

1462. Elmar Profft und Fritz Schneider

Über Picoline

3. Mitteilung¹⁾

Über eine neue Synthese des Conyrins

Aus der Wissenschaftlichen Abteilung des VEB Fahberg-List, Magdeburg
Direktor: Prof. Dr. E. Profft

(Eingegangen am 20. September 1955)

Seit der Strukturaufklärung des Hauptalkaloids von *Conium maculatum*, des Coniins, als 2-n-Propylpiperidin durch A. W. Hofmann²⁾ und A. Ladenburg³⁾ hat es nicht an Versuchen gefehlt, dieses relativ einfach aufgebaute Naturprodukt auf synthetischem Wege zu erhalten. Es lag nahe, zu seiner Synthese die entsprechende Dehydroverbindung, das 2-n-Propylpyridin oder Conyrin zu verwenden, dessen Synthese auf mehreren Wegen möglich ist. Wenn man dabei von der rein destruktiven Methode der Conyringewinnung durch Dehydrierung des Coniins²⁾ ⁴⁾, wobei das gewünschte Endprodukt als Ausgangsmaterial benötigt wird, absehen will, sind es im wesentlichen zwei Methoden gewesen, die zum Ziele führten.

A. Ladenburg⁵⁾, der auf dem von ihm angegebenen Wege auch das d-(+)-Coniin und damit ein natürlich vorkommendes Alkaloid erstmalig synthetisch gewinnen konnte, gelang die Darstellung des Conyrins durch Umsetzung von 2-Picolin mit Acetaldehyd mit nachfolgender Reduktion des hierbei gebildeten α -Allylpyridins (1-(Pyridyl-2)-2-methyl-äthylens).

Eine weitere Synthese des Conyrins ist von E. Bergmann und W. Rosenthal⁶⁾ angegeben worden. Als Ausgangsprodukt diente ebenfalls 2-Picolin, das zunächst durch Umsetzung mit Phenyllithium in Picolyl-(2)-lithium übergeführt wurde. Bei der darauffolgenden Umsetzung mit Äthylbromid ließ sich das durch Wurtzsche Reaktion gebildete Conyrin in guter Ausbeute erhalten. In ähnlicher Reaktion konnte A. E. Tschitschibabin⁷⁾ Conyrin durch Umsetzung von 2-Picolin mit Natriumamid und Äthylchlorid synthetisieren.

Wir fanden, daß eine Synthese des Conyrins in einfacher Weise durch Anlagerung von Äthylen an 2-Picolin unter Druck mit Natrium als Katalysator möglich ist⁸⁾, wobei neben Conyrin (I) erhebliche Mengen des durch Anlagerung von 2 Mol Äthylen an 1 Mol 2-Picolin gebildeten und in der Literatur bislang nicht beschriebenen 3-(Pyridyl-2)-pentans (II) erhalten werden:

¹⁾ 2. Mitteilung s. J. prakt. Chem. [4] 2, 316 (1955i).

²⁾ A. W. Hofmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 825 (1884).

³⁾ A. Ladenburg, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 1587 (1885); Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 439, 2582 (1886); Liebigs Ann. Chem. 247, 80 (1888); Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 855 (1893).

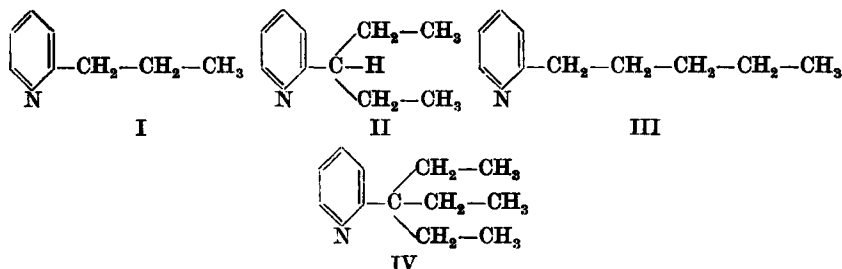
⁴⁾ J. Tafel, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 1619 (1892).

⁵⁾ A. Ladenburg, a. a. O.; s. a. Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 2486 (1906); Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 3734 (1907).

⁶⁾ E. Bergmann und W. Rosenthal, J. prakt. Chem. (N. F.) 135, 267 (1932).

⁷⁾ A. E. Tschitschibabin, Bull. Soc. chim. France [5] 3, 1607 (1936).

⁸⁾ Deutsche Wirtschaftspatentanmeldung.

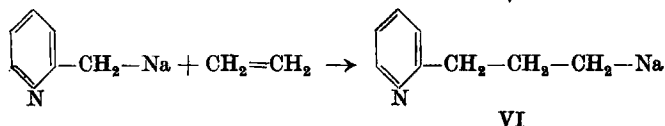
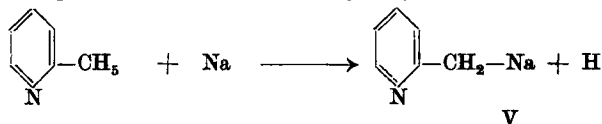


Die Konstitution der Verbindungen I und II wurde nicht besonders bewiesen, da I an Hand der in der Literatur niedergelegten Daten durch Siedepunkt, Analyse und Schmelzpunkt des Pikrates eindeutig identifiziert werden konnte und die für Verbindung II erhaltenen Daten sich scharf von denen des bereits von *A. E. Tschitschibabin*⁷⁾ beschriebenen 1-(Pyridyl-2)-pentans (III), dessen Bildung ebenfalls theoretisch denkbar gewesen wäre, unterschieden.

Eine weitere Anlagerung von Äthylen findet unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen nicht statt. Selbst durch Erhitzung von vorgebildetem 3-(Pyridyl-2)-pentan (II) mit Natrium und überschüssigem Äthylen unter hohem Druck vermochten wir keine weitere Äthylenanlagerung und damit Bildung des ebenfalls noch unbekannten 3-(Pyridyl-2)-3-äthyl-pentans (IV) zu erzwingen.

Anlagerungen ungesättigter Verbindungen an 2-Picolin sind bislang in Arbeiten von *R. Wegler* und *G. Pieper*⁹⁾ (Butadien bzw. Styrol) sowie *N. J. Leonhard* und *J. H. Boyer*¹⁰⁾ (2-Vinylpyridin) beschrieben worden. Als Katalysator fand ebenfalls Natrium Verwendung. Neben den bei der Anlagerung von Butadien und Styrol an 2-Picolin im Molverhältnis 1:1 gebildeten und an sich als Hauptprodukt zu erwartenden Verbindungen wurden erhebliche Mengen der durch Anlagerung von 2 Mol ungesättigter Verbindung an 1 Mol 2-Picolin gebildeten Pyridinderivate erhalten. Die gleiche Feststellung konnten wir, wie bereits oben erwähnt, in noch stärkerem Maße bei der Anlagerung von Äthylen an 2-Picolin machen, wobei sowohl bei einem Molverhältnis 1:1 als auch bei Anwendung eines geringen Äthylenunterschusses in jedem Falle 3-(Pyridyl-2)-pentan (II) als Hauptprodukt erhalten wurde.

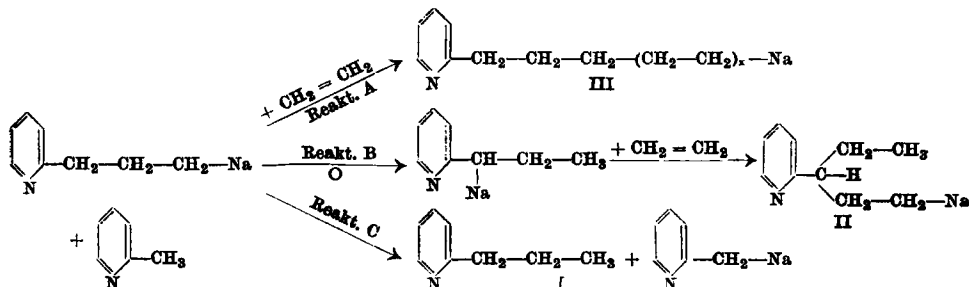
Eine Deutung des Reaktionsmechanismus der Äthylenanlagerung, wie sie für die Anlagerung von Butadien und Styrol von *Wegler* und *Pieper* gegeben wurde, erscheint in vorliegendem Falle schwierig, da Äthylen im Gegensatz zu Butadien und Styrol keine merkliche Polarisierung aufweist und damit nur schwer zur Bildung eines primär entstehenden Natrium-Adduktes befähigt sein dürfte. Wir neigen zu der Annahme, daß der Primärschritt in der unmittelbaren Bildung von Picolyl-2-natrium (V) zu suchen sein dürfte, das dann infolge seiner Polarität zur Anlagerung an Äthylen befähigt ist:



⁹⁾ *R. Wegler* und *G. Pieper*, Chem. Ber. 83, 6 (1950).

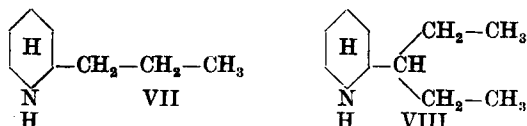
¹⁰⁾ *N. J. Leonhard* und *J. H. Boyer*, J. Amer. chem. Soc. 72, 4818 (1950).

Die nach vollzogener Äthylenanlagerung intermediär gebildete Natriumverbindung VI vermag nun grundsätzlich in folgender Weise zu reagieren: Zunächst wäre eine weitere endständig erfolgende Anlagerung von Äthylen unter Bildung des 1-(Pyridyl-2)-pentans (III) oder weiterer, höherer Alkylpyridine denkbar (Reaktion A); da diese Verbindungen jedoch nach den Versuchen nicht gebildet werden, scheidet diese Reaktion aus. Eine weitere Möglichkeit bestände darin, daß das endständige Natriumatom der Verbindung VI unter Austausch gegen Wasserstoff an das dem Kern benachbarte Kohlenstoffatom der Seitenkette umspringt (Reaktion B); weitere Äthylenanlagerung ergibt dann 3-(Pyridyl-2)-pentan (II). Eine dritte Reaktionsmöglichkeit würde im Austausch des Natriumatoms der Verbindung VI gegen Wasserstoff aus der Alkylgruppe des 2-Picolins unter Bildung von Conyryn (I) und Picolyl-natrium bestehen (Reaktion C):



Reaktion B und C konkurrieren somit, wobei B, wegen des erheblichen Anteiles an 3-(Pyridyl-2)-pentan (II) im Endprodukt, als die begünstigtere von beiden erscheint. Da es sich hierbei lediglich um eine intramolekulare Umlagerung und nicht, wie bei Reaktion C, um einen durch Zweierstoß bewirkten Austausch handelt, würde eine solche Deutung des Reaktionsablaufes eine gewisse Erklärung für die überwiegende Bildung des 3-(Pyridyl-2)-pentans geben. Die gleiche Erklärung sollte dann mutatis mutandis ebenfalls für die bei Verwendung von Butadien und Styrol erfolgende Anlagerung von 2 Mol ungesättigter Verbindung an 1 Mol 2-Picolin gelten.

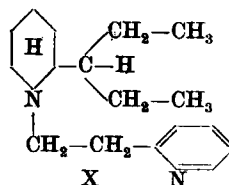
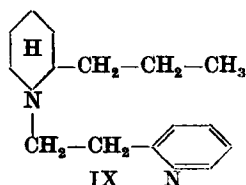
Durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel als Katalysator wurden aus Conyryn und 3-(Pyridyl-2)-pentan die entsprechenden Piperidinverbindungen d, l-Coniin (VII) und 3-(Piperidyl-2)-pentan (VIII) in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten:



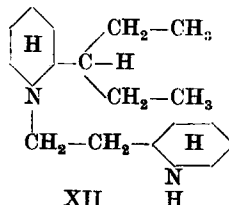
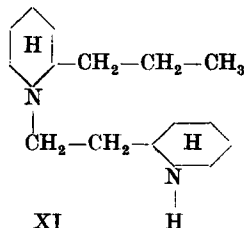
Im Hinblick auf eine evtl. Verstärkung bzw. Modifizierung der bei den Verbindungen VII und VIII an sich schon erheblichen physiologischen Wirksamkeit haben wir im Rahmen der Untersuchungen des einen von uns über Pyridäthylierung von Aminen¹¹⁾ einige durch Anlagerung gewonnene Derivate der Verbindungen VII und VIII dargestellt.

Mit 2-Vinylpyridin konnten die Piperidyl-Verbindungen glatt und in sehr guter Ausbeute in Gegenwart von geringen Mengen an Essigsäure als Katalysator in die entsprechenden Pyridyläthyl-Verbindungen IX und X übergeführt werden:

¹¹⁾ *E. Proffitt*, Chem. Techn. 7, 511 (1955).



Die Hydrierung der Pyridyl-äthyl-piperidyl-Verbindungen zu den Piperidyl-äthyl-piperidyl-Derivaten verlief mittels Natrium in Alkohol in der gewünschten Richtung, wobei die Ausbeuten gut waren. Es wurden die Substanzen XI und XII erhalten:



Die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Beschreibung der Versuche

1. 1-(Pyridyl-2)-propan (Conyryn I) und 3-(Pyridyl-2)-pentan (II)

In einem rostfreien Hochdruck-Schüttelautoklaven (0,5 Liter) wurden 93 g (1 Mol) abs. 2-Picolin, sowie ca. 5 g Natriummetall eingefüllt und nach Spülen 60 atü (~ 1 Mol) Äthylen aufgepreßt. Nach Aufheizung auf 120—130° C stieg der Druck auf 85—90 atü und verblieb während 1—1½ Std. nahezu auf dieser Höhe (Inkubationszeit). Danach begann ein zunächst noch langsamer, dann immer schnellerer Druckabfall, wobei nach weiteren 1½—2 Stdn. der Druck auf 15—20 atü abgefallen war. Die Heizung wurde nun unterbrochen; nach Erkalten hatte sich ein Druck von 2—3 atü eingestellt. Die erhaltene braune Flüssigkeit wurde von überschüssigem Natrium abgegossen und nach Vereinigung von 5 Ansätzen obiger Art die Gesamtmenge (500 g) unter Verwendung einer Kolonne (50 cm, Braunschweiger Wendel 2 $\times$ 2 mm) im Vakuum fraktioniert. Bei einem Rücklaufverhältnis von 1:15 wurden die in Tabelle 1 angeführten Fraktionen erhalten.

Tabelle 1

Fraktion	Verbindung	Siedepkt./Torr	Gewicht	o/o	Pikrat Schmp.	n_D^{20}	Analyse
1	2-Picolin	30—32°/14 129°/760	70 g	14	165°	1,5002	C ₆ H ₇ N (93,12) Ber. N = 15,05% Gef. N = 14,81%
2	1-(Pyridyl-2)-propan (Conyryn)	60—61°/14 166°/760	115 g	23	65° ¹²⁾	1,4931	C ₈ H ₁₁ N (121,20) Ber. N = 11,55% Gef. N = 11,48%
3	3-(Pyridyl-2)-pentan	76—77°/14 195°/760	305 g	61	99—100°	1,4878	C ₁₀ H ₁₅ N (149,22) Ber. N = 9,37% Gef. N = 9,14%

¹²⁾ Der Schmelzpunkt des Conyryn-Pikrates wird von mehreren Autoren übereinstimmend zu 64—65° angegeben. Den von H. C. Brown und W. A. Murphy, J. Amer. chem. Soc. 73, 3308 (1951) angegebenen Schmelzpunkt von 75° für diese Verbindung können auch wir nicht bestätigen.

2. d, l-1-(Piperidyl-2)-propan (d, l-Coniin, VII)

100 g Conyryn wurden mit 20 g Raney-Nickel in einem rostfreien Hochdruck-Schüttel-autoklaven (0,5 Liter) bei 250° C bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 91 g = 90% d. Th. an d, l-Coniin vom Kp.₁₈: 73—74°; Kp.₇₆₀: 168—171° erhalten. n_D^{20} : 1,4497.

Ein Pikrat konnte nicht erhalten werden.

Analyse: $C_8H_{17}N$ (127,22) Ber.: N = 11,02% Gef.: N = 10,89%

3. d, l-3-(Piperidyl-2)-pentan (VIII)

100 g 3-(Pyridyl-2)-pentan wurden, wie vorhergehend beschrieben, bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach Aufarbeitung wurden 92 g = 91% d. Th. an d, l-3-(Piperidyl-2)-pentan vom Kp.₁₈: 83—85°; Kp.₇₆₀: 202—204° erhalten. n_D^{20} : 1,4459.

Ein Pikrat war nicht erhältlich.

Analyse: $C_{10}H_{21}N$ (155,27) Ber.: N = 9,03% Gef.: N = 8,76%

4. d, l-1-(Pyridyl-2)-2-[2-(propyl-1)-piperidyl-1]-äthan (IX)

21,5 g d, l-Coniin wurden mit 19,5 g 2-Vinylpyridin (10% Überschuß) in Gegenwart von 0,8 g Essigsäure während 5 Stdn. bei 140° unter Rückfluß gehalten und sodann im Vakuum fraktioniert.

Es ergab sich ein Hauptlauf vom Kp.₁₂: 166—176° (n_D^{20} : 1,5100). Die Vorläufe wurden nochmals mit 2-Vinylpyridin und Essigsäure erhitzt. Daraufhin wurde abschließend fraktioniert. Insgesamt wurden 29,6 g (75,8%) an d, l-1-(Pyridyl-2)-2-[2-(propyl-1)-piperidyl-1]-äthan erhalten, das einen Kp.₁₂: 172—173° und eine Brechung n_D^{20} : 1,5129 aufweist. Hydrochlorid: Weiße Kristalle, F. 156—157°.

Analyse: $C_{15}H_{24}N_2$ (232,37) Ber. N = 12,05% Gef. N = 11,85%

5. d, l-1-(Pyridyl-2)-2-[2-(pentyl-3)-piperidyl-1]-äthan (X)

24,5 g d, l-3-(Piperidyl-2)-pentan wurden mit 19 g 2-Vinylpyridin (15% Überschuß) unter Zusatz von 0,9 g Essigsäure 5 Stdn. bei 140° unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde wie unter 4. geschildert verfahren. Es ergaben sich 20,2 g (49%) an d, l-1-(Pyridyl-2)-2-[2-(pentyl-3)-piperidyl-1]-äthan; Kp.₁₂: 189—190°, n_D^{20} : 1,5121.

Analyse: $C_{17}H_{26}N_2$ (260,42) Ber.: N = 10,75% Gef.: N = 11,31%

6. d, l-1-(Piperidyl-2)-2-[2-(propyl-1)-piperidyl-1]-äthan (XI)

17,8 g d, l-1-(Pyridyl-2)-2-[2-(propyl-1)-piperidyl-1]-äthan wurden mit 35 g Natrium in 300 cm abs. Alkohol reduziert. Nach Abtrennen des überschüssigen Natriums wurde mit Wasser versetzt und der Alkohol im Vakuum destilliert. Nach Aufnahme in Äther und Trocknen wurde fraktioniert. Dabei ergaben sich 10,1 g (55,3%) an d, l-1-(Piperidyl-2)-2-[2-(propyl-1)-piperidyl-1]-äthan, Kp.₁₂: 169—172°, n_D^{20} : 1,4800. Hydrochlorid: Farblose Kristalle, F. 252°.

Analyse: $C_{15}H_{20}N_2$ (238,42) Ber.: N = 11,75% Gef.: N = 11,42%

(Bestimmung durch Titration mit Überchlorsäure in wasserfreiem Eisessig nach *Houben-Weyl*, Meth. d. Organ. Chemie, Analyt. Meth., Verlag Georg Thieme, Stuttgart, 1953, Seite 660.)

7. 1-(Piperidyl-2)-2-[2-(pentyl-3)-piperidyl-1]-äthan (XII)

6,5 g 1-(Pyridyl-2)-2-[2-(pentyl-3)-piperidyl-1]-äthan wurden mit 12 g Natrium in 120 cm abs. Alkohol reduziert und wie im vorhergehenden Beispiel aufgearbeitet. Es

wurden 4,2 g 1-(Piperidyl-2)-2-[2-(pentyl-3)-piperidyl-1]-äthan (63,3%) erhalten; Kp_{13} : 184—187°, n_D^{20} : 1,4900.

Hydrochlorid: Bei Versetzen der Base mit ätherischer Salzsäure schmierige Fällung, die sich als nicht umkristallisierbar erwies.

Analyse: $C_{17}H_{34}N_2$ (266,47) Ber.: N = 10,51% Gef.: N = 10,37%

(Bestimmt durch Titration mit Überchlorsäure in wasserfreiem Eisessig.)

1463. Josef Klosa

Über die Darstellung von Ketonen der 4-Oxycumarin-Reihe mit Hilfe von Phosphoroxychlorid

(Eingegangen am 23. September 1955)

3-Alkyl-[4-oxycumarin]-ketone (oder auch 3-Acyl-4-oxycumarine genannt) sind durch Umsatz von niederen Fettsäuren mit 4-Oxycumarin bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid leicht zugänglich geworden¹⁾. Neben dieser Methode, die wir hier kurz als Phosphoroxychlorid-Methode bezeichnen wollen, sind zuerst 3-Acyl-4-oxycumarine durch Kondensation von β -Ketoestern mit o-Acetoxybenzoylchlorid²⁾, später von T. Ukita und Mitarb.³⁾, durch Einwirkung der entsprechenden Acylchloride auf 4-Oxycumarin in Pyridin bei Gegenwart von Piperidin erhalten worden. V. P. Link und H. R. Eisenhauer⁴⁾ stellten fest, daß die 3-Acyl-4-oxycumarine durch Umlagerung der 4-Acyloxyumarine mit Pyridinhydrochlorid entstehen; schließlich erbrachten V. Veres und V. Horak⁵⁾ sowie J. Klosa⁶⁾ den Nachweis, daß die Umlagerung der Friesschen Reaktion folgt und auch mit einer Reihe weiterer Metallhalogeniden durchführbar ist.

Gegenüber all diesen Methoden zeigte sich die Phosphoroxychlorid-Methode der Darstellung von Ketonen der 4-Oxycumarinreihe als überlegen, so daß es zweckmäßig erschien, diese Reaktion auf eine größere Anzahl von organischen Säuren zu übertragen. Vorerst beschränken wir uns auf Monocarbonsäure, und zwar aliphatische, Arylcarbonsäuren und Carbonsäuren mit heterocyclischem Ring, speziell mit Pyridin- und Chinolinring.

Auch mit höheren aliphatischen Carbonsäuren konnten mühelos die erwarteten Ketone erhalten werden; ebenso zur allgemeinen Überraschung reagierten Pyridin- und Chinolincarbonsäuren zu den entsprechenden 4-Oxycumarin-ketonen:

¹⁾ J. Klosa, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 288, 356 (1955).

²⁾ R. Anschütz, Liebig. Ann. Chem. 367, 165 (1911), 386, 23 (1919).

³⁾ T. Ukita, Sh. Nojima und M. Matsumoto, J. Amer. chem. Soc. 72, 5143 (1950).

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 75, 2044 (1953).

⁵⁾ Collect. czechoslov. chem. Commun. 20, 371 (1955).

⁶⁾ J. Klosa, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. (in Druck).