

145. Versuche zur Herstellung von bicyclischen Aminen mit einem vielgliedrigen Ring.

Das Pyridin-Analogon der Chaulmoograsäure

von V. Prelog, M. M. Wirth und B. Schönbaum.

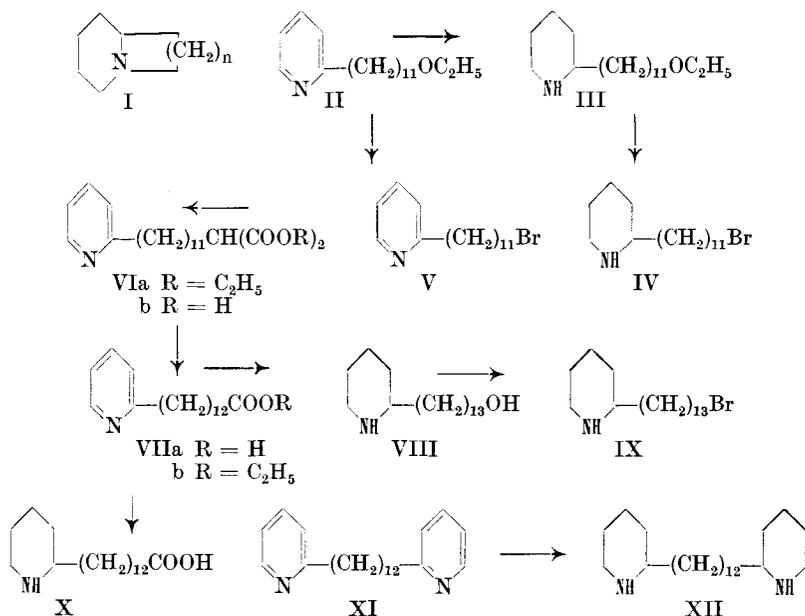
(27. VI. 46.)

Ausgehend von α -Picolin stellten wir die beiden α -(ω -Brom-alkyl)-piperidine IV und IX her, in der Hoffnung, dass es möglich sein werde, daraus durch intramolekulare Alkylierung die bisher unbekanntenen bicyclischen Basen I ($n = 11$ und 13) mit einem vielgliedrigen Ring zu erhalten.

Zur Herstellung des α -(11-Brom-undecyl)-piperidins (IV) wurde das Lithium- α -picolin mit einem Gemisch von Verbindungen umgesetzt, das durch die Einwirkung von 1 Mol Natriumäthylat auf 1,10-Dibrom-decan entsteht. Dieses besteht in der Hauptsache aus 1-Brom-10-äthoxy-decan, 1,10-Diäthoxy-decan und unverändertem Dibromid, welche nur schwierig voneinander getrennt werden können. Die basischen Reaktionsprodukte des erwähnten Gemisches mit Lithium- α -picolin, das α -(11-Äthoxy-undecyl)-pyridin (II) und das 1,12-Di-(α -pyridyl)-dodecan (XI) lassen sich dagegen leicht trennen, da sie weit entfernte Siedepunkte besitzen. Durch Reduktion der erstgenannten Verbindung II mit Natrium und Alkohol erhielten wir das α -(11-Äthoxy-undecyl)-piperidin (III), aus dem mit rauchender Bromwasserstoffsäure bei 120° das Hydrobromid des α -(11-Brom-undecyl)-piperidins (IV) gewonnen wurde.

Das α -(13-Brom-tridecyl)-piperidin (IX) stellten wir aus dem α -(11-Äthoxy-undecyl)-pyridin (II) auf folgendem Wege her. Mit rauchender Bromwasserstoffsäure bei 120° geht es in das Hydrobromid des α -(11-Brom-undecyl)-pyridins (V) über, welches durch Umsetzung mit Natrium-malonester den Diäthylester der 12-(α -Pyridyl)-dodecan-dicarbonsäure-(1,1) (VIa) gab. Durch Decarboxylierung der freien Dicarbonsäure (VIb) wurde die 12-(α -Pyridyl)-dodecan-carbonsäure-(1) (VIIa) gewonnen, deren Äthylester (VIIb) mit Natrium und Alkohol reduziert wurde. Als Hauptprodukt bildete sich dabei das 13-(α -Piperidyl)-tridecanol-(1) (VIII). Daneben isolierten wir aus dem Reaktionsgemisch die als Nebenprodukt gebildete 12-(α -Piperidyl)-dodecan-carbonsäure-(1) (X), welche auch durch katalytische Hydrierung der 12-(α -Pyridyl)-dodecan-carbonsäure-(1) erhalten werden konnte. Das 13-(α -Piperidyl)-tridecanol-(1) liess sich auf übliche Weise mit rauchender Bromwasserstoffsäure in das Hydrobromid des α -(13-Bromtridecyl)-piperidins (IX) überführen.

Die Verbindungen VII, X und VIII sind Pyridin- bzw. Piperidin-Analoga der Chaulmoograsäure bzw. des Chaulmoogrylalkohols und sind vom chemotherapeutischen Standpunkt interessant. Die Pyridin- bzw. Piperidin-Analoga des niedrigeren Homologen der Chaulmoograsäure — der Hydnocarpussäure — wurden bereits von *F. Brody* und *M. T. Bogert*¹⁾ auf einem anderen Wege hergestellt.



Die Cyclisierungsversuche mit beiden α -(ω -Brom-alkyl)-piperidinen in verdünnter wässrig-alkoholischer Lösung¹⁾ verliefen negativ, indem keine bicyclischen Basen erhalten werden konnten. Aus den niedrigmolekularen Reaktionsprodukten liessen sich nur die durch Hydrolyse entstandenen α -(ω -Oxyalkyl)-piperidine isolieren. Das α -(13-Brom-tridecyl)-piperidin verhält sich demnach anders als das entsprechende 14-Brom-tetradecyl-amin, welches durch Cyclisierung verhältnismässig leicht Tetradecamethylen-imin gibt²⁾.

Der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

1,10-Dibrom-decan und Di-(10-brom-decyl)-äther.

Aus 226 g 1,10-Dioxy-decan⁴⁾ wurden nach der Vorschrift von *P. Chuit*⁵⁾ 308 g (79% der Theorie) 1,10-Dibrom-decan vom Sdp._{11 mm} 164—166° erhalten.

¹⁾ *Am. Soc.* **65**, 1075 (1943).

²⁾ Vgl. *L. Ruzicka, G. Salomon und K. E. Meyer*, *Helv.* **20**, 109 (1937) und frühere Abhandlungen. ³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁴⁾ *R. H. Manske*, *Organic Syntheses* **14**, 20 (1934).

⁵⁾ *Helv.* **9**, 266 (1926).

Die höher siedenden Nebenprodukte (51 g) wurden im Hochvakuum fraktioniert. Die Fraktion Sdp._{0,3 mm} 205—210° liess sich bei niedriger Temperatur (Trockeneis-Aceton) aus Äther umkrystallisieren. Die farblosen Krystalle vom Smp. 27° wurden zur Analyse im Hochvakuum destilliert.

3,760 mg Subst. gaben 7,247 mg CO₂ und 2,952 mg H₂O

C₂₀H₄₀OBr₂ Ber. C 52,63 H 8,84%

Gef. „ 52,60 „ 8,79%

Es liegt demnach der bisher nicht beschriebene Di-(10-brom-decyl)-äther vor. Die Bildung analoger Nebenprodukte bei der Herstellung von ω,ω' -Dibrom-alkane aus den entsprechenden Glykolen wurde schon von A. Müller und W. Vanc¹⁾ beobachtet.

α -(11-Äthoxy-undecyl)-pyridin (II).

Zu einer kochenden Lösung von 308 g 1,10-Dibrom-decan in 200 cm³ absolutem Alkohol tropfte man im Laufe von 2 Stunden eine Lösung von 24 g Natrium in 450 cm³ absolutem Alkohol unter Rühren zu und kochte das Gemisch noch 20 Minuten unter Rückfluss.

Nachdem die Hauptmenge des Lösungsmittels abdestilliert worden ist, wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem ätherischen Auszug liessen sich durch Destillation im Vakuum 246 g einer öligen Fraktion vom Sdp._{20 mm} 150—170° gewinnen, welche für die weitere Umsetzung verwendet wurde.

Dieses Produkt wurde langsam im Stickstoffstrom zu einer aus 94 g Picolin bereiteten ätherischen Lösung von Lithium- α -picolin²⁾ zugetropft, wobei eine heftige Reaktion beobachtet werden konnte. Das Reaktionsgemisch wurde zuerst 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt und dann mit Eis zersetzt und auf übliche Weise in basische und neutrale Anteile aufgetrennt. Durch fraktionierte Destillation der Basen erhielten wir 50,7 g eines farblosen Öles vom Sdp._{0,2 mm} 143—149°, welches zur Analyse nochmals rektifiziert wurde.

3,658 mg Subst. gaben 10,442 mg CO₂ und 3,694 mg H₂O

C₁₈H₃₁ON Ber. C 77,92 H 11,26%

Gef. „ 77,90 „ 11,30%

1,12-Di-(α -pyridyl)-dodecan (XI).

Die bei der Herstellung des α -(11-Äthoxy-undecyl)-pyridins erhaltenen höher siedenden Basen gaben nach zweimaliger Fraktionierung im Hochvakuum eine gelbliche viskose ölige Fraktion, Sdp._{0,05 mm} 182—183°, welche teilweise krystallin erstarrte und durch Abpressen auf einen Tonteller von öligen Anteilen befreit wurde. Weitere Reinigung erfolgte durch Auflösen in Benzol, wobei eine kleine Menge einer hochschmelzenden, schwer löslichen Verbindung abgetrennt werden konnte. Der in Benzol leicht lösliche Hauptanteil wurde über Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) chromatographiert. Die mit Benzol eluierten Anteile schmolzen nach nochmaliger Destillation im Hochvakuum bei 42°.

3,638 mg Subst. gaben 10,851 mg CO₂ und 3,220 mg H₂O

C₂₂H₃₂N₂ Ber. C 81,43 H 9,94%

Gef. „ 81,40 „ 9,90%

α -(11-Äthoxy-undecyl)-piperidin (III).

50,5 g α -(11-Äthoxy-undecyl)-pyridin reduzierte man auf übliche Weise mit Natrium und absolutem Alkohol. Die Aufarbeitung ergab 43,5 g (84% der Theorie) eines farblosen Öls vom Sdp._{0,4 mm} 147—155°.

¹⁾ B. 77, 669 (1944).

²⁾ Vgl. V. Prelog, L. Frenkiel und S. Szpilfogel, Helv. 29, 487 (1946).

Das Hydrochlorid der Base wurde zur Analyse mehrmals aus Alkohol umgelöst und bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet; Smp. 135°.

3,688 mg Subst. gaben 9,133 mg CO₂ und 3,931 mg H₂O

C ₁₈ H ₃₈ ONCl	Ber. C 67,57	H 11,97%
	Gef. ,, 67,58	,, 11,93%

α -(11-Brom-undecyl)-piperidin (IV).

Hydrobromid. 2,83 g α -(11-Äthoxy-undecyl)-piperidin wurden 3 Stunden im Einschlussrohr mit 25 cm³ 62-proz. Bromwasserstoffsäure erhitzt. Das zur Trockne eingedampfte Reaktionsprodukt ergab nach Umlösen aus Aceton 3,2 g (81% der Theorie) einer in feinen Nadeln krystallisierenden Verbindung vom Smp. 120°, welche zur Analyse bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet wurde.

3,752 mg Subst. gaben 6,583 mg CO₂ und 2,790 mg H₂O

C ₁₆ H ₃₃ NBr ₂	Ber. C 48,13	H 8,33%
	Gef. ,, 47,88	,, 8,32%

α -(11-Brom-undecyl)-pyridin (V).

Hydrobromid. Das Hydrobromid des α -(11-Äthoxy-undecyl)-pyridins, welches durch Eindampfen einer Lösung von 6,0 g Base mit 3,8 g 48-proz. Bromwasserstoffsäure erhalten worden war, wurde mit 5,6 cm³ 66-proz. Bromwasserstoffsäure 3 Stunden im Einschlussrohr auf 120° erhitzt. Die Ausbeute an dem aus Essigester umkrystallisierten Reaktionsprodukt betrug 6,8 g (80% der Theorie). Zur Analyse wurde aus Aceton und Essigester umgelöst und im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet; Smp. 94,5°.

3,804 mg Subst. gaben 6,823 mg CO₂ und 2,340 mg H₂O

C ₁₆ H ₂₇ NBr ₂	Ber. C 48,87	H 6,92%
	Gef. ,, 48,95	,, 6,88%

12-(α -Pyridyl)-dodecan-dicarbonsäure-(1,1) (VI).

33 g α -(11-Brom-undecyl)-pyridin-hydrobromid wurden 17 Stunden mit Natriummalonester aus 41,5 g Malonsäure-diäthylester und 5 g Natrium in 100 cm³ absolutem Alkohol unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten zersetzte man mit Eiswasser und extrahierte mit Äther. Der Rückstand nach dem Verdampfen des ätherischen Auszuges wurde 3 Stunden am Rückfluss mit 300 cm³ Methanol und 30 g Kaliumhydroxyd verseift. Die Hälfte des Methanols destillierte man darauf ab und neutralisierte den Destillationsrückstand mit konz. Salzsäure auf Kongorot. Die freie Dicarbonsäure fiel als ein käsiger Niederschlag aus, welcher durch Erwärmen auf 80° wieder gelöst wurde. Nach dem Erkalten schieden sich 28 g der in grossen dünnen, krystallwasserhaltigen Platten krystallisierenden Verbindung aus. Zur Analyse wurde zweimal aus viel Äther umgelöst und im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet; Smp. 100° (Zers.).

3,660 mg Subst. gaben 9,109 mg CO₂ und 2,865 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₉ O ₄ N	Ber. C 68,03	H 8,71%
	Gef. ,, 67,92	,, 8,76%

12-(α -Pyridyl)-dodecan-carbonsäure-(1) (VII).

Die Decarboxylierung der Dicarbonsäure führten wir durch Erhitzen auf 130—140° unter 12 mm Druck durch, bis die Entwicklung von Kohlendioxyd aufhörte. Aus 28 g der krystallwasserhaltigen Dicarbonsäure wurden 20,2 g Monocarbonsäure erhalten. Die Verbindung krystallisierte aus Äther-Petroläther in weissen Nadeln, welche zur Analyse bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet wurden; Smp. 77°.

3,778 mg Subst. gaben 10,250 mg CO₂ und 3,356 mg H₂O

C ₁₈ H ₂₉ O ₂ N	Ber. C 74,18	H 10,03%
	Gef. ,, 74,04	,, 9,94%

Den Äthylester der Säure erhielt man auf übliche Weise durch Veresterung mit einer Lösung von 6 g Chlorwasserstoff in 190 cm³ absolutem Alkohol. Die Verbindung bildete ein farbloses, unter 15° erstarrendes Öl vom Sdp._{0,1 mm} 185°. Ausbeute 19,0 g (87% der Theorie). Zur Analyse wurde nochmals rektifiziert.

3,732 mg Subst. gaben 10,306 mg CO₂ und 3,403 mg H₂O
 $C_{20}H_{33}O_2N$ Ber. C 75,19 H 10,41%
 Gef. „ 75,37 „ 10,20%

13-(α -Piperidyl)-tridecanol-(1) (VIII).

19 g 12-(α -Pyridyl)-dodecan-carbonsäure-äthylester wurden in 800 cm³ absolutem Alkohol mit 70 g Natrium bei Siedetemperatur reduziert. Nachdem der Äthylalkohol durch Destillation mit Wasserdampf entfernt wurde, liess sich der gebildete Aminoalkohol mit warmem Benzol ausziehen, Ausbeute 10,6 g (63% der Theorie). Zur Analyse wurde aus Benzol-Petroläther und Äther-Petroläther umkrystallisiert und dann im Hochvakuum destilliert; Smp. 74°.

3,744 mg Subst. gaben 10,452 mg CO₂ und 4,381 mg H₂O
 $C_{18}H_{37}ON$ Ber. C 76,26 H 13,16%
 Gef. „ 76,18 „ 13,08%

Das Hydrochlorid des Aminoalkohols krystallisierte aus Alkohol-Aceton; Smp. 146—147°.

α -(13-Brom-tridecyl)-piperidin (IX).

Das Hydrobromid des Brom-amins wurde aus 3 g Aminoalkohol durch 3-stündiges Erhitzen mit 7 cm³ 66-proz. Bromwasserstoffsäure auf 120° erhalten. Nach Umkrystallisation aus Essigester betrug die Ausbeute 3,87 g (86% der Theorie). Zur Analyse wurde dreimal aus Essigester umgelöst und bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet; Smp. 124°.

3,795 mg Subst. gaben 7,048 mg CO₂ und 2,990 mg H₂O
 $C_{18}H_{37}NBr_2$ Ber. C 50,59 H 8,73%
 Gef. „ 50,68 „ 8,81%

12-(α -Piperidyl)-dodecan-carbonsäure-(1) (X).

a) 110 mg 12-(α -Pyridyl)-dodecan-carbonsäure-(1) wurden in 4 cm³ Eisessig mit einem Katalysator aus 50 mg Platinosyd hydriert. In 1 Stunde wurden 3 Mol Wasserstoff aufgenommen. Der Rückstand nach dem Eindampfen des Eisessigs im Vakuum wurde aus Dioxan und wässrigem Alkohol umkrystallisiert. Die erhaltenen farblosen Plättchen schmolzen bei 157°.

3,776 mg Subst. gaben 10,045 mg CO₂ und 3,988 mg H₂O
 $C_{18}H_{35}O_2N$ Ber. C 72,67 H 11,86%
 Gef. „ 72,62 „ 11,82%

b) Bei der Herstellung von 13-(α -Piperidyl)-tridecanol-(1) hat sich neben dieser Verbindung ein in Benzol und kaltem Wasser unlösliches Natriumsalz gebildet, welches abgesaugt, in heissem Wasser gelöst und mit Essigsäure zersetzt wurde ($p_H = 6$). Die erhaltene Aminosäure liess sich durch Krystallisation aus Dioxan und siedendem Wasser unter Anwendung von Tierkohle reinigen. Es wurden schliesslich 500 mg einer analysereinen Verbindung vom Smp. 152° erhalten, welche mit der nach a) hergestellten Säure keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

1,12-Di-(α -piperidyl)-dodecan (XII).

4,2 g 1,12-Di-(α -pyridyl)-dodecan wurden in 190 cm³ absolutem Alkohol mit 18 g Natrium reduziert. Das basische Reaktionsprodukt liess sich, nachdem Alkohol mit Wasserdampf übergetrieben worden war, in Äther aufnehmen und wurde durch Destil-

lation im Vakuum gereinigt. Bei 0,02 mm und 175—180° ging ein farbloses Öl über, welches bald erstarrte und dann bei 57—60° schmolz.

Das Dihydrochlorid der Base schmolz nach Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther bei 227° (im Vakuum).

3,860 mg Subst. gaben 9,094 mg CO₂ und 3,945 mg H₂O

C₂₂H₄₆N₂Cl₂ Ber. C 64,52 H 11,32%

Gef. „ 64,29 „ 11,44%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

146. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

(39. Mitteilung¹⁾).

3β-Oxy-17-*iso*-ätio-allo-cholansäure und 3β-Oxy-17-*iso*-ätio-cholansäure

von M. Sorkin und T. Reichstein.

(27. VI. 46.)

Vor kurzem wurde berichtet²⁾, dass bei der Reduktion von 3-Keto-ätio-allo-cholansäure-methylester mit Hydrazinhydrat u. Natriumäthylat neben der normalen Ätio-allo-cholansäure auch etwas 17-*iso*-Säure entsteht. Die Frage, ob die Isomerisierung in 17-Stellung lediglich durch das Alkoholat bewirkt wird oder über ein intermediäres Hydrazid erfolgt, wurde dort offen gelassen. Wie im folgenden gezeigt wird, ist für die Isomerisierung von Ätio-cholansäuren die Anwesenheit des Hydrazins nicht notwendig. Es genügt z. B., den Ester (III) kurze Zeit mit Natriummethylat oder Natriumäthylat zu erwärmen, um partielle Umlagerung zum Ester (VI) zu bewirken. Die Reaktion verläuft prinzipiell gleich wie bei den Estern der Bishor-cholansäuren³⁾⁴⁾, nur ist bei letzteren die Bildung der 20-*iso*-Bishor-säuren sehr stark begünstigt, während bei den Ätiosäuren das Gleichgewicht offenbar weitgehend auf der Seite der natürlichen („normalen“) Form liegt. Nach der genannten Methode haben wir die zwei 17-*iso*-Säuren (V) und (XII) bereitet, von denen wir annehmen, dass sie als Vergleichssubstanzen nützlich sein können, besonders für die Abklärung der umstrittenen Konfiguration der *allo*-Formen, die aus vielen herzwirksamen Glykosiden bei der Einwirkung gewisser Fermente entstehen.

¹⁾ 38. Mitt. vgl. H. Reich, A. Lardon, Helv. **29**, 671 (1946).

²⁾ J. von Euw, T. Reichstein, Helv. **27**, 1851 (1944).

³⁾ H. Wieland, O. Schlichting, R. Jacobi, Z. physiol. Ch. **161**, 80 (1926).

⁴⁾ M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. **28**, 875 (1945).