

Synthesen von Verbindungen mit konstitutioneller Beziehung zum Emetin.

IV. Mitteilung¹: Synthese des rac. C-Noremetins.

Von

M. Pailer und H. Strohmayer.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 19. Juni 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

In einer vorläufigen Mitteilung² konnten wir kurz über eine Synthese des rac. C-Noremetins (XIII)³ berichten. Die vorliegende Arbeit enthält eine genaue Beschreibung der dort referierten Ergebnisse. Außerdem konnten wir inzwischen die β -(2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va), eine wesentliche Zwischenstufe unserer Synthese, auf einem anderen, einfacheren Weg darstellen.

Unser erster Syntheseweg zur Darstellung der β -(2-Bromäthyl)-glutarsäure, dessen einzelne Stufen im experimentellen Teil genau beschrieben sind, war folgender: (γ -Phenoxypropyl)-malonsäure⁴ $\xrightarrow{\text{Br}_2}$ (γ -Phenoxypropyl)-brommalonsäure (I)⁵ $\xrightarrow{-\text{CO}_2}$ α -Brom- δ -phenoxy-valeriansäure \longrightarrow α -Brom- δ -phenoxy-valeriansäureäthylester $\xrightarrow{-\text{HBr}}$ δ -Phenoxy- α,β -pentensäureäthylester (II) $\xrightarrow{\text{Malonester}}$ α -Carbäthoxy- β -(2-phenoxyäthyl)-glutarsäureäthylester (III) $\xrightarrow[\text{-CO}_2]{\text{Verseif.}}$ β -(2-Phenoxyäthyl)-glutarsäure (IV)

¹ III. Mittlg.: M. Pailer und W. Brandstetter, Mh. Chem. **83**, 523 (1952).

² M. Pailer und H. Strohmayer, Mh. Chem. **82**, 1125 (1951).

³ Das rac. C-Noremetin wurde inzwischen auch auf einem anderen Weg synthetisiert: M. Pailer, K. Schneglberger und W. Reifschneider, Mh. Chem. **83**, 513 (1952).

⁴ S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 416 (1892). — L. C. Chemey und J. R. Piening, J. Amer. chem. Soc. **67**, 2213 (1945).

⁵ Analog E. Fischer und H. Blumenthal, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 107 (1907).

(Darstellung des Anhydrides wegen der leichteren Reinigung) $\xrightarrow{\text{HBr}}$
 (2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va) (wieder Reinigung über das Anhydrid).

Als Beweis für die Konstitution der β -(2-Bromäthyl)-glutarsäure wurde diese mit Zn und Salzsäure zur β -Äthylglutarsäure reduziert, welche sich mit einer auf einem anderen, bekannten Weg hergestellten Äthylglutarsäure identisch erwies.

Wir konnten dann, wie bereits anfangs erwähnt wurde, einen zweiten, weit einfacheren Syntheseweg für die β -(2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va) ausarbeiten. Als Ausgangsmaterial diente uns β -Methoxypropionaldehyd, welcher erst seit den im Jahre 1950 veröffentlichten, eingehenden Untersuchungen von *H. Schulz* und *H. Wagner*⁶ leicht zugänglich war.

Der Methoxypropionaldehyd ließ sich analog anderen aliphatischen Aldehyden, wenn auch nicht mit so guten Ausbeuten, mit Cyanacetamid kondensieren. Diese Kondensation von unsubstituierten aliphatischen Aldehyden, wie Propionaldehyd, Butyraldehyd usw., sowie die Verseifung der dabei erhaltenen Produkte zu den β -substituierten Glutarsäuren, war Gegenstand einer Reihe von umfassenden Arbeiten⁷, welche unserer Darstellung der β -(2-Methoxyäthyl)-glutarsäure sehr förderlich waren. Bei vergleichenden Kondensationen des β -Methoxypropionaldehydes mit Cyanacetamid bei Anwesenheit verschiedener Katalysatoren zeigte sich Piperidin als am besten geeignet. KOH und Diäthylamin als Katalysatoren lieferten schlechtere Ausbeuten. Die mit Piperidin katalysierte Kondensation ergab ein bei 221° (Zers.) schmelzendes Produkt. Auf Grund seiner Säurelöslichkeit, seines Schmelzpunktes und seines Methoxylgehaltes konnte in Analogie zu den vorher erwähnten Arbeiten angenommen werden, daß der Verbindung Formel (VIa) bzw. (VIb) zukommt. Die Substanz ließ sich mit Salzsäure leicht zur β -(2-Methoxyäthyl)-glutarsäure verseifen, die dann bei Behandlung mit Bromwasserstoffsäure im Einschlußrohr die β -(2-Bromäthyl)-glutarsäure lieferte. In einem geeigneten Druckgefäß läßt sich das Kondensationsprodukt (VI) durch Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure direkt in die β -(2-Bromäthyl)-glutarsäure überführen.

Das aus der Säure hergestellte Anhydrid erwies sich mit dem nach dem ersten Syntheseweg dargestellten identisch.

Kochen des Bromäthylglutarsäureanhydrides mit Methanol und nachherige Behandlung mit Diazomethan lieferte den β -(2-Bromäthyl)-glutarsäuredimethylester (Vb). Dieser wurde in absol. ätherischer Lösung mit Homoveratrylamin kondensiert. Erhitzen des Kondensationsproduktes

⁶ *H. Schulz* und *H. Wagner*, *Angew. Chem.* **62**, 115 (1950).

⁷ *F. B. Thole* und *J. F. Thorpe*, *J. chem. Soc. London* **99**, 422 (1911). — *J. F. Thorpe* und *A. S. Wood*, *ibid.* **103**, 1586 (1913). — *J. N. E. Day* und *J. F. Thorpe*, *ibid.* **117**, 1465 (1920). — *R. H. Curtius*, *J. N. E. Day* und *L. G. Kimmins*, *ibid.* **123**, 3131 (1923).

(VII) auf 190 bis 200° führte unter Alkoholabspaltung zu dem entsprechenden Lactamester (VIII), welcher mit Phosphoroxychlorid in Toluol Ringschluß gab. Das dabei gebildete quartäre Salz lieferte in wäßr. Lösung durch Zusatz von Kaliumjodid das entsprechende Jodid (IX a), welches schön kristallisiert war und sich durch Umlösen aus Wasser reinigen ließ. Die Überführung dieses Jodides (IX a) in das Chlorid (IX b), welches wir für die weitere Synthese benötigten, gelang ohne Schwierigkeit durch

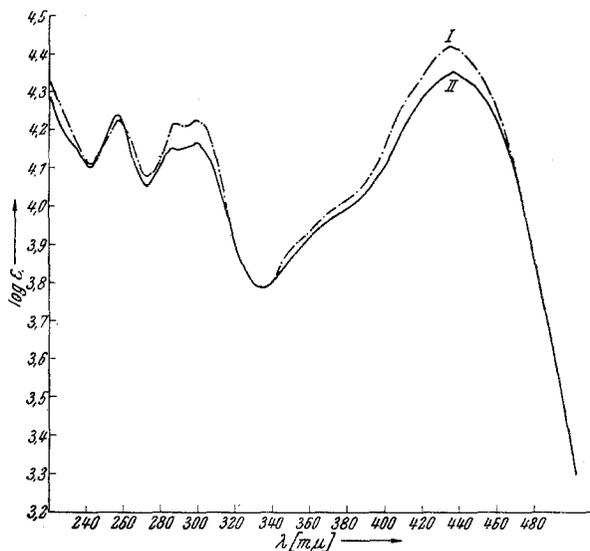


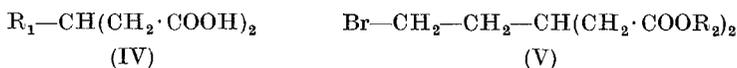
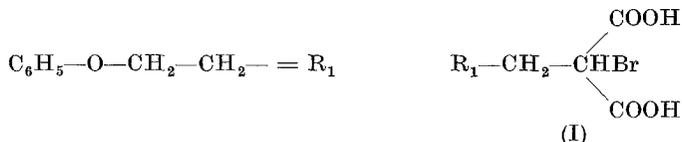
Abb. 1. Absorptionsspektren (in Wasser) von Dehydro-emetinbromid, $C = 6,30 \cdot 10^{-5}$ (I); Dehydro-noremetinbromid, $C = 3,69 \cdot 10^{-5}$ (II).

Schütteln der wäßr. Lösung des Jodides mit frisch gefälltem Silberchlorid. Das Chlorid (IX b) nahm bei der katalytischen Hydrierung mit Pt als Katalysator wie erwartet ein Mol Wasserstoff auf. Die so erhaltene Verbindung (X a) wurde durch Kochen mit verdünnter Salzsäure zur Säure verseift, welche nach weitestgehendem Einengen der Lösung im Vakuum als Hydrochlorid (X b) isolierbar war. Die weitere Synthese verlief dann über die Zwischenstufen (X c) und (XI), wobei sich die Verbindung (XI) durch Kondensation von (X c) mit Homoveratrylamin bildete. Das Amid (XI) gab bei einem neuerlichen Ringschluß mit Phosphoroxychlorid ein entsprechendes Dehydro-C-noremetin (XII). Die Hydrierung dieser Substanz in 50%iger Essigsäure führte schließlich zum rac. C-Noremetin (XIII).

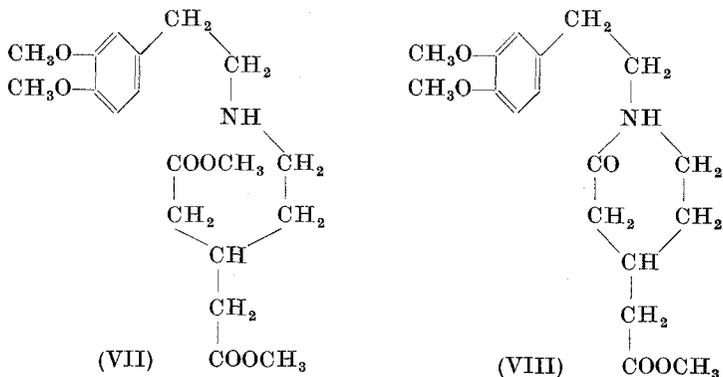
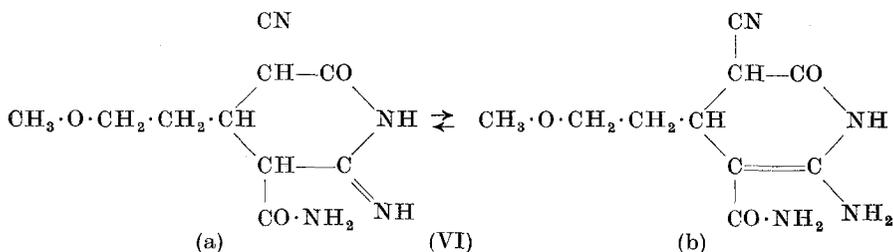
Zum Vergleich dieser Verbindung mit dem von *M. Pailer*, *K. Schneberger* und *W. Reifschneider*³ hergestellten rac. C-Noremetin wurden die

Hexachloroplatinate dargestellt. Sie waren nach Schmp. und Mischschmp. identisch.

Weiters haben wir das rac. C-Noremetin, analog der Dehydrierung des Emetins zum Rubremetin⁸, durch Behandeln mit Brom in das orangefarbene Dehydroprodukt übergeführt. Die Verbindung, die Schmp. 215° hatte, zeigte eine mit dem Dehydro-emetinbromid (Rubremetinbromid) weitestgehend übereinstimmende Absorptionskurve (Abb. 1)⁹. Das ist

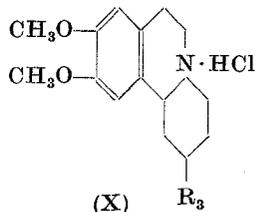
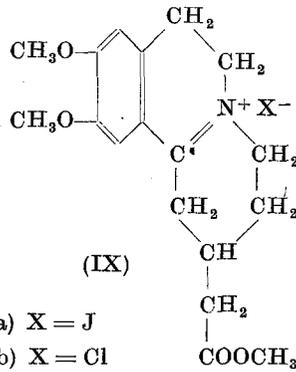


a) R₂ = H; b) R₂ = CH₃

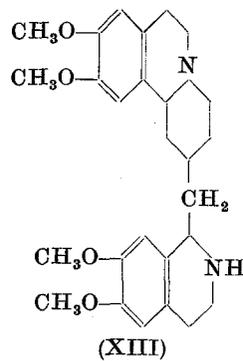
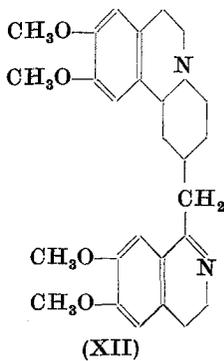
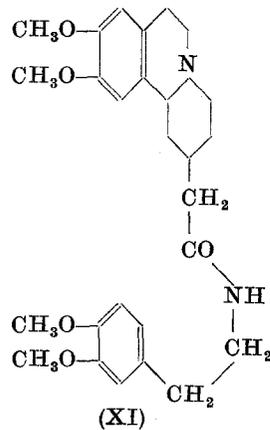


⁸ F. L. Pyman, J. chem. Soc. London 111, 436 (1917).

⁹ Absorptionsspektrum des Dehydro-emetinbromides nach P. Karrer, C. H. Eugster und O. Rüttner, Helv. chim. Acta 31, 1219 (1948).



- a) $R_3 = -CH_2 \cdot COOCH_3$
b) $R_3 = -CH_2 \cdot COOH$
c) $R_3 = -CH_2 \cdot COCl$



eine weitere Stütze der auf dem Abbauewege ermittelten Konstitutionsformel des Emetins¹⁰.

¹⁰ Siehe die Zusammenfassung über Brechwurzelalkaloide von *M. Pailer*, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, VIII. Bd., S. 278. 1951.

Arbeiten zur Trennung der opt. Antipoden des rac. C-Noremetins sind im Gange.

Experimenteller Teil.

Erste Synthese der β -(2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va).

(γ -Phenoxypropyl)-brommalonsäure (I). In einem Dreihalskolben, der mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen war, wurden 62 g (γ -Phenoxypropyl)-malonsäure in 500 ml abs. Äther gelöst. Hierauf wurden unter UV-Bestrahlung und Kühlen mit Eiswasser bei kräftigem Rühren 44 g Brom zugetropft. Die Bromfarbe verschwand anfangs langsam, später aber sehr rasch. Nach Zugabe der ganzen Brommenge zeigte die Lösung, bedingt durch den geringen Bromüberschuß, eine Gelbfärbung. Nach 2 bis 3 Min. wurden unter Rühren bis zum Verschwinden der Bromfarbe einige ml wäßr. H_2SO_3 -Lösung zugefügt. Nach mehrmaligem Waschen der Ätherlösung mit Wasser und Trocknen mit NaCl wurde der Äther bei möglichst niederer Temp. i. Vak. verdampft. Es hinterblieb ein öliges Rückstand, der zum Teil erstarrte. Nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol bzw. Benzol-Petroläther schmolz die Verbindung, wahrscheinlich bedingt durch ihre leichte Decarboxylierbarkeit, unscharf bei 123 bis 126°.

Aus zwei solchen Ansätzen von insgesamt 148 g (γ -Phenoxypropyl)-malonsäure wurden 131 g feste (γ -Phenoxypropyl)-brommalonsäure (I) erhalten. Auch der nichtkristallisierende, ölige Anteil ließ sich für die weitere Synthese verwenden und gab schließlich, wenn auch mit geringerer Ausbeute, den α -Brom- δ -phenoxy-valeriansäureester.

α -Brom- δ -phenoxy-valeriansäureäthylester. 128 g kristallisierte (γ -Phenoxypropyl)-brommalonsäure wurden im Ölbad auf 150 bis 160° erhitzt. Unter Dunkelfärbung trat Schmelzen und Decarboxylierung ein. Die Temp. wurde so lange bei 160° gehalten, bis keine CO_2 -Entwicklung mehr zu beobachten war. Die decarboxylierte Säure (110 g) wurde nicht rein isoliert, sondern direkt verestert.

Die rohe α -Brom- δ -phenoxy-valeriansäure wurde in 500 ml absol. Äthanol gelöst, 10 ml H_2SO_4 zugefügt und 5 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Der Alkohol wurde i. Vak. weitestgehend abgedampft. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt, der Ester mit Äther aufgenommen und die äther. Schicht einige Male mit einer $NaHCO_3$ -Lösung und hierauf mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit NaCl wurde der Äther abgedampft und das zurückbleibende Öl bei 1 Torr destilliert. Der zwischen 150 und 160° (Hauptmenge bei 156°) übergehende Ester erstarrte zu weißen Kristallen, die bei 40 bis 41° schmolzen. Ausbeute 75 g α -Brom- δ -phenoxy-valeriansäureäthylester.

$C_{13}H_{17}O_3Br$. Ber. C 51,83, H 5,70, Br 26,53, OC_2H_5 14,96.

Gef. C 52,03, H 5,92, Br 26,92, OC_2H_5 14,58.

δ -Phenoxy- α,β -pentensäureäthylester (II). Zur HBr-Abspaltung wurden 36 g α -Brom- δ -phenoxy-valeriansäureäthylester mit 36 g Diäthylanilin 10 Stdn. im Metallbad auf 190 bis 200° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde in überschüssige verd. HCl gegossen und diese dann mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde mit verd. Sodalösung ausgeschüttelt, hierauf mit Wasser gewaschen und schließlich mit NaCl getrocknet. Der nach Verdampfen des Äthers hinterbleibende ölige Rückstand wurde bei 1 Torr destilliert. Die zwischen 130 bis 140° übergehende Fraktion wurde

abgetrennt und in einem Kölbchen mit eingebauter Widmer-Spirale noch einmal destilliert. Der Sdp. lag dann bei 136°/1 Torr. Ausbeute 15,7 g (60% d. Th.).

α -Carbäthoxy- β -(2-phenoxyäthyl)-glutarsäurediäthylester (III). 1,84 g Na wurden in wenig absol. Äthanol gelöst. Hierauf wurde der Alkohol bei 12 Torr unter Feuchtigkeitsausschluß weitestgehend vertrieben. Das Na-Alkoholat wurde mit einer absol. äther. Lösung von 13 g Malonester (in 190 ml) versetzt. Dann wurden unter Umschütteln 17,5 g δ -Phenoxy- α,β -pentensäureäthylester (II) zugegeben und 15 Std. am Rückflußkühler gekocht. Der zuerst ausgeschiedene Na-Malonester löste sich nach Zugabe des ungesättigten Esters langsam auf. Nach dem Erkalten wurde die äther. Lösung bis zur schwach sauren Reaktion mit Eisessig versetzt und hierauf mit Bicarbonatlösung und Wasser mehrmals ausgeschüttelt. Der Äther wurde mit NaCl getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde i. Vak. fraktioniert, wobei zuerst bei 1 Torr der nicht umgesetzte Malonester und der ungesättigte Ester vertrieben und hierauf der Rest bei 0,005 Torr/170 bis 190° (Luftbadtemp.) destilliert wurde. Ausbeute 14,3 g Ester (III).

α -Carboxy- β -(2-phenoxyäthyl)-glutarsäure. 17,5 g Tricarbonsäureester (III) wurden mit 10 g NaOH, welche in 200 ml zirka 80%igem Alkohol gelöst war, $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde bei 12 Torr unter Zusatz von Wasser der Alkohol weitgehend vertrieben und die wäßr. Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern mit verd. HCl wurde mit Äther erschöpfend extrahiert, der Äther mit NaCl getrocknet und abgedampft. Das erstarrende Öl, die Tricarbonsäure (13,6 g), wurde direkt decarboxyliert.

β -(2-Phenoxyäthyl)-glutarsäure (IV) (Anhydrid). Zur Decarboxylierung wurde die Tricarbonsäure 1 Std. auf 160 bis 170° erhitzt, wobei lebhaftes CO₂-Entwickeln zu beobachten war. Die Rohausbeute an Phenoxyäthylglutarsäure betrug 11,6 g.

Die Säure (IV) wurde nun direkt durch Istünd. Kochen mit Essigsäureanhydrid in das Anhydrid übergeführt. Nach Verdampfen des Essigsäureanhydrides bei 12 Torr im Wasserbad wurde die verbleibende Substanz bei 0,005 Torr destilliert: Sdp. 160 bis 170° (Luftbadtemp.). Das β -(2-Phenoxyäthyl)-glutarsäureanhydrid ließ sich durch Umlösen aus Äther/Petroläther bzw. Äther/Dioxan reinigen. Ausbeute 7,5 g. Schmp. 110 bis 111°.

C₁₃H₁₄O₄. Ber. C 66,64, H 6,04. Gef. C 66,34, H 6,15.

β -(2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va) (Anhydrid). 7,5 g des Phenoxyglutarsäureanhydrides wurden in einem Rundkolben, dem eine kurze Kolonne aufgesetzt war, mit 100 ml 48%iger HBr versetzt. Die Lösung wurde nun so erhitzt, daß die Kopftemp. der Kolonne 115 bis 120° betrug und ein Gemisch von Wasser, HBr und Phenol überdestillierte. Das Erhitzen wurde so lange fortgesetzt, bis im Destillat mit Br kein Phenol mehr nachweisbar war. Die im Kolben zurückbleibende Lösung wurde mit Wasser verdünnt, mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt und die äther. Lösung mit NaCl getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand, die Bromäthylglutarsäure, mit 20 ml Essigsäureanhydrid versetzt und die Lösung 1 Std. am Rückflußkühler gekocht. Das Essigsäureanhydrid wurde bei 12 Torr am Wasserbad vertrieben und das β -(2-Bromäthyl)-glutarsäureanhydrid i. Vak. destilliert. Sdp._{0,005} 160 bis 170° (Luftbadtemp.). Ausbeute 4,2 g. Aus Äther umgelöst, weiße Kristalle vom Schmp. 64 bis 65°.

C₇H₉O₃Br. Ber. C 38,03, H 4,11, Br 36,15.
Gef. C 38,15, H 4,21, Br 35,85.

Zweite Synthese der β -(2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va).

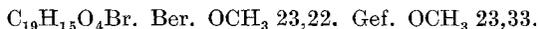
Kondensation von β -Methoxypropionaldehyd mit Cyanacetamid. 30 g frisch destillierter Methoxypropionaldehyd wurden mit einer Lösung von 60 g Cyanacetamid in 400 ml Wasser unter Zusatz von 2 ml Piperidin bis zur völligen Homogenisierung gut geschüttelt. Nach 7tägigem Stehen im geschlossenen Gefäß bei 18 bis 22°, wobei sich die Lösung gelb färbte, wurde das ausgeschiedene weiße Kondensationsprodukt abfiltriert. Die Substanz wurde in 12%iger HCl gelöst und durch Zusatz von Na-Acetat wieder ausgefällt. Ausbeute 13 g. Schmp. 221° (Zers.) (VI).

Verseifung des Kondensationsproduktes VI zur β -(2-Methoxyäthyl)-glutarsäure. 19 g des Kondensationsproduktes VI wurden in 50 ml konz. HCl und 75 ml Wasser 5 Stdn. gekocht. Zur Isolierung der Methoxyäthyl-glutarsäure wurde die Lösung mit Äther extrahiert. Der Äther wurde mit NaCl getrocknet, verdampft und der ölige Rückstand im Kugelrohr bei 0,005 Torr und 150 bis 170° (Luftbadtemp.) destilliert. So wurden 13,1 g eines Gemisches der Säure und des entsprechenden Anhydrides erhalten.

β -(2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va) (Anhydrid). 13,1 g des Gemisches aus β -(2-Methoxyäthyl)-glutarsäure und β -(2-Methoxyäthyl)-glutarsäureanhydrid wurden mit 60 ml bei 0° gesättigter HBr im Einschlußrohr 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Dann wurde die überschüssige HBr i. Vak. verdampft und das zurückbleibende ölige Produkt, wie vorher bereits beschrieben, mit Essigsäureanhydrid behandelt und aufgearbeitet. Die Ausbeute an β -(2-Bromäthyl)-glutarsäureanhydrid betrug 14,1 g. Der Schmp. lag wie bei der ersten Synthese bei 64 bis 65°. Die Verbindung gab mit der nach der ersten Synthese erhaltenen im Gemisch keine Schmelzpunktsdepression.

Reduktion der β -(2-Bromäthyl)-glutarsäure zur β -Äthylglutarsäure. 50 mg β -(2-Bromäthyl)-glutarsäureanhydrid wurden in 10 ml 2 n HCl gelöst und 0,1 g Zn-Staub zugegeben. Im Verlaufe von 3 Stdn. wurde noch zweimal mit 0,1 g Zn-Staub und 5 ml 2 n HCl versetzt. Dann wurde die Lösung filtriert und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, der Äther mit NaCl getrocknet und verdampft. Das zurückbleibende ölige Produkt wurde aus Äther kristallisiert erhalten und hatte dann den der β -Äthylglutarsäure entsprechenden Schmp. von 72 bis 73°. Ausbeute 26 mg. Der Mischschmp. mit einer auf einem anderen Wege hergestellten β -Äthylglutarsäure zeigte keine Depression.

β -(2-Bromäthyl)-glutarsäuredimethylester (Vb). 8 g des Bromäthylglutarsäureanhydrids wurden in 20 ml Methanol gelöst und 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Anschließend wurde mit einem Überschuß an äther. Diazomethanolösung versetzt. Nach einigen Stdn. wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0,005} 100 bis 120° (Luftbadtemp.).



Kondensation des β -(2-Bromäthyl)-glutarsäureäthylesters mit Homoveratrylamin zur Verbindung (VII) und Fortsetzung der Synthese des rac. C-Noremetsins.

8,8 g β -(2-Bromäthyl)-glutarsäuredimethylester wurden mit 16 g Homoveratrylamin in 125 ml absol. Äther 40 Stdn. unter Ausschluß von CO₂ und Feuchtigkeit gekocht. Nach kurzer Kochzeit begann bereits die Ausscheidung des weißen Kondensationsproduktes. Nach Beendigung der Umsetzung wurde der Äther verdampft und der Rückstand mit CHCl₃ und einer wäbr. 5%igen

K_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde dann zur Entfernung des überschüssigen Homoveratrylamins 5mal mit insgesamt zirka 300 ml einer 5%igen Essigsäure ausgeschüttelt und schließlich mit Wasser gewaschen. Die $CHCl_3$ -Lösung wurde kurz mit $CaCl_2$ getrocknet und eingedampft. Nach Vertreiben des restlichen Lösungsmittels bei 12 Torr hinterblieben 10,2 g des rohen Kondensationsproduktes (VII).

N-(3',4'-Dimethoxyphenyläthyl)- α -piperidon-4-essigsäuremethylester (VIII). 10,2 g des Kondensationsproduktes (VII) wurden zur Bildung des Lactamringes 2 Stdn. bei 1 Torr auf 190 bis 200° erhitzt. Anschließend wurde die Substanz noch einige Male im Kugelrohr destilliert, um den Ringschluß zu vervollständigen. Sdp._{0,005} 220 bis 240° (Luftbadtemp.). Das ölige Destillat wurde durch Umlösen aus Äther/Petroläther kristallisiert erhalten. Schmp. 57 bis 58°. Ausbeute 7,2 g.

$C_{18}H_{25}O_5N$. Ber. C 64,45 H 7,53, OCH_3 27,76.

Gef. C 64,50, H 7,31, OCH_3 27,60.

10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-essigsäuremethylester-benzpyridocoliniumjodid (IX a). 0,75 g Lactamester (VIII) wurden in 15 ml Toluol (absol.) gelöst, mit 4 ml Phosphoroxchlorid versetzt und gekocht. Bereits nach einigen Min. schied sich ein hellgelbes Öl ab. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen. Die wäßr. Lösung wurde zur Pufferung mit Na-Acetat und hierauf mit einigen ml einer konz. KJ-Lösung versetzt. Es schied sich sehr rasch ein feinkristalliner, hellgelber Niederschlag, das Jodid (IX a), aus, das abgesaugt und aus Wasser umgelöst wurde. Ausbeute 0,98 g Schmp. 218 bis 220° (Zers.).

$C_{18}H_{24}O_4NJ$. Ber. C 48,55, H 5,44, J 28,50, OCH_3 20,89.

Gef. C 48,21, H 5,50, J 28,70, OCH_3 20,95.

Umwandlung des quartären Jodides (IX a) in das quartäre Chlorid (IX b) und Hydrierung zum Hydrochlorid des 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-benzpyridocolin-2-essigsäuremethylesters (X a) und Verseifung zur entsprechenden Säure (X b). 12,8 g Jodid (IX a) wurden in zirka 200 ml Wasser unter Erwärmen so weit als möglich gelöst und nach Zusatz von frisch gefälltem $AgCl$ (hergestellt aus 15 g $AgNO_3$) $\frac{1}{2}$ Std. kräftig geschüttelt. Die Silbersalze wurden dann abfiltriert und die Lösung nochmals mit $AgCl$ (aus 8 g $AgNO_3$) geschüttelt. Nun wurde wieder von den Silberverbindungen abgesaugt, wie vorher mit heißem Wasser gewaschen und die Lösung nochmals durch ein Blaubandfilter filtriert. Die vereinigten Lösungen wurden bei 12 Torr auf ungf. 350 bis 400 ml eingeengt und diese Lösung direkt nach Zusatz von 0,5 g PtO_2 hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war bei 18° nach 2 Stdn. beendet. (0°, 760 mm: Ber. 644 ml, Verbr. 631 ml.) Der Katalysator wurde abfiltriert, das Wasser bei 12 Torr auf dem Wasserbad verdampft, der Rückstand in 100 ml 5%iger HCl aufgenommen und die Lösung zur Verseifung des Esters 1 Std. gekocht. Hierauf wurde wieder am Wasserbad bei 12 Torr zur Trockene gebracht und das ausgeschiedene, schön weiß kristallisierte Hydrochlorid der Säure (X b) durch Herausspülen mit wenig Wasser auf eine Nutsche gebracht. Die Ausbeute betrug 9,2 g. Schmp. 226 bis 230°.

Säurechlorid (X c). 7,5 g Säurehydrochlorid (X b) wurden mit 20 ml $SOCl_2$ versetzt, wobei ziemlich rasch Lösung eintrat. Dann wurde 30 Min. am Rückflußkühler gekocht und hernach das $SOCl_2$ bei 12 Torr wieder vertrieben. Zur völligen Entfernung des $SOCl_2$ wurden zum Rückstand 3mal 5 ml $CHCl_3$ gegeben und zwischendurch immer wieder verdampft.

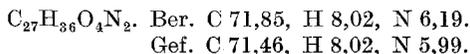
3',4'-Dimethoxy-β-phenyläthylamid der 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzpyridocolin-2-essigsäure (XI). Das Säurechlorid (Xc) wurde in 50 ml absol. CHCl_3 gelöst und zu einer Lösung von 20 g Homoveratrylamin in 50 ml CHCl_3 gegossen. Die Lösung wurde hierauf 15 Min. gekocht und hernach mit 10%iger NaOH und anschließend mit Wasser ausgeschüttelt. Das überschüssige Homoveratrylamin wurde aus dem nach Verdampfen des CHCl_3 verbleibenden Substanzgemisches bei 0,005 Torr durch Erhitzen bis 200° (Luftbadtemp.) abdestilliert. Die Ausbeute an rohem Amid (XI) betrug 9,6 g (93% d. Th.).

Ringschluß zum Dehydro-noremetin. 9,6 g Amid (XI) wurden in 100 ml CHCl_3 und 15 ml POCl_3 4 Stdn., bei Verdrängung der Luft durch N, gekocht. Das CHCl_3 und das POCl_3 wurden bei 12 Torr am Wasserbad vertrieben und der Rückstand unter Kühlung (Wasserleitung) in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 10%iger NaOH alkalisch gemacht und mit CHCl_3 erschöpfend ausgeschüttelt. Das CHCl_3 wurde nach Trocknen mit CaCl_2 abgedampft und das Dehydro-noremetin in mehreren Portionen im Kugelrohr i. Hochvak. destilliert. Sdp._{0,005} 240 bis 260° (Luftbadtemp.). Ausbeute: 7,3 g rotbraunes, glasiges Produkt (XII).



Rac. C-Noremetin (XIII). 1,38 g Dehydro-noremetin (XII) wurden in 50 ml 50%iger Essigsäure gelöst und mit 0,2 g PtO_2 als Katalysator hydriert. Die Lösung der ungesättigten Verbindung zeigte blaue Fluoreszenz. Die Hydrierung wurde bei 35° durchgeführt. Für 0° , 760 mm ber. 68,7 ml, gef. 62,6 ml H_2 .

Die essigsäure Lösung wurde mit verd. NaOH alkalisch gemacht und mit CHCl_3 erschöpfend ausgeschüttelt. Die CHCl_3 -Lösung wurde mit CaCl_2 getrocknet, eingedampft und der Rückstand i. Vak. (Kugelrohr) destilliert. Sdp._{0,005} 250 bis 260° . Ausbeute 0,85 g hellgelbes, glasig erstarrtes Öl.



Chloroplatinat des rac. C-Noremetins. Hellgelbe Verbindung; Schmp. nach vorherigem Sintern ab 238° bei 243° .

Die Analysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.