

Prom. Nr. 3453

Synthese
einiger Sedridin-Analoger
(Pyridyl- und Pipecolyl-alkyl-carbinole)

Von der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von
WALTER BROGER
dipl. Ing.-Chem. ETH
von Appenzell

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi
Korreferent: Herr Prof. Dr. E. Hardegger

Juris-Verlag Zürich
1963

Meinen lieben Eltern

Meinem sehr verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. Dr. med. h. c. J. Büchi,

danke ich herzlich für das meiner Arbeit entgegengebrachte
wohlwollende Interesse.

Leer - Vide - Empty

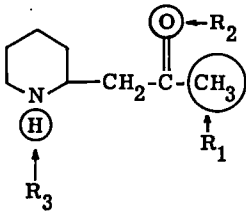
INHALT

A. Einleitung	7
B. Allgemeiner Teil	8
I. Uebersicht der wichtigsten Piperidin-Alkaloide	8
II. Alkaloide aus <i>Sedum acre</i> L.	13
III. Biogenese der <i>Sedum</i> -Alkaloide	28
C. Spezieller Teil	33
I. Problemstellung	33
II. Besprechung der Synthesen	34
III. Experimentelles	44
D. Zusammenfassung	62
E. Literatur	63

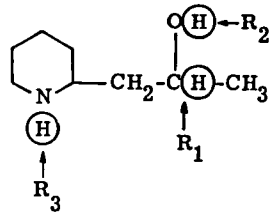
Leer - Vide - Empty

A. EINLEITUNG

Nachdem am Pharmazeutischen Institut der ETH von Büchi, Kracher und Schmidt (47) ausgehend von der Chemie der *Punica granatum*-Alkaloide chemische Abwandlungsprodukte des Isopelletierins hergestellt und pharmakologisch geprüft worden waren, unternahmen wir entsprechende Untersuchungen bei den Sedum-Alkaloiden.



Isopelletierin



Sedridin

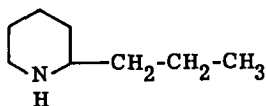
Diese umfassen unter anderem das Sedridin, welches wir chemisch abwandeln, indem wir als R₁ bis R₃ niedere Alkylreste einführen. Die homologen und analogen Sedridin-Derivate führten wir der pharmakologischen Prüfung zu, um Betrachtungen über die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung anstellen zu können.

B. ALLGEMEINER TEIL

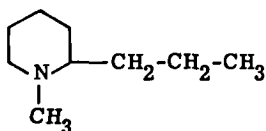
I. Uebersicht der wichtigsten Piperidin-Alkaloide

1. Conium-Alkaloide

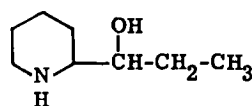
Conium maculatum L. (gefleckter Schierling) enthält das von Giesecke (80) im Jahre 1827 isolierte Coniin ($C_8H_{17}N$) und die Nebenalkaloide N-Methyl-coniin ($C_9H_{19}N$), Conhydrin ($C_8H_{17}ON$), Pseudoconhydrin ($C_8H_{17}ON$) und ζ -Conicein ($C_8H_{15}N$). Coniin kommt vor allem als (+)-Coniin [$(\infty)_D^{20} = +15,7^\circ$] neben wenig (-)-Coniin [$(\infty)_D^{20} = -15,3^\circ$] vor. Mit Ausnahme des ζ -Coniceins sind auch die Nebenalkaloide optisch aktiv. Coniin wird von den Schleimhäuten leicht und schnell,



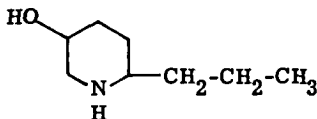
Coniin



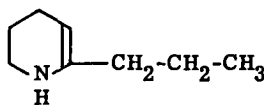
N-Methyl-coniin



Conhydrin



Pseudoconhydrin



ζ -Conicein

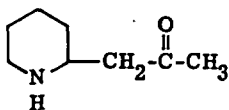
selbst durch die unverletzte Haut hindurch, resorbiert, mit dem Blut rasch auf alle Organe verteilt, grösstenteils zerstört und zu etwa 10-15 % unverändert durch die Nieren wieder ausgeschieden (81). Es bewirkt zuerst kurze Erregung und dann aufsteigende Lähmung der motorischen und bulbären Zentren. Der Tod erfolgt durch zentrale Atemlähmung. Die durch die curareartige Nebenwirkung des Coniins bewirkte periphere Lähmung der Atemmuskulatur kommt erst durch höhere Dosen und später als die zentrale Atemlähmung zustande. Im übrigen beeinflusst Coniin wie Cytisin deutlich, aber bedeutend schwächer, das Atemzentrum auch durch unmittelbaren Angriff an den Chemorezeptoren des Carotissinus (82). Es wirkt ferner wie Nicotin auf die Ganglien (Synapsen) des vegetativen Nervensystems und auf die sensiblen Nerven-

enden ähnlich wie die Alkaloide Aconitin und Veratrin unter Vorangehen von Parästhesien anästhesierend, ist also ein Anästheticum dolorosum. Die primäre zentrale Erregung durch Coniin kommt nur selten zum Ausdruck, da sie meist durch die frühzeitig einsetzende zentrale und periphere motorische Lähmung verhindert wird. In der Medizin findet Coniin keine Verwendung mehr.

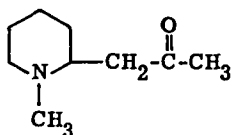
Die übrigen Alkaloide aus *Conium maculatum* L. sollen ähnlich wie Coniin wirken; dem N-Methyl-coniin wird ausserdem eine stärker erregende Wirkung zugeschrieben. Im übrigen sind die Nebenalkaloide weniger wirksam als Coniin, mit Ausnahme von β -Conicein, das 18 mal wirksamer und eine bedeutend stärkere nicotinartige Wirkung haben soll (83).

2. Punica granatum-Alkaloide

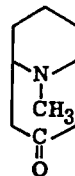
Nach neueren Forschungen von Galinovsky (84, 85), Wibaut (86, 87) und Vogl (88) kommen im Granatapfelextrakt nur Isopelletierin, N-Methyl-isopelletierin und Pseudopelletierin vor. Von diesen drei Alkaloiden ist nur das N-Methyl-isopelletierin optisch aktiv [$[\alpha]_D^{20} = +22,77^\circ$]. Das von Tanret (89) isolierte und von ihm als Pelletierin bezeichnete Alkaloid wurde von Hess (90) für 3-(Pyridyl-2)-propanol-1 gehalten; nach Untersuchungen von Gilman und Marion (91), die sich auf authentisches, noch von Tanret (89) isoliertes Material beziehen konnten, erwies es sich aber als (-)-3-(Piperidyl-2)-propanon-2, d. h. als (-)-Isopelletierin.



Isopelletierin ($C_8H_{15}ON$)



N-Methyl-isopelletierin
($C_9H_{17}ON$)



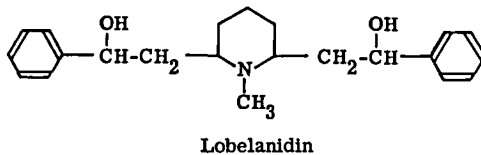
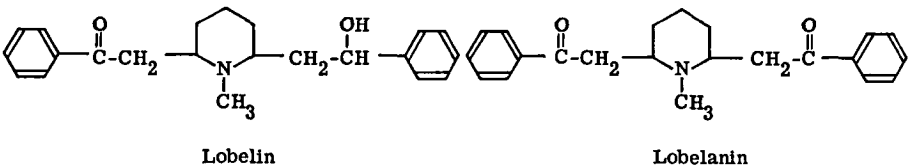
Pseudopelletierin
($C_9H_{15}ON$)

Pharmakologisch hat sich gezeigt, dass die Alkaloide aus *Punica granatum* L. sowohl bei Fröschen als auch bei Warmblütern die Reflexerregbarkeit steigern und Krämpfe hervorrufen. Grössere Dosen ziehen motorische Lähmungen nach sich, die der Curarewirkung gleichen. Der Tod tritt durch Atemstillstand ein. In der Heil-

kunde werden die Inhaltstoffe der Rinde und der Wurzel von *Punica granatum* L. als Anthelmintica verwendet.

3. Lobelia-Alkaloide

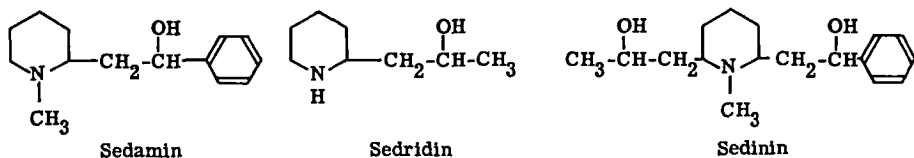
Lobelia inflata L. nimmt unter den vielen alkaloidführenden Pflanzen insofern eine besondere Stellung ein, als sie eine aussergewöhnlich grosse Zahl von Alkaloiden enthält. Neben den Hauptalkaloiden, dem in der grössten Menge vorliegenden Lobelin ($C_{22}H_{27}O_2N$), dem Lobelanidin ($C_{22}H_{29}O_2N$) und dem Lobelanin ($C_{22}H_{25}O_2N$), hat Wieland (92) mit zahlreichen Mitarbeitern mindestens 30 Nebenalkaloide festgestellt, von denen er sechs rein darstellte und identifizierte. Von den drei Hauptalkaloiden ist nur das unsymmetrische Lobelin optisch aktiv [$(\alpha)_D^{15} = -42,85^\circ$].



Lobelin ist ein vorzügliches Atemanalepticum. Es erregt, allerdings nur parenteral, schon in kleinen Dosen, ohne störende Nebenwirkungen, durch Einwirkung auf die Chemorezeptoren des Glomus caroticum und direkt auf das Atemzentrum, hat aber keine Weckwirkung und wegen des schnell erfolgenden Abbaues im Organismus nur eine kurze Wirkungsdauer. Ueberdosierung kann zu Krämpfen und über das Vasomotorenzentrum zu Blutdrucksenkung, ausserdem zu Bradycardie, Rhythmusstörungen und unter Umständen auch zum tödlichen Herzstillstand führen.

4. Sedum-Alkaloide

Sedum acre L. (scharfer Mauerpfeffer) enthält die Hauptalkaloide Sedamin, Sedridin, Sedinin, Sedinon und ferner sechs Nebenalkaloide, unter denen sich Isopelletierin und Nicotin befinden.



Sedum acre L. bewirkt in frischem Zustand gekaut im Munde starke örtliche Reizung, Erbrechen und führt zu resorptiver Vergiftung mit Betäubungserscheinungen, Lähmung und schliesslich tödlichem Atemstillstand (93).

Sedamin erzeugt an der Katze (s. c.) einen langanhaltenden narkotischen Zustand, regt die Speichelsekretion und Darmtätigkeit an und lähmt in höherer Dosis die Atmung. Therapeutische Gaben senken den Blutdruck, weswegen es zur Behandlung von Hypertonie empfohlen wird. Oertlich am Auge bewirkt Sedamin Mydriasis, auch soll es hautreizend wirken (94). Es ist aber wenig wahrscheinlich, dass Sedamin für die starke örtliche Reizwirkung verantwortlich ist.

5. Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung der Piperidin-Alkaloide

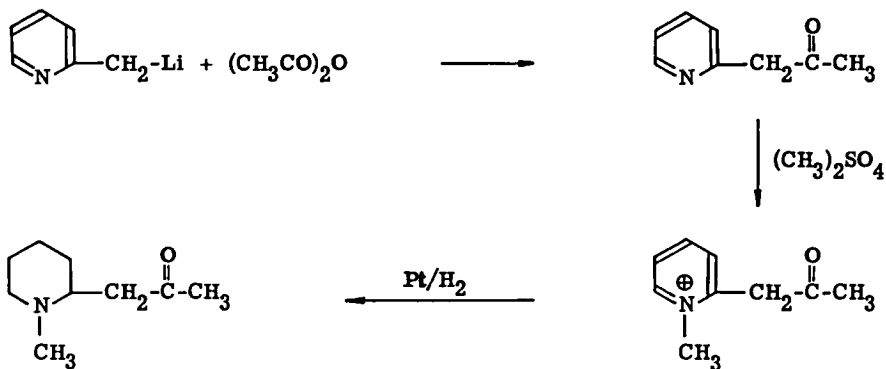
Die Conium-, *Punica granatum*-, *Lobelia*- und *Sedum*-Alkaloide zeigen eine grosse chemische Verwandtschaft. Es sind durchwegs in α -Stellung aliphatisch oder arylaliphatisch mono- oder disubstituierte Piperidin- und N-Methyl-piperidinbasen. Die aliphatische Seitenkette ist bei allen betrachteten Alkaloiden ein Propylrest, der allerdings in verschiedenen Oxydationsstufen (propyl, hydroxypropyl und oxopropyl) vorliegt. Bei einem Teil der *Lobelia*- und *Sedum*-Alkaloide tritt an die Stelle der rein aliphatischen Seitenkette ein Phenyl-äthylrest, der eine Hydroxy- oder Oxogruppe trägt. Die Alkaloide enthalten ein bis vier Asymmetriezentren, sodass den Isomerieverhältnissen ein besonderes Interesse zukommt.

Die grosse chemische Verwandtschaft erklärt die festgestellten ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften. Die wesentlichsten sind die Wirkung auf das zentrale und vegetative Nervensystem und die Atmung. Von besonderem Interesse erscheint uns die blutdrucksenkende Wirkung der Lobelia- und Sedum-Alkaloide, die einen oder zwei Phenyl-äthylreste als Seitenketten enthalten. Sie überrascht nicht, wenn man die nahe Verwandtschaft z. B. des Sedamins mit den Phenyl-hydroxypropylaminen wie Ephedrin und 3-Methylamino-1-phenyl-propanol-1 betrachtet.

II. Alkaloide aus *Sedum acre* L.

1. Sedamin (I)

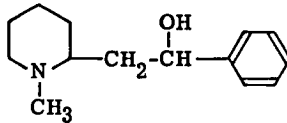
Der erste Hinweis, es könnte *Sedum acre* L. Alkaloide enthalten, stammt von Mylius (3) aus dem Jahre 1872. Rund 70 Jahre später bestätigten Kolesnikov und Shvartsman (4) diese Vermutung. Sie isolierten eine Base vom Smp. 86-87°, die eine nicht phenolische Hydroxylgruppe und ein eine Methylgruppe tragendes Stickstoffatom enthält, bestimmten als Summenformel $C_{17}H_{24}O_2N$ und gaben ihr den Namen Sedamin. Bei seinen Untersuchungen von *Sedum acre* L. fand Marion (5) zwei Alkaloide und identifizierte das eine über das Pikrat als Nicotin. Das zweite mit dem Smp. 89° schien mit demjenigen der russischen Autoren identisch zu sein; obwohl er eine Summenformel von $C_{14}H_{21}ON$ berechnete, behielt er den Namen Sedamin bei. Im Verlaufe weiterer Arbeiten untersuchten Marion und Chaput (6) *Sedum sarmentosum* Bunge. Dabei isolierten sie zwei flüssige Alkaloide, von denen sich das eine als identisch mit N-Methyl-isopelletierin erwies, welches sie nach den Vorschriften von Wibaut und Kloppenburg (7) darstellten:



N-Methyl-isopelletierin

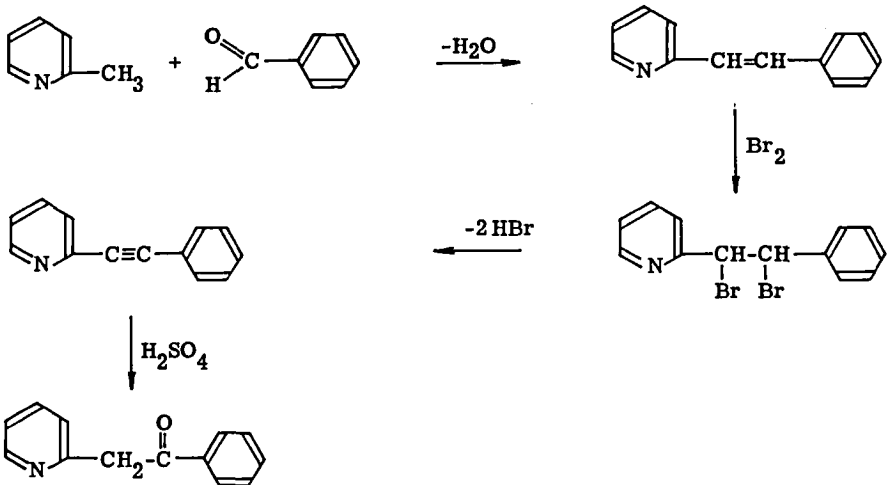
Das Vorkommen des N-Methyl-isopelletierin, über dessen Biogenese keine Zweifel mehr bestehen, in *Sedum sarmentosum* Bunge und das Studium der Summenformel des Sedamins liessen Marion, Lavigne und Lemay (8) vermuten, es handle sich beim Sedamin um ein N-Methyl-piperidin mit einer β -Hydroxy- β -phenyl-

äthylgruppe in 2-Stellung (I). Die Richtigkeit dieser Vermutung konnten sie durch Vergleich der IR-Spektren des natürlichen Sedamins und des von ihnen synthetisch hergestellten 1-Methyl-2-(β -hydroxy- β -phenyl-äthyl)-piperidin (I) bestätigen; diese erwiesen sich als genau übereinstimmend.



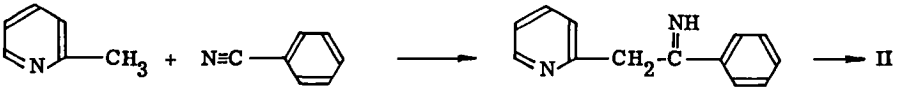
I

Bei der Synthese des Sedamins gingen sie von α -Phenacetylpyridin (II) aus, über dessen Darstellung verschiedene Autoren berichten. Ladenburg und Kroener (9) sowie Scheuing und Winterhalder (10) stellten das α -Stilbazol nach Baurath (11) durch Kondensation von 2-Picolin und Benzaldehyd her und bromierten es zum α -Stilbazoldibromid. Durch Abspaltung von zwei Molen Bromwasserstoff erhielten sie das 2-Pyridyl-phenylacetylen, welches sie durch Behandlung mit Schwefelsäure in α -Phenacetylpyridin (II) überführten:

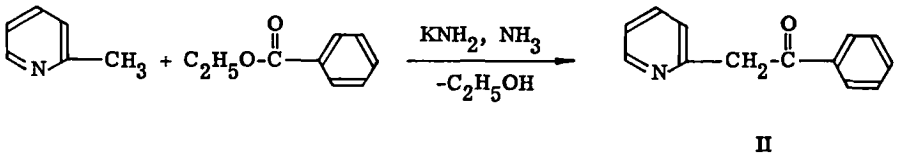


II

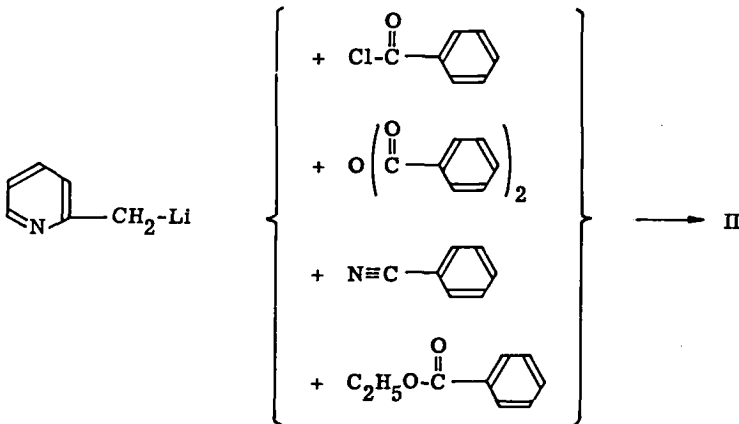
Tchitchibabine (12) erhielt II durch Reaktion von 2-Picolin mit Benzonitril und Hydrolyse des entstandenen Imins;



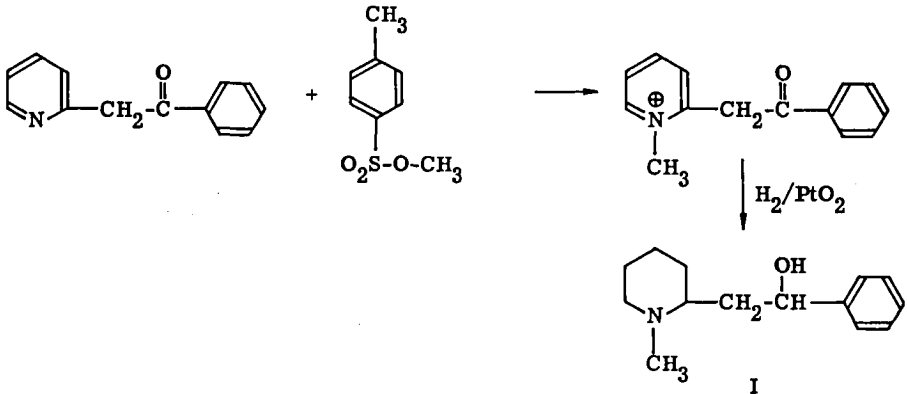
Howton und Golding (13) synthetisierten II durch Zugabe von 2-Picolin und Benzoesäure-äthylester zu einer Lösung von Kaliumamid in flüssigem Ammoniak:



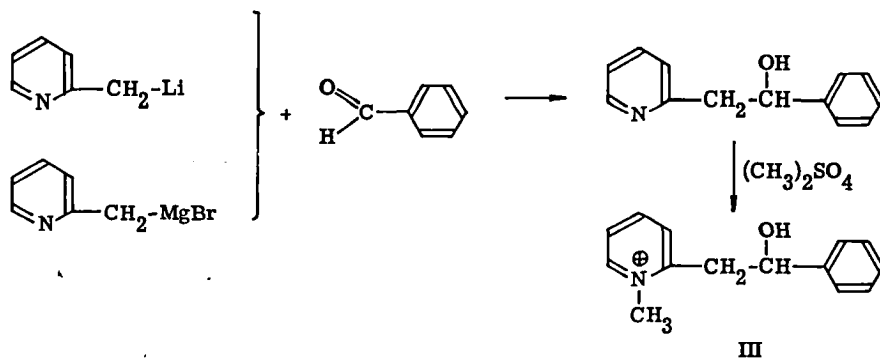
Schliesslich wählten einige Autoren den Weg über das 2-Picolyllithium, um α -Phenacyl-pyridin (II) zu synthetisieren: Bergmann und Rosenthal (14) addierten 2-Picolyllithium an Benzoylchlorid, Kloppenburg und Wibaut (15) an Benzoesäureanhydrid, Wibaut und De Jong (16) an Benzonitril, Zelinski und Benilda (17) und ferner Goldberg, Barkley und Levine (18) an Benzoesäure-äthylester:



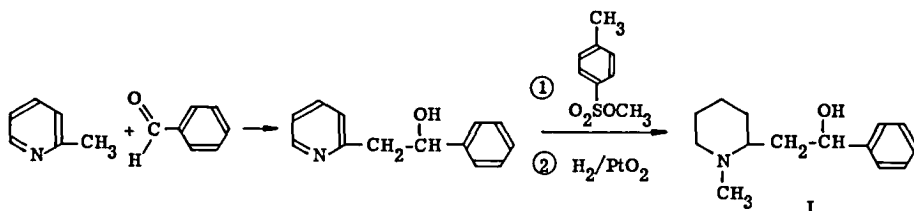
Die N-Methylierung des α -Phenacyl-pyridins (II) mit p-Toluolsulfosäuremethylester und anschliessende katalytische Druckhydrierung mit Platinoxid lieferte ein Gemisch von Hydrierungsprodukten, aus dem Marion, Lavigne und Lemay (8) eine Base vom Smp. 88° isolieren konnten, welche die erwartete Zusammensetzung $C_{14}H_{21}ON$ (I) hatte:



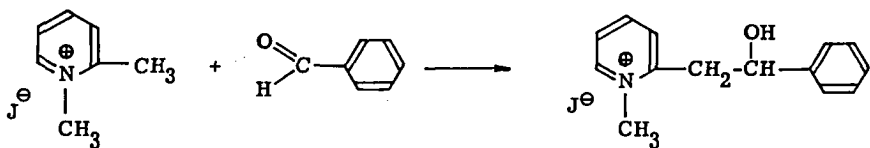
Beyerman, Eveleens und Muller (19) führten die Reduktion des α -Phenacyl-pyridins (II) zum Sedamin (I) in zwei Stufen durch, indem sie zuerst den Pyridinring katalytisch und anschliessend die Carbonylgruppe mit Lithiumalanat hydrierten. Die katalytische Hydrierung der Gruppierung $-CO-C_6H_5$ zu $-CHOH-C_6H_5$ verläuft im allgemeinen nicht glatt, weil offenbar unter dem Einfluss der Carbonylgruppe der Benzolkern zum Teil mithydriert wird, sodass als Nebenprodukte Basen mit der Gruppierung $-CHOH-C_6H_{11}$ entstehen (13). Diese Schwierigkeit wird vermieden, wenn man von den quaternären Salzen der entsprechenden Alkohole ausgeht, in denen, wie immer in quartären Pyridiniumsalzen, der Pyridinring leicht hydrierbar ist. So erhielten Beyerman, Eveleens und Muller (19) sowie Stanek, Hebký und Zverina (20), ausgehend von N-Methyl-2-(β -phenyl- β -hydroxy-äthyl)-pyridinium-salzen (III), in guter Ausbeute ein Gemisch der diastereoisomeren Racemate von I mit Smp. 55° . Von Beyerman, Eveleens und Muller (19) sowie Bergmann und Rosenthal (14) wurde III durch Umsetzung von 2-Picolyl-lithium mit Benzaldehyd und von Profft und Schneider (21) durch Addition von 2-Picolyl-magnesiumbromid an Benzaldehyd und anschliessende N-Methylierung dargestellt:



Dummer (22) kondensierte nach Roth (23) äquimolare Mengen von 2-Picolin und Benzaldehyd unter Zusatz von 4 Mol Wasser durch Erhitzen auf 135-140°. Dass diese Umsetzung eine Gleichgewichtsreaktion ist, wurde von Shaw und Wagstaff (24) nachgewiesen. Die Ausbeute ist zwar nicht hoch (ca. 11 %); da aber die Trennung einfach ist, praktisch keine Nebenprodukte entstehen, eine Wasserabspaltung unter diesen Bedingungen also nicht eintritt, und das zurückgewonnene Gemisch der Ausgangsverbindungen in einem neuen Versuch eingesetzt werden kann, arbeitet das Verfahren doch rationell. Mit p-Toluolsulfosäure-methylester führte Dummer (22) das Reaktionsgemisch in das quartäre Salz III über und erhielt bei der katalytischen Hydrierung des Pyridinkerns in praktisch quantitativer Ausbeute ein Gemisch von etwa gleichen Teilen (±)-Sedamin und (±)-allo-Sedamin:

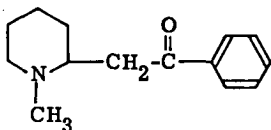


Stanek, Hebky und Zverina (20) gelangten durch vorsichtige Kondensation von 2-Picolinjodmethylat mit Benzaldehyd zu III:



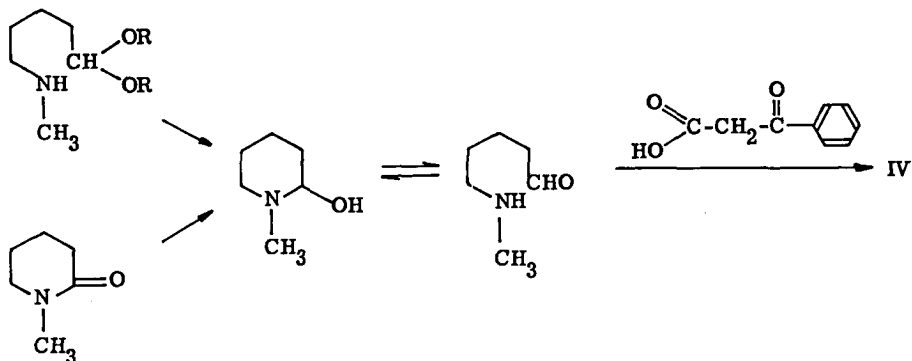
III

Schliesslich wurde als Zwischenstufe auch das N-Methyl- α -phenacyl-piperidin (IV) verwendet.

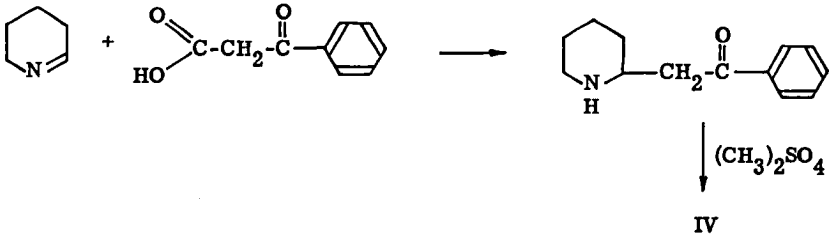


IV

Diese Verbindung, die auch bei der erwähnten katalytischen Hydrierung von α -Phenacetylpyridin (II) zunächst entsteht (19), wurde nach dem Vorbild der Synthese des Isopelletierins aus Δ^1 -Piperidin und Acetessigsäure unter physiologischen Bedingungen (26), aus dem Verseifungsprodukt des δ -Methylamino-valeraldehydacetal, bzw. aus dem Produkt der vorsichtigen Lithiumalanat-Reduktion des N-Methyl-2-piperidons (27) von Beyerman (28) und Lukes, Kovar, Blaha und Kloubek (29) durch Umsetzen mit Benzoylessigsäure hergestellt:



Schöpf (30) erhielt IV durch Kondensation von Δ^1 -Piperidein mit Benzoylessigsäure und anschließende N-Methylierung:



Bei der Reduktion der Ketogruppe von IV mit Lithiumalanat entsteht bevorzugt (\pm)-Sedamin, bei der katalytischen Hydrierung des Hydrochlorids von IV mit Raney-Nickel hingegen ein Gemisch aus gleichen Teilen (\pm)-Sedamin und (\pm)-allo-Sedamin (25).

Mit der Trennung der diastereoisomeren Racemate, welche bei der Synthese des Sedamins erhalten werden, befasste sich Dummer (22). Er führte sie über die Hydrochloride durch, von denen eines [\pm]-Sedamin] in Aceton schwer löslich ist. Die Smp. bestimmte er zu 90-91° für (\pm)-Sedamin und zu 67-69° für (\pm)-allo-Sedamin. Dann spaltete er die Racemate mittels der dibenzoylweinsäuren Salze in ihre optischen Antipoden vom Smp. 74,5-75,5° für (+)- und (-)-Sedamin und 81-82° für (+)- und (-)-allo-Sedamin. Das natürliche Sedamin identifizierte er durch den Mischsmp. seines Chloroaurates als linksdrehenden Antipoden von (\pm)-Sedamin, d. h. als (-)-Sedamin. Die von Dummer (22) für die synthetisch gewonnenen Verbindungen gefundenen Daten wurden im allgemeinen von Beyer man (31, 32) und Lukes, Kovar und Blaha (25), die ebenfalls die Trennung der Racemate und ihre Aufspaltung in die optischen Atipoden durchführten, bestätigt:

Tabelle 1 Physikalische Daten der Sedamine

	Smp.	$(\alpha)_D^{20}$	Smp. Hydrochlorid
(±)-Sedamin	90-91 ⁰ (22) 89-90 ⁰ (32)		177-178 ⁰ (22) 184-185 ⁰ (32)
(+)-Sedamin	74-75 ⁰ (22) 61-62 ⁰ (32)	+82, 0 ⁰ (22) +91, 5 ⁰ (32)	
(-)-Sedamin	74,5-75,5 ⁰ (22) 61-62 ⁰ und 74-75 ⁰ (32)	-82, 4 ⁰ (22) -92, 5 ⁰ (32)	208-209 ⁰ (22) 217-219 ⁰ (32)
(±)-allo-Sedamin	67-69 ⁰ (22) 68-69 ⁰ (32)		
(+)-allo-Sedamin	81-82 ⁰ (22) 79-80 ⁰ (32)	+31, 2 ⁰ (22) +18, 6 ⁰ (32)	119-120 ⁰ (22)
(-)-allo-Sedamin	81-82 ⁰ (22) 79-80 ⁰ (32)	-31, 2 ⁰ (22) -18, 9 ⁰ (32)	
nat. Sedamin	86-87 ⁰ (4) 88-89 ⁰ (5)	-56, 7 ⁰ (4) ca. -6 ⁰ (5)	205 ⁰ (5)

Stärkere Abweichungen fanden die verschiedenen Autoren beim Smp. des Hydrochlorides des (±)-Sedamins, den Dummer (22) sowie Lukes, Kovar und Blaha (25) mit 177-178⁰, Beyerman (32) hingegen mit 184-185⁰ angeben. Unverständlich bleiben auch die unterschiedlichen Werte für die optische Drehung der Antipoden des allo-Sedamins.

Vergleicht man die Angaben von Dummer (22) und Beyerman (32) mit denen, die Marion (5) für das von ihm aus getrocknetem kanadischem Sedum acre L. isolierte Sedamin macht, so erkennt man, dass die von ihm gewonnene Base (±)-Sedamin, das Hydrochlorid dagegen dasjenige eines noch nicht reinen, linksdrehenden Antipoden von (±)-Sedamin ist. Auch Kolesnikov und Shvartsman (4) hatten nach dem von ihnen angegebenen Smp. und optischen Drehvermögen ein Gemisch von (±)- und (-)-Sedamin in Händen.

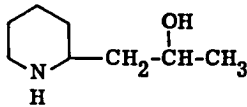
Aus *Lobelia inflata* L. haben Wieland und Ishimasa (33) sowie Wieland, Ishimasa, Koschara, Dane, Renz, Schwarz und Linde (34), ferner Schöpf und Kaufmann (35) ein bei 81⁰ schmelzendes Nebenalkaloid mit

der Summenformel des Sedamins isoliert. Es ist wie (-)-Sedamin linksdrehend und mit ihm diastereoisomer. Durch Mischsmp. seines Chloroaurates konnte es **Dummer (22)** als linksdrehenden Antipoden des allo-Sedamins identifizieren. Sedamin und das Alkaloid aus *Lobelia inflata* L., (-)-8-Phenyl-lobelol, lassen sich in Bezug auf ihr im Heterocyclus gelegenes Asymmetriezentrum durch oxydativen Abbau zu N-Methyl-pipecolinsäure und Benzoesäure konfigurativ der L-Reihe der natürlichen Aminosäuren zuordnen.

2. Sedridin (V)

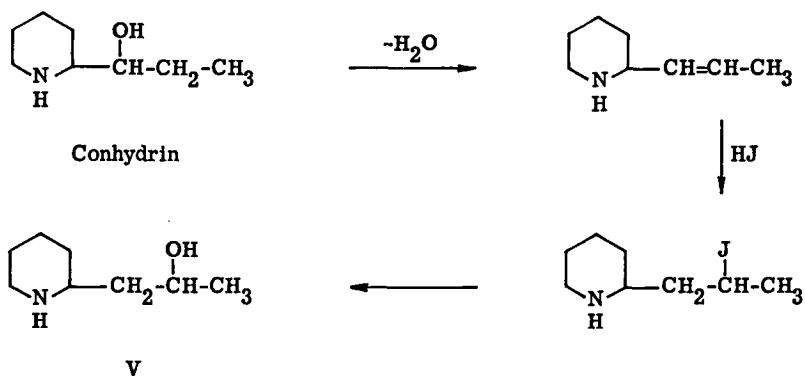
Bei der Isolierung der in *Sedum acre* L. vorkommenden Alkaloide fanden **Unger (36)** sowie **Beyerman und Muller (37)** unabhängig voneinander ein neues, rechtsdrehendes Alkaloid [$(\infty)_D^{20} = +71,1^{\circ}$] der Summenformel $C_8H_{17}ON$ (Smp. 72-73 $^{\circ}$), welches nach einem Vorschlag von **Schöpf und Unger (38)** den Namen Sedridin erhielt.

Die Strukturaufklärung und Darstellung der Racemate des Sedridins sowie deren Aufspaltung in die optischen Antipoden verdanken wir den Arbeiten zweier Autoren. **Walbe (39)** fand, dass von den fünf in der Literatur beschriebenen, optisch aktiven Basen mit der Summenformel des Sedridins lediglich das von **Löffler und Tschunke (40)** beschriebene 1-(Piperidyl-2)-propanol-2 (V)

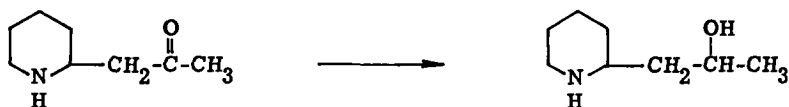


V

weitgehende Uebereinstimmung mit dem Sedridin zeigte. Diese Autoren hatten in Anlehnung an Arbeiten von **Löffler und Friedrich (41)** durch Dehydratation von (+)-Conhydrin, Anlagerung von Jodwasserstoff an die entstandene Doppelbindung und Substitution des Jods durch Hydroxyl 1-(Piperidyl-2)-propanol-2 synthetisiert:



Walbe (39) setzte sich zum Ziel, durch Darstellung der beiden diastereoisomeren Racemate der Verbindung V die Struktur des Sedridins sicherzustellen. Das (+)-Sedridin (Smp. 75°) erhielt er durch fraktionierte Kristallisation des Pikratgemisches der beiden Racemate von V, das sich aus der katalytischen Hydrierung des Isopelletierins ergab:

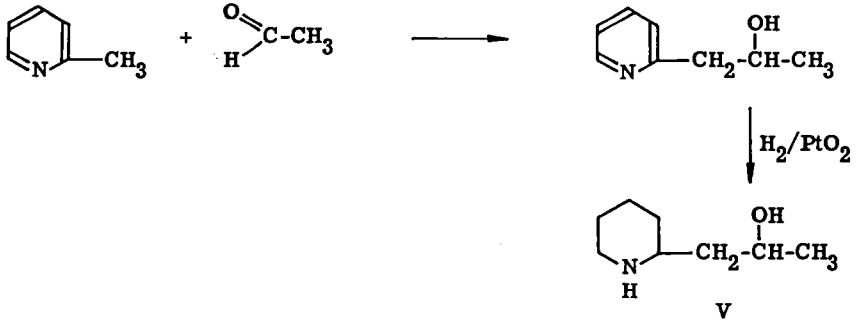


Das (+)-allo-Sedridin (Smp. 71-72°) gewann er durch katalytische Hydrierung von N-Benzyl-isopelletierin-perchlorat:



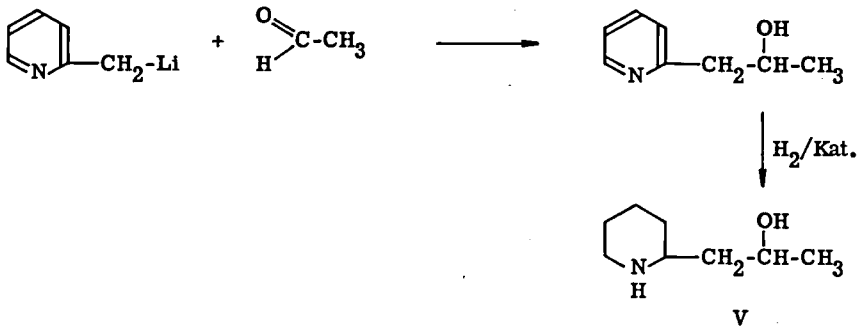
Durch Vergleich der IR-Spektren konnten das natürliche Sedridin und (+)-Sedridin als identisch erkannt werden. In Anbetracht der Struktur des Sedamins zogen Beyerman und Muller (37) für das Sedridin die Strukturformel eines 1-(Piperidyl-2)-propanol-2 in Erwägung. Diese Verbindung synthetisierten sie nach

Meisenheimer und Mahler (42) durch Kondensation von 2-Picolin und Acetaldehyd zum 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 und durch anschliessende katalytische Hydrierung des Pyridinkerns:



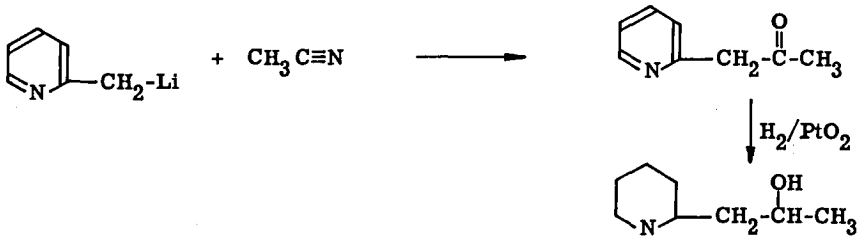
Dabei erhielten sie ein Gemisch der beiden diastereoisomeren Racemate Sedridin und allo-Sedridin. Durch fraktionierte Kristallisation aus Petroläther wurde das bei 75° schmelzende (±)-Sedridin gewonnen, dessen IR-Spektrum sich mit demjenigen des natürlichen Sedridins als identisch erwies. Hingegen zeigte das IR-Spektrum des Gemisches von (±)-Sedridin und (±)-allo-Sedridin deutliche Unterschiede zum IR-Spektrum des natürlichen Sedridins. Dieses letztere ist demnach das (+)-Sedridin.

Im Verlaufe weiterer Untersuchungen der Alkaloide aus *Sedum acre* L. synthetisierten Beyerman, Eenshuistra, Eveleens und Zweistra (31, 32) Sedridin über 2-Picolyllithium, indem sie nach Walter (43) das 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 herstellten und dieses katalytisch hydrierten:



Dabei erhielten sie ein Gemisch, das aus 3 T. (±)-allo-Sedridin und 1 T. (±)-Sedridin bestand. Um dieses Verhältnis zugunsten des (±)-Sedridins zu verbessern, oxydierten sie vorerst das 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 mit Chromsäure zum entsprechenden Keton und reduzierten dieses anschliessend mit Lithiumalanat. Die Aufspaltung der Racemate in die optischen Antipoden erfolgte mittels N-Acetyl-1-leucin, wie es von De Witt und Ingersoll (43) empfohlen worden ist.

Ueber die Darstellung des Sedridins berichten ferner Ladenburg (44) und Hess (45, 46). Sie kondensierten 2-Picolin mit Acetaldehyd zum 1-(Pyridyl-2)-propanol-2. Die anschliessende Hydrierung führten Ladenburg (44) und Hess (45) mit Natrium und Alkohol, Hess (46) auf katalytischem Weg mit Wasserstoff durch. Schliesslich wählten Büchi, Kracher und Schmidt (47) den eleganten Weg über 2-Picolylithium. Sie addierten es an Acetonitril und reduzierten das entstandene 1-(Pyridyl-2)-propanon-2 katalytisch mit Platinoxid zum 1-(Piperidyl-2)-propanol-2 (V):



V

Tabelle 2 Physikalische Daten der Sedridine

	Smp.	$(\alpha)_D^{20}$	Smp. Pikrat
(±)-Sedridin	75 ⁰ (32)		114-115 ⁰ (32)
(-)-Sedridin	83-84 ⁰ (32)	-28,1 ⁰ (32)	
(±)-Sedridin	83-84 ⁰ (32)	+28,6 ⁰ (32)	
	83-84 ⁰ (38)	+29,3 ⁰ (38)	
	84-86 ⁰ (40)	+22,4 ⁰ (40)	
(±)-allo-Sedridin	71-72 ⁰ (32)		141-142 ⁰ (32)
nat. Sedridin	72-73 ⁰ (37)	+17,1 ⁰ (37)	
	83-84 ⁰ (38)	+29,3 ⁰ (38)	

Vergleicht man die Daten der Tabelle 2 für synthetisiertes (+)-Sedridin mit denen des natürlichen Alkaloids von Unger (36) sowie Beyerman und Muller (37), so erkennt man, dass letztere, die wie Marion (5) als Ausgangsmaterial getrocknetes *Sedum acre* L. aus Holland verwendeten, ein Gemisch von (+)- und (±)-Sedridin isolierten. Schöpf und Unger (38) verarbeiteten in Darmstadt gesammeltes *Sedum acre* L. als frische Pflanze unmittelbar nach der Ernte und isolierten dabei nur (+)-Sedridin. Habermehl (48) stellte bei der Aufarbeitung von *Sedum acre* L. aus derselben Probe, teils in frischem Zustand, teils nach dem Trocknen, in Übereinstimmung mit dem oben erwähnten Befund fest, dass in der frischen Pflanze nur (+)-Sedridin vorkommt und dass daneben (±)-Sedridin nur aus der vorher getrockneten Pflanze isoliert werden kann.

Es ist demnach zu erwarten, dass auch kanadisches *Sedum acre* L., welches als Hauptalkaloid Sedamin enthält, bei der Aufarbeitung der frischen Pflanze nur (-)-Sedamin liefert.

Die absolute Konfiguration des im Piperidinkern gelegenen Asymmetriezentrums des (+)-Sedridins kann mit Sicherheit aus Angaben der Literatur abgeleitet werden. Löffler und Tschunke (40) erhielten, wie schon erwähnt, aus (+)-Conhydrin (+)-Sedridin $[\text{Smp. } 84-86^{\circ}, (\infty)_{\text{D}}^{20} = +22,4^{\circ}]$, während Willstätter (49) aus (+)-Conhydrin durch oxydativen Abbau (-)-Pipicolinsäure erhalten hatte, die von King und Warwick (50) konfiguratv mit der L-Asparaginsäure in Bezug gebracht worden ist. Daraus folgt, dass (+)-Sedridin bezüglich seines Asymmetriezentrums im Piperidinring der L-Reihe der Aminosäuren zugeordnet werden kann. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Vorstellung über die Biogenese der Piperidin-Alkaloide aus L-Aminosäuren (Lysin). Das Problem der absoluten Konfiguration des zweiten Asymmetriezentrums in Sedamin und Sedridin harret noch der Lösung.

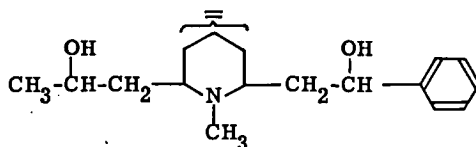
3. Sedinin (VI)

Ausser den bereits bekannten Alkaloiden isolierten Schöpf und Unger (52) aus *Sedum acre* L. Isopelletierin und eine unbekannt Base von der Summenformel $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ und dem Smp. 121° (Smp. Hydrochlorid 172° , $(\infty)_{\text{D}}^{20}$ des Hydrochlorides = $-145,3^{\circ}$), der sie den Namen Sedinin gaben.

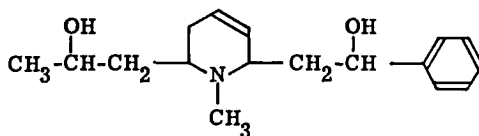
Bei seinen systematischen Untersuchungen der Alkaloide aus *Sedum acre* L. fand Franck (53) vier Haupt- und sechs Nebenalkaloide. Unter den in kristalliner

Form isolierten waren neben Sedamin und Sedridin zwei neue Basen höheren Molekulargewichtes, $C_{17}H_{25}NO_2$, deren eine mit dem Sedinin identisch ist. Das IR-Spektrum des Sedinins enthält keine Carbonylbande und nach dem Gehalt an aktivem Wasserstoff liegen die beiden Sauerstoffatome als Hydroxylgruppen vor. Permanganat-Oxydation ergab Benzoesäure und Essigsäure. Die katalytische Hydrierung führte zu einem Dihydro-sedinin, dem eine im Spektrum des Sedinins vorhandene IR-Bande bei $13,92 \mu$ fehlt, die für cis- oder ringständige $-CH=CH-$ Gruppen typisch ist.

Auf Grund biogenetischer Ueberlegungen nahm Franck (53) an, es handle sich beim Sedinin um ein N-Methyl-dehydropiperidin-Derivat, in welchem die Seitenketten von Sedamin und Sedridin kombiniert sind. Demnach sollte es die Struktur eines 8-Methyl-10-phenyl-dehydro-lobelidiols haben:



Durch Chromsäureoxydation des Dihydro-sedinins erhielt er ein Diketon, welches unter Berücksichtigung der sterischen Isomeriemöglichkeiten mit synthetisch gewonnenem 8-Methyl-10-phenyl-lobelidion identifiziert werden konnte. Durch Protonenresonanzspektren des Sedinins und seines Acetates sowie Ozon- und Hofmann-Abbau des Diketosedinins wurde die Lage der Doppelbindung bestimmt. Danach ist Sedinin ein 8-Methyl-10-phenyl-4,5-dehydro-lobelidiol (VI):



VI

Dihydro-Sedinin unterscheidet sich vom (+)-8-Methyl-10-phenyl-lobelidiol, das Schöpf und Kaufmann (35) aus *Lobelia inflata* L. isolierten, nur in der Konfiguration. Angaben über eine Synthese des Sedinins waren in der Literatur noch nicht zu finden.

4. Sedinon

Für das letzte der vier Hauptalkaloide aus *Sedum acre* L. mit der Summenformel $C_{17}H_{25}NO_2$ und dem Smp. 93° (Smp. Hydrochlorid 175° , $(\infty)_D^{20}$ Hydrochlorid = $-79,4^{\circ}$) schlug Franck (53), der es als erster isolierte, den Namen Sedinon vor. Es unterscheidet sich von den andern *Sedum*-Alkaloiden durch eine intensive Carbonylbande im IR-Spektrum. Demnach dürfte es die Struktur eines Keto-Sedinins haben.

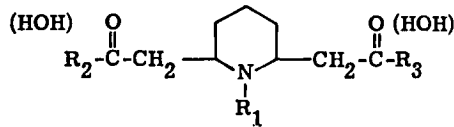
Bei der Beurteilung der Alkaloidausbeute muss berücksichtigt werden, dass diese je nach Herkunft und Entwicklungsstadium der Pflanze sowie nach Bodenbeschaffenheit, Wachstums-, Trocknungs- und Isolierungsbedingungen erheblichen Schwankungen unterliegen kann. So fanden Schöpf und Unger (38, 52) Sedamin in *Sedum acre* L. nur nach der Blütezeit, nicht dagegen in blühenden Pflanzen. Beyerman, Eenshuistra und Eveleens (31) erhielten aus derselben Pflanze am Ende der Blütenzeit kein Sedamin. Die jungen Triebe im Frühling und im Herbst waren alkaloidreicher als die blühende Pflanze. In *Sedum acre* L. aus Kanada, Holland, Deutschland und Norwegen war nach Nordal (54) immer Sedamin als Hauptalkaloid enthalten. Da nach bisherigen Befunden häufig Sedamin oder Sedridin überwiegt, vermutete Nordal (54), dass es zwei physiologische Varietäten gibt, die morphologisch und botanisch nicht unterschieden werden können. Dass die Bodenbeschaffenheit eine Rolle spielen kann, geht aus einer Beobachtung im Göttinger Botanischen Garten hervor, nach der *Sedum acre* L. bei erhöhtem Calciumgehalt des Bodens so stark verkümmert, dass es nicht zur Blüte gelangt (53). Trocknen und längeres Lagern der Frischpflanze führt immer zu Alkaloidverlusten, vor allem verursacht durch deren Flüchtigkeit. Nordal (54) fand bei Pflanzenmaterial, das bei $60-65^{\circ}$ getrocknet worden war, einen um 20 % verringerten Alkaloidgehalt, während andererseits in 15 Jahren altem Material immer noch Alkaloide gefunden werden konnten. Franck (53) erhielt für in Göttingen gesammeltes *Sedum acre* L. eine Alkaloidausbeute von 230 mg pro kg Frischdroge, die sich auf Grund der quantitativen papierchromatographischen Trennung wie folgt auf die vier Hauptalkaloide verteilen:

(-)-Sedamin	0,00062 %
(±)-Sedamin	0,00027 %
(+)-Sedridin	0,00073 %
(-)-Sedinin	0,00064 %
(-)-Sedinon	0,00009 %

III. Biogenese der Alkaloide aus *Sedum acre* L.

Mit Ausnahme des Nicotins handelt es sich bei allen *Sedum*-Alkaloiden, die bisher bekannt sind, um Piperidinbasen mit einer oder zwei Seitenketten in α -Stellung, die mit den Alkaloiden aus *Punica granatum* L. und *Lobelia inflata* L. strukturverwandt und sicherlich nach demselben biogenetischen Prinzip aufgebaut werden.

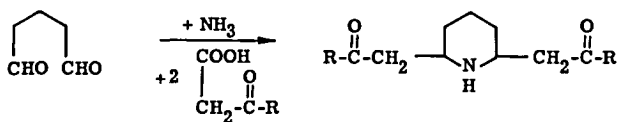
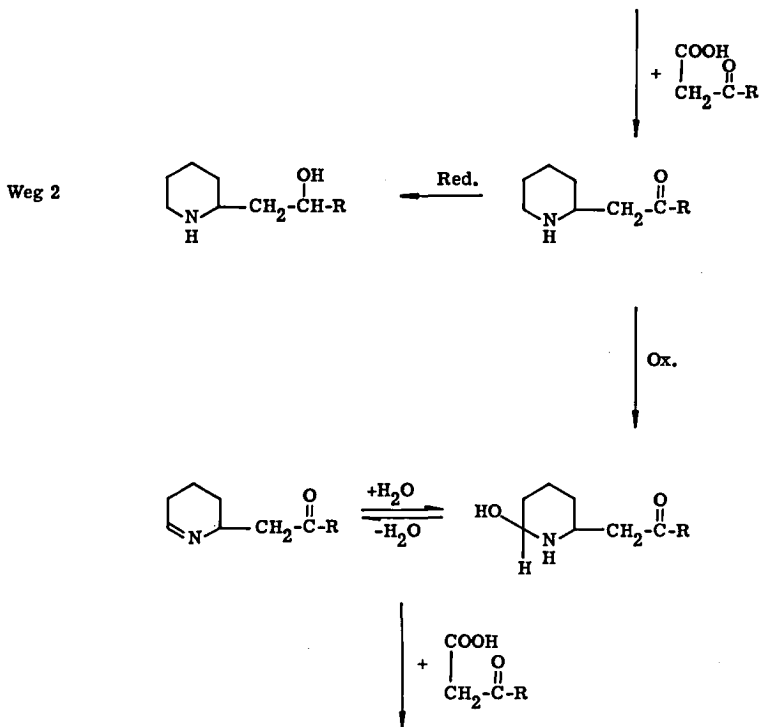
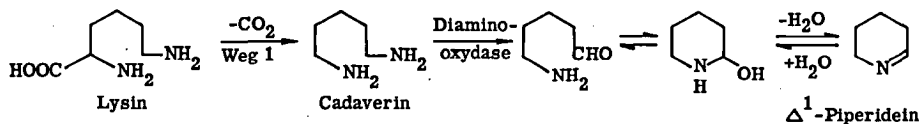
Sedum-, *Punica*- und *Lobelia*-Alkaloide haben als Grundgerüst den Piperidin-kern gemeinsam. Hinsichtlich der Substituenten kann man sie in zwei Gruppen einteilen, die monosubstituierten Basen mit einer Seitenkette am C-2 Atom und die disubstituierten mit einer zweiten Seitenkette am C-6 Atom. Sie unterscheiden sich nur in wenigen Strukturelementen. Alle Alkaloide können durch folgende Formel dargestellt werden:



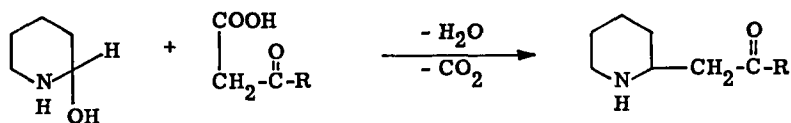
Die grosse Zahl der in *Sedum acre* L., *Punica granatum* L. und *Lobelia inflata* L. gefundenen Alkaloide kommt durch Kombination folgender Variationsmöglichkeiten zustande:

- R_1 : H oder CH_3
- funktionelle Gruppen: -CO- oder -CHOH-
- R_2 und R_3 : CH_3 , C_2H_5 , C_6H_5
- eine Doppelbindung in Stellung 3-4
- eine Seitenkette kann fehlen

Es lag daher nahe, für diese chemisch sehr nahe verwandten Alkaloidgruppen gemeinsame biogenetische Vorstufen anzunehmen. Durch die Arbeiten von Robinson (55) und Schöpf (56) konnte bewiesen werden, dass die teilweise Umwandlung des Lysins über Cadaverin zum δ -Amino-valeraldehyd (Weg 1) und seiner tautomeren Pseudobase 2-Hydroxy-piperidin führt, die ihrerseits zum Δ^1 -Piperidein dehydratisieren kann. Dieser Aldehyd-Ammoniak bzw. das Δ^1 -Piperidein kondensiert mit β -Ketosauren zu monosubstituierten Piperidinbasen, wenn man in wässriger Lösung bei Zimmertemperatur in einem pH-Bereich 4-12 arbeitet.



Dabei ist unter diesen Bedingungen, die Schöpf (56), weil sie den für die Pflanzenzelle typischen pH-Bereich umfassen, auch "zelmögliche Bedingungen" genannt hat, die Abspaltung von CO₂ mit der Kondensation gekoppelt:



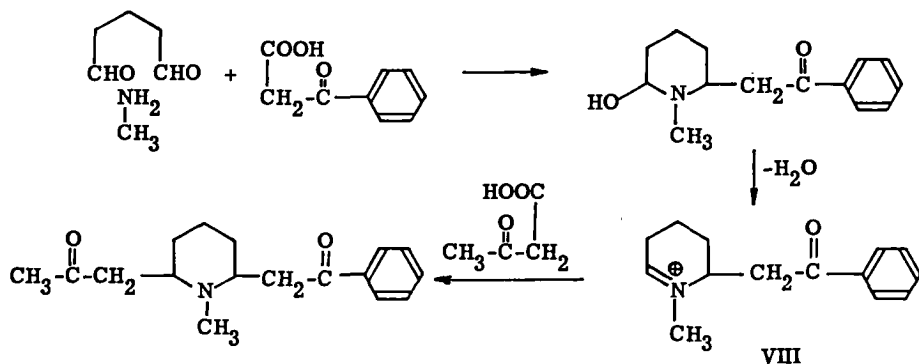
Die CO₂-Abspaltung unterscheidet diese Reaktion einerseits von der typischen Mannich-Kondensation und andererseits von der Umsetzung von Aldehyd-Ammoniak mit β-Ketosäuren in stärker alkalischer Lösung (pH 13). Bei dieser bleibt, wie die zunächst zur Tropinondicarbonsäure führende Robinson'sche Tropinon-Synthese zeigt, die Carboxylgruppe bei der Kondensation erhalten.

Analog dem 2-Hydroxy-piperidin führt der Glutaraldehyd (Weg 2) mit Methylamin und β-Ketosäuren zu disubstituierten Piperidinbasen.

Es besteht auch die Möglichkeit, dass die Pflanze zunächst die monosubstituierten Alkaloide auf dem Weg 1 aufbaut, dann diese durch Oxydation oder Dehydrierung am C-6 Atom aktiviert und sie mit einer weiteren β-Ketosäure umsetzt. Knoke (57) untersuchte diese Möglichkeit der α-C-Aktivierung monosubstituierter Piperidinbasen in der Absicht, die unsymmetrisch disubstituierten Basen aus *Sedum acre* L. und *Lobelia inflata* L. darzustellen. Als Ergebnis musste er feststellen, dass diese Aktivierung einer Piperidinbase durch eine schon vorhandene hydroxylhaltige Seitenkette unterbunden wird, womit dieser Biogeneseweg ausscheidet.

Demgegenüber ist die Möglichkeit der Wege 1 und 2 durch eine Reihe von Versuchen erwiesen: Schöpf, Braun und Komzak (58) konnten, auf den Arbeiten von Robinson (55) aufbauend, mit Δ¹-Piperidein und Acetessigsäure in sehr verdünnter Lösung bei Zimmertemperatur und pH-Werten von 4-5 Isopelletierin darstellen (Weg 1). Auf dem gleichen Weg gelangten auch Anet, Hughes und Ritchie (59), Galinovsky, Wagner und Weiser (27) sowie Knoke (57) zum Isopelletierin. In gleicher Weise reagierte der Aldehyd-ammoniak N-Methyl-2-hydroxy-piperidin bzw. das N-Methyl-Δ¹-piperidein, dessen Bildung man bei der Verseifung des Methylamino-valeraldehydacetals mit Säuren (59) und bei der partiellen Reduktion des N-Methyl-2-piperidons mit Lithiumalanat (60) annehmen muss, mit Acetessigsäure bzw. Acetondicarbonsäure zu N-Methylisopelletierin (59, 60)

und mit Benzoylessigsäure zum Sedaminketon (28). Den Weg 2 zur Darstellung di-substituierter Piperidinbasen beschreibt Schöpf (56), indem er das Lobelanin unter zellmöglichen Bedingungen (2 Tage bei 25⁰ und pH 4) aus Glutaraldehyd, Methylamin und 2 Mol Benzoylessigsäure darstellte. Verwendet man statt der reinen Benzoylessigsäure ein Gemisch von Benzoylessigsäure und Acetessigsäure, so entsteht neben den beiden symmetrischen Basen 8-Diphenyl-lobelidion und 8-Dimethyl-lobelidion das unsymmetrische 8-Methyl-10-phenyl-lobelidion, von dem sich unter anderem das Sedinin ableitet (35, 53). In Widerspruch zu diesem Biosyntheseschema steht der Befund, dass es bei der systematischen Isolierung der in *Sedum acre* L. enthaltenen Alkaloide (53) kein Abkömmling symmetrisch substituierter Lobelidione gefunden wurde, die neben Sedinin und Sedinon auch vorhanden sein sollten. Hierdurch unterscheidet sich dieser Alkaloidkomplex von den Alkaloiden aus *Lobelia inflata* L. (33, 35), bei denen die symmetrisch substituierten Alkaloide überwiegen. Franck (53) konnte das 8-Methyl-10-phenyl-lobelidion unter zellmöglichen Bedingungen in zwei Stufen synthetisieren, worin er einen Hinweis sieht, dass das einfach substituierte Zwischenprodukt VIII stabil genug ist, um sich in der Pflanze in einem andern Zellbereich anreichern zu können, wo die Reaktion mit einem zweiten Molekül β -Ketosäure stattfindet:



Das wäre eine Erklärung dafür, dass in *Sedum acre* L. nur unsymmetrisch substituierte Lobelidion-Abkömmlinge gefunden wurden. Es ist aber wahrscheinlicher, dass diese spontan möglichen Reaktionen enzymatisch gesteuert werden. Jedenfalls lässt sich der β -Hydroxy-glutaraldehyd, wie Franck und Schiebel (61) gezeigt haben, als mögliche Vorstufe des Sedinins unter zellmöglichen Bedingungen

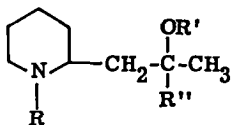
nicht mit Benzoylessigsäure und Methylamin kondensieren. Möglicherweise wird der fertige Piperidinring spezifisch zu einer Hydroxyverbindung oxydiert, wie das für die Bildung von 4-Hydroxy-pipecolinsäure von Schenk, Schütte und Mothes (62) gezeigt wurde. Diese könnte dann unter Wasserabspaltung das ungesättigte Sedinin bilden. In *Lobelia inflata* L. gibt es Hinweise für das Auftreten solcher Hydroxyverbindungen (35). Die Bildung sowohl des δ -Amino-valeraldehydes und seiner intramolekularen Schiffischen Base Δ^1 -Piperidein als auch des Glutaraldehydes aus Lysin sind als Teilschritte des Aminosäure-Abbaus bekannt. Somit kann die Pflanze sämtliche Sedum-, *Punica granatum*- und *Lobelia*alkaloide aus Lysin synthetisieren, denn auch die β -Ketosäuren Acetessigsäure, Propionyllessigsäure und Benzoylessigsäure (aus Phenylalanin durch reduktive Desaminierung und β -Oxydation) sind zelleigene Substanzen. Gleichzeitig eröffnen die beschriebenen Synthesen unter physiologischen Bedingungen eine gute Möglichkeit zur Darstellung der monosubstituierten und der symmetrisch disubstituierten Sedum-, *Punica granatum*- und *Lobelia*-Alkaloide, da sie unter milden Bedingungen und mit zum Teil guten Ausbeuten verlaufen.

Bei den im Laufe unserer Arbeiten durchgeführten Synthesen wurden keine der im Vorstehenden beschriebenen zellmöglichen Reaktionen durchgeführt.

C. SPEZIELLER TEIL

I. Problemstellung

Um zur Aufklärung der Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung der Sedridin-Analoga einen Beitrag zu leisten, war es Aufgabe dieser Arbeit, einige seiner homologen Derivate darzustellen und der pharmakologischen Prüfung zuzuführen. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde das Sedridin (R , R' und $R'' = H$)

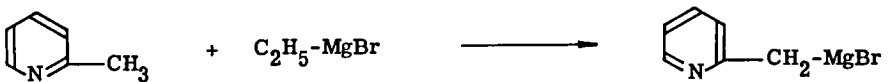
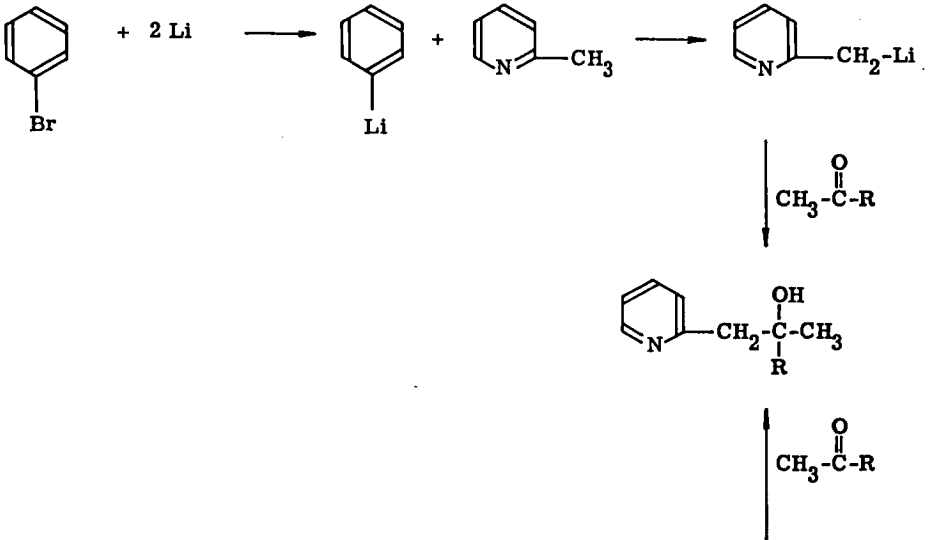


an folgenden Stellen abgewandelt:

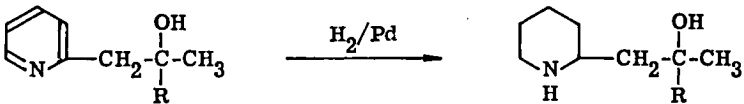
1. Der Piperidinkern wurde einestells belassen und andernteils gegen den Pyridinkern vertauscht.
2. Der Rest R ist im Piperidinkern entweder Wasserstoff oder eine Methylgruppe.
3. Die Reste R' und R'' sind entweder Wasserstoff oder n -Alkylgruppen mit ein bis fünf Kohlenstoffatomen.

II. Besprechung der Synthesen

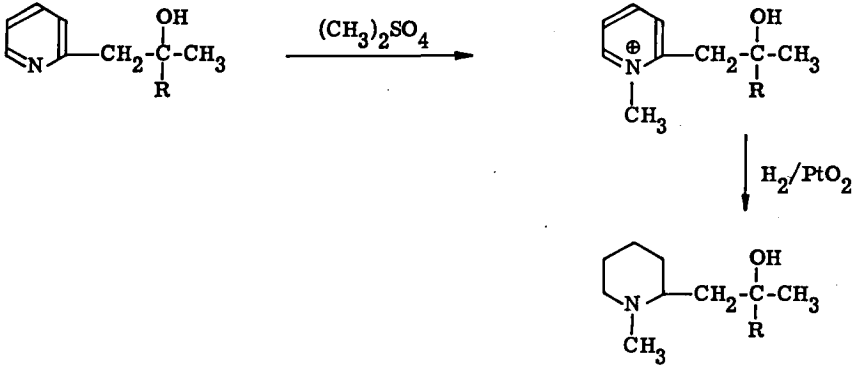
Wir wählten als Grundsubstanzen für unsere Synthesen die Picolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinole mit den Alkylresten Methyl bis Amyl und stellten sie aus Picolyl-2-lithium bzw. Picolyl-2-magnesiumbromid und den entsprechenden Ketonen her:



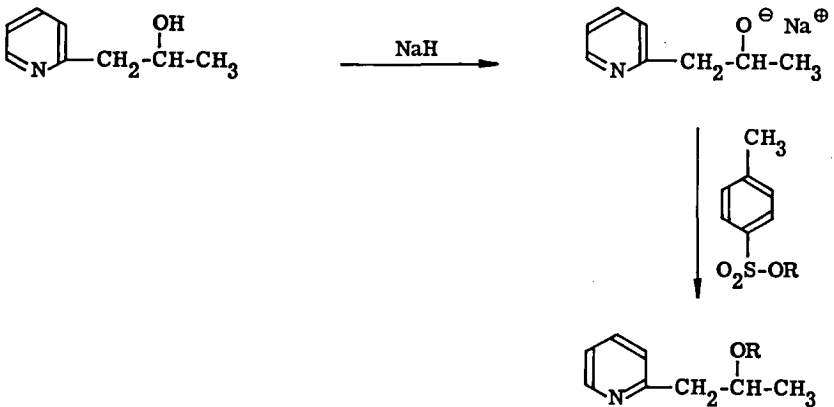
Diese Picolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinole wurden mit Wasserstoff katalytisch zu den Pipecolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinolen reduziert:



Die Picolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinole wurden auch mit Dimethylsulfat am Stickstoff quaternisiert und anschliessend mit Wasserstoff und Platinoxid zu den N-Methyl-pipecolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinolen reduziert:

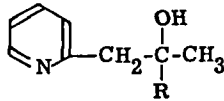


Das 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 wurde ins Natriumsalz überführt und mit p-Toluolsulfosäure-alkylestern mit den Resten Methyl bis Amyl veräthert:



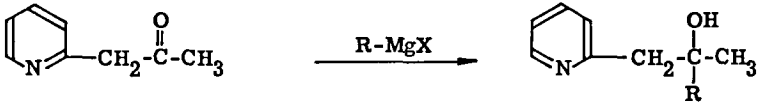
1. Herstellung der Picolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinole

Zur Synthese von tertiären Alkoholen der Struktur



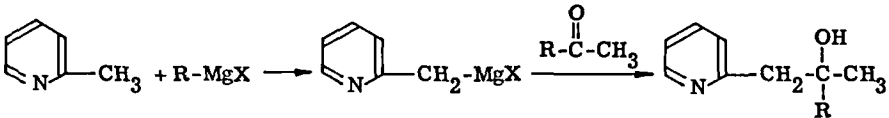
(R = CH₃, C₂H₅, C₂H₇, C₄H₉, C₅H₁₁) sind folgende Methoden von Interesse:

a) Addition von Alkyl-magnesiumhalogeniden an das von Büchi, Kracher und Schmidt (47) hergestellte 1-(Pyridyl-2)-propanon-2 nach Grignard:



Auf diesem Wege konnten wohl analysenreine Produkte dargestellt werden, doch wurde in keinem der durchgeführten Versuche eine Ausbeute von über 10 % erhalten. Da zudem nicht umgesetztes Ausgangsketon nur über das Oxim von den Alkoholen zu trennen war, gaben wir diese Methode auf.

b) Addition von 2-Picolyl-magnesiumbromid an entsprechende Ketone nach Grignard, wie sie von Profft und Schneider (21) durchgeführt wurde:

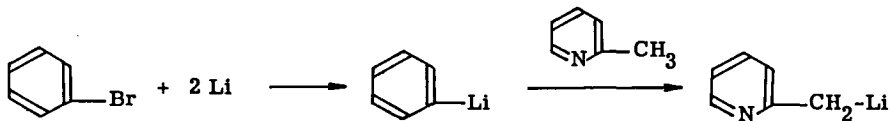


Die Darstellung des Picolyl-2-magnesiumbromids auf dem üblichen Wege der Umsetzung von Picolyl-2-bromid mit Magnesium dürfte nach Mosher und Tessieri (63) kaum durchführbar sein, da zwar das bei der Synthese des Picolyl-2-bromids aus Pyridyl-2-methanol und Bromwasserstoff anfallende Hydrobromid dieser Verbindung beständig, die für die Bildung der Grignard-Verbindung benötigte freie Base jedoch unbeständig ist und einer rasch verlaufenden Verharzung anheimfällt. Hingegen zeigten Versuche von Profft und Schneider (21), dass das Picolyl-2-magnesiumbromid in überraschend glatter Reaktion durch Umsetzung von Picolin-2 mit Alkyl-magnesiumbromid in der Wärme erhalten wird.

Wie das Reaktionsschema zeigt, besteht bei dieser Bildung von Picolyl-2-magnesiumbromid eine gewisse Analogie zu der von Zerewittinoff (64) aufgefundenen Methode der Bestimmung aktiven Wasserstoffes. Ein nicht unerheblicher Unterschied zwischen den beiden Reaktionen besteht insofern, als es sich bei der Bestimmung nach Zerewittinoff (64) um eine spontan und praktisch quantitativ ablaufende Reaktion, bei der Umsetzung von Picolin-2 mit Alkyl-magnesiumbromid jedoch um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, bei der die fortwährende Neueinstellung des Gleichgewichtes und damit Verschiebung desselben nach der gewünschten Seite der Reaktion innerhalb einer praktisch tragbaren Zeit durch die Ausübung eines äusseren Zwanges (Wärme) in einem geeigneten Lösungsmittel bewirkt werden muss. Bei der Bildung des Picolyl-2-magnesiumbromids entsteht in äquivalenter Menge das dem verwendeten Alkyl-magnesiumbromid entsprechende Alkan. Bei zweckmässiger Wahl des Alkylrestes entweicht dieses gasförmig, wodurch die Verschiebung des Gleichgewichtes auf die gewünschte Seite begünstigt wird.

Durch Addition des Picolyl-2-magnesiumbromids an entsprechende Methylalkyl-ketone und anschliessende Hydrolyse wurden die gewünschten Alkohole erhalten. Allerdings war es nicht möglich, die von Profft und Schneider (21) angegebenen Ausbeuten von 64-66 % für R = Methyl und 58 % für R = Aethyl zu erreichen. Im Gegensatz zu den Angaben ihrer Vorschrift lag bei uns das Picolyl-2-magnesiumbromid bei den benötigten Reaktionstemperaturen nicht als Gemisch von relativ dickflüssiger Konsistenz, sondern als steinharter Kuchen vor, der mit dem zugegebenen Keton kaum reagierte. In einer Vielzahl von Versuchen konnten wir schliesslich eine Methode entwickeln, die Ausbeuten zwischen 20 und 30 % lieferte.

c) Da wir die Picolyl-2-methylalkyl-carbinole in grösseren Mengen benötigten, wandten wir unser Interesse einem dritten Weg zu. Ziegler und Colonius (65) führten im Jahre 1930 organische Lithiumverbindungen in die Synthese ein, wobei sie unter anderem auch Brombenzol mit Lithium umsetzten und so das Phenyl-lithium erhielten, welches Ziegler und Zeiser (66) ein Jahr später mit Picolin-2 behandelten, wobei sich das Picolyl-2-lithium bildete:



Im Laufe ihrer weiteren Arbeiten stellten sie fest, dass sich das Picolyl-2-lithium wie Grignard'sche Verbindungen an Carbonylgruppen anlagert, und fanden so einen recht interessanten Weg zur Darstellung α -substituierter Pyridine.

Wir versuchten durch Addition des Picolyl-2-lithiums an entsprechende Ketone unsere tertiären Alkohole herzustellen:



Bei der Durchführung der Synthesen hielten wir uns im wesentlichen an die Vorschriften von Walter (67) zur Herstellung des 1-(Pyridyl-2)-propanol-2, wobei wir die Produkte in guter Ausbeute erhielten.

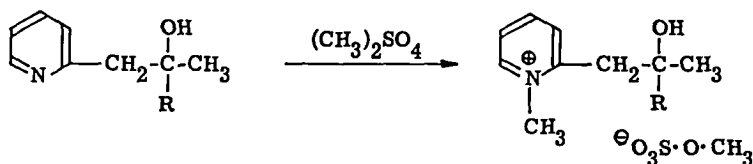
2. Herstellung der Pipecolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinole

Die klassische Methode zur Reduktion der Pyridinkörper ist die von Ladenburg (68, 69, 70) ausgearbeitete Hydrierung mit Natrium in Aethylalkohol. Hexahydride des Pyridins entstehen ferner bei der elektrolytischen Reduktion. Nach Ahrens (71) können Pyridin und seine Homologen elektrolytisch in 95 % Ausbeute zu Piperidinen reduziert werden. Die katalytische Hydrierung mit Wasserstoff führt in der Pyridinreihe ebenfalls glatt zu Piperidinen. Als Katalysatoren sind Platin (95-108) und Nickel (109-112) in mannigfachen Formen verwendet worden. Auf der Suche nach Katalysatoren, die gegenüber der hemmenden Wirkung der freigesetzten Base weniger empfindlich sind, hat man die Untersuchungen auch auf Ruthenium und Rhodium ausgedehnt. Hingegen wurde die Wirksamkeit von Palladium als Katalysator zur Hydrierung des Pyridinkerns nie untersucht, wohl in der Meinung, dass von allen Katalysatoren Palladium einer Vergiftung durch heterocyclische Basen am ehesten anheimfällt. Erst kürzlich hat Walker (72) entdeckt, dass Palladium zur Hydrierung der Acetate vieler Pyridinverbindungen oft sogar erfolgreicher als Platinoxyd verwendet werden kann. Dabei hat es den Vorteil, dass es den Pyridinkern selektiv hydriert, ohne andere funktionelle Gruppen anzugreifen. So ist die Hydrierung vieler substituierter Pyridine überhaupt erst durch die Verwendung von Palladium ermöglicht worden.

Ausgehend von den Erfahrungen, die Büchi, Kracher und Schmidt (47) bei der Reduktion der Picolyl-2-alkyl-ketone gemacht hatte, entschieden wir uns für die katalytische Reduktion der Picolyl-2-methyl-alkyl-carbinole. Dabei musste eine Methode gefunden werden, die bei milden Bedingungen nicht die Gefahr einer zu weit gehenden Dehydratation unserer tertiären Alkohole in sich schloss. Nach dem Studium der Literatur kamen dafür nur die Methoden mit Platinoxid oder Palladium als Katalysatoren in Frage. Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit, Wibaut (73) verwendete zur Reduktion des Pyridinkerns 20 % Platinoxid, Nakabayashi (74) gar deren 60 %, entschieden wir uns, Palladium als Katalysator zu verwenden. In Abwandlung der Vorschriften von Walker (72) - wir verwendeten höheren Druck und tiefere Temperaturen - gelang es uns, die Pipecolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinole in Ausbeuten zwischen 48 und 60 % darzustellen. In beträchtlichen Mengen mussten dabei aber dehydratisierte Nebenprodukte in Kauf genommen werden. Diese liessen sich durch Destillation am Hochvakuum einwandfrei abtrennen.

3. N-Methylierung der Picolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinole

Die N-Methylierung wurde nach den Angaben von Büchi, Kracher und Schmidt (47) mit Dimethylsulfat erfolgreich durchgeführt. Beste Ausbeuten erhielten wir, wenn wir die Basen ohne Lösungsmittel unter Rühren zu einem Ueberschuss von Dimethylsulfat gaben. Die dabei resultierenden Salzpasten wurden direkt der Hydrierung zugeführt.



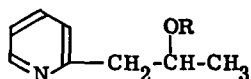
4. Herstellung der N-Methyl-pipecolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinole

Es lag nach den guten Erfahrungen bei der Hydrierung der Picolyl-methyl-alkyl-carbinole auf der Hand, die oben erwähnten quaternären Salzpasten mit Wasserstoff unter Verwendung von Palladium als Katalysator zu hydrieren. Leider war dabei der

Anteil an dehydratisierten Nebenprodukten, erkennbar am Fehlen der OH-Banden im IR-Spektrum, so gross, dass die Ergebnisse nicht befriedigen konnten. Wir sahen uns daher veranlasst, auf die wesentlich teurere Methode unter Verwendung von Platinoxid als Katalysator zurückzukommen, wobei infolge der bekanntlich leichteren Hydrierbarkeit der Pyridiniumsalze eine Menge von 5 % Platinoxid genügte, um im Verlauf von 6 Stunden unter leichtem Erwärmen und geringem Ueberdruck (ca. 0,1 atü) die theoretische Menge Wasserstoff aufnehmen zu lassen.

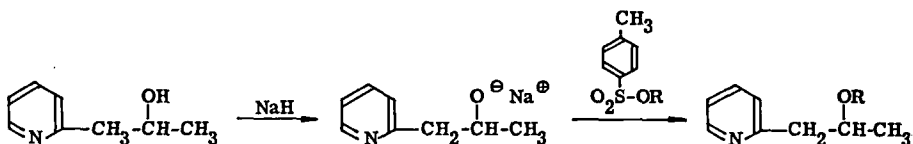
5. Herstellung der β -Alkoxy-2-propyl-pyridine

Zur Synthese der Aether der Struktur

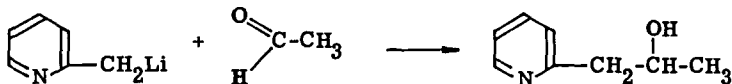


(R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁) wurden zwei verschiedene Wege beschritten:

a) Am naheliegendsten erschien eine Verätherung des 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 nach der Methode von Williamson (75):



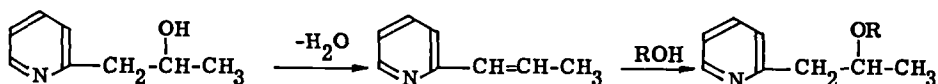
Als Alkylierungsmittel wurden zur Vermeidung einer N-Quaternisierung des Pyridin-kerns die entsprechenden Ester der p-Toluolsulfonsäure verwendet. Die Darstellung des 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 erfolgte durch Addition von Picolyl-2-lithium an Acetaldehyd nach den Vorschriften von Walter (67), wobei wir die angegebenen Ausbeuten etwas verbessern konnten:



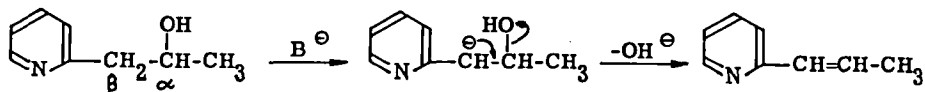
Das Natriumsalz wurde durch Umsetzen des 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 mit Natriumhydrid in einem inerten Lösungsmittel hergestellt und mit den entsprechenden p-Toluolsulfosäure-alkylestern veräthert. Das Reaktionsgemisch enthielt leider immer beträchtliche Mengen an 2-Propenyl-pyridin, sodass die resultierenden Ausbeuten nicht befriedigen konnten. Zudem war eine Trennung des 2-Propenyl-pyridin von den gewünschten Aethern nur durch Säulenchromatographie zu erreichen. Schliesslich gelang es, durch Aenderung der Reaktionsbedingungen den Anteil an 2-Propenylpyridin im Reaktionsgemisch so herabzusetzen, dass die Aether in guten Ausbeuten erhalten wurden.

Vorerst aber wurde ein anderer Reaktionsweg eingeschlagen:

b) Das Auftreten des 2-Propenyl-pyridin als Nebenprodukt bei der Verätherung liess die Idee aufkommen, das 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 zuerst vollständig zu dehydrieren und dann durch Addition von Alkoholen an die entstandene Doppelbindung die gewünschten Aether darzustellen:



Ueber die Dehydratation des 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 berichtet Johnson (76) in einer Arbeit über die Pyridoniumsalze von Löffler (77). Indem er es mit Phosphortribromid behandelte, erhielt er 2-Propenyl-pyridin in einer Ausbeute von 43 %. Da unsere Versuche in dieser Richtung Ausbeuten von höchstens 25 % lieferten und daher nicht zu befriedigen vermochten, suchten wir eine andere Methode. Beim Studium der Theorie des Mechanismus der bimolekularen β -Eliminierungen, zu denen die Wasserabspaltung zweifellos gehört, sahen wir, dass die Dehydratation des 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 ein typisches Beispiel für den von Ingold (78) postulierten Carbanion-Mechanismus ist, weil der β -Pyridylrest zu einer starken Stabilisierung des β -Carbanion führt. Den Verlauf der Dehydratation haben wir uns demnach so vorzustellen, dass zunächst eine Base dem β -Kohlenstoffatom ein Proton entzieht, wobei ein Carbanion als Zwischenprodukt entsteht. Anschliessend verlässt ein Hydroxylion das α -Kohlenstoffatom:



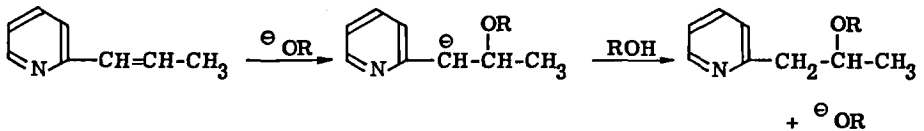
Wir führten Versuche in dieser Richtung durch und sahen die Richtigkeit unserer Vermutung durch die Ergebnisse bestätigt. Behandelten wir das 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 in absol. Xylol mit Natriumäthylat, so erhielten wir das 2-Propenylpyridin in Ausbeuten um 75 %.

Wir sehen in dieser glatt verlaufenden Reaktion eine Bestätigung des Carbanion-Mechanismus, der lange im Bereich der Spekulation geblieben und erst kürzlich von Hine, Wiesboeck und Ramsay (79) überzeugend nachgewiesen worden ist.

Es bleibt, auf den entscheidenden Einfluss des Lösungsmittels hinzuweisen. Versuche, die Dehydratation in einer äthanolischen Natriumäthylatlösung durchzuführen, schlugen aus dem Grunde fehl, weil polare Lösungsmittel einen Mechanismus begünstigen, der dem E1-Typ von Ingold (78) entspricht. Hingegen verringerte die schwächere Solvatation des Xylols die Neigung der Hydroxylgruppe, als Anion auszutreten, während die Äthylation durch schwächere Solvatation reaktionsfreudiger wurde.

Zur Bekräftigung unserer Annahme wurde schliesslich die Dehydratation des 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 mit einigen Reagenzien durchgeführt, die als Mechanismus den E1-Typ voraussetzen. So wurden neben dem Phosphortribromid Acetylchlorid, Acetanhydrid, Thionylchlorid, Schwefelsäure und p-Toluolsulfonsäure als Dehydratationsmittel verwendet. Keiner der Versuche war von Erfolg.

Nachdem das 2-Propenylpyridin hergestellt war, beschäftigten wir uns mit der Aufgabe, durch Addition entsprechender Alkohole an die exocyclische Doppelbindung die gewünschten Aether zu erhalten. In Analogie zu Arbeiten, die mit 2-Vinylpyridin erfolgreich durchgeführt wurden, hofften wir, die Addition unter dem katalytischen Einfluss einer Base nach folgendem Mechanismus durchführen zu können:



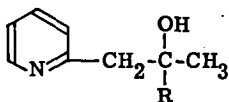
Die Versuche wurden in äthanolischer Lösung unter Zugabe von katalytischen oder äquivalenten Mengen Natrium zuerst bei Normaldruck durchgeführt. Als sich unsere Bemühungen in dieser Richtung als erfolglos erwiesen, versuchten wir, die Druckabhängigkeit des Gleichgewichtes auszunutzen und arbeiteten im Autoklav. Bei Reaktionstemperaturen von 150-180° und dem diesen Temperaturen entsprechenden

Dampfdruck des Aethanols von 10 - 20 atü, gelang es uns, das 2-Propenyl-pyridin in Ausbeuten um 50 % zu dem gewünschten β -Aethoxy-2-propyl-pyridin umzusetzen. Höhere Temperaturen durften infolge eintretender Verharzung nicht gewählt werden. Da uns die direkte Verätherung des 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 in einer Stufe wesentlich bessere Ausbeuten lieferte, stellten wir die β -Alkoxy-2-propyl-pyridine schliesslich auf diesem Weg her.

III. Experimentelles

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Mikroschmelzpunktapparat bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden in dankenswerter Weise im mikroanalytischen Laboratorium der Dr. A. Wander A. G., Bern, unter Leitung von Herrn Dr. H. Lehner durchgeführt.

1. Herstellung der Picolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinole



Alle fünf Homologen dieser Reihe wurden nach zwei verschiedenen Methoden dargestellt:

a) Ueber Picolyl-2-magnesiumbromid:

Zu 12 g (0,5 Grammatom) Magnesiumspänen in 350 ml absol. Dibutyläther in einem Dreihalskolben von 1,5 l Inhalt, ausgestattet mit KPG-Rührer, Thermometer, Rückflusskühler und Tropftrichter, wurden während 30 Minuten unter Rühren 50 g (0,46 Mol) frisch destilliertes Aethylbromid in 50 ml absol. Dibutyläther getropft, wobei sich unter starker Erwärmung des Reaktionsgemisches die farblose Lösung des Aethyl-magnesiumbromids bildete. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde während 30 Minuten weitergerührt. Nach Zugabe von 50 g (0,53 Mol) absol. Picolin-2, destilliert über Natrium, wurde unter Rühren während 90 Minuten auf 120 - 130° erhitzt. Dabei verfärbte sich das Reaktionsgemisch unter lebhafter Entwicklung von Aethan über gelb nach dunkelrot und verdickte sich unter Bildung eines rotbraunen Niederschlags, der beim Abkühlen zu einem steinharten Kuchen erstarrte. Anschliessend wurden während 60 Minuten bei 0 - 10° 0,4 Mol des entsprechenden Methyl-alkyl-ketons zugetropft, wobei sich die ätherische Lösung von rot nach gelb verfärbte. Diese wurde abdekantiert, der rotbraune Kuchen, bestehend aus nicht umgesetztem Picolyl-2-magnesiumbromid, aus dem Kolben gebrochen, im Mörser pulverisiert und zusammen mit der ätherischen Lösung während 6 Stunden bei 50 - 60° gerührt.

Das abgekühlte Reaktionsgemisch, das immer noch beträchtliche Mengen von unverändertem Picolyl-2-magnesiumbromid enthielt, wurde zu einer Lösung von 80 g Ammoniumchlorid in 200 ml Wasser und 400 g Eis gegossen und auf diese Weise hydrolysiert. Durch die so erzielte Pufferung auf pH 9 konnte ein Ausfallen von Magnesiumhydroxyd verhindert werden. Nach Abtrennung der ätherischen Schicht wurde die wässrige mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt, Dibutyläther und Chloroform am Rotationsverdampfer entfernt, die vereinigten Rückstände in 500 ml 2n-Salzsäure gelöst und mit je 200 ml Aether dreimal ausgeschüttelt. Auf diese Weise wurden alle nichtbasischen Anteile des Rohproduktes entfernt. Die salzsaure Lösung wurde mit 250 ml 5n-Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt. Ein Trocknen der Lösung erübrigte sich, da alles Wasser beim Abdampfen des Chloroforms am Rotationsverdampfer azeotrop entfernt wurde. Als Rückstand blieb ein braunes Oel, das durch zweimaliges sorgfältiges Fraktionieren am Hochvakuum gereinigt wurde. Dabei erhielten wir Picolyl-2-methyl-alkyl-carbinole als farblose, optisch inaktive Oele, die unter dem Einfluss von Licht und Sauerstoff nach kurzer Zeit eine gelbe Farbe annahmen.

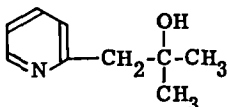
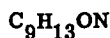
b) Ueber Picolyl-2-lithium:

Zu 500 ml absol. Aether in einem Fünfhalskolben von 3 l Inhalt, ausgestattet mit Vibromischer, Rückflusskühler, Thermometer und Tropftrichter, wurden unter Spülung mit trockenem Stickstoff 6,9 g (1 Grammatom) Lithium in kleinen Stücken gegeben. Das käufliche Lithium in Drahtform wurde mit einer Schere direkt über einem Hals des Kolbens, umspült von Stickstoff, in kurze Stückchen geschnitten. Anschliessend wurden 79 g (0,5 Mol) Brombenzol in 100 ml absol. Aether während einer Stunde zugetropft, wobei das Reaktionsgemisch unter leichtem Kochen eine braune Farbe annahm und sich Lithiumbromid fein kristallin ausschied. Bis alles Lithium reagiert hatte, wurde während ca. zwei Stunden weiter gerührt. Dann wurden 46 g (0,5 Mol) absol. Picolin-2 zugetropft, wobei sich die dunkelrote Lösung des Picolyl-2-lithiums bildete. Nach weiterem einstündigem Rühren wurde sie in einem Eis-Kochsalzgemisch abgekühlt. Bei Temperaturen zwischen -10 und 0° wurden darauf 0,5 Mol des entsprechenden Methyl-alkyl-ketons in 100 ml absol. Aether während einer Stunde zugetropft. Dabei trat eine Farbänderung der Lösung von dunkelrot nach gelb ein. Zur Vervollständigung des Umsatzes rührten wir eine Stunde weiter und hydrolysierten anschliessend das Reaktionsgemisch, indem wir

unter Kühlen zuerst 200 ml Wasser und darauf 100 ml konz. Salzsäure zutropfen. Die saure, wässrige Lösung wurde von der ätherischen abgetrennt, zur Entfernung letzter nichtbasischer Anteile mit je 200 ml Aether dreimal ausgeschüttelt und unter Rühren in eine Lösung von 400 g Sodadecahydrat in 200 ml Wasser gegossen. In der nunmehr basischen Lösung schied sich das Reaktionsprodukt als Oel ab und wurde in 300 ml Chloroform aufgenommen. Das ausgefallene Lithiumchlorid wurde abgenutscht und mit Chloroform gewaschen, die basische, wässrige Lösung mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach Entfernung des Chloroforms am Rotationsverdampfer blieb als Rückstand ein braunes Oel, welches unter Stickstoffspülung am Hochvakuum sorgfältig fraktioniert wurde. Nach einem Vorlauf von etwas Picolin-2 wurden die Picolyl-2-methyl-alkyl-carbinole erhalten. Nach einer weiteren Destillation am Hochvakuum lagen sie als farblose, optisch inaktive Oele vor, nahmen aber, wie schon erwähnt, bald eine gelbe Farbe an.

Darstellung der einzelnen Homologen

a) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-propanol-2



Mol.-Gew. 151,2

Ansätze: a) Ueber Picolyl-2-magnesiumbromid

350 ml absol. Dibutyläther
12 g (0,5 Grammatom) Magnesiumspäne
50 g (0,46 Mol) Aethylbromid
50 g (0,53 Mol) Picolin-2
23 g (0,4 Mol) absol. Aceton
80 g Ammoniumchlorid

b) Ueber Picolyl-2-lithium

500 ml absol. Aether
6,9 g (1 Grammatom) Lithium
79 g (0,5 Mol) Brombenzol
46 g (0,5 Mol) absol. Picolin-2
29 g (0,5 Mol) absol. Aceton
100 ml konz. Salzsäure
400 g Sodadecahydrat

Sdp.: 61-62⁰/0,2 mm [Lit. (21) 64-66⁰/0,3 mm]

Ausbeute: Methode a)

13 g = 17,5 % der Theorie [Lit. (21) 53 %]

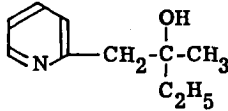
Methode b)

47 g = 62,7 % der Theorie

Analyse: ber. C 71,49 H 8,67 N 9,26 %
gef. C 71,52 H 8,72 N 9,30 %

b) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-butanol-2

C₁₀H₁₅ON



Mol.-Gew. 165,2

Ansätze: a) Ueber Picolyl-2-magnesiumbromid

350 ml absol. Dibutyläther
12 g (0,5 Grammatom) Magnesiumspäne
50 g (0,46 Mol) Aethylbromid
50 g (0,53 Mol) absol. Picolin-2
29 g (0,4 Mol) Butanon-2
80 g Ammoniumchlorid

b) Ueber Picolyl-2-lithium

500 ml absol. Aether
6,9 g (1 Grammatom) Lithium
79 g (0,5 Mol) Brombenzol
46 g (0,5 Mol) absol. Picolin-2
36 g (0,5 Mol) Butanon-2
100 ml konz. Salzsäure
400 g Sodadecahydrat

Sdp.: 74-75⁰/0,2 mm [Lit. (21) 73-75⁰/0,3 mm]

Ausbeute: Methode a)

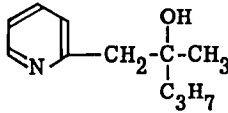
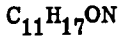
18 g = 22 % der Theorie [Lit. (21) 58 %]

Methode b)

54 g = 65,8 % der Theorie

Analyse: ber. C 72,69 H 9,15 N 8,48 %
gef. C 72,89 H 9,18 N 8,38 %

c) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-pentanol-2



Mol.-Gew. 179,3

Ansätze: a) Ueber Picolyl-2-magnesiumbromid

350 ml absol. Dibutyläther
12 g (0,5 Grammatom) Magnesiumspäne
50 g (0,46 Mol) Aethylbromid
50 g (0,53 Mol) absol. Picolin-2
34,5 g (0,4 Mol) Pentanon-2
80 g Ammoniumchlorid

b) Ueber Picolyl-2-lithium

500 ml absol. Aether
6,9 g (1 Grammatom) Lithium
79 g (0,5 Mol) Brombenzol
46 g (0,5 Mol) absol. Picolin-2
43 g (0,5 Mol) Pentanon-2
100 ml konz. Salzsäure
400 g Sodadecahydrat

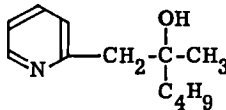
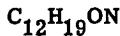
Sdp.: 82-83°/0,2 mm

Ausbeute: Methode a)
22 g = 24,5 % der Theorie

Methode b)
57,5 g = 63,9 % der Theorie

Analyse: ber.	C 73,70	H 9,56	N 7,81 %
gef.	C 73,98	H 9,49	N 7,64 %

d) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-hexanol-2



Mol.-Gew. 193,3

Ansätze: a) Ueber Picolyl-2-magnesiumbromid

350 ml absol. Dibutyläther
12 g (0,5 Grammatom) Magnesiumspäne
50 g (0,46 Mol) Aethylbromid
50 g (0,53 Mol) absol. Picolin-2
40 g (0,4 Mol) Hexanon-2
80 g Ammoniumchlorid

b) Ueber Picolyl-2-lithium

500 ml absol. Aether
6,9 g (1 Grammatom) Lithium
79 g (0,5 Mol) Brombenzol
46 g (0,5 Mol) absol. Picolin-2
50 g (0,5 Mol) Hexanon-2
100 ml konz. Salzsäure
400 g Sodadecahydrat

Sdp.: 90-91⁰/0,15 mm

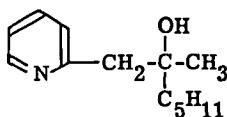
Ausbeute: Methode a)
30 g = 31 % der Theorie

Methode b)
60 g = 62,8 % der Theorie

Analyse: ber.	C 74,57	H 9,91	N 7,25 %
gef.	C 74,78	H 9,99	N 7,35 %

e) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-heptanol-2

$C_{13}H_{21}ON$



Mol.-Gew. 207,3

Ansätze: a) Ueber Picolyl-2-magnesiumbromid

350 ml absol. Dibutyläther
12 g (0,5 Grammatom) Magnesiumspäne
50 g (0,46 Mol) Aethylbromid
50 g (0,53 Mol) absol. Picolin-2
45,7 g (0,4 Mol) Heptanon-2
80 g Ammoniumchlorid

b) Ueber Picolyl-2-lithium

500 ml absol. Aether
6,9 g (1 Grammatom) Lithium
79 g (0,5 Mol) Brombenzol
46 g (0,5 Mol) absol. Picolin-2
57 g (0,5 Mol) Heptanon-2
100 ml konz. Salzsäure
400 g Sodadecahydrat

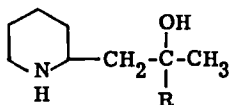
Sdp.: 105-106⁰/0,2 mm

Ausbeute: Methode a)
29 g = 28 % der Theorie

Methode b)
68 g = 65,3 % der Theorie

Analyse: ber.	C 75,31	H 10,21	N 6,76 %
gef.	C 75,57	H 10,08	N 6,78 %

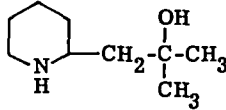
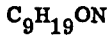
2. Herstellung der Pipecolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinole



Nach eingehenden Vorversuchen wurde wie folgt vorgegangen: 20 g (0,097-0,132 Mol) des entsprechenden Picolyl-2-methyl-alkyl-carbinols wurden in 100 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 5 g 10-proz. Palladiumkohle im Rotationsautoklav bei einer Temperatur von 60-70^o und einem Wasserstoffdruck von 40 atü während 6-8 Stunden hydriert. Durch Filtration über Cellit wurde das Reaktionsgemisch vom Katalysator abgetrennt und darauf mit 200 ml Wasser versetzt, unter Kühlung mit 5n-Natronlauge stark alkalisiert und mit je 200 ml Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit 100 ml Wasser gewaschen, das Chloroform am Rotationsverdampfer entfernt und der als gelbes Öl anfallende Rückstand am Hochvakuum sorgfältig fraktioniert. Nach einem beträchtlichen Vorlauf, dessen IR-Spektrum sich durch das Fehlen der Hydroxylbanden auszeichnete, und der so als Dehydratationsprodukt der eingesetzten Alkohole identifiziert werden konnte, erhielten wir die gewünschten Carbinole in Siedeintervallen von ca. 2^o, die ersten drei Homologen der Reihe in kristalliner Form. Diese wurden aus Ligroin umkristallisiert, während die restlichen Vertreter der Reihe nach nochmaliger Fraktionierung am Hochvakuum in Form farbloser, optisch inaktiver Öle anfielen.

Darstellung der einzelnen Homologen

a) 1-(Piperidyl-2)-2-methyl-propanol-2



Mol.-Gew. 157,3

Ansatz: 20 g (0,132 Mol) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-propanol-2
5 g Palladiumkohle (10 %)
100 ml Eisessig

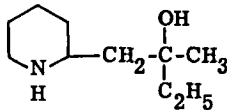
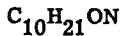
Sdp.: 74-75°/0,1 mm

Smp.: 61-62°

Ausbeute: 10 g = 48 % der Theorie

Analyse: ber.	C 68,74	H 12,18	N 8,91 %
gef.	C 68,75	H 12,02	N 8,93 %

b) 1-(Piperidyl-2)-2-methyl-butanol-2



Mol.-Gew. 171,3

Ansatz: 20 g (0,121 Mol) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-butanol-2
5 g Palladiumkohle (10 %)
100 ml Eisessig

Sdp.: 81-83°/0,2 mm

Smp.: 36-37°

Ausbeute: 11 g = 53 % der Theorie

Analyse: ber.	C 70,12	H 12,36	N 8,18 %
gef.	C 70,26	H 12,30	N 8,10 %

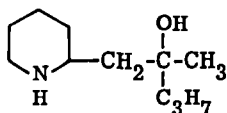
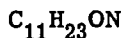
Pikrat: $C_{16}H_{24}O_8N_4$

Mol.-Gew. 400,4

Smp.: 128-129°

Analyse: ber.	C 47,99	H 6,04	N 13,99 %
gef.	C 47,95	H 6,09	N 14,25 %

c) 1-(Piperidyl-2)-2-methyl-pentanol-2



Mol.-Gew. 185,3

Ansatz: 20 g (0,112 Mol) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-pentanol-2
5 g Palladiumkohle (10 %)
100 ml Eisessig

Sdp.: 94-96⁰/0,2 mm

Smp.: 45-46⁰

Ausbeute: 12 g = 57,5 % der Theorie

Analyse: ber.	C 71,30	H 12,51	N 7,56 %
gef.	C 71,39	H 12,35	N 7,51 %

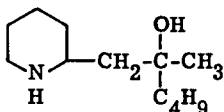
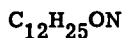
Pikrat: $C_{17}H_{26}O_8N_4$

Mol.-Gew. 414,4

Smp.: 140-141⁰

Analyse: ber.	C 49,27	H 6,32	N 13,52 %
gef.	C 49,39	H 6,27	N 13,52 %

d) 1-(Piperidyl-2)-2-methyl-hexanol-2



Mol.-Gew. 199,3

Ansatz: 20 g (0,1035 Mol) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-hexanol-2
5 g Palladiumkohle (10 %)
100 ml Eisessig

Sdp.: 106-108⁰/0,5 mm

Ausbeute: 13 g = 63 % der Theorie

Analyse: ber.	C 72,30	H 12,64	N 7,03 %
gef.	C 72,54	H 12,59	N 6,93 %

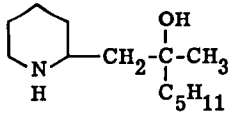
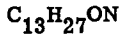
Pikrat: $C_{18}H_{28}O_8N_4$

Mol.-Gew. 428,4

Smp.: 130-131⁰

Analyse: ber.	C 50,46	H 6,59	N 13,08 %
gef.	C 50,33	H 6,47	N 13,01 %

e) 1-(Piperidyl-2)-2-methyl-heptanol-2



Mol.-Gew. 213,4

Ansatz: 20 g (0,0965 Mol) 1-(Piperidyl-2)-2-methyl-heptanol-2
 5 g Palladiumkohle (10 %)
 100 ml Eisessig

Sdp.: 108-110°/0,15 mm

Ausbeute: 11 g = 53,5 % der Theorie

Analyse: ber.	C 73,18	H 12,76	N 6,57 %
gef.	C 73,16	H 12,56	N 6,91 %

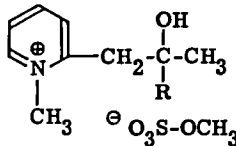
Pikrat: $C_{19}H_{30}O_8N_4$

Mol.-Gew. 442,5

Smp.: 161-163°

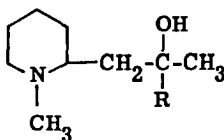
Analyse: ber.	C 51,57	H 6,83	N 12,66 %
gef.	C 51,70	H 6,82	N 12,73 %

3. N-Methylierung der Picolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinole



20 g (0,097-0,132 Mol) des jeweiligen Picolyl-2-methyl-alkyl-carbinols wurden unter Rühren während 30 Minuten zu 40 g (0,32 Mol) frisch destilliertem Dimethylsulfat getropft. Unter Erwärmung des Reaktionsgemisches bildete sich das quaternäre Salz, wobei überschüssiges Dimethylsulfat als Lösungsmittel wirkte. Zu dessen Entfernung wurde die Lösung in 100 ml Wasser aufgenommen und mit je 150 ml Aether dreimal ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung des quaternären Salzes wurde am Rotationsverdampfer zu einem hochviskosen Sirup eingengt und ohne weitere Reinigung der Hydrierung zugeführt.

4. Herstellung der N-Methyl-pipecolyl-(2)-methyl-alkyl-carbinole

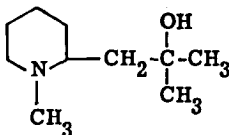
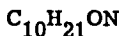


Nach eingehenden Vorversuchen wurden schliesslich die folgenden Reaktionsbedingungen als geeignet gefunden:

In einen Hydrierkolben von 250 ml Inhalt wurden die oben erhaltenen Pyridiniumsalze in 100 ml Eisessig gelöst, 0,5 g Platinoxid (Adams und Shriner) und 0,2 g Eisen-(II)-chlorid gegeben. Diese Mischung wurde unter leichtem Erwärmen (ca. 40°) in Wasserstoffatmosphäre bei geringem Ueberdruck (ca. 0,1 atü) während 8 Stunden geschüttelt, wobei die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen wurde. Durch Cellit wurde darauf vom Katalysator abfiltriert, nach Zugabe von 200 ml Wasser unter Kühlung mit 5n-Natronlauge stark alkalisiert und dreimal mit je 200 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit 100 ml Wasser gewaschen, das Chloroform am Rotationsverdampfer entfernt und der gelbe, ölige Rückstand am Hochvakuum sorgfältig fraktioniert. Nach einem beträchtlichen Vorlauf, dessen IR-Spektrum keine Hydroxylbanden aufwies, und so als Produkt einer Dehydratation des eingesetzten Carbinols identifiziert wurde, erhielten wir die gewünschten Alkohole in Siedeintervallen von ca. 3°. Eine weitere Fraktionierung am Hochvakuum lieferte sie in Form farbloser, optisch inaktiver Öele.

Darstellung der einzelnen Homologen

a) 1-(N-Methyl-piperidyl-2)-2-methyl-propanol-2



Mol.-Gew. 171,3

Ansatz: 20 g (0,132 Mol) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-propanol-2
 40 g (0,32 Mol) Dimethylsulfat
 0,5 g Platinoxid (Adams und Shriner)
 0,2 g Eisen-(II)-chlorid
 100 ml Eisessig

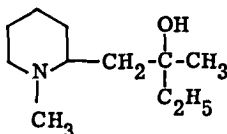
Sdp.: 74-76°/0,1 mm

Ausbeute: 10 g = 44,5 % der Theorie

Analyse: ber.	C 70,12	H 12,36	N 8,18 %
gef.	C 70,38	H 12,32	N 8,31 %

b) 1-(N-Methyl-piperidyl-2)-2-methyl-butanol-2

$C_{11}H_{23}ON$



Mol.-Gew. 185,3

Ansatz: 20 g /,121 Mol) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-butanol-2
 40 g (0,32 Mol) Dimethylsulfat
 0,5 g Platinoxid (Adams und Shriner)
 0,2 g Eisen-(II)-chlorid
 100 ml Eisessig

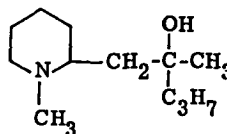
Sdp.: 84-85°/0,1 mm

Ausbeute: 12 g = 54 % der Theorie

Analyse: ber.	C 71,30	H 12,51	N 7,56 %
gef.	C 71,50	H 12,57	N 7,33 %

c) 1-(N-Methyl-piperidyl-2)-2-methyl-pentanol-2

$C_{12}H_{25}ON$



Mol.-Gew. 199,3

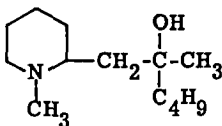
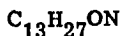
Ansatz: 20 g (0,112 Mol) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-pentanol-2
 40 g (0,32 Mol) Dimethylsulfat
 0,5 g Platinoxid (Adams und Shriner)
 0,2 g Eisen-(II)-chlorid
 100 ml Eisessig

Sdp.: 86-87°/0,2 mm

Ausbeute: 9 g = 40,5 % der Theorie

Analyse: ber.	C 72,30	H 12,64	N 7,03 %
gef.	C 72,17	H 12,42	N 7,14 %

d) 1-(N-Methyl-piperidyl-2)-2-methyl-hexanol-2



Mol.-Gew. 213,4

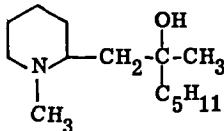
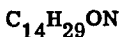
Ansatz: 20 g (0,1035 Mol) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-hexanol-2
 40 g (0,32 Mol) Dimethylsulfat
 0,5 g Platinoxid (Adams und Shriner)
 0,2 g Eisen-(II)-chlorid
 100 ml Eisessig

Sdp.: 94-95⁰/0,15 mm

Ausbeute: 11 g = 45,5 % der Theorie

Analyse: ber.	C 73,18	H 12,76	N 6,57 %
gef.	C 73,28	H 12,56	N 6,35 %

e) 1-(N-Methyl-piperidyl-2)-2-methyl-heptanol-2



Mol.-Gew. 227,4

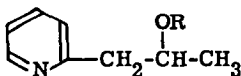
Ansatz: 20 g (0,0965 Mol) 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-heptanol-2
 40 g /,32 Mol) Dimethylsulfat
 0,5 g Platinoxid (Adams und Shriner)
 0,2 g Eisen-(II)-chlorid
 100 ml Eisessig

Sdp.: 104-105⁰/0,1 mm

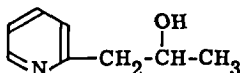
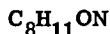
Ausbeute: 12,5 g = 57 % der Theorie

Analyse: ber.	C 73,95	H 12,86	N 6,16 %
gef.	C 73,84	H 12,70	N 5,93 %

5. Herstellung der β -Alkoxy-2-propyl-pyridine



a) Darstellung des 1-(Pyridyl-2)-propanol-2



Mol.-Gew. 137,2

Sie erfolgte analog der Herstellung der Picolyl-2-methyl-alkyl-carbinole durch Addition von Picolyl-2-lithium an Acetaldehyd.

Ansatz: 1 lt. absol. Aether
 13,8 g (2 Grammatome) Lithium
 158 g (1 Mol) Brombenzol
 92 g (1 Mol) absol. Picolin-2
 44 g (1 Mol) Acetaldehyd
 200 ml konz. Salzsäure
 800 g Sodadecahydrat

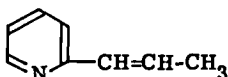
Sdp.: 103-104⁰/12 mm
 81-83⁰/0,1 mm [Lit. (67) 116-117⁰/17 mm]

Ausbeute: 73 g = 53 % der Theorie [Lit. (67) 44-50 %]

Analyse: ber.	C 70,04	H 8,08	N 10,21 %
gef.	C 70,12	H 8,02	N 10,14 %

b) Dehydratation des 1-(Pyridyl-2)-propanol-2

(Darstellung des 2-Propenyl-pyridin)



Mol.-Gew. 119,2

In einem Dreihalskolben von 750 ml Inhalt, ausgestattet mit KPG-Rührer und Rückflusskühler, wurden 50 g (0,365 Mol) 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 und 24,8 g (0,365 Mol) Natriumäthylat in 250 ml absol. Xylol während 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten des Reaktionsgemisches wurden 200 ml Wasser zugegeben.

Die xylolische Lösung wurde von der wässerigen getrennt, mit 50 ml Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach vorsichtigem Entfernen des Xylols am Rotationsverdampfer, wobei ein Verlust an Produkt hingenommen werden musste, erhielten wir als Rückstand eine gelbe Flüssigkeit, die durch sorgfältiges Fraktionieren am Wasserstrahlvakuum farblos anfiel. Unter dem Einfluss von Licht und Sauerstoff färbte sie sich bald gelb bis braun.

Ansatz: 50 g (0,365 Mol) 1-(Pyridyl-2)-propanol-2
 24,8 g (0,365 Mol) Natriumäthylat
 250 ml absol. Xylol

Sdp.: 67-68°/12 mm [Lit. (76) 70-74°/15 mm]

Ausbeute: 32 g = 73,5 % der Theorie [Lit. (76) 43 %]

Pikrat: $C_{14}H_{12}O_7N_4$ Mol.-Gew. 348,3

Smp.: 151-153° [Lit. (76) 144-146°]

Analyse: ber.	C 48,28	H 3,47	N 16,09 %
gef.	C 48,24	H 3,52	N 15,72 %

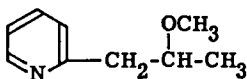
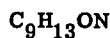
c) Verätherung des 1-(Pyridyl-2)-propanol-2

In einen Dreihalskolben von 750 ml Inhalt, ausgestattet mit KPG-Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter, wurden 7,2 g (0,15 Mol) einer 50-proz. Natriumhydrid-Suspension in Oel und 250 ml absol. Benzol gegeben. Bei dessen Siedehitze liessen wir während einer Stunde 20 g (0,146 Mol) 1-(Pyridyl-2)-propanol-2 in 50 ml absol. Benzol zutropfen und erhitzen darauf noch während einer Stunde am Rückfluss. Dann wurden 0,3 Mol des entsprechenden p-Toluolsulfosäure-alkylesters, dargestellt nach den Vorschriften von Roos, Gilman und Beaber (2), in 50 ml absol. Benzol gelöst während 2 Stunden zugetropft. Zur Vervollständigung des Umsatzes wurde während 2 Stunden am Rückfluss weitergeführt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde zur Entfernung des entstandenen Natriumsalzes der p-Toluolsulfosäure zuerst mit 100 ml Wasser ausgeschüttelt. Dann wurde die benzolische Lösung mit je 100 ml 2n-Salzsäure dreimal ausgeschüttelt, die vereinigten salzsaurigen Auszüge zur Entfernung der letzten Reste nichtbasischer Anteile mit 100 ml Aether gewaschen und darauf mit 5n-Natronlauge stark alkalisiert, wobei sich die Aether als gelbe Oele abschieden. Nach erschöpfender Extraktion mit Chloroform und Entfernung desselben am Rotationsverdampfer wurden die Produkte am Wasserstrahlvakuum sorgfältig fraktioniert. Dabei wurden nach einem Vorlauf von etwas 2-Propenyl-

pyridin die gewünschten Aether in Form gelber Flüssigkeiten mit Siedintervallen von ca. 3° erhalten. Auch durch wiederholtes Fraktionieren konnten sie nicht analysenrein erhalten werden. Dies war nur durch Chromatographie an basischem Aluminiumoxyd der Aktivität II möglich. Es resultierten durchwegs farblose, optisch inaktive Oele, die sich unter dem Einfluss von Licht und Sauerstoff bald gelb färbten.

Darstellung der einzelnen Homologen

a) β -Methoxy-2-propyl-pyridin



Mol.-Gew. 151,2

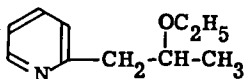
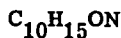
Ansatz: 20 g (0,146 Mol) 1-(Pyridyl-2)-propanol-2
 7,2 g (0,15 Mol) Natriumhydrid-Suspension (50 %)
 55,8 g (0,3 Mol) p-Toluolsulfosäure-methylester
 250 ml absol. Benzol

Sdp.: 78-79°/12 mm

Ausbeute: 14 g = 63,5 % der Theorie

Analyse: ber.	C 71,49	H 8,67	N 9,26 %
gef.	C 71,50	H 8,49	N 9,24 %

b) β -Aethoxy-2-propyl-pyridin



Mol.-Gew. 165,2

Ansatz: 20 g (0,146 Mol) 1-(Pyridyl-2)-propanol-2
 7,2 g (0,15 Mol) Natriumhydrid-Suspension (50 %)
 60 g (0,3 Mol) p-Toluolsulfosäure-äthylester
 250 ml absol. Benzol

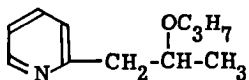
Sdp.: 82-84°/12 mm

Ausbeute: 16,2 g = 67 % der Theorie

Analyse: ber.	C 72,69	H 9,15	N 8,48 %
gef.	C 72,73	H 8,98	N 8,52 %

c) β-Propoxy-2-propyl-pyridin

$C_{11}H_{17}ON$



Mol.-Gew. 179,3

Ansatz: 20 g (0,146 Mol) 1-(Pyridyl-2)-propanol-2
 7,2 g (0,15 Mol) Natriumhydrid-Suspension (50 %)
 64,2 g (0,3 Mol) p-Toluolsulfosäure-propylester
 250 ml absol. Benzol

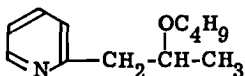
Sdp.: 95-96°/12 mm

Ausbeute: 20 g = 76,5 % der Theorie

Analyse:	ber.	C 73,70	H 9,56	N 7,81 %
	gef.	C 73,67	H 9,45	N 7,74 %

d) β-n-Butoxy-2-propyl-pyridin

$C_{12}H_{19}ON$



Mol.-Gew. 193,3

Ansatz: 20 g (0,146 Mol) 1-(Pyridyl-2)-propanol-2
 7,2 g (0,15 Mol) Natriumhydrid-Suspension (50 %)
 68,4 g (0,3 Mol) p-Toluolsulfosäure-n-butylester
 250 ml absol. Benzol

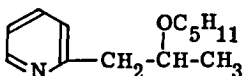
Sdp.: 109-111°/12 mm

Ausbeute: 22,5 g = 80 % der Theorie

Analyse:	ber.	C 74,57	H 9,91	N 7,25 %
	gef.	C 74,71	H 10,13	N 6,90 %

e) β-n-Pentoxy-2-propyl-pyridin

$C_{13}H_{21}ON$



Mol.-Gew. 207,3

Ansatz: 20 g (0,146 Mol) 1-(Pyridyl-2)-propanol-2
 7,2 g (0,15 Mol) Natriumhydrid-Suspension (50 %)
 72,6 g (0,3 Mol) p-Toluolsulfosäure-n-amylester
 250 ml absol. Benzol

Sdp.: 119-122^o/12 mm

Ausbeute: 25,2 g = 83,5 % der Theorie

Analyse: ber.	C 75,31	H 10,21	N 6,76 %
gef.	C 75,47	H 10,22	N 6,67 %

D. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurde eine Uebersicht der wichtigsten Piperidin-Alkaloide und ihrer Pharmakologie gegeben.
2. Anhand der Literatur wurde die Strukturaufklärung und Synthese der Alkaloide aus *Sedum acre* L. besprochen.
3. Durch chemische Abwandlung der Sedridin-Molekel am heterocyclischen Ring, am Stickstoff, an der Hydroxylgruppe und an dem die Hydroxylgruppe tragenden Kohlenstoff wurden 20 Verbindungen hergestellt und ihre Synthese eingehend beschrieben.
4. Diese Verbindungen werden der pharmakologischen Prüfung zugeführt, um die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung zu untersuchen.

E. LITERATUR

- 1) R. H. F. Manske, *The Alkaloids* 1, 1; Academic Press Inc., New York 1950.
- 2) A. T. Roos, H. Gilman und N. J. Beaker, *Org. Synth. Coll. Vol. I*, 145 (1941).
- 3) E. Mylius, *Arch. Pharm.* 201, 97 (1872).
- 4) D. G. Kolesnikov und A. G. Shvartsman, *J. Gen. Chem. (UDSSR)* 9, 2156 (1939), ref. C 1940 I, 3113.
- 5) L. Marion, *Can. J. Research Sec. B* 23, 165 (1945).
- 6) L. Marion, *Can. J. Research Sec. B* 27, 215 (1949).
- 7) J. P. Wibaut und C. C. Kloppenburg, *Rec. trav. chim.* 65, 100 (1946).
- 8) L. Marion, R. Lavigne und L. Lemay, *Can. J. Chem.* 29, 347 (1951).
- 9) A. Ladenburg und E. Kröner, *Ber.* 36, 122 (1903).
- 10) G. Scheuing und L. Winterhalder, *Ann.* 473, 126 (1929).
- 11) H. Baurath, *Ber.* 20, 2719 (1887); 21, 818 (1888).
- 12) A. E. Tchitchibabine, *Rec. trav. chim.* 57, 582 (1938).
- 13) R. D. Howton und D. R. V. Golding, *J. org. Chem.* 15, 1 (1950).
- 14) E. Bergmann und W. Rosenthal, *J. prakt. Chem.* 135, 267 (1932).
- 15) C. C. Kloppenburg und J. P. Wibaut, *Rec. trav. chim.* 65, 393 (1946).
- 16) J. P. Wibaut und J. I. De Jong, *Rec. trav. chim.* 68, 485 (1949).
- 17) R. P. Zelinski und M. Benilda, *J. Am. chem. Soc.* 73, 696 (1951).
- 18) N. N. Goldberg, L. B. Barkley und R. Levine, *J. Am. chem. Soc.* 73, 4301 (1951).
- 19) H. C. Beyerman, W. Eveleens und Y. M. F. Muller, *Rec. trav. chim.* 75, 63 (1956).
- 20) J. Stanek, J. Hebký und V. Zverina, *Coll. Czechoslov. chem. Commun.* 18, 679 (1953); ref. C. A. 47, 12378 (1953).
- 21) E. Profft und F. Schneider, *J. prakt. Chem. (4)* 2, 316 (1955).
- 22) G. Dummer, *Diss. TH Darmstadt* (1954).
- 23) E. Roth, *Ber.* 33, 3476 (1900).
- 24) B. D. Shaw und E. A. Wagstaff, *J. chem. Soc. (London)* 1933, 77.
- 25) R. Lukes, J. Kovar und K. Blaha, *Coll. Czechoslov. chem. Commun.*, 21, 768, 1475 (1956); ref. C. A. 51, 12088 (1957).
- 26) C. Schöpf, *Angew. Chem.* 61, 31 (1949).

- 27) F. Galinovsky, A. Wagner und R. Weiser, *Mh.Chem.* 82, 551 (1951).
- 28) H. C. Beyerman, *Rec.trav.chim.* 75, 82 (1956).
- 29) R. Lukes, J. Kovar, K. Blaha und J. Kloubek, *Coll.Czechoslov. chem. Commun.* 21, 1324 (1956); *ref. C.A.* 51, 12901 (1957).
- 30) C. Schöpf, *Anales real.soc.espan.fis y quim.Madrid* 51, B, 247 (1955).
- 31) H. C. Beyerman, J. Eenshuistra und W. Eveleens, *Rec.trav.chim.* 76, 415 (1957).
- 32) H. C. Beyerman, J. Eenshuistra, W. Eveleens und A. Zweistra, *Rec.trav.chim.* 78, 43 (1959).
- 33) H. Wieland und M. Ishimasa, *Ann.* 491, 14 (1931).
- 34) H. Wieland, M. Ishimasa, W. Koschara, E. Dane, J. Renz, W. Schwarze und W. Linde, *Ann.* 540, 103 (1939).
- 35) C. Schöpf und T. Kaufmann, *Ann.* 608, 88 (1957).
- 36) R. Unger, *Diplomarbeit TH Darmstadt* (1955).
- 37) H. C. Beyerman und Y. M. F. Muller, *Rec.trav.chim.* 74, 1568 (1955).
- 38) C. Schöpf und R. Unger, *Experientia* 12, 19 (1956).
- 39) R. Walbe, *Diss. TH Darmstadt* (1955).
- 40) K. Löffler und R. Tschunke, *Ber.* 42, 929 (1909).
- 41) K. Löffler und G. Friedrich, *Ber.* 42, 107 (1909).
- 42) J. Meisenheimer und E. Mahler, *Ann.* 462, 313 (1928).
- 43) H. D. De Witt und A. W. Ingersoll, *J.Am.chem.Soc.* 73, 3359 (1951).
- 44) A. Ladenburg, *Ann.* 301, 145 (1898).
- 45) K. Hess, F. Merck und C. Uibrig, *Ber.* 48, 1886 (1915).
- 46) K. Hess und A. Eichel, *Ber.* 50, 349 (1917).
- 47) J. Büchi, F. Kracher und G. Schmidt, *Helv.Chim.Acta* 45, 729 (1962).
- 48) G. Habermehl, *Diplomarbeit TH Darmstadt* (1957).
- 49) R. Willstätter, *Ber.* 34, 3166 (1901).
- 50) F. E. King, T. J. King und A. J. Warwick, *J.chem.Soc. (London)* 1950, 3590.
- 51) E. Hardegger und H. Ott, *Helv.Chim. Acta* 36, 1186 (1953); 37, 685 (1954).
- 52) C. Schöpf und R. Unger, *Diss. TH Darmstadt* (1957).
- 53) B. Franck, *Angew.Chem.* 70, 269 (1958); *Ber.* 91, 2803 (1958); 92, 1001 (1959); 93, 2360 (1960).

- 54) A. Nordal, A pharmacognostical study of *Sedum acre* L., Johan Grundt tanum Forlag, Oslo (1946).
- 55) R. Robinson, J.chem.Soc. (London) 111, 876 (1917).
- 56) C. Schöpf und G. Lehmann, Ann. 518, 1 (1935).
- 57) J. Knoke, Diss. Univ. Göttingen (1960).
- 58) C. Schöpf, F. Braun und A. Komzak, Ber. 89, 1821 (1956).
- 59) E. Anet, G. K. Hughes und E. Ritchie, Nature (London) 164, 501 (1949).
- 60) F. Galinovsky und R. Weiser, Experientia 6, 377 (1950).
- 61) B. Franck und M. Schiebel, Naturwissenschaften 48, 717 (1961).
- 62) W. Schenk, H. R. Schütte und K. Mothes, Flora 152, 590 (1962).
- 63) H. S. Mosher und J. E. Tessieri, J. Am. chem. Soc. 73, 4926 (1951).
- 64) Th. Zerewitinoff, Ber. 40, 2023 (1907).
- 65) K. Ziegler und H. Colonius, Ann. 479, 135 (1930).
- 66) K. Ziegler und H. Zeiser, Ann. 485, 174 (1931).
- 67) L. A. Walter, Org. Synth. 23, 83 (1943).
- 68) A. Ladenburg, Ber. 17, 156, 388 (1884).
- 69) A. Ladenburg, Ann. 247, 51, 301 (1888).
- 70) A. Ladenburg, Ber. 27, 78 (1894).
- 71) F. B. Ahrens, Z. El. 2, 577 (1896).
- 72) G. N. Walker, J. Org. Chem. 23, 1453 (1958).
- 73) J. P. Wibaut und C. C. Kloppenburg, Rec. trav. chim. 65, 100 (1946).
- 74) T. Nakabayashi, J. Pharm. Soc. Japan 74, 895 (1954).
- 75) A. W. Williamson, J. chem. Soc. (London) 87, 605 (1905).
- 76) A. W. Johnson, J. Org. Chem. 25, 2237 (1960).
- 77) K. Löffler und M. Kirschner, Ber. 38, 3329 (1905).
- 78) C. K. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell University Press, Ithaca, Kap. VIII (1953).
- 79) J. Hine, R. Wiesboeck und O. B. Ramsay, J. Am. chem. Soc. 83, 1222 (1961).
- 80) L. Giesecke, Arch. Pharm. 20, 97 (1827).
- 81) S. Thaddea, Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol. 162, 385 (1931).
- 82) S. V. Anitschkow, Arch. int. Pharmacodyn. 55, 61 (1937).
- 83) O. Gessner, Die Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa, Carl Winter, Universitätsverlag, Heidelberg (1953).

- 84) F. Galinovsky und O. Vogl, *Mh.Chem.* 83, 1055 (1952).
- 85) F. Galinovsky und R. Höllinger, *Mh.Chem.* 85, 1012 (1954).
- 86) J. P. Wibaut, C. C. Kloppenburg und M. G. J. Beets, *Rec.trav. chim.* 63, 134 (1944).
- 87) J. P. Wibaut, H. C. Beyerman und P. H. Enthoven, *Rec.trav. chim.* 73, 102 (1954).
- 88) O. Vogl und G. Bianchetti, *Mh.Chem.* 86, 1270 (1955).
- 89) C. Tanret, *C.r.hebd.Séances Acad.Sci.* 86, 1270 (1878).
- 90) K. Hess, A. Eichel und C. Uibrig, *Ber.* 50, 368, 380, 1192, 1386 (1917).
- 91) R. E. Gilman und L. Marion, *Bull.Soc.chim.France* 1961, 1993.
- 92) H. Wieland, C. Schöpf, W. Hermsen, O. Dragendorff, I. Drishaus, W. Koschara und E. Dane, *Ann.* 444, 40 (1925); 473, 83, 102, 118 (1929).
- 93) L. Lewin, *Gifte und Vergiftungen*, Berlin (1929).
- 94) *Mercks Index*, 6. Auflage, Darmstadt (1929), Nachtrag (1939).
- 95) A. Skita und W. Brunner, *Ber.* 49, 1957 (1916).
- 96) S. M. Mc. Elvain und R. Adams, *J.Am.chem.Soc.* 45, 2738 (1923).
- 97) T. S. Hamilton und R. Adams, *J.Am.chem.Soc.* 50, 2260 (1928).
- 98) K. E. Crook und S. M. Mc. Elvain, *J.Am.chem.Soc.* 52, 4006 (1930).
- 99) R. R. Burtner und J. M. Brown, *J.Am.chem.Soc.* 69, 630 (1947).
- 100) C. H. Tilford, M. G. Van Campen und R. S. Shelton, *J.Am.chem. Soc.* 70, 4001 (1948).
- 101) H. W. Werner und C. H. Tilford, *U.S.Pat.* 2'624'739 (1953).
- 102) C. H. Tilford und M. G. Van Campen, *J.Am.chem.Soc.* 76, 2431 (1954).
- 103) F. J. Mc. Carthy, C. H. Tilford und M. G. Van Campen, *J.Am. chem. Soc.* 79, 472 (1957).
- 104) E. L. Schurmann, M. G. Van Campen und R. C. Pogge, *U.S.Pat.* 2'804'422 (1957).
- 105) L. Pannizzon, *Helv.Chim.Acta* 27, 1748 (1944).
- 106) K. Scholz und L. Pannizzon, *Helv.Chim.Acta* 37, 1605 (1954).
- 107) H. Bader und W. Oroshnik, *J.Am.chem.Soc.* 79, 5686 (1957).
- 108) A. P. Gray, *J.Org.Chem.* 23, 1453 (1958).

- 109) H. Adkins, J. Am. chem. Soc. 56, 2425 (1934).
- 110) H. Adkins und H. R. Billica, J. Am. chem. Soc. 70, 695 (1948).
- 111) M. Freifelder und G. R. Stone, J. Org. Chem. 26, 3805 (1961).
- 112) M. Freifelder, R. M. Robinson und G. R. Stone, J. Org. Chem. 27, 284 (1962).

Lebenslauf

Am 29. Juni 1937 wurde ich in Schaffhausen geboren, wo ich die Primar- und Sekundarschule besuchte. Nach Absolvierung der Mittelschule in Appenzell und Zürich bestand ich im Frühling 1957 die eidgenössische Maturitätsprüfung. Im Herbst des gleichen Jahres immatrikulierte ich mich an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich und erwarb im Frühling 1961 das Diplom eines Ingenieur-Chemikers. Seither beschäftigte ich mich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Büchi am Pharmazeutischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule mit der vorliegenden Promotionsarbeit, die ich im Sommer 1963 abschloss.