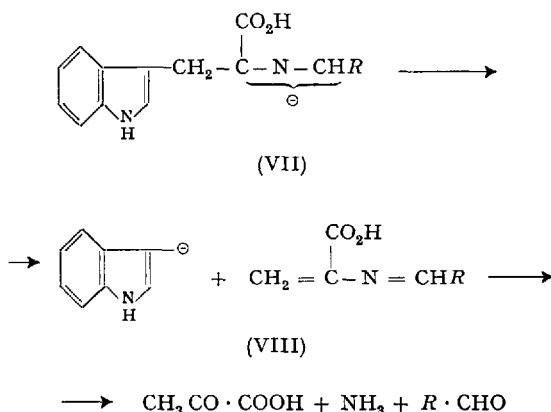


A further point of interest arises in this mechanism. It has been shown¹ that a cell-free preparation of *E. coli* can decompose tryptophane into indole, pyruvic acid and ammonia and that again pyridoxal phosphate is the co-enzyme. Further, the enzyme does not deaminate either serine or alanine so that these amino-acids cannot be intermediates.



It will be seen that the conjugate base of (V) \leftrightarrow (VI) is (VII) and that a facile elimination reaction should be possible in this species giving the anion of indole and (VIII), which on hydrolysis would give pyruvic acid, ammonia and pyridoxal phosphate.

J. HARLEY-MASON

University Chemical Laboratory, Cambridge, England,
October 20, 1953.

Zusammenfassung

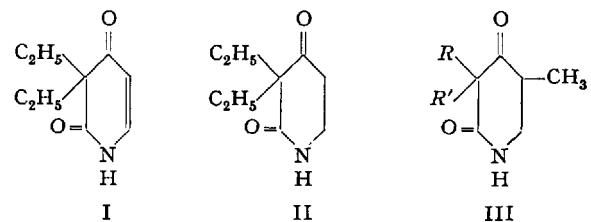
Für den biosynthetischen Vorgang: Indol + Serin \rightarrow Tryptophan wird ein detaillierter chemischer Reaktionsverlauf vorgeschlagen. Der Verlauf des Abbaus von Tryptophan zu Indol, Brenztraubensäure und Ammoniak wird in ähnlicher Weise gedeutet.

¹ I. C. GUNSAUS, W. W. UMBREIT, and W. A. WOOD, J. biol. chem. 170, 313 (1947).

Synthese neuer Schlafmittel der Pyridin- und Piperidinreihe

Seit der Einführung des Veronal in die Therapie (1903) ist eine fast unübersehbare Zahl alkylierter Barbitursäuren hergestellt worden, von denen viele als Arzneimittel Verwendung finden. Um dem Wunsch nach Abwechslung und den verfeinerten Bedürfnissen der Therapie Rechnung zu tragen, erwies es sich als notwendig, neue Schlafmittel mit spezifischerer Wirkung und zunehmender therapeutischer Breite in anderen chemischen Klassen zu suchen. Auf Grund theoretischer Überlegungen wurden in den dialkylierten Derivaten des 2,4-Dioxypyridins¹ neue Schlafmittel gefunden, die weitgehender Variation fähig sind. Zufolge ihrer besonderen pharmakologischen und klinischen Vorzüge wurden das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydropyridin I (*Persedon*) als Schlafmittel und das 2,4-Dioxo-3,3-di-

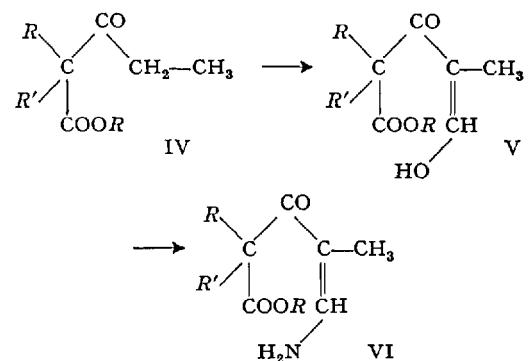
äthyl-piperidin II (*Sedulon*) als Hustenmittel in die Therapie eingeführt.



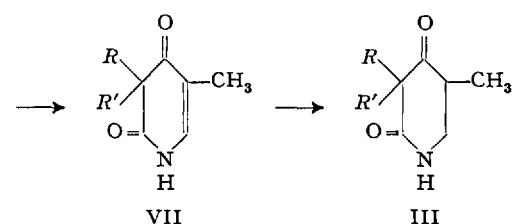
Es erschien nun interessant, 3,3-Dialkyl-tetrahydropyridin- und -piperidinderivate mit weiteren Substituenten zu untersuchen.

Unter der grossen Zahl der pharmakologisch geprüften neuen Verbindungen verdienen die 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-methyl-piperidine der Formel III dank ihrer intensiven und langdauernden Schlafwirkung bei guter Verträglichkeit besonderes Interesse. Zu ihrer Herstellung haben wir drei verschiedene Wege beschritten, wobei jedesmal über verschiedene Zwischenprodukte dieselben Endprodukte gewonnen werden konnten.

1. Aus Propionyl-dialkylessigestern: Diese Synthese entspricht der in der Festschrift Emil Barell¹ angegebenen:



R und R' bedeuten gleiche oder verschiedene Alkylreste

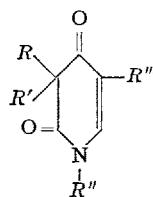


Propionyl-dialkylessigester (IV) lassen sich über die Oxymethylen-Verbindungen (V) in die α,α -Dialkyl- γ -aminomethylen-propionylessigester (VI) überführen, die durch alkalische Kondensationsmittel zu den entsprechenden 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-methyl-tetrahydropyridinen (VII) zyklisiert werden. Bei der katalytischen Reduktion werden daraus die entsprechenden Piperidine (III) gewonnen. Diese Synthese ist wenig ausgiebig, da die Propionyl-dialkylessigester (IV) relativ schwer zugänglich sind und auch die Überführung in die Oxymethylen-Verbindungen (V) nur mit schlechter Ausbeute verläuft. Die Bedeutung dieses Weges liegt hauptsächlich in der gesicherten Konstitution der Endprodukte.

¹ O. SCHNIDER, Festschrift Emil Barell 1936, 195.

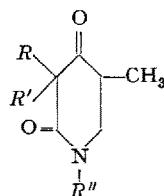
¹ O. SCHNIDER, Festschrift Emil Barell 1936, 195.

Tabelle I



R	R'	R''	R'''	Smp.	C%		H%		N%	
					berechnet	gefunden	berechnet	gefunden	berechnet	gefunden
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₂ OH	138–140°	60,88	60,73	7,67	7,60		
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	140–141°	66,27	66,39	8,34	8,24		
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ OH	68–70°	62,53	62,48	8,12	7,83		
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ OH	98°					6,22	6,46
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	118°	68,86	68,40	9,15	9,13	6,69	6,77
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	68°	67,68	67,69	8,78	8,70		

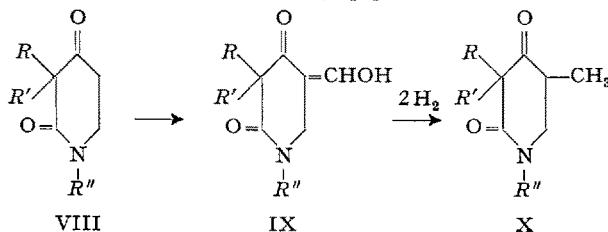
Tabelle II



R	R'	R''	Smp.	C%		H%		N%	
				berechnet	gefunden	berechnet	gefunden	berechnet	gefunden
CH ₃	CH ₃	H	110–111°					9,04	9,38
CH ₃	CH ₃	CH ₃	Kp. 12/138°					8,28	8,53
CH ₃	C ₂ H ₅	H	97–99°	63,87	64,26	8,94	8,99	8,28	8,44
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	Kp. 20/163°					7,65	7,81
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	75–76°	65,55	65,51	9,35	9,60		
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	97°	66,96	67,16	9,70	9,85		
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	107°	68,26	68,09	10,01	9,83		

Die pharmakologischen Prüfungen wurden in unserer medizinischen Forschungsabteilung von Dr. B. PELLMONT, die Analysen in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. WALDMANN) durchgeführt.

2. Aus 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-piperidinen:

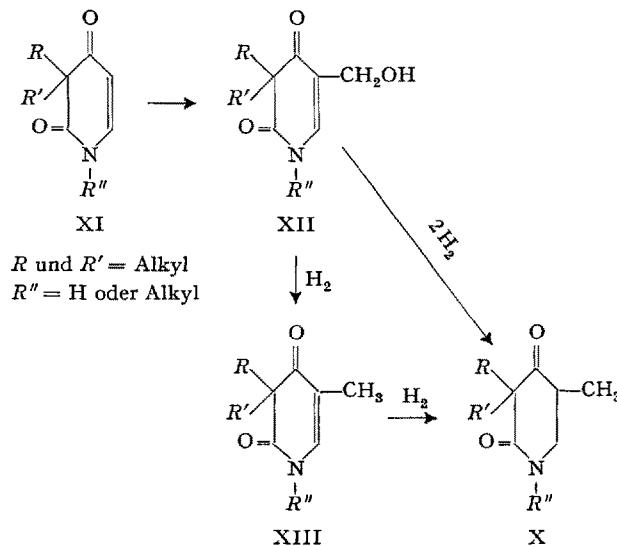


Eine zweite Möglichkeit zur Herstellung von Verbindungen des Typus III ergibt sich aus der Tatsache, dass die nach der früher beschriebenen Methode¹ gewonnenen 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-piperidine (VIII) bei der Behandlung mit Ameisensäureester und pulverisiertem Natrium die Oxymethylen-Verbindungen (IX) liefern, welche zu den 5-Methyl-piperidinderivaten (X) hydriert werden können².

¹ O. SCHNIDER, Festschrift Emil Barell 1936, 195.

² Schweizerische Patentanmeldung G 72495 vom 5. Oktober 1951.

3. Aus 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-tetrahydropyridinen:



Die ausgiebigste und einfachste Gewinnungsmethode wurde durch die überraschende Feststellung gefunden, dass sich 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-tetrahydropyridine und ihre N-Alkylderivate (XI) mit Formalin in Gegenwart von molekularen oder katalytischen Mengen Natriumsulfit¹ zu den 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-oxymethyl-tetrahydropyridinen (XII) oder ihren N-Alkyl-derivaten umsetzen. Diese im allgemeinen gut kristallisierenden und beständigen Oxymethyl-Verbindungen (XII) unterscheiden sich erwartungsgemäß von den Oxymethylen-Verbindungen (IX) sowohl in ihren UV.-Spektren und andern physikalischen Eigenschaften als auch in ihrem Reaktionsvermögen. Die Oxymethyl-Verbindungen (XII) lassen sich leicht katalytisch hydrieren, wobei zunächst die Oxymethyl- in die Methylgruppe übergeht. Unterbricht man die Hydrierung nach Aufnahme von einem Mol Wasserstoff, so erhält man in praktisch quantitativer Ausbeute die 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-methyl-tetrahydropyridine (XIII). Diese lösen, sofern R'' = H ist, sich wie die Ausgangsmaterialien (XI) (R'' = H) in Alkalien und können mit Säuren aus diesen Lösungen unverändert wieder gefällt werden. Sie sind in organischen Lösungsmitteln leicht, in Wasser ziemlich schwer löslich. Sie erzeugen schon in kleinen Dosen Schlaf, während die Oxymethyl-Verbindungen (XII) wirkungslos sind. Intensität und Dauer der Wirkung sind noch grösser bei den 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-methyl-piperidinen (X), die sowohl aus den Oxymethyl-Verbindungen (XII) direkt als auch aus den 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-methyl-tetrahydropyridinen (XIII) durch katalytische Hydrierung leicht gewonnen werden können².

O. SCHNIDER, H. FRICK und A. H. LUTZ

Wissenschaftliche Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, den 19. Februar 1954.

Summary

2,4-Diketo-3,3-dialkyl-5-methyl-piperidines and their N-alkyl-derivatives proved to be highly active and long-lasting, well-tolerated hypnotics. Three different methods for their preparation are described.

¹ Die Reaktion gelingt auch in Gegenwart anderer Sulfite, nicht aber mit Natriumbisulfit oder Alkalien.

² Schweizerische Patentanmeldung G 79115 vom 22. April 1952.

Selektive Ionenaustauscher für Fe³⁺¹

Das selektive Adsorptionsvermögen von Ionenaustauschern ist weitgehend von der Art, Dichte und Verteilung der funktionellen Gruppen im Austauscher abhängig. Diesbezügliche Untersuchungen an Polyakrylsäure- und Pektinsäure-Ionenaustauschern für Alkali- und Erdalkaliionen sind in einer früheren Arbeit veröffentlicht worden². Durch Einbau von funktionellen Gruppen, die zur Komplexbildung mit Kationen der Außenlösung befähigt sind, kann diese Selektivität noch sehr gesteigert werden³.

Es ist bekannt, dass Hydroxamsäuren⁴ stabile, stark rot gefärbte Komplexe mit Fe³⁺-Ionen bilden. Nach neuen Untersuchungen wird auch vermutet, dass in gewissen Proteinen Hydroxamsäuregruppen eingebaut sind, die für die starke Bindung von Cu²⁺ und speziell von Fe³⁺ verantwortlich sind⁵. Es war daher naheliegend, zu versuchen, solche Gruppen in Kationenaustauscher einzubauen, um Harze mit grösserer Selektivität für Fe³⁺ zu erhalten.

Amberlite IRC-50, ein Kationenaustauscher mit Karboxylgruppen (auf Basis von Akrylsäurederivaten⁶), lässt sich mit Thionylchlorid zum Säurechlorid umsetzen⁷. Durch Behandlung mit Hydroxylamin kann dieses Säurechlorid in die Hydroxamsäure übergeführt werden. Der Umsetzungsgrad war bisher noch gering. Durch Verwendung kleinerer und schwächer vernetzter Körner hoffen wir, diesen erhöhen zu können.

Zur Herstellung des analogen Pektinsäurederivates eignet sich dieser Weg infolge der Instabilität dessen Säurechlorides nicht. Jedoch reagiert der leicht herzustellende Methylester⁸ der mit Formaldehyd vernetzten Pektinsäure⁹ gut mit Hydroxylamin unter Bildung der Hydroxamsäure¹⁰ mit nahezu 100%igem Umsatz.

Beide Derivate sind farblos, färben sich aber bereits beim Kontakt mit stark verdünnter FeCl₃-Lösung intensiv rotbraun. Unter den gewählten Versuchsbedingungen wird die überstehende Lösung vollständig entfärbt, während bei den unveränderten Austauschern unter gleichen Bedingungen die Lösung deutlich gefärbt bleibt.

Es sei noch erwähnt, dass das Hydroxamsäurederivat der unvernetzten Pektinsäure¹⁰ bei der Zugabe von verdünnter FeCl₃-Lösung sofort ausflockt.

Die Untersuchung über die Herstellung der genannten Hydroxamsäurederivate sowie die Bestimmungen der Selektivitätskoeffizienten werden weitergeführt.

Den Herren dipl. sci. nat. K. HUTSCHNEKER und Dr. J. SOLMS sind wir für Anregungen dankbar. – Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel aus dem Weinbaufonds des Eidgenössischen Volks-

¹ 4. Mitteilung über Ionenaustauscher².

² 3. Mitteilung: H. DEUEL, K. HUTSCHNEKER und J. SOLMS, Z. Elektrochem. 57, 172 (1953).

³ A. SKOGSEID, Diss. (Oslo 1948). – H. P. GREGOR, Abstr. 120th Meeting Amer. Chem. Soc. 1951, 11 N. – H. P. GREGOR et al., Ind. Eng. Chem. 44, 2834 (1952). – W. A. KLYATSCHEKO, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 81, 235 (1951), ref. Chem. Zbl. 1952, 5377.

⁴ F. MATHIS, Bull. Soc. Chim. France 1953, 9 D.

⁵ E. J. COHN et al., Disc. Faraday Soc. 13, 176 (1953). – S. FIALA und D. BURK, Arch. Biochem. 20, 172 (1949).

⁶ G. F. D'ALELIO, U. S. Patent 2340111 (25. Januar 1944).

⁷ N. GRUBHOFER und L. SCHLEITH, Naturwissenschaften 40, 508 (1953).

⁸ H. DEUEL, G. HUBER und R. LEUENBERGER, Helv. chim. Acta 33, 1226 (1950).

⁹ H. DEUEL, Helv. chim. Acta 30, 1269 (1947).

¹⁰ M. A. G. KAYE und P. W. KENT, J. Chem. Soc. 1953, 79.