

Über Brechwurzelalkaloide.

IV. Mitteilung: Die Konstitution des Emetins.*¹

Von

M. Pailer und K. Porschinski.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 16. Juni 1948. Vorgelegt in der Sitzung am 24. Juni 1948.)

Unsere vorangegangenen Untersuchungen haben die Konstitution eines in übersichtlichem Abbau aus Emetin gewonnenen Aldehydes sichergestellt. Aus diesem Befund folgt eindeutig das Kohlenstoffskelett dieses Alkaloides und seiner Nebenbasen. Für die Eingliederung der beiden Stickstoffatome verblieben nur noch die drei Möglichkeiten I, II und III. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, zwischen diesen drei Möglichkeiten zu entscheiden. Am geeignetsten dazu erschien uns jener Weg, der es ermöglichte, das mittlere Stück des Emetinmoleküls, also einen substituierten Pyrrolidin oder Piperidinring in irgendeiner Form herauszuspalten und zu identifizieren.

Wir gingen vom N-Methyl-emetin² aus, stellten daraus das N-Methyl-

* *Anmerkung während der Korrektur.* Während der Drucklegung der vorliegenden Arbeit hat Sir *R. Robinson* in einem Briefe an „Nature“ (Vol. 162, 524) vom 5. Sept. 1948 gezeigt, daß auf Grund der *Woodward*schen Anschauungen über die Biogenese des Strychnins sich zwanglos für das Emetin eine Strukturformel II ableiten läßt, wenn man die Entstehung dieses Alkaloids auf Norlaudanotin und Dioxyphenylalanin zurückführt. Die Tatsache, daß diese Formel II mit einer der drei möglichen Emetinformeln (I, II, III) identisch ist, welche aus der Formel unseres Abbaualdehydes folgen, hat *Robinson* veranlaßt, seine Überlegungen zu publizieren. Unsere vorliegende experimentelle Untersuchung zeigt, daß durch diese Formel II die studierten Umsetzungen des Emetins in einfacherer Weise erklärt werden als durch die Formel I und daß Formel III nicht weiterhin in Betracht gezogen werden kann.

¹ III. Mitteilung: Zur Konstitution des Emetins, *M. Pailer*, Mh. Chem. **79**, 331 (1948).

² *F. H. Carr* und *F. L. Pyman*, J. chem. Soc. London **105**, 1617 (1914).

emetin-dijodbenzylat (IV) dar und führten in der üblichen Weise die Aufspaltung der beiden Isochinolinringe nach *Hofmann* durch. Bei der Hydrierung der Dimethinbase (V) mit Palladium als Katalysator konnten wir die Aufnahme einer Wasserstoffmenge, die drei Doppelbindungen entsprach, beobachten. Zwei Drittel davon dienten zur Absättigung der beiden Doppelbindungen, das dritte zur Abspaltung der Benzylgruppe des ursprünglich tertiären Stickstoffs in Form von Toluol. Dabei wurde die Wasserstoffmenge für die beiden Doppelbindungen rasch, der Rest hingegen sehr langsam, und zwar innerhalb von 2 bis 3 Tagen aufgenommen. Daß die Benzylgruppe des ursprünglich tertiären Stickstoffs abgespalten wird, geht aus folgender Tatsache hervor: die einfach ungesättigte Methinbase (IX), die wir durch einen in ähnlicher Weise mit N-Benzoyl-emetin über das Jodbenzylat (VIII) durchgeführten Abbau bekamen, zeigte bei der katalytischen Hydrierung eine Aufnahme einer zwei Doppelbindungen entsprechenden Wasserstoffmenge, wobei wieder die erste Hälfte rasch, die zweite sehr langsam aufgenommen wurde.

Wir erhielten so einfach und in guter Ausbeute den nunmehr nur monocyclisch gebundenen, ursprünglich tertiären Stickstoff frei von Substituenten (VI), wie dies für unsere nächste Operation, die Dehydrierung mit Palladium, nötig war.

Die Base (VI) wurde mit der halben Gewichtsmenge Palladiummohr vermennt, in Stickstoffatmosphäre 2 Stunden auf 300 bis 310° erhitzt und das entweichende Gas grob gemessen. Wir konnten die Abspaltung einer annähernd 3 Molen entsprechenden Wasserstoffmenge feststellen. Anschließend wurde aus dem Gemisch Substanz-Palladium direkt destilliert, wobei drei Fraktionen abgetrennt werden konnten. Aus der niedrigsten Fraktion (A) ließ sich nach verschiedenen Reinigungsoperationen β -Äthyl- γ -methylpyridin (β -Kollidin, VII) isolieren, welches wir als Pikrat und Styphnat charakterisierten. Die mittlere Fraktion (B) wurde in derselben Weise wie die ursprüngliche Base (VI) mit Palladium dehydriert, wobei ebenfalls β -Äthyl- γ -methylpyridin (VII) erhalten wurde.

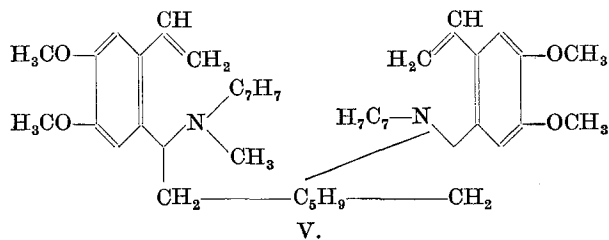
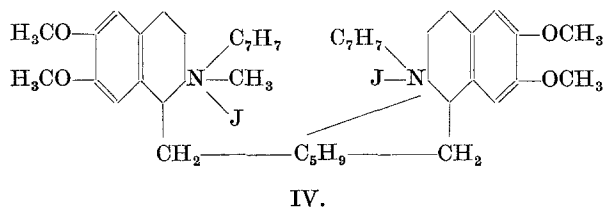
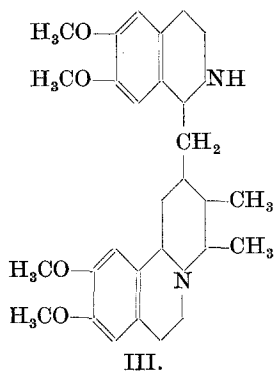
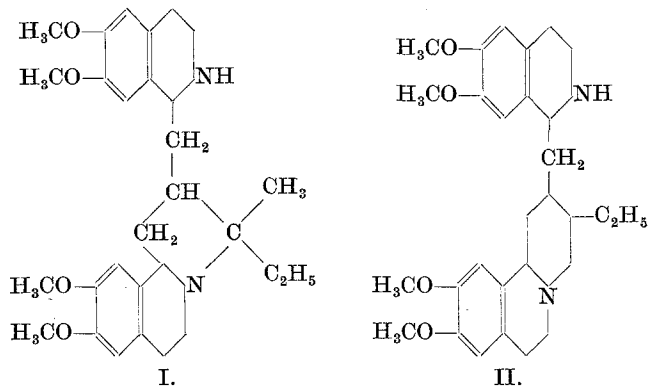
Weiter haben wir die Verbindung (X), die wir durch den bereits erwähnten Abbau des N-Benzoyl-emetins erhalten hatten, in gleicher Weise mit Palladiummohr dehydriert. Auch in diesem Falle ließ sich die Bildung von β -Kollidin (VII) feststellen.

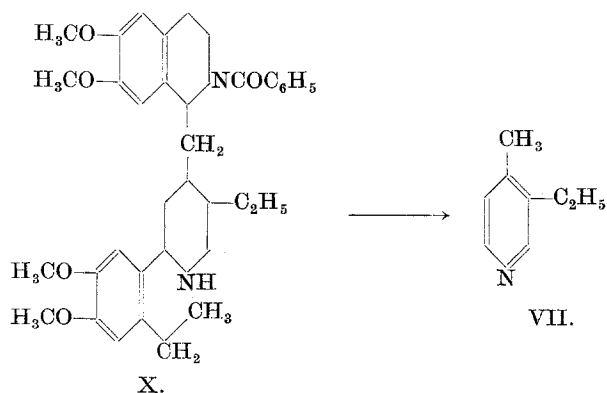
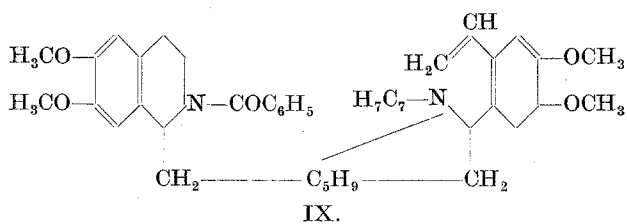
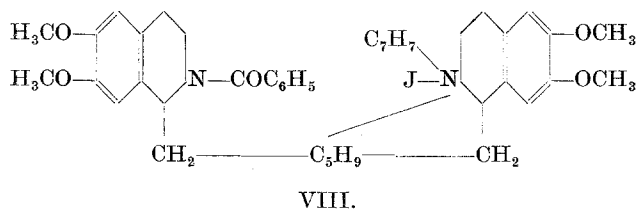
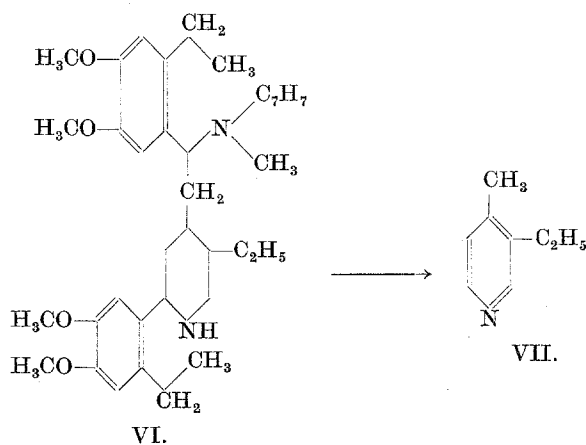
Diese Ergebnisse berechtigen uns, Formel III zu streichen und Formel II für Emetin anzugeben. Natürlich ist Formel I wegen der Möglichkeit einer Ringerweiterung bei der Dehydrierung nicht vollkommen auszuschließen. Es erscheint allerdings Ringerweiterung auf Grund der Untersuchungen von *M. Ehrenstein*,³ welcher verschiedene N- und C-methylierte Pyrrolidine durch ein- bis zweistündiges Leiten über

³ Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 1138 (1931).

Palladiumasbest bei 310 bis 330° glatt und ohne Ringerweiterung zu den entsprechenden Pyrrolen dehydrierte, kaum wahrscheinlich.

Formelübersicht.





Experimenteller Teil.

Abbau des N-Methyl-emetins.

Darstellung des N-Methyl-emetin-dijodbenzylates (IV). 1,78 g N-Methyl-emetin wurden in 30 ccm Benzol gelöst und unter Umschwenken mit 2,3 ccm Benzyljodid versetzt, wobei sich schon nach kurzer Zeit das Dijodbenzylat abzuscheiden begann. Nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde $\frac{1}{2}$ Stunde am Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten die gelbe, feinkristalline Verbindung abgesaugt. Die gut mit Benzol gewaschene Substanz wog nach dem Trocknen 3,30 g und zeigte den Schmp. 178 bis 179°.

$C_{44}H_{56}O_4N_2J_2$. Ber. J 27,31. Gef. J 27,22.

Abbau zur Dimethinbase (V). 3,30 g des N-Methyl-emetin-dijodbenzylates (IV) wurden in 50 ccm 60%igem Methanol gelöst und mit Silberoxyd, das frisch aus 2,5 g Silbernitrat hergestellt worden war, 4 Stunden auf der Schüttelmaschine kräftig geschüttelt. Dann wurden die Silberverbindungen abgesaugt und mit Wasser und Methanol gut nachgewaschen. Nach mehrmaligem Filtrieren wurde die klare Lösung bei 12 Torr auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht; der dunkle Rückstand wurde $\frac{3}{4}$ Stunden unter diesen Bedingungen belassen. Anschließend wurde dreimal mit Wasser und Äther ausgezogen, nach Abtrennen des Äthers die wäßrige Schicht wieder eingedampft und der Rückstand wie eben beschrieben behandelt. Nach dreimaliger Wiederholung wurden die vereinigten Ätherauszüge mit 12%iger Salzsäure mehrmals durchgeschüttelt. Die sauren Lösungen wurden vereinigt, alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base (V) mit Äther abgetrennt. Ausbeute: 1,76 g eines rotbraunen, erstarrten Öles.

Hydrierung der Dimethinbase (V). 1,76 g Base (V) wurden in 30 ccm 50%iger Essigsäure gelöst und mit 0,12 g Pd-Mohr als Katalysator hydriert.

Ber. für $C_{44}H_{50}O_4N_2$ (3 Doppelbindungen) 176 ccm H_2 (0°, 760 mm).
Verbrauch: 178 ccm H_2 (0°, 760 mm).

Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde vom Katalysator abfiltriert, die deutlich nach Toluol riechende essigsäure Lösung durch Zusatz von fester Kalilauge alkalisch gemacht und die sich ausscheidende hydrierte Base (VI) ausgeäthert (1,42 g).

Dehydrierung der gesättigten Base (VI). Vor Beginn einer jeden Dehydrierung wurde die Luft durch Stickstoff aus der Apparatur verdrängt.

1,5 g der Base (VI) wurden mit 0,7 g Pd-Mohr vermengt und das Gemisch im Kugelrohr 2 Stunden auf 300 bis 310° (Metallbadtemperatur) erhitzt. Das entweichende Gas wurde über 2%iger Salzsäure aufgefangen und grob gemessen.

Ber. für $C_{37}H_{52}O_4N_2$ (3 Mole) 171 ccm H_2 (0°, 760 mm).

Abgabe: 165 ccm H_2 (0°, 760 mm).

Anschließend wurde gleich aus dem Kugelrohr, welches als Reaktionsgefäß gedient hatte, destilliert, wobei folgende Fraktionen erhalten wurden:

Bei 12 Torr und einer Luftbadtemperatur bis 180° 0,35 g einer Flüssigkeit (Fraktion A), bei 0,03 Torr und 160 bis 200° ein rotgelbes, hochviskoses Öl. Dieses wurde nochmals innerhalb engerer Grenzen (150 bis 175°) destilliert, wonach 0,25 g (Fraktion B) verblieben.

Der mit Pd vermengte Rückstand wurde in Äther gelöst, dieser filtriert und abgedampft. Die nach Verdampfen des Lösungsmittels bleibende Substanz ließ sich bei 0,03 Torr nicht mehr destillieren. Es konnte nur 0,1 g eines zwischen 220 und 250° (Luftbadtemperatur) übergehenden, dunkelroten Öles (Fraktion C) abgetrennt werden.

Isolierung von β -Äthyl- γ -methylpyridin (β -Kollidin, VII). 0,30 g der Fraktion A wurden in 25 ccm Äther gelöst und dreimal mit 10%iger KOH geschüttelt. Die Laugenauszüge wurden zweimal mit Äther gewaschen und dieser zur ursprünglichen Ätherlösung gegeben. Diese wurde nun mit 10%iger Salzsäure mehrmals ausgeschüttelt, die vereinigten HCl-Auszüge nach dem Waschen mit Äther alkalisch gemacht und die stark trübe Lösung ausgeäthert. Der mit Kochsalz getrocknete Äther wurde auf dem Wasserbad vorsichtig vertrieben und der Rückstand destilliert. Auf diese Weise konnten 14 mg einer bei 12 Torr und 70 bis 90° Luftbadtemperatur übergehenden Flüssigkeit isoliert werden, welche den für Pyridinderivate charakteristischen Geruch aufwies. Das Pikrat dieser Substanz wurde in ätherischer Lösung hergestellt und mehrmals aus 70%igem Alkohol umgelöst: Schmp. 149 bis 151°. Durch die gelungene Mischprobe mit synthetischer Verbindung, welche nach den Angaben von V. Prelog und A. Komzak⁴ dargestellt worden war, ließ sich die Substanz als Pikrat des β -Äthyl- γ -methylpyridins (β -Kollidinpikrat) identifizieren.

$C_{14}H_{14}O_7N_4$. Ber. C 47,98, H 4,03, N 16,00. Gef. C 48,20, H 4,23, N 16,08.

Auch das Styphnat unserer Abbauverbindung zeigte mit dem Styphnat von synthetischem β -Kollidin im Gemisch keine Erniedrigung des Schmp. (152 bis 154°).

Dehydrierung von Fraktion B.

0,38 g der Fraktion B wurden in wenig Äther gelöst und dieser mit verd. Salzsäure mehrmals ausgeschüttelt. Die vereinigten sauren Lösungen wurden wieder alkalisch gemacht und die ausgeschiedenen Basen mit Äther aufgenommen. Der Rückstand nach Verjagen des getrockneten Lösungsmittels wurde destilliert und das bei 0,03 Torr und 145 bis 175° Luftbadtemperatur übergehende Öl (0,26 g), wie schon vorher beschrieben, mit 0,2 g Pd dehy-

⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1705 (1941).

driert. Bei der Aufarbeitung ließ sich β -Äthyl- γ -methylpyridin (VII) in Form seines bei 149 bis 151° schmelzenden Pikrates isolieren (12 mg). Die Identifizierung erfolgte durch Mischprobe.

Abbau des N-Benzoyl-emetins.

Darstellung des N-Benzoyl-emetin-jodbenzylates (VIII).

5,7 g N-Benzoyl-emetin² wurden in 20 ccm trockenem Benzol gelöst und die klare Lösung mit 2,4 g Benzyljodid unter Umschwenken versetzt. Nach 12stündigem Stehen hatte sich das N-Benzoyl-emetin-jodbenzylat (VIII) als dunkelrotes, hochviskoses Öl abgeschieden. Die überstehende Flüssigkeit wurde abgegossen, mit Benzol gut nachgewaschen und der im Kolben verbleibende Rückstand in 50 ccm 60%igem Methanol gelöst. Diese Lösung wurde mit Silberoxyd, welches frisch aus 3 g Silbernitrat bereitet worden war, 4 Stunden auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Hierauf wurde 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, im Anschluß daran von den Silberverbindungen abgesaugt, die Lösung mehrmals filtriert und bei 12 Torr auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht. Der feste Rückstand wurde noch $\frac{3}{4}$ Stunden weiter erhitzt (Wasserbad) und nach dem Erkalten mehrmals mit Wasser und Äther ausgezogen. Die wäßrigen Lösungen wurden vereinigt und neuerlich eingedampft. Diese Operation wurde dreimal wiederholt, die vereinigten Ätherauszüge mit Kochsalz getrocknet und das Lösungsmittel am Wasserbad vertrieben. So wurden 4,85 g ungesättigte Base (IX) erhalten.

Hydrierung der ungesättigten Base (IX).

4,85 g Base (IX) wurden in 50 ccm 50%iger Essigsäure gelöst und mit 0,2 g Pd-Mohr als Katalysator hydriert:

Ber. für $C_{48}H_{48}O_5N_2$ (2 Doppelbindungen) 324 ccm H_2 (0°, 760 mm).

Verbrauch: 325 ccm H_2 (0°, 760 mm).

Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde vom Katalysator abfiltriert, die essigsäure Lösung mit starker KOH versetzt und ausgeäthert. Nach dem Verdampfen des getrockneten Äthers verblieben 4,15 g der gesättigten Base (X).

Dehydrierung der gesättigten Base (X).

1,5 g der Base (X) wurden mit 0,75 g Pd-Mohr vermengt und die Mischung in der früher beschriebenen Weise durch 2stündiges Erhitzen auf 300 bis 310° (Metallbadtemperatur) dehydriert. Bei der anschließenden Kugelrohrdestillation konnten wieder drei Fraktionen abgetrennt werden, von denen aber nur der bei 12 Torr und 60 bis 160° (Luftbadtemperatur) übergehende Anteil näher untersucht wurde. Durch Ausziehen der ätherischen Lösung dieser Fraktion (0,2 g) mit verdünnter Salzsäure und Extrahieren der alkalisch gemachten Lösungen mit Äther, konnten auch in diesem Falle 12 mg einer bei 12 Torr und 70 bis 90° Badtemperatur übergehenden farblosen Flüssigkeit isoliert werden, die auf Grund ihres bei 149 bis 151° schmelzenden Pikrates als β -Äthyl- γ -methylpyridin (β -Kollidin, VII) erkannt werden konnte.