

257. Syntheseveruche in der Emetinreihe

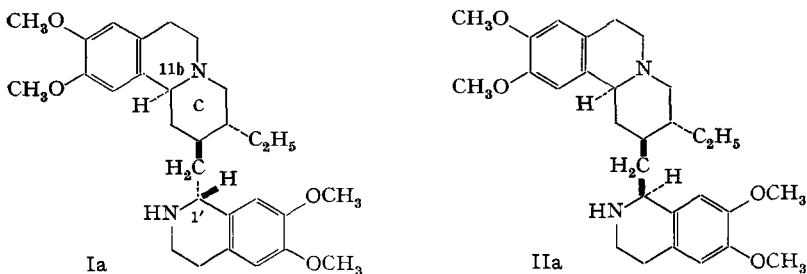
9. Mitteilung¹⁾

Die absolute Konfiguration von (–)-2-Dehydro-emetin

von A. Brossi, M. Baumann, F. Burkhardt, R. Richle und J. R. Frey

(25. VIII. 62)

Die für (–)-Emetin und sein 1'-Epimeres (–)-Isoemetin durch Abbau²⁾ und Synthese³⁾ bewiesenen absoluten Konfigurationen Ia bzw. IIa⁴⁾ sind erstmals von VAN TAMELEN durch Vergleich der Rotationsdispersionskurven ihrer Dihydrobromide abgeleitet worden⁵⁾. Da von den beiden Antipoden des rac. Emetins nur die (–)-drehende Base, das natürliche Alkaloid Emetin, hohe amöbicide Wirkung entfaltet⁶⁾, sind diese Studien von mehr als nur akademischem Interesse. Es war deshalb angezeigt diese Untersuchungen auf die synthetisch erschlossene Reihe des 2-Dehydro-emetins auszudehnen. Über das Resultat ist kürzlich an anderer Stelle summarisch berichtet worden⁷⁾.



In der 2-Dehydro-emetin-Reihe sind durch das Vorhandensein der Doppelbindung im Ring C zwei der vier im Emetin vorhandenen Asymmetriezentren eliminiert, so dass nur vier optisch aktive und zwei racemische Isomere möglich sind. Beide Racemate, das rac. 2-Dehydro-emetin (III = IIIa + IIIb)⁴⁾ und das rac. 2-Dehydro-

¹⁾ 8. Mitteilung dieser Reihe, *Helv. 45*, 1899 (1962).

²⁾ A. R. BATTERSBY, R. BINKS & G. C. DAVIDSON, *J. chem. Soc. 1959*, 2704, A. R. BATTERSBY & S. GARRATT *ibid.* 1959, 3512 und A. R. BATTERSBY, R. BINKS & T. P. EDWARDS, *ibid.* 1960, 3474.

³⁾ D. E. CLARK, R. F. K. MEREDITH, A. C. RITCHIE & T. WALKER, *J. chem. Soc. 1962*, 2490.

⁴⁾ In der vorliegenden Mitteilung bezeichnen die römischen Ziffern Racemate, mit dem Zusatz a soll der (–)-Antipode, mit b der (+)-Antipode definiert werden.

⁵⁾ E. E. VAN TAMELEN, P. E. ALDRICH & J. B. HESTER JR., *J. Amer. chem. Soc.* 81, 507, 6214 (1959). Vgl. auch die beinahe gleichzeitig erschienenen Arbeiten von A. R. BATTERSBY & S. GARRATT, *Proceedings chem. Soc. 1959*, 86, und von Y. BAN, M. TERASHIMA & O. YONEMITSU, *Chemistry & Ind. 1959*, 568 und 569.

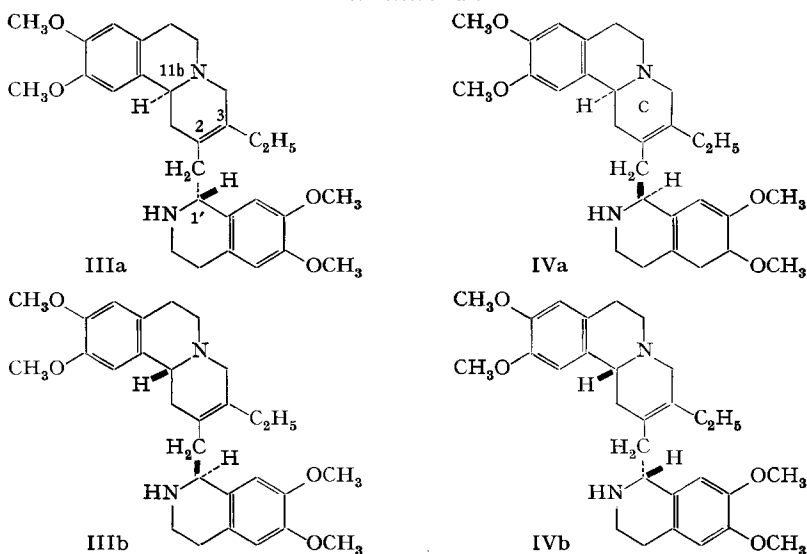
⁶⁾ A. BROSSI, Z. BRENER, J. PELLEGRINO, H. STOHLER & J. R. FREY, *Experientia* 16, 62 (1960).

⁷⁾ A. BROSSI & F. BURKHARDT, *Experientia* 18, 211 (1962).

isoemetin (IV = IVa + IVb)⁴⁾ sind bekannt⁸⁾⁹⁾, und bei beiden ist das Vorliegen der Doppelbindung in 2,3-Stellung bewiesen⁸⁾⁹⁾. Die «*cis*»-Stellung der Wasserstoffatome in Stellung 11b und 1' bei IV und die «*trans*»-Stellung bei III wurden erstmals auf Grund nicht verbindlicher Hydrierungsversuche postuliert¹⁰⁾ und kürzlich von einer Arbeitsgruppe der GLAXO LABORATORIES in England bewiesen⁹⁾.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von IIIa und IVa und ihrer Enantiomeren und zur Klärung der Zusammenhänge zwischen absoluter Konfiguration und amöbischer Wirkung in der 2-Dehydro-Reihe benötigten wir IIIa und IVa (und oder ihre Enantiomeren. Da sowohl rac. 2-Dehydro-emetin (III) als auch rac. 2-Dehydro-O-methyl-psychotrin nicht in optische Antipoden spaltbar waren, sahen wir uns genötigt, in der Reihe der Zwischenprodukte ihrer Synthese nach einer für die optische Spaltung geeigneteren Verbindung zu suchen.

Formelschema 1



Eine solche liegt im Methylester VI vor¹¹⁾, der sich aus der Säure V durch Veresterung mit Methanol und Chlorwasserstoff bequem darstellen und mit Hilfe von (–)-Dibenzoyl-D-weinsäure leicht in seine optischen Antipoden spalten lässt. Aus dem (+)-Dibenzoyltartrat von VIb erhält man nach einmaligem Umlösen und Aufarbeiten den optisch reinen Antipoden VIb. Sein Enantiomer VIa kann aus der Mutterlauge des (+)-Dibenzoyltartrates von VIb über das (–)-L-Tartrat erhalten werden. Bei der

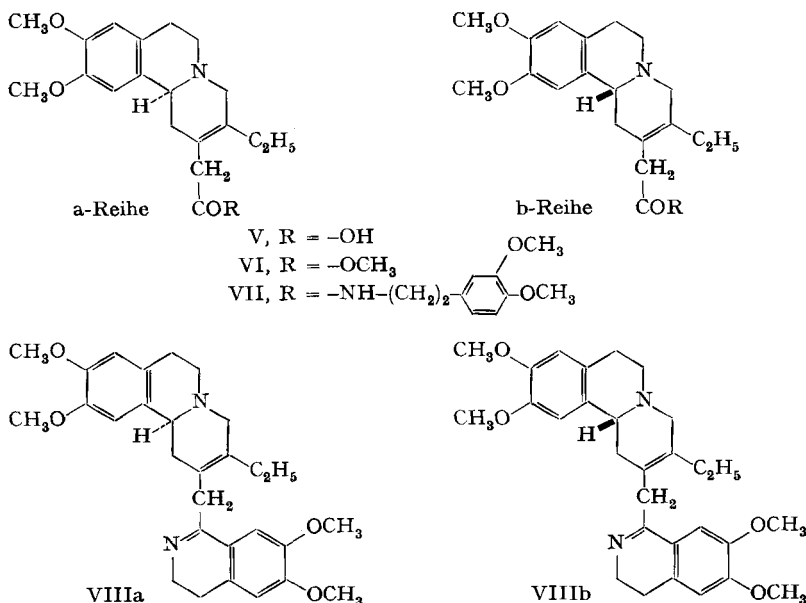
⁸⁾ A. BROSSI, M. BAUMANN, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, J. WÜRSCH, F. SCHNEIDER & O. SCHNIDER, *Helv.* **42**, 772 (1959).

⁹⁾ D. E. CLARK, P. G. HOLTON, R. F. K. MEREDITH, A. C. RITCHIE, T. WALKER & K. D. E. WHITING, *J. chem. Soc.* **1962**, 2479.

¹⁰⁾ A. BROSSI, M. BAUMANN & O. SCHNIDER, *Helv.* **42**, 1515 (1959). Diese Versuche sind nicht konfigurationsbeweisend, da kürzlich gezeigt werden konnte¹⁾, dass unter den gewählten Hydrierungsbedingungen das Asymmetriezentrum 11b in Mitleidenschaft gezogen wird.

¹¹⁾ Das von Dr. v. PLANTA aufgenommene NMR.-Spektrum von VI ist mit der angegebenen Konstitution in Einklang, insbesondere zeigt es, dass bei τ -Werten von 5–6 keine Signale für olefinische Protonen auftreten.

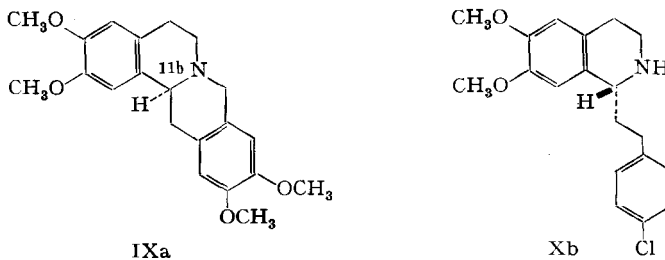
sauren Hydrolyse von VIa und VIb werden ohne Racemisierung die beiden optisch aktiven Säuren Va und Vb kristallin erhalten, aus denen über die Homoveratrylamide VIIa und VIIb die beiden optisch aktiven Enantiomeren VIIIa und VIIIb des



2-Dehydro-O-methyl-psychotrans synthetisiert werden konnten, wie bei der Darstellung des Racemates VIII beschrieben⁸⁾. Bei der Hydrierung von VIIIa und VIIIb werden die erwarteten Epimerengemische, bestehend aus IIIa und IVa einerseits und IIIb und IVb andererseits, erhalten, die sich durch fraktionierte Kristallisation ihrer Dihydrobromide leicht trennen liessen. Die Dihydrobromide von IIIa und IIIb resp. IVa und IVb drehen entgegengesetzt und erweisen sich bei der Prüfung mittels der von OSBOND in der Emetinreihe entwickelten papierchromatographischen Analyse-methode¹²⁾ als rein. Das aus dem Dihydrobromid von IIIa abgeschiedene freie 2-Dehydro-emetin schmilzt bei 94–96° und zeigt ein hohes negatives Drehvermögen (vgl. Angaben im exp. Teil).

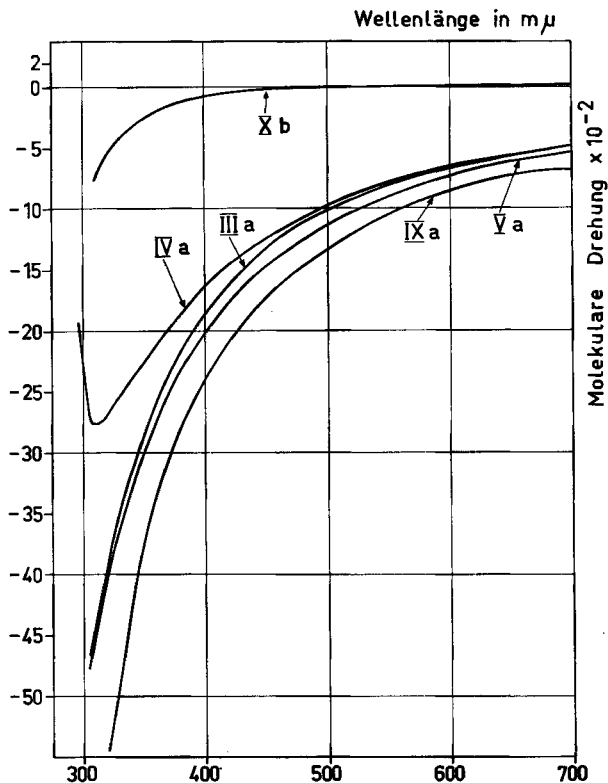
Der Vergleich der Rotationsdispersionskurve (vgl. Fig. und Angaben in Tab. 1) von Va mit derjenigen des Protoberberinalkaloids (–)-Norcoalydin (IXa) bekannter

Formelschema 2



¹²⁾ M. BARASH, J. M. OSBOND & J. C. WICKENS, J. chem. Soc. 1959, 3530.

Konfiguration¹³⁾ zeigt, dass die Benzochinolinine Va, VIa, VIIa und das 2-Dehydro-O-methyl-psychotrin VIIIa, das aus VIIa hergestellt wurde, am vorhandenen Asymmetriezentrum 11b ein α -ständiges Wasserstoffatom enthalten müssen. Die b-Reihe muss an diesem Asymmetriezentrum ein β -ständiges Wasserstoffatom aufweisen.



Die absoluten Konfigurationen von IIIa resp. IVa lassen sich nun durch Addition der molekularen Drehungen von Va und der Tetrahydroisochinolin-Verbindung Xb bekannter Konfiguration¹⁴⁾ resp. durch Addition der molekularen Drehung von Va und Xa ableiten (vgl. mol. Drehungswerte in Tab. 1). In der Figur wird gezeigt, dass durch Überlagerung der Rotationsdispersions-Kurven von Va und Xb angenähert die Rotationsdispersions-Kurve von IIIa resultiert, während die Überlagerung der Kurven von Va und Xa (optischer Antipode von Xb¹⁴⁾) diejenige von IVa ergibt. Die für (-)-2-Dehydro-emetin (IIIa) bewiesene absolute Konfiguration der Asymmetriezentren 11b und 1' entspricht somit derjenigen von natürlichem Emetin (Ia).

Die Präparate IIIa, IIIb, IVa und IVb wurden in Form ihrer Dihydrobromide *in vitro* und *in vivo* auf amöbicide Wirkung geprüft wie in der Emetinreihe beschrieben⁶⁾. Aus den Resultaten (siehe Tab. 2) geht hervor, dass nur das Isomere IIIa eine hohe Wirkung entfaltet. Auf Grund unserer Untersuchungen muss deshalb ge-

¹³⁾ H. CORRODI & E. HARDEGGER, *Helv.* **39**, 889 (1956). Wir danken Herrn Prof. HARDEGGER für die freundliche Überlassung eines Musters von (-)-Norcoralydin.

¹⁴⁾ A. BROSSI & F. BURKHARDT, *Helv.* **44**, 1558 (1961).

Tabelle 1. Molekulare Drehungen für verschiedene Wellenlängen

Wellenlänge in $m\mu$	Molekulare Drehung in Grad				
	Dihydro- bromid von IIIa	Dihydro- bromid von IIIb	Hydro- chlorid von IVa	Hydro- chlorid von IXa	Hydro- chlorid von Xb
700	- 480 \pm 60	- 480 \pm 60	- 535 \pm 3	- 678 \pm 4	16 \pm 4
589	- 691	- 672	- 762	- 889	15
550	- 800	- 787	- 900	- 1048	11
500	- 1012	- 974	- 1130	- 1316	0
450	- 1326	- 1243	- 1480	- 1730	- 18
400	- 1862	- 1633	- 2010	- 2400	- 74
380	- 2160	- 1860	- 2370 \pm 30	- 2820	- 116
360	- 2570	- 2120	- 2730	- 3330	- 191
340	- 3160	- 2400	- 3310	- 4200 \pm 40	- 331
320	- 3910	- 2690	- 3990	- 5460	- 570
310	- 4440	- 2750 (Min.)	- 4500	- 6270	- 760
305	- 4650	- 2690	- 4770	-	-
Konzentra- tion der Mess- lösung in %	0,1	0,1	0,5	0,625 bzw. 0,0625	0,5

Tabelle 2. Chemotherapeutische Aktivität und akute Toxizität

Präparat	Akute Toxizität Maus (DL 50) mg/kg subcutan	Aktivität <i>in vitro</i> Endwert in γ /ml	Aktivität <i>in vivo</i> (CD 50) mg/kg p.o.
(-)-2-Dehydroemetin (IIIa)	50	15	5
(+)-2-Dehydroemetin (IIIb)	700	1000	100–200
(-)-2-Dehydroisoemetin (IVa)	700	500	100–200
(+)-2-Dehydroisoemetin (IVb)	540	1000	100–200
rac. 2-Dehydroemetin (III)	70	15	5
Natürliches Emetin (Ia)	35	15	8

folgt werden, dass auch in der 2-Dehydroemetin-Reihe die amöbicide Wirkung konfigurationspezifisch ist. Da sich der unwirksame Antipode (IIIb) durch keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen auszeichnet, ist eine optische Spaltung von III für die therapeutische Anwendung nicht unbedingt notwendig.

Experimenteller Teil¹⁵⁾

Optische Spaltung des Methylesters VI: 82 g racemischer Methylester VI⁸⁾ werden in 100 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 90 g (-)-Dibenzoyl-D-weinsäure in 100 ml Methanol versetzt. Man gibt Äther bis zur Trübung zu, lässt 2 Std. bei 0° stehen, filtriert und löst aus 300 ml Methanol um. Man erhält so 55 g des (+)-Dibenzoyl-O-tartrates von (+)-3-Äthyl-9,10-dimethoxy.

¹⁵⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden in Alkohol, die opt. Drehungen, sofern nicht anders vermerkt, in Methanol bei Raumtemperatur und einer Konzentration von $c = 1$ aufgenommen. Die Rotationsdispersion wurde auf einem photoelektrischen, selbstabgleichenden Polarimeter kontinuierlich aufgenommen. Die Schichtdicke der Messlösung betrug 10 cm. Es wurde soweit verdünnt, dass die Transmission der Messlösung immer mindestens 10% betrug. Gemessen wurde bei 25°.

1,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-essigsäure-methylester (VIb) vom Smp. 147–148°. $[\alpha]_D = +49^\circ$.

$C_{20}H_{27}O_4N$, $C_{18}H_{14}O_8$ (703,72) Ber. C 64,80 H 5,87% Gef. C 64,51 H 5,84%

Die aus dem (+)-Dibenzoyltartrat von VIb durch Verteilen zwischen Äther und gesättigter wässriger Sodalösung abgeschiedene Base VIb ist ein hellgelbes, lichtempfindliches Öl. Im Hochvakuum destillierte eine Probe unter 0,05 Torr bei 230° (Badtemperatur). $[\alpha]_D = +249^\circ$ ($c = 2,2$).

$C_{20}H_{27}O_4N$ (345,42) Ber. C 69,54 H 7,88% Gef. C 69,47 H 7,64%

Die Mutterlauge der Dibenzoyltartratkristallisation wird eingeengt und der Rückstand zwischen Äther und gesättigter Sodalösung verteilt. Man erhält 45 g eines optisch unreinen Präparates VIa mit $[\alpha]_D = -157^\circ$ ($c = 2,0$). Diese Rohbase wird in 250 ml Aceton gelöst, mit 23 g fein pulverisierter L-Weinsäure versetzt, bis zur klaren Lösung erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden in einer Mischung von 100 ml Methanol und 300 ml Aceton warm gelöst und nach dem Erkalten mit 150 ml Äther versetzt. Man erhält 38 g des (–)-L-Tartrates von (–)-3-Äthyl-9,10-dimethoxy-1,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-essigsäure-methylester (VIa), vom Smp. 103–105°. $[\alpha]_D = -150^\circ$.

$C_{20}H_{27}O_4N$, $C_4H_8O_6$ (415,51) Ber. C 58,17 H 6,71% Gef. C 58,29 H 6,72%

Die aus dem (–)-L-Tartrat von VIa auf übliche Weise gewonnene Base VIa ist ein hellgelbes, lichtempfindliches Öl, das im Hochvakuum unter 0,01 Torr bei 230° (Badtemperatur) siedet. $[\alpha]_D = -255^\circ$ ($c = 2,0$).

$C_{20}H_{27}O_4N$ (345,42) Ber. C 69,54 H 7,88% Gef. C 69,42 H 7,65%

Carbonsäuren Va und Vb aus ihren Methylestern VIa und VIb: 30 g des Methylesters VIa werden in 500 ml 3N Salzsäure gelöst und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Man engt im Wasserstrahlvakuum ein, löst in Sodalösung, wäscht mit Äther, stellt die wässrige Lösung mit Essigsäure auf pH 7,0, sättigt mit Kochsalz und extrahiert mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformextrakte liefern nach dem Einengen, Lösen in Essigester, erneutem Einengen und Stehenlassen in Essigester, Filtrieren und Umlösen aus Essigester 17 g (–)-3-Äthyl-9,10-dimethoxy-1,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-essigsäure (Va) vom Smp. 142–144°. $[\alpha]_D = -244^\circ$. Rotationsdispersionskurve siehe Fig. und Daten in Tab. 1.

$C_{19}H_{25}O_4N$ Ber. C 68,86 H 7,60% Gef. C 69,01 H 7,48%

Wiederveresterung der optisch reinen Carbonsäure Va mit Diazomethan ergibt den optisch reinen Ester VIa.

Die analoge Verseifung von VIb führt zur Carbonsäure Vb. Nach dem Umlösen aus Essigester Smp. 142–144°. $[\alpha]_D = +240^\circ$.

$C_{19}H_{25}O_4N$ Ber. C 68,86 H 7,60% Gef. C 69,03 H 7,60%

Homoveratrylamide VIIa und VIIb: 19 g Carbonsäure Va und 19 g Homoveratrylamin werden in 200 ml Xylol über Nacht am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Man engt im Wasserstrahlvakuum ein, versetzt mit Äther und filtriert. Nach dem Umlösen aus Essigester erhält man 22 g (–)-3-Äthyl-9,10-dimethoxy-1,4,6,7-tetrahydro-benzo[a]chinolizin-2-essigsäure-homoveratrylamid (VIIa) vom Smp. 156–157°. $[\alpha]_D = 189^\circ$. UV.-Maximum bei 283 m μ , $\epsilon = 10900$.

$C_{29}H_{38}O_5N_2$ (494,63) Ber. C 70,42 H 7,74 N 5,66% Gef. C 70,44 H 7,57 N 5,66%

Der aus der Säure Vb in gleicher Weise erhaltene opt. *Antipode VIIb* schmilzt nach dem Umlösen aus Essigester bei 156–157°. $[\alpha]_D = +186^\circ$. UV.-Maximum bei 283 m μ , $\epsilon = 10800$.

$C_{29}H_{38}O_5N_2$ Ber. C 70,42 H 7,74 N 5,66% Gef. C 70,17 H 7,81 N 5,64%

2-Dehydro-O-methyl-psychotrin-Enantiomere VIIIa und VIIIb: 25 g Homoveratrylamid VIIa werden in 250 ml Benzol gelöst, mit 12 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 1 Std. auf 80° Badtemperatur erhitzt. Man engt im Wasserstrahlvakuum ein, versetzt mit Wasser, wäscht die wässrige Lösung mit Äther, stellt mit Natronlauge alkalisch und nimmt die ausgeschiedenen basischen Anteile in Essigester auf. Der nach dem Einengen der Essigesterlösung erhaltene rotbraun gefärbte Rückstand wird in wenig Methanol gelöst, die Lösung mit alkoholischer Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion, dann mit Äther versetzt, das Dihydrochlorid filtriert und aus Aceton-Wasser

SUMMARY

The synthesis of the four possible optically active 2-dehydro-emetines is described and their absolute configuration established. Only one of these isomers, namely (–)-2-dehydro-emetine (IIIa) which has at the two asymmetric centres 11b and 1' the same absolute configuration as the natural alkaloid (–)-emetine, shows *in vitro* and *in vivo* high amoebicidal activity.

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

258. Chinazoline und 1,4-Benzodiazepine

VII. Mitteilung¹⁾

Trifluormethyl-substituierte Verbindungen²⁾

von G. Saucy und L. H. Sternbach

(21. VII. 62)

Einleitung. – In der I. Mitteilung³⁾ dieser Reihe wurde über Chinazolin-3-oxide und in der II. Mitteilung⁴⁾ über eine neuartige Ringerweiterung bei solchen Verbindungen berichtet, wobei 1,4-Benzodiazepine (nach den IUPAC-Regeln 1957: Benzo[e]-1,4-diazepine) entstehen. Da einer der ersten Vertreter dieser neuen Körperklasse, nämlich 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-4-oxid⁵⁾, sehr interessante psychosedative Eigenschaften⁶⁾ besitzt, wurde in der Folge ein Arbeitsprogramm zur Herstellung von verschiedenartig substituierten 1,4-Benzodiazepinen aufgestellt. Ein Teil der daraus resultierenden Arbeiten ist in den Mitteilungen III⁷⁾, IV⁸⁾, V⁹⁾ und VI¹⁾ dieser Reihe beschrieben¹⁰⁾. Im folgenden berichten wir über die Herstellung von Trifluormethyl-substituierten 5-Phenyl-1,4-benzodiazepinen aus neuen Trifluormethyl-substituierten 2-Aminobenzophenonen.

¹⁾ VI. Mitteilung dieser Reihe: L. H. STERNBACH, R. IAN FRYER, W. METLESICS, E. REEDER, G. SACH, G. SAUCY & A. STEMPER, J. org. Chemistry (im Druck).

²⁾ Auszugsweise vorgetragen am 27. März 1962 am «Medicinal Chemistry Symposium» in Washington D.C.

³⁾ L. H. STERNBACH, S. KAISER & E. REEDER, J. Amer. chem. Soc. 82, 475 (1960).

⁴⁾ L. H. STERNBACH & E. REEDER, J. org. Chemistry 26, 1111 (1961).

⁵⁾ Im Handel unter der Marke LIBRIUM® erhältlich. Die chemische Bezeichnung der Verbindung beruht auf der im «Ring-Index» (2. Aufl., S. 235) enthaltenen Formulierung.

⁶⁾ L. O. RANDALL, W. SCHALLEK, G. HEISE, E. F. KEITH & R. BAGDON, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 729, 163 (1960).

⁷⁾ L. H. STERNBACH, E. REEDER, O. KELLER & W. METLESICS, J. org. Chemistry 26, 4488 (1961).

⁸⁾ L. H. STERNBACH & E. REEDER, J. org. Chemistry 26, 4936 (1961).

⁹⁾ L. H. STERNBACH, R. IAN FRYER, W. METLESICS, G. SACH & A. STEMPER, J. org. Chemistry (im Druck).

¹⁰⁾ Zwei weitere Arbeiten über 1,4-Benzodiazepine von BELL *et al.* überschneiden sich inhaltlich zum Teil mit den genannten Mitteilungen: S. C. BELL, T. S. SULKOWSKI, C. GOCHMAN & S. J. CHILDRESS, J. org. Chemistry 27, 562 (1962); S. C. BELL, C. GOCHMAN & S. J. CHILDRESS, J. med. pharm. Chemistry 5, 63 (1962).