

Eine Synthese des 3-(N'-Methyl-2'-piperidyl)-chinolizidins.

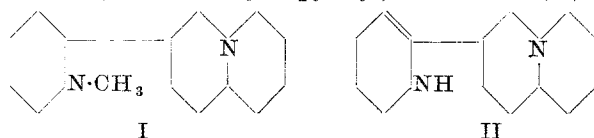
Von
P. Knoth.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.
(Eingelangt am 20. Dezember 1954.)

Im Anschluß an kürzlich erschienene Arbeiten über Synthesen von 3-(N'-Methyl-2'-piperidyl)-chinolizidin¹, einer Verbindung von der gleichen Struktur wie sie dem Alkaloid Pusillin zukommen soll, wird über eine eigene Synthese zweier stereoisomerer Verbindungen dieser Konstitution berichtet.

Pusillin stellt ein von *Marion* und *Leonard*² aus *Lupinus pusillus Pursh.* gewonnenes optisch aktives Alkaloid von der Zusammensetzung $C_{15}H_{28}N_2$ dar. Auf Grund von chemischen Untersuchungen schlug *Marion* für diese Verbindung die Formel eines 3-(N'-Methyl-2'-piperidyl)-chinolizidins¹ (I) vor³. Zu bemerken ist, daß *Marion* kein kristallisiertes Dipikrat, sondern eine Verbindung des Pusillins mit 3 Molen Pikrinsäure vom Schmp. 183 bis 185° erhielt.

Ähnlich gebaute Verbindungen konnten auch von *Konowalowa*, *Disskina* und *Rabinowitsch*⁴ in *Piptanthus nanus*, einer in Mittelasien verbreiteten Leguminosenart, gefunden werden. Die enthaltenen Alkaloide Piptanthin und Piptamin, bei denen es sich um Stereoisomere handeln soll, wurden als 3-(2'- Δ 2'-tetrahydropyridyl)-chinolizidin (II) formuliert⁵.



¹ Für Chinolizidin sind auch die Bezeichnungen Norlupinan und Oktahydroxyridocolin gebräuchlich.

² *L. Marion* und *St. W. Fenton*, *J. Org. Chem.* **13**, 780 (1948).

³ *L. Marion*, *Canad. J. Chem.* **29**, 959 (1951).

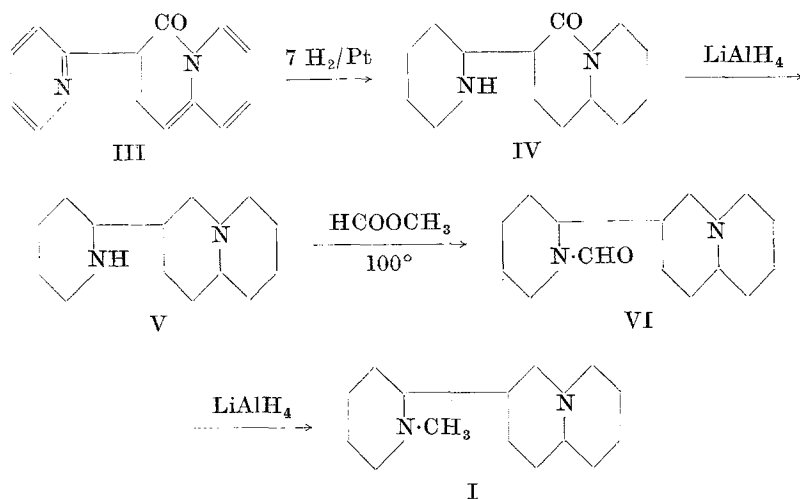
⁴ *R. A. Konowalowa*, *B. Ss. Disskina* und *M. Ss. Rabinowitsch*, *Chem. Zbl.* **1951 II**, 2600 [russ. *J. allgem. Chem. (UdSSR)* **18** (80), 855 (1948)].

⁵ *R. A. Konowalowa*, *B. Ss. Disskina* und *M. Ss. Rabinowitsch*, *Chem. Zbl.* **1952 I**, 372 [russ. *Ber. Akad. Wiss.* **78**, 705 (1951)].

Die Synthese einer Verbindung von der Strukturformel I wurde in letzter Zeit von *Winterfeld* und Mitarbeitern⁶ durchgeführt. Ausgehend von α -Phenylessigester und α -Vinylpyridin erhielten sie ein Produkt der Formel I, das wie Pusillin ein bei 100°/0,01 Torr destillierendes Öl darstellte. Die Verbindung lieferte ein bei 235° schmelzendes Pikrat.

Über eine zweite Synthese einer Verbindung von der Konstitution I berichteten kürzlich *Clemo* und Mitarbeiter⁷. Sie benutzten 7-(α -Pyridyl)-8-oxo-ps-chinolizin-(8) (III) als Ausgangsprodukt, eine Verbindung, die zuerst von *Galínovsky* und *Kainz*⁸ dargestellt worden war. *Clemo* und Mitarbeiter erhielten als Verbindung I ein Öl, das im gleichen Temperaturbereich destillierte wie das von *Winterfeld* beschriebene Produkt. Es gelang *Clemo* und Mitarbeitern jedoch nicht, aus dem Gemisch von Stereoisomeren ein kristallisiertes Pikrat oder Perchlorat zu erhalten.

Die Veröffentlichung dieser beiden Arbeiten gab den Anlaß zu vorliegendem Bericht über eine eigene Synthese zweier Verbindungen der Konstitution I, die bereits im Jahre 1952 ausgearbeitet worden war⁹. Als Ausgangssubstanz benutzte ich wie *Clemo* die Verbindung III; der Syntheseverlauf ist jedoch von dem von *Clemo* beschrittenen Weg völlig verschieden. Bei der katalytischen Hydrierung von III in Salzsäure an Platin wurde unter Aufnahme von 7 Molen Wasserstoff ein Gemisch an Stereoisomeren der Konstitution IV erhalten. Durch Reduktion mit LiAlH₄ ließ sich daraus ein Isomergemisch der Base V gewinnen. In



⁶ K. Winterfeld, G. Wald und M. Rink, Ann. Chem. 588, 125 (1954).

⁷ G. R. Clemo, B. W. Fox und R. Raper, J. Chem. Soc. London 1954, 2693.

⁸ F. Galínovsky und G. Kainz, Mh. Chem. 77, 137 (1947).

⁹ P. Knoth, Dissertation Universität Wien (Juli 1953).

diesem Basengemisch waren möglicherweise Verbindungen enthalten, die mit rac. Dihydroptanthin bzw. mit Dihydroptamin identisch wären. Den russischen Autoren war gemäß ihren Angaben⁵ die Hydrierung der beiden Alkaloide nicht gelungen, so daß ein Vergleich meines synthetischen Produktes mit den hydrierten Naturprodukten nicht möglich war. Die Methylierung am sekundären Stickstoff der Base V wurde schließlich mit Ameisensäuremethylester im Bombenrohr bei 100° und die Reduktion der entstandenen Formylverbindung VI mit LiAlH₄ durchgeführt. Das erhaltene Produkt stellte ein farbloses, bei 100°/0,01 Torr destillierendes Öl dar. Aus dem ursprünglich in öligor Form erhaltenen Pikrat des Gemisches an Stereoisomeren der Base I konnte auf Grund der verschiedenen Löslichkeit in Alkohol eine Trennung in 2 Fraktionen erzielt werden, die schließlich bei 192 bis 196° bzw. bei 117 bis 120° schmolzen. Die Analysen beider Verbindungen entsprachen einem Dipikrat der Verbindung I.

In einer weiteren Versuchsreihe gelang es, aus dem ursprünglich öligen Pikrat des Stereoisomerengemisches von Laktam IV durch oftmaliges, sehr verlustreiches Umlösen ein kristallisiertes Pikrat vom Schmp. 186 bis 188° zu erhalten. Es handelte sich dabei um ein auch in sterischer Hinsicht fast einheitliches Produkt. Aus der Mutterlauge konnte noch ein zweites Isomeres in nahezu reiner Form mit einem Schmp. 156 bis 158° isoliert werden. Von diesen abgetrennten Stereoisomeren der Verbindung IV ausgehend, wurde die Synthese von I nochmals versucht. Dabei resultierten Basen, die sich bei der Überführung in die Dipikrate mit den bei der ersten Versuchsreihe isolierten beiden Verbindungen identisch erwiesen. Für Versuche zur Spaltung in die optischen Antipoden war die Menge der erhaltenen reinen Produkte nicht ausreichend.

Eine Identität eines der erhaltenen Produkte mit der von *Winterfeld* beschriebenen Verbindung mit dem Pikratschmp. 235° liegt also nicht vor. Verbindungen der Konstitution I besitzen drei asymmetrische C-Atome, so daß insgesamt vier Racemate möglich sind. Vermutlich liegt in dem von *Winterfeld* beschriebenen Produkt ein drittes Stereoisomeres der Formel I vor.

Bezüglich der Richtigkeit der von *Marion* aufgestellten Pusillinformel lassen sich auf Grund des zur Zeit durch synthetische Arbeiten erbrachten Materials wohl noch keine definitiven Aussagen machen, doch sei auf den Unterschied in der Bildung eines Tripikrates beim Pusillin und der Bildung von Dipikraten bei den synthetischen racem. Produkten hingewiesen.

Experimenteller Teil.

7-(α -Pyridyl)-8-oxo-ps-chinolizin-(8) (III).

4,3 g 5-Carbäthoxy-7-(α -pyridyl)-8-oxo-ps-chinolizin-(8)¹⁰ wurden in 10%iger Salzsäure 15 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde sodann alkalisch gemacht und der ausgeschiedene Niederschlag abgetrennt. Nach gründlichem Waschen mit viel heißem Wasser wurde er aus Aceton umgelöst. Gelbe Nadeln vom Schmp. 111°.

3-(2'-Piperidyl)-4-oxo-chinolizidin (IV).

2,3 g der Verbindung III wurden in 30 ml 5%iger Salzsäure mit 0,4 g PtO₂ bei 18° und 735 mm hydriert. Nach Aufnahme von 1652 ccm Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand, während sich für eine Aufnahme von 7 Molen Wasserstoff ein Verbrauch von 1741 ccm errechnen läßt. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde die farblose Lösung im Vak. eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Aus der Ätherlösung konnten 1,93 g eines farblosen Öles erhalten werden, das bei 150 bis 160°/1 Torr (Luftbad) destillierte.

Pikrat: 1,93 g von Laktam IV wurden in Methanol gelöst und mit einer heißen methanol. Lösung von 2,06 g Pikrinsäure versetzt. Nach einiger Zeit schied sich ein öliges Pikrat ab, das nach mehrstündigem Stehen erstarrte: Gemisch der Stereoisomeren, das zwischen 138 und 148° schmolz. Bezüglich der Isolierung zweier Komponenten aus diesem Gemisch an Stereoisomeren siehe Versuchsreihe B.

Versuchsreihe A (Gemisch der Stereoisomeren).

3-(2'-Piperidyl)-chinolizidin (V).

1,0 g Laktam IV wurde in absol. Äther mit LiAlH₄ 3 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit Eiswasser zersetzt und die Lösung mit etwas Salzsäure eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen und die Base mit Lauge in Freiheit gesetzt. Sie wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung in der üblichen Weise aufgearbeitet. Es resultierten hierbei 0,75 g eines farblosen Öles mit dem Sdp.₁ 110°.

Dipikrolonat: Es konnte nur ein öliges Produkt erhalten werden.

Dichloroplatinat: Die wäbr. Lösung von V wurde mit 1 Tropfen Salzsäure und hierauf tropfenweise mit H₂PtCl₆ versetzt. Aus viel heißem Alkohol oder Wasser unlösbar. Kristalle, die bei 240° unter Dunkelfärbung zu sintern beginnen und bei 254° u. Zers. schmelzen.

3-(N'-Formyl-2'-piperidyl)-chinolizidin (VI).

0,4 g des Isomerengemisches von V wurden mit 4 ml frisch dest. Ameisensäuremethylester (Sdp. 31°) 10 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Ameisensäuremethylester und gebildetes Methanol wurden hierauf im Vak. abdestilliert. Destillation des Rückstandes bei 150 bis 160°/1 Torr. Ausbeute 0,43 g.

3-(N'-Methyl-2'-piperidyl)-chinolizidin (I).

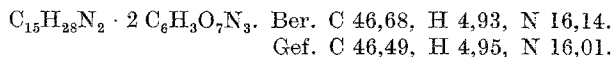
0,43 g VI wurden in äther. Lösung mit LiAlH₄ einige Stdn. am Rückfluß erhitzt; hierauf wurde mit Eiswasser zersetzt und mit Salzsäure eingedampft.

¹⁰ G. R. Cremo, W. Morgan und R. Raper, J. Chem. Soc. London 1936, 1025.

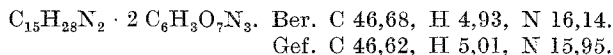
Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung lieferte 0,4 g eines farblosen Öles, das bei 100 bis 105°/0,01 Torr destillierte.

Dichloroplatinat: Die wäbr. Lösung des Isomerengemisches von Base I wurde mit 1 Tropfen Salzsäure versetzt und mit H_2PtCl_6 tropfenweise gefällt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Wasser umgelöst. Vak.-Schmp.: Ab 250° Zers. u. Pt-Abscheidung.

Pikrat: 0,23 g des Isomerengemisches von I wurden aus alkohol. Lösung mit der für ein Dipikrat berechneten Menge Pikrinsäure gefällt. Das erhaltene zähe Öl wurde wiederholt mit Alkohol ausgekocht. Der schließlich in kristalliner Form vorliegende Rückstand von der Alkoholextraktion wurde noch mehrmals mit viel heißem Alkohol ausgekocht und schließlich aus Aceton-Wasser umgelöst. 0,3 g kristallisiertes Dipikrat von Ia, das bei 192 bis 196° schmolz.



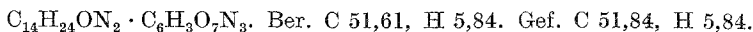
Die alkohol. Extrakte wurden vereinigt und fraktioniert kristallisieren gelassen. Nach anfänglicher Ausscheidung von unreinem Dipikrat der Base Ia schieden sich 46 mg eines kristallisierten Dipikrats von Ib aus, das bei 116 bis 120° schmolz.



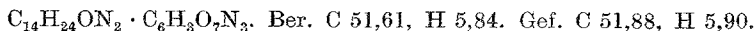
Die Mutterlauge des Dipikrats von Ib lieferte keine einheitlichen Produkte mehr.

Versuchsreihe B.

Das rohe Pikratgemisch von IV aus Versuchsreihe A wurde Smal verlustreich aus Methanol und anschließend mehrmals aus Aceton umgelöst. Dabei wurden schließlich Kristalle vom Schmp. 186 bis 188° — Pikrat von Laktam IV_a — erhalten. Der Schmp. ließ sich durch weiteres Umlösen dann nicht mehr erhöhen.



Aus der Mutterlauge kristallisierte eine andere Fraktion — Pikrat von IV_b — mit einem Schmp. 156 bis 158°, der bei weiterem Umlösen konstant blieb.



Aus den Pikraten beider Fraktionen wurden in der üblichen Weise die zugehörigen Laktame durch Extraktion der Pikrinsäure aus salzsaure Lösung mit Äther und anschließender Ätherextraktion aus der alkalisch gemachten Lösung gewonnen. Mit diesen beiden Laktamen IV_a und IV_b wurden getrennt die weiteren Stufen zur Verbindung I gemäß der in Versuchsreihe A für das Isomerengemisch beschriebenen Weise wiederholt. Hierbei gelang es, auch aus den Zwischenprodukten Va und Vb kristallisierte Dipikrolonate zu erhalten.

Dipikrolonat von Base Va: Die Base Va wurde in aceton. Lösung mit der für ein Dipikrolonat berechneten Menge Pikrolonsäure (gelöst in Aceton) versetzt. Nach kurzem Stehen Kristallisation. Das Dipikrolonat war in Aceton, Alkohol und Wasser schwer löslich. Schmp. 248° u. Zers.

$C_{14}H_{26}N_2 \cdot 2 C_{10}H_8O_5N_4$. Ber. C 54,29, H 5,64, N 18,65.
Gef. C 53,47, H 5,60, N 18,51.

Dipikrolonat von Base Vb: Base Vb wurde in alkohol. Lösung mit der berechneten Pikrolonsäuremenge versetzt. Prismatische Kristalle vom Schmp. 197 bis 199°. Leider war die Menge an reinstem Produkt für eine Analyse unzureichend.

Dipikrat von Base Ia: Die aus der Versuchsreihe B resultierende Base Ia wurde mit überschüssiger äther. Pikrinsäurelösung versetzt. Das so gefällte Dipikrat wurde mehrmals gründlich mit heißem Äthylalkohol gewaschen. Der kristalline Rückstand besaß dann einen Schmp. von 192 bis 196°, der auch bei Zugabe des aus Versuchsreihe A stammenden Dipikrates der Base Ia keine Depression zeigte.

Dipikrat von Base Ib: Die aus Versuchsreihe B resultierende Base Ib wurde in äther. Lösung mit überschüssiger äther. Pikrinsäurelösung versetzt. Nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol schmolz die Substanz bei 117 bis 121°. Beim Mischen mit aus Versuchsreihe A stammendem Dipikrat der Base Ib trat keine Schmelzpunktsdepression auf.

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

Herrn Prof. Dr. F. Galinovsky möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit und sein förderndes Interesse bei ihrer Durchführung meinen verbindlichsten Dank aussprechen.