Aus den gewaschenen und eingedampften Ätherauszügen krystallisierten aus Alkohol Prismen vom Smp. $148-149^{\circ}$, 0,03 g. Mischschmelzpunkt mit 1,1-Di-(o-chlorphenyl)-2,2-dichlor-äthylen (II) ebenso.

Die wässrig-alkalische Lösung wurde angesäuert und ausgeäthert, die Ätherauszüge mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben ca. 5 mg Rückstand, der unmittelbar mit Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt wurde. Das Thionylchlorid wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 5 cm³ absolutem Äther aufgenommen, mit einem Tropfen Anilin versetzt und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung ergab ein Produkt, das aus ca. 2 cm³ Alkohol in Nadeln vom Smp. 270—272° krystallisierte, Ausbeute ca. 1 mg. Mischschmelzpunkt mit synthetischem o,o'-Dichlordiphenyl-essigsäure-anilid¹) 270—273°.

b) bei $175-180^{\circ}$. Ein gleicher Ansatz wie unter a) wurde 20 Stunden auf $175-180^{\circ}$ erhitzt und analog aufgearbeitet. Aus der wässrig-alkalischen Lösung wurde nur eine Spur Säure erhalten, die nicht in ein krystallisiertes Anilid übergeführt werden konnte.

Die neutral gewaschene Ätherlösung wurde eingedampft und hinterliess 0,02 g Rückstand, der nicht krystallisierte. Er wurde deshalb mit 0,02 g Chromtrioxyd in 1 cm³ Eisessig 1 Stunde auf 100° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Der aus den mit verdünnter Salzsäure und verdünnter Natronlauge gewaschenen Ätherauszügen erhaltene Rückstand wurde in einem kleinen Röhrchen im Vakuum destilliert und krystallisierte nach einigem Stehen. Schmelzpunkt roh 45—47°, Mischschmelzpunkt mit 0,0′-Dichlordiphenylketon 44—47°.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: 0,01 g Keton wurden in 0,25 cm³ Alkohol gelöst, mit einer Lösung von 0,01 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin und 0,02 cm³ konz. Schwefelsäure in 0,15 cm³ Alkohol versetzt und einige Tage stehen gelassen. Das Phenylhydrazon krystallisierte langsam und schmolz bei 202—206°. Mischschmelzpunkt mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon des 0,0′-Dichlordiphenylketons²) 202—207°.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Frl. Dr. M. Schaerer) ausgeführt.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der J. R. Geigy A.-G., Basel.

138. Strychnos-Alkaloide.

(3. Mitteilung³))

5-Äthyl-cyclopentano-3,4-piperidin und 6-Äthyl-indolizidin von V. Prelog und 0. Metzler.

(25. VI. 46.)

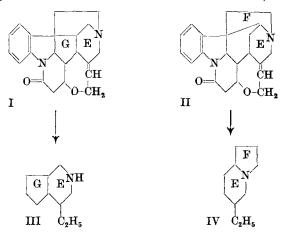
Durch Abbau mit Alkali erhielt $G.\,R.\,Clemo^4$) aus Strychnin eine Base $C_{10}H_{11}N$, welche bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig 4 Mol Wasserstoff aufnahm und in eine gesättigte bicyclische Base $C_{10}H_{19}N$ überging. Die letzterwähnte gesättigte Base ist nicht identisch mit 1-Äthyl-indolizidin, 2-Äthyl-indolizidin sowie 2-Methyl-chinolizidin,

¹⁾ K. Gätzi, W. Stammbach, loc. cit.

²⁾ H. L. Haller, loc. cit.

³) 2. Mitt., Helv. 28, 1669 (1945). ⁴) Soc. 1936, 1695.

wie von $G.\ R.\ Clemo$ und $T.\ P.\ Metcalfe^1)$ durch die Synthese der Vergleichspräparate festgestellt wurde. Wir haben nun zwei weitere bicyclische Basen $C_{10}H_{19}N$ hergestellt, welche nach den in letzter Zeit vorgeschlagenen Formeln I^2) und II^3) aus Strychnin entstehen könnten. Die beiden Verbindungen — ein 5-Äthyl-cyclopentano-3,4-piperidin (III) und ein 6-Äthyl-indolizidin (IV) — waren jedoch mit der aus Strychnin erhaltenen Base nicht identisch⁴).



Das 5-Äthyl-cyclopentano-3, 4-piperidin (III) wurde durch katalytische Hydrierung von 5-Äthyl-cyclopenteno-3, 4-pyridin (VIII) gewonnen. Wir führten die Hydrierung unter denselben Bedingungen durch, unter welchen die Base $C_{10}H_{11}N$ aus Strychnin zu $C_{10}H_{19}N$ hydriert wurde, so dass man, wenn es sich um strukturidentische Verbindungen gehandelt hätte, die Entstehung der gleichen Stereoisomeren erwarten könnte. Das Pikrat und das Pikrolonat der synthetischen Base gaben jedoch mit den entsprechenden Derivaten der Base aus Strychnin eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Das 5-Äthyl-cyclopentano-3,4-piperidin lieferte weiter mit Methyljodid ein quaternäres Ammoniumsalz der Zusammensetzung $C_{12}H_{24}NJ$, während die Base aus Strychnin ein Jodmethylat der Zusammensetzung $C_{11}H_{22}NJ$ bildet.

Die Synthese des 5-Äthyl-cyclopenteno-3,4-pyridins (VIII) wurde auf folgendem Wege durchgeführt: Der (2-Carbäthoxy- Δ^1 -cyclopentenyl)-cyanessigsäure-äthylester⁵) wurde mit Natriumäthylat und

¹) Soc. 1937, 1518. ²) Exper. I, 197 (1945).

³) R. Robinson, Exper. 2, 28 (1946); H. T. Openshaw und R. Robinson, Nature 157, 438 (1946).

⁴) Für die freundliche Überlassung der Vergleichspräparate danken wir Prof. Clemo, der uns mitgeteilt hat, dass ihm die Konstitution der Base C₁₀H₁₉N aus Strychnin bekannt ist. Wir haben darauf weitere Versuche zur Konstitutionsermittlung dieser Verbindung abgebrochen in Erwartung der Veröffentlichung von Prof. Clemo.

⁵) Vgl. Helv. **29**, 1170 (1946).

Äthyl-bromid umgesetzt¹) und die entstandene Verbindung V mit methanolischer Kalilauge verseift. Aus dem erhaltenen 5-Äthyl-2,6-dioxy-cyclopenteno-3,4-pyridin (VI) liess sich auf übliche Weise durch Substitution der beiden Hydroxylgruppen mit Chlor (VII) und katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel im alkalischen Medium das 5-Äthyl-cyclopenteno-3,4-pyridin (VIII) gewinnen.

Durch Behandlung mit kalter konz. Schwefelsäure bildet sich aus V die Verbindung IX, aus der man durch Kochen mit Salzsäure ebenfalls das 5-Äthyl-2,6-dioxy-cyclopenteno-3,4-pyridin erhalten kann. Die Behandlung der Verbindung V mit Salzsäure führte dagegen zu der ungesättigten Dicarbonsäure X. Das Verhalten der substituierten Derivate ist demnach durchaus analog dem Verhalten der entsprechenden Verbindungen ohne Äthylrest²).

Das 6- \ddot{A} thyl-indolizidin (IV) liess sich durch intramolekulare Alkylierung aus 5- \ddot{A} thyl-2-(γ -brom-propyl)-piperidin (XIV) herstellen. Die letztere Verbindung wurde auf einfache Weise aus 2-Methyl-5- \ddot{a} thyl-pyridin (Aldehyd-collidin) erhalten. Dieses gab mit Phenyl-lithium das Lithium-Derivat XI, welches mit \ddot{a} thylenoxyd

¹⁾ Vgl. die Herstellung des entsprechenden Methyl-Derivates bei G. A. R. Kon und H. R. Nanji, Soc. 1932, 2431.

²) Vgl. Soc. 1932, 2430.

in das 5-Äthyl-2-(γ -oxy-propyl)-pyridin (XII)¹) übergeführt wurde. Durch Hydrierung mit Platinoxyd-Katalysator in Eisessig, also wieder unter denselben Bedingungen, unter welchen die Hydrierung der Base $C_{10}H_{11}N$ aus Strychnin durchgeführt wurde, erhielten wir das entsprechende Piperidin-Derivat XIII. Die Hydrierung führte in der Hauptsache zu einem der beiden theoretisch möglichen Diastereomeren, da bei weiteren Umsetzungen nur eines der Isomeren isoliert werden konnte. Durch Erhitzen mit rauchender Bromwasserstoffsäure im Einschlussrohr wurde aus XIII das krystalline Hydrobromid der Verbindung XIV hergestellt, welches bei der intramolekularen Alkylierung ein einheitliches 6-Äthyl-indolizidin gab.

Experimenteller Teil2).

Synthese des 5-Athyl-cyclopentano-3,4-piperidins.

Äthyl-(2-carbäthoxy-11-cyclopentenyl)-cyanessigsäure-äthylester (V).

27 g (2-Carbäthoxy- Λ^1 -cyclopentenyl)-cyanessigsäure-äthylester wurden mit einer Lösung von 2,5 g Natrium in 100 cm³ absolutem Alkohol versetzt, wobei sich die Lösung stark erwärmte und eine rote Farbe annahm. Nachdem 24 g Äthyl-bromid zugegeben worden waren, wurde 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Darnach gab man weitere 10 g Äthyl-bromid zu und erhitzte weitere 2 Stunden unter Rückfluss. Das Gemisch, welches neutral reagierte, wurde nun vom abgeschiedenen Natriumbromid abfiltriert und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt destillierte als farbloses Öl vom Sdp. $_{0.05~\mathrm{mm}}$ 112—115°. Ausbeute 27 g (90% der Theorie).

3,220 mg Subst. gaben 7,599 mg CO $_2$ und 2,168 mg $\rm H_2O$ $\rm C_{15}H_{21}O_4N$ $\,$ Ber. C 64,49 $\,$ H 7,58% $\,$ Gef. ,, 64,40 $\,$,, 7,53%

5-Äthyl-2,6-dioxy-cyclopenteno-3,4-pyridin (VI).

18 g des Esters V wurden mit einer Lösung von 12 g Kaliumhydroxyd in 75 cm³ Methanol und 3 cm³ Wasser 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Beim Vermischen des Esters mit Kalilauge fiel unter starker Erwärmung ein weisser, krystalliner Niederschlag aus. Nach Beendigung der Verseifung wurde das Methanol im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung der neutralen Anteile in wenig Wasser gelöst und mit Äther ausgeschüttelt, wobei nur 0,3 g eines neutralen Öls in Äther überging. Aus der wässerigen Lösung fiel durch Ansäuern ein dunkles Öl aus, welches in Äther aufgenommen wurde. Die nach dem Verdampfen des Äthers zurückgebliebene honigartige Masse wurde in 10 cm³ heissem Eisessig gelöst und mit 10 cm³ Wasser versetzt. Beim Erkalten fielen 5,6 g des bei 200° schmelzenden Reaktionsproduktes aus. Der Rest, 4,4 g, liess sich nicht zur Krystallisation bringen, gab jedoch bei der Umsetzung mit Phosphoroxychlorid dieselbe Verbindung VII, wie das krystalline Präparat. Zur Analyse wurde aus 50-proz. Essigsäure umgelöst und im Hochvakuum sublimiert; Smp. 203—204°. Das 5-Äthyl-2,6-dioxy-cyclopenteno-3,4-pyridin ist löslich in verdünnter Natronlauge.

3,942 mg Subst. gaben 9,669 mg CO_2 und 2,571 mg H_2O $C_{10}H_{13}O_2N$ Ber. C 67,02 H 7,31% Gef. ., 66,94 ,, 7,30%

¹) Die Reaktion der α -Picolin-Lithium-Derivate mit Alkylenoxyden eignet sich allgemein zur Herstellung von 2- $(\gamma$ -Oxy-propyl)-pyridinen; vgl. auch V. Prelog, L. Frenkiel und S. Szpilfogel, Helv. **29**, 484 (1946).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

5-Äthyl-2,6-dichlor-cyclopenteno-3,4-pyridin (VII).

5,0 g der krystallinen Verbindung VI wurden im Einschlussrohr mit 25 g Phosphoroxychlorid 7 Stunden auf 180° erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt liessen sich nach Zersetzen mit Eis, Sättigen mit Kaliumcarbonat und Ausschütteln mit Äther 3,0 g (50% der Theorie) des rohen krystallinen Dichlor-Derivates erhalten. Zur Reinigung wurde im Vakuum destilliert, Sdp. $_{11\ \mathrm{mm}}$ 167—168°, und aus Methanol umkrystallisiert, Smp. 68°.

3,754 mg Subst. gaben 7,644 mg CO₂ und 1,711 mg
$$\rm H_2O$$
 $\rm C_{10}H_{11}NCl_2$ Ber. C 55,58 H 5,13% Gef. ., 55,57 ,, 5,10%

5-Äthyl-cyclopenteno-3,4-pyridin (VIII).

5,2 g des Dichlor-Derivates VII wurden mit Raney-Nickel-Katalysator aus 20 g Legierung in einer Lösung von 6,0 g Natrium in 100 cm³ Methanol mit Wasserstoff geschüttelt, bis die berechnete Menge aufgenommen worden war. Die rohe Base, welche aus dem Reaktionsgemisch durch Destillation mit Wasserdampf und Ausschütteln mit Äther gewonnen wurde, versetzte man mit 5,1 g Pikrinsäure in 50 cm³ Methanol, wobei 6,0 g (70% der Theorie) eines in gelben Nadeln krystallisierenden Pikrates vom Smp. 183—186° ausfielen. Nach Umlösen aus Methanol stieg der Smp. auf 190—192°.

```
4,136 mg Subst. gaben 7,723 mg CO_2 und 1,614 mg \rm H_2O \rm C_{16}H_{16}O_7N_4 \rm Ber.~C~51,06~H~4,29\% \rm Gef.~,~50,96~,~4,37\%
```

Die freie Base, welche aus dem reinen Pikrat regeneriert wurde, bildete ein farbloses Öl vom Sdp. $_{11~\mathrm{mw}}$ 120°.

```
\begin{array}{c} d_4^{20}=1{,}0080; \ n_\alpha^{20}=1{,}5295; \ n_D^{20}=1{,}5337; \ n_\beta^{20}=1{,}5444; \ n_\gamma^{20}=1{,}5533. \\ 3{,}830 \ \text{mg Subst. gaben } 11{,}440 \ \text{mg CO}_2 \ \text{und } 3{,}061 \ \text{mg H}_2O \\ C_{10}H_{13}N \qquad \text{Ber. C } 81{,}58 \ \ H \ 8{,}90\% \\ \text{Gef. } {,} 81{,}51 \ \ , \ 8{,}95\% \end{array}
```

Das Styphnat bildete gelbe Nadeln aus Methanol, Smp. 176°.

3,960 mg Subst. gaben 7,125 mg CO_2 und 1,515 mg $\mathrm{H}_2\mathrm{O}$

Verbindung IX.

```
3,720 mg Subst. gaben 8,452 mg \rm CO_2 und 2,261 mg \rm H_2O 2,700 mg Subst. gaben 0,140 cm³ \rm N_2 (19°, 728 mm) \rm C_{13}H_{17}O_4N Ber. C 62,14 H 6,82 N 5,57% Gef. ,, 62,01 ,, 6,80 ,, 5,81%
```

 α -(2-Carboxy- Δ^1 -cyclopentenyl)-buttersäure (X).

2,3 g der Verbindung V wurden 12 Stunden am Rückfluss mit 20 cm³ konz. Salzsäure und 20 cm³ Wasser gekocht. Nach beendeter Reaktion wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgezogen. Aus dem unlöslichen Anteil (0,1 g) liess sich durch Umkrystallisieren aus 50-proz. Essigsäure das 5-Athyl-2,6-dioxy-pyridin (VI) vom Smp. 203—204° erhalten. Beim Ansäuern des wässe-

rigen Auszuges fiel die ungesättigte Dicarbonsäure X als weisser Niederschlag aus. Nach zweimaligem Umlösen aus wässerigem Alkohol schmolzen die weissen Plättchen bei 176°.

3,800 mg Subst. gaben 8,396 mg CO₂ und 2,435 mg $\rm H_2O$ $\rm C_{10}H_{14}O_4$ Ber. C 60,59 H 7,12% Gef. ,, 60,30 ,, 7,17%

5-Äthyl-cyclopentano-3,4-piperidin (III).

250 mg 5-Äthyl-cyclopenteno-3,4-pyridin wurden in 15 cm³ Eisessig mit einem Katalysator aus 150 mg Platinoxyd hydriert. Nachdem in 4 Stunden die theoretisch erwartete Wasserstoffmenge aufgenommen worden war, wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Salzsäure versetzt, im Vakuum zur Trockne verdampft und die in Freiheit gesetzte Base mit Äther ausgeschüttelt. Durch Destillation im Kragenkolben erhielten wir 200 mg eines farblosen viskosen Öls, welches bei 10 mm und einer Badtemperatur von 115° überging.

4,000 mg Subst. gaben 11,461 mg CO $_2$ und 4,409 mg $\rm H_2O$ $\rm C_{10}H_{19}N$ $\rm Ber.$ C 78,36 $\rm \ H$ 12,50% $\rm \ Gef.$,, 78,19 $\rm \ ,,$ 12,33%

Das Pikrat der Base bildete aus wässerigem Alkohol blassgelbe Nadeln vom Smp. $158-159^{\circ}$.

3,769 mg Subst. gaben 6,962 mg $\rm CO_2$ und 1,992 mg $\rm H_2O$ $\rm C_{16}H_{22}O_7N_4$ Ber. C 50,26 H 5,80% Gef. ,, 50,41 ,, 5,91%

Das Pikrolonat schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 245-246°.

3,888 mg Subst. gaben 8,194 mg CO₂ und 2,265 mg $\rm H_2O$ $\rm C_{20}H_{27}O_5N_5$ Ber. C 57,54 H 6,52% Gef. ,, 57,51 ,, 6,52%

Das Jod met hylat des N-Methyl-5-äthyl-cyclopentano-3,4-piperidins wurde durch Umsetzung mit Methyljodid in Aceton oder Benzol erhalten und krystallisierte aus Aceton-Methanol in farblosen Nadeln vom Smp. 311—313°.

3,786 mg Subst. gaben 6,477 mg CO $_2$ und 2,664 mg H $_2$ O C $_{12}$ H $_{24}$ NJ Ber. C 46,60 H 7,82% Gef. ,, 46,69 ,, 7,87%

Synthese des 6-Äthyl-indolizidins.

5-Äthyl-2-(γ-oxy-propyl)-pyridin (XII).

12,1 g 2-Methyl-5-äthyl-pyridin in 30 cm³ Äther wurden im Laufe einer halben Stunde zu einer Lösung von Phenyl-lithium zugetropft, welche aus 1,4 g Lithium und 15,7 g Brom-benzol in 130 cm³ Äther bereitet worden war. Die Lösung färbte sich tiefrot, ohne sich merkbar zu erwärmen. Unter Eis-Kochsalz-Kühlung liess man dazu langsam eine Lösung von 6,5 g Äthylenoxyd in 20 cm³ Äther zutropfen, wobei ein weisser Niederschlag ausfiel. Die Hälfte des Äthers wurde darauf abdestilliert. Zum Rückstand tropfte man 75 cm³ absolutes Benzol zu und destillierte den Rest des Äthers bei 80° Badtemperatur ab. Das Reaktionsgemisch wurde noch 2 Stunden auf 85° erhitzt, darauf mit Eis zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die basischen Reaktionsprodukte wurden dann auf übliche Weise isoliert. Nach der Destillation im Vakuum erhielten wir 6,5 g (40% der Theorie) eines farblosen Öles vom Sdp. 0,1 mm 98—110°, welches zur Analyse zweimal im Kragenkolben rektifiziert wurde.

3,838 mg Subst. gaben 10,198 mg CO₂ und 3,098 mg $\rm H_2O$ $\rm C_{10}H_{15}ON$ Ber. C 72,69 H 9,15% Gef. ,, 72,51 ,, 9,03%

Das Pikrolonat der Base bildete aus Methanol gelbe Nädelchen vom Smp. 158-159°.

3,032 mg Subst. gaben 6,204 mg CO₂ und 1,501 mg $\rm H_2O$ $\rm C_{20}H_{23}O_6N_6$ Ber. C 55,94 H 5,40% Gef. ,, 55,84 ,, 5,54%

5,6 g der Verbindung XI wurden in 75 cm³ Eisessig mit 400 mg Platinoxyd-Katalysator hydriert. Die Hydrierung war in 12 Stunden beendet, worauf das Hydrierungsprodukt auf übliche Weise aufgearbeitet wurde. Die hydrierte Base bildete ein farbloses Öl vom Sdp._{0,06 mm} 88—89°, welches mit Pikrinsäure und Pikrolonsäure keine krystallinen Derivate lieferte. Ausbeute 5,5 g.

Hydrobromid. 5 g 5-Äthyl-2- $(\gamma$ -oxy-propyl)-piperidin wurden mit verdünnter Bromwasserstoffsäure neutralisiert und zur Trockne eingedampft. Das entstandene Hydrobromid wurde im Einschlussrohr mit $20~\rm cm^3$ 68-proz. Bromwasserstoffsäure 5 Stunden auf $120^{\rm o}$ erhitzt.

Nach Abdampfen der überschüssigen Bromwasserstoffsäure blieb ein dunkles zähes Öl zurück, aus welchem durch Umkrystallisieren aus Essigester $4.9\,\mathrm{g}$ ($53\,\%$ der Theorie) des farblosen krystallinen Hydrobromids vom Smp. $140-150^{\mathrm{o}}$ erhalten werden konnten. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Essigester umgelöst, wobei der Smp. auf $168-169^{\mathrm{o}}$ stieg.

6-Äthvi-indolizidin (IV).

1,0 g der Verbindung XIV in 200 cm³ Wasser wurde unter Rühren im Laufe von 2 Stunden zu einer auf 50° erwärmten Lösung von 2,0 g Natriumhydroxyd in 500 cm³ Wasser zugetropft. Die flüchtigen basischen Reaktionsprodukte wurden darauf mit Wasserdampf übergetrieben, in Äther aufgenommen und nach Trocknung mit Kaliumhydroxyd im Kragenkolben bei 12 mm und 100—105° Badtemperatur destilliert. Die Ausbeute an farbloser, öliger Base betrug 300 mg (62% der Theorie).

Das Pikrat bildete aus Methanol gelbe Nadeln vom Smp. 178°.

2,780 mg Subst. gaben 0,376 cm³
$$N_2$$
 (20°, 724 mm) $C_{16}H_{22}O_7N_4$ Ber. N 14,65 Gef. 15,01%

Das Pikrolonat krystallisierte aus Methanol in kurzen gelben Stäbchen vom Smp. $182-183^{\circ}$.

```
3,836 mg Subst. gaben 8,068 mg CO<sub>2</sub> und 2,279 mg H<sub>2</sub>O C_{20}H_{27}O_5N_5 Ber. C 57,54 H 6,52% Gef. ,, 57,40 ,, 6,65%
```

Das Jodmethylat wurde aus Aceton-Äther umkrystallisiert; farblose Nadeln vom Smp. 222—223°.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. $W.\ Manser$ ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.