

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

101. Jahrg. Nr. 1

S. 1—382

Günter Adam

Photolyse von 22.26-Chlorepimino-cholestanen. Isolierung der enantiomeren 5-Methyl- Δ^1 -piperidein-Fragmente und Ermittlung der absoluten Konfiguration von β -Pipecolin^{1,2)}

Aus dem Institut für Kulturpflanzenforschung der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Gatersleben

(Eingegangen am 28. Juni 1967)

Die bei Photofragmentierung von (22*S*:25*R*)- und (22*S*:25*S*)-22.26-Chlorepimino-5 α -cholestandiol-(3 β ,16 β) (**1** bzw. **12**) neben den 20-Chlor-pregnanen **6** und **7** entstehenden enantiomeren 5-Methyl- Δ^1 -piperideine **3** und **14** wurden als 8-Methyl-5.5a.6.7.8.9-hexahydro-pyrido[2.1-*b*]chinazolinium-(10)-pikrate (**5** bzw. **16**) isoliert sowie durch katalytische Hydrierung in (*R*)-(—)- und (*S*)-(+)- β -Pipecolin (**8** bzw. **10**) übergeführt.

Stereoisomere *N*-Chlor-22.26-epimino-cholestane fragmentieren bei UV-Bestrahlung in Gegenwart starker Säuren zwischen den C-Atomen 20 und 22, wobei in glatter Reaktion 20-chlorierte Pregnanderivate erhalten werden³⁾. Während die C—C-Spaltung bei 16-unsubstituierten Verbindungen nur im Falle der (22*S*:25*S*)- und (22*R*:25*R*)-Konfiguration eintritt⁴⁾, wird sie bei 16 β -substituierten Verbindungen vom Typ **1** bzw. **12** unabhängig von der Stereochemie an C-22 und -25 zur Hauptreaktion. Für diese über Aminium-Radikale verlaufende Photolyse wird von uns ein Mechanismus angenommen³⁾, der gemäß Formel **2** bzw. **13** die Abspaltung des

¹⁾ Teil der Habilitationsschrift *G. Adam*, Univ. Halle 1967.

²⁾ Photochemische Reaktionen, X. Mitteil. — IX. Mitteil.: *G. Adam*, *Chr. Horstmann* und *K. Schreiber*, *Chem. Ber.* **100**, 1753 (1967).

³⁾ ^{3a)} *G. Adam* und *K. Schreiber*, *Tetrahedron Letters* [London] **1965**, 923; ^{3b)} *Chem. and Ind.* **1965**, 989; ^{3c)} *Tetrahedron* [London] **22**, 3584 (1966).

⁴⁾ Bei der entsprechenden Photolyse analoger (22*R*:25*S*)- und (22*S*:25*R*)-*N*-Chlor-Verbindungen erfolgt intramolekularer Wasserstoff-Entzug an C-16; vgl. *G. Adam* und *K. Schreiber*, *Tetrahedron Letters* [London] **1963**, 943; *Tetrahedron* [London] **20**, 1719 (1964).

Piperidin-Ringes als optisch aktive 5-Methyl- Δ^1 -piperideine fordert. Im folgenden wird über die präparative Isolierung dieser Fragmente und ihre Überführung in die enantiomeren β -Pipicoline berichtet.

Die bekannte, mit steigendem pH-Wert zunehmende Polymerisierungstendenz des Δ^1 -Piperideins⁵⁾ und seiner in 3- (bzw. 5-) und 4-Stellung alkylierten Derivate⁶⁾ legte nahe, die erwarteten 5-Methyl- Δ^1 -piperideine in Form geeigneter Derivate abzufangen und dabei stets saure Reaktionsbedingungen einzuhalten. Hierzu wurden (22*S*:25*R*)- und (22*S*:25*S*)-22.26-Chlorepimino-5 α -cholestandiol-(3 β .16 β) (**1** bzw. **12**) wie früher beschrieben^{3b,3c} in Trifluoressigsäure bis zum Verschwinden der positiven KJ/Stärke-Reaktion mit einem Quecksilberhochdruckbrenner bestrahlt (15 Min.). Nach Versetzen mit Wasser und Abtrennung des entstandenen (20*R*)- und (20*S*)-20-Chlor-5 α -pregnandiol-(3 β .16 β)⁷⁾ (**6** und **7**) wurden die optisch aktiven Azomethine **3** bzw. **14** bei pH 4.6 mit *o*-Amino-benzaldehyd kondensiert^{5,8)}. Es entstanden entsprechende 8-Methyl-5.5a.6.7.8.9-hexahydro-pyrido[2.1-*b*]chinazolinium-(10)-hydroxyde **4** und **15**, die als schwerlösliche zinnberrote Pikrate **5** und **16** in 80- bzw. 70proz. Ausbeute isoliert wurden.

Beide Verbindungen besitzen gleiche Schmelzpunkte, identische IR-Spektren und zeigen spezifische Drehwerte von $[\alpha]_D^{20}$: -302.8° bzw. $+300.4^\circ$, verhalten sich also wie Enantiomere. Dies bedeutet, daß die Kondensation der Δ^1 -Piperidein-Fragmente **3** und **14** mit *o*-Amino-benzaldehyd bezüglich des neu entstehenden Asymmetriezentrums in Stellung 5a des Hexahydro-pyrido[2.1-*b*]chinazolinium-Gerüsts stereospezifisch verläuft, und erlaubt Rückschlüsse auf dessen Konfiguration. Untersuchungen an Dreiding-Modellen zeigen, daß von den zwei theoretisch möglichen Enantiomerenpaaren mit (5a*R*:8*R*)- und (5a*S*:8*S*)-Konfiguration bzw. (5a*S*:8*R*)- und (5a*R*:8*S*)-Konfiguration das erstgenannte Verbindungspaar axiale, die beiden letztgenannten Antipoden jedoch die thermodynamisch begünstigte äquatoriale 8-Methyl-Gruppe bei annähernder Sesselkonformation des zugehörigen Sechsrings aufweisen. Den Hexahydro-pyrido[2.1-*b*]chinazolinium-Kondensationsprodukten dürfte deshalb die in **4** und **5** bzw. **15** und **16** formulierte, energetisch bevorzugte (5a*S*:8*R*)- bzw. (5a*R*:8*S*)-Konfiguration zukommen. In weiteren Untersuchungen wurden beide enantiomeren Δ^1 -Piperideine **3** und **14** in wäßriger Trifluoressigsäure mit Platin katalytisch hydriert. Es entstand (*R*)-(–)- und (*S*)-(+)– β -Pipicolin (**8** bzw. **10**), die als Pikrate vom Schmp. 108–109⁹⁾ charakterisiert wurden.

β -Pipicolin wurde bereits 1888 von *Ladenburg* dargestellt⁹⁾, der auch die Trennung in die optischen Antipoden durchführte¹⁰⁾. Eine Zuordnung der absoluten Konfi-

5) Vgl. *C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun* und *E. Jakobi*, Liebigs Ann. Chem. **559**, 1 (1948), und weitere dort angegebene Literatur.

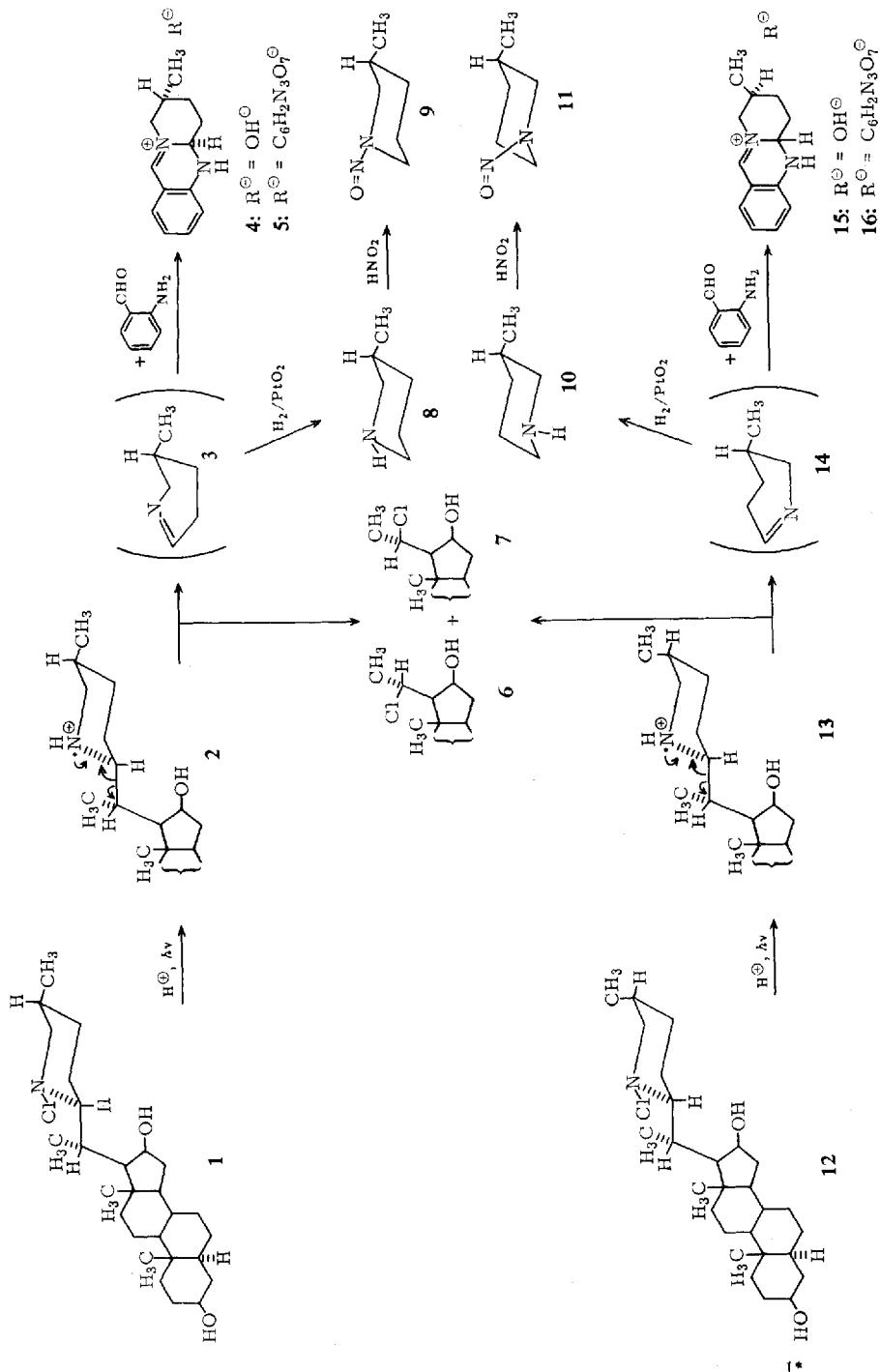
6) Dagegen sind 2-alkylierte Δ^1 -Piperideine beständig; *M. F. Grundon* und *B. E. Reynolds*, J. chem. Soc. [London] **1964**, 2445.

7) Zur Ermittlung der Konfiguration beider Verbindungen an C-20 vgl. *G. Adam* und *K. Schreiber*, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

8) Vgl. auch *E. Leete* und *A. R. Hargens*, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 4901.

9) Racemisches β -Pipicolin-pikrat schmilzt bei 136–138°, vgl. *A. Ladenburg*, Liebigs Ann. Chem. **247**, 1 (1888).

10) *A. Ladenburg*, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 75 (1894); Liebigs Ann. Chem. **364**, 227 (1908); *A. Ladenburg* und *O. Bobertag*, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 1650 (1903).



guration erfolgte jedoch erst 1967 durch *Ripperger* und *Schreiber*¹¹⁾, die durch Racematspaltung gewonnenes (–)- β -Pipicolin in (*R*)-(–)-1.3-Dimethyl-piperidinhydrobromid bekannter Absolutkonfiguration überführten und den Zirkulardichroismus der *N*-Nitroso- und *N*-Methylmercaptothiocarbonyl-Derivate von (–)- β -Pipicolin und (+)-Camphidin verglichen. Der hier beschriebene Abbau der sterisch bekannten 22.26-Chlorepimino-cholestane **1** und **12** zu den optisch reinen Enantiomeren **8** und **10** stellt einen anderen Weg zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des β -Pipicolins dar, dessen Ergebnis mit den Befunden der genannten Autoren in Einklang steht.

Die absolute Konfiguration von **1** und **12** an C-25 ergibt sich auf mehreren Wegen wie folgt: Beide Verbindungen wurden wie früher beschrieben¹²⁾ aus den Spirosolan-Alkaloiden Solasodin [(2*S**R*)- Δ^5 -22 α N-Spirosolenol-(3 β)] und Tomatidin [(2*S**S*)-22 β N-Spirosolanol-(3 β)] dargestellt, deren Raumstruktur (mit Ausnahme von C-22) durch partialsynthetische Verknüpfung mit Spirostanolen bekannter Absolutkonfiguration gesichert ist¹³⁾. Weiterhin wurden das aus Solasodin durch Partialhydrierung erhältliche 5 α -Alkaloid Soladulcidin sowie Tomatidin zu enantiomeren 5-Methyl-piperidonen-(2) abgebaut und diese in (*R*)-(–)- bzw. (*S*)-(+)-Methyl-glutarsäure übergeführt¹⁴⁾. Ein anderer oxydativer Abbaueweg führt vom Solasodin zu (*R*)-(–)-4-Amino-3-methyl-buttersäure¹⁵⁾. Diese durch chemische Korrelationen ermittelten Absolutkonfigurationen wurden neuerdings im Falle der (2*S**S*)-Reihe durch Röntgenstrukturanalyse von Solanidin-hydrojodid¹⁶⁾ und Tomatidin-hydrojodid¹⁷⁾ bestätigt.

Zum Vergleich beider optischer Antipoden sind die freien Basen **8** und **10** wegen geringer spezifischer Drehung (gef. -2.81° bzw. $+3.05^\circ$, vgl. Beschreibung der Versuche) wenig geeignet. Dagegen unterscheiden sich die entsprechenden enantiomeren *N*-Nitroso-Derivate in ihren optischen Eigenschaften sehr deutlich. Das durch Umsetzung mit salpetriger Säure aus **8** gewonnene (*R*)-*N*-Nitroso- β -pipicolin (**9**) zeigt $[\alpha]_D^{25}$: -41.8° und in Übereinstimmung mit Lit.¹¹⁾ bei 361.5 nm einen negativen Cotton-Effekt von $\Delta\epsilon -0.157$. Entsprechend fanden wir für das (*S*)-Analogon **11** $[\alpha]_D^{25}$: $+54.5^\circ$ sowie einen positiven Cotton-Effekt von $\Delta\epsilon_{361.6} +0.174$.

Herrn Prof. Dr. habil. *K. Schreiber*, Gatersleben, bin ich für die Unterstützung dieser Arbeit sehr dankbar. Weiterhin danke ich Herrn Privatdozent Dr. habil. *G. Snatzke*, Bonn, für die Zirkulardichrogramme, Herrn Dr. *H. Ripperger*, Gatersleben, für eine Probe authentischen (*R*)-(–)- β -Pipicolins und Fräulein *U. Hof*, Gatersleben für zuverlässige technische Mitarbeit. Für die Mikroelementaranalysen bin ich Herrn Privatdozent Dr. habil. *M. Hesse* und Herrn *H. Frohofer*, Zürich, sehr verbunden.

11) *H. Ripperger* und *K. Schreiber*, *Tetrahedron* [London] **23**, 1841 (1967).

12) *K. Schreiber* und *G. Adam*, *Experientia* [Basel] **17**, 13 (1961); *Liebigs Ann. Chem.* **666**, 155 (1963).

13) Vgl. *L. F. Fieser* und *M. Fieser*, *Steroide*, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961, S. 893.

14) *K. Schreiber*, *Liebigs Ann. Chem.* **682**, 219 (1965).

15) *K. Schreiber*, *Chem. Ber.* **98**, 323 (1965).

16) *E. Höhne*, *K. Schreiber*, *H. Ripperger* und *H.-H. Worch*, *Tetrahedron* [London] **22**, 673 (1966).

17) *E. Höhne*, *H. Ripperger* und *K. Schreiber*, *Tetrahedron* [London] **23**, 3705 (1967). *Nachtrag b. d. Korr.* (30. 10. 67): Auch eine zum gleichen Ergebnis führende Röntgenstrukturanalyse von Tomatidin-hydrobromid wurde inzwischen bekannt, vgl. *O. Kennard*, *L. Riva di Sanseverino* und *J. S. Rollett*, *J. chem. Soc.* [London] **1967**, 956.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach *Boëtius* bestimmt und sind korrigiert. — Die Siedepunkte wurden nach der Methode von *Siwolobow*¹⁸⁾ ermittelt. — Die IR-Spektren wurden mit dem Zeiss-Zweistrahl-Spektralphotometer UR 10 in Nujol, die UV-Spektren mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 137 UV in Dioxan und die Zirkulardichrographen mit einem Roussel-Jouan-Dichrographen in Dioxan aufgenommen. — Zur Analyse wurden die Substanzen bei den angegebenen Temperaturen i. Hochvak. über P₂O₅/Paraffin bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

(5*aS*:8*R*)-8-Methyl-5.5*a*.6.7.8.9-hexahydro-pyrido[2.1-*b*]chinazolinium-(10)-pikrat (**5**) durch Photolyse von (22*S*:25*R*)-22.26-Chlorepipimino-5*a*-cholestandiol-(3*β*.16*β*) (**1**): 3.3 g **1**¹²⁾ wurden bei 0° in 45 ccm frisch destillierter Trifluoressigsäure gelöst und unter Durchleiten von Argon mit einem Quecksilberhochdruckbrenner Th U 500 extern bestrahlt (Kolbenabstand 20 cm). Nach 15 Min. war die KJ/Stärke-Reaktion negativ. Es wurde in 250 ccm Eiswasser gegossen und 1 Stde. bei -15° stehengelassen. Filtration ergab ein harziges Gemisch von (20*R*)- und (20*S*)-20-Chlor-5*a*-pregnandiol-(3*β*.16*β*) (**6** bzw. **7**), das wie früher beschrieben^{3c)} säulenchromatographisch getrennt wurde. Das wäbr. trifluoressigsäure, (*R*)-5-Methyl- Δ^1 -piperidein (**3**) enthaltende Filtrat wurde i. Vak. eingeeengt, in 100 ccm Wasser aufgenommen, klarfiltriert und durch Zugabe von Citronensäure und 2*n* NaOH auf pH 4.6 eingestellt. Man versetzte mit 875 mg *o*-Amino-benzaldehyd und ließ 24 Stdn. bei 20° stehen. Zur erhaltenen tief orange gefärbten Lösung des Hexahydro-pyrido[2.1-*b*]chinazolinium-hydroxyds **4** wurden 1.5 g feingepulverte Pikrinsäure gegeben und 8 Stdn. bei 20° geschüttelt. Nach weiterem 16 stdg. Stehen wurden die gebildeten Kristalle abgesaugt und über P₂O₅ getrocknet: 2.01 g (80%) zinnberrotes Pikrat **5** vom Schmp. 169–171°. Nach 3 Kristallisationen aus Aceton/Hexan Schmp. 181–182°, $[\alpha]_D^{20}$: -302.8° (*c* = 0.247, Methanol). Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet.

C₁₃H₁₇N₂[C₆H₂N₃O₇ (429.4) Ber. C 53.15 H 4.46 N 16.31 Gef. C 53.39 H 4.39 N 16.09

IR: 1558 (NO₂), 1619, 1633 und 1671/cm (aromat. C=C und C=N[⊕]).

(*R*)-(-)- β -Pipicolin (**8**): Eine durch Photolyse von 3.3 g (22*S*:25*R*)-Chlorepipimin **1** wie voranstehend gewonnene wäbr. trifluoressigsäure Lösung von (*R*)-5-Methyl- Δ^1 -piperidein (**3**) wurde nach Zugabe von 500 mg Platindioxid 20 Stdn. bei Raumtemp. in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Filtration vom Katalysator und Einengen i. Vak. ergab eine farblose Kristallmasse von 8-Trifluoacetat, die in 25 ccm Wasser gelöst wurde. Nach Zugabe von konz. Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion wurde 5 mal mit Äther extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über festem KOH getrocknet und der Äther bei einer Badtemp. < 50° abdestilliert. Man erhielt 250 mg (19%) (*R*)-(-)- β -Pipicolin (**8**) als piperidinartig riechendes Öl vom Sdp. 122–126°, $[\alpha]_D^{20}$: -2.81° (*c* = 10.002, Dioxan) (Lit.: Sdp. 124°, $[\alpha]_D$: -3.98° (ohne Lösungsmittel)⁹⁾; Sdp. 123–126°, $[\alpha]_D^{25}$: -2.05° (ohne Lösungsmittel) bzw. $[\alpha]_D^{25}$: -1.5° (*c* = 13.1, Dioxan)¹¹⁾).

Pikrat: Durch Zugabe von gesätt. absol. äthanol. Pikrinsäure-Lösung zu 38 mg **8** in 2 ccm absol. Äther. Aus Methanol/absol. Äther/Hexan goldgelbe Nadeln vom Schmp. 108–109°, die nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit einem aus authent. (*R*)-(-)- β -Pipicolin¹¹⁾ dargestellten Präparat vom gleichen Schmp. identisch waren.

(*R*)-*N*-Nitroso- β -pipicolin (**9**): 50 mg **8** in 1 ccm Essigsäure wurden tropfenweise mit einer Lösung von 0.5 g Natriumnitrit in 1.5 ccm Wasser versetzt. Nach 17 Stdn. bei Raum-

¹⁸⁾ Vgl. Organikum (Autorenkollektiv der TU Dresden), VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1963, S. 77.

temp. wurden 15 ccm Wasser zugegeben und 5mal mit Äther extrahiert. Waschen der vereinigten Extrakte mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Äthers ergab 42 mg (65%) gelbes Öl von charakteristischem Geruch, $[\alpha]_D^{20}$: -41.8° ($c = 0.258$, Dioxan) (Lit.¹¹⁾: $[\alpha]_D^{20}$: -57.2°)¹⁹⁾.

UV: λ_{max} 237 ($\log \epsilon$ 3.78), 362 nm ($\log \epsilon$ 2.18).

ZD: $\Delta\epsilon_{390}$ 0, $\Delta\epsilon_{361.5}$ -0.157 , $\Delta\epsilon_{328}$ 0 ($c = 0.238$).

(5*a*R: 8*S*)-8-Methyl-5.5*a*.6.7.8.9-hexahydro-pyrido[2.1-*b*]chinazolinium-(10)-pikrat (**16**) durch Photolyse von (22*S*: 25*S*)-22.26-Chlorepimino-5*a*-cholestandiol-(3 β .16 β) (**12**): 2.75 g **12** wurden, wie für das (5*a*S: 8*R*)-Analogon **5** beschrieben, in 35 ccm Trifluoressigsäure mit UV-Licht bestrahlt und aufgearbeitet. Kondensation des erhaltenen (*S*)-5-Methyl- Δ^1 -piperideins (**14**) mit 730 mg *o*-Amino-benzaldehyd und Umsetzung des gebildeten Hexahydro-pyrido[2.1-*b*]chinazolinium-hydroxyds **15** mit 1.25 g Pikrinsäure lieferte 1.83 g (70%) kristallines Pikrat **16** vom Schmp. 178–180°. Nach Kristallisation aus Aceton/Hexan Schmp. 181–182°, $[\alpha]_D^{20}$: $+300.4^\circ$ ($c = 0.221$, Methanol). Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (429.4) Ber. C 53.15 H 4.46 N 16.31 Gef. C 53.72 H 4.60 N 16.28

Das IR-Spektrum ist identisch mit dem des (5*a*S: 8*R*)-Enantiomeren.

(*S*)-(+) - β -Pipicolin (**10**): Eine durch Photolyse von 8.25 g (22*S*: 25*S*)-Chlorepimin **12** in 100 ccm Trifluoressigsäure gewonnene wäbr. trifluoressigsäure Lösung von (*S*)-5-Methyl- Δ^1 -piperidein (**14**) wurde nach Zugabe von 750 mg Platindioxid 20 Stdn. hydriert. Aufarbeitung wie bei **8** lieferte 911 mg (50%) **10** als piperidinartig riechendes Öl vom Sdp. 122–126°, $[\alpha]_D^{20}$: $+3.05^\circ$ ($c = 10.499$, Dioxan).

Pikrat: Durch Zugabe von absol. äther. Pikrinsäure-Lösung zu **10** in absol. Äther. Nach Kristallisation aus Methanol/absol. Äther/Hexan Schmp. 108–109°. Zur Analyse wurde bei 50° getrocknet.

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (328.3) Ber. C 43.90 H 4.91 N 17.07 Gef. C 43.39 H 4.90 N 17.29

(*S*)-*N*-Nitroso- β -pipicolin (**11**): 48 mg **10** wurden, wie für den Antipoden **9** beschrieben, mit Natriumnitrit in wäbr. Essigsäure umgesetzt und aufgearbeitet: 38 mg (61%) **11** als gelbes, charakteristisch riechendes Öl, $[\alpha]_D^{20}$: $+54.5^\circ$ ($c = 0.534$, Dioxan).

UV: λ_{max} 237 ($\log \epsilon$ 3.74), 363 nm ($\log \epsilon$ 2.16).

ZD: $\Delta\epsilon_{400}$ 0, $\Delta\epsilon_{361.6}$ $+0.174$, $\Delta\epsilon_{312}$ 0 ($c = 3.17$).

¹⁹⁾ Die beobachtete Drehwertsabweichung zu Lit.¹¹⁾ dürfte durch unterschiedliche Reinheit der Präparate bedingt sein, da das hier gewonnene **9** wegen zu geringer Menge nicht destilliert werden konnte.