Zur Konstitution des Emetins.

(II. Mitteilung.)[1]

Von

M. Pailer.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 17. Juli 1947. Vorgelegt in der Sitzung am 9. Okt. 1947.)

In einer kürzlich gemeinsam mit *E. Späth*[1] erschienenen Arbeit wurde über einen *Hofmann*schen Abbau des Emetins berichtet, dessen Ergebnisse einen wesentlichen Beitrag zur Konstitutionsermittlung dieses interessanten Naturstoffes darstellen. Der Abbau wurde so durchgeführt, daß schließlich eine N-freie, zweifach ungesättigte Verbindung entstand, die sich durch Ozonbehandlung in 2-Äthyl-4,5-dimethoxy-benzaldehyd, 2-Äthyl-4,5-dimethoxy-benzoesäure, 2-Äthyl-4,5-dimethoxy-phenol und eine ungesättigte Carbonylverbindung $C_{18}H_{26}O_3$ spalten ließ. Dieses Abbauprodukt gab bei der weiteren Behandlung mit Ozon Methyläthylketon und bei der Oxydation mit $KMnO_4$ 2-Äthyl-4,5-dimethoxy dihydrozimtsäure. Beim Zusammenbau dieser beiden Spaltstücke, nämlich des Methyläthylketons und der Äthyldimethoxydihydrozimtsäure, e geben sich für die ursprüngliche Carbonylverbindung die beiden möglichen Formeln II und III, wobei der Dimethoxyäthylbenzolrest (R_1) von dem Isochinolinring A (Formel I) des Naturstoffes stammt. Aus diesen beiden Möglichkeiten ließen sich weiters für die N-freie Verbindung, wie sie beim *Hofmann*schen Abbau nach Entfernung beider N-Atome und nachheriger Hydrierung erhalten wird, die beiden Formeln IV und V ableiten.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Feststellung, welche der beiden Formeln dem aus dem Naturstoff erhaltenen Abbauprodukt entspricht. Bei Richtigkeit der Formel IV mußte, im Falle ein weiterer *Hofmann*scher Abbau unter Abspaltung beider N-Atome so geführt werden konnte, daß schließlich der Äthylveratrylrest des ursprünglichen

[1] I. Mitt. gemeinsam mit *E. Späth*, Mh. Chem. **78**, 348 (1948).

Ringes A (I) durch Ozon abspaltbar war, dieselbe Carbonylverbindung entstehen, wie bei dem kürzlich beschriebenen Abbau und nachheriger Hydrierung des Ozonspaltproduktes. War die Formel V richtig, mußte eine wesentlich andere Abbauverbindung auftreten.

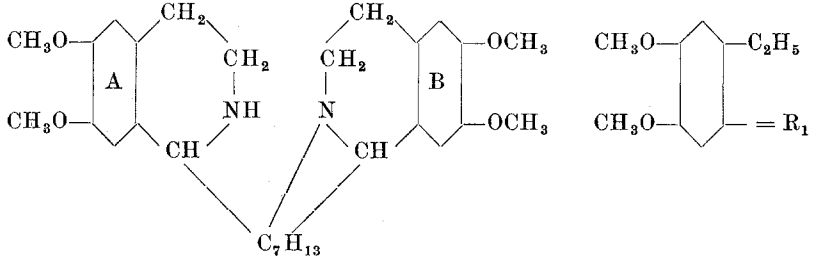
Als besonders geeignet erwies sich der *Hofmann*sche Abbau des N-Acetylemetins, der so geführt wurde, daß zuerst eine Abspaltung des ursprünglich tertiären Stickstoffs eintrat. Die entstandenen Doppelbindungen wurden aushydriert, die Acetylgruppe abgespalten und nun der zweite Tetrahydroisochinolinring bis zur Entfernung des zweiten Stickstoffs abgebaut. Einen ähnlichen Abbau des N-Acetylemetins haben bereits *A. Ahl* und *T. Reichstein*[2] vor einiger Zeit beschrieben Sie bauten die Acetylverbindung des Naturstoffes zur dreifach ungesättigten N-Acetylverbindung, unter Eliminierung des ursprünglich tertiären Stickstoffs ab. Die beiden Forscher setzten aber diesen Abbau nicht fort, sondern oxydierten die dreifach ungesättigte N-Acetylverbindung direkt und erhielten 4,5-Dimethoxy-phthalonimid, wodurch sie die Isochinolinstruktur dieses Ringes des Emetins neuerdings bewiesen hatten.

In der vorliegenden Arbeit wurde die erste Abbaustufe des N-Acetylemetins nach den Angaben von *Ahl* und *Reichstein* bis zur Methinbase (VI) durchgeführt. Diese wurde dann katalytisch hydriert, wobei erwartungsgemäß die einer Doppelbindung entsprechende Wasserstoffmenge aufgenommen wurde. Aus dieser Verbindung wurde das bei 252 bis 254° schmelzende Jodmethylat (VII) hergestellt und dieses dann weiter abgebaut. So wurde eine Base mit einer Doppelbindung (VIII) erhalten, die direkt, ohne die Doppelbindung zu hydrieren, zum weiteren Abbau verwendet wurde. Schließlich konnte eine nichtbasische N-Acetylverbindung (IX) mit zwei Doppelbindungen gewonnen werden, in welcher der ursprünglich tertiäre Stickstoff entfernt war. Die beiden Doppelbindungen wurden hydriert (X), wodurch nunmehr diese Molekülseite des Emetins fixiert war. Durch längeres Erhitzen der Acetylverbindung mit methylalkoholisch-wäßriger Salzsäure wurde die Acetylgruppe abgespalten und die freie Isochinolinbase (XI) dargestellt. Aus dieser ließ sich mit CH_3J und Na-Methylat das Jodmethylat (XII) herstellen und der *Hofmann*sche Abbau fortsetzen (XIII und XIV). Nach der üblichen Spaltung der quartären Base wurde die hiebei entstandene Doppelbindung aushydriert. Die hydrierte Base wurde mit CH_3J in Benzol erhitzt. Während dieser Operation wird, ähnlich wie bei der früher beschriebenen Arbeit,[1] der Stickstoff bereits abgespalten. Es wurde daher das Benzol und das überschüssige Jodmethyl im Vakuum vertrieben und der Rückstand in Methanol gelöst mit Silberoxyd behandelt. Das Lösungsmittel wurde wie gewöhnlich im Vakuum abgedampft und der Rückstand

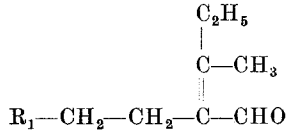
[2] Helv. chim. Acta **27**, 366 (1944).

im Wasserbad erhitzt. So konnte nach der üblichen Aufarbeitung eine N-freie, ungesättigte Verbindung erhalten werden (XV). Die Doppelbindung dieser Verbindung ist nunmehr durch Abspaltung des ursprünglich sekundären N-Atoms, also durch Spaltung des Isochinolinringes A (I) entstanden. Die ungesättigte N-freie Verbindung wurde zur Spaltung an der Doppelbindung in Chloräthyl gelöst und in der üblichen Weise mit Ozon behandelt. Bei der Aufarbeitung des mit Wasser verkochten Ozonids wurde 2-Äthyl-4,5-dimethoxy-benzoesäure, 2-Äthyl-4,5-dimethoxybenzaldehyd, 2-Äthyl-4,5-dimethoxy-phenol und schließlich eine Carbonylverbindung isoliert, welche ein bei 156 bis 158° schmelzendes Semicarbazon der Bruttozusammensetzung $C_{19}H_{31}O_3N_3$ gab. Diese Verbindung gab mit dem Semicarbazon derselben Zusammensetzung vom Schmp. 156 bis 158°, welches nach dem von *Späth* und *Pailer* durchgeführten und eingangs erwähnten Abbau gewonnen worden war, im Gemisch keine Schmelzpunktsdepression. Durch die Identität dieser beiden Spaltstücke, in welchen der Äthylveratrylrest das eine Mal vom Ring A und das zweite Mal vom Ring B der Formel I stammt, ist die symmetrische Formel IV für die N-freie, hydrierte Abbauverbindung bewiesen.

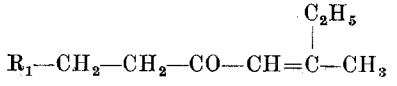
Formelübersicht:



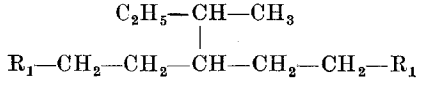
I



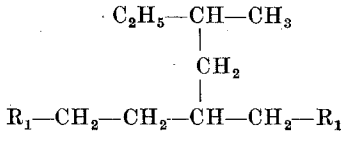
II



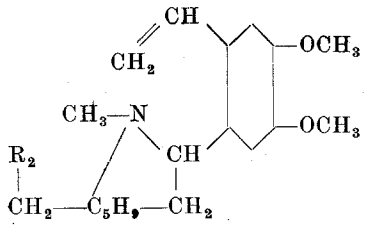
III



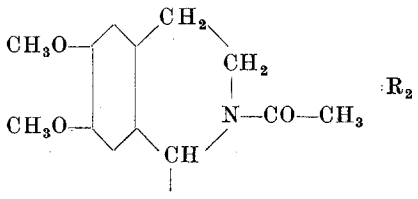
IV

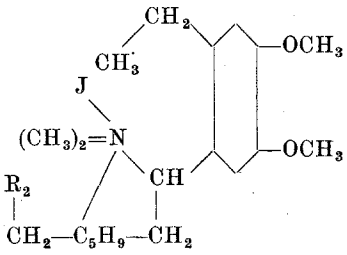


V

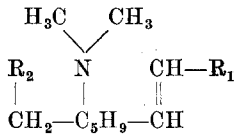


VI

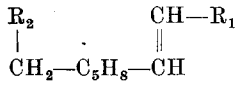




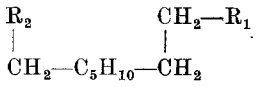
VII



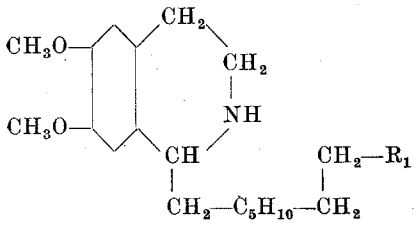
VIII



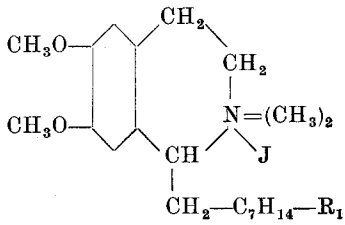
IX



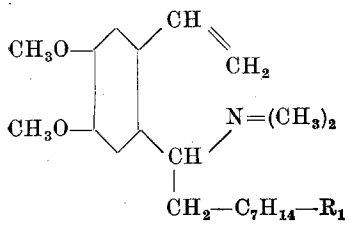
X



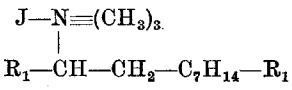
XI



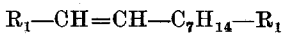
XII



XIII



XIV



XV

Experimenteller Teil.

Acetylemetin wurde, wie bei *Ahl* und *Reichstein* beschrieben,[2] nach *Hofmann* abgebaut. Das bei 213 bis 216° schmelzende Jodmethylat des Acetylemetins wurde mit Silberoxyd behandelt und die so gewonnene quartäre Base durch Erhitzen in die Methinbase gespalten.

Hydrierung der Methinbase (VI): 19 g Methinbase wurden in 120 ccm 50%iger Essigsäure gelöst und mit 0,2 g Pd als Katalysator hydriert. Es erfolgte rasche Wasserstoffaufnahme, wobei die berechnete Menge (794 ccm, 0°, 760 mm für $C_{32}H_{44}O_5N_2$) aufgenommen wurde. Der Katalysator wurde hierauf abfiltriert, die Lösung mit starker Lauge alkalisch gemacht und die Base mit Äther aufgenommen. Durch Schütteln der ätherischen Lösung mit 10 ccm Essigsäureanhydrid und der ber. Menge 10%iger KOH wurde nachacetyliert. Nun wurde der Äther mit K_2CO_3 getrocknet und abgedampft.

Darstellung des Jodmethylats (VII): Der Rückstand nach Verdampfen des Äthers wurde in 60 ccm Benzol abs. gelöst und mit 10 ccm Jodmethyl am Rückflußkühler gekocht. Sehr bald setzte eine Abscheidung feiner Nadeln, des Jodmethylats, ein, die nach 1 Stunde beendet war. Die Lösung wurde abgekühlt und die Kristalle abgesaugt. So wurden 24,13 g Jodmethylat (VII) gewonnen, welches aus Methanol umgelöst Schmp. 252 bis 254° hatte.

$C_{33}H_{49}O_5N_2J$ Ber. N 4,22, OCH_3 18,23.
Gef. N 4,47, OCH_3 17,88.

Darstellung der ungesättigten Base (VIII): 24 g Jodmethylat vom Schmp. 252 bis 254° (VII) wurden in 180 ccm Methanol und 60 ccm Wasser gelöst und mit frisch gefälltem Silberoxyd (hergestellt aus 14 g Silbernitrat) $^1/_2$ Stunde gut geschüttelt. Von den Silberverbindungen wurde abgesaugt, die Lösung nochmals filtriert und mit 3 g KOH bei 12 Torr eingedampft. Der Abdampfrückstand wurde bei 12 Torr 1 Stunde im Wasserbad erhitzt und hierauf mit Wasser und Äther geschüttelt. Nachdem alles gelöst war, wurde die wäßrige Lösung von der ätherischen abgetrennt, wieder im Vakuum eingedampft und der Rückstand wie früher behandelt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid und 10%iger KOH in der üblichen Weise nachacetyliert. Der Äther wurde mit K_2CO_3 getrocknet und abgedampft. Nach dem Trocknen des Abdampfrückstandes bei 10 Torr im Wasserbad wurden 17,2 g glasig erstarrtes Öl erhalten.

Darstellung des Jodmethylats: 17,1 g der Base mit einer Doppelbindung wurden in 100 ccm Benzol abs. gelöst und mit 10 ccm Jodmethyl 1 Stunde am Rückflußkühler erwärmt. Dabei schied sich eine ölige Schicht ab, die beim Stehen über Nacht erstarrte.

$C_{34}H_{51}O_5N_2J$ Ber. OCH_3 17,87.
Gef. OCH_3 17,88.

Abbau zur N-Acetylverbindung (Neutralverbindung) (IX): Das vorher beschriebene Jodmethylat wurde in 160 ccm Methanol und 50 ccm Wasser gelöst und mit Silberoxyd (hergestellt aus 12 g $AgNO_3$) 1 Stunde gut geschüttelt. Von den Silberverbindungen wurde abfiltriert und die Lösung nach Zusatz von 2 g KOH bei 12 Torr eingedampft. Nach $^1/_2$stündigem Erhitzen im Wasserbad wurde mit Wasser und Äther aufgenommen. Die wäßrige Lösung wurde nochmals eingedampft und wie früher aufgearbeitet. Die vereinigten Ätherauszüge wurden zur Nachacetylierung wie früher mit Essigsäureanhydrid und 10%iger KOH behandelt. Hierauf wurde die Ätherlösung mit 2 n-HCl erschöpfend ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, schließlich mit NaCl getrocknet und abgedampft. Ausbeute nach dem Trocknen bei 10 Torr im Wasserbad 12,15 g acetylierte Base.

Hydrierung zur Verbindung X: 12,15 g der bei der vorher beschriebenen Abbaustufe gewonnenen neutralen Acetylverbindung wurden in 100 ccm Eisessig gelöst und mit 0,2 g Pd als Katalysator hydriert.

$C_{31}H_{41}O_5N$ Ber. 1079 ccm H (0°, 760 mm).
Verbr. 945 ccm H (0°, 760 mm).

Der Eisessig wurde im Vakuum vertrieben und die zurückbleibende Verbindung zur weiteren Arbeit verwendet.

Acetylabspaltung zur Verbindung XI: 12,1 g der hydrierten Acetylverbindung wurden in 300 ccm Methanol und 240 ccm 10%iger HCl im Einschlußrohr 6 Stunden auf 130 bis 135° erhitzt. Die Anheizzeit bis zur Erreichung dieser Temperatur betrug 3 Stunden. Das erkaltete Rohr wurde vorsichtig geöffnet und nach Verdampfen des gebildeten Chlormethyls das Methanol unter Zusatz von Wasser bei 10 Torr übergetrieben. Die wäßrige Lösung wurde ausgeäthert, dann alkalisch gemacht und wieder mit Äther extrahiert. Dieser Äther wurde mit K_2CO_3 getrocknet und abgedampft. Der Rückstand, die Isochinolinbase, wog 8,5 g. 0,5 g wurden bei 0,001 Torr und 210 bis 220° Luftbadtemperatur destilliert und analysiert.

$C_{29}H_{43}O_4N$ Ber. C 74,16, H 9,24.
Gef. C 73,98, H 9,07.

Darstellung des Jodmethylats XII: 8 g Base (XI) wurden in 60 ccm Methanol gelöst und mit 10 g Jodmethyl über Nacht stehen gelassen. Schließlich wurde noch 3 Stunden am Rückflußkühler zum leichten Sieden erwärmt. Nach dem Erkalten wurde tropfenweise mit 9 ccm einer Lösung von 4 g Natrium in 100 ccm Methanol versetzt und bei Zimmertemperatur bis zur neutralen Reaktion der Lösung stehen gelassen. Nun wurde neuerdings mit 5 g Jodmethyl versetzt, 1 Stunde zum leichten Sieden erwärmt und nach dem Erkalten 4 ccm Natriummethylat zugegeben. Es wurde nochmals 1 Stunde leicht erwärmt und hierauf das

überschüssige Jodmethyl und ein Teil des Methanols abdestilliert. Diese Lösung wurde direkt zum weiteren Abbau verwendet.

Darstellung der ungesättigten Base XIII: Die Jodmethylatlösung wurde mit Silberoxyd (hergestellt aus 10 g Silbernitrat) $^1/_2$ Stunde gut geschüttelt und die Lösung, die klar filtriert wurde, mit 3 g KOH bei 12 Torr im Vakuum eingedampft. Der Abdampfrückstand wurde schließlich noch $^1/_2$ Stunde am Wasserbad erhitzt. Nun wurde in der schon mehrfach beschriebenen Weise aufgearbeitet und das Erhitzen des Rückstandes nach Verdampfen des Wassers wiederholt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden zur Abtrennung der Base mit verd. HCl ausgeschüttelt. Diese wurde wieder alkalisch gemacht und die sich nun ölig ausscheidende Base mit Äther aufgenommen. Der Äther wurde mit K_2CO_3 getrocknet und abgedampft. Der bei 12 Torr im Wasserbad getrocknete Rückstand (XIII) wog 2,71 g.

Hydrierung der ungesättigten Base XIII: 2,6 g Base XIII wurden in 50 ccm Eisessig gelöst und mit 0,2 g Pd als Katalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug annähernd die berechnete Menge, nämlich 120 ccm. ($C_{31}H_{47}O_4N$. Ber. 117 ccm, 0°, 760 mm.) Nach beendeter Hydrierung wurde der Eisessig im Vakuum vertrieben und der Rückstand mit Äther und verd. KOH geschüttelt. Der Äther wurde mit K_2CO_3 getrocknet und abgedampft. 2,6 g hydrierte Base.

Darstellung des Jodmethylats XIV und weiterer Abbau: 2,6 g der hydrierten Base wurden in 15 ccm Benzol abs. gelöst und nach Zusatz von 3 ccm Jodmethyl im Einschlußrohr 2 Stunden auf 100° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde hierauf in einen Kolben gespült und Benzol und Jodmethyl abgedampft. Der Rückstand wurde in 120 ccm Methanol und 30 ccm Wasser gelöst und mit frisch gefälltem Silberoxyd (hergestellt aus 5 g Silbernitrat) 1 Stunde gut geschüttelt. Die von Silberverbindungen klar filtrierte Lösung wurde bei 10 Torr eingedampft und der Rückstand im Wasserbad $^1/_2$ Stunde weiter erhitzt. Dann wurde mit Wasser und Äther geschüttelt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und damit in derselben Weise wie vorher verfahren. Die Ätherlösungen wurden mit verd. HCl und hierauf mit Wasser gut geschüttelt, mit NaCl getrocknet und abgedampft. Bei der Destillation bei 0,01 Torr und 200 bis 210° Luftbadtemperatur gingen 1,54 g N-freier, ungesättigter Verbindung über (XV).

$C_{29}H_{42}O_4$ Ber. C 76,61, H 9,31, OCH_3 27,31.
Gef. C 76,68, H 9,34, OCH_3 27,02.

Mikrohydrierung nach *Burger* und *Bretschneider*:
25,3 mg Subst. 5 ccm Eisessig, 10 mg Pd.
Für eine Doppelbindung: Ber. 1247 mm³ (0°, 760 mm).
Verbr. 1412 mm³ (0° 760 mm).

Ozonspaltung der ungesättigten Verbindung XV: 1,45 g der Verbindung XV wurden in 7 ccm Chloräthyl gelöst. Durch diese Lösung wurde bei

einer Strömungsgeschwindigkeit von 120 ccm pro Minute 20 Minuten ein Sauerstoffstrom geleitet, der 4,5% Ozon enthielt. Das Chloräthyl wurde hierauf bei 18° im Vakuum vertrieben und das zurückbleibende Ozonid durch Kochen mit Wasser zersetzt. Die Spaltprodukte wurden mit Äther aufgenommen und dieser zuerst mit Sodalösung und dann mit verd. KOH ausgeschüttelt. Der Äther wurde mit NaCl getrocknet und abgedampft. Das zurückbleibende Öl wurde bei 0,01 Torr destilliert und zuerst die Fraktion bis 170° abgetrennt. Bei nochmaliger Destillation ließen sich aus diesem Anteil zwei Fraktionen gewinnen, und zwar die erste bis 110° Luftbadtemperatur und die zweite von 110 bis 140°. Der bis 110° Luftbadtemperatur übergehende Anteil (0,24 g) gab ein bei 201 bis 202° schmelzendes Semicarbazon. Im Gemisch mit dem Semicarbazon des synthetischen 2-Äthyl-4,5-dimethoxybenzaldehyds (Schmp. 202°) zeigte dieses Semicarbazon der Abbauverbindung keine Schmelzpunktsdepression.

$C_{12}H_{17}O_3N_3$ Ber. OCH_3 25,27.
Gef. OCH_3 24,95.

Die Fraktion von 110 bis 140°, ebenfalls eine ölige Verbindung (0,531 g), wurde nochmals destilliert und nun der zwischen 120 und 140° übergehende Teil abgetrennt (0,34 g). Die Verbindung gab ein bei 154 bis 156° schmelzendes Semicarbazon, welches nach zweimaligem Umlösen aus verd. Methanol Schmp. 156 bis 158° hatte. Diese Verbindung gab mit dem Semicarbazon vom Schmp. 156 bis 158°, dessen Gewinnung vor einiger Zeit durch Ozonspaltung der zweifach ungesättigten N-freien Verbindung und nachheriges Hydrieren des entstandenen ungesättigten Aldehyds beschrieben wurde, im Gemisch keine Schmelzpunktsdepression.

$C_{19}H_{31}O_3N_3$ Ber. C 65,30, H 8,94, OCH_3 17,76.
Gef. C 65,28, H 9,13, OCH_3 18,13.

Die Sodalösung wurde angesäuert und hierauf ausgeäthert. So wurden 0,02 g einer bei 144° schmelzenden Säure erhalten, die mit synthetischer 2-Äthyl-4,5-dimethoxy-benzoesäure im Gemisch keine Schmelzpunktsdepression gab.

Die Laugeausschüttelung wurde ebenfalls angesäuert und das sich ausscheidende Phenol in Äther aufgenommen. Nach Vertreiben des mit NaCl getrockneten Äthers hinterblieben 0,055 g eines Öls, welches in der üblichen Weise in das Benzoat übergeführt wurde. Dieses hatte Schmp. 88 bis 90° und erwies sich durch die gelungene Mischprobe mit dem Benzoat des synthetischen 2-Äthyl-4,5-dimethoxy-phenols vom selben Schmelzpunkt als identisch.