

Synthese des natürlichen Conhydrins.

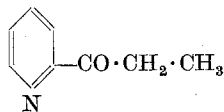
Von

F. Galinovsky und H. Mulley.

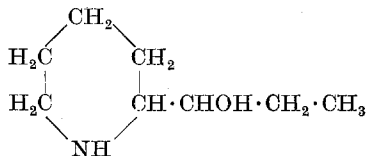
Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 8. Dez. 1947. Vorgelegt in der Sitzung am 11. Dez. 1947.)

Das Conhydrin kommt neben dem bekannteren Coniin und anderen Alkaloiden im Schierling (*Conium maculatum*) vor. Die kristallisierte Verbindung schmilzt bei 121° und ist rechtsdrehend. Die Konstitution des Alkaloids konnte durch zahlreiche Arbeiten,¹ die sich über einen verhältnismäßig langen Zeitraum erstrecken, als die eines 1-(α -Piperidyl)-propan-1-ols (II) festgestellt und gesichert werden. Es erscheint bemerkenswert, daß das natürliche Conhydrin, nach der Strukturformel ein Alkaloid von relativ einfacher Bauart, bisher noch nicht synthetisch erhalten wurde. Versuche zur Synthese der Verbindung sind aber schon vielfach gemacht worden. Sie nahmen fast sämtlich ihren Ausgang von dem leicht zugänglichen α -Pyridyläthylketon (I) und unterschieden sich lediglich durch die Wahl des Reduktionsmittels.



I



II

¹ *Th. Wertheim*, Liebigs Ann. Chem. **100**, 328 (1865). — *A. W. Hofmann*, Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 1 (1885). — *R. Willstätter*, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3166 (1901). — *K. Löffler* und *R. Tschunke*, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 929 (1909). — *K. Hess* und *A. Eichel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **50**, 1386 (1917). — *K. Hess* und *R. Grau*, Liebigs Ann. Chem. **441**, 101 (1925). — *E. Späth* und *E. Adler*, Mh. Chem. **63**, 127 (1933). In der letztgenannten Arbeit finden sich genauere Literaturangaben.

Engler und *Bauer*² erhielten durch Reduktion des Aminoketons mit Natrium und Amylalkohol in geringer Menge ein kristallisiertes Produkt, das sich durch Umlösen aus Petroläther in zwei Verbindungen zerlegen ließ, die bei 100° und 70° schmolzen und die den zwei asymmetrischen C-Atomen der Base entsprechenden beiden Racemate vorstellten. *Lautenschläger* und *Onsager*³ gingen vom α -Pyridyläthylcarbinol aus und reduzierten mit Natrium und Alkohol, wobei wieder die beiden Racemate in etwas besserer Ausbeute als bei *Engler* und *Bauer*² erhalten wurden. *Heß*⁴ führte die Reduktion erstmalig durch katalytische Hydrierung mit kolloidalem Platin durch und erhielt in sehr guter Ausbeute und in etwa gleicher Menge die beiden rac. Basen, von denen die hochschmelzende als α -Form, die tiefschmelzende als β -Form bezeichnet wurde. Wohl gelang durch Dehydrierung und nachfolgende Hydrierung die Überführung des optisch aktiven Conhydrins in die inaktive β -Form,⁵ die Synthese des natürlichen Conhydrins selbst mißlang aber, da Spaltungsversuche mit Weinsäure und auch auf anderem Weg² ergebnislos blieben.

Wir haben nun die Versuche zur Synthese des Conhydrins wieder aufgenommen und zogen für die Spaltungsversuche an den synthetischen Racematen die optisch aktiven 6,6'-Dinitro-2,2'-diphensäuren, die sich bei der Spaltung von rac. Basen, auch bei Alkaloidsynthesen,⁶ schon öfters bewährt haben, sowie die 1,1'-Dinaphthyl-2,2'-dioxy-3,3'-dicarbonsäure, die in letzter Zeit zum Nachweis von *d*(-)-Leucin in großen Mengen des natürlichen Antipoden verwendet wurde,⁷ in Betracht. Vorversuche zeigten, daß im Prinzip mit beiden Säuren eine Spaltung der Racemate möglich ist, daß aber die Dinitrodiphensäure in diesem Fall der Dinaphthylendioxydicarbonsäure vorzuziehen ist, weil die Diphenate der optisch aktiven Basen leicht rein erhalten werden können und die Dinitrodiphensäure weit weniger als die Dinaphthylendioxydicarbonsäure zur Racemisierung neigt. So gelang es, mit Hilfe der *d*- und *l*-Dinitrodiphensäure das bei 100° schmelzende Racemat, das wir durch Reduktion von α -Pyridyläthylketon mit Wasserstoff und Platinoxid als Katalysator neben der tiefschmelzenden Verbindung erhalten hatten, in die optischen Antipoden zu spalten. Es wurde bei der Umsetzung des hochschmelzenden Racemates mit der zur Bildung des sauren Salzes berechneten Menge von *d*-Dinitrodiphensäure in methylalkoholer Lösung eine kristalline Fällung erhalten, die durch einmaliges Umlösen aus Methylalkohol gereinigt

² Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 2530 (1891); **27**, 1775 (1894).

³ Ber. dtsh. chem. Ges. **51**, 604 (1918).

⁴ Ber. dtsh. chem. Ges. **52**, 988 (1919); **53**, 137 (1920).

⁵ *K. Hess* und *R. Grau*, Liebigs Ann. Chem. **441**, 101 (1925).

⁶ *E. Späth* und *F. Keszler*, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 2725 (1936); **70**, 70 (1937).

⁷ *K. Weil* und *W. Kuhn*, Helv. chim. Acta **27**, 1648 (1944).

werden konnte. Durch Zerlegung des Salzes wurde eine Base erhalten, deren Schmelzpunkt durch Umlösen aus Äther von 119° auf 121° erhöht wurde. Sie war nach dem bei gleicher Temperatur liegenden Mischschmelzpunkt mit natürlichem Conhydrin und der spezifischen Drehung von $+9,60^{\circ}$ mit diesem identisch. Aus der Mutterlauge des *d*-Dinitrodiphenates wurde durch Rückgewinnung der Base und nochmaliges Umsetzen mit *l*-Dinitrodiphenensäure auch das linksdrehende Conhydrin rein gewonnen. Das Gemisch gleicher Teile der beiden synthetischen Antipoden schmolz bei 100° und war identisch mit dem hochschmelzenden Racemat, das als *d, l*-Conhydrin anzusprechen ist.

Experimenteller Teil.

Hydrierung von α -Pyridyläthylketon (I).

Das α -Pyridyläthylketon wurde im wesentlichen nach Pinner⁸ aus Picolinsäureäthylester und Propionsäureäthylester mit Na-Alkoholat als Kondensationsmittel hergestellt (die Kondensation selbst wurde in abs. Benzol vorgenommen, wodurch die Ausbeute an Keton sich auf 70% d. Th. verbesserte).

4,43 g frisch destilliertes α -Pyridyläthylketon wurden in 40 ccm *n*-HCl mit aus 0,5 g PtO₂ hergestellten Pt und Wasserstoff bei Zimmertemperatur geschüttelt. Es wurden in 60 Stunden 3330 ccm (20° , 730 mm) Wasserstoff aufgenommen, während sich für die Absättigung von drei Doppelbindungen und die Reduktion der Carbonylgruppe zum Alkohol eine Aufnahme von 3285 ccm berechnen läßt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung stark eingengt, alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Der Ätherrückstand (4,65 g) kristallisierte und wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert. Bei 80° Luftbadtemperatur ging ein sehr geringer Vorlauf über, der nicht kristallisierte und rac. Coniin vorstellte. Die bei 110 bis 115° übergehende Flüssigkeit kristallisierte völlig. Der Schmelzpunkt lag bei 87 bis 90° , es handelte sich also um ein Gemisch der beiden rac. α -Piperidyläthylcarbinole (II). Das Kristallisat wurde unter Erwärmen in abs. Äther gelöst und auskristallisieren gelassen. Es wurden so 1,88 g hochschmelzendes Racemat erhalten, das den richtigen Schmelzpunkt von 100° zeigte. Aus den Mutterlaugen konnte durch Einengen und Umlösen der abgeschiedenen Kristalle noch 0,1 g reines hochschmelzendes Racemat erhalten werden.

Spaltung des Racemates vom Schmp. 100° mit 6,6'-Dinitro-2,2'-diphenensäure.

1,9 g der Verbindung wurden in Methylalkohol gelöst und mit der methyllkoholischen Lösung von 4,41 g *d*-Dinitrodiphenensäure versetzt.

⁸ Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 4242 (1901).

Das Gesamtvolumen der Lösung betrug 25 ccm. Nach 24stündigem Stehen bei 0° hatten sich 1,44 g kristallisiertes Dinitrodiphenat abgeschieden, durch Einengen der Mutterlauge auf 15 ccm wurden noch weitere 0,97 g erhalten. Die beiden Fraktionen wurden vereinigt und aus Methanol umgelöst. Das reine Dinitrodiphenat schmolz im Vakuumröhrchen bei 233° und stellt das saure Salz vor.

$C_8H_{17}ON \cdot C_{14}H_8O_8N_2$. Ber. C 55·55, H 5·30. Gef. C 55·23, H 5·22.

0,52 g reines Dinitrodiphenat wurden mit 10 ccm *n*-HCl digeriert und die Dinitrodiphensäure durch dreimaliges Ausschütteln mit Äther der Lösung entzogen. 0,35 g Säure wurden zurückerhalten. Die wäßrige Lösung wurde alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand betrug 0,15 g. Er kristallisierte sofort und schmolz bei 119°. Nach dem Umlösen aus abs. Äther lag der Schmelzpunkt der Base bei 121°. Der Mischschmelzpunkt mit natürlichem rechtsdrehenden Conhydrin lag bei der gleichen Temperatur.

Drehung: $\alpha_D^{18} = + 0,35^\circ$ (abs. Äthylalkohol, $c = 7,29, 0,5$ dm-Rohr),
 $[\alpha]_D^{18} = + 9,60^\circ$ (für Conhydrin angegeben):
 $[\alpha_D] = + 10^\circ,^9 + 9,12^\circ.^{10}$

Die methylalkoholischen Mutterlaugen der beiden ersten Fällungen des Dinitrodiphenates wurden eingedampft, der Rückstand in Säure und Base zerlegt und die Base nun mit *l*-Dinitrodiphensäure umgesetzt. 0,56 g der Base wurden mit 1,296 g *l*-Säure in Methylalkohol versetzt, worauf sich bald 0,8 g Salz abschieden, das nochmals aus Methylalkohol umgelöst wurde. Die Base, die bei der wie oben beschriebenen Zerlegung des reinen Dinitrodiphenates erhalten wurde, schmolz nach Umlösen aus Äther bei 121°. Mit gleichen Teilen rechtsdrehenden Conhydrins gemischt, wurde wieder das Racemat vom Schmelzpunkt 100° erhalten.

Drehung: $\alpha_D^{18} = - 0,20^\circ$ (abs. Äthylalkohol, $c = 4,1, 0,5$ dm-Rohr),
 $[\alpha]_D^{18} = - 9,76^\circ$.

⁹ M. Scholtz und P. Pawlicki, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 1290 (1905).

¹⁰ K. Löffler und R. Tschunke, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 938 (1909).