

77. Syntheseveruche in der Emetin-Reihe

7. Mitteilung¹⁾

Abbau und Synthese substituierter 2-Oxo-hydrobenzo[a]chinolizine²⁾

von A. Brossi, L. H. Chopard-dit-Jean, J. Würsch und O. Schnider

(16. I. 60)

Von den in 3-Stellung alkylierten 2-Oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizinen³⁾ besitzt das 3-Äthyl-Keton Ia zum Aufbau des hochwirksamen Chemotherapeutikums 2-Dehydroemetin Interesse⁴⁾. Das 3-Isobutyl-Keton Ic wurde kürzlich als Psychosedativum mit gezieltem Indikationsbereich in die Therapie eingeführt⁵⁾. Wir haben diese tricyclischen Ketonbasen dem HOFMANN-schen Abbau unterworfen, einerseits um gewisse Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung und andererseits um den Verlauf des Abbaus, der ja nicht *a priori* feststand⁶⁾, abzuklären. In Betracht zu ziehen war auch die Möglichkeit, dass diese Ergebnisse zu neuen Aufbauprinzipien für tricyclische Benzo[a]chinolizin-Ketone führen könnten. Zusätzlich in die Untersuchung einbezogen wurde auch das 3-n-Butyl-Keton Ib.

Als Zwischenprodukte wurden die Jodmethylate IIa–IIc benötigt, die aus den erwähnten Ketonbasen und Methyljodid in Acetonlösung leicht in einheitlicher Form und quantitativer Ausbeute erhalten wurden, und bei denen es sich deshalb um einheitliche Stereoisomere handeln dürfte⁷⁾.

HOFMANN'scher Abbau

Verschiedene Varianten des Abbaus – die thermische Spaltung der quartären Hydroxyde und die Spaltung der Jodmethylate mit heisser Alkalilauge – führten nicht zum Ziel, da unter diesen Bedingungen eine weitgehende Zerstörung der Molekel eintrat. Ein präparativ ergiebiges Verfahren, das reaktionsmechanistisch mit einer β -Eliminierung gedeutet werden muss⁸⁾, wurde aber gefunden, als man die Jod-

¹⁾ 6. Mitteilung dieser Reihe: A. GRÜSSNER *et al.*, *Helv. 42*, 2431 (1959).

²⁾ Über diese Untersuchungen wurde an der Sommersammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft (12. September 1959 in Lausanne) auszugsweise berichtet. Vgl. Referat in der Zeitschrift *Chimia 13*, 372 (1959).

³⁾ A. BROSSI *et al.*, *Helv. 41*, 119 (1958).

⁴⁾ A. BROSSI *et al.*, *Helv. 42*, 772 (1959).

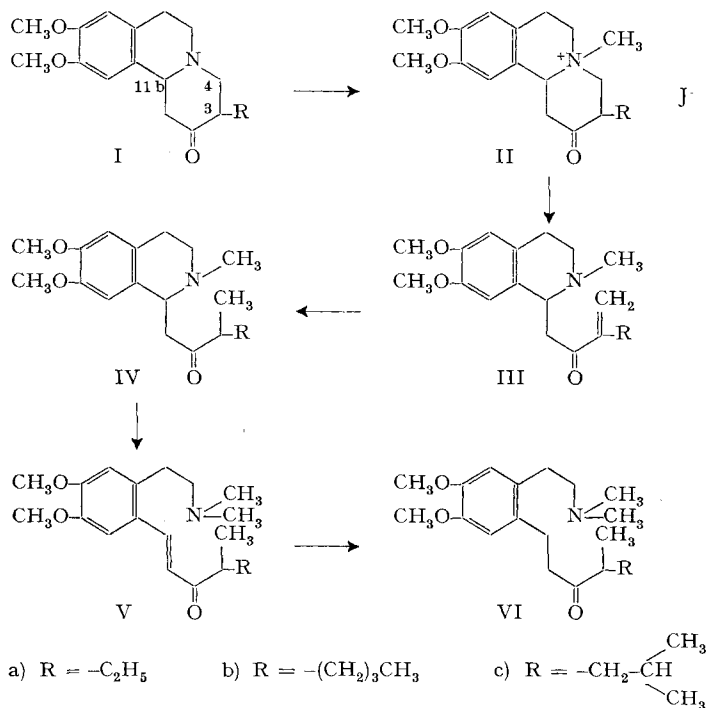
⁵⁾ Markenname «Nitoman».

⁶⁾ Neben einer Ringöffnung zwischen dem Kohlenstoffatom 4 und dem Stickstoffatom dürfte auch eine Ringöffnung zwischen dem Kohlenstoffatom 11b und dem Stickstoffatom, welche zu Zehring-Ketonen vom Protopin-Typ führen würde, in Betracht gezogen werden.

⁷⁾ In den Ausgangsketonen Ia–Ic ist die Konfiguration der beiden Asymmetriezentren festgelegt (vgl. ³⁾). Da bei der Quaternisierung ein neues Asymmetriezentrum gebildet wird, konnte die Entstehung zweier Stereoisomeren erwartet werden. Dies scheint jedoch unter den angewandten Bedingungen nicht der Fall zu sein.

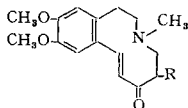
⁸⁾ Vgl. die Zusammenfassung über die HOFMANN-Eliminierung von V. FRANZEN in der *Chemiker-Ztg. 82*, 832 (1958).

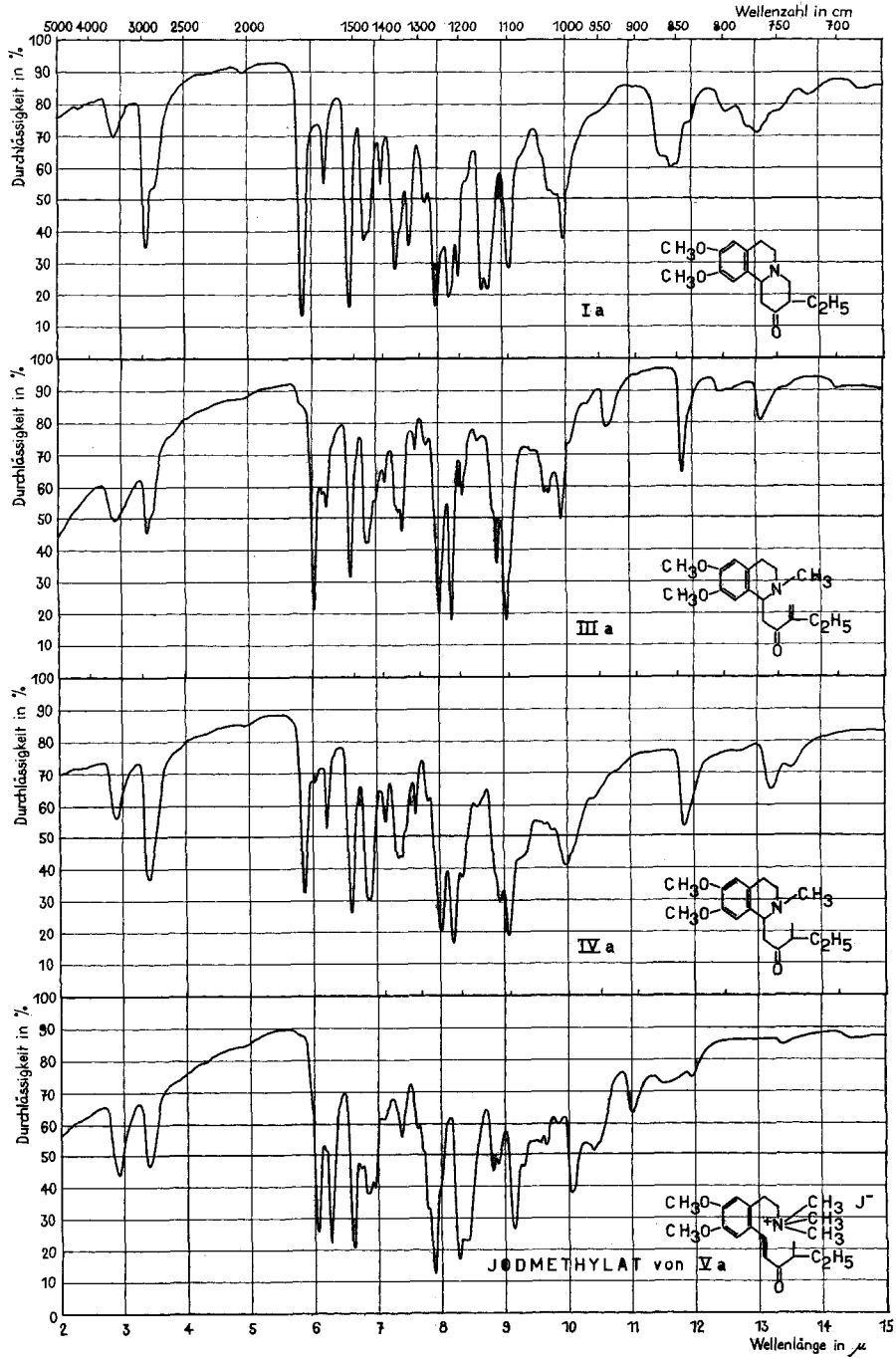
methylate mit verdünnter Natronlauge bei Raumtemperatur behandelte. Dabei entstehen im Falle von IIa und IIc spontan die kristallinen Basen IIIa und IIIc. Im Falle von IIb wurde zuerst eine ölige Base IIIb gewonnen, die jedoch später auch in kristalliner Form erhalten werden konnte. Wie die Untersuchung dieser Basen im Infrarot zeigt (Spektrum von IIIa siehe Fig.) handelt es sich um α,β -ungesättigte Ketone (γCO bei $6,00 \pm 0,03 \mu$ für alle drei Substanzen). Im Ultravioletten weisen sie bei $283 \text{ m}\mu$ ein Maximum auf⁹⁾. Der Chromophor der α,β -ungesättigten Carbonylgruppierung wird durch den Veratrolchromophor überdeckt, da die durch katal. Hydrierung erhaltenen gesättigten Ketone IVa–IVc (IR.-Spektrum von IVa siehe Fig.) noch das gleiche Maximum besitzen. Auf Grund dieser Befunde durfte für die Abbauprodukte IIIa–IIIc und ihre Hydrierungsstufen IVa–IVc 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-Struktur angenommen werden. Um diese mit Hilfe chemischer Methoden



zu beweisen haben wir einen weiteren Abbau vorgenommen, der am Beispiel des gesättigten Ketons IVa erläutert werden soll. Die milde Behandlung des Jodmethylates von IVa mit verdünnter Natronlauge führt zum substit. Benzalketon Va, das

⁹⁾ Die UV.-Spektren der Basen IIIa–IIIc schliessen die untenstehende Zehnring-Formulierung mit dem substit. Benzalketon-Chromophor aus. Das bekannte 4,5-Dimethoxy-benzal-aceton, das wir als Modellsubstanz hergestellt haben, weist in Feinsprit Maxima bei $243, 302$ und $335 \text{ m}\mu$ auf.

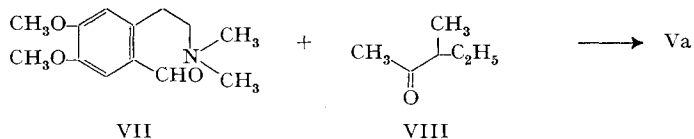




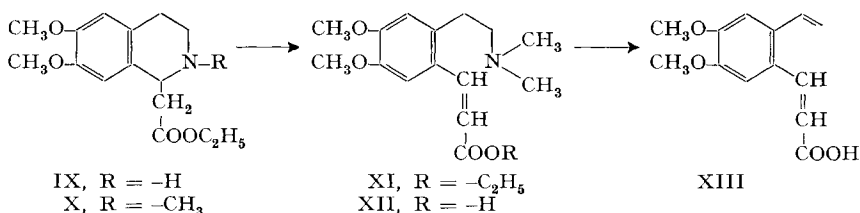
ein charakteristisches UV.- und IR.-Spektrum aufweist (IR.-Spektrum des Jodmethylates von Va siehe Fig.). Bei der katalytischen Hydrierung von Va wird das gesättigte Keton VIa erhalten, das im Ultraviolett-Spektrum wiederum ein Maximum bei 283 $m\mu$ aufweist.

Synthese des substit. Benzalketons Va

Eine konstitutionsbeweisende Synthese des nach zweimaligem Abbau erhaltenen substit. Benzalketons Va gelang leicht durch Kondensation des bekannten 2-(β -Dimethylaminoäthyl)-4,5-dimethoxy-benzaldehyds (VII)¹⁰⁾ mit Methyl-(sek.-butyl)-keton (VIII). Damit ist der Verlauf des Abbaus sichergestellt.



Zur Darstellung der benötigten Zwischenprodukte VII und VIII haben wir neue Wege beschrrieben, die aus den nachstehenden Formelschemen ersichtlich sind:



Der substit. Essigester IX, ein technisches Zwischenprodukt unserer Benzochinolin-Synthesen³⁾, ergibt nach N-Methylierung X. Die Behandlung des Jodmethylates von X mit verdünnter Natronlauge führt unter Ringöffnung spontan zum substituierten Zimtsäureester XI, aus dem bei alkalischer Hydrolyse die freie Säure XII in Form ihres Hydrojodides erhalten wird. XII kann aus dem Jodmethylat von X auch direkt erhalten werden. Der gesuchte basische Benzaldehyd VII wurde bei der Oxydation von XII mit Kaliumpermanganatlösung erhalten¹¹⁾ und als Oxalat und Jodmethylat charakterisiert. Ein Konstitutionsbeweis für XI und XII gelingt leicht, da nach Quaternisierung von XI und nachfolgender Behandlung mit alkoholischer Natronlauge die 2-Vinyl-4,5-dimethoxy-zimtsäure (XIII) entsteht, die bereits von GENSLER aus X mit Dimethylsulfat und Natronlauge dargestellt worden war, allerdings ohne Isolierung der Zwischenstufen¹²⁾.

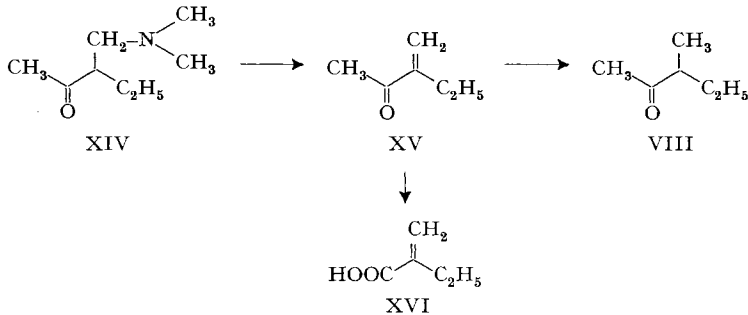
Zur Synthese des Methylketons VIII haben wir α -Äthyl-acetessigsäure mit Dimethylamin-hydrochlorid und wässriger Formaldehydlösung nach MANNICH umgesetzt und dabei das basische Keton XIV erhalten, das als aliphatisches Analogon von I a den nämlichen Reaktionen unterworfen wurde. Quaternisierung mit Methyljodid in Essigester und Behandlung des gebildeten Jodmethylats mit verdünnter

¹⁰⁾ W. H. PERKIN JUN., J. chem. Soc. 109, 901 (1916).

¹¹⁾ D. BEKE, D. KORBONITS & R. KORNIS-MARKOVITS, Liebigs Ann. Chem. 626, 227 (1959), haben einen ähnlichen Abbau zu N-Methylcotarnin beschrieben.

¹²⁾ W. J. GENSLER & A. L. BLUHM, J. org. Chemistry 21, 336 (1956).

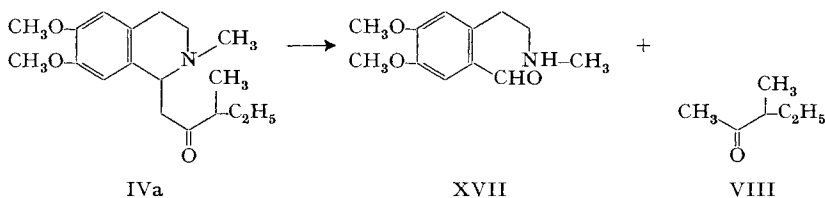
Natronlauge führt zum α,β -ungesättigten Keton XV (Semicarbazon Smp. 166–167°). Seine katalytische Hydrierung über RANEY-Nickel ergibt VIII (Semicarbazon Smp. 96–97°).



Im α,β -ungesättigten Keton XV liegt die Doppelbindung in Form einer Methyliden-Gruppierung¹³⁾ vor. Diese konnte aber im Infrarotspektrum nicht eindeutig nachgewiesen werden. Wir haben deshalb das Keton der Oxydation mit Chlorlauge unterworfen. Dabei wurde α -Äthylacrylsäure (XVI) erhalten. Die freie Säure selber und der mit Diazomethan bereitete Methylester sind in allen Belangen identisch mit entsprechenden Vergleichspräparaten, die auf anderem Wege hergestellt wurden.

Zur Lage der Doppelbindung in den Basen IIIa–IIIc

Ein erster Hinweis über die Lage der Doppelbindung in den Abbauprodukten IIIa–IIIc konnte aus Cyclisierungsversuchen abgeleitet werden, die wir mit IIIa ausgeführt haben. Bei seiner Behandlung mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessiglösung bei Raumtemperatur wird nämlich das Brommethylat des tricyclischen 3-Äthyl-Ketons Ia erhalten. Dieser Befund weist eher auf das Vorliegen einer Methyliden- als einer Äthyliden-Gruppierung bei IIIa hin. Da aber das IR.-Spektrum von IIIa die für die Methyliden-Gruppierung ansonst typische Bande bei 11,35 μ wiederum nicht aufweist, sahen wir uns genötigt, das Vorliegen einer Methyliden-Gruppierung auf anderem Wege zu beweisen. Dabei kamen uns Befunde sehr zustatten, die wir bei Versuchen zur der Charakterisierung der basischen Ketone IIIa, IIIc und IVa festgestellt haben. Bei ihrer Behandlung mit Semicarbazidlösung werden nämlich



– im Falle von IIIa und IIIc in geringer, im Falle von IVa in guter Ausbeute – Semicarbazone aliphatischer Spaltstücke erhalten, deren Untersuchung nun eindeutige Aussagen erlaubt.

¹³⁾ Da sich im IR.-Spektrum die CH_2 -Gruppe mit zwei einfachen Bindungen anders manifestiert als diejenige mit einer Doppelbindung, bezeichnen wir die letztere in dieser Arbeit als Methyliden-Gruppierung.

Die gesättigte Ketonbase IVa gibt mit Semicarbazidacetat-Lösung das Semicarbazon des aliphatischen Ketons VIII, vom Smp. 96–97°. Aus der Mutterlauge konnte als weiteres Spaltstück der bekannte 2-(β -Methylaminoäthyl)-4,5-dimethoxybenzaldehyd (XVII)¹⁴ isoliert werden. Die Bildung von XVII und VIII, bei der Behandlung von IVa mit Semicarbazidacetat, stellt einen zusätzlichen Konstitutionsbeweis für IVa dar.

Bei der analogen Behandlung der Basen IIIa und IIIc mit Semicarbazidacetat-Lösung werden zwei Semicarbazone α,β -ungesättigter aliphatischer Ketone (Smp. 166–167° resp. 161–162°) erhalten. Sie können mit verdünnter Mineralsäure in die leichtflüchtigen Ketone übergeführt werden, aus denen mit Semicarbazidacetat-Lösung wiederum die ursprünglichen Semicarbazone zurückerhalten werden. Im Semicarbazon vom Smp. 166–167° liegt das Semicarbazon von 3-Methylen-pentan-2-on (XV) vor. Das Semicarbazon vom Smp. 161–162° ist identisch mit demjenigen von 3-Methylen-5-methyl-hexan-2-on, das analog wie XV aus α -Isobutyl-acetessigsäure synthetisiert wurde. Es erweist sich als verschieden vom bekannten Semicarbazon des 3,5-Dimethyl-hex-3-en-2-ons vom Smp. 178°¹⁵). Damit ist der Verlauf des Abbaus und die Konstitution der erhaltenen Abbauprodukte sichergestellt.

Neue Synthese substit. Benzo[a]chinolizine

Die substit. Methyl-vinyl-ketone, die aus IIIa und IIIc erhalten wurden, entstehen auch bei der Behandlung von Ia und Ic mit Säuren. Als weiteres Spaltprodukt entsteht hierbei auch das 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin¹⁶), das den Ringen A und B des Benzochinolizins entspricht und das die cyclische Form eines offenkettigen Aminoaldehyds darstellt.

Die säurekatalysierte Spaltung gelingt am besten in Eisessig, wo nach mehrstündigem Kochen bedeutende Mengen der beiden Spaltprodukte gefasst werden können, das unges. Keton als ätherlöslicher Neutralteil und das 6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin als chloroformlösliche Base (Hydrobromid Smp. 196–198°, UV.-Maxima bei 246, 308 und 361 m μ , $\epsilon = 28000$, 13700 und 12300).

Aus den beiden Spaltprodukten, die ja synthetisch zugänglich sind, kann das tricyclische System wieder aufgebaut werden. Aus 3-Methyliden-pentan-2-on (XV) und 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin entsteht z.B. beim Stehenlassen in alkoholisch-wässriger Lösung, am besten in Gegenwart von Alkali, das tricyclische Äthylketon Ia. Auch das Isobutylketon Ic und andere Ketone mit Alkylresten an verschiedenen Stellen der Ringe B und C konnten so auf einfachste Weise synthetisiert werden¹⁷).

Resultate der pharmakologischen Prüfung¹⁸)

Die pharmakologische Prüfung der Basen IIIa–IIIc und ihrer gesättigten Abkömmlinge IVa–IVc liess keine besonderen Wirkungsqualitäten erkennen. Insbesondere weisen sie, im Gegensatz zu den tricyclischen Ketonen Ia–Ic, keine sedativen oder tranquillisierenden Eigenschaften auf.

¹⁴) F. L. PYMAN, J. chem. Soc. 95, 1271 (1909).

¹⁵) H. HAEUSSLER & J. DIJKEMA, Ber. deutsch. chem. Ges. 77, 601 (1944).

¹⁶) E. SPÄTH & N. POLGAR, Mh. Chem. 57, 190 (1929).

¹⁷) Das neue Aufbauprinzip ist Gegenstand einer Patentanmeldung.

¹⁸) Die pharmakologische Prüfung wurde in unserer medizinischen Forschungsabteilung (Leitung Dr. A. PLETSCHER) von Fr. Dr. H. BESENDORF ausgeführt.

Experimenteller Teil^{19) 20)}**Zum Hofmann'schen Abbau:**

Jodmethylat IIIa: 200 g des tricyclischen 3-Äthyl-Ketons Ia werden in 2000 ml Aceton gelöst, mit 65 ml Methyljodid versetzt und während 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Stehen über Nacht wird filtriert. Man erhält 281 g 2-Oxo-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-jodmethylat (IIIa) vom Smp. 205–206°. Eine aus Methanol-Äther umgelöste Substanzprobe enthält 2,98% Kristallwasser und schmilzt bei 192–193°.

$C_{18}H_{26}O_3N$ (431,32) Ber. J 29,43% Gef. J 29,60%

Base IIIa: 280 g des Jodmethylates IIIa werden in 2100 ml 3 N Natronlauge suspendiert und 1 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Man filtriert, wäscht mit Wasser, trocknet und löst aus 5000 ml tiefsiedendem Petroläther um. Man erhält so 154 g 1-(2-Oxo-3-methylen-pentyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (IIIa) vom Smp. 60–61°. IR.-Spektrum siehe Fig. Das UV.-Spektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 283 m μ , $\epsilon = 3680$.

$C_{18}H_{25}O_3N$ (303,39) Ber. C 71,25 H 8,31 N 4,62% Gef. C 71,29 H 8,20 N 4,77%

Recyclisierung von IIIa zum Brommethylat von Ia: 1 g der Base IIIa werden in 10 ml Eisessig gelöst und mit 0,5 ml einer 48-proz. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig versetzt. Es wird 30 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen, eingengt, mit Aceton aufgekocht, filtriert und aus Methanol-Äther umgelöst. Man erhält 600 mg 2-Oxo-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-brommethylat vom Smp. 205–207°. Das Präparat gibt mit einer authentischen Probe, die aus Ia und Methylbromid in Acetonlösung bereitet wurde, keine Depression im Misch-Smp.

Spaltung von IIIa mit Semicarbazidacetat: 2 g der Base IIIa werden in 10 ml Semicarbazidacetat-Lösung²¹⁾ suspendiert und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Man versetzt mit Wasser bis zur Trübung, filtriert nach 2stdg. Stehenlassen und löst aus Alkohol-Wasser um. Man erhält so 60 mg des Semicarbazons von 3-Methylen-pentan-2-on (XV) vom Smp. 166–167°. Keine Depression mit einer authentischen Probe, deren Darstellung nachstehend beschrieben ist.

Katal. Hydrierung von IIIa zu IVa: 10 g der Base IIIa werden in 100 ml Methanol gelöst und über 2 g RANEY-Nickel-Katalysator hydriert. In 20 Min. wird die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen. Der nach üblichem Aufarbeiten erhaltene Rückstand liefert nach dem Umlösen aus Isopropyläther 8 g 1-(2-Oxo-3-methyl-pentyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (IVa) vom Smp. 66–68°. IR.-Spektrum siehe Fig. Das UV.-Spektrum zeigt ein Maximum bei 284 m μ , $\epsilon = 31820$.

$C_{18}H_{27}O_3N$ (305,40) Ber. C 70,79 H 8,91% Gef. C 70,62 H 9,01%

Spaltung von IVa mit Semicarbazidacetat: 2 g des bas. Ketons IVa werden mit Semicarbazidacetat-Lösung wie bei IIIa angegeben behandelt. Man erhält 600 mg eines Semicarbazons vom Smp. 96–97°, das mit demjenigen von 3-Methyl-pentan-2-on, dessen Synthese nachstehend beschrieben wird, identisch ist.

Die Mutterlaugen liefern nach dem Alkalischstellen mit Natronlauge und Extrahieren mit Chloroform eine ölige Base, die ein saures Oxalat gibt. Smp. nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther 154–155°. Das UV.-Spektrum zeigt Maxima bei 248, 310 und 361 m μ , $\epsilon = 18650, 9700$ und 9500.

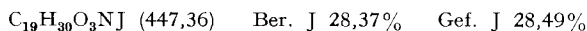
$C_{12}H_{11}O_3N, 1,15 C_2H_2O_4$ (326,82) Ber. C 52,55 H 5,95% Gef. C 52,86 H 5,55%

Die aus dem Oxalat nach Lösen in Wasser, Alkalischstellen mit Kaliumcarbonat und Extrahieren mit Chloroform erhaltene freie Base kristallisiert aus Isopropyläther. Smp. 120–121°. Pikrat, in Alkohol bereitet, Smp. 165–166°. Die freie Base und ihr Pikrat sind nach Smp. und Mischprobe identisch mit entsprechenden Vergleichsmustern von 2-(β -Methylaminoäthyl)-4,5-dimethoxy-benzaldehyd (XVII), die nach Angaben der Literatur²⁴⁾ bereitet wurden.

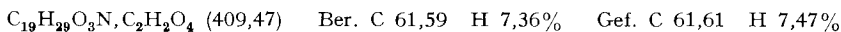
¹⁹⁾ Wir danken Herrn M. BAUMANN für geschickte Mithilfe bei der Ausführung der Experimente.

²⁰⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden in alkoholischer Lösung mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK 1, die IR.-Spektren in KBr oder in einer Flüssigkeitszelle (0,025) mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Optik aufgenommen. Die in KBr aufgenommenen Spektren weisen bei 2,9 μ eine schwache Wasserbande auf.

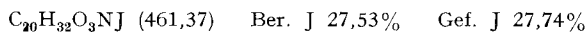
Jodmethylat von IVa: Aus IVa und Methyljodid in Aceton bereitet. Smp. nach dem Umlösen aus Aceton-Äther, 110–112° unter vorherigem Sintern. Das UV.-Spektrum zeigt ein Maximum bei 284 m μ , ϵ = 3380.



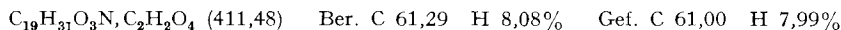
Abbau zum substit. Benzalketon Va: 75 g des Jodmethylates von IVa werden in 1000 ml Wasser gelöst und mit 100 ml 3 N Natronlauge versetzt. Nach 30 Min. wird mit Äther extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält 40 g einer öligen Base, die in Acetonlösung mit wasserfreier Oxalsäure sofort ein krist. saures Oxalat liefert. Smp. nach dem Umlösen aus Methanol-Äther bei 154–156°. Das UV.-Spektrum zeigt Maxima bei 242, 310 (Schulter) und 344 m μ , ϵ = 9550, 11900 und 17500.



Jodmethylat von Va: In Aceton bereitet und aus Methanol-Äther umgelöst. Smp. 213–215°. IR.-Spektrum siehe Fig.



Katal. Hydrierung von Va zu VIa: Die Base aus 4 g des sauren Oxalates von Va wird in Feinsprit über 150 mg vorhydriertem ADAMS-Katalysator hydriert. Es werden 225 ml aufgenommen. Nach dem Filtrieren und Einengen wird das saure Oxalat in Aceton bereitet. Es schmilzt nach dem Umlösen aus Aceton bei 117–118°. Das UV.-Spektrum zeigt ein Maximum bei 283 m μ , ϵ = 3580.

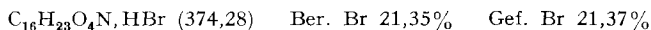


HOFMANN'scher Abbau von Ib und Ic

Jodmethylate*)	Abbau-Basen*)	Saure Oxalate der Dihydrobasen*)
IIb, Smp. 193–195° $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NJ}$ (459,37) Ber. J 27,63% Gef. „ 27,50%	IIIb, Smp. 32° $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$ (331,44) Ber. C 72,47 H 8,82% Gef. „ 72,09 „ 8,77%	IVb, Smp. 119° $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}, 1\frac{1}{2}\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (468,52) Ber. C 58,96 H 7,32% Gef. „ 59,38 „ 7,40%
IIc, Smp. 198–200° $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NJ}$ (459,37) Ber. J 27,63% Gef. „ 27,51%	IIIc, Smp. 56° $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$ (331,44) Ber. C 72,47 H 8,82% Gef. „ 72,62 „ 8,86%	IVc, Smp. 117° $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}, 1\frac{1}{2}\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (468,52) Ber. C 58,96 H 7,32% Gef. „ 59,14 „ 7,41%
*) Wurden analog hergestellt wie IIa, IIIa und IVa.		

Synthese von VII und VIII. – a) 2-(β -Dimethylaminoäthyl)-4,5-dimethoxy-benzaldehyd (VII):

1-Carbäthoxymethyl-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (X): Man löst 29 g des sek. Amins IX in 250 ml Methanol, versetzt mit 10 ml einer 38-proz. wässrigen Formaldehydlösung und lässt 2 Std. bei Raumtemperatur stehen. Dann gibt man 5 g RANEY-Nickel-Katalysator zu und hydriert bei Raumtemperatur. Es werden 2,5 l Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab, engt im Wasserstrahlvakuum ein, löst in 250 ml Äthanol und kocht anschliessend, zwecks Umesterung des evtl. gebildeten Methylesters, 4 Std. unter Rückfluss. Nach dem Einengen löst man in 100 ml Aceton und versetzt mit 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure bis zur kongosauren Reaktion. Das Hydrobromid von X kristallisiert spontan. Nach dem Umlösen aus Äthanol-Äther erhält man 29 g vom Smp. 178°.



²¹⁾ Zur Herstellung der Semicarbazidacetat-Lösung wurden 10 g Semicarbazid-hydrochlorid und 16 g kristallwasserhaltiges Natriumacetat bis zur Entstehung einer Paste verrieben. Dann wurde mit 20 ml Methanol versetzt, filtriert und mit Methanol auf 40 ml verdünnt.

Jodmethylat von X: Aus der freien Base X und Methyljodid in Aceton bereitet. Smp. nach dem Umlösen aus Äthanol-Äther, 167–168°.

$C_{17}H_{26}O_4NJ$ (435,31) Ber. J 29,17% Gef. J 29,10%

2-(β-Dimethylaminoäthyl)-4,5-dimethoxy-zimtsäure-äthylester (XI): 23 g des Jodmethylates von X werden in 250 ml Wasser gelöst und mit 50 ml 3 N Natronlauge versetzt. Man extrahiert sofort mit Äther und arbeitet in üblicher Weise auf. Das in Aceton mit wasserfreier Oxalsäure bereitete saure Oxalat schmilzt nach dem Umlösen aus Äthanol-Äther bei 140–141°. Das UV.-Spektrum zeigt Maxima bei 235, 298 und 329 μ , $\epsilon = 11400, 13600$ und 15800. Jodmethylat Smp. 238–240°.

$C_{17}H_{25}O_4N, C_2H_2O_4$ (397,41) Ber. C 57,42 H 6,85% Gef. C 57,54 H 6,74%

Hydrojodid der freien Säure (XII, HJ): Smp. 232–234°. Entsteht bei der alkalischen Verseifung des Oxalates von XI und Versetzen der nach dem Ansäuern erhaltenen Lösung mit Kaliumjodidlösung, oder bei der Behandlung des Jodmethylates von X mit 20-proz. Natronlauge und Ansäuern.

$C_{15}H_{21}O_4N, HJ$ (407,24) Ber. J 31,17% Gef. J 31,29%

2-Vinyl-4,5-dimethoxy-zimtsäure (XIII): 3 g des Jodmethylates von XI werden in einer Mischung von 10 ml 30-proz. wässriger Natronlauge und 20 ml Äthanol gelöst und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die nach üblichem Aufarbeiten erhaltenen sauren Anteile geben nach dem Umlösen aus Essigester 600 mg der Carbonsäure XIII vom Smp. 177–178°. Das UV.-Spektrum zeigt Maxima bei 258, 304 und 330 μ , $\epsilon = 23500, 16300$ und 12800.

$C_{13}H_{14}O_4$ (234,24) Ber. C 66,65 H 6,02% Gef. C 66,94 H 6,14%

Substit. Benzaldehyd VII: Aus dem Hydrojodid von XII mit Kaliumpermanganat, nach Angaben der Literatur¹¹⁾ bereitet. Das UV.-Spektrum zeigt Maxima bei 234, 281 und 310 μ , $\epsilon = 12250, 4950$ und 1800. – *Oxalat*, Smp. 147–149°.

$C_{13}H_{19}O_3N, C_2H_2O_4$ (327,33) Ber. C 55,04 H 6,47% Gef. C 54,91 H 6,42%

Jodmethylat von VII: Aus VII und Methyljodid in Essigester bereitet und aus Methanol-Äther umgelöst. Smp. 200–201°.

$C_{14}H_{22}O_2NJ$ (379,25) Ber. J 33,47% Gef. J 33,25%

b) 3-Methyl-pentan-2-on (VIII):

3-Dimethylaminomethyl-pentan-2-on (XIV): 47,4 g α -Äthyl-acetessigsäure-äthylester werden mit einer kaltgestellten Lösung von 19,5 g 86-proz. Kaliumhydroxyd in 300 ml Wasser versetzt und 3 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann wird mit Äther gewaschen und die wässrige Lösung des α -äthyl-acetessigsäuren Kaliums mit 25 g Dimethylamin-hydrochlorid und 30 ml einer 38-proz. wässrigen Formaldehydlösung versetzt. Man gibt dann portionenweise 3 N Salzsäure zu, bis ein pH von 3,0 erreicht ist. Man lässt über Nacht stehen, wäscht mit Äther, stellt mit Natronlauge alkalisch und nimmt in Äther auf. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird eingengt und im Wasserstrahlvakuum destilliert. Man erhält 16 g 3-Dimethylamino-methyl-pentan-2-on vom Sdp. 66–72°/18 Torr, $n_D^{20} = 1,4262$.

$C_8H_{17}NO$ (143,22) Ber. C 67,09 H 11,96% Gef. C 66,66 H 12,05%

Jodmethylat von XIV: Aus XIV und Methyljodid in Essigester bereitet und aus Methanol-Äther umgelöst. Smp. 148°.

$C_9H_{20}ONJ$ (285,17) Ber. J 44,50% Gef. J 44,69%

3-Methylen-pentan-2-on (XV): 31 g des Jodmethylates von XIV werden in 150 ml 3 N Natronlauge gelöst. Nach 60 Min. wird in tiefsiedendem Petroläther aufgenommen, mit verd. Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vorsichtig eingengt. Der Rückstand wird destilliert. Man erhält 3,4 g des leichtflüchtigen Ketons XV vom Sdp. 110–115°/740 Torr. Im UV. Schulter bei 218 μ , $\epsilon = 10750$.

$C_6H_{10}O$ (82,14) Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 73,65 H 10,50%

Semicarbazon von XV: Aus XV durch Kochen mit Semicarbazidacetat-Lösung bereitet. Smp. nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser 166–167°.

$C_7H_{13}ON_3$ (155,20) Ber. N 27,08% Gef. N 27,34%

2,4-Dinitrophenylhydrazon von XV: Aus XV und alkoholisch-salzsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung bereitet. Smp. nach dem Umlösen aus Alkohol 174°. Im UV. Maximum bei 370 m μ , $\epsilon = 23800$.

$C_{12}H_{14}O_4N_4$ (278,26) Ber. C 51,79 H 5,07% Gef. C 51,57 H 4,95%

Abbau von XV mit Chlorlauge zur α -Äthylacrylsäure (XVI): 1,96 g des Ketons XV werden in 4 ml Dioxan gelöst und mit 60 ml einer Natriumhypochlorit-Lösung tropfenweise versetzt. Zur Herstellung der Natriumhypochlorit-Lösung wurden 4,36 g Natriumhydroxyd bei 0° in 6 ml Wasser gelöst, 25 g Eis zugegeben und Chlor eingeleitet bis die Gewichtszunahme 3,22 g beträgt. Nach der Zugabe wird 2 Std. gerührt. Man wäscht mit Äther, säuert mit 50-proz. Schwefelsäure an und unterwirft der Wasserdampfdestillation. Das Destillat wird mit Kochsalz gesättigt, mit Äther extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand liefert bei der Destillation 700 mg α -Äthylacrylsäure vom Sdp. 170–172°/740 Torr, $n_D^{20} = 1,4362$.

$C_5H_8O_2$ (100,11) Ber. C 59,98 H 8,05% Gef. C 60,34 H 8,37%

3-Methyl-pentan-2-on (VIII): 2,4 g des ungesättigten Ketons XV werden in Methanol über 1 g RANEY-Nickel-Katalysator hydriert. Es werden schnell 550 ml Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Filtrieren vom Katalysator wird mit 10 ml Semicarbazidacetat-Lösung versetzt und 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Man konzentriert im Wasserstrahlvakuum und versetzt mit Wasser. Man erhält 2,5 g des Semicarbazons von VIII, das nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 96–97° schmilzt.

$C_7H_{15}ON_3$ (157,21) Ber. C 53,48 H 9,62 N 26,73% Gef. C 53,52 H 9,36 N 26,74%

3-Methylen-5-methyl-hexan-2-on: Aus α -Isobutyl-acetessigsäure in Analogie zu XV bereitet. Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 125–128°/730 Torr, $n_D^{20} = 1,4292$. UV.-Maximum bei 220 m μ , $\epsilon = 8400$.

$C_8H_{14}O$ (126,19) Ber. C 76,14 H 11,18% Gef. C 76,18 H 11,57%

Semicarbazon, Smp. 161–162°.

$C_9H_{17}ON_3$ (183,25) Ber. C 58,98 H 9,35% Gef. C 59,18 H 9,12%

Beim Kochen des Semicarbazons mit 20-proz. Salzsäure während 15 Min. wird ein Keton erhalten, das mit Semicarbazidacetat-Lösung das urspr. Semicarbazon vom Smp. 161–162° zurückliefert. Das Semicarbazon vom Smp. 161–162° gibt mit dem bekannten Semicarbazon von 3,5-Dimethyl-hex-3-en-2-on vom Smp. 178–179°¹⁵⁾ eine deutliche Depression im Misch-Smp.

Synthese des substit. Benzalketons Va. – 1,2 g des Aldehyds VII und 600 mg des Ketons VIII werden in 30 ml Wasser suspendiert und 3 ml einer 3 N Natronlauge zugegeben. Man schüttelt über Nacht bei Raumtemperatur, nimmt in Äther auf, wäscht mit Wasser und chromatographiert an einer Säule von 20 g Aluminiumoxyd (Akt. II). Mit Benzol werden insgesamt 350 ml ölige Eluate erhalten. Das in Aceton mit wasserfreier Oxalsäure bereitete *saure Oxalat* schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol-Äther bei 154–156°. Das in Aceton mit Methyljodid bereitete *Jodmethylat* schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol-Äther bei 213–215°. Beide Präparate sind in jeder Hinsicht identisch mit den entsprechenden Vergleichsproben von Va, die beim Abbau von Ia erhalten wurden.

Resynthese von Ia aus den Produkten der säurekatalysierten Spaltung. – 2,5 g des ungesättigten Ketons XV und 3,8 g 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin werden in 20 ml Wasser suspendiert, 5 ml 3 N NaOH und dann Methanol bis zur klaren Lösung zugegeben. Es wird 48 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man engt ein, nimmt in Äther auf, wäscht mit Wasser und bereitet das *Hydrochlorid* in Acetonlösung mit alkoholischer Salzsäure. Dieses schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 198–200° (Ausbeute 0,9 g). *Oxim*, Smp. 179 bis 180° Beide Präparate geben mit Vergleichsmustern, die auf anderem Wege bereitet wurden, keine Depression im Misch-Smp.³⁾

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Die UV.- bzw. IR.-Spektren wurden in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) aufgenommen.

SUMMARY

The course of the HOFMANN degradation in the 2-oxo-3-alkyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine series has been elucidated and the constitution of the degradation products established. They represent 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives obtained by ring opening between the nitrogen atom and the carbon atom 4. In addition, a new synthesis of substituted 2-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizines is described.

Chemische Forschungsabteilung
der F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A. G., Basel

78. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus kombé* OLIV.

Vorläufige Mitteilung, Glykoside und Aglykone, 212. Mitteilung¹⁾

von R. ZELNIK, J. v. EUW, O. SCHINDLER und T. REICHSTEIN

(18. I. 60)

KAISER und Mitarb.²⁾ teilen soeben in einer vorläufigen Notiz mit, dass sie aus den Samen von *Strophanthus kombé* OLIV. nach fermentativem Abbau neben Cymarin relativ grosse Mengen an Helveticosid (Strophanthidin- β -D-digitoxosid)³⁾ isolieren konnten. Aus unfermentierten Samen erhielten sie Gluco-helveticosid in 15–25% der Gesamtglykoside, daneben wenig (je ca. 1%) Gluco-helveticosol und Gluco-cymarol.

Wir haben öfters Cymarin für teilsynthetische Zwecke benötigt und es jeweils aus Handelsdrogen von *S. kombé*-Samen nach Fermentierung bereitet. In den letzten Jahren fiel uns auf, dass bereits die Kristalle nach Papierchromatogramm neben Strophanthidol auch etwas Helveticosid enthielten und der durch Hydrolyse solcher Kristalle erhaltene Zucker neben D-Cymarose auch Digitoxose. Aus den Mutterlauge konnten wir schon vor einigen Jahren durch Chromatographie an Al₂O₃ relativ viel Helveticosid sowie etwas 17 α -Helveticosid in Kristallen isolieren. Papierchromatographisch liess sich ferner Helveticosol nachweisen, das wir durch Reduktion von Helveticosid nach MEERWEIN-PONNDORF⁶⁾ bereitet haben. Im Papierchromatogramm waren noch weitere Komponenten nachweisbar, von denen eine mit Strophanthidin-

¹⁾ 211. Mitteilung: J. H. RUSSEL, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **43**, 167 (1960).

²⁾ F. KAISER, E. HAACK, M. GUBE, U. DÖLBERG & H. SPINGLER, *Naturwiss.* **46**, 670 (1959).

³⁾ a) W. NAGATA, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Festschrift für Herrn Prof. A. STOLL*, p. 715 (Basel 1957). b) Dieselben, *Helv.* **40**, 42 (1956). Es ist dort erwähnt, dass Helveticosid mit dem Erisimin von FEOFILAKTOW & LOSCHKAREW⁴⁾ und mit dem Alleosid A von MAKSIUTINA & KOLESNIKOW⁵⁾ identisch sein könnte. Es wurden auch die Gründe angegeben, warum es uns nicht möglich war, diese Namen zu verwenden. FEOFILAKTOW & LOSCHKAREW⁴⁾ schrieben ausdrücklich, dass ihr Glykosid bei der Hydrolyse ein Genin liefert, das mit Strophanthidin nicht identisch sei.

⁴⁾ W. W. FEOFILAKTOW & P. M. LOSCHKAREW, *Doklady Akad. Nauk SSSR* (Russ. Ausgabe) **94**, 709 (1954); *Chem. Abstr.* **49**, 6287 (1955).

⁵⁾ N. P. MASKIUTINA & D. G. KOLESNIKOW, *Doklady Akad. Nauk SSSR* (Russ. Ausgabe) **95**, 127 (1954); *Chem. Abstr.* **49**, 6287 (1955).

⁶⁾ A. L. WILDS in R. ADAMS, *Organic Reactions* II, p. 178, New York 1949.