

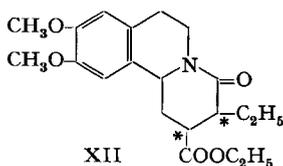
## 261. Syntheseveruche in der Emetin-Reihe

6. Mitteilung<sup>1)</sup>Eine weitere Totalsynthese von *rac.* Emetin

von A. Grüssner, E. Jaeger, J. Hellerbach und O. Schnider

(22. IX. 59)

Im Jahre 1954 begannen wir mit Versuchen zur Synthese von Emetin, dem wichtigsten der Ipecacuanha-Alkaloide. In der Zwischenzeit wurde in einer Reihe von Arbeiten<sup>1)2)</sup> über erfolgreiche Totalsynthesen und über die Stereochemie des Emetins berichtet. Da zu Beginn unserer Arbeiten weder die absolute noch die relative Konfiguration des Emetins bekannt war, haben wir damals die Verbindung XII als



geeignetes Zwischenprodukt angesehen, da bei ihrem Aufbau die Möglichkeit bestand, zwei Asymmetriezentren (mit \* bezeichnet) zu beeinflussen. Die Synthese von XII ist im Formelschema 1 wiedergegeben. Unsere Verbindung XII war einheitlich und wurde nach Formelschema 2 in die bekannten<sup>1)3)</sup> Racemate<sup>4)</sup> von Emetin (XXIa) und Isoemetin (XXIIa) und in ein drittes *rac.* Emetin-Isomeres übergeführt.

Homoveratrylamin wird mit Oxalsäure-diäthylester zum bekannten Esteramid I<sup>5)</sup> umgesetzt, dieses nach BISCHLER-NAPIERALSKY cyclisiert und die 3,4-Dihydroverbindung<sup>5)</sup> zum 1-Carbäthoxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (II) hydriert. Das für den weiteren Aufbau benötigte  $\alpha$ -Äthyl- $\beta$ , $\beta$ -dicarbäthoxy-propionsäurechlorid (V) wird durch Kondensation von  $\alpha$ -Brombuttersäure-benzylester mit Malonsäure-diäthylester, nachfolgende Hydrogenolyse des  $\alpha$ -Äthyl- $\beta$ , $\beta$ -dicarbäthoxy-propionsäure-benzylesters (III) zur Dicarbäthoxycarbonsäure IV, und Umsetzung

<sup>1)</sup> 5. Mitteilung: A. BROSSI, M. BAUMANN & O. SCHNIDER, *Helv.* **42**, 1515 (1959).

<sup>2)</sup> R. P. EVSTIGNEVA *et al.*, *Dokl. Akad. Nauk. USSR.* **75**, 539 (1950); *Ž. Obč. Chim.* **22**, 1890 (1952); A. R. BATTERSBY *et al.*, *Chemistry & Ind.* **1957**, 982, 983; **1958**, 1324; M. BARASH & J. OSBOND, *ibid.* **1958**, 490; *J. chem. Soc.* **1959**, 2157; 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. EVSTIGNEVA & N. A. PREOBRAZHENSKY, *Tetrahedron* **4**, 223 (1958); Y. BAN, M. TERASHIMA & O. YONEMITSU, *Chemistry & Ind.* **1959**, 568; A. BROSSI, A. COHEN, J. M. OSBOND, PL. A. PLATTNER, O. SCHNIDER & J. C. WICKENS, *ibid.* **1958**, 491; J. OSBOND, *ibid.* **1959**, 257.

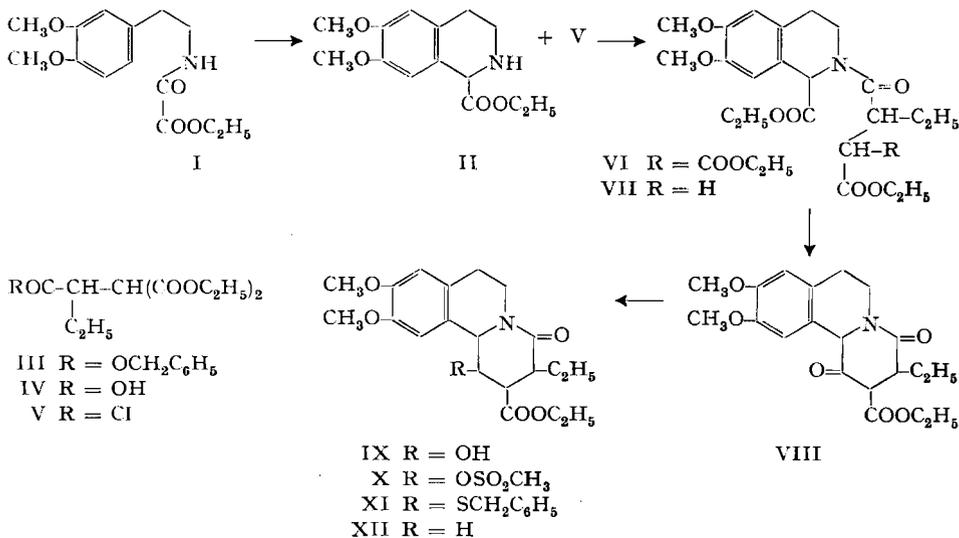
<sup>3)</sup> M. BARASH, J. M. OSBOND & J. C. WICKENS, *J. chem. Soc.* **1959**, im Druck.

<sup>4)</sup> Die in dieser Arbeit angeführten Konfigurationsformeln stellen jeweils nur eines der beiden möglichen Enantiomeren des Racemates dar.

<sup>5)</sup> A. R. BATTERSBY & T. P. EDWARDS, *J. chem. Soc.* **1959**, 1909.

mit Thionylchlorid erhalten. Das Säurechlorid V wird mit II zu 1-Carbäthoxy-2-( $\alpha$ -äthyl- $\beta$ , $\beta$ -dicarbäthoxy-propionyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VI) kondensiert. Durch alkalische Verseifung, Decarboxylierung und Veresterung wird VI in das 1-Carbäthoxy-2-( $\alpha$ -äthyl- $\beta$ -carbäthoxy-propionyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VII) übergeführt und dieses nach DIECKMANN<sup>6)</sup> zum

Formelschema 1



1,4-Dioxo-2-carbäthoxy-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11 bH-benzo[a]chinolizin (VIII) cyclisiert.

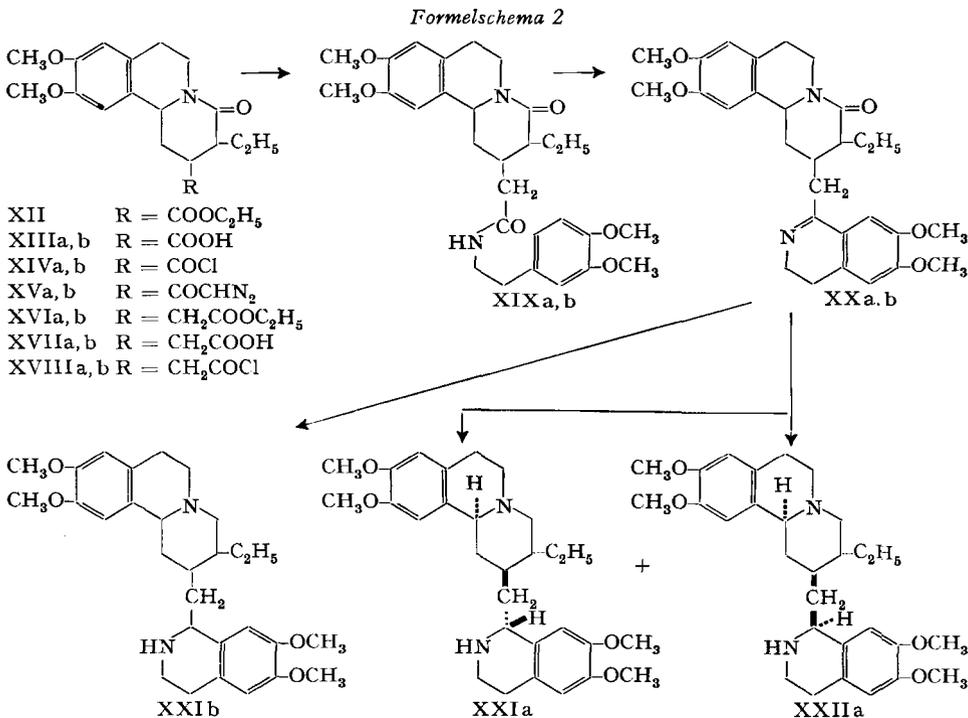
Um die Ketogruppe in 1-Stellung zu eliminieren, wurde VIII katalytisch hydriert und der dabei erhaltene, praktisch einheitliche Hydroxyester IX über das Mesylat X in die Benzylmercapto-Verbindung XI übergeführt. Beim Kochen mit RANEY-Nickel in 75-proz. Alkohol wird die Benzylmercapto-Gruppe abgespalten<sup>7)</sup> und der 3-Äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11 bH-benzo[a]chinolizin-2-carbonsäure-äthylester (XII) vom Smp. 101–103° erhalten.

Bei der alkalischen Verseifung des Esters XII bei 100° werden in ungefähr gleichen Mengen zwei Säuren erhalten, eine tricyclische Carbonsäure XIIIa vom Smp. 174–175° und eine isomere Säure XIIIb vom Smp. 227–228°, welche auf Grund ihrer Löslichkeitsunterschiede in Aceton getrennt werden können. Bei der Verseifung von XII bei Raumtemperatur entsteht zum grössten Teil die höherschmelzende Säure, welche aber durch Kochen in 3-n. Natronlauge zu XIIIa isomerisiert werden kann. Unter diesen Bedingungen ist die tieferschmelzende Säure XIIIa stabil. Ihre Synthese ist somit stereospezifisch.

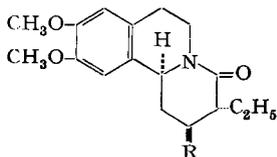
<sup>6)</sup> W. DIECKMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, 102, 965 (1894); G. R. CLEMO *et al.*, J. chem. Soc. **1931**, 437; **1937**, 1518; **1938**, 1183, 1318; **1946**, 617.

<sup>7)</sup> R. MOZINGO, D. E. WOLF, S. A. HARRIS & K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1013 (1943); CH. D. HURD & B. RUDNER, *ibid.* **73**, 5157 (1951); W. A. BONNER, *ibid.* **74**, 1033, 1034 (1952).

Der weitere Aufbau zu den Säuren XVIIa und XVIIb wird nach ARNDT-EI-STERT<sup>8)</sup> durchgeführt. Beide Säuren sind bereits von BURGSTÄHLER & BITHOS<sup>2)</sup> auf anderem Wege erhalten worden. Für die acetonlösliche Lactam-Säure XVIIa geben diese Autoren den auch von uns gefundenen Smp. von 190–191° an. Daneben isolieren sie noch zwei isomere acetonunlösliche Säuren, eine vom Smp. 194–196° und



eine vom Smp. 221–223°. Unsere Säure XVIIb schmilzt nach Umkristallisieren aus Butylacetat bei 226–227° und dürfte mit der hochschmelzenden Verbindung von BURGSTÄHLER & BITHOS identisch sein. Die Autoren erbringen für die Säure vom Smp. 190–191° den Beweis der Zugehörigkeit zur Emetin-Konfiguration. Dies wird durch die von uns durchgeführte Synthese von *rac.* Emetin und *rac.* Isoemetin aus XVIIa bestätigt.



XIIIa R = COOH  
 XVIIa R = CH<sub>2</sub>COOH

Die isomeren Säuren XVIIa und b werden über die Säurechloride XVIIIa und b mit Homoveratrylamin in die Amide XIXa und b umgewandelt. Das Amid XIXa wird nach BISCHLER-NAPIERALSKY cyclisiert; die erhaltene Dehydrobase XXa kri-

<sup>8)</sup> F. ARNDT & B. EISTERT, Ber. deutsch. chem. Ges. 68, 204 (1935); 69, 1805 (1936).

stallisiert nicht. Nach der Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid wird aus der amorphen Base ein kristallisiertes Dihydrochlorid gewonnen, welches sich im Papierchromatogramm als uneinheitlich erweist. Als Oxalat kann ein Kristallisat vom Smp. 160–161° (Zers.) abgetrennt werden. Das daraus hergestellte Dihydrochlorid vom Smp. 239–242° (Zers.) erweist sich als Salz des *rac.* Emetins (XXIa). Das Phenylharnstoff-Derivat schmilzt bei 202–203°. Unsere Präparate sind in bezug auf Smp.<sup>9)</sup>, Misch-Smp.<sup>9)</sup>, Papierchromatogramm und IR.-Spektrum (vgl. Kurven) mit den entsprechenden Verbindungen von BROSSI, BAUMANN & SCHNIDER<sup>1)</sup> identisch.

Nach Abtrennen des *rac.* Emetin-oxalates kann aus der nichtkristallisierenden Mutterlauge ein Isomeres, das *rac.* Isoemetin (XXIIa), als Dihydrochlorid vom Smp. 256–259°<sup>9)</sup> erhalten werden. Die daraus bereitete Base kristallisiert und schmilzt entsprechend der Literatur<sup>1)</sup> bei 101°.

Bei der Cyclisierung des Amids XIX b mit Phosphoroxychlorid wird eine kristalline Base vom Smp. 160–161° erhalten. Diese Base XX b gibt nach der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ein Reaktionsprodukt, aus welchem nur eines der beiden Isomeren XXI b<sup>10)</sup> als Dihydrochlorid kristallisierte. Man erhält das kristallwasserhaltige Salz in zwei Modifikationen, aus Methanol-Äther vom Smp. 203–204° und aus Alkohol vom Smp. 238–241°<sup>9)</sup>. Nach der papierchromatographischen Analyse sind beide Formen identisch; beide geben dasselbe Phenylharnstoff-Derivat vom Smp. 124–125° (IR.-Spektrum vgl. Kurven).

### Experimenteller Teil<sup>11)</sup>

*N-Homoveratryl-oxamidsäure-äthylester (I)*<sup>5)</sup>: 1000 g Oxalsäure-diäthylester werden auf 100° erwärmt und mit 400 g Homoveratrylamin unter gleichzeitigem Abdestillieren von Alkohol tropfenweise versetzt. Das im Vakuum vom überschüssigen Oxalsäure-diäthylester befreite Produkt kristallisiert aus 800 ml Benzol und 1000 ml Äther. Man erhält 566 g Amid I vom Smp. 73–74°.

*1-Carbäthoxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-oxalat (II)*: 560 g Amid I werden in 4800 ml Toluol und 400 ml Alkohol gelöst und mit 1000 ml POCl<sub>3</sub> 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Std. auf 120° erwärmt. Das Toluol wird anschliessend im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 1000 ml Alkohol unter Eiskühlung zerlegt. Die Lösung wird auf ein Gemisch von viel Eis, 50-proz. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und Äther-Benzol (2:1) gegossen. Nach Einengen der Äther-Benzol-Lösung im Vakuum erhält man 516 g Base, die sofort in 2500 ml Methanol mit 5 g PtO<sub>2</sub> bei Raumtemperatur hydriert wird. Im Verlaufe von 3 Std. werden 46,5 l Wasserstoff aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung im Vakuum eingeeengt, die zurückbleibende freie Base (560 g) in 3000 ml Aceton gelöst und mit 170 g wasserfreier Oxalsäure, gelöst in 800 ml Aceton, versetzt. Nach Stehen über Nacht kristallisieren 561 g saures Oxalat II vom Smp. 188–189° aus.

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>8</sub>N (355,34) Ber. C 54,08 H 5,95 N 3,94% Gef. C 53,92 H 5,94 N 3,98%

<sup>9)</sup> Die kristallwasserhaltigen Salze zersetzen sich unter Gasentwicklung und Braunfärbung während des Schmelzens. Die Smp. sind deshalb wenig charakteristisch. Vergleichbare Werte verschiedener Proben werden nur bei der Bestimmung nebeneinander erhalten.

<sup>10)</sup> Seine Konfiguration wurde nicht ermittelt.

<sup>11)</sup> Alle Smp. sind auf dem KOFLE-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° ± 2°, darüber etwa ± 3°. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Wasser, Ausschütteln mit Äther (oder anderem Lösungsmittel, wenn vermerkt), Waschen mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen im Vakuum. – Die IR.-Spektren wurden mit einem BECKMAN-Infrarotspektrophotometer IR 5 mit NaCl-Optik (in KBr) aufgenommen. Zur Ausführung der papierchromatographischen Analyse vgl. die Fussnote 27 bei A. BROSSI, M. BAUMANN, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, J. WÜRSCH, F. SCHNEIDER & O. SCHNIDER, Helv. 42, 772 (1959).

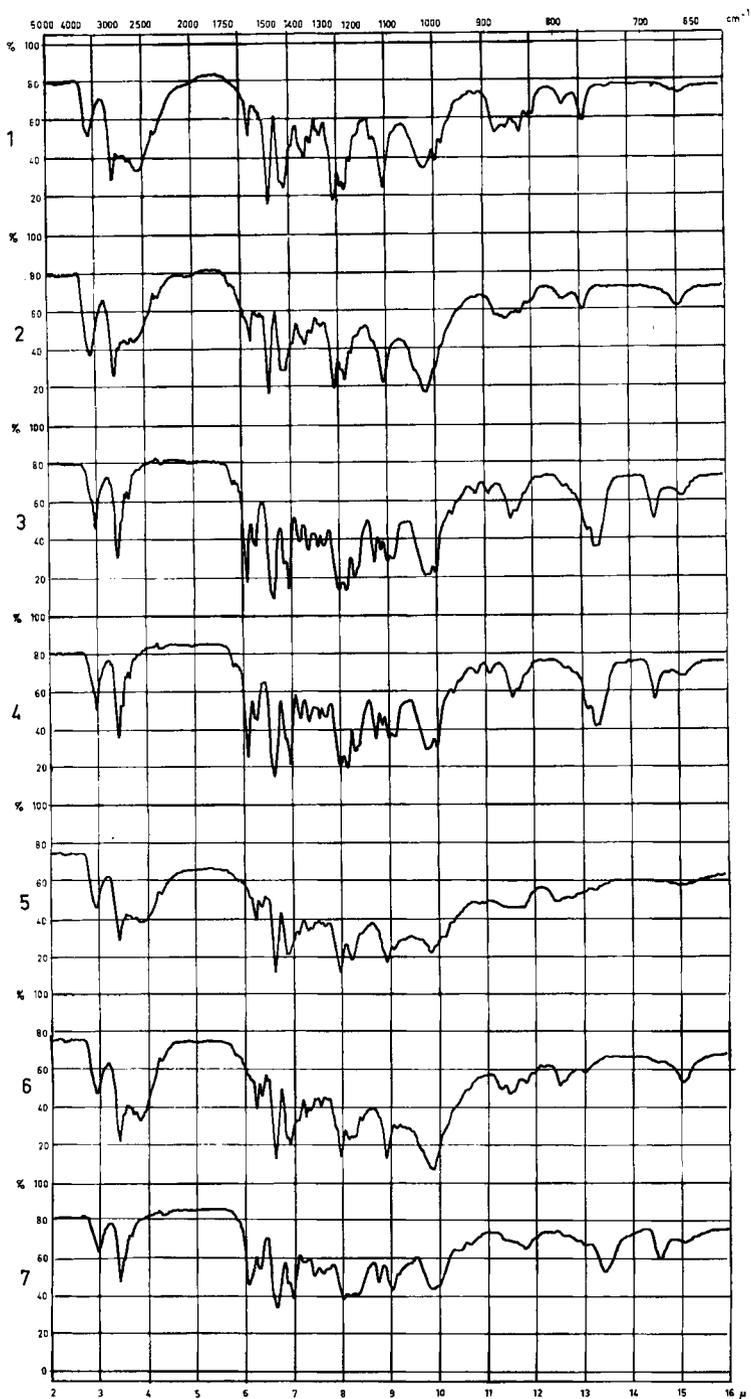


Fig. 1. IR-Spektren (Legende s. S. 2436 oben)

- 1 = Dihydrochlorid-hydrat von *rac.* Emetin (XXIa).
- 2 = Dihydrochlorid-hydrat von *rac.* Emetin nach BROSSI, BAUMANN & SCHNIDER<sup>1</sup>).
- 3 = Phenylharnstoff-Derivat von *rac.* Emetin (XXIa).
- 4 = Phenylharnstoff-Derivat von *rac.* Emetin nach BROSSI, BAUMANN & SCHNIDER<sup>1</sup>).
- 5 = Dihydrochlorid-hydrat von XXIb (Smp. 203–205°).
- 6 = Dihydrochlorid-hydrat von XXIb (Smp. 238–241°).
- 7 = Phenylharnstoff-Derivat von XXIb.

*α*-Äthyl-*β*,*β*-dicarbäthoxy-propionsäure-benzylester (III): In die Suspension von 118 g Na-Pulver in 4400 ml abs. Benzol werden unter Rühren 1150 ml Malonsäure-diäthylester innert 2–3 Std. zugetropft. Nach 6 Std. werden 1380 g *α*-Brombuttersäure-benzylester in 2500 ml Diäthylcarbonat zugegeben und 14 Std. bei 80° gerührt. Nach Abkühlen und Waschen mit Wasser wird die Benzollösung im Vakuum eingeeignet und im Hochvakuum destilliert. Man erhält 1,69 kg Benzylester III vom Sdp. 153–155°/0,05 Torr.

$C_{18}H_{24}O_6N$  (336,37) Ber. C 64,37 H 7,09% Gef. C 64,15 H 7,15%

*α*-Äthyl-*β*,*β*-dicarbäthoxy-propionsäure (IV): 900 g *α*-Äthyl-*β*,*β*-dicarbäthoxy-propionsäure-benzylester (III) werden in 2500 ml abs. Alkohol gelöst und mit 40 g Pd-Kohle bei Raumtemperatur hydriert. Innert 1 Std. werden 73 l Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wird vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum eingedampft und von den letzten Resten Alkohol durch Abdestillieren mit 500 ml abs. Toluol befreit. Man erhält 690 g Säure IV.

*α*-Äthyl-*β*,*β*-dicarbäthoxy-propionsäurechlorid (V): 690 g *α*-Äthyl-*β*,*β*-dicarbäthoxy-propionsäure (IV) werden in 1000 ml Benzol gelöst und mit 280 ml Thionylchlorid 2 Std. unter Rückfluss gekocht; Benzol und Thionylchlorid werden im Vakuum abdestilliert. Das rohe Säurechlorid V (760 g) wird ohne Reinigung verwendet.

1-Carbäthoxy-2-(*α*-äthyl-*β*,*β*-dicarbäthoxy-propionyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VI): Die aus 840 g 1-Carbäthoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-oxalat (II) bereitete Base (660 g) wird in 5000 ml Äther und 2000 ml Aceton gelöst. In Gegenwart von 600 g feinpulverisiertem Kaliumcarbonat werden unter Rühren 680 g *α*-Äthyl-*β*,*β*-dicarbäthoxy-propionsäurechlorid innert 4 Std. bei 28–30° zugegeben. Nach 72stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen. Nach üblichem Aufarbeiten wird der Ätherrückstand aus Isopropyläther kristallisiert. Es werden 881 g Triester VI vom Smp. 76–78° erhalten.

$C_{25}H_{35}O_9N$  (493,53) Ber. C 60,83 H 7,14% Gef. C 60,54 H 7,22%

1-Carbäthoxy-2-(*α*-äthyl-*β*-carbäthoxy-propionyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VII): 530 g VI werden in 2500 ml Alkohol gelöst und über Nacht mit 900 ml 10-proz. NaOH bei Raumtemperatur im auftauenden Eisbad stehengelassen. Nach Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure unter Eiskühlung wird mit Chloroform extrahiert. Die durch Eindampfen im Vakuum erhaltene rohe Carbonsäure wird mit 400 ml Xylol versetzt und 4 Std. auf 100° erwärmt. Die berechnete Menge Kohlendioxid (1 Mol.) wird dabei abgespalten. Das Xylol wird im Vakuum vollständig abdestilliert und der Rückstand unter Eiskühlung mit 3000 ml alkoholischer Salzsäure versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen und anschliessend 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung kristallisieren aus der gleichen Menge Isopropyläther 380 g Diester VII vom Smp. 139–140°.

$C_{22}H_{31}O_7N$  (421,47) Ber. C 62,69 H 7,43% Gef. C 62,54 H 7,32%

1,4-Dioxo-2-carbäthoxy-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[*a*]chinolizin (VIII): In 370 ml abs. Benzol werden 55,6 g Natriumäthylat suspendiert; innert 10 Min. werden 150 g Diester VII, gelöst in 400 ml abs. Benzol, zugetropft. Die Temperatur steigt von 29° auf 44°. Nach weiteren 10 Min. Rühren wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen. Die abgetrennte Benzollösung enthält noch unveränderten Diester VII. Bei 0° wird die alkalische wässrige Lösung mit 75 ml konz. Salzsäure auf pH 6 gestellt, mit Methylchlorid ausgezogen, und nach Abdampfen des Lösungsmittels der Rückstand aus 120 ml abs. Alkohol kristallisiert. Nach einmaligem Umlösen aus abs. Alkohol werden 94 g VIII vom Smp. 124° erhalten.

$C_{20}H_{25}O_6N$  (375,40) Ber. C 63,98 H 6,72 N 3,74% Gef. C 63,93 H 6,98 N 4,05%

1-Hydroxy-2-carbäthoxy-3-äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[*a*]chinolizin (IX): 85 g Ketoester VIII werden in 1600 ml Feinsprit gelöst und nach Zugabe von 4 g Platinoxyd bei Raumtemperatur hydriert. Im Verlaufe von 2 Tagen werden 6,7 l Wasserstoff

aufgenommen. Nach Filtrieren vom Katalysator und Einengen der Lösung kristallisiert der Rückstand aus 300 ml Äther. Man erhält 70 g Carbinol IX vom Smp. 164–166°. Nach Umlösen aus Butylacetat steigt der Smp. auf 173–174°.

$C_{20}H_{27}O_6N$  (377,42) Ber. C 63,64 H 7,21% Gef. C 64,01 H 7,13%

*3-Äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-carbonsäure-äthylester (XII)*: Zu 38 g Hydroxyester IX, gelöst in 308 ml abs. Pyridin, werden bei 0° unter Rühren 11,2 ml Mesylchlorid zugetropft. Man lässt über Nacht im auftauenden Eisbad unter Feuchtigkeitsausschluss stehen. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum vom Pyridin befreit und in Benzol aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung kristallisiert das 1-Mesyloxy-2-carbäthoxy-3-äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (X) aus Alkohol (44 g; Smp. 90–91°).

$C_{21}H_{29}O_8NS$  (455,45) Ber. C 55,38 H 6,42 S 7,04% Gef. C 55,15 H 6,15 S 7,12%

44 g X werden in 220 ml abs. Alkohol gelöst und unter Rühren und Eiskühlung zu einer Lösung von Natriumbenzylmercaptid (aus 2,6 g Natrium und 13,7 g Benzylmercaptan) in 280 ml abs. Alkohol allmählich zugetropft. Anschliessend lässt man innerhalb 4 Std. die Temperatur auf 20–25° steigen und kocht zuletzt noch 15 Min. unter Rückfluss. Der im Vakuum vom Alkohol befreite Rückstand wird in Benzol aufgenommen, die benzolische Lösung mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Man erhält 48 g 1-Benzylmercapto-2-carbäthoxy-3-äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (XI) als zähes Öl, das ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet wird. 48 g rohe Benzylmercapto-Verbindung XI werden in 1800 ml 75-proz. Alkohol mit 700 g RANEY-Nickel 8 Std. unter intensivem Rühren unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen und Absaugen vom RANEY-Nickel wird die Lösung im Vakuum eingengt. Man erhält 28 g 3-Äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-carbonsäure-äthylester (XII), welcher aus Butyloxyd kristallisiert und bei 101–103° schmilzt. (Für die nächste Stufe wird das Rohprodukt verwendet.)

$C_{20}H_{27}O_6N$  (361,42) Ber. C 66,49 H 7,53 N 3,87% Gef. C 66,24 H 7,68 N 3,64%

*3-Äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-carbonsäure (XIIIa und XIIIb)*: 28 g Ester XII werden in 100 ml Alkohol mit 100 ml 3-n. NaOH 1 Std. auf dem Dampfbad unter gleichzeitigem Abdestillieren von Alkohol gekocht. Nach Abkühlen verdünnt man die Lösung mit 30 ml Aceton und säuert unter Eiskühlung mit 3-n. Salzsäure an. Aus der Lösung kristallisiert nach 4 Std. stehen ein Gemisch der isomeren Säuren XIIIa und XIIIb (21,5 g). Nach Aufkochen in der 5-fachen Menge Aceton wird heiss abgesaugt, wobei man 7,5 g Säure XIIIb vom Smp. 221–224° erhält. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand nochmals wie oben behandelt, wobei weitere 1,9 g Säure XIIIb vom Smp. 220–224° erhalten werden. Aus Butylacetat umgelöst ist der Smp. 227–228°.

$C_{18}H_{23}O_5N$  (333,37) Ber. C 64,85 H 6,95 N 4,20% Gef. C 64,93 H 7,15 N 4,18%

Die Acetonlösung wird im Vakuum auf 25 ml eingedampft. Über Nacht kristallisieren bei Raumtemperatur 9 g Säure XIIIa vom Smp. 174–175° (aus Butylacetat).

$C_{18}H_{23}O_5N$  (333,37) Ber. C 64,85 H 6,95 N 4,20% Gef. C 64,68 H 6,57 N 4,22%

Bei der Verseifung mit 1,1 Mol 3-n. Natronlauge bei Raumtemperatur wird praktisch nur die Säure XIIIb erhalten. Durch 1stündiges Kochen in der vierfachen Menge 3-n. Natronlauge wird die Säure XIIIb isomerisiert, wobei sich ein Gleichgewicht einstellt. Die Trennung der isomeren Säuren wird wie oben beschrieben durchgeführt. Auf diese Weise kann der Ester XII sukzessive in die Säure XIIIa übergeführt werden.

*3-Äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-essigsäure (XVIIa)*: 5,5 g 3-Äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-carbonsäure (XIIIa) vom Smp. 174–175° (*trans*-Säure) werden in 100 ml abs. Benzol mit 26 ml Thionylchlorid über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen und anschliessend noch 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen der Lösung im Vakuum werden die letzten Reste von Thionylchlorid durch zweimaliges Abdestillieren mit je 30 ml Toluol entfernt. Das so erhaltene Säurechlorid XIVa (5,6 g) wird in 30 ml abs. Benzol gelöst und unter Eiskühlung mit der berechneten Menge ätherischer Diazomethanolösung versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und dampft die Lösung im Vakuum vollständig ein. Der Rückstand, 5,7 g nicht kristallisiertes Diazoketon XVa, wird in 30 ml abs. Alkohol gelöst und mit kolloidalem

Silberoxyd (aus 4 g Silbernitrat bereitet) 10 Min. bei 50° umgelagert, wobei 450 ml Stickstoff entweichen. Die Lösung wird nach Behandlung mit Kohle filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 4,9 g 3-Äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11 bH-benzo[a]-chinolizin-2-essigsäure-äthylester (XVIa), wird in 40 ml Alkohol mit 4 g Kaliumhydroxyd und 35 ml Wasser 40 Min. gekocht. Man lässt dabei den Alkohol abdestillieren und filtriert die Lösung nach dem Abkühlen mit wenig Kohle. Die alkalische Lösung wird mit 3-n. Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 40 ml Chloroform ausgezogen. Nach Einengen der Chloroformlösung im Vakuum kristallisieren aus 15 ml Butylacetat 4,4 g 3-Äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11 bH-benzo[a]chinolizin-2-essigsäure<sup>2)</sup> (XVIIa) vom Smp. 190–191° aus.

$C_{19}H_{25}O_5N$  (347,40) Ber. C 65,69 H 7,25 N 4,03% Gef. C 65,65 H 7,46 N 4,21%

2-[6',7'-Dimethoxy-1',2',3',4'-tetrahydro-isochinolinyll-(1'-methyl)-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2-3,4,6,7-hexahydro-11 bH-benzo[a]chinolizin (*rac.* Emetin XXIa und *rac.* Isoemetin XXIIa): 6,1 g Essigsäure XVIIa werden in 120 ml Benzol mit 1,64 ml Thionylchlorid  $1\frac{1}{2}$  Std. unter Rückfluss gekocht und im Vakuum eingengt. Durch 2maliges Abdestillieren mit je 40 ml Toluol wird vom Thionylchlorid vollständig befreit, und man erhält 7,2 g rohes Säurechlorid XVIIIa als braunes Öl, welches sofort in 150 ml abs. Benzol gelöst und bei Raumtemperatur mit 8 g Homoveratrylamin langsam versetzt wird, wobei leichte Erwärmung eintritt. Nach 1stündigem Stehen bei 30° wird die Benzollösung sorgfältig mit 3-n. Salzsäure, Wasser, 3-n. Natriumcarbonatlösung und Wasser ausgewaschen. Man erhält nach Eindampfen 7,1 g Homoveratrylamid XIXa, welches in 150 ml abs. Benzol gelöst und mit 1,7 ml Phosphoroxychlorid unter Rückfluss gekocht wird. Nach 1 Std. scheidet sich langsam ein Öl ab, worauf man noch weitere 30 Min. kocht. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit 180 ml Äther versetzt, die Benzol-Äther-Lösung vom ausgeschiedenen Öl abgossen und der Rückstand nochmals mit 50 ml Äther ausgewaschen. Darauf versetzt man den Kolbenrückstand mit 90 ml Wasser und 20 ml 3-n. Salzsäure. Unter starkem Schütteln bei Raumtemperatur geht der Rückstand innert 1 Std. in Lösung. Die saure Lösung wird mit Kohle filtriert, unter Eiskühlung mit Ammoniak die Base ausgefällt und in Äther aufgenommen. Nach Eindampfen erhält man 5,0 g 2-[6',7'-Dimethoxy-3',4'-dihydro-isochinolinyll-(1'-methyl)-3-äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11 bH-benzo[a]chinolizin (XXa) als Öl. Dieses wird in 50 ml Tetrahydro-furan gelöst, unter Rühren innert 1 Std. zu 5,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml Tetrahydro-furan bei 25–30° getropft und 3 Std. gekocht. Nach Abkühlen und Zerlegen mit Wasser wird die filtrierte Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 3-n. Salzsäure gelöst und die saure Lösung durch Schütteln mit Äther von neutralen Produkten befreit. Die saure, wässrige Lösung wird bei 0° mit Ammoniak phenolphthalein-alkalisch gestellt und die Base in Äther aufgenommen. Man erhält nach Eindampfen 4,3 g amorphe Base. Aus der Base werden mit alkoholischer Salzsäure 3,3 g Dihydrochlorid-monohydrat vom Smp. 232–241° erhalten. Im Papierchromatogramm wurde festgestellt, dass es sich hier um ein Gemisch von XXIa und XXIIa handelt. Nach Überführung in das Oxalat<sup>1)</sup> kristallisiert nach 2maligem Umlösen aus Methanol-Äther das Oxalat (1,8 g) von XXIa (*rac.* Emetin) vom Smp. 160–161°<sup>2)</sup> aus. Das daraus bereitete Dihydrochlorid schmilzt bei 237–241°. Aus Alkohol umgelöst, steigt der Smp. auf 239–242°<sup>2)</sup> (1,2 g).

$C_{20}H_{40}O_4N_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$  (571,57) Ber. C 60,94 H 7,76 Cl 12,41%  
Gef. „ 60,68 „ 7,98 „ 12,24%

Phenylharnstoff vom *rac.* Emetin: Aus *rac.* XXIa und Phenylisocyanat in Äther bereitet. Smp. nach dem Umlösen aus Essigester 202–203°.

*Rac.* Isoemetin XXIIa: Die nicht mehr kristallisierende Oxalat-Mutterlauge enthält das *rac.* Isoemetin XXIIa. Sie wird auf bekannte Weise in das Dihydrochlorid übergeführt, welches nach Umlösen aus Methanol-Äther bei 256–259°<sup>2)</sup> schmilzt (1,1 g). Die daraus hergestellte Base schmilzt bei 101° (aus Methanol-Wasser).

Die Verbindungen XXIa und XXIIa wurden mit auf anderem Wege<sup>1)</sup> bereiteten *rac.* Emetin und *rac.* Isoemetin verglichen und in allen Eigenschaften als identisch befunden.

2-Diazoacetyl-3-äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11 bH-benzo[a]chinolizin (XVb): 9,0 g 3-Äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11 bH-benzo[a]chinolizin-2-carbonsäure (XIIIb) vom Smp. 227–228° werden mit 48 ml Thionylchlorid über Nacht im auf-tauenden Eisbad stehengelassen, anschliessend mit 100 ml abs. Benzol versetzt und 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen der Lösung im Vakuum werden die letzten Reste von

Thionylchlorid durch zweimaliges Abdestillieren mit je 50 ml Toluol entfernt (12,3 g). Das so erhaltene Säurechlorid wird in 130 ml abs. Benzol gelöst und analog wie bei der Herstellung von XVa umgesetzt. Das Diazoketon XVb (7,8 g) schmilzt nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 130–131°.

$C_{19}H_{23}O_4N_3$  (357,40) Ber. C 63,85 H 6,48 N 11,76% Gef. C 63,75 H 6,63 N 11,28%

3-Äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-essigsäure (XVIIb): 7,8 g Diazoketon XVb werden in abs. Alkohol, analog wie in der (a)-Reihe beschrieben, mit Silberoxyd erwärmt und der entstandene Ester XVIb, der nicht kristallisierte, mit Kaliumhydroxyd verseift. Die Säure<sup>2)</sup> XVIIb schmilzt nach Umkristallisieren aus Eisessig und Butylacetat bei 226–227° (6,6 g).

$C_{19}H_{25}O_5N$  (347,40) Ber. C 65,69 H 7,25 N 4,03% Gef. C 65,37 H 7,32 N 4,34%

2-[6',7'-Dimethoxy-3',4'-dihydro-isochinolinylnyl-(1')-methyl]-3-äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (XXb): 4,8 g Essigsäure XVIIb werden in 100 ml abs. Benzol mit 1,6 ml Thionylchlorid 1½ Std. unter Rückfluss gekocht und im Vakuum eingengt. Nach Aufarbeitung, wie bei XVIIIa, erhält man 5,6 g rohes 3-Äthyl-4-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-2-essigsäurechlorid (XVIIIb) als dunkles Öl, welches sofort in 120 ml abs. Benzol gelöst wird. Die Lösung wird bei Raumtemperatur mit 6,7 g Homoveratrylamin versetzt. Es werden 6,1 g Homoveratrylamid XIXb erhalten. Dieses rohe Amid wird in 130 ml abs. Benzol gelöst und mit 1,45 ml Phosphoroxychlorid unter Rückfluss gekocht. Nach erfolgter Aufarbeitung, wie bei XXa, kristallisiert der Rückstand aus Aceton-Äther. Der Smp. steigt nach dem Umlösen aus Butylacetat auf 160–161°. Ausbeute 4,8 g.

$C_{20}H_{36}O_5N_2$  (492,59) Ber. C 70,71 H 7,37 N 5,69% Gef. C 70,42 H 7,24 N 5,93%

2-[6',7'-Dimethoxy-1',2',3',4'-tetrahydro-isochinolinylnyl-(1')-methyl]-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (XXIb): 4,8 g Dihydroverbindung XXb werden in 100 ml Tetrahydro-furan gelöst, unter Rühren inert 1 Std. zu 5,1 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml Tetrahydro-furan bei 25–30° getropft und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach analoger Aufarbeitung wie bei XXIa erhält man 3,5 g Base. Das aus der freien Base in Alkohol mit alkoholischer Salzsäure bereitete Dihydrochlorid kristallisiert nach Zugabe von wenig Äther. Nach dem Umlösen aus Methanol-Äther erhält man 2,6 g Dihydrochlorid-hydrat von XXIb vom Smp. 203–205°. Durch Aufkochen in abs. Alkohol konnte eine bei 238–241° schmelzende Modifikation isoliert werden, die jedoch nach dem Umlösen aus Methanol-Äther wieder bei 203–205° schmilzt. Im Papierchromatogramm sowie im IR.-Spektrum sind die zwei Modifikationen einheitlich und identisch.

$C_{28}H_{40}O_4N_2 \cdot 2HCl, \frac{1}{2}H_2O$  (562,55) Ber. C 61,91 H 7,70 Cl 12,60%  
Gef. „ 61,94 „ 7,60 „ 12,45%

Das Phenylharnstoff-Derivat von XXIb wird mit Phenylisocyanat in Toluol-Petroläther bereitet und schmilzt bei 124–125°.

$C_{36}H_{45}O_5N_3$  (599,74) Ber. C 72,09 H 7,56% Gef. C 72,13 H 7,62%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. WALDMANN und Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt.

Die IR.-Spektren wurden in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) von Herrn Dr. C. VON PLANTA aufgenommen. Die Durchführung der papierchromatographischen Analysen verdanken wir Herrn M. BAUMANN.

#### SUMMARY

Confirming results from a recent publication by BURGSTAHLER and BITHOS, emetine and isometine have been prepared from a new tricyclic intermediate.

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