

- [8] G. A. Hardcastle, D. A. Johnson, C. A. Panetta, A. J. Scott & S. A. Sutherlands, *J. org. Chemistry* 31, 897 (1966); A. K. Durbin & H. R. Rydon, *Chem. Commun.* 1970, 1249.
 [9] C. A. Panetta & M. Pesh-Imam, *J. org. Chemistry* 37, 302 (1972).
 [10] Yoshiro Ogata & Atsushi Kawasaki in «The Chemistry of the Carbonyl Group», Hrsg. J. Zabicky, Interscience, London, Sidney, New York 1970, Vol. II, p. 14.
 [11] H. Fraenkel-Conrat & H. S. Olcott, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 2673 (1948); H. Fraenkel-Conrat, M. Cooper & H. S. Olcott, *J. Amer. chem. Soc.* 67, 950 (1945).
 [12] H. Hellmann & G. Opitz, « α -Aminoalkylierung», Verlag Chemie, Weinheim 1960, p. 65.
 [13] R. D. Haworth, D. H. Peacock, W. R. Smith & R. Mac Gillivray, *J. chem. Soc.* 1952, 2972.
 [14] H. Takashima & V. du Vigneaud, *J. Amer. chem. Soc.* 92, 2501 (1969).
 [15] E. Stahl, «Dünnschichtchromatographie», Springer Verlag, Heidelberg 1966.
 [16] J. J. Wren, *J. Chromat.* 12, 32 (1963).
 [17] S. Bertsson, *Anal. Chemistry* 28, 1337 (1956).
 [18] R. Preussmann, H. Hengy, D. Luebbe & H. von Hodenberg, *Analyt. chim. Acta.* 41, 497 (1968).

25. Demethylierungen am Mesembrin

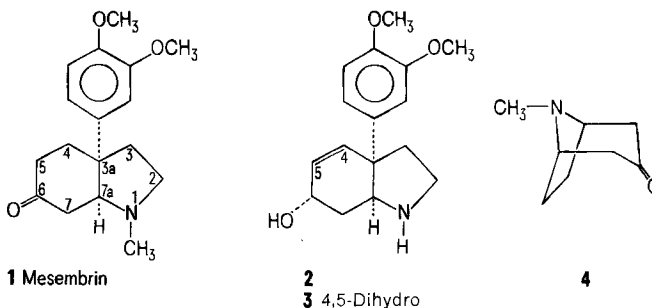
von P. Pfäffli und H. Hauth

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG, Basel

(30. X. 72)

Summary. The N-methyl group of mesembrine (**1**) was split off *via* reaction of chloroformic acid *p*-nitrophenyl ester on the keto-protected alkaloid. O-Demethylation of **1** with borontribromide produced simultaneous ring closure between the carbonyl function and the aromatic part of the molecule.

Mesembrin (**1**), ein Octahydroindol-Derivat, ist das Hauptalkaloid von *Sceletium*-Arten wie *S. expansum*, *S. strictum* und *S. tortuosum* (Familie Aizoaceae) [1]. Obwohl dieses Alkaloid bereits 1914 isoliert wurde [2], erfolgte dessen Strukturklärung erst 1960 durch *Popelak et al.* [3]. In der Folge wurde eine Anzahl weiterer Octahydroindole isoliert, so u. a. auch die beiden N-demethylierten Alkaloide N-Demethyl-mesembrenol (**2**) und N-Demethyl-mesembranol (**3**) [4].



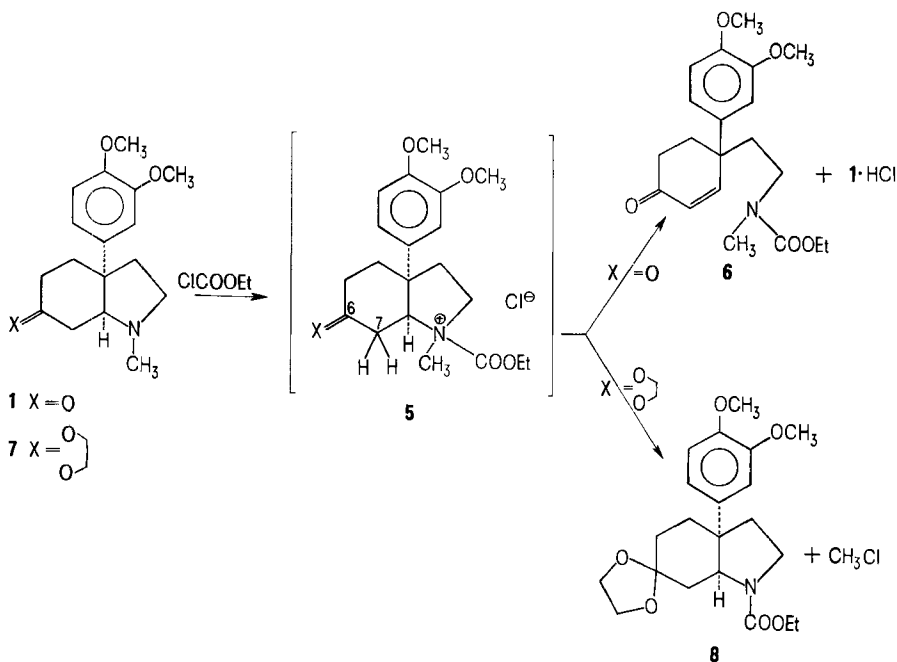
Eine eingehende synthetische Bearbeitung der Mesembrin-Alkaloide setzte 1968 ein [5] [6], vor allem im Hinblick auf ihre enge Verwandtschaft mit den auch von uns bearbeiteten Amaryllidaceae-Alkaloiden vom Typ Crinin. Lediglich *Taguchi et al.* [7]

beschrieben dabei die Synthese eines N-demethylierten Phenyl-Analogons von Mesembrin.

Wir interessierten uns vor allem für die N- bzw. O-Demethylierung von Mesembrin, über deren Resultate wir im folgenden berichten. Als Ausgangsmaterial diente uns dabei racemisches Mesembrin, das wir auf dem von *Curphey & Kim* [5] beschriebenen Weg erhielten.

N-Demethylierung. – Die Anwendung der Methode von *Kraiss & Nádor* [8], welche Kohlensäure-äthylester-chlorid für die N-Demethylierung von Tropinon (4) – ebenfalls ein β -Aminoketon – gebrauchten, zeigte beim Mesembrin einen ganz anderen Verlauf. Die Reaktion mit 3 Äquivalenten Kohlensäure-äthylesterchlorid in siedendem Benzol verlief rasch, aber ohne Entwicklung von Methylchlorid und hatte nach 2 Std. zu einem Gemisch von 50% eines Neutralkörpers und 50% Mesembrin-hydrochlorid geführt. Das NMR.-Spektrum des durch Molekulardestillation gereinigten Neutralkörpers zeigte bei 6,17 und 7,11 ppm zwei miteinander koppelnde vinyliche Wasserstoffatome einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung, welche im IR. bei 1689 cm^{-1} absorbierte. Im übrigen war die N-Methylgruppe bei 2,83 ppm erhalten geblieben, trotz der eingeführten Äthylestergruppe, sichtbar bei 1,24 und 4,10 ppm. Im Einklang mit den restlichen spektralen Daten ergab sich daraus Struktur **6**. Offenbar hatte sich das als Zwischenprodukt der Reaktion zu formulierende quartäre

Schema 1¹⁾

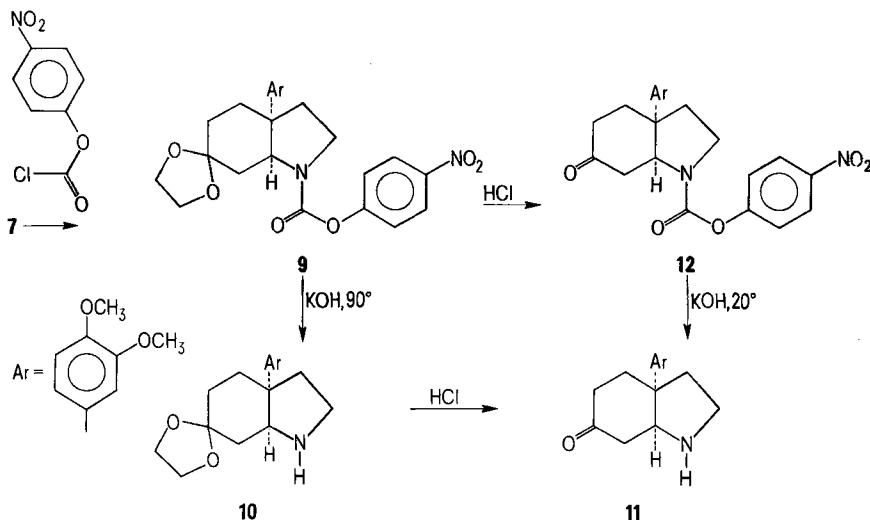


¹⁾ Sämtliche Reaktionen dieser Arbeit wurden mit racemischem Mesembrin durchgeführt. Die in den Schemas 1–3 gezeichneten Formeln geben bezüglich der Ringverknüpfung den Chiralitätssinn wieder, der dem natürlichen (–)-Mesembrin entspricht.

Ammoniumchlorid **5** nicht wie bei Tropinon durch eine Substitutionsreaktion, d. h. Abspaltung von Methylchlorid stabilisiert, sondern durch eine 1,2-Eliminierung zum α,β -ungesättigten Keton **6**.

Um diese unerwünschte Ringöffnung zu vermeiden, wurde **1** mit Äthylenglykol ketalisiert, worauf **7** als kristallines Hydrogenmaleinat in 83proz. Ausbeute isoliert wurde. Die auf diese Weise erreichte Desaktivierung des Protons an C(7) erlaubte es, beim Umsatz mit Kohlensäure-äthylester-chlorid die Eliminierungsreaktion zu umgehen und das erwünschte demethylierte Carbamat **8** als kristallines Produkt zu erhalten. Versuche zur Hydrolyse der Carbamatgruppe von **8** in saurem oder basischem Milieu zeigten jedoch, dass keine Spaltung des Carbamates unter Bedingungen möglich war, welche die übrigen Teile der Molekel unangetastet gelassen hätten. Wir wählten deshalb einen leichter spaltbaren Ester.

7 reagierte mit Kohlensäure-*p*-nitrophenylester-chlorid in analoger Weise wie mit dem Äthylester und führte zum entsprechenden Carbamat **9**, welches in kristalliner Form in 64proz. Ausbeute isoliert wurde. Die *p*-Nitrophenylester-Gruppierung von **9** war nun unter basischen Bedingungen ohne weiteres spaltbar. Nach 16stündigem Sieden in 1,5*N* Kaliumhydroxidlösung in Dioxan/Wasser 50:50 wurden 88% *N*-Demethyl-mesembrin-äthylenketal (**10**) als Hydrogenfumarat in kristalliner Form isoliert. Die neu entstandene NH-Gruppe von **10** war im NMR.-Spektrum als austauschbares Singulett bei 5,18 ppm erkennbar, im IR.-Spektrum als schwache Absorption bei 3350 cm^{-1} .

 Schema 2¹⁾


Die Spaltung des Äthylenketals in **10** war in 1*N* Salzsäure am Siedepunkt nach einer Stunde vollständig und führte in 90proz. Ausbeute zu *N*-Demethyl-mesembrin (**11**) in Form seines kristallinen Hydrochlorids. Das Signal für die NH-Gruppierung von **11** war im IR.-Spektrum bei 3350 cm^{-1} nur sehr schwach und im NMR.-Spektrum bei ca. 3,4 ppm von anderen Signalen verdeckt. Andere Beweise für das tatsächliche Vorliegen der NH-Gruppierung in **11** erwuchsen jedoch aus der gegenüber **1**

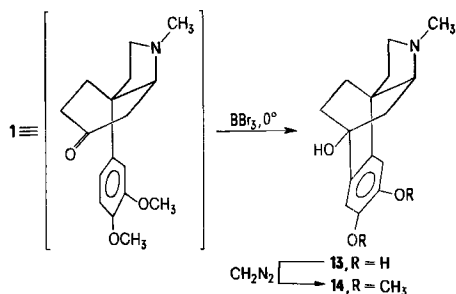
stärkeren Basizität²⁾ und aus der Möglichkeit, **11** durch Methylierung mit Methyljodid in **1** zurückzuführen.

Wurde die N-Demethylierung von Mesembrin durchgeführt, ohne die Zwischenprodukte **7**, **9** und **10** wie oben vermerkt über eine geeignete kristalline Form zu reinigen, sondern unter jeweiliger Weiterverarbeitung der rohen zähflüssigen Reaktionsprodukte, war über die vier Stufen **1–7–9–10–11** eine Gesamtausbeute von 55% kristallisiertem **11**-Hydrochlorid zu erzielen. Allerdings war bei diesem Vorgehen **1** als Verunreinigung von **11** aufgetreten und musste vor der Isolierung von **11** abgetrennt werden. Die beiden Amine waren jedoch auf Grund ihrer unterschiedlichen Basizität durch 3 Verteilungen zwischen Toluol und einer wässrigen Natriumhydrogenphosphat-Pufferlösung von pH 7 sauber trennbar.

Wurde **9** zuerst einer sauren Hydrolyse unterworfen, erhielt man in 85proz. Ausbeute Kristalle des Carbamates **12** mit der freien Ketogruppe in Stellung 6. Auffallend war die bedeutend leichtere Hydrolysierbarkeit der Carbamatgruppe in **12** als in **9**. In 1N Kaliumhydroxidlösung in Dioxan/Wasser 75:25 betrug die Halbwertszeit für **12** bei 20° 45 Min., während **9** z. B. nach 45 Min. bei 60° noch keinerlei Spaltung eingegangen war und erst nach 1,5 Std. bei 90° zur Hälfte hydrolysiert war. Dieser Unterschied rührt offensichtlich nicht nur von der räumlichen Abschirmung durch den Dioxolanring in **9** her, sondern auch vom Vorliegen verschiedener Konformationen des gesättigten Sechsrings von **9** und **12**, was sich an der Aufspaltung des Wasserstoffsignals an C(7a) im NMR.-Spektrum zeigt. Während **12** das für mesembrinähnliche Molekeln übliche Triplett [9] aufweist, tritt bei **9** eine vierfache Aufspaltung gemäss zwei verschiedenen Kopplungskonstanten von 6,0 und 9,6 Hz auf. Das gleiche Phänomen findet sich auch bei **8** mit Kopplungskonstanten von 6,1 und 10,2 Hz, im Gegensatz zum Triplett im Mesembrin-äthylenketal (**7**). Offenbar zwingt erst das Vorhandensein sowohl einer Carbamat-Gruppierung in Stellung 1 als auch einer Äthylenketal-Gruppierung in Stellung 6 das *cis*-Octahydroindol-Gerüst in eine andere Konformation.

O-Demethylierung. – Die Behandlung von Mesembrin (**1**) bei 0° mit 4 Äquivalenten Bortribromid [10] führte zu einem zwitterionischen Produkt, welches in basischem Milieu äusserst oxydationsempfindlich war, aus salzsaurer wässriger Lösung jedoch in kristalliner Form in 72proz. Ausbeute isoliert wurde. Das NMR.-Spektrum dieses Hydrochlorides enthielt keine Methoxy-Signale mehr, statt dessen

Schema 3¹⁾



²⁾ pK_A-Wert (50proz. Äthanol) von **1**: 7,2; von **11**: 8,3.

jedoch bei 8,68 und 8,73 ppm zwei austauschbare Singulette, zwei neu entstandene phenolische Gruppen anzeigend. Im aromatischen Bereich waren jedoch nicht mehr drei Wasserstoffatome sichtbar, sondern nur noch zwei Singulette paraständiger Wasserstoffatome bei 6,61 und 6,88 ppm. Ausserdem war bei 5,51 ppm das Singulett einer neuen, tertiären, mit NaOD austauschbaren OH-Gruppe entstanden, im Einklang mit der Abwesenheit einer Carbonylbande im IR.-Spektrum. Selbst unter den milden Bedingungen, aber der katalytischen Wirkung von Bortribromid war also eine intramolekulare elektrophile Substitution der vorhandenen Ketogruppe an den neu gebildeten elektronenreichen Aromaten zum Tetrazyklus **13** eingetreten. Die hierzu erforderliche Faltung ist in Schema 3 veranschaulicht.

Zur Sicherung der Struktur wurde **13** wieder mit Diazomethan veräthert, wobei das kristalline Dimethyl-Derivat **14** entstand. Das IR.-Spektrum wies bei 3590 cm^{-1} immer noch die Absorption für die unveräthert gebliebene, tertiäre alkoholische Gruppe auf, wobei das NMR.-Spektrum die zwei neu gebildeten aromatischen Methyläther bei 3,91 ppm registrierte. Das Massenspektrum der im Unterschied zu **13** nun stabilen Base von **14** stützt die Struktur. Das Molekelion bei $m/e = 289$ ging mit seiner tertiären alkoholischen Gruppe keine Wasserabspaltung ein, passend zu deren Lage am Brückenkopf eines Bicyclo[2.2.2]octen-Gerüsts.

Experimenteller Teil³⁾

Allgemeines. – Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt. Die UV.-Spektren wurden mit einem UV.-Spektrographen, Modell Beckmann DK2 in Methanol aufgenommen, die IR.-Spektren mit einem Perkin-Elmer-IR.-Spektrographen, Mod. 21 in Methylenchlorid, die Massenspektren auf einem CEC-Massenspektrometer 21-110B und die NMR.-Spektren auf Varian-Kernresonanz-Spektrographen A-60 bzw. H-100 mit Tetramethylsilan als interner Bezugssubstanz ($\delta_{\text{TMS}} = 0$). Angabe der chemischen Verschiebung in δ -Werten (ppm). *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multiplett, *b* = breit, *J* = Kopplungskonstante in Hz, *H* = Anzahl durch Integration bestimmter Wasserstoffe, Aust. = Austausch mit D₂O.

Dünnschichtchromatographie wurde auf Fertigfolien, Polygram SIL G/UV₂₅₄ (Machery-Nagel & Co, Düren) ausgeführt in den Systemen Chloroform/Methanol/konz. wässer. Ammoniak 95:4,5:0,5 (Umsetzungen zu **1**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10**), bzw. 70:27:3 (Umsetzungen zu **13**, **14**) und Hexan/Äthylacetat 60:40 (Umsetzungen zu **11**, **12**). Sichtbarmachung der Substanzen erfolgte mit UV.-Licht und/oder Jod-Dämpfen und/oder Besprühen mit 10proz. wässer. Perchlorsäure und anschliessender Verkohlung, 15 Min. bei 150°.

Die Freisetzung von Basen aus deren Salzen erfolgte jeweils in folgender Weise: *x* mMol Salz wurden bei 0° zu einem gerührten Gemisch von 2*x* ml 2*N* Ammoniak und 2*x* ml Methylenchlorid gegeben, die Wasserphase mit *x* ml Methylenchlorid nachextrahiert, beide Methylenchloridphasen einzeln mit *x* ml desselben Wassers gewaschen, vereinigt, mit 0,15*x* g Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

(±) *Mesembrin* (**1**) nach [5]⁴⁾: Zu 50 ml einer 2,5*N* Lösung von Butyllithium in Hexan wurden bei –60° unter Stickstoff während 20 Min. 27,1 g (125 mMol) 4-Bromveratrol in 100 ml abs. Diäthyläther getropft und der entstandene Brei 30 Min. bei –40° weitergerührt. Während 5 Min. wurden dann bei –40° 9,91 g (100 mMol) 1-Methyl-3-pyrrolidinon (sauerstoffempfindlich) zugegeben und 2 Std. bei 0° weitergerührt. Nach Zugabe von 7,3 ml Äthanol bei 0° wurde mit 41,7 ml 6*N* Salzsäure bei 0° sauer gestellt, die Wasserphase abgetrennt, mit 41,7 ml Benzol gewaschen und bei 18 mm und 50° Badtemperatur eingedampft.

³⁾ Die tatkräftige Mitarbeit der Herren *W. Huber*, *G. Rucklin* und Frau *C. Gauchat* sei an dieser Stelle bestens verdankt.

⁴⁾ Ein experimenteller Teil dieser Synthese ist nicht publiziert worden.

Der entstandene tertiäre Alkohol wurde ohne Reinigung durch Lösen in 50 ml 6N HCl und 20 Min. Sieden dehydratisiert. Beim Eindampfen der rotbraunen Lösung bei 20 mm und 50° Badtemperatur blieb ein dunkles, klares Öl zurück.

Die Freisetzung des gebildeten Enamins aus dessen Hydrochlorid erfolgte durch Lösen in 25 ml Wasser, Vermischen mit 50 ml Toluol, Rühren bei 0° und Versetzen mit 25 ml 25proz. Ammoniak. Nach Filtration beider Phasen in der Kälte wurde die Toluolphase abgetrennt, die Wasserphase mit 10 ml kaltem Toluol nachextrahiert, die vereinigten Toluolphasen bei 0° mit 6 g Natriumsulfat getrocknet und bei 20 mm eingedampft. Die verbliebenen 12,4 g rotbraunen Öles kristallisierten nach einiger Zeit.

Ohne weitere Reinigung wurde das rohe Enamin in 62,5 ml 2N HCl gelöst, bei 20 mm und 50° Badtemperatur zum Öl eingedampft, in 100 ml Acetonitril gelöst, mit 10,3 ml (125 mMol) Methylvinylketon versetzt und die Lösung 4 Std. gesiedet. Nach Eindampfen im Vakuum bis zum Öl, nochmaligem Eindampfen nach Zusatz von 100 ml abs. Isopropylalkohol, wurde in 50 ml abs. Isopropylalkohol gelöst, die Lösung filtriert, mit 50 ml abs. Isopropylalkohol nachgewaschen, das Filtrat angeimpft und unter Feuchtigkeitsausschluss 8 Std. bei 23°, dann 8 Std. bei 0° gerührt. Filtration bei 0°, Waschen mit 50 ml abs. Isopropylalkohol von 0° und Trocknen im Hochvakuum lieferten 13,22 g (\pm) Mesembrin-hydrochlorid vom Smp. 181° (Zers.) (40,6%, über drei Stufen bezogen auf 1-Methyl-3-pyrrolidinon).

(\pm) *Mesembrin-äthylenketal* (**7**): 32,58 g (0,10 Mol) (\pm) Mesembrin-hydrochlorid, 50 ml Äthylenglykol und 2,0 ml (31 mMol) Methansulfonsäure wurden 1 Std. am Rotationsverdampfer bei 20 mm und 50° rotiert, die entstandene klare Lösung bei 0° unter Rühren zu einem Gemisch von 200 ml Toluol und 100 ml 2N Ammoniak getropft, die Toluolphase abgetrennt, die Wasserphase mit 100 ml Toluol nachextrahiert und die beiden Toluolphasen einzeln mit 50 ml, dann mit 25 ml desselben Waschwassers gewaschen. Nach Vereinigen der Toluolphasen, Trocknen mit 15 g Natriumsulfat und Eindampfen hinterblieb ein gelbliches, klares Öl, welches in einer Lösung von 11,6 g (0,10 Mol) Maleinsäure in 20 ml abs. Isopropylalkohol von 50° in Lösung ging und nach Zugabe von 80 ml abs. Tetrahydrofuran nach 16 Std. Rühren bei 0° auskristallisierte. Filtration bei 0°, Waschen mit 50 ml Tetrahydrofuran von 0° und Trocknen im Hochvakuum lieferten 37,5 g (83,4%) farblose Kristalle vom Smp. 147–150°⁵).

$C_{23}H_{31}NO_8$ (449,500) Ber. C 61,5 H 7,0 N 3,1% Gef. C 61,5 H 7,0 N 3,1%

Daraus freigesetzte Base von **7** (ölig): NMR.-Spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz) 1,3–2,5/m/9H; 2,39/s/3H/N- CH_3 ; 2,72/t/J = ca. 3,5/1H/HC(7a); ca. 3,25/m/1H; ca. 3,9/m/10H/arom. OCH_3 , OCH_2CH_2O ; ca. 6,9/m/3H/arom. H.

(\pm) *N-Demethyl-N-(p-nitrophenyloxycarbonyl)-mesembrin-äthylenketal* (**9**): Wasserfreies öliges (\pm) Mesembrin-äthylenketal (**7**), aus 44,95 g (0,10 Mol) seines Hydrogenmaleinates freigesetzt, gelöst in 50 ml Toluol, wurde unter Stickstoff und Rückfluss während 30 Min. mit einer Lösung von 22,2 g (0,11 Mol) Kohlensäure-*p*-nitrophenylester-chlorid in 100 ml Toluol versetzt. Nach Weitersieden während 30 Min. wurde die Lösung bei 20 mm und 40° eingedampft, der schaumig-glasige Rückstand pulverisiert und im Hochvakuum bei 30° getrocknet. Die erhaltenen 55 g waren bei 35° in 200 ml Methanol löslich und kristallisierten beim Rühren während 1 Std. bei 20°, dann 1 Std. bei 0°. Nach Filtration bei 0°, Waschen mit 100 ml Methanol von 0° und Trocknen im Hochvakuum resultierten 31,0 g (64,0%) Kristalle. Smp. 137–139°. UV.-Spektrum: Maximum bei 277 nm ($\log \epsilon = 4,13$). IR.-Spektrum: 1728 cm^{-1} (C=O). NMR.-Spektrum ($(CD_3)_2SO$, 120°⁶), 100 MHz): 1,4–2,9/m/8H; 3,0–3,7/m/2H/ $H_2C(2)$; 3,72/s/6H/arom. OCH_3 ; 3,85/s/4H/ OCH_2CH_2O ; 4,44/q/J = 6,0 + 9,6/1H/HC(7a); ca. 6,9/m/3H/arom. H; 7,25/d/J = 9,0/2H und 8,11/d/J = 9,0/2H/ NO_2 -arom. H.

$C_{25}H_{28}N_2O_8$ Ber. C 62,0 H 5,8 N 5,8 O 26,4%
(484,475) Gef. „ 62,0 „ 5,8 „ 5,8 „ 26,7%

(\pm) *N-Demethyl-mesembrin-äthylenketal* (**10**): 48,45 g (0,10 Mol) (\pm) *N-Demethyl-N-(p-nitrophenyloxycarbonyl)-mesembrin-äthylenketal* (**9**), gelöst in 200 ml Dioxan und vermischelt mit 200 ml 3N KOH wurden 16 Std. gesiedet und die abgekühlte Reaktionslösung anschliessend mit

⁵) Aus Isopropylalkohol allein erhielt man Kristalle von 7-Hydrogenmaleinat vom Smp. 172–174°.

⁶) Das Spektrum zeigt bei Raumtemperatur das Vorliegen zweier Rotameren, ist jedoch bei 120° einheitlich.

200, 100⁷) und 100 ml Toluol extrahiert. Die drei Toluolphasen wurden einzeln mit den gleichen 100 ml 1N NaOH gewaschen, vereinigt, mit 20 g Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die zurückgebliebenen 33,9 g eines gelblichen Öles waren in einer Lösung von 11,61 g (0,10 Mol) Fumarsäure in 200 ml abs. Isopropylalkohol von 70° löslich und kristallisierten beim Rühren während 1/2 Std. bei 20°, dann 1 Std. bei 0°. Nach Filtration bei 0°, Waschen mit 100 ml abs. Isopropylalkohol von 0° und Trocknen im Hochvakuum resultierten 38,4 g (88,2%) farblose Kristalle vom Smp. 170–178°⁸).

$C_{22}H_{29}NO_8$ (435,443) Ber. C 60,7 H 6,7 N 3,2% Gef. C 60,5 H 6,5 N 3,0%

Daraus freigesetzte Base von **10** (ölig): IR.-Spektrum: 3350 cm^{-1} (schwach, NH). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz): 1,1–2,5/m/9H; 3,0–3,5/m/2H; ca. 3,9/m/10H/arom. OCH_3 , OCH_2CH_2O ; 5,18/s/Aust./1H/NH; 6,92/s/3H/arom. H.

(±) *N*-Demethyl-mesembrin (**11**): Öliges (±) *N*-Demethyl-mesembrin-äthylenketal (**10**), aus 43,54 g (0,10 Mol) seines Hydrogenfumarates freigesetzt, gelöst in 200 ml 1N HCl, wurde 1 Std. gesiedet. Unter Rühren wurde die Lösung bei 0° zu einem Gemisch von 200 ml Toluol und 200 ml 2N Ammoniak getropft, die Toluolphase abgetrennt, die Wasserphase mit 100 ml Toluol nachextrahiert und die beiden Toluolphasen nacheinander mit 50 und 25 ml desselben Waschwassers gewaschen. Nach Vereinigen der Toluolphasen, Trocknen mit 15 g Natriumsulfat und Eindampfen hinterblieb ein Öl, welches in 100 ml abs. Isopropylalkohol und 8,6 ml 36proz. HCl gelöst wurde. Nach Rühren, zuerst 16 Std. bei 20°, dann 3 Std. bei 0°, Filtrieren bei 0°, Waschen mit 50 ml abs. Isopropylalkohol von 0° und Trocknen im Hochvakuum resultierten 28,1 g (90,2%) Kristalle vom Smp. 195–210° (Zers.).

$C_{16}H_{22}ClNO_3$ (311,809) Ber. C 61,6 H 7,1 N 4,5% Gef. C 61,5 H 7,3 N 4,6%

Daraus freigesetzte Base von **11** (ölig): UV.-Spektrum: Maxima bei 200 nm ($\log \epsilon = 4,70$), 229 nm ($\log \epsilon = 4,02$), 277 nm ($\log \epsilon = 3,56$). IR.-Spektrum: 3350 cm^{-1} (sehr schwach, NH), 1712 cm^{-1} (C=O). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz): 1,5–4,1/m/18H, darin bei ca. 3,4/Aust./NH und bei 3,91/s/arom. OCH_3 ; ca. 6,9/m/3H/arom. H.

(±) *N*-Demethyl-*N*-(*p*-nitrophenyloxycarbonyl)-mesembrin (**12**): 48,45 g (0,10 Mol) (±) *N*-Demethyl-*N*-(*p*-nitrophenyloxycarbonyl)-mesembrin-äthylenketal (**9**), gelöst in 200 ml Dioxan, wurden mit 200 ml 2N HCl vermischt und 1,5 Std. gesiedet, anschliessend auf ca. 150 ml eingengt und bei 0° unter Rühren zu einem Gemisch von 400 ml 2N Ammoniak und 200 ml Toluol getropft. Nach Filtration und Phasentrennung wurde mit 100 ml Toluol nachextrahiert und die beiden Toluolphasen einzeln mit 200 ml desselben Wassers gewaschen, vereinigt, mit 15 g Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Impfkristalle erhielt man beim Stehenlassen einer 30proz. Lösung dieses Öles in Toluol. Die erhaltenen 60 g hellbraunen Öles wurden in 120 ml Methanol bei 50° gelöst, bei 20° angeimpft und 2 Std. bei 0° gerührt. Filtration bei 0°, Waschen mit 120 ml Methanol von 0° und Trocknen im Hochvakuum lieferten 37,4 g (84,9%) farblose Kristalle vom Smp. 137–140°. IR.-Spektrum: 1720, 1728 cm^{-1} (C=O). NMR.-Spektrum ($(CD_3)_2SO$, 120°⁶), 60 MHz): 2,0–2,65/m/6H; 2,65–3,2/m/2H/ $H_2C(7)$; 3,4–3,7/m/2H/ $H_2C(2)$; 3,76/s und 3,80/s/6H/arom. OCH_3 ; 4,68/t/J = 6,5/1H/HC(7a); ca. 6,95/m/3H/arom. H; 7,34/d/J = 9,0/2H und 8,17/d/J = 9,0/2H/ NO_2 -arom. H.

$C_{23}H_{24}N_2O_7$ Ber. C 62,7 H 5,5 N 6,4 O 25,4%
(440,452) Gef. „ 63,0 „ 5,4 „ 6,4 „ 25,4%

(±) *N*-Demethyl-*N*-äthoxycarbonyl-mesembrin-äthylenketal (**8**): **8** wurde aus **7** mit Kohlensäure-äthylester-chlorid in analoger Weise bereitet wie das entsprechende *p*-Nitrophenyloxycarbonyl-Derivat **9**. Smp. 119–121° (Methanol). IR.-Spektrum: 1685 cm^{-1} (C=O) NMR.-Spektrum ($(CD_3)_2SO$, 120°⁶), 100 MHz): 1,08/t/J = 7,3/3H/COO–C– CH_3 ; 1,4–2,4/m/8H; 2,9–3,4/m/2H/N– CH_2 –C; 3,68/s/6H/arom. OCH_3 ; 3,82/s/4H/ OCH_2CH_2O ; 3,93/q/J = 7,3/2H/COO– CH_2 –C; 4,25/q/J = 6,1 + 10,2/1H/HC(7a); ca. 6,8/m/3H/arom. H.

$C_{21}H_{29}NO_6$ Ber. C 64,4 H 7,5 N 3,6 O 24,5%
(391,464) Gef. „ 64,4 „ 7,4 „ 3,6 „ 24,2%

⁷) Während der Extraktion kristallisierte gelegentlich Kalium-*p*-nitrophenolat aus, welches die Phasentrennung jedoch nicht störte und zusammen mit der Wasserphase abgelassen wurde.

⁸) Beim Einbringen in Wasser ordnete sich **10** · 1 Fumarsäure neu zu einem Gemisch des löslichen **10** · 1/2 Fumarsäure und des kristallinen, schwer löslichen **10** · 1/2 Fumarsäure, Smp. 183–189°.

(±) 4-[2-(*N*-Äthoxycarbonyl-*N*-methyl-amino)-äthyl]-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-cyclohex-2-en-1-on (**6**): 2,89 g (10 mMol) (±) Mesembrin (**1**), 20 ml Benzol und 2,87 ml (30 mMol) Kohlensäure-äthylester-chlorid wurden 2 Std. unter Stickstoff gesiedet. Das zweiphasige Reaktionsgemisch wurde bei 20° mit 20 ml 2*N* HCl versetzt, die Phasen getrennt, die Wasserphase mit 10 ml Benzol nachextrahiert und die beiden Benzolphasen einzeln 2mal mit je 10 ml desselben Wassers gewaschen, vereinigt, mit 3 g Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und im Hochvakuum getrocknet. Die zurückgebliebenen 1,82 g (50,4%) eines gelblichen trüben Öles waren auf dem Dünnschichtchromatogramm einheitlich. Molekulardestillation bei 0,02 mm und 150° Badtemperatur ergab ein farbloses, klares, zähes Öl. UV.-Spektrum: Maxima bei 226 nm ($\log \epsilon = 4,37$), 278 nm ($\log \epsilon = 3,55$). IR.-Spektrum: 1689 cm^{-1} (b, C=O). NMR.-Spektrum (CDCl_3 , 100 MHz): 1,24/t/J = 7,0/3H/COO—C—CH₃; 1,8–2,6/m/6H/C—CH₂—C; 2,83/s/3H/N—CH₃; 2,9–3,4/m/2H/N—CH₂—C; 3,88/s/6H/arom. OCH₃; 4,10/q/J = 7,0/2H/COO—CH₂—C; 6,17/d/J = 10,0/1H/C=CH—C=O; 6,83/s/3H/arom. H; 7,11/d/J = 10,0/1H/HC=C—C=O. Hochauflösungs-Massenspektrum: $M^+ \text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (361,1889): $M^+ = 361,1887$.

(±) 1,2,3, r-3a, 4, 5-Hexahydro-5,7,8-trihydroxy-3-methyl-5-trans,9b-trans-äthano-benz[e]indolhydrochlorid (**13**): Zu 40,1 ml (0,40 Mol) Bortribromid wurden bei 0° unter Stickstoff und Rühren während 20 Min. 28,94 g (0,10 Mol) (±) Mesembrin (**1**), gelöst in 200 ml Methylenchlorid, getropft und 30 Min. bei 0° weitergerührt. Nach Zugabe von 400 ml Wasser bei 0° und 1 Std. Rühren bei 20° wurde eingedampft und der braune, feste Rückstand 4 Std. im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

Der Rückstand wurde in 100 ml Pyridin (1,24 Mol) suspendiert, dazu bei 20° 100 ml (1,04 Mol) Acetanhydrid getropft und 16 Std. bei 20° gerührt. Vorsichtiges Zutropfen von 20 ml Wasser bei 0°, dann Zugabe von 1 l Methylenchlorid und 3 l 2*N* Natriumcarbonat und Filtration lieferten zwei Phasen. Die Wasserphase wurde mit 1 l Methylenchlorid nachextrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit 100 g Natriumsulfat bei 0° getrocknet, eingedampft und noch 2mal mit je 50 ml Toluol eingedampft.

Die verbliebenen 40 g eines braunen Öles wurden in 300 ml 2*N* HCl 1 Std. bei 60° gehalten und bei 20 mm eingedampft, wobei das Produkt kristallisierte. Aufrühren in 100 ml Wasser bei 0° während 1 Std., Filtration bei 0° und Waschen mit 25 ml Wasser von 0° ergaben rohe Kristalle. Aus der eingedampften Mutterlauge wurden analog nach Zusatz von 25 ml Wasser weitere Kristalle erhalten (Total: 21,5 g (72,3%)). Zur Analyse wurden 10 g in 200 ml Wasser bei 40° gelöst, mit 1 g Aktivkohle behandelt, warm filtriert, das Filtrat auf 30 ml eingengt und 1 Std. bei 0° kristallisieren gelassen. Smp. ca. 192° (Zers.). UV.-Spektrum (Wasser): Maximum bei 282 nm ($\log \epsilon = 3,58$). NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 MHz): 1,0–4,1/m/14H, darin bei 2,76/s/N—CH₃; 5,51/s/Aust./1H/tert. OH; 6,61/s/1H/arom. H; 6,88/s/1H/arom. H; 8,68/s/Aust./1H/arom. OH; 8,73/s/Aust./1H/arom. OH; 11,0/b/Aust./1H/NH.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$	Ber. C 60,5	H 6,8	N 11,9	Cl 4,7	O 16,1%
(297,782)	Gef. „ 60,5	„ 7,6	„ 11,9	„ 4,7	„ 17,1%

(±) 1,2,3, r-3a, 4, 5-Hexahydro-5-hydroxy-7,8-dimethoxy-3-methyl-5-trans,9b-trans-äthano-benz[e]indol (**14**): 1,19 g (4,0 mMol) **13**-Hydrochlorid wurden in 4 ml Äthanol und 100 ml ca. 0,3*N* ätherischem Diazomethan suspendiert, 3 Tage bei 20° gerührt, filtriert und bei 20° zum Öl eingedampft, welches beim Stehenlassen während 24 Std. durchkristallisierte. Der Kristallbrei wurde bei 0° in 2 ml Isopropylalkohol suspendiert, bei 0° filtriert, mit 1 ml Isopropylalkohol von 0° gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus der kleinstmöglichen Menge kalten Isopropylalkohols resultierten Kristalle vom Smp. 149–152°. UV.-Spektrum: Maxima bei 228 nm ($\log \epsilon = 3,86$); 282 nm ($\log \epsilon = 3,62$). IR.-Spektrum: 3590 cm^{-1} (OH). NMR.-Spektrum (CDCl_3 , 100 MHz): 1,1–2,7/m/14H, darin bei 2,4/s/Aust./tert. OH und bei 2,29/s/N—CH₃; 3,3–3,6/m/1H; 3,91/s/6H/arom. OCH₃; 6,72/s/1H/arom. H; 7,10/s/1H/arom. H.

Hochauflösungs-Massenspektrum:

M^+	$M^+ - \text{CH}_3$	$M^+ - \text{OH}$	$M^+ - \text{C}_2\text{H}_5$
$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3$	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2$	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$
Ber. 289,1678	274,1443	272,1651	260,1287
Gef. 289,1678	274,1456	272,1661	260,1278

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Popelak & G. Lettenbauer*, «The Alkaloids», Vol IX, chapter 11, ed. by R. H. F. Manske, Academic Press, New York and London, 1967.
- [2] *G. Hartwich & E. Zwicky*, Deut. Apotheker-Ztg. 925, 937, 949, 960 (1914).
- [3] *A. Popelak, E. Haak, G. Lettenbauer & H. Spingler*, Naturwiss. 47, 156 (1960).
- [4] *P. E. J. Kruger & R. R. Arndt*, J. S. Afr. Chem. Inst. 24, 235 (1971).
- [5] *T. J. Curphey & H. L. Kim*, Tetrahedron Letters 1968, 1441.
- [6] *S. L. Keely, Jun., & F. C. Takk*, Chem. Commun. 1968, 441; *R. V. Stevens & M. P. Wentland*, J. Amer. chem. Soc. 90, 5580 (1968); *M. Shamma & H. R. Rodriguez*, Tetrahedron 24, 6583 (1968); *T. Oh-ishi & H. Kugita*, Tetrahedron Letters 1968, 5445; *Shun-ichi Yamada & G. Otani*, Tetrahedron Letters 1971, 1133.
- [7] *H. Taguchi, T. Oh-ishi & H. Kugita*, Tetrahedron Letters 1968, 5763.
- [8] *G. Kraiss & K. Nádor*, Tetrahedron Letters 1971, 57.
- [9] *P. W. Jeffs, R. L. Hawks & D. S. Farrier*, J. Amer. chem. Soc. 91, 3831 (1969).
- [10] *J. F. W. McOmie & M. L. Watts*, Chemistry & Ind. 1963, 1658.

26. Silylierte Polyphenyläther; ihre Darstellung und einige physikalische Eigenschaften

von **Walter Fink**

Monsanto Research S.A., Eggbühlstrasse 36, 8050 Zürich

Herrn Prof. Dr. *M. Schmeisser* zum 60. Geburtstag gewidmet

(24. X. 72)

Summary. Chemical modification of aromatic polyphenyl ethers by silylation (trimethylsilyl, dimethylphenylsilyl, methylphenylsilyl and siloxanyl groups), has been investigated and shown to give products with improved low-temperature fluidity without change of thermal stability.

Unsubstituierte Polyphenyläther zeichnen sich durch thermische Resistenz aus. Als hydraulische Flüssigkeiten und als Schmiermittel in thermisch hoch beanspruchten Systemen erlangten sie daher technische Bedeutung [1]. Die Schmelz- bzw. Fliesstemperaturen der Polyphenyläther liegen, von wenigen Ausnahmen abgesehen, über der Raumtemperatur, und es ergeben sich daraus gewisse Probleme in der Anwendung. Die Verbesserung der Tieftemperatur-Charakteristik von Polyphenyläthern ist daher ein technisches Anliegen.

Bisherige Versuche, Polyphenyläther zu modifizieren, sei es durch die Einführung von Methyl-, Trifluormethyl- oder Alkoxy-Gruppen, setzten deutlich deren Schmelz- bzw. Fliesstemperaturen herab. Sie veränderten aber auch gleichzeitig drastisch und in ungünstigem Sinne die guten thermischen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse.

Im Rahmen einer Arbeit über wärmestabile siliciumorganische Verbindungen [2] lag es nahe, Polyphenyläther zu silylieren und den Einfluss der Silylgruppen auf Schmelz- und Fliesstemperatur sowie auf die thermische Beständigkeit der Polyphenyläther zu untersuchen.

Diphenyläther, *m*- und *p*-Bis(phenoxy)benzole und Bis(*p*-phenoxyphenyl)äther wurden silyliert. Bei den einzuführenden Gruppen beschränkten wir uns auf Tri-