

Synthetische Versuche in der Gruppe hypotensiv wirksamer Alkaloide, 13. Mitt.:

Synthese von *dl*-10-Methyldeserpidin, *dl*-10-Äthoxydeserpidin und *dl*-10-Methylmercapto-deserpidin

Von

M. Protiva, M. Rajšner und J. O. Jílek

Aus dem Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 8. Juni 1960)

Die durch Umsetzung von 5-Methyltryptamin, 5-Äthoxytryptamin und 5-Methylmercapto-tryptamin (I, $R = CH_3$, OC_2H_5 bzw. SCH_3) mit dem racemischen Aldehyd-Ester II entstandenen *Schiffschen* Basen wurden durch Natriumborhydrid-Reduktion in Methanol unter gleichzeitiger Cyclisierung und Desacetylierung in die entsprechenden 10-substituierten *dl*-Methyl-2,3-seco-3-oxodeserpidate (IV) übergeführt. Die bei der Einwirkung von 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid in Pyridin erhaltenen Ester V wurden weiter mit Phosphoroxychlorid cyclisiert und die Produkte als Perchlorate (VI) mit Zink in saurerer Lösung zu den entsprechenden 10-substituierten *dl*-Deserpidinen (VII, $R = CH_3$, OC_2H_5 bzw. SCH_3) reduziert. Mit Hilfe der Chromatographie gelang es in zwei Fällen, aus den Rohprodukten auch die entsprechenden *dl*-3-Isodeserpidine (VIII, $R = CH_3$ bzw. OC_2H_5) zu isolieren. Zum Unterscheiden der Produkte der normalen Reihe (VII) und der 3-Iso-Reihe (VIII) wurden IR-Spektren und die Papierchromatographie angewendet.

In der vorhergehenden Mitteilung dieser Reihe¹ haben wir auf die Bedeutung der Totalsynthese von Reserpin, ausgearbeitet von Woodward und Mitarb.², hingewiesen, deren Prinzip zur Darstellung solcher Reserpin-Analogen angewendet werden kann, in deren Struktur der ganze ali-

¹ L. Novák und M. Protiva, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. **25**, im Druck (1960).

² R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey und R. W. Kierstead, Tetrahedron **2**, 1 (1958).

cyclische Anteil des Reserpinmolekülskeletts, einschließlich der Konfiguration an den Asymmetriezentren 3, 15, 16, 17, 18 und 20 erhalten bleibt und für die wir die Bezeichnung „Reserpoide“ vorgeschlagen haben. Mit Rücksicht auf die bekannte Tatsache, daß die Methoxylgruppe in der Stellung 11 des Reserpinmoleküls für die hypotensive und sedative Wirksamkeit von keiner maßgebenden Wichtigkeit ist (11-Desmethoxyreserpin, d. h. Deserpidin³, hat ähnliche Wirksamkeit wie Reserpin), ist es ganz natürlich, daß der erste Typ der totalsynthetischen Reserpoide, dem die Aufmerksamkeit gewidmet wird, die im Ring A verschiedentlich substituierten Deserpidine sind. Ausgangssubstanzen für ihre Darstellung sind einerseits die entsprechend Bz-substituierten Tryptamine, andererseits ist es die *Woodwardsche*² alicyclische Komponente der Reserpinsynthese, d. h. der 2-Carbomethoxy-3-methoxy-4-acetoxy-6-formylcyclohexylessigsäuremethylester (II).

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von drei neuen 10-substituierten rac. Deserpidinen, nämlich den 10-Methyl-, 10-Äthoxy- und 10-Methylmercapto-derivaten der Formel VII ($R = \text{CH}_3$, OC_2H_5 und SCH_3) beschrieben. Die Darstellung von 10-substituierten Deserpidinen liegt besonders auf der Hand, und zwar mit Rücksicht auf die relativ einfache Zugänglichkeit der als Ausgangssubstanzen dienenden 5-substituierten Tryptamine (I) mittels der Synthese von *Abramovitch*⁴⁻⁶. *Velluz* und Mitarb.^{7, 8}, die als erste das Prinzip der Synthese von *Woodward*² zur Darstellung von Reserpin-Analogen angewendet haben, beschrieben die Eigenschaften von drei 10-substituierten Deserpidinen (durchweg die dem natürlichen Reserpin korrespondierenden linksdrehenden Isomeren), nämlich der 10-Chlor-, 10-Methoxy- und 10-Butoxyverbindungen. Die Einzelheiten der Synthese dieser Stoffe sowie die Eigenschaften der entsprechenden Zwischenprodukte sind bisher nicht publiziert worden; es kann aber angenommen werden, daß das modifizierte Verfahren, das von den genannten Autoren⁷ für die Totalsynthese von (—)-Reserpin beschrieben wurde, auch in diesen Fällen zur Anwendung gelangte. Zwei von diesen *Velluzschen* Substanzen^{8, 9} erwiesen sich als

³ E. Schlittler, P. R. Ulshafer, M. L. Pandow, R. M. Hunt und L. Dorfman, Exper. [Basel] **11**, 64 (1955).

⁴ R. A. Abramovitch und D. Shapiro, J. Chem. Soc. [London] **1956**, 4589.

⁵ M. Protiva, E. Adlerová, Z. J. Vejdělek, L. Novák, M. Rajšner und I. Ernest, Naturwiss. **46**, 263 (1959).

⁶ E. Adlerová, I. Ernest, V. Hněvsová, J. O. Jilek, L. Novák, J. Pomýkáček, M. Rajšner, J. Sova, Z. J. Vejdělek und M. Protiva, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. **25**, 784 (1960).

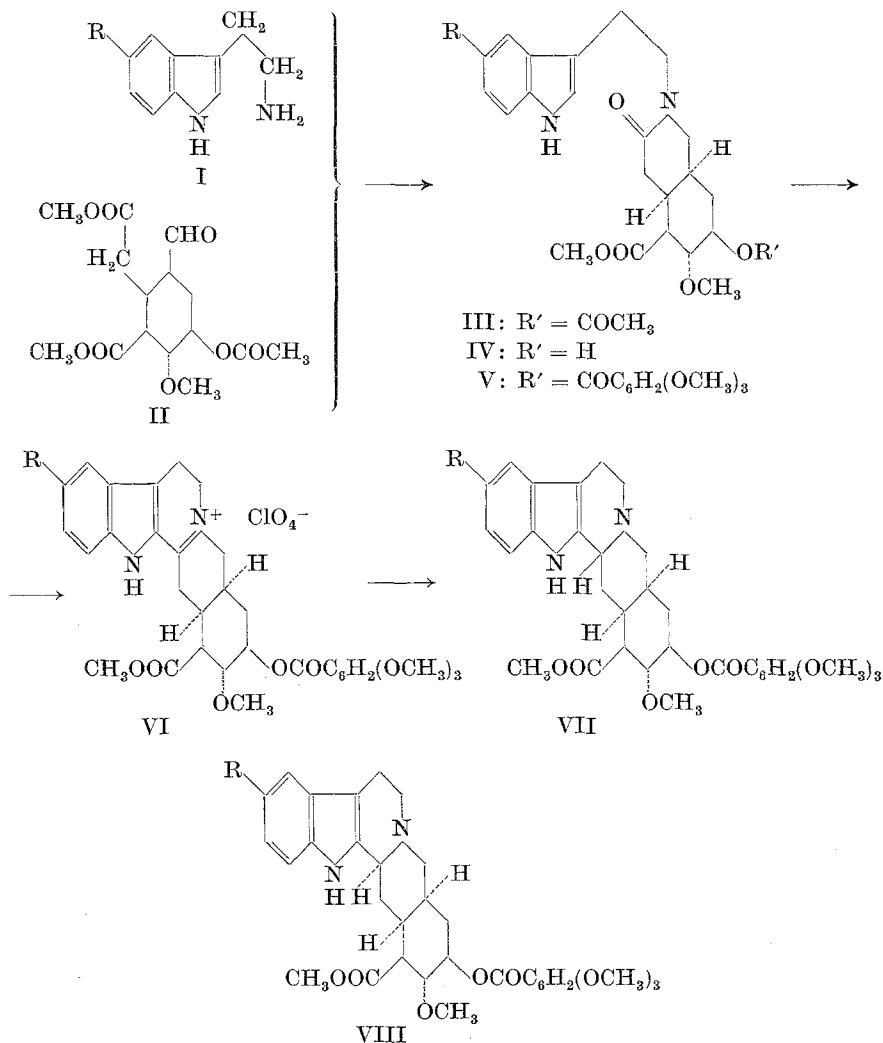
⁷ L. Velluz, G. Muller, R. Joly, G. Nominé, J. Mathieu, A. Allais, J. Warrant, J. Valls, R. Bucourt und J. Jolly, Bull. soc. chim. France **1958**, 673.

⁸ L. Velluz, Ann. pharm. franç. **17**, 15 (1959).

⁹ L. Velluz, M. Peterfalvi und R. Jegquier, Compt. rend. acad. Sci. Paris **247**, 1905 (1958).

interessant: Das (—)-10-Chlordeserpidin als ein spezifisches Sedativum und das (—)-10-Methoxydeserpidin als Hypotensivum, das weitgehend von der sedativen Wirksamkeit frei ist und das in letzter Zeit als „Decaserpyl“ in die Praxis eingeführt wurde. Endlich müssen wir auch das *dl*-10-Fluorideserpidin erwähnen, dessen Synthese von unserer Gruppe^{1, 10}

Formelübersicht



In Formeln I und III—VIII: R = CH₃, OC₂H₅, SCH₃

¹⁰ L. Novák und M. Protiva, Naturwiss. **46**, 579 (1959).

ausgeführt wurde und das eine ähnliche hypotensive Wirksamkeit wie das *dl*-Deserpidin¹¹ aufweist, wobei seine sedative Wirkung bedeutend schwächer ist als die des Reserpins.

Die Überlegungen, die uns zur Synthese der drei angeführten neuen Substanzen (VII, R = CH₃, OC₂H₅, SCH₃) veranlaßten, sind ziemlich klar. Beim 10-Methyldeserpidin, als dem einfachsten Deserpidinhomologen, konnte man sehr ähnliche pharmakodynamische Aktivität wie bei diesem Alkaloid erwarten. Bei den restlichen zwei Substanzen ist ihre strukturelle Verwandtschaft mit dem „Decaserpyl“ von Velluz^{8, 9} leicht ersichtlich: Das 10-Äthoxydeserpidin ist sein Homologes und das 10-Methylmercapto-deserpidin sein Schwefel-Analoges.

Bei der Synthese machten wir von derselben Methodik Gebrauch, die von Bláha und Mitarb.¹¹ für die Darstellung des *dl*-Deserpidins und von unserer Gruppe^{1, 10} zur Darstellung des *dl*-10-Fluordeserpidins beschrieben wurde. Dieses Verfahren lehnt sich in der Anfangsphase an die ursprüngliche Methodik von Woodward² und in den Schlußphasen an die Modifikation von Velluz⁷ an.

In den ersten Stufen wurden 5-Methyltryptamin (I, R = CH₃)⁶, 5-Äthoxytryptamin (I, R = OC₂H₅)⁶ und 5-Methylmercapto-tryptamin (I, R = SCH₃)^{5, 6} mit dem rac. Aldehyd-ester II in Benzollösung kondensiert und die entstandenen *Schiffschen* Basen (nach Abdestillieren des Benzols) in absolutem Methanol mit Natriumborhydrid reduziert. Gleichzeitig verlief auch die Cyclisierung des δ -Lactamringes und, wie wir festgestellt haben, auch die Desacetylierung, so daß als Produkte direkt die entsprechenden 10-substituierten *dl*-Methyl-2,3-seco-3-oxo-deserpidate (IV, R = CH₃, OC₂H₅, SCH₃) resultierten. Zu entsprechenden O-Acetylderivaten (III) gelangten wir im Falle des Methylderivats und des Methylmercapto-derivats durch Behandeln der Rohprodukte mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Die Überführung dieser Acetylderivate (III, R = CH₃, SCH₃) in Hydroxylactame IV verläuft glatt durch Kochen mit absol. Methanol, das eine kleine Menge Natriummethylat enthält. Die besten Ausbeuten an Hydroxylactamen (IV) (ber. auf die Tryptamine I) schwankten zwischen 45 und 52%. Mit Rücksicht auf die gute Kristallisationsfähigkeit der Hydroxy-lactame IV war es immer vorteilhafter, direkt diese Verbindungen darzustellen und auf die Isolierung der nur mit Schwierigkeiten kristallisierenden Acetylderivate III zu verzichten.

Die nächste Stufe war die Veresterung der Hydroxy-lactame IV mit 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid¹² in Pyridin, wobei in hohen Ausbeuten

¹¹ L. Bláha, J. Weichert, J. Žváček, S. Šmolík und B. Kakáč, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. **25**, 237 (1960).

¹² J. T. Marsh und H. Stephen, J. Chem. Soc. [London] **127**, 1633 (1925).

(bis zu 91%) die entsprechenden kristallinen 3,4,5-Trimethoxy-benzoesäureester V ($R = CH_3, OC_2H_5, SCH_3$) entstanden. Diese wurden dann im Sinne der Reaktion von *Bischler-Napieralski*¹³ mit siedendem Phosphoroxychlorid cyclisiert und die resultierenden 10-substituierten 3,4-Dehydrodeserpidine in Form ihrer sehr wenig löslichen, gelben Perchlorate (VI, $R = CH_3, OC_2H_5, SCH_3$) isoliert.

In der letzten Stufe wurden die rohen Perchlorate (VI) mit Zink in saurerer Lösung reduziert. Es ist schon früher von *Weisenborn* und *Diassi*¹⁴ nachgewiesen worden, daß bei dieser Reduktionsmethode aus den 3,4-Dehydro-alloyohimbanderivaten die 3-Epialloyohimbane, d. h. dem natürlichen Reserpin stereochemisch korrespondierende Substanzen, entstehen. Wir wählten dafür ähnliche Bedingungen, wie sie von *Velluz* und Mitarb.⁷ im Falle der Synthese von Reserpin angewendet wurden, d. h. arbeiteten im siedenden Gemisch von Tetrahydrofuran, Aceton und Wasser (in einem Fall nur im wässrigen Aceton) als Reaktionsmedium und säuerten das Reaktionsgemisch mit Perchlorsäure an. Die so erhaltenen praktisch farblosen Perchlorate der Dihydrobasen sind nicht einheitlich. Mit Hilfe der Papierchromatographie wurde nachgewiesen, daß sie neben überwiegenden Mengen der Perchlorate der entsprechend 10-substituierten *dl*-Deserpidine (VII) ziemlich bedeutende Anteile der Perchlorate der weniger polaren *dl*-3-Isodeserpidine (VIII) enthalten. Es ist ein ähnliches Resultat, wie wir es schon bei der modifizierten Synthese von *dl*-Reserpin^{15, 16} erhielten, das aber im Widerspruch zu Angaben von *Velluz* und Mitarb.⁷ steht, die die Entstehung jeglicher nennenswerter Menge des 3-Isoderivats bei dieser Reduktionsmethode ausdrücklich bestreiten sowie zu Angaben von *Weisenborn* und *Diassi*¹⁴, die die Entstehung der 3-Isoderivate gar nicht erwähnen.

Die erhaltenen Gemische konnten mit Hilfe von zwei Methoden getrennt werden. Die weniger ökonomische besteht in der Kristallisation der Perchlorate aus Methanol¹, wobei unter ziemlich bedeutenden Verlusten die leichter löslichen Perchlorate der 3-Isobasen in den Mutterlaugen bleiben und die weniger löslichen Anteile durch Alkalisieren mit Ammoniak in freie 10-substituierte *dl*-Deserpidine (VII) übergeführt werden. Vorteilhafter ist es aber, die Gemische der Perchlorate im Rohzustand mit Ammoniak zu zerlegen und die erhaltenen Basengemische durch Chromatographie an Aluminiumoxyd zu trennen. Die weniger polaren 3-Isodeserpidine (VIII) werden schon mit Chloroform eluiert, die

¹³ W. M. Whaley und T. R. Govindachari, *Org. React.* **6**, 74 (1951).

¹⁴ F. L. *Weisenborn* und P. A. *Diassi*, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 2022 (1956).

¹⁵ M. *Protiva*, J. O. *Jilek*, I. *Ernest* und L. *Novák*, *Tetrahedron Lett.* **1959/11/12**.

¹⁶ J. O. *Jilek*, I. *Ernest*, L. *Novák*, M. *Rajšner* und M. *Protiva*, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* **25**, im Druck (1960).

gewünschten Deserpidine (VII) dagegen erst mit einem Gemisch von Chloroform und Methanol. Auf diese Weise ist es uns gelungen, sehr scharf das *dl*-10-Methyldeserpidin (VII, $R = CH_3$) vom *dl*-10-Methyl-3-isodeserpidin (VIII, $R = CH_3$), und das *dl*-10-Äthoxydeserpidin (VII, $R = OC_2H_5$) vom *dl*-10-Äthoxy-3-isodeserpidin (VIII, $R = OC_2H_5$) zu trennen, und alle vier Substanzen in kristalliner Form darzustellen. Im Falle des 10-Methylmercapto-derivates, in dem wir zur Trennung des Gemisches die angeführte Kristallisation der Perchlorate anwendeten, konnten wir das 3-Isomere in reiner Form nicht isolieren.

Die Zugehörigkeit unserer Produkte zur Reihe der 3-Epialloyohimbane (d. h. Reserpoide), eventuell zur Reihe der Alloyohimbane (d. h. 3-Isoreserpoide) wurde in erster Reihe mit Hilfe der IR-Spektren nachgewiesen: Für die 3-Isoreserpoide sind die Banden bei 2755 und 2810 cm^{-1} typisch, die den Reserpoiden gänzlich fehlen (siehe Abb. 1 und 2). Ein weiterer Nachweis wurde von der Papierchromatographie geliefert: Die R_F -Werte unserer 10-substituierten *dl*-Deserpidine (VII, $R = CH_3, OC_2H_5, SCH_3$) liegen dem R_F -Wert von *dl*-Deserpidin¹¹ sehr nahe; 3-Isodeserpidin¹¹ und 10-substituierte 3-Isodeserpidine (VIII, $R = CH_3, OC_2H_5$) sind dagegen bedeutend weniger polar und ihre R_F -Werte liegen gegenseitig wieder sehr nahe.

Die vorläufigen Resultate der pharmakologischen Prüfung der dargestellten Substanzen (VII, $R = CH_3, OC_2H_5, SCH_3$), die unter Leitung vom Herrn Dr. V. Trčka in der pharmakologischen Abteilung unseres Instituts an Affen (*Macacus rhesus*) durchgeführt wurde, deuten darauf hin, daß diese Verbindungen grundsätzlich den Charakter der reserpin-ähnlichen hypotensiven und sedativen Wirksamkeit behalten, wobei sie in beiden Richtungen etwas schwächer als das als Vergleichssubstanz angewendete *dl*-Deserpidin sind.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden durchweg am Kofler-Block bestimmt. Die Analysenproben wurden 8 Stdn. bei $0,2\text{ mm}$ und einer dem Schmelzpunkt der Substanz entsprechenden Temperatur ($20\text{--}100^\circ$) getrocknet.

Synthese des *dl*-10-Methyldeserpidins (VII, $R = CH_3$)

dl-Methyl-*O*-acetyl-2,3-*seco*-3-oxo-10-methyl-deserpidat (III, $R = CH_3$). *dl*-2-Methoxy-3-acetoxy-5,6-dihydroxy-7-oxo-*cis*-decalin-1-carbonsäuremethylester^{2, 11} (3,22 g, Schmp. $169\text{--}171^\circ$) wurde unter Anwendung des Verfahrens von Woodward² in den rohen Methylester II übergeführt, der in 20 ml absol. Benzol (thiophenfrei) aufgelöst wurde. Bei Zimmertemp. wurde mit einer Lösung von 1,90 g 5-Methyltryptamin (I, $R = CH_3$)⁶ in 90 ml Benzol versetzt und die entstandene trübe Lösung nach 5 Min. Stehenlassen unter vermindertem Druck (Stickstoffatmosphäre) zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (entsprechende Schiffsche Base) wurde in 100 ml Methanol gelöst und

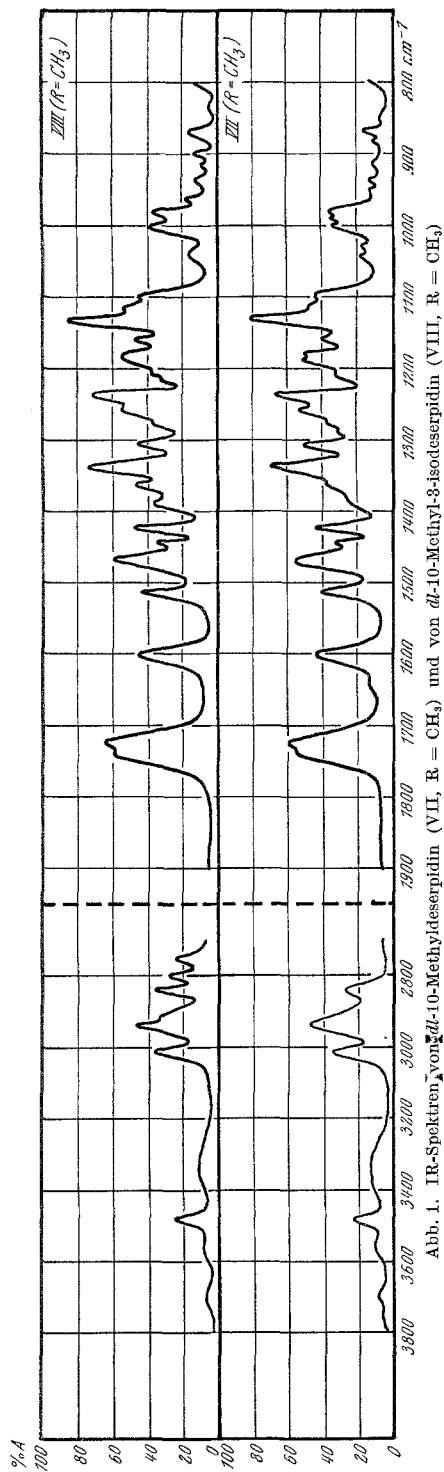


Abb. 1. IR-Spektren von *dl*-10-Methyldeserpidin (VII, R = CH₃) und von *dl*-10-Methyl-3-isodeserpidin (VIII, R = CH₃)

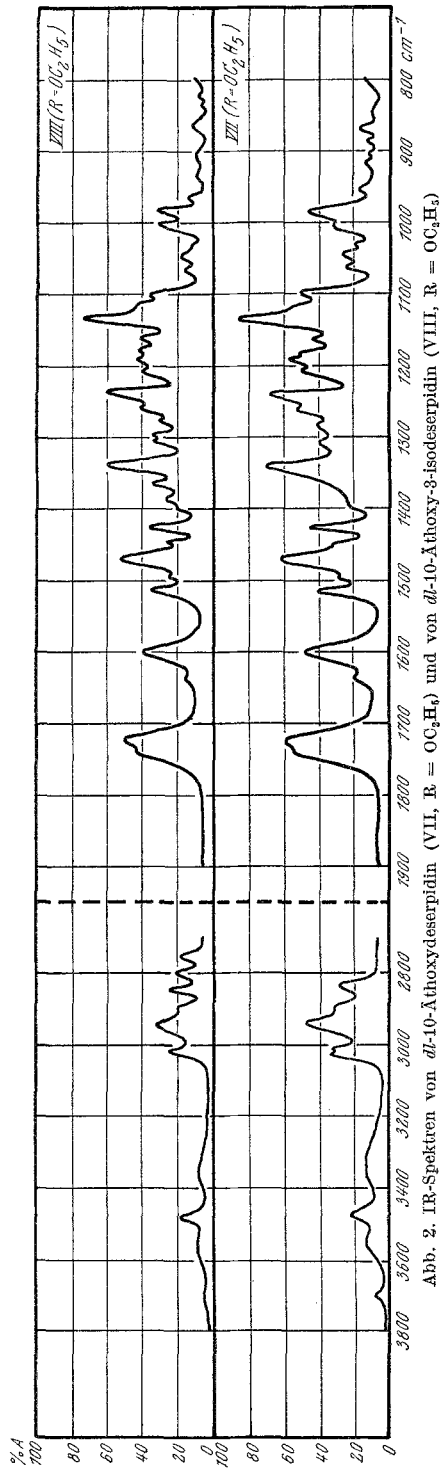


Abb. 2. IR-Spektren von *dl*-10-Äthoxydeserpidin (VII, R = OC₂H₅) und von *dl*-10-Äthoxy-3-isodeserpidin (VIII, R = OC₂H₅)

die Lösung allmählich mit 1,0 g Natriumborhydrid versetzt. Nach 10 Min. Stehenlassen bei Zimmertemp. wurde die Mischung kurz zum Sieden unter Rückfluß erhitzt, mit einer geringen Menge Essigsäure angesäuert und im Vak. eingedampft. Nach Auflösen des Rückstandes in 500 ml Äthylacetat wurde viermal mit je 50 ml 2 n-HCl und dann mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vak. bis zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde nach Auflösen in 40 ml Dioxan mit überschüssiger äther. Diazomethanol-Lösung methyliert; nach einigen Min. Stehenlassen wurde erneut im Vak. zur Trockene verdampft und durch Destillation mit wenig Benzol entwässert. Nach dem Verjagen des Benzols im Vak. wurde der Rückstand in 60 ml absol. Pyridin aufgelöst und durch 12stdg. Stehenlassen mit 40 ml Acetanhydrid bei Zimmertemp. acetyliert. Es wurde erneut im Vak. bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 200 ml CHCl_3 gelöst. Die Lösung wurde nacheinander mit einer gesätt. NaHCO_3 -Lösung, 2 n-HCl und gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand (3,97 g) kristallisiert nicht aus einer Chloroform-Äther-Mischung, wie es Woodward² für seinen Fall beschreibt. Er wurde in 15 ml CHCl_3 aufgelöst und an 110 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktiv. II) chromatographiert. Das gewünschte Produkt (2,90 g) wurde schon mit CHCl_3 eluiert. Es kristallisiert nach Verreiben mit ein wenig Äther und Methanol; 1,09 g, Schmp. 184—185° (aus 95proz. Methanol).

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ (456,5). Ber. C 65,77, H 7,07, N 6,14, OCH_3 13,60.

Gef. C 66,03, H 7,21, N 6,22, OCH_3 13,35.

dl-Methyl-2,3-seco-3-oxo-10-methyldeserpidat (IV, $R = \text{CH}_3$). A. Durch Desacetylierung des Acetylderivats III ($R = \text{CH}_3$): Die Methylatlösung, die aus 50 ml Methanol und 35 mg Na dargestellt wurde, wurde mit 800 mg des vorangehenden Acetylderivats versetzt und 2½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde mit 1 ml Essigsäure angesäuert und unter vermindertem Druck bis zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in 30 ml CH_2Cl_2 aufgelöst, die Lösung mit 5proz. Natriumcarbonatlösung und mit gesätt. NaCl-Lösung ausgewaschen und unter vermindertem Druck erneut eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde nach Vermischen mit 20 ml Äther abgesaugt; 605 mg (83%), Schmp. 202—203° (aus 95proz. Methanol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ (414,5). Ber. C 66,64, H 7,30, N 6,76, OCH_3 14,97.

Gef. C 66,67, H 7,17, N 6,67, OCH_3 14,75.

B. Direkt aus dem Methylester II: Der Methylester II, dargestellt nach Woodward und Mitarb.² aus 8,0 g *dl*-2-Methoxy-3-acetoxy-5,6-dihydroxy-7-oxo-cis-decalin-1-carbonsäuremethylester, wurde ähnlich wie im vorangehenden Fall mit 4,7 g 5-Methyltryptamin in 250 ml absol. Benzol kondensiert. Nach 5 Min. Stehenlassen wurde das Lösungsmittel verdampft und, um vollkommene Entwässerung zu erreichen, das Abdestillieren von trockenem Benzol nochmals wiederholt. Der Rückstand wurde in 250 ml absol. Methanol gelöst und allmählich mit 3,5 g NaBH_4 reduziert. Die Lösung erwärmte sich dabei von sich selbst bis zu 60°. Nach 30 Min. Stehenlassen bei Zimmertemp. wurde die Mischung unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, 30 Min. gekocht, das Methanol abgedampft und der Rückstand in 700 ml Äthylacetat aufgelöst. Die Lösung wurde mit 70 ml 2 n-HCl und zweimal mit je 70 ml gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen der überwiegenden Menge des Lösungsmittels unter verminder-

tem Druck wurde das nach 4 Stdn. Stehenlassen im Kühlschrank ausgeschiedene 5-Methyltryptamin-hydrochlorid (0,88 g, Schmp. 280—285°)⁶ abgesaugt und das Filtrat im Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (10,7 g) kristallisierte nach Vermengen mit 30 ml Äther und Zugabe von 2 ml Methanol; 3,90 g, Schmp. 198°. Die Mutterlaugen wurden nach Verdampfen in 20 ml CHCl_3 gelöst und an 120 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktiv. II) chromatographiert. Mit CHCl_3 wurden weitere 0,65 g des gewünschten Produkts erhalten. Die Gesamtausbeute beträgt damit 4,55 g (45%). Das Produkt ist mit der nach A. gewonnenen Substanz identisch.

dl-2,3-Seco-3-oxo-10-methyldeserpidin (V, $R = \text{CH}_3$). Die Lösung von 3,90 g des vorangehenden Hydroxyderivats (IV, $R = \text{CH}_3$) in 30 ml absol. Pyridin wurde mit 2,35 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid (Schmp. 78°)¹² versetzt und die Reaktionsmischung 16 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen. Sodann wurde mit 20 ml Wasser versetzt und nach weiteren 20 Min. mit 1000 ml Wasser verdünnt. Das ausgeschiedene amorphe Produkt wurde mit 500 ml CHCl_3 extrahiert, die Lösung mit NaHCO_3 -Lösung, 2 n-HCl und dreimal mit gesätt. NaCl-Lösung nacheinander ausgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der amorphe Rückstand wurde mit 25 ml Äther versetzt und durch Zugabe von 2 ml Methanol aufgelöst. Nach 3 Stdn. Stehenlassen im Kühlschrank kristallisierten 3,55 g (62%) des Rohproduktes aus, das nach weiterer Kristallisation aus 90proz. Methanol bei 215—217° schmilzt. IR-Spektrum (4proz. Lösung in CHCl_3): 867, 985, 1133, 1238, 1258, 1341, 1425, 1470, 1512, 1601, 1641, 1724—1747, 2840, 3485 cm^{-1} .

$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9$ (608,7). Ber. C 65,11, H 6,62, N 4,60.
Gef. C 64,91, H 6,59, N 4,60.

dl-3,4-Dehydro-10-methyldeserpidin-perchlorat (VI, $R = \text{CH}_3$). Eine Mischung von 1,72 g des vorangehenden Esters V ($R = \text{CH}_3$) und 20 ml POCl_3 wurde 3 Stdn. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige POCl_3 wurde sodann im Vak. bis zur Trockene verdampft, der zurückgebliebene Schaum in 10 ml 90proz. Methanol aufgelöst und die erhaltene Lösung mit einer Lösung von 1,5 g NaClO_4 in 150 ml Wasser versetzt. Ein gelbes Produkt schied sich aus, das nach 1 Stde. Stehenlassen abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und im Vak. getrocknet wurde; 1,84 g. Es wurde in diesem Rohzustand weiterverarbeitet.

dl-10-Methyldeserpidin (VII, $R = \text{CH}_3$). Zu einer siedenden Lösung von 2,5 g des vorangehenden Perchlorats (VI, $R = \text{CH}_3$) in 20 ml Tetrahydrofuran (THF), 20 ml Aceton und 20 ml Wasser wurden 2 ml 70proz. Perchlorsäure zugesetzt und die Mischung unter Rühren und Kochen unter Rückfluß in Stickstoffatmosphäre im Lauf von 5 Min. allmählich mit 2,0 g Zinkstaub versetzt. Das Kochen und Rühren wurde noch weitere 20 Min. fortgesetzt, nach Abkühlen das Zink abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Das Filtrat wurde bis auf 30 ml eingeeengt, wobei sich nach Stehenlassen die öligen Perchlorate der Dihydrobasen ausschieden. Die Mutterlauge wurde abgetrennt und das ölige Produkt mit 100 ml Wasser vermengt; durch 12stdg. Stehenlassen ging es langsam in eine feste Substanz über, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vak. getrocknet wurde; 2,70 g.

Ein Teil diesen rohen Perchlorats (1,0 g) wurde zweimal aus 90proz. Methanol umkristallisiert. Es wurden 0,25 g einer Substanz mit Schmp. 272° (Zers.) erhalten, die analytisch dem Monohydrat des *dl*-10-Methyldeserpidin-

perchlorats entspricht. Papierchromatographie (System: $\text{HCONH}_2 + \text{HCOONH}_4/\text{Benzol-Cyclohexan } 3:7$, Sichtbarmachen mit Trichloressigsäure + Natriumnitoprussid und ultraviolettem Licht) deutet jedoch darauf hin, daß noch gewisse Mengen des Perchlorats des *dl*-10-Methyl-3-isodeserpidins (VIII, $\text{R} = \text{CH}_3$) vorhanden sind.

$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HClO}_4$ (711,2). Ber. C 55,73, H 6,09, N 3,94, Cl 4,98.
Gef. C 56,02, H 6,10, N 4,10, Cl 5,06.

Der Rest des rohen Perchlorats (1,7 g) wurde unter Erwärmen in 15 ml 60proz. Aceton aufgelöst und die Lösung nach Abkühlen mit 0,8 ml konz. Ammoniaklösung versetzt. Ein viscoses Öl schied sich aus, das nach dem Abtrennen in 10 ml 90proz. Methanol aufgelöst wurde; durch 12stdg. Stehenlassen kristallisierte langsam die gewünschte Rohbase aus. Nach dem Absaugen und Trocknen im Vak. wurde sie in 10 ml CHCl_3 gelöst und an 22 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktiv. II) chromatographiert. Zum Eluieren wurde zuerst CHCl_3 verwendet, dann Chloroform-Methanol-Gemisch 9:1; der Verlauf der chromatographischen Trennung wurde durch papierchromatographische Analyse (System und Sichtbarmachen wie im vorangehenden Fall) aller Fraktionen verfolgt, wobei als Vergleichssubstanzen *dl*-Deserpidin¹¹ und *dl*-3-Isodeserpidin¹¹ gebraucht wurden. Es wurde festgestellt, daß das rohe *dl*-10-Methyl-3-isodeserpidin (250 mg) schon mit den ersten Fraktionen herauskommt und erst dann das fast reine *dl*-10-Methyl-deserpidin (380 mg) folgt. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereint und zur Analyse aus 98proz. Methanol umkristallisiert; Prismen vom Schmp. 222—225°. Die Analyse deutet darauf hin, daß die Substanz ein Hemihydrat ist. Die Zugehörigkeit zur 3-Epialloyohimbanreihe ist nicht nur durch Papierchromatographie (der R_F -Wert liegt dem R_F -Wert des *dl*-Deserpidins sehr nahe) nachgewiesen, sondern auch durch das IR-Spektrum (4,4proz. Lösung in CHCl_3 , s. Abb. 1): 867, 980—990, 1133, 1190, 1238, 1258, 1310, 1340, 1424, 1471, 1510, 1601, 1724, 1737, 2840, 3475 cm^{-1} (Fehlen der Banden bei 2755 und 2810 cm^{-1}).

$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ (601,6). Ber. C 65,88, H 6,87, N 4,65.
Gef. C 65,60, H 6,71, N 4,86.

dl-10-Methyl-3-isodeserpidin (VIII, $\text{R} = \text{CH}_3$). In einem anderen, ähnlich wie im vorangehenden Fall ausgeführten Versuch wurden aus 1,84 g Perchlorat VI ($\text{R} = \text{CH}_3$) durch Reduktion 1,79 g der Perchlorate der Dihydrobasen erhalten und daraus durch Alkalischemachen mit Ammoniak in Aceton 1,40 g rohe Dihydrobasen, die an 50 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktiv. II) chromatographiert wurden. Mit CHCl_3 wurden 550 mg der rohen 3-Iso-base ausgewaschen, die zur Analyse aus 90proz. Methanol umkristallisiert wurde; Schmp. 205—206° (feine Nadeln). Die Zugehörigkeit des Produktes zur Alloyohimbanreihe ist wieder einerseits durch die Papierchromatographie (der R_F -Wert liegt dem des *dl*-3-Isodeserpidins sehr nahe), andererseits durch das IR-Spektrum (4proz. Lösung in CHCl_3) sichergestellt: 868, 983—1000, 1133, 1185, 1238, 1258, 1307, 1340, 1365—1385, 1424, 1471, 1513, 1601, 1724—1740, 2841 und 3478 cm^{-1} mit besonders typischen Banden bei 2755 und 2802 cm^{-1} (s. Abb. 1).

$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8$ (592,7). Ber. C 66,87, H 6,80, N 4,73, OCH_3 26,18.
Gef. C 66,89, H 7,09, N 4,90, OCH_3 26,50.

In demselben Versuch wurden mit Chloroform-Methanol (95:5) 660 mg *dl*-10-Methyl-deserpidin (VII, $\text{R} = \text{CH}_3$) eluiert.

Synthese des *dl*-10-Äthoxydeserpidins (VII, $R = OC_2H_5$)

dl-Methyl-2,3-*seco*-3-oxo-10-äthoxydeserpidat (IV, $R = OC_2H_5$). Der Methylester II, dargestellt nach Woodward² aus 5,0 g des *dl*-2-Methoxy-3-acetoxy-5,6-dihydroxy-7-oxo-*cis*-decalin-1-carbonsäure-methylesters^{2, 11}, wurde mit 3,8 g 5-Äthoxytryptamin⁶ in 110 ml Benzol umgesetzt und weiter ganz analog verarbeitet, wie es in der Beschreibung der Darstellung der Substanz IV ($R = CH_3$) sub B. angegeben wurde. Das Rohprodukt kristallisierte nach Vermengen mit ein wenig Methanol; 4,2 g, Schmp. 199,5—201° (aus Methanol).

$C_{24}H_{32}N_2O_6$ (444,5). Ber. C 64,84, H 7,26, N 6,30.

Gef. C 64,68, H 7,26, N 6,32.

dl-2,3-*Seco*-3-oxo-10-äthoxydeserpidin (V, $R = OC_2H_5$). Das vorangehende Hydroxyderivat (IV, $R = OC_2H_5$) (5,2 g) wurde durch 12stdg. Stehenlassen mit 4,2 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid¹² in 30 ml absol. Pyridin bei Zimmertemp. esterifiziert. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wurde das Gemisch noch weitere 10 Min. stehengelassen, dann mit 150 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 50 ml $CHCl_3$ extrahiert. Die Chloroformlösung wurde gründlich mit 2 n-HCl, gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung und gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und nach Trocknen mit Natriumsulfat im Vak. bis zur Trockene verdampft. Der Rückstand kristallisierte nach Vermischen mit 90proz. Methanol; 6,6 g (84%), Schmp. 113—114° (aus 90proz. Methanol). Die Analyse zeigt, daß es sich um eine Verbindung mit 1 Mol Methanol handelt.

$C_{34}H_{42}N_2O_{10} + CH_3OH$ (670,7). Ber. C 62,67, H 6,91, N 4,18.

Gef. C 62,69, H 6,96, N 4,33.

dl-3,4-Dehydro-10-äthoxydeserpidin-perchlorat (VI, $R = OC_2H_5$). Das vorangehende Produkt V ($R = OC_2H_5$) (6,6 g) wurde durch 2stdg. Kochen mit Phosphoroxychlorid cyclisiert. Nach dem Eindampfen im Vak. bis zur Trockene wurde der Rückstand in 25 ml 95proz. Methanol gelöst und die erhaltene Lösung durch Vermischen mit 150 ml Wasser und 8 ml 70proz. $HClO_4$ gefällt. Das ausgeschiedene gelbe Perchlorat wurde nach kurzer Zeit abgesaugt und im Vak. getrocknet; 7,5 g. Versuche, dieses Produkt aus Methanol umzukristallisieren, schlugen wegen seiner Unstabilität fehl. Es wurde also in rohem Zustand weiterverarbeitet.

dl-10-Äthoxydeserpidin (VII, $R = OC_2H_5$). Ein Gemisch von 7,5 g des vorangehenden Perchlorats (VI, $R = OC_2H_5$) 100 ml Aceton, 40 ml Wasser und 9 g Zinkstaub wurde unter Rühren unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 6 ml 70proz. $HClO_4$ wurde das Rühren und Kochen 20 Min. fortgesetzt. Nach Abfiltrieren des Zinks wurde das Filtrat im Vak. eingengt und die Perchlorate der Dihydrobasen durch Zugabe von 240 ml Wasser ausgeschieden. Das Produkt wurde abgesaugt und im Vak. getrocknet; 7,5 g. Eine Probe dieser Substanz wurde aus 90proz. Methanol zur Analyse umkristallisiert, Schmp. 220—223° (Zers.); es handelt sich um ein Hemihydrat.

$C_{34}H_{42}N_2O_9 \cdot HClO_4 \cdot 0,5 H_2O$ (732,2). Ber. C 55,77, H 6,06, Cl 4,84.

Gef. C 55,59, H 6,02, Cl 4,68.

Die Lösung von 7,5 g der rohen Perchlorate in 100 ml siedendem 60proz. Aceton wurde abgekühlt und mit 2,5 ml konz. Ammoniaklösung alkalisch gemacht. Nach Zugabe von 50 ml Wasser wurden die ausgeschiedenen öligen Basen mit 200 ml $CHCl_3$ extrahiert, die Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (6,5 g eines dunkel gefärbten

Schaumes) wurde in einer kleinen Menge CHCl_3 auf eine Aluminiumoxydsäule (100 g, neutral, Aktiv. II) aufgetragen und chromatographiert. Der Verlauf der Chromatographie wurde wiederum durch Papierchromatographie verfolgt. Mit CHCl_3 wurden 2,5 g eines rohen Produktes eluiert, das als *dl*-10-Äthoxy-3-isodeserpidin (s. unten) identifiziert wurde. Mit CHCl_3 , das 5% Methanol enthielt, wurden dann 3,5 g der gewünschten Base erhalten, die nach Vermengen mit 90proz. Methanol kristallisierte; 1,5 g, Schmp. 230—232° (aus 90proz. Methanol). Das IR-Spektrum (4,4proz. Lösung in CHCl_3): 868, 985, 1098, 1132, 1238, 1340, 1425, 1471, 1513, 1600, 1724—1738, 2840 und 3475 cm^{-1} (Abb. 2) sowie der R_F -Wert (Papierchromatographie im System $\text{HCONH}_2 + \text{HCOONH}_4/\text{Benzol-Cyclohexan } 1:1$, das Sichtbarmachen wie in den vorangehenden Fällen) deuten übereinstimmend auf die Zugehörigkeit des Produktes zur 3-Epialloyohimbanreihe hin.

$\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9$ (622,7). Ber. C 65,68, H 6,80, N 4,50.

Gef. C 65,17, H 7,18, N 4,79.

dl-10-Äthoxy-3-isodeserpidin (VIII, $R = \text{OC}_2\text{H}_5$). Das durch Chromatographie erhaltene Rohprodukt wurde durch Vermengen mit ein wenig 90proz. Methanol zur Kristallisation gebracht; 1,1 g, Schmp. 147—149° (aus 90proz. Methanol). Der Analyse nach ist es ein Monohydrat. Die Papierchromatographie sowie das IR-Spektrum (4proz. Lösung in CHCl_3): 865, 983—1000, 1132, 1238, 1300, 1340, 1425, 1470, 1514, 1602, 1725—1738, 2754, 2803, 3475 cm^{-1} (s. Abb. 2) weisen seine enge Beziehung zum *dl*-3-Isodeserpidin¹¹ und zur Alloyohimbanreihe nach.

$\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (640,7). Ber. C 63,73, H 6,92, N 4,37.

Gef. C 64,06, H 6,88, N 4,36.

Synthese des *dl*-10-Methylmercaptodeserpidins (VII, $R = \text{SCH}_3$)

dl-Methyl-*O*-acetyl-2,3-*seco*-3-oxo-10-methylmercapto-deserpidat (III, $R = \text{SCH}_3$): Der Methylester II, dargestellt nach Woodward² aus 3,2 g *dl*-2-Methoxy-3-acetoxy-5,6-dihydroxy-7-oxo-*cis*-decalin-1-carbonsäure-methylester^{2, 11}, wurde mit 2,5 g 5-Methylmercapto-tryptamin (die ölige Base wurde aus dem Hydrochlorid^{5, 6} freigesetzt, wobei das Verfahren⁶ angewendet wurde, das wir für Zerlegung des Tryptamin-hydrochlorids beschrieben) in 50 ml Benzol umgesetzt. Diese Reaktion, sowie die Verarbeitung des Reaktionsgemisches, wurden genau nach Woodward² ausgeführt, wie wir es hier für das analoge 10-Methylderivat (III, $R = \text{CH}_3$) beschrieben haben. Es war nicht nötig, das Rohprodukt zu chromatographieren; es kristallisierte nach Vermengen mit Methanol und Äther; 1,35 g, Schmp. 148—150° (Methanol-Äther). Die Analyse stimmt für das Hemihydrat.

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ (497,6). Ber. C 60,34, H 6,69, N 5,63, S 6,44.

Gef. C 60,66, H 6,79, N 5,58, S 6,46.

dl-Methyl-2,3-*seco*-3-oxo-10-methylmercaptodeserpidat (IV, $R = \text{SCH}_3$):

A. Durch Desacetylieren des Acetylderivats III ($R = \text{SCH}_3$).

In 12 ml absol. Methanol wurde 0,1 g Na aufgelöst, die Lösung sodann mit 1,0 g des vorangehenden Acetylderivats versetzt und 35 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde mit ein paar Tropfen 20proz. HCl neutralisiert und im Vak. zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in CHCl_3 gelöst, die Lösung mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen,

mit Natriumsulfat getrocknet und erneut eingedampft. Durch Vermischen des Rückstandes mit ein wenig Methanol und Äther trat Kristallisation ein; 0,65 g (71%), Schmp. 190—191° (aus Methanol-Äther).

$C_{23}H_{30}N_2O_5S$ (446,6). Ber. C 61,86, H 6,77, N 6,28, S 7,18.
Gef. C 61,85, H 6,80, N 6,38, S 7,08.

B. Direkt aus dem Methylester II: Der Methylester II, dargestellt nach Woodward² aus 3,2 g *dl*-2-Methoxy-3-acetoxy-5,6-dihydroxy-7-oxo-*cis*-decalin-1-carbonsäuremethylester^{2, 11}, wurde mit 2,4 g 5-Methylmercapto-tryptamin in 60 ml Benzol umgesetzt und weiter verarbeitet, wie wir es für das analoge 10-Methylderivat (IV, R = CH₃) sub B. beschreiben. Das Rohprodukt kristallisierte nach Vermengen mit ein wenig Methanol und Äther und nach Animpfen mit dem nach A. dargestellten Produkt; 2,25 g (52%), Schmp. 186°.

dl-2,3-*Seco*-3-oxo-10-methylmercapto-deserpudin (V, R = SCH₃). Ähnlich wie in vorangehenden Fällen (V, R = CH₃, OC₂H₅) wurden 1,1 g Hydroxylactam IV (R = SCH₃) durch 18stdg. Stehenlassen mit 0,85 g 3,4,5-Tri-methoxybenzoylchlorid¹² in 8 ml absol. Pyridin verestert. Es wurden 1,43 g (91%) des gewünschten Produktes vom Schmp. 149—151° (aus 90proz. Methanol) erhalten.

$C_{33}H_{40}N_2O_9S$ (640,7). Ber. C 61,86, H 6,29, N 4,37, S 5,01.
Gef. C 61,82, H 6,57, N 4,51, S 5,17.

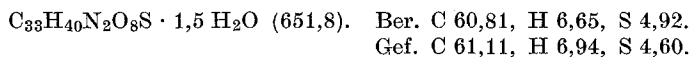
dl-3,4-*Dehydro*-10-methylmercapto-deserpudin-perchlorat (VI, R = SCH₃): Der vorangehende Ester (V, R = SCH₃) (2,2 g) wurde durch 2stdg. Kochen mit 20 ml POCl₃ cyclisiert. Nach dem Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand in 20 ml Methanol aufgelöst und die Lösung nach Abkühlen mit 2 ml 70proz. HClO₄ versetzt. Das ölige Perchlorat schied sich aus und erstarrte alsbald kristallin. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde abgesaugt, das Produkt mit 90proz. Methanol und Äther gewaschen und im Vak. getrocknet; 2,2 g, Schmp. 272° (Zers.). In dieser Form wurde es weiter verarbeitet.

dl-10-Methylmercapto-deserpudin (VII, R = SCH₃): Die siedende Mischung von 1,0 g des Perchlorats VI (R = SCH₃), 10 ml Aceton, 10 ml THF, 5 ml Wasser und 1 g Zinkstaub wurde unter Rühren mit 1 ml 70proz. HClO₄ versetzt. Es erfolgte eine heftige Reaktion, nach deren Abklingen das Rühren und Kochen noch 20 Min. fortgesetzt wurden. Nach Abkühlen und Filtrieren wurde das Filtrat eingedampft und durch Wasserzugabe das ölige Perchlorat der Dihydrobase ausgeschieden. Es wurde von der Lösung abgetrennt und nach Auflösen im warmen Methanol zur Kristallisation gebracht. Nach Umkristallisieren aus 95proz. Methanol wurden 0,3 g eines einheitlichen Produktes vom Schmp. 259—260° (Zers.) erhalten.

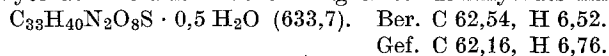
$C_{33}H_{40}N_2O_8S \cdot HClO_4$ (725,2). Ber. C 54,65, H 5,70, N 3,86, S 4,42.
Gef. C 54,83, H 5,71, N 3,94, S 4,45.

Die Lösung von 300 mg des Perchlorats in einer kleinen Menge 60proz. Aceton wurde durch überschüssige konz. Ammoniaklösung alkalisiert. Das ausgeschiedene Öl kristallisierte schnell; es wurde abgesaugt und aus 90proz. Methanol zur Analyse umkristallisiert; Schmp. 197—198°. Die Analyse der Substanz stimmt auf das Sesquihydrat. Das IR-Spektrum (0,9proz. Lösung in CHCl₃; 1132, 1238, 1340, 1426, 1470, 1516, 1602, 1724—1740, 2841, 3474 cm⁻¹) sowie der Vergleich mit *dl*-Deserpudin¹¹ und *dl*-3-Isodeserpudin¹¹

mittels der Papierchromatographie beweisen die Zugehörigkeit zur 3-Epi-allyohimbanreihe.



In einem anderen Versuch wurde eine Substanz vom Schmp. 206° erhalten, deren Analyse auf die Zusammensetzung eines Hemihydrats hindeutet.



Die analytischen Arbeiten wurden in der analytischen Abteilung unseres Instituts (Vorstand: Dipl.-Ing. *J. Körbl*) von Fr. *J. Komancová*, Herrn *V. Malý*, Fr. *E. Dvořáková*, Fr. *V. Šmidová* und Fr. *E. Vaničková* durchgeführt. Für die papierchromatographischen Bestimmungen sind die Autoren den Herrn Dr. *K. Macek* und *S. Vaněček* zu Dank verpflichtet.

Die IR-Spektren wurden vom Herrn RNDr. *B. Kakáč* in der physikalisch-chemischen Abteilung unseres Instituts unter Anwendung des Zeiss-Spektrophotometers UR-10 (Küvette 0,1 mm) registriert und interpretiert.