

F. Eiden und U. Kuckländer

## 3-Äthenyl-5-methoxy-indol-Derivate

### 2. Mitt. über die Darstellung antiphlogistisch wirksamer Indol-Derivate<sup>1)</sup>

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin  
(Eingegangen am 29. September 1970)

Aus 5-Methoxy-indol-3-aldehyden und CH-aciden Heterocyclen oder aus 5-Methoxy-indolen und Formyl-Derivaten CH-acider Heterocyclen wurden die 3-Äthenyl-5-methoxy-indole **3**, **5**, **7**, **8** dargestellt, die mit Kaliumcyanid Nitrile (**12**), durch katalytisches Hydrieren Skatyl-Derivate (**4** und **9**) bilden. Solche Verbindungen entstehen auch aus Gramin-Derivaten und CH-aciden Heterocyclen.

#### 3-Ethenyl-5-methoxy-indoles

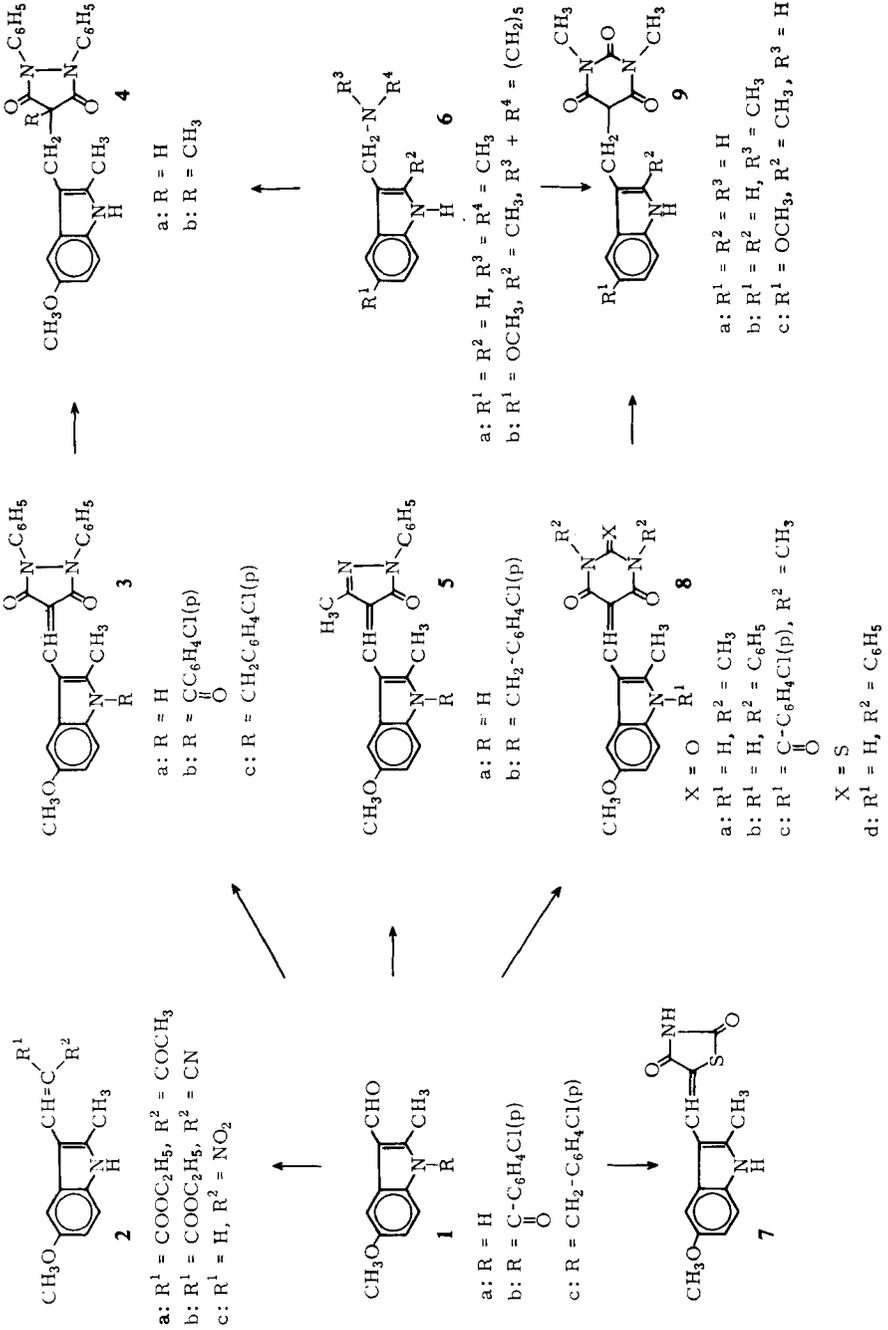
From 5-methoxy-indole-3 aldehydes and CH-acidic heterocycles or from 5-methoxy-indoles and formyl derivatives of CH-acidic heterocycles the 3-ethenyl-5-methoxy-indoles **3**, **5**, **7**, **8** were prepared. With potassium cyanide they form nitriles (**12**) and by catalytic hydration skatyl derivatives (**4** and **9**). Such compounds result from gramine derivatives and CH-acidic heterocycles as well.

Indol-3-aldehyde reagieren häufig nicht wie aromatische Aldehyde, sondern verhalten sich wie vinyloge Säureamide<sup>2)</sup>: Cyanhydrine, Bisulfitaddukte oder Aminale lassen sich nicht herstellen, und die Benzoin-Kondensation gelingt ebensowenig wie eine Umsetzung nach Perkin oder Cannizzaro<sup>3)</sup>. Kondensationen mit CH-aciden Verbindungen sind jedoch beschrieben worden<sup>4)</sup>.

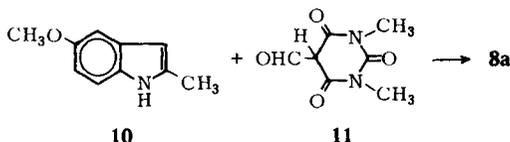
Wir fanden, daß solche Kondensationen auch mit den 5-Methoxy-indol-3-aldehyden **1a–c** gelingen und stellten mit Acetessigester, Cyanessigester und Nitromethan die 3-Äthenyl-5-methoxy-indol-Derivate **2a–c** her. Von besonderem Interesse für uns waren jedoch – eventueller antiphlogistischer Wirkungen wegen – die Umsetzungsprodukte von 5-Methoxy-indol-3-aldehyden mit CH-aciden Säureamiden<sup>5)</sup>.

Wir stellten darum aus **1a–c** durch Kondensation mit Diphenyldioxypyrazolidin, Phenylmethylpyrazolon, Barbitursäuren sowie Rhodanin die Verbindungen **3**, **5**, **7** und **8** her.

1. Mitt. F. Eiden und U. Kuckländer, *Arch. Pharmaz.*, **304**, 57 (1971).
2. J. Thesing, *Chem. Ber.* **87**, 507 (1954); D. G. O'Sullivan und P. W. Sadler, *J. chem. Soc. London* **1959**, 876.
3. R. B. van Order und H. G. Lindwall, *J. org. Chemistry* **10**, 128 (1945); R. C. Blum und H. G. Lindwall, *J. org. Chemistry* **11**, 185 (1945); D. E. Ames, R. E. Bowman, D. D. Evans und N. A. Jones, *J. chem. Soc. (London)* **1956**, 1984; H. R. Hensel, *Chem. Ber.* **99**, 868 (1966).
4. R. Majima und H. Kotake, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **55**, 3859 (1922); S. Akabori, *Proc. Imp. Acad. (Japan)* **3**, 342 (1927); E. J. Miller und W. Robson, *J. chem. Soc. (London)* **1938**, 1910; D. E. Hall und A. H. Jackson, *J. chem. Soc. (London)* **1967**, 1681.
5. 4-Aryliden-1.2-diphenyl-3.5-dioxypyrazolidine sollen gute antiphlogistische Wirksamkeit zeigen: E. Adami, E. Morazzi, V. Lardaruccio und C. Cardani, *Il Farmaco, Ed. Sci.* **12**, 521 (1957).



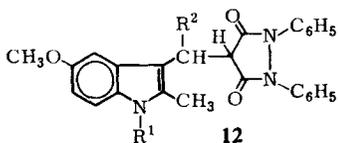
Wir fanden außerdem, daß Verbindungen des Typs **8** sich auch durch Reaktion von Formyl-Derivaten CH-acider Verbindungen (z. B. **11**) mit 2-Methyl-5-methoxy-indol (**10**) gewinnen lassen, z. B.:



Die so hergestellten 3-Äthenyl-indol-Derivate sind farbige, kristalline Substanzen, die sich durch katalytisches Hydrieren in die farblosen Skatyl-Abkömmlinge **4** bzw. **9** überführen lassen.

Solche Skatyl-Derivate können auch aus Gramin-Derivaten (**6**) bzw. deren quar-tären Ammonium-Salzen durch Reaktion mit CH-aciden Verbindungen dargestellt werden<sup>6)</sup>.

**3a** und **c** reagierten mit Kaliumcyanid zu den Nitrilen **12a** und **b**. Die Verseifung von **12b** führte jedoch nicht zum gewünschten 3-Indolessigsäure-Derivat; trotz Variation der Reaktionsbedingungen konnte nur das Säureamid **12c** isoliert werden.

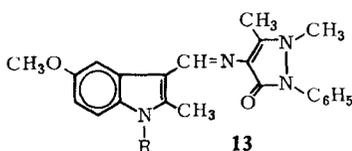


a:  $R^1 = H, R^2 = CN$

b:  $R^1 = CH_2C_6H_4Cl(p), R^2 = CN$

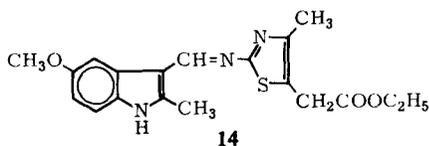
c:  $R^1 = CH_2C_6H_4Cl(p), R^2 = \begin{matrix} CNH_2 \\ || \\ O \end{matrix}$

Durch Reaktion von **1b** und **c** mit Amino-pyrazolon- bzw. thiazol-Derivaten<sup>7)</sup> konnten die Azomethine **13a** und **b** bzw. **14** hergestellt werden.



a:  $R = H$

b:  $R = \begin{matrix} C-C_6H_4Cl(p) \\ || \\ O \end{matrix}$



6 Über Reaktionen dieser Art: R. V. Heinzlmann, W. C. Anthony, D. A. Lyttle und J. Szmuszkovicz, *J. org. Chemistry* **25**, 1548 (1960).

7 Über die antiplogistische Wirksamkeit von Thiazol-essigsäure-Derivaten: K. Brown, J. F. Cavella, D. Green und A. B. Wilson, *Nature* **219**, 164 (1968).

Die Maxima der UV-Spektren von **1a** und **c** liegen, in Dioxan gemessen, bei 296 bzw. 305 nm; in äthanol. KOH gelöst zeigt **1a** ein Maximum bei 318 nm. Die Äthenyl-Derivate **2**, **3**, **5**, **7**, **8** absorbieren (in Dioxan) im sichtbaren Bereich ( $\lg \epsilon$  **4,4–4,6**):

3-Äthenyl-indol-Derivate	$\lambda_{\max}$ nm	3-Äthenyl-indol-Derivate	$\lambda_{\max}$ nm
<b>2a</b>	366	<b>5a</b>	406
<b>2b</b>	381	<b>5b</b>	408
<b>2c</b>	402	<b>7</b>	438
<b>3a</b>	426	<b>8a</b>	426
<b>3b</b>	421	<b>8b</b>	429
<b>3c</b>	432	<b>8c</b>	454

Diese Maxima werden durch Hydrieren der Äthengruppe in 3-Stellung stark hypsochrom verschoben:  $\lambda_{\max}$ : **4a**: 277 nm, **4b**: 278 nm, **9a**: 275 nm, **9b**: 281 nm.

Die IR-Spektren der Indolaldehyde zeigen eine Carbonylbande (**1a**: 1640, **1b**: 1670, **1c**: 1650/cm). Bei den Spektren der Äthenyl-Derivate (**2**, **3**, **5**, **7**, **8**) treten intensive Banden um 1600/cm auf, die bei den Spektren von **4** bzw. **9** fehlen.

Charakteristisch für die NMR-Spektren von **1a–c** (in  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) ist ein Singulett bei 10.1 ppm. Für die Spektren der Kondensationsprodukte **3** bzw. **8** (in  $\text{DMSO-d}_6$ ) ist ein Singulett bei 8.2–8.5 ppm typisch (Methinproton, in  $\text{CHCl}_3$ ), das nach dem Hydrieren der Verbindungen verschwindet.

Die hier beschriebenen Indol-Derivate werden auf antiphlogistische Wirksamkeit untersucht.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

## Beschreibung der Versuche

Schmp.: Linström-Gerät (nicht korr.); UV-Spektren: Spektralphotometer PMQ II (Zeiss); IR-Spektren: Photometer 237 (Perkin-Elmer), in KBr; NMR-Spektren: A 60 A (Varian), Tetramethylsilan als innerer Standard, Angabe der chemischen Verschiebung: in ppm nach der  $\delta$ -Skala; Elementaranalysen: Analysenabteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin und Fa. I. Beetz, Kronach/Ofr.

### 2-Methyl-5-methoxy-indol-3-aldehyd (**1a**)<sup>9)</sup>

200 ml wasserfreies, eisgekühltes Dimethylformamid wurden unter Rühren tropfenweise mit 32.8 g  $\text{POCl}_3$  versetzt, dann wurde eine Lösung von 52.6 g **10** in 150 ml DMFA langsam hinzugegeben. Es wurde noch 1 Std. auf 35–40° erwärmt, dann mit Eis versetzt und schließlich eine

**8** **1a** und **b** werden ohne Angaben von Stoffkonstanten unter Neth. Appl. 6517259, C. A. 65, 18561 f (1966) aufgeführt.

Lösung von 250 g NaOH in 650 ml Wasser hinzugegeben. Nach dem Verdünnen auf 2,5 l wurde bis zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten schied sich der Aldehyd ab. Ausbeute 97 % d. Th.; farblose Kristalle; Schmp. 198° (Alkohol).

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189,2)	Ber.: C 70,00	H 5,86	N 7,40
	Gef.: C 69,90	H 5,42	N 7,49

1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-aldehyd (1b)<sup>8</sup>) und 1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-aldehyd (1c)

0,010 Mol 1a wurden in absol. Dioxan gelöst und zu einer Suspension von 0,011 Mol NaH in Dioxan gegeben. Nach je 1/2std. Rühren bei Raumtemperatur und in der Siedehitze wurde unter Eiskühlung langsam 0,011 Mol p-Chlorbenzoylchlorid bzw. p-Chlorbenzyl-jodid zugetropft. Nach längerem Rühren bei Raumtemperatur wurde erwärmt, das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat mit Wasser versetzt, der auftretende Niederschlag abgenutscht und umkristallisiert. Ausbeute 60 bzw. 40 % d. Th.

1b: Gelbliche Kristalle; Schmp. 155° (Aceton).

$C_{18}H_{14}ClNO_3$ (327,8)	Ber.: C 65,96	H 4,31	N 4,28	Cl 10,82
	Gef.: C 66,16	H 4,93	N 4,63	Cl 11,42

1c: Farblose Kristalle; Schmp. 139° (Methanol).

$C_{18}H_{16}ClNO_2$ (313,8)	Ber.: C 68,90	H 5,14	N 4,46	Cl 11,30
	Gef.: C 69,14	H 5,13	N 4,46	Cl 11,70

$\alpha$ -Acetyl- $\beta$ -(2-methyl-5-methoxy-indol-3)-acrylsäureäthylester (2a),  $\alpha$ -Cyano- $\beta$ -(2-methyl-5-methoxy-indol-3)-acrylsäureäthylester (2b) und 2-Methyl-5-methoxy-3-(2-nitrovinyl)-indol (2c)

1a wurde in Acetessigester, Cyanessigester bzw. Nitromethan heiß gelöst, mit einigen Tropfen Piperidin versetzt und 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten bildeten sich Kristalle. Ausbeute etwa 80 % d. Th.

2a: Gelbe Kristalle; Schmp. 198° (Acetessigester).

$C_{17}H_{19}NO_4$ (301,3)	Ber.: C 67,76	H 6,36	N 4,65
	Gef.: C 67,50	H 6,87	N 4,71

2b: Gelbe Kristalle; Schmp. 265° (Alkohol).

$C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284,3)	Ber.: C 67,61	H 5,67	N 9,85
	Gef.: C 67,67	H 5,58	N 9,98

2c: Braunrote Kristalle; Schmp. 186° (Alkohol).

$C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232,2)	Ber.: C 62,06	H 5,21	N 12,06
	Gef.: C 62,12	H 4,87	N 12,22

2-Methyl-5-methoxy-indol-3-methyliden-Derivate 3a-c, 5a, b, 7 und 8a-d

Äquimolare Mengen Aldehyd (1a-c) und CH-acide Verbindung wurden entweder 5 Min. in Äthanol (= Verfahren A) oder 3-4 Std. in Eisessig/Acetanhydrid 1:1 (= Verfahren B) oder in Pyridin (unter Zusatz einiger Tropfen Piperidin) (= Verfahren C) erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Eisessig und Äthanol gewaschen und dann umkristallisiert. 8a kann auch durch 10 min. Erwärmen äquimol. Mengen 10 und 11 in Eisessig dargestellt werden. 8a scheidet sich beim Erkalten der Lösung ab. Ausbeute 90 % d. Th.

Substanz Summenformel (Mol.-Gew.)	Herstel- lungs- verfahren	Eigenschaften	Ber.: Gef.:	Analysen				
				C	H	N	Cl	S
<b>3a</b> $C_{26}H_{21}N_3O_3$ (423,5)	A	gelbe Krist. Schmp. 230° (Methanol)		73.70	4.98	9.94		
				73.70	5.12	9.83		
<b>3b</b> $C_{33}H_{24}ClN_3O_4$ (562.0)	A	orangefarb. Kristalle Schmp. 214° (Dimethyl- formamid/ Wasser)		70.53	4.31	7.48	6.31	
				70.60	4.69	7.40	6.92	
<b>3c</b> $C_{33}H_{26}ClN_3O_3$ (548.1)	A	orangefarb. Kristalle Schmp. 250° (Dimethyl- formamid/ Wasser)		72.33	4.78	7.67	6.47	
				72.26	4.95	7.65	6.56	
<b>5a</b> $C_{21}H_{19}N_3O_2$ (345.4)	B	rote Krist. Zers. b. 218° (Eisessig) Ausbeute 50 %		73.02	5.54	12.16		
				72.93	5.70	12.17		
<b>5b</b> $C_{28}H_{24}ClN_3O_2$ (470.0)	C	rote Krist. Schmp. 210° (Eisessig) Ausbeute 50 %		71.55	5.15	8.94	7.55	
				69.91	5.46	8.72	7.94	
<b>7</b> $C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$ (304.4)	C	orangefarb. Pulver Zers. b. 320° (DMFA)		55.26	3.97	9.20		21.07
				55.32	4.22	9.61		19.94
<b>8a</b> $C_{17}H_{17}N_3O_4$ (327.4)	A	gelbe bzw. orangefarb. Kristalle Schmp. 270°, (Zers.) (Eisessig)		62.40	5.23	12.85		
				62.55	5.32	12.85		
<b>8b</b> $C_{27}H_{21}N_3O_4$ (451.5)	A	gelbe Krist. Zers. 315° (Dimethyl- formamid)		71.83	4.96	9.31		
				72.49	5.04	9.24		
<b>8c</b> $C_{24}H_{20}ClN_3O_5$ (465.9)	A	gelbe Krist. Schmp. 204° (Alkohol)		61.88	4.33	9.01	7.61	
				61.77	4.82	8.85	7.95	
<b>8d</b> $C_{27}H_{21}N_3O_3S$ (467.6)	A	braunrote Krist. Zers. b. 220° (Dimethyl- formamid) Ausbeute 60 %		69.37	4.53	8.99		6.86
				72.26	5.47	8.74		6.10

**4-(2-Methyl-5-methoxy-skatyl)-1.2-diphenyl-3.5-dioxopyrazolidin (4a)**

**3a** wurde in Dioxan suspendiert, mit 10 % Palladium auf Kohle (10proz.) versetzt und bis zur vollständigen Lösung und Entfärbung in einer Wasserstoffatmosphäre unter Erwärmen geschüttelt. Nach Filtrieren und Abziehen des Lösungsmittels erhielt man ein Öl, das zur Kristallisation gebracht und umkristallisiert wurde. Ausbeute 80 % d. Th.; farblose Kristalle; Schmp. 152° (Essigester/Cyclohexan/Petroläther).

$C_{26}H_{23}N_3O_3$ (425,5)	Ber.: C 73,39	H 5,44	N 9,88
	Gef.: C 73,21	H 5,81	N 9,88

**4-Methyl-4-(2-methyl-5-methoxy-skatyl)-1.2-diphenyl-3.5-dioxopyrazolidin (4b)**

2,6 g **6b** wurden in 10 ml Benzylalkohol gelöst und mit 1,2 g Dimethylsulfat sowie 2,7 g Diphenyl-4-methyl-dioxopyrazolidin versetzt. Die erhaltene Lösung wurde unter Rühren zu einer Lösung von 0,4 g Kalium in 30 ml Benzylalkohol gegeben; dann wurde nach längerem Rühren und gelindem Erwärmen mit Wasser versetzt und mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Öl wurde zur Kristallisation gebracht und umkristallisiert. Ausbeute 60 % d. Th.; farblose Kristalle; Schmp. 152° (verd. Methanol).

$C_{27}H_{25}N_3O_3$ (439,5)	Ber.: C 73,79	H 5,73	N 9,56
	Gef.: C 73,94	H 5,42	N 9,54

**5-Skatyl-1,3-dimethylbarbitursäure (9a)**

Gramin (**6a**) und 1,3-Dimethylbarbitursäure wurden in Toluol gelöst und nach Zusatz einer geringen Menge NaOH plv. unter Durchleiten von Stickstoff zum Sieden erhitzt, bis keine Dimethylaminentwicklung mehr nachweisbar war. Dann wurde das Lösungsmittel abgezogen, das erhaltene Öl mit Tetrachloräthylen zur Kristallisation gebracht und umkristallisiert. Ausbeute 60 % d. Th.; farblose Kristalle; Schmp. 175° (Toluol).

$C_{15}H_{15}N_3O_3$ (285,3)	Ber.: C 63,15	H 5,30	N 14,72
	Gef.: C 63,18	H 5,26	N 14,90

**4-Methyl-4-skatyl-1.3-dimethylbarbitursäure (9b)**

1.3.5-Trimethylbarbitursäure wurde in Dioxan-Methanol (10:1) gelöst und ein Äquiv. NaH hinzugegeben. Nach einiger Zeit wurde portionsweise unter Rühren mit Graminmethojodid (Methojodid von **6a**) versetzt. Schließlich wurde noch 30 Min. zum Sieden erhitzt, filtriert, eingeeengt und der Rückstand mehrmals umkristallisiert. Ausbeute 50 % d. Th.; farblose Kristalle; Schmp. 150° (Toluol).

$C_{16}H_{17}N_3O_3$ (299,3)	Ber.: C 64,22	H 5,73	N 14,03
	Gef.: C 64,27	H 5,85	N 14,04

**5-(2-Methyl-5-methoxy-skatyl)-1.3-dimethylbarbitursäure (9c)**

Darstellung wie unter **4a** beschrieben. Farblose Kristalle; Schmp. 143° (Aceton/Cyclohexan/Petroläther).  $C_{17}H_{19}N_3O_4$  (329,3)

**2-Methyl-5-methoxy-3-piperidinomethyl-indol (6b)**

6,5 g Piperidin wurden unter Eiskühlung mit 3,2 ml Formaldehydlösung (35proz.) und 5 ml Eisessig versetzt und nach einigen Min. 6,3 g **10** hinzugegeben. Das Gemisch wurde unter gelegentlichem Umrühren noch 10 Min. bei Eiskühlung, dann 24 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der entstandene klare Sirup wurde mit Wasser versetzt, filtriert und mit 10proz. Na-

tronlauge alkalisiert. Die Mannich-Base fällt als Harz aus und kristallisiert bald durch. Ausbeute 96 % d. Th.; farblose Kristalle; Schmp. 145° (Benzol/Petroläther).  $C_{16}H_{22}N_2O$  (258,2)

4-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-cyanmethyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxypyrazolidin (12a), 4-[1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3]-cyanmethyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxypyrazolidin (12b)

0,01 Mol 3a bzw. 3c wurden 3 Std. in einer Lösung von 0,012 Mol KCN in 90proz. Methanol zum Sieden erhitzt. Nach dem Ansäuern wurde i. Vak. zur Trockne eingengt und mit Wasser versetzt. Das unlösliche farblose Produkt wurde umkristallisiert. Ausbeute etwa 70 % d. Th.

12a: Farblose Kristalle; Schmp. 198° (Zers.)

$C_{27}H_{22}N_4O_3$ (450,5)	Ber.: C 71,99	H 4,92	N 12,44
	Gef.: C 71,57	H 5,29	N 12,47

12b: Farblose Kristalle; Schmp. 195° (Benzol/Petroläther).

$C_{34}H_{27}ClN_4O_3$ (575,1)	Ber.: C 71,01	H 4,73	N 9,74	Cl 6,17
	Gef.: C 70,80	H 4,79	N 9,73	Cl 6,49

$\alpha$ -[1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3]- $\alpha$ -(1,2-diphenyl-3,5-dioxypyrazolidin-4)-acetamid (12c)

12b wurde bei Raumtemperatur in  $H_2SO_4$  gelöst und für 24 Std. im Kühlschrank aufbewahrt. Dann wurde die Lösung in Eis gegossen und das ausgefallene Produkt abgesaugt und umkristallisiert. Ausbeute 50 % d. Th.; farblose Kristalle; Schmp. 225° (Zers.) (Alkohol).

$C_{34}H_{29}ClN_4O_4$ (593,1)	Ber.: C 68,86	H 4,93	N 9,45	Cl 5,98
	Gef.: C 68,76	H 5,17	N 9,52	Cl 5,76

(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-4-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-5 (13a) und 1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-methyliden-4-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-5 (13b)

Äquimol. Mengen Aminoantipyrin und Aldehyd 1a bzw. 1b wurden in Alkohol erwärmt und mit Eisessig versetzt. Das Kondensationsprodukt kristallisiert beim Erkalten in 90proz. Ausbeute aus.

13a: Gelbliche Kristalle; Schmp. 315° (Dioxan).

$C_{22}H_{22}N_4O_2$ (374,5)	Ber.: C 70,55	H 5,92	N 14,96
	Gef.: C 70,36	H 6,21	N 15,22

13b: Gelbliche Kristalle; Schmp. 250° (Dioxan).

$C_{29}H_{25}ClN_4O_3$ (513,0)	Ber.: C 67,82	H 4,91	N 10,92	Cl 6,91
	Gef.: C 67,20	H 5,04	N 10,94	Cl 7,36

*(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-essigsäureäthylester<sup>9)</sup> 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

**Proscillaridinmethylether<sup>1)</sup>**

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 Methylether des Proscillaridins dargestellt und in ihrer Struktur aufgeklärt werden. Die 3'- und 4'-Methylether 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.

Reichstein<sup>2)</sup> zitiert in einer zusammenfassenden Arbeit 35 Zucker, die bisher in Herzglykosiden gefunden wurden, darunter allein zwanzig O-methylierte Zucker. Es liegen meist 3-Monomethylether, seltener 2-Mono- oder 2,3-Dimethylether vor<sup>2, 3)</sup>. 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).