

Konstitution und Synthese des Isoorensins¹⁾

von Clemens Schöpf und Wolfgang Merkel

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

Eingegangen am 11. Juni 1966

Die in der Literatur diskutierte Konstitutionsformel **4** für das Isoorensin wird durch den Nachweis widerlegt, daß das als Modell für **4** dargestellte 1'-Benzoyl-1.2-dehydro-bipiperidyl-(2.3') (**7**) im Gegensatz zu Isoorensin bei der Hydrolyse mit Salzsäure kein Δ^1 -Tetrahydroanabasin (**3**) liefert. — Das ausgehend vom Isotripiperidein synthetisierte, im Zimtsäure-Rest *cis*-konfigurierte Stereoisomere **15** des Orensins, das *cis*-Orensin, ist identisch mit dem natürlichen Isoorensin. — Die großen Unterschiede in den UV-Spektren des Stereoisomerenpaares Orensin/Isoorensin werden besprochen.

Orensin, ein von *Ribas* und Mitarbeitern isoliertes und eingehend untersuchtes Alkaloid aus *Adenocarpus*-Arten ist das Racemat aus dem ebenfalls in der Natur aufgefundenen (+)- und (–)-Adenocarpin²⁾. Es besitzt die Konstitution **1** eines 1'-[*trans*-Cinnamoyl]-2'.3'-dehydro-biperidyls(2.3') (= 1-[*trans*-Cinnamoyl]- Δ^2 -tetrahydroanabasins), wie durch Abbau²⁾ und Synthese³⁾ bewiesen wurde.

Als Begleiter des Orensins in *Adenocarpus*-Arten haben *Ribas* und Mitarbeiter⁴⁾ ein isomeres Alkaloid, das *Isoorensin* aufgefunden. Es muß mit dem Orensin aufs engste verwandt sein, da beide durch katalytische Hydrierung der zwei Doppelbindungen dieselbe Tetrahydro-Verbindung ergeben^{5,6)}, deren Konstitution **2** durch die Bildung aus Orensin gesichert ist. Isoorensin enthält demnach dasselbe CN-Gerüst wie das Orensin; der Acylrest steht an demselben Stickstoffatom (N-1') des Bipiperidyl-(2.3')-Systems.

¹⁾ XIII. Mitteilung über Δ^1 -Piperidein und verwandte Verbindungen; XII. Mitt.: C. Schöpf, F. Braun und K. Kreibich, Liebigs Ann. Chem. **674**, 87 (1964).

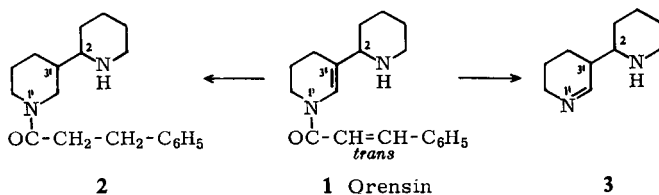
²⁾ Literatur vgl. H.-G. Boit, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960, S. 140, 170, Akademie-Verlag, Berlin 1961.

³⁾ C. Schöpf und K. Kreibich, Naturwissenschaften **41**, 335 (1954); C. Schöpf, F. Braun und K. Kreibich, Liebigs Ann. Chem. **674**, 87 (1964).

⁴⁾ I. Ribas und E. Rivera, An. Real Soc. españ. Física Quím., Ser. B **49**, 707 (1953) [C. A. **49**, 4681 (1955)].

⁵⁾ E. Rivera und I. Ribas, An. Real Soc. españ. Física Quím., Ser. B **49**, 777 (1953) [C. A. **49**, 4681 (1955)].

⁶⁾ I. Ribas und M. Diago, An. Real Soc. españ. Física Quím., Ser. B **55**, 83 (1959) [C. A. **53**, 20106 (1959)].



Bei der Hydrolyse mit Salzsäure⁶⁾ geben Orensins und Isoorensins dieselben Spaltstücke, nämlich *trans*-Zimtsäure und 1'.2'-Dehydro-bipiperidyl-(2.3') (**3** = Δ^1 -Tetrahydroanabasin), dessen tautomere Enamin-Form dem Orensins und, wie wir zeigen werden, auch dem Isoorensins zugrunde liegt. Für die Deutung der Verschiedenheit der isomeren Alkaloide lag zunächst die Annahme nahe, daß im Isoorensin die Doppelbindung im Bipiperidyl-System an einer anderen Stelle liegt als im Orensins, auf Grund des IR-Spektrums vermutlich entsprechend Formel **4** in 2.3-Stellung⁶⁾. Diese Hypothese zwang zu der Annahme, daß bei der Hydrolyse



mit Salzsäure die Doppelbindung aus der 2.3-Stellung in die 1'.2'-Stellung des als einziges basisches Spaltstück erhaltenen 1'.2'-Dehydro-bipiperidyls-(2.3') (**3**) wandert.

Eine Verbindung der Konstitution **4** sollte im übrigen leicht in die tautomere Imin-Form **4a** mit der Lage der Doppelbindung in 1.2-Stellung übergehen, denn es ist an mehreren Beispielen gezeigt worden, daß Δ^1 -Pyrroline und Δ^1 -Piperidine in der Imin- und nicht in der tautomeren Enamin-Form vorliegen⁷⁾. Aber auch von der 1.2-Stellung aus ist eine Wanderung in die 1'.2'-Stellung (**3**) bei der Hydrolyse ebensowenig verständlich wie aus der 2.3-Stellung, und Analogien für eine derartige Doppelbindungsverschiebung sind nicht bekannt.

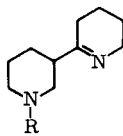
Um aber die Möglichkeit einer solchen Wanderung mit Sicherheit auszuschließen, haben wir als Modellsubstanz das 1'-Benzoyl-1.2-dehydro-bipiperidyl-(2.3') (**7**) dargestellt. Seine Synthese gelang durch katalytische Hydrierung des aus *N*-Benzoyl-isotripiperidein hydrolytisch leicht erhältlichen 1'-Benzoyl-2'.3'-dehydro-bipiperidyls-(2.3') (analog **1**, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO}$ statt $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-CO}$)³⁾ zum Gemisch der diastereomeren Benzoyl-bipiperidyle **5**, Überführung des Gemisches in die *N*-Chlor-Verbindungen **6** und Abspaltung von Chlorwasserstoff mit Natriummethylat in Methanol.

⁷⁾ Für den Pyrrolinring ist das z. B. gezeigt worden von P. M. Maginnity und J. B. Cloke, J. Amer. chem. Soc. **73**, 49 (1951); B. Witkop, ebenda **76**, 5597 (1954); M. C. Klötzel, J. L. Pinkus und R. W. Washburn, ebenda **79**, 4222 (1957); und von E. Zbiral, Mh. Chem. **94**, 639 (1963). Daß auch das zu **4** analog gebaute 2-Methyl-1.2-dehydro-piperidin ausschließlich in dieser Iminform vorliegt, ist durch das Ausbleiben einer Methanentwicklung bei der Einwirkung von Methylmagnesiumjodid bewiesen (H. Müller, Dissertation Techn. Hochschule Darmstadt 1957, S. 43); das gleiche gilt für das γ -Conicein [H. C. Beyerman, M. van Leeuwen, J. Smidt und A. van Veen, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **80**, 513 (1961)] und für das Anabasein folgt nach H. Kamimura und I. Yamamoto, Agric. biol. Chem. [Tokyo] **27**, 450 (1963) [C. A. **59**, 8067d (1963)], das Vorliegen der Iminform aus dem NMR-Spektrum.



5: R = H

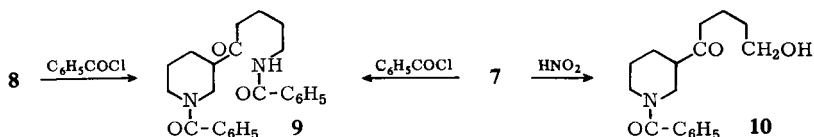
6: R = Cl

7: R = OC-C₆H₅

8: R = H

Die Abspaltung könnte formal nach zwei Richtungen verlaufen. Verläuft sie nach C-6, dann bleiben die Asymmetriezentren an C-2 und C-3' erhalten, und man sollte die Bildung eines Gemisches zweier diastereoisomerer 1.6-Dehydroverbindungen erwarten. Tatsächlich entstand nur *eine* Verbindung, was schon darauf hinweist, daß die Chlorwasserstoffabspaltung im Sinne der Formel **7** nach C-2 hin erfolgte.

Bewiesen wird die Konstitution **7** für die erhaltene Verbindung dadurch, daß beim Schütteln mit Benzoylchlorid und wäßrigem Alkali unter Aufspaltung der C=N-Doppelbindung und Wasseranlagerung⁸⁾ ein Dibenzoylketon (**9**) entstand; nach C-6 hin hätte die HCl-Abspaltung einen Aldehyd ergeben müssen. Das Fehlen einer Farbreaktion mit fuchsin-schwefeliger Säure, das Fehlen einer Bande bei 2700–2800 cm⁻¹ im IR-Spektrum und eines Signals für ein Aldehydproton bei –3.3 bis +2.0 ppm im NMR-Spektrum zeigten jedoch die Abwesenheit eines Aldehyds; es liegt also das 5-Benzamino-1-[1-benzoyl-piperidyl-(3)]-pentanon-(1) (**9**) vor. Zu demselben Ergebnis führte die Umsetzung von **7** mit salpetriger Säure zu **10**⁹⁾; auch dieses Produkt war kein Aldehyd¹⁰⁾. Die Ketogruppe konnte in beiden Verbindungen außer durch die IR-Spektren auch durch die Bildung kristallisierter Semicarbazone nachgewiesen werden.



Nach der Lage der Doppelbindung im Bipiperidyl-System kann **7** als Modell für die Formel **4** angesehen werden. Bei seiner Hydrolyse mit Salzsäure^{5,6)} müßte, wenn **4** die richtige Formel für das Isoorensin ist, unter Wanderung der Doppelbindung dasselbe basische Spaltstück entstehen wie aus Isoorensin; das ist jedoch nicht der Fall. — Vielmehr wird neben Benzoesäure eine einheitliche, durch ein kristallisiertes Dihydrobromid und ein Pikrat charakterisierte, mit 1'-2'-Dehydro-piperidyl-(2,3') (3) isomere Base C₁₀H₁₈N₂ erhalten, die sich bei der Wasserdampfdestillation aus alkalischer Lösung im Gegensatz zu dem dabei in Isotripiperidein übergehenden **3**⁶⁾ nicht verändert. Sie gibt bei der Aufspaltung der C=N-Doppelbindung durch Schütteln mit Benzoylchlorid und wäßrigem Alkali dieselbe Dibenzoylverbindung **9**,

⁸⁾ Vgl. die analoge Aufspaltung des „Tetrahydro-picolins“ von A. Lipp, Liebigs Ann. Chem. **289**, 205 (1896), und analoge Aufspaltungen in der Δ¹-Pyrrolin-Reihe wie z. B. bei E. Späth, A. Wenisch und E. Zajic, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 393 (1936).

⁹⁾ In analoger Weise wird so Δ¹-Piperidein in δ-Hydroxyvaleraldehyd übergeführt: H. Arm, Dissertation Techn. Hochschule Darmstadt 1952, S. 42.

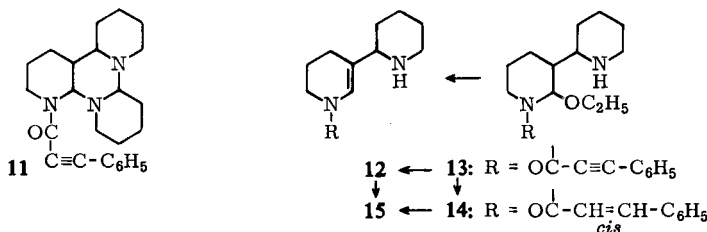
¹⁰⁾ Da **10** neben der Säureamidbande bei 1630 cm⁻¹ die Bande der CO-Streckschwingung bei 1705 cm⁻¹ zeigte, liegt die Verbindung wenigstens teilweise in der durch **10** wiedergegebenen „offenen“ und nicht in einer Halbacetalform vor.

die auch aus der Monobenzoyl-Verbindung **7** mit Benzoylchlorid und Alkali erhalten wird. Das basische Spaltstück besitzt danach die Konstitution des 1,2-Dehydro-bipiperidyls-(2,3') (**8**). Die Doppelbindung ist unverändert; eine Wanderung der angenommenen Art⁶⁾ findet nicht statt. Damit ist gezeigt, daß die Formel **4** bzw. die tautomere Formel **4a** für das Isoorensin nicht richtig sein können.

Synthese

Da Isoorensin bei der Hydrolyse genau wie Orensins (**1**) 1'.2'-Dehydro-bipiperidyl-(2,3') (**3** = Δ^1 -Tetrahydroanabasin) gibt⁶⁾, lag es nahe anzunehmen, daß in ihm die Doppelbindung des Bipiperidyl-Systems an derselben Stelle liegt wie im Orensins. Dann muß aber der Unterschied zwischen den beiden isomeren Alkaloiden im Zimtsäure-Rest zu suchen sein, und es war zu prüfen, ob Isoorensin nicht einfach das dem Orensins entsprechende *cis*-Zimtsäure-Derivat ist. Bei der Hydrolyse könnte der *cis*- in den *trans*-Zimtsäure-Rest übergehen.

Dementsprechend haben wir das *cis*-Orensins ausgehend vom Isotripiperidein dargestellt.



Am einfachsten erschien es, entsprechend der Synthese des Orensins³⁾ die *N*-*cis*-Cinnamoyl-Verbindung des Isotripiperideins darzustellen und daraus z. B. durch Erhitzen mit Perchlorsäure in Äthanol Δ^1 -Piperidein zum *cis*-Orensins abzuspalten. Bei diesem Versuch entstand jedoch unter Umlagerung des *cis*- in den *trans*-Zimtsäure-Rest anstelle des erwarteten *cis*-Orensins das Orensins.

Zum Ziel führte eine Reaktionsfolge, bei der Isotripiperidein mit dem Chlorid der Phenylpropionalsäure in die *N*-Phenylpropionyl-Verbindung **11** übergeführt wurde, die bei 2200 cm^{-1} die Bande der Dreifachbindung zeigte; sie ist ein Analogon der bereits früher dargestellten³⁾ *N*-Acetyl-, *N*-Benzoyl- und *N*-*trans*-Cinnamoyl-Derivate des Isotripiperideins sowie des entsprechenden Truxillsäure-Derivats¹¹⁾.

Die Aufspaltung zu Δ^1 -Piperidein und **1** bzw. zu anderen Acylderivaten war bei diesen Verbindungen durch verschiedene Säuren gelungen. Bei **11** waren Jod- und Bromwasserstoffsäure ungeeignet, da sie sich rascher an die Dreifachbindung anlagerten als die Aldehydammoniakbindungen gespalten wurden. Die Aufspaltung mit Perchlorsäure in Äthanol führte unter den Bedingungen, die denen zur Spaltung der

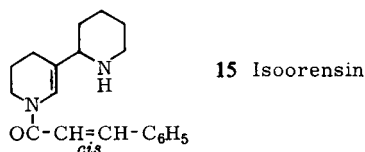
¹¹⁾ J. Dominguez, M. del Rosario Méndez und I. Ribas, An. Real Soc. españ. Física Quím., Ser. B **52**, 133 (1956) [C. A. **51**, 1213 (1957)].

N-Benzoyl-Verbindung³⁾ entsprachen, nicht zu der gesuchten Verbindung **12**, sondern zu einem Perchlorat, das um 1 C₂H₅OH reicher war. Das Fehlen der Enamidbande bei 1400–1410 cm⁻¹ im IR-Spektrum bewies, daß der Alkohol im Sinne der Formel **13** an die Enamid-Doppelbindung angelagert war, also nicht als Kristall-Lösungsmittel vorlag. Die Acetylenbande war dagegen bei 2200 cm⁻¹ unverändert.

Bei früheren Hydrolysen war sofort die ungesättigte Verbindung, z. B. **1**, erhalten worden. Versuche mit *N*-Benzoyl-isotripiperidein zeigten, daß es von der Dauer des Erhitzens in alkoholisch-saurer Lösung und von der angewandten Säuremenge abhängt, ob man die ungesättigte Verbindung oder das Additionsprodukt von Alkohol erhält.

Bei dreistündigem Erhitzen von *N*-Benzoyl-isotripiperidein mit 3.3 Äquivalenten Perchlorsäure³⁾ wird regelmäßig die ungesättigte Verbindung (**1**, C₆H₅—CO statt C₆H₅—CH=CH—CO) erhalten, die bei 1410 cm⁻¹ die Bande der Enamid-Doppelbindung zeigt; bei kürzerem Kochen (1 Stde.) wird daneben das Anlagerungsprodukt von Alkohol an die Enamid-Doppelbindung (**13**, C₆H₅—CO statt C₆H₅—C≡C—CO) erhalten, das diese Bande nicht besitzt. Bei Anwendung von nur 2.1 Äquivalenten Perchlorsäure wird dagegen auch bei 3stdg. Kochen nur das Anlagerungsprodukt von Äthanol an die Enamid-Doppelbindung isoliert. Es hat den Anschein, daß diese Verbindungen aus *N*-Acyl-isotripiperideinen immer primär entstehen, zumal wir festgestellt haben, daß durch überschüssige Säure daraus sehr leicht Äthanol abgespalten werden kann. Bei **11** führt 1stdg. Kochen mit 3.3 Äquivalenten Perchlorsäure jedoch nur in so geringem Umfang zur Abspaltung des Alkohols, daß **13** in brauchbarer Ausbeute als Perchlorat isoliert werden konnte.

Zur Synthese des *cis*-Orensins (**15**) wurde in dem Phenylpropioloyl-Derivat **13** die Dreifachbindung mit Lindlar-Katalysator¹²⁾ zum *cis*-Cinnamoyl-Derivat (**14**) hydriert. Aus dieser Verbindung ließ sich leicht, z. B. mit ätherischer Chlor- oder Bromwasserstoffsäure oder durch trockenes Erhitzen des Pikrats i. Hochvak. Äthanol abspalten. Das Reaktionsprodukt der Konstitution **15**, das als Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid und Pikrat charakterisiert ist, erwies sich durch Mischprobe, Vergleich der Schmelzpunkte und der IR-Spektren des Hydrochlorids und Pikrats mit von *Ribas* überlassenen Proben als identisch mit *Isoorensin*.



Bei der Synthese des Isoorensins lassen sich die beiden letzten Reaktionsschritte auch in umgekehrter Reihenfolge durchführen, d. h. es läßt sich mit ätherischem Bromwasserstoff aus der Base **13** zunächst Äthanol zu dem Hydrobromid von **12** abspalten und darin mit Lindlar-Katalysator¹²⁾ die Dreifachbindung zum *cis*-Cinnamoyl-Derivat, dem Isoorensin (**15**) hydrieren.

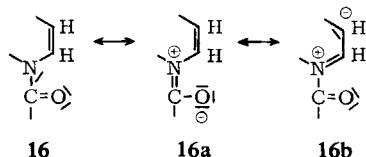
¹²⁾ H. Lindlar, Helv. chim. Acta **35**, 448 (1952).

Isoorensin ist also das im Zimtsäure-Rest *cis*-konfigurierte Analogon des Orensins; man könnte die beiden Verbindungen auch als *cis*- bzw. *trans*-Orensins bezeichnen. Daß aus beiden Verbindungen bei der Hydrolyse mit konzentrierter Salzsäure Δ^1 -Tetrahydroanabasin (3) entsteht, ist ohne weiteres verständlich. Beim Isoorensin wird der *cis*-Zimtsäure-Rest bei der Hydrolyse quantitativ zur *trans*-Zimtsäure umgelagert. Diese Umlagerung tritt anscheinend immer bei der Hydrolyse von Amiden der *cis*-Zimtsäure mit Salzsäure ein; wir haben sie bei der Hydrolyse des *cis*-Zimtsäurepiperidids festgestellt und sie ist auch vor kurzem von Lloyd¹³⁾ bei der Hydrolyse eines anderen natürlichen *cis*-Zimtsäureamids, des Astrophyllins (17) beobachtet worden.

UV-Spektren

Sehr auffallend ist bei dem Isomerenpaar Orensins/Isoorensins der große Unterschied in den UV-Spektren (Abb. 1). Beim *Isoorensin* liegt das Maximum in Äther bei 237 nm ($\log \epsilon = 4.26$) mit einer gerade angedeuteten Schulter bei etwa 257 nm. Auch in stärker polaren Lösungsmitteln wie z. B. in Methanol oder 2*n* Essigsäure liegt das Maximum unverändert bei 237 nm ($\log \epsilon = 4.25$ bzw. 4.23), nur tritt in diesen Lösungsmitteln die Schulter stärker hervor und ist in 2*n* Essigsäure als deutlich erkennbares zweites Maximum bei 257 nm ($\log \epsilon = 4.13$) ausgebildet.

Vergleicht man das UV-Spektrum des Isoorensins mit den Spektren analoger Verbindungen, dann ergibt sich, daß es offenbar durch die Überlagerung der Absorption des Chromophors **16**, der im *N*-[Propenyl-(1)]-*N*-propyl-acetamid eine Absorption bei $\lambda_{\max}$ 235 nm ($\log \epsilon = 4.15$) bewirkt¹⁵⁾, mit der Absorption des Phenyl-Restes ($\lambda_{\max}$ 254 nm; $\log \epsilon = 2.35$) zustande kommt. Die ungesättigte Säureamid-Gruppierung, für die außerdem die mesomeren Grenzformeln **16a** und **16b** in Betracht zu ziehen sind, bedingt dabei das Maximum bei 237 nm, der Phenyl-Rest das in 2*n* Essigsäure besonders deutlich hervortretende Nebenmaximum bei 257 nm. Beide Chromophore wirken offenbar nicht zusammen, obwohl sie durch die Doppelbindung des *cis*-Zimtsäure-Restes formal in Konjugation stehen. Die Erklärung dafür ergibt



¹³⁾ H. A. Lloyd, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 4537; hydrolysiert man das Isoorensin dagegen mit alkoholischer Kalilauge, so kann nach Ribas und Vidal¹⁴⁾ *cis*-Zimtsäure isoliert werden.

¹⁴⁾ I. Ribas und A. Vidal, Naturwissenschaften **53**, 252 (1966).

¹⁵⁾ H. Breederveld und F. H. A. Rummens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **81**, 451 (1962); die analoge Atomgruppierung im 6-Aza-cholesten-(4)-on-(7) [Th. L. Jacobs und R. B. Brownfield, J. Amer. chem. Soc. **82**, 4033 (1960)] und in 3-Keto-4-aza- Δ^5 -steroiden [M. Uskoković, V. Toome und M. Gut, J. org. Chemistry **27**, 643 (1962)] bedingt ebenfalls eine starke Absorption bei 230–235 nm in Methanol.

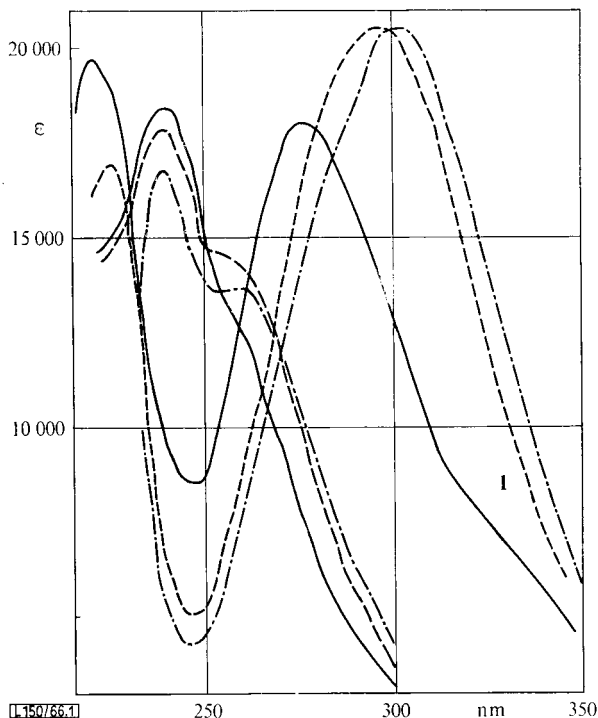


Abbildung 1. UV-Spektren des Orensins (1) in Äther/Cyclohexan (—) und des synthetischen *cis*-Orensins (15) (= Isoorensins) in Äther (—) sowie jeweils in Methanol (---) und in 2n Essigsäure (·-·-·)

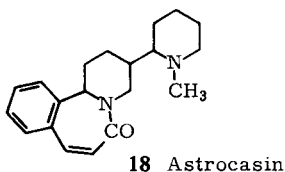
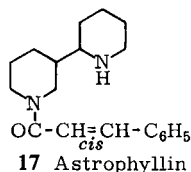
sich aus dem Modell, in dem sich der Sauerstoff der Säureamidgruppe und die *o*-Wasserstoffatome des Phenyl-Restes in **15** bei ebener Anordnung dieser Reste an der Doppelbindung des *cis*-Zimtsäure-Restes überdecken würden. Die Säureamidgruppe und der Phenyl-Rest sind in **15** offenbar beide aus der Ebene der *cis*-substituierten Doppelbindung herausgedreht und kommen so nur getrennt zur Wirkung.

Eine analoge sterische Hinderung wie in **15** findet sich im übrigen auch schon beim *Piperidid* der *cis*-Zimtsäure, das wir aus dem *Piperidid* der Phenylpropionsäure durch partielle katalytische Hydrierung dargestellt haben. Man beobachtet hier eine Absorptionsbande, die in Äther bei 251 nm, in 2n Essigsäure bei 253 nm liegt ($\log \epsilon = 3.98$ bzw. 4.03). Das *Piperidid* der *trans*-Zimtsäure kann sich dagegen ohne sterische Hinderung so einstellen, daß alle ungesättigten Reste in einer Ebene liegen. Es absorbiert daher um 22 bzw. 27 nm längerwellig ($\lambda_{\max}$ in Äther bei 273, in 2n Essigsäure bei 280 nm; $\log \epsilon = 4.32$ bzw. 4.30).

Der Unterschied im UV-Spektrum zwischen dem *cis*- und dem *trans*-Zimtsäure-piperidid findet sich, wie zu erwarten, wieder bei dem bereits erwähnten *Astro*-

phyllin¹³⁾ (**17**) ($\lambda_{\max}$ in Äthanol 254 nm, $\log \epsilon = 4.05$) und dem daraus durch Erhitzen auf 220° dargestellten¹³⁾ *trans*-Isomeren ($\lambda_{\max}$ 281 nm, $\log \epsilon = 4.30$).

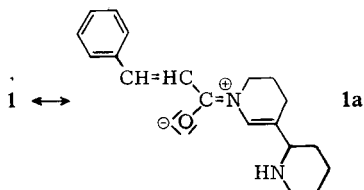
Astrophyllin, ein in β -Stellung des Piperidin-Restes substituiertes *cis*-Zimtsäurepiperidid, absorbiert genau wie dieses; im *trans*-Isomeren verschiebt sich das Absorptionsmaximum wie dort um 27 nm nach längeren Wellen. — Wird im *N*-Methyl-astrophyllin das chromophore



System zum Siebenring geschlossen wie im *Astrocasin* (**18**) ($\lambda_{\max}$ 263 nm, $\log \epsilon = 4.09$)¹⁶⁾, dann wird dadurch das chromophore System weitgehend eingeebnet und die Absorption der *cis*-Zimtsäurepiperidid-Gruppierung um 9 nm bathochrom verschoben.

Während die Absorptionen von *cis*- bzw. *trans*-Zimtsäurepiperidid im polaren Lösungsmittel (2*n* Essigsäure) nur um 27 nm auseinanderliegen, unterscheidet sich die UV-Absorptionskurve des Orensins wesentlich stärker von der des Isoorensins, und zwar zweifach: Abgesehen von einer kurzwelligen Bande bei 220–224 nm liegt die Hauptbande viel längerwellig als im Isoorensin, und deren Lage und Intensität hängt in einem Maße vom Lösungsmittel ab, wie das bei den Modellverbindungen nicht der Fall ist.

So zeigt Orensin in Äther oder Cyclohexan $\lambda_{\max}$ 275 nm ($\log \epsilon = 4.26$), in Methanol $\lambda_{\max}$ 295 nm mit höherer Intensität ($\log \epsilon = 4.31$) und in 2*n* Essigsäure sogar $\lambda_{\max}$ 300 nm ($\log \epsilon = 4.31$). Gegenüber dem Isoorensin ist also in den genannten Lösungsmitteln eine bathochrome Verschiebung des Hauptmaximums um 38 und im stärker polaren Lösungsmittel sogar um 58 bzw. 63 nm zu beobachten. Die gegenüber dem Piperidid der *trans*-Zimtsäure in Essigsäure beobachtete Bathochromie des Orensins um 20 nm ist offenbar dem Umstand zuzuschreiben, daß *alle* chromophoren Gruppen sich ohne sterische Hinderung in eine Ebene einstellen können. Die starke positive Solvatochromie des Orensins dürfte dabei auf eine Verschiebung der Mesomerie im stärker polaren Lösungsmittel in Richtung auf die Grenzform **1a** zurückzuführen sein. In den kristallinen Salzen, z. B. mit Halogenwasserstoffsäuren, ist auf Grund der Solvatochromie offenbar die Endabsorption an der Grenze zum sichtbaren Gebiet noch so merklich, daß die Salze des Orensins in festem Zustand schwach gelb erscheinen.



¹⁶⁾ H. A. Lloyd, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 1761.

Mit der Konstitutionsermittlung des Isoorensins ist seine bisherige scheinbare Sonderstellung unter den Alkaloiden beseitigt; es gehört wie die racemischen Alkaloide Ammodendrin und Orensin, deren optisch aktive Formen (Isoammodendrin bzw. Sphaerocarpin und Adenocarpin) sowie das optisch aktive Santiaguin zu den *N*-Acyl-Derivaten der Enaminform des Δ^1 -Tetrahydroanabasins¹⁷⁾, in denen jeweils nur die Art des Acylrestes variiert ist.

Beschreibung der Versuche

Die UV-, IR- und NMR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Spektrographen 137, 125 bzw. R 10 aufgenommen.

Derivate des Isotriperideins

N-Phenylpropioloyl-isotriperidein (**11**). — Zu der mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlten Suspension von 15.5 g *Isotriperidein* (Schmp. 96–98°) in einer Lösung von 4.3 g (76 mMol) KOH in 110 ccm Wasser wurden 440 ccm Äther gegeben und unter kräftigem Rühren 10.3 g *Phenylpropioloylchlorid*¹⁸⁾ in 55 ccm Äther in 30 Min. zugetropft. Es wurde weiter 1 Stde. unter Eiskühlung gerührt, und nach 1 Nacht bei Raumtemperatur die wäßr. Phase erschöpfend mit Äther extrahiert. Das nach dem Einengen i. Vak. zurückbleibende orange-farbene, zähe Öl (24.9 g) wurde mit 10 ccm Aceton angerieben, wobei 16.3 g (67%) **11** vom Schmp. 128–130° in kleinen Blättchen kristallisierten; aus 4.3 Tln. Aceton Schmp. 131–133°; i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$C_{24}H_{31}N_3O$ (377.5) Ber. C 76.36 H 8.28 N 11.13 Gef. C 76.33 H 8.10 N 11.24

Versuche zur Spaltung von 11 mit Halogenwasserstoffsäuren: a) Mit Jodwasserstoffsäure: 2.0 g **11** wurden unter Eiskühlung in 12 ccm 2.5*n* HJ suspendiert und mit 8 ccm Eisessig 10 Min. im Wasserbad auf 80° erwärmt. Das kristalline **11** wandelte sich dabei in ein Öl um, das beim Erwärmen allmählich pulvrig wurde. Es wurde abgesaugt, mit 5 ccm 50-proz. Essigsäure gewaschen und i. Vak. getrocknet: 3.3 g (82%) rohes *Dihydrojodid des N-[Jodcinnamoyl]-isotriperideins* vom Schmp. 187–189° (Sintern ab 184°); aus 25 Tln. Methanol Schmp. bei 190–193° (Zers.). Die Stellung des Jodatoms wurde nicht geklärt. Bei 90° i. Hochvak. 0.2% Gewichtsabnahme. — IR-Spektrum (in KBr): Keine $\nu(C\equiv C)$ -Bande bei 2200 cm^{-1} .

$C_{24}H_{34}JN_3O \cdot 2J$ (761.3) Ber. C 37.87 H 4.50 J 50.01 N 5.52
Gef. 37.04 4.53 50.40 5.38

Base: Die mit Alkali freigesetzte und ausgeätherte Base kristallisierte beim Anreiben mit wenig Aceton und schmolz nach dem Umkristallisieren aus 2 Tln. Aceton bei 124–126°. — Die Beilsteinprobe auf Halogen war positiv. — IR-Spektrum (in KBr): Keine Bande bei 2200 cm^{-1} ; i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$C_{24}H_{32}N_3O$ (505.5) Ber. C 57.03 H 6.38 N 8.31 Gef. C 57.16 H 6.78 N 7.66

¹⁷⁾ Vgl. H.-G. Boit, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960, S. 139, Akademie-Verlag, Berlin 1961.

¹⁸⁾ Buu-Hoi, P. Cagniant, J. Janicaud und R. Finiger, Bull. Soc. chim. France **10**, 139 (1943); statt die Phenylpropioisäure mit Thionylchlorid 1 Stde. zu erhitzen, läßt man besser 1 Stde. bei 0° stehen.

b) Mit *Bromwasserstoffsäure*: 2.0 g **11** wurden in 3 ccm 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* unter Eiskühlung gelöst und 16 Stdn. in Eiswasser aufbewahrt. Das beim Eindampfen i. Vak. erhaltene zähe, schwach gelbe Öl kristallisierte beim Anreiben mit 10 ccm absol. Äthanol (3.0 g = 92%). Aus absol. Äthanol (50 Tln.) schmolz das *Dihydrobromid des N-[Brom-cinnamoyl]-isotripiperideins*, in dem die Stellung des Bromatoms gleichfalls nicht geklärt wurde, bei 214–216° (Zers.). — *IR-Spektrum* (in KBr): Keine $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ -Bande. — Bei 100° i. Hochvak. zeigte das Dihydrobromid den 2 Mol Kristalläthanol entsprechenden Gewichtsverlust.

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{O}] 2\text{Br} + 2 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (712.3) Gewichtsverlust Ber. 12.9 Gef. 11.5 12.8 12.8

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{O}] 2 \text{Br}$ (620.3) Ber. C 46.47 H 5.53 Br 38.65 N 6.78

Gef. 46.98 5.60 37.84 6.96

Base: Beim Anreiben mit wenig Aceton kristallisierten Blättchen; aus 20 Tln. Aceton Schmp. bei 162–164°. — *IR-Spektrum* (in KBr): Keine Bande bei 2200 cm^{-1} . Bei 50° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{O}$ (458.5) Ber. C 62.88 H 7.04 Br 17.43 N 9.17

Gef. 62.72 7.00 16.79 8.94

1'-[*cis*-Cinnamoyl]-2'.3'-dehydro-bipiperidyl-(2.3') (**15** = *cis*-Orensin)

2'-Äthoxy-1'-phenylpropioloyl-bipiperidyl-(2.3') (**13**) aus *N*-Phenylpropioloyl-isotripiperidein (**11**). — Die Lösung von 24.0 g **11** in 420 ccm 96-proz. Äthanol wurde mit 23.0 ccm (3.3 Mol.-Äquiv.) 60-proz. *Perchlorsäure* 1 Stde. unter Rückfluß im Wasserbad erhitzt, die gelbe Lösung i. Vak. auf etwa 50 ccm eingengt und der sich abscheidende Kristallbrei nach 1 Nacht bei 0° abgesaugt; 12.9 g (46%) vom Rohschmp. 170–173° (unter Aufschäumen). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 27 Tln. 96-proz. Äthanol schmolz das in Stäbchen kristallisierende *Perchlorat* von **13** je nach Aufheizgeschwindigkeit zwischen 195 und 200° (korr., unter Aufschäumen). Bei 80° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2]\text{ClO}_4$ (440.9) Ber. C 57.20 H 6.63 Cl 8.04 N 6.35 OC_2H_5 10.22

Gef. 57.27 6.53 7.97 6.40 10.45

2'-Äthoxy-1'-[*cis*-cinnamoyl]-bipiperidyl-(2.3') (**14**). — Die Lösung aus 3.0 g *Perchlorat* von **13** in 540 ccm Methanol wurde unter Rühren tropfenweise mit 7.6 ccm 1*n* NaOH versetzt (pH dann etwa 7.6) und mit 1.5 g *Lindlar-Katalysator*¹²⁾ bei Raumtemperatur unter *Wasserstoff* geschüttelt. Es wurde in 33 Min. die 1.04 Mol entsprechende Menge *Wasserstoff* aufgenommen. — Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. bei Raumtemperatur auf $\frac{1}{10}$ eingengt und nach Zugabe von 30 ccm 2*n* Essigsäure das restliche Methanol i. Vak. abgedampft, wobei sich ein Öl abschied, das in 12 Stdn. unter der Mutterlauge durchkristallisierte: 2.0 g (66%) *Perchlorat* von **14**, Rohschmp. 174–175° (Aufschäumen). Aus 8 Tln. Methanol je nach Aufheizgeschwindigkeit Schmp. zwischen 172 und 178° (korr., Aufschäumen). Bei 50° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2]\text{ClO}_4$ (443.0) Ber. C 56.90 H 7.05 Cl 8.00 N 6.31 OC_2H_5 10.17

Gef. 56.96 7.23 7.55 6.58 10.19

Base (**14**): Farbloses Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Pikrat: Aus essigsaurer Lösung gefällt, kristallisierte es beim Durchreiben mit 2 ccm 80-proz. Äthanol und schmolz aus 50 Tln. absol. Äthanol bei 160–161° (korr., unter Aufschäumen). Bei 50° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$C_{21}H_{31}N_2O_2[C_6H_2N_3O_7]$ (571.6) Ber. C 56.74 H 5.82 N 12.23 OC_2H_5 7.89
Gef. 56.65 5.65 12.27 8.85

Hydrojodid: Eine Lösung der Rohbase (**14**) in 2*n* Essigsäure wurde mit der ber. Menge *Natriumjodid* versetzt und i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde mit Aceton angerieben; die so erhaltenen Kristalle kamen aus 180 Tln. Aceton mit Schmp. 177–179°. Bei 50° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$C_{21}H_{31}N_2O_2J$ (470.4) Ber. C 53.60 H 6.65 J 27.00 N 5.95 OC_2H_5 9.58
Gef. 53.66 6.70 26.67 5.99 9.75

Hydrolyse: 1.0 g *Perchlorat* von **14** wurde mit 3 ccm 37-proz. *Salzsäure* 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die salzsaure Lösung wurde nach Verdünnen mit 7 ccm Wasser erschöpfend ausgeäthert und die *trans-Zimtsäure* (99%) aus Wasser umkristallisiert; Schmp. 132–134° (Mischprobe).

Die salzsaure wäßr. Phase wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und erschöpfend ausgeäthert; das 1'.2'-*Dehydro-bipiperidyl*-(2.3') (**3**) wurde mit wäßr. *Pikrinsäure* in das *Dipikrat-trihydrat*¹⁹⁾ übergeführt. Das Rohpikrat (61% d. Th.) schmolz aus 0.1*n* HCl bei 91–93° (Mischprobe).

1'-*Phenylpropioloyl*-2'.3'-*dehydro-bipiperidyl*-(2.3') (**12**). — Das aus 5.9 g **11** durch Spaltung mit *Perchlorsäure* und Abdampfen des Äthanols i. Vak. erhaltene ölige *Perchlorat* von **13** wurde in 40 ccm 50-proz. Essigsäure unter Rühren in 160 ccm mit Eiswasser gekühlte 15-proz. *NaOH* eingetropft. Die ausgefallenen Basen wurden ausgeäthert und nach Einengen i. Vak. auf etwa 150 ccm durch Zugabe von äther. *Bromwasserstoffsäure*²⁰⁾ als ölige *Hydrobromide* gefällt. Nach Dekantieren und 3maligem Waschen mit Äther wurden 8.3 g zähes, gelbes Öl erhalten, das beim Anreiben mit 20 ccm absol. Äthanol kristallisierte. 3.3 g (57%) *Hydrobromid* von **12**, Schmp. (aus 40 Tln. absol. Äthanol) bei 247–248°. Bei 100° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$C_{19}H_{23}N_2O[Br]$ (375.3) Ber. C 60.80 H 6.18 Br 21.29 N 7.46
Gef. 60.57 6.36 20.44 7.61

Katalytische Hydrierung: Die Lösung des *Hydrobromids* in 400 ccm Wasser wurde zu in Wasser vorhydriertem 0.4 g 5-proz. $Pd(OH)_2/BaSO_4$ gegeben und bei Raumtemperatur unter *Wasserstoff* geschüttelt. Dabei wurden in 36 Stdn. 3.1 Mol *Wasserstoff* aufgenommen, davon 2 Mol schon in 10 Min. Beim Einengen i. Vak. hinterblieb ein farbloser amorpher Schaum.

Hydrolyse: 1.8 g des amorphen *Hydrobromids* wurden mit 3 ccm 37-proz. *Salzsäure* 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde nach Verdünnen mit Wasser mit Äther extrahiert, aus dem 0.61 g (86%) farbloses Öl erhalten wurden, die, in 15 ccm Wasser + 30 ccm 0.1*n* HCl bei 60–70° gelöst, beim langsamen Abkühlen und Animpfen in farblosen Nadeln vom Schmp. 47–48° kristallisierten (Mischprobe mit *Hydrozimtsäure*).

¹⁹⁾ C. Schöpf, F. Braun, H. Koop und H. Werner (mitbearb. von H. Bressler, K. Neisius und E. Schmadel), Liebigs Ann. Chem. **658**, 167 (1962).

²⁰⁾ Dargestellt aus Tetralin nach A. Roedig, in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 5/4, S. 18, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1960.

Das durch Abdampfen der salzsauren Lösung i. Vak. gewonnene Gemisch der diastereomeren *Bipiperidyl-(2.3')-dihydrochloride* wurde mit 4.4 ccm absol. Äthanol 2 Stdn. zum Sieden erhitzt²¹⁾; 590 mg (60% des Rohproduktes) Dihydrochlorid vom Schmp. 365° (Zers.) blieben dabei ungelöst. Aus der Mutterlauge wurden 360 mg (36% des Rohproduktes) *epi-Bipiperidyl-(2.3')-dihydrochlorid* gewonnen und in Wasser in das *Dipikrat* vom Schmp. 147–149° übergeführt (Mischprobe).

1'-[cis-Cinnamoyl]-2'.3'-dehydro-bipiperidyl-(2.3') (bzw. *Isoorensin* = *cis-Orensins* **15**). — a) *Durch Einwirkung von überschüssiger Halogenwasserstoffsäure auf 2'-Äthoxy-1'-[cis-cinnamoyl]-bipiperidyl-(2.3')* (**14**): Die konzentrierte äther. Lösung der aus 1.1 g rohem **14-Perchlorat** vom Schmp. 165–166° mit Alkali freigesetzten und ausgeätherten Base **14** wurde mit äther. *Chlorwasserstoff* bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Das dabei quantitativ zunächst als Öl ausfallende *Hydrochlorid* von **15** kristallisierte beim Anreiben mit wenig Aceton in Blättchen vom Rohschmp. 197–204° (korr.; Sintern ab 194°), nach 2maligem Umkristallisieren aus 5 Tln. absol. Äthanol Schmp. 203–205° (korr.). Mischprobe bei 201–202° (korr.) mit natürlichem *Isoorensin-hydrochlorid* ohne Depression; die IR-Spektren stimmten überein. — Bei 80° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$C_{19}H_{25}N_2O_2Cl$ (332.9)	Ber.	C 68.55	H 7.57	Cl 10.68	N 8.41
	Gef.	68.57	7.45	10.40	8.40

Base: Das *Hydrochlorid* wurde mit *NaOH* zerlegt und durch Ausäthern **15** als praktisch farbloses, zähes Öl erhalten, das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

Hydrobromid: Wurde in analoger Weise die konzentrierte äther. Lösung von **14** mit äther. *Bromwasserstoff* bis zur kongosauren Reaktion versetzt, so fiel das *Hydrobromid* von **15** als Öl aus, das beim Anreiben mit 10 ccm Aceton in kleinen Nadeln kristallisierte: 67% vom Rohschmp. 198–199° (korr.); nach 2maligem Umkristallisieren aus 5 Tln. absol. Äthanol Schmp. 205–207° (korr.). Bei 80° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$C_{19}H_{25}N_2O_2Br$ (377.3)	Ber.	C 60.48	H 6.68	N 7.42	Gef.	C 60.74	H 6.74	N 7.56
--------------------------------	------	---------	--------	--------	------	---------	--------	--------

Hydrojodid: 0.77 g Rohbase **14** in 4 ccm Aceton wurden unter Eiskühlung mit 0.33 ccm 57-proz. farbloser *Jodwasserstoffsäure* versetzt. Nach Abdestillieren des Acetons i. Vak. bei 25° hinterblieb ein gelbliches Harz, das durch wiederholtes Lösen in Äthanol und Ausfällen mit Äther in einer Ausbeute von 0.4 g pulvrig (Schmp. 100–120°, Sintern ab 75°) erhalten wurde. Wurde es in wenig Aceton gelöst mit dem anscheinend isomorphen Hydrojodid von **14** angeimpft, so wurde es kristallin. Nach 2maligem Umkristallisieren aus 83 Tln. Aceton schmolz das schließlich nur in geringer Ausbeute erhaltene *Hydrojodid* von **15** konstant bei 174–176° (korr.). Die Mischprobe mit dem Hydrojodid von **14** (Schmp. 177–179°) gab eine starke Schmelzpunkterniedrigung. — Bei 50° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$C_{19}H_{25}N_2O_2J$ (424.3)	Ber.	C 53.78	H 5.94	J 29.91	N 6.60
	Gef.	53.62, 53.67	5.69, 5.78	28.97	6.40

Pikrat: Das *Hydrobromid* in wenig 50-proz. Äthanol wurde mit der ber. Menge *Pikrinsäure* in Wasser versetzt; nach Anreiben mit 80-proz. Äthanol und nochmaligem Umkristallisieren

²¹⁾ Trennung nach C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun und E. Jacobi (mitbearb. von M.-L. Bormuth, M. Bullnheimer und I. Hagel), Liebigs Ann. Chem. **559**, 34 (1948).

aus 120 Tln. Aceton Schmp. 205–206° (korr.). Keine Schmelzpunktserniedrigung mit natürlichem *Isoorensin-pikrat* vom Schmp. 205–206° (korr.); die IR-Spektren stimmten überein. — Bei 80° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$C_{19}H_{25}N_2O_6 \cdot C_6H_5N_3O_7$ (525.5)	Ber. C 57.14	H 5.18	N 13.32
	Gef. 56.44, 56.70	4.97, 5.17	13.54

Beim Versuch der Überführung des *Pikrats* von **14** (Schmp. 157–158°) in das Hydrochlorid durch 10 Min. Schütteln mit 20-proz. *Salzsäure* wurde aus der mit Nitrobenzol sauer ausgeschüttelten, dann nach Eintropfen in 20 ccm 5*n* NaOH unter Eiskühlung mit Äther extrahierten Lösung eine Base als farbloses Öl erhalten, die aber in 0.1*n* HCl mit wäbr. *Pikrinsäure* nicht mehr das *Pikrat* der Ausgangsbasis, sondern das *Pikrat* von **15** lieferte, das roh bei 195–196° (Zers.), aus Aceton bei 199–201° schmolz (Mischprobe).

b) *Durch trockenes Erhitzen des Pikrats von 2'-Äthoxy-1'-[cis-cinnamoyl]-biperidyl-(2.3') (14)*: Das gleiche *Pikrat* von **15** wurde auch aus bei 157–158° schmelzendem *Pikrat* von **14** beim Erhitzen i. Hochvak. auf etwa 160° (Trockenpistole, 0.01 Torr, siedendes Cyclohexanol) erhalten. Es schmolz dabei zunächst unter starkem Aufschäumen; die Schmelze erstarrte nach 5 Min. zu goldbraunen Kristallen, die bei 197–199° (Zers., Sintern ab 190°), nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 205–206° (Zers., Mischprobe) schmolzen. Die Gewichtsabnahme beim Erhitzen betrug 12.4%, wobei ein Teil der Substanz sublimierte; dadurch erklärt sich die für 1 Mol C_2H_5OH (ber. 8.8% Gewichtsverlust) zu hohe Abnahme.

c) *Durch partielle katalytische Hydrierung von 12*: 0.60 g *Hydrobromid* von **12** vom Rohschmp. 238–239° wurden in 30 ccm Methanol mit 0.3 g *Lindlar-Katalysator*¹²⁾ und 1 Äquiv. Natronlauge (0.8 ccm 2*n* NaOH) bei Raumtemperatur unter *Wasserstoff* geschüttelt. Die Hydrierung kam nach Aufnahme der 1.06 Mol entsprechenden Menge *Wasserstoff* nach 2½ Stdn. zum Stillstand. Die wie üblich erhaltene Base **15** wurde in 2 ccm Aceton mit 0.18 ccm 48-proz. wäbr. *Bromwasserstoffsäure* versetzt. Der beim Eindampfen i. Vak. zur Trockene erhaltene, teilweise kristalline Rückstand gab beim Anreiben mit 5 ccm Aceton 82% d. Th. *Hydrobromid des cis-Orensins (15·HBr)*, das roh bei 195–200°, aus absol. Äthanol bei 205–207° (korr.) schmolz (Mischprobe).

Orensin (1 = *trans*-Orensin)

Aus *N-[cis-Cinnamoyl]-isotripiperidein*: Die Lösung von 4.7 g durch partielle katalytische Hydrierung von Phenylpropiolsäure dargestellter roher *cis-Zimtsäure* in 15 ccm Äther wurde unter Eiskühlung mit 24 g *Thionylchlorid* versetzt und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Das durch Abdampfen i. Wasserstrahlvak., dann bei 0.8 Torr als Rückstand gewonnene *cis-Zimtsäurechlorid* wurde in 20 ccm Äther gelöst und zu der mit 200 ccm Äther versetzten Suspension von 7.5 g *Isotripiperidein* in 2.0 g KOH in 50 ccm Wasser unter Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz während 20 Min. zugetropft und weiter ½ Stde. unter Kühlung mit Eiswasser kräftig gerührt. Das ausgeätherte rohe *N-[cis-Cinnamoyl]-isotripiperidein* (analog **11**) war durch Animpfen mit *N-[trans-Cinnamoyl]-isotripiperidein* nicht zur Kristallisation zu bringen.

7.5 g rohes *N-[cis-Cinnamoyl]-isotripiperidein* wurden in 50 ccm 96-proz. Äthanol nach Zugabe von 7.15 ccm (= 3.3fach molare Menge) 60-proz. *Perchlorsäure* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren i. Vak. wurde der ölige Rückstand in 160 ccm Eisessig

gelöst, unter Eiskühlung in 200 ccm 20-proz. Natronlauge eingerührt und das Basengemisch mit Äther extrahiert. Von dem Ätherrückstand wurde 1.0 g in 50 ccm 2*n* HCl gelöst und in eine Lösung von 1.3 g *Pikrinsäure* in 150 ccm Wasser getropft. Das rohe *Pikrat* (1.33 g entspr. 75%) vom Schmp. 140–150° (Sintern ab 80°) schmolz nach 3maligem Umkristallisieren aus 100 Tln. Aceton bei 206–207° (Zers.); die Mischprobe mit dem *Pikrat* des *trans-Orensins* gab keine Depression; die IR-Spektren stimmten überein.

Neue Salze des trans-Orensins (1): Hydrobromid: Aus der äther. Lösung von **1** durch Zugabe von äther. *Bromwasserstoff*²⁰⁾; aus 4.5 Tln. absol. Äthanol Schmp. 206–208°. Bei 80° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$C_{19}H_{25}N_2OJBr$ (377.3) Ber. C 60.48 H 6.68 Br 21.18 N 7.42
Gef. 60.42 6.58 21.10 7.53

Wasserfreies Hydrojodid: Das nach Lit.³⁾ dargestellte, mit 1 Mol Wasser kristallisierende **1**-Hydrojodid vom Schmp. 133–134° (aus Methanol) wurde 3mal aus 16 Tln. Aceton umkristallisiert. Es schmolz dann bei 200–201°. Bei 26° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$C_{19}H_{25}N_2OJ$ (424.3) Ber. C 53.78 H 5.94 J 29.91 N 6.60
Gef. 53.76 6.08 29.37 6.78

Perchlorat: 5.0 g *N*-[*trans*-Cinnamoyl]-isotripiperidein³⁾ in 180 ccm 96-proz. Äthanol wurden mit 5 ccm 60-proz. *Perchlorsäure* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Das nach Einengen i. Vak. hinterbleibende zähe Öl gab, in wenig absol. Äthanol gelöst, erst nach 4 Monaten bei Raumtemperatur 2.4 g (55%) kristallines *Perchlorat* von **1**, Rohschmp. 120–125° (Sintern ab 105°), das nach Umkristallisieren aus 5 Tln. Methanol und Trocknen i. Vak. bei 113–115° unter Aufschäumen schmolz. — Nach der Analyse enthält das Salz, dessen UV-Spektrum mit dem anderer Orensinsalze übereinstimmt, noch 1 Mol Kristallmethanol.

$C_{19}H_{25}N_2OJClO_4 + CH_3OH$ (429.0) Ber. C 56.00 H 6.82 N 6.53 OCH_3 7.23
Gef. 55.55 6.63 6.96 6.79

Modellversuche

1'-Benzoyl-1,2-dehydro-bipiperidyl-(2,3') (7). — Die Lösung von 8.0 g des *1'-Benzoyl-2',3'-dehydro-bipiperidyl-(2,3')*-perchlorats³⁾ (Schmp. 195–197°) in 150 ccm Methanol wurde mit 2.5 g 10-proz. $Pd(OH)_2/BaSO_4$ unter *Wasserstoff* geschüttelt. Die Substanz nahm dabei in 12 Stdn. die 1.05 Mol entsprechende Menge *Wasserstoff* auf. Nach Abfiltrieren und Einengen i. Vak. wurden 7.63 g kristallines Gemisch der *Perchlorate der diastereoisomeren 1'-Benzoyl-bipiperidyl-(2,3') (5)* vom Rohschmp. 95–105° (Aufschäumen) erhalten. — *UV-Spektrum:* (in Methanol $c = 1.05 \cdot 10^{-4}$ Mol/l): Endabsorption bei 220 nm ($\log \epsilon = 3.88$). — *IR-Spektrum* (in KBr): Keine C=C-Bande bei 720 cm^{-1} .

N-Chlor-Verbindungen (6): Man tropfte zu 4.86 g des aus dem Perchlorat mit NaOH freigesetzten und ausgeätherten Gemisches der *Diastereomeren 5* (Rohschmp. 78–83°) in 20 ccm Benzol/Methanol (1:1) bei –15° unter kräftigem Rühren in 10 Min. 2.05 g 94.4-proz. frisch dest. *tert.-Butylhypochlorit* (Sdp. 77–78.5°) so zu, daß die angegebene Temperatur innerhalb von $\pm 1^\circ$ eingehalten wurde. Dabei wurde die Lösung gelb. Unmittelbar danach wurde die –10° kalte Lösung unter heftigem Rühren in 15 Min. in eine siedende Lösung von 1.23 g *Natrium* in 15 ccm *Methanol* getropft, wobei sich unter schwacher Gelbfärbung

Natriumchlorid abschied. Dann wurde noch etwa 10 Min. weiter erhitzt, bis eine Probe auf aktives Chlor mit Kaliumjodid-Stärke-Papier negativ ausfiel. Nach Abkühlen, Absaugen des Natriumchlorids und Zusatz von 60 ccm Wasser wurde i. Vak. eingengt, die orangefarbene, stark alkalische, wäßr. Lösung anschließend 5mal mit je 50 ccm peroxidfreiem Äther extrahiert und nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. eingengt.

7-Perchlorat: Die so erhaltenen 4.74 g *Base 7* wurden in 30 ccm absol. Äthanol unter Eiskühlung mit der äquivalenten Menge *Perchlorsäure* bis pH 3 versetzt, i. Vak. eingengt und das schon teilweise kristalline Perchlorat aus 12 ccm absol. Äthanol umkristallisiert; 4.4 g (70%) vom Schmp. 80–84° (Aufschäumen; Sintern ab 70°). Kleine Blättchen (2mal aus absol. Äthanol mit jeweils 90-proz. Ausbeute) vom Schmp. 88–90° (Aufschäumen). Bei 24° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme. — Das Perchlorat enthält 1 Mol Kristalläthanol (nicht an der C=N⁺-Bindung, da das IR-Spektrum (in KBr) bei 1680 cm⁻¹ eine Bande für die C=N⁺-Bindung zeigt).

$C_{17}H_{23}N_2O_2ClO_4 + C_2H_5OH$ (419.9)	Ber. C 54.35	H 6.96	Cl 8.44	N 6.67
	Gef. 54.26, 53.83	7.10, 6.63	8.22	6.87

Base 7: Mit Alkali freigesetztes und ausgeäthertes, zähflüssiges Öl vom Sdp._{0.01} 180° (Badtemperatur 230–235°). — *IR-Spektrum* (5-proz. Lösung in CCl₄): Bei 1660 cm⁻¹ die C=N-Bande (Iminform); die NH-Bande bei etwa 3280 cm⁻¹ fehlt.

Verhalten von 7 gegen salpetrige Säure: Bei 40–50° wurde in eine mit 14.4 g (0.24 Mol) *Eisessig* versetzte Lösung von 16.6 g (0.24 Mol) *Natriumnitrit* in 60 ccm Wasser unter Rühren 8.41 g (0.02 Mol) *1'-Benzoyl-1.2-dehydro-bipiperidyl-(2.3')-perchlorat* + C_2H_5OH (Schmp. 88–90°) in 120 ccm Wasser in 20 Min. getropft. Die Lösung färbte sich hierbei unter Gasentwicklung gelb. Es wurde noch 1 Stde. gerührt, dann unter Eiskühlung mit festem Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und 5mal mit je 40 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde 3mal mit 100 ccm 2*n* HCl und danach mit 100 ccm 2*n* Na₂CO₃-Lösung geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und bei 40–50°/100 Torr eingengt. Es hinterblieben 6.12 g gelbliches, zähes Öl, aus dem bei 187–188°/0.1–0.05 Torr nur 1.4 g (24%) der gesuchten Verbindung (**10**) herausdestilliert werden konnten. Die Prüfung auf eine Aldehydgruppe mit fuchsin-schweifiger Säure verlief negativ. — Der Destillationsrückstand war ein hartes, tiefbraunes Harz, das nicht weiter untersucht wurde. — *IR-Spektrum* (KBr): ν(C=O) bei 1705 cm⁻¹; keine Bande im Bereich der Streckschwingung des Aldehydwasserstoffs (etwa 2700 cm⁻¹).

Semicarbazon von 10: 190 mg des *dest. Öls* in 7 ccm Methanol wurden mit 115 mg *Natriumacetat* und 156 mg *Semicarbazid-hydrochlorid* in 1 ccm Wasser 1 Stde. auf dem Wasserbad gekocht. Es wurde i. Vak. eingengt, der zähe gelbe Rückstand 2mal mit je 25 ccm Wasser durchgerieben, nach dem Dekantieren getrocknet und mit wenig Aceton angerieben. Es wurden so Kristalle vom Schmp. 162–164° erhalten; aus 10 Tln. absol. Äthanol Schmp. bei 164–166°. Bei 50° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

$C_{18}H_{26}N_4O_3$ (346.4)	Ber. C 62.41	H 7.57	N 16.17
	Gef. C 62.79	H 7.54	N 16.26

Verhalten von 7 gegen Benzoylchlorid: Die Lösung von 3.74 g der *freien Base 7* in 75 ccm Äther wurde nach Zugabe von 27 ccm 0.5*n* NaOH bei –4 bis –6° Innentemperatur unter heftigem Rühren tropfenweise mit 1.5 ccm (13.0 mMol) *Benzoylchlorid* in 35 ccm Äther, in

35 Min. versetzt und weitere 7 Stdn. unter Eiskühlung gerührt. Dabei schied sich bereits die *N,N'*-Dibenzoyl-oxo-Verbindung (9) in langen, verfilzten Nadeln ab. Es wurden nochmals 10 ccm 0.5*n* NaOH und 0.11 ccm (1.0 mMol) Benzoylchlorid hinzugefügt, weitere 16 Stdn. gerührt, abgesaugt und mit Wasser und Äther gewaschen: 2.66 g (57%) 5-Benzamino-1-[1-benzoyl-piperidyl-(3)]-pentanon-(1) (9) vom Rohschmp. 114–116°. Es wurde 2mal aus 5.5 Tln. absol. Äthanol umkristallisiert; Schmp. 122–124°. Die Prüfung auf eine Aldehydgruppe mit fuchsinschweflicher Säure verlief negativ. — *IR-Spektrum* (KBr): 1690 cm⁻¹ ν(C=O). Keine Absorption im Bereich der Streckschwingung des Aldehydwasserstoffs (bei etwa 2700 cm⁻¹). — *NMR-Spektrum* (54.8 mg/0.5 ccm CDCl₃): Im Bereich von τ = –3.3 bis +2.0 kein Signal für ein Aldehydproton. — I. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

C₂₄H₂₈N₂O₃ (392.5) Ber. C 73.44 H 7.19 N 7.14 Gef. C 73.41 H 7.13 N 7.41

Semicarbazon von 9: 196 mg 9 wurden in 6 ccm Methanol mit 115 mg *Semicarbazidhydrochlorid* und 85 mg *Natriumacetat* in 1 ccm Wasser 1 Stde. erhitzt. Nach 20 Stdn. wurde das Semicarbazon mit 25 ccm Wasser als Öl gefällt, abzentrifugiert, mit wenig Wasser durchgerieben und i. Vak. getrocknet. Das ölige Semicarbazon wurde beim Anreiben mit wenig absol. Äther kristallin; Rohausbeute 80%, Schmp. 153–155° (Sintern 148°). Aus 86 Tln. absol. Äthanol Ausbeute 58%, Schmp. 154–155°. Bei 50° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

C₂₅H₃₁N₅O₃ (449.5) Ber. C 66.78 H 6.95 N 15.58 Gef. C 66.97 H 6.88 N 15.44

Hydrolyse von 7 zu 1,2-Dehydro-bipiperidyl-(2,3') (8): 3.7 g *Perchlorat von 7* + C₂H₅OH (Schmp. 88–90°) wurden mit 12 ccm 37-proz. *Salzsäure* 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung, aus der sich die *Benzoessäure* kristallin abgeschieden hatte, wurde nach Verdünnen mit 24 ccm Wasser sauer ausgeäthert (1.02 g entspr. 97% *Benzoessäure*, aus Wasser Schmp. 122°); nach Zugabe von Natronlauge und Sättigen mit Kaliumcarbonat wurde erschöpfend ausgeäthert. Der über Natriumsulfat getrocknete Äther hinterließ nach dem Abdampfen i. Vak. bei Raumtemperatur 1.5 g 8 als gelbes, zähflüssiges Öl, das bei 86–88°/0.1–0.2 Torr (Badtemperatur 130–140°) in 54-proz. Ausbeute als schwachgelb gefärbtes Öl destillierte. — *IR-Spektrum* (KBr): 1655 cm⁻¹ ν(C=N).

Dipikrat: Durch Eintropfen von 251 mg *Rohbase* in 15 ccm 1*n* HCl in 690 mg *Pikrinsäure* in 100 ccm Wasser wurden Nadeln vom bereits konstanten Schmp. 195–197° (Zers.) erhalten, die sich aus 100 Tln. 0.1*n* HCl umkristallisieren ließen. — *IR-Spektrum* (KBr): Charakteristische Bande für die Immoniumstruktur bei 1690 cm⁻¹. — Bei 100° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

C₁₀H₂₀N₂]2 C₆H₂N₃O₇ (624.5) Ber. C 42.31 H 3.87 N 17.94
Gef. 42.37 4.26 17.51

Dihydrobromid: Beim Eintropfen einer Lösung von 0.52 g der dest. *Base* in 30 ccm Äther unter Eiskühlung in 2.13 ccm 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* schied sich zunächst ein Öl ab, das nach dem Eindampfen i. Vak. zur Trockene beim Anreiben mit 3 ccm Isopropylalkohol kristallisierte (0.74 g vom Schmp. 214–216°). Beim Umkristallisieren aus absol. Äthanol (27 ccm/g) änderte sich der Schmelzpunkt nicht. Bei 100° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

C₁₀H₂₀N₂]2 Br (328.1) Ber. C 36.61 H 6.14 Br 48.71 N 8.54
Gef. 36.88 6.13 48.51 8.09

240 mg *Rohbase* ergaben mit 80 ccm 30-proz. Natronlauge bei Wasserdampfdestillation mit 500 ccm Wasser in 40 Min. durch Ausäthern des Destillats nach Sättigen mit Kaliumcarbonat 208 mg (87%) unveränderte Base **8**, die wie zu erwarten, beim Animpfen mit Isotripiperidein nicht kristallisierte und durch Überführung in das *Dipikrat* vom Schmp. 195–197° (Mischprobe) identifiziert wurde.

Mit *Benzoylchlorid* und wäbr. *Alkali* wird die Base in dasselbe *5-Benzamino-1-[1-benzoylpiperidyl-(3)]-pentanon-(1)* (**9**) übergeführt, das auch aus **7** erhalten wurde. Zu 80 mg *Dihydrobromid* von **8** in 3 ccm Wasser wurden nach Zugabe von 15 ccm 0.1 *n* NaOH und 30 ccm Äther bei einer Innentemperatur von 0° unter heftigem Rühren 0.1 ccm *Benzoylchlorid* gegeben und 6 Stdn. unter Eiskühlung gerührt, wobei sich **9** schon in langen, verfilzten Nadeln abschied. Dann wurden nochmals 1 ccm 2 *n* NaOH und 0.1 ccm *Benzoylchlorid* hinzugefügt und weitere 12 Stdn. gerührt. Durch Absaugen wurden 66% **9** vom Rohschmp. 119–122° erhalten. Mischprobe mit dem aus **7** erhaltenen Präparat bei 121–123° ohne Depression; die IR-Spektren (in KBr) stimmten überein.

Reduktion von 8: 700 mg fein gepulvertes *Dihydrobromid* vom Schmp. 214–216° wurden unter Rühren in eine siedende Suspension von 0.81 g *Lithiumalanat* in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran in 5 Min. eingetragen. Anschließend wurde 5 Stdn. gekocht, i. Vak. eingengt, der Rückstand mit 10 ccm absol. Äther, Eiswasser, 5 ccm 12 *n* HCl und 8 g Weinsäure versetzt, mit 80 ccm 20-proz. Natronlauge alkalisch gemacht und nach Sättigen mit Kaliumcarbonat 9mal mit je 30 ccm Äther ausgeschüttelt. Aus dem eingengten Äther wurde das *Hydrochlorid* mit äther. *Salzsäure* gefällt und der kristalline Niederschlag vom Rohschmp. 304–311° (Sintern ab 280°) mit 5 ccm absol. Äthanol ausgekocht²¹⁾. Dabei bleiben 184 mg (36%) *Dihydrochlorid des Bipiperidyls-(2.3')* vom Schmp. 359–361° (Zers.) ungelöst; als Rückstand aus der Mutterlauge wurde das *Dihydrochlorid des epi-Bipiperidyls-(2.3')* vom Schmp. 252–255° erhalten und aus wäbr. Lösung als *Dipikrat* vom Schmp. 145–147° (Mischprobe) gefällt.

Hydrolyse von N-Benzoyl-isotripiperidein zu 2'-Äthoxy-1'-benzoyl-bipiperidyl-(2.3'): 17.7 g (48 mMol) *N-Benzoyl-isotripiperidein* vom Schmp. 154–156°³⁾ wurden in 200 ccm absol. Äthanol suspendiert und mit 11 ccm (0.1 Mol entspr. 2.1 Äquivv. statt 3.3 Äquivv., vgl. S. 184) 60-proz. *Perchlorsäure* 3 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Das über Nacht ausgeschiedene *Perchlorat des 2'-Äthoxy-1'-benzoyl-bipiperidyls-(2.3')* (10.5 g entspr. 53%) vom Rohschmp. 172–173° (Aufschäumen) schmolz aus 25 Tln. absol. Äthanol bei 177–179° unter Aufschäumen. — *IR-Spektrum* (KBr): Fehlen der C=C-Bande bei 720 cm⁻¹. *UV-Spektrum* (Methanol, *c* = 1.09 · 10⁻⁴ Mol/l): Nur Endabsorption bei 220 nm (log *ε* = 3.88). — Bei 60° i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

C₁₉H₂₉N₂O₂ClO₄ (416.9) Ber. C 54.75 H 7.00 N 6.72 Gef. C 54.75 H 6.92 N 6.66

*Perchlorat des 1'-Benzoyl-2',3'-dehydro-bipiperidyls-(2.3')*³⁾. — Das *2'-Äthoxy-1'-benzoyl-bipiperidyl-(2.3')-perchlorat* schmolz bereits beim längeren Erhitzen i. Hochvak. auf etwa 160° (Trockenpistole; siedendes Cyclohexanol) unter Aufschäumen; die Schmelze erstarrte nach etwa 1/2 Sde. zu einer festen Kristallmasse. Die Gewichtsabnahme betrug dabei 10.9% (ber. für 1 C₂H₅OH 11.2%). Nach Durchreiben mit wenig absol. Äthanol Schmp. 198–199° (ohne Aufschäumen; Mischprobe).

trans-Zimtsäurepiperidid wurde nach Lit.²²⁾ hergestellt; Schmp. 122° (Methanol/Wasser = 1 : 1) (Lit.²²⁾ 122°).

cis-Zimtsäurepiperidid. — 3.6 g Piperidin in 300 ccm Äther wurden nach Zugabe von 4.0 g KOH in 70 ccm Wasser bei –6° Innentemperatur in 40 Min. 7.1 g Phenylpropiolylchlorid¹⁸⁾ unter kräftigem Rühren getropft. Nach weiterem 3stdg. Rühren unter Eiskühlung wurden aus der abgetrennten Ätherschicht 8.4 g (92%) Phenylpropiolsäure-piperidid in langen Stäbchen vom Rohschmp. 99–101° erhalten. Aus 54 Tln. 50-proz. wäbr. Methanol Schmp. bei 101–103°. Bei Raumtemperatur i. Hochvak. keine Gewichtsabnahme.

C₁₄H₁₅NO (213.3) Ber. C 78.86 H 7.09 N 6.57 Gef. C 78.44 H 6.90 N 6.83

Zur partiellen Hydrierung wurde die Lösung von 1.0 g des Piperidids in 30 ccm Methanol nach Zugabe von 97 mg Lindlar-Katalysator¹²⁾ und einem Tropfen Chinolin bei Raumtemperatur unter Wasserstoff geschüttelt. Die Reaktion kam nach Aufnahme der 1 Mol entspr. Menge praktisch zum Stillstand. Nach Abfiltrieren und Einengen i. Vak. bei Raumtemperatur hinterblieben 1.0 g in Äthanol und Aceton leicht lösliches, öliges *cis*-Zimtsäurepiperidid, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. — *IR-Spektrum*: Die für die C=C-Doppelbindung des *trans*-Zimtsäurepiperidids charakteristische Doppelbande bei 980 und 990 cm⁻¹ ist auch nicht andeutungsweise vorhanden. Die Verbindung ist anscheinend noch nicht beschrieben.

Hydrolyse: 0.35 g öliges *cis*-Zimtsäurepiperidid wurden mit 20 ccm 37-proz. Salzsäure 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die nach Verdünnen mit dem gleichen Volumen Wasser gewonnenen Ätherauszüge hinterließen beim Eindampfen zur Trockne 0.20 g *trans*-Zimtsäure, aus 0.1 *n* HCl Ausbeute 56% vom Schmp. 131–133° (Mischprobe).

²²⁾ D. Vorländer und P. Herrmann, Liebigs Ann. Chem. **320**, 91 (1902).