

Über die Reduktion der 2-carbäthoxy-pseudopelletierine

Von B. MATKOVICS, M. HALMOS und I. WEISZ

Inhaltsübersicht

Pseudopelletierincarbonsäureäthylester wurde durch Kondensation von Pseudopelletierin mit Diäthylcarbonat hergestellt. Die Reduktion dieses Ketoesters führt zu einem Oxsäureester, welcher sich in NaOCH_3 -Lösung nicht isomerisiert. Versetzt man Oxsäureester mit HCl , so entsteht Pseudopelletierinhydrochlorid.

Zu der Synthese der Granatan-Analogen des Ecgonins, bzw. des Kokains, erscheint als das beste Verfahren die Reduktion des Karbonsäureesters. WILLSTÄTTER¹⁾ und FINDLAY²⁾ haben nämlich diese Methode bei der Synthese des Ecgonins und dessen Epimeren angewendet. Wie wir schon in einem früheren kurzen Referat mitteilten³⁾, haben wir die notwendigen Ketoester nach der PREOBRASHENSKI-Methode⁴⁾ hergestellt.

Es wäre die Reduktion der Pseudopelletierin-carbonsäureester in einer Phase von Enolester günstig. Nämlich die ungesättigte Bindung des Enolesters nähme mit der Hilfe des Katalysators zwei in cis-Stellung befindliche Wasserstoffatome auf. Leider blieben diese Versuche erfolglos, wie die mit Enolbenzoat des Tropinonkarbonsäureesters¹⁾. Wir versuchten die katalytische Reduktion des Ketoesters, trotz der Feststellung von ALDER und Mitarbeitern⁵⁾: „Alle Versuche, den Ester XIV (Granatanonkarbonsäure-Methylester) zu Homo-ecgonin zu reduzieren sind dagegen ohne Erfolge geblieben.“ Unsere Reduktionsversuche führten mit RANEY-Nickel zu einer Mischung der stereoisomeren β -oxysäureester. Es gelang uns, eine Komponente dieser Mischung im reinen Zustande herzustellen. Diese Verbindung verändert sich in siedender

¹⁾ R. WILLSTÄTTER, O. WOLFES u. H. MÄDER, Ann. Physik **434**, 111 (1923).

²⁾ S. P. FINDLAY, J. Org. Chem. **23**, 391 (1958).

³⁾ I. WEISZ, M. HALMOS u. B. MATKOVICS, Naturwissenschaften **45**, 568 (1958).

⁴⁾ N. A. PREOBRASHENSKI, M. N. SCHTSCHUKINA u. R. A. LAPINA, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 1615 (1936).

⁵⁾ K. ALDER, H. BETZING u. R. KUTH, Ann. Physik **620**, 73 (1959).

Natrium-Methylat-Lösung nicht. Es kommt davon, daß die Carbäthoxy-Gruppe eine äquatoriale Position annehmen soll, weil die am C-Atom 2 axial gebundene Carbomethoxy-Gruppe sich leicht in die äquatoriale Lage isomerisiert, wie es FINDLAY⁶⁾ im Falle des Egoninmethylesters fand.

Bei der Säurehydrolyse blieb das Oxysäureester unverändert. Das Eindampfen des Reaktionsgemisches lieferte aber keine Oxysäure, sondern — ganz unerwartet — das salzsaure Salz von Pseudopelletierin. Diese Überführung des Oxysäureesters zeigt tatsächlich eine anomale Richtung, es sollte aber erwähnt werden, daß auch ALDER und Mitarbeiter⁵⁾ andere unerwartete Resultate bei der LiAlH_4 -Reduktion des Ketoesters dieser Ringsysteme erhielten.

Experimenteller Teil⁷⁾

2-Carbäthoxy-pseudopelletierin. a) 5,1 g (0,033 Mol) Pseudopelletierin und 7,8 g (0,06 Mol) Diäthylcarbonat und 2 g (0,0433 Mol) Natriumdispersion (50%) wurden mit freier Flamme bis Beginn der Reaktion erhitzt. Es wurde nach 10 Minuten auf 120° erhitzt und bei dieser Temperatur 20 Minuten lang gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde nach Abkühlung mit 40 ml Wasser versetzt, mit K_2CO_3 gesättigt und mit Chloroform (5 · 40 ml) extrahiert. Das nach dem Trocknen (MgSO_4) und Abdampfen des Lösungsmittels zurückgebliebene Öl wurde bei 1 Torr fraktioniert. Sp. 93–95° dickflüssiges, farbloses Öl; n_D^{25} 1,5018; Ausbeute: 4,5 g (6%).

Es gibt eine starke FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ ber.: C 63,97; H 8,50; N 6,21;
gef.: C 64,30; H 8,50; N 6,60.

b) 25,5 g (0,1675 Mol) Pseudopelletierin und 35,4 g (0,30 Mol) Diäthylcarbonat und 5 g (0,2165 Mol) Natriumdraht wurden nach obiger Weise zur Reaktion gebracht. Das Gemisch wurde nach Abkühlung mit einer Lösung von 25 g NH_4Cl in 100 ml Wasser versetzt und mit Chloroform (5 · 80 ml) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde nach Trocknen (MgSO_4) abgedampft. Der Rückstand wurde mit 50 ml Äther versetzt, die ausgeschiedene amorphe Substanz abgesaugt und dreimal mit 20 ml Äther gewaschen. 6,8 (18%). Es gibt eine positive Reaktion mit FeCl_3 . Verbrennungsrückstand 8,99%; es löst sich leicht in Chloroform, in Wasser, Aceton, Benzol; in Äther nur bei Erwärmen. Nach Abdampfen der ätherischen Lösung gebliebenes Öl wurde bei 1 Torr fraktioniert. Sp. 93–95°, 20,3 g (61,5%) 2-Carbäthoxy-Pseudopelletierin.

Pikrat: Es wurde in der Äthanollösung der Base mit der Hilfe einer gesättigten Lösung von Pikrinsäure in Äthanol dargestellt und aus Äthanol (50%) umkristallisiert. Schmp. 194–195°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{N}_4$ ber.: C 47,58; H 4,88; N 12,23;
gef.: C 47,68; H 4,88; N 12,57.

⁶⁾ S. P. FINDLAY, J. Amer. chem. Soc. **75**, 46, 24 (1953).

⁷⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Methojodid: Zu 0,8 g 2-Carbäthoxy-pseudopelletierin in 10 ml abs. Äthanol wurde 5 g Methyljodid zugegeben. Die nach eintägigem Stehen ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. 0,98 Schmp. 268–270° (Zers.).

$C_{13}H_{22}O_3NJ$ ber.: C 42,51; H 6,03; N 3,81 $J^{(-)}$ 34,56;
gef.: C 42,67; H 6,01; N 3,83; $J^{(-)}$ 34,30.

Hydrat: 1 g 2-Carbäthoxy-pseudopelletierin und 1,25 g NH_4Cl wurden in 5 ml Wasser gelöst. Die nach 3 Stunden ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und mit 1 ml Eiswasser gewaschen. Die gefundenen Analysenwerte sind C: 53,06; H: 8,64; N: 5,45%. Nach Trocknen über P_2O_5 48 Stunden bei Zimmertemperatur verliert das Hydrat 8,24% seines Gewichtes, was nicht mit der obigen Analyse übereinstimmt.

2-Carbäthoxy-pseudopelletierin-enol-paranitrobenzoat. 1,125 g (0,005 Mol) 2-Carbäthoxy-pseudopelletierin wurden in 4 ml abs. Pyridin gelöst, mit 0,93 g (0,005 Mol) p-Nitrobenzoylchlorid versetzt und einige Minuten gekocht. Nach Abkühlung wurde das Gemisch mit 20 ml Eiswasser versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit 10 ml K_2CO_3 -Lösung (5%) und 10 ml Wasser gewaschen und aus Äthanol (90%) umkristallisiert. 1,25 g (67%) Schmp.: 132–143°.

$C_{19}H_{12}O_6N_2$ ber.: C 60,95; H 5,92; N 7,48;
gef.: C 61,31; H 5,82; N 7,60.

2-Carbäthoxy-pseudopelletierin-enolacetat. 1,125 g (0,005 Mol) 2-Carbäthoxy-pseudopelletierin wurden in 3 ml abs. Pyridin gelöst mit 2 g Essigsäureanhydrid versetzt und 2 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels zurückgebliebene Öl wurde mit 5 ml Eiswasser vermischt, mit K_2CO_3 gesättigt und mit Äther extrahiert. Es blieb nach Abdestillieren des getrockneten Äthers ein fast farbloses Öl zurück, welches keine $FeCl_3$ Reaktion zeigt.

Pikrat: Schmp. 173–175° nach Umkristallisation aus 50proz. Äthanol.

$C_{20}H_{24}O_{11}N_4$ ber.: C 48,39; H 4,87; N 11,29;
gef.: C 48,49; H 5,19; N 11,63.

Methojodid: 1,25 g 2-Carbäthoxy-pseudopelletierin-enolacetat wurden in 6 ml Benzol gelöst, mit 3 g Methyljodid versetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die gewonnenen Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert. 1,2 g. Es schmilzt bis 320° nicht.

$C_{15}H_{24}O_4NJ$ ber.: C 44,01; H 5,91; N 3,42; $J^{(-)}$ 30,8;
gef.: C 44,50; H 6,29; N 3,51; $J^{(-)}$ 30,6.

Die Amorph-Substanz, gewonnen bei der Darstellung des 2-Carbäthoxy-pseudopelletierin (s. b), liefert unter den obigen Bedingungen gleiche Substanzen, wie die entsprechenden 2-Carbäthoxypseudopelletierin-Derivate.

2-Carbäthoxy-granatanol-3. 11,25 g (0,05 Mol) 2-Carbäthoxy-pseudopelletierin in 100 ml abs. Äthanol wurden in einem Schüttelautoklav in Gegenwart von 6 g RANEY-Nickel, bei 100° und 100 Atm. 3 Stunden hydriert. Das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels zurückgebliebene Öl (10,5 g) wurde bei 4 Torr fraktioniert. Eine Fraktion Sp. 163–174° (5 g) zeigt keine $FeCl_3$ Reaktion.

$C_{12}H_{21}O_3N$ ber.: C 63,40; H 9,31; N 6,16;
gef.: C 63,80; H 9,60; N 6,36.

Der Destillationsrückstand ist ein brauner Kristallbrei, der keine Reaktion mit $FeCl_3$ zeigt.

Pikrat: Es wurde aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 217–219°.

$C_{18}H_{24}O_{16}N_4$ ber.: C 47,36; H 5,30; N 12,27;
gef.: C 47,35; H 5,31; N 12,32.

Methojodid: Es schmilzt bis 300° nicht.

$C_{13}H_{24}O_2NJ$ ber.: C 42,28; H 6,55; N 3,79; J⁽⁻⁾ 34,37;
gef.: C 42,02; H 6,73; N 3,90; J⁽⁻⁾ 33,92.

Ein Isomerisationsversuch des 2-Carbäthoxy-granatanol-3. 2-Carbäthoxy-granatanol-3 wurden in 8 ml 5% Natrium-methylat gelöst und 2 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 3 ml Eiswasser versetzt, mit K_2CO_3 in Kälte gesättigt und mit 20 ml Äther extrahiert. Es blieben nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers 0,26 g Öl zurück.

Pikrat: Schmp. 217–219°, identisch mit dem Pikrat des Ausgangsmaterials.

Gef.: C 47,41; H 5,34; N 12,40.

Reaktion des 2-Carbäthoxy-granatanol-3 mit Salzsäure. 0,5 g 2-Carbäthoxy-granatanol-3 wurden in 15 ml 3 N HCl gelöst, 100 Minuten gekocht, i. V. eingedampft. Der trockene Rückstand wurde aus Äthanol-Äther (2:1) umkristallisiert. 0,36 g, Schmp. 254–256 (Zers.) (es wandelt sich über 190° zu feinen Nadeln um). Pseudopelletierin-HCl.

$C_9H_{16}ONCl$ ber.: C 56,93; H 8,49; N 7,37; Cl⁽⁻⁾ 18,67;
gef.: C 57,04; H 8,48; N 7,75; Cl⁽⁻⁾ 18,49.

Es zeigt keine Schmelzpunkt-Depression mit dem aus authentischem Pseudopelletierin hergestellten Hydrochlorid.

Wir danken für die Analysen Frau L. KORNÉLIA LÁNG und Frau B. GISELLA BOZÓKI.

Szeged (Ungarn), Institut für Organische Chemie der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 30. Mai 1960.