

KARL HEINZ BÜCHEL und FRIEDHELM KORTE

Acyl-lacton-Umlagerung, XXIV¹⁾

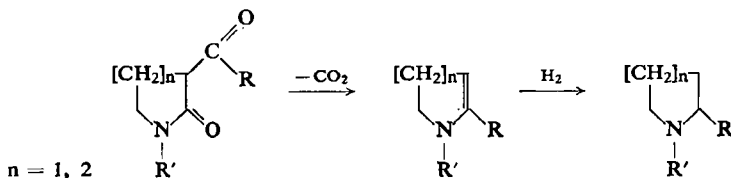
Synthese von Schierlingsalkaloiden nach dem Reaktionsprinzip der Acyl-lacton-Umlagerung

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 20. März 1962)

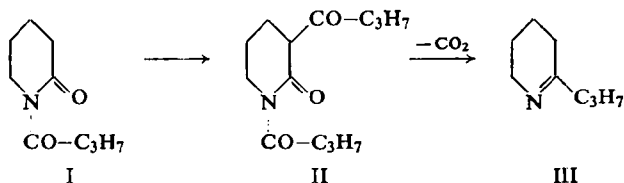
N-Substituierte Piperidone-(2) werden mit aliphatischen Carbonsäureestern kondensiert. Durch Umlagerung von α -Butyryl-piperidonon in konz. Salzsäure erhält man z. B. die Schierlingsalkaloide γ -Conicein und *N*-Methyl- γ -conicein, die in saurer Lösung katalytisch zu *d,l*-Coniin und *d,l*-*N*-Methyl-coniin hydriert werden.

In den vorangegangenen Mitteilungen wurde über die Umlagerung von Acyl-lactamen zu Alkaloiden vom Typ des Anabasins²⁾, des Nicotins³⁾ und zu Aminosäuren, wie z. B. Prolin und Hygrinsäure¹⁾, berichtet.



Wir untersuchten nun die Umlagerung von Acyl-lactamen mit nicht-aromatischem Acylrest ($\text{R} = \text{Alkyl}$), die zu 2-Alkyl- Δ^2 -tetrahydropyridin und 2-Alkyl-piperidin-Derivaten führen sollte⁴⁾.

Als Ausgangslactam wurde *N*-Butyryl-piperidon-(2) (I) gewählt, weil die zunächst geplante Esterkondensation mit weniger Nebenreaktionen verläuft, wenn der *N*-Acylrest dem in α -Stellung einzuführenden Acylrest entspricht³⁾. Bei der späteren Umlagerung wird die *N*-Acylbindung wieder leicht gespalten³⁾.



Die Kondensation des Lactams I mit Buttersäure-äthylester zu II gelingt unter Verwendung von pulverisiertem Kalium bei 0–25° in Ausbeuten von ca. 20%. II wird

¹⁾ XXIII. Mittel.: K. H. BÜCHEL und F. KORTE, Chem. Ber. 95, 2453 [1962], vorstehend.

²⁾ K. H. BÜCHEL und F. KORTE, Chem. Ber. 95, 2438 [1962].

³⁾ F. KORTE und H.-J. SCHULZE-STEINEN, Chem. Ber. 95, 2444 [1962].

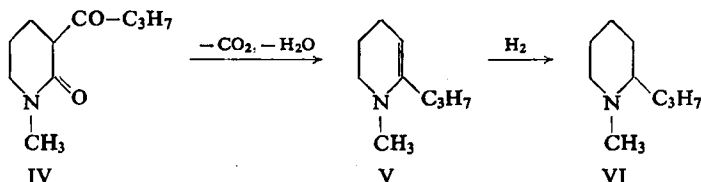
⁴⁾ F. KORTE und K. H. BÜCHEL, Vortrag GDCh-Tagung Aachen 1961, Angew. Chem. 73, 769 [1961].

6–8 Stdn. in 10*n* HCl bis zum Ende der CO₂-Entwicklung erhitzt, die Lösung alkalisieren und das gebildete γ -Conicein (III) durch Wasserdampfdestillation in 55-proz. Ausbeute isoliert. Das Pikrat von III schmilzt bei 77–78° (Lit.⁵⁾: 78°).

In der Literatur wird γ -Conicein als 2-Propyl- Δ^2 -tetrahydropyridin formuliert^{5–7)}. Wir fanden jedoch, daß III im IR-Spektrum keine NH-Bande zeigt. Bei 1660/cm liegt eine starke Bande, die einer C=N-Bindung zugeordnet werden kann⁸⁾. Die C=C-Doppelbindung des Enamins V liegt dagegen bei 1640/cm. Der log ϵ -Wert 2.73 des UV-Maximums von III bei 210 m μ ist niedriger als für Enamine angegeben⁹⁾. Das Enamin V absorbiert im UV bei 212 m μ , log ϵ = 3.69. Das protonmagnetische Kernresonanzspektrum¹⁰⁾ von III zeigt kein olefinisches Proton, sondern nach Integration der Signale 2 zur Doppelbindung α -ständige Protonen zu 13 aliphatischen Protonen. *N*-Methyl- γ -conicein (V) dagegen zeigt im Kernresonanzspektrum ein Signal für ein olefinisches Proton bei τ = 5.77. Auf Grund dieser Ergebnisse schreiben wir dem γ -Conicein die Konstitution III eines 2-Propyl- Δ^1 -tetrahydropyridins zu¹¹⁾, während *N*-Methyl- γ -conicein als Enamin (V) vorliegt.

Durch Hydrierung von III in salzsaurer Lösung mit PtO₂ erhält man *d,l*-Coniin¹²⁾.

Durch Claisen-Kondensation von *N*-Methyl-piperidon-(2) mit Buttersäure-äthylester gewinnt man α -Butyryl-*N*-methyl-piperidon-(2) (IV). Durch 12–14stdg. Erhitzen in 10*n* HCl und anschließende Wasserdampfdestillation erhält man aus IV *N*-Methyl- γ -conicein (V). *N*-Methyl- γ -conicein wurde bisher noch nicht in Schierlingsarten nachgewiesen^{12a)}. V läßt sich in salzsaurer Lösung mit PtO₂ zu *d,l*-*N*-Methylconiin (VI) hydrieren¹³⁾.



N-Acetyl- α -acetyl-piperidon-(2) (VII) wird durch Claisen-Kondensation von *N*-Acetyl-piperidon-(2) mit Essigsäure-äthylester erhalten. VII wird 6 Stdn. in 10*n* HCl erhitzt und das gebildete Zwischenprodukt VIII in der gleichen Lösung mit PtO₂ zu dem bekanntesten α -Pipicolin (IX)¹⁴⁾ hydriert.

⁵⁾ K. LÖFFLER und R. TSCHUNKE, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 945 [1909].

⁶⁾ P. KARRER, Lehrbuch der Organischen Chemie, 13. Auflage, S. 904, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959.

⁷⁾ R. WOLFFENSTEIN, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 302 [1895].

⁸⁾ B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. 76, 5597 [1954].

⁹⁾ N. J. LEONARD und D. M. LOCKE, J. Amer. chem. Soc. 77, 437 [1955].

¹⁰⁾ Vgl. hierzu Beschreibung der Versuche. Herrn Dr. WEITKAMP, Shell Grundlagenforschung-Gesellschaft m. b. H., Birlinghoven, danken wir für die Aufnahme und Diskussion der Kernresonanzspektren.

¹¹⁾ B. WITKOP⁸⁾ hat auf Grund von IR- und UV-Spektren für das Alkaloid Myosmin die Δ^1 -Pyrrolin-Struktur bewiesen. In der gleichen Arbeit hält er auch die Δ^1 -Struktur bei Tetrahydropyridinen, wie γ -Conicein oder Tetrahydro- α -picolin, für wahrscheinlich. Fußnote ⁹⁾ in l. c. ⁸⁾.

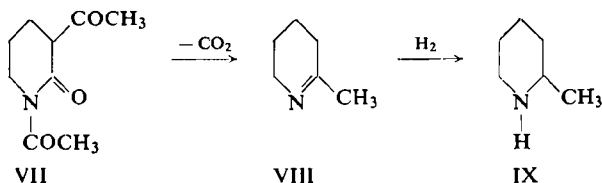
¹²⁾ R. WOLFFENSTEIN, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 2619 [1894].

^{12a)} H. G. BOTT, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960, S. 125, Akademie Verlag, Berlin 1961.

¹³⁾ K. HESS und A. EICHEL, Ber. dtsh. chem. Ges. 50, 1396–97 [1917].

¹⁴⁾ A. LIPP, Liebigs Ann. Chem. 289, 211 [1896].

Mit diesen Beispielen ist gezeigt, daß Acyl- δ -lactame mit aliphatischen Acylgruppen nach dem Schema der Acyl-lacton-Umlagerung in 2-Alkyl-tetrahydropyridin- und -piperidin-Derivate übergeführt werden.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden in Methanol mit dem Cary-Spektrophotometer, die IR-Spektren mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, gemessen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

N-Butyryl-piperidon-(2) (I): Einer Mischung von 297 g (3 Mol) Piperidon-(2) und 476 g (6 Mol) Pyridin läßt man unter Rühren innerhalb von 3 Stdn. 319 g (3 Mol) Buttersäurechlorid zutropfen. Dabei tritt eine leichte Erwärmung ein. Man läßt das Reaktionsgemisch noch 12 Stdn. stehen, suspendiert anschließend den gebildeten Kristallbrei mit 1.5 l Benzol und filtriert das Pyridin-hydrochlorid ab. Nach dem Waschen mit 1 l 2*n* HCl und je 200 ccm Eiswasser wird die Benzollösung getrocknet und der nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibende Rückstand i. Vak. 2mal fraktioniert. Man erhält 445.4 g I (87.3% d. Th.), farbloses Öl vom Sdp._{0.1} 82–86°.

UV-Spektrum: λ_{max} (log ϵ) 217 m μ (3.97).

IR-Spektrum: $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ 1700/cm, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (Lactam) 1685/cm.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (169.2) Ber. C 63.88 H 8.94 N 8.28 Gef. C 64.05 H 8.85 N 8.62

α -Butyryl-*N*-butyryl-piperidon-(2) (II): 39.1 g Kalium werden unter absol. Toluol pulverisiert, das Toluol dekantiert und das Kalium in 200 ccm absol. Äther suspendiert. Nach Zugabe von 1 ccm absol. Äthanol wird die Mischung $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt. Anschließend läßt man unter Rühren und guter Eiskühlung eine Mischung von 169.2 g (1 Mol) I und 145.2 g (1.25 Mol) Buttersäure-äthylester (frisch dest.) in 100 ccm absol. Äther innerhalb von 2 Stdn. eintropfen. Nach Beendigung der Zugabe wird noch weitere 12 Stdn. gerührt, bis alles Kalium gelöst ist und sich ein brauner Niederschlag des Kaliumsalzes gebildet hat. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung und Rühren in 500 ccm 2*n* HCl eingegossen, die äther. Schicht abgetrennt und die wäßr. Phase mehrfach nachgeäthert. Aus den vereinigten Ätherauszügen destilliert man nach Trocknen den Äther ab, sodann vom Rückstand bei 70° Badtemperatur/0.05 Torr alle tiefsiedenden Nebenprodukte (z. B. überschüss. Buttersäure-äthylester). Es verbleiben 57.7 g rohes II. Enolreaktion mit FeCl_3 blauviolett. (UV-Spektrum: λ_{max} (log ϵ) 260 m μ (3.60).) Dieses Rohprodukt wird ohne weitere Destillation zur Umlagerung eingesetzt.

Die Reindestillation des Rohöls ist sehr verlustreich. Eine 10-g-Probe wurde mehrfach i. Vak. fraktioniert. Man erhält 1.2 g eines hellgelben Öls vom Sdp._{0.05} 102–104°.

UV-Spektrum: λ_{max} (log ϵ) 260 (3.75), 213 m μ (3.34).

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (239.3) Ber. C 65.24 H 8.85 N 5.85 Gef. C 64.62 H 8.65 N 6.03

γ -Conicein (III): 50 g rohes II werden in 150 ccm siedende 10*n* HCl eingetragen und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt bis zum Ende der CO_2 -Entwicklung und dem Verschwinden der UV-

Bande bei 260 $m\mu$ ¹⁵⁾. Die salzsaure Lösung wird mit KOH unter Kühlung alkalisiert und das abgeschiedene γ -Conicein durch Wasserdampfdestillation abgetrennt. Die ölige Schicht des Destillats wird mit Äther aufgenommen und die wäbr. Phase noch 12 Stdn. mit Äther kontinuierlich extrahiert. Der nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand liefert, i. Vak. destilliert, 12 g eines farblosen Öls vom Sdp.₉ 54°, das sich an der Luft schnell braun färbt. n_D^{20} 1.4603.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 210 $m\mu$ (2.73) in Äther.

IR-Spektrum: $\nu_{C=N}$ 1660/cm.

$C_8H_{13}N$ (125.2) Ber. C 76.74 H 12.08 N 11.19 Gef. C 76.32 H 12.06 N 11.03

γ -Conicein-pikrat wird in Äthanol/Äther gefällt; aus Äthanol gelbe Prismen vom Schmp. 77–78°.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 204 (4.28), 353 $m\mu$ (4.16).

$C_8H_{13}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (354.3) Ber. C 47.45 H 5.12 N 15.81 Gef. C 47.61 H 5.34 N 15.66

Die Protonen-magnetischen Kernresonanzspektren wurden mit dem Trüb-Täuber-Spektrometer KIS 25 bei 25 MHz in Tetrachlorkohlenstoff mit Tetramethylsilan als innerem Standard gemessen.

Lage der Signale in τ ¹⁶⁾

Substanz	Olefinische Protonen	α -Protonen	NH- oder N-CH ₃ -Protonen	Aliphatische Protonen in β - oder γ -Position und in der Propyl-Kette
γ -Conicein (III)	—	5.97—6.55	—	8.05—9.12
<i>N</i> -Methyl- γ -conicein (V)	5.77	7.23	7.49	8.07—9.12
<i>d,l</i> -Coniin	—	7.17	7.95	8.67, 8.80—9.09
<i>d,l</i> - <i>N</i> -Methyl-coniin (VI)	—	7.27	7.87	8.54—9.01
Piperidin	—	7.33	8.05	8.54

d,l-Coniin: 5 g γ -Conicein (III) werden, in 25 ccm 2*n* HCl gelöst, nach Zugabe von 300 mg vorhydriertem PtO₂ bei Raumtemperatur unter Schütteln hydriert. Nach 5 Stdn. sind 0.9 ccm Wasserstoff aufgenommen. Die salzsaure Lösung wird mit KOH alkalisiert und mit Äther kontinuierlich extrahiert. Der Rückstand der Ätherextraktion ergibt, i. Vak. destilliert, 4.5 g *d,l*-Coniin als farbloses Öl vom Sdp.₉ 51–53°. n_D^{20} 1.4551.

$C_8H_{17}N$ (127.2) Ber. C 75.52 H 13.47 N 11.01 Gef. C 75.30 H 13.55 N 11.18

d,l-Coniin-pikrat fällt aus Äthanol als Sirup. Aus Wasser/Äthanol (10:1) gelbes Kristallpulver vom Schmp. 75° (Lit.¹²⁾: Schmp. 75° für *d*-Coniin-pikrat aus *Conium maculatum*.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 207 (4.18), 354 $m\mu$ (4.17).

$C_8H_{17}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (356.3) Ber. N 15.72 Gef. N 15.60

α-Butyryl-*N*-methyl-piperidon-(2) (IV): Durch Kondensation von 113 g (1 Mol) *N*-Methyl-piperidon-(2) mit 174 g (1.5 Mol) Buttersäure-äthylester unter Verwendung von pulv. Kalium wie bei II. Das nach der sauren Aufarbeitung erhaltene Rohöl wird i. Vak. destilliert. Die Fraktion vom Sdp._{0.02} 70–95° (42 g) wird für die Umlagerung eingesetzt. Enolreaktion mit FeCl₃ blaviolett.

Eine Analysenprobe wurde noch mehrfach fraktioniert. Farbloses Öl vom Sdp._{0.01} 80–81°.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 264 (3.67), 205 $m\mu$ (3.52).

$C_{10}H_{17}NO_2$ (183.2) Ber. C 65.54 H 9.35 N 7.64 Gef. C 65.21 H 9.55 N 7.50

¹⁵⁾ Vgl. K. H. BÜCHEL und F. KORTE, Z. analyt. Chem., i. Druck.

¹⁶⁾ Zur Definition von τ s. G. V. D. TIERS, J. phys. Chem. 62, 1151 [1958].

N-Methyl- γ -conicein (V): 30 g rohes IV werden in 150 ccm 10*n* HCl eingetragen und ca. 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt bis zum Ende der CO₂-Entwicklung. Die Lösung wird alkalisiert, das abgeschiedene V durch Wasserdampfdestillation abgetrennt und das Destillat mit Äther kontinuierlich extrahiert. Der nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand wird i. Vak. destilliert. Rohausb. 9 g (41% d. Th.). Man erhält ein farbloses Öl vom Sdp.₁₂ 65°, das sich an der Luft schnell verfärbt. n_D^{20} 1.4715.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 212 m μ (3.69) in Äther.

IR-Spektrum: $\nu_{C=C}$ 1640/cm.

C₉H₁₇N (139.2) Ber. C 77.63 H 12.31 N 10.06 Gef. C 77.22 H 12.21 N 9.89

N-Methyl- γ -conicein-pikrat wird in Äthanol/Äther gefällt; aus Äthanol/Äther (2:1) orangefarbene Prismen vom Schmp. 80°.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 202 (4.37), 355 m μ (4.18).

C₉H₁₇N·C₆H₃N₃O₇ (368.3) Ber. C 48.91 H 5.47 N 15.21 Gef. C 49.24 H 5.88 N 14.95

d,l-N-Methyl-coniin (VI): 7 g V werden in 2*n* HCl wie bei *d,l*-Coniin hydriert. Der Rückstand der Ätherextraktion ergibt, i. Vak. destilliert, 6.1 g *d,l-N-Methyl-coniin* (VI). Farbloses Öl vom Sdp.₁₀ 68–69°. n_D^{20} 1.4510.

C₉H₁₉N (141.3) Ber. C 76.52 H 13.56 N 9.92 Gef. C 76.67 H 13.48 N 9.93

d,l-N-Methyl-coniin-pikrat wird in Äthanol gefällt; aus Äthanol hellgelbe Nadeln vom Schmp. 110–111° (Lit.¹³): 110.5°.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 208 (4.22), 354 m μ (4.21).

C₉H₁₉N·C₆H₃N₃O₇ (370.3) Ber. C 48.64 H 5.99 N 15.13 Gef. C 48.87 H 5.91 N 15.02

d,l-N-Methyl-coniin-hydrochlorid bildet aus absol. Äthanol/Äther farblose Kristalle vom Schmp. 167–168° (Lit.¹³): 165–166°.

C₉H₁₉N·HCl (177.8) Ber. Cl 20.02 Gef. Cl 20.35

N-Acetyl-piperidon-(2) gewinnt man durch Erhitzen von *Piperidon-(2)* mit überschüss. *Acetanhydrid*. Farbloses Öl vom Sdp.₁₂ 117–120°. Ausb. 95% d. Th.

IR-Spektrum: $\nu_{C=O}$ 1700/cm, ν_{CO} (Lactam) 1685/cm.

α -Acetyl-N-acetyl-piperidon-(2) (VII): Durch Kondensation von 141 g (1 Mol) *N-Acetyl-piperidon-(2)* mit 176 g (2 Mol) *Essigsäure-äthylester* unter Verwendung von pulverisiertem *Kalium* wie bei II. Das nach der sauren Aufarbeitung erhaltene Rohöl wird i. Vak. fraktioniert. Die Fraktion vom Sdp._{0.1} 75–90° (25 g) wird ohne weitere Reinigung zur Umlagerung eingesetzt. Enolreaktion mit FeCl₃ blauviolett.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 258 (3.44), 205 m μ (3.52).

α -Pipicolin (IX): 20 g rohes VII werden in 100 ccm siedende 10*n* HCl eingetragen und 6 Stdn. bis zum Ende der CO₂-Entwicklung erhitzt. Nach Erkalten wird die Lösung mit 0.5 g PtO₂ versetzt und das gebildete VIII bis zum Ende der *Wasserstoffaufnahme* bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend alkalisiert man die Lösung, extrahiert erschöpfend mit Äther, destilliert den Äther über eine 40-cm-Vigreux-Kolonnen langsam ab und fraktioniert den Rückstand. Man erhält 3.5 g *α -Pipicolin* (IX) als farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit vom Sdp. 120–122° (Lit.¹⁴): Sdp.₇₅₃ 118–119°. n_D^{20} 1.4478.

Das *Pikrat* wird in Äthanol/Wasser gefällt; aus Äthanol/Äther gelbe Prismen vom Schmp. 132–134° (Lit.¹⁴): 134–135°.