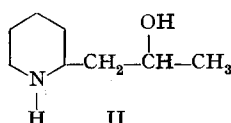
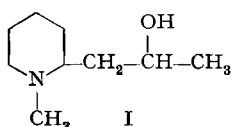


26. Synthese und pharmakologische Wirkung einiger dem Sedridin verwandter Derivate

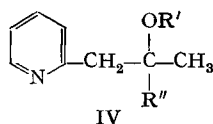
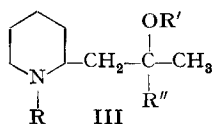
von J. Büchi, W. Broger und G. Schmidt

(7. XII. 64)

A. Problemstellung. – Ausgehend von der Chemie der *Punica-granatum*-Alkaloide haben BÜCHI, KRACHER & SCHMIDT [1] Abwandlungsprodukte des Isopelletierins hergestellt und pharmakologisch geprüft, von denen einzig das Hydrierungsprodukt I des Methylisopelletierins eine schwach vermicide Wirkung besitzt. I ist ein



Methylderivat des Sedridins (II), des Hauptalkaloids aus *Sedum acre* L. Wir haben nun in Abwandlung der Konstitution dieses letzteren einige Derivate der Typen III und IV zwecks pharmakologischer Prüfung hergestellt.

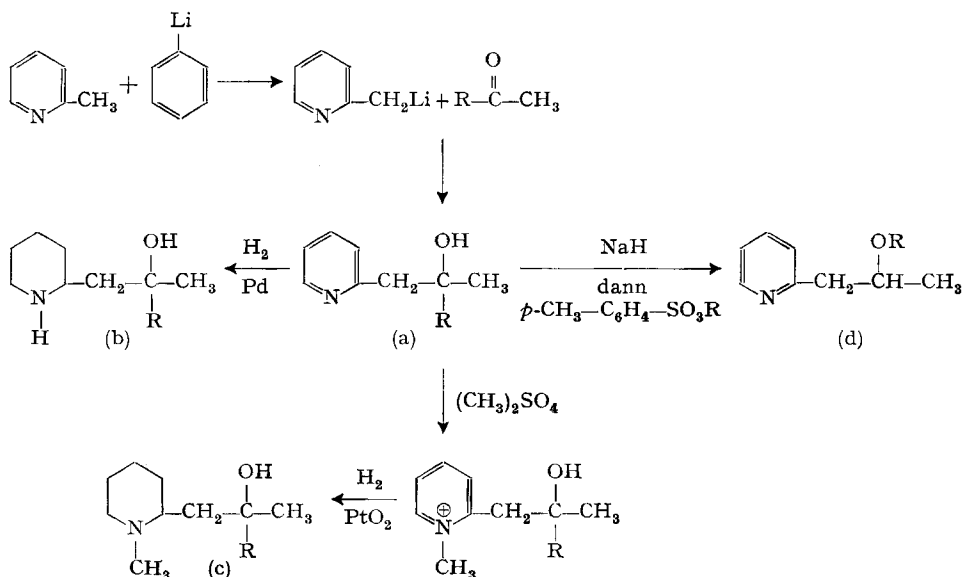


R = H oder CH₃; R' und R'' = H oder n-Alkyl (C₁ bis C₆)

Diese chemischen Variationen sollten gestatten, die Auswirkungen der Veränderungen des heterocyclischen Ringes, seiner N-Methylierung, der Abwandlung der Sauerstoff-Funktion -OR' und des Alkylrestes R'' auf die pharmakologische Wirkung zu ergründen.

B. Reaktionsfolge (s. Reaktionsschema). – Durch Addition von α -Picolylithium nach WALTER [2] an entsprechende Ketone haben wir die gewünschten α -Picolyl-methyl-alkyl-carbinole erhalten. Durch katalytische Hydrierung des Pyridyl-Restes dieser Carbinole mit Pd (in Abänderung zu WALKER [3]) gelangten wir, wenn auch in mässiger Ausbeute, zu den α -Pipecolyl-methyl-alkyl-carbinolen (b). Die α -Picolyl-methyl-alkyl-carbinole (a) wurden nach BÜCHI, KRACHER & SCHMIDT [1] mittels Dimethylsulfat am Stickstoff methyliert. Die so erhaltenen N-Methylpyridiniumsalze wurden als Rohprodukte im Kern katalytisch (PtO₂ nach ADAMS & SHRINER) unter Bildung der N-Methyl- α -pipecolyl-methyl-alkyl-carbinole (c) hydriert. Schliesslich wurde β -Hydroxypropyl-(2)-pyridin nach WILLIAMSON [4] mit Hilfe der entsprechenden *p*-Toluolsulfonsäureester veräthert, was eine N-Quaternisierung zu vermeiden erlaubte. Dabei bildeten sich leider immer beträchtliche Mengen 2-Propenylpyridin,

dessen Abtrennung von den gewünschten 2-(β -Alkoxypropyl)-pyridinen (d) uns durch Säulenchromatographie gelang.



C. Experimentelles. – Die Smp. 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 der Leitung von Herrn Dr. H. LEHNER durchgeführt.

a) α -Picolyl-methyl-alkyl-carbinole (a): Zu 500 ml abs. Äther wurden in einem 3-l-Fünfhalskolben mit Vibromischer, Rückflusskühler, Thermometer und Tropftrichter unter Spülung mit trockenem Stickstoff 6,9 g (1 Mol) Lithium in kleinen Stücken gegeben. Dazu liess man 79 g (0,5 Mol) Brombenzol in 100 ml abs. Äther innerhalb einer Stunde zutropfen und kochte leicht, wobei das Gemisch sich bräunte und Lithiumbromid sich feinkristallin ausschied. Nach ca. 2 Std. weiterem Rühren hatte alles Lithium reagiert. Hierauf wurden 46 g (0,5 Mol) abs. α -Picolin zuge tropft, wobei sich eine dunkelrote Lösung von α -Picolyl-lithium bildete. Nach 1 Std. weiterem Rühren liess man unter Kühlung mit Eis-Kochsalz zwischen -10 und 0° 0,5 Mol des entsprechenden Methyl-alkyl-ketons in 100 ml abs. Äther im Verlaufe einer Stunde zutropfen. Dabei schlug die Farbe der Lösung von Dunkelrot nach Gelb um. Man rührte noch eine Stunde und hydrolysierte das Gemisch unter Kühlen mit Eis-Kochsalz durch Zutropfen von 200 ml Wasser und 100 ml konz. Salzsäure. Die saure wässrige Lösung wurde von der ätherischen abgetrennt, dreimal mit je 200 ml Äther ausgeschüttelt und unter Rühren in eine Lösung von 400 g Soda-Decahydrat in 200 ml Wasser gegossen. Das aus nunmehr basischer Lösung ausgeschiedene Öl wurde abgetrennt und mit 300 ml Chloroform aufgenommen, wobei Lithiumchlorid ausfiel, das abgetrennt und mit Chloroform gewaschen wurde. Die wässrige Lösung wurde mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit 200 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde unter Stickstoff im Hochvakuum fraktioniert. Nach einem Vorlauf von etwas α -Picolin wurden die α -Picolyl-methyl-alkyl-carbinole (a) erhalten. Nach einer weiteren Destillation im Hochvakuum lagen sie als farblose Öle vor, die sich bald gelblich färbten. Hergestellte Vertreter nebst Analysen s. Tabelle, Abt. (a).

b) α -Pipecolyl-methyl-alkyl-carbinole (b): Je 20 g (0,097–0,132 Mol) des entsprechenden α -Picolyl-methyl-alkyl-carbinols + 100 ml Eisessig + 5 g 10-proz. Palladiumkohle wurden im Rotationsautoklav bei 60 – 70° unter 40 atü Wasserstoffdruck 6–8 Std. hydriert. Die über Cellit filtrierten

α-Picoyl-methyl-alkyl-carbinole (a), α-Pipecoyl-methyl-alkyl-carbinole (b), N-Methyl-α-pipecoyl-methyl-alkyl-carbinole (c) und 2-(β-Alkoxypropyl)-pyridine (d)

Stoffgruppe	Substanz Nr.	R	Sdp./Torr (Smp.)	Ausbeute	Elementaranalyse			
					berechnet		gefunden	
					C %	H %	N %	
	1	CH ₃	61–62°/0,2	62,7%	71,49	8,67	9,26	71,52 8,72 9,30
	2	C ₂ H ₅	74–75°/0,2	65,8%	72,69	9,15	8,48	72,89 9,18 8,38
	3	n-C ₃ H ₇	82–83°/0,2	63,9%	73,70	9,56	7,81	73,98 9,49 7,64
	4	n-C ₄ H ₉	90–91°/0,2	62,8%	74,57	9,91	7,25	74,78 9,99 7,35
	5	n-C ₅ H ₁₁	105–106°/0,2	65,3%	75,31	10,21	6,76	75,57 10,08 6,78
	6	CH ₃	74–75°/0,1 (61–62°)	48,0%	68,74	12,18	8,91	68,75 12,02 8,93
	7	C ₂ H ₅	81–83°/0,2 (36–37°)	53,0%	70,12	12,36	8,18	70,26 12,30 8,10
	8	n-C ₃ H ₇	94–96°/0,2 (45–46°)	57,5%	71,30	12,51	7,56	71,39 12,35 7,51
	9	n-C ₄ H ₉	106–108°/0,5	63,0%	72,30	12,64	7,03	72,54 12,59 6,93
	10	n-C ₅ H ₁₁	108–110°/0,1	53,5%	73,18	12,76	6,57	73,16 12,56 6,91
	11	CH ₃	74–76°/0,1	44,5%	70,12	12,36	8,18	70,38 12,32 8,31
	12	C ₂ H ₅	84–85°/0,1	54,0%	71,30	12,51	7,56	71,50 12,57 7,33
	13	n-C ₃ H ₇	86–87°/0,2	40,5%	72,30	12,64	7,03	72,17 12,42 7,14
	14	n-C ₄ H ₉	94–95°/0,15	45,5%	73,18	12,76	6,57	73,28 12,56 6,35
	15	n-C ₅ H ₁₁	105–105°/0,1	57,0%	73,95	12,86	6,16	73,84 12,70 5,93
	16	CH ₃	78–79°/12	63,5%	71,49	8,67	9,26	71,50 8,49 9,24
	17	C ₂ H ₅	82–84°/12	67,0%	72,69	9,15	8,48	72,73 8,98 8,52
	18	n-C ₃ H ₇	95–96°/12	76,5%	73,70	9,56	7,81	73,67 9,45 7,74
	19	n-C ₄ H ₉	109–111°/12	80,0%	74,57	9,91	7,25	74,71 10,13 6,90
	20	n-C ₅ H ₁₁	119–122°/12	83,5%	75,31	10,21	6,76	75,47 10,22 6,67

Lösungen wurden mit 200 ml Wasser, dann unter Kühlung mit 5N Natronlauge (grosser Überschuss) versetzt und dreimal mit je 200 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit 100 ml Wasser gewaschen und im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand (gelbes Öl) wurde im Hochvakuum fraktioniert. Nach einem beträchtlichen Vorlauf, dessen IR.-Spektrum keine Hydroxybanden aufwies und der als Dehydratationsprodukt des eingesetzten Alkohols identifiziert werden konnte, gingen die gewünschten Carbinole (b) jeweils innerhalb von 2–3° über. Die ersten drei Homologen waren fest und wurden aus Ligroin umkristallisiert; die höheren Homologen fielen nach nochmaliger Fraktionierung im Hochvakuum als farblose Öle an. Hergestellte Vertreter nebst Analysen s. Tabelle, Abt. (b).

c) *N-Methyl- α -pipecolyl-methyl-alkyl-carbinole* (c): 20 g (0,097–0,132 Mol) des jeweiligen α -Picolyl-methyl-alkyl-carbinols wurden unter Rühren innerhalb 30 Min. zu 40 g (0,32 Mol) frisch destilliertem Dimethylsulfat getropft. Unter Erwärmung bildete sich das quaternäre Salz, das sich im überschüssigen Dimethylsulfat löste. Zu dessen Entfernung wurde diese Lösung mit 100 ml Wasser versetzt und das Ganze dreimal mit je 150 ml Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung des quaternären Salzes wurde im Rotationsverdampfer zu einem hochviskosen Sirup eingeeengt, der, in einem Hydrierkolben von 250 ml Inhalt in 100 ml Eisessig gelöst, mit 0,5 g Platinoxid (nach ADAMS & SHRINER) und 0,2 g Eisen(II)-chlorid versetzt und unter Erwärmen auf ca. 40° in Wasserstoff bei ca. 0,1 atü 8 Std. geschüttelt wurde, wobei die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen wurde. Es wurde vom Katalysator durch Cellit abfiltriert, unter Kühlung mit 200 ml Wasser versetzt, mit 5N Natronlauge stark alkalisiert und dreimal mit je 200 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit 100 ml Wasser gewaschen, im Rotationsverdampfer verdampft und im Hochvakuum fraktioniert. Nach einem beträchtlichen Vorlauf (IR.-Spektrum ohne Hydroxybanden; Dehydratationsprodukt des eingesetzten Carbinols) gingen die Carbinole c) jeweils innerhalb von ca. 3° über. Eine weitere Fraktionierung im Hochvakuum lieferte sie in Form farbloser Öle. Hergestellte Vertreter nebst Analysen s. Tabelle, Abt. (c).

d) *2-(β -Alkoxypropyl)-pyridine* (d): In einem Dreihalskolben von 750 ml mit KPG-Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter wurden 7,2 g (0,15 Mol) 50-proz. Natriumhydrid-Suspension in Öl und 250 ml abs. Benzol gegeben. Bei Siedehitze liessen wir in einer Stunde 20 g (0,146 Mol) β -Hydroxypropyl-(2)-pyridin in 50 ml abs. Benzol zutropfen und erhitzen noch eine Stunde unter Rückfluss. Dann liess man unter stetigem Kochen 0,3 Mol des entsprechenden *p*-Toluolsulfonsäure-alkylesters (dargestellt nach ROOS, GILMAN & BEAKER [5]) in 50 ml abs. Benzol innerhalb 2 Std. zutropfen, kochte noch 2 Std. unter Rühren und kühlte dann das Gemisch ab. Zur Entfernung des entstandenen Natrium-*p*-toluolsulfonats wurde das Gemisch mit 100 ml Wasser ausgeschüttelt. Die basischen Bestandteile wurden aus der benzolischen Lösung dreimal mit je 100 ml 2N Salzsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten sauren Auszüge wurden zur Entfernung nichtbasischer Anteile mit 100 ml Äther gewaschen. Nach Alkalisierung mit 5N Natronlauge wurden die abgeschiedenen gelben Öle erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden nach Eindampfen im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Nach einem Vorlauf von etwas 2-Propenylpyridin gingen die gewünschten Äther (d) in Form gelber Flüssigkeiten innerhalb ca. 3° über. Sie konnten aber auch durch wiederholtes Fraktionieren nicht analysenrein erhalten werden; dies gelang jedoch durch Chromatographie an basischem Aluminiumoxid der Aktivität II mit Chloroform als Elutionsmittel. Die so erhaltenen farblosen Öle färbten sich unter dem Einfluss von Licht und Sauerstoff bald gelb. Hergestellte Vertreter nebst Analysen s. Tabelle, Abt. (d).

D. Pharmakologische Prüfung. – Sämtliche Verbindungen der Reihen b, c und d wurden von Frl. Dr. G. SCHMIDT im Forschungsinstitut der Dr. A. WANDER AG, Bern überprüft. Die orientierenden Voruntersuchungen wurden an mit *Hymenolepis fraterna* (Zwergbandwurm) bzw. *Aspiculuris tetraptera* (Madenwurm) infizierten Mäusen und mit *Strongyloides ratti* (Zwergfadenwurm) infizierten Ratten nach den schon früher [1] für die Isopelletierin-Analogen beschriebenen *in-vivo*-Verfahren durchgeführt. Die Substanzen gelangten an drei aufeinander folgenden Tagen in einer Dosierung von je 100 mg/kg *per os* zur Anwendung.

Nur einige wenige Verbindungen der Pipecolyl-Reihe (b): Nr. 10, der N-Methyl-pipecolyl-Reihe (c): Nr. 13 und 15, und der Picolyl-Reihe (d): Nr. 16 und 18, waren bei *Hymenolepis-fraterna*-Infektionen schwach wirksam, während bei den übrigen Infektionen überhaupt keine Wirksamkeit beobachtet werden konnte.

Zum Vergleich wurde die anthelmintische Wirkung von Prominic® (ICI), 2-(β -Methoxyäthyl)-pyridin, herangezogen. Bei mit *Aspiculuris tetrapectera* infizierten Mäusen zeigte dieser Stoff nach einmaliger subcutaner Gabe von 640 mg/kg eine deutliche vermicide Wirkung. Besonders auffallend war aber die völlige Heilung von *Strongyloides-ratti*-Infektionen durch Prominic® nach dreimaliger subcutaner Verabreichung von 100 mg/kg; diese Infektion gilt ja als chemotherapeutisch besonders schwer angreifbar.

ZUSAMMENFASSUNG

In systematischer Abänderung der Sedridin-Molekel am heterocyclischen Ring, am Stickstoff, an der Hydroxylgruppe und an einer der Methylgruppen wurden 20 neue Derivate synthetisiert.

Die vermicide Prüfung ergab nur bei einigen wenigen dieser Derivate geringe Wirkung bei *Hymenolepis-fraterna*-Infektionen (Zwergbandwurm) der Maus. Bemerkenswert ist, dass – s. Verbindung Nr. 16 – die Einführung einer Methylgruppe in die Seitenkette des 2-(β -Methoxyäthyl)-pyridins (Prominic®), dessen vermicide Wirkung zum Verschwinden bringt.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich
Wissenschaftliches Forschungsinstitut
der Dr. A. WANDER AG, Bern

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. BÜCHI, F. KRACHER & G. SCHMIDT, *Helv.* **45**, 729 (1962).
 - [2] L. A. WALTER, *Org. Synth.* **23**, 83 (1943).
 - [3] G. N. WALKER, *J. org. Chemistry* **23**, 1453 (1958).
 - [4] A. W. WILLIAMSON, *J. chem. Soc.* **87**, 605 (1905).
 - [5] A. T. ROOS, H. GILMAN & N. J. BEAKER, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1**, 145 (1941).
-