

Synthesen von Verbindungen mit konstitutioneller Beziehung zum Emetin.

III. Mitteilung¹: Synthese von Benzpyrrocolinen und Benzpyridocolinen.

Von

M. Pailer und W. Brandstetter.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

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

Im Zusammenhang mit unseren seinerzeitigen Untersuchungen zur Ermittlung der Konstitution der Brechwurzelalkaloide, die schließlich zu einer eindeutigen Formel des Hauptalkaloids dieser Gruppe, des Emetins führten², haben wir verschiedene Benzpyrrocoline und Benzpyridocoline als Modellsubstanzen synthetisiert und deren *Hofmannschen* Abbau studiert. Die Ergebnisse dieser Arbeit, die damals für die Lösung des Naturstoffproblems besonders förderlich waren und wahrscheinlich auch von anderen Gesichtspunkten aus interessant sein dürften, sollen nun veröffentlicht werden. Im folgenden ist die Synthese des 9,10-Dimethoxy-1,2,3,5,6,13-hexahydro-3-methyl-benzpyrrocolins (VIIa), des 9,10-Dimethoxy-1,2,3,5,6,13-hexahydro-2,3-dimethyl-benzpyrrocolins (VIIb), des 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-4-methylbenzpyridocolins (VIIc) und des 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-3,4-dimethyl-benzpyridocolins (VIId)³ beschrieben. Diese Verbindungen ließen sich in guter Ausbeute auf folgendem Weg erhalten⁴: Homoveratrylamin (I) und der

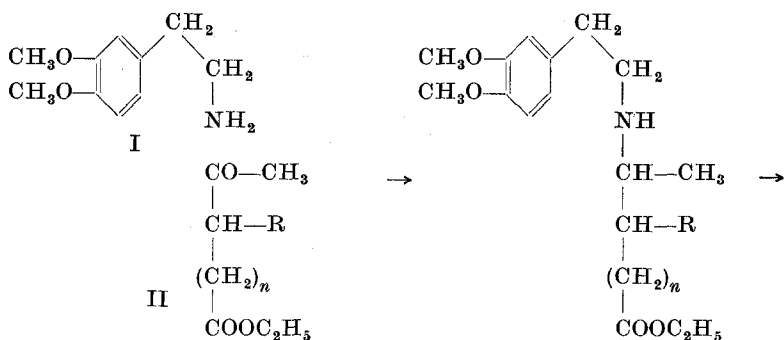
¹ II. Mittlg.: M. Pailer, K. Schneglberger und W. Reifschneider, Mh. Chem. 83, 513 (1952).

² E. Späth und M. Pailer, Mh. Chem. 78, 348 (1948). — M. Pailer, ibid. 79, 128, 331 (1948). — M. Pailer und L. Bilek, ibid. 79, 135 (1948). — M. Pailer und K. Porschinski, ibid. 80, 94, 101 (1949).

³ Bezeichnung und Nummerierung nach H. R. Child und F. L. Pyman, J. chem. Soc. London 1931, 36.

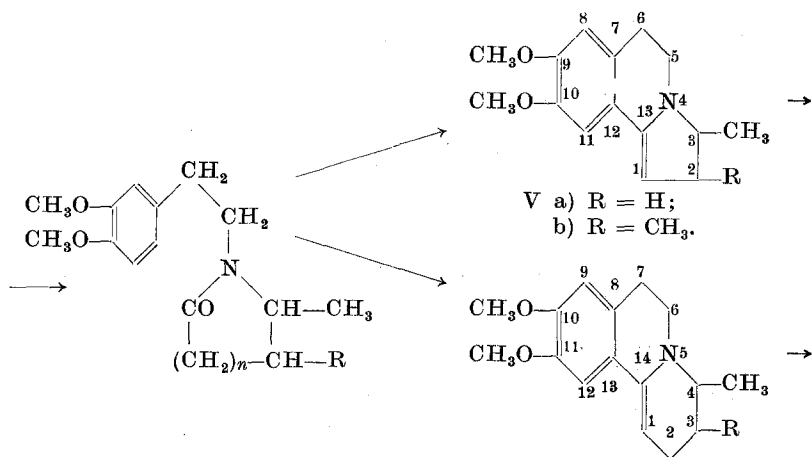
⁴ Vgl. D. R. P. 609244 (1935); Frdl. 21/698 (1937). — S. Sugawara und Mitarbeiter, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 537 (1941). — A. Skita und C. Wulff, Liebigs Ann. Chem. 453, 190 (1927); 455, 17 (1927).

entsprechende Ketosäureester (IIa, b, c, d) wurden in alkohol. Lösung mit Pd-Tierkohle und Wasserstoff behandelt, wobei Kondensation zu den Verbindungen (IIIa, b, c, d) eintrat. Durch Erhitzen dieser Verbindungen auf 180 bis 190° im Vakuum trat Ringschluß zu den entsprechenden Laktamen ein. Diese ließen sich nun in der üblichen Weise durch Kochen mit Phosphoroxychlorid in Toluol ringschließen. Bei der im experimentellen Teil näher beschriebenen Aufarbeitung wurden die Verbindungen (Va, b) und (VIa, b) erhalten.



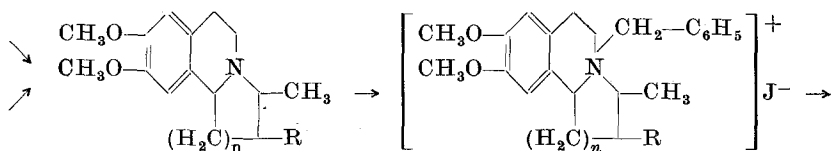
- II a) R = H, $n = 1$;
 b) R = CH₃, $n = 1$;
 c) R = H, $n = 2$;
 d) R = CH₃, $n = 2$.

- III a) R = H, $n = 1$;
 b) R = CH₃, $n = 1$;
 c) R = H, $n = 2$;
 d) R = CH₃, $n = 2$.



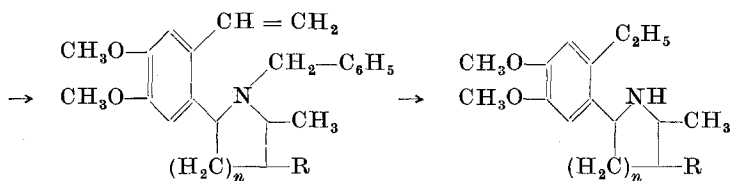
- IV a) R = H, $n = 1$;
 b) R = CH₃, $n = 1$;
 c) R = H, $n = 2$;
 d) R = CH₃, $n = 2$.

- VI a) R = H;
 b) R = CH₃.



- VII a) R = H, $n = 1$;
 b) R = CH₃, $n = 1$;
 c) R = H, $n = 2$;
 d) R = CH₃, $n = 2$.

- VIII a) R = H, $n = 1$;
 b) R = CH₃, $n = 1$;
 c) R = H, $n = 2$;
 d) R = CH₃, $n = 2$.



- IX a) R = H, $n = 1$;
 b) R = CH₃, $n = 1$;
 c) R = H, $n = 2$;
 d) R = CH₃, $n = 2$.

- X a) R = H, $n = 1$;
 b) R = CH₃, $n = 1$;
 c) R = H, $n = 2$;
 d) R = CH₃, $n = 2$.

Die Doppelbindungen wurden in 50%iger Essigsäure mit Pd-Tierkohle als Katalysator hydriert (VIIa, b, c, d). Die Benzpyrrocolin- und Benzpyridocolinderivate wurden nun durch Behandlung mit Benzyljodid in die entsprechenden Jodbenzylate übergeführt, die über die quartären Ammoniumbasen Aufspaltung der Isochinolinringe zu den Verbindungen (IXa, b, c, d) ermöglichten. Bei der nachfolgenden Hydrierung mit Pd-Tierkohle in 50%iger Essigsäure wurde der Vinylrest zur Äthylgruppe hydriert und gleichzeitig der Benzylrest als Toluol abgespalten, so daß schließlich die Verbindungen (Xa, b, c, d) erhalten wurden.

Experimenteller Teil.

Darstellung der Laktame IVa, b, c, d.

Äquivalente Mengen von Homoveratrylamin (I) und dem entsprechenden Ketosäureester (II) wurden in absol. Alkohol mit Pd-Tierkohle und Wasserstoff behandelt. Bei 55 bis 60° und normalem Druck wurden in 2 bis 5 Tagen 90 bis 100% der berechneten Menge Wasserstoff (1 Mol) aufgenommen. Nach dem Absaugen des Katalysators wurde die Lösung bei 12 Torr auf dem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wurde nun bei 12 Torr 2 Stdn. auf 180 bis 190° erhitzt, um den Laktamring zu schließen, wobei noch vorhandenes Ausgangsmaterial überdestillierte. Da dieses Destillat meist beachtliche Mengen des Kondensationsproduktes enthielt, wurde dieses nochmals vorsichtig fraktioniert. Die so gewonnene Substanz wurde mit der Hauptmenge vereinigt und diese dann 2mal destilliert. Die Ausbeuten lagen zwischen 70 und 80%.

N-(β -3,4-Dimethoxyphenyläthyl)-5-methyl-pyrrolidon-(2) (IVa).

Dargestellt aus Homoveratrylamin und Lävulinsäureäthylester⁵. Gelbes, viskoses Öl. Sdp._{0,03} 140 bis 155°.

$C_{15}H_{21}O_3N$. Ber. OCH_3 23,6. Gef. OCH_3 23,4.

N-(β -3,4-Dimethoxyphenyläthyl)-4,5-dimethyl-pyrrolidon-(2) (IVb).

Dargestellt aus Homoveratrylamin und β -Methylävulinsäureäthylester⁷. Gelbes, viskoses Öl. Sdp._{0,2} 155 bis 165°.

$C_{16}H_{23}O_3N$. Ber. OCH_3 22,4. Gef. OCH_3 22,4.

N-(β -3,4-Dimethoxyphenyläthyl)-6-methyl-piperidon-(2) (IVc).

Dargestellt aus Homoveratrylamin und γ -Acetyl-n-buttersäureäthylester⁸. Gelbes, viskoses Öl. Sdp.₁ 170 bis 180°.

$C_{16}H_{23}O_3N$. Ber. OCH_3 22,4. Gef. OCH_3 22,7.

N-(β -3,4-Dimethoxyphenyläthyl)-5,6-dimethyl-piperidon-(2) (IVd).

Dargestellt aus Homoveratrylamin und γ -Acetyl-n-valeriansäureäthylester⁹. Gelbes, viskoses Öl. Sdp.₁ 175 bis 185°.

$C_{17}H_{25}O_3N$. Ber. OCH_3 21,4. Gef. OCH_3 21,6.

Ringschluß zu den Isochinolinderivaten Va, b und VIa, b.

Die Lösung des Laktams in absol. Toluol (10 ccm auf 1 g Subst.) wurde mit Phosphoroxychlorid (3 ccm auf 1 g Subst.) versetzt und 1 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Das überschüssige Phosphoroxychlorid und das Toluol wurden hierauf im Vak. vertrieben, der Rückstand in 2 n HCl aufgenommen und die Lösung zur Entfernung der nichtbasischen Bestandteile ausgeäthert. Hierauf wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther (oder mit Methylenchlorid) ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des getrockneten Lösungsmittels wurde die Substanz im Vak. destilliert. Ausbeuten zwischen 70 und 80%. Die Basen sind unbeständig und wurden deshalb rasch weiterverarbeitet.

*9,10-Dimethoxy-2,3,5,6-tetrahydro-3-methyl-benzpyrrocolin (Va)*³.

Gelbes Öl, erstarrt wachsig. Sdp._{0,02} 120 bis 130°.

$C_{15}H_{19}O_2N$. Ber. OCH_3 25,3. Gef. OCH_3 25,3.

Pikrat¹⁰: Schmp. 154 bis 155°.

$C_{15}H_{19}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 53,2, H 4,68, OCH_3 13,1.
Gef. C 52,8, H 4,61, OCH_3 13,2.

⁵ Dargestellt nach L. Ruzicka, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1367 (1917).

⁶ Sämtliche Destillationen wurden im Kugelrohr ausgeführt. Die Temperaturen beziehen sich auf das Luftbad.

⁷ Dargestellt nach C. D. Nenitzescu und Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 277 (1937). Verestert mit Salzsäure und Alkohol.

⁸ Dargestellt analog R. Fittig und L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. **216**, 129 (1882), jedoch mit β -Brompropionsäureester an Stelle des Jodesters.

⁹ Zur Darstellung vgl. Francis Lions, Chem. Zbl. **1938 II**, 1958. Verestert mit Salzsäure und Alkohol.

¹⁰ Sämtliche Pikrate wurden in Äther gefällt und aus Alkohol umgelöst.

9,10-Dimethoxy-2,3,5,6-tetrahydro-2,3-dimethyl-benzpyrrocolin (Vb).

Gelbes Öl, erstarrt wachsartig. Sdp._{0,01} 135 bis 145°.

$C_{16}H_{21}O_2N$. Ber. OCH_3 23,9. Gef. OCH_3 23,8.

Pikrat: Schmp. 171 bis 173°.

$C_{16}H_{21}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. OCH_3 12,7. Gef. OCH_3 12,6.

*10,11-Dimethoxy-6,7-dihydro-1,14-dehydro-4-methyl-benzpiperido-
colin (VIa).*

Gelbes Öl. Sdp.₁ 160 bis 170°.

$C_{16}H_{21}O_2N$. Ber. OCH_3 23,9. Gef. OCH_3 23,6.

Pikrat: Schmp. 153 bis 154°.

$C_{16}H_{21}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. OCH_3 12,7. Gef. OCH_3 12,8.

*10,11-Dimethoxy-6,7-dihydro-1,14-dehydro-3,4-dimethyl-benzpiperido-
colin (VIb).*

Gelbes Öl. Sdp._{0,01} 135 bis 140°.

$C_{17}H_{23}O_2N$. Ber. OCH_3 22,6. Gef. OCH_3 22,9.

Pikrat: Schmp. 137 bis 139°.

$C_{17}H_{23}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 55,0, H 5,22, OCH_3 12,3.
Gef. C 55,1, H 5,39, OCH_3 12,4.

Hydrierung zu den Basen VIIa, b, c, d.

Die oben beschriebenen Basen wurden mit Pd-Tierkohle in 50%iger Essigsäure hydriert. Bei Zimmertemp. und normalem Druck wurde in 2 bis 4 Tagen die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Absaugen des Katalysators wurde die Essigsäure im Vak. vertrieben, der Rückstand in Wasser aufgenommen und alkalisch gemacht. Die Base wurde nun mit Äther ausgeschüttelt, der Äther mit Kochsalz getrocknet und abgedampft. Der Abdampfrückstand wurde im Vak. destilliert. Ausbeuten zwischen 80 und 90%.

9,10-Dimethoxy-1,2,3,5,6,13-hexahydro-3-methyl-benzpyrrocolin (VIIa).

Gelbes Öl, erstarrt wachsartig. Sdp._{0,02} 110 bis 120°.

$C_{15}H_{21}O_2N$. Ber. OCH_3 25,1, N 5,66. Gef. OCH_3 24,9, N 5,61.

Pikrat: Schmp. 173 bis 175°.

$C_{15}H_{21}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. OCH_3 13,0. Gef. OCH_3 12,9.

Hydrochlorid: Schmp. 246 bis 248° (Zers.).

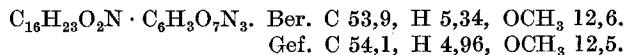
$C_{15}H_{21}O_2N \cdot HCl$. Ber. OCH_3 21,9, C 63,5, H 7,81, Cl 12,50.
Gef. OCH_3 21,7, C 63,6, H 7,72, Cl 12,46.

9,10-Dimethoxy-1,2,3,5,6,13-hexahydro-2,3-dimethyl-benzpyrrocolin (VIIb).

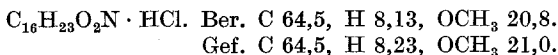
Gelbes Öl. Sdp._{0,2} 150 bis 155°.

$C_{16}H_{23}O_2N$. Ber. OCH_3 23,8. Gef. OCH_3 24,0.

Pikrat: Schmp. 163 bis 164°.

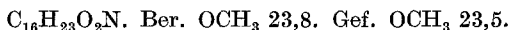


Hydrochlorid: Schmp. 213 bis 216° (Zers.).

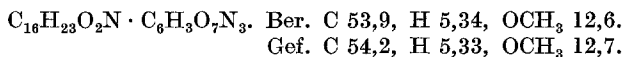


10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-4-methyl-benzpyridocolin (VIIc).

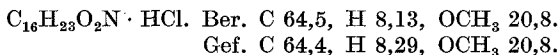
Gelbes Öl. Sdp.₁ 150 bis 155°.



Pikrat: Schmp. 181 bis 183°.

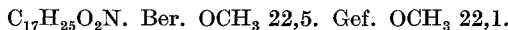


Hydrochlorid: Schmp. 214 bis 217° (Zers.).

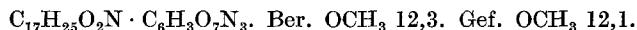


10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-3,4-dimethyl-benzpyridocolin (VIIId).

Gelbes Öl. Sdp._{0,01} 130 bis 135°.



Pikrat: Schmp. 197 bis 199°.



Hydrochlorid: Schmp. 217 bis 219° (Zers.).

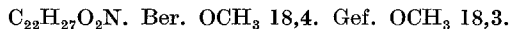


Hofmannscher Abbau der Basen VIIa, b, c, d zu den Methinbasen IXa, b, c, d.

Die in der 10fachen Menge absol. Benzol gelöste Base wurde mit Benzyljodid (1,7 ccm auf 1 g Subst.) versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf wurde über Nacht stehen gelassen, das Benzol von dem öligen Umsetzungsprodukt abgegossen und dieses nochmals mit etwas Benzol gewaschen. Das erhaltene Öl (VIIIa, b, c, d) wurde in 50%igem Methanol gelöst (20 ccm auf 1 g Base) und mit frisch gefälltem Silberoxyd (dargestellt aus 1,1 g AgNO₃ auf 1 g Subst.) 2 Stdn. geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren der Silberverbindungen wurde die Lösung im Vak. eingedampft und der Rückstand 1 Std. bei 12 Torr im Wasserbad erhitzt. Nun wurde mit Wasser und Äther aufgenommen, die wäßr. Schicht abgetrennt und diese in der gleichen Weise nochmals behandelt. Zur Reinigung wurde die Base aus der Ätherlösung mit 2 n HCl ausgeschüttelt, die saure Lösung alkalisch gemacht und die Methinbase ausgeäthert. Der Äther wurde mit festem Ätzkali getrocknet, abgedampft und die Base im Vak. destilliert. Ausbeuten 70 bis 90%.

1-Benzyl-2-(4,5-dimethoxy-2-vinyl-phenyl)-5-methyl-pyrrolidin (IXa).

Gelbes Öl. Sdp._{0,001} 125 bis 135°.



1-Benzyl-2-(4,5-dimethoxy-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimethyl-pyrrolidin (IX b).

Gelbes Öl. Sdp._{0,01} 130 bis 140°.

C₂₃H₂₉O₂N. Ber. OCH₃ 17,7. Gef. OCH₃ 17,5.

1-Benzyl-2-(4,5-dimethoxy-2-vinyl-phenyl)-6-methyl-piperidin (IX c).

Gelbes Öl. Sdp._{0,02} 150 bis 160°.

C₂₃H₂₉O₂N. Ber. OCH₃ 17,7; Gef. OCH₃ 17,6.

1-Benzyl-2-(4,5-dimethoxy-2-vinyl-phenyl)-5,6-dimethyl-piperidin (IX d).

Gelbes Öl. Sdp.₁ 180 bis 190°.

C₂₄H₃₁O₂N. Ber. OCH₃ 17,0. Gef. OCH₃ 17,3.

Hydrierung der Methinbasen zu den Verbindungen Xa, b, c, d.

Die Methinbasen wurden in 50%iger Essigsäure (20 ccm auf 1 g Subst.) mit Pd-Tierkohle hydriert. Die für die Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff wurde bei Zimmertemp. in 2 bis 3 Stdn. aufgenommen, während die Abspaltung der N-Benzylgruppe bei 55 bis 60° 5 bis 10 Stdn. benötigte (Gesamtaufnahme 2 Mole Wasserstoff). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Vak. vertrieben und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Die Lösung wurde alkalisch gemacht, ausgeäthert und der Äther nach dem Trocknen mit festem Ätzkali abgedampft. Die so gewonnene Base wurde im Vak. destilliert. Ausbeute 90 bis 95%.

2-(4,5-Dimethoxy-2-äthyl-phenyl)-5-methyl-pyrrolidin (Xa).

Gelbes Öl. Sdp._{0,002} 105 bis 115°.

C₁₅H₂₃O₂N. Ber. OCH₃ 24,9. Gef. OCH₃ 24,6.

Pikrat: Schmp. 154 bis 156°.

C₁₅H₂₃O₂N · C₆H₃O₇N₃. Ber. C 52,7, H 5,49, OCH₃ 13,0.
Gef. C 53,0, H 5,64, OCH₃ 13,1.

2-(4,5-Dimethoxy-2-äthyl-phenyl)-4,5-dimethyl-pyrrolidin (Xb).

Gelbes Öl. Sdp._{0,2} 125 bis 135°.

C₁₆H₂₅O₂N. Ber. OCH₃ 23,6. Gef. OCH₃ 23,3.

Pikrat: Schmp. 166 bis 167°.

C₁₆H₂₅O₂N · C₆H₃O₇N₃. Ber. OCH₃ 12,6. Gef. OCH₃ 12,5.

2-(4,5-Dimethoxy-2-äthyl-phenyl)-6-methyl-piperidin (Xc).

Gelbes Öl. Sdp.₁ 140 bis 145°.

Pikrat: Schmp. 205 bis 206°.

C₁₆H₂₅O₂N · C₆H₃O₇N₃. Ber. OCH₃ 12,6. Gef. OCH₃ 12,5.

2-(4,5-Dimethoxy-2-äthyl-phenyl)-5,6-dimethyl-piperidin (Xd).

Gelbes Öl. Sdp.₁ 130 bis 140°.

C₁₇H₂₇O₂N. Ber. OCH₃ 22,4. Gef. OCH₃ 22,3.

Pikrat: Schmp. 197 bis 200°.

C₁₇H₂₇O₂N · C₆H₃O₇N₃. Ber. OCH₃ 12,2. Gef. OCH₃ 11,9.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chem. Institutes in Wien ausgeführt.