

Synthese des Rubremetiniumbromides*

(Synthesen von Verbindungen mit konstitutioneller Beziehung zum Emetin. VII. Mitteilung¹)

Von

M. Pailer und G. Beier

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 11. Juli 1957)

Es wird die Synthese des d,l-Rubremetiniumbromides beschrieben und die UV-Absorption mit dem aus natürlichem Emetin durch Dehydrierung hergestellten d-Rubremetiniumbromid identisch gefunden. Damit wurde ein weiterer Beweis für die von uns seinerzeit auf dem Abbauweg ermittelte Konstitutionsformel des Emetins erbracht und ein gangbarer Weg für die präparative Herstellung des Naturstoffes gewiesen.

Im Zuge einer Reihe von synthetischen Untersuchungen, die wir in mehreren Arbeiten unter dem Titel „Synthesen von Verbindungen mit konstitutioneller Beziehung zum Emetin“¹ veröffentlicht haben, beschäftigten wir uns seit einiger Zeit auch damit, eine einfache, konstitutionsbeweisende Synthese des Emetins auszuarbeiten. Seit der von uns² sowie darauffolgend von *Battersby* und *Openshaw*³ publizierten Konstitutionsermittlung des Emetins wurde die Synthese dieses Naturstoffes bereits mehrmals in Angriff genommen. *Battersby* und *Openshaw*⁴ beschrieben eine für das Emetingerüst konstitutionsbeweisende Synthese. Sie erhielten schließlich ein Stereoisomerengemisch, das sie zum

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ VI. Mitt.: *M. Pailer* und *W. Binder*, Mh. Chem. 84, 592 (1953).

² *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).

³ *A. R. Battersby* und *H. T. Openshaw*, Exper. 5, 398 (1949); J. Chem. Soc. London 1949, 3207.

⁴ Exper. 6, 387 (1950); J. Chem. Soc. London 1953, 2463.

d,l-Rubremetiniumbromid dehydrierten. Die UV-Absorption dieser Verbindung und der des aus natürlichem Emetin hergestellten d-Rubremetiniumbromides war identisch.

Es würde zu weit führen, den Syntheseweg der englischen Autoren hier näher zu beschreiben, und wir verweisen deshalb, sowie im Falle der zwei weiteren, nachfolgend erwähnten Synthesen, auf die Originalliteratur bzw. auf die Referate in den Chem. Abstr. So veröffentlichte 1952 ein russischer Arbeitskreis⁵ eine Synthese des natürlichen Emetins und 1955 beschrieb *Yoshio Ban*⁶ neuerlich eine der Synthese von *Battersby* und *Openshaw* sehr ähnliche Darstellung des d,l-Rubremetiniumsalzes.

Wir synthetisierten nun ebenfalls vorerst das d,l-Rubremetin, wobei wir uns die Erfahrungen, die wir bei der seinerzeitigen Darstellung des Noremets⁷ gewonnen hatten, zunutze machten. So stellten wir wie dort zuerst das entsprechende Mittelstück, im vorliegenden Fall eine 3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäure (XIa) her, die wir mit Homoveratrylamin zum weiteren Aufbau verwendeten.

Die Schwierigkeiten, die sich bei der Darstellung einer solchen, mit einer verzweigten Kette β -substituierten Glutarsäure ergaben, konnten wir dadurch umgehen, daß wir von einem entsprechend aufgebauten, auf einfachem Wege herstellbaren Pyridinderivat ausgingen und dieses über die Dihydroverbindung unter Eliminierung des Stickstoffs aufspalteten.

Das für unsere Synthese benötigte Ausgangsmaterial, das 2-(γ -Pyridyl)-butanol (VII), wurde auf folgende Weise in sehr guter Ausbeute erhalten. γ -Propylpyridin, nach einer von *J. P. Wibaut* und *J. F. Arens*⁸ entwickelten und von uns etwas modifizierten Methode aus Pyridin und Propionsäureanhydrid synthetisiert, wurde im Autoklaven mit Formaldehyd umgesetzt. Analoge Reaktionen wurden bereits von *J. Meisenheimer*⁹ mit Picolin untersucht, wobei jedoch trotz Variationen der Versuchsbedingungen hauptsächlich die Di- und Trihydroxymethylverbindungen und nur in geringer Menge das gewünschte 4-(β -Hydroxyäthyl)-pyridin erhalten wurde. Wir waren auf Grund theoretischer Überlegungen zu der Überzeugung gekommen, daß beim γ -Propylpyridin die Hauptreaktion zum Monomethylol führen würde und sich das ebenfalls mögliche Dimethylol nur in geringerer Menge bilden dürfte. Tatsächlich konnten wir das 2-(γ -Pyridyl)-butanol auf diesem Wege in 80%iger Ausbeute gewinnen.

⁵ *N. A. Preobrashenski* und Mitarbeiter, Chem. Abstr. 45, 7577 (1951); 46, 8117, 8130 (1952); 47, 3949 (1953).

⁶ Pharm. Bull. Japan 3, 53 (1955); Chem. Abstr. 50, 1854 (1956).

⁷ *M. Pailer* und *H. Strohmayer*, Mh. Chem. 82, 1125 (1951); 83, 1198 (1952).

⁸ Rec. trav. chim. Pays-Bas 61, 59 (1942).

⁹ Ann. Chem. 420, 199 (1918).

Wir haben diese Verbindung auch auf einem zweiten Weg dargestellt, der sich wegen der schlechten Ausbeute weniger gut für die präparative Herstellung eignet, der uns aber als Konstitutionsbeweis sehr erwünscht war. 2-(γ -Pyridyl)-buttersäure¹⁰ wurde verestert und mit Lithiumaluminiumhydrid zum gewünschten 2-(γ -Pyridyl)-butanol reduziert. Die Base gab ein bei 117,5 bis 118,5° schmelzendes Pikrat, das mit dem Pikrat der nach der ersten Darstellung gewonnenen Verbindung im Gemisch keine Schmp.-Depression gab.

Das Methylol (VII) wurde nun durch Reduktion mit Natrium und Alkohol und anschließende Hydrolyse mit wäßrig-alkoholischer Hydroxylaminhydrochloridlösung zu dem 3-[1-Hydroxybutyl-(2)]-glutaraldehyddioxim (VIII) gespalten. Die dabei erzielte Ausbeute ist mäßig, läßt sich aber dadurch wesentlich verbessern, daß die Hauptmenge an nicht-umgesetztem Ausgangsmaterial wieder zurückgewonnen und neuerdings eingesetzt werden kann.

Solche Ringspaltungen von Pyridin und einigen Derivaten des Pyridins wurden von *B. D. Shaw*¹¹ und später von *A. C. Cope* und Mitarbeitern¹² studiert. Die bei den anfänglichen Reduktionen verwendeten Natriummengen waren dabei stark im Unterschuß, um eine Weiterreduktion der als Zwischenstufe notwendigen Dihydropyridinverbindungen auszuschließen. Dementsprechend lag auch beim Pyridin die Ausbeute an Glutardialdoxim nur um 20 bis 25% und bei Pyridinderivaten etwa um 10 bis 20% an substituierten Glutardialdoximen.

Wir haben diese Ringspaltung und die weitere Synthese vorerst an einer einfachen Substanz, nämlich dem 4-(β -Hydroxyäthyl)-pyridin studiert und so schließlich die 3-(β -Bromäthyl)-glutarsäure (V) erhalten, die seinerzeit bereits von *M. Pailer* und *H. Strohmayer*⁷ auf zwei verschiedenen Wegen für die Synthese des Noremetins dargestellt wurde. Aus Homoisonicotinsäureäthylester wurde durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das 4-(β -Hydroxyäthyl)-pyridin erhalten. Dieses wurde nach der oben bereits skizzierten Methode mit Natrium und Methanol in das Dihydroderivat übergeführt und daraus mit einer wäßrigen Hydroxylaminhydrochloridlösung das entsprechende Dioxim (II) hergestellt. Daraus ließ sich durch Umsetzung mit NaNO₂ der 3-(β -Hydroxyäthyl)-glutaraldehyd (III) in Freiheit setzen und ohne Isolierung, direkt durch Behandeln mit Ag₂O, zur 3-(β -Hydroxyäthyl)-glutarsäure (IV) oxydieren, die schließlich als Lacton isoliert wurde. Aus diesem wurde durch Erhitzen mit Bromwasserstoff im Einschlußrohr und nachfolgender

¹⁰ D. R. P. 638821 (Chem. Zbl. 1937 I, 2262).

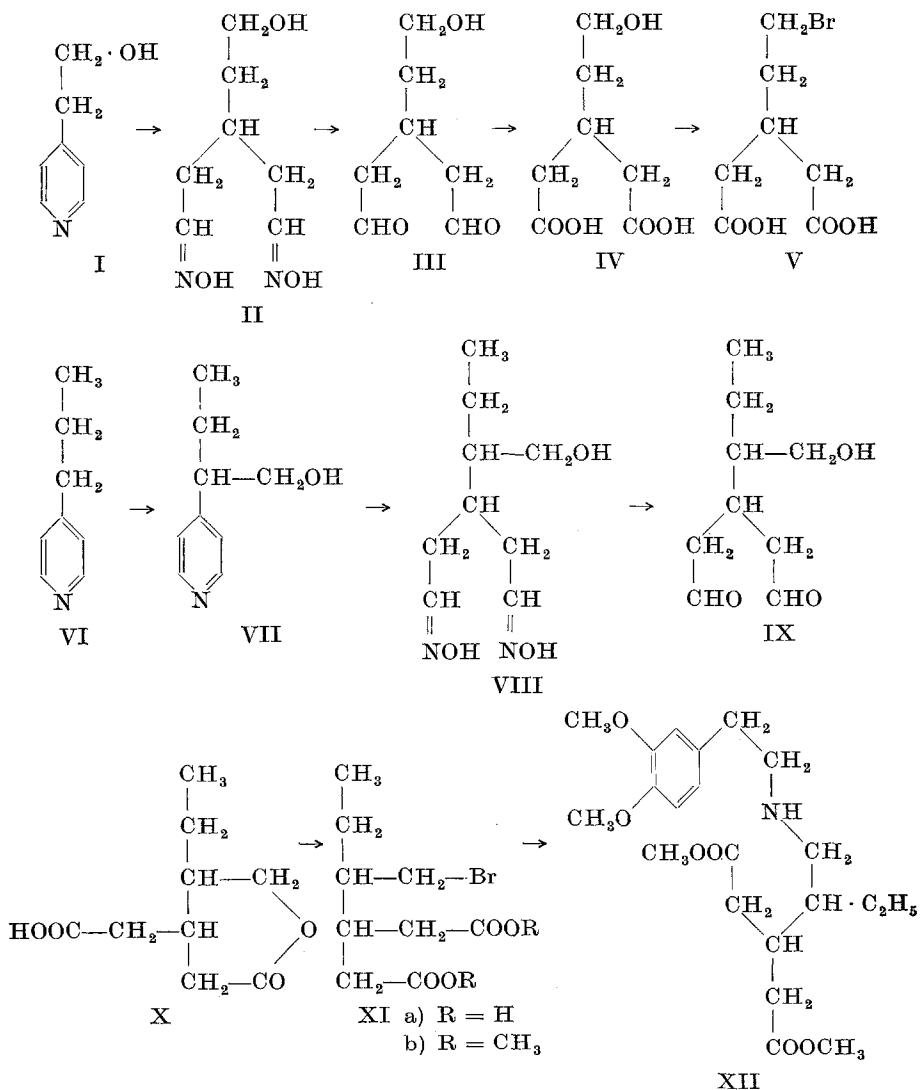
¹¹ J. Chem. Soc. London 125, 1930 (1924); 127, 215 (1925); 1937, 300.

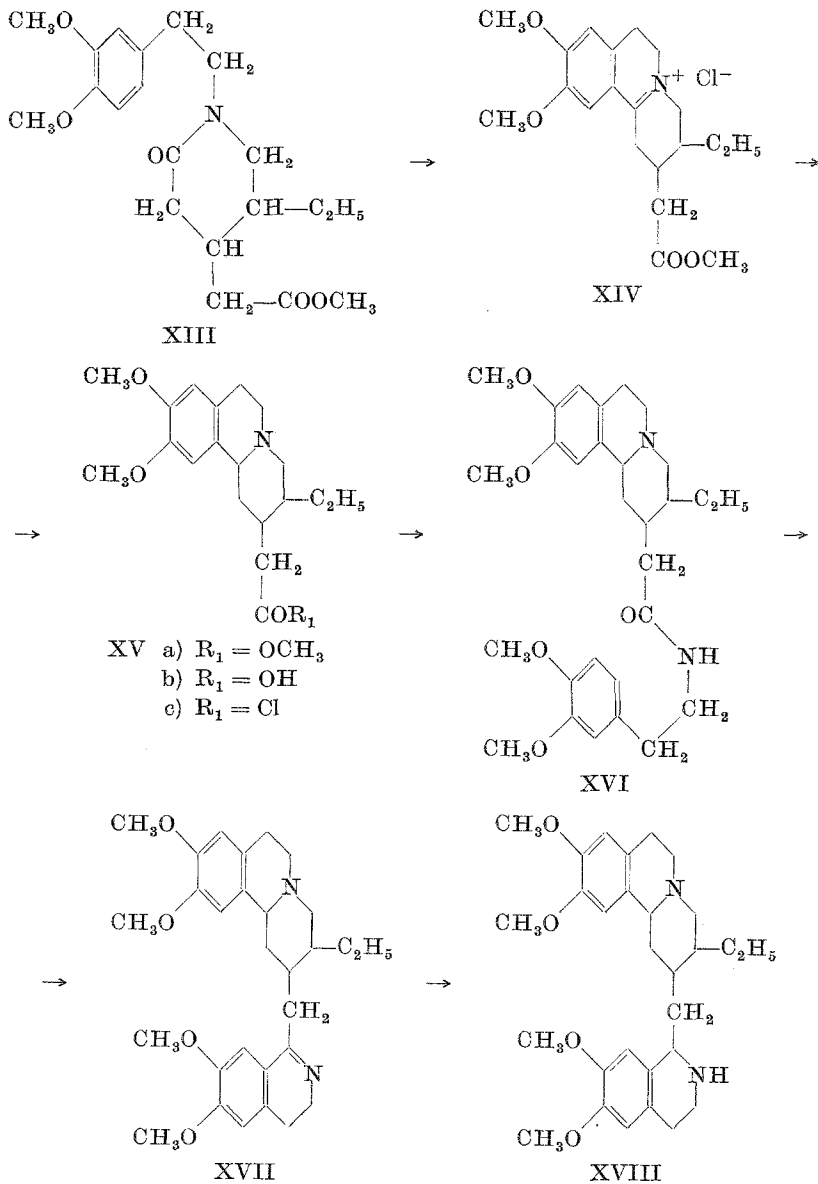
¹² *A. C. Cope, H. L. Dryden, E. O. Overberger* und *A. D. Adiego, J. Amer. Chem. Soc.* 73, 3416 (1951).

Behandlung mit Acetanhydrid das 3-(β -Bromäthyl)-glutarsäureanhydrid gewonnen.

Die weitere Synthese der 3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäure (XIa) erfolgte in ähnlicher Weise wie die gerade beschriebene Darstellung der 3-(β -Bromäthyl)-glutarsäure. Das nicht weiter gereinigte 3-[1-Hydroxybutyl-(2)]-glutardialdehyddioxim (VIII) wurde mit salpetriger Säure

Formelübersicht





zum 3-[1-Hydroxybutyl-(2)]-glutardialdehyd (IX) gespalten und dieser direkt ohne Isolierung mit Brom zur entsprechenden Glutarsäure oxydiert. Die anfänglich wechselnden Ausbeuten ließen sich befriedigender gestalten, als das Zutropfen der $NaNO_2$ -Lösung zu der Lösung des Dioxims in 10%iger HCl unter -10° und sehr langsam erfolgte. Das isolierte Säure-

produkt wurde durch Destillation im Vakuum gereinigt, wobei sich zugleich die entsprechende Lactonsäure (X) bildete. Diese läßt sich durch Erhitzen mit HBr im Einschlußrohr in die 3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäure (XIa) überführen. Der Dimethylester der Bromsäure (XIb) gab beim Kochen mit Homoveratrylamin in absolutem Isopropyläther die Verbindung (XII). Durch Erhitzen dieses Produktes auf 190 bis 200° bei 10 Torr wurde Methanol abgespalten und der Lactamester (XIII) gebildet, welcher unter Ringschluß mit POCl_3 in Toluol mit beinahe quantitativer Ausbeute das quartäre Chlorid (XIV) lieferte. Toluol und POCl_3 wurden im Vakuum vertrieben, die zurückbleibende Substanz in Wasser aufgenommen und direkt mit Platin als Katalysator zum Hydrochlorid der entsprechenden Benzpyridocolinessäure (XVb) hydriert, die mit Diazomethan zum Benzpyridocolinessäureester (XVa) methyliert wurde. Die Reinigung dieses Esters ließ sich durch Destillation bei 0,02 Torr und 170 bis 190° leicht durchführen, da das Trimethylphosphat, welches sich als Nebenprodukt ebenfalls gebildet hatte, bei diesem Druck bereits als Vorlauf abdestillierte.

Der so gereinigte Benzpyridocolinester (XVa) wurde verseift und aus der Säure mit Thionylchlorid das Säurechlorid (XVc) hergestellt, welches mit Homoveratrylamin das Kondensationsprodukt (XVI) lieferte.

Dasselbe Amid wurde, allerdings in wesentlich schlechterer Ausbeute, auch durch direktes Erhitzen des Benzpyridocolinesters (XVa) mit Homoveratrylamin auf 200° erhalten.

Nach einem neuerlichen Ringschluß mit POCl_3 wurde aus dem Amid (XVI) das Produkt (XVII) erhalten, welches durch katalytische Hydrierung schließlich ein Stereoisomerengemisch lieferte, aus welchem wir durch Trennung die dem natürlichen Emetin entsprechende Verbindung abzutrennen hoffen.

Zur näheren Charakterisierung haben wir aus unserem synthetischen Produkt das d,l-Rubremetiniumbromid hergestellt und die UV-Absorption mit dem aus natürlichem Emetin gewonnenen d-Rubremetiniumbromid verglichen. Die Kurven zeigten einen praktisch vollkommen übereinstimmenden Verlauf.

Experimenteller Teil

Synthese der 3-(β -Bromäthyl)-glutarsäure (V)

4-(β -Hydroxyäthyl)-pyridin (I)

Zu einer Lösung von 6 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml Äther absol. wurde bei 20° unter Rühren eine Lösung von 18 g Homoisocotinsäureäthylester in 100 ml Äther zugetropft. Die Lösung wurde noch 1 Std. unter Rückfluß erwärmt und hierauf mit H_2O hydrolysiert. Das gallertartig ausgeschiedene Aluminiumhydroxyd wurde durch Zusatz starker NaOH

und etwas Weinsäure gelöst und diese Lösung 12 Stdn. mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der äther. Lösung mit Na_2SO_4 wurde der Äther verdampft und das zurückgebliebene, viskose Öl aus einem kleinen *Claisen-*kölbchen destilliert. Sdp.₁₀ 146°. Ausbeute 10,6 g (79% d. Th.).

3-(β -Hydroxyäthyl)-glutardialdoxim (II)

Apparatur: Dreihalskolben, KPG-Rührer, Rückflußkühler mit Chlorcalciumrohr, Glasschliffstopfen.

Es wurden 10 g 4-(β -Hydroxyäthyl)-pyridin in 50 ml CH_3OH absol. gelöst, zum Sieden erhitzt und innerhalb 1 Std. 1,9 g in kleine Stücke geschnittenes Natrium unter Rühren eingetragen. Die orangefelbe Lösung wurde nun rasch abgekühlt, mit einer Lösung von 2,9 g Hydroxylaminhydrochlorid in 6 ml 50%igem CH_3OH und gleich darauf mit 4 ml HCl konz. versetzt. Das Gemisch wurde nun 1 Std., bis zum Aufhören der NH_3 -Entwicklung, unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene NaCl abgesaugt und die Lösung bei 10 Torr eingedampft. Das zurückgebliebene, orangefelbe Öl wurde in 50 ml 20%iger NaOH aufgenommen und die erhaltene Lösung 24 Stdn. mit Äther extrahiert. Beim Eindampfen des Extraktes hinterblieben 8 g nicht umgesetztes Ausgangsmaterial. Die alkalische Lösung wurde nun mit H_2SO_4 eben angesäuert und 36 Stdn. mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung, aus der sich das mäßig lösliche Dioxim zum Teil als gelbes Öl abgeschieden hatte, wurde abgedampft und das zurückgebliebene Öl 1 Std. bei 100° und 0,05 Torr getrocknet. Es wurde ein gelbes, hochviskoses, beim Abkühlen glasartig erstarrendes Öl erhalten. Ausbeute 2,2 g.

*3-(β -Hydroxyäthyl)-glutardialdehyd (III) bzw. Lacton der
3-(β -Hydroxyäthyl)-glutarsäure (IV)*

1 g des nicht weiter gereinigten 3-(β -Hydroxyäthyl)-glutardialdoxims wurde in 4,3 ml 10%iger HCl gelöst, auf -15° gekühlt und unter Rühren eine Lösung von 0,8 g NaNO_2 in 5 ml H_2O zugetropft. Dann wurde noch 30 Min. bei Zimmertemp. stehengelassen und die so erhaltene klare Lösung mit frisch gefälltem CaCO_3 neutralisiert und filtriert.

Diese Lösung wurde nun bei 20° unter Rühren zu einer Suspension von frisch hergestelltem Silberoxyd (aus 3,5 g AgNO_3) in 50 ml 10%iger NaOH eingetropft. Während des Eintropfens der wäßr. Aldehydlösung war Reduktion des Ag_2O zu metallischem Ag zu beobachten. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 1 Std. bei 20° gerührt und anschließend durch ein Faltenfilter filtriert. Die noch kolloidales Silber enthaltende Lösung wurde mit etwas Aktivkohle versetzt, mehrere Stdn. stehengelassen, filtriert und bei 10 Torr auf dem Wasserbad eingeengt. Dann wurde mit H_2SO_4 angesäuert und im *Schacherl*-Apparat 12 Stdn. mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand (0,9 g rötlichgelbes, dickes Öl) im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,05} 120 bis 140° Luftbadtemp. Ausbeute 0,5 g (IV) eines dicken, gelben Öles (55% d. Th.).

3-(β -Bromäthyl)-glutarsäure (V) (Anhydrid)

0,5 g des obigen Lactons wurden mit 5 ml bei 0° gesättigter HBr 3 Stdn. im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Dann wurde die überschüssige HBr bei 10 Torr am Wasserbad verdampft und das zurückgebliebene ölige, zum Teil kristallisierte Produkt mit 3 ml Acetanhydrid 1 Std. gekocht. Das Acetanhydrid wurde im Vak. vertrieben und das zurückbleibende Öl im

Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,002} 150 bis 160° Luftbadtemp.; Ausbeute 0,4 g (54% d. Th.).

Das ölige Destillat kristallisierte beim Abkühlen von selbst aus und ergab, aus absol. Äther umgelöst, weiße Kristalle des Anhydrides von (V), vom Schmp. 64,5 bis 65,5°.

Mischprobe mit einem von *M. Pailer* und *H. Strohmayer*⁷ auf einem anderen Weg hergestellten 3-(β -Bromäthyl)-glutarsäureanhydrid zeigte keine Schmp.-Depression.

Synthese des 2-(γ -Pyridyl)-butanols (VII)

γ -Propylpyridin (VI)

Zu einem Gemisch von 1000 ml Propionsäureanhydrid und 500 g absol. Pyridin wurden innerhalb von 6 Stdn. bei 40 bis 45° 500 g Zinkstaub in kleinen Portionen zugefügt. Dann wurde noch 1 Std. bei 40° gerührt und hierauf das Gemisch nach Versetzen mit 700 ml Propionsäure und 200 g Zinkstaub rasch zum Sieden erhitzt. Nachdem die heftige Reaktion abgeklungen war, wurde noch 1 Std. unter Rückfluß gekocht, wobei noch 120 g Zinkstaub in kleinen Portionen zugegeben wurden. Nach dem Erkalten wurde das Gemisch mit H₂O versetzt, mit NaOH alkalisch gemacht und hierauf einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Wasserdampfdestillat (zirka 9 l) wurde mit konz. HCl angesäuert, und, um alle nicht basischen Verunreinigungen zu entfernen, erneut mit Wasserdampf destilliert. Die saure Lösung wurde alkalisch gemacht und die Basen neuerdings mit Wasserdampf übergetrieben. Das Wasserdampfdestillat wurde mit K₂CO₃ gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Die äther. Lösung wurde eingedampft und die Basen durch Fraktionieren über eine Kolonne getrennt. Nach einem Vorlauf von 225 g Pyridin wurde die zwischen 170 bis 190° übergegangene Fraktion nochmals destilliert. Zwischen 186 und 189° gingen 230 g des nunmehr reinen γ -Propylpyridins über.

Das Pikrat schmolz übereinstimmend mit der Angabe von *Wibaut* und *Arens* bei 130°.

2-(γ -Pyridyl)-butanol (VII)

120 g γ -Propylpyridin wurden mit 100 ml 40%iger Formalinlösung 120 Stdn. im Autoklaven auf 100° erhitzt. Das nicht umgesetzte Propylpyridin wurde mit Wasserdampf übergetrieben, die das Methylol enthaltende, zurückbleibende wäßr. Lösung bei 10 Torr eingedampft und das so erhaltene Öl bei 0,1 Torr aus einem *Claisen*-Kolben destilliert. Bei der Destillation war es wesentlich, die Temperatur tief zu halten, um Zersetzung zu vermeiden. Zwischen 115 bis 120° destillierte das 2-(γ -Pyridyl)-butanol als farbloses, dickes Öl. Ausbeute 90 g (60% d. Th. ohne Berücksichtigung des zurückgewonnenen Propylpyridins).

C₉H₁₃ON. Ber. N 9,27. Gef. N 9,21.

Aus dem wasserdampfllüchtigen Anteil wurden durch Extraktion mit Äther 30 g γ -Propylpyridin zurückgewonnen. Unter Berücksichtigung dieses zurückgewonnenen Ausgangsmaterials erhöht sich die Ausbeute an 2-(γ -Pyridyl)-butanol auf 80% d. Th.

Pikrat: Schmp. 117,5 bis 118,5°.

2. Darstellung des 2-(γ -Pyridyl)-butanols

Zu einer Lösung von 0,5 g LiAlH₄ in 10 ml Äther absol. wurde bei Zimmertemp. unter Rühren eine Lösung von 1 g 2-(γ -Pyridyl)-buttersäure

in 10 ml Äther absol. zugetropft. Das Gemisch wurde noch 2 Stdn. unter Rückfluß erwärmt und hierauf mit H_2O hydrolysiert. Durch Zusatz von NaOH konz. und etwas Weinsäure wurde das abgeschiedene Aluminiumhydroxyd gelöst und die klare Lösung mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der äther. Lösung mit Na_2SO_4 wurde eingedampft und das zurückgebliebene Öl im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,05} 100 bis 120° (Luftbadtemp.); Ausbeute 0,6 g (77% d. Th.).

Pikrat: Schmp. 117 bis 118,5°, Mischprobe mit dem Pikrat der nach der 1. Vorschrift hergestellten Verbindung (VII) gab keine Schmp.-Depression.

3-[1-Hydroxybutyl-(2)]-glutardialdoxim (VIII)

Eine Lösung von 40 g 2-(γ -Pyridyl)-butanol (VII) in 220 ml Äthanolabs. wurde in einem Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler und KPG-Rührer versehen war, zum Sieden erhitzt und innerhalb 1 Std. unter Rühren mit 12,2 g in kleine Stücke geschnittenem Natrium versetzt. Hierauf wurde das orangegeb gefärbte Gemisch sehr rasch in einem Eisbad abgekühlt, mit einer Lösung von 9,3 g Hydroxylaminhydrochlorid in 70 ml 90%igem Äthanol und gleich darauf mit 23 ml HCl konz. versetzt. Das Gemisch wurde nun zirka 1½ Stdn., bis zum Aufhören der NH_3 -Entwicklung, gekocht. Nach dem Erkalten wurde vom ausgeschiedenen NaCl abfiltriert und die Lösung im Vak. eingedampft. Das zurückgebliebene, orangegeb gefärbte Öl wurde in 100 ml 25%igem NaOH aufgenommen, worauf sich das in starker Lauge schwer lösliche Ausgangsmaterial als oben schwimmende Schicht abschied. Die alkalische Lösung wurde nach mehrmaligem Ausschütteln mit Äther, mit verd. H_2SO_4 angesäuert und anschließend mit Äther extrahiert. Der äther. Extrakt, aus dem sich das mäßig lösliche Dioxim zum Teil schon als gelbes Öl abgeschieden hatte, wurde eingedampft und das zurückgebliebene, gelbe Öl 1 Std. bei 100° und 0,05 Torr getrocknet. Ausbeute 7,1 g (13,3% d. Th. ohne Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials).

Nach Aufarbeitung der Ätherausschüttelung der alkalischen Lösung wurden 33 g nicht umgesetzten Ausgangsmaterials zurückgewonnen, bei dessen Berücksichtigung sich die Gesamtausbeute an Dioxim auf 75% d. Th. erhöht.

3-[1-Hydroxybutyl-(2)]-glutarsäure bzw. Lacton (X)

10 g des obigen Dioxims wurden in 20 ml CH_3OH gelöst, mit 40 ml 10%iger HCl versetzt und das Gemisch unter -15° abgekühlt. Unter Rühren wurde eine Lösung von 7 g $NaNO_2$ in 15 ml H_2O innerhalb 1 Std. zugetropft, wobei durch weiteres Kühlen die Temp. unter -10° gehalten wurde. Nach Beendigung des Zutropfens der $NaNO_2$ -Lösung wurde noch 30 Min. bei Zimmertemp. stengelassen und die erhaltene gelbe, trübe Lösung sofort zur entsprechenden Glutarsäure oxydiert. Zu der Lösung wurden unter Umschütteln 16 g Brom zugegeben. Unter schwacher Wärmeentwicklung wurde das Brom sehr rasch verbraucht und nach 2 Stünd. Stehen resultierte eine orangerot gefärbte Lösung, aus der sich ein rötlichgelbes Öl abgeschieden hatte. Hierauf wurde die Lösung im Wasserstrahlvak. eingedampft, der ölige Rückstand in 10%iger NaOH aufgenommen und zur Entfernung der nicht sauren Bestandteile 12 Stdn. mit Äther extrahiert. Die alkalische Lösung wurde mit verd. H_2SO_4 angesäuert und wieder mit Äther extrahiert. Der Äther wurde dann getrocknet, abgedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,05} 140 bis 160° (Luftbadtemp.); Ausbeute an Lacton (X) 4,9 g (53% d. Th. über 2 Stufen, bezogen auf das rohe Dioxim).

$C_9H_{14}O_4$. Ber. C 58,08, H 7,53. Gef. C 58,18, H 7,77.

Methylester der Lactonsäure: 0,2 g der Lactonsäure (X) wurden in äther. Lösung mit Diazomethan methyliert und der Methylester im Kugelrohr destilliert. Sdp.₁₂ 150 bis 160° (Luftbadtemp.); Ausbeute 0,2 g farbloses, leicht bewegliches Öl.

$C_{10}H_{16}O_4$. Ber. OCH_3 15,50. Gef. OCH_3 15,35.

3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäure (XIa)

4 g Lacton (X) wurden mit 40 ml bei 0° gesättigter HBr 3 Stdn. im Einschlußrohr erhitzt, dann wurde die HBr bei 12 Torr im Wasserbad verdampft und der zurückgebliebene, dunkel gefärbte und mit Kristallen durchsetzte Rückstand mehrmals mit Benzol ausgekocht. Aus der Benzollösung kristallisierte beim Erkalten die 3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäure aus. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol erhielten wir rein weiße Kristalle vom Schmp. 133,5 bis 134,5°. Ausbeute 2,9 g (51% d. Th.).

$C_9H_{15}O_4Br$. Ber. C 40,5, H 5,6. Gef. C 40,4, H 5,6.

Die russischen Autoren⁵ geben für die von ihnen auf anderem Wege hergestellte 3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäure Schmp. 132,5 bis 133,5° an.

3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäuredimethylester (XIb)

2,5 g der Bromsäure (XIa) wurden in 10 ml CH_3OH gelöst und mit einem Überschuß von äther. Diazomethanlösung methyliert; das nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Öl wurde im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,05} 110 bis 130° (Luftbadtemp.); Ausbeute 2,5 g.

$C_{11}H_{19}O_4Br$. Ber. OCH_3 21,01. Gef. OCH_3 20,95.

Kondensation des 3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäuredimethylesters mit Homoveratrylamin

2 g 3-[1-Brombutyl-(2)]-glutarsäuredimethylester wurden mit 4 g Homoveratrylamin in 30 ml absol. Isopropyläther 60 Stdn. unter Ausschluß von CO_2 und Feuchtigkeit gekocht. Nach kurzer Zeit bereits bildete sich ein weißer kristalliner Niederschlag. Nach Beendigung der Kondensation wurde der Isopropyläther abgedampft und der Rückstand mit $CHCl_3$ und einer 5%igen K_2CO_3 -Lösung versetzt. Nach 5maligem Ausschütteln mit je 15 ml 5%iger Essigsäure und anschließendem Waschen mit H_2O wurde die $CHCl_3$ -Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Vertreiben des Lösungsmittels bei 12 Torr hinterblieben 2,4 g des rohen Kondensationsproduktes (XII) (das sind 93% d. Th.).

N-(3',4'-Dimethoxy-phenyläthyl)-1-piperidon-5-äthyl-4-essigsäuremethylester (XIII)

2,4 g des rohen Kondensationsproduktes (XII) wurden bei 0,005 Torr und 100 bis 150° vom noch beigemengten Homoveratrylamin befreit und hierauf zur Bildung des Lactamringes 2 Stdn. bei 10 Torr auf 190 bis 210° erhitzt. Der gebildete Lactamester wurde hierauf im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,05} 240 bis 250° (Luftbadtemp.); Ausbeute 2,02 g dickes, gelbes Öl [das sind 82% über 2 Stufen, auf β -(1-Brommethyl)-propyl-glutarsäuredimethylester bezogen].

$C_{20}H_{29}O_5N$. Ber. OCH_3 25,62. Gef. OCH_3 25,58.

Ringschluß mit POCl₃ zu (XIV) und Hydrierung dieser Verbindung zum Hydrochlorid des 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-benzpyridocolin-3-äthyl-2-essigsäuremethylesters (XV a)

1,5 g des Lactamesters (XIII) wurden mit 40 ml Toluol absol. und 10 ml frisch destilliertem POCl₃ 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung färbte sich bald orange und nach einiger Zeit schied sich ein orange gefärbtes Öl ab. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung im Vak. eingedampft und das zurückgebliebene Produkt (XIV) in H₂O gelöst.

Diese wäßr. Lösung wurde unter Zusatz von 0,5 g PtO₂ katalytisch hydriert. Bei 25° war die Wasserstoffaufnahme nach 1 Std. beendet. Ber. 94 ml, verbr. 95 ml (0°, 760 mm).

Hierauf wurde der Katalysator abfiltriert, das H₂O bei 12 Torr verdampft und das zurückgebliebene, hochviskose Öl im Vakuumexsikkator über KOH getrocknet; die getrocknete Substanz wurde in einigen ml CH₃OH abs. gelöst, mit einem Überschuß einer äther. Diazomethanlösung versetzt und 6 Stdn. stehengelassen. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels wurde der Ester im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,02} 170 bis 190° (Luftbadtemp.); Ausbeute 1,2 g (XV a) (das sind 84% d. Th.), bezogen auf N-(3',4'-Dimethoxyphenyläthyl)-1-piperidon-5-äthyl-4-essigsäuremethylester.

C₂₀H₂₉O₄N. Ber. OCH₃ 26,80, N 4,03. Gef. OCH₃ 26,78, N 4,08.

Darstellung des 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzpyridocolin-3-äthyl-2-essigsäurechlorides (XV c)

1,2 g des vorstehend beschriebenen Esters wurden mit 20 ml 5%iger HCl 2 Stdn. am Rückflußkühler zur Verseifung gekocht. Die Lösung wurde dann bei 12 Torr auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht und das amorph erstarrte Hydrochlorid der Säure (XV b) im Exsikkator über fester KOH getrocknet. Diese Substanz wurde mit 25 ml SOCl₂ versetzt und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Das SOCl₂ wurde dann bei 12 Torr vertrieben, zum Rückstand 3mal je 5 ml absol. CHCl₃ zugegeben und dieses zwischendurch immer wieder abgedampft. Das Säurechlorid (XV c) blieb als amorphe Substanz zurück, die nicht weiter gereinigt wurde.

β-(3',4'-Dimethoxy-phenyl)-äthylamid der 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzpyridocolin-3-äthyl-2-essigsäure (XVI)

Das Säurechlorid (XV c) wurde in 15 ml CHCl₃ absol. gelöst, mit einer Lösung von 4 g Homoveratrylamin in 15 ml CHCl₃ absol. versetzt und das Gemisch 30 Min. unter Rückfluß erwärmt. Hierauf wurde die CHCl₃-Lösung mehrmals mit 10%iger NaOH durchgeschüttelt und anschließend mit H₂O gewaschen. Nach dem Trocknen der CHCl₃-Lösung wurde das Lösungsmittel verdampft und aus dem Rückstand das überschüssige Homoveratrylamin durch Erhitzen auf 200° (0,005 Torr) abdestilliert. Ausbeute an rohem Amid (XVI) 1,5 g (90% d. Th.).

Ringschluß zu (XVII)

1,5 g des rohen Amides (XVI) wurden mit 20 ml CHCl₃ absol. und 3 ml POCl₃ in einer Stickstoffatmosphäre 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die rötlichbraune Lösung wurde hernach bei 12 Torr auf dem Wasserbad eingedampft und der Rückstand mit H₂O aufgenommen. Nun wurde mit NaOH alkalisch gemacht und die Base durch Ausschütteln mit CHCl₃ ab-

getrennt. Sdp._{0,005} 250 bis 270° (Luftbadtemp.); Ausbeute 1,1 g (76%) einer rötlichbraunen, glasig erstarrten Substanz.

$C_{29}H_{40}O_4N_2$. Ber. OCH₃ 26,72. Gef. OCH₃ 26,54.

Hydrierung zum Gemisch der Racemate (XVIII)

1 g (XVII) wurde in 50 ml 50%iger Essigsäure nach Zusatz von 0,1 g PtO₂ bei 35 bis 36° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 4 Stdn. beendet. Ber. 46,8 ml H₂, verbr. 42,5 ml H₂ (0°, 760 Torr). Nach beendeter Hydrierung wurde mit 10%iger NaOH alkalisch gemacht und mit CHCl₃ mehrmals ausgeschüttelt. Das CHCl₃ wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, abgedampft und der Rückstand destilliert. Sdp._{0,001} 240 bis 260° (Luftbadtemp.); Ausbeute 0,58 g (das sind 58% d. Th.) einer gelben, glasigen Substanz (XVIII).

Die Analysen wurden von Univ.-Doz. Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.