

21. Über Alkylenimin-Derivate.

6. Mitteilung¹⁾.

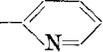
Über die partielle Reduktion von cyclischen Imiden

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

(12. XII. 53.)

In unserer 1. Mitteilung über Alkylenimin-Derivate²⁾ haben wir darauf hingewiesen, dass aus den leicht zugänglichen α, α -disubstituierten Glutarsäure-imiden durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid 3,3-disubstituierte Piperidin-Derivate entstehen, die so zu einer leicht zugänglichen Körperklasse geworden sind. In diesem Zusammenhang interessierte uns auch, ob sich diese Imide stufenweise reduzieren lassen. Einen Hinweis auf diese Möglichkeit fanden wir in einer Arbeit von J. O. Halford & B. Weissmann³⁾, die bei der Reduktion von o-Phenylen-diacetimid mit Lithiumaluminiumhydrid in Dioxan und Äther das entsprechende Lactam isolierten.

Wir gingen von 3-Phenyl-3 β -diäthylamino-äthyl-2,6-dioxo-piperidin²⁾ aus und liessen darauf Lithiumaluminiumhydrid unter milden Bedingungen einwirken. Dabei konnten wir aus dem Reaktionsgemisch eine Verbindung isolieren, die nach den Analysenwerten 2 Wasserstoffatome aufgenommen hatte⁴⁾.

Verbindung	x	R
a	2	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
b	2	$-\text{C}_2\text{H}_5$
c	2	$-\text{C}_6\text{H}_5$
d	1	

Es war nun zu entscheiden, ob die bei der Reduktion entstandene Verbindung die Struktur IIa besitzt oder ob es sich um ein Aldehyd-

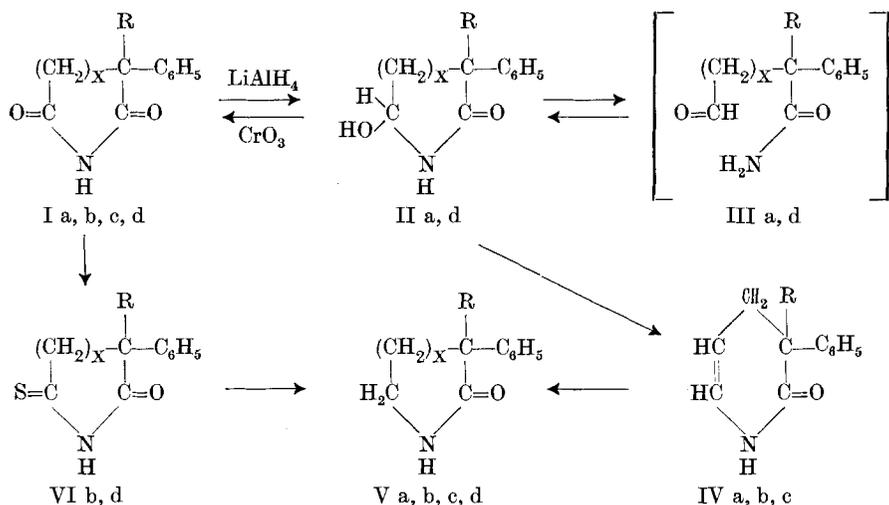
¹⁾ 5. Mitteilung, Helv. **37**, 178 (1954).

²⁾ Helv. **35**, 1235 (1952).

³⁾ J. Org. Chem. **17**, 1646 (1952).

⁴⁾ In einem gewissen Zusammenhang mit diesem Befund stehen die Resultate von F. Galinovsky und Mitarb. [M. **82**, 551 (1951)]. Diese Autoren zeigten, dass die Reduktion einiger Lactame mit $1/4$ Mol LiAlH_4 über eine sauerstoffhaltige Zwischenstufe erfolgt. Die aus N-Methyl- α -pyrrolidon und N-Methyl- α -piperidon erhaltenen Produkte erwiesen sich als unbeständige ω -Amino-aldehyde, die leicht dimerisieren. In einer weiteren, kürzlich erschienenen Arbeit teilten V. M. Mikovic & M. Lj. Mihailovic [J. Org. Chem. **18**, 1190 (1953)] mit, dass bei der Reduktion von Amidinen mittels LiAlH_4 ebenfalls die entsprechenden Aldehyde isoliert werden konnten.

amid der Formel IIIa handelt. Folgende Versuche wurden zur Konstitutionsermittlung durchgeführt: Bei der Destillation im Hochvakuum wurde Wasser abgespalten. Die dabei entstandene ungesättigte Verbindung liess sich zu der Mono-oxo-Verbindung Va reduzieren.



Die Konstitution der Verbindung Va erhellte daraus, dass sich Va als identisch erwies mit einem Derivat, das durch reduktive Cyclisierung aus α -Phenyl- α -(β -diäthylamino-äthyl)- γ -cyano-buttersäure-methylester erhalten wurde. Bei katalytischer Hydrierung von IIa bzw. IIIa in Gegenwart von Palladium erfolgte keine Wasserstoffaufnahme, was gegen die Aldehyd-amid-Form spricht. Auch konnte die Aldehyd-Gruppe als Dinitrophenylhydrazon nicht nachgewiesen werden. Schliesslich liess sich das Lithiumaluminiumhydrid-Reduktionsprodukt IIa bzw. IIIa mittels Chromtrioxyd zum Ausgangsimid Ia zurückoxydieren. Alle diese Befunde sprechen für das Vorliegen der Oxy-piperidon-Struktur IIa.

Bei der analogen Reduktion des 2,5-Dioxy-pyrrolidin-Derivates Id gelang es uns ebenfalls, ein um zwei Wasserstoffatome reicheres kristallines Produkt der wahrscheinlichen Formel IIId zu isolieren, welches kein Dinitrophenylhydrazon bildete. Beim Versuch, durch Erwärmen oder mittels Acetanhydrid Wasser abzuspalten, trat aber Zersetzung unter Violettfärbung ein.

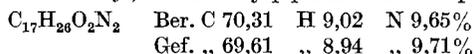
In den weiteren von uns untersuchten Fällen gelang es nicht, die intermediär wahrscheinlich ebenfalls entstehenden Oxy-piperidon-Derivate in kristalliner Form zu isolieren. Die nach der Aufarbeitung durch Destillation im Hochvakuum erhaltenen Verbindungen erwiesen sich bereits als ungesättigt. So konnten wir, ausgehend von den Dioxy-piperidinen Ib und Ic, die ungesättigten Piperidone IVb und IVc erhalten. Das IR.-Spektrum von IVb deutet darauf hin, dass sich die

Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 befindet¹⁾. Die Lage der Oxo-Gruppe in IVb und IVc wurde durch katalytische Hydrierung bewiesen. Die dabei entstandenen 2-Oxo-piperidin-Derivate Vb und Vc waren identisch mit Präparaten, die durch reduktive Cyclisierung²⁾ aus α -Phenyl- α -äthyl- γ -cyano-buttersäure-methylester bzw. α,α -Diphenyl- γ -cyano-buttersäure-methylester erhalten wurden.

Die Verbindungen Vb und Vd erhielten wir schliesslich auch aus Ib und Id durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid und Entschwefelung der entstandenen Monothio-keto-Derivate VIb und VIc mittels *Raney*-Nickel.

Experimenteller Teil³⁾ 4) 5) 6).

3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-2-oxo-6-oxy-piperidin (IIa): Zur Suspension von 28,8 g 3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-2,6-dioxo-piperidin (Ia) in 300 cm³ abs. Äther wurden 4,6 g Lithiumaluminiumhydrid, suspendiert in 300 cm³ Äther, bei 10–15° Reaktionstemperatur unter gutem Rühren zugetropft. Schliesslich wurde das Gemisch $\frac{1}{2}$ Std. bei 10° gehalten und dann mit Wasser versetzt. Von Ungelöstem wurde abfiltriert, das wässrige Filtrat mit gesättigter Pottaschelösung versetzt, mit Äther erschöpfend extrahiert und das Lösungsmittel abgedampft. Die in Wasser unlöslichen Anteile wurden mehrmals mit heissem Aceton extrahiert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit dem Ätherrückstand vereinigt. Durch Umlösen aus Aceton wurde das 3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-2-oxo-6-oxy-piperidin vom Smp. 134–135° erhalten.



Aus der Substanz liess sich durch Kochen mittels 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in methanolischer Lösung kein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon herstellen.

In alkoholischer Lösung in Gegenwart von Palladium fand auch bei erhöhter Temperatur keine Wasserstoffaufnahme statt.

3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-2,6-dioxo-piperidin (Ia) aus IIa: Zu 4,0 g 3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-2-oxo-6-oxy-piperidin (IIa), gelöst in 20 cm³ Eisessig, wurde eine Lösung von 1,5 g Chromtrioxyd in 10 cm³ Eisessig und 2 cm³ Wasser gegeben. Die Lösung wurde 10 Min. am Rückfluss gehalten (Grünfärbung) und dann der Eisessig abdestilliert. Zum Rückstand wurde Eis gegeben, mit Ammoniak auf pH 8 eingestellt und mit Essigester erschöpfend extrahiert. Nach dem Trocknen der Essigesterlösung wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Isopropanol umgelöst. Die Substanz zeigte für sich und in der Mischprobe mit authentischem Material den Smp. 125–127°.

3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin (IVa) aus IIa: 8,0 g IIa wurden im Hochvakuum über freier Flamme destilliert. Nach anfänglichem Aufschäumen destillierte die Substanz bei 180° (0,1 mm). Nach Rektifizierung (Sdp. 156–160°/0,08 mm) kristallisierte das gelbe Öl (6,02 g) und wurde aus einem Gemisch von Aceton-Petroläther umgelöst; Smp. 58–61°.

3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-2-oxo-piperidin (Va) aus IVa: 4,08 g 3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin (IVa) wurden in

¹⁾ Vgl. experimentellen Teil.

²⁾ *L. A. Walter et al.*, U.S. Patent 2 524 643 vom 3. 10. 1950.

³⁾ Wir danken Herrn *A. Lörtscher* für seine Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

⁴⁾ Die Analysenpräparate wurden 6 Std. bei 50–60° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

⁵⁾ Die Analysen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Dr. *H. Gysel* durchgeführt.

⁶⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert.

40 cm³ Eisessig in Gegenwart von 0,1 g PtO₂ bei Zimmertemperatur hydriert. Die Hydrierung kam nach 1 Std. zum Stillstand, nachdem 341 cm³ Wasserstoff (Theorie 336 cm³) aufgenommen worden waren. Der Eisessig wurde abgedampft, der Rückstand mit wässerigem Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt, mit Äther extrahiert, die Ätherlösung getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert (Sdp. 163°/0,1 mm) (2,8 g).

Oxalat: 1,37 g des Destillates wurden in Essigester mittels 0,63 g Oxalsäure in das Oxalat übergeführt, das nach dreimaligem Umlösen aus Isopropanol für sich und in der Mischprobe mit einem authentischen Präparat bei 101—103° schmolz.

3-Phenyl-3-(β-diäthylamino-äthyl)-2-oxo-piperidin (Va) aus α-Phenyl-α-(β-diäthylamino-äthyl)-γ-cyano-buttersäure-methylester: 5,9 g α-Phenyl-α-(β-diäthylamino-äthyl)-γ-cyano-buttersäure-methylester vom Sdp. 158—160°/0,1 mm, hergestellt aus α-Phenyl-γ-diäthylamino-buttersäure-methylester durch *Michael*-Kondensation mittels Acrylsäure-nitril, wurden in 50 cm³ Alkohol und 10 cm³ gesättigtem alkoholischem Ammoniak mit 10 g *Raney*-Nickel W 7 bei Zimmertemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 2½ Std., nachdem 851 cm³ Wasserstoff aufgenommen worden waren (Theorie 875 cm³), kam die Hydrierung zum Stillstand. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Es wurden 4,1 g Substanz vom Sdp. 163—165°/0,1 mm erhalten, die auf übliche Weise in das Oxalat übergeführt wurden. Dieses schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Isopropanol bei 101—103°.

C₁₉H₂₃O₅N₂ Ber. C 62,62 H 7,74% Gef. C 62,07 H 7,82%

3-Phenyl-3-pyridyl-(2′)-2-oxo-5-oxy-pyrrolidin (IId) aus Id: 41 g 3-Phenyl-3-pyridyl-(2′)-2,5-dioxo-pyrrolidin (Id), 4,9 g Lithiumaluminiumhydrid und 600 cm³ abs. Äther wurden 1 Std. bei 5° und dann 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Unter guter Kühlung wurde zuerst Wasser und dann 2-n. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion zugetropft. Nach dem Abtrennen des Äthers wurde alkalisch gestellt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Durch Auskochen mit Methanol und mehrmaliges Umlösen des Extraktions-Rückstandes aus Methanol-Aceton resultierten 12,5 g farblose Nadelchen vom Smp. 164—165° (unter Zers.); Misch-Smp. mit 3-Phenyl-3-pyridyl-(2′)-2-oxo-pyrrolidin deutlich erniedrigt.

C₁₅H₁₄O₂N₂ Ber. C 70,85 H 5,55% Gef. C 70,46 H 5,65%

260 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid, gelöst in 5 cm³ Methanol, wurden mit 250 mg IId einige Min. erwärmt und hierauf stehengelassen. Es konnte kein Dinitrophenylhydrazon erhalten werden.

1 g IId wurde kurz auf 180° erhitzt, wobei sich unter Aufschäumen ein violetter Körper bildete, der nicht gereinigt werden konnte.

5 g IId wurden mit 20 cm³ Acetanhydrid 15 Min. am Rückfluss gekocht, wobei nach üblichem Aufarbeiten ein violetter Körper erhalten wurde, der nicht in reiner Form isoliert werden konnte.

3-Phenyl-3-äthyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin (IVb) aus Ib: Zu einer Lösung von 43,4 g (0,2 Mol) 3-Phenyl-3-äthyl-2,6-dioxo-piperidin (Ib) in 500 cm³ abs. Äther wurde bei einer Reaktionstemperatur von 25—30° eine Suspension von 4,64 g Lithiumaluminiumhydrid (0,123 Mol) in 400 cm³ abs. Äther tropfenweise unter Rühren zugefügt. Nachdem man das Reaktionsgemisch noch 2 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt hatte, wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit Wasser versetzt, dann mit verdünnter Salzsäure eben kongosauer gestellt, die ätherische Schicht abgetrennt, diese über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft.

21,9 g des erhaltenen Rohproduktes wurden in 20 cm³ Pyridin und 12,2 g Acetanhydrid 48 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen und zum Schluss 10 Min. auf 50° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der dickflüssige, zähe Rückstand im Hochvakuum destilliert. Das Destillat vom Sdp. 148—153°/0,2 mm wurde aus Aceton umgelöst; Smp. 128—132°.

C₁₃H₁₅ON Ber. C 77,58 H 7,51% Gef. C 77,85 H 7,78%

Das IR.-Spektrum zeigte typische Banden bei $3,07 \mu$ für die NH-Gruppe und bei $6,02 \mu$ für die Amid-Bindung¹⁾.

Durch Variierung der Versuchsbedingungen, wie Veränderung der Menge von Lithiumaluminiumhydrid, Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel, Variation der Reaktionstemperaturen, gelang es nicht, die Ausbeute an IVb wesentlich zu steigern. Es sei aber erwähnt, dass unter Anwendung eines grösseren Überschusses von Lithiumaluminiumhydrid (0,487 Mol auf 0,2 Mol Substanz) und durch 2stündiges Kochen des Reaktionsgemisches am Rückfluss ca. 65% d. Th. an total hydriertem Piperidin-Derivat erhalten wurden.

3-Phenyl-3-äthyl-piperidon-(2) (Vb) aus IVb: 3,78 g 3-Phenyl-3-äthyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin (IVb) wurden in 50 cm^3 Eisessig mit 0,1 g PtO_2 35 Min. in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme kam bei 449 cm^3 zum Stillstand (ber. 448 cm^3). Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel durch Eindampfen im Vakuum entfernt und der kristalline Rückstand aus Alkohol umgelöst. Das Produkt (3,1 g) wies für sich und in der Mischprobe mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat²⁾ einen Smp. von $119-120^\circ$ auf.

3,3-Diphenyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin (IVc) aus Ic: 53,0 g (0,2 Mol) 3,3-Diphenyl-2,6-dioxo-piperidin (Ic) wurden in kleinen Portionen unter Rühren in eine Suspension von 9,3 g (0,246 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 1000 cm^3 Äther bei einer Reaktionstemperatur von $10-15^\circ$ eingetragen. Zum Schluss hielt man das Reaktionsgemisch $\frac{1}{2}$ Std. bei 10° , versetzte dann unter Eiskühlung mit wenig Wasser, fügte 2-n. Salzsäure bis zur kongosuren Reaktion zu, extrahierte die saure, wässrige Lösung erschöpfend mit Äther, trocknete die Ätherlösung über Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel ab. Der zunächst ölig anfallende Rückstand wurde aus einem Gemisch von Aceton und Methanol umkristallisiert und zeigte einen Smp. von $199-204^\circ$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ON}$	Ber. C 81,90	H 6,06	N 5,62%
	Gef. „ 81,28	„ 6,45	„ 5,84%

3,3-Diphenyl-piperidon-(2) (Vc) aus IVc: 498 mg (0,002 Mol) 3,3-Diphenyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin (IVc), gelöst in 20 cm^3 Alkohol, wurden mit 50 mg Platin bei 50° in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nachdem 30 cm^3 Wasserstoff aufgenommen waren, wurde mit 5 cm^3 Eisessig versetzt und bei Zimmertemperatur die Hydrierung weitergeführt, bis die theoretische Menge Wasserstoff ($44,8 \text{ cm}^3$) aufgenommen worden war. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol umgelöst. Das Produkt zeigte für sich und in der Mischprobe mit einem authentischen Präparat²⁾ einen Smp. von $185-188^\circ$.

3-Phenyl-3-äthyl-2-oxo-6-thioketo-piperidin (VIb) aus Ib: 20,0 g 3-Phenyl-3-äthyl-2,6-dioxo-piperidin (Ib) wurden mit 120 cm^3 trockenem Pyridin und 20 g Phosphorpentasulfid im geschlossenen Rohr 4 Std. auf $150-160^\circ$ erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in Essigester aufgenommen, die Essigesterlösung mit verdünnter Sodalösung, Salzsäure und schliesslich mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der im Hochvakuum destillierte Rückstand (Sdp. $150-155^\circ/0,1 \text{ mm}$) im Gewichte von 14 g kristallisierte beim Stehen und schmolz nach Umlösen aus Essigester-Ligroin bei $73-75^\circ$.

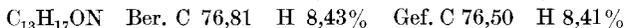
$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ONS}$	Ber. C 66,92	H 6,48	N 6,00	S 13,74%
	Gef. „ 66,73	„ 6,60	„ 6,15	„ 13,75%

3-Phenyl-3-äthyl-piperidon-(2) (Vb) aus VIb: 10,0 g 3-Phenyl-3-äthyl-2-oxo-6-thioketo-piperidin (VIb) wurden mit 25 g Raney-Nickel in 200 cm^3 Dioxan 3 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der kristalline Rückstand aus einem Gemisch von Aceton-Ligroin umkristallisiert; Smp. $118-121^\circ$.

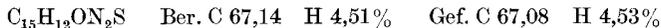
¹⁾ Die Aufnahme des IR.-Spektrums verdanken wir Dr. E. Ganz.

²⁾ L. A. Walter et al., l. c.

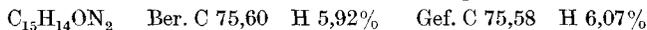
Im Vergleich mit dem aus IVb hergestellten und einem authentischen Präparat¹⁾ zeigte die Substanz für sich und in der Mischprobe den gleichen Smp.



3-Phenyl-3-pyridyl-(2')-2-oxo-5-thioketo-pyrrolidin (VId) aus Id: Ein fein pulverisiertes Gemisch von 100 g 3-Phenyl-3-pyridyl-(2')-2,5-dioxo-pyrrolidin (Id) und 200 g Phosphorpentasulfid wurde in 400 cm³ abs. Pyridin 2 Std. auf 110–120° erhitzt. Danach wurde der noch heisse Kolbeninhalt unter Rühren in Wasser eingegossen. Unter starker Schwefelwasserstoff-Entwicklung schied sich ein dunkelrotes Öl ab, das mit Chloroform extrahiert wurde. Nach dem Waschen des Chloroformextraktes mit verdünnter Sodalösung und Wasser wurde über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein kristalliner Rückstand, der aus Äther-Petroläther umkristallisiert, 66 g gelbe Prismen vom Smp. 125–126° lieferte.



3-Phenyl-3-pyridyl-(2')-2-oxo-pyrrolidin (Vd) aus VId: 30 g 3-Phenyl-3-pyridyl-(2')-2-oxo-5-thioketo-pyrrolidin (VId), gelöst in 1000 cm³ abs. Alkohol, wurden mit 250 g frisch bereitetem *Raney*-Nickel 2 Std. am Rückfluss gekocht. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Methanol-Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 12,5 farblose Prismen vom Smp. 167–168°.



SUMMARY.

It is shown that LiAlH_4 reduces cyclic imides, namely 3,3-disubstituted 2,5-dioxo-pyrrolidines and 2,6-dioxo-piperidines, primarily at the oxo-group not adjacent to the two substituents. Hydroxy-lactames are formed as the first reduction products. Similarly, the same oxygen atom is replaced by sulfur by reaction with P_2S_5 . This behaviour is ascribed to steric hindrance.

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

22. Sur quelques constituants de la podophylline et sur la structure de la podophyllotoxine, de l' α -peltatine et de la β -peltatine

par J. Press et R. Brun.

(30 X 53)

La podophylline, drogue extraite du rhizome de *Podophyllum peltatum* L., a un effet dit stathmocinétique (blocage des mitoses) qui confère à cette substance non seulement un intérêt théorique mais aussi thérapeutique (*Kaplan*²⁾, *Sullivan* et coll.³⁾). *Sullivan* et ses collaborateurs ont montré que parmi les constituants qui ont été retirés

¹⁾ L. A. Walter et al., l. c.

²⁾ I. W. Kaplan, New Orleans med. J. **94**, 338 (1942).

³⁾ L. S. King & M. Sullivan, Arch. Path. (am.) **43**, 374 (1947); M. Sullivan, Arch. of Derm. **60**, 1 (1949); M. Sullivan & J. T. Hearin, Arch. of Derm. **66**, 706 (1952).