

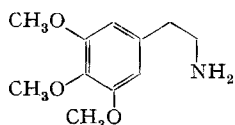
232. Synthesen in der Isochinolinreihe

Neue Synthesen der Kaktusalkaloide Anhalamin, Anhalidin, *rac.* Anhalonidin und *rac.* Pellotin¹⁾

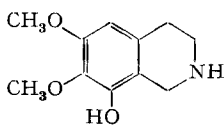
von A. Brossi, F. Schenker und W. Leimgruber

(3. IX. 64)

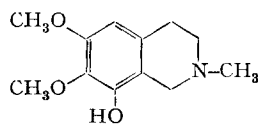
Von den einfach gebauten Kaktusalkaloiden [2]²⁾ hat Mescaline (I) vermöge seiner hallucinogenen Wirkungseigenschaften bis heute am meisten Interesse beansprucht (vgl. das interessante Übersichtsreferat über die Inhaltsstoffe von «Peyotl» [3]). Erstaunlicherweise ist über die Pharmakologie und die klinische Prüfung anderer Vertreter dieser Alkaloidgruppe – im speziellen über die vier 8-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-Alkaloide Anhalamin (II), Anhalidin (III), *rac.* Anhalonidin (IV) und *rac.* Pellotin (V) [2] [3] [4] – nur wenig bekannt.



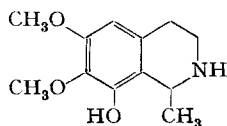
I Mescaline



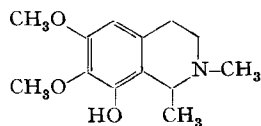
II Anhalamine



III Anhalidine



IV *rac.* Anhalonidine



V *rac.* Pellotine

Die zur Verfügung stehende Literatur [3] [4] [5] bespricht vorwiegend die Ergebnisse von Untersuchungen, die seinerzeit mit Materialien zweifelhafter Provenienz und mit heute als überholt zu betrachtenden Methoden ausgeführt worden sind. Wir haben uns deshalb vorgenommen, die vier erwähnten Kaktusalkaloide, die durch SPÄTH und seine Schule in ihrer Konstitution aufgeklärt und synthetisiert wurden³⁾, auf neuen und ergiebigeren Wegen darzustellen, um sie erneut einer pharmakologischen Prüfung unterziehen zu können⁴⁾.

A. Synthese von Anhalamine (II) [6]⁵⁾ und Anhalidine (III) [7]. – Als zweckmässiges Ausgangsmaterial für die Synthese dieser Alkaloide wurde das erstmals von MANSKE [8] beschriebene 1-Oxo-6,7,8-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VII) gewählt. Eine präparativ befriedigende Darstellung dieser Verbindung gelingt

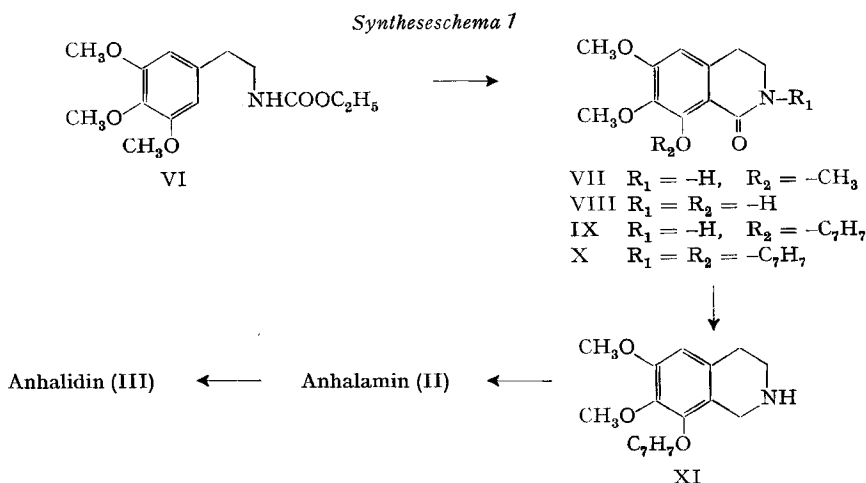
¹⁾ Über diese Untersuchungen wurde erstmals am IUPAC-Symposium in Kyoto, Japan (12. – 18. April 1964) berichtet [1]²⁾.

²⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2098.

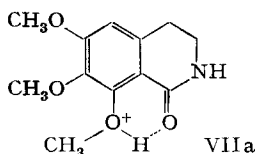
³⁾ Über die SPÄTH'schen Synthesen vgl. [6] [7] [11] [12].

⁴⁾ Über die Resultate der Pharmakologischen Prüfung soll an anderer Stelle berichtet werden.

⁵⁾ In der ersten der beiden zitierten Arbeiten wurde Anhalamine eine falsche Formel zugeordnet; die phenolische Hydroxylgruppe wurde fälschlicherweise in 6-Stellung angenommen. Die SPÄTH'sche Synthese wird von uns gegenwärtig nachgearbeitet.



ausgehend von Mescaline (I) (Syntheseschema 1). Durch Umsetzung mit Chlorameisensäure-äthylester erhält man daraus das entsprechende Urethan VI, welches durch Behandlung mit Polyphosphorsäure in ca. 40-proz. Ausbeute in das gewünschte Lactam VII übergeführt werden kann. Schon MANSKE [8] hat gezeigt, dass die in 8-Stellung von VII befindliche Methoxygruppe durch Behandlung mit Säure selektiv gespalten werden kann (für einen ähnlichen Fall vgl. [9]); die Ausbeute an 8-Hydroxylactam VIII ist allerdings für präparative Zwecke unbefriedigend. Wir haben nun gefunden, dass VII unter gewissen Versuchsbedingungen, z. B. bei Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure unter Rückfluss, die gewünschte Verbindung VIII in ca. 50-proz. Ausbeute liefert. Die Demethylierung verläuft wohl deshalb selektiv, weil die Protonisierung der betreffenden Methoxygruppe durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke energetisch begünstigt ist (Formel VIIa).

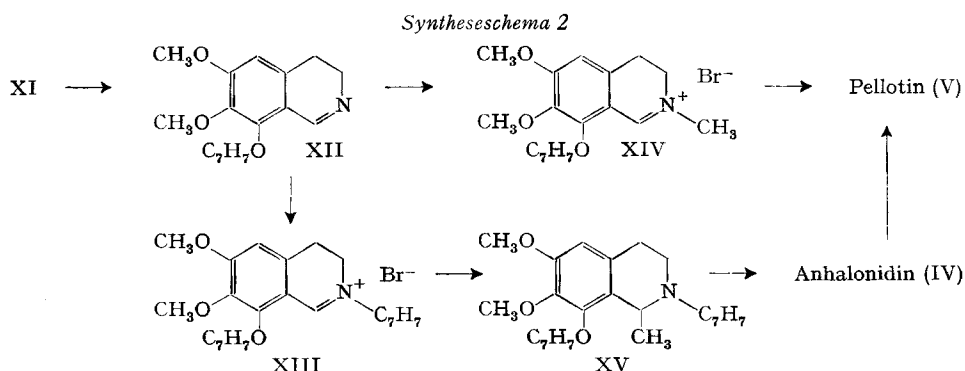


Die dem Hydroxylactam VIII zugeteilte Struktur wird durch folgende spektroskopische Befunde gestützt (vgl. exp. Teil): Das NMR.-Spektrum zeigt für das phenolische Proton ein Signal bei $\delta = 12,95$ ppm, eine chemische Verschiebung, die für intramolekular gebundene Protonen des vorliegenden Typus charakteristisch ist (vgl. z. B. [10]). Ausserdem ergibt sich aus den IR.-Spektren, dass die Carbonylabsorption der Lactamgruppe im Falle von VIII (1650 cm^{-1}) im Vergleich mit VII (1670 cm^{-1}) nach niedrigeren Frequenzen verlagert ist, was dem Einfluss der in VIII vorhandenen Wasserstoffbrücke zugeschrieben werden muss [9] [10].

Das 8-Hydroxylactam VIII liess sich wie folgt in Anhalamin (II) und Anhalidin (III) überführen: Das Natriumsalz von VIII liefert bei der Behandlung mit Benzylbromid in siedendem Dioxan zur Hauptsache den entsprechenden O-Benzyläther IX, neben Spuren der Dibenzylverbindung X. Durch Reduktion der Lactam-

gruppe von IX mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran werden in ca. 70-proz. Ausbeute basische Produkte erhalten, bei denen es sich zur Hauptsache um O-Benzylanhalamin (XI) handelt, welches in Form seines Hydrochlorids leicht isoliert und gereinigt werden kann. Bei der katalytischen Hydrierung in Eisessig unter Verwendung von Palladiumkohle als Katalysator wird XI debenzyliert und man erhält direkt das Hydrochlorid von Anhalamin (II). Die daraus hergestellte und durch Sublimation gereinigte Phenolbase schmilzt den Angaben der Literatur entsprechend [6] bei 186–188°. Dank einem Muster von authentischem Anhalamin (II) in Form seines Pikrats (Smp. 249–249,5°)⁶⁾ konnte die Identität der beiden Präparate durch einen direkten Vergleich (Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum) bestätigt werden. Anhalidin (III) wurde durch N-Methylierung von Anhalamin (II) erhalten. Das durch Sublimation gereinigte Anhalidin (III) schmilzt den Angaben der Literatur entsprechend [7] bei 131–133°.

B. Synthese von *rac.* Anhalonidin (IV) [11] und *rac.* Pellotin (V) [11] [12]. – OPENSHAW & WHITTAKER haben kürzlich gezeigt [13], dass sekundäre Amine der 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-Reihe durch Behandlung mit Alkalihypochloriten leicht in die entsprechenden 3,4-Dihydroverbindungen übergeführt werden können. Diese lassen sich ihrerseits durch Umsetzung mit Alkylhalogeniden in quartäre Salze umwandeln, welche nucleophilen Reaktionen leicht zugänglich sind und sich deshalb vorzüglich als Ausgangsprodukte für die Synthese von in 1-Stellung substituierten Tetrahydro-isochinolininen eignen [14]⁷⁾. Auf diese Weise konnte die Synthese von *rac.* Anhalonidin und *rac.* Pellotin (V) aus dem vorgängig beschriebenen O-Benzylanhalamin (XI) verwirklicht werden (Syntheschema 2).



Die Oxydation von XI mit Natriumhypochlorit ergibt in ausgezeichneter Ausbeute das entsprechende 3,4-Dihydroisochinolininderivat XII, welches durch Behandlung mit Benzylbromid das quartäre Bromid XIII liefert. Die Umsetzung dieses Salzes mit Methylmagnesiumjodid in Äther führt in hoher Ausbeute zu N,O-Dibenzylanhalonidin (XV), welches wir als Oxalat charakterisierten. XV liess sich in Eisessig mit Palladiumkohle katalytisch zu *rac.* Anhalonidin (IV) debenzylieren,

⁶⁾ Wir möchten Herrn Prof. M. PAILER vom Chem. Inst. der Universität Wien für die freundliche Überlassung eines authentischen Musters von Anhalamin-pikrat bestens danken.

⁷⁾ Analoge Reaktionen wurden auch in der 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-isochinolin-Reihe zum Aufbau von 1,1-disubstituierten Octahydro-isochinolininen verwendet. Vgl. [15].

welches vorteilhaft in Form seines Hydrochlorids isoliert und gereinigt wird. Die daraus hergestellte und durch Sublimation gereinigte Phenolbase schmilzt den Angaben der Literatur entsprechend [11] bei 159,5–160°. N-Methylierung von *rac.* Anhalonidin (IV) führte zu *rac.* Pellotin (V, Smp. 109–110°) [11] [12] [16], das sich mit einem Vergleichsmuster natürlicher Provenienz⁸⁾ in allen Belangen als identisch erwies. *Rac.* Pellotin (V) ist auch auf folgendem Wege zugänglich: Die Methylierung von XII liefert das quartäre Methobromid XIV, welches nach der Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid und anschliessender Debenzylierung *rac.* Pellotin (V) ergibt.

Die beschriebenen Reaktionsfolgen sollten sich zwangsläufig auch zur Darstellung anderer 1-substituierter 8-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline eignen, die z. B. im Hinblick auf die Synthese von Alkaloiden der Tubocurare-Gruppe von Interesse sein könnten.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden mit einem THOMAS-HOOVER-Schmelzpunktapparat bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV.-Absorptionsspektren wurden auf einem CARY Recording Spectrophotometer Modell 14M und die IR.-Spektren auf einem BECKMAN Infrared Spectrophotometer Modell IR9 aufgenommen. Bei den UV.-Spektren, die, sofern nicht anders vermerkt, in Isopropanol aufgenommen wurden, bedeuten die eingeklammerten Zahlen ϵ -Werte, und (S) bezeichnet eine Schulter in der Absorptionskurve. Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN-Spectrophotometer A-60 aufgenommen, mit Tetramethylsilan als interner Referenz $\delta = 0$ ppm. Als Lösungsmittel diente ausschliesslich deuteriertes Dimethylsulfoxid. Bei der in δ -Werten erfolgten Beschreibung der Protonenresonanz-Signale bedeuten: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplett), *q* (Quartett), *m* (unvollständig aufgelöstes Multiplett oder komplexe Bandengruppe), *b* (breites, nicht strukturiertes Signal); die in Klammern beigefügten, auf- oder abgerundeten Zahlen betreffen die durch Integration ermittelte Anzahl Protonen. pH-Messungen wurden mit einem BECKMAN-Zeromatic pH-Meter ausgeführt. Die pK_a -Werte wurden durch Titration in Isopropylalkohol-Wasser 1:1 bestimmt. Bei der Dünnschichtchromatographie wurde Aluminiumoxid D-5 CAMAG (A) oder Kieselgel G MERCK (K) verwendet. Die Chromatogramme wurden mit Joddampf entwickelt. Abkürzungen: Bz (Benzol), Chf (Chloroform), AcOH (Essigsäure), DMF (Dimethylformamid), EtOH (Äthanol).

A. Synthese von Anhalamin (II) und Anhalidin (III) (Schema 1)

3,4,5-Trimethoxyphenäthylcarbaminsäure-äthylester (VI): Eine Lösung von 99 g Mescalinhydrochlorid (I) in 160 ml Wasser wurde mit 20-proz. Kalilauge auf pH 10 eingestellt und unter Rühren mit 56 g Chlorameisensäure-äthylester versetzt. Um die Lösung alkalisch zu halten, wurden während des Zutropfens portionsweise weitere 200 ml 20-proz. Kalilauge zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad gekühlt, die ausgefallene Substanz filtriert, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Man erhielt 110,5 g VI (97%) vom Smp. 68–68,5° (Lit. [8]: 68°). Zur Analyse wurde eine Probe aus einem Voransatz zweimal aus Äther-Hexan umkristallisiert, Smp. 66–68°. UV.: 225 (S) (9600), 269 (670), 280 (S) (400) $m\mu$. IR. (KBr): 3310 1710, 1690, 1509 cm^{-1} .

$C_{14}H_{21}O_5N$ (283,31) Ber. C 59,35 H 7,47 N 4,94% Gef. C 59,53 H 7,50 N 5,02%

1-Oxo-6,7,8-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VII): 1440 g Polyphosphorsäure wurden auf 121° erhitzt, schnell mit 160 g VI versetzt und das Reaktionsgemisch 40 Min. gerührt. Die rote Lösung wurde unter Rühren in eine Mischung aus 1 kg Eis und 300 ml Wasser gegossen. Um die Temperatur unter 20° zu halten, fügte man noch 1 kg Eis langsam zu. Der Reaktionskolben wurde mit 600 ml Eiswasser ausgespült. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden 5mal mit je 2 l Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 400 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 900 ml Essigester gelöst, mit Aktivkohle behandelt und das

⁸⁾ Ein authentisches Muster natürlichen *rac.* Pellotins, das von Prof. E. SPÄTH stammt, befand sich seit vielen Jahren in unseren Händen.

Filtrat auf dem Dampfbad auf 450 ml eingengt. Beim langsamen Zufügen von Hexan kristallisierte das Produkt spontan aus. Man erhielt 47 g VII (35%) vom Smp. 134–135°. Die durchschnittliche Ausbeute von 6 unter den gleichen Bedingungen ausgeführten Versuchen betrug 38%. Zur Analyse wurde eine Probe aus Essigester umkristallisiert, Smp. 136,5–137,5° (Lit. [8]: 138°). UV.: 219 (32000), 259 (9700), 295 (S) (1800) m μ ; in 0,1N HCl: 264 (10400), 297 (S) (2400) m μ ; in 0,1N KOH: 264 (10250), 296 (S) (2200) m μ . IR. (Chloroform): 3430, 1670, 1600 cm⁻¹. NMR.: δ = 7,66 (1) *b* (NH); 6,78 (1) *s* (arom. CH-5); 3,86/3,81/3,75 (3/3/3) *s* (OCH₃-6,7,8); 3,30 (2) Schwerpunkt des *t* nach dem Austausch mit D₂O (CH₂-3); 2,80 (2) Schwerpunkt des *t* nach dem Austausch mit D₂O (CH₂-4).

C₁₂H₁₅O₄N (237,35) Ber. C 60,75 H 6,37 N 5,90% Gef. C 60,48 H 6,49 N 5,83%

1-Oxo-6,7-dimethoxy-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VIII): 600 ml konzentrierte Salzsäure wurden solange erhitzt, bis eine konstante Siedetemperatur von 103° erreicht wurde. Dieser Lösung fügte man schnell 30 g VII zu. Nach 50 Min. wurde das Ölbad entfernt, vier Std. auf –15° gekühlt und das kristalline Produkt filtriert. Unter gleichen Bedingungen wurde ein zweiter Versuch mit 33 g VII ausgeführt. Die vereinigten Kristallisate wurden unter Stickstoff zu 600 ml 1N Natronlauge gegeben und 10 Min. gerührt. 3 g unlösliches Produkt wurden vom schwarzen Reaktionsgemisch abfiltriert und das Filtrat unter Kühlung mit konz. Salzsäure auf pH 7 eingestellt. Der weisse Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator über Nacht getrocknet. Das noch etwas feuchte Produkt wurde in 1 l Alkohol gelöst, mit Tierkohle behandelt und die Lösung auf dem Dampfbad auf 400 ml eingengt. Nach Filtrieren des ausgefallenen kristallinen Produktes und Waschen mit kaltem Alkohol (–15°) und Äther erhielt man 29,3 g Rohprodukt. Umkristallisation aus Alkohol ergab 26,5 g (45%) reines VIII vom Smp. 177–179°. Weitere 2 g vom Smp. 178–180° erhielt man vom oben erwähnten unlöslichen Material durch Umkristallisieren aus Alkohol. Gesamtausbeute 28,5 g (48%).

Zur Analyse wurde zweimal aus Essigester umkristallisiert, Smp. 179–180° (Lit. [8]: 180–181°). UV.: 221 (26300), 269 (11100), 300–305 (S) (3300) m μ ; in 0,1N HCl: 269 (11400), 300 (S) (3300) m μ ; in 0,1N KOH: 226 (29400), 266 (6950), 326 (5720) m μ . IR. (Chloroform): 3420, 1650, 1615, 1575 cm⁻¹. NMR.: δ = 12,95 (1) *s* (OH); 8,25 (1) *b* (NH); 6,48 (1) *s* (arom. CH-5); 3,85/3,71 (3/3) *s* (OCH₃-6,7); ca. 3,40 (2) *m* (CH₂-3); ca. 2,83 (2) *m* (CH₂-4).

C₁₁H₁₃O₄N (223,22) Ber. C 59,18 H 5,87 N 6,28% Gef. C 59,05 H 5,75 N 6,35%

1-Oxo-8-benzyloxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (IX): Einer Lösung von 11,15 g VIII in 800 ml Methanol fügte man 2,7 g Natriummethylat zu. Die rote Lösung wurde nach 1 Std. im Vakuum zur Trockne eingengt und der braune Rückstand in 1,2 l reinem Dioxan (zur Reinigung wurde das Dioxan über Aluminiumoxid WOELM, Aktivitätsgrad I filtriert, 2 Std. über Natrium unter Rückfluss gekocht und destilliert) gelöst. Nach Zugabe von 17,8 ml frisch destilliertem Benzylbromid wurde das Gemisch 89 Std. unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit etwas Eis und 150 ml Wasser versetzt. Die klare Lösung engte man im Wasserstrahlvakuum auf 200 ml ein (Badtemperatur 50°), verdünnte mit 100 ml Wasser und extrahierte dreimal mit je 500 ml Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 150 ml 1N Natronlauge unter Zusatz von etwas Eis und dreimal mit je 150 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Einengen der Methylenchloridlösung erhaltene Rückstand wurde in einer Mischung aus Chloroform-Essigester (1:1) gelöst und lieferte bei Zugabe von Hexan 8,58 g (55%) reines kristallines IX vom Smp. 190–191,5°. 1,24 g (11%) Ausgangsmaterial VIII vom Smp. 178,5–180° erhielt man durch Neutralisation der alkalischen Waschlauge mit konz. Salzsäure. Unter Berücksichtigung des zurückgehaltenen Ausgangsmaterials verlief die Benzylierung in einer Ausbeute von 65%.

Zur Analyse wurde eine Probe aus einem Vorversuch aus Äther-Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert, Smp. 189–191°. UV.: 218 (27400), 259 (9750), 295 (S) (1900) m μ . IR. (Chloroform): 3430, 1670, 1600 cm⁻¹. NMR.: δ = 7,16–7,75 (5) *m* (C₆H₅); 6,80 (1) *s* (arom. CH-5); 5,03 (2) *s* (O–CH₂–C₆H₅); 3,86/3,73 (3/3) *s* (OCH₃-6,7); 3,30 (2) Schwerpunkt des *t* nach dem Austausch mit D₂O (CH₂-3); 2,81 (2) Schwerpunkt des *t* nach dem Austausch mit D₂O (CH₂-4).

C₁₈H₁₉O₄N (313,34) Ber. C 68,99 H 6,11 N 4,47% Gef. C 68,87 H 6,07 N 4,30%

1-Oxo-2-benzyl-8-benzyloxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (X): Die Mutterlauge der Kristallisationen von IX aus mehreren Versuchen wurden vereinigt und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand (ca. 35 g) wurde in 600 ml Benzol gelöst und an 700 g Florisil

(FLORIDIN Co., Tallahassee, Florida) chromatographiert. Die Zusammensetzung der einzelnen Fraktionen untersuchte man mittels Dünnschichtchromatographie (K; Bz:Chf:AcOH 5:3:2). Mit Essigester wurden 3,15 g eines Öls eluiert, das nochmals an 180 g Florisil chromatographiert wurde. Aus den vereinigten Äther-Essigester-(1:1) und Essigester-Eluaten wurden 765 mg eines Öls erhalten, das nach dem Kristallisieren aus Äther-Hexan 279 mg (ca. 2%, bezogen auf VIII) reines X vom Smp. 117–117,5° lieferte. UV.: 217 (43800), 264 (12500) m μ . IR. (Chloroform): 1645, 1595 cm⁻¹. NMR.: δ = 7,16–7,75 (10) m (C₆H₅/C₆H₅); 6,76 (1) s (arom. CH-5); 5,1 (2) s (O-CH₂-C₆H₅); 4,73 (2) s (N-CH₂-C₆H₅); 3,86/3,75 (6) s (OCH₃-6,7); ca. 3,4 (2) m (CH₂-3); ca. 2,81 (2) m (CH₂-4).

C₂₅H₂₅O₄N (403,46) Ber. C 74,42 H 6,25 N 3,47% Gef. C 74,83 H 5,96 N 3,56%

8-Benzoyloxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (XI): Innerhalb 10 Min. wurde eine warme Lösung von 5 g Benzyläther IX in 1 l reinem Tetrahydrofuran (zur Reinigung wurde Tetrahydrofuran über Aluminiumoxid WOELM, Aktivitätsgrad I, filtriert, 2 Std. über Natrium unter Rückfluss erhitzt und anschliessend destilliert) zu einer Suspension von 2,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Äther gegeben. Das Gemisch wurde 2,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend kühlte man im Eisbad ab und zerstörte das überschüssige Hydrid durch tropfenweise Zugabe von 10 ml Wasser unter kräftigem Rühren. Die erhaltene Suspension wurde im Wasserstrahlvakuum bei 40° zur Trockne eingengt und der Rückstand während 30 Min. mit einem Liter wässriger SEIGNETTE-Salz-Lösung (1:1) gerührt. Man extrahierte die erhaltene Lösung dreimal mit je 1 l Äther. Die vereinigten organischen Phasen ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum 4,4 g braunes Öl, das in 75 ml heisser 1N Salzsäure gelöst und mit Aktivkohle behandelt wurde. Aus dem Filtrat kristallisierten 2,76 g XI vom Smp. 187–189°. Umkristallisation aus 50 ml 1N Salzsäure ergab 2,63 g (49%) reines XI, Smp.⁹⁾ 188–190°/207–209°. UV.: 225 (S) (12800), 259 (S) (680), 265 (S) (845), 275 (1095), 280 (1110) m μ ; in 0,1N HCl: 280 (1200) m μ ; in 0,1N KOH: 280 (1630) m μ . IR. (KBr): 1605, 1585, 1505, 1500 cm⁻¹.

C₁₈H₂₁O₃N, HCl (335,84) Ber. C 64,38 H 6,60 N 4,17% Gef. C 64,33 H 6,50 N 4,27%

Anhalamin-hydrochlorid: Eine Lösung von 1 g XI in 50 ml Eisessig wurde bei 65° Anfangstemperatur mit 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Nach 1,5 Std. hatte sich das Reaktionsgemisch unter Bildung eines weissen kristallinen Niederschlags auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Lösen des Niederschlags durch Zugabe von 50 ml Methanol und Erwärmen filtrierte man heiss vom Katalysator ab. Das Filtrat wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand (789 mg) in einer Mischung aus 10 ml Methanol und 30 ml Eisessig aufgenommen. Nach Zugabe von 10 ml Äther erwärmte man die Mischung auf dem Dampfbad. Aus der klaren Lösung fielen beim Abkühlen 522 mg weisse Nadeln vom Smp. 276–277° (Zers., Vakuum) aus. Weitere 130 mg vom Smp. 275° (Zers., Vakuum) erhielt man durch Einengen der Mutterlaugen zur Trockne und anschliessende Kristallisation aus 20 ml Eisessig. Gesamtausbeute: 652 mg (91%). Zur Analyse wurde eine Probe aus einem Voransatz zweimal aus Eisessig umkristallisiert, Smp. 277–278° (Zers., Vakuum); Lit. [6]: 256–258°. UV.: 227 (S) (9500), 272 (850), 280 (S) (680) m μ ; in 0,1N HCl: 222 (S) (8500), 270 (760), 280 (S) (520) m μ ; in 0,1N KOH: 240 (S) (8200), 284 (2440) m μ . IR. (KBr): 332 J, 1620, 1595 cm⁻¹.

C₁₁H₁₅O₃N, HCl (245,70) Ber. C 53,77 H 6,56 N 5,70% Gef. C 54,14 H 6,68 N 5,64%

Anhalamin (II) aus Anhalamin-hydrochlorid: Einer Lösung von 200 mg Anhalamin-hydrochlorid in 20 ml Methanol setzte man 44 mg Natriummethylat zu. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der feste Rückstand zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Aus den vereinigten Methylenchloridlösungen erhielt man durch Verdampfung des Lösungsmittels im Vakuum 204 mg eines Öls, das durch Anspritzen mit Äther kristallisierte. Sublimation im Hochvakuum bei 170° ergab reines Anhalamin vom Smp. 186–188° (im Vakuum); Lit. [6]: 187–188°. UV.: 227 (S) (9500), 272 (790), 280 (S) (690) m μ ; in 0,1N HCl: 225 (S) (8300), 270 (760), 280 (S) (500) m μ ; in 0,1N KOH: 240 (S) (8000), 285 (2400) m μ . IR. (KBr): 3280, 1640, 1585 cm⁻¹. NMR.: δ = 6,21 (1) s (arom. CH-5); ca. 5,00 (2) b (OH, NH); 3,75/3,66 (5/3) s (CH₂-1/OCH₃-6,7); ca. 2,86/ca. 2,55 (2/ca. 2) m (CH₂-3/CH₂-4). pK_{a1} = 8,8; pK_{a2} = 11,3.

C₁₁H₁₅O₃N (209,24) Ber. C 63,14 H 7,23 N 6,69% Gef. C 62,87 H 7,22 N 6,70%

⁹⁾ Für die Verbindung XI wurden zwei Smp. beobachtet.

Das aus Anhalamin bereitete Pikrat, Smp. 249–249,5° (Vakuum), erwies sich mit authentischem Anhalaminpikrat als identisch (Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum).

Anhalidin (III): Die aus 200 mg Anhalamin-hydrochlorid erhaltene Base II wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit 0,15 ml 37-proz. Formaldehyd versetzt und 2,5 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschliessend wurde über Nacht unter Verwendung von RANEY-Nickel hydriert, dann vom Katalysator abfiltriert, mit Methanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt. Man erhielt 192 mg Rohprodukt, Smp. 128–131°, welches sich dünnschichtchromatographisch (K; EtOH:DMF 1:1) als einheitlich erwies. Dieses Produkt wurde in 50 ml Methylenchlorid gelöst, die Lösung dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Man erhielt 163 mg III (90%) vom Smp. 131–132,5°, das im Hochvakuum bei 122° sublimiert wurde. Das so erhaltene Produkt vom Smp. 131–133° (Lit. [7]: 131–133°) gelangte zur Analyse. UV.: 227 (S) (11500), 272 (945), 280 (S) (700) m μ ; in 0,1N HCl: 225 (S) (10700), 270 (900), 277 (S) (700) m μ ; in 0,1N KOH: 285 (2950), 240 (S) (9400) m μ . IR. (KBr): 3530, 1630, 1600 cm⁻¹. NMR.: δ = 8,66 (1) s (OH); 6,25 (1) s (CH-5); 3,75/3,66 (3/3) s (OCH₃-6,7); 3,30 (2) m (CH₂-1); ca. 2,56 (4) m (CH₂-3/CH₂-4); 2,33 (3) s (N-CH₃). pK_{a1} = 7,7; pK_{a2} = 11,1.

C₁₂H₁₇O₃N (223,26) Ber. C 64,55 H 7,68 N 6,27% Gef. C 64,82 H 7,69 N 6,12%

Anhalidin-hydrochlorid: Einer Lösung von 26 mg III in 3 ml Methanol wurde äthanolische Salzsäure im Überschuss zugefügt. Nach Zugabe von Äther erhitze man bis zum Erhalten einer klaren Lösung auf dem Dampfbad. Beim Abkühlen fielen 26 mg kristallines Anhalidin-hydrochlorid vom Smp. 243° aus. UV.: 230 (S) (8600), 271 (875), 280 (S) (710) m μ ; in 0,1N HCl: 227 (S) (8300), 270 (790), 280 (S) (550) m μ ; in 0,1N KOH: 240 (S) (7900), 285 (2890) m μ . IR. (KBr): 3180, 1620, 1595 cm⁻¹.

C₁₂H₁₇O₃N.HCl (259,74) Ber. C 55,49 H 6,99 N 5,39% Gef. C 55,50 H 7,01 N 5,39%

B. Synthese von *rac.* Anhalonidin (IV) und *rac.* Pellotin (V) (Schema 2)

8-Benzoyloxy-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (XII): Ein Gemisch aus 3,36 g O-Benzyl-anhalamin-hydrochlorid (XI), 75 ml Wasser, 75 ml 3N Natronlauge und 150 ml Äther wurde bis zur Bildung einer klaren Lösung geschüttelt. Man trennte die ätherische Lösung ab, extrahierte den alkalischen Teil zweimal mit je 150 ml Äther, wusch die vereinigten organischen Phasen mit 50 ml Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum zur Trockne ein. Man erhielt 2,92 g (98%) Base als bräunliches Öl. Dieses wurde in 50 ml Methanol gelöst und mit 4,35 ml einer 17,2-proz. Natriumhypochloritlösung versetzt. Nach 1 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurden 5 g festes Natriumhydroxid zugefügt, das Gemisch 45 Min. unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und mit 50 ml Wasser verdünnt. Man entfernte das Methanol im Vakuum, extrahierte den Rückstand dreimal mit je 150 ml Chloroform, wusch die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum zur Trockne ein. Spuren Chloroform wurden durch mehrmaliges Lösen des Rohproduktes in Äther und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wurde im Hochvakuum getrocknet, in 50 ml Äther gelöst und mit festem Kohlendioxid versetzt. Nach dem Filtrieren der trüben Lösung und Einengen zur Trockne erhielt man 2,9 g (98%) der Base XII als klares Öl. Diese Substanz erwies sich dünnschichtchromatographisch (A, Chf:MeOH 100:1) als homogen und wurde daher ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet. Die Charakterisierung erfolgte über das Hydrochlorid, welches aus 283 mg Base mit äthanolischer Salzsäure erhalten wurde. Das Rohprodukt wurde zweimal aus Äthanol-Äther umkristallisiert und ergab 136 mg Hydrochlorid vom Smp. 152–153°. UV.: 241 (14300), 330 (14250) m μ ; in 0,1N HCl: 243 (14150), 323 (13500) m μ ; in 0,1N KOH: 232 (21750), 279 (9150) m μ . IR. (KBr): 1910, 1655, 1595, 1320, 1305, 1130, 1100 cm⁻¹.

C₁₈H₁₉O₃N.HCl (333,81) Ber. C 64,76 H 6,04 N 4,20% Gef. C 65,07 H 6,24 N 4,04%

2-Benzyl-8-benzoyloxy-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid (XIII): 2,82 g XII wurden in 50 ml Essigester gelöst und mit 1,5 ml Benzylbromid versetzt. Beim Stehen über Nacht bei Raumtemperatur fiel ein kristalliner Niederschlag aus, der nach Filtrieren und Waschen mit kaltem Essigester (–15°) aus Alkohol-Äther kristallisiert wurde. Man erhielt 2,46 g (55%) reines XIII vom Smp. 150–151°. UV.: 248 (13000), 341 (20450) m μ ; in 0,1N HCl: 246 (13220), 335

(19200) $m\mu$. IR. (KBr): 1655, 1600, 1315, 1120 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 9,21$ (1) s (CH-7); ca. 7,50 (10) m ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{C}_6\text{H}_5$); 7,11 (1) s (arom. CH-5); ca. 5,33 (4) m ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5/\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 3,98/3,80 (3/3) s ($\text{OCH}_3-6,7$); ca. 3,80 (2) m (CH_2-3); 3,08 (2) t (CH_2-4).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NBr}$ (468,41) Ber. C 64,11 H 5,60 N 2,99% Gef. C 63,81 H 5,61 N 3,10%

2-Benzyl-8-benzyloxy-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XV): Unter Stickstoff fügte man zu 243 mg trockenen Magnesium-Spänen in wenig abs. Äther¹⁰) 0,88 ml frisch destilliertes Methyljodid, rührte 30 Min. und verdünnte mit 50 ml abs. Äther¹⁰). In die GRIGNARD-Lösung wurden unter Rühren in kleinen Portionen 468 mg festes quartäres Salz XIII gegeben, das sich sofort auflöste. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig 30 Min. unter Rückfluss erhitzt und anschliessend mit 30 ml 20-proz. Natriumsulfatlösung versetzt. Die ätherische Lösung wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die einzelnen organischen Phasen wusch man zweimal mit je 25 ml Wasser und extrahierte anschliessend dreimal mit je 100 ml 1N Salzsäure. Die vereinigten sauren Extrakte wurden durch Zufügen von 50 ml 30-proz. Natronlauge alkalisch gestellt und dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherlösungen wurden zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. 345 mg (85%) der freien Base XV wurden als klares Öl erhalten. Es erwies sich dünnschichtchromatographisch als einheitlich (K, Chf: MeOH 19:1) und wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet. Zur Charakterisierung von XV wurde das Oxalat bereitet. Dazu wurde eine Lösung von 400 mg der freien Base in Benzol durch eine Säule von Aluminiumoxid (WOELM Aktivitätsgrad II; 4 g) filtriert. Die nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhaltenen 390 mg Öl wurden in 20 ml Äther gelöst. Bei Zugabe einer Lösung von 100 mg Oxalsäure in 20 ml Äther fiel ein kristalliner Niederschlag aus, der aus Alkohol-Äther umkristallisiert wurde, Smp. 126–126,5°. 284 mg dieser Substanz ergaben nach Umkristallisieren aus Alkohol-Äther 163 mg reines Oxalat vom Smp. 126–127,5°. UV.: 258 (1000), 264 (1140), 269 (1250), 274 (1310), 277 (S) (1310), 280 (1325) $m\mu$; in 0,1N HCl: 258 (S) (950), 264 (S) (1100), 269 (1200), 281 (S) (1100) $m\mu$; in 0,1N KOH: 259 (1050), 265 (S) (1180), 274 (S) (1540), 280 (1600) $m\mu$. IR. (KBr): 1600, 1500, 1100 cm^{-1} .

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (493,54) Ber. C 68,14 H 6,33 N 2,84% Gef. C 68,04 H 6,58 N 2,98%

Anhalonidin-hydrochlorid: Eine Lösung von 344 mg ungereinigtem XV in 60 ml Eisessig wurde bei 50–70° in Gegenwart von 10-proz. Palladium-Kohle hydriert. Nach 1,5 Std. filtrierte man den Katalysator ab, engte das Filtrat zur Trockne ein, extrahierte den Rückstand zweimal mit 150 ml siedendem Äther, filtrierte von wenig unlöslichem Material und verdampfte den Äther im Vakuum. Man erhielt 212 mg Rohprodukt vom Smp. 161–163,5° (Sintern bei 154°). 182 mg dieses Materials wurden in 10 ml Methanol gelöst, mit äthanolischer Salzsäure versetzt und zur Trockne eingengt. Kristallisation des Rückstandes aus Alkohol-Äther ergab 137 mg (72%) Anhalonidin-hydrochlorid vom Smp. 248,5–250° (Zers.). UV.: 230 (S) (8300), 271 (800), 280 (S) (600) $m\mu$; in 0,1N HCl: 230 (S) (7250), 271 (740), 280 (S) (520) $m\mu$; in 0,1N KOH: 245 (S) (6600), 278 (S) (2220), 286 (2590) $m\mu$. IR. (KBr): 3290, 1625, 1590, 1300, 1135, 1120 cm^{-1} .

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_2\text{HCl}$ (259,73) Ber. C 55,49 H 6,98 N 5,39% Gef. C 55,46 H 7,13 N 5,29%

Anhalonidin (IV) aus Anhalonidin-hydrochlorid: Zu 88 mg Anhalonidin-hydrochlorid in 10 ml Methanol wurde eine methanolische Lösung von 18,3 mg Natriummethylat gegeben, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der feste Rückstand zweimal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Man verdampfte das Lösungsmittel und erhielt 75 mg IV (100%) vom Smp. 158–160°. Durch Sublimation im Hochvakuum bei 140° erhielt man reines Anhalonidin (IV) vom Smp. 159,5–160° (Lit. [11]: 160–161°). UV.: 270 (740), 278 (S) (650) $m\mu$; in 0,1N HCl: 270 (620), 278 (S) (520) $m\mu$; in 0,1N KOH: 245 (S) (6850), 286 (2420) $m\mu$. IR. (KBr): 3520, 1620, 1595, 1295, 1120 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 6,21$ (1) s (arom. CH-5); 4,00 (1) q (CH-7); 3,73/3,65 (3/3) s ($\text{OCH}_3-6,7$); 2,33–3,00 (ca. 4) m ($\text{CH}_2-3,4$); 1,28 (3) d ($\text{C}-\text{CH}_3$). $pK_{a1} = 9,1$; $pK_{a2} = 11,7$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$ (223,26) Ber. C 64,55 H 7,68 N 6,27% Gef. C 64,25 H 7,86 N 6,34%

Pellotin (V). — a) Durch N-Methylierung von Anhalonidin (IV): 2 g IV wurden in 50 ml Methanol gelöst, mit 1,5 ml 40-proz. Formaldehydlösung versetzt und 30 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschliessend wurde über Nacht unter Verwendung von RANEY-Nickel hydriert, vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt. Nach Kristalli-

¹⁰) Vor dem Gebrauch wurde der Äther mit Stickstoff gespült.

sieren des Rückstandes aus tiefsiedendem Petroläther erhielt man 1,8 g Kristalle vom Smp. 109–110°, die im Hochvakuum bei 100° sublimiert wurden und 1,7 g reines Pellotin (80%) vom Smp. 109–111° (Lit. [11]: 111–112°) ergaben. Dieses Material erwies sich als identisch mit authentischem Pellotin (Smp., Misch-Smp. und IR.). UV.: 230 (S) (9300), 272 (820), 280 (S) (650) m μ ; in 0,1 N HCl: 230 (S) (8000), 271 (800), 280 (S) (550) m μ ; in 0,1 N KOH: 245 (S) (7400), 286 (2620) m μ . IR. (Chloroform): 3520, 1620, 1590, 1300, 1120 cm⁻¹. NMR.: δ = 10,33 (1) *b* (OH); 6,21 (1) *s* (arom. CH-5); 3,73/3,66/ca. 3,73 (7) *s/s/m* (OCH₃-6,7/CH-I); 2,41–3,00 (ca. 4) *m* (CH₂-3/CH₂-4); 2,33 (3) *s* (N-CH₃); 1,13 (3) *d* (C-CH₃). p*K*_{a1} = 8,3; p*K*_{a2} = 11,6.

C₁₃H₁₉O₃N (237,29) Ber. C 65,80 H 8,07 N 5,90% Gef. C 65,65 H 8,06 N 5,56%

b) Aus dem quartären Bromid XIV. – 8-Benzoyloxy-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-iso-chinoliniumbromid (XIV): 2,9 g Base XII in 15 ml Benzol wurden mit 50 ml 36-proz. methanolischer Methylbromidlösung versetzt und drei Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Die ausgefallene kristalline Substanz wurde filtriert, mit Benzol gewaschen und aus Methanol-Essigester umkristallisiert. Man erhielt 3,23 g (82%) XIV¹¹⁾ vom Smp. 144–145°. Zur Analyse wurde eine Probe aus einem Vorversuch zweimal aus Methanol-Essigester umkristallisiert, Smp. 147–148°. UV.: 248 (14700), 333 (15600), 265 (S) (7700) m μ ; in 0,1 N HCl: 247 (15400), 326 (14600) m μ . IR. (KBr): 1655, 1320, 1120, 700, 745 cm⁻¹.

C₁₉H₂₂O₃NBr Ber. C 58,17 H 5,65 N 3,57 Br 20,37%
(392,29) Gef. „ 57,96 „ 5,57 „ 3,71 „ 20,87%

Unter Stickstoff fügte man zu 552 mg trockenen Magnesium-Spänen in wenig abs. Äther¹⁰⁾ 1,41 ml frisch destilliertes Methyljodid und rührte anschliessend 30 Min. bei Raumtemperatur. In die GRIGNARD-Lösung wurden unter Rühren in kleinen Portionen 300 mg festes quartäres Salz XIV gegeben, das sich sofort auflöste. Das Gemisch wurde 30 Min. unter Rückfluss erhitzt und anschliessend durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Nach Abtrennen der ätherischen Lösung extrahierte man die wässrige Phase dreimal mit Äther. Jede ätherische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Man erhielt 100 mg eines rötlichen Öls, das in 20 ml warmer 1 N Salzsäure gelöst wurde. Man wusch die saure Lösung mit Äther, stellte mit 30-proz. Natronlauge alkalisch und extrahierte dreimal mit je 100 ml Äther. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Das erhaltene Öl wurde in Benzol gelöst und durch eine Säule von Aluminiumoxid (WOELM-Aktivitätsgrad II; 2 g) filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 76 mg O-Benzylpellotin (30%), das sich dünnschichtchromatographisch (K, Chf:MeOH 7:3) als einheitlich erwies.

Das erhaltene Öl wurde in 20 ml Eisessig gelöst und bei 50–70° unter Verwendung von 10-proz. Palladium-Kohle hydriert. Man filtrierte den Katalysator ab, engte im Vakuum zur Trockne ein und extrahierte den Rückstand zweimal mit 30 ml siedendem Äther. Nach Filtration und Abdampfen des Äthers erhielt man 56 mg eines klaren Öls, das bei Zugabe von Pentan ein festes Produkt ergab. Sublimation dieses Produktes im Hochvakuum bei 96° ergab Pellotin (V) vom Smp. 109,5–111°, das sich mit dem durch N-Methylierung von Anhalonidin erhaltenen Produkt als identisch (Smp., Misch-Smp. und IR.) erwies.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. AL STEYER-MARK) ausgeführt. Die UV.-Spektren wurden unter Leitung von Dr. V. TOOME, die IR.-Spektren unter Leitung von Herrn S. TRAIMAN und die NMR.-Spektren unter Leitung von Dr. E. BILLETER aufgenommen.

SUMMARY

The four known Cactus alkaloids anhalamine (II), anhalidine (III), *rac.* anhalonidine (IV) and *rac.* pellotine (V) have been synthesized starting from mescaline (I) by new and simple procedures.

Chemical Research Department,
HOFFMANN-LA ROCHE INC.,
Nutley, New Jersey

¹¹⁾ Das quartäre Salz XIV ist ausserordentlich hygroskopisch und muss unter Feuchtigkeitsausschluss aufbewahrt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] IUPAC-Symposium, Kyoto, 1964, Abstr. of Papers, S. 75.
- [2] Übersichtsreferate: L. RETI in ZECHMEISTER's «Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe», Band VI, S. 242 (1950); MANSKE-HOLMES, «The Alkaloids», Band IV, S. 23 (1954).
- [3] Bulletin on Narcotics 77, 22 (1959).
- [4] T. A. HENRY in «The Plant Alkaloids», 4. Auflage, S. 154 (1949).
- [5] W. E. DIXON, J. Physiol. 25, 69 (1899); A. CLERC, M. M. JANOT & R. PARIS, Compt. rend. Soc. Biol. 119, 828 (1935); E. PFANKUCH in J. HOUBEN's «Fortschritte der Heilstoffchemie», 2. Abt., Band III, S. 244 (1939).
- [6] E. SPÄTH & H. RÖDER, Mh. Chem. 43, 93 (1922); E. SPÄTH & F. BECKE, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 2100 (1934).
- [7] E. SPÄTH & F. BECKE, Ber. deutsch. chem. Ges. 68, 944 (1935); Y. INUBUSHI & K. FUJITANI, J. pharmaceut. Soc. Japan 78, 486 (1958).
- [8] R. H. F. MANSKE & H. L. HOLMES, J. Amer. chem. Soc. 67, 95 (1945).
- [9] S. KARADY, J. org. Chemistry 27, 3720 (1962).
- [10] A. L. PORTE, H. S. GUTOWSKI & I. M. HUNSBERGER, J. Amer. chem. Soc. 82, 5057 (1960).
- [11] Erste Synthese: E. SPÄTH, Mh. Chem. 43, 477 (1922).
- [12] E. SPÄTH & F. BECKE, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 266 (1934).
- [13] H. T. OPENSHAW & N. WHITTAKER, J. chem. Soc. 1963, 1461.
- [14] J. KNABE & A. SCHEPERS, Arch. Pharmaz. 295, 482 (1962).
- [15] W. SCHNEIDER & R. MENZEL, Arch. Pharmaz. 297, 65 (1964).
- [16] A. HEFFTER, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 3004 (1901).

**233. Recherches sur la formation et la transformation
des esters LV [1]¹⁾
Esters d'alcools polyhalogénés avec des acides du phosphore
par Emile Cherbuliez, M. Gowhari et J. Rabinowitz
(1 VIII 64)**

I. *Dihalogéno-2,3-propène-2-ols-1 et tétrahalogéno-2,2, 3,3-propanols-1*. Dans la série des alcools dihalogéno-2,3-allyliques, les dérivés du chlore et du brome ont été obtenus par addition des halogènes correspondants à l'alcool propargylique [2] [3]. C'est de cette manière que nous avons préparé le diiodo-2,3-propène-2-ol-1 ($\text{CHI}=\text{CI}-\text{CH}_2\text{OH}$), obtenu déjà de manière indirecte [4]. (Le dérivé difluoré est encore inconnu.)

Diiodo-2,3-propène-2-ol-1. On introduit dans un ballon 2,0 g (0,035 mole) d'alcool propargylique, 100 ml de tétrachlorure de carbone et 14 g (0,055 mole) d'iode et abandonne le tout 10 à 14 h à la lumière. On élimine l'excès d'iode en agitant la solution organique avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium. Si l'alcool diiodé commence à précipiter, on ajoute du tétrachlorure de carbone jusqu'à dissolution; si la solution est encore trouble, on filtre, décante et sèche la phase organique sur Na_2SO_4 anhydre. On filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu solide est recristallisé dans le tétrachlorure de carbone. On obtient 8,3 g (75%) de diiodo-2,3-propène-2-ol-1, F. 53°.

$\text{C}_3\text{H}_4\text{OI}_2$ (310) Calc. C 11,6 H 0,97 I 82,0% Tr. C 12,4 H 1,10 I 81,2%

Les tétrahalogéno-2,2,3,3-propanols-1 peuvent être obtenus d'une manière analogue avec le chlore et le brome [5] [6], mais non avec l'iode, comme nous l'avons constaté nous-mêmes.

¹⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 2105.