

Synthese des d-Pseudoconhydrins.

Von

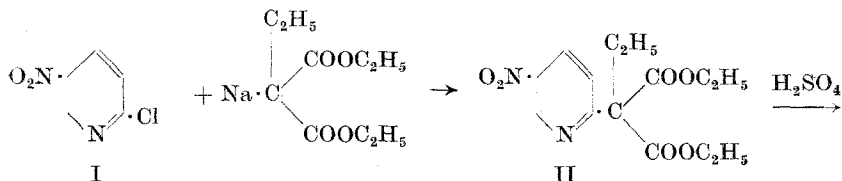
W. Gruber und K. Schlögl.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 21. Jan. 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 10. Febr. 1949.)

Das d-Pseudoconhydrin kommt neben den vier anderen Alkaloiden Coniin, γ -Conicein, Conhydrin und N-Methylconiin im Fleckschierling (*Conium maculatum*) vor. Es wurde im Jahre 1891 bei *E. Merck*¹ entdeckt, doch gelang es erst *K. Löffler*,² ein reines Produkt darzustellen. Dieser erkannte auch, daß es sich um ein hydroxylhaltiges Coniin handelte, jedoch konnten erst *E. Späth* und Mitarbeiter^{3,4} die Stellung der Hydroxylgruppe am C-Atom 5 des Piperidinkernes durch Abbau nach *Hofmann* festlegen, so daß also dem Pseudoconhydrin die Konstitution eines 2-Propyl-5-oxypiperidins zukommt. Die natürliche Base hat ein optisches Drehvermögen von $[\alpha]_D = +10,98^\circ$.

Von den fünf Schierlingsalkaloiden waren alle bis auf das Pseudoconhydrin bereits synthetisch dargestellt worden; selbstverständlich gab es auch im Falle dieses Alkaloids Versuche zur Synthese,⁵ doch führte keine davon zum gewünschten Endziel. Auch in unserem Falle mußten verschiedene Wege ausprobiert werden, bis schließlich der im folgenden skizzierte Weg den Erfolg brachte:



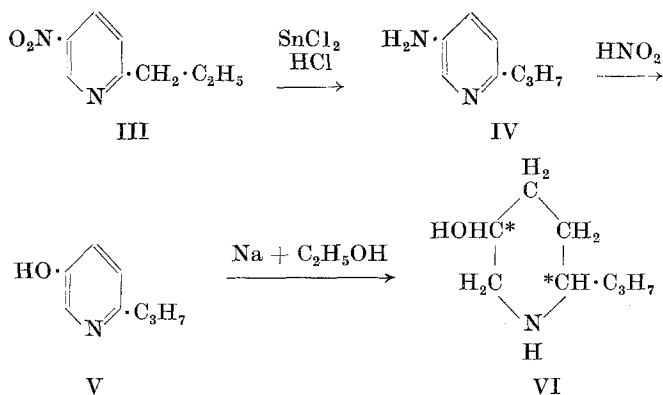
¹ *Ladenburg, Adam*, Ber. deutsch. chem. Ges. **24**, 167 (1891).

² Ber. deutsch. chem. Ges. **42**, 116, 960 (1909).

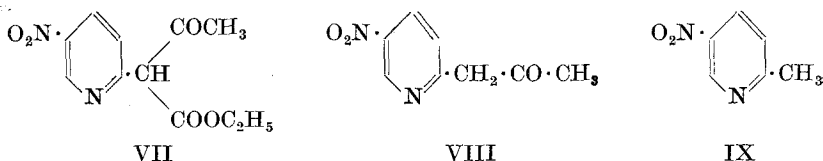
³ *E. Späth, F. Kuffner und L. Ensfeßner*, Ber. deutsch. chem. Ges. **66**, 591 (1933).

⁴ *E. Späth und R. Lorenz*, Ber. deutsch. chem. Ges. **74**, 599 (1941).

⁵ *H. Holzen*, Dissertation Wien, 1934.



Als Ausgangsmaterial diene uns also 2-Chlor-5-nitropyridin (I),⁶ in welchem das Cl-Atom sehr beweglich und daher zu zahlreichen Umsetzungen fähig ist.⁷ Wir versuchten zuerst diese Substanz mit Natracetessigester in verschiedenen Lösungsmitteln zu kondensieren, wobei stets starke Verharzung eintrat und nur immer wieder Ausgangsmaterial aus der Reaktionsmischung zurückkam. Erst als wir das 2-Chlor-5-nitropyridin mit festem Natracetessigester ohne Lösungsmittel zusammenschmolzen, gelang es in mäßigen Ausbeuten den pyridylsubstituierten Acetessigester VII zu fassen. Es war jedoch unmöglich, durch Spaltung zum Keton VIII zu kommen, da sowohl beim Erhitzen mit verd. Säuren, als auch beim Erhitzen mit Wasser im Bombenrohr nach *Meerwein*⁸ stets das 5-Nitropicolin IX resultierte, das von *Plazek*⁹ in äußerst schlechten Ausbeuten durch direkte Nitrierung von Picolin erhalten wurde.



Erst die Verwendung von festem Natrium-äthylmalonester als Partner führte in befriedigenden Ausbeuten zum substituierten Malonester II,

⁶ Für die kostenlose Überlassung von 2-Chlor-5-nitropyridin sind wir Herrn Dr. Leo J. Stevens von den *Smith, Kline & French Labs.*, Philadelphia (Pa.), zu größtem Dank verpflichtet.

⁷ O. Bremer, Liebigs Ann. Chem. **518**, 274 (1935); **521**, 286 (1936). — A. Mangini, Ric. sci. Progr. tecn. Econ. naz. [2], **8**, I, 427; Chem. Zbl. **1938 I**, 2182. — A. Mangini und B. Frenguelli, Gazz. chim. ital. **69**, 86 (1939); Chem. Zbl. **1939 II**, 2781.

⁸ H. Meerwein, Liebigs Ann. Chem. **398**, 249 (1913).

⁹ E. Plazek, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 577 (1939).

der sich durch Verseifung mit verd. Säure unter gleichzeitiger Decarboxylierung in das 2-Propyl-5-nitropyridin III überführen ließ. Überraschenderweise war diese Verbindung ein Öl, das nicht zum Kristallisieren zu bringen war, obwohl das 5-Nitropyridin als auch das 5-Nitropicolin feste Substanzen sind (Schmp. 41°, bzw. 112°). Überhaupt war hier als auch bei anderen α -Propylpyridinen zu bemerken, daß die Propylverbindungen einen wesentlich tieferen Schmelzpunkt aufweisen als die Methyl- und Äthylhomologen.

Vom 2-Propyl-5-nitropyridin III bis zum 2-Propyl-5-oxypyridin V war der Weg klar vorgezeichnet. Reduktion mit Zinn-(2)-chlorid und Salzsäure und Verkochen des Diazoniumsalzes des Amins IV ergab in ausgezeichnete Ausbeute das Pyridon V.

Die Reduktion des Pyridinderivates V zum *rac.* Pseudoconhydrin VI wurde zuerst mit Platinoxid nach Adams in Eisessig versucht; die Wasserstoffaufnahme ging aber nur sehr träge vor sich, so daß wir die Reduktion mit Natrium in absol. Äthanol vorzogen, die fast quantitativ verlief und ein sehr reines Produkt lieferte. Entsprechend der zwei asymmetrischen C-Atome in dieser Verbindung mußten zwei Racemate erwartet werden, die auch erhalten wurden, wie die weitere Aufarbeitung zeigte. Durch wiederholtes Umlösen aus wasserfreiem Benzol und nachfolgender Destillation im Vakuum bei 0,005 Torr konnte das höherschmelzende Racemat vom Schmp. 92 bis 93° rein erhalten werden. Zur Spaltung des Racemats in seine optischen Antipoden haben wir Dinitro-diphenensäure verwendet, die mit Erfolg zur Spaltung von *rac.* Alkaloiden schon öfters herangezogen wurde.¹⁰ Doch zeigte sich, daß, wie die meisten anderen Salze, auch das Dinitro-diphenat des Pseudoconhydrins wenig kristallisationsfreudig und in den meisten Lösungsmitteln sehr leicht löslich war. Wie aus Versuchen mit natürlichem d-Pseudoconhydrin hervorging, war es notwendig, daß die verwendete d-Dinitrodiphenensäure reinst war, da nur dann eine Kristallisation aus absol. Äthanol befriedigend verlief. Auf diese Weise gelang es durch Versetzen des Racemats mit der für das neutrale Salz berechneten Menge von d-Dinitrodiphenensäure in wenig absol. Äthanol das d-Dinitrodiphenat des d-Pseudoconhydrins zu erhalten, das durch Umlösen aus absol. Alkohol und Auskochen mit Alkohol-Äther gereinigt wurde. Das so erhaltene Salz erwies sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem aus natürlichem d-Pseudoconhydrin erhaltenen als ident. Durch Zersetzen mit verd. Salzsäure wurde die Base in das Chlorhydrat übergeführt und daraus nach alkalischer Extraktion diese selbst gewonnen. Nach Destillation im Vakuum war sie bereits rein, zeigte den richtigen

¹⁰ E. Späth und Friederike Keszler, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2725 (1936). — F. Galinovsky und Hilde Mulley, Mh. Chem. **79**, 426 (1948).

Schmelzpunkt und erwies sich durch Mischschmelzpunkt mit der natürlichen Base, mit der sie auch die gleiche Drehung zeigte, als ident.

Experimenteller Teil.

2-(5-Nitropyridyl)-acetessigsäureäthylester (VII). 2,5 g 2-Chlor-5-nitropyridin (I) und 2,4 g fester Natracetessigester (aus Acetessigester und metall. Na in absol. Benzol) wurden innig vermischt und im Metallbad vorsichtig erhitzt. Bei 110° Badtemp. trat heftige Reaktion ein, wobei sich die Masse braun färbte. Hierauf wurde noch während 45 Min. auf 140° erhitzt, die Schmelze erkalten lassen, mit Wasser versetzt und mit Äther erschöpft. Der verbleibende Abdampfdruckstand wurde bei 0,005 Torr fraktioniert. Nach einem aus den Ausgangsmaterialien bestehenden Vorlauf bis 120° Luftbadtemp. ging ein rötliches Öl über, das nochmals destilliert wurde. Es wog 0,8 g, löste sich mit blutroter Farbe in verd. NaOH und zeigte dunkelbraune Reaktion mit Eisen-(III)-chlorid. Ausbeute: 22% d. Th. Da das Pikrat nicht zu erhalten war, stellten wir zu seiner Charakterisierung ein p-Nitrophenylhydrazon aus 60%iger Essigsäure her, das sich auch durch wiederholtes Umlösen nicht reinigen ließ und bei 180 bis 220° unter Zersetzung schmolz. Deswegen haben wir das Öl analysiert.

$C_{11}H_{12}O_5N_2$. Ber. OC_2H_5 17,80. Gef. OC_2H_5 18,24.

2-Methyl-5-nitropyridin (IX). a) Ketonspaltung mit verd. Schwefelsäure: 0,7 g des oben erhaltenen Öles wurden mit 12 ccm 10%iger H_2SO_4 5 Stunden am Wasserbad erhitzt, wobei CO_2 -Entwicklung zu beobachten war. Nach dem Erkalten wurde sauer ausgeäthert, hierauf die Wasserschicht mit Soda alkalisch gemacht und vom entstandenen Niederschlag abgesaugt. Es waren 300 mg (81% d. Th.), die sich unter 0,005 Torr bei 50 bis 60° Luftbadtemp. sublimieren ließen. Nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther unter Druck lag der Schmp. konstant bei 108 bis 110°.

$C_6H_6O_2N_2$. Ber. N 20,28. Gef. N 20,25.

Das Pikrat wurde aus Äther dargestellt und zweimal aus Methanol umgelöst. Schmp. 129 bis 131°, während aus der Literatur⁸ für die Base 112° und für ihr Pikrat 132° zu ersehen ist.

b) Ketonspaltung mit Wasser: 0,5 g VII wurden mit 0,25 ccm Wasser im Bombenröhrchen 45 Min. auf 200 bis 220° erhitzt. Der Inhalt wurde alkalisch ausgeäthert, der Rückstand wie oben gereinigt. Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 108 bis 110°; keine Depression mit dem Produkt aus a. Zur näheren Charakterisierung haben wir noch durch Kondensation mit Benzaldehyd das 5-Nitrostilbazol dargestellt: 40 mg 5-Nitropicolin (IX) wurden mit 30 mg Benzaldehyd und einem Körnchen geschmolzenem Zinkchlorid im geschlossenen Rohr während 4 Stunden auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt destillierte nach einem geringen Vorlauf bei 140 bis 150° Luftbadtemp. unter 0,005 Torr und wog 30 mg (48% d. Th.); gelbes Öl, das aus Äther-Petroläther unter Druck in gelben Nadeln anschoß. Schmp. 140 bis 142°.

5-Nitropyridyl-äthyl-malonester (II). 2,00 g Äthylmalonester wurden in 20 ccm absol. Äther gelöst und mit 0,25 g Na solange am Wasserbad erwärmt, bis alles Natrium in Lösung gegangen war. Nun wurde der Äther vertrieben, der Rückstand mit 2,00 g 2-Chlor-5-nitropyridin innig gemischt und im Metallbad erwärmt; bei 100° Badtemp. trat heftige

Reaktion ein, die durch Kühlen gemäßigt wurde. Dabei verfärbte sich der Kolbeninhalt nach dunkelrot; er wurde noch 1 Stunde auf 140 bis 150° erwärmt, nach dem Erkalten in Wasser aufgenommen und mit Äther erschöpft. Der Abdampfdruckstand ging nach wenig Vorlauf unter 0,005 Torr bei 120 bis 140° (Luftbad) über und stellte ein zähes, gelbes Öl vor, das zwecks weiterer Reinigung nochmals unter den gleichen Bedingungen im Vak. destilliert wurde. Ausbeute: 1,47 g, das sind 44% d. Th. Die Substanz gibt weder ein Pikrat, noch ein Chlorhydrat, das leicht kristallisiert.

$C_{14}H_{18}O_6N_2$. Ber. OC_2H_5 29,00. Gef. OC_2H_5 29,19.

2-Propyl-5-nitropyridin (III). 0,9 g des Malonesters II wurden mit 6 ccm Schwefelsäure (1 : 1) 4 Stunden im Luftbad auf 110 bis 120° erhitzt. Unter allmählicher Braunfärbung trat starke CO_2 -Entwicklung auf; nach dem Erkalten wurde sauer ausgeäthert, dann sodaalkalisch gemacht und mit Äther erschöpft. Der Abdampfdruckstand ging im Vak. bei 60 bis 70° Luftbadtemp. über und wog 0,444 g (91% d. Th.); farbloses Öl von nicht unangenehmem Geruch. Die Substanz gibt kein leicht kristallisierendes Pikrat oder Pikrolonat, das aus absol. Äther mit HCl-Gas gefällte Chlorhydrat ist sehr hygroskopisch und zur Analyse nicht geeignet. Es zersetzt sich bei 120 bis 122° (Vak.-Röhrchen). Für die Analyse haben wir das Platinsalz dargestellt: Die Base wurde in Salzsäure (1 : 1) gelöst und mit einer Lösung von Platinchlorwasserstoffsäure gefällt. Die blaßorangefelben Nadeln wurden abgesaugt, mit verd. HCl, Alkohol und Äther gewaschen. Schmp. 176 bis 178° (Zers., Vak.-Röhrchen).

$(C_8H_{10}N_2O_2)_2 \cdot H_2PtCl_6$. Ber. Pt 26,31, C 25,86, H 2,98.

Gef. Pt 26,32, C 26,00, H 3,17.

2-Propyl-5-aminopyridin (IV). 1,26 g III haben wir in 3 ccm konz. HCl gelöst und mit einer Lösung von 5,4 g $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (3,5 Mole) in 4 ccm konz. Salzsäure langsam versetzt, wobei starke Erwärmung eintrat. Nach einstündigem Stehen am siedenden Wasserbad und Erkalten haben wir mit soviel konz. Natronlauge versetzt, bis auch das Zinnhydroxyd in Lösung gegangen war. Sodann wurde mit Äther erschöpft und das nach dem Abdampfen verbliebene Öl bei 50 bis 60° Luftbadtemp. unter 0,005 Torr destilliert. Ausbeute 1 g (98% d. Th.) eines farblosen, schwach nach Conyryn riechenden Öls. Sein Pikrat haben wir aus Äther dargestellt, das nach öfterem Umlösen aus Methanol konstant bei 163 bis 165° (Vak.-Röhrchen) schmolz.

$C_8H_{12}N_2 \cdot C_6H_5N_3O_7$. Ber. C 46,05, H 4,14. Gef. C 46,25, H 4,26.

2-Propyl-5-oxypyridin (V). 0,90 g Amin IV wurden in 50 ccm n-Schwefelsäure gelöst und mit einer Lösung von 0,46 g Natriumnitrit

in 10 ccm Wasser unter Rühren und Eiskühlung diazotiert. Die gelbe Lösung wurde am Wasserbad bis zum Aufhören der Stickstoffentwicklung erwärmt, mit Natriumhydrogenkarbonat abgestumpft und mit Äther erschöpft. Der Abdampfdruckstand ging im Vak. zwischen 100 und 110° über, wobei 0,75 g (83% d. Th.) eines zähen, blaßgelben Öls resultierten, das nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther den Schmp. 92 bis 94° (Vak.-Röhrchen) zeigte. Die Substanz ergibt mit Eisen-(III)-chlorid intensiv rotbraune Färbung, ist leicht in verd. Lauge löslich und ergibt weder mit Pikrinsäure noch mit Platinchlorwasserstoffsäure aus Äther ein leicht kristallisierendes Salz.

$C_8H_{11}ON$. Ber. C 70,03, H 8,08, N 10,21.

Gef. C 69,85, H 8,04, N 10,37.

2-Propyl-5-oxypiperidin (VI). 0,5 g des Pyridons V wurden in 10 ccm absol. Äthanol gelöst, bei Siedehitze rasch 2 g metall. Na eingetragen und solange weitererhitzt, bis alles Alkalimetall in Lösung ging, wozu außerdem noch 10 ccm Alkohol nötig waren. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt, gegen Kongopapier salzsauer gemacht und der Alkohol bei 10 Torr und 60° Wasserbadtemp. vertrieben; jetzt haben wir mit konz. NaOH stark alkalisch gemacht und im Apparat 16 Stunden mit Äther extrahiert, den Äther verjagt und das verbleibende Öl im Vak. bei 60 bis 80° destilliert, wobei 0,42 g (84% d. Th.) eines sofort erstarrenden Öls übergingen. Diese Substanz gibt keine Reaktion mit Eisen-(III)-chlorid mehr, ist in verd. Säuren sehr leicht löslich, ebenso in Wasser und Methanol; aus Äther kristallisiert sie in feinen, wattenähnlichen, verfilzten Nadeln, die auch nach öfterem Umlösen aus Äther den sehr unscharfen Schmp. von 60 bis 80° zeigen. Durch Umlösen aus absol. Benzol konnten wir das höherschmelzende Racemat reindarstellen. Nach sorgfältiger Aufarbeitung der jeweiligen Mutterlaugen erhielten wir so aus 2 g Racematgemisch 0,627 g des bei 92 bis 93° (Vak.-Röhrchen) schmelzenden Racemats. Dieser Schmp. ließ sich auch durch weiteres Umlösen nicht mehr erhöhen. Die Substanz ist hygroskopisch und hält das angezogene Wasser fest, so daß der angegebene Schmp. sofort nach der Destillation im Vak. gemacht werden muß.

$C_8H_{17}ON$. Ber. C 67,07, H 11,96. Gef. C 67,06, H 11,79.

d-Pseudoconhydrin (Racemspaltung). 500 mg Racemat in 2 ccm absol. Äthanol wurden mit 596 mg d-Dinitrodiphenssäure in 2 ccm absol. Äthanol versetzt und 24 Stunden bei 0° stehen gelassen. Es hatten sich 300 mg Salz abgeschieden, die nach dem Umlösen aus Äthanol-Äther 150 mg reinstes Salz vom Schmp. 182 bis 184° (Vak.-Röhrchen) ergaben. Der Mischschmp. mit dem Salz des natürlichen d-Pseudoconhydrin lag bei 181 bis 184°.

$(C_8H_{17}ON)_2 \cdot C_{14}H_8O_8N_2$. Ber. C 58,22, H 6,84. Gef. C 58,22, H 7,13.

142 mg dieses Salzes wurden mit 10 ccm n-Salzsäure im Scheidetrichter zersetzt, dreimal mit Äther ausgeschüttelt und zwecks Gewinnung der Base die stark alkalisch gemachte wäßrige Schicht im Apparat mit Äther 20 Stunden extrahiert. Nach der Destillation unter 0,005 Torr bei 70 bis 80° Luftbadtemp. lag der Schmp. schon bei 103 bis 105° und gab mit natürlichem d-Pseudoconhydrin vom Schmp. 103 bis 104,5° keine Depression.

$C_8H_{17}ON$. Ber. C 67,07, H 11,96. Gef. C 66,92, H 11,87.

$[\alpha]_D^{15} = + 10,3$ ($\alpha = 0,34^\circ$, $l = 0,5$ dm, $c = 6,6$ in abs. Äthanol).

$[\alpha]_D^{15} = + 10,85$ ($\alpha = 0,38^\circ$, $l = 0,5$ dm, $c = 7,0$ in abs. Äthanol; Vergleichsdrehung).