

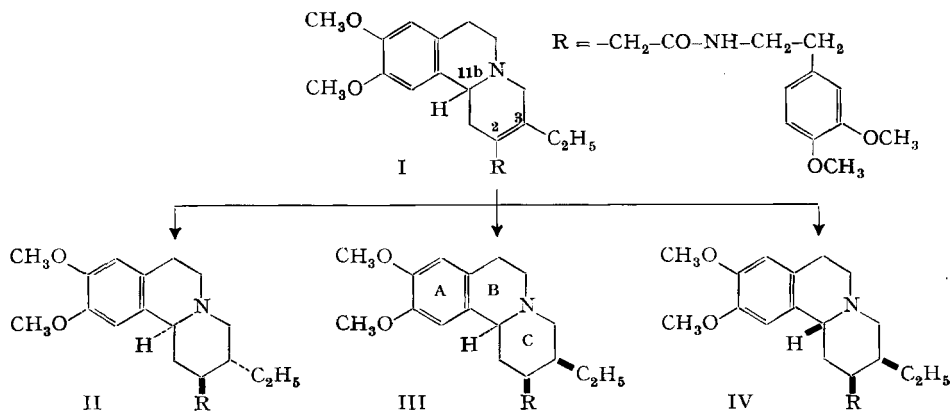
## 223. Syntheseveruche in der Emetinreihe

8. Mitteilung<sup>1)</sup>**Rac. Emetin-Isomere der 2,3-*cis*-Reihe**

von A. Brossi und O. Schnider

(31. VII. 62)

Bei der Druckhydrierung des in 2,3-Stellung ungesättigten Benzo[*a*]chinolizin-2-essigsäure-homoveratrylamids I, eines Zwischenproduktes zur technischen Herstellung des amöbicid-wirksamen *rac.* 2-Dehydroemetins<sup>2)</sup>, sind seinerzeit drei gesättigte isomere Homoveratrylamide II, III und IV isoliert worden<sup>3)</sup> 4). Es konnte gezeigt werden<sup>5)</sup> 6), dass II (Smp. 147–148°) der natürlichen 2,3-*trans*-Reihe und III (Smp. 157–158°) der unnatürlichen 2,3-*cis*-Reihe angehört. Für das dritte Isomere IV (Smp. 129–130°) wurde gefolgert<sup>4)</sup> 7), dass es ebenfalls zur 2,3-*cis*-Reihe gehört.



Im folgenden berichten wir über eine andere Synthese der beiden isomeren Homoveratrylamide III und IV sowie über ihre gegenseitige Umwandlung. Aus dem

<sup>1)</sup> 7. Mitteilung: *Helv.* 43, 583 (1960).

<sup>2)</sup> A. BROSSI, M. BAUMANN, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, J. WÜRSCH, F. SCHNEIDER & O. SCHNIDER, *Helv.* 42, 771 (1959).

<sup>3)</sup> Die abgebildeten Konfigurationsformeln entsprechen jeweils einem der beiden Antipoden des Racemats.

<sup>4)</sup> A. BROSSI, M. BAUMANN & O. SCHNIDER, *Helv.* 42, 1515 (1959).

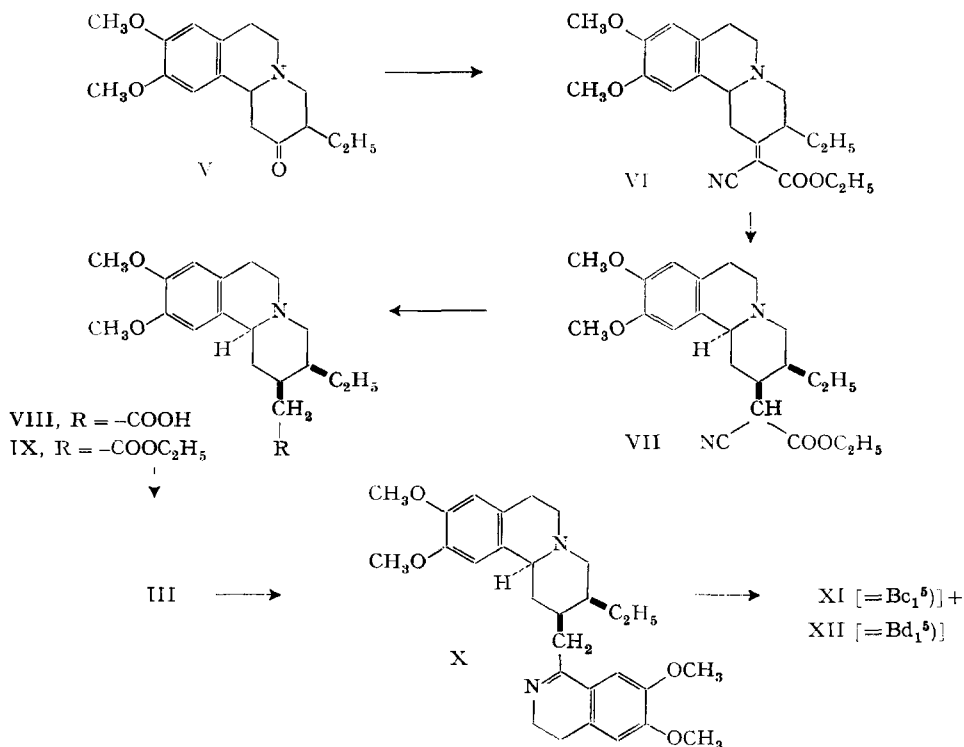
<sup>5)</sup> M. BARASH, J. M. OSBOND & J. C. WICKENS, *J. chem. Soc.* 1959, 3530.

<sup>6)</sup> A. BROSSI, A. COHEN, J. M. OSBOND, P. PLATTNER, O. SCHNIDER & J. C. WICKENS, *J. chem. Soc.* 1959, 3630.

<sup>7)</sup> Die frühere<sup>4)</sup> Konfigurationszuteilung für III und IV erfolgte willkürlich. Es hat sich nun gezeigt, dass wohl beide der 2,3-*cis*-Reihe angehören, die Stellung des Wasserstoffatoms in der Stellung 11b wurde aber verkehrt angegeben. – Wir danken den Herren Dres. H. T. OPENSHAW & N. WHITAKER, The Wellcome Research Laboratories, Beckenham, England, für die Mitteilung, dass sie auf einem anderen Weg ebenfalls zu den in dieser Arbeit abgeleiteten Konfigurationen für III und IV gekommen sind.

Homoveratrylamid IV wurden zudem die beiden bisher unbekanntenen 2,3-*cis*-Emetin-Isomeren XIV und XV dargestellt, womit aus I 6 der insgesamt 8 theoretisch möglichen *rac.* Emetin-Isomeren bequem hergestellt werden können.

Synthese des 2,3 *cis*-Homoveratrylamids III und der  
2,3-*cis*-Emetin-Isomeren XI und XII



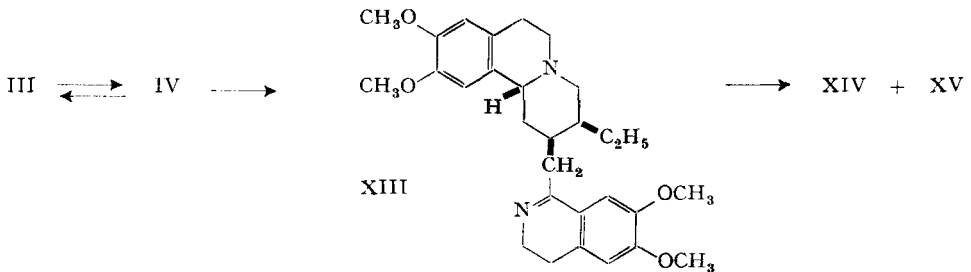
Bei der Kondensation von 2-Keto-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzol[a]chinolizin (V)<sup>8)</sup> mit Cyanessigsäure-äthylester nach KNOEVENAGEL wird ein kristallines Kondensationsprodukt VI erhalten, dem auf Grund der UV.- und IR.-Spektren (vgl. Angaben im exp. Teil) die angegebene Konstitution mit semicyclischer Lage der Doppelbindung zugeordnet werden muss. Die katalytische Hydrierung des Hydrochlorides oder Hydrobromides von VI in Feinsprit über ADAMS-Katalysator führt zum gesättigten Cyanessigester-Derivat VII, aus dem durch Hydrolyse mit Salzsäure zur Hauptsache das Hydrochlorid der Amino-carbonsäure VIII erhalten wird. Der aus dem reinen Hydrochlorid von VIII durch Veresterung mit Äthanol und Chlorwasserstoff bereitete Äthylester IX ist von OSBOND<sup>5)</sup> mit einem auf anderem Weg hergestelltem Präparat, dessen Zugehörigkeit zur 2,3-*cis*-Reihe auf Grund seiner Synthese gesichert ist<sup>5) 6)</sup>, identisch befunden worden. Das aus dem Hydrochlorid von VIII und Homoveratrylamin bereitete Homoveratrylamid III vom Smp. 157–158° ist identisch mit einem der drei Prä-

<sup>8)</sup> Für das Äthylketon V existieren mehrere Synthesen, vgl. z. B. *Helv. 41*, 119 (1958).

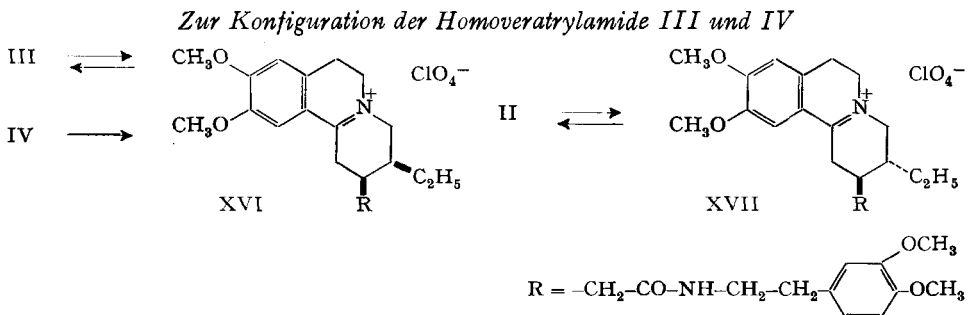
parate aus der Druckhydrierung von I, und seine Cyclisierung mit Phosphoroxychlorid in Benzol ergibt das O-Methylpsychotrin-Isomere X. Bei der katalytischen Hydrierung von X wird ein Gemisch der zwei *rac.* Emetin-Isomeren XI und XII der 2,3-*cis*-Reihe erhalten, das durch fraktionierte Kristallisation der Dihydrochloride getrennt werden konnte. Die Isomeren XI und XII sind mit den von OSBOND<sup>5)</sup> beschriebenen Emetin-Isomeren Bc<sub>1</sub> bzw. Bd<sub>1</sub> identisch.

*Gewinnung des Homoveratrylamids IV und der Emetin-Isomeren XIV und XV*

Die Entstehung des gesättigten Homoveratrylamids IV bei der Druckhydrierung von I ist, wie wir berichtet haben<sup>4)</sup>, wesentlich von den Hydrierungsbedingungen abhängig. Eine viel ergiebigere Methode zur Darstellung grösserer Mengen von IV besteht im Erhitzen von III in einer Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart eines Palladium-Kohle-Katalysators. Unter diesen Bedingungen wird, ausgehend sowohl von III als auch von IV, ein Epimerengemisch erhalten, das aus nahezu gleichen Anteilen von III und IV besteht und das durch Kristallisation leicht getrennt werden kann.



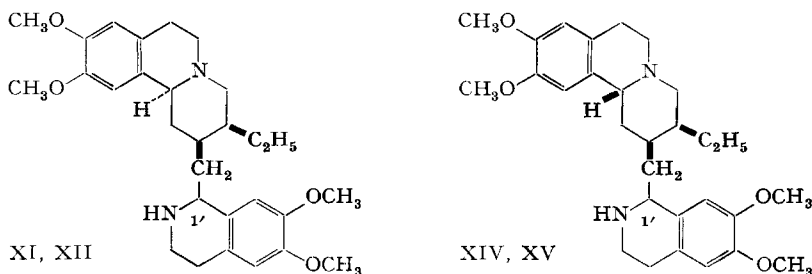
Aus IV konnte durch Cyclisierung das O-Methylpsychotrin-Isomere XIII, und daraus durch katalytische Hydrierung und Kristallisation das Dihydrochlorid des *rac.* Emetin-Isomeren XIV abgetrennt und aus der Mutterlauge das Oxalat des Isomeren XV in reiner Form erhalten werden. In der nachstehenden Tabelle sind einige charakteristische Daten der vier *rac.* 2,3-*cis*-Emetin-Isomeren XI, XII XIV und XV im Vergleich mit *rac.* Emetin<sup>4)</sup> zusammengestellt.



Bei der Dehydrierung von III und IV mit Quecksilber(II)-acetat in essigsaurer Lösung wird in guter Ausbeute das gleiche Dehydro-perchlorat XVI erhalten. Das Perchlorat XVI und die daraus bereitete Enaminbase sind verschieden von den entsprechenden Verbindungen (XVII und Enaminbase) der 2,3-*trans*-Reihe.

Die katalytische Hydrierung des Perchlorats XVI gibt ein Gemisch von III und IV, das zu über 90% aus III besteht. Bei der Reduktion von XVI mit Natriumborhydrid in Methanol konnte nur III isoliert werden. Aus XVII entsteht bei entsprechendem Vorgehen nur II. Wenn man annimmt, dass die Anlagerung des Reagens bei XVI und XVII von der sterisch weniger gehinderten Seite erfolgt<sup>9)</sup>, dann müssen III, IV und II die hier angegebenen Konfigurationsformeln zukommen, was übrigens im Falle von II durch die Überführung in Emetin bewiesen ist<sup>4)</sup>.

*Charakteristische Daten der vier rac. 2,3-cis-Emetin-Isomeren im Vergleich mit rac. Emetin*



Verbindung	Smp. Base	Smp. Dihydrochlorid	Smp. Phenylharnstoff-Derivat	Papierchromatogramm*)
XI	—	273–275°	—	0,8
XII	107–109°	227–230°	220–222°	0,6
XIV	155–156°	274–277°	141–142°	0,6–0,7
XV	124–125°	—	—	0,5
rac. Emetin <sup>4)</sup>	—	261–263°	202–203°	1,0

\*) Durchlaufchromatogramm auf WHATMAN-Papier Nr. 1 unter Verwendung von Äthylmethylketon, das mit wässriger 2N Salzsäure gesättigt ist, als Laufmittel (vgl. <sup>5)</sup>). Die R<sub>x</sub>-Werte sind auf rac. Emetin bezogen, dessen R<sub>x</sub>-Wert = 1,0 gesetzt wurde.

Die leichte Oxydierbarkeit der Homoveratrylamide III und IV mit Quecksilber(II)-acetat und das Vorliegen charakteristischer Banden in ihren IR.-Spektren im Gebiete von 2700 bis 2800 cm<sup>-1</sup> weisen darauf hin, dass in III und IV und den von ihnen abgeleiteten Emetin-Isomeren Benzo[a]chinolizine mit *trans*-verknüpften Ringen B/C (freies Elektronenpaar am Stickstoff *trans*-ständig zum Wasserstoffatom in 11 b) vorliegen.

Alle vier 2,3-*cis*-Emetin-Isomeren (XI, XII, XIV und XV) geben bei der energischen Oxydation mit Quecksilber(II)-acetat Rubremetin. Die ausgeführten Untersuchungen erlauben jedoch keine eindeutige Aussage in bezug auf die Konfiguration am Kohlenstoffatom 1', so dass nicht entschieden werden kann, welche zwei der vier dargestellten Isomeren der Emetinreihe und welche zwei der Isoemetinreihe angehören. Interessanterweise ist die von GRÜSSNER *et al.*<sup>10)</sup> beschriebene Base XXIb, welche diese Autoren ebenfalls für ein Emetin-Isomeres halten, mit keinem der in

<sup>9)</sup> A. R. BATTERSBY & S. GARATT, J. chem. Soc. 1959, 2706.

<sup>10)</sup> A. GRÜSSNER, E. JAEGER, J. HELLERBACH & O. SCHNIDER, Helv. 42, 2431 (1959).

dieser Arbeit beschriebenen vier *rac.* Emetin-Isomeren der 2,3-*cis*-Reihe identisch (Papierchromatogramm, Smp. Phenylharnstoff-Derivat 124–125°). Da aber bei seiner Oxydation mit Quecksilber(II)-acetat ebenfalls Rubremetin erhalten wird, scheint die Annahme berechtigt, dass es sich dabei um ein siebentes *rac.* Emetin-Isomeres handelt.

#### Resultate der chemotherapeutischen Prüfung<sup>11)</sup>

Über die amöbicide Wirkung von XI (Bc<sub>1</sub>) und XII (Bd<sub>1</sub>) wurde schon von OSBOND berichtet<sup>5)</sup>. Auch die beiden neuen Isomeren der 2,3-*cis*-Reihe, XIV und XV, zeigen eine bedeutend geringere amöbicide Wirkung *in vitro* als *rac.*- oder (–)-Emetin<sup>12)</sup>; letzteres und *rac.* 2-Dehydroemetin wirken *in vitro* amöbicid zwischen 10 und 15  $\gamma$ /ml<sup>13)</sup>; die *in vitro* Aktivität der in der Tabelle S. 1902 beschriebenen vier *rac.* 2,3-*cis*-Emetin-Isomeren liegt ausnahmslos über 250  $\gamma$ /ml<sup>11)</sup>.

Diese Untersuchungen bestätigen die Konfigurationsspezifität der Emetinwirkung, auf die auch in anderem Zusammenhang hingewiesen wurde<sup>13)</sup>. Dass die Anordnung der Substituenten in 2,3-Stellung von Bedeutung ist, zeigt sich auch darin, dass das *rac.* 2-Dehydroemetin mit einer Doppelbindung in 2,3-Stellung wiederum stark amöbicid wirkt<sup>14)</sup>.

#### Experimenteller Teil<sup>15)</sup>

##### Neue Synthese der *rac.* 2,3-*cis*-Emetin-Isomeren XI und XII

*Kondensation des Ketons V mit Cyanessigsäure-äthylester zu VI*: 14,5 g des Ketons V, 8,5 g Cyanessigsäure-äthylester, 1,5 g Ammoniumacetat und 1,7 ml Eisessig werden in 40 ml Toluol 4 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei das gebildete Wasser azeotrop entfernt wird. Man versetzt anschliessend mit weiteren 5,7 g Cyanessigsäure-äthylester, 0,5 ml Eisessig und 0,5 g Ammoniumacetat und kocht weitere 2 Std. Nach dem Erkalten wird mit 3N Salzsäure extrahiert, die salzsauren Auszüge werden mit Äther gewaschen und die nach dem Alkalisichstellen mit Sodalösung freigesetzten basischen Anteile in Äther aufgenommen. Nach dem Einengen der ätherischen Lösung, Lösen des Rückstandes in äthanolischer Salzsäure und Versetzen mit Äther kristallisieren 14 g 2-(Cyan-äthoxycarbonyl-methylen)-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11b-H-benzo[a]chinolizin-hydrochlorid (VI, HCl), die nach dem Umlösen aus Äthanol-Äther bei 167–169° schmelzen. UV.-Maxima bei 233 und 282 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 24 300 und 5450. – *Hydrobromid*, Smp. 184–186°.

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, HCl (420,93) Ber. N 6,66 Cl 8,42% Gef. N 6,88 Cl 8,21%

Die aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorids mit Sodalösung freigesetzte *Base VI* erstarrt nach einigem Stehen und schmilzt nach dem Umlösen aus Äthanol-Wasser bei 130–131°. Das IR.-Spektrum zeigt charakteristische Banden bei: 4,52  $\mu$  (–C≡N konjug.), 5,81  $\mu$  (–C≡O Ester konjug.) und 8,14  $\mu$  (Ester).

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N (384,46) Ber. C 68,72 H 7,34% Gef. C 68,68 H 7,10%

*Katalytische Hydrierung von VI zum Cyanessigester-Derivat VII*: 30 g Hydrochlorid von VI werden in 600 ml Feinsprit gelöst, mit 5,5 g Ammoniumacetat versetzt und über 900 mg vor-

<sup>11)</sup> Die chemotherapeutischen Untersuchungen wurden von Herrn Dr. R. RICHLÉ in der Abt. Chemotherapie II unserer medizinischen Forschungsabteilung (Leiter Dr. J. R. FREY) ausgeführt.

<sup>12)</sup> Obwohl die *in-vitro*-Aktivität zur Entwicklung amöbicid wirkender Verbindungen als solche kaum von Bedeutung ist, darf sie u. E. innerhalb einer streng definierten Reihe als Vergleichsgrösse herangezogen werden.

<sup>13)</sup> A. BROSSI, Z. BRENER, J. PELLEGRINO, H. STOHLER & J. R. FREY, *Experientia* 16, 64 (1960).

<sup>14)</sup> J. HERRERO, A. BROSSI, M. FAUST & J. R. FREY, *Annals Biochemistry exper. Medicine* 20, 475 (1960).

<sup>15)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden, sofern nicht anders vermerkt, in Feinsprit, die IR.-Spektren in KBr aufgenommen.

hydriertem Platinoxid-Katalysator hydriert. Im Verlaufe von 16 Std. werden 1,7 l Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert, engt das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein und löst den Rückstand in wässriger 2N Salzsäure. Man lässt über Nacht stehen, nutsch ab und löst aus Äthanol-Äther um. Man erhält so 17 g 2-(Cyan-äthoxycarbonyl-methyl)-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-hydrochlorid (VII, HCl) vom Smp. 213–214°. UV.-Maxima bei 230 und 284 m $\mu$ ,  $\epsilon = 7900$  und 3700. – Hydrobromid, Smp. 226–228°.

$C_{22}H_{30}O_4N_2 \cdot HCl$	Ber. C 62,48	H 7,39	N 6,62	Cl 8,38%
(422,95)	Gef. „ 62,19	„ 7,56	„ 6,65	„ 8,31%

Die aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorids von VII mit Sodalösung freigesetzte Base VII ist ein hellgelbes Öl. Das IR.-Spektrum der nach dem Aufnehmen in Äther und Eindengen erhaltenen öligen Base zeigt charakteristische Banden bei: 4,48  $\mu$  ( $-C \equiv N$  nicht konjug.), 5,76  $\mu$  ( $-C \equiv O$  Ester nicht konjug.) und 8,00  $\mu$  (Ester).

*Aminocarbonsäure VIII aus VII*: 16 g Hydrochlorid von VII werden in 340 ml 20-proz. wässriger Salzsäure suspendiert und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen zur Trockne wird in wenig Wasser heiss gelöst und stehengelassen. Man erhält 12,8 g 3-Äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-essigsäure-hydrochlorid (VIII, HCl), das nach dem Umlösen aus Wasser unscharf zwischen 170–180° schmilzt<sup>16)</sup>.

$C_{19}H_{27}O_4N \cdot HCl, H_2O$ (387,90)	Ber. C 58,82	H 7,79	Cl 9,14%	Gef. C 58,89	H 7,86	Cl 9,39%
---	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

*Äthylester-hydrojodid (IX, HJ)*: Aus VIII, HCl in Äthanol durch Sättigen mit Chlorwasserstoff bereitet und die nach üblichem Aufarbeiten erhaltene wässrige Lösung des Hydrochlorids von IX mit Kaliumjodid versetzt, dann aus Äthanol-Äther umgelöst. Smp. 210–212° (vgl. <sup>5)</sup>).

$C_{21}H_{31}O_4N, HJ$ (489,38)	Ber. J 25,93%	Gef. J 25,80%
---------------------------------	---------------	---------------

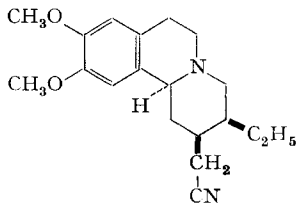
Das entsprechende *Methylester-hydrochlorid* schmilzt nach Umlösen aus Methanol-Äther bei 215–216°. UV.-Maxima bei 230 und 282 m $\mu$ ,  $\epsilon = 7750$  und 3600.

$C_{20}H_{29}O_4N \cdot HCl$ (383,91)	Ber. C 62,57	H 7,88	Cl 9,24%	Gef. C 62,50	H 7,87	Cl 9,09%
---------------------------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

*Homoveratrylamid III aus VIII*: 7,7 g des Hydrochlorids von VIII, 20 ml Homoveratrylamin, 2 ml Eisessig und 1,7 g Ammoniumacetat werden in 350 ml Xylol unter Rückfluss gekocht und das gebildete Wasser azeotrop entfernt. Nach dem Erkalten wird mit dem gleichen Volumen Benzol verdünnt und mit Wasser gewaschen. Der nach dem Einengen der Benzol-Xylol-Lösung erhaltene Rückstand kristallisiert nach der Zugabe von Äther. Durch Umlösen aus Essigester erhält man 3,5 g 3-Äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-essigsäure-homoveratrylamid (III) vom Smp. 157–158°, das mit dem aus der Druckhydrierung von I erhaltenen Präparat<sup>4)</sup> in allen Belangen identisch ist.

*O-Methylpsychotrin-Isomeres X aus III*: 2,5 g des Homoveratrylamids III werden in 50 ml Benzol gelöst, dann gibt man 1,2 ml Phosphoroxchlorid zu und erhitzt 1 Std. auf 80°. Nach dem Abkühlen wird vom ausgeschiedenen Öl dekantiert und dieses heiss in Aceton unter Zugeben von wenig Wasser gelöst. Beim Abkühlen kristallisieren 2,1 g des rotgefärbten Dihydrochlorids von X, die nach dem Umlösen aus Methanol 1,8 g des reinen Präparates vom Smp. 122–124° (unter vor-

<sup>16)</sup> Für den unscharfen Smp. des Hydrochlorids von VIII ist vor allem die Tatsache massgebend, dass die Hydrolyse von VII Gemische liefert, in denen neben VIII auch die VII entsprechende Cyanessigsäure, sowie das Nitril untenstehender Formel als Soda-unlöslicher Teil vorhanden sind.



Smp. 135–136°. Das IR.-Spektrum zeigt die CN-Bande bei 4,50  $\mu$ .

$C_{19}H_{26}O_2N_2$ (314,41)	Ber. N 8,91%	Gef. N 8,98%
-------------------------------	--------------	--------------

Zur Herstellung reiner Muster von IX und VIII hat es sich als vorteilhaft erwiesen, durch milde Verseifung und Decarboxylierung von VII zuerst das obige Nitril und daraus über den Imidoäther den Ester IX herzustellen. Bei der salzsauren Hydrolyse von IX wird reines VIII in Form seines Hydrochlorids erhalten.

herigem Sintern) liefern. UV.-Maxima bei 241, 291, 307 und 358  $m\mu$ ;  $\epsilon = 17800, 7150, 8400$  und 8750.

$C_{29}H_{38}O_4N_2$ , 2HCl, $4\frac{1}{2}H_2O$	Ber. C 55,06	H 7,81	N 4,43	Cl 11,21	$H_2O$ 12,81%
(632,64)	Gef. „ 55,08	„ 7,74	„ 4,84	„ 10,91	„ 11,87%

*Emetin-Isomere XI und XII aus X*: Die katalytische Hydrierung des Dihydrochlorids von X in wässrigem Methanol über Platinoxid liefert ein Isomerengemisch von XI und XII, das durch fraktionierte Kristallisation der Dihydrochloride aus Methanol-Äther getrennt werden kann. Das *hochschmelzende Dihydrochlorid von XI* vom Smp. 273–275° (unter vorherigem Sintern), UV.-Maxima bei 231 und 282  $m\mu$ ,  $\epsilon = 16400$  und 7300, ist in allen Belangen identisch mit dem von OSBOND beschriebenen<sup>5</sup>) Präparat Bc<sub>1</sub>, während das *tiefer schmelzende Dihydrochlorid von XII* vom Smp. 227–230° (unter vorherigem Sintern), UV.-Maxima bei 230 und 283  $m\mu$ ,  $\epsilon = 16900$  und 7500, dem Präparat Bd<sub>1</sub> von OSBOND entspricht.

*Freie Base XII*: Aus der wässrigen Lösung des Dihydrochlorids vom Smp. 227–230° mit Sodalösung abgeschieden und aus Methanol-Wasser umgelöst. Smp. 107–109°.

$C_{29}H_{40}O_4N_2$ (480,63)	Ber. C 72,47	H 8,39	N 5,83%	Gef. C 72,55	H 8,48	N 5,61%
-------------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

*Phenylharnstoff-Derivat aus XII*: Aus der freien Base und Phenylisocyanat in Äther bereitet. Smp. nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther 220–222°.

$C_{36}H_{45}O_5N_3$ (599,74)	Ber. C 72,09	H 7,56	N 7,01%	Gef. C 71,86	H 7,54	N 7,04%
-------------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

### Synthese des Homoveratrylamids IV und der 2,3-*cis*-Emetin-Isomeren XIV und XV

*Isomerisierung des Homoveratrylamids III zu einer Mischung von III+IV*: 10 g des Homoveratrylamids III vom Smp. 157–158° werden in 40 ml Methanol gelöst, 2 g Palladium-Kohle-Katalysator (10-proz.)<sup>17)</sup> zugegeben und 24 Std. bei 130° und 100 atü Wasserstoffdruck geschüttelt. Man filtriert und engt auf die Hälfte des Volumens ein. Es kristallisieren spontan 4,2 g Ausgangsmaterial III aus. Die Mutterlauge liefert nach dem Einengen und Umlösen aus Essigester 4,3 g des Homoveratrylamids IV vom Smp. 130°, das mit dem aus der Druckhydrierung von I erhaltenen Produkt<sup>4</sup>) in allen Belangen identisch ist.

*Isomerisierung des Homoveratrylamids IV*: 5 g des Homoveratrylamids IV vom Smp. 130° geben nach analoger Behandlung und Aufarbeitung 1,6 g des Homoveratrylamids III, das spontan aus Methanol kristallisiert, und nach dem Einengen der Mutterlauge und Umlösen aus Essigester 2,3 g des Ausgangsmaterials IV.

Das 2,3-*trans*-Homoveratrylamid II wird unter diesen Bedingungen nicht isomerisiert.

*Rac. O-Methylpsychotrin-Isomeres XIII aus IV*: 10 g des Homoveratrylamids IV werden in 100 ml Benzol gelöst, 4,6 ml Phosphoroxychlorid zugegeben und 1 Std. auf 80° erwärmt. Man dekantiert vom ausgeschiedenen Öl, versetzt dasselbe mit Methanol und gibt zur klarfiltrierten Lösung Äther bis zur Trübung. Nach dem Stehen über Nacht, Filtrieren, Trocknen und Umlösen aus Methanol erhält man 6 g des kristallwasserhaltigen *Dihydrochlorids von XIII*, das bei 200–203° schmilzt. UV.-Maxima bei 243, 291, 307 und 360  $m\mu$ ;  $\epsilon = 17900, 7250, 8450$  und 8860.

$C_{29}H_{38}O_4N_2$ , 2HCl, $3H_2O$	Ber. C 57,51	H 7,66	Cl 11,71	$H_2O$ 8,92%
(605,62)	Gef. „ 57,82	„ 7,73	„ 11,72	„ 8,63%

Die aus der wässrigen Lösung des Dihydrochlorids mit Sodalösung freigesetzte *O-Methylpsychotrin-Base XIII* schmilzt nach dem Aufnehmen in Äther, Einengen und Umlösen aus Essigester bei 134–135°. UV.-Maxima bei 282 und 308  $m\mu$ ,  $\epsilon = 10100$  und 6450.

$C_{29}H_{38}O_4N_2$ (478,61)	Ber. C 72,77	H 8,00%	Gef. C 72,87	H 8,00%
-------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

*Herstellung der Emetin-Isomeren XIV und XV aus XIII*: 5,2 g XIII werden in 50 ml Methanol gelöst, mit 50 ml 1N Salzsäure versetzt und über 200 ml Platinoxid hydriert. Innert 1 Std. werden 270 ml Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert, engt ein und kristallisiert aus Methanol-Äther. Beim Stehen über Nacht kristallisieren 2,4 g papierchromatographisch<sup>18)</sup> einheitliches *Dihydro-*

<sup>17)</sup> Tierkohle wird in wässriger Palladiumchloridlösung suspendiert; die Suspension wird mit Ameisensäure und dann mit Kaliumhydroxidlösung bis zu alkalischer Reaktion versetzt.

<sup>18)</sup> Zur papierchromatographischen Analyse vgl. die Angaben von OSBOND<sup>5</sup>).

chlorid von XIV, welches nach dem Umlösen aus Methanol-Äther bei 274–277° schmilzt. UV.-Maxima bei 231 und 283 m $\mu$ ,  $\epsilon = 17400$  und 7350.

$C_{29}H_{40}O_4N_2$ , 2HCl,  $1\frac{1}{2}H_2O$  (562,59) Ber. Cl 12,60  $H_2O$  1,60% Gef. Cl 12,67  $H_2O$  1,11%

Die aus der wässrigen Lösung des Dihydrochlorids mit Sodalösung freigesetzte Base XIV kristallisiert nach dem Filtrieren, Trocknen über Phosphorpentoxid und Behandeln mit Äther-Petroläther. Sie schmilzt nach dem Umlösen aus Essigester bei 154–156°.

$C_{29}H_{40}O_4N_2$  (480,63) Ber. C 72,47 H 8,39 N 5,83% Gef. C 72,73 H 8,14 N 5,69%

Phenylharnstoff-Derivat von XIV: Aus der Base und Phenylisocyanat in Äther bereitet. Smp. nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther 141–142°.

$C_{36}H_{45}O_5N_3$  (599,74) Ber. N 7,01% Gef. N 6,86%

Zur Gewinnung des Isomeren XV wird die Mutterlauge der Dihydrochlorid-Kristallisation eingengt, der Rückstand in Wasser gelöst und die mit Sodalösung freigesetzten basischen Anteile in Äther aufgenommen. Der nach dem Einengen der Ätherlösung erhaltene Rückstand liefert in Methanol mit überschüssiger Oxalsäure ein saures Oxalat, das papierchromatographisch einheitlich ist<sup>18</sup>) und, wie der Vergleich mit dem Isomerengemisch zeigt, dem im Gemisch vorhandenen zweiten Isomeren entspricht. Smp. nach dem Umlösen aus Methanol-Äther 238–240°.

$C_{29}H_{40}O_4N_2$ ,  $2C_2H_2O_4$  (660,70) Ber. C 59,98 H 6,71% Gef. C 60,13 H 6,63%

Die aus der wässrigen Lösung des Oxalates durch Versetzen mit Sodalösung freigesetzte Base XV kristallisiert nach dem Trocknen aus Äther-Petroläther und schmilzt nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther bei 124–125°. UV.-Maxima in 0,01N alkoholischer Salzsäure bei 230 und 281 m $\mu$ ,  $\epsilon = 17500$  und 7450.

$C_{29}H_{40}O_4N_2$  (480,63) Ber. C 72,47 H 8,39 N 5,83% Gef. C 72,37 H 8,30 N 5,60%

### Konfigurationsbestimmung der Homoveratrylamide III und IV

Dehydrierung des Homoveratrylamids III mit Quecksilber(II)-acetat: 5 g III werden in 100 ml 10-proz. wässriger Essigsäure gelöst. Man gibt 12 g Quecksilber(II)-acetat zu und belässt das Ganze 1 Std. auf dem Wasserbad bei 80°. Man filtriert vom ausgeschiedenen Quecksilber(I)-acetat und leitet in die noch warme Lösung 5 Min. Schwefelwasserstoff ein. Nach dem Erkalten filtriert man durch ein Kohlefilter, engt im Wasserstrahlvakuum ein, löst den Rückstand in Aceton, setzt 60-proz. wässrige Perchlorsäure bis zur kongosauren Reaktion zu und versetzt mit Äther. Nach dem Stehen über Nacht, Filtrieren und Umlösen aus Aceton-Äther erhält man 3,5 g des Perchlorats XVI, das bei 138–140° schmilzt. UV.-Maxima bei 244, 286, 303 und 355 m $\mu$ ;  $\epsilon = 17000$ , 6840, 9100 und 9950.

$C_{29}H_{39}O_5N_2^+ \cdot ClO_4^-$ ,  $\frac{1}{2}HClO_4$  (645,31) Ber. Cl 8,24% Gef. Cl 8,20%

Zur Herstellung der Enaminbase wird das Perchlorat zwischen Essigester und 3N Natronlauge verteilt. Der nach dem Einengen der Essigesterlösung erhaltene Rückstand liefert nach dem Umlösen aus Methanol eine Enaminbase vom Smp. 159–160°. UV.-Maxima bei 235, 286, 304 und 353 m $\mu$ ;  $\epsilon = 16600$ , 7150, 8150 und 7900.

$C_{29}H_{38}O_5N_2$  (494,61) Ber. C 70,42 H 7,73% Gef. C 70,17 H 7,42%

Dehydrierung des Homoveratrylamids IV mit Quecksilber(II)-acetat: Die Dehydrierung von IV wird genau gleich ausgeführt wie bei III beschrieben. Aus 5 g IV erhält man 2,8 g des Perchlorats XVI vom Smp. 138–140°. Die daraus hergestellte Enaminbase schmilzt bei 159–160°. Perchlorat und Enaminbase sind in allen Belangen identisch mit den aus III erhaltenen Verbindungen.

Dehydrierung des Homoveratrylamids II mit Quecksilber(II)-acetat: Aus 8 g II und 30 g Quecksilber(II)-acetat erhält man in analoger Reaktionsfolge nach dem Umlösen aus Aceton-Äther 6,7 g des bei 144–146° schmelzenden Perchlorats XVII. UV.-Maxima bei 243, 288, 304 und 354 m $\mu$ ;  $\epsilon = 17100$ , 6950, 9200 und 10010.

$C_{29}H_{39}O_5N_2^+ \cdot ClO_4^-$ ,  $\frac{1}{2}HClO_4$  (645,31) Ber. Cl 8,24% Gef. Cl 8,10%

Die aus XVII bereitete Enaminbase schmilzt nach dem Umlösen aus Essigester bei 134–135°. UV.-Maxima bei 235, 287, 304 und 354;  $\epsilon = 17100$ , 8180 und 7950.

$C_{29}H_{38}O_5N_2$  (494,61) Ber. C 70,42 H 7,74% Gef. C 70,31 H 7,59%



*Katalytische Hydrierung von XVI zu III und IV:* 1,5 g XVI werden in Feinsprit über 50 mg Platinoxid hydriert. Es werden 60 ml Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator, engt ein, stellt mit 3N Natronlauge alkalisch, dekantiert und kocht mit Methanol auf. Nach der Zugabe von wenig Wasser kristallisiert das Reduktionsprodukt aus. Nach dem Umlösen aus Methanol-Wasser erhält man 680 mg des Homoveratrylamids III vom Smp. 157–158°. Aus der Mutterlauge können nach dem Einengen und 2maligem Umlösen aus Essigester 25 mg des Homoveratrylamids IV vom Smp. 130–131° isoliert werden.

*Hydrierung von XVI mit Natriumborhydrid:* 1 g XVI wird in 40 ml Methanol gelöst und portionenweise mit insgesamt 400 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 2stdg. Stehen wird eingengt, mit Wasser versetzt und aus Methanol-Wasser umgelöst. Man erhält 550 mg des Homoveratrylamids III.

*Hydrierungsversuche mit dem Perchlorat XVII:* Sowohl bei der katalytischen Hydrierung von XVII als auch bei seiner Reduktion mit Natriumborhydrid in Methanol wird als alleiniges Reduktionsprodukt das Homoveratrylamid II vom Smp. 147–148° in guter Ausbeute (aus 1 g XVII jeweils 550 mg II) erhalten.

(–)-*Rubremetiniumchlorid* aus (–)-*Emetin*: Aus 3 g natürlichem Emetin-dihydrochlorid-hydrat wird mit Natronlauge die freie amorphe Base abgeschieden, diese nach Aufnehmen in Äther und Einengen in 50 ml 10-proz. wässriger Essigsäure gelöst, die Lösung mit 45 g Quecksilber(II)-acetat versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Man filtriert vom ausgeschiedenen Quecksilber(I)-acetat, leitet in die warme Lösung Schwefelwasserstoff ein, filtriert nach dem Abkühlen durch ein Kohlefilter, engt ein, nimmt in Methanol auf, engt wieder ein und versetzt mit konz. Salzsäure. Es kristallisiert 1 g (–)-Rubremetiniumchlorid, welches nach dem Umlösen aus Eisessig-Äther 600 mg eines papierchromatographisch reinen<sup>18)</sup> Präparates liefert. Smp. unter vorherigem Sintern bei 155–160°. UV.-Maxima bei 257, 286, 300 und 437 m $\mu$ ; log  $\epsilon$  = 4,28, 4,24, 4,26 und 4,47. Die RD.-Kurve in Methanol bei 25° gemessen gibt folgende Werte:  $[\alpha]_{700} = -41,2^\circ$ ,  $[\alpha]_{650} = -49,8^\circ$ ,  $[\alpha]_{600} = 67,5^\circ$ ,  $[\alpha]_{580} = -73,8^\circ$ ,  $[\alpha]_{550} = -112^\circ$ ,  $[\alpha]_{525} = -193^\circ$ .

Rac. *Rubremetiniumchlorid* aus XI, XII, XIV, XV und GRÜSSNER's rac. *Emetin-Isomere* XXI<sup>b</sup><sup>10)</sup>: 100 mg der Basen obiger Präparate wurden in 5 ml 10-proz. wässriger Essigsäure gelöst, mit 1,5 g Quecksilber(II)-acetat versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Es wurde wie bei der Herstellung von (–)-Rubremetiniumchlorid aufgearbeitet. Aus allen 5 Präparaten wurde jeweils kristallines rac. Rubremetiniumchlorid isoliert, deren Papierchromatogramme<sup>18)</sup> und UV.-Spektren unter sich und mit demjenigen von (–)-Rubremetiniumchlorid identisch waren.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Die UV-, IR- und RD.-Spektren wurden in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) von den Herren Dr. J. WÜRSCH, Dr. L. CHOPARD und Dr. F. BURKHARDT aufgenommen.

#### SUMMARY

Final proof for the 2,3-*cis* configuration of the two benzo[a]quinolizine-2-acetic acid homoveratrylamides III and IV previously reported is presented. Starting from IV, the two new racemic emetine isomers XIV and XV have been synthesized. None of the four racemic emetine isomers XI, XII, XIV and XV shows an *in vitro* amoebicidal effect comparable with that of natural (–)-emetine or racemic 2-dehydroemetine.

Chemische Forschungsabteilung der  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel