

Spez. Drehung des 3-Keto-ätio-cholen-(4)-säure-methylesters.
Das aus Äther umkrystallisierte Präparat schmolz bei 131—132°.

$[\alpha]_D^{15} = +144,7^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{15} = +172,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0507$ in Aceton).
10,596 mg Subst. zu 1,002 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +1,52^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{15} = +1,81^\circ \pm 0,02^\circ$.

Die Mikroanalyse wurde im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

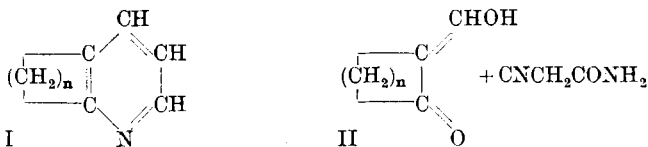
220. Über Cyclohepteno-2,3-pyridin

von *V. Prelog* und *W. Hinden*.

(27. X. 44.)

Als Modellversuch zur Herstellung von Cycloalkeno-2,3-pyridinen I mit einer grösseren Zahl von Ringgliedern ($n > 8$) stellen wir das bisher unbekannte Cyclohepteno-2,3-pyridin ($n = 5$) auf einem früher nicht benützten Wege (V—X) her.

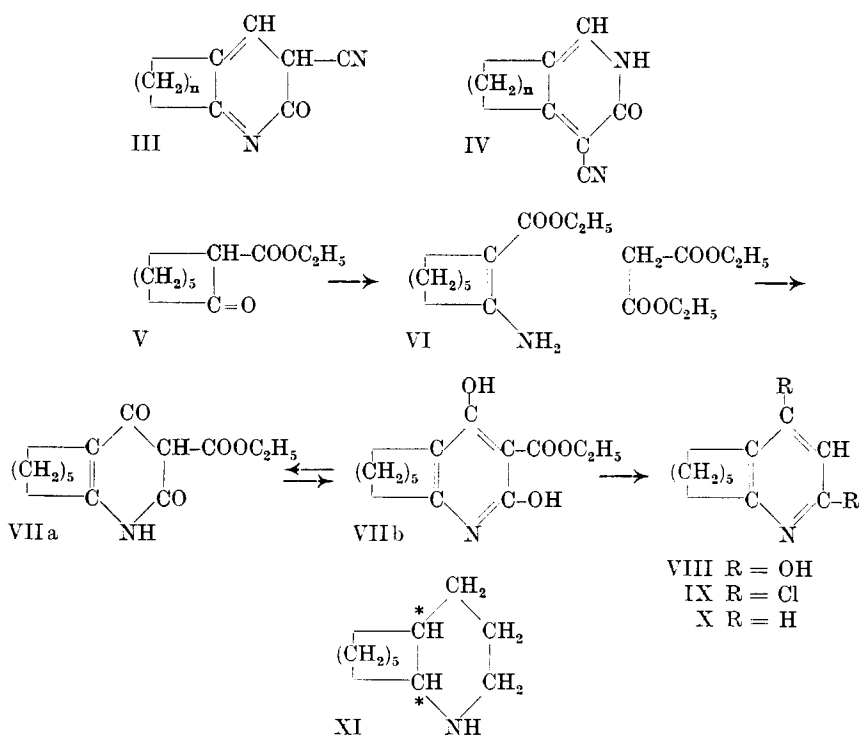
Die beiden schon bekannten Vertreter der Cycloalkeno-2,3-pyridin-Reihe, das Pyridan (5,6-Dihydro-pyridinen, Pyrhydrinden, $n = 3$)¹⁾ und das 5,6,7,8-Tetrahydro-chinolin ($n = 4$)²⁾ sind nach einem von *J. von Braun* und *G. Lemke* stammenden Verfahren hergestellt worden. Die erste Reaktionsstufe dieses Verfahrens, die Kondensation eines α -Oxymethylen-cyclanons (II) mit Cyan-acetamid könnte sowohl zu Cycloalkeno-2,3-pyridin-Derivaten (III), wie zu Cycloalkeno-3,4-pyridin-Derivaten (IV) führen³⁾. Die Konstitution der erhaltenen Verbindungen musste deshalb immer besonders bewiesen werden. Der neue Weg besitzt demgegenüber den Vorteil der Eindeutigkeit.



¹⁾ Über die Benennung vgl. *T. Zincke*, A. **290**, 324 (1896). Die Verbindung wurde zuerst von *T. Eguchi*, C. **1929**, I. 331, aus Schieferteer isoliert. Die Synthese führte *W. C. Thompson*, Am. Soc. **53**, 3160 (1931) aus.

²⁾ Das von *J. von Braun* und *G. Lemke*, A. **478**, 182 (1930), auf synthetischem Wege hergestellte 5,6,7,8-Tetrahydro-chinolin kann nach den Angaben von *M. Ehrenstein* und *W. Bunge*, B. **67**, 1715 (1934), auch durch partielle Dehydrierung von Dekahydro-chinolinen erhalten werden. Substituierte 5,6,7,8-Tetrahydro-chinolone lassen sich durch Reduktion von Chinolin-Derivaten herstellen, vgl. *J. von Braun* und Mitarb., B. **55**, 3779 (1922); **56**, 1338, 1347 (1923); *J. Tröger* und Mitarb., J. pr. [2] **112**, 221, 243 (1926). Über weitere Herstellungsverfahren vgl. *S. Yamaguchi*, C. **1926**, II. 2722; *U. Basu*, A. **512**, 131 (1934); **530**, 131 (1937); *J. Kenner*, *W. H. Ritchie* und *A. L. Wain*, Soc. **1937**, 1526; *A. E. Tchitchibabine*, Bl. [5] **6**, 522 (1939); C. r. **212**, 914 (1941); *S. Fujise* und *K. Tiba*, C. **1940**, I. 1832.

³⁾ Vgl. dazu *H. K. Sen* und *U. Bose*, C. **1927**, II. 435.



Als Ausgangsprodukt diente der nach A. Kötze und A. Michels¹⁾ durch thermische Spaltung von Cycloheptanon-(2)-oxalylsäure-(1)-äthylester hergestellte Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester²⁾ (V). Dabei konnten die früheren Angaben bestätigt werden, dass die Ausbeuten bei dieser Reaktion schwankend und aus unbekannten Gründen oft schlecht sind³⁾. Regelmässig gute Ausbeuten erhielten wir dagegen nach Zugabe kleiner Mengen von Borsäure vor der thermischen Spaltung.

Der Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester gab mit Ammoniak den bisher nicht beschriebenen 2-Amino-cyclohepten-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester (VI). Dieser wurde mit Malonsäure-diäthylester zum 4,6-Dioxy-cyclohepteno-2,3-pyridincarbonsäure-(3)-äthylester (VIIa bzw. VIIb) kondensiert. Durch Verseifung und Decarboxylierung ging die letztgenannte Verbindung in das 4,6-Dioxy-cyclohepteno-2,3-pyridin (VIII) über, aus welchem mit Phosphoroxychlorid bei 190° das 4,6-Dichlor-cyclohepteno-2,3-pyridin (IX) hergestellt wurde. Katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in

¹⁾ A. 350, 211 (1906); 358, 198 (1907).

²⁾ R. H. F. Manske und L. Ch. Leitch, C. 1936, I, 4723.

³⁾ Vgl. z. B. W. E. Bachmann, W. Cole und A. L. Wilds, Am. Soc. 62, 825 (1940).

alkalischem Medium gab schliesslich das Cyclohepteno-2,3-pyridin (X) in guter Ausbeute¹⁾.

Das Cyclohepteno-2,3-pyridin ist ein chinolinartig riechendes, farbloses Öl, welches durch krystalline Salze charakterisiert wurde. Es zeigte im U.V. das für Pyridin-Basen charakteristische Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei $267\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,6$.

Durch Reduktion mit Natrium in abs. Alkohol wurde aus Cyclohepteno-2,3-pyridin das Cycloheptano-2,3-piperidin (XI) erhalten. Obwohl bei der Reduktion zwei Diastereomere entstehen können, gelang uns nur eines der beiden Diastereomeren in Form des Pikrates bzw. Pikrolonates zu isolieren.

Da das cis-Dekahydro-chinolin durch Kochen mit Salzsäure in das trans-Dekahydro-chinolin übergehen soll²⁾, versuchten wir, das erhaltene einheitliche Cycloheptano-2,3-piperidin auf ähnliche Weise umzulagern. Dasselbe blieb aber unter den Bedingungen, unter welchen das cis-Dekahydro-chinolin umgelagert wird, unverändert. Wegen der Verschiedenheit der sterischen Verhältnisse bei den beiden homologen bicyclischen Systemen, kann man jedoch daraus nicht entscheiden, ob es sich bei der isolierten Base um die cis- oder trans-Verbindung handelt.

Bemerkenswert ist die grosse Beständigkeit des Cyclohepteno-2,3-pyridins gegen dehydrierende Reagenzien. Die Verbindung erträgt ohne Änderung das Erhitzen mit Selen auf 400° , sowie mit Palladiumkohle auf 300° .

Experimenteller Teil³⁾.

Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (V).

Zu einer mit Eis-Kochsalz gekühlten Natrium-äthylat-Lösung aus 13,5 g Natrium in 350 cm^3 absolutem Alkohol wurde während $1\frac{1}{2}$ Stunden unter Rühren ein Gemisch von 59 g Cycloheptanon und 77 g Oxalsäure-diäthylester so rasch zugetropft, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches -8° bis -6° betrug. Nach Beendigung des Zutropfens rührte man weitere 10 Stunden bei -4° und liess dann 3 Tage bei dieser Temperatur stehen. Unter Kühlen wurde darauf das Gemisch vorsichtig mit vorgekühlter 2-n. Schwefelsäure angesäuert (Kongorot) und das ölige Produkt in Äther aufgenommen. Nach dem Eindampfen des mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Auszuges blieben 84,1 g des rohen Cycloheptanon-(2)-oxalylsäure-(1)-äthylesters zurück.

127,3 g des rohen Esters wurden unter Zugabe von 20 mg Borsäure vorsichtig in einem schwachen Wasserstrahlvakuum erhitzt. Bei 147° begann die Kohlenoxyd-Abspaltung. Die Temperatur wurde darauf während 6 Stunden langsam bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf 172° erhöht. Durch Destillation des Rückstandes erhielt man 88,1 g (60% der Theorie) eines farblosen Öls vom Sdp. 111 mm $122-126^{\circ}$. Bei der Wiederholung der Reaktion variierten die Ausbeuten zwischen 52–64% der Theorie, während ohne Zusatz von Borsäure nicht einmal die Hälfte davon erreicht werden konnte. Die thermische Spaltung, unter Zusatz von gepulvertem, weichem Glas⁴⁾ (gepulverte Glasperlen) gab ebenfalls nur schlechte Ergebnisse.

¹⁾ Auf analogem Wege wurden von V. Prelog und S. Szpilfogel, *Helv.* **25**, 1306 (1942), 2,5-Dialkyl-pyridine hergestellt.

²⁾ G. R. Clemons, J. G. Cook und R. Raper, *Soc.* **1938**, 1183.

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁴⁾ Vgl. Anm. 3, S. 1855.

2-Amino-cyclohepten-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester (VI).

Ein Gemisch aus 70 g Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester und 35 g Ammoniumnitrat wurde während 48 Stunden mit trockenem, gasförmigem Ammoniak gesättigt und dann 20 Tage geschlossen aufbewahrt. Das Reaktionsprodukt schüttelte man erschöpfend mit Äther aus. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein krystalliner Rückstand zurück, welcher aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert wurde. Ausbeute 63 g (90,5% der Theorie). Zur Analyse wurde nochmals aus wässrigem Alkohol umgelöst und im Hochvakuum sublimiert, Smp. 61°.

3,650 mg Subst. gaben 8,760 mg CO₂ und 3,019 mg H₂O
 4,832 mg Subst. gaben 0,319 cm³ N₂ (18°, 727 mm)
 $C_{10}H_{17}O_2N$ Ber. C 65,54 H 9,35 N 7,64%
 Gef. „ 65,50 „ 9,26 „ 7,41%

4,6-Dioxy-cyclohepteno-2,3-pyridin-carbonsäure-(5)-äthylester (VII).

20 g 2-Amino-cycloheptan-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester, 17,5 g Malonsäure-diäthylester und eine Natrium-äthylat-Lösung aus 2,7 g Natrium in 54 cm³ Alkohol erhitzte man im Einschlussrohr 30 Stunden auf 110°. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2-n. Salzsäure angesäuert (Kongorot) und der ausgeschiedene weisse, krystalline Niederschlag abgesaugt. Nach Umlösen aus Alkohol konnten 11 g (40% der Theorie) eines farblosen, krystallinen Produktes vom Smp. 213° erhalten werden. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,677 mg Subst. gaben 8,384 mg CO₂ und 2,187 mg H₂O
 $C_{13}H_{17}O_4N$ Ber. C 62,14 H 6,82%
 Gef. „ 62,23 „ 6,65%

Das Filtrat wurde nach der Entfernung des rohen 4,6-Dioxy-cyclohepteno-2,3-pyridin-carbonsäure-(5)-äthylesters mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Durch die Fraktionierung des ätherischen Auszugs konnten 7 g (39% der Theorie) Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester zurückgewonnen werden.

4,6-Dioxy-cyclohepteno-2,3-pyridin (VIII).

4,6-Dioxy-cyclohepteno-2,3-pyridin-carbonsäure-(5)-äthylester wurde mit einem Überschuss an 2-n. Salzsäure 24 Stunden unter Rückfluss gekocht und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde zur Analyse mehrmals aus Alkohol umgelöst und im Hochvakuum sublimiert.

3,865 mg Subst. gaben 9,529 mg CO₂ und 2,426 mg H₂O
 $C_{10}H_{13}O_2N$ Ber. C 67,02 H 7,31%
 Gef. „ 67,28 „ 7,02%

4,6-Dichlor-cyclohepteno-2,3-pyridin (IX).

Der zur Trockne eingedampfte Rückstand nach der Verseifung und Decarboxylierung von 12 g 4,6-Dioxy-cyclohepteno-2,3-pyridin-carbonsäure-(5)-äthylester wurde mit 30 g Phosphoroxychlorid im Einschlussrohr 6 Stunden auf 185—190° erhitzt¹⁾. Nach dem Erkalten versetzte man mit Eiswasser und Kaliumcarbonat-Lösung bis zur alkalischen Reaktion. Das ausgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Ausbeute 9,8 g (95% der Theorie) eines farblosen Öls, welches zur Analyse nochmals fraktioniert wurde.

3,730 mg Subst. gaben 7,576 mg CO₂ und 1,682 mg H₂O
 $C_{10}H_{11}NCl_2$ Ber. C 55,57 H 5,13%
 Gef. „ 55,43 „ 5,05%

¹⁾ Durch Erhitzen auf 230° wurde der grösste Teil des Produktes verkohlt.

Cyclohepteno-2,3-pyridin (X).

Eine Lösung von 9,8 g 4,6-Dichlor-cyclohepteno-2,3-pyridin in 220 cm³ Methanol wurde mit Natrium-methylat aus 8 g Natrium in 150 cm³ Methanol versetzt und mit Raney-Nickel aus 5 g Legierung hydriert. Wasserstoffverbrauch: Ber. 2045 cm³, Gef. 2070 cm³ (0°, 760 mm) einschliesslich der vom Katalysator verbrauchten Menge. Nach der Beendigung der Hydrierung destillierte man aus der vom Katalysator abfiltrierten angesäuerten Lösung das Methanol mit Wasserdampf ab. Der Rückstand wurde darauf mit Kaliumhydroxyd stark alkalisch gemacht und die Base mit Wasserdampf abdestilliert. Aus dem Destillat erhielt man das Cyclohepteno-2,3-pyridin durch Ausschütteln mit Äther und Destillation der mit Kaliumhydroxyd getrockneten ätherischen Auszüge, Sdp._{11 mm} 97—99°, Ausbeute 6,2 g (93% der Theorie). Zur Analyse wurde nochmals im Vakuum fraktioniert.

Das Cyclohepteno-2,3-pyridin ist ein farbloses chinolinartig riechendes Öl. Es zeigt in alkoholischer Lösung im U. V. ein Absorptionsmaximum bei 267 mμ, log ε = 3,6.

$d_4^{20} = 1,010$; $t = 20^\circ$; $n_D = 1,5362$; $n_D = 1,5404$; $n_B = 1,5517$; $n_Y = 1,5609$

3,920 mg Subst. gaben 11,715 mg CO₂ und 3,104 mg H₂O

C₁₀H₁₃N Ber. C 81,58 H 8,90%
Gef. „ 81,56 „ 8,86%

Das Pikrat krystallisierte aus Methanol in gelben Prismen vom Smp. 130—131,5°¹⁾.

3,937 mg Subst. gaben 7,350 mg CO₂ und 1,502 mg H₂O

C₁₆H₁₆O₇N₄ Ber. C 51,06 H 4,29%
Gef. „ 50,95 „ 4,27%

Das Pikrolonat bildete nach Umlösen aus Methanol gelbe Prismen vom Smp. 178,5—180°¹⁾.

3,598 mg Subst. gaben 7,660 mg CO₂ und 1,584 mg H₂O

C₂₀H₂₁O₅N₅ Ber. C 58,38 H 5,15%
Gef. „ 58,10 „ 4,92%

Das Hexachloroplatinat wurde aus Wasser umkrystallisiert. Orangefarbige Krystalle vom Smp. 198,5—200°¹⁾.

4,513 mg Subst. gaben 5,615 mg CO₂, 1,689 mg H₂O und 1,250 mg Pt

C₂₀H₂₈N₂Cl₆Pt Ber. C 34,10 H 4,01 Pt 27,71%
Gef. „ 33,95 „ 4,17 „ 27,70%

Dehydrierungsversuche: a) mit Palladium-Kohle. 1 g Cyclohepteno-2,3-pyridin wurde mit 0,5 g 5-proz. Palladium-Kohle 32 Stunden auf 300° im Einschlussrohr erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch konnten 0,62 g einer farblosen Base zurückgewonnen werden, deren krystalline Salze mit denjenigen des Ausgangsproduktes identisch waren.

b) mit Selen. 0,5 g Base wurde mit 2,5 g Selen 12 Stunden auf 400° erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch konnten 0,4 g Ausgangsprodukt zurückerhalten werden.

Cycloheptano-2,3-piperidin (XI).

Zu einer Lösung von 1,47 g Cyclohepteno-2,3-pyridin in 70 cm³ absolutem Alkohol wurden 7 g Natrium rasch zugegeben. Nach dem Auflösen des Natriums säuerte man mit 2-n. Salzsäure an und destillierte den Alkohol ab. Aus dem Destillationsrückstand wurde die Base in Freiheit gesetzt, mit Äther ausgezogen, mit Kaliumhydroxyd getrocknet und im Kragenkolben bei 11 mm destilliert, Badtemperatur 125—130°, Ausbeute 1,13 g (74% der Theorie).

0,82 g der Base wurden in methanolischer Lösung in das Pikrolonat übergeführt. Nach dreimaligem Umlösen aus Methanol erhielt man 1,15 g eines Produktes vom konstanten Smp. 225—226°¹⁾.

¹⁾ Zur Analyse wurde bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,710 mg Subst. gaben 7,836 mg CO₂ und 2,082 mg H₂O

C₂₀H₂₇O₅N₃ Ber. C 57,53 H 6,51%

Gef. „ 57,64 „ 6,28%

Das Pikrat schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 146—147°¹⁾.

3,850 mg Subst. gaben 7,076 mg CO₂ und 2,000 mg H₂O

C₁₆H₂₂O₇N₄ Ber. C 50,26 H 5,80%

Gef. „ 50,16 „ 5,81%

Umlagerungsversuch. 100 mg der über das Pikrolonat gereinigten Base wurden im Einschlussrohr mit 1 cm³ konz. Salzsäure 12 Stunden auf 140° erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt erhielt man das Pikrolonat vom Smp. 225—226°, welches mit dem Pikrolonat des Ausgangsproduktes keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

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

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

221. Zur Kenntnis der Triterpene.

(91. Mitteilung²⁾)

Umsetzungen in den Ringen A und B bei β -Boswellinsäure

von L. Ruzicka, O. Jeger und W. Ingold.

(27. X. 44.)

Zu der Untergruppe der Triterpene vom α -Amyrin-Typus gehören ausser dem α -Amyrin die β -Boswellinsäure und die Ursolsäure. Ruzicka und Wirz³⁾ haben in der β -Boswellinsäure die Carboxylgruppe in ein Methyl umgewandelt und so α -Amyrin erhalten. Durch eine analoge Umwandlung konnte Goodson⁴⁾ aus Ursolsäure ebenfalls α -Amyrin gewinnen.

Über den Bau des Kohlenstoffgerüsts ist man beim α -Amyrin noch nicht so genau orientiert, wie beim β -Amyrin, wo neben den Dehydrierungsergebnissen noch eine ganze Reihe von Oxydations- und Abbaureaktionen eine weitgehende Aufklärung ermöglichten.

Über die gegenseitige Lage des Hydroxyls und der Doppelbindung beim α -Amyrin konnte auf Grund zweier Reaktionen eine vorläufige Auskunft erhalten werden. Ewen, Gillam und Spring⁵⁾ teilten vor kurzem mit, dass das schon lange bekannte⁶⁾, durch Einwirkung von Phosphorpentoxyd auf α -Amyrin entstehende *l*- α -Amyradien zwei konjugierte, auf verschiedene Ringe verteilte Doppelbindungen aufweist (XVI). Ferner liefert das α -Amyradienol bei der

¹⁾ Zur Analyse wurde bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

²⁾ 90. Mitt., Helv. 27, 1532 (1944).

⁴⁾ Soc. 1938, 999.

³⁾ Helv. 22, 448 (1939).

⁵⁾ Soc. 1944, 28.

⁶⁾ Vesterberg, B. 24, 3835 (1891).