

Das Produkt XI ist im Pehr leicht von Uzarigenon (VIII) zu unterscheiden. Laufstrecken im System Thf-Be-Cy-(1:4:5)/Fmd:

	14 Std.	6 Std.
Uzarigenon (VIII) . . .	20,0–21,8 cm	12,5–13 cm
17 $\alpha$ -Uzarigenon (XI) . .	13,5 cm	8,3 cm

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor des Instituts ausgeführt.

### Zusammenfassung

Die Umsetzung von 3-O-Tosyl-uzarigenin mit K-Acetat in Dimethylformamid lieferte nach anschließender saurer Verseifung neben Anhydroderivaten als Hauptprodukt ein Kristallisat, das sich als ein schwer trennbares Gemisch von 3-epi-Uzarigenin und 3-epi-17 $\alpha$ -Uzarigenin erwies. Die Strukturen dieser Substanzen wurden bewiesen.

Durch längeres Erhitzen von Uzarigenin in Dimethylformamid in Gegenwart von Na-Tosylat konnte das 17 $\alpha$ -Uzarigenin in guter Ausbeute erhalten werden. Diese Reaktion scheint allgemein für die Isomerisierung von 17 $\beta$ -Cardenoliden zu 17 $\alpha$ -Cardenoliden brauchbar zu sein.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

## 163. Syntheseveruche in der Emetin-Reihe

5. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Eine neue Totalsynthese von Emetin

von A. Brossi, M. Baumann und O. Schnider

(6. VI. 59)

Die Konstitution I von Emetin, dem wichtigsten Inhaltsstoff von *Radix Ipecacuanhae*, wurde in den Jahren 1948–1952 auf Grund biogenetischer Vorstellungen postuliert und durch Abbauergebnisse sichergestellt<sup>2)</sup>. Eine erste, nicht stereospezifische Totalsynthese wurde bald darauf von EVSTIGNEEVA *et al.*<sup>3)</sup> bekanntgegeben. Seither befassen sich verschiedene Laboratorien mit den Problemen von Stereochemie und Totalsynthese dieses Naturstoffes<sup>4) 5)</sup>.

<sup>1)</sup> 4. Mitteilung dieser Reihe: Helv. **42**, 772 (1959).

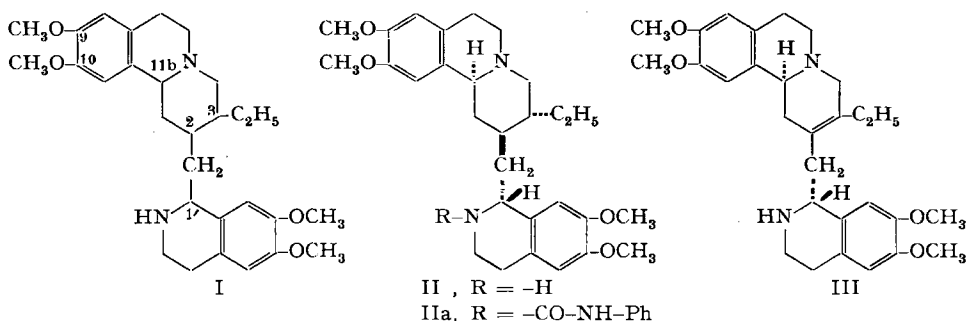
<sup>2)</sup> R. ROBINSON, Nature **162**, 155 (1948); M. PAILER *et al.*, Mh. Chem. **79**, 127, 331 (1948); **80**, 94 (1949); A. R. BATTERSBY *et al.*, J. chem. Soc. **1949**, 3207; R. P. EVSTIGNEEVA *et al.*<sup>3)</sup>.

<sup>3)</sup> R. P. EVSTIGNEEVA *et al.*, Dokl. Akad. Nauk USSR **75**, 539 (1950); Ž. Obšč. Chim. **22**, 1890 (1952).

<sup>4)</sup> A. R. BATTERSBY, R. BINKS, D. DAVIDSON, G. C. DAVIDSON & T. P. EDWARDS, Chemistry & Ind. **1957**, 982; A. R. BATTERSBY & S. COX, *ibid.* 983; A. R. BATTERSBY, *ibid.* **1958**, 1324; A. R. BATTERSBY & J. C. TURNER, *ibid.* 1324; M. BARASH & J. OSBOND, *ibid.* **1958**, 491 und J. chem. Soc. **1959**, im Druck; A. W. BURGSTALLER & Z. J. BITHOS, J. Amer. chem. Soc. **81**, 503 (1959); E. E. VAN TAMELEN, P. E. ALDRICH & J. B. HESTER JR., *ibid.* **79**, 4817 (1957); E. E. VAN TAMELEN & J. B. HESTER JR., *ibid.* **81**, 507 (1959); R. P. EVSTIGNEEVA & N. A. PREOBRAZHENSKY, Tetrahedron **4**, 223 (1958); Y. BAN, M. TERASHIMA & O. YONEMITSU, Chemistry & Ind. **1959**, 568.

<sup>5)</sup> Wir hatten anfänglich für Emetin eine andere Konfiguration in Betracht gezogen: Chemistry & Ind. **1958**, 491. Vgl. auch J. OSBOND, *ibid.* **1959**, 257.

BATTERSBY & GARRAT und BAN, TERASHIMA & YONEMITSU haben kürzlich für das natürliche Emetin die in Formel II wiedergegebene absolute Konfiguration bewiesen<sup>6)</sup>, die bereits von VAN TAMELEN & HESTER<sup>7)</sup> in Betracht gezogen worden war.



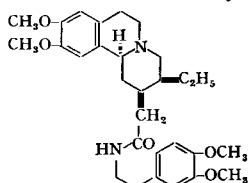
In der vorangehenden Mitteilung<sup>1)</sup> haben wir darauf hingewiesen, dass das *rac.* 2-Dehydro-emetin (III)<sup>8)</sup> an den vorhandenen zwei Asymmetriezentren die gleiche Konfiguration wie Emetin aufweisen dürfte. Es war daher naheliegend, geeignete Zwischenprodukte der Synthese von III in das natürliche Alkaloid überzuführen. Ein zweckmässiges Ausgangsmaterial für diese Verknüpfung stellt das kristalline ungesättigte Homoveratrylamid IV dar. Seine Druckhydrierung in Methanollösung über Palladium-Mohr-Katalysator bei 100–120° und 100 atü Wasserstoffdruck liefert hauptsächlich ein Gemisch von 2 hydrierten Amiden. Eines davon kristallisiert spontan aus der Hydrierlösung (Smp. 157–158°). Es handelt sich dabei um ein 2,3-*cis*-Homoveratrylamid, wahrscheinlich V<sup>9)</sup>. Das gesuchte 2,3-*trans*-Homoveratrylamid VI<sup>9)</sup> vom Smp. 147–148°<sup>11)</sup> konnte aus dem hydrierten Material nach der Entfernung von V gewonnen werden. Alle Homoveratrylamide geben miteinander

<sup>6)</sup> A. R. BATTERSBY & S. GARRATT, *Proceedings chem. Soc.* **1959**, 86; Y. BAN, M. TERASHIMA & O. YONEMITSU, *Chemistry & Ind.* **1959**, 569.

<sup>7)</sup> E. E. VAN TAMELEN & J. B. HESTER JR.<sup>4)</sup>.

<sup>8)</sup> Die in dieser und der vorangehenden Arbeit verwendeten Konfigurationsformeln stellen jeweils ein Enantiomeres des Racemates dar.

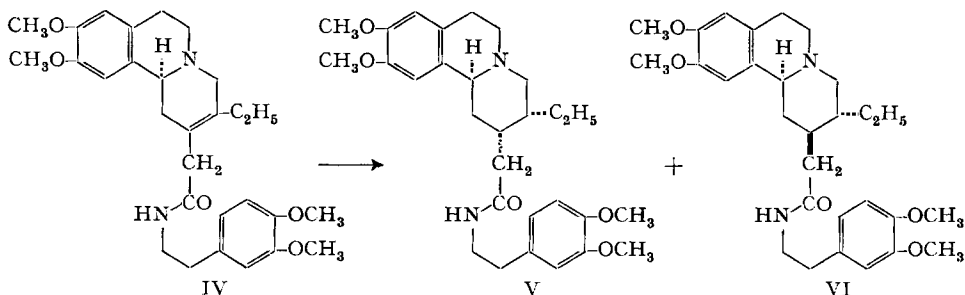
<sup>9)</sup> Proben von V und VI wurden von Dr. J. OSBOND (ROCHE PRODUCTS LTD., Welwyn Garden City, Herts., England) mit Präparaten, die er auf einem anderen Wege dargestellt hat<sup>10)</sup>, als identisch befunden. Die Zusammensetzung des Hydrierungsgemisches ist abhängig von den Hydrierungsbedingungen, hauptsächlich von der Katalysatormenge, der Art des Katalysators und der Hydrierungsdauer. In einigen Versuchen konnte neben den zwei erwähnten gesättigten Homoveratrylamiden (V und VI) ein drittes gesättigtes Homoveratrylamid vom Smp. 129–130° isoliert werden, für das wir untenstehende Konfiguration in Betracht ziehen. Über eine gelungene gegenseitige Verknüpfung der beiden 2,3-*cis*-Homoveratrylamide werden wir später berichten.



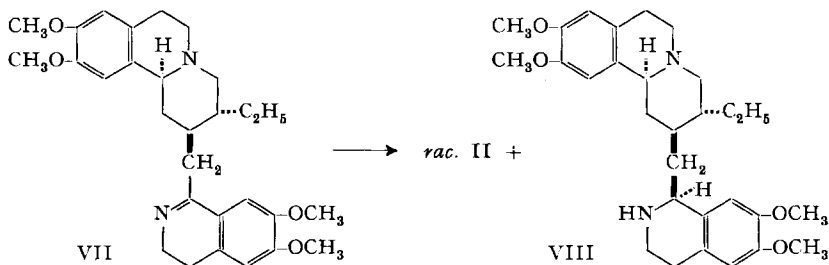
<sup>10)</sup> M. BARASH, J. M. OSBOND & J. C. WICKENS, *Synthesis of Emetine and Stereoisomers of Emetine*, *J. chem. Soc.* **1959**, im Druck.

<sup>11)</sup> Vgl. auch A. R. BATTERSBY & J. C. TURNER<sup>4)</sup>.

deutliche Depressionen im Misch-Smp. und unterscheiden sich auch in den Eigenschaften ihrer Salze.



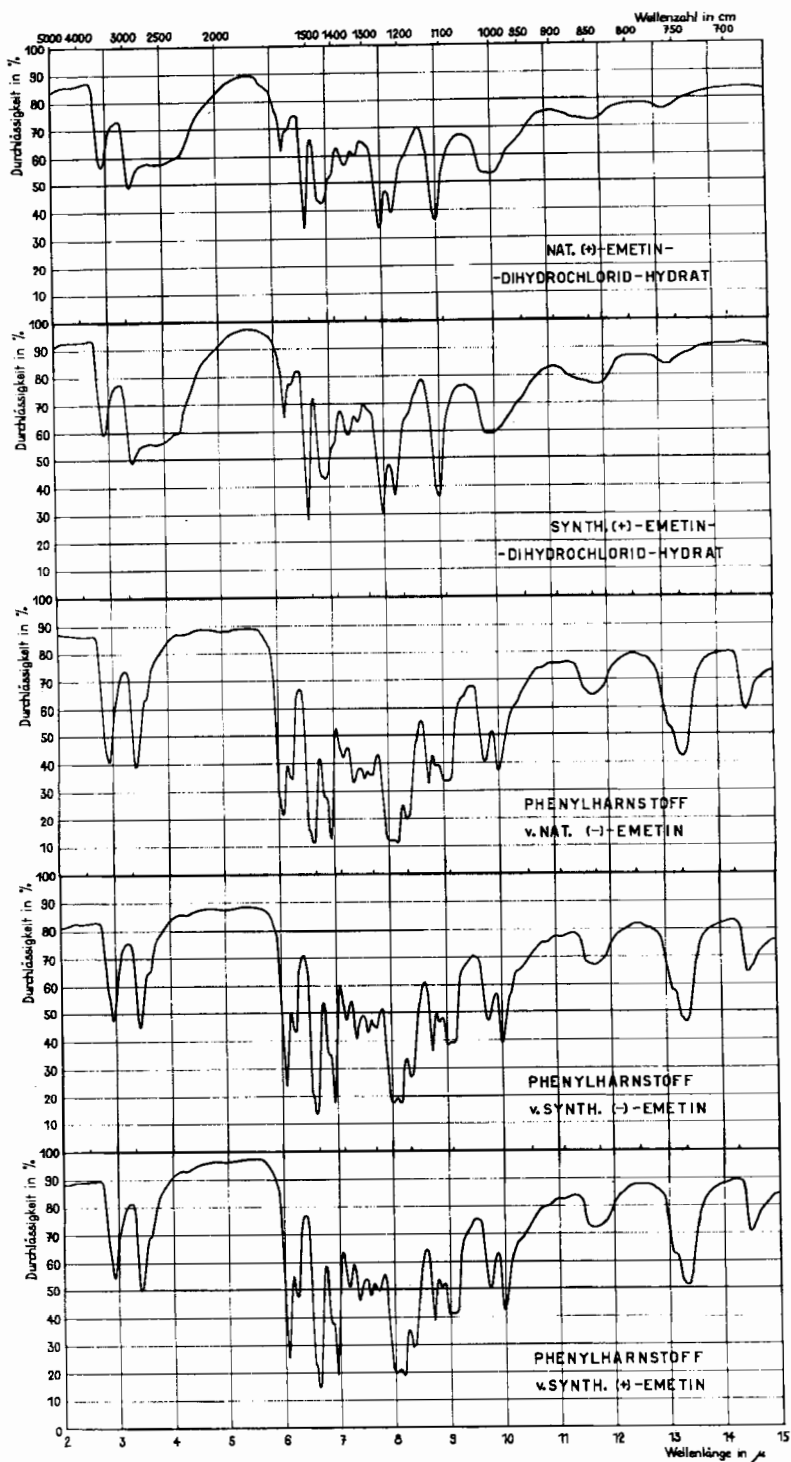
Das *trans*-Amid VI führt bei der Behandlung mit Phosphoroxychlorid in Benzol zum *rac.* O-Methyl-psychotrin (VII<sup>8</sup>), das als kristallines, wasserhaltiges Dihydrochlorid gefasst wurde. Seine UV.- und IR.-Absorptionsspektren sind mit der angenommenen Konstitution in Einklang (vgl. exp. Teil). Bei der katalytischen Hydrierung von VII in verdünnter Salzsäure über Platinoxid-Katalysator wird rasch 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Dabei wird ein Gemisch von ungefähr gleichen Teilen *rac.* Emetin (II<sup>8</sup>) und *rac.* Isoemetin (VIII<sup>8</sup>) erhalten. Die beiden stereoisomeren Racemate können über ihre sauren Oxalate leicht getrennt werden, da das saure Oxalat von *rac.* II aus Methanol kristallisiert, nicht aber dasjenige von *rac.* VIII. *Rac.* Isoemetin kann aus der Mutterlauge in Form seines kristallinen Dihydrochlorids isoliert werden. Die Reinheitsprüfung der erhaltenen Salze gelingt einwandfrei vermittelt Papierchromatographie. Beide Isomeren waren in allen ihren Eigenschaften mit entsprechenden Präparaten von OSBOND *et al.*<sup>10</sup>) identisch.



*Rac.* Emetin (II<sup>8</sup>), das im Gegensatz zu *rac.* Isoemetin (VIII<sup>8</sup>) amorph ist, wurde zur Charakterisierung mit Phenylisocyanat in das kristalline Phenylharnstoffderivat IIa vom Smp. 204–205° übergeführt.

Für die Spaltung von *rac.* II in die optischen Antipoden haben wir N-Acetyl-L-leucin als optisch aktive Säurekomponente gewählt, das mit natürlichem Emetin ein gut kristallisierendes optisch aktives Salz vom Smp. 161° gibt<sup>12</sup>). Das aus *rac.* II

<sup>12</sup>) (-)- und (+)-Emetin und Salze davon zeigen in Chloroformlösung höhere Drehwerte als in Wasser oder Alkohol. Der Drehungssinn wechselt, wenn man in der gleichen Reihe von der Base zu den Salzen übergeht.



erhaltene N-Acetyl-L-leucin-Salz ist nach einmaligem Umkristallisieren optisch rein und kann leicht in das amorphe (–)-Emetin übergeführt werden. Da das natürliche Emetin nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen eine amorphe Verbindung<sup>13)</sup> darstellt, die wechselnde Mengen Wasser oder Lösungsmittel festhält, schien es uns angebracht, sie näher zu charakterisieren. Hiefür geeignet ist das kristalline (+)-Dihydrochlorid-hydrat und das kristalline (–)-Phenylharnstoffderivat vom Smp. 221–222°. Beide Präparate sind in allen Belangen identisch mit den aus natürlichem Material bereiteten Vergleichsproben (IR.-Spektren siehe Fig.).

Für eine direkte Verknüpfung unserer totalsynthetischen Dehydro-emetin-Verbindungen mit der natürlichen Alkaloid-Reihe haben wir vorerst das chemotherapeutisch inaktive *rac.* 2-Dehydro-isoemetin (C-1'-Isomeres von III), das uns in grosser Menge zur Verfügung steht, herangezogen. Bei seiner Druckhydrierung wird neben Ausgangsmaterial und einem *rac.* Emetin-Isomeren, das der 2,3-*cis*-Reihe zugeordnet werden konnte, *rac.* Isoemetin (VIII<sup>8)</sup>) erhalten. Diese gelungene einfache Überführung von *rac.* 2-Dehydro-isometin in *rac.* Isoemetin macht die für das interessante Syntheseprodukt III vorgeschlagene Konfiguration wahrscheinlich<sup>14)</sup>.

Aus den Mutterlaugen der optischen Spaltung von *rac.* II konnte zudem der bisher nicht beschriebene unnatürliche Antipode von (–)-Emetin, das (+)-Emetin, erhalten werden<sup>15)</sup>. Hierzu wird die vom N-Acetyl-L-leucin-Salz von (–)-II befreite Lösung eingeeengt und der Rückstand mit verdünnter Natronlauge digeriert. Die erhaltene amorphe (+)-Base ergibt mit Dibenzoyl-D-weinsäure in Methanol sofort das optisch reine Dibenzoyltartrat. Das daraus über die reine Base bereitete (–)-Dihydrochlorid-hydrat und das kristalline (+)-Phenylharnstoffderivat ((+)-IIa) vom Smp. 221–222° besitzen die erwarteten physiko-chemischen Eigenschaften (IR.-Spektrum vgl. Fig.).

*Rac.* Emetin-dihydrochlorid zeigt an Ratten bei der durch *Entamoeba histolytica* verursachten Infektion die erwartete chemotherapeutische Wirkung<sup>15)</sup><sup>16)</sup>. Es ist bei gleicher akuter Toxizität schwächer wirksam als das Naturprodukt.

---

<sup>13)</sup> G. E. FOSTER & C. W. NARGROVE, J. Pharm. Pharmacol. 5, 480 (1953), beschreiben (–)-Emetin als kristalline Base vom Smp. 104–105°. Bei der Behandlung einer wässrigen Lösung von natürlichem Emetin-dihydrochlorid mit Alkalien entsteht aber eine amorphe Form vom «Smp.» 70°. Sie wurde von Dr. H. WALDMANN mittels polarisiertem Licht und unter Verwendung empfindlicher Kondensatoren untersucht und wies dabei keine Doppelbrechung auf. Auch bei der mikroskopischen Betrachtung des Schmelzvorganges unter polarisiertem Licht konnte keine Doppelbrechung festgestellt werden. Die Untersuchung mit Hilfe von Röntgenbeugung, die von Dr. v. PLANTA ausgeführt wurde, ergab, dass beim Präparat vom «Smp.» 70° kein makroskopisches Kristallgitter vorhanden ist.

<sup>14)</sup> Die Druckhydrierung ist zur Ermittlung der relativen Konfiguration nicht voll beweiskräftig, denn wir haben Anhaltspunkte dafür, dass z. B. bei der Druckhydrierung des Homoveratrylamids IV mit gewissen Katalisatoren das Asymmetriezentrum 11b in Mitleidenschaft gezogen wird.

<sup>15)</sup> Die chemotherapeutische Aktivität der in dieser Mitteilung beschriebenen Verbindungen wurde von Herrn Dr. R. J. SCHNITZER und Mitarb. (HOFFMANN-LA ROCHE INC., Nutley, USA) gemessen.

<sup>16)</sup> Über die pharmakodynamischen und chemotherapeutischen Wirkungen von (+)-Emetin und *rac.* Isoemetin wird an anderer Stelle berichtet.

Experimenteller Teil<sup>17)</sup>

*Druckhydrierung von IV.* 20 g ungesättigtes Homoveratrylamid IV werden in 400 ml Methanol gelöst und über 4 g Palladium-Mohr-Katalysator (10-proz.) 12 Std. bei 120–130° und 100 atü Wasserstoffdruck hydriert. Nach dem Filtrieren vom Katalysator wird eingeengt, in wenig Methanol gelöst und stehengelassen. Es kristallisieren spontan 6,2 g des *cis*-Homoveratrylamids V vom Smp. 154–155°. Dieses schmilzt nach zweimaligem Umlösen aus Methanol bei 156–157° und ist in jeder Hinsicht identisch mit einem auf anderem Weg hergestellten Muster<sup>10)</sup>. UV.-Maxima bei 230 und 280 m $\mu$  ( $\epsilon = 17000$  und 6280). Das IR.-Spektrum zeigt bei 3,05  $\mu$  die NH-Bande, bei 6,10  $\mu$  die CO-Bande und bei 6,46  $\mu$  die Amid-II-Bande.

$C_{29}H_{40}O_5N_2$  (496,63) Ber. C 70,13 H 8,12% Gef. C 70,38 H 8,28%

*Hydrojodid von V.* In Aceton mit essigsaurer Kaliumjodidlösung bereitet und aus Methanol-Äther umgelöst. Smp. 228–230°.

$C_{29}H_{40}O_5N_2$ , HJ (624,56) Ber. J 20,32% Gef. J 20,28%

*Oxalat von V.* In Aceton mit wasserfreier Oxalsäure bereitet und aus Alkohol-Äther umgelöst. Smp. 146–148°.

$C_{29}H_{40}O_5N_2$ ,  $C_2H_2O_4$  (586,66) Ber. C 63,45 H 7,22% Gef. C 63,37 H 7,10%

Die Mutterlauge von V wird eingeengt, der Rückstand in Aceton gelöst und mit verdünnter Salpetersäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Hierauf wird im Wasserstrahlvakuum eingeengt und aus Aceton-Äther kristallisiert. Man erhält so das Nitrat von VI, das nach erneutem Umlösen aus Methanol-Äther und Trocknen (70° im HV.) bei 180–181° schmilzt.

$C_{29}H_{40}O_5N_2$ ,  $HNO_3$  (559,64) Ber. C 62,23 H 7,38% Gef. C 62,22 H 7,27%

Die aus dem Amid-nitrat auf übliche Weise gewonnene Base VI (3,3 g) schmilzt nach dem Trocknen und Umlösen aus Essigester bei 148–149°. UV.-Maxima bei 230 und 280 m $\mu$  ( $\epsilon = 17000$  und 6380). Das IR.-Spektrum von VI zeigt die charakteristischen Amidbanden am gleichen Ort wie V. VI gibt mit V eine deutliche Depression im Misch-Smp.

$C_{29}H_{40}O_5N_2$  (496,63) Ber. C 70,13 H 8,12% Gef. C 69,83 H 7,99%

*Hydrojodid von VI.* Smp. 222–223° (Methanol-Äther).

$C_{29}H_{40}O_5N_2$ , HJ (624,56) Ber. J 20,32 Gef. J 20,31%

*Oxalat von VI.* Smp. 184–186° (Methanol-Äther).

$C_{29}H_{40}O_5N_2$ ,  $C_2H_2O_4$  (586,66) Ber. C 63,46 H 7,22% Gef. C 63,59 N 7,10%

Aus der Mutterlauge des Amid-nitrats von VI wurde nach Einengen, Alkalisichstellen, Filtrieren, Trocknen und Umlösen aus Essigester ein drittes gesättigtes Homoveratrylamid vom Smp. 129–130° erhalten. Das Amid gibt mit Ausgangsmaterial, V und VI eine deutliche Depression im Misch-Smp. UV.-Maxima bei 230 und 280 m $\mu$  ( $\epsilon = 17100$  und 6600). Das IR.-Spektrum zeigt bei 2,99  $\mu$  die NH-Bande, bei 6,09  $\mu$  die CO-Bande und bei 6,39  $\mu$  die Amid-II-Bande.

$C_{29}H_{40}O_5N_2$  (496,63) Ber. C 70,13 H 8,12 N 5,64% Gef. C 70,37 H 8,23 N 5,88%

*Rac. O-Methyl-psychoctrin (VII).* 19,5 g des *trans*-Homoveratrylamids VI (aus mehreren Ansätzen) werden in 500 ml Benzol gelöst, mit 8,9 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 1 Std. auf 80° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Einengen im Wasserstrahlvakuum wird in üblicher Weise aufgearbeitet. Man erhält 17 g basische Anteile, die in Methanol mit alkoholischer Salzsäure in das Dihydrochlorid übergeführt wurden. Dieses kristallisierte nach Zugabe von Äther und Stehenlassen. Ausbeute 15,2 g. Aus Methanol-Äther umgelöst, Smp. 224–226°. UV.-Maxima bei 241, 290, 305 und 360 m $\mu$  ( $\epsilon = 17800$ , 7150, 8400 und 8750). Das IR.-Spektrum zeigt bei 2,92  $\mu$  eine starke Wasserbande (Hydrat), bei 3,87  $\mu$  eine ebenfalls starke -NH-Bande und bei 6,42  $\mu$  eine mittelstarke Iminbande (C=N-).

$C_{29}H_{38}O_4N_2$ , 2 HCl, 2 H $_2$ O (587,57) Ber. Cl 12,07 H $_2$ O 6,15% Gef. Cl 12,11 H $_2$ O 5,69%

<sup>17)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden in alkoholischer Lösung mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK 1, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer Modell 21 mit NaCl-Optik (in KBr) und die optischen Drehungen mit einem photoelektrischen Polarimeter, sofern nicht anders vermerkt in Chloroformlösung ( $c = 1,0$ ), aufgenommen. Die Smp. der kristallwasserhaltigen Salze sind vom Kristallwassergehalt abhängig.

*Katalytische Hydrierung von VII zu rac. Emetin und rac. Isoemetin.* 13 g *rac.* O-Methyl-psychoctridin-dihydrochlorid-dihydrat werden in 300 ml Methanol über 300 mg Platinoxid bei Raumtemperatur hydriert. Innerhalb 15 Min. werden 640 ml Wasserstoff aufgenommen. Man erhält nach üblichem Aufarbeiten 11 g basische Produkte. Diese werden in 100 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 4,2 g wasserfreier Oxalsäure in 100 ml Methanol versetzt. Nach dem Stehen über Nacht kristallisieren 7 g des sauren Oxalates von *rac.* Emetin. Auf Grund der papierchromatographischen Analyse sind darin noch ca. 5% *rac.* Isoemetin enthalten. Das aus Methanol umgelöste Oxalat ist isomerenfrei und schmilzt bei 180–182° (unter vorherigem Sintern).

$C_{39}H_{40}O_4N_2, 2 C_2H_2O_4, 1\frac{1}{2} H_2O$  (687,73) Ber. C 57,60 H 6,88% Gef. C 57,83 H 7,30%

Das aus dem Oxalat auf übliche Weise erhaltene *rac.* Emetin (*rac.* II) ist amorph.

*Dihydrochlorid-hydrat von rac. II.* Aus der amorphen *rac.* Base in Methanol mit alkoholischer Salzsäure bereitet. Kristallisiert nach Zugabe von Äther und Stehenlassen. Smp. nach dem Umlösen aus Methanol-Äther 261–263° (unter vorherigem Sintern). UV.-Maxima bei 230 und 283  $m\mu$  ( $\epsilon = 17000$  und 7350).

$C_{29}H_{40}O_4N_2, 2 HCl, 1\frac{1}{2} H_2O$  Ber. C 59,98 H 7,81 Cl 12,21%  
(580,58) Gef. „ 60,25 „ 8,04 „ 12,18%

*Phenylharnstoffderivat (rac. IIa).* Aus *rac.* II und Phenylisocyanat in Äther bereitet. Smp. nach dem Umlösen aus Essigester 202–203°.

$C_{38}H_{45}O_5N_3$  (599,74) Ber. C 72,09 H 7,56% Gef. C 71,87 H 7,55%

*Rac. Isoemetin (VIII).* Die vom *rac.* Emetin-oxalat befreite Mutterlauge wird über die Base auf bekannte Weise in das Dihydrochlorid von VIII übergeführt. Smp. nach dem Umlösen aus Methanol-Äther 273–275° (unter vorherigem Sintern).

$C_{29}H_{40}O_4N_2, 2 HCl, 2 H_2O$  Ber. C 59,28 H 7,55 Cl 12,07 H<sub>2</sub>O 6,13%  
(589,59) Gef. „ 59,36 „ 7,96 „ 11,84 „ 6,40%

Das aus dem Dihydrochlorid-dihydrat auf übliche Weise erhaltene Isoemetin (VIII) kristallisiert nach dem Umlösen aus Methanol-Wasser mit 1 Mol. Kristallwasser. Smp. 101°. UV.-Maxima bei 233 und 285  $m\mu$  ( $\epsilon = 15600$  und 7100).

$C_{29}H_{40}O_4N_2, H_2O$  (498,64) Ber. C 70,25 H 8,49 H<sub>2</sub>O 3,61% Gef. C 70,44 H 8,28 H<sub>2</sub>O 3,21%

(-)-*Emetin aus rac. Emetin.* 2,65 g über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknetes amorphes *rac.* Emetin werden in 6,5 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 2 g N-Acetyl-L-leucin in 5 ml Methanol versetzt. Nach der Zugabe von 100 ml Äther wird mit dem Acetyl-L-leucin-Salz des Naturproduktes angeimpft und 1 Std. stehengelassen. Man erhält 1,8 g Salz, das nach dem Umlösen aus Methanol-Äther optisch rein ist. Smp. und Misch-Smp. mit einer aus dem Naturprodukt hergestellten Vergleichsprobe 164–165°;  $[\alpha]_D^{25} = -17,2^\circ$ .

$C_{29}H_{40}O_4N_2, C_8H_{15}O_3N, 2 H_2O$  Ber. C 64,40 H 8,62 N 6,09%  
(699,86) Gef. „ 64,26 „ 8,64 „ 6,07%

Das aus dem Acetyl-L-leucin-Salz auf übliche Weise gewonnene amorphe (-)-Emetin schmilzt nach dem Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei Raumtemperatur unscharf bei ca. 70°. Das IR.-Spektrum zeigt die NH-Bande bei 3,23  $\mu$  (gebundene NH-Gruppe). Die Banden des Benzolkerns liegen bei 6,22  $\mu$  und 6,68  $\mu$ . Das Spektrum ist in jeder Beziehung identisch mit demjenigen des Naturproduktes.

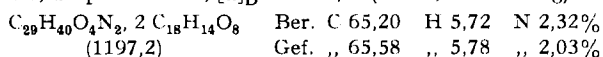
(+)-*Dihydrochlorid-hydrat von (-)-Emetin.* Aus (-)-Emetin in Methanol-Äther mit alkoholischer Salzsäure bereitet. Kristallisiert über Nacht in feinen Nadelchen. Smp. nach Umlösen aus Methanol-Äther 248–250°;  $[\alpha]_D^{25} = +50,5^\circ$ . UV.-Maxima bei 230 und 282  $m\mu$  ( $\epsilon = 16200$  und 6990). Das IR.-Spektrum (vgl. Fig.) zeigt eine starke Wasserbande bei 2,93  $\mu$  (Hydratwasser) und eine breite N<sup>+</sup>H-Bande bei 3,83  $\mu$ .

$C_{29}H_{40}O_4N_2, 2 HCl, H_2O$  (571,58) Ber. Cl 12,40 H<sub>2</sub>O 3,15% Gef. Cl 12,32 H<sub>2</sub>O 2,40%

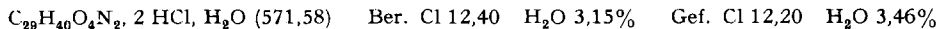
(-)-*Phenylharnstoffderivat ((-)-IIa).* Aus synthetischem (-)-II und Phenylisocyanat in Äther bereitet und anschliessend zweimal aus Essigester-Petroläther umgelöst. Smp. und Misch-Smp. mit aus nat. Material bereiteter Vergleichsprobe 220–221°;  $[\alpha]_D^{25} = -29,3^\circ$ . Das IR.-Spektrum (vgl. Fig.) zeigt die Harnstoff-NH-Bande bei 2,94  $\mu$ , die Harnstoff-CO-Bande bei 6,07  $\mu$  und eine weitere Harnstoffbande (Amid-II-Bande) bei 6,62  $\mu$ .

$C_{38}H_{44}O_5N_3$  (599,74) Ber. C 72,09 H 7,56% Gef. C 72,06 H 7,57%

*Isolierung von (+)-Emetin.* Die Mutterlaugen der optischen Spaltung wurden eingengt und die amorphe Base wie üblich gefällt;  $[\alpha]_D^{25} = +45,5^\circ$ . Nach dem Lösen in 5 ml 98-proz. Methanol und Zugabe von 1,6 g Dibenzoyl-D-weinsäure kristallisieren im Verlaufe von 5 Std. 2,0 g des Bis-dibenzoyltartrats; Smp. 188–189°;  $[\alpha]_D^{25} = -68,2^\circ$  ( $c = 1,0$  in Eisessig).



*(-)-Dihydrochlorid-hydrat von (+)-Emetin.* Das Dibenzoyltartrat von (+)-II wurde zwischen verd. Natronlauge und Chloroform verteilt. Nach dem Trocknen und Einengen wurde in Äther gelöst, filtriert und wiederum eingengt. Das aus der ätherlöslichen Base in Methanol-Äther mit alkoholischer Salzsäure bereitete Dihydrochlorid von (+)-II schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 248–250°;  $[\alpha]_D^{25} = -49,7^\circ$ . UV.-Maxima bei 230 und 283 m $\mu$  ( $\epsilon = 17100$  und 7380).



*(+)-Phenylharnstoffderivat ((+)-IIa).* Aus der amorphen (+)-Base und Phenylisocyanat in Äther bereitet und zweimal aus Essigester-Petroläther umgelöst. Smp. 220–221°;  $[\alpha]_D^{25} = +28,5^\circ$ . IR.-Spektrum (vgl. Fig.) siehe Diskussion bei (-)-IIa.



*Druckhydrierung von rac. 2-Dehydro-isoemetin.* 4 g *rac.* 2-Dehydro-isoemetin wurden in 50 ml Methanol über 1 g Pd-Kohle-Katalysator (5-proz.) bei 100 atü Wasserstoffdruck und 120° während 10 Std. hydriert. Die nach üblichem Aufarbeiten erhaltenen Basen wurden in Methanol in das Oxalat übergeführt. Es kristallisieren 2 g Oxalat des Ausgangsmaterials (Smp. und Misch-Smp. des aus der Base bereiteten Phenylharnstoffderivates 172–173°<sup>18</sup>). Die Mutterlaugen wurden eingengt und über die Base in das Dihydrochlorid übergeführt. Das nach kurzem Stehen erhaltene Dihydrochlorid vom Smp. 220–222° ist auf Grund der papierchromatographischen Analyse mit einem Präparat der 2,3-*cis*-Reihe identisch. Ein nach längerem Stehen aus der Mutterlauge erhaltenes zweites Dihydrochlorid schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 273–275°. Die daraus auf übliche Weise erhaltene Base kristallisiert nach dem Trocknen aus Isopropyläther und ist in allen Belangen identisch mit *rac.* Isoemetin (VIII).

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Die UV.- bzw. IR.-Spektren wurden in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) von den Herren Dr. J. WÜRSCHE und Dr. L. CHOPARD aufgenommen. Die Drehungsmessungen verdanken wir Herrn Dr. F. BURKHARDT.

#### SUMMARY

A new synthesis of emetine and its unnatural antipode is described. As indicated previously it has now been demonstrated that *rac.* 2-dehydro-emetine (II), a highly effective amoebicide has probably the same configuration at carbon atoms 1' and 11b as the natural product.

Chemische Forschungsabteilung der  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

<sup>18</sup> Helv. 42, 783 (1959).