

Zusammenfassung.

Es wird eine neue Ringverengerungs-Methode für D-Homosteroide beschrieben. Sie beruht auf der *Beckmann*'schen Umlagerung von α -Isonitrosoketonen und Cyclisierung der erhaltenen Nitrilcarbon-säuren. Das Verfahren wird am Beispiel der Überführung des $\Delta^{8,14}$ -1,7-Dioxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthrens (I) ins 1-Oxo-cyclopenta [4,5-a] $\Delta^{5,10}$ -6-oxo-2,5-dimethyl-octahydro-naphtalin(XII) näher erläutert.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

224. Über Alkylenimin-Derivate.

3. Mitteilung¹⁾.

2,6-Dioxo-tetrahydro-pyridine

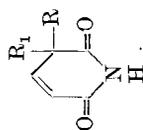
von E. Urech, E. Tagmann, E. Sury und K. Hoffmann.

(10. X. 53.)

In den beiden vorangegangenen Mitteilungen wurde insbesondere über die Herstellung von in 3-Stellung disubstituierten 2,5-Dioxy-pyrrolidin- und 2,6-Dioxy-piperidin-Derivaten berichtet. Im Hinblick auf die aufgefundenen verschiedenartigen pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen befassten wir uns auch mit der Darstellung entsprechender Derivate, welche im Dioxy-piperidin-Ring eine Doppelbindung aufweisen. Nachfolgend soll über Herstellung und Eigenschaften dieser 3,3-disubstituierten 2,6-Dioxy-tetrahydro-pyridine, die sich als pharmakologisch ähnlich wirksam zeigten wie die entsprechend substituierten Piperidin-Derivate¹⁾, berichtet werden.

Wir gingen von 2,2-disubstituierten Penten-(3)-disäure-nitril-(1)-estern oder -nitril-(1)-carbonsäuren aus und wandelten sie nach den bereits beschriebenen Methoden¹⁾ in ihre cyclischen Imide um. Die Herstellung dieser Penten-(3)-disäure-Derivate erfolgte so, dass wir disubstituierte Acetonitrile mit einem beweglichen Wasserstoffatom in 2-Stellung mit Acetylcyclopentanon-äthylester in Gegenwart eines basischen Katalysators, wie Triton B, zur Reaktion brachten. Die nach dieser Methode erhaltenen Verbindungen und deren Eigenschaften sind im Schema I und in der folgenden Tabelle aufgeführt.

¹⁾ 1. und 2. Mitteilung über Alkylenimin-Derivate, *Helv.* **35**, 1235 und 1541 (1952).



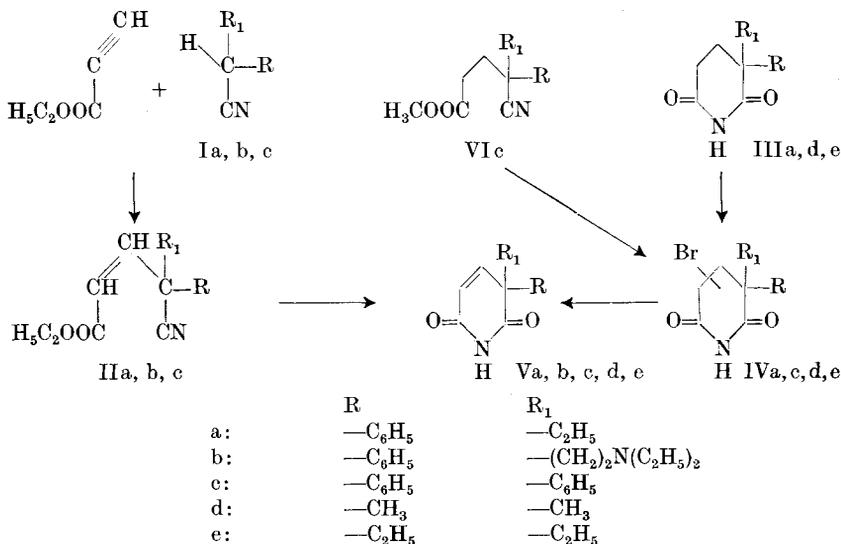
Nr.	R	R ₁	Smp. ¹⁾	Sdp.	umkrist. aus	Bruttoformel	Analysenresultate ²⁾							
							Berechnet			Gefunden				
							C %	H %	N %	Cl %	C %	H %	N %	Cl %
Va	—C ₆ H ₅	—C ₂ H ₅	163—165 ⁰	—	Aceton-Ligroin	C ₁₃ H ₁₃ ON	72,54	6,09			72,59	5,94		
Vb	—C ₆ H ₅	—(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	225—227 ^{0 3)}	172—185 ⁰ (0,22 mm)	Alkohol ³⁾	C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N ₂ Cl ³⁾	63,24	7,18	8,68	10,98	63,48	7,16	8,56	10,75
Vc	—C ₆ H ₅	—C ₆ H ₅	170—172 ⁰	—	Aceton-Ligroin	C ₁₇ H ₁₃ O ₂ N	77,55	4,98	5,32		77,69	4,76	5,36	
Vd	—CH ₃	—CH ₃	125—127 ⁰	—	Wasser	C ₇ H ₉ O ₂ N	60,42	6,52	10,07		60,10	6,51	10,06	
Ve	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	90—92 ⁰	152—160 ⁰ (11 mm)	Äther	C ₉ H ₁₃ O ₂ N	64,65	7,84	8,38		64,77	7,76	8,29	

¹⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert.

²⁾ Die Analysenpräparate wurden 6 Std. im Hochvakuum über P₂O₅ bei 65—70⁰ getrocknet.

³⁾ Hydrochlorid.

Schema I



Die 2,6-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyridine (die auch als α,α -disubstituierte Glutarsäure-imide bezeichnet werden können) haben wir auch auf anderem Wege gewonnen. Wir liessen auf 2,6-Dioxo-piperidine (Glutarsäureimide) Brom in Gegenwart von Licht einwirken, wodurch ein H-Atom, wahrscheinlich in 5-Stellung, durch Brom ersetzt wurde. Durch Behandlung mit Collidin wurde Bromwasserstoff abgespalten, wobei die gesuchten 2,6-Dioxo-tetrahydro-pyridine entstanden. Am Beispiel des 3-Äthyl-3-phenyl-2,6-dioxo-tetrahydro-pyridins (Va, Schema I) konnte die Identität der aus IIa und IIIa erhaltenen Verbindungen festgestellt werden.

Für die Herstellung der in 3-Stellung durch zwei aliphatische Reste substituierten 2,6-Dioxo-tetrahydro-pyridine gingen wir von den entsprechenden Glutarsäure-imiden¹⁾ aus. Durch Bromierung und nachträgliche Bromwasserstoffabspaltung gelangten wir zu den 3,3-Dialkyl-2,6-dioxo-tetrahydro-pyridinen. Nähere Angaben sind aus dem Reaktionsschema I und der Tabelle ersichtlich.

Beim Versuch, den 2,2-Diphenyl-pentan-disäure-nitril-(1)-methyl-ester (VIc)²⁾ in α -Stellung zur Carbomethoxygruppe zu bromieren, wurde die interessante Feststellung gemacht, dass sich direkt das 3,3-Diphenyl-2,6-dioxo-5(?)-brom-piperidin (IVc) bildet; dabei ist anzunehmen, dass der bei der Bromierung entstehende Bromwasserstoff die Carbomethoxygruppe unter Bildung von Methylbromid und gleichzeitigem Ringschluss aufspaltet.

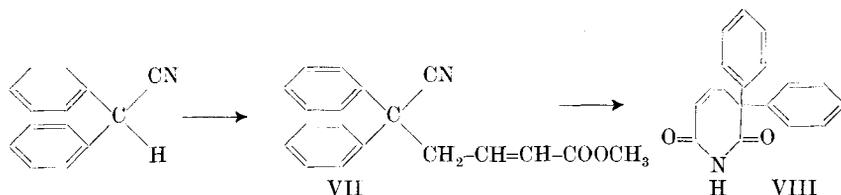
¹⁾ D. P. 842192 (1949), *Chemische Werke Hüls*.

²⁾ F. Salmon-Legagneur, Bl. 1952, 994.

Der Beweis für die Konstitution der 2,6-Dioxo-tetrahydro-pyridine wurde an zwei Beispielen erbracht. Wie oben erwähnt, konnte das 3-Äthyl-3-phenyl-2,6-dioxo-tetrahydro-pyridin (Va) einerseits aus 3-Äthyl-3-phenyl-2,6-dioxo-piperidin und andererseits durch Ringschluss aus Verbindung Ia erhalten werden. Der zweite Konstitutionsbeweis besteht in der Feststellung der Identität der bei der Hydrierung von 3-Diäthylaminoäthyl-3-phenyl-2,6-dioxo-tetrahydro-pyridin (Vb) erhaltenen Verbindung mit dem ringgesättigten Glutarsäure-imid, welches wir in unserer 1. Mitteilung¹⁾ beschrieben haben.

Schliesslich wurde zum Vergleich noch ein homologes 7-gliedriges Ringderivat gemäss Schema II hergestellt, indem Diphenyl-acetonitril durch Kondensation mit γ -Brom-crotonsäure-methylester in Gegenwart von Natriumamid in den 2,2-Diphenyl-hexen-(4)-disäurenitril-(1)-methylester (VII) übergeführt und dieser in üblicher Weise zum 3,3-Diphenyl-hexen-(5)-disäure-imid (VIII) cyclisiert wurde.

Schema II



Experimenteller Teil.

2-Äthyl-2-phenyl-penten-(3)-disäure-nitril-(1)-äthylester (IIa): Zu 21,75 g α -Phenyl-buttersäure-nitril, gelöst in 100 cm³ Dioxan, wurden bei einer Reaktionstemperatur von 60–80° 14,7 g Acetylcrotonsäure-äthylester und 15 cm³ Triton B²⁾ getropft; hierauf wurde das Gemisch 1 Std. bei 80–90° unter Rühren gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Verdünnen mit Wasser mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Wasser und verdünnter Sodalösung gewaschen, kurz über Pottasche getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der ölige Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhielt 12,4 g des Nitrilesters als Öl vom Sdp. 184–192°/12 mm.

3-Äthyl-3-phenyl-2,6-dioxo-tetrahydro-pyridin (Va): 12,4 g des Nitrilesters IIa wurden durch 4stündiges Kochen am Rückfluss mit 100 cm³ Eisessig und 25 cm³ konz. Salzsäure verseift. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der am Wasserstrahlvakuum getrocknete Ätherrückstand wurde in 10 cm³ Eisessig gelöst, tropfenweise mit 10 cm³ konz. Schwefelsäure versetzt und 10 Min. bei 100° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde auf Eis gegossen, mit Essigester extrahiert und die Essigesterlösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet, eingedampft und der kristalline Rückstand aus einem Gemisch von Aceton-Ligroin umkristallisiert; Smp. 165–167°.

¹⁾ L. c.

²⁾ In allen Versuchen kam diese 52-proz. tert.-butanolische Lösung von Trimethylbenzyl-ammoniumhydroxyd zur Anwendung.

2-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-phenyl-penten-(3)-disäure-nitril-(1)-äthylester (IIb): Zu 75,6 g (0,35 Mol) Diäthylaminoäthyl-benzylcyanid in 270 cm³ Dioxan wurden 52 g (0,53 Mol) Acetylen-carbonsäure-äthylester innerhalb 55 Min. bei einer Reaktionstemperatur von 50–65° unter gleichzeitiger Zugabe von 25 cm³ Triton B getropft, hierauf wurde die Temperatur langsam erhöht und 1 Std. auf 80–86° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde wie bei IIa aufgearbeitet, wobei man 65 g Nitrilester vom Sdp. 150–160°/0,27 mm (Ausbeute 59% d.Th.) erhielt.

3-(β -Diäthylamino-äthyl)-3-phenyl-2,6-dioxo-tetrahydro-pyridin (Vb): Zu 47,1 g Nitrilester IIb in 47 cm³ Eisessig liess man innerhalb 10 Min. unter schwacher äusserer Kühlung 64 cm³ konz. Schwefelsäure tropfen, wobei die Temperatur auf 85° stieg. Hierauf wurde 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, die Reaktionslösung in 200 g Eis eingerührt, mit 500 cm³ 10-proz. Ammoniaklösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Bei der Destillation des Rückstandes erhielten wir 21,5 g eines hochviskosen Öls vom Sdp. 172–185°/0,22 mm.

3-(β -Diäthylamino-äthyl)-3-phenyl-2,6-dioxo-piperidin: 1,43 g (0,05 Mol) der Base Vb, gelöst in 30 cm³ Alkohol, nahmen in Gegenwart von 0,3 g Platin bei 24–34° 106 cm³ Wasserstoff auf (ber. 112 cm³). Der Eindampfrückstand kristallisierte nach Animpfen mit 3-(β -Diäthylamino-äthyl)-3-phenyl-2,6-dioxo-piperidin und schmolz bei 126–127,5°. Smp. und Mischprobe stimmten mit einem auf anderem Wege erhaltenen Präparat überein.

2,2-Diphenyl-penten-(3)-disäure-nitril-(1)-äthylester (IIc): Zu 16,0 g Diphenylacetonitril in 100 cm³ Dioxan wurden bei einer Reaktionstemperatur von 50–70° 8,0 g Acetylenmonocarbon-säure-äthylester und 5 cm³ Triton B getropft. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 2 Std. bei 70–80° gehalten. Durch übliches Aufarbeiten erhielt man 22,2 g des Esters als Öl vom Sdp. 178–184°/0,5 mm; Ausbeute 92%.

2,2-Diphenyl-penten-(3)-disäure-(1,5): 20,2 g des Esters IIc wurden durch 2stündiges Kochen am Rückfluss mit 12,5 g Kaliumcarbonat, 30 cm³ Wasser und 200 cm³ Methanol zu der 2,2-Diphenyl-penten-(3)-disäure-(1,5) verseift. Aus Aceton-Ligroin umkristallisiert, schmolz sie bei 132–135°.

C₁₇H₁₃O₂N Ber. C 77,55 H 4,98% Gef. C 77,52 H 4,81%

3,3-Diphenyl-2,6-dioxo-tetrahydro-pyridin (Vc): Zu 16,0 g 2,2-Diphenyl-penten-(3)-disäure-(1,5), gelöst in 30 cm³ Eisessig, fügte man tropfenweise 20 cm³ konz. Schwefelsäure zu, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 80° stieg. Nachdem man noch 10 Min. auf 100–110° erhitzt hatte, kühlte man ab, goss auf Eis, stellte mit konz. Natronlauge auf pH 7 ein und arbeitete wie bei Va auf. Die Verbindung Vc kristallisierte aus einem Gemisch von Aceton-Ligroin und schmolz bei 170–172°.

3,3-Dimethyl-5(?)-brom-2,6-dioxo-piperidin (IVd): 66,0 g 3,3-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin wurden innert 2 Std. bei 135–150° unter Belichten tropfenweise mit 82,5 g Brom versetzt und dann 30 Min. bei 135–140° gehalten. Als Lichtquelle diente eine 500-Watt-Photolampe, die 5–8 cm vom Reaktionsgefäss entfernt war. Nach erfolgter Bromierung wurden zum Reaktionsgemisch 100 cm³ Toluol zugegeben, das ausgeschiedene Kristallisat abgenutscht und mit 100 cm³ Toluol ausgewaschen, wobei 90 g Rohbromid vom Smp. 135–137° erhalten wurden; Ausbeute 87%. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol schmolz das reine Bromid bei 140–141°.

C₇H₁₀O₂NBr Ber. C 38,20 H 4,58 N 6,37%
Gef. „ 38,08 „ 4,52 „ 6,14%

3,3-Diäthyl-5(?)-brom-2,6-dioxo-piperidin (IVe): Aus 67,2 g Brom (ber. 64 g) und 68,0 g 3,3-Diäthyl-2,6-dioxo-piperidin erhielten wir unter den für IVd angegebenen Bedingungen 82 g farblose Kristalle vom Smp. 103–106° (Ausbeute 82%); nach einmaligem Umkristallisieren aus i-Propyläther Smp. 106–108°.

C₉H₁₄O₂NBr Ber. C 43,56 H 5,69 N 5,65 Br 32,21%
Gef. „ 43,57 „ 5,46 „ 5,59 „ 32,48%

3,3-Dimethyl-2,6-dioxo-tetrahydro-pyridin (Vd): 44,0 g 3,3-Dimethyl-5(?)-brom-2,6-dioxo-piperidin (IVd) gab man in 4 Portionen innerhalb 5 Min. zu 120 cm³ siedendem Collidin und hielt das Gemisch noch 20 Min. am Rückfluss. Nach dem Abkühlen fügte man 1000 cm³ Äther zu, nutschte das auskristallisierte Collidinhydrobromid ab und destillierte den Äther und das überschüssige Collidin ab. Den Rückstand löste man in der 10fachen Menge i-Propanol und engte die Lösung auf die 4fache Menge ein. Man erhielt daraus 20 g 3,3-Dimethyl-2,6-dioxo-tetrahydro-pyridin vom Smp. 124—126°, nach Umkristallisieren aus 5 Teilen Wasser Smp. 125—127°.

3,3-Diäthyl-2,6-dioxo-tetrahydro-pyridin (Ve) wurde analog Vd durch Erhitzen von 24,8 g 3,3-Diäthyl-5(?) -brom-2,6-dioxo-piperidin (IVe) mit 60 cm³ Collidin dargestellt. Beim Destillieren des Rohproduktes erhielten wir 12 g Öl vom Sdp. 152—160°/11 mm, das aus wenig Äther farblose Kristalle vom Smp. 90—92° ergab.

3-Äthyl-3-phenyl-5(?) -brom-2,6-dioxo-piperidin (IVa): 64,8 g 3-Äthyl-3-phenyl-2,6-dioxo-piperidin und 48 g Brom wurden unter den bei IVd angegebenen Bedingungen umgesetzt, wobei das entstandene Bromid während der Reaktion auskristallisierte. Es wurde in 350 cm³ siedendem Toluol gelöst, abgekühlt, das erhaltene Kristallinat abgenutscht, mit Toluol gewaschen und getrocknet. Man erhielt 65 g Bromid in Form farbloser Kristalle vom Smp. 165—167. Erneutes Umkristallisieren aus Toluol oder i-Propanol liess den Smp. unverändert.

C ₁₃ H ₁₄ O ₂ NBr	Ber. C 52,72	H 4,76	Br 26,98%
	Gef. ,, 52,48	,, 4,59	,, 26,82%

3-Äthyl-3-phenyl-2,6-dioxo-tetrahydro-pyridin (Va): Aus 148 g (0,5 Mol) 3-Äthyl-3-phenyl-5(?) -brom-2,6-dioxo-piperidin (IVa) wurde mittels 300 cm³ siedendem Collidin unter den bei IVd beschriebenen Bedingungen Bromwasserstoff abgespalten. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Collidins verrieb man den Rückstand mit 400 cm³ Wasser und nutschte das Kristallinat ab, wobei 80 g rohes 3-Äthyl-3-phenyl-2,6-dioxo-tetrahydro-pyridin vom Smp. 161—165° erhalten wurden. Nach dem Umkristallisieren aus der 12fachen Menge Alkohol schmolz dieses bei 165—167°; Misch-Smp. mit einer durch Cyclisierung von 2-Äthyl-2-phenyl-penten-(3)-disäure-nitril-(1) (vgl. Va aus IIa, S. 1812) hergestellten Probe ebenso.

3,3-Diphenyl-5(?) -brom-2,6-dioxo-piperidin (IVe) [durch Bromierung von 2,2-Diphenyl-pentan-disäure-nitril-(1)-methylester (VIc)]: 28 g (0,1 Mol) VIc¹) und 16 g Brom schmolz man in 5 Pyrex-Reagensgläser ein. Diese wurden 2½ Std. durch Belichten auf 120—130° erhitzt, wobei das Brom aufgebraucht wurde. Nach dem Verreiben mit Äther erhielt man 18,9 g farblose, in Pottasche unlösliche Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 185—187° schmolzen.

Nach den Analysenwerten hat mit der Bromierung gleichzeitig Ringschluss zu 3,3-Diphenyl-5(?) -brom-2,6-dioxo-piperidin stattgefunden.

C ₁₇ H ₁₄ O ₂ NBr	Ber. C 59,32	H 4,10	N 4,07	Br 23,22%
	Gef. ,, 59,61	,, 4,15	,, 4,00	,, 23,05%

2,2-Diphenyl-hexen-(4)-disäure-nitril-(1)-methylester((VII): 58,2 g Diphenylacetonitril in 300 cm³ abs. Toluol wurden 2 Std. mit 13,0 g pulverisiertem Natriumamid unter Rühren auf 100—120° erhitzt. Nach dem Abkühlen im Eisbad wurden bei einer Temperatur von 0—5° 64 g γ -Brom-crotonsäure-methylester in 50 cm³ Toluol langsam zugetropft und abschliessend 3 Std. bei 20—30° und 2 Std. bei 110—120° gerührt. Dann wurde auf Eis gegossen, die mit Äther verdünnte Toluollösung mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein öliger Rückstand, aus dem 73 g Nitrilester VII vom Sdp. 166—186°/0,2 mm gewonnen wurden.

3,3-Diphenyl-hexen-(5)-disäure-imid (VIII): Der Nitrilester VII wurde mit 50 g KOH in 300 cm³ wässrigem Methanol ½ Std. bei 100° verseift, wobei man 33 g

¹) F. Salmon-Legagneur, l. c.

rohes 2,2-Diphenyl-hexen-(4)-disäure-nitril-(1) in Form einer glasigen Masse erhielt. 20 g dieser Nitrilsäure erhitzte man in einem Gemisch von 20 cm³ Eisessig und 50 cm³ konz. Schwefelsäure 10 Min. auf 100–140°; hierauf wurde in Eis eingetragen und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Neutralwaschen und Trocknen der Chloroformlösung wurde das Lösungsmittel verdampft. Der kristalline Rückstand (9 g) ergab aus Chloroform-Methanol farblose Prismen vom Smp. 173°.

C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N	Ber. C 77,96	H 5,45	N 5,05%
	Gef. „ 77,64	„ 6,05	„ 5,33%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Dr. H. Gysel durchgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurden in 3-Stellung disubstituierte 2,6-Dioxo-tetrahydro-pyridine beschrieben.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

225. Über Alkylenimin-Derivate.

4. Mitteilung¹⁾.

Beitrag zur Kenntnis der Diaza-spiro-undecane

von E. Sury und K. Hoffmann.

(10. X. 53.)

In den vorangegangenen Mitteilungen¹⁾ über Alkylenimin-Derivate diskutierten wir vor allem die Herstellung von in 3-Stellung disubstituierten 2,5-Dioxo-pyrrolidin- bzw. 2,6-Dioxo-piperidin-Derivaten. In Erweiterung dieser Arbeiten haben wir auch solche Verbindungen hergestellt, die in der gleichen Molekel zwei Imid-Gruppierungen aufweisen; es handelt sich um spirocyclisch miteinander verbundene Dioxo-piperidine. Bis heute sind aus dieser Körperklasse bereits einige Derivate beschrieben worden²⁾.

In Anlehnung an die von uns früher beschriebene Methode³⁾ zur Herstellung von in 3-Stellung disubstituierten Dioxopiperidinen gingen wir von Malonsäure-dinitril aus, welches durch *Michael*-Kondensation mit 2 Mol Acrylsäure-methylester in den 4,4-Dicyano-pimelinsäure-dimethylester (I) übergeführt wurde. Mittels konz. Schwefelsäure in

¹⁾ E. Tagmann, E. Sury & K. Hoffmann, *Helv.* **35**, 1235 und 1541 (1952); E. Urech, E. Tagmann, E. Sury & K. Hoffmann, *Helv.* **36**, 1809 (1953).

²⁾ H. J. Backer, *R.* **54**, 194 (1935). — E. Fischer & M. Bergmann, *A.* **398**, 124 (1913). — N. F. Albertson & J. L. Fillman, *Am. Soc.* **71**, 2818 (1949). — A. Scipioni, *Annali di Chimica* **42** [1], 53 (1952). — H. Hennecke, *B.* **81**, 206 (1948); **82**, 104 (1949).

³⁾ L. c.