ eindeutige und bekannte Reaktionen aus. Es war daher die Hauptaufgabe dieser Arbeit, die Bildung und das Verhalten des  $\Delta^3$ -Piperideyl(3)methylketons zu untersuchen, um damit das einzige völlig unbekanntes Problem dieses Weges zu klären.

In Anlehnung an die Arbeiten zur Synthese der Cincholoiponsäure (39) wurde das Acrolein (A) über das  $\beta$ -Chlorpropionacetal (B) das  $\beta$ -Aminopropionacetal ( $\beta$  3'3'-Diäthoxypropylamin)(C) dargestellt und zwar so, dass die Ausbeuten an primärer Base durch die im experimentellen Teil angegebenen Methoden bis zum praktisch möglichen Maximum gesteigert wurden. Das  $\beta$ -Aminopropionacetal wurde in einfacher Weise mit Methylvinylketon (D) zum 3-Oxobutyl-3'-diäthoxypropylamin (E) kondensiert.





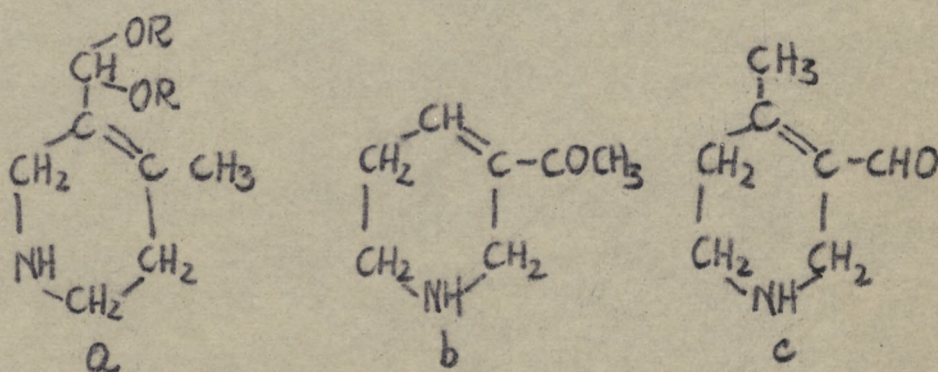
Die Reaktion von Aminen mit  $\alpha$ -ungesättigten Ketonen sind an sich bekannt; sie wurden schon u.a. von Blaise-Maire (46), Hochstetter (47) und von Fräedländer (48) beschrieben. Während aber die Ausbeuten bei primären und sekundären aromatischen und sekundären aliphatischen Aminen gut sind, treten bei primären aliphatischen Aminen, wie sie hier vorliegen, die Nebenreaktionen und Polymerisationserscheinungen so weit in den Vordergrund, dass dieses Verfahren keinen brauchbaren Weg zur Synthese von Aminoketonen bot. Blaise und Maire verbesserten zwar auch für primäre aliphatische Amine die Methode durch Zugabe von Ameisensäure, ein Verfahren, das aber bei Anwesenheit eines Acetals als Reaktionspartner wegen der Verseifung desselben hinfällig wird. Durch Reihenversuche konnte ich feststellen, dass das Arbeiten bei tiefer Temperatur, mit Lösungsmitteln und unter kräftigem Rühren alle ungewünschten Reaktionen so weit zurückdrängt, dass die Ausbeuten an dem gewünschten 3-Oxobutyl-3,3'-diäthoxypropylamin recht befriedigend werden.

Eine weitere Schwierigkeit liegt nun in der geringen Beständigkeit der erhaltenen Verbindung, die sich bei höheren Temperaturen zum Teil in ähnlicher Weise wie z.B. das N-Methyldiacetoamin ( $\text{CH}_3\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{CH}_3$ ) (49) in die Komponenten zerlegt und zum grössten Teil sogar verharzt. Die Gewinnung des reinen 3-Oxobutyl-3,3'-diäthoxypropylamins erfolgt darum in einer einfachen Operation mit sehr guten Ausbeuten als Oxim-Hydrochlorid, welches weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 116 Grad bildet.

Die Reaktion von Aminen mit ungesättigten Ketonen sind an sich bekannt; sie wurden schon u.a. von Blaise (48) und von Friedländer (47) beschrieben. Während aber die Aabarten bei primären und sekundären aromatischen und sekundären aliphatischen Aminen gut sind, treten bei primären aliphatischen Aminen, wie sie hier vorliegen, die Nebenreaktionen und Polymerisationserscheinungen so weit in den Vordergrund, dass dieses Verfahren keinen brauchbaren Weg zur Synthese von Aminoketonen bot. Blaise und Maire verbesserten zwar auch für primäre aliphatische Amine die Methode durch Zugabe von Ameisensäure, ein Verfahren, aber bei Anwesenheit eines Acetals als Reaktionspartner wegen der Verseifung desselben hinsichtlich. Durch Reihenversuche konnte ich feststellen, dass das Arbeiten bei tiefer Temperatur, mit Lösungsmitteln und unter kräftigem Rühren alle ungewünschten Reaktionen so weit zurückdrängt, dass die Aabarten an dem gewünschten 3-Oxobutyl-3-dithoxypropylamin recht befriedigend werden.

Eine weitere Schwierigkeit liegt nun in der geringen Beständigkeit der erhaltenen Verbindung, die bei höheren Temperaturen zum Teil in ähnlicher Weise wie z.B. das N-Methylidacetamin ( $\text{CH}_3\text{CO}-\text{CH}(\text{OH})-\text{NH}-\text{CH}_3$ ) (49) in die Komponenten zerfällt und zum größten Teil sogar verharzt. Die Gewinnung des reinen 3-Oxobutyl-3-dithoxypropylamins erfolgt dann in einer einfachen Operation mit sehr guten Aabarten als Oxim-Hydrochlorid, welches weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 116 Grad bei

Für den nächsten Schritt war folgende Ueberlegung notwendig: Während bei der offenen Kette (E) die Ringschlusstendenz zu der Verbindung a durch das Fehlen einer reaktiven Methylengruppe, mit der die freie Carbonylgruppe unter Wasseraustritt und unter Bildung eines Sechseringes reagieren könnte, herabgesetzt wird, ändern sich die Verhältnisse sofort bei der Verseifung des Acetals. Die entstehende Verbindung (H) besitzt in der freien Aldehyd- und Ketogruppe zwei Elektronenacceptoren und in ihren benachbarten Methylengruppen zwei Elektronendonatoren, die sich zu einem sterisch sehr begünstigten Ringsystem kondensieren können. Das Ergebnis dieser Kondensation wäre, wenn die Aldehydgruppe unter Wasseraustritt reagierte, die Bildung des  $\Delta^3$ Piperideyl(3)methylketons (b) und im anderen Fall, wenn die Ketogruppe reagierte, die Entstehung des 4-Methylpiperideyl(3)aldehyds (c).



Da nun diese Reaktionen den Mechanismus der Knoevenagel-Perkin'schen Aldolkondensation befolgen, war nach der Erfahrung (§ 50) zu erwarten, dass die grössere Reaktionsgeschwindigkeit der Aldehydgruppe den Ausschlag gibt und so vorwiegend zum Ring b führt.



Der Ringschluss zum Piperideinsystem tritt sogleich nach der Verseifung des Acetals ein, denn, während man im Laufe der Hydrolyse sehr starke Reaktionen auf freie Aldehydgruppen nach Angeli-Rimini feststellen kann, konnte schon nach kurzer Zeit selbst bei tiefen Temperaturen, bei denen irgendeine Reaktion der Aldehydgruppe z.B. im Sinne einer Kondensation nicht so schnell vor sich gehen sollte, kein freier Aldehyd mehr beobachtet werden. Bei der Untersuchung und Aufarbeitung des Hydrolysenproduktes stellte sich jedoch heraus, dass das gebildete ringgeschlossene Produkt unbeständig ist und dass es sich zu Harzen polymerisiert.

Die Polymerisationsprodukte, die nach den verschiedensten Variationen der Säurebehandlung erhalten wurden, zeigen alle auf Grund von Analysen annähernd gleiche Zusammensetzung, die wiederum in der Nähe der berechneten Werte für das Piperideylmethylketon (J) liegen.

Analysenergebnisse:

|        |            |           |            |
|--------|------------|-----------|------------|
| Ber.   | C= 67,20 % | H= 8,80 % | N= 11,20 % |
| 1.gef. | C= 66,80   | H= 8,91   | N= 11,53   |
| 2.gef. | C= 66,16   | H= 8,97   | N= 10,77   |
| 3.gef. | C=(57,88)  | H= 9,51   | N= 10,58   |

Sie zeigen keine Aldehydreaktion, dafür ist aber die Ketogruppe mit Diazobenzsulfosäure, der ungesättigte Charakter der Verbindung mit Bromwasser und das Vorhandensein eines ungesättigten Ketons nach Harries (51) nachweisbar.



Wird jedoch der Ring durch stark wasserentziehende Mittel, wie konz. Salz- oder Schwefelsäure geschlossen, so scheint sich auch die Ketogruppe in grösseren Masse an der Ringschlussreaktion zu beteiligen, da in diesen Fällen bei den entstandenen Polymerisationsprodukten deutliche Reaktionen auf freie Aldehydgruppen gefunden wurden.

Es fragt sich nun, wie der Ringschluss von statten ging. Bei einer Ringschlussreaktion der Verbindung E bestehen nur zwei Möglichkeiten, die auf Seite 24 besprochen wurden. Die Tatsache, dass bei den gewonnenen Reaktionsprodukten keine Aldehydgruppen gefunden wurden, kann im Falle der Reaktion der Ketogruppe nicht erklärt werden, da kein Grund besteht, dass der entstandene 4-Methylpiperidein(3)aldehyd (c) unbeständiger sein soll, als der schon bekannte, beständige 3-Piperidein(3)-aldehyd (52). Auf Grund der Analysenwerte, die im experimentellen Teil angeführt sind und der ausgeführten Beobachtungen steht es vielmehr fest, dass die Bildung des Piperideinderivates im erwarteten Sinne eingetreten ist.

Auch die Darstellung des N-Benzoylderivates in Analogie zum Piperidein(3)aldehyd versagte, da eine Reinigung des öligen N-Benzoylderivates der Verbindung E weder durch Destillation, noch durch Kristallisation möglich war<sup>+) und die erhaltenen Hydrolysenprodukte keine grössere Beständigkeit aufwiesen, als die freie</sup>

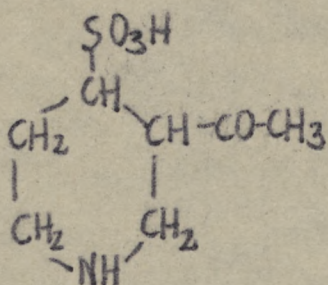
---

<sup>+) Eine fraktionierte Verteilung war wegen der Anwesenheit des Acetals auch nicht möglich.</sup>





Base. Einige Erfolge versprach anfangs die Verseifung  
des  
des Acetals E mit schwefeliger  
Säure und die Isolierung des  
 $\beta$ -Piperideyl(3)methylketons  
als Sulfonsäure, d.h. als Anla-  
gerungsprodukt der schwefeligen  
Säure an die Doppelbindung des  
 $\alpha\beta$ -ungesättigten Ketons (siehe  
nebenstehende Formel). Aber auch  
diese 3-Acetopiperidin(4)sulfonsäure gestattet keine  
Reinigung des Präparates, da sie sich sehr leicht  
wieder spaltet.



Nach diesen Erfahrungen lag es nahe,  
entweder die Malonesteranlagerung der Stufe J - K im  
Augenblick des Entstehens des  $\beta$ -Piperideyl(3)methyl-  
ketons durchzuführen oder diese unbeständige Verbindung  
in eine beständigere überzuführen. Der erste Weg erwies  
sich bis jetzt trotz unzähliger Versuche als ungangbar,  
da keine Methode gefunden werden konnte, die Hydrolyse  
des Acetals und die Ringschlussreaktion einerseits und  
die Michael'sche Kondensation mit Malonester andererseits  
in einem Arbeitsgang gleichzeitig durchzuführen.

Die Anlagerung des Malonesters an  $\alpha\beta$ -unge-  
sättigte Ketone, Nitrile und Ester nach Michael (57)  
sollte an sich keine besonderen Schwierigkeiten bieten.  
Sie wurde schon sehr umfangreich in der präparativen  
Chemie angewandt. Diese Kondensation wird sowohl durch  
basische wie durch saure Katalysatoren bewirkt, wie  
Natriumalkoholat, Triphenylmethylnatrium, sekundäre



Amine, besonders Diäthylamin und Piperidin, Ausserdem durch Aluminiumchlorid und Borfluorid.

Voraussetzung für das Gelingen der Reaktion ist aber ein hoher Reinheitsgrad und vollkommene Wasserfreiheit der Reaktionspartner und das Fehlen anorganischer Säuren auch in Form ihrer Salze mit schwachen Basen. Diese Bedingungen konnten in keinem der vielen Versuche erfolgreich erfüllt werden, da die Verharzungsgeschwindigkeit des  $\beta$ -Piperideyl- $\gamma$ -methylketons immer bedeutend grösser war als die Geschwindigkeit der Malonesteranlagerung. Versuche zeigten jedoch, dass die Verharzungsgeschwindigkeit nicht so gross ist, dass nicht mit besonderen Hilfsmitteln eine Stabilisierung des monomeren Piperideylmethylketons möglich wäre +).

Bei den Versuchen, die Verseifung des Acetals E in Lösungsmitteln, wie Benzol, Alkohol usw. durchzuführen, welche auch die Michael'sche Kondensation durchzuführen gestatten, wurde das Acetal entweder nicht verseift oder es waren so grosse Mengen an wässriger Säure notwendig, dass die oben angegebenen Bedingungen für die Malonesteranlagerung nicht mehr gegeben waren.

Im ersten Falle wurde die freie Base E in benzolischer Lösung (53) mit Malonester und der für die Verseifung des Acetals berechneten Menge organischer Säure versetzt. Hierbei reagierte jedoch der Malonester mit der Ketogruppe des nicht hydrolysierten  $\beta$ -Oxobutyl- $\beta$ -diäthoxypropylamins nach dem Mechanismus der Knoevenagelschen Kondensation. Die sekundäre Base, die

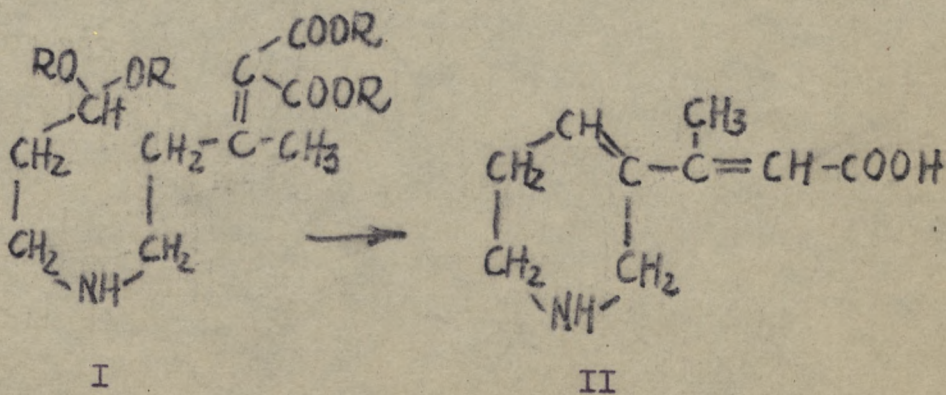
---

+ ) Die Versuche sind im Gange.

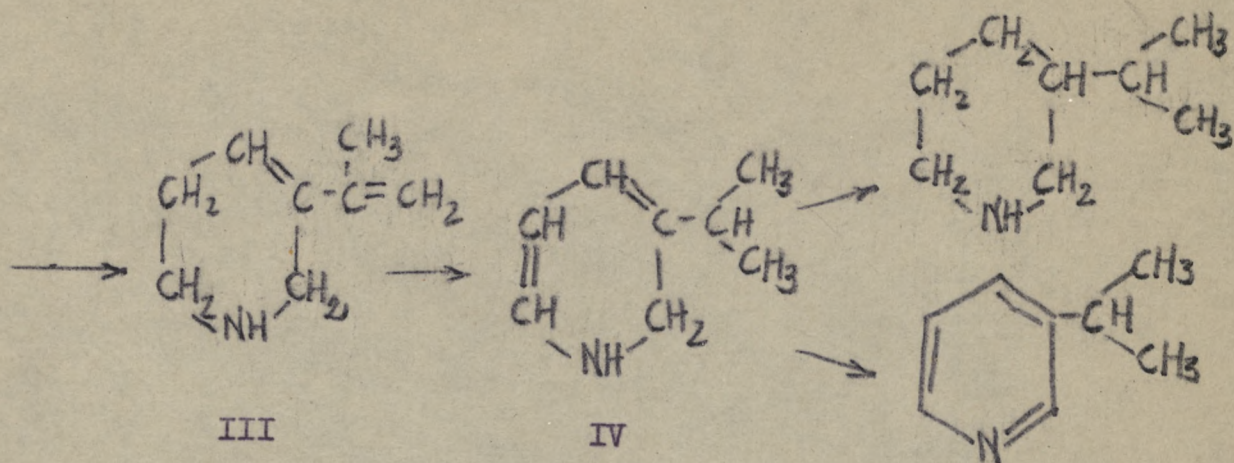


die Michael'sche Kondensation bewirken sollte (54), lieferte mit der Säure unter Salzbildung hierfür einen ausgezeichneten Katalysator. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes mit Salzsäure wurde das Hydrochlorid einer Base  $C_8H_{11}N$  (Fp. 215 Grad,  $C_8H_{11}N \cdot HgCl_2 \cdot HCl$ , Fp 119 Grad) isoliert.

Dieses Ergebnis lässt nur folgenden Reaktionsmechanismus zu. Durch Behandlung des primären Produktes (I) mit Säuren wird das Acetal und der Malonester verseift. Der freie Aldehyd reagiert unter Aufrichtung des Piperideinsystems mit der entsprechenden Methylengruppe und liefert nach der Decarboxylierung der Malonsäure eine  $\beta$ -Piperideyl)-crotonsäure (II). Diese spaltet unter der Einwirkung starker Salzsäure Kohlendioxyd ab, wobei das Zwischenprodukt (III) durch Wanderung des Systems der konjugierten Doppelbindungen in den Ring in ein Dihydropyridinsystem (IV) übergeht. Durch Disproportionierung (55) liefert das Dihydropyridinderivat die entsprechende Pyridinverbindung und ein hydriertes Produkt.







Der Konstitutionsbeweis für die Pyridinverbindung  $C_8H_{11}N$  wurde durch Oxydation mit Salpetersäure geführt; hierbei wurde als Abbauprodukt Nikotinsäure erhalten. Diese Tatsache berechtigt zur Annahme, dass es sich bei der Base um 3-Isopropylpyridin handelte. Eine ausführliche Untersuchung dieser interessanten Ergebnisse und vorallem die Isolierung der Zwischenprodukte steht noch aus. Die Entstehung des Isopropylpyridins ist aber gerade im Hinblick auf den erwarteten Ringschluss der Verbindung E wichtig, denn sie beweist, dass der Ringschluss tatsächlich in der gewünschten Richtung statt hat.

Da nach den bisherigen Methoden die Isolierung des monomeren  $\Delta^3$ -Piperideyl(3)methylketons misslang, wurde nunmehr versucht, diese Verbindung unmittelbar in Form eines stabileren Derivates zu gewinnen.

Bei der Identifizierung des  $\Delta^3$ -Oxobutyl- $\beta$ -diäthoxypropylamins (E) stellte sich heraus, dass diese Verbindung auf einfachem Wege als Oxim (F) zu gewinnen war. Da dieses Oxim eine sehr stabile

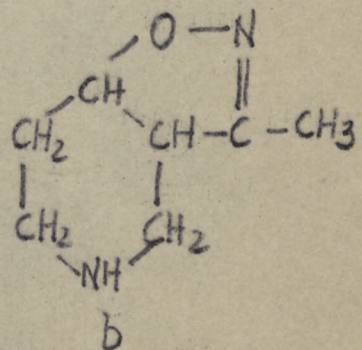
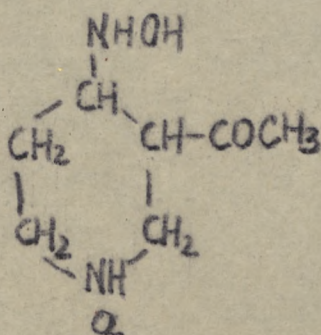




Verbindung ist und da es sowohl als Hydrochlorid als auch als freie Base sehr gut gereinigt werden kann, eignete es sich besonders zur modellmässigen Untersuchung der Vorgänge, die sich bei der Hydrolyse des Acetals und beim Ringschluss abspielen. Ein präparativer Wert für die Weiterarbeit konnte dieser Verbindung allerdings nicht zukommen, da nach den Arbeiten von Vorländer (56) ungesättigte Ketoxime für die Michaelische Kondensation nicht geeignet sind.

Wird das Oxim (F) mit Säuren behandelt, so erfolgt auch in der Kälte schon sofort eine Regeneration der Ketogruppe unter Rückbildung des freien Hydroxylamin-Hydrochlorids. Diese Tatsache beweist den gewünschten Ringschluss zum Piperidineinsystem, da nur die  $\alpha/\beta$  ungesättigten Ketoxime, wie es das ringgeschlossene Oxim eines sein würde, sind derart unbeständig (58).

Das Auftreten eines Acetopiperidin(4)-hydroxylamins oder eines Isoxazolringes b, wie sie bei der Behandlung von  $\alpha/\beta$  ungesättigten Ketoximen mit Säuren beobachtet wurden, konnten hier nicht festgestellt werden.



Das ringgeschlossene Produkt, welches also

bereits Hydroxylamin abgespalten hatte, fiel besonders bei schwachem Erwärmen alsbald einer Verharzung anheim, es liess sich dann nicht mehr kristallin gewinnen und reinigen. In Lösung ist jedoch das Kondensationsprodukt längere Zeit beständig und beginnt sich in der Kälte erst nach mehreren Tagen unter Dunkelung der Lösung zu verharzen. Dieses Verhalten und die Analyseergebnisse der gebildeten Harze, die der Formel des Ringes  $C_7H_{11}NO$  entsprachen, stimmten vollkommen mit dem aus dem freien Amin gewonnenen  $\beta$  Piperideyl(3)methylketon überein (siehe Seite 25).

Danach steht fest, dass auch bei der Behandlung des Oxims mit Säuren das unbeständige Piperideylmethylketon (J) gebildet wird. Bei der Benzoylierung des säurebehandelten Produktes in alkalischer Lösung wurde neben dem Hauptprodukt, dessen Identität mit dem verharzten Säure-Kondensationsprodukt des N-Benzoylpiperideyl(3)methylketons durch Analyse und andere Eigenschaften, wie Löslichkeit, Verharzungstendenz usw., ausserdem durch Verseifung mit Alkalien und Isolierung der bei allen Ringschlussreaktionen beobachteten harzigen Polymerisationsprodukte des Piperideylmethylketons festgestellt wurde, noch eine geringere Menge eines unbekanntes Produktes festgestellt, das sich durch Schwerlöslichkeit in Benzol auszeichnete. Die Analyse dieser Verbindung, die bei 159 Grad scharf schmilzt, ergab eine Zusammensetzung von  $C_{14}H_{11}O_3N$ . Bei der Verseifung mit Salzsäure liefert diese Verbindung



Benzoessäure, Ammoniumchlorid und eine stickstofffreie, halb feste Verbindung, die sich jedoch sehr bald verändert. Die Verbindung  $C_{14}H_{11}O_3N$  wurde auch bei der Verseifung des Reaktionsproduktes aus der benzoilierten Verbindung E, des N-Benzoyl-3-Oxobutyl-3,3'-diäthoxypropylamins, mit Hydroxylamin erhalten.

Da es grösste Schwierigkeiten bereitete, das sehr stark ungesättigte Spaltungsprodukt, bei dem kein Stickstoff gefunden werden konnte, rein zu isolieren und da andererseits die Verbindung  $C_{14}H_{11}O_3N$  mit Säuren nur sehr schwer Salze bildet, kann über die Natur dieser neuen Verbindung noch nichts Bestimmtes ausgesagt werden.

Nachdem somit nachgewiesen war, dass die Synthese auch über das Oxim auf dem beabsichtigten Wege nicht weiterzuführen war, lag es nahe, noch das Phenylhydrazon des 3-Oxobutyl-3,3'-diäthoxypropylamins (G) darzustellen und es zu untersuchen.

Soweit bis heute bekannt ist, sind Phenylhydrazone von  $\alpha$ -ungesättigten Ketonen bedeutend beständiger als die entsprechenden Oxime (59), wenn sie sich auch mehr oder weniger leicht in Pyrazoline umlagern. Gerade diese Tatsache setzt eine sehr reaktionsfähige Doppelbindung in der benachbarten  $\alpha$ -Stellung voraus; es lag daher nahe, die Michael'sche Kondensation auch mit  $\alpha$ -ungesättigten Phenylhydrazonen durchzuführen.

Die Darstellung des Phenylhydrazons des 3-Oxobutyl-3,3'-diäthoxypropylamins (G) bereitete anfangs Schwierigkeiten. Nachdem die Hydrazonbildung auf dem

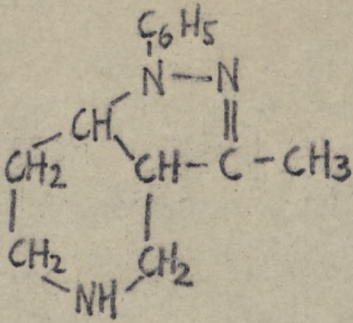


Umwege über das leicht zugängliche Oxim (60) misslang und nachdem andererseits die üblichen Darstellungsmethoden wegen der Anwesenheit der Acetalgruppe nicht in Frage kamen, wurde zunächst auch bei der Darstellung dieser Verbindung der analoge Weg eingeschlagen, wie bei der Gewinnung des Oxim, nämlich der Umsatz des Acetals E mit Phenylhydrazin-Hydrochlorid. Dabei trat jedoch keine Reaktion ein, da die Mineralsäure auch im gebundenen Zustand die Hydrazonbildung weitgehend verzögert oder - wahrscheinlicher - völlig verhindert.

Beim direkten Umsatz aber von Phenylhydrazin-Base mit dem Acetal E konnte das Phenylhydrazon G als kristallisiertes Hydrochlorid gewonnen werden. Die Kristallisation des freien Phenylhydrazons gelang nicht; es erwies sich überdies als recht zersetzlich (Dunkelung beim Stehen).

Die Versuche, mit dem erhaltenen Phenylhydrazon den Weg dieser Synthese fortzuführen, schlugen fehl. Bei der Behandlung mit Säuren spaltet sich sofort nach dem Ringschluss das Phenylhydrazin unter Wiederaufrichtung der Ketogruppe fast quantitativ ab. Es konnte nach der Reinigung durch Wägung bestimmt werden. Das Ergebnis der Säurebehandlung war dasselbe wie beim Oxim. Dieser Befund wirkt gerade deshalb überraschend, weil die Phenylhydrazinabspaltung entgegen den bisherigen Erfahrungen bei  $\alpha$ -ungesättigten Ketonen schon in der Kälte und unter sehr milden Bedingungen eintritt. Die erwartete Bildung eines interessanten Pyrazolin-





derivates, des 1-Phenyl-3methyl-45-(~~34~~-piperidyl)pyrazolins (Formel nebenstehend) trat nicht oder höchstens in ganz geringen Mengen ein, jedenfalls war ein solches Derivat nicht zu isolieren.

Sowohl für den Ringschluss aus dem Oxim (siehe Seite 32) wie hier für den Ringschluss aus dem Phenylhydrazon gilt das schon auf Seite 25 für den Ringschluss der freien Base Gesagte : Das entstandene Piperideylmethylketon (J) verharzt zwar, aber die Geschwindigkeit der Verharzung ist derart, dass an eine völlige Verhinderung der Verharzung durch Stabilisatoren ( wie Hydrochinon ) gedacht werden kann. Besonders bei den Produkten aus sehr reinem Oxim F und Phenylhydrazon G tritt die Verharzung der Hydrochloride in Lösungsmitteln schon ohne Katalysator bedeutend langsamer ein.

#### Zusammenfassung und Schlussfolgerung.

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass das  $\Delta^3$ -Piperideyl(3)methylketon zwar einfach synthetisiert werden kann, dass es aber stark zur Verharzung neigt. Es ist in freiem Zustand wahrscheinlich überhaupt nicht, in Lösungen als Hydrochlorid nur kurze Zeit monomer beständig. Es konnte nur in der polymeren Form gefasst werden.

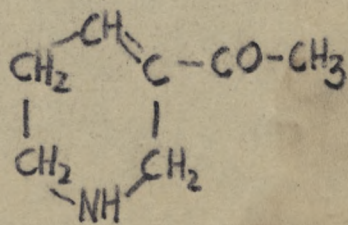
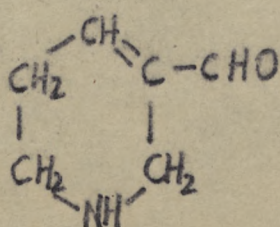
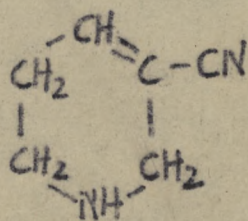
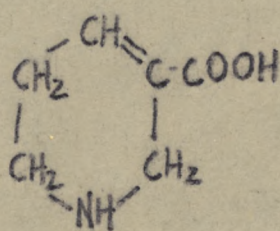




Wenn auch die bisherigen Versuche, das Piperideylmethylketon (J) zu stabilisieren ohne Erfolg waren, so besteht noch begründete Aussicht, es wenigstens in Lösung mit geeigneten Stabilisatoren so lange monomer zu halten, bis der nächste Schritt, d.h. die Malonesteranlagerung durchgeführt werden kann.

Darüber hinaus wurden bei dieser Arbeit Erfahrungen gesammelt, die neue einfache Wege zur Synthese  $\beta$ substituierter Piperideinderivate eröffnen. Es wird daher notwendig sein, an Stelle des Methylvinylketons andere analoge Verbindungen für denselben Aufbauweg zu verwenden, um beständigere Zwischenprodukte zu erhalten und so die Synthese auch auf anderen Wegen ausführen zu können.

Mit der Synthese des  $\beta$ -Piperideyl(3)methylketons wurde aber auch die Kenntnis der Reihe  $\beta$ substituierter  $\Delta^3$  Tetrahydropyridine vervollständigt, die nun ein Urteil über diese Körperklasse gestattet.





Die  $\Delta\beta$  Piperidein(3)carbonsäure kommt als Arecaalkaloid Guvacin vor und wurde auch synthetisch dargestellt (61). Sie zeichnet sich durch grosse Beständigkeit aus. Das entsprechende Nitril, das bei der Synthese der Cincholoiponsäure gewonnen wurde, ist ebenfalls noch recht beständig und lässt sich ohne weiteres im Vakuum destillieren. Weniger beständig ist der Piperidein(3)aldehyd, der als freie Base nur polymer vorkommt, aber in Form seiner Salze oder N-Acylverbindungen unbegrenzt in der monomeren Form beständig ist. Das Piperideyl(3)methylketon, das in dieser Arbeit behandelt wurde, zeichnet sich durch sehr grosse Unbeständigkeit aus. Es lässt sich auch in Form der Salze nur in polymerer Form gewinnen.

Die Unterschiede im Verhalten dieser vier  $\beta$ substituierten  $\beta$ -Piperideine finden auch in einer entsprechenden Reihe aus der aliphatischen Chemie ihre Analogie. So ist z.B. die Beständigkeit der Acrylsäure sehr ausgeprägt; die Beständigkeit nimmt über das Acrylnitril, das Acrolein zum Methylvinylketon ab und die Verharzungstendenz zu. Diese letzte Verbindung ist nur noch in Gegenwart eines geeigneten Stabilisators in monomerer Form haltbar.

Daraus kann geschlossen werden, dass der teilweise hydrierte Pyridinkern das Verhalten dieser Verbindungsreihe zwar beeinflusst, denn er wirkt durch seine Basizität als Polymerisationskatalysator, dass aber die gleichen Erscheinungen der Verharzungstendenz



auch bei ungesättigten Verbindungen einer aliphatischen Reihe mit sehr grosser Aehnlichkeit wiedergefunden werden können.



## Experimenteller Teil

### β-Chlorpropionacetal

Zwei Volumteile absoluten Alkohols werden unter Eiskühlung mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und dann unter Rühren der gekühlten Flüssigkeit tropfenweise mit einem Volumen käuflichen Acroleins versetzt. Die Reaktionsmasse bleibt hell und trennt sich innerhalb kurzer Zeit in eine schwere, ölige Schicht und eine darauf schwimmende Flüssigkeit, aus der sich durch weiteres Einleiten von Chlorwasserstoff noch grössere Mengen Oel abscheiden. Man lässt die Flüssigkeit am besten über Nacht bei tiefer Temperatur stehen und scheidet dann das Rohprodukt ab. Dieses wird zur Entfernung der Salzsäure mit trockenem, gepulvertem Calciumcarbonat bis zur neutralen Reaktion auf Lackmus geschüttelt, dann vom Alkohol durch Waschen mit Wasser befreit und mit frisch geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet. Es ist darauf zu achten, dass vor Zugabe von Wasser genau neutralisiert wurde, da geringe Mengen von Säure das gebildete Acetal schon merklich verseifen.

Das getrocknete Rohprodukt wird im Vakuum destilliert. Das Destillat ist farblos und neutral. Wird ein stechender Geruch festgestellt, so rührt er vom freien Aldehyd her, der sich bei Anwesenheit von Spuren von Säuren gebildet hat.

Kp. 64 Grad bei 10 mm , Kp. 70 Grad bei 18 mm





Ausbeute : fast quantitativ.

### β Aminopropionacetal

Ein Liter bei 0 Grad mit Ammoniak gesättigten absoluten Alkohols wird mit 100 ccm β Chlorpropionacetal versetzt und in einem eisernen Autoklaven mit Oelbad, der durch eine Druckschlange mit einer Ammoniakbombe verbunden ist, gefüllt! Nach Verschliessen des Autoklaven lässt man unter öfterem Umschütteln so lange Ammoniak einströmen, bis der Druck konstant bei 4 bis 5 atm. bleibt, schliesst die Ventile und erhitzt dann 10 Stunden das Oelbad auf 112 bis 115 Grad (Badtemperatur). Nach Beendigung des Erhitzens filtriert man vom ausgeschiedenen Ammoniumchlorid ab, lässt die Lösung zur Vervollständigung der Salzausscheidung noch mehrere Stunden an einem warmen Orte stehen und destilliert den Alkohol unter Zugabe von ca 50 g feingepulvertem Natriumcarbonat ab. Der Destillationsrückstand wird von den anorganischen Salzen getrennt, mit Aether verdünnt. Die ätherische Lösung wird mit einer kleinen Menge konz. Kaliumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Kaliumcarbonat wird der Aether abdestilliert und der Rückstand im Vakuum einer Rohfraktionierung unterworfen. Das Destillat zwischen 64 und 160 Grad bei 12 bis 15 mm Druck wird nochmals fraktioniert und liefert in der Hauptmenge reines β Aminopropionacetal, eine kleine Zwischenfraktion und reines Aminodipropionacetal.

Die primäre Base ist farblos und zeigt bei



vollkommener Abwesenheit von Säuren auch bei sehr langem Stehen keinerlei Zersetzung oder Veränderung.  
Kp. 71 Grad bei 10 mm , Kp. 77 Grad bei 15 mm

Die sekundäre Base ist ein farbloses Oel, zeigt eine bläulich-violette Fluoreszenz und färbt sich mit der Zeit schwach gelblich. Das Auftreten einer gelben oder roten Färbung wird durch nicht zerstörte Salzsäure hervorgerufen und kann durch Wiederholung der Alkalibehandlung beseitigt werden.

Kp. 155 Grad bei 10 mm

Kp. 158 Grad bei 15 mm

Ausbeute: 250 g Acrolein liefern über das Chlorpropionacetal

450 g primäre Base, d.i. ca. 70% d.Th.

25 g sekund. Base, d.i. ca. 20% d.Th.

Die Ausbeuten an sekundärer Base konnten auch bei Aenderung der Arbeitsbedingung nicht mehr wesentlich zugunsten der primären vermindert werden.

Ausbeuten bei veränderten Arbeitsbedingungen:

( Abhängigkeit vom Ammoniakdruck)

| Ueberdruck:<br>NH <sub>3</sub> | Ausbeute an       |            |
|--------------------------------|-------------------|------------|
|                                | primärer<br>Base: | sekundärer |
| 5 atm                          | 70 %              | 20 %       |
| 8 atm                          | 72 %              | 15 %       |
| 11 atm.                        | 72 %              | 15 %       |

3-Oxobutyl-3'3'-diäthoxypropylamin

Ein Mol reinstes Aminopropionacetal wurde mit der



doppelten Menge Aether verdünnt und in der Kältemischung und unter gutem Rühren tropfenweise mit einem Mol frisch destillierten Methylvinylketon versetzt. Die Lösung bleibt anfangs farblos, färbt sich jedoch bei vorschreitender Reaktion schwach bis kräftig gelb. Der Geruch nach Methylvinylketon verschwindet schon nach kurzer Zeit völlig. Nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur und wiederholtem Umschütteln destilliert man den Aether ab und unterwirft das gelbe Oel einer Fraktionierung im Vakuum. Nach einem sehr kurzen Vorlauf geht das 3-Oxobutyl- $\beta$ -diäthoxypropylamin bei 15 mm Druck ziemlich konstant bei 104 bis 105 Grad über. Es ist ein hellgelbes Oel mit angenehm aminigem Geruch, das sich bei längerem Stehen unter Braunfärbung zersetzt. Bei der Destillation ist vorallem darauf zu achten, dass das Bad nicht überhitzt wird, denn sonst <sup>beginnt</sup> sich das Oel unter Schäumen zu zersetzen, indem es teils durch Spaltung in die Ausgangsverbindungen, das Aminopropionacetal und Methylvinylketon übergeht, zum grössten Teil aber unter Alkoholabspaltung dunkelbraune, nach Pyridinderivaten riechende Harze bildet. Die Ausbeuten an reiner Verbindung sind infolge der leichten Zersetzlichkeit bei höheren Temperaturen nicht bedeutend, im Wasserstrahlvakuum ungefähr 40 % d. Th., im Hochvakuum, wo es zwischen 70 und 74 Grad übergeht, im besten Falle 60 % d. Th. Die Isolierung und Reinigung des 3-Oxobutyl- $\beta$ -diäthoxypropylamins erfolgt daher am zweckmässigsten über das nachstehend beschriebene Oxim-Hydrochlorid.



Analyse:

4,429 mg Subst. 4,25 mg H<sub>2</sub>O , 9,86 mg CO<sub>2</sub>  
5,153 mg Subst. 0,285 ccm N<sub>2</sub> ( 21°, 759 mm Hg)

gef. C= 60,75 % , H= 10,74 % , N= 6,39 %

ber. C= 60,83 , H= 10,59 , N= 6,45 %

3-Oximinobutyl-3'3'-diäthoxypropylamin-Hydrochlorid

50 g rohes ( undestilliertes ) 3-Oxobutyl-3'3'-diäthoxypropylamin werden in 400 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 16 g reinem kristallinem Hydroxylamin-Hydrochlorid versetzt. Die Reaktionsmasse wird unter kräftigem Rühren 5 bis 6 Stunden zum schwachen Sieden erhitzt. Das Hydroxylamin-Hydrochlorid löst sich sehr bald auf und reagiert unter starker Aufhellung der Farbe mit dem Keton. Nach Beendigung des Erhitzens wird der Alkohol bis auf einen kleinen Teil, der im Rückstand verbleiben soll, abdestilliert, das schwach gelbe Oel noch warm mit Essigester verdünnt und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Der grösste Teil des Oxims scheidet sich bald in seidenweichen Nadeln ab, die abgenutscht und mit etwas Aether gewaschen werden. Durch Einengen der Mutterlauge gewinnt man den Rest des Oxims. Die Kristallmasse wird aus Essigester und wenig abs. Alkohol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 116 Grad

Analyse:

8,281 mg Subst. 6,97 mg H<sub>2</sub>O , 14,91 mg CO<sub>2</sub>  
3,878 mg Subst. 0,350 ccm N<sub>2</sub> ( 20°, 755 mm Hg)

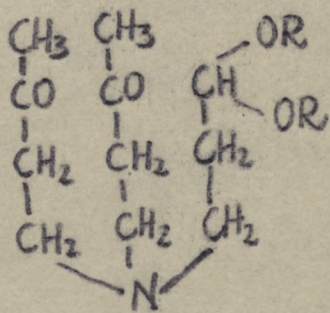
gef. C= 49,14 % , H= 9,42 % , N= 10,44 % , Cl'= 13,25%

ber. C= 49,16 , H= 9,31 , N= 10,43 , Cl'= 13,22





Ausbeute: 80 % d.Th. berechnet auf Aminopropionacetal.  
Die Ausbeuten hängen besonders von der richtigen Arbeitsweise bei der Darstellung des 3-Oxobutyl-3,3'-diäthoxypropylamins ab. Durch Verdünnung mit Aether, gutes Rühren und Kühlen wird die Bildung von tertiären Basen (siehe nebenstehende Formel) und die Polymerisationsreaktionen so weit zurückgedrängt, dass schon das hier verwandte Rohprodukt einen grossen Reinheitsgrad aufweist.



3-Oximino-butyl-3,3'-diäthoxypropylamin

Eine konzentrierte wässrige Lösung des 3-Oximino-butyl-3,3'-diäthoxypropylamin-Hydrochlorid wird mit der berechneten Menge einer konz. Kaliumcarbonatlösung versetzt. Die freie Base scheidet sich sofort ab, wird jedoch, um Verluste zu vermeiden, nicht abgenutscht, sondern zweimal ausgeäthert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Natriumsulfat wird der Aether langsam verdampft. Die gewünschte Verbindung scheidet sich in schönen Kristallen ab und wird aus Wasser oder besser aus Ligroin umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 77 Grad

Analyse

6,804 mg Subst.      6,32 mg H<sub>2</sub>O , 14,18 mg CO<sub>2</sub>,  
6,047 mg Subst.      0,642 ccm N<sub>2</sub> ( 21°, 746 mm Hg)  
gef. C= 56,87 %, H= 10,39 %, N= 12,10 % ,  
ber. C= 56,90 , H= 10,34 , N= 12,07 %

Asubstanz: 80 g d. Th. berechnet auf Aminopropylamin.

Die Asubstanz hängen besonders von der richtigen

Arbeitsweise bei der Darstellung des 3-Oxybutyl-3'-di-

äthoxypropylamins ab. Durch Verbin-

nung mit Äther, guter Röhren und

Kühlen wird die Bildung von

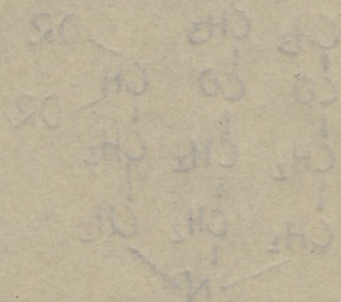
tertiären Basen (siehe nebenstehende

Formel) und die Polymerisation

reaktionen so weit zurückgeführt,

daß schon das hier verwandte Roh-

produkt einen großen Reineisgrad aufweist.



3-Oxybutyl-3'-diäthoxypropylamin

Eine konzentrierte wässrige Lösung des 3-Oxybutyl-

3'-diäthoxypropylamin-Hydrochlorid wird mit dem

berechneten Menge einer konz. Kaliumcarbonatlösung ver-

setzt. Die freie Base scheidet sich sofort ab, wird jedoch

an Verluste zu vermeiden, nicht abgutsamt, sondern zwei-

mal ausgeäthert. Nach dem Trocknen der ätherischen

Lösung mit Natriumsulfat wird der Äther langsam ver-

dampft. Die gewünschte Verbindung scheidet sich in

schönen Kristallen ab und wird aus Wasser oder besser

aus Ligroin umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 77 Grad

Analyse

|                 |   |                          |           |
|-----------------|---|--------------------------|-----------|
| ber.            | C = 58,90   | H = 10,30                | N = 12,07 |
| gef.            | C = 58,87   | H = 10,33                | N = 12,10 |
| 0,047 mg Subst. | 0,042 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (21°, 748 mm Hg) |                          |           |
| 0,204 mg Subst. | 0,32 mg H <sub>2</sub> O                              | 14,18 mg CO <sub>2</sub> |           |

Löslichkeit: in Wasser und Ligroin wenig, sonst in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

Phenylhydrazon des 3-Oxobutyl-3'-diäthoxypropyl-  
amin-Hydrochlorids

50 g rohes 3-Oxobutyl-3'-diäthoxypropylamin werden mit 25 g reinem Phenylhydrazin versetzt und mit 400 ccm absolutem Alkohol und ca 0,5 bis 1 g Eisessig verdünnt. Darauf erhitzt man - anfangs unter Rühren - über 24 Stunden zum Sieden. Die Phenylhydrazonbildung erfolgt nach Einsetzen der Reaktion sehr schnell, ist jedoch bisweilen einer Verzögerung von vielen Stunden unterworfen. Die Bedingungen für den raschen Eintritt und damit schnellen Ablauf der Reaktion konnten nicht ermittelt werden, dürften jedoch in erster Linie von der Art des Rohproduktes abhängen, da die Zeiten bis zum Einsetzen der Reaktion bei gleichen Ausgangsstoffen immer ungefähr gleich gross waren.

Nach Abschluss des Erhitzens wird der Alkohol zuerst bei gewöhnlichem Druck und schliesslich im Vakuum bei 50 bis 30 mm vorsichtig abdestilliert, der Rückstand nochmals mit ungefähr 200 ccm absolutem Alkohol versetzt, umgerührt und nochmals abdestilliert, um das Reaktionswasser möglichst weitgehend zu entfernen. Da die Phenylhydrazon-Base aus dem Reaktionsprodukt (aus dem Reaktionsprodukt) nicht auskristallisiert, wird der Rückstand mit Essigester und Ligroin verdünnt, gut abgekühlt und bis zur vollständigen Salzbildung der Base mit gut



getrocknetem Chlorwasserstoff gesättigt. Diese Operation erfordert allerdings einige Vorsicht, da schon geringe Feuchtigkeitsmengen und vorallem die Unvollständigkeit der Phenylhydrazonbildung die Isolierung der Verbindung infolge Verharzung und Salzbildung des unverbrauchten 3-Oxobutyl-3'-diäthoxypropylamins vereiteln.

Bei richtiger Behandlung kristallisiert das Phenylhydrazon - am besten im Eisschrank - sehr schnell und vollständig aus. Die abfiltrierte Kristallmasse liefert bei der Umkristallisation aus Essigester rein weisse, seidenweiche Nadeln, die sich besonders an der Luft sehr schnell unter Zersetzung bräunen, sich jedoch durch Umkristallisation aus Essigester wieder rein weiss gewinnen lassen.

Schmelzpunkt: 128 Grad unter Zersetzung nach vorheriger Sinterung ab 126 Grad.

#### Analyse

|                 |   |                             |
|-----------------|---|-----------------------------|
| 8,256 mg Subst. | 6,51 mg H <sub>2</sub> O,                 | 17,197 mg CO <sub>2</sub> , |
| 5,380 mg Subst. | 0,587 ccm N <sub>2</sub> ( 22°, 740 mmHg) |                             |
| 42,22 mg Subst. | 20,20 mg AgCl                             |                             |

gef. C= 59,40 %, H= 8,82 %, N= 12,29 %, Cl'= 10,36 %

ber. C= 59,39 , H= 8,73 , N= 12,23 Cl!= 10,33 %

Ausbeute: 70 % d.Th., berechnet auf Aminopropionacetal.

Löslichkeit: leicht löslich in Wasser, Alkohol, wenig löslich in Essigester, nicht löslich in Aether, Benzol und Kohlenwasserstoffen.



Δ3-Piperideyl-(3)-methyketon

In einem weiten Destillationskolben mit kurzem Hals, der mit 14 ccm konzentrierter, mit Kältemischung abgekühlter Salzsäure beschickt ist, werden langsam 25 g reines 3-Oxobutyl-3<sup>1</sup>-diäthoxypropylamin eingetropft. Die Reaktionsmasse färbt sich dunkler und wird beim wiederholten Umschütteln dickflüssiger. Nach längerem Stehen bei tiefer Temperatur wird die zähe Masse sorgfältig im guten Vakuum unter gelindem Erwärmen zu dicker Konsistenz eingedampft und möglichst weitgehend vom Wasser befreit. Der bei dieser Operation stark verharzte braune Rückstand wird möglichst vollkommen in absolutem Alkohol gelöst, das Hydrochlorid und die überschüssige Salzsäure mit Natriumcarbonat zerstört und die gesuchte Verbindung aus der alkoholischen Lösung mit Aether fraktioniert ausgefällt. Dabei scheidet sich zuerst neben Spuren von Kochsalz ein braunes Produkt aus, das beim Auftreten einer helleren (gelben) Farbe von der Lösung abgeschieden wird. Die nun folgende Fällung des hellen Produktes wird vervollständigt und der Niederschlag vom Alkohol-Aethergemisch getrennt und abgepresst. Das Produkt färbt sich an der Luft braun und ist sehr hygroskopisch, Es wird im Vakuumexsikator vollkommen getrocknet und liefert ein mehr oder weniger braunes, nun nicht mehr hygroskopisches Pulver.

Diese polymere Form des Δ3-Piperideyl(3)methylketons beginnt sich je nach dem Polymerisationsgrad





zwischen 90 und 140 Grad zu zersetzen. Auch die Löslichkeit der einzelnen Produkte in Wasser, Alkohol und Chloroform waren sehr verschieden und nahm mit fortschreitender Verharzung sehr schnell ab. Die Umkristallisation und damit eine gute Reinigung des Präparates war nicht möglich, da es aus Lösungen nur ausgefällt werden konnte.

Analyse:

35,32 mg Subst. 86,51 mg CO<sub>2</sub> , 28,32 mg H<sub>2</sub>O  
28,55 mg Subst. 2,93 ccm N<sub>2</sub> ( 22°, 757 mm Hg)

gef. C= 66,80 %, H= 8,91 %, N= 11,53 %

ber. C= 67,20 , H= 8,80 , N= 11,20 %

Arbeitsgang B

10 g 3-Oxobutyl-3<sup>1</sup>-diäthoxypropylamin werden in einer wässrigen Lösung von 7 g Weinsäure (oder die entsprechende Menge Essigsäure) gelöst und längere Zeit kräftig gerührt. Nach dem Abdestillieren des Wassers im Vakuum wird nach dem Arbeitsgang A verfahren.

Analyse des 3 mal umgefällten Produktes:

41,12 mg Subst. 99,07 mg CO<sub>2</sub> , 31,85 mg H<sub>2</sub>O  
31,86 mg Subst. 3,17 ccm N<sub>2</sub> ( 21°, 717 mm Hg)

gef. C= 65,71 % , H= 8,61 % , N= 10,59 %

Das bei der fraktionierten Fällung aus Alkohol mit Aether ausfallende helle Produkt wird nach dem Abpressen sofort mit absolutem Pyridin extrahiert und das Pyridin im Vakuum abdestilliert.

Analyse des Rückstandes:

25,05 mg Subst. 60,78 mg CO<sub>2</sub> , 20,22 mg H<sub>2</sub>O



32,02 mg Subst. 3,16 ccm  $N_2$  (23°, 740 mm Hg)  
gef. C= 66,16 %, H= 8,97 %, N= 10,77 %

Arbeitsgang C

10 g 3-Oximinobutyl-3,3'-diätoxypropylamin-Hydrochlorid werden mit sehr wenig verdünnter Salzsäure versetzt und kurze Zeit auf 35 Grad erwärmt. Die Lösung bleibt sehr lange farblos, erst beim stärkeren Erwärmen setzt die Verharzung des gebildeten Piperideylmethylketon-Hydrochlorids unter Dunkelung ein. Da das Hydrochlorid nicht isoliert werden konnte, wurde auch in diesem Fall die freie Base nach dem Arbeitsgang A isoliert.

Analyse:

20,41 mg Subst. ( 43,31 mg  $CO_2$  ) , 17,46 mg  $H_2O$ .  
27,41 mg Subst. 2,60 ccm  $N_2$  ( 23° , 755 mm )  
gef. C= (57,88) % , H= 9,51 % , N= 10,58 %





Literaturübersicht

- 1.) Uebersicht: P. Rabe, W. Huntenburg, A. Schultze,  
G. Volger, W. Hochstetter, Ber. d. Dtsch. chem. Ges.  
64, 2487 (1931)
- 2.) Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 37, Beiheft 4 (1933)
- 3.) Giemsa, Halberkann, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.  
21, 33 (1917)
- 4a) Morgenroth, Halberstätter, Kli. Wo 1911, 1558
- 4b) Lapp, Bull. Soc. chim. France (5) 2, 1407 (1935)  
A. M. Berkenheim, Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. 6 (68)  
1039 (1936)
- 5) Nat. Wissenschaften 28, 750 (1940)
- 6) Nat. Wissenschaften 3, 44 (1941)
- 7.) Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 46, 1823  
vgl. Chemie und Medizin Bd. I 207
- 8.)  
Fourneau, Ann. Inst. Pasteur 46, 154 (1931)  
50, 731 (1933)
- 9.) Schulemann, Rivista di Malariologia XIV (1935)  
Suppl. I , 33
- 10.) J. chem. Soc. London 1931 , 1182
- 11.) Rabe, Kindler, Ber. d. Dtschn. chem. Ges. 52, 1842
- 12.) Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 64, 2492 (1931)
- 13.) Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 54, 3080 (1921)
- 14.) Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 45, 1808 (1912)
- 15.) Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 45, 1800
- 16.) Ber. d. Dtschn. chem. Ges. 72, 1432 (1939)
- 17.) Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 40, 4787, 4698



- 18.) P.Rabe, Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 55, 522
- 19.) P.Rabe, Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 55, 522  
Meisenheimer, Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 56, 1353,  
57, 1747, Prelog Ann. 535, 37
- 20.) Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 42, 672
- 21.) P.Rabe, Kindler, Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 52, 1842
- 22.) Literaturzusammenstellung: Bull.Soc.chim. France  
(Resu) (5) 7, 168 (1940)
- 23.) Rabe, Ann 492, 242, vgl.Solomon, J.chem.Soc.  
London 1938, 6
- 24.) Koenigs, Ann 347, 198
- 25.) Koenigs, Ann 347, 143
- 26.) P.Rabe, Ann. 382, 367
- 27.) Skraup, Monatsh.f.Chemie 23, 460
- 28.) Legér, Compt.rend.d.Acad.Sciences 166, 286  
Bull.Soc.chim.France (4) 23, 145
- 29.) Koenigs, Ann 347, 210  
Kaufmann, Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 46, 1830
- 30.) Koenigs, Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 27, 1504
- 31.) Koenigs, Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 27, 2292  
Skraup, Monatshefte f. Chem. 16, 173
- 32.) Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 34, 4336, 38, 3049
- 33.) Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 40, 648
- 34.) Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 40, 2013
- 35.) Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 49, 2302
- 36.) Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 51, 1363
- 37.) unveröffentl.Habilit.Arbeit, Breslau 1912
- 38.) Koenigs, Ann 347, 207, Skraup, Monatsh.f.Chem. 9, 785





- 39.) Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 40, 4698, 42,627  
40.) Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 54, 925  
41.) Helv.chim.Act. 2, 338 (1919)  
42.) Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 60, 1877  
43.) W.Huntenburg, Diss.Hamburg 1929  
44.) Ann.532,83, Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 72,1325  
45.) Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 55, 532 (1922)  
46.) Compt.rend.Acad.Sciences 142,217, 144,93  
Bull.Soc.chim.France (4) 3, 549, 658  
47.) Monatsh.f.Chemie 24, 775  
48.) Friedländer 10, 1011, 11,786  
49.) Götschmann, Ann. 197, 38  
50.) Knoevenagel, Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 37,4461  
51.) Ann.330, 190, 218  
52.) Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 38, 4162  
53.) Vorländer, Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 33, 3185  
54.) Knoevenagel, Ber.d.Dtsch.chem.Ges.27,2339  
55.) Mumm, Ann. 529,121  
56.) Ann. 294, 298,332, Ann. 345,206  
57.) Knoevenagel, Ann 281, 25  
Michael,Ross,J.Am.chem.Soc. 55,1632  
Hauser,Breslow,J.Am.chem.Soc. 62,1632  
58.) Harries, Gley,Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 31, 1808  
32,1330  
59.) Auwers,Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 41,4230,4111.  
54,1000,  
60.) Auwers,Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 26, 790  
Kolb, Ann 291, 288  
61.) Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 40, 4711



## Lebenslauf

Geboren wurde ich, R o l f

K a l l i s c h n i g g, am 16. September 1914 als Sohn des Wagnermeisters Peter Kallischnigg und dessen Ehefrau Gertraud geb. Luschnigg in Mageregg bei Klagenfurt.

Nach Besuch der Volksschule in Hörtendorf und Mieger und des Gymnasiums in Klagenfurt und Heiligenstadt (Eichsfeld) begann ich mit dem W.S. 1935 mein Studium der Chemie an der Technischen Hochschule Dresden. Mit dem S.S. 1937 setzte ich mein Studium an der Technischen Hochschule Danzig fort und bestand im April 1940 mein Diplom-Examen, nachdem ich in der Zeit vom 25. Juli 1939 bis 30. Januar 1940 bei der Wehrmacht gedient und am Polenfeldzug teilgenommen hatte. Seit dieser Zeit war ich als Assistent mit der Ausführung der vorliegenden Arbeit beschäftigt.





BIBLIOTEKA GŁÓWNA

III

38137

Politechniki Gdańskiej