

Zur Konstitution des Emetins.

III. Mitteilung:

Synthese einer Abbauverbindung.

Von

M. Pailer.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 9. Dez. 1947. Vorgelegt in der Sitzung am 11. Dez. 1947.)

Die in der I. und II. Mitteilung¹ beschriebene, durch Abbau des Emetins auf zwei verschiedenen Wegen gewonnene Carbonylverbindung $C_{18}H_{28}O_3$ (I) (Semicarbazon Schmp. 156 bis 158°), ermöglichte die Aufstellung einer eindeutigen Formel für das N-freie Kohlenstoffskelett (II) des Naturstoffes. Zur weiteren Sicherung dieses wichtigen Ergebnisses wurde nunmehr auch die Synthese der Carbonylverbindung $C_{18}H_{28}O_3$ bzw. des Semicarbazons derselben durchgeführt.

Als Ausgangsmaterial diente γ -Methyl-n-capronsäure (III), welche nach *A. Dewéal* und *A. Weckering*² dargestellt wurde. Die Säure wurde über das Chlorid und α -Bromsäurechlorid in den α -Brom- γ -methyl-n-capronsäureäthylester (IV) übergeführt. Daraus ließ sich durch Erhitzen mit Diäthylanilin auf 190 bis 200° HBr abspalten und der β -sek. Butyl-acrylsäureester (V) gewinnen. Durch Kondensation von Natriummalonester mit diesem ungesättigten Ester wurde der β -sek. Butyl- α -carbäthoxy-glutarsäureäthylester (VI) dargestellt. Die Tricarbonsäure, welche nach Verseifen des Esters isoliert wurde, spaltete beim Erhitzen leicht CO_2 ab und ging in die β -sek. Butyl-glutarsäure (VII)³ über. Das

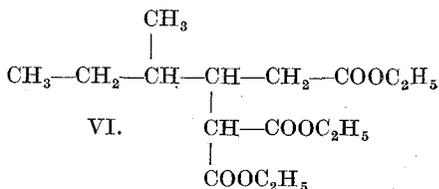
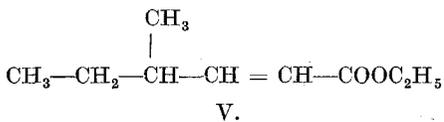
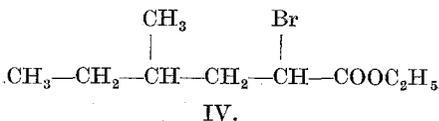
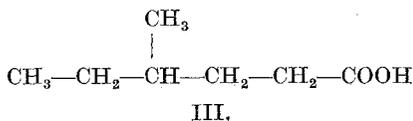
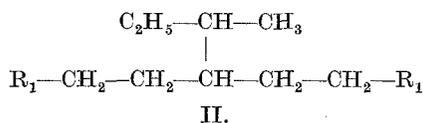
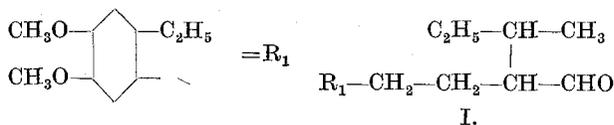
¹ I. Mitt.: *E. Späth* und *M. Pailer*, Mh. Chem. 78, 348 (1948). — II. Mitt.: *M. Pailer*, Mh. Chem. 79, 127 (1948).

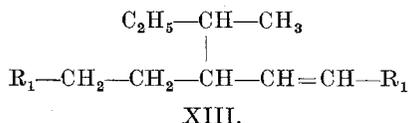
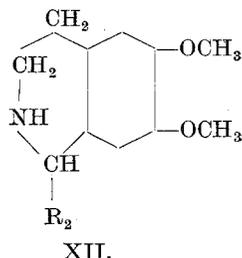
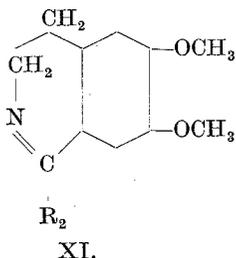
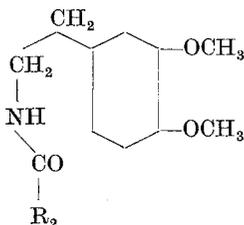
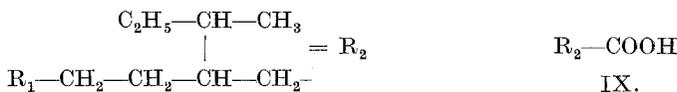
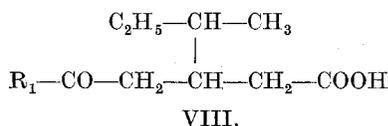
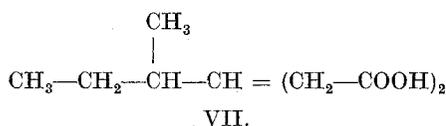
² Bull. Soc. chim. Belg. 33, 501 (1924); Chem. Zbl. 1925 I. 359.

³ Die Darstellung erfolgte ähnlich der Synthese der β -Isopropyl-glutarsäure von *P. C. Guha* und *M. S. Muthanna*, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2670 (1938).

Anhydrid dieser Säure, welches durch Erhitzen mit Acetylchlorid erhalten wurde, gab bei der Umsetzung mit 1-Äthyl-3,4-dimethoxy-benzol bei Anwesenheit von AlCl_3 die Ketosäure VIII. Diese ließ sich durch Reduktion mit amalgamiertem Zinkstaub in Eisessig und Salzsäure in guter Ausbeute in die Säure IX überführen. Zur Darstellung des Aldehydes (I) aus der Säure IX wurde diese mit Homoveratrylamin unter Wasserabspaltung zum Amid (X) kondensiert und dieses durch Kochen mit POCl_3 in Toluol zur Dihydro-isochinolinverbindung (XI) ringgeschlossen. Durch längeres Behandeln mit Zinn und Salzsäure ließ sich daraus die Tetrahydroisochinolinverbindung (XII) gewinnen. Diese wurde in der üblichen Weise nach *Hofmann* abgebaut, so daß schließlich, wie beim kürzlich beschriebenen Abbau des Naturstoffes die Verbindung XIII erhalten wurde. Durch Ozonbehandlung wurde sie an der Doppelbindung gespalten und in recht guter Ausbeute der erwartete Aldehyd (I) bzw. dessen Semicarbazon vom Schmp. 156 bis 158° isoliert. Die Verbindung gab mit dem Semicarbazon vom gleichen Schmelzpunkt, das durch Abbau des Emetins auf zwei verschiedenen Wegen gewonnen worden war, im Gemisch keine Schmelzpunktsdepression. Durch die Identität dieser beiden Verbindungen wurden die bisherigen analytischen Ergebnisse bestätigt.

Formelübersicht.





Experimenteller Teil.

Darstellung der β -sek. Butyl-glutarsäure (VII):

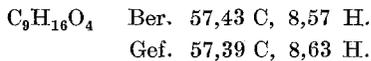
α -Brom- γ -methyl-*n*-capronsäureäthylester (IV). 14,1g γ -Methylcapronsäure (III) wurden am Wasserbad mit 14,5 g SOCl_2 bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung erwärmt und hierauf das überschüssige SOCl_2 im Vakuum vertrieben. Nun wurde mit 17,4 g Brom versetzt und weiter erwärmt. Nach lebhafter HBr-Entwicklung war die Reaktion nach 2 Stunden beendet. Das Bromsäurechlorid wurde nicht weiter gereinigt, sondern direkt zur weiteren Darstellung des Esters verwendet. Es wurde unter guter Kühlung langsam in 10 cem Äthylalkohol abs. eingetropft. Dann wurde eine halbe Stunde am Wasserbad erwärmt und schließlich bei 40 Torr destilliert. Nach einem größeren, tiefer übergelassenen Vorlauf ging die Hauptmenge zwischen 130 bis 135° über. Ausb. 21,5 g.

β -sek. Butyl-acrylsäureäthylester (V). 160 g des α -Brom- γ -methyl-*n*-capronsäureäthylesters (IV) wurden zur HBr-Abspaltung mit 180 g Diäthylanilin 10 Stunden auf 190 bis 200° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde in überschüssige verd. HCl gegossen und diese Lösung mehrmals ausgeäthert. Der Äther wurde mit verd. HCl und hierauf mit Wasser gewaschen und schließlich mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde zuerst im gewöhnlichen Fraktionier-

kolben unter Steigerung der Temperatur bis 190° überdestilliert und diese Fraktion dann im Kölbchen mit eingebauter Widmerspirale nochmals destilliert. Der Hauptteil, der zwischen 183 bis 185° übergang, wurde aufgefangen (V). Ausb. 54 g.

β -sek. Butyl- α -carbäthoxy-glutarsäureäthylester (VI). 55 g Malonester wurden bei 0° zu einer Lösung von 8,09 g Na in 120 ccm Alkohol abs. gegeben. Der ausgeschiedene Na-Malonester wurde unter Zugabe von 54 g *β -sek. Butyl-acrylsäureäthylester* mit einem Glasstab gut zerdrückt, so daß ein homogener Brei entstand. Nach 36stündigem Stehen bei 0° wurde mit Eis zersetzt und der Hauptteil des Alkohols bei 10 Torr auf dem Wasserbad vertrieben. Die ölige Schicht wurde mit Äther aufgenommen, der Äther mit NaCl getrocknet und abgedampft. Der nunmehr bleibende Tricarbonsäureester (VI) wurde bei 12 Torr destilliert. Sdp. 153° . Ausb. 51 g.

Verseifung zur β -sek. Butyl- α -carboxy-glutarsäure und CO_2 -Abspaltung zur β -sek. Butyl-glutarsäure (VII). 51 g Tricarbonsäureester wurden in 150 ccm Wasser und 300 ccm Methanol mit 55 g KOH $1\frac{1}{2}$ Stunden am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde bei 10 Torr unter Zusatz von Wasser der Alkohol vertrieben und die wäßrige Lösung mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die alkalische Lösung wurde mit 20%iger HCl angesäuert und im Schacherlapparat extrahiert. Nach Verdampfen des getrockneten Äthers hinterblieb ein bald erstarrendes, dickes Öl. Die Tricarbonsäure zeigte ohne Reinigung einen Schmp. bei 130° unter Zersetzung. Sie wurde eine halbe Stunde auf 160° erhitzt, wobei lebhaftes CO_2 -Entwickeln zu beobachten war. Nach beendeter Gasentwicklung wurde bei 1 Torr und 150 bis 160° Luftbadtemperatur destilliert. Die Verbindung erstarrte sofort und hatte aus Äther und Petroläther um gelöst Schmp. 68 bis 70° (VII). Ausb. 28,6 g.

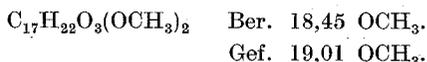


Darstellung der Isochinolinverbindung XII.

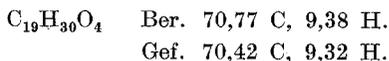
Anhydrid der β -sek. Butyl-glutarsäure. 3,6 g *β -sek. Butyl-glutarsäure* wurden mit 7 g frisch destilliertem Acetylchlorid am Rückflußkühler 1 Stunde zum leichten Sieden erhitzt. Dann wurde das Acetylchlorid bei 10 Torr vertrieben und der Rückstand bei 1 Torr destilliert. Sdp. 140 bis 150° (Luftbadtemperatur). Ausb. 3,2 g.

Kondensation des β -sek. Butyl-glutarsäureanhydrids mit 1-Äthyl-3,4-dimethoxy-benzol zur Ketosäure VIII. 3,2 g *β -sek. Butyl-glutarsäureanhydrid* wurden mit 7 g 1-Äthyl-3,4-dimethoxy-benzol in 7 ccm CS_2 gelöst. Die Lösung wurde unter zeitweiliger Kühlung mit Leitungswasser in kleinen Portionen mit 5 g feinst gepulvertem $AlCl_3$ versetzt. Nachdem

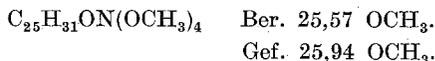
alles eingetragen war, wurde am Wasserbad unter Ausschluß von Feuchtigkeit so erwärmt, daß der CS_2 entweichen konnte. Nach dreistündigem Erhitzen wurde die rötlichbraune, glasig erstarrte Masse unter leichtem Erwärmen mit 2 n-HCl und CHCl_3 bis zur Lösung geschüttelt. Die CHCl_3 -Lösung wurde mit viel Äther verdünnt und mit Sodalösung erschöpfend ausgeschüttelt. Die Sodalösung wurde nochmals mit Äther gewaschen und angesäuert. Die sich ölig abscheidende Ketosäure wurde mit Äther aufgenommen, dieser mit NaCl getrocknet und abgedampft. Der Rückstand ging nach einem geringen Vorlauf bei 175 bis 185° Luftbadtemperatur und 0,01 Torr über. Ausb. 3,61 g VIII.



Reduktion der Ketosäure VIII zur Säure IX. 3,6 g Ketosäure wurden in 50 ccm Eisessig gelöst und mit 50 ccm HCl und 50 g amalgamiertem Zn-Staub am Rückflußkühler gekocht. Nach dreistündigem Erhitzen wurden im Verlauf von weiteren 10 Stunden 50 ccm HCl nachgegeben. Dann wurde ausgeäthert, der Äther gut mit Wasser gewaschen und die reduzierte Säure aus der Ätherlösung durch Schütteln mit verd. Sodalösung abgetrennt. Die Sodalösung wurde mit verd. HCl wieder angesäuert und ausgeäthert, der Äther getrocknet und abgedampft. Die reduzierte Säure wurde bei 0,01 Torr destilliert und ging bei 160 bis 170° (Luftbadtemperatur) über. Ausb. 3,1 g (IX).



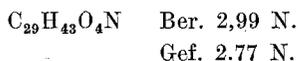
Kondensation der Säure IX mit Homoveratrylamin zum Amid X. 3,6 g Säure IX und 3,6 g Homoveratrylamin wurden im Metallbad 3 Stunden auf 190 bis 200° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther aufgenommen und dieser mit 2 n-HCl und hierauf mit 2 n-KOH erschöpfend ausgeschüttelt. Dann wurde der getrocknete Äther abgedampft und der Rest des Lösungsmittels im Vakuum bei 10 Torr vertrieben. Ausb. 4,65 g Amid (X). Ein kleiner Teil wurde bei 0,001 Torr destilliert und ging bei 220 bis 230° Luftbadtemperatur ohne Zersetzung über.



Ringschluß zur Dihydroisochinolinverbindung XI. 4,65 g Amid wurden in 40 ccm Toluol abs. gelöst und mit 17 ccm POCl_3 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde vorsichtig mit Wasser zersetzt, dann 2 n-HCl zugegeben und mit CHCl_3 gut ausgeschüttelt. Die saure Lösung wurde dann stark alkalisch gemacht und wieder mit Chloroform ausgeschüttelt. Das mit NaCl getrocknete CHCl_3 wurde abgedampft und der Rückstand bei 10 Torr im Wasserbad vom restlichen Lösungsmittel

befreit. Die Verbindung (XI) wurde bei 0,01 Torr und 190 bis 200° (Luftbadtemperatur) destilliert. Ausb. 4,2 g.

Reduktion zur Tetrahydroisochinolinverbindung XII. 4 g der ungesättigten Isochinolinbase (XI) wurden in 150 ccm 12%iger HCl gelöst und mit 10 g gefälltem Zinn reduziert. Es wurde 12 Stunden am Wasserbad erhitzt, dann neuerdings 20 g Zinn und 25 ccm konz. HCl zugegeben und 24 Stunden weitererhitzt. Die wäßrige Lösung wurde abgegossen und der Zinnrückstand mit viel heißem Wasser nachgewaschen. Die vereinigten wäßrigen Lösungen wurden dann auf 1500 ccm gebracht und zur Fällung des Zinns H_2S eingeleitet. Vom ausgefallenen Zinnsulfid wurde abfiltriert und die klare Lösung auf 300 ccm eingeeengt. Sie wurde alkalisch gemacht und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Der Rest an nicht verbrauchtem Zinn wurde am Wasserbad dreimal mit Methanol behandelt, das Methanol im Vakuum vertrieben und der Rückstand mit Sodalösung und $CHCl_3$ geschüttelt. Die $CHCl_3$ -Lösung wurde mit der bei der ersten Ausschüttelung erhaltenen vereinigt, mit NaCl getrocknet und eingedampft. Der Abdampfrückstand wurde bei 0,01 Torr und 200 bis 220° Luftbadtemperatur destilliert. Ausb. 2,65 g (XII).



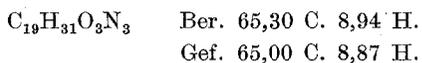
Hofmannscher Abbau der Isochinolinbase XII.

Erste Abbaustufe. 2,64 g hydrierte Base wurden in 30 ccm Methanol gelöst und mit 6 g Jodmethyl über Nacht bei 15° umgesetzt. Dann wurde mit 3 ccm einer Lösung, welche 4 g Na, gelöst in 100 ccm Methanol, enthielt, versetzt und bis zur neutralen Reaktion stehen gelassen. Nun wurde noch 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht und schließlich das überschüssige Jodmethyl und etwas Methanol abgedampft. Die restliche Lösung wurde bis zur Trübung mit Wasser versetzt und mit Silberoxyd (aus 3 g $AgNO_3$) kräftig geschüttelt. Nach 1 Stunde wurde filtriert, bei 10 Torr das Lösungsmittel vertrieben und der Rückstand 10 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Durch Schütteln mit Wasser und Äther wurde alles gelöst und die wäßrige Lösung nach Zusatz von 3 g KOH nochmals eingedampft. Die Aufarbeitung erfolgte wie früher. Das Eindampfen der wäßrigen Lösung wurde dreimal wiederholt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit verd. HCl ausgeschüttelt. Diese wurde dann alkalisch gemacht und wieder extrahiert.

Die Methinbase (1,8 g) wurde in 40 ccm 50%iger Essigsäure mit O, 1g Pd als Katalysator hydriert. Verbr. 87 ccm Wasserstoff (0°, 760 mm), ter. 94,5 ccm. Nach Zusatz von verdünnter Lauge wurde die Base in Freiheit gesetzt und durch Ausschütteln mit Äther wieder abgetrennt.

Zweite Abbaustufe. 1,8 g hydrierte Base wurden in 15 ccm Benzol abs. mit 4 g CH_3J im Einschlußrohr 2 Stunden im Wasserbad erwärmt. Benzol und überschüssiges CH_3J wurden im Vakuum völlig vertrieben. Der Rückstand wurde in 50%igem Methanol gelöst und die Lösung mit Silberoxyd (hergest. aus 2,5 g AgNO_3) 1 Stunde gut geschüttelt. Die Silberverbindungen wurden abfiltriert, die Lösung mit 3 g KOH eingedampft und der Rückstand eine halbe Stunde im Wasserbad erhitzt. Die weitere Verarbeitung des Abdampfrückstandes erfolgte wie bei der ersten Abbaustufe. Die vereinigten Ätherlösungen wurden zur Abtrennung der basischen Bestandteile mit verd. HCl ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Die so gewonnene Verbindung mit einer Doppelbindung (XIII) ließ sich bei 0,01 Torr und 180 bis 190° Luftbadtemperatur destillieren. Ausb. 1,22 g.

Ozonspaltung der ungesättigten Abbaubindung XIII. 1,12 g der Verbindung XIII wurden in 10 ccm Chloräthyl gelöst und durch diese Lösung 22 Min. bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 120 ccm/min ein Sauerstoffstrom mit 4,5% Ozon durchgeleitet. Das Chloräthyl wurde bei ungefähr 20° im Vakuum vertrieben und das Ozonid durch Kochen mit ungefähr 200 ccm Wasser zersetzt. Die Spaltprodukte wurden mit Äther aufgenommen und dieser dann mit 5%iger Sodalösung und hierauf mit *n*-KOH erschöpfend ausgeschüttelt. Der Äther wurde mit NaCl getrocknet und abgedampft. Die zurückbleibende ölige Verbindung wurde bei 0,01 Torr zuerst bis 170° übergetrieben und das Destillat bei zwei weiteren Destillationen fraktioniert. So wurde eine Fraktion erhalten, die bei 110°, und eine zweite, die von 110 bis 130° übergang. Von der höheren Fraktion, die den gesuchten Aldehyd (I) darstellt, wurden 0,31 g erhalten. Das daraus hergestellte Semicarbazon hatte, aus Methanol und Wasser und hierauf aus Äther und Petroläther umgelöst, den Schmp. 156 bis 158°.



Im Gemisch mit dem auf zwei verschiedenen Wegen durch Abbau des Emetins erhaltenen Semicarbazon derselben Zusammensetzung vom Schmp. 156 bis 158°, gab diese synthetische Verbindung keine Schmelzpunktsdepression.

Die niedere Fraktion (0,21 g) gab erwartungsgemäß das dem 2-Äthyl-4,5-dimethoxy-benzaldehyd entsprechende Semicarbazon vom Schmp. 201 bis 203°.

Die Sodalösung wurde angesäuert und daraus durch Ausschütteln mit Äther 0,05 g 2-Äthyl-4,5-dimethoxy-benzoesäure gewonnen.

Aus der alkalischen Lösung ließ sich, ähnlich wie bei der Spaltung des Naturstoffabbauproduktes 1-Oxy-2-äthyl-4,5-dimethoxy-benzol isolieren.