

KAILAS B. PRASAD und SATISH C. SHAW

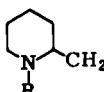
Synthese von Pyridin-Alkaloiden, I

Aus dem Department of Chemistry, Science College, Patna-5, Indien

(Eingegangen am 26. Februar 1965)

Eine neue, einfache Synthese von Coniin und Conhydrin, ausgehend von 2-Cyan-pyridin, wird beschrieben.

Die interessante physiologische Wirksamkeit des Coniins ist weitgehend bekannt. Die Benzoate der *N*-Alkyl-2-[β - oder γ -hydroxy-propyl]-piperidine (Ia und Ib) wirken lokal anästhetisch^{1, 2)}. Es erscheint wertvoll, die physiologischen Eigenschaften von Homologen des Coniins und anderer Schierlings-Alkaloide systematisch an synthetischen Präparaten zu studieren.



Ia: R = Alkyl, R' = OH, R'' = H

Ib: R = Alkyl, R' = H, R'' = OH

Obgleich seit A. LADENBURGS Synthese des *d.l*-Coniins³⁾ mehrere gute Synthesen sowohl für Coniin als auch für Conhydrin beschrieben wurden⁴⁻⁹⁾, bietet das kürzlich durch FEELY und BEAVERS¹⁰⁾ leicht zugängliche 2-Cyan-pyridin¹¹⁾ ein geeignetes Ausgangsmaterial für eine allgemeine neue Synthese der meisten dieser Alkaloide.

Die Grignard-Reaktion von 2-Cyan-pyridin mit Äthylmagnesiumbromid ergibt 2-Propionyl-pyridin in guter Ausbeute. Während die Clemmensen-Reduktion¹²⁾ dieses Ketons nur zum 2-[α -Hydroxy-propyl]-pyridin führt, liefert die nach G. LOCK¹³⁾ vereinfachte Wolff-Kishner-Reaktion glatt das erwartete 2-Propyl-pyridin, das dem Pikrat nach mit Conyrrin identisch ist. Seine katalytische Hydrierung mit Adams-Katalysator in Eisessig¹⁴⁾ führt zu *d.l*-Coniin.

F. GALINOVSKY und H. MULLEY⁷⁾ erhielten bei der Hydrierung des 2-Propionyl-pyridins mit Adams-Katalysator in verdünnter Salzsäure die Racemate des α - und β -Conhydrins und spalteten die α -Form in die Antipoden. Wir erhielten bei der Hydrierung in Eisessig nach HESS¹⁴⁾ ebenfalls das Gemisch aus α - und β -Form vom

- ¹⁾ W. H. HUNT und R. J. FOSBINDER, Anaesthesia 1, 305 [1940].
- ²⁾ C. W. TULLOCK und S. M. McELVAIN, J. Amer. chem. Soc. 61, 961 [1939].
- ³⁾ A. LADENBURG, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 3734 [1907].
- ⁴⁾ C. ENGLER und F. W. BAUER, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 2530 [1891].
- ⁵⁾ O. DIELS und K. ALDER, Liebigs Ann. Chem. 498, 1 [1932].
- ⁶⁾ W. H. URRY, O. O. JUVELAND und F. W. STACEY, J. Amer. chem. Soc. 74, 6155 [1952].
- ⁷⁾ F. GALINOVSKY und H. MULLEY, Mh. Chem. 79, 426 [1948].
- ⁸⁾ R. K. HILL, J. Amer. chem. Soc. 80, 1609 [1958].
- ⁹⁾ J. LE MEN, Bull. Soc. chim. France 1950, 599.
- ¹⁰⁾ W. E. FEELY und E. M. BEAVERS, J. Amer. chem. Soc. 81, 4004 [1959].
- ¹¹⁾ A. REISSELT, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 3415 [1905].
- ¹²⁾ A. I. VOGEL, Pract. Org. Chemistry, S. 194, Eds. Longmans, Green & Co., London 1954.
- ¹³⁾ G. LOCK, Mh. Chem. 85, 802 [1954].
- ¹⁴⁾ K. HESS, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 129 [1920].

Schmp. 89–90°. Fraktionierte Kristallisation aus Äther lieferte das α -Racemat vom Schmp. 98–100°. Die Destillation der Mutterlaugen ergab die β -Form vom Schmp. 87–88°, für die GALINOVSKY und MULLEY einen Schmp. von 70° angaben. Versuche zur Antipodentrennung verliefen hier jedoch erfolglos. Eine geringe, nicht erstarrende Fraktion bei der Destillation konnte nicht identifiziert werden.

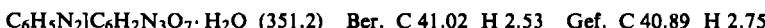
Die UV-Spektren von Piperidin, α - und β -Conhydrin in Äthanol sind um 210 m μ ähnlich, das von α -Conhydrin ist weniger intensiv und besitzt keine langwellige Bande oberhalb von 250 m μ .

Herrn Dr. A. B. LAL und Herrn M. Q. DOJA sei an dieser Stelle für wertvolle Vorschläge, der PATNA-UNIVERSITÄT, Bihar, für die finanzielle Unterstützung zur Fortführung der Arbeit gedankt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Absorptionsmessungen wurden mit einem Hilger „Uvispec“ Spektrometer an Äthanollösungen ausgeführt. Die Trocknung der analysenreinen Substanzen erfolgte im Vakuumexsikkator bei Raumtemperatur. Die Schmpp. wurden in offenen Kapillarröhrchen ermittelt und sind unkorrigiert.

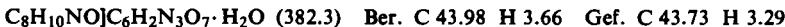
2-Cyan-pyridin wurde nach W. E. FEELY und E. M. BEAVERS¹⁰⁾ erhalten. *Pikrat*: Aus Äthanol feine, gelbe Nadeln, Schmp. 185–187° (Zers.).



2-Propionyl-pyridin: Eine gut im Eisbad gekühlte Grignard-Lösung, erhalten aus 0.6 g Magnesiumspänen und 2.4 g Äthylbromid in 35 ccm Äther, wurde im Laufe von 10 Min. unter Rühren tropfenweise mit 2.2 g *2-Cyan-pyridin* in 35 ccm trockenem Äther versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Std. unter Rückfluß gekocht, in einem Eisbad abgekühlt und anschließend durch tropfenweise Zugabe von 5 ccm kaltem Wasser sowie 60 ccm 5 n H₂SO₄ zersetzt. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und 2 mal mit je 30 ccm 2 n H₂SO₄ ausgeschüttelt. Die vereinigten sauren Auszüge wurden 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, in einem Eisbad abgekühlt, mit gesätt. Kaliumcarbonatlösung deutlich alkalisch gemacht und anschließend mit Chloroform extrahiert. Destillation der mit K₂CO₃ getrockneten Chloroformlösung lieferte *2-Propionyl-pyridin* als strohgelbe Flüssigkeit vom Sdp. 206–207° (Lit.⁴⁾: 205°). Ausb. 2.1 g.



Pikrat: Aus Äthanol feine, gelbe Rhomben, Schmp. 187–189°.

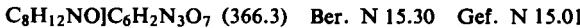


2-Propyl-pyridin

1.00 g des oben erhaltenen *2-Propionyl-pyridins* in 16 ccm 6 n HCl lieferte bei der Clemmensen-Reduktion¹²⁾ mit 6 g amalgamierter Zinkwolle anstelle des gewünschten *2-Propyl-pyridins* 0.85 g *2-(α -Hydroxy-propyl)-pyridin*, Sdp. 213–218° (Lit.⁴⁾: 213–218°).

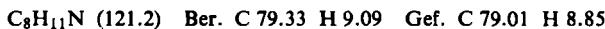


Das *Pikrat* kristallisierte aus verd. Äthanol in kurzen Nadeln vom Schmp. 275° (Zers.).



2.00 g *2-Propionyl-pyridin* wurden mit 4 g Hydrizinhydrat 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Das kalte Reaktionsprodukt wurde mit 7 g gepulvertem Kaliumhydroxid im Ölbad auf 120–150° erhitzt, bis die N₂-Entwicklung aufhörte¹³⁾. Nach dem Erkalten wurde der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Äther extrahiert und die Ätherlösung mit Magnesiumsulfat

getrocknet. Die anschließende Destillation lieferte 1.64 g *2-Propyl-pyridin*, Sdp. 167° (Lit.: 166–168°³⁾; 164–169°⁹⁾).



Das *Pikrat* erwies sich als identisch mit dem von *Conyrin*. Schmp. 71° (aus Äthanol) (Lit.⁹⁾: 68–69°).



2-Propyl-piperidin: 1.6 g *2-Propyl-pyridin* in 15 ccm Eisessig nahmen über 60 mg frisch reduziertem Adams-Katalysator in 22 Stdn. bei 32°/750 Torr 1045 ccm Wasserstoff auf. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung eingeengt, mit Natronlauge alkaliert und mit Äther extrahiert. Destillation der mit Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösung ergab 1.3 g *2-Propyl-piperidin* als Racemat. Sdp. 165–166° (Lit.: 166–168°³⁾; 163–170°⁴⁾; 93°/70 Torr⁶⁾; 166–167°⁹⁾).



Pikrat: Feine, gelbe Nadelchen, Schmp. 81° (aus verd. Äthanol) (Lit.¹⁵⁾: *d-Coniin-pikrat* Schmp. 75°).

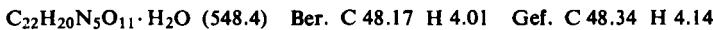


2-[α-Hydroxy-propyl]-piperidin: 2.13 g *2-Propionyl-pyridin* in 30 ccm Eisessig nahmen mit 70 mg frisch reduziertem Adams-Katalysator¹⁴⁾ in 26 Stdn. bei 32°/749.3 Torr 1680 ccm Wasserstoff auf. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingeengt, mit 10-proz. Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen der Ätherlösung mit Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand vom Schmp. 89–90° (Lit.⁷⁾: 87–99°) kam aus Äther in farblosen Blättchen, Schmp. 98–100° (Lit.: 98–99°⁴⁾; 100°⁷⁾; farblose Nadeln, 99.5–100°⁸⁾; 98–99°¹⁴⁾; 99–100°¹⁶⁾; 99–100°¹⁷⁾). Die Verbindung erwies sich als identisch mit *racem. α-Conhydrin*.



UV-Spektrum: λ_{\max} 208, 210 mμ (log ε 2.45, 2.42); λ_{\min} 209 mμ (log ε 2.37).

Das *3,5-Dinitro-benzoylderivat* kristallisierte aus Äthanol mit Schmp. 100–102°.



Nach Isolierung des kristallisierten *α-Conhydrins* (s. oben) wurde die Mutterlauge fraktionsiert. Bei 100–110° Badtemperatur/2 Torr gingen geringe Flüssigkeitsanteile über, die auch im Kühlschrank über Nacht nicht erstarrten. Die Hauptfraktion, erhalten bei 110–120° Badtemperatur/2 Torr, kristallisierte während des Abkühlens. Schmp. 87–88° (Lit.⁷⁾: 70°). Wahrscheinlich handelte es sich hier um das *racem. β-Conhydrin*.



UV-Spektrum: λ_{\max} 210, 260 mμ (log ε 2.78, 2.63); λ_{\min} 230 mμ (log ε 2.21).

Versuche, das racemische *β-Conhydrin* in die optischen Antipoden aufzuspalten, waren bisher ohne Erfolg. Weitere Untersuchungen sind im Gange.

¹⁵⁾ TH. A. HENRY, The Plant Alkaloids, S. 14, Eds. J. & A. Churchill Ltd., London 1949.

¹⁶⁾ K. HESS, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 964 [1919].

¹⁷⁾ L. LAUTENSCHLAGER und A. G. T. ONSAGAR, Ber. dtsch. chem. Ges. **51**, 602 [1918].