

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 Conyrin 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, *Anaesthesiology* **1**, 305 [1940].
- 2) C. W. TULLOCK und S. M. MCELVAIN, *J. Amer. chem. Soc.* **61**, 961 [1939].
- 3) A. LADENBURG, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **40**, 3734 [1907].
- 4) C. ENGLER und F. W. BAUER, *Ber. deutsch. 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. REISSERT, *Ber. deutsch. 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. deutsch. 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 analysereinen Substanzen erfolgte im Vakuumexsikkator bei Raumtemperatur. Die Schmp. 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.).

$C_6H_5N_2]C_6H_2N_3O_7 \cdot H_2O$ (351.2) Ber. C 41.02 H 2.53 Gef. C 40.89 H 2.75

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 Stdn. 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.

C_8H_9NO (135.2) Ber. C 71.11 H 6.66 Gef. C 71.13 H 6.53

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

$C_8H_{10}NO]C_6H_2N_3O_7 \cdot H_2O$ (382.3) Ber. C 43.98 H 3.66 Gef. C 43.73 H 3.29

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°).

$C_8H_{11}NO$ (137.2) Ber. C 70.00 H 8.02 Gef. C 70.21 H 7.64

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

$C_8H_{12}NO]C_6H_2N_3O_7$ (366.3) Ber. N 15.30 Gef. N 15.01

2.00 g *2-Propionyl-pyridin* wurden mit 4 g *Hydrazinhydrat* 2 Stdn. 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).

$C_8H_{11}N$ (121.2) Ber. C 79.33 H 9.09 Gef. C 79.01 H 8.85

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

$C_8H_{12}N[C_6H_2N_3O_7]$ (350.3) Ber. C 48.00 H 4.00 Gef. C 47.79 H 3.81

2-Propyl-piperidin: 1.6 g *2-Propyl-pyridin* in 15 ccm Eisessig nahmen über 60 mg frisch reduzierten Adams-Katalysator in 22 Std. bei 32°/750 Torr 1045 ccm *Wasserstoff* auf. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung eingengt, mit Natronlauge alkalisiert und mit Äther extrahiert. Destillation der mit Na_2SO_4 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).

$C_8H_{17}N$ (127.2) Ber. C 75.59 H 13.38 Gef. C 75.35 H 12.98

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

$C_8H_{18}N[C_6H_2N_3O_7]$ (356.3) Ber. C 47.18 H 5.61 Gef. C 46.82 H 5.23

2-[α -Hydroxy-propyl]-piperidin: 2.13 g *2-Propionyl-pyridin* in 30 ccm Eisessig nahmen mit 70 mg frisch reduzierten Adams-Katalysator¹⁴) in 26 Std. bei 32°/749.3 Torr 1680 ccm *Wasserstoff* auf. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingengt, mit 10-proz. Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen der Ätherlösung mit Na_2SO_4 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*.

$C_8H_{17}NO$ (143.2) Ber. N 9.79 Gef. N 9.52

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

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

$C_{22}H_{20}N_5O_{11} \cdot H_2O$ (548.4) Ber. C 48.17 H 4.01 Gef. C 48.34 H 4.14

Nach Isolierung des kristallisierten α -Conhydrins (s. oben) wurde die Mutterlauge fraktioniert. 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*.

$C_8H_{17}NO$ (143.2) Ber. N 9.79 Gef. N 9.62

UV-Spektrum: λ_{max} 210, 260 m μ (log ϵ 2.78, 2.63); λ_{min} 230 m μ (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. deutsch. chem. Ges. **52**, 964 [1919].

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