

Synthesen von Verbindungen mit konstitutioneller Beziehung zum Emetin.

II. Mitteilung¹: Synthese des 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-[6',7'-dimethoxy-1',2',3',4'-tetrahydroisochinoly-(1')]-benzpyridocolins und eine zweite Synthese des rac. C-Noremätins.

Von

M. Pailer, K. Schneglberger und W. Reifschneider.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 17. Jan. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 28. Jan. 1952.)

Synthesen mit dem Ziel, Substanzen mit Emetinwirksamkeit zu erhalten, wurden schon vielfach durchgeführt. Man leitete dabei die synthetisierten Produkte teils von der alten hypothetischen Emetin-formel ab, teils synthetisierte man aber auch Verbindungen, die mit der Konstitution des Naturstoffes keinerlei Zusammenhänge erkennen lassen².

Da nunmehr die Konstitution des Emetins eindeutig geklärt ist³, erschien uns die Synthese von Verbindungen, die gewisse konstitutionelle Zusammenhänge mit der richtigen Formel des Emetins (I) zeigen, aus verschiedenen Gründen interessant, einerseits wegen einer möglichen

¹ I. Mittlg.: *M. Pailer* und *H. Strohmayer*, *Mh. Chem.* **82**, 1125 (1951).

² Eine Zusammenfassung dieser Arbeiten findet sich in: *Th. A. Henry*, *The Plant Alkaloids*, IVth Edition. Philadelphia: P. Blackiston's Son a. Co. 1949. — Ferner *M. Pailer*, *Brechwurzelalkaloide*, *Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe* **8**, 303 (1951). — Siehe auch *J. D. Fulton*, *L. P. Joynes*, *H. King*, *J. M. Osbond* und *Jean Wright*, *Proc. Roy. Soc. London*, Ser. B **137**, 339—366 (1950); *Chem. Zbl.* **1951 II**, 375. — *J. H. Burckhalter* und *W. H. Edgerton*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 4837 (1951). — *D. M. Hall*, *S. Mahboob* und *E. E. Turner*, *J. chem. Soc. London* **1950**, 1842.

³ *E. Späth* und *M. Pailer*, *Mh. Chem.* **78**, 348 (1948). — *M. Pailer*, *ibid.* **79**, 128, 331 (1948). — *M. Pailer* und *L. Bilek*, *ibid.* **79**, 135 (1948). — *M. Pailer* und *K. Porschinski*, *ibid.* **80**, 94, 101 (1949). — *A. R. Battersby* und *H. T. Openshaw*, *Exper.* **5**, 398 (1949); *J. chem. Soc. London* **1949**, 3207; *Exper.* **6**, 387 (1950).

Emetinwirksamkeit solcher, voraussichtlich leichter zugänglichen Verbindungen, andererseits deshalb, weil an diesen Modellsynthesen wertvolle Erfahrungen in Hinblick auf die Synthese des Emetins selbst gewonnen werden können. In einer kürzlich erschienenen Mitteilung hat der eine von uns gemeinsam mit *H. Strohmayer*¹ über die Synthese des von uns so benannten rac. C-Noremetins ([10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzpyridocolyl-(2)]-[6',7'-dimethoxy-1',2',3',4'-tetrahydroisochinoly-(1')]-methan) (Ia) berichtet, einer Verbindung, welche sich in der Konstitutionsformel durch das Fehlen der Äthylgruppe vom Emetin unterscheidet. (Die sterischen Verhältnisse wurden vorläufig nicht berücksichtigt.)

In der vorliegenden Arbeit wird nun die Synthese des 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-[6',7'-dimethoxy-1',2',3',4'-tetrahydroisochinoly-(1')]-benzpyridocolins (II) beschrieben, dessen Formel sich in gleicher Weise von der Emetinformel durch den Mindergehalt der Äthylgruppe sowie durch Fehlen der die beiden Ringsysteme verbindenden Methylengruppe unterscheidet.

Zugleich konnten wir auch, ausgehend von einer Zwischenstufe dieser Synthese, einen weiteren neuen Weg zur Darstellung des oben erwähnten rac. C-Noremetins (Ia) finden.

Verbindung (II) wurde aus Homoveratrylbromid und Isonicotinsäureäthylester aufgebaut. Homoveratrylbromid erhielten wir nach der Vorschrift von *S. Sugawawa*⁴ und den dazu notwendigen Homoveratrylalkohol nach den unvollständigen Angaben von *J. S. Buck*⁵. Wir haben diese Synthese näher studiert und die Methode unserer Darstellung im experimentellen Teil beschrieben.

Isonicotinsäureäthylester wurde durch Verestern von Isonicotinsäure mit absolutem Äthanol unter kontinuierlicher Wasserentfernung nach einem eigenen Verfahren dargestellt, da nach den in der Literatur gefundenen Vorschriften⁶ unbefriedigende Ausbeuten erhalten wurden.

Diese beiden Ausgangsstoffe wurden zu einem quartären Bromid (III), am besten ohne Lösungsmittel, in vorzüglicher Ausbeute kondensiert und dieses Kondensationsprodukt in alkalischer Lösung mit Kaliumhexacyanoferrat^{III} zum Pyridon (IV) oxydiert.

Parallel damit wurde versucht, auch Homoisonicotinsäureäthylester (Pyridyl-4-essigsäureäthylester) mit Homoveratrylbromid nach der Kondensation zu oxydieren. Dabei trat regelmäßig beim Zusatz von Lauge spontane Verharzung ein.

Das Pyridon (IV) ließ sich sowohl katalytisch als auch mit Natriumamalgam zu der Piperidincarbonsäure (V) hydrieren, doch waren sowohl

⁴ *Shigehiko Sugawawa*. J. pharmac. Soc. Japan **57**, 296—300 (1937).

⁵ *J. S. Buck*, J. Amer. chem. Soc. **53**, 2193 (1930).

⁶ *La Forge*, J. Amer. chem. Soc. **50**, 2479 (1928).

die katalytische Hydrierung wegen der schlechten Löslichkeit der Säure als auch die Amalgamreduktion wegen der unbefriedigenden Ausbeuten für die präparative Verwendung nicht geeignet. Aus diesem Grunde wurde die Säure (IV) mit Diazomethan verestert und ihr Methylester (IVa) katalytisch zum Piperidoncarbonsäureester (Va) hydriert. Veresterung und Hydrierung verliefen praktisch quantitativ. Der Ringschluß mit Phosphoroxychlorid zum quartären Chlorid (VI) gelang mit etwa 60%iger Ausbeute, was an einer Hydrierung des öligen Reaktionsproduktes nach Entfernen des überschüssigen Phosphoroxychlorids erkannt wurde. Die Abtrennung des cyclisierten Produktes von nicht umgesetzten Ausgangsstoffen war erst möglich, als nach zahlreichen vergeblichen Trennungsversuchen gefunden wurde, daß nach saurer Verseifung des Esters (VI) und Pufferung der Mineralsäure mit Natriumacetat, durch Zusatz einer überschüssigen Kaliumjodidlösung das quartäre Jodid (VII) in guter Ausbeute gefällt werden konnte. [Für dieses Salz wurde auch Formel (VIII) in Erwägung gezogen, doch erscheint (VII) wahrscheinlicher.] Es war somit leicht zu reinigen und wurde mit frisch gefälltem Silberchlorid wieder in das quartäre Chlorid (VIIa) rückgeführt. Dieses konnte mit Platin und Wasserstoff quantitativ zum Hydrochlorid des 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-carboxy-benzpyridocolins (IX) hydriert werden.

Damit war der eine Teil, das tricyclische Ringsystem des Noremetins, aufgebaut. Die nächste Stufe der Synthese, die Darstellung der Verbindung (X), wurde sowohl durch Kondensation der Säure (IX) mit Homoveratrylamin, als auch durch Umsetzung des entsprechenden Säurechlorids (IXa) mit Homoveratrylamin erreicht. Der zweite Weg war vorteilhafter. Durch Ringschluß mittels Phosphoroxychlorid wurde Verbindung (XI) und daraus durch Hydrierung mit Platin und Wasserstoff in Eisessig Verbindung (II) erhalten.

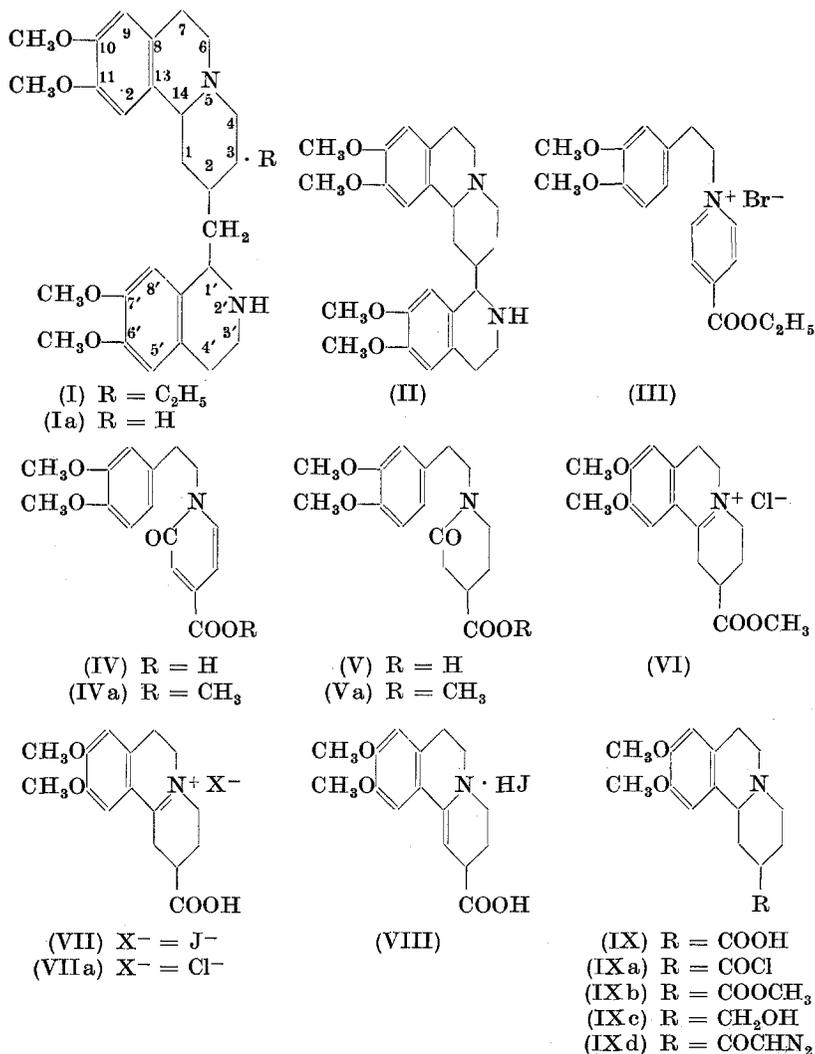
Das rac. C-Noremetin (Ia) war aus Verbindung (IX) durch einen Säureaufbau (nach *Arndt-Eistert*) zugänglich⁷.

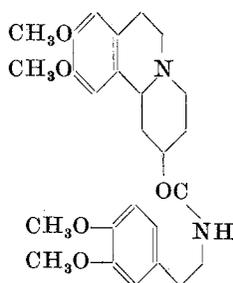
In erster Stufe wurde aus dem Säurechlorid (IXa) mit Diazomethan das Diazoketon (IXd) dargestellt. Bei Zusatz von Homoveratrylamin zur alkoholischen Lösung des Diazoketons entwickelte sich unter der katalytischen Wirkung von Silber reichlich Stickstoff. Die Trennung der zahlreichen Reaktionsprodukte gestaltete sich anfänglich schwierig. Durch fraktionierte Destillation im Kugelrohr konnte, durch den hohen Siedepunkt des Homoamides (XII) ermöglicht, eine Abtrennung erreicht werden. Ringschluß mit Phosphoroxychlorid ergab die Base (XIII), welche mittels Platin und Wasserstoff zum rac. C-Noremetin (Ia) hydriert wurde.

⁷ Vgl. *S. Sugawara* und *K. Kobayashi*, *J. pharmac. Soc. Japan* **69**, 85 (1949); *Chem. Abstr.* **44**, 1514 (1950).

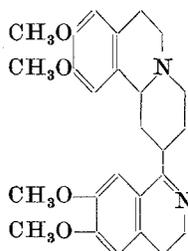
Zum Vergleich unserer Substanz mit dem von *M. Pailer* und *H. Strohmayer* erhaltenen rac. C-Noremetin (Ia) wurden die Hexachloroplatinate dargestellt. Sie waren nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch.

Auch der Aufbau, ausgehend von der Säure (IX) über Ester, Alkohol, Chlorid, Nitril zur Homosäure scheint möglich, da der Methylester (IX b) aus dem Hydrochlorid der Carbonsäure (IX) (durch Zusatz von überschüssigem Diazomethan erhalten), mit Lithiumaluminiumhydrid leicht zum Alkohol (IX c) reduzierbar war.

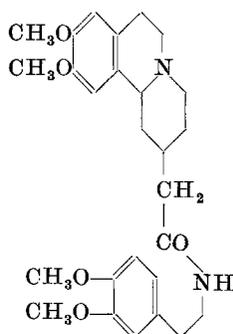




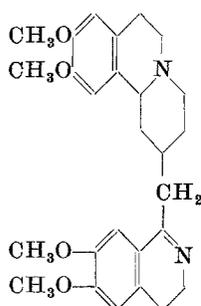
(X)



(XI)



(XII)



(XIII)

Experimenteller Teil.

Isonicotinsäureäthylester.

10 g Isonicotinsäure, 40 g Äthanol absol. und 60 ml Benzol absol. wurden mit 9,5 g konz. Schwefelsäure versetzt. Auf den Kolben mit diesem Gemisch wurde ein Soxhlet-Extraktor aufgesetzt, welcher in einer Filterhülse 15 g geglähtes Magnesiumsulfat enthielt. Nun wurde 5 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Gemisch auf fein zerstoßenes Eis gegossen. Unter Kühlung des Gefäßes mit einer Eis-Kochsalzmischung wurde nun mit etwas mehr als der zur Neutralisation erforderlichen Menge Soda in kleinen Portionen versetzt. Die Temp. stieg dabei nicht über -5° . Nach dem Schmelzen des Eises wurde das Benzol abgetrennt und die wäbr. Schicht noch 4mal mit Benzol ausgeschüttelt. Das Benzol wurde getrocknet, abdestilliert und der zurückgebliebene Ester im Vak. destilliert. Sdp.₁₂ 115° ; Ausbeute 12 g.

Homoveratrylalkohol (3,4-Dimethoxy- β -phenyläthylalkohol).

32 g Homoveratrylamin wurden in 600 ml 25%iger Essigsäure gelöst. Dazu wurde in einem Guß eine Lösung von 15 g Natriumnitrit in 50 ml Wasser ohne Kühlung zugegossen. Eine halbe Std. lang wurde die Lösung bei Zimmertemp. stehen gelassen und anschließend 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach erschöpfender Extraktion mit Äther wurde die Ätherlösung unter Kühlung durch mehrmaliges Ausschütteln mit 10%iger Lauge von der Essigsäure befreit, mit Wasser gewaschen, der Äther abgedampft

und der Rückstand destilliert. Sdp._{0,1} 140 bis 150° (Luftbad). Ausbeute 26 g.

Nach längerem Stehen erstarrte das gelbliche Öl zu weißen Kristallen vom Schmp. 27°.

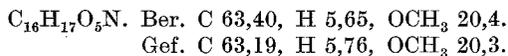
N-(3',4'-Dimethoxyphenyläthyl)-4-carbäthoxy-pyridiniumbromid (III).

4,5 g Isonicotinsäureäthylester und 7,3 g Homoveratrylbromid, beide frisch destilliert, wurden unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem Wasserbad erhitzt. Nach einigen Stdn. begann unter Gelbfärbung die Ausscheidung des quartären Salzes in gelben Nadeln. Nach 2tägigem Erhitzen wurden die Kristalle abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vak. getrocknet. So wurden 10,5 g der schön kristallisierten quartären Verbindung (III) erhalten, welche sich aus Alkohol umkristallisieren ließ. Schmp. 190°.



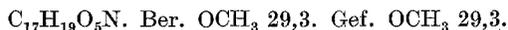
N-(3',4'-Dimethoxyphenyläthyl)-4-carboxy- α -pyridon (IV).

6 g quartäres Bromid (III) wurden in 60 ml Wasser gelöst und mit einer Lösung von 6 g Natriumhydroxyd in 30 ml Wasser versetzt, wobei Braunfärbung der vorher gelben Lösung eintrat. In einem offenen Gefäß wurde nun unter kräftigem Rühren innerhalb 1 Std. eine kalt gesättigte wäßr. Lösung von 21 g Kaliumhexacyanoferrat^{III} zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch 2 Stdn. weitergerührt und dann mit Essigsäure bis zur sauren Reaktion gegen Lackmus angesäuert. Nach mehrstündigem Stehen im Eiskasten wurden ockergelbe, feine Kristalle erhalten, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurden. Nach dem Trocknen auf dem Wasserbad betrug die Ausbeute 2,6 g. Ein weiterer, wesentlich geringerer Anteil konnte noch durch erschöpfende Extraktion der Mutterlaugen mit Äther erhalten werden (0,4 g). Die Säure (IV) wurde ungereinigt weiterverwendet. Eine Probe wurde aus wenig Methanol umkristallisiert; weiße Kristalle vom Schmp. 245°.



Darstellung des Methylesters der Säure (IV).

3 g der Carbonsäure (IV) wurden in 20 ml absol. Methanol aufgeschlämmt und mit einer ätherischen Diazomethanlösung im Überschuß versetzt. Die Säure ging innerhalb von 20 Min. unter anfänglich lebhafter Stickstoffentwicklung in Lösung. Nach einigen Stdn. wurde filtriert und die klare, gelbe Lösung bis zur Sirupkonsistenz eingedampft. Nach mehrstündigem Stehen im Eiskasten kristallisierte der Ester aus. Die Kristalle wurden scharf abgesaugt. Sie wogen 3,4 g und wurden direkt weiterverwendet. Der aus viel Petroläther umkristallisierte Ester (IVa) bildet weiße Kristallplättchen vom Schmp. 114 bis 115°.



Katalytische Reduktion des Esters (IVa) zum N-(3',4'-dimethoxyphenyläthyl)-4-carbomethoxy- α -piperidon (Va).

10 g des Pyridoncarbonsäureesters (IVa) wurden in 250 ml Methanol gelöst und unter Verwendung von 0,7 g PtO₂ nach Adams bei 30° katalytisch hydriert. Die berechnete Wasserstoffaufnahme war 1415 ml, die verbrauchte

1295 ml (beides für 0°, 760 Torr). Nach Beendigung der Hydrierung wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am Wasserbad, zum Schluß im Vak. abdestilliert. Aus dem zähen, braunen Rückstand kristallisierte nach längerem Stehen im Eiskasten der hydrierte Ester (Va) in großen Kristallen aus. Durch Trocknen an der Luft wurden die letzten Reste von Methanol entfernt. Ausbeute 9,8 g; Schmp. nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther 90 bis 91°.

$C_{17}H_{23}O_5N$. Ber. C 63,60, H 7,16, OCH_3 29,0.
Gef. C 63,79, H 7,22, OCH_3 29,1.

Reduktion der Säure (IV) mit Natriumamalgam.

4 g Pyridoncarbonsäure (IV) wurden in einer Natronlauge aus 5 g NaOH und 300 ml Wasser gelöst und am siedenden Wasserbad mit 600 g 2%igem Natriumamalgam unter kräftigem Rühren reduziert. Das Amalgam wurde innerhalb 6 Stdn. in kleinen Portionen eingetragen, verdampfendes Wasser laufend ergänzt. Nach Beendigung der Reduktion wurde vom Hg abgetrennt, mit verd. Salzsäure bis zu einem pH von 3 bis 4 angesäuert und im Eiskasten über Nacht stehen gelassen. Aus der Lösung war dann die Säure in feinen Nadelchen ausgefallen (1,6 g). Sie wurde abfiltriert und die Mutterlauge im Vak. bis zur Trockene eingedampft. Der Salzurückstand wurde mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach Verdampfen des Äthers wurden so weitere 1,1 g Säure erhalten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol schmolzen die weißen Kristalle der Säure (V) konstant bei 186°.

$C_{16}H_{21}O_5N$. Ber. OCH_3 20,2. Gef. OCH_3 19,9.

Methylester der Säure (V).

3 g der Säure (V) wurden in einer Lösung von Diazomethan in Äther-Methanol in kleinen Portionen eingetragen. Unter lebhafter N_2 -Entwicklung ging die Säure in Lösung. Nach 2 Stdn. wurde vom festen Rückstand abfiltriert, das Lösungsmittel bei 12 Torr vertrieben und das zurückgebliebene gelbe Öl im Vak. destilliert. Sdp._{0,5} 190 bis 200° (Luftbad). Die Ausbeute war fast quantitativ, der Schmp. des aus Benzol-Petroläther umgelösten Esters lag bei 90 bis 91°. Die Verbindung erwies sich mit dem durch katalytische Hydrierung erhaltenen und vorher beschriebenen Ester (Va) identisch.

$C_{17}H_{23}O_5N$. Ber. C 63,60, H 7,16, OCH_3 29,0.
Gef. C 63,96, H 7,18, OCH_3 28,7.

Ringschluß des Esters (Va) zum 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-carboxy-benzpyridocolinijumjodid (VII).

5 g Ester (Va) wurden in 40 ml absol. Benzol gelöst, mit 15 ml frisch destilliertem Phosphoroxychlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Danach wurden Benzol und Phosphoroxychlorid durch Abdestillieren im Vak. entfernt. Zur Verseifung der Estergruppe wurde das quartäre Chlorid in 15 ml Wasser gelöst und 6 Stdn. im offenen Gefäß auf dem Wasserbad erwärmt. Die gelbe Lösung der Säure wurde dann zur Pufferung mit festem Natriumacetat versetzt und eine konz. wäßr. Lösung von 4 g Kaliumjodid zugegeben. Nach kurzer Zeit schieden sich hellbraune Kristalle des Jodids (VII) als dichter Niederschlag aus. Zur Vervollständigung der Fällung wurde über Nacht in den Eiskasten gestellt. Das quartäre Jodid (VII) wurde abgesaugt, 2mal mit

wenig Wasser nachgewaschen und getrocknet. Durch Einengen der Mutterlauge konnte noch ein weiterer, geringerer Anteil gewonnen werden. Die Verbindung war in Methanol, Äthanol und Wasser mäßig, in Chloroform und Aceton gut löslich. Nach 2maligem Umlösen aus Wasser war der Schmp. von 207 bis 209° konstant. Die Ausbeute betrug 4,6 g.

$C_{16}H_{20}O_4N$. Ber. OCH_3 14,9, J 30,5. Gef. OCH_3 14,8, J 30,9.

Umwandlung des quartären Jodids (VII) in das quartäre Chlorid (VIIa) und Hydrierung zum Hydrochlorid des 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-carboxy-benzpyridocolins (IX).

2 g des Jodids (VII) wurden in 60 ml Wasser gelöst und portionenweise mit dem 3fachen der berechneten Menge $AgCl$ (frisch gefällt) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf dem Wasserbad unter Rühren und Zerdrücken des $AgCl$ 1 Std. digeriert, dann 2mal durch ein Blaubandfilter filtriert und schließlich direkt in dieser Lösung, nach Zusatz eines Tropfens Salzsäure mit Pt nach Adams katalytisch hydriert. Es wurden 112 ml Wasserstoff aufgenommen. Ber. 107,5 ml (0°, 760 Torr). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die wäbr. Lösung bei 12 Torr eingedampft und nach Abnahme auf ein Drittel des Volumens mit der gleichen Menge eines Gemisches aus 2 Teilen Alkohol und 1 Teil Benzol versetzt. Diese Zugabe wurde nach weitgehendem Einengen nochmals wiederholt. Das so gewonnene Hydrochlorid von (IX) war fein kristallin und ließ sich leicht aus dem Kolben entfernen. Ausbeute 1,4 g. Umkristallisiert aus verd. Äthanol, Schmp. 175 bis 178°.

$C_{16}H_{21}O_4N \cdot HCl$. Ber. OCH_3 19,0. Gef. OCH_3 19,4.

3',4'-Dimethoxyphenyläthylamid der 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-benzpyridocolin-2-carbonsäure (X).

a) *Säurechlorid (IXa).* 0,5 g des Hydrochlorids der Säure (IX) wurden mit 3 ml Thionylchlorid und 5 ml absol. Benzol versetzt. Unter Aufschäumen und schwacher Gelbfärbung ging das Hydrochlorid in Lösung. Es wurde 30 Min. auf 60° erwärmt und hierauf im Vak. zur Trockene gedampft. Es blieb eine weiße, kristalline Substanz zurück.

b) *Säureamid (X).* Das Hydrochlorid des Säurechlorids (IXa) wurde in 10 ml absol. Chloroform gelöst, zu einer Lösung von 2 g Homoveratrylamin in 5 ml absol. Chloroform gegossen und 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Die Chloroformlösung wurde 5mal mit 5%iger Essigsäure und 1mal mit 5%iger Sodalösung ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Chloroforms blieb das Reaktionsprodukt (X) als gelb gefärbtes Öl zurück. Ausbeute 0,7 g. Die Substanz ließ sich bei 300 bis 320° (Luftbad)/0,005 mm destillieren.

$C_{26}H_{34}O_5N_2$. Ber. OCH_3 27,3. Gef. OCH_3 27,0.

Ringschluß des Amides (X) zum 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-[6',7'-Dimethoxy-3',4'-dihydroisochinoly-(1')]-benzpyridocolin (XI).

Das rohe Homoveratrylamid (X) (0,7 g) wurde in 10 ml absol. Chloroform gelöst, 5 ml Phosphoroxychlorid hinzugefügt und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. wurde der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst, die Lösung filtriert und mit Äther ausgeschüttelt. Hierauf wurde mit Sodalösung alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Dieser Auszug wurde getrocknet, das Chloroform im Vak. entfernt und der

Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,005} 270° (Luftbad). Es wurden 0,07 g eines gelben, erstarrenden Öles erhalten (XI).

$C_{26}H_{32}O_4N_2$. Ber. OCH_3 28,4. Gef. OCH_3 28,1.

10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-[6',7'-dimethoxy-1',2',3',4'-tetrahydroisochinoly-(1')]-benzpyridocolin (II).

9,0 mg der Dihydroverbindung (XI) wurden mit 5 mg PtO_2 nach Adams in 5 ml Eisessig hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 452 mml. Ber. 462 mml (0°, 760 Torr). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde der Eisessig im Vak. verdampft, die Base in Chloroform aufgenommen und die Lösung mit Sodalösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels wurde die Substanz in ein Kugelrohr gebracht und im Hochvak. destilliert. Sdp._{0,005} 260° (Luftbad), hellgelbes Öl (II).

$C_{26}H_{34}O_4N_2$. Ber. C 71,23, H 7,79. Gef. C 70,94, H 8,02.

10.11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-diazoacetyl-benzpyridocolin (IXd).

Das Säurechlorid (IXa), aus 0,7 g des Hydrochlorids der Säure (IX), wurde in 20 ml absol. Methylenchlorid gelöst und tropfenweise unter kräftigem Rühren einer überschüssigen ätherischen Diazomethanlösung zugesetzt. Unter lebhafter N_2 -Entwicklung schied sich eine weiße, kristalline Substanz aus. Es wurde noch 4 Stdn. weitergerührt, darauf rasch abgesaugt und die Kristalle in einen Exsikkator gebracht. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand ebenso wie die rohen Kristalle weiterverwendet. Das Diazo-keton (IXd) ist löslich in Alkohol und Chloroform. Schlecht löslich in Äther und Dioxan.

3',4'-Dimethoxy- β -phenyläthylamid der 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzpyridocolyl-2-essigsäure (XII).

Das rohe Diazo-keton (IXd) wurde mit 5 g Homoveratrylamin in 40 ml absol. Alkohol gelöst, auf 60° erwärmt und 0,2 g Silbernitrat (gelöst in 2 ml wäßr. Alkohol) zugegeben und gut gerührt. Die Temp. wurde gesteigert und nach $1/2$ Std. bei siedendem Wasserbad abermals 0,1 g $AgNO_3$ (in 1 ml wäßr. Alkohol) zugesetzt. Bei dieser Temp. wurde noch 5 Stdn. weitergerührt, dann über Nacht stehen gelassen, das Silberoxyd abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, 5mal mit 5%iger Essigsäure und 1mal mit 5%iger Sodalösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen wurde das Chloroform abgedampft und alles unterhalb 240° (Luftbad)/0,005 mm Siedende abdestilliert. Rückstand 0,3 g (XII).

Dehydro-Noremetin (XIII).

Der Rückstand des Arndt-Eistert-Aufbaues (XII) wurde mit 6 ml Phosphoroxychlorid und 8 ml absol. Chloroform 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde im Vak. entfernt, der Rückstand in verd. Salzsäure aufgenommen, filtriert und mit Äther ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wurde mit Soda alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Extrakt wurde in einem Kugelrohr destilliert. Es destillierte bei 240 bis 250° Badtemp./0,005 mm ein gelbes Öl über, welches beim Erkalten erstarrte. Ausbeute 0,04 g.

$C_{27}H_{34}O_4N_2$. Ber. OCH_3 27,5. Gef. OCH_3 27,4.

Rac. C-Noremetin (Ia).

27,9 mg Dehydronoremetin (XIII) wurden mit 8 mg PtO₂ nach Adams in 5 ml Eisessig hydriert. Die Verbindung nahm 1298 mml Wasserstoff auf. Ber. 1383 mml (0°, 760 Torr). Nach 80 Min. war die Hydrierung beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Eisessigs wurde die Substanz im Kugelrohr destilliert. Bei einer Luftbadtemp. von 250 bis 260°/0,005 mm ging ein leicht gelbes Öl über, welches zu einem festen Glas erstarrte.

C₂₇H₃₆O₄N₂. Ber. C 71,65, H 8,02. Gef. C 71,63, H 8,05.

Chloroplatinat des rac. C-Noremetins. Noremetin (Ia) wurde in verd. Salzsäure gelöst und mit einem Überschuß von Hexachloroplatinsäure versetzt. Es fiel sofort ein pulverfeiner, hellgelber Niederschlag aus, welcher mit Wasser gewaschen und mehrere Stdn. bei 60° getrocknet wurde. Das Salz beginnt bei 235° zu dunkeln, bei 238° zu schmelzen und ist bei 243° durchgeschmolzen.

Methylester des 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-carboxy-benzpyridocolins (IXb).

Das Hydrochlorid der Säure (IX) (0,5 g) wurde in wenig Methanol gelöst und eine ätherische Lösung von Diazomethan im Überschuß zugesetzt. Nach Stehen über Nacht wurde von ausgeschiedenem Polymethylen abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Hochvak. destilliert. Sdp._{0,005} 170° (Luftbad), gelbes Öl (IXb). Die Verbindung wurde aus Äther umgelöst und so weiße Kristalle vom Schmp. 102° erhalten.

C₁₇H₂₃O₄N. Ber. OCH₃ 30,4. Gef. OCH₃ 30,2.

10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-oxymethylen-benzpyridocolin (IXc).

0,5 g des Esters (IXb) wurden in 10 ml absol. Äther gelöst und zu einer Lösung von 0,5 g LiAlH₄ in 15 ml absol. Äther zugetropft. Nach 1stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde die zur Zersetzung des LiAlH₄ notwendige Menge Wasser (1 ml) zugesetzt und über Nacht stehen gelassen. Der Hydroxydschlamm wurde abfiltriert, das Filter in einen Soxhlet-Extraktor gebracht und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde filtriert, getrocknet, der Äther abgedampft und der Rückstand im Hochvak. destilliert. Sdp._{0,005} 180° (Luftbad).

C₁₆H₂₃O₃N. Ber. OCH₃ 22,4. Gef. OCH₃ 22,0.

Hydrochlorid, Schmp. 231° (Zers.).

C₁₆H₂₃O₃N · HCl. Ber. OCH₃ 19,8. Gef. OCH₃ 19,7.

Der eine von uns (*M. P.*) dankt der Van 't Hoff-Stiftung für eine finanzielle Unterstützung, die vorliegender Arbeit zugute kam.

Herrn Dr. *G. Kainz* sprechen wir unseren wärmsten Dank für die Durchführung der Mikroanalysen aus.