

Synthese des β -(α -Piperidyl)-propionaldehyds. Zur Frage der Konstitution des Pelletierins*.

Von

F. Galinovsky, O. Vogl und R. Weiser.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 22. Okt. 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 25. Okt. 1951.)

Aus der Rinde des Granatapfelbaumes (*Punica granatum L.*) sind vier Alkaloide isoliert und näher untersucht worden: Pseudopelletierin, Pelletierin, Isopelletierin und Methylisopelletierin¹. Mit dem Pelletierin, dem insbesondere die anthelminthische Wirkung der Rinde zukommen soll, haben sich vor allem Hess und Mitarb. näher befaßt. Auf Grund der Eigenschaften und einer Überführung des Alkaloids in die β -(α -Piperidyl)-propionsäure wurde ihm die Formel eines β -(α -Piperidyl)-propionaldehyds (I) zuerteilt². Diese Formel wurde in der Folge auch von allen Autoren, die sich mit dem Pelletierin beschäftigten, dem Alkaloid zugrunde gelegt.

Versuche zu einer Synthese dieser relativ einfach gebauten Verbindung wurden später von Wibaut und Beets³ sowie von Spielman, Swadesh und Mortenson⁴ durchgeführt. Der Weg war im Prinzip der gleiche. Man ging vom α -Picolyl-Lithium aus, das mit Bromacetal zum β -(α -Pyridyl)-propionaldehyd-acetal kondensiert wurde. Bei der Hydrierung mit PtO₂ oder mit Raney-Nickel unter Druck wurde das Diäthylacetal II

* Herrn Prof. Dr. A. Zinke zum 60. Geburtstag gewidmet.

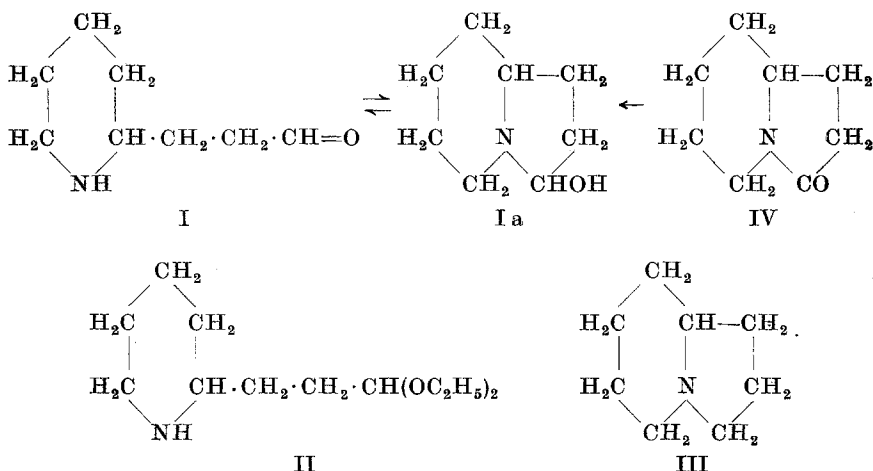
¹ Eine Übersicht der Literatur der Granatapfelbaum-Alkaloide siehe Th. A. Henry, *The Plant Alkaloids*, 4th. ed., S. 55ff. London: J. & A. Churchill Ltd. 1949. Weiters L. Marion, *The Pyridine Alkaloids*, in R. H. F. Manske und H. L. Holmes, *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*, Vol. I, S. 176ff. New York: Acad. Press Inc., Publ. 1950.

² K. Hess und A. Eichel, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **50**, 1192 (1917).

³ J. P. Wibaut und M. G. J. Beets, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **59**, 653 (1940); **60**, 905 (1941).

⁴ M. A. Spielman, S. Swadesh und C. W. Mortenson, *J. org. Chemistry* **6**, 780 (1941).

erhalten. Alle Versuche der Verseifung des Acetals zur Verbindung I blieben aber ergebnislos, es entstanden nur verharzte Produkte. Bei der Hydrierung des Pyridyl-propionaldehyd-acetals in verd. Salzsäure entstand als Hauptprodukt Indolizidin (Octahydroindolizin⁵) (III), woraus *Beets*⁶ den Schluß zog, daß der Aldehyd I in der Aldehydammoniak-Form Ia vorliegen kann, die dann bei der Hydrierung leicht zum Indolizidin reduziert wird.



Wie wir schon vor einiger Zeit in einer vorläufigen Veröffentlichung⁷ mitgeteilt haben, war es uns gelungen, Lactame mit tertiärem Stickstoff durch Umsetzung mit $\frac{1}{4}$ Mol LiAlH_4 in guter Ausbeute in die unbeständigen ω -Aminoaldehyde überzuführen. Durch Umsetzung der auf dem N-Methyl- α -pyrrolidon und N-Methyl- α -piperidon erhaltenen ω -Methylaminoaldehyde mit Acetondicarbonsäure konnten einfache Synthesen von Hygrin, Cuskygrin und Methylisopelletierin durchgeführt werden⁸.

Zur Synthese des Aldehyds I bzw. seiner Aldehydammoniakform Ia gingen wir vom 2-Oxo-indolizidin (IV)⁹ aus und ließen darauf bei Zimmertemp. in ätherischer Lösung $\frac{1}{4}$ Mol LiAlH_4 einwirken. Bei der Hydrolyse wurde ein Reaktionsprodukt erhalten, dessen Eigenschaften denen der aus den einfachen, am Stickstoff methylierten Lactamen erhaltenen

⁵ Diese Verbindung wird in der Literatur auch als Piperolidin, δ -Conicein und Octahydropyrrocolin bezeichnet.

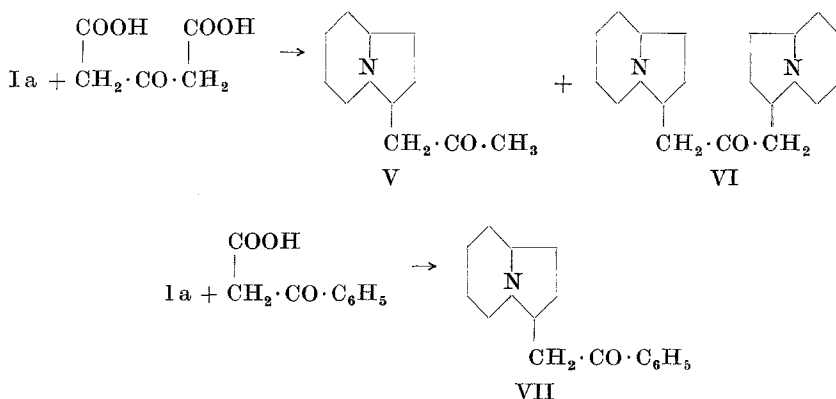
⁶ Recueil Trav. chim. Pays-Bas **62**, 553 (1943).

⁷ F. Galinovsky und R. Weiser, Exper. **6**, 977 (1950).

⁸ F. Galinovsky, A. Wagner und R. Weiser, Mh. Chem. **82**, 551 (1951).

⁹ Diese Verbindung wird in der angloamerikanischen Literatur als 3-Keto-octahydropyrrocolin bezeichnet. Bei der Bezifferung des Ringsystems folgen wir dem Beilstein, Bd. XX, S. 150.

ω -Methylaminoaldehyde⁸ sehr ähnelten. Die verdünnte wäßrige Lösung zeigte starkes Reduktionsvermögen, beständige, ohne Veränderung umkristallisierbare Salze ließen sich nicht gewinnen. Bei allen Versuchen zur Isolierung und Reindarstellung des Aldehyds selbst wurden nur dimere oder höher kondensierte Produkte erhalten. Die Bildung solcher Verbindungen, die noch Reduktionsvermögen besitzen, ist durch Kondensation zweier oder mehrerer Moleküle des β -(α -Piperidyl)-propionaldehyds unter Wasserabspaltung zu erklären. Diese Kondensationsreaktionen dürften schon beim Konzentrieren der verdünnten Lösungen des Piperidylpropionaldehyds beginnen. Wir versuchten auch, das Acetal darzustellen, das mit dem bei den früheren Synthesversuchen von *Wibaut* und *Beets*³ und *Spielman* und Mitarb.⁴ erhaltenen β -(α -Piperidyl)-propionaldehyd-acetal identisch wäre. Durch vorsichtiges Einwirkenlassen von alkohol. Salzsäure auf unser Reaktionsprodukt wurden aber hauptsächlich wieder eine höher molekulare Verbindung, die sich als ungesättigt erwies, und andere verharzte Produkte erhalten. Das Acetal konnte nicht nachgewiesen werden.



Der sichere und eindeutige Beweis für die Bildung des β -(α -Piperidyl)-propionaldehyds bei der Einwirkung der berechneten Menge LiAlH_4 auf 2-Oxo-indolizidin wurde durch seine Kondensationsfähigkeit mit Acetondicarbonsäure erbracht. Die Verbindung kondensierte mit Acetondicarbonsäure bei pH 7 und 20° in gleicher Weise wie die einfachen ω -Methylaminoaldehyde und man bekam nach der CO_2 -Abspaltung direkt aus dem 2-Oxo-indolizidin in einem Reaktionsgang die Kondensationsprodukte V [1-(2-Indolizidyl)-propanon-(2)] und VI [1,3-Di-(2-indolizidyl)-propanon-(2)], die sich durch Destillation im Vak. trennen lassen und gut kristallisierte Derivate geben. Auch mit Benzoylessigsäure wurde in ebenso einfacher Weise das erwartete Kondensationsprodukt VII [ω -(2-Indolizidyl)-acetophenon] erhalten.

Es gelang weiters, eine Verbindung herzustellen zwischen dem von uns erhaltenen β -(α -Piperidyl)-propionaldehyd und dem von *Wibaut* und *Beets*³ sowie von *Spielman* und Mitarb.⁴ dargestellten Diäthylacetal dieses Aldehyds. Bei längerem Stehenlassen des Acetals mit Acetondicarbonsäure bei Zimmertemp. und pH 3 bis 4 wurde nämlich ein Kondensationsprodukt erhalten, das sich mit der aus dem Aldehyd und Acetondicarbonsäure gebildeten Verbindung V identisch erwies. Es tritt also bei pH 3 bis 4 eine langsame Verseifung des Acetals ein, worauf jeweils der Umsatz mit Acetondicarbonsäure erfolgt. Die Tatsache, daß die Verbindung V sowohl aus dem β -(α -Piperidyl)-propionaldehyd-diäthylacetal wie aus dem Reduktionsprodukt des 2-Oxo-indolizidins mit LiAlH_4 erhalten wurde, ist ein weiterer Beweis dafür, daß in letzterem Falle der Aldehyd selbst gebildet wird. Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß bei der Einwirkung von $\frac{1}{4}$ Mol LiAlH_4 auf 2-Oxo-indolizidin der β -(α -Piperidyl)-propionaldehyd entsteht, der aber nur in verdünnter Lösung bei niedriger Temperatur beständig ist, keine gegen thermische Einflüsse stabilen Derivate bildet und bei dem Versuch der Isolierung und Reindarstellung durch Selbstkondensation in höhermolekulare Produkte übergeht. Auch eine Destillation der Verbindung im Vak. ist aus diesen Gründen nicht möglich.

Nach Beendigung unserer Versuche gelangte eine Arbeit von *J. A. King*, *V. Hofmann* und *F. H. McMillan*¹⁰ zu unserer Kenntnis, in der auch der Versuch unternommen wird, das Pelletierin gemäß der *Heß*schen Formel I zu synthetisieren. Neben anderen Syntheseversuchen, die nicht zum Ziele führten, wurde auch die Einwirkung von $\frac{1}{4}$ Mol LiAlH_4 auf 2-Oxo-indolizidin untersucht. Während relativ viel Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde, was wohl mit den von den amerikanischen Autoren gewählten höheren Konzentrationen der Reaktionslösungen zusammenhängt, haben sie bei allen Versuchen zur Isolierung und Destillation des Aldehyds nur dimere und höhermolekulare Kondensationsprodukte erhalten, ein Resultat also, das mit unseren Ergebnissen völlig übereinstimmt. Kondensationsversuche mit Acetondicarbonsäure oder anderen geeigneten Partnern in verdünnter wäßriger, gepufferter Lösung, die erst die Bildung des Aldehyds beweisen, wurden nicht durchgeführt.

Wir möchten zum Schluß noch zur Frage der Konstitution des Pelletierins selbst Stellung nehmen. Während alle Autoren, die bisher die Synthese des Pelletierins unter Zugrundelegung der *Heß*schen Formel durchzuführen versuchten, trotz ihrer negativen Ergebnisse keine Zweifel an ihr äußerten, möchten wir aus unseren Ergebnissen und auf Grund der Erfahrungen der anderen Autoren, die sich mit der Synthese des Pelletierins beschäftigt haben, die Schlußfolgerung ziehen, daß dem

¹⁰ J. org. Chemistry 16, 1100 (1951).

Pelletierin, wie es in der Literatur beschrieben ist, *nicht* die Formel eines β -(α -Piperidyl)-propionaldehyds zukommen kann. Nach den Angaben der Literatur¹ ist das Pelletierin ein an der Luft wohl veränderliches, aber im Vak. destillierbares Öl, das ein beständiges Pikrat vom Schmp. 150 bis 151° und ein Pikrolonat vom Schmp. 172 bis 173° gibt. Es hat also andere Eigenschaften und ist weit beständiger als der von uns dargestellte β -(α -Piperidyl)-propionaldehyd. Die früheren Versuche, diesen aus dem Acetal darzustellen und zu isolieren, mußten scheitern, da er sich, wie wir gezeigt haben, nicht unverändert rein darstellen bzw. destillieren läßt. Er ist fast ebenso reaktionsfähig wie die einfachen ω -Methylaminoaldehyde, die bei der Biogenese von Hygrin, Cuskhygrin und Methylisopelletierin als Zwischenprodukte der Synthese anzunehmen sind¹¹. Aus diesem Grund ist es weiters unwahrscheinlich, daß man so reaktionsfähige Stoffe auch bei entsprechender Isolierungsmethodik in größerer Menge in Naturprodukten antreffen wird.

Auf Grund der Ergebnisse dieser Arbeit haben wir nun, um die Konstitution des Pelletierins zu überprüfen und in dieser Frage eine endgültige Klärung herbeizuführen, eine neuerliche Untersuchung der Alkaloide der Granatapfelbaumrinde in Angriff genommen.

Experimenteller Teil.

Umsetzung des 2-Oxo-indolizidins (IV) mit LiAlH₄ zum β -(α -Piperidyl)-propionaldehyd (I bzw. Ia).

2-Oxo-indolizidin. Zur Darstellung von IV gingen wir vom 3-(2-Pyridyl)-2-oxy-1,1,1-trichlorpropan aus, welches durch Kondensation von α -Picolin mit Chloral in Amylacetat leicht zugänglich ist¹². Diese Trichlorbase wurde langsam in eine erkaltete absol. alkohol. Kalilauge (auf 10 g Trichlorbase 22 g festes KOH in 20%iger Lösung) eingetragen. Es ist zweckmäßig, einen relativ großen Kolben zu verwenden, da sich die Mischung stark erwärmt und unter Aufsieden die Reaktion einsetzt. Nun wurde noch 6 Stdn. am Rückfluß zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit HCl (1:1) unter Kühlung vorsichtig neutralisiert, vom KCl abgesaugt, das Filtrat im Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit Phosphatpuffer auf pH 6 gebracht und im Extraktor erschöpfend mit Äther extrahiert. Die tiefbraunen Harze blieben in der wäbr. Lösung und die β -(α -Pyridyl)-acrylsäure fiel schon so rein an, daß sie sofort mit PtO₂ nach Adams zur β -(α -Piperidyl)-propionsäure hydriert werden konnte. Dabei nahmen 2,5 g Pyridylacrylsäure in 20 ml n HCl mit aus 0,2 g PtO₂ hergestelltem Pt als Katalysator bei 18° in 20 Stdn. die für die Absättigung von 4 Doppelbindungen berechnete Menge Wasserstoff auf. Das Filtrat vom Katalysator wurde im Vak. eingedampft, das Hydrochlorid in Wasser aufgenommen, die Cl-Ionen mit Silbercarbonat gefällt, das Filtrat mit H₂S entsilbert und die filtrierte Lösung zur Trockene

¹¹ R. Robinson, J. chem. Soc. London 111, 876 (1917). Cl. Schöpf, Angew. Chem. 50, 797 (1937).

¹² G. Koller, Mh. Chem. 47, 394 (1926).

gebracht. Die hinterbleibende Piperidylpropionsäure kristallisierte und wurde durch 20 Min. auf 170° (Luftbad) erhitzt, wobei sie unter Wasserabspaltung in das Lactam überging. Das 2-Oxo-indolizidin (IV) destillierte bei 12 Torr und einer Luftbadtemp. von 130 bis 140° als farblose Flüssigkeit.

β -(α -Piperidyl)-propionaldehyd (I bzw. Ia). 1,00 g frisch destill. und 12 Stdn. über P_2O_5 im Exsikkator aufbewahrtes 2-Oxo-indolizidin wurde in 100 ml absol. Äther gelöst und langsam unter strengem Feuchtigkeitsschluß mit 0,10 g zirka 85%igem $LiAlH_4$ ($1/4$ Mol + zirka 20% Überschuß), gelöst in 100 ml absol. Äther, versetzt. Es fiel alsbald ein weißer Niederschlag aus. Dann wurde noch $1/2$ Std. am Rückfluß zum gelinden Sieden erhitzt, sodann stark gekühlt und unter Schütteln mit 10 ml Phosphatpuffer vom pH 7 zersetzt. Die kalte ätherische Lösung wurde filtriert und das Reaktionsprodukt im Vak. vom Äther befreit. Der Rückstand wurde sofort im Kugelrohr bei 0,1 Torr destilliert. Bei 80 bis 90° Luftbadtemp. gingen 0,24 g einer farblosen Flüssigkeit über, die hauptsächlich aus Ausgangsmaterial bestand, bei 120 bis 130° destillierten 0,43 g eines farblosen Öles, das nach dem Sdp. ein dimeres Produkt vorstellte und gegen $KMnO_4$ starkes Reduktionsvermögen zeigte, 0,14 g hinterblieben als Rückstand.

Bei einem zweiten, in gleicher Weise durchgeführten Versuch wurde die ätherische Lösung des Aldehyds sofort mit ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt, bis keine weitere Fällung auftrat. Die Fällung war zuerst ölig, kristallisierte aber bald durch. Das kristallisierte Pikrat zersetzte sich im Vak.-Röhrchen ab 75° und zeigte ein Schmelzintervall von zirka 30°. Beim Versuch, es aus Methanol oder Äthanol umzulösen, färbte es sich beim Erwärmen am Wasserbad bei zirka 60° unter sichtlicher Veränderung dunkel und war dann in den genannten Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Auch mit Pikrolonsäure konnte kein beständiges Salz erhalten werden.

Die verdünnte wäßr. Lösung von I, die bei einem weiteren Versuch durch Zersetzen der Reaktionslösung mit Eiswasser und Entfernung des Äthers im Vak. erhalten wurde, zeigte starke Reduktionswirkung gegen $KMnO_4$, ammoniakal. $AgNO_3$ -Lösung und *Fehlingsche* Lösung.

Versuch zur Darstellung des Acetals. 1,33 g Lactam IV wurden in 100 ml absol. Äther mit 0,13 g $LiAlH_4$ in 60 ml Äther in der oben beschriebenen Weise reduziert, unter Eiskühlung mit 10 ml 5%iger absol. alkohol. HCl versetzt und der Äther im Vak. entfernt, sodann weitere 10 ml alkohol. HCl zugegeben und 12 Stdn. stehen gelassen. Die Lösung wurde im Vak. unter schwachem Erwärmen eingedampft, mit absol. Alkohol aufgenommen, trock. NH_3 -Gas unter Kühlung eingeleitet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vak. zur Trockene gebracht, der Rückstand mit n NaOH aufgenommen und mit Äther erschöpfend ausgezogen; der ölige Extraktionsrückstand wog 0,81 g. Durch Destillation bei 0,1 Torr konnte er in Fraktionen zerlegt werden. Das bei 80 bis 90° (Luftbad) übergehende Destillat zeigte wohl einen geringen Äthoxylgehalt, es konnte daraus aber keine Spur des charakteristischen Pikrolonates des Piperidyl-propionaldehyd-diäthylacetals¹³ erhalten werden.

Als 2. Fraktion gingen 0,38 g eines gelb gefärbten Öles bei 170 bis 180° Luftbadtemp. über. Eine beträchtliche Menge hinterblieb als harziger Rückstand. Das gelb gefärbte Öl entfärbte $KMnO_4$ in schwefelsaurer Lösung rasch und nahm bei der katalytischen Hydrierung Wasserstoff auf. Es gab ein kristallis. Pikrolonat, das Hydrierungsprodukt ein kristallis. Pikrat

¹³ Recueil Trav. chim. Pays-Bas 60, 913 (1941).

und Pikrolonat. Eine genauere Untersuchung dieses Kondensationsproduktes und seiner Derivate wurde nicht durchgeführt.

Indolizidin (III). Zur Vervollständigung der Reduktionsversuche von IV mit LiAlH_4 wurde auch die Umsetzung mit überschüssigem LiAlH_4 durchgeführt, wobei, wie erwartet, das Indolizidin in guter Ausbeute erhalten wurde. 0,22 g 2-Oxo-indolizidin in 20 ml absol. Äther wurden zu einer Lösung von 0,2 g LiAlH_4 in 30 ml Äther zutropfen gelassen, 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, sauer zersetzt und alkalisch mit Äther ausgezogen. 0,15 g III vom Sdp.₁₂ 75 bis 80° (Luftbad) wurden erhalten. Pikrat: Schmp. 224 bis 225° u. Zers. Pikrolonat: Schmp. 206 bis 207° u. Zers.

Bei den Umsetzungen des Lactams IV mit $\frac{1}{4}$ Mol LiAlH_4 in der oben beschriebenen Weise wurde keine Bildung nennenswerter Mengen von Indolizidin beobachtet.

Kondensation des β -(α -Piperidyl)-propionaldehyds mit Acetondicarbonsäure und Benzoylessigsäure.

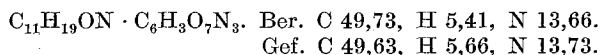
Die Kondensationsprodukte V und VI wurden in verschiedenen Mengen erhalten, je nachdem ob 1 oder $\frac{1}{2}$ Mol Acetondicarbonsäure verwendet wurde.

a) *Mit 1 Mol Acetondicarbonsäure.* 0,60 g 2-Oxo-indolizidin in 60 ml absol. Äther wurden mit 0,06 g LiAlH_4 in 40 ml Äther umgesetzt und unter Eiskühlung eine Lösung von 0,70 g neutralisierter Acetondicarbonsäure in 85 ml Phosphatpuffer vom pH 7 zugegeben. Der Äther wurde im Vak. abgedampft, die wäbr. Lösung 48 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen, dann deutlich kongosauer gemacht und zur CO_2 -Abspaltung 20 Min. am siedenden Wasserbad erhitzt. Die saure Lösung wurde im Vak. auf zirka 50 ml eingengt und mit Äther erschöpfend ausgezogen, dann mit 20%iger KOH stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. 0,50 g eines Basengemisches wurden erhalten, das durch Destillation in 2 Fraktionen zerlegt werden konnte. 0,30 g eines farblosen Öles (V) gingen im Wasserstrahlvak. bei 115 bis 125° (Luftbad) über, während ein schwach gelb gefärbtes Öl (0,13 g) (VI) bei 155 bis 160°/0,1 Torr destillierte.

b) *Mit $\frac{1}{2}$ Mol Acetondicarbonsäure.* 0,90 g Lactam in 80 ml absol. Äther wurden mit 0,09 g LiAlH_4 in 50 ml Äther umgesetzt und wie oben mit 0,47 g Acetondicarbonsäure kondensiert. Nach gleicher Aufarbeitung wurden 0,80 g eines Basengemisches gewonnen, das bei der Destillation 0,23 g der leichter flüchtigen Base (V) und 0,43 g der höher übergelenden Verbindung (VI) ergab.

1-(2-Indolizidyl)-propanon-(2) (V). Die bei 120°/12 Torr übergehende Base gab ein gut kristallisiertes Pikrat und Pikrolonat, das Vorliegen der Ketogruppe wurde durch die Bildung eines Oxims bestätigt.

Pikrat. Das aus Alkohol mit der ber. Menge Pikrinsäure gefällte Pikrat kristallisiert prächtig in glänzenden Blättchen. Schmp. nach dem Umlösen aus Alkohol: 136 bis 137°.



Pikrolonat. Aus Alkohol mit der ber. Menge Pikrolonsäure gefällt; nach dem Umlösen aus Alkohol lag der Schmp. bei 161 bis 162°.



Oxim. 0,17 g der über das Pikrat gereinigten Verbindung V wurde mit 0,15 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ und 0,2 g KOH in 6 ml wäbr. Alkohol 4 Stdn. zum

Sieden erhitzt, die klare Lösung im Vak. stark eingengt, wobei sich das Oxim kristallisiert ausschied. Es wurde in genügend Äther aufgenommen und die getrocknete Ätherlösung auf ein kleines Volumen eingengt. Im Eisschrank kristallisierte das Oxim aus. Nach nochmaligem Umlösen aus Äther lag der Schmp. bei 130°.

$C_{11}H_{20}ON_2$. Ber. C 67,29, H 10,27. Gef. C 67,33, H 9,98.

1,3-Di-(2-indolizidyl)-propanon-(2) (VI). Die bei 160°/0,1 Torr übergehende Base gab ein charakteristisches, schwer lösliches Dipikrat und Dipikrolonat.

Dipikrat. Aus Alkohol wurde mit der ber. Menge Pikrinsäure zuerst eine ölige Fällung erhalten, die bald durchkristallisierte. Nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser Vak.-Schmp. 184 bis 185° u. Zers.

$C_{19}H_{32}ON_2 \cdot C_{12}H_6O_{14}N_6$. Ber. C 48,80, H 5,02, N 14,70.
Gef. C 48,96, H 4,91, N 14,51.

Dipikrolonat. Aus Alkohol erhalten. Nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser Vak.-Schmp. 210 bis 212° u. Zers.

$C_{19}H_{32}ON_2 \cdot C_{20}H_{16}O_{10}N_8$. Ber. N 16,83. Gef. N 16,82.

Kondensation von I mit Benzoylessigsäure. 0,67 g Lactam (IV) wurden in 70 ml absol. Äther gelöst und mit einer Lösung von 0,065 g $LiAlH_4$ in 40 ml Äther wie früher beschrieben reduziert. Die Lösung wurde dann unter Eiskühlung und unter Schütteln mit 100 ml Citrat/HCl-Puffer von pH 4, in dem 1,00 g neutralisierte Benzoylessigsäure gelöst war, versetzt. Der Äther wurde im Vak. verdampft und die wäßr. Lösung 40 Stdn. bei 20° stehen gelassen. Die weitere Aufarbeitung war gleich der bei der Kondensation von I mit Acetondicarbonsäure beschriebenen. Der Ätherrückstand von der Extraktion der alkalischen Lösung betrug 0,75 g, das sind 64% d. Th. an VII. Das ω -(2-Indolizidyl)-acetophenon (VII) ging bei 0,1 Torr und einer Luftbadtemp. von 115 bis 125° als viskoses Öl über.

Pikrat. Aus Alkohol Nadeln, die nach nochmaligem Umlösen aus Alkohol bei 165° schmolzen.

$C_{16}H_{21}ON \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. N 11,87. Gef. N 11,86.

Pikrolonat. Aus Alkohol große, bräunliche Kristalldrüsen. Der Schmp. lag nach dem Umlösen bei 164 bis 165°.

$C_{16}H_{21}ON \cdot C_{10}H_8O_5N_4$. Ber. N 13,81. Gef. N 13,51.

Es ist noch zu bemerken, daß bei der Synthese der beschriebenen Kondensationsprodukte des Piperidylpropionaldehyds mit Acetondicarbon- bzw. Benzoylessigsäure entsprechend den asymmetrischen C-Atomen, die sie besitzen, das Auftreten von Stereoisomeren, so bei V und VII die Bildung von 2 Racematen, zu erwarten ist. Es lag nicht im Rahmen dieser Arbeit, diese Verhältnisse genauer zu untersuchen oder alle event. entstandenen Stereoisomeren rein darzustellen.

Kondensationsversuche mit β -(α -Piperidyl)-propionaldehyd-diäthylacetal.

Das Acetal II wurde dargestellt durch Kondensation von α -Picolyl-Li mit Bromacetal nach *Wibaut* und *Beets*³ und Hydrierung des so erhaltenen Pyridylpropionaldehydacetals nach *Spielman* und Mitarb.⁴ mit Raney-Ni bei 150° und 170 atü. Sdp._{0,1}: 96 bis 98°. Aus alkohol. Lösung wurde

ein Pikrolonat erhalten, welches nach einmaligem Umlösen den angegebenen^{1a} Schmp. von 162 bis 163° zeigte.

Kondensation mit Acetondicarbonsäure. 1,98 g Acetal (II) wurden mit der äquival. Menge (9,2 ml) n HCl versetzt und mit 300 ml Citrat/HCl-Puffer von pH 3,5 und 1,50 g mit NaOH neutralisierter Acetondicarbonsäure 2 Monate bei Zimmertemp. stehen gelassen. Darnach wurde mit HCl deutlich kongosauer gemacht und zur CO₂-Abspaltung 1 Std. am Wasserbad erhitzt, die Lösung etwas eingengt und zuerst sauer, schließlich alkalisch erschöpfend extrahiert. Bei der Destillation des Ätherrückstandes (1,24 g) im Wasserstrahlvak. ging bei 120 bis 130° (Luftbad) ein farbloses Öl (0,52 g) über, während viel harzartiges Produkt zurückblieb. Aus der alkohol. Lösung des Destillats wurde mit Pikrinsäure ein kristallis. Pikrat erhalten, das schon fast rein war und nach einmaligem Umlösen aus Alkohol bei 136° schmolz. Mit dem Pikrat des Indolizidylpropanons (V), das durch Kondensation des β -(α -Piperidyl)-propionaldehyds mit Acetondicarbonsäure erhalten worden war, zeigte es keine Erniedrigung des Schmp.

Auch das Pikrolonat vom Schmp. 161° erwies sich nach dem Mischschmp. identisch mit dem Pikrolonat von V.

Bei einem 2. Kondensationsversuch, der bei sonst gleichen Bedingungen nur 8 Tage stehen gelassen wurde, war die Ausbeute an V weit geringer und das aus dem Destillat erhaltene Pikrat zeigte erst nach 4maligem Umlösen den richtigen Schmp.

Kondensation mit Benzoylessigsäure. Bei einem in analoger Weise durchgeführten Kondensationsversuch mit Benzoylessigsäure wurde nach 6wöchigem Stehen bei 20° eine Base erhalten, die nach dem Schmp. (165°) und Mischschmp. des Pikrats mit dem Indolizidylacetophenon VII identisch war.

Die Mikroanalysen wurden von Dr. G. Kainz im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Instituts ausgeführt.