

Über eine einfache Arecolinsynthese.

Von

A. Dobrowsky (Technische Hochschule, Wien).

(Eingelangt am 14. Jan. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 17. Jan. 1952.)

Schon vor 60 Jahren isolierte *Jahns*¹ aus den Früchten der indischen Betelnußpalme mehrere Alkaloide, von denen Arecolin mengenmäßig und in seiner pharmakologischen Bedeutung an erster Stelle steht.

Die erste Synthese des Arecolins gelang, vom Acrolein ausgehend, *Wohl* und *Johnson*², später reduzierte *Jahns*³ das Nicotinsäure-methylester-chlormethylat zu Arecolin und in ähnlicher Weise *H. Meyer*⁴ das Trigonellin.

Vor kurzem hat *Ugrjumov*⁵ in ziemlich komplizierter Weise über den 3,6,7,8-Tetramethyl-9-oxo-bispidin-1,5-dicarbonsäure-dimethylester den N-Methyl-hexahydro-4-oxo-nicotinsäure-methylester hergestellt und nach katalytischer Hydrierung zur Oxyverbindung gemäß einem *Merck*-schen Patent⁶ in Arecaidin übergeführt. In einer weiteren Arbeit hat *Ugrjumov*⁷ auch die Herstellung eines Homologen des Arecolins, des α, α' -Dimethyl-arecolins, veröffentlicht.

Im nachfolgenden wird eine einfache Arecolinsynthese beschrieben, die von dem jetzt durch die Kunststoffindustrie leicht zugänglichen Acrylsäure-ester ausgeht. Daneben werden einige Vereinfachungen von an sich bekannten Reaktionen mitgeteilt.

¹ *E. Jahns*, Ber. dtsh. chem. Ges. **21**, 3404 (1888); **23**, 2972 (1890); **24**, 2615 (1891); Arch. Pharmaz. **229**, 669 (1891).

² *A. Wohl* und *A. Johnson*, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 4712 (1907).

³ *E. Jahns*, Arch. Pharmaz. **229**, 691 (1891).

⁴ *H. Meyer*, Mh. Chem. **21**, 927 (1900).

⁵ *P. S. Ugrjumov*, Chem. Zbl. **1941 I**, 1546; Acad. Sci. URSS. **29** (N. S. 8), 48—52.

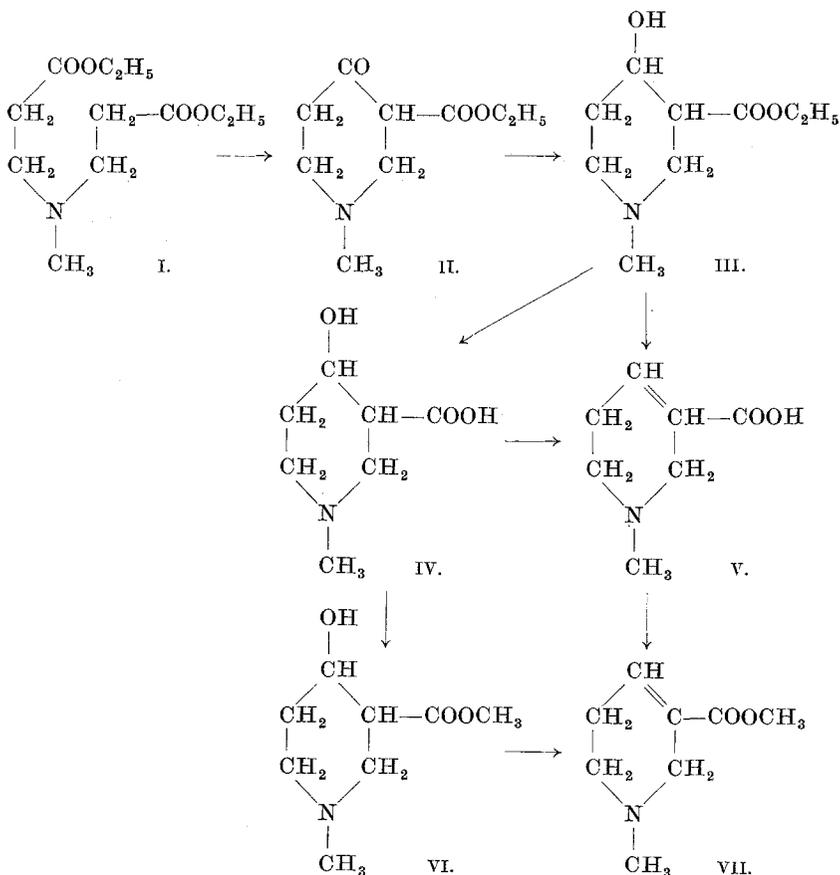
⁶ *E. Merck* und *H. Maeder*, D. R. P. 485139 (1929); Chem. Zbl. **1930 I**, 589.

⁷ *P. S. Ugrjumov*, Chem. Zbl. **1942 II**, 2023; J. allg. Chem. (russ.). Die beiden Originalarbeiten *Ugrjumovs* konnten nicht eingesehen werden.

Acrylsäure-äthylester und Methylamin werden in absolut alkoholischer Lösung im Autoklav zum N-Methyl-amino-dipropionsäure-diäthylester (I) kondensiert.

Dieser wird mit Natriumamid in kochendem Xylol in guter Ausbeute zum N-Methyl-4-piperidon-carbonsäure-äthylester (II) ringgeschlossen. Die Reduktion zum N-Methyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure-äthylester (III) erfolgt elektrolytisch an einer Bleikathode in schwefelsaurer Lösung. Auch hier wird das Oxypiperidin nicht isoliert, sondern man fällt die Elektrolyselösung heiß mit Bariumchlorid, dampft das Filtrat ein und verseift das Chlorhydrat von III durch längeres Kochen mit Salzsäure.

Hierbei bildet sich durch Wasserabspaltung Arecaidin-chlorhydrat (V) und daneben auch das leichter lösliche und niedriger schmelzende Chlorhydrat der N-Methyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure (IV). Zweckmäßig wird man diese einem neuen Verseifungsansatz beifügen, wobei die Hauptmenge in Arecaidin übergeht (IV \rightarrow V). Man kann aber auch



aus IV den N-Methyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure-methylester (VI) herstellen, der mit Phosphoroxychlorid glatt Arecolin (VII) gibt.

Die beschriebene Reaktionsfolge kann ebensogut vom Acrylsäure-methylester ausgehend durchlaufen werden. In diesem Falle hat man sogar den Vorteil, den N-Methyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure-methylester sogleich mit Phosphoroxychlorid in Arecolin umwandeln zu können.

Endlich wurden noch der Arecaidin-äthylester bzw. der Arecaidin-n-butylester hergestellt, deren brauchbare pharmakologische Eigenschaften jedoch nicht über die des Arecolins hinausgehen.

Experimenteller Teil.

N-Methylamin-dipropionsäure-diäthylester (I).

In einem Rührautoklaven von 2 l Inhalt werden 500 g Acrylsäure-äthylester mit 650 ccm einer 4 n absol. alkohol. Methylaminlösung vermischt.

Der Autoklav wird verschlossen und das Rührwerk angestellt. Der Inhalt erwärmt sich von selbst bald auf 50 bis 60°. Sobald die Temp. etwas sinkt, wird zur Vervollständigung der Reaktion auf 100° erhitzt und bei ständigem Rühren diese Temp. 1 Std. lang beibehalten.

Nach dem Erkalten wird die Reaktionsmasse im Vak. eingengt. Die bei der darauffolgenden Fraktionierung zwischen 110 bis 145°/20 mm übergehenden Anteile werden am besten dem nächsten Ansatz zugefügt; bei Sdp.₂₀ 148 bis 150° geht der reine Iminoester als farbloses Öl über. Ausbeute 520 g oder 90% d. Th.

N-Methyl-4-piperidon-3-carbonsäure-äthylester (II).

Eine Emaillekanne von 2 l Inhalt ist mit einem Hartholzdeckel und Gummidichtung versehen, ein Rückflußkühler und ein Aluminiumpropeller-rührer durchsetzen den Deckel.

Es werden 80 g unter Xylol fein gepulvertes Natriumamid mit 400 g Xylol eingetragen und schnell 400 g I zugesetzt.

Das Rührwerk wird angestellt und in etwa 10 Min setzt die Reaktion unter starker Ammoniakentwicklung ein. Dann wird 2 Stdn. weitergerührt.

Das erkaltete Reaktionsprodukt wird mit 2 kg Eis zersetzt und mit 25% Salzsäure deutlich kongosauer gemacht, worauf zur Entfernung nichtbasischer Anteile 2mal mit je 300 ccm Benzol ausgeschüttelt wird.

Die wäsr. Lösung wird nun mit Kaliumkarbonat stark alkalisch gemacht und 4mal mit je 500 ccm Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzolmengen der alkalischen Ausschüttelung werden mit Pottasche und Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Die Isolierung des Piperidons unterbleibt. Die Ausbeute beträgt 320 g oder 86% d. Th., feststellbar durch Fällung des Chlorhydrats mit ätherischer Salzsäure. Das Platinsalz schmilzt bei 172°.

N-Methyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure-äthylester (III).

Man schüttelt die Benzollösung mit soviel Schwefelsäure vom spez. Gew. 1,093 aus, bis sie eben kongosaure Reaktion zeigt. 100 ccm Säure holen 55 g Piperidonderivat heraus. Zur Einführung der Oxygruppe werden die etwa 600 ccm der schwefelsauren Lösung an einer präparierten Bleikathode von 2 qdm mit 2,5 Amp./qdm bei 40 bis 55° 16 Stdn. lang redu-

ziert, dies entspricht etwa 150% der theoret. Strommenge. Im Diaphragma nimmt man 12% Schwefelsäure als Anodenlösung.

Nach der Elektrolyse wird die reduzierte Lösung siedend heiß mit der eben notwendigen Bariumchloridlösung gefällt. Das Bariumsulfat wird abgesaugt, mit heißem Wasser aufgeschlämmt, filtriert und gut nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vak. eingedampft. Die Base III (Pikrat Schmp. 167°) wird nicht isoliert, sondern das Hydrochlorid gleich auf Arecaidin weiter verarbeitet.

Hierzu wird der Rückstand mit der 10fachen Menge 25% Salzsäure am Baboblech 5 Tage lang in schwachem Sieden gehalten. Die klare Lösung wird dann im Vak. eingedampft, worauf beim Abkühlen in Eis Arecaidinhydrochlorid ausfällt, das abgesaugt und mit absol. Alkohol nachgewaschen wird. Man erhält zunächst etwa 115 g vom Schmp. 252 bis 256°. Das Pikrat des Arecaidins schmilzt bei 189°, das Platinsalz bei 216° u. Zers., das Goldsalz bei 199 bis 200°, das reine Chlorhydrat bei 259° u. Aufschäumen.

Die Mutterlauge wird eingedampft, der Rückstand gibt bei weiterer Verkochung noch etwa 40 g reines Arecaidin-chlorhydrat. Oftmals wird daneben das Auftreten eines leichter löslichen und niedriger schmelzenden Chlorhydrats vom Schmp. 196° beobachtet, das sich als

N-Methyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure-chlorhydrat (IV)

erwies.

$C_7H_{14}O_3NCl$ (195,5). Ber. C 43,00, H 7,10, N 7,10, Cl 18,30.
Gef. C 43,12, 42,93, H 7,21, 7,25, N 6,64, Cl 18,32.

Äthoxylbestimmung negativ.

Zur Umwandlung in Arecaidin-chlorhydrat kann man IV entweder der salzsauren Verkochung des nächsten Ansatzes beifügen, wobei eine Gesamtausbeute von 172 g oder 58% d. Th. resultiert. Ein anderer Weg ist der, daß man nach Ansammlung größerer Mengen IV durch Veresterung mit methanol. Salzsäure zunächst in den Methylester VI überführt, der sich mit Phosphoroxychlorid leicht in Arecolin (VII) umwandeln läßt.

N-Methyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure-methylester (VI)

Die Base bildet weiße, schöne Kristalle vom Schmp. 87°, im Vak. geht sie bei Sdp.₂₄ 134 bis 138° über.

$C_8H_{15}O_3N$ (173). Ber. C 55,46, H 8,78, N 8,10, OCH₃ 17,90,
Gef. C 55,46, 55,48, H 8,92, 8,92, N 8,11, OCH₃ 17,29, 17,52.

An Derivaten wurden hergestellt: Chlorhydrat Schmp. 197°, Pikrat Schmp. 201°, Pt-Salz Schmp. 209°, Au-Salz Schmp. 182°.

Arecolin-hydrobromid aus VI.

30,0 g Base VI vom Schmp. 87° werden in 140 ccm warmem Xylol gelöst und mit einer warmen Lösung von 100 ccm Xylol und 30 ccm Phosphoroxychlorid versetzt. Diese Mischung wird im Ölbad von 130° unter Rückflußkühlung 4 Stdn. lang erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Xylol abgossen und das am Boden haftende Öl mit wenig Wasser aufgenommen. Die dicke wäbr. Lösung wird mit Äther überschichtet und durch Zugabe von Pottasche bis zur breiförmigen Konsistenz gesättigt. Nach 6maligem Ausschütteln mit Äther werden die vereinigten Äthermengen mit Pottasche getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit dem halben Volumen

Feinsprit versetzt und unter Kühlung mit einer Mischung aus 1 Volum Bromwasserstoffsäure 1,49 und $2\frac{1}{2}$ Volumina Feinsprit lackmussauer gemacht. Es kristallisieren 33 g Arecolin-bromhydrat aus, Schmp. 172 bis 173°. Durch Fällung der Mutterlauge mit Äther können noch 3 g gewonnen werden.

Das durch Einengen der Mutterlauge noch weiter erhältliche Bromhydrat läßt sich nicht durch Umlösen auf den richtigen Schmp. bringen. Es ist am zweckmäßigsten, die Mutterlaugen auf Base zu verarbeiten und diese durch Umlösen aus einem Äther-Alkoholgemisch zu reinigen. Unter Berücksichtigung der so wiedergewonnenen 3 g Base VI beträgt die Ausbeute an Arecolin-bromhydrat 98% d. Th.

Kondensationsversuche mit Phosphorpentoxyd an Stelle von Phosphoroxychlorid verliefen unbefriedigend.

Arecolin-bromhydrat aus Arecaidin-chlorhydrat.

100 g Arecaidin-chlorhydrat vom Schmp. 254 bis 256° werden in einem Rundkolben mit 1 kg methanol. 8%iger Salzsäure übergossen und unter Rückflußkühlung 24 Stdn. am elektrischen Wasserbad im schwachen Sieden erhalten. Die Lösung wird im Vak. eingedampft, der Rückstand in 100 ccm Wasser aufgenommen. Sodann fügt man so viel Pottasche hinzu, daß ein noch leicht beweglicher Brei entsteht. Nun wird 7mal mit je 2 l Äther gründlich ausgeschüttelt. Da das Arecolin mit Wasser mischbar ist, geht es nur schwer in den Äther hinein. Die vereinigten Äthermengen werden mit Pottasche getrocknet und eingedampft. Man erhält so 78 g Arecolinbase als helles Öl, entsprechend 89% d. Th.

Die Base wird in 40 ccm Feinsprit aufgenommen und unter Eiskühlung mit der obenerwähnten alkohol. Bromwasserstoffsäure lackmussauer gemacht. Man dampft im Vak. ein und löst den Rückstand unter Zugabe von 150 ccm Alkohol und Aktivkohle um. Man erhält als 1. Kristallisation 102 g reines Arecolin-bromhydrat vom Schmp. 172°, aus den Mutterlaugen noch 3 g vom Schmp. 170 bis 171° oder zirka 80% d. Th. Im übrigen arbeitet man die Mutterlaugen wie im vorigen Abschnitt geschildert auf.

Ebensogut kann man zur Arecolinsynthese auch vom Acrylsäure-methylester ausgehen. Aus ihm läßt sich in analoger Weise der *N-Methylamino-dipropionsäure-dimethylester* (wie II) vom Sdp.₂₀ 136 bis 138° herstellen, der sich zum *N-Methyl-4-piperidon-3-carbonsäure-methylester* (wie III) kondensieren läßt.

Base Schmp. 186°, Chlorhydrat Schmp. 171° (Zers.), Pikrat Schmp. 158°, Pikrolonat Schmp. 200° (Zers.), Platinsalz Schmp. 203° (Zers.), Goldsalz Schmp. 147°.

Nach der Elektroreduktion zum schon beschriebenen Oxypiperidin VI kann man in der oben geschilderten Weise (VI → VII) durch Phosphoroxychlorid direkt zum Arecolin gelangen, muß also nicht den Umweg über das Arecaidin nach D. R. P. 485139⁶ einschlagen.

Durch Veresterung des Arecaidins wurden noch hergestellt:

Arecaidin-äthylester, Öl, Sdp.₂₂ 118 bis 123°, Hydrobromid Schmp. 105°, Pikrat Schmp. 136°.

Arecaidin-n-butylester, Hydrobromid Schmp. 131°.