

2-Methyl-4-amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVII;  $R = CH_3$ ;  $R' = R'' = H$ ): 15 g 1-Methyl-3-amino-4-cyan-pyrazol (XVIII) erhitzte man 10 Std. mit 50 ml Formamid auf 200°. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde filtriert, mehrmals aus Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum bei 200° sublimiert. Es wurden auf diese Weise 7 g 2-Methyl-4-amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVII;  $R = CH_3$ ;  $R' = R'' = H$ ) erhalten, dessen Smp. oberhalb 320° liegt.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. W. PADOWETZ durchgeführt. Die UV.-Absorptionsspektren verdanken wir unserer physikalischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. R. ROMETSCH. Die IR.-Absorptionsspektren wurden durch die Abteilung von Herrn Dr. E. GANZ aufgenommen.

#### SUMMARY

Syntheses of pyrazolo[3,4-d]pyrimidines with an amino group in 3- or 4-position are described. For the preparation of the 3-amino derivatives a 4-chloro-5-cyanopyrimidine is condensed with various hydrazines. The 4-amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidines are obtained by reacting 3-amino-4-carbethoxy-pyrazoles with formamide, chlorinating the 4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidines, and substituting the halogen by amino groups. Some of the compounds show diuretic and cardiac activity, others inhibit tumor-growth.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung

## 85. Syntheseversuche in der Emetin-Reihe

4. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Racemisches 2-Dehydro-emetin

von A. Brossi, M. Baumann, L. H. Chopard-dit-Jean, J. Würsch,  
F. Schneider und O. Schnider

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

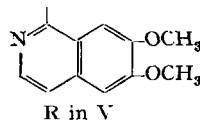
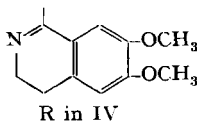
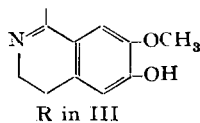
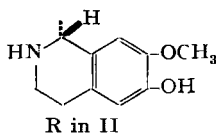
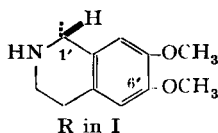
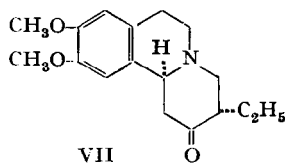
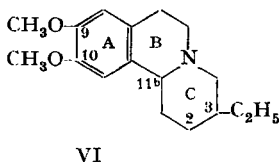
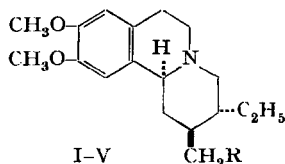
(12. III. 59)

Das Alkaloid Emetin aus *Radix Ipecacuanhae* wird schon mehr als 100 Jahre mit Erfolg bei der durch *Entamoeba histolytica* verursachten und auch heute noch weitverbreiteten Amöbenruhr verwendet. Im Gegensatz zu den gebräuchlichen Antibiotika und einigen synthetischen Arzneimitteln, die vermöge ihres breiten chemotherapeutischen Wirkungsspektrums in der Lage sind, bei Amöbenruhr auftretende Begleitinfektionen günstig zu beeinflussen, scheint die vorzügliche Wirkung des Emetins auf der Tatsache zu beruhen, dass es direkt auf den Erreger wirkt. Selbst seine bekannte Toxizität und seine Wirkung auf das Herz haben seiner Verwendung als Heilmittel keinen Abbruch getan.

Es war daher ein verlockendes Ziel, die Gruppe der Ipecac-Alkaloide und konstitutionell ähnlicher Verbindungen totalsynthetisch zu erschliessen.

<sup>1)</sup> 3. Mitteilung dieser Reihe siehe Helv. 41, 1793 (1958).

Die Hauptalkaloide aus *Radix Ipecacuanhae*, Emetin (I), Cephaelin (II), Psycho-  
tritin (III), O-Methylpsychotrin (IV) und Emetamin (V) können konstitutionell vom  
nämlichen Grundkörper, dem 3-Äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-  
benzo[a]chinolizin (VI) abgeleitet werden. In den erwähnten Naturstoffen ist VI  
jeweils über eine Methylenbrücke mit einem substituierten Isochinolinrest verbunden.  
Die Mannigfaltigkeit dieser Alkaloidgruppe beruht darauf, dass der Isochinolyl-  
methyl-Rest in 2-Stellung einerseits auch teilweise hydriert, andererseits anstelle der 6'-  
Methoxygruppe eine phenolische Hydroxygruppe vorhanden sein kann<sup>2)</sup>.



Wie BATTERSBY & GARRATT kürzlich gezeigt haben<sup>3)</sup>, besitzt Emetin die in  
Formel I wiedergegebene absolute Konfiguration<sup>4)</sup>. Daraus, dass III mit IV<sup>5)</sup>, IV  
mit I<sup>6)</sup>, I mit V<sup>7)</sup> und II mit I<sup>8)</sup> verknüpft werden konnten, folgt *eo ipso*, dass die  
erwähnten Naturstoffe in ihrer Stereochemie übereinstimmen.

Ein zweckmässiges Ausgangsmaterial zum Aufbau dieser relativ kompliziert ge-  
bauten Naturstoffe stellt das tricyclische Äthylketon VII dar, dessen ergiebige Dar-  
stellung in der 1. Mitteilung<sup>9)</sup> beschrieben wurde. VII enthält nicht nur drei der be-  
nötigten Substituenten an richtiger Stelle, sondern auch das am Kohlenstoffatom 11b

<sup>2)</sup> Vgl. die zusammenfassende Darstellung über Ipecacuanha-Alkaloide von M. M. JANOT in  
R. H. F. MANSKE & H. L. HOLMES, *The Alkaloids*, Vol. III, S. 363–394, Academic Press Inc.,  
New York 1953, sowie die kürzlich erschienene schöne Übersicht von R. P. EVSTIGNEVA & N. A.  
PREOBRAZHENSKY, *Tetrahedron* **4**, 223–240 (1958).

<sup>3)</sup> A. R. BATTERSBY & S. GARRATT, *Proceedings chem. Soc.* **1959**, 86. Vgl. auch E. E. VAN  
TAMELEN & J. B. HESTER jr., *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 507 (1959).

<sup>4)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Wir haben diese Konfiguration in der vorliegenden  
Arbeit übernommen.

<sup>5)</sup> F. L. PYMAN, *J. chem. Soc.* **111**, 433 (1917); W. H. BRINDLEY & F. L. PYMAN, *ibid.* **131**,  
1073 (1927), sowie A. R. BATTERSBY & J. C. TURNER, *Chemistry & Ind.* **1958**, 1324.

<sup>6)</sup> F. L. PYMAN, *J. chem. Soc.* **111**, 438 (1917); P. KARRER, C. H. EUGSTER & O. RÜTTNER,  
*Helv.* **31**, 1223 (1948), sowie A. R. BATTERSBY & J. C. TURNER<sup>5)</sup>.

<sup>7)</sup> A. AHL & T. REICHSTEIN, *Helv.* **27**, 366 (1944).

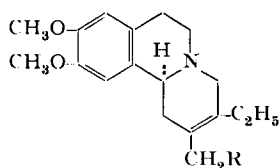
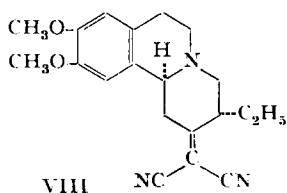
<sup>8)</sup> F. H. CARR & F. L. PYMAN, *J. chem. Soc.* **105**, 1619 (1914), sowie A. R. BATTERSBY &  
J. C. TURNER<sup>5)</sup>.

<sup>9)</sup> A. BROSSI *et al.*, *Helv.* **41**, 119 (1958).

befindliche Wasserstoffatom hat, wie wir heute wissen<sup>10)</sup>, dieselbe Konfiguration wie im Emetin. Zudem besitzt VII in 2-Stellung eine Carbonyl-Gruppe, die den Anbau des Bicyclus erlaubt.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Totalsynthese neuer hochwirksamer Amoebicide, die sich vom Emetin prinzipiell nur dadurch unterscheiden, dass sie racemisch sind und im Ringe C zusätzlich eine Doppelbindung enthalten. Die leichte Zugänglichkeit der zu VII homologen Ketone, mit anderen Alkylresten in 3-Stellung, und das gute Gelingen des Seitenkettenaufbaus bewogen uns zudem, weitere Vertreter herzustellen und so gewisse Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung in dieser Reihe klarzulegen.

Wie BATTERSBY *et al.*, im Zusammenhang mit der Totalsynthese von *d,l*-Rubremetin, gezeigt haben<sup>13)</sup>, kann VII mit Verbindungen, die eine reaktionsfähige Methylengruppe enthalten, kondensiert werden. So gelingt die Addition von Malodinitril an VII leicht und quantitativ, wobei das gelbe Addukt VIII erhalten wird. VIII scheint vorerst für den Aufbau der benötigten Seitenkette wenig geeignet, da die Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung nicht bewerkstelligt werden kann, ohne dass eine der beiden Cyan-Gruppen in Mitleidenschaft gezogen wird. Dennoch stellt VIII eine wertvolle Zwischenstufe dar, da seine saure Hydrolyse direkt und in respektabler Ausbeute eine kristalline Essigsäure liefert. Diese eignet sich für die weitere Synthese, da ihr, wie wir später zeigen werden, die Konstitution IX zukommt.



Die Säure IX wird nach der Hydrolyse von VIII mit 20-proz. Salzsäure in Form ihres kristallinen Hydrochlorids isoliert, das jedoch mit Ammoniumchlorid verunreinigt ist. Die freie Säure IX kann aus diesem Salzgemisch aber leicht isoliert werden. Die Veresterung von IX mit Methanol in Gegenwart von Chlorwasserstoff ergibt das kristalline Hydrochlorid des Methylesters X. Die Reduktion von IX mit Lithiumaluminiumhydrid in Dioxan führt zum kristallinen Carbinol XI vom Smp. 134-135°. Die Behandlung des Hydrochlorids von IX mit Thionylchlorid und die Umsetzung des gebildeten Säurechlorid-hydrochlorids in Chloroform mit Ammoniak ergibt das kristalline Säureamid XII vom Smp. 190°.

Auf Grund des UV.-Absorptionsspektrums von IX und des IR.-Absorptionsspektrums von XI und der Tatsache, dass bei der Behandlung von IX mit Wasserstoff in Eisessig über ADAMS-Katalysator keine Hydrierung eintritt, haben wir angenommen, dass die Doppelbindung eine bistertiäre Lage einnimmt. In Übereinstimmung

<sup>10)</sup> Wir hatten anfänglich für Emetin eine andere Konfiguration in Betracht gezogen: Chemistry & Ind. 1958, 491. Diese Annahme ist aber unrichtig<sup>11)</sup>. Vgl. auch die 5. Mitteilung dieser Reihe<sup>12)</sup>.

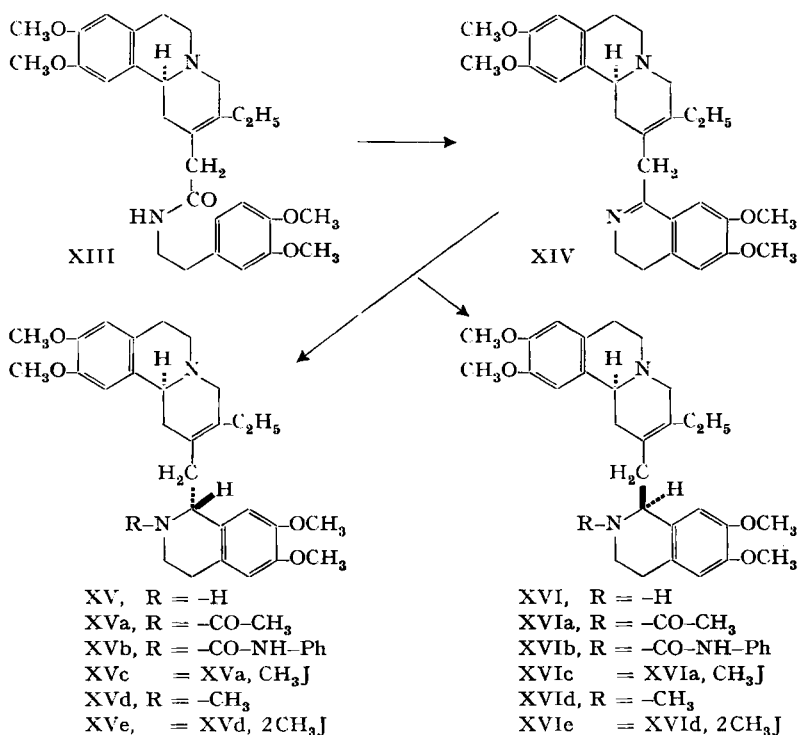
<sup>11)</sup> A. R. BATTERSBY, Chemistry & Ind. 1958, 1324; E. F. VAN TAMELEN & J. B. HESTER jr.<sup>3)</sup>.

<sup>12)</sup> 5. Mitteilung: wird in Helv. 42 (1959) erscheinen.

<sup>13)</sup> A. R. BATTERSBY, H. T. OPENSHAW & H. C. S. WOOD, J. chem. Soc. 1953, 2463.

mit unserer Annahme gelingt die Hydrierung bei Anwendung von Druck und erhöhter Temperatur<sup>14)</sup>.

Es schien nun naheliegend, zunächst für den weiteren Aufbau direkt IX zu verwenden und so Verbindungen zu synthetisieren, die sich von den natürlichen Alkaloiden dadurch unterscheiden, dass sie im Ring C zusätzlich eine bistertiäre Doppelbindung enthalten<sup>15)</sup>. In der Endstufe durften hierbei höchstens zwei racemische Isomere erwartet werden, da durch die Doppelbindung zwei der bei den natürlichen Alkaloiden vorhandenen 4 Asymmetriezentren ausgeschaltet sind. Für den Aufbau der Seitenkette konnten wir prinzipiell bekannte Verfahren verwenden<sup>16)</sup>. Wie zu erwarten war, lieferte die Umsetzung von IX mit den verschiedenen substituierten Aminen – durch Kochen in einem inerten Lösungsmittel unter azeotroper Entfernung des gebildeten Wassers oder über einen aktivierten Ester – die gewünschten Amide in trefflicher Ausbeute. Aus IX und Homoveratrylamin wurde so das wichtige Homoveratrylamid XIII vom Smp. 151–152° erhalten (IR.-Absorptionsspektrum siehe Fig.).

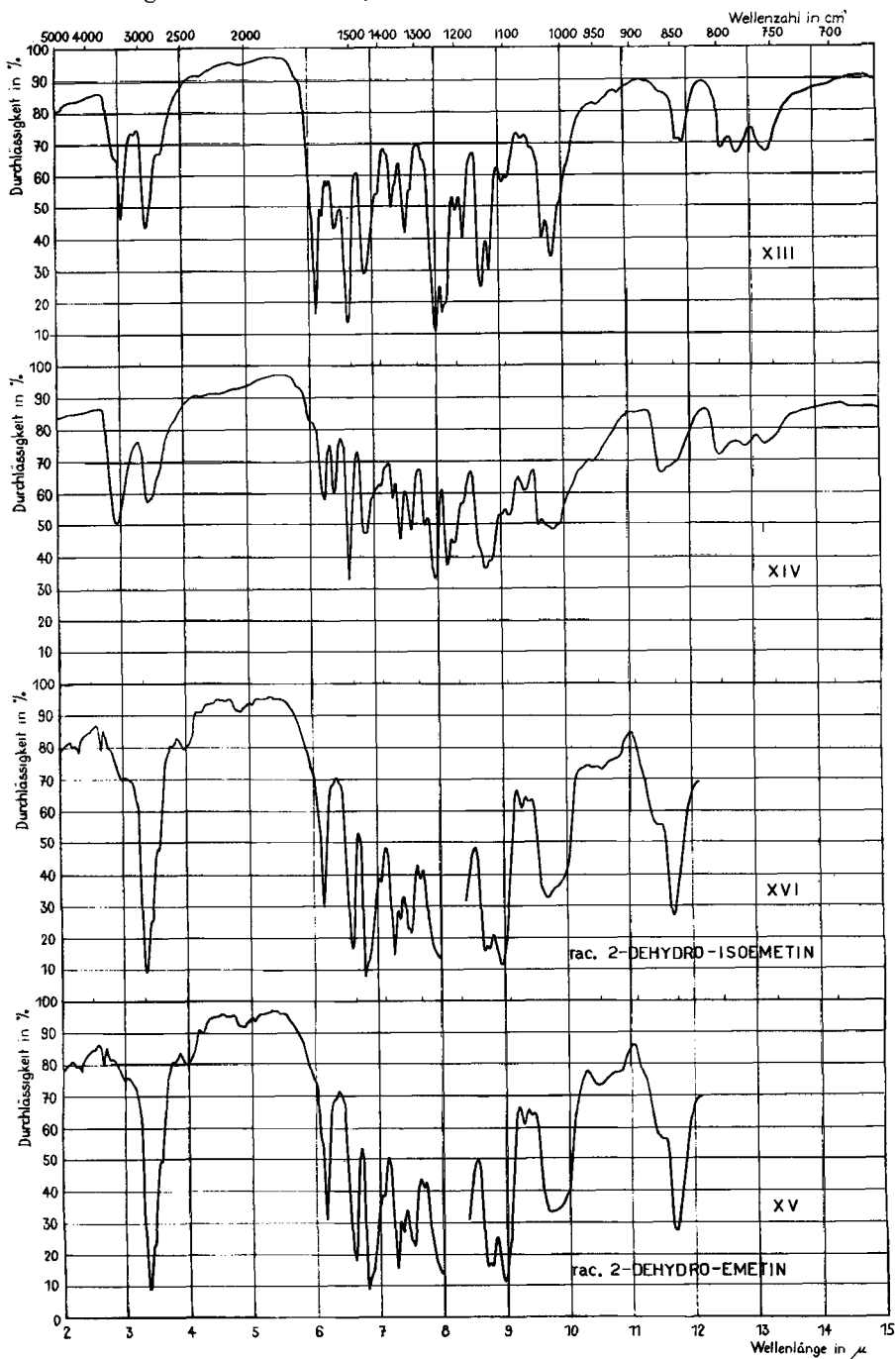


<sup>14)</sup> Über die Druckhydrierung des Homoveratrylamids von IX und die Überführung des Hydrierungsproduktes in (-)- und (+)-Emetin vgl. <sup>12)</sup>.

<sup>15)</sup> Für die Nomenklatur der Syntheseprodukte haben wir die Namen der natürlichen Alkaloide verwendet und diese mit der Vorsilbe rac. 2-Dehydro- versehen.

<sup>16)</sup> Z. B. M. PAILER & G. BEIER, *Mh. Chem.* **88**, 830 (1957); S. SUGASAWA *et al.*, *J. pharmac. Soc. Japan* **69**, 88 (1949); A. R. BATTERSBY & J. C. TURNER<sup>5)</sup>; R. P. EVSTGNEVA & N. A. PREOBRAZHENSKY<sup>2)</sup> sowie M. BARASH & J. M. OSBOND, *J. chem. Soc.* **1959**, in press (Synthesis of an Analogue of Emetine and Two Stereoisomers of Bisnoremetine).

Die nachfolgende Cyclisierung von XIII mit Phosphoroxychlorid nach BISCHLER-NAPIERALSKI ergab das rac. 2-Dehydro-O-methyl-psychotrin (XIV) in Form seines



kristallwasserhaltigen Dihydrochlorids. Auch die freie Base konnte in kristalliner Form erhalten werden. Das UV.-Absorptionsspektrum von XIV ist identisch mit demjenigen des Naturproduktes O-Methylpsychotrin (IV)<sup>17)</sup>. Daraus folgt, dass für XIV nur die vorgeschlagene Formulierung in Betracht kommt und nicht diejenige eines tautomeren Dien-Amins mit exocyclischer Doppelbindung. In Übereinstimmung damit weist das IR.-Absorptionsspektrum keine NH-Schwingungsbanden auf (siehe Fig.).

Bei der Hydrierung der C=N-Doppelbindung von XIV sind zwei Stereoisomere zu erwarten, die dem Emetin bzw. dem Isoemetin (am C-1' isomer zu I) entsprechen. In der Tat wurden unter den verschiedenartigsten Hydrierungsbedingungen – mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther, mit Natriumborhydrid in Methanol, durch katalytische Reduktion in saurer, neutraler und alkalischer Lösung – Gemische der beiden zu erwartenden Isomeren erhalten<sup>18)</sup>. Ihre Trennung bereitete z. T. Schwierigkeiten. Hier erwies sich die papierchromatographische Analyse als äusserst wertvoll, da mit ihrer Hilfe die Hydrierungsgemische analysiert und die sterische Reinheit der isolierten Produkte leicht beurteilt werden konnten.

Da nur das Isomere XV, nicht aber XVI, bei den pharmakologischen und chemotherapeutischen Prüfungen die gleichen Wirkungsqualitäten aufweist, wie sie das natürliche Alkaloid Emetin (I) besitzt, schien es naheliegend, XV als rac. 2-Dehydroemetin und XVI als rac. 2-Dehydro-isoemetin zu bezeichnen. Diese Differenzierung hat sich, wie später gezeigt wird<sup>12)</sup>, als richtig erwiesen.

Die UV.-Spektren von XV und XVI und ihre voneinander wenig verschiedenen IR.-Absorptionsspektren (siehe Fig.) stehen in Einklang mit der angenommenen Konstitution. Das gleiche gilt für die chemischen Reaktionen, die wir mit XV und XVI ausgeführt haben.

Aus beiden Basen entstehen bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin die kristallinen, hochschmelzenden N-Acetyl-Basen XVa bzw. XVIa. Mit Phenylisocyanat werden die kristallinen Phenylharnstoffe XVb bzw. XVIb erhalten, die sich zur Identifizierung vorzüglich eignen. Die Anwesenheit einer tertiären Aminfunktion in XVa bzw. XVIa wird durch die Bildung der Monomethojodide XVc bzw. XVIc bewiesen. Die hydrierende N-Methylierung von XV und XVI<sup>19)</sup> führt zum rac. 2-Dehydro-N-methyl-emetin (XVd) bzw. rac. 2-Dehydro-N-methyl-isoemetin (XVId). Bei der Behandlung letzterer mit Methyljodid in Aceton wurden die Bismethojodide XVe bzw. XVIe erhalten.

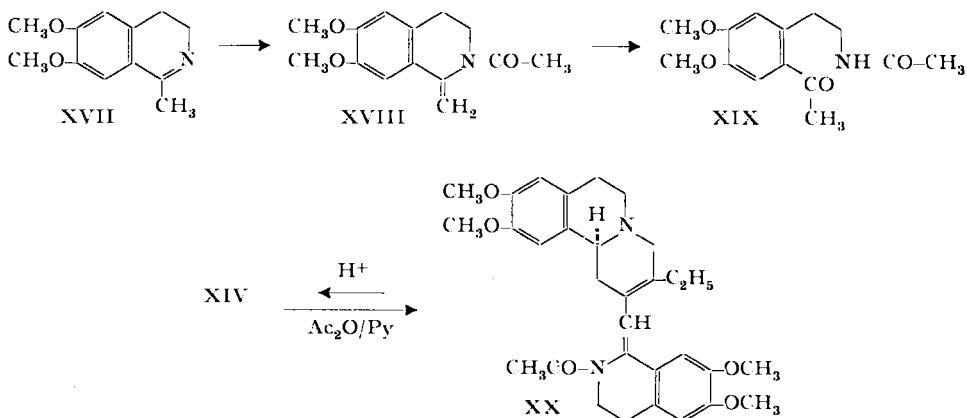
Aus den anderen dargestellten Amidien von IX und Homologen mit anderen Substituenten in 3-Stellung (Tab. 3) wurden durch Cyclisierung, nachfolgende katalytische Hydrierung und fraktionierte Kristallisation der Salze die entsprechenden 2-Dehydro-

<sup>17)</sup> H. T. OPENSHAW & H. C. S. WOOD, J. chem. Soc. 1952, 391. Ferner: A. BROSSI, J. WÜRSCH & O. SCHNIDER, *Chimia* 12, 114 (1958); H. AUTERHOFF & K. MERZ, *Arch. Pharmazie* 291, 326 (1958), sowie R. P. EVSTIGNEVA & N. A. PREOBRAZHENSKY<sup>2)</sup>.

<sup>18)</sup> Unsere Erfahrungen haben gezeigt, dass es in der Reihe der synthetischen rac. 2-Dehydroemetin-Verbindungen und auch in der Reihe des Naturproduktes sehr schwierig ist, die verschiedenen Isomeren mit Hilfe von Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektren zu charakterisieren und zu unterscheiden. Basen und Salze kristallisieren oft mit wechselnden Mengen Lösungsmittel oder Wasser und schmelzen daher unscharf. Oft tritt auch Mischkristallbildung ein.

<sup>19)</sup> H. AUTERHOFF & F. MOLL, *Arch. Pharmazie* 291, 555 (1958), beschreiben die Umsetzung von (-)-Emetin mit Formaldehyd zum N-Hydroxymethyl-emetin. Auch im vorliegenden Fall wird die N-Hydroxymethyl-Base das Primärprodukt darstellen.

emetin- bzw. -isoemetin-Derivate gewonnen (Tab. 4 und 5). Ihre Zuordnung war auf Grund der papierchromatographischen Analyse möglich, da gefunden wurde, dass in der 2-Dehydro-Reihe die Isoverbindungen durchweg die grösseren Wanderungsgeschwindigkeiten aufweisen.



Über die N-Acetylierung substituierter 1-Methyl-3,4-dihydro-isochinoline, die im Falle von XVII zum 1-Methylen-2-acetyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XVIII) führt, haben wir kürzlich berichtet<sup>20)</sup>. Es schien nun naheliegend, das rac. 2-Dehydro-O-methyl-psychotrin (XIV) der nämlichen Reaktion zu unterwerfen, um dadurch einen weiteren, zusätzlichen Beweis für das Vorliegen einer Doppelbindung im Ring C von XIV zu erhalten. Aus XIV entsteht dabei die kristalline Base XX vom Smp. 161°, die als Monohydrochlorid vom Smp. 230° gefasst werden konnte. Das UV.-Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 226, 287 und 317 m $\mu$ . Der eine der beiden Benzolringe und die zwei Doppelbindungen bilden daher ein konjugiertes System. Bei der Behandlung der N-Acetyl-methylen-Verbindung XVIII mit Mineralsäure wurde das substituierte Acetophenon XIX erhalten<sup>20)</sup>. Das N-Acetyl-Derivat XX zeigt dieses Verhalten nicht, wahrscheinlich infolge Stabilisierung durch die zusätzliche Doppelbindung. Die energische Behandlung von XX mit Salzsäure führte aber, wie in der Reihe der substituierten 1-Methylen-2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline, wieder zum 3,4-Dihydro-isochinolin, also XIV, zurück, allerdings in schlechter Ausbeute.

Die energische Oxydation von Emetin (I) oder Isoemetin mit Quecksilber(II)-acetat in essigsaurer Lösung führt zum tief orangeroten Rubremetin<sup>21)</sup>. Die beiden rac. 2-Dehydro-emetin-Verbindungen XV und XVI zeigen ein ähnliches Verhalten. Bei der milden Oxydation mit 4 Mol. Quecksilberacetat in essigsaurer Lösung entsteht aus beiden Basen das gleiche Oxydationsprodukt. Die UV.- und IR.-Absorptionsspektren lassen darauf schliessen, dass in dieser Verbindung ein konstitutionell dem Rubremetin ähnlicher Körper vorliegt.

<sup>20)</sup> A. BROSSI *et al.*, *Chimia* **12**, 114 (1958).

<sup>21)</sup> R. F. TIETZ & W. E. Mc EWEN, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4945 (1953); Y. BAN, *Pharmac. Bull. Japan* **3**, 53 (1955).

*Resultate der tierexperimentellen und klinischen Prüfung*<sup>22)</sup>

Das rac. 2-Dehydro-emetin (XV) ist bei der Infektion der Ratte mit *Entamoeba histolytica*, bei ähnlicher akuter Toxizität, wirksamer als das natürliche Alkaloid Emetin (I). Zudem besitzt XV eine ähnliche expectorationsfördernde Wirkung wie Emetin. Analoge, aber schwächere Qualitäten zeigen das rac. 2-Dehydro-O-methylpsychotrin (XIV) und Homologe von XV mit anderen Substituenten im aromatischen Ring des Isochinolinrestes<sup>23)</sup>. Verbindungen, die in 3-Stellung einen anderen als den Äthylrest besitzen, sind wenig wirksam. Die Vertreter der rac. 2-Dehydro-isoemetin-Reihe (XVI und Homologe) sind unwirksam.

Rac. 2-Dehydro-emetin erweist sich an der Klinik, subcutan verabreicht, bei akuter intestinaler *Amoebiasis*, bei amoebiasischem Leberabszess sowie bei *Schistosomiasis mansoni* als wirksam<sup>24)</sup>.

**Experimenteller Teil**<sup>25)</sup>

*Malodinitriladdukt VIII*: 289 g Äthylketon VII, 80 g Malodinitril und 15 g Ammoniumacetat werden in 1500 ml Benzol suspendiert, 17 ml Eisessig zugegeben und  $\frac{3}{2}$  Std. unter Rückfluss gekocht, wobei das gebildete Wasser kontinuierlich entfernt wird. Nach dem Einengen im Wasserstrahlvakuum wird mit 300 ml Essigester aufgeköcht. Man erhält 315 g 2-Dicyanomethylen-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (VIII), das in dieser Form direkt weiterverwendet werden kann. Eine aus Essigester ungelöste Probe schmilzt bei 159–160°<sup>13)</sup>. UV.-Maxima bei 234 m $\mu$ , 286 m $\mu$ , 438 m $\mu$  und 460 m $\mu$  ( $\epsilon = 22\,400, 4670, 102$  und 105). C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (337,41) Ber. C 71,19 H 6,87 N 12,45% Gef. C 70,86 H 6,72 N 12,46%

*Hydrobromid von VIII*: Smp. 190°. In Alkohol mit wässriger Bromwasserstoffsäure bereitet und aus Eisessig-Äther umgelöst.

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>·HBr (418,32) Ber. Br 19,10 N 10,04% Gef. Br 18,99 N 10,00%

*Essigsäure IX*: Die Aufschlammung von 270 g Malodinitriladdukt VIII in 4800 ml 20-proz. Salzsäure wird unter starkem Rühren  $4\frac{1}{2}$  Std. zum Kochen erhitzt. Anschliessend wird im Wasserstrahlvakuum eingeeengt und der Rückstand in 1000 ml Wasser gelöst. Man stellt durch Zugabe von Natriumcarbonat auf ein pH von 8–9, entfernt die ungelösten Anteile durch Schütteln mit Benzol, sättigt die wässrige Lösung mit Kochsalz, stellt mit Essigsäure auf ein pH von 5,5–6,0 und extrahiert portionenweise mit insgesamt 1000 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroformextrakte werden eingeeengt. Der Rückstand wird zur Entfernung der letzten Chloroformanteile wiederholt in Aceton aufgenommen und eingeeengt. Anschliessend wird in 500 ml Aceton heiss gelöst und stehengelassen. Es kristallisieren 195 g 3-Äthyl-9,10-dimethoxy-1,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-essigsäure (IX) vom Smp. 198–200°<sup>26)</sup>. UV.-Maxima bei 232 m $\mu$  und 284 m $\mu$  ( $\epsilon = 7620$  und 3770).

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N (331,40) Ber. C 68,86 H 7,60% Gef. C 68,48 H 7,48%

<sup>22)</sup> Die chemotherapeutische Aktivität der in dieser Mitteilung beschriebenen Verbindungen wurde von den Herren Dr. R. J. SCHNITZER und R. RUSSOMANNO (HOFFMANN-LA ROCHE INC., Nutley, USA) gemessen. Die Resultate der pharmakologischen Prüfung verdanken wir den Herren Dr. H. P. BÄCHTOLD, Dr. A. STUDER und Dr. G. ZBINDEN und diejenigen der klinischen Prüfung den Herren Dr. R. J. FREY und Dr. J. HERRERO von unserer medizinischen Forschungsabteilung (Leitung Dr. A. PLETSCHER).

<sup>23)</sup> Über die Resultate der chemotherapeutischen Prüfung wird Dr. R. J. SCHNITZER an anderer Stelle eingehend berichten.

<sup>24)</sup> Über die Befunde der klinischen Prüfung wird an anderer Stelle berichtet werden.

<sup>25)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden, soweit nicht anders vermerkt, in alkoholischer Lösung mit einem BECKMAN-Spektrophotometer Modell DK 1, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer Modell 21 mit NaCl-Optik (in KBr) aufgenommen.

<sup>26)</sup> Der Kristallwassergehalt ist abhängig vom Trocknungsgrad.



Hydrochlorid von IX: Smp. 216–218°. In 80-proz. Alkohol mit alkoholischer Salzsäure bereitet und aus 80-proz. Alkohol-Äther umgelöst.

$C_{19}H_{25}O_4N \cdot HCl$  (367,87) Ber. Cl 9,64% Gef. Cl 9,54%

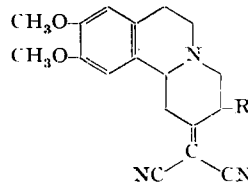
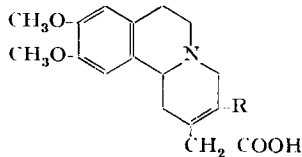


Tabelle 1. Weitere Malodinitriladdukte\*)

R	Smp.	Bruttoformel	Analyse
-CH <sub>3</sub>	137°	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> (323,4)	Ber. N 13,00% Gef. „ 13,19%
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	169°	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> (365,46)	Ber. C 72,30 H 7,45% Gef. „ 72,11 „ 7,71%
-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	175°	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> (365,46)	Ber. C 72,30 H 7,45 N 11,50% Gef. „ 72,37 „ 7,42 „ 11,26%
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	125°	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> (393,51)	Ber. C 73,25 H 7,94 N 10,68% Gef. „ 73,38 „ 7,93 „ 10,43%

\*) Aus den entsprechenden Ketonen<sup>9)</sup> nach der zur Herstellung von VIII angegebenen Vorschrift bereitet.

Tabelle 2. Weitere in 3-Stellung substituierte Tetrahydro-benzo[aj]chinoxalin-2-essigsäuren\*)



R	Smp.	Bruttoformel	Analyse
-CH <sub>3</sub>	201°	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> N (317,37)	Ber. C 68,12 H 7,31% Gef. „ 68,09 „ 7,40%
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	155°	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N (359,45)	Ber. C 70,17 H 8,13% Gef. „ 69,85 „ 8,11%
-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	155°	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N (359,45)	Ber. C 70,17 H 8,13 N 3,90% Gef. „ 70,12 „ 7,96 „ 4,11%
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	153°	C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> O <sub>4</sub> N (387,50)	Ber. C 71,29 H 8,58% Gef. „ 71,36 „ 8,61%

\*) Nach der zur Herstellung von IX angegebenen Vorschrift aus den entsprechenden Malodinitriladdukten (Tab. 1) bereitet.

Methylester X: Die Essigsäure IX wird in der zehnfachen Menge Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt. Anschliessend wird 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die nach üblichem Aufarbeiten erhaltenen basischen Anteile wurden in Aceton mit alkoholischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt, das nach der Zugabe von Äther kristallisierte. Das

Hydrochlorid des 2-Carbomethoxymethyl-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[a]chinolizins (X, HCl) schmilzt nach dem Umlösen aus Aceton-Äther bei 139–140°.

$C_{20}H_{27}O_4N \cdot HCl$  (381,89) Ber. Cl 9,28% Gef. Cl 9,14%

*Carbinol XI*: Die Lösung von 1,2 g der Essigsäure IX in 50 ml trockenem Dioxan wird nach Zugabe von 600 mg Lithiumaluminiumhydrid 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach üblichem Aufarbeiten erhält man 680 mg 2-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (XI), das nach dem Umlösen aus Essigester bei 134–135° schmilzt. Das in Acetonlösung mit alkoholischer Salzsäure bereitete Hydrochlorid von XI kristallisiert nach der Zugabe von Äther und schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 200–201°.

$C_{19}H_{27}O_3N$  (317,41) Ber. C 71,89 H 8,57% Gef. C 72,05 H 8,58%

$C_{19}H_{27}O_3N \cdot HCl$  (353,88) Ber. Cl 10,02% Gef. Cl 9,92%

*Amid XII*: Das Hydrochlorid der Säure IX wird in Chloroformlösung mit überschüssigem Thionylchlorid versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird eingeeengt, in Chloroform gelöst und Ammoniakgas eingeleitet. Der nach üblichem Aufarbeiten erhaltene Rückstand kristallisiert aus Di-n-butyläther. Das 3-Äthyl-9,10-dimethoxy-1,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-essigsäureamid (XII) schmilzt nach dem Umlösen aus Butylacetat bei 190–191°.

$C_{19}H_{26}O_3N_2$  (330,41) Ber. N 8,48% Gef. N 8,42%

*Homoveratrylamid XIII*: a) Durch azeotrope Destillation: 66 g der Essigsäure IX und 40 g Homoveratrylamin werden in 400 ml Xylol suspendiert und 24 Std. im Ölbad (185° Badtemperatur) erhitzt, wobei das gebildete Wasser azeotrop entfernt wird. Nach dem Einengen der Xylollösung im Wasserstrahlvakuum wird mit 500 ml Wasser versetzt und heftig geschüttelt. Nach dem Filtrieren, Waschen mit Äther und Trocknen erhält man 75 g des 3-Äthyl-9,10-dimethoxy-1,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-essigsäure-homoveratrylamids (XIII), das direkt für die nächste Stufe eingesetzt werden kann. Eine aus Essigester umgelöste Probe schmilzt bei 151–152°. UV.-Maximum bei 282 m $\mu$  ( $\epsilon = 6900$ ). Das IR.-Spektrum (siehe Fig.) zeigt Banden bei 3,06  $\mu$  (NH), 6,12  $\mu$  (C=O) und 6,43  $\mu$  (Amid II).

$C_{29}H_{38}O_5N_2$  (494,63) Ber. C 70,42 H 7,74 N 5,66% Gef. C 70,40 H 7,69 N 5,88%

b) Über den p-Nitrophenylester: 6,6 g der Essigsäure IX und 2,8 g p-Nitrophenol werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung von 4,6 g Dicyclohexylcarbodiimid in 50 ml Methylenchlorid versetzt. Es wird 3 Std. bei Raumtemperatur verrührt, dann vom ausgeschiedenen Dicyclohexylharnstoff filtriert, im Wasserstrahlvakuum eingeeengt, in Äther aufgenommen, vom Ungelösten filtriert und mit einer ätherischen Lösung von 3,6 g Homoveratrylamin versetzt. Das rohe Amid XIII fällt sofort aus. Nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther erhält man 6,2 g vom Smp. 151–152°. Misch-Smp. mit der nach a) hergestellten Probe ohne Depression.

*Hydrojodid von XIII*: Smp. 176–177°. In Acetonlösung mit wässriger essigsaurer Kaliumjodidlösung bereit und aus Alkohol-Äther umgelöst. UV.-Maxima bei 226 m $\mu$  und 280 m $\mu$  ( $\epsilon = 27\,300$  und 5840).

$C_{29}H_{38}O_5N_2 \cdot HJ$  (622,56) Ber. J 20,39% Gef. J 20,45%

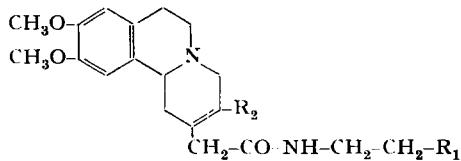
*Rac. 2-Dehydro-O-methyl-psychoctrin (XIV)*: 260 g Homoveratrylamid XIII werden in 4000 ml Benzol gelöst, mit 115 ml Phosphoroxychlorid versetzt und auf dem Wasserbad 1 Std. auf 80° erwärmt. Nach dem Erkalten wird dekantiert, in warmem Methanol gelöst und mit Äther bis zur Trübung versetzt. Man erhält so 260 g kristallwasserhaltiges<sup>28)</sup> Dihydrochlorid von XIV vom Smp. 185–188° (unter Rotfärbung). UV.-Maxima bei 236 m $\mu$ , 292 m $\mu$ , 306 m $\mu$  und 358 m $\mu$  ( $\epsilon = 18\,600$ , 9110, 9340 und 8220).

$C_{29}H_{36}O_4N_2 \cdot 2HCl \cdot 4\frac{1}{2}H_2O$  Ber. C 55,23 H 7,51 N 4,44 Cl 11,24%  
(630,59) Gef. „ 55,08 „ 7,74 „ 4,84 „ 10,91%

Die aus der wässrigen Lösung des Dihydrochlorids mit Ammoniaklösung abgeschiedene freie Base kristallisiert aus Äther mit 1 Mol. Kristallwasser. Sie schmilzt nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 106–108°. Das IR.-Spektrum (siehe Fig.) zeigt die C=N-Doppelbindungsbande bei 6,37  $\mu$ .

$C_{29}H_{36}O_4N_2 \cdot H_2O$  (494,6) Ber. C 70,42 H 7,74 N 5,66% Gef. C 70,39 H 7,73 N 5,97%

Tabelle 3. Weitere mit XIII verwandte Amide\*)



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base oder Salz	Smp.	Bruttoformel	Analyse
	-CH <sub>3</sub>	B	130°	C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> (480,58)	Ber. C 69,97 H 7,55% Gef. „ 69,72 „ 7,31%
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	150°	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> (478,57)	Ber. C 70,27 H 7,17% Gef. „ 70,18 „ 7,36%
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	155°	C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (438,60)	Ber. C 73,94 H 8,73% Gef. „ 73,93 „ 8,71%
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	127°	C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> (522,66)	Ber. C 71,23 H 8,10% Gef. „ 71,06 „ 7,98%
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HBr	180°	C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , HBr (545,32)	Ber. Br 14,65% Gef. „ 14,67%
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	126°	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> (524,64)	Ber. C 68,68 H 7,69% Gef. „ 68,40 „ 7,66%
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	B	133°	C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> (522,66)	Ber. C 71,23 H 8,10% Gef. „ 71,22 „ 7,96%
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	B	100°	C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> (550,71)	Ber. C 71,97 H 8,42% Gef. „ 71,70 „ 8,52%

\*) Nach den zur Herstellung von XIII angegebenen Vorschriften aus den entsprechenden Säuren (Tab. 2) bereitet.

*Rac. N-Acetyl-2-dehydro-O-methyl-psychoctrin (XX)*: 5 g 2-Dehydro-O-methyl-psychoctrin-monohydrat werden in 30 ml Pyridin gelöst und mit 15 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Man erwärmt 15 Min. auf dem Wasserbad, lässt über Nacht stehen und engt ein. Das in 80-proz. Methanol mit alkoholischer Salzsäure bereitete Hydrochlorid kristallisiert nach der Zugabe von Äther. Nach dem Umlösen aus Wasser Smp. 228–230°. UV.-Maxima bei 226 m $\mu$ , 287 m $\mu$  und 317 m $\mu$  ( $\epsilon = 27\,200$ , 21 100 und 17 200). Die aus dem Hydrochlorid auf übliche Weise gewonnene freie Base kristallisiert aus Alkohol-Wasser und schmilzt nach dem Trocknen und Umlösen aus Essigester-Petroläther bei 160–161°. Das IR.-Spektrum zeigt die C=O-Bande bei 6,08  $\mu$ ; erwartungsgemäss fehlen die NH-Bande und die Amid-II-Bande.

$C_{31}H_{38}O_5N_2$  (518,63) Ber. C 71,79 H 7,39 N 5,40% Gef. C 71,53 H 7,47 N 5,12%

*Rac. 2-Dehydro-isoemetin (XVI)*: 287 g des Dihydrochlorides von XIV werden in 1500 ml Methanol gelöst, mit 1500 ml 1-n. Salzsäure versetzt und nach Zugabe von 4 g Platinoxid-Katalysator bei Raumtemperatur hydriert. Im Verlaufe von 15 Std. werden 13,5 l Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Filtrieren vom Katalysator wird eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und Natronlauge bis zur phenolphthaleinalkalischen Reaktion zugegeben. Die freie Base wird in Chloroform aufgenommen und die Chloroformlösung eingeeengt. Den Rückstand löst man in 1000 ml Methanol und gibt 90 g trockene Oxalsäure zu, die in 400 ml Methanol gelöst ist. Nach dem Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird filtriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 131 g eines sauren Oxalats von XVI<sup>27)</sup>, Smp. 175–178°.

$C_{29}H_{38}O_4N_2 \cdot 1\frac{1}{2} C_2H_2O_4 \cdot 3 H_2O$  Ber. C 57,56 H 7,10 H<sub>2</sub>O 8,09%  
(667,72) Gef. „ 57,66 „ 6,92 „ 7,52%

Das aus diesem Oxalat auf übliche Weise erhaltene *rac. 2-Dehydro-isoemetin (XVI)* kristallisiert aus Aceton-Wasser, Smp. 95°. XVI gibt mit XV eine deutliche Depression im Misch-Smp. Das IR.-Spektrum (siehe Fig.) zeigt bei 2,68 und 3,00  $\mu$  zwei NH-Banden<sup>30)</sup>.

$C_{29}H_{38}O_4N_2$  (478,61) Ber. C 72,77 H 8,00% Gef. C 72,78 H 7,91%

Das aus der freien Base in Alkohol mit alkoholischer Salzsäure bereitete Dihydrochlorid von XVI kristallisiert nach der Zugabe von Äther. Smp. 223–225° nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther. UV.-Maxima bei 232 m $\mu$  und 284 m $\mu$  ( $\epsilon = 15\,800$  und 7400).

$C_{29}H_{38}O_4N_2 \cdot 2 HCl \cdot 4 H_2O$  Ber. C 55,85 H 7,76 Cl 11,37%  
(623,61) Gef. „ 56,01 „ 7,85 „ 11,21%

*Rac. N-Acetyl-2-dehydro-isoemetin (XVIa)*: In Pyridinlösung mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur bereitet. Smp. 153–154° nach dem Umlösen aus Essigester.

$C_{31}H_{40}O_5N_2$  (520,65) Ber. C 71,51 H 7,74% Gef. C 71,44 H 7,87%

Das aus XVIa mit alkoholischer Salzsäure bereitete Monohydrochlorid schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 253–255°.

$C_{31}H_{40}O_5N_2 \cdot HCl$  (557,12) Ber. Cl 6,36% Gef. Cl 6,28%

*Phenylharnstoff XVIb*: Aus XVI und Phenylisocyanat in absolutem Äther bereitet und aus Essigester-Petroläther umgelöst, Smp. 172–173°.

$C_{36}H_{43}O_5N_3$  (597,73) Ber. C 72,33 H 7,25% Gef. C 72,54 H 7,12%

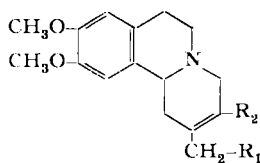
<sup>27)</sup> Zur papierchromatographischen Analyse wurde an WHATMAN-Filter-Papier Nr. 1 ein Durchlaufchromatogramm vorgenommen. Als Laufmittelsystem fand die organ. Phase einer Mischung von 300 ml Methyläthylketon und 200 ml 2-n. Salzsäure Verwendung<sup>28)</sup>. Es wurde während 15–20 Std. absteigend chromatographiert. Die Trogatmosphäre war mit Laufmittelmisch gesättigt. Zur Sichtbarmachung wurde mit Jodplatinatlösung besprüht, ein Reagens, das mit den verschiedenen Basen blaue bis violette Flecken gibt. Unter diesen Bedingungen ist eine Trennung des *rac. 2-Dehydro-emetins (XV)* und seiner Homologen vom *rac. 2-Dehydro-isoemetin* und den entsprechenden Homologen gut möglich, da die Präparate der 2-Dehydro-isoemetin-Reihe deutlich weiter wandern. Zur Unterscheidung der Isomeren XV und XVI von ihrer Vorstufe XIV kann auch die in der Morphinreihe gebräuchliche Methodik angewandt werden<sup>29)</sup>.

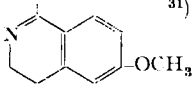
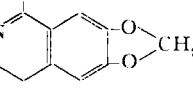
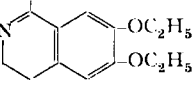
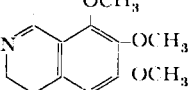
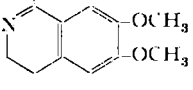
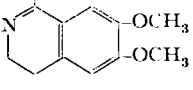
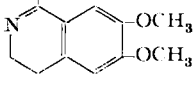
<sup>28)</sup> Wir danken Herrn Dr. J. OSBOND (ROCHE PRODUCTS LTD., Welwyn Garden City, Herts.) für die Bekanntgabe dieser Bedingungen.

<sup>29)</sup> A. BROSSI *et al.*, Arzneimittel-Forschg. 5, 62 (1955).

<sup>30)</sup> Dieses Spektrum wurde in Chloroformlösung aufgenommen.

Tabelle 4. Weitere rac. 2-Dehydro-O-methyl-psychotrin-Derivate\*)



-R <sub>1</sub>	-R <sub>2</sub>	Smp., Bruttoformel, Analyse	UV.-Spektrum	
			λ <sub>max</sub> (mμ)	ε
 <sup>31)</sup>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Smp. 195° C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, H <sub>2</sub> O (537,52) Ber. Cl 13,19 H <sub>2</sub> O 3,35% Gef. „ 13,17 „ 3,00%	236 292 324	15 600 10 700 <sup>32)</sup> 20 200
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Smp. 218–220° C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, H <sub>2</sub> O (551,50) Ber. Cl 12,87% Gef. Cl 12,73%	245 288 302 362	18 800 7 200 6 700 9 600
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Smp. 178–180° C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, 3 H <sub>2</sub> O (631,63) Ber. Cl 11,23% Gef. Cl 10,99%	245 290 308 360	17 300 8 050 <sup>32)</sup> 9 650 9 650
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Smp. 175° C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, 3 H <sub>2</sub> O (633,60) Ber. Cl 11,19 H <sub>2</sub> O 8,53% Gef. „ 11,05 „ 8,50%	290 322	8 600 14 100
	-CH <sub>3</sub>	Smp. 200–202° C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, 3 H <sub>2</sub> O (589,55) Ber. Cl 12,03 H <sub>2</sub> O 9,17% Gef. „ 12,00 „ 9,53%	235 291 306 359	18 200 8 980 9 250 8 600
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	Smp. 186–188° C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, 3 H <sub>2</sub> O (631,63) Ber. Cl 11,23 H <sub>2</sub> O 8,57% Gef. „ 11,27 „ 8,79%	235 291 306 359	17 950 8 780 9 150 8 220
	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>33)</sup>	Smp. 204–206° C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, 5 H <sub>2</sub> O (667,66) Ber. C 64,46 H 7,32 Cl 12,27% Gef. „ 64,43 „ 7,04 „ 12,22%	238 292 306 360	17 200 8 370 8 870 8 370

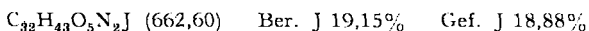
\*) Nach der für XIV angegebenen Vorschrift dargestellt und aus Methanol-Äther umgelöst.

<sup>31)</sup> Zur Überprüfung des UV.-Spektrums wurde als Modellsubstanz das 1-Methyl-6-methoxy-3,4-dihydro-isochinolin aus N-Acetyl-m-methoxy-phenäthylamin durch Cyclisierung dargestellt. Es schmilzt bei 217–218°. UV.-Maxima bei 228, 236 und 318 mμ (ε = 6500, 6800 und 13 500). C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ON, HCl (211,69) Ber. Cl 16,75 Gef. Cl 16,54%.

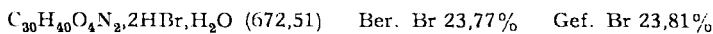
<sup>32)</sup> In 0,01-n. alkoholischer Salzsäure aufgenommen.

<sup>33)</sup> Die Vorstufe konnte nicht kristallin erhalten werden.

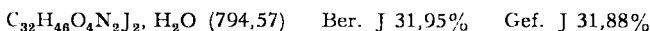
*Methojodid XVIc*: Aus XVIa und Methyljodid in Aceton bereitet. Smp. 216–218° nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther.



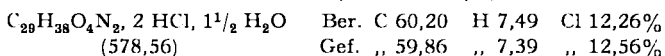
*Rac. N-Methyl-2-dehydro-isoemetin (XVI d)*: 6 g rac. 2-Dehydro-isoemetin (XVI) werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 1,3 ml einer 36-proz. wässrigen Formaldehydlösung versetzt. Nach einstündigem Stehen bei Raumtemperatur setzt man 2 g RANEY-Nickel-Katalysator zu und hydriert. Es werden 450 ml Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Filtrieren und Einengen wird in Aceton gelöst und mit wässriger Bromwasserstoffsäure bis zu kongosaurer Reaktion versetzt. Das Dihydrobromid von XVI d kristallisiert spontan. Nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther 4,2 g vom Smp. 197°.



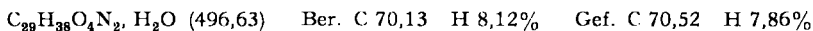
*Bismethojodid XVIe*: Aus XVI d mit Methyljodid in Aceton, Smp. 228–230° nach vorausgehendem Sintern.



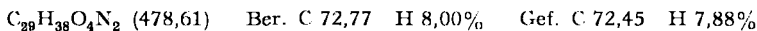
*Rac. 2-Dehydro-emetin (XV)*: Die Oxalatmutterlaugen aus der Darstellung von XVI werden eingengt und der Rückstand in Wasser gelöst. Nach dem Alkalisichstellen mit Natronlauge wird in Benzol aufgenommen. Man erhält nach dem Einengen 132 g eines Rückstandes, der in 600 ml 80-proz. Methanol gelöst und mit der berechneten Menge einer alkoholischen Salzsäure versetzt wird. Nun gibt man Äther bis zur Trübung zu. Nach Stehen über Nacht erhält man 97 g des Dihydrochlorid-hydrates von XV. Aus den Mutterlaugen können nach der beschriebenen Weise noch weitere 19 g des Dihydrochlorids von XV gewonnen werden. Nach dem Umlösen aus 80-proz. Methanol erhält man insgesamt 112 g papierchromatographisch<sup>27)</sup> reines Dihydrochlorid-hydrat von XV, Smp. 248–250°. UV.-Maxima bei 232 m $\mu$  und 284 m $\mu$  ( $\epsilon = 15\,300$  und 7300).



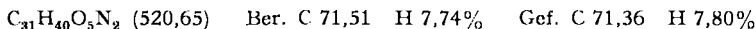
Die aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorids mit Sodalösung abgeschiedene freie Base XV kristallisiert aus Äther. Nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser wurde eine Modifikation vom Smp. 95° erhalten, die 1 Mol. Kristallwasser enthält.



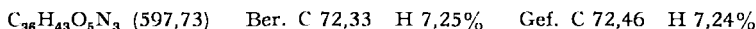
Das Hydratwasser wird beim Trocknen im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (70° Badtemperatur) abgegeben. Das wasserfreie rac. 2-Dehydro-emetin (XV) schmilzt nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther bei 124–125°. Das IR.-Spektrum (siehe Fig.) entspricht praktisch dem der Isoverbindung XVI<sup>30)</sup>.



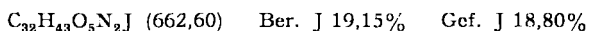
*Rac. N-Acetyl-2-dehydro-emetin (XV a)*: Aus XV in Pyridinlösung mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur bereitet. Nach dem Umlösen aus n-Butanol Smp. 192°. Löslich in verdünnter Mineralsäure.



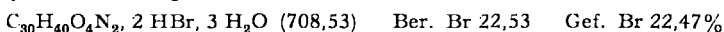
*Phenylharnstoff XV b*: Aus XV in absolutem Äther mit Phenylisocyanat bereitet. Nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther Smp. 183–185°.



*Methojodid XV c*: Aus der N-Acetyl-Base XV a in Acetonlösung mit Methyljodid bereitet. Smp. 239–240° nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther.



*Rac. N-Methyl-2-dehydro-emetin (XV d)*: Aus XV nach der für XVI d angegebenen Methode bereitet. Dihydrobromid, Smp. 220–222° nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther.



*Bismethojodid XV e*: Aus XV d mit Methyljodid in Aceton, Smp. 228–230° nach vorausgehendem Sintern.

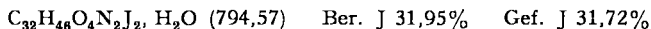
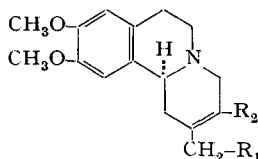


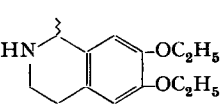
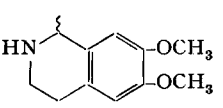
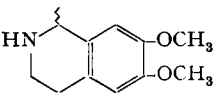
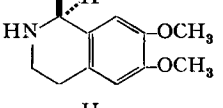
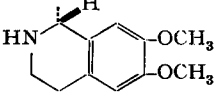
Tabelle 5. Weitere homologe rac. 2-Dehydro-emetin- und -isoemetin-Verbindungen\*)



-R <sub>1</sub>	-R <sub>2</sub>	Zuordnung	Smp., Bruttoformel, Analyse **)	UV.-Spektr.	
				$\lambda_{\text{max}}$ (m $\mu$ )	$\epsilon$
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	iso	Smp. 224–226° C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, 3 H <sub>2</sub> O (575,57) Ber. Cl 12,32 H <sub>2</sub> O 9,39% Gef. „ 12,55 „ 9,10%	228	18 700
		nat.	Smp. 242–245° C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, H <sub>2</sub> O (539,54) Ber. Cl 13,14 H <sub>2</sub> O 3,34% Gef. „ 13,23 „ 3,43%	228	16 900
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	iso	Smp. 222–225° C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, 3 H <sub>2</sub> O (635,62) Ber. Cl 11,16 H <sub>2</sub> O 8,53% Gef. „ 11,30 „ 7,56%	282	4 790
		nat.	Smp. 240–243° C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, H <sub>2</sub> O (599,59) Ber. Cl 11,83 H <sub>2</sub> O 3,00% Gef. „ 11,61 „ 3,77%	282	4 790
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<sup>34)</sup>	Smp. 260–262° C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl (495,52) Ber. Cl 14,31% Gef. Cl 14,17%	284	3 840
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	iso	Smp. 224–226° C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl (579,59) Ber. Cl 12,22% Gef. Cl 12,06%	232	15 250
		nat.	Smp. 244–246° C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl (579,59) Ber. Cl 12,22% Gef. Cl 12,30%	231	15 850
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	iso	Smp. 224–226° C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, H <sub>2</sub> O (553,52) Ber. Cl 12,81 H <sub>2</sub> O 3,26% Gef. „ 12,73 „ 4,39%	233	11 000
		nat.	Dihydrochlorid-hydrat: Smp. 246–248° Base: Smp. 102–104° C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O (480,59) Ber. C 69,97 H 7,55 N 5,83% Gef. „ 69,85 „ 7,53 „ 5,51%	233	11 000
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	nat.	Dihydrochlorid-hydrat: Smp. 246–248° Base: Smp. 102–104° C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O (480,59) Ber. C 69,97 H 7,55 N 5,83% Gef. „ 69,85 „ 7,53 „ 5,51%	233	11 000

<sup>34)</sup> Es konnte nur eine Verbindung isoliert werden, deren sterische Zuordnung nicht ermittelt werden konnte.

Tabelle 5 Fortsetzung

-R <sub>1</sub>	-R <sub>2</sub>	Zu- ord- nung	Smp., Bruttoformel, Analyse **)	UV.-Spektr.	
				λ <sub>max</sub> (mμ)	ε
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3 <sup>4</sup> )	Smp. 203–205° C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, H <sub>2</sub> O (597,62) Ber. Cl 11,87 H <sub>2</sub> O 3,01% Gef. „ 12,14 „ 2,21%	233 285	15 990 7 470
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> <sup>33</sup> )	3 <sup>4</sup> )	Smp. 218–220° C <sub>33</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, 1/2 H <sub>2</sub> O (616,66) Ber. C 64,27 H 8,02 Cl 11,52% Gef. „ 64,32 „ 8,08 „ 11,47%	212 284	35 500 7 520
	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3 <sup>4</sup> )	Smp. 248–250° C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, H <sub>2</sub> O (597,61) Ber. C 62,30 H 7,76 Cl 11,87% Gef. „ 62,18 „ 7,81 „ 11,82%	232 283	16 050 7 500
	-CH <sub>3</sub>	iso	Smp. 228–230° C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, H <sub>2</sub> O (555,54) Ber. Cl 12,77% Gef. Cl 12,75%	233 285	15 000 7 000
	„	nat.	Smp. 234–236° C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , 2 HCl, H <sub>2</sub> O (555,54) Ber. Cl 12,77% Gef. Cl 12,98%	233 286	14 900 6 950

\*) Die Verbindungen wurden durch kat. Hydrierung der entsprechenden O-Methyl-psychotrin-Derivate (Tab. 4) und fraktionierte Kristallisation der Dihydrochloride gewonnen. Ihre sterische Zuordnung erfolgte auf Grund der papierchromatographischen Analyse.

\*\*) Die Dihydrochloride wurden aus Methanol-Äther umgelöst. Die Bestimmung des Kristallwassergehaltes erfolgte durch Bestimmung des Gewichtsverlustes bei 78° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Oxydation von rac. 2-Dehydro-isoemetin (XVI) mit Quecksilber(II)-acetat: 9,6 g Base XVI werden in 400 ml 10-proz. Essigsäure gelöst, mit 25 g Quecksilber(II)-acetat versetzt und <sup>3</sup>/<sub>2</sub> Std. auf dem Wasserbad (90°) erwärmt. Nach dem Erkalten wird filtriert, in die wässrige Lösung während 5 Min. Schwefelwasserstoff eingeleitet und anschliessend durch ein Kohlefilter filtriert. Das Filtrat wird im Wasserstrahlvakuum konzentriert und mit wässriger 48-proz. Bromwasserstoffsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Nach Stehen über Nacht wird das kristalline hellgelbe Salz filtriert, getrocknet und zweimal aus Alkohol-Äther umgelöst. Man erhält 6,1 g hellgelbe Prismen vom Smp. 244–246°. UV.-Maxima bei 228 mμ, 269 mμ und 360 mμ (ε = 25 400, 20 200, 26 000 und 25 900). Das IR.-Spektrum enthält keine N<sup>⊕</sup>H-Bande.

C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (636,43) Ber. C 54,72 H 5,70 Br 25,11% Gef. C 54,43 H 5,82 Br 25,13%

Das gleiche Oxydationsprodukt wird bei der Oxydation von rac. 2-Dehydro-emetin (XV) mit Quecksilberacetat erhalten.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Die UV.- und IR.-Spektren wurden in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) aufgenommen.



## SUMMARY

Rac. 2-dehydro-emetine (XV) and rac. 2-dehydro-isoemetine (XVI) have been synthesized in five steps and in good yield from 2-oxo-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizine (VII). Homologues and analogues of XV and XVI with other substituents have been obtained in the same way.

Rac. 2-dehydro-emetine (XV) and its analogues with other substituents in the isoquinoline part exhibit high activity in infections caused by *Entamoeba histolytica*. The compounds substituted in 3-position with groups other than an ethyl and all derivatives of the dehydro-isometine series show little or no activity.

Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

### 86. Synthèse de la Phé<sup>2</sup>-oxytocine<sup>1)</sup>

par P.-A. Jaquenoud et R. A. Boissonnas

(12 III 59)

Nous avons décrit dans des travaux précédents la synthèse<sup>2) 3) 4)</sup> et les propriétés biologiques<sup>4) 5)</sup> de différents analogues de l'oxytocine, dans lesquels ou bien l'isoleucine en position 3 était remplacée par la leucine, la valine ou la phénylalanine, ou bien l'asparagine en position 5 par la glutamine.

Dans le présent travail, nous rapportons la synthèse d'un autre analogue de l'oxytocine, dans lequel la tyrosine, en position 2, a été remplacée par la phénylalanine. Cette Phé<sup>2</sup>-oxytocine (VII) ne possède donc pas l'hydroxyle phénolique présent dans l'oxytocine. L'étude biologique de cet analogue doit permettre de faire ressortir l'influence de cette fonction hydroxylique sur les différentes activités biologiques caractéristiques de l'oxytocine.

Le schéma de synthèse que nous avons utilisé est basé sur le principe que nous avons suivi dans nos travaux précédents<sup>2) 3) 6)</sup> (voir schéma de synthèse<sup>7)</sup>).

<sup>1)</sup> Nous adoptons pour la désignation des analogues de l'oxytocine la nomenclature déjà utilisée précédemment dans ce journal pour les analogues de l'hypertensine par R. SCHWYZER et coll. (Helv. **40**, 614 (1957); **41**, 1273, 1287 (1958)), nomenclature dans laquelle le corps de base est précédé du nom de l'acide aminé introduit à la place d'un acide aminé du corps de base avec, en indice, la position, comptée depuis l'extrémité N-terminale de la chaîne, où a eu lieu la substitution.

<sup>2)</sup> R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD & J.-P. WALLER, Helv. **39**, 1421 (1956).

<sup>3)</sup> P.-A. JAQUENOUD, Thèse No. 1247, Faculté des sciences de l'Université de Genève.

<sup>4)</sup> R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD, J.-P. WALLER, H. KONZETT & B. BERDE, Nature **178**, 260 (1956).

<sup>5)</sup> B. BERDE, W. DOEPFNER & H. KONZETT, British J. Pharmacol. Chemotherapy **12**, 209 (1957).

<sup>6)</sup> R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD & J.-P. WALLER, Helv. **38**, 1491 (1955).

<sup>7)</sup> Pour les abréviations et les méthodes analytiques utilisées, cf. ST. GUTTMANN & R. A. BOISSONNAS, Helv. **41**, 1852 (1958).