

(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-5-amino-3-methyl-thiazol-2-essigsäureäthylester (14)

Der Aldehyd **1a** wurde mit einer äquimol. Menge 5-Amino-3-methyl-thiazol-2-essigsäureäthylester⁹⁾ in n-Amylalkohol am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde mehrmals umkristallisiert, Ausbeute 70 % d. Th.; gelbe Kristalle; Schmp. 193° (Xylol).

$C_{19}H_{21}N_3O_3S$ (371,5)

Ber.: C 61,43 H 5,70 N 11,31 S 8,63

Gef.: C 61,89 H 6,06 N 11,34 S 8,46

9 H. Yasuda, J. Sci. Research Inst. (Tokyo) *51*, 32 (1957); C. A. *51*, 15499 g (1957).

Anschrift: Prof. Dr. F. Eiden, 8 München 2, Sophienstr. 10

[Ph 945]

H. Kubinyi

Proscillaridinmethyläther¹⁾

Aus den Wissenschaftlichen Laboratorien der Knoll AG., Chem. Fabriken, 6700 Ludwigshafen (Eingegangen am 10. August 1970)

Durch Methylierung von Proscillaridin unter verschiedenen Reaktionsbedingungen konnten alle theoretisch möglichen Methyläther des Proscillaridins dargestellt und in ihrer Struktur aufgeklärt werden. Die 3'- und 4'-Methyläther lassen sich durch spezifische Methylierung in guten Ausbeuten darstellen.

Methyl Ethers of Proscillaridin

All theoretically possible methyl ethers of proscillaridin are prepared by methylation of proscillaridin under different conditions and their chemical structures elucidated. The 3'-methyl ether and the 4'-methylether have been prepared in good yields by specific methylation of proscillaridin.

Reichstein²⁾ zitiert in einer zusammenfassenden Arbeit 35 Zucker, die bisher in Herzglykosiden gefunden wurden, darunter allein zwanzig O-methylierte Zucker. Es liegen meist 3-Monomethyläther, seltener 2-Mono- oder 2,3-Dimethyläther vor^{2, 3)}. Es ist

1 Auszugsweise vorgetragen auf der Jahrestagung der „Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung“, Wien, Juli 1970.

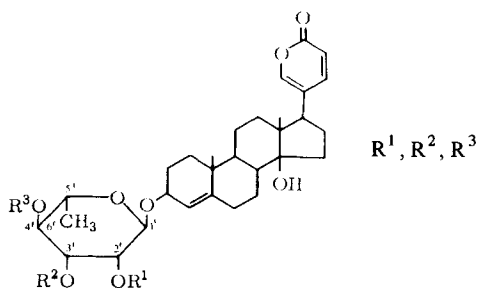
2 T. Reichstein, *Naturwissenschaften* *54*, 53 (1967).

3 T. Reichstein und E. Weiss, *Adv. Carboh. Chem.* *17*, 65 (1962).

bekannt, daß die Struktur des Zuckers bzw. der Zuckerkette von Einfluß auf die biologische Aktivität eines Herzglykosides ist; es war bisher aber kaum möglich, den Einfluß der Zahl und der Position von Äthergruppen am Zucker auf die pharmakologischen Eigenschaften abzuschätzen, da nicht genügend vergleichbares Material vorlag.

In der Literatur sind nur wenige Arbeiten zur Methylierung von Herzglykosiden am Zucker zu finden: Makarevich beschreibt die Synthese von Cymarin aus Helveticosid⁴⁾ bzw. von k-Strophantin- β aus Glucohelveticosid⁵⁾, v. Wartburg und Lichti haben zur Strukturaufklärung von Scilliglaucosid und Altosid den Glucoseteil permethyliert⁶⁾, ein Patent der Firma C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim, gibt die Methylierung von Digoxin, Digoxinmonomethyl-, -dimethyl- und -monoäthyläthern⁷⁾ an, ein weiteres Patent von C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim, beschreibt die Methylierung und Äthylierung von Helveticosid zu Helveticosiddimethyl- bzw. -diäthyläther⁸⁾. Für Helveticosid, Helveticosid-3'-methyläther (= Cymarin), -3', 4'-dimethyläther u. a. Helveticosidderivate sowie die entsprechenden Helveticosolderivate liegen vergleichende pharmakologische Untersuchungen vor⁹⁾.

Beim Proscillaridin (I) ist bei der Methylierung die Bildung von drei isomeren Monomethyläthern II, III und IV, drei isomeren Dimethyläthern V, VI und VII und einem Trimethyläther VIII zu erwarten (die tertiäre 14 β -Hydroxylgruppe ist nicht verätherbar).



4 I. F. Makarevich, Med. Prom. SSSR 1967, 29.

5 I. F. Makarevich, Khim. Prirod. Soedin. 1967, 217.

6 H. Lichti und A. v. Wartburg, Helv. chim. Acta 43, 1966 (1960).

7 C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Niederländisches Patent 68,13409 (= DAS 1643665 und P 1768372.6).

Nachtrag bei der Korrektur: über Digoxinmethyläther liegen inzwischen folgende weitere Arbeiten vor: E. König und A. Ohly, Med. Klin. 65, 296 (1970); W. Schaumann und R. Wegerle, Arzneimittel-Forsch. 21, 225 (1971); H. Czerwek, K. Hardebeck, F. Kaiser, W. Schaumann und A. Wohlfarth-Ribbentrop, Arzneimittel-Forsch. 21, 231 (1971); W. W. Schaumann, K. Kohler und K. Koch, vorgetragen auf der 19. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung, Mannheim, Juni 1971.

8 C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Niederländisches Patent 67, 17502.

9 W. Schaumann und R. Wegerle, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 262, 73 (1969); F. Kaiser und W. Schaumann, idem 262, 87 (1969).

	R ¹	R ²	R ³
I	H	H	H
II	CH ₃	H	H
III	H	CH ₃	H
IV	H	H	CH ₃
V	CH ₃	CH ₃	H
VI	CH ₃	H	CH ₃
VII	H	CH ₃	CH ₃
VIII	CH ₃	CH ₃	CH ₃
IX	C = O		CH ₃
X	$\begin{array}{c} \diagup \text{CH}_3 \\ \text{C} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$		H
XI	$\begin{array}{c} \diagup \text{CH}_3 \\ \text{C} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$		CH ₃
XII	H	-CH ₂ CH ₃	H-
XIII	$\begin{array}{c} \diagup \text{CH}_3 \\ \text{C} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$		-CH ₂ CH ₃
XIV	H	H	-CH ₂ CH ₃
XV	CH ₃	Acetyl	Acetyl
XVI	Acetyl	CH ₃	Acetyl
XVII	Acetyl	Acetyl	CH ₃
XVIII	CH ₃	CH ₃	Acetyl
XIX	CH ₃	Acetyl	CH ₃
XX	Acetyl	CH ₃	CH ₃
XXI	Acetyl	-CH ₂ CH ₃	Acetyl
XXII	Acetyl	Acetyl	-CH ₂ CH ₃

Die Methylierung von I mit Methyljodid und Silberoxid in Dimethylformamid¹⁰⁾ verläuft unspezifisch: es werden maximal 15–25 % Monomethyläthergemisch neben wenig Dimethyläthergemisch, wenig Trimethyläther und einer großen Zahl von Zersetzungsprodukten erhalten.

Aus den unpolaren Anteilen erhält man nach Kristallisation eine chemisch einheitliche Substanz vom Schmp. 248–262°, der aufgrund ihres IR-Spektrums ($\nu_{C=O}$ = 5,50 und 5,80 μ , in Methylenchlorid), ihres NMR-Spektrums (H-1' bei 5,24 ppm, scharfes Singulett) und der leichten alkalischen Spaltung zu Proscillaridin-4'-methyläther IV die Struktur eines Proscillaridin-2', 3'-carbonat-4'-methyläthers IX zugeordnet werden konnte; diese Zuordnung konnte durch unabhängige Synthese von IX aus IV gesichert werden¹¹⁾. Aus der Monomethylätherfraktion erhält man nach Kristallisation in kleinen Mengen den reinen 3'-Methyläther III.

Bei Methylierung mit Methyljodid und Silberoxid in Dioxan oder Aceton bzw. bei Verwendung von Bariumhydroxid/Bariumoxid¹²⁾ statt Silberoxid verläuft die Methylierung spezifischer. Noch bessere Ergebnisse werden mit Bariumhydroxid ohne Bariumoxid-Zusatz erreicht: mehrere Ansätze zur Methylierung von I mit Methyljodid und Bariumhydroxid in Dimethylformamid lieferten 35–65 % Monomethyläthergemisch neben bis zu 50 % Dimethyläthergemisch (siehe Tab. 3). Die Monomethyläther-Ausbeuten sind schlecht reproduzierbar, da die Methylierung nach einer kurzen Induktionsperiode¹²⁾ sehr rasch abläuft und dann – falls sie nicht zum optimalen Zeitpunkt gestoppt wird – zu höher methylierten Produkten führt. Erst eine weitere Abänderung der Methylierungsmethode brachte optimale Ergebnisse: wenn das Bariumhydroxid in Dimethylformamid längere Zeit vorgerührt wird und erst dann I und Methyljodid zugegeben werden, erhält man ein Monomethyläthergemisch in Ausbeuten von 55 bis 80 % neben bis zu 25 % Dimethyläthergemisch (Tab. 4). Kristallisation der Monomethylätherfraktion aus Essigsäureäthylester liefert den 3'-Methyläther (III) in 45–60 proz. Ausbeute (bez. auf I). Die Mutterlaugen der Kristallisation des 3'-Methyläthers ergeben nach Craig-Verteilung neben dem 3'-Methyläther den 2'-Methyläther (II) und den 4'-Methyläther (IV).

Während II auf anderem Wege nicht zugänglich ist, läßt sich IV spezifisch durch Methylierung des 2', 3'-Acetonids (X)¹³⁾ zum 2', 3'-Acetonid-4'-methyläther (XI) und Abspaltung der Schutzgruppe darstellen. Die Methylierung von X mit Methyljodid und Silberoxid verläuft unbefriedigend; mit Methyljodid und Bariumhydroxid werden ebenfalls niedrige Ausbeuten erhalten, rückgewonnenes Ausgangsmaterial kann jedoch wieder in die Reaktion eingesetzt werden, so daß Gesamtausbeuten von

10 R. Kuhn, H. Trischmann und I. Löw, *Angew. Chemie* 67, 32 (1955).

11 H. Kubinyi, *Arch. Pharmaz.* (im Druck).

12 R. Kuhn, H. Egge, R. Brossmer, A. Gauhe, P. Klesse, W. Lochinger, E. Röhm, H. Trischmann und D. Tschampel, *Angew. Chemie* 72, 805 (1960).

13 a) KNOLL AG., Belgisches Patent 701, 855

b) Dr. K. Thomae GmbH, Niederländisches Patent 67, 17599

c) ASTA-Werke AG., Niederländisches Patent 68, 03441.

70 % resultieren. Die Methylierung von X mit Methyljodid und Natriumhydrid¹⁴⁾ liefert dagegen schon bei einmaliger Umsetzung den 2', 3'-Acetonid-4'-methylläther in 75 proz. Ausbeute. Die nachfolgende saure Abspaltung des Acetonidrestes muß wegen der Säureempfindlichkeit von I unter möglichst schonenden Bedingungen vorgenommen werden.

Proscillaridin-2', 3'-dimethylläther (V) und der 2', 3', 4'-Trimethylläther (VIII) lassen sich direkt aus I oder auch aus dem 3'-Methylläther mit Methyljodid und Bariumhydroxid herstellen; die relativen Anteile von Mono-, Di- und Trimethylläther können durch Variation der Bariumhydroxid-Menge gesteuert werden. Die 4'-Hydroxylgruppe von I reagiert bei der Methylierung deutlich langsamer als die beiden anderen Hydroxylgruppen, so daß der 2', 3'-Dimethylläther in guten Ausbeuten erhalten werden kann. Eine direkte Methylierung von I mit Nachmethylierung der erhaltenen Dimethyllätherfraktion ergab 46 % 2', 3', 4'-Trimethylläther (VIII) und 32 % 2', 3'-Dimethylläther (V).

Proscillaridin-2', 4'-dimethylläther (VI) und der 3', 4'-Dimethylläther (VII) entstehen bei der direkten Methylierung von I mit Methyljodid und Bariumhydroxid nur in geringen Mengen; sie werden einfacher durch partielle Methylierung des 4'-Methylläthers (IV) und Craig-Verteilung des entstehenden Gemisches erhalten.

Die Äthylierung von I mit Äthyljodid und Bariumhydroxid bzw. Bariumoxid/Bariumhydroxid verläuft unbefriedigend; bessere Ergebnisse werden bei der Äthylierung mit Äthyljodid und Silberoxid in Tetrahydrofuran oder Aceton erhalten. So liefert I mit Äthyljodid und Silberoxid in Tetrahydrofuran neben wenig unpolaren Reaktionsprodukten in guten Ausbeuten ein Monoäthyläthergemisch, aus dem durch Kristallisation der reine 3'-Äthyläther (XII) abgetrennt werden kann. Analog liefert die Umsetzung von 2', 3'-Acetonid (X) mit Äthyljodid und Silberoxid in Aceton neben unverändertem Ausgangsmaterial 2', 3'-Acetonid-4'-äthyläther (XIII), der nach Abspaltung der Schutzgruppe mit Salzsäure/Tetrahydrofuran in den 4'-Äthyläther (XIV) übergeführt werden kann.

Eine Übersicht über die chemischen und physikalischen Daten der Proscillaridinäther II–VIII, XII und XIV gibt Tab. 1.

Die Strukturzuordnung der Proscillaridinäther erfolgte z. T. mit chemischen Methoden, z. B. Perjodat-Test und Acetonid-Bildung¹⁵⁾, z. T. mit physikalischen Methoden wie NMR-Spektroskopie, vor allem aber durch Auswertung der NMR-Spektren der nach Acetylierung der Proscillaridinäther erhaltenen Äther-Acetate XV–XXII und Vergleich mit den NMR-Spektren der Acetate¹⁵⁾. Die Ätheracetate wurden durch Acetylierung der betreffenden Äther mit Acetanhydrid/Pyridin dargestellt und entweder direkt oder nach SC zur Aufnahme der NMR-Spektren verwendet.

14 J. S. Brimacombe, B. D. Jones, M. Stacey, J. J. Willard, Carbohydrate Res. 2, 167 (1966);
U. E. Diner, F. Sweet, R. K. Brown, Canad. J. Chem. 44, 1591 (1966).

15 H. Kubinyi, W. Steidle, B. Görlich, Arch. Pharmaz. 304, 380 (1971).

Tabelle 1: Chemische und physikalische Daten der Proscillaridinäther

Proscillaridinäther	Summenformel	Schmp.	$[\alpha]_D^{20^{1)}}$	Rf-Wert
2'-Methyläther	$C_{31}H_{44}O_8$	151,5–158,5°	– 76°	0,28 ²⁾
3'-Methyläther	$C_{31}H_{44}O_8$	248 – 255°	– 76°	0,30 ²⁾
4'-Methyläther	$C_{31}H_{44}O_8$	197 – 204,5°	– 94°	0,37 ²⁾
2',3'-Dimethyläther	$C_{32}H_{46}O_8$	136 – 140,5°	– 72	0,47 ²⁾
2',4'-Dimethyläther	$C_{32}H_{46}O_8$	210,5–214°	– 92°	0,55 ²⁾
3',4'-Dimethyläther	$C_{32}H_{46}O_8$	218,5–223°	– 92°	0,59 ²⁾
2',3',4'-Trimethyläther	$C_{33}H_{48}O_8$	119 – 123°	– 68°	0,40 ³⁾
3'-Äthyläther	$C_{32}H_{46}O_8$	237 – 245°	– 82°	0,47 ²⁾
4'-Äthyläther	$C_{32}H_{46}O_8$	182 – 192°	– 104°	0,48 ²⁾

1) in Methanol, $c = 1,0$

2) in Essigsäureäthylester, ohne Kammersättigung

3) in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1, ohne Kammersättigung

Eine Übersicht über die NMR-Daten der Proscillaridinätheracetate XV–XXII gibt Tab. 2.

Bei einer Analyse der NMR-Spektren der Äther II–VIII, XII und XIV sowie der Ätheracetate XV–XXII findet man folgende Gesetzmäßigkeiten:

H-1', das Wasserstoffatom an C-1', tritt in allen untersuchten Proscillaridinderivaten als breites Singulett oder als Dublett mit der Kopplungskonstante $J_{1', 2'} = 1-2$ Hz auf. Seine Lage ist von dem Substituenten an C-2' abhängig: in den nichtacetylierten, freien Äthern tritt es bei freiem 2'-OH (III, IV, VII, XII und XIV) bei 4,96–5,02 ppm, bei 2'-OCH₃ (II, V, VI und VIII) bei 5,07–5,10 ppm auf. In den Äther-Acetaten erscheint H-1' bei acetylierter 2'-Hydroxylgruppe bei 4,89–4,99 ppm, bei methylierter 2'-Hydroxylgruppe bei 5,00–5,08 ppm. H-2' kann ebenso wie H-3' nur in den Acetaten eindeutig zugeordnet werden; beide Wasserstoffatome erscheinen dann bei etwa 5,20–5,35 ppm, H-2' als Quadruplett mit $J_{1', 2'} = 1-2$ Hz und $J_{2', 3'} = 3-4$ Hz, H-3' ebenfalls als Quadruplett mit $J_{2', 3'} = 3-4$ Hz und $J_{3', 4'} = 9-10$ Hz. Bei freier 2'-Hydroxylgruppe bzw. 3'-Hydroxylgruppe erscheinen H-2' bzw. H-3' bei etwa 3,9–4,1 ppm, Methylierung der Hydroxylgruppe verschiebt das Signal um etwa 0,3–0,4 ppm nach höherem Feld. H-4' kann wegen seiner charakteristischen Form – es erscheint als mehr oder weniger scharf ausgeprägtes Triplet mit $J_{3', 4'} = 9-10$ Hz und $J_{4', 5'} = 9-10$ Hz – in vielen Fällen zugeordnet werden: bei methylierter bzw. äthylierter 4'-Hydroxylgruppe tritt es bei 3,0–3,3 ppm auf (IV, VI, VII, VIII, XIV, XVII, XIX, XX und XXII), bei acetylierter 4'-Hydroxylgruppe tritt es bei 5,0–5,1 ppm auf (XV, XVI, XVIII und XXI). H-5' kann nur in sehr wenigen Spektren als komplexes Multiplett bei etwa 3,7–3,9 ppm zugeordnet werden. H-6', die Wasserstoffatome der Methylgruppe,

Tabelle 2: NMR-Daten der Proscillaridinätheracetate XV – XXII (in CDCl_3 , δ -Werte in ppm, $\delta\text{TMS} = 0,00$ ppm; J-Werte in Hz, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett, AB = AB-System)

Proscillaridin-ätheracetat	H – 1'	H – 2'	H – 3'	H – 4'	H – 6'
2'-Methyläther-3',4'-diacetat, XV	5,02 (d, J = 1)	3,62 (breit)	5,0 – 5,4 (AB-m)	5,0 – 5,4 (AB-m)	1,20 (d, J = 6,5)
3'-Methyläther-2',4'-diacetat, XVI	4,96 (d, J = 1)	etwa 5,35 (breit)	3,65 (q, $J_1 = 4$, $J_2 = 10$)	5,02 (t, $J_1 =$ $J_2 = 9,5$)	1,20 (d, J = 6,5)
4'-Methyläther-2',3'-diacetat, XVII	4,91 (breites s)	5,22–5,37 (AB)	5,22–5,37 (AB)	3,24 (breites t, $J_1 = J_2 = 10$)	1,33 (d, J = 6,5)
2',3'-Dimethyläther-4'-acetat, XVIII	5,08 (breites s)	3,4 – 3,8 (nicht zuzuordnen)	3,95 (q, $J_1 = 4$, $J_2 = 10$)	5,07 (t, $J_1 =$ $J_2 = 10$)	1,17 (d, J = 6,5)
2',4'-Dimethyläther-3'-acetat, XIX	5,00 (breites s)	3,4 – 3,9 (nicht zuzuordnen)	5,22 (q, $J_1 = 3,5$, $J_2 = 9,5$)	3,11 (t, $J_1 =$ $J_2 = 9,5$)	1,31 (d, J = 6)
3',4'-Dimethyläther-2'-acetat, XX	4,90 (d, J = 1)	5,29 (q, $J_1 = 1$, $J_2 = 4$)	3,4 – 3,9 (nicht zuzuordnen)	3,10 (t, $J_1 =$ $J_2 = 9,5$)	1,31 (d, J = 6)
3'-Äthyläther-2',4'-diacetat, XXI	4,99 (d, J = 1)	5,29 (q, $J_1 = 1$, $J_2 = 3$)	3,4 – 4,0 (nicht zuzuordnen)	5,00 (t, $J_1 =$ $J_2 = 9,5$)	1,19 (d, J = 6)
4'-Äthyläther-2',3'-diacetat, XXII	4,89 (breites s)	5,20–5,36 (AB)	5,20–5,36 (AB)	3,28 (breites t, $J_1 = J_2 = 9,5$)	1,33 (d, J = 6)

treten immer als scharfes Dublett mit der Kopplungskonstante $J_{5',6'} = 6,0\text{--}6,5$ Hz auf. Die Lage des Signals ist – wie bei den Proscillaridinacetaten¹⁵⁾ – von dem Substituenten an C-4' abhängig: bei freier oder methylierter 4'-Hydroxylgruppe liegt das H-6'-Signal bei 1,27–1,33 ppm, bei acetylierter 4'-Hydroxylgruppe tritt das Signal bei 1,17–1,20 ppm auf.

Aus der Lage der Methyl- bzw. Acetylgruppensignale können keine Rückschlüsse auf die Struktur der Acetate gezogen werden, da sich die 2'-, 3'- und 4'-Substituenten infolge ihrer Nachbarschaft stark gegenseitig beeinflussen. Die Lage von H-18 bzw. H-19 ist konstant bei 0,73–0,75 ppm bzw. 1,05–1,08 ppm.

Herrn W. Ossowski und Herrn J. Johna danke ich für gewissenhafte und fleißige Mitarbeit; Herrn Dr. F. Dürr danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Bedingungen siehe Arch. Pharmaz. 304, 380 (1971)

Methylierung von Proscillaridin mit $\text{CH}_3\text{J}/\text{Ag}_2\text{O}$ in Dimethylformamid

5 g I werden in 100 ml Dimethylformamid mit 30 g Silberoxid und 30 ml Methyljodid 2 Std. bei 20° gerührt. Der Ansatz wird filtriert, der Rückstand mit Essigsäureäthylester gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Nach SC an desaktiv. Kieselgel mit Essigsäureäthylester erhält man:

1,30 g Monomethyläther-Gemisch (25 % d. Th.), amorph. Rf = 0,28–0,37 in Essigsäure-äthylester.

Ein entsprechender Ansatz mit 20 g Proscillaridin ergab nach SC u. a. 2,63 g 2', 3'-Carbonat-4'-methyläther, IX (12 % d. Th.); nach Kristallisation aus Methanol Schmp. 248–262°, Rf = 0,3 in Chloroform/Essigsäureäthylester = 4/1; IR-Daten: $\nu_{\text{C=O}}$ 5,56 und 5,78 μ (KBr) bzw. 5,50 und 5,80 μ (in CH_2Cl_2); NMR-Daten: H-1' 5,24 ppm, H-2' 4,70 ppm, H-3' 4,75 ppm, H-4' 3,08 ppm, H-5' 3,83 ppm, H-6' 1,33 ppm, H-18 0,75 ppm, H-19 1,07 ppm.

$\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_9$ (570,7)

Ber.: C 67,35 H 7,42

$\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_9 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (602,7)

Ber.: C 65,76 H 7,69

Gef.: C 66,24 H 7,39

3,30 g I-Monomethyläther-Gemisch (16 % d. Th.), amorph, Rf = 0,28–0,37 in Essigsäureäthylester; Kristallisation aus Essigsäureäthylester liefert 0,74 g 3'-Methyläther, III (3,6 % d. Th.).

Methylierung von I mit $\text{CH}_3\text{J}/\text{Ag}_2\text{O}$ in Dioxan

5 g I werden in 100 ml Dioxan mit 20 ml Methyljodid und 10 g Silberoxid 6 Std. bei 20° gerührt. Der Ansatz wird filtriert, der Rückstand mit Essigsäureäthylester gewaschen, das Filtrat eingedampft und der Rückstand an desaktiv. Kieselgel mit Chloroform/Aceton = 2/1 chromatographiert. Man erhält:

0,58 g Dimethyläther-Gemisch (11 % d. Th.), amorph, Rf = 0,47–0,59 in Essigsäure-äthylester und 2,76 g Monomethyläther-Gemisch (54 % d. Th.), amorph, Rf = 0,28–37 in Essigsäureäthylester; Kristallisation aus Essigsäureäthylester ergibt 1,29 g 3'-Methyläther, III (25 % d. Th.).

Methylierung von I mit $\text{CH}_3\text{J}/\text{Ag}_2\text{O}$ in Aceton

5 g I werden in 50 ml Aceton mit 1 g Borsäure kurz zum Sieden erhitzt, bis alles I gelöst ist. Die Lösung wird auf 40° abgekühlt, mit 20 ml Methyljodid und 10 g Silberoxid versetzt und 16 Std. bei 40° gerührt. Der Ansatz wird filtriert, der Rückstand mit Essigsäureäthylester gewaschen und das Filtrat eingedampft. Nach SC an desaktiv. Kieselgel mit Essigsäureäthylester erhält man:

0,84 g Dimethyläther-Gemisch (16 % d. Th.) und 3,04 g Monomethyläther-Gemisch (59 % d. Th.). Kristallisation aus Essigsäureäthylester ergibt 1,84 g 3'-Methyläther, III (36 % d. Th.).

Methylierung von I mit $\text{CH}_3\text{J}/\text{BaO}/\text{Ba}(\text{OH})_2$ in Dimethylformamid

5 g I werden in 100 ml Dimethylformamid mit 33 ml Methyljodid, 33 g feingepulvertem Bariumoxid und 1,4 g feingepulvertem Bariumhydroxid kurz zum Sieden erhitzt und dann 2 Std. bei

20° gerührt. Nach Aufarbeitung durch Ausschütteln zwischen Essigsäureäthylester, wäßriger Salzsäure, wäßriger Natronlauge und Wasser, Eindampfen der organischen Phase und SC erhält man:

1,35 g Monomethyläther-Gemisch (26 % d. Th.), Kristallisation aus Essigsäureäthylester liefert 0,77 g 3'-Methyläther, III (15 % d. Th.).

Methylierung von I mit $\text{CH}_3\text{J}/\text{Ba}(\text{OH})_2$ in Dimethylformamid; 1-3'-methyläther

5 g I werden in 100 ml Dimethylformamid mit 33 ml Methyljodid und 2,5 g feingepulvertem Bariumhydroxid 70 Min. bei 20° gerührt. Der Ansatz wird mit Essigsäureäthylester aufgenommen und mit wäßriger Salzsäure, wäßriger Natronlauge und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand an desaktiv. Kieselgel mit Chloroform/ Aceton = 3/1 sc. Man erhält:

0,98 g Dimethyläther-Gemisch (19 % d. Th.) und 3,46 g Monomethyläther-Gemisch (67 % d. Th.), Kristallisation aus Essigsäureäthylester liefert:

2,23 g 3'-Methyläther, III (44 % d. Th.), NMR-Daten: H-1' 5,00 ppm, H-2' 4,07 ppm, H-3', H-4' und H-5' etwa 3,3–4,0 ppm, H-6' 1,31 ppm, H-18 0,75 ppm, H-19 1,07 ppm, 1 OCH_3 -Gruppe bei 3,50 ppm.

$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_8$ (544,7)

Ber.: C 68,36

H 8,14

Gef.: C 67,95

H 8,23

Tabelle 3: Reaktionsausbeuten der Methylierung von I mit $\text{CH}_3\text{J}/\text{Ba}(\text{OH})_2$ in Dimethylformamid (A = 5 g I/100 ml Dimethylformamid/33 ml CH_3J ; B = 5 g I/50 ml Dimethylformamid/5 ml CH_3J ; alle Ansätze 60 Min. bei 20°).

Reaktionsbedingungen $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Menge in g		Dimethyl- äthergemisch, % d. Th.	Monomethyl- äthergemisch, % d. Th.	3'-Methyl- äther, % d. Th.
A,	2,5 g	11	64	43
A,	2,5 g	—	35	21
A,	3,0 g	—	40	24
A,	3,25 g	27	43	25
B,	3,0 g	4	43	28
B,	3,0 g	5	54	31
B,	3,0 g	29	48	31
B,	3,25 g	53	38	23
B,	3,5 g	31	46	33
B,	3,5 g	41	38	26

Methylierung von I mit $\text{CH}_3\text{J}/\text{Ba}(\text{OH})_2$ in Dimethylformamid; Vorrühren des $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in Dimethylformamid

3 g feingepulvertes Bariumhydroxid werden in 50 ml Dimethylformamid 16 Std. bei 20° gerührt. Zu dem Ansatz werden 5 g I und 5 ml Methyljodid gegeben, und es wird noch 45 Min. bei 20° gerührt. Nach Aufarbeitung durch Ausschütteln und SC an desaktiv. Kieselgel mit Chloroform/Aceton = 3/1 erhält man:

1,06 g Dimethyläther-Gemisch (20 % d. Th.) und 3,91 g Monomethyläther-Gemisch (76 % d. Th.), Kristallisation aus Essigsäureäthylester liefert:

2,75 g 3'-Methyläther, III (54 % d. Th.).

Tabelle 4: Reaktionsausbeuten der Methylierung von I mit $\text{CH}_3\text{J}/\text{Ba}(\text{OH})_2$ in Dimethylformamid mit Vorrühren des $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in Dimethylformamid (3 g $\text{Ba}(\text{OH})_2/50$ ml Dimethylformamid 16 Std. bei 20° rühren/5 g I/ 5 ml CH_3J)

Reaktionszeit in Min.	Dimethyläther- Gemisch, % d. Th.	Monomethyläther- Gemisch, % d. Th.	3'-Methyläther, % d. Th.
30	18	57	46
30	20	74	56
30	19	78	58
25	26	65	49
25	26	69	49
25	21	70	50
25	17	69	47
23	17	70	50
23	19	69	50
20	17	71	51
20	16	69	50

Craig-Verteilung der I-3'-methyläther-Mutterlaugen; I-2'-methyläther

9,91 g I-Monomethyläther-Gemisch (aus den Mutterlaugen der Kristallisationen von I-3'-methyläther, III) werden in $z = 100$ Elementen über $n = 2000$ Schritte mit Tetrachlorkohlenstoff/Chloroform/Methanol/Wasser = 2/2/3/1 verteilt ($V = 25/25$ ml, $T = 20^\circ$; nach 100 Schritten Grundprozeß wird das Verfahren der wechselphasigen Entnahme mit einem Verhältnis der entnommenen Oberphasen zu den Unterphasen von etwa 3 : 2 angewendet, insgesamt 1234 Oberphasenschritte und 766 Unterphasenschritte. Man erhält in den Elementen 39–74:

1,37 g I-2'-methyläther, II.

$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_8$ (544,7)

Ber.: C 68,36 H 8,14

Gef.: C 68,11 H 8,16

Die Elemente 0–38 enthalten 1,21 g Gemisch des 2'-Methyläthers und 4'-Methyläthers, die Elemente 75–100 enthalten 0,52 g Gemisch aus 2'-Methyläther und 3'-Methyläther; die herausgelaufenen Unter- bzw. Oberphasen enthalten 4'-Methyläther bzw. 3'-Methyläther.

Proscillaridin-2', 3'-acetonid-4'-methyläther

40 g 2', 3'-Acetonid, X^{13} , werden in 4 Chargen zu je 10 g mit je 100 ml Dimethylformamid, 20 ml Methyljodid und 6 g feingepulvertem Bariumhydroxid 3 Std. bei 20° gerührt. Nach Aufarbeitung durch Ausschütteln und SC an desaktiv. Kieselgel mit Chloroform/Essigsäureäthylester = 4/1 wird wiedergewonnenes Ausgangsmaterial noch einmal nach der oben angegebenen Vorschrift methyliert und das dabei zurückgewonnene Ausgangsmaterial noch einmal methyliert. Man erhält – nach 3 Methylierungen und 3 SC – insgesamt:

26,82 g 2', 3'-Acetonid-4'-methyläther, XI (65 % d. Th.), amorph, $R_f = 0,67$ in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1, $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ ($c = 1,0$, Methanol); NMR-Daten: H-1' 5,18 ppm, H-2' und H-3' 4,15–4,22 ppm, H-4' etwa 3,0 ppm, H-5' etwa 3,5–3,9 ppm, H-6' 1,27 ppm, H-18 0,74 ppm, H-19 1,07 ppm, 1 OCH_3 -Gruppe bei 3,56 ppm, 2 CH_3 -Gruppen bei 1,37 und 1,57 ppm.

5 g 2', 3'-Acetonid (X) werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und mit 10 ml Methyljodid und 1 g 50 proz. Natriumhydrid-Öl-Suspension 15 Min. bei 20° gerührt. Nach Aufarbeitung durch Ausschütteln und SC an desaktiv. Kieselgel mit Chloroform/Essigsäureäthylester = 5/1 erhält man:

3,83 g 2', 3'-Acetonid-4'-methylläther (XI) (75 % d. Th.), amorph, $R_f = 0,67$ in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1.

Proscillaridin-4'-methylläther

17,9 g 2', 3'-Acetonid-4'-methylläther (XI) werden mit einer Mischung aus 7,2 ml 10 n HCl und 360 ml Tetrahydrofuran (= 0,2 n HCl) 4 Std. bei 20° gerührt. Nach Aufarbeitung durch Ausschütteln zwischen Essigsäureäthylester, wäßriger Natronlauge und Wasser wird das Rohprodukt an desaktiv. Kieselgel mit Essigsäureäthylester chromatographiert. Wiedergewonnenes Ausgangsmaterial wird noch einmal wie oben mit 0,25 n HCl in Tetrahydrofuran gespalten und das nach dieser Spaltung zurückgewonnene Ausgangsmaterial noch einmal mit 0,25 n HCl in Tetrahydrofuran behandelt. Man erhält – nach 3 Säurespaltungen und 3 SC – insgesamt:

12,74 g 4'-Methylläther, IV (72 % d. Th.).

$C_{31}H_{44}O_8$ (544,7)

Ber.: C 68,36 H 8,14

Gef.: C 68,54 H 8,16

Proscillaridin-2', 3', 4'-trimethylläther und der 2', 3'-Dimethylläther

10 g I werden in 200 ml Dimethylformamid mit 60 ml Methyljodid und 12 g feingepulvertem Bariumhydroxid 3 Std. bei 20° gerührt. Nach Aufarbeitung durch Ausschütteln, SC mit Chloroform/Essigsäureäthylester = 4/1 und nochmaliger Umsetzung der erhaltenen Dimethyllätherfraktion nach der oben angegebenen Vorschrift erhält man insgesamt:

5,00 g 2', 3', 4'-Trimethylläther (VIII) (46 % d. Th.).

$C_{33}H_{48}O_8$ (572,7)

Ber.: C 69,20 H 8,45

$C_{33}H_{48}O_8 \cdot CH_3OH$ (604,8)

Ber.: C 67,52 H 8,67

Gef.: C 67,68 H 8,66

3,36 g 2', 3'-Dimethylläther (V) (32 % d. Th.).

$C_{32}H_{46}O_8$ (558,7)

Ber.: C 68,79 H 8,30

Gef.: C 68,26 H 8,44

Proscillaridin-2', 4'-dimethylläther und der 3', 4'-Dimethylläther

5 g 4'-Methylläther (IV) werden in 50 ml Dimethylformamid mit 5 ml Methyljodid und 2 g feingepulvertem Bariumhydroxid 80 Min. bei 20° gerührt. Nach Aufarbeitung durch Ausschütteln und SC mit Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1 erhält man:

0,90 g 2', 3', 4'-Trimethylläther (VIII) (17 % d. Th.) und 2,68 g 2', 4'-Dimethylläther- und 3', 4'-Dimethylläther-Gemisch (51 % d. Th.), $R_f = 0,55-0,59$ in Essigsäureäthylester.

2,68 g Dimethylläther-Gemisch werden in $z = 100$ Elementen über $n = 550$ Schritte mit Tetrachlorkohlenstoff/Chloroform/Methanol/Wasser = 3/1/3/1 ($V = 25/25$ ml, $T = 20^\circ$; nach 100 Schritten Grundprozeß und 50 Schritten oberphasiger Entnahme wird das Verfahren der wechselphasigen Entnahme mit einem Verhältnis der entnommenen Oberphasen zu den Unterphasen von etwa 13 : 7 angewendet, insgesamt 405 Oberphasen- und 145 Unterphasenschritte verteilt. Man erhält in den Elementen 18–47:

0,89 g 3', 4'-Dimethylläther, VII.

$C_{32}H_{46}O_8$

(558,7)

Ber.: C 68,79 H 8,30

Gef.: C 68,64 H 8,30

in den Elementen 48–63:

0,80 g 2', 4'-Dimethyläther- und 3', 4'-Dimethyläther-Gemisch

und in den Elementen 64–99:

0,82 g 2', 4'-Dimethyläther, VI.

$C_{32}H_{46}O_8$ (558,7)

Ber.: C 68,79

H 8,30

Gef.: C 68,57

H 8,24

Proscillaridin-3'-äthyläther

5 g I werden in 100 ml Tetrahydrofuran mit 20 ml Äthyljodid und 10 g Silberoxid 6 Std. bei 20° gerührt. Der Ansatz wird filtriert, der Rückstand mit Essigsäureäthylester gewaschen und das Filtrat eingedampft. Nach SC mit Chloroform/Aceton = 4/1 erhält man neben 2,63 g Ausgangsmaterial:

2,26 g Monoäthyläther-Gemisch (43 % d. Th. bzw. 90 % d. Th. bez. auf umgesetztes Ausgangsmaterial), amorph, $R_f = 0,47$ in Essigsäureäthylester; Kristallisation aus Essigsäureäthylester liefert:

0,77 g 3'-Äthyläther, XII (15 % d. Th., bzw. 31 % d. Th.)

$C_{32}H_{46}O_8$ (558,7)

Ber.: C 68,79

H 8,30

Gef.: C 68,54

H 8,34

Proscillaridin-2', 3'-acetonid-4'-äthyläther

10 g 2', 3'-Acetonid (X)¹³⁾ werden in 200 ml Aceton mit 200 ml Äthyljodid und 50 g Silberoxid 6 Std. zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wird filtriert, der Rückstand mit Aceton gewaschen und das Filtrat eingedampft. Nach SC mit Chloroform/Essigsäureäthylester = 4/1 bis 1/1 erhält man neben 7,64 g Ausgangsmaterial:

1,63 g 2', 3'-Acetonid-4'-äthyläther, XIII (66 % d. Th., bez. auf umgesetztes Ausgangsmaterial), amorph, $R_f = 0,71$ in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1; NMR-Daten: H-1' 5,18 ppm, H-2' und H-3' 4,15–4,22 ppm, H-4' etwa 3,15 ppm, H-5' etwa 3,4–4,0 ppm, H-6' 1,32 ppm, H-18 0,73 ppm, H-19 1,05 ppm, 1 CH_3CH_2O -Gruppe bei 1,23 ppm (3 H) und 3,6–3,9 ppm.

5 g 2', 3'-Acetonid (X) werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und mit 10 ml Äthyljodid und 1 g 50 proz. Natriumhydrid-Öl-Suspension 15 Min. bei 20° gerührt. Nach Aufarbeitung durch Ausschütteln und SC mit Chloroform/Essigsäureäthylester = 5/1 erhält man:

1,50 g 2', 3'-Acetonid-4'-äthyläther (XIII) (29 % d. Th.), amorph, $R_f = 0,71$ in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1.

Proscillaridin-4'-äthyläther

1 g 2', 3'-Acetonid-4'-äthyläther wird in 50 ml 0,2 n HCl in Tetrahydrofuran 8 Std. bei 20° gerührt. Nach Aufarbeitung durch Ausschütteln wird das Rohprodukt an desaktiv. Kieselgel mit Chloroform/Essigsäureäthylester = 4/1 chromatographiert. Neben 0,14 g Ausgangsmaterial erhält man:

0,46 g 4'-Äthyläther, XIV (48 % d. Th.)

$C_{32}H_{46}O_8$ (558,7)

Ber.: C 68,79

H 8,30

Gef.: C 68,57

H 8,32

Acetylierung der Proscillaridinäther

0,20 g I-Äther werden in 5 ml absol. Pyridin mit 5 ml Acetanhydrid versetzt und 24 Std. bei 20° stengelassen. Nach Zerstörung des überschüssigen Acetanhydrids durch Zugabe von 10 ml

Methanol, Aufarbeitung durch Ausschütteln und Eindampfen der organischen Phase wird das Rohprodukt direkt oder nach SC mit Chloroform/Essigsäureäthylester = 4/1 zur Messung des NMR-Spektrums verwendet.

Aus dem 2'-Methyläther (II) erhält man: 2'-Methyläther-3', 4'-diacetat, XV, amorph, Rf = 0,51 in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1.

Aus dem 3'-Methyläther (III) erhält man: 3'-Methyläther-2', 4'-diacetat, XVI, amorph, Rf = 0,59 in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1.

Aus dem 4'-Methyläther (IV) erhält man: 4'-Methyläther-2', 3'-diacetat, XVII, amorph, Rf = 0,55 in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1;

Aus dem 2', 3'-Dimethyläther (V) erhält man: 2', 3'-Dimethyläther-4'-acetat, XVIII, amorph, Rf = 0,38 in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1;

Aus dem 2', 4'-Dimethyläther (VI) erhält man: 2', 4'-Dimethyläther-3'-acetat, XIX, amorph, Rf = 0,50 in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1;

Aus dem 3', 4'-Dimethyläther (VII) erhält man: 3', 4'-Dimethyläther-2'-acetat, XX, amorph, Rf = 0,49 in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1;

Aus dem 3'-Äthyläther (XII) erhält man: 3'-Äthyläther-2', 4'-diacetat, XXI, amorph, Rf = 0,57, in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1;

Aus dem 4'-Äthyläther (XIV) erhält man: 4'-Äthyläther-2', 3'-diacetat, XXII, amorph, Rf = 0,56 in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1;

Anschrift: Dr. H. Kubinyi, 67 Ludwigshafen, Knoll AG., Chem. Fabriken

[Ph 942]

H. H. auf dem Keller und F. Zymalkowski

3-Amino-chromanole-(4) als potentielle Sympathomimetika*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 28. September 1970)

Es werden stereoselektive Synthesen für die Herstellung einiger 3-Amino-chromanole-(4) sowie die Synthese des cis-2,3,5,6-Tetrahydro-1,4-oxazino-[3,2-c]chroman (10) beschrieben. Die Verbindungen interessieren als potentielle Sympathomimetika.

3-Amino-chromanols-(4) as Potential Sympathomimetics

Stereoselective syntheses of some 3-amino-chromanols-(4), and of cis-2,3,5,6-tetrahydro-1,4-oxazino-[3,2-c]chroman (10) has been described. These compounds are supposed to be potential sympathomimetics.

* Aus der Dissertation von H. H. auf dem Keller, Bonn 1970