

Zur Konstitution des Emetins.

Von E. Späth †, w. M. d. Österr. Akad. d. Wiss., und M. Pailer*.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 5. Dez. 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 5. Dez. 1946.)

Das Emetin, das Hauptalkaloid der Brechwurzel (*Radix Ipecacuanhae*), findet schon seit längerer Zeit als Träger der wesentlichen Eigenschaften der Droge therapeutische Verwendung. Seine Anwendung als Emeticum, Expectorans und vor allem zur Bekämpfung der Amöbendysenterie sei hier hervorgehoben.

Zur Ermittlung der Konstitution des Emetins sowie seiner Nebenalkaloide wurden schon eine große Anzahl von Arbeiten durchgeführt¹. Auch E. Späth und W. Leithe² haben sich vor einigen Jahren mit der Konstitution dieses interessanten Naturstoffes beschäftigt. Die wichtigsten bis dahin festgestellten Tatsachen seien hier kurz erwähnt: Emetin $C_{29}H_{40}O_4N_2$ enthält vier Sauerstoffatome, die als Methoxylgruppen vorliegen³. Das Alkaloid ist eine sekundär-tertiäre Base⁴. Eine Methylgruppe am Stickstoff wurde nicht nachgewiesen. Beim Abbau nach Hofmann wurde nach der zweiten Abbaustufe Trimethylamin abgespalten unter Bildung einer nur noch ein Stickstoffatom enthaltenden Verbindung⁵. Emetin wird durch Halogene oder Eisenchlorid zu gefärbten, quartären Verbindungen dehydriert⁶. Man dachte zunächst also an eine Art Ana-

* Durch das unerwartete Ableben von Prof. Späth mußte diese Arbeit veröffentlicht werden, ohne daß er in die letzte Niederschrift Einsicht nehmen konnte. Für die Anregung zu diesem Problem sowie für wertvolle Ratschläge sage ich meinem hochverehrten Lehrer aufrichtigen Dank. Die sich aus den bisherigen Untersuchungen ergebenden weiteren Fragen werden von mir verfolgt, worüber weitere Mitteilungen in Aussicht genommen sind.

¹ Ältere Literatur bei P. Karrer, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 2058 (1916), und H. Staub, Diss. Zürich 1927.

² Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 688 (1927).

³ H. Kunz-Krause, Arch. Pharmaz. **232**, 466 (1894).

⁴ O. Keller, Arch. Pharmaz. **249**, 522 (1911); **251**, 703 (1913); **263**, 401 (1925).

⁵ P. Karrer, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 2077 (1916).

⁶ F. L. Pyman, J. chem. Soc. London **111**, 419 (1917); **113**, 222 (1918); P. Karrer, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 2057 (1916); **50**, 582 (1917).

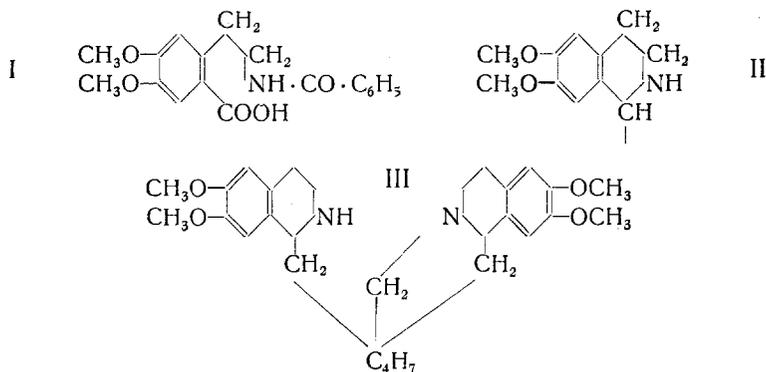
logie zum Berberin⁵. Bei der Oxydation des Emetins mit KMnO_4 wurde m-Hemipinsäure⁷ sowie 6,7-Dimethoxy-isochinolincarbonsäure^{8,15} erhalten, bei der Chromsäureoxydation entstand eine Verbindung, die als Dimethoxyphthalonimid angesehen wurde⁹.

E. Späth und *W. Leithe* konnten durch Oxydationsversuche feststellen, daß im Emetin keine Verbindung mit Palmatinstruktur vorliegt, bei deren Oxydation mit HNO_3 Pyridincarbonsäuren zu erwarten wären. Bei dem unter ähnlichen Bedingungen durchgeführten oxydativen Abbau des Emetins konnte aber nur Oxalsäure isoliert werden, während Berberin unter gleichen Bedingungen Pyridin-2,3,4-tricarbonsäure liefert. Die Möglichkeit des Vorhandenseins eines Piperidinringes im Emetin wurde ebenfalls geprüft. Die Base wurde mit Silberacetat dehydriert und unter Bedingungen, unter denen Pyridinabkömmlinge sonst Pyridincarbonsäuren geben, oxydiert. Auch dieser Versuch verlief negativ, wodurch bewiesen erschien, daß das Emetin keinen einfachen Piperidinring enthält. Bei der gelinden Oxydation mit KMnO_4 konnte aus Emetin 6,7-Dimethoxyli keto-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Corydaldin) und aus N-Benzoylemetin eine Verbindung erhalten werden, der wahrscheinlich die Formel I zukam. Dadurch wurde sichergestellt, daß im Emetin eine Gruppierung, wie sie in Formel II wiedergegeben ist, vorliegt. Die Frage, ob ein oder zwei Isochinolinringe vorhanden sind, konnte ebenfalls mit ziemlicher Sicherheit beantwortet werden. Es wurden nämlich bei der Oxydation des Emetins 96% der für einen Dimethoxyisochinolinring berechneten Menge m-Hemipinsäure erhalten, während bei der Oxydation ähnlicher bekannter Verbindungen 30–40% festgestellt werden konnten. Weiters gab die Oxydation von — an der freien Hydroxylgruppe — äthyltem Cephaelin (Emetin = O-Methylcephaelin) 6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin neben Corydaldin. Bei der Oxydation dieses Gemisches wurde neben m-Hemipinsäure die 4-Methoxy-5-äthoxy-phthalsäure erhalten. Dadurch wurde das Vorhandensein eines zweiten derartigen Ringes äußerst wahrscheinlich gemacht. Der *Emdesche* Abbau des N-Methylemetin-dichlormethylates gab bei der zweiten Stufe übereinstimmend mit dem von *P. Karrer*⁵ durchgeführten *Hofmannschen* Abbau Abspaltung von Trimethylamin, wodurch der monocyclische Charakter des sekundären Stickstoffs weiter bewiesen ist. Da beim *Emde*-abbau kein Zerfall in zwei ungefähr gleich große Bruchstücke eintrat, war auch bewiesen, daß der tertiäre Stickstoff nicht die einzige Verknüpfungsstelle der beiden Isochinolinkomplexe darstellen kann. Es mußte mit Rücksicht auf die Bildung von zwei Mol Corydaldin aus Emetin angenommen werden, daß sich im zweiten Isochinolinring an Stelle 1 eine C-Kette angliedert. Unter Berücksichtigung all dieser Ergebnisse stellten *E. Späth* und *W. Leithe* für das Emetin folgende Formel auf (III).

⁷ *A. Windaus* und *L. Hermanns*, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 1470 (1914).

⁸ *F. H. Carr* und *F. L. Pyman*, J. chem. Soc. London **105**, 1591 (1914).

⁹ *L. Hermanns*, Diss. Freiburg 1915.



In neuerer Zeit konnten *A. Ahl* und *T. Reichstein*¹⁰ durch einen *Hofmannschen* Abbau des N-Acetyl-emetins weiters bekräftigen, daß das sekundäre Stickstoffatom einem Dimethoxyisochinolinring angehört. Sie isolierten nämlich bei der Oxydation des nach dreistufigem Abbau gewonnenen N-Acetylderivates, in welchem das ursprünglich tertiäre N-Atom entfernt war, 4,5-Dimethoxyphthalonimid. Weiters konnten die beiden Autoren zeigen, daß bei der Dehydrierung des Emetins mit Palladium 2 Mole Wasserstoff abgespalten werden und neben einer Verbindung, die nach den Eigenschaften Emetamin sein dürfte, 1-Methyl-6,7-dimethoxyisochinolin entsteht.

Die vorliegende Abhandlung, die seit acht Jahren experimentell bearbeitet wird, hatte das Ziel, den in der Emetinformel (III) zwischen den beiden Isochinolinringen liegenden Teil durch einen in geeigneter Weise geführten *Hofmannschen* Abbau aufzuklären. Emetinbase¹¹ wurde mit Jodmethyl und Natriummethylat in das N-Methylemetindijodmethylat (IV) übergeführt. Die Isolierung dieser Verbindung, wie sie bereits *P. Karrer*⁵ beschrieben hat, wurde von uns nicht vorgenommen, sondern der Abbau unmittelbar durch Behandeln der in Wasser und Methanol gelösten Verbindung mit Silberoxyd fortgesetzt. Die diquartäre Base ließ sich nach vorherigem Abtrennen der Silberverbindungen und Vertreiben des Lösungsmittels leicht bei Wasserbadtemperatur aufspalten. Die so gewonnene Methinbase (V) wurde in 50%iger Essigsäure gelöst und mit Palladium als Katalysator hydriert, wobei annähernd die für zwei Doppelbindungen berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen wurde. Durch Zusatz von starker Lauge wurde aus der essigsauren Lösung die hydrierte Base (VI) in Freiheit gesetzt und durch Ausäthern abgetrennt. Bei sechsständigem Kochen dieser Verbindung mit CH_3J in Methanol bildete sich ein schön kristallisiertes Jodmethylat vom Schmp. 232–234°. Die nähere Untersuchung zeigte, daß es sich hier um ein ungesättigtes Monojodmethylat (VII) handelt, das durch Abspaltung eines

¹⁰ *A. Ahl* und *T. Reichstein*, *Helv. chim. Acta* **27**, 366 (1944).

¹¹ Hergestellt aus Emetinchlorhydrat der Fa. *E. Merck*, Darmstadt.

N-Atomes entstanden ist. Es tritt also Eliminierung des einen Stickstoffs vor der zweiten Stufe des *Hofmann*abbaues ein, eine Tatsache, die über die von *P. Karrer* beobachteten hinausgeht. Beim Einengen der Mutterlauge nach der Isolierung des Jodmethylates vom Schmp. 232–234° kristallisierte eine Verbindung aus, die sich durch Schmelzpunkt, Analysen, sowie durch Schmelzpunkt und Mischprobe des Pikrates der in Freiheit gesetzten Base als Trimethylaminjodhydrat identifizieren ließ. Diese Erscheinung, nämlich die Abspaltung von Stickstoff während der Darstellung des Jodmethylates und nicht erst beim Erhitzen der in Freiheit gesetzten quartären Base, stellt einen Sonderfall eines *Hofmann*schen Abbaues dar. Wir beruhten die an dieser Stelle erfolgte Stickstoffabspaltung beim weiteren Abbau zur Charakterisierung dieser Molekülhälfte, indem wir das Jodmethylat durch Schütteln mit frisch gefälltem Silberchlorid in das Chlormethylat verwandelten und dieses, gelöst in Eisessig, mit Palladium als Katalysator hydrierten. Die durch die Stickstoffabspaltung entstandene Doppelbindung verbrauchte ziemlich genau die berechnete Menge Wasserstoff. Aus dem hydrierten Chlormethylat (VIII) wurde nun in der üblichen Weise durch Silberoxyd die quartäre Base in Freiheit gesetzt, das Lösungsmittel unter Zusatz von KOH abgedampft und der Rückstand noch weiter eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Auf diese Weise wurde der Hauptteil der quartären Base gespalten und das gebildete tertiäre Amin durch Ausäthern abgetrennt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde das Erhitzen des ungespaltenen Anteils wiederholt. So wurde in guter Ausbeute eine einfach ungesättigte Base gewonnen (IX).

Bei direktem Abbau des Jodmethylates vom Schmp. 232–234°, also ohne vorherige Hydrierung, erhielten wir eine zweifach ungesättigte Base (X). Das Vorhandensein von zwei Doppelbindungen wurde durch katalytische Hydrierung festgestellt.

Die dritte Stufe des *Hofmann*abbaues wurde mit der einfach ungesättigten Base (IX), wie wir sie durch Abbau des hydrierten Chlormethylates erhalten hatten, fortgesetzt. Die Verbindung gab beim Erhitzen mit Jodmethyl im Einschlußrohr auf 100° ein Jodmethylat, aus dem durch Silberoxydbehandlung die quartäre Base gewonnen wurde. Die Abspaltung des zweiten Stickstoffatoms erfolgte durch Destillation bei 0,01 Torr und 200–220° Luftbadtemperatur. Das Destillat enthielt neben der N-freien Verbindung noch eine größere Menge tertiäre Base, die isoliert und nach der Darstellung des Jodmethylates neuerlich dem Abbau unterzogen wurde. Schließlich konnte so in guter Ausbeute eine N-freie Verbindung (XI) erhalten werden, die bei 180–200° und 0,01 Torr destilliert wurde und, aus Äther und Petroläther umgelöst, Schmp. 80–82° hatte. Die Verbindung enthielt erwartungsgemäß zwei Doppelbindungen, die sich durch die katalytische Hydrierung feststellen ließen.

Der Verlauf dieses Abbaues bestätigt die bereits bekannte Tatsache, daß das ursprünglich sekundäre Stickstoffatom an der Bildung eines Ringes beteiligt ist, da es bei der zweiten Stufe des *Hofmann*abbaues in Form von Trimethylamin abgespalten wird. Der zweite, tertiäre Stickstoff ist nach unseren Befunden an der Bildung zweier Ringe beteiligt.

Der zweifach ungesättigte „Kohlenwasserstoff“ (XI) wurde nun zur Klärung seiner Konstitution mit Ozon gespalten. Die Verbindung wurde in Chloräthyl mit 6%igem Ozon in der üblichen Weise behandelt. Hierauf wurde das Lösungsmittel vertrieben und das Ozonid durch Kochen mit Wasser, etwas Zinkstaub und einer Spur Silbernitrat zersetzt. Die Spaltstücke wurden mit Äther aufgenommen und dieser mit Sodalösung, hierauf mit verd. Lauge geschüttelt. Beim Ansäuern der Sodalösung wurde eine Säure $C_{11}H_{14}O_4$ erhalten, die den Schmp. 144° hatte. Sie ließ sich durch die Mischprobe mit synthetischer 3,4-Dimethoxy-6-äthylbenzoesäure¹² als solche identifizieren.

Der Laugeauszug enthielt ein Phenol, das wir durch Darstellung des bei $88-90^{\circ}$ schmelzenden Benzoates charakterisierten. Analyse und Mischprobe zeigten, daß hier das 1-Oxy-3,4-dimethoxy-6-äthylbenzol vorlag, das wir nach *E. Späth* und *M. Pailer*¹³ synthetisierten.

Wir sind der Ersetzung einer CHO-Gruppe, wie sie als primäres Produkt bei der Ozonisierung unseres zweifach ungesättigten „Kohlenwasserstoffs“ zu erwarten war, gegen phenolisches Hydroxyl eingehender nachgegangen und haben darüber eine kurze Untersuchung veröffentlicht¹³. In einer weiteren Abhandlung¹⁴ konnten wir zeigen, daß diese Reaktion allgemeineren Charakter besitzt und daß besonders bei Phenoläthern in wechselnder Ausbeute neben den zu erwartenden Aldehyden Phenole auftreten.

Die von sauren und phenolischen Bestandteilen befreite Ätherlösung wurde nun getrocknet, abgedampft und der Rückstand bei 0,01 Torr fraktioniert. So konnte ein bei $100-120^{\circ}$ Luftbadtemp. und ein bei $120-140^{\circ}$ Luftbadtemp. übergelender Anteil abgetrennt werden. Die niedere Fraktion gab in guter Ausbeute ein Semicarbazon, das bei $201-202^{\circ}$ schmolz und sich durch die gelungene Mischprobe mit synthetischer Verbindung als Semicarbazon des 3,4-Dimethoxy-6-äthylbenzaldehydes (XII) erwies. Der zum Vergleich verwendete Aldehyd wurde nach *G. Barger* und *R. Silberschmidt*¹² dargestellt. Wir haben die von den beiden Autoren aus Wahrscheinlichkeitsgründen angenommene Konstitution dieser Verbindung durch die energische Oxydation zur *m*-Hemipinsäure direkt bewiesen¹³. Die bei $120-140^{\circ}$ im Hochvakuum destillierende Verbindung gab ebenfalls ein Semicarbazon, das, durch Umlösen aus Methanol und Wasser gereinigt, bei $156-157^{\circ}$ schmolz. Die Analysen dieser Verbindung zeigten, daß ihr eine Bruttoszusammensetzung $C_{19}H_{29}O_3N_3$ zukommt. Sie enthält zwei Methoxylgruppen.

Die Spaltung des Semicarbazons vom Schmp. $156-157^{\circ}$ gelang leicht durch Kochen mit konz. wäßriger Oxalsäurelösung. Die ölige Oxoverbindung enthielt eine Doppelbindung, die sich in Methanol mit Palladium als Katalysator gut hydrieren ließ. Die hydrierte Verbindung gab ein

¹² *G. Barger* und *R. Silberschmidt*, J. chem. Soc. London 1928, 2919.

¹³ Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 238 (1940).

¹⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 795 (1940).

Semicarbazon, das ebenfalls bei 156–158° schmolz, aber, wie voraussehen, mit der ursprünglichen Verbindung vom Schmp. 156–157° nicht identisch war, da sie im Gemisch mit dieser starke Schmelzpunktdepression zeigte. Sie besaß die Bruttoformel $C_{19}H_{31}O_3N_3$.

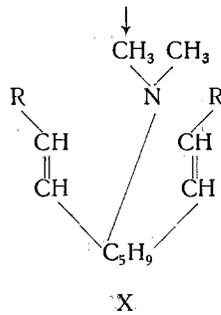
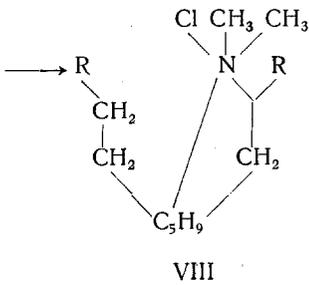
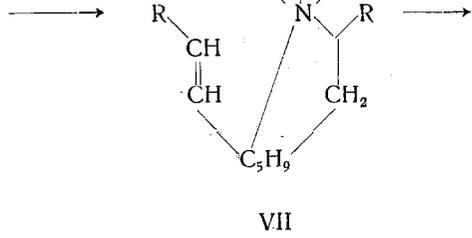
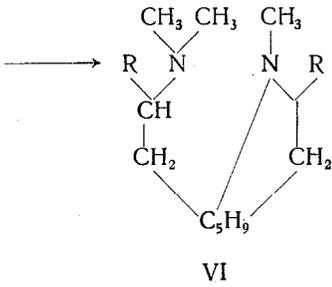
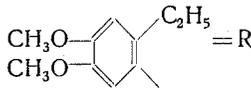
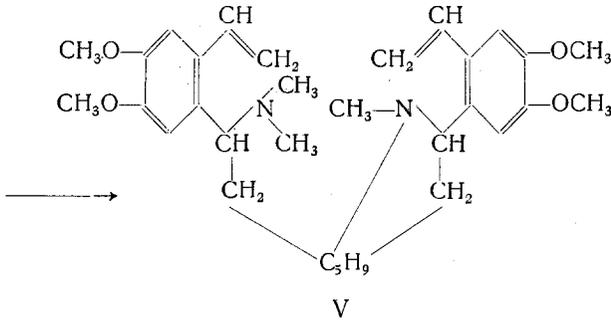
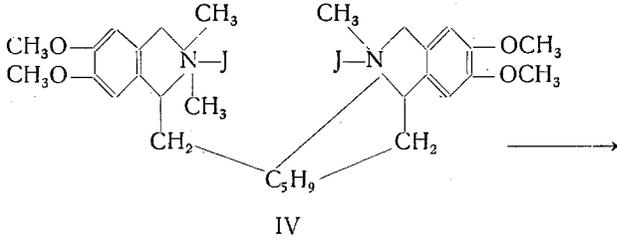
Bei der Oxydation der ungesättigten öligen Verbindung mit $KMnO_4$ in Aceton konnten wir eine Säure von der Formel $C_{13}H_{18}O_4$ ($= C_{11}H_{12}O_2 \cdot 2OCH_3$) erhalten, die bei 0,01 Torr und 120–130° Luftbadtemp. destillierte und mehrmals aus Äther und Petroläther umgelöst wurde. Der Schmelzpunkt lag dann bei 64–65°. Es handelt sich um die 3,4-Dimethoxy-6-äthyl-hydrozimtsäure (XIII), die wir auch durch Hydrieren der schon früher hergestellten 3,4-Dimethoxy-6-äthylzimtsäure¹³ erhielten.

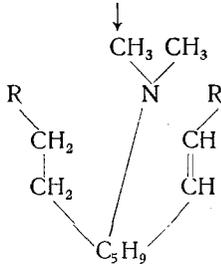
Durch Behandeln der ungesättigten Oxoverbindung mit Ozon konnten wir ein weiteres Spaltstück erhalten. Die Verbindung wurde in der üblichen Weise gelöst, in Chloräthyl ozonisiert und das gebildete Ozonid durch Kochen mit Wasser, dem etwas Zinkstaub und eine Spur Silbernitrat zugesetzt worden war, gespalten. Schließlich wurde ein Teil des Wassers in eine Vorlage, welche eine wäßrige Lösung von Semicarbazid enthielt, abdestilliert. Beim Ausäthern dieser Lösung wurde eine kristallisierte Verbindung gewonnen, die sich bei 0,03 Torr und 80–100° Luftbadtemp. sublimieren ließ. Aus Äther unter Druck umgelöst, hatte sie den Schmp. 142°. Die durchgeführte Analyse ergab die Zusammensetzung $C_5H_{11}ON_3$. Sowohl die Formel als auch der Schmelzpunkt entsprachen dem Semicarbazon des Methyläthylketons, mit welchem sich unsere Verbindung auch durch die gelungene Mischprobe identifizieren ließ.

Baut man aus den beiden Spaltstücken, nämlich aus der bei der Permanganatoxydation erhaltenen 3,4-Dimethoxy-6-äthylhydrozimtsäure und dem bei der Ozonspaltung nachgewiesenen Methyläthylketon, Formeln für die ungesättigte, bei der Ozonspaltung des zweifach ungesättigten „Kohlenwasserstoffes“ (XI) erhaltene Oxoverbindung auf, so ergeben sich zwei Möglichkeiten, die in XIV und XV wiedergegeben sind. Die Formeln lassen sich mit der von *E. Späth* und *W. Leithe* aufgestellten (III) in Einklang bringen. Die meist in vielen Punkten hypothetischen Emetinformeln anderer Autoren (XVI¹⁵, XVII¹) erlauben keine einfache Ableitung für die Entstehung dieses Spaltstückes.

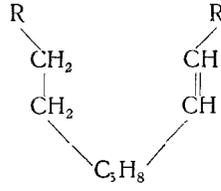
Wertvolle Vorarbeiten für die exakte Ausführung des *Hofmannschen* Abbaues, welcher sich zum Kernstück der Beweisführung für die Konstitution dieses Alkaloids zu entwickeln scheint, bedeuten Tastversuche, welche *Léo Marion* um das Jahr 1935 am hiesigen Institut ausgeführt hat. Schon damals gelang die Abtrennung des Semicarbazons $C_{19}H_{29}O_3N_3$ aus einem aus dem *Hofmannschen* Abbau stammenden stickstofffreien Material und die Isolierung sowie Identifizierung der Säure $C_{13}H_{18}O_4$. Mühsame Versuche zur Charakterisierung sauberer Abbaustufen haben es erst jetzt ermöglicht, aus diesen Befunden eindeutige Schlüsse auf die Struktur des Emetins zu ziehen.

¹⁵ *W. H. Brindley* und *F. L. Pyman*, J. chem. Soc. London 1927, 1067.

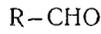




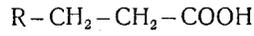
IX



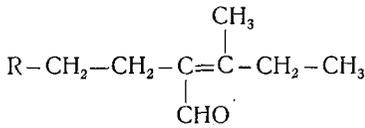
XI



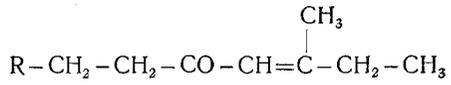
XII



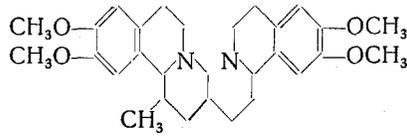
XIII



XIV

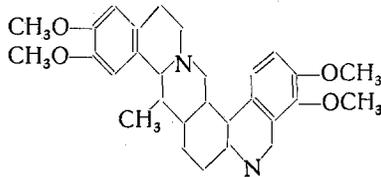


XV



XVI

Emetin nach *Brindley* und *Pyman*.



XVII

Emetin nach *H. Staub*.

Experimenteller Teil.

Darstellung des N-Methyl-emetindijodmethyates (IV).

50 g Emetinhydrochlorid wurden in 300 ccm Wasser gelöst und mit 200 g 50%iger NaOH versetzt. Die ausgefällte Base wurde mit Äther aufgenommen, der Äther mit fester KOH getrocknet und abdestilliert. Der Abdampfrückstand wurde, gelöst in 160 ccm Methanol, mit 50 g frisch destilliertem Jodmethyl versetzt, wobei leichte Erwärmung der Lösung eintrat. Nach 2stündigem Stehen bei 20° wurden 51,7 ccm einer Na-Methylatlösung, die 4 g Na in 100 ccm Methanol enthielt, tropfenweise unter Umschwenken zugegeben. Nach weiteren 12 Stunden wurde mit aufgesetztem Rückflußkühler auf dem Wasserbad 1 Stunde zum leichten Sieden erhitzt und nach dem Erkalten weitere 26 ccm Na-Methylatlösung und 30 g Jodmethyl zugegeben. Die Lösung blieb wieder 8 Stunden bei 20° stehen und wurde schließlich wieder am Wasserbad zum leichten Sieden erwärmt. Nach einer halben Stunde wurde das überschüssige Jodmethyl und ein Teil des Methanols (zusammen 170 ccm) abgedampft und die bleibende Lösung mit Methanol und Wasser so aufgefüllt, daß die Substanz in 300 ccm 50%igem Methanol gelöst war. Diese Lösung wurde mit Silberoxyd, das frisch aus 100 g Silbernitrat hergestellt worden war, versetzt und 1 Stunde auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Dann wurde abgesaugt, Silberjodid und überschüssiges Silberoxyd gut mit Wasser und Methanol gewaschen und die klare Lösung im Vakuum eingedampft. Nachdem alles Lösungsmittel vertrieben worden war, wurde der Rückstand noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad weitererhitzt. Beim Schütteln mit Wasser und Äther ging alles in Lösung. Die wäßrige Schicht wurde von der ätherischen getrennt, nochmals eingedampft und wie vorher behandelt. Der mit fester KOH getrocknete Äther wurde auf dem Wasserbad vertrieben (die letzten Reste bei 12 Torr); es hinterblieben schließlich 40 g ungesättigter Base (V).

Hydrierung der ungesättigten Base (V).

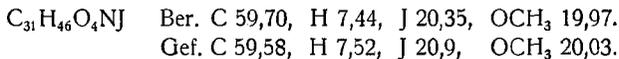
40 g Base wurden in 200 ccm 50%iger Essigsäure unter leichtem Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst und mit 0,2 g Palladiummohr als Katalysator hydriert: Ber. für $C_{32}H_{46}O_4N_2$ (2 Doppelbindungen): 3430 ccm Wasserstoff (0°, 760 mm); Verbrauch: 3139 ccm.

Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde vom Katalysator abfiltriert, die Lösung mit starker KOH versetzt und ausgeäthert. Nach Verdampfen des getrockneten Äthers wurde in fast quantitativer Ausbeute die hydrierte Base (VI) erhalten.

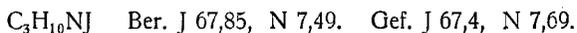
Darstellung des Jodmethyates (VII).

39,5 g hydrierter Base (VI) wurden in 70 ccm Methanol gelöst und die Lösung nach Zusatz von 30 g Jodmethyl 6 Stunden am Rückfluß-

kühler gekocht. Dann wurde das überschüssige Jodmethyl und ein Teil des Methanols abdestilliert und der Rest mit der gleichen Menge warmen Wassers (ungefähr 60 – 70°) versetzt. Beim Erkalten schieden sich schöne nadelige Kristalle aus, die, aus Methanol umgelöst, Schmp. 232 – 234° hatten. Die Ausbeute betrug 41,5 g (VII).



Die Mutterlauge nach dem Absaugen des Jodmethylates wurde bei 12 Torr eingedampft und der bleibende Kristallbrei mehrmals mit Methanol gewaschen. Schließlich wurde aus Methanol umgelöst. Die schön kristallisierte Verbindung, von der 5,1 g erhalten wurden, ließ sich als Trimethylaminjodhydrat identifizieren. Schmp. 260° (Zers.).



Die durch Ag_2O in Wasser in Freiheit gesetzte Base gab mit Pikrinsäure das bei 216° schmelzende Trimethylaminpikrat. Mischschmp. 216°.

Darstellung des hydrierten Chlormethylates (VIII).

30 g des Jodmethylates vom Schmp. 232 – 234° (VII) wurden in 500 ccm 50%igem Methanol gelöst. Die Lösung wurde mit aus 20 g Silbernitrat frisch gefälltem AgCl versetzt und 1 Stunde gut geschüttelt. Hierauf wurde von den Silberverbindungen abgesaugt und die Lösung nochmals mit AgCl aus 5 g AgNO_3 in der gleichen Weise behandelt. Die Silberhalogenide wurden wieder abgesaugt und die Lösung noch einige Male sorgfältig filtriert. Die vollkommen klare Lösung wurde auf dem Wasserbad bei 12 Torr eingedampft, wobei eine helle, glasige Masse hinterblieb. Diese wurde in 150 ccm Eisessig gelöst und mit 0,6 g Palladium als Katalysator hydriert. Ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{NCl}$ (1 Doppelbindung): 1074 ccm Wasserstoff (0°, 760 mm); Verbrauch: 1003 ccm. Nach vollendeter Hydrierung wurde vom Katalysator abfiltriert, der Eisessig im Vakuum abgedampft und der Rückstand bei 10 Torr im Wasserbad gut getrocknet.

Ungesättigte Base (IX).

Das hydrierte Chlormethylat (VIII) wurde in 250 ccm 50%igem Methanol gelöst und die Lösung mit Silberoxyd (aus 25 g AgNO_3) 1 Stunde geschüttelt. Von den Silberverbindungen wurde abfiltriert, der Rückstand gut mit Wasser und Methanol gewaschen und die Lösung mit 5 g KOH bei 10 Torr zur Trockene gebracht. Die quartäre Base wurde im Wasserbad 1 Stunde weitererhitzt. Hierauf wurde mit Wasser und Äther geschüttelt und der Äther abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit 15 g KOH nochmals zur Trockene gebracht und der Rückstand abermals 2 Stunden erhitzt. Nun wurde wie früher wieder mit Wasser und viel Äther geschüttelt, der Äther mit dem früher gewonnenen ver-

einigt und nach Trocknen mit fester KOH abgedampft. So konnten 20,5 g einer einfach ungesättigten Base (IX) erhalten werden. Sie ließ sich bei 0,005 Torr und 190–200° Luftbadtemp. destillieren.

Mikrohydrierung der unges. Base (IX):

$C_{31}H_{47}O_4N$ (für eine Doppelbindung): 5,34 mg Subst., 5 ccm Eisessig, 5 mg Pd.
Ber. 241 cmm H_2 . Verbr. 219 cmm H_2 .

Direkter Abbau des Jodmethylates vom Schmp. 232–234° (VII).

2 g Jodmethylat wurden in wäßrig-methylalkoholischer Lösung mit dem 2 $\frac{1}{2}$ -fachen der berechneten Menge Silberoxyd geschüttelt, die Lösung filtriert und eingedampft. Der Abdampfdruckstand wurde 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und die Aufarbeitung in der üblichen Weise mit Wasser und Äther durchgeführt. Die wäßrige Lösung wurde nochmals eingedampft und wie vorher weiterverarbeitet. So wurde in guter Ausbeute eine 2fach ungesättigte Base erhalten (X).

Mikrohydrierung:

$C_{31}H_{45}O_4N$ (zwei Doppelbindungen): 20,14 mg Subst., 5 ccm Eisessig, 5 mg Pd.
Ber. 1820 cmm H_2 . Verbr. 1703 cmm H_2 .

Darstellung des N-freien Produktes durch weiteren
Abbau der einfach ungesättigten Base (IX).

20,5 g Base (IX) wurden mit 40 ccm Jodmethyl im Einschlußrohr 12 Stunden im Wasserbad erhitzt. Dann wurde mit Methanol herausgespült und im Vakuum bei 12 Torr eingedampft. Der Abdampfdruckstand wurde mit 200 ccm Methanol und 100 ccm Wasser gelöst und eine halbe Stunde mit Silberoxyd (hergest. aus 25 g $AgNO_3$) geschüttelt. Von den Silberverbindungen wurde abgesaugt, die Lösung nochmals filtriert und das Lösungsmittel bei 12 Torr abgedampft. Die zurückbleibende Base wurde mit Methanol in ein Sublimierrohr gespült und nach Verdampfen des Lösungsmittels bei 0,01 Torr und 200–220° Luftbadtemp. übergetrieben. Das Destillat wurde in Äther gelöst und dieser erschöpfend mit 2n-HCl ausgeschüttelt. Der Äther wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. So wurden 7,4 g „Kohlenwasserstoff“ erhalten. Die durch die Säureausschüttelung zurückgewonnene Base (11,65 g) wurde wie früher nochmals mit 20 g Jodmethyl im Einschlußrohr erhitzt und aus dem Jodmethylat mit Silberoxyd (aus 15 g Silbernitrat) die Base in Freiheit gesetzt. Nach der gleichen Aufarbeitung wie früher konnten weitere 6,4 g „Kohlenwasserstoff“ erhalten werden. Dieser wurde mit dem früher gewonnenen vereinigt, bei 0,01 Torr und 180–200° Luftbadtemp. destilliert und hierauf aus Äther und Petroläther umkristallisiert. So konnten 5 g einer gelben kristallisierten Verbindung vom Schmp. 70–72° (XI) erhalten werden.

$C_{29}H_{40}O_4$. Ber. C 76,95, H 8,91. Gef. C 76,72 H 8,70.

Mikrohydrierung (zwei Doppelbindungen): 12 mg Subst., 5 ccm Eisessig, 5 mg Pd.
Ber. 1187 cmm H_2 . Verbr. 1217 cmm H_2 .

Ozonspaltung des „Kohlenwasserstoffes“ mit zwei Doppelbindungen (XI).

5 g der Verbindung vom Schmp. 70 – 72⁰ (XI) wurden in Portionen von je 1 g in 5 ccm Chloräthyl gelöst und unter Kühlung mit Eis-Kochsalz in diese Lösung je 910 ccm Sauerstoff, enthaltend 6% Ozon, eingeleitet. Hierauf wurde das Chloräthyl im Vakuum verdunstet und die vereinigten Rückstände aller 5 Versuche mit 2 g Zinkstaub und 0,1 g Silbernitrat in 200 ccm Wasser am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wurde ausgeäthert, die wäßrige Lösung vom Zn-Staub filtriert, mit 2 Tropfen 2n-HCl angesäuert und nochmals ausgeäthert. Die Ätherlösungen wurden vereinigt und zuerst mit verd. Sodalösung und hierauf mit n-KOH erschöpfend ausgeschüttelt. Die Sodalösung wurde mit verd. HCl angesäuert, die ausfallende Säure ausgeäthert, der Äther mit Kochsalz getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde bei 0,04 Torr und 150 – 160⁰ Luftbadtemp. übergetrieben und hierauf aus Methanol und Wasser umgelöst. So wurden 0,0654 g einer Säure vom Schmp. 144⁰ erhalten. Durch die Mischprobe mit synthetischer Verbindung ließ sie sich als 6-Äthyl-veratrumsäure identifizieren.

Die Laugelösung wurde ebenfalls mit verdünnter HCl angesäuert, ausgeäthert und der getrocknete Äther abgedampft. Der Abdampfdruckstand wurde bei 0,01 Torr destilliert und ging bei 90 – 100⁰ Luftbadtemp. über. Ausbeute 0,2102 g. Die Verbindung wurde in der üblichen Weise in das Benzoat übergeführt, welches Schmp. 88 – 90⁰ hatte und mit dem Benzoat des synthetischen 1-Oxy-2-äthyl-4,5-dimethoxybenzol vom Schmp. 88 – 90⁰ im Gemisch keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

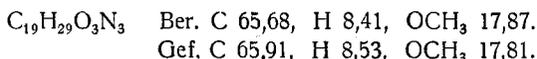
$C_{17}H_{18}O_4$ Ber. C 71,29, H 6,33. Gef. C 71,28, H 6,60.

Die von Säuren und phenolischen Bestandteilen befreite Ätherlösung wurde mit NaCl getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde bei 0,01 Torr destilliert und konnte dabei in eine bei 100 – 130⁰ Luftbadtemp. (1,3 g) und in eine bei 130 – 170⁰ Luftbadtemp. übergehende Fraktion (0,98 g) getrennt werden. Die niedere Fraktion wurde nochmals getrennt, und zwar wurde von 100 – 120⁰ Luftbadtemp. und von 120 – 130⁰ aufgefangen. Die Fraktion von 120 – 130⁰ wurde mit dem höher übergehenden Anteil vereinigt und nochmals destilliert, wobei fast alles bei 120 – 140⁰ Luftbadtemp. übergang.

Die niedere Fraktion (Sdp. 100 – 120⁰) wurde in Methanol und Wasser gelöst und mit Semicarbazidhydrochlorid und Natriumacetat das Semicarbazon dargestellt. Die schön kristallisierte Verbindung wurde aus Methanol und Wasser umgelöst. Der Schmelzpunkt lag bei 201 – 202⁰. Die Verbindung gab mit dem Semicarbazon des 3,4-Dimethoxy-6-äthylbenzaldehyds (XII) vom gleichen Schmelzpunkt im Gemisch keine Schmelzpunktserniedrigung.

$C_{12}H_{17}O_3N_3$ Ber. C 57,35, H 6,82.
Gef. C 57,31, H 6,91.

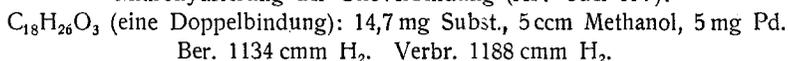
Die höhere Fraktion (120 – 140⁰) gab in methanolisch-wäßriger Lösung ebenfalls ein Semicarbazon, das nach Umlösen aus Methanol und Wasser bei 156 – 157⁰ schmolz. Die Ausbeute an diesem Semicarbazon war 1,3 g.



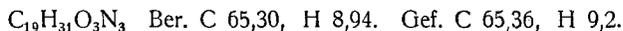
Spaltung des Semicarbazons vom Schmp. 156 – 157⁰.

0,2 g des Semicarbazons wurden in einer Lösung von 1 g Oxalsäure in 5 ccm Wasser 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit verdünnter Sodalösung versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösungen von mehreren Ausschüttelungen wurden vereinigt und nochmals mit Sodalösung gut durchgeschüttelt. Der mit NaCl getrocknete Äther hinterließ beim Verdampfen einen öligen Rückstand, der bei 130⁰ Luftbadtemp. und 0,03 Torr destilliert wurde. Die Ausbeute an XIV oder XV betrug 0,12 g. Die Verbindung ließ sich leicht wieder in das Semicarbazon vom Schmp. 156 – 157⁰ überführen.

Mikrohydrierung der Oxoverbindung (XIV oder XV):



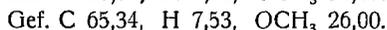
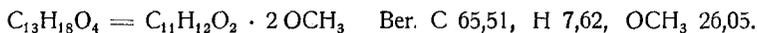
Der Wasserstoff wurde rasch aufgenommen, wobei nach der angegebenen Menge die Aufnahme zum Stillstand kam. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert und die methylalkoholische Lösung mit der berechneten Menge Semicarbazidhydrochlorid und Na-acetat in wenig Wasser gelöst versetzt. Das so erhaltene Semicarbazon hatte Schmp. 156 – 158⁰. Die Verbindung gab mit dem Semicarbazon der ungesättigten Ausgangsverbindung vom Schmp. 156 – 157⁰ (XIV oder XV) im Gemisch starke Schmelzpunktsdepression.



Oxydation der ungesättigten Oxoverbindung (XIV oder XV) mit KMnO_4 .

0,2 g der durch Spaltung mit Oxalsäure aus dem Semicarbazon vom Schmp. 156 – 157⁰ erhaltenen Verbindung (XIV oder XV) wurden in 150 ccm Aceton gelöst und mit KMnO_4 oxydiert. Dabei wurde die für drei Sauerstoffatome berechnete Menge in 150 ccm Aceton gelöst und von dieser Lösung 3 Portionen von je 50 ccm zu der ersten Lösung so zugegeben, daß immer erst Zugabe erfolgte, wenn Entfärbung eingetreten war. Die Oxydation dauerte bei 20⁰ 2 Stunden. Das Aceton wurde nun unter Zusatz von Wasser abgedampft und der Braunstein durch schweflige Säure in Lösung gebracht. Das überschüssige SO_2 wurde im Vakuum vertrieben, die Lösung mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit 1%iger KOH ausgeschüttelt, diese angesäuert und wieder extrahiert. Nach Verdampfen des getrockneten Äthers hinterblieb eine Verbindung, die bei 120 – 130⁰ Luftbadtemp

und 0,01 Torr destilliert wurde. Der Schmelzpunkt dieser Verbindung lag nach mehrmaligem Umlösen aus Äther und Petroläther bei 64–65°. Die Mischprobe mit 3,4-Dimethoxy-6-äthyl-hydrozimtsäure (XIII) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.



Synthese der 3,4-Dimethoxy-6-äthyl-hydrozimtsäure (XIII).

3,4 g 3,4-Dimethoxy-6-äthyl-zimtsäure wurden in 20 ccm Eisessig aufgeschlämmt und mit 0,2 g Palladiummohr als Katalysator hydriert. $C_{13}H_{16}O_4$ (eine Doppelbindung). Ber. 321 ccm Wasserstoff, Verbr. 330 ccm. Der Eisessig wurde im Vakuum vertrieben und der Rückstand aus Äther und Petroläther umgelöst. Die Verbindung (XIII) hatte Schmp. 64–65°.

Ozonspaltung der Oxoverbindung (XIV oder XV).

0,12 g Subst. wurden, gelöst in 3 ccm Chloräthyl, unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung mit 200 ccm Sauerstoff, der 6% Ozon enthielt (1,3 Mole), behandelt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum ohne Erwärmen abgedampft, der Rückstand mit 15 ccm Wasser, 10 mg $AgNO_3$ und 0,1 g Zinkstaub durch $\frac{1}{4}$ stündiges Kochen am Rückflußkühler zersetzt. Dann wurde, ohne die Apparatur zu öffnen, der Kühler zu einem absteigenden umgedreht und im Verlauf von 15 Minuten 10 ccm Wasser abdestilliert. Als Vorlage diente ein Kölbchen mit einer Lösung von 0,5 g Semicarbazidhydrochlorid und 0,5 g Natriumacetat, gelöst in 2 ccm Wasser. Nach eintägigem Stehen wurde die Lösung ausgeäthert, der Äther mit NaCl getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde bei 0,03 Torr und 80–100° Luftbadtemp. sublimiert und aus Äther unter Druck umgelöst. Die so gewonnene Verbindung (14 mg) hatte Schmp. 142°. Sie ließ sich durch die Analyse und die Mischprobe mit dem Semicarbazon des Methyl-äthylketons identifizieren.

