

Über Brechwurzelalkaloide.

V. Mitteilung: Die Konstitution des Cephaelins.¹

Von

M. Pailer und K. Porschinski.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 16. Juni 1948. Vorgelegt in der Sitzung am 24. Juni 1948.)

Das Cephaelin, das wesentlichste Nebenalkaloid des Emetins, läßt sich durch Methylierung in dieses überführen. Es enthält drei Methoxygruppen und eine freie, phenolische Hydroxylgruppe, während sich im Emetin vier Methoxygruppen nachweisen lassen. Das Psychotrin, ein weiteres Nebenalkaloid des Emetins, unterscheidet sich vom Cephaelin nur durch den Mindergehalt von 2 H-Atomen und läßt sich durch Hydrierung in Cephaelin und ein Isocephaelin überführen.

Brindley und *Pyman*² haben auf Grund theoretischer Überlegungen für das Cephaelin bzw. Psychotrin die freie OH-Gruppe am C₆ des Ringes A ihrer ziemlich spekulativen Emetin-formel (I) angenommen.

Zur eindeutigen Klärung dieser Frage haben wir einen *Hofmannschen* Abbau des O-Äthyl-cephaelins³ analog dem von *E. Späth* und *M. Pailer* für das Emetin beschriebenen⁴ durchgeführt. Dort konnte bei der Darstellung des Jodmethylates nach Hydrierung der Methinbase der ersten Abbaustufe die Abspaltung des ursprünglich sekundären N-Atomes unter Ausbildung einer Doppelbindung beobachtet werden. In ähnlicher Weise ließ sich auch der Abbau des O-Äthyl cephaelins leiten, so daß wir schließlich ein ungesättigtes Jodmethylat mit nur mehr einem N-Atom erhielten. Dieses wurde durch Behandeln mit Silberchlorid in das Chlormethylat verwandelt, welches mit Ozon in der üblichen Weise an der Doppelbindung gespalten wurde. So konnten wir in guter Aus-

¹ IV. Mitteilung: Die Konstitution des Emetins, *M. Pailer* und *K. Porschinski*, Mh. Chem. **80**, 94 (1949).

² J. chem. Soc. London **1927**, 1067.

³ *P. Karrer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 2074 (1916).

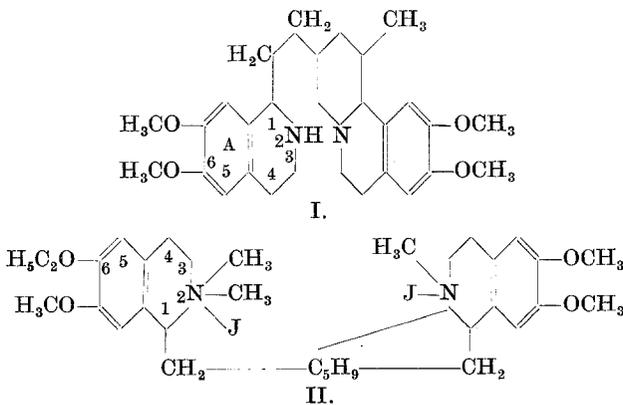
⁴ Mh. Chem. **78**, 348 (1948).

beute einen Aldehyd erhalten, welcher ein schön kristallisiertes, bei 183 bis 183,5° schmelzendes Semicarbazon gab. Wir synthetisierten nun die beiden möglichen Aldehyde (VII, VIII) auf folgendem Wege: ausgehend vom O-Äthylguajakol wurden nach den Angaben von *T. Kondo* und Mitarbeitern⁵ zwei Äthoxy-methoxy-acetophenone, und zwar das ölige 3-Äthoxy-4-methoxy-acetophenon sowie das 3-Methoxy-4-äthoxy-acetophenon vom Schmp. 79° dargestellt. Die Konstitution dieser Verbindungen wurde von *T. Kondo* und Mitarbeitern⁵ durch die Oxydation zu den entsprechenden bekannten Äthoxy-methoxy-benzoesäuren bewiesen.

Wir haben nun die beiden isomeren Acetophenone nach *Clemmensen* reduziert und in die so erhaltenen Äthylverbindungen in der üblichen Weise mit Blausäure und Aluminiumchlorid die Aldehydgruppe eingeführt. Daß die Aldehydgruppe jeweils in Parastellung zur Äthoxy- bzw. Methoxygruppe eintritt, erscheint neben älteren Arbeiten⁶ vor allem durch die an dem in analoger Weise dargestellten 2-Äthyl-4,5-dimethoxybenzaldehyd gemachten Untersuchungen von *E. Späth* und *M. Pailer*⁷ bewiesen. Der ölige 2-Äthyl-4-äthoxy-5-methoxy-benzaldehyd (VII) lieferte ein Semicarbazon vom Schmp. 181 bis 182°, welches mit dem Semicarbazon der Abbauverbindung im Gemisch keine Erniedrigung des Schmp. zeigte. Der 2-Äthyl-4-methoxy-5-äthoxy-benzaldehyd hatte Schmp. 78 bis 79° (VIII), sein Semicarbazon Schmp. 184 bis 185°. Die Mischprobe dieser Verbindung mit dem Semicarbazon der Abbauverbindung zeigte starke Schmelzpunktserniedrigung.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse sowie der in der vorangehenden Arbeit für das Emetin abgeleiteten Konstitution folgt für das Cephaelin Formel IX.

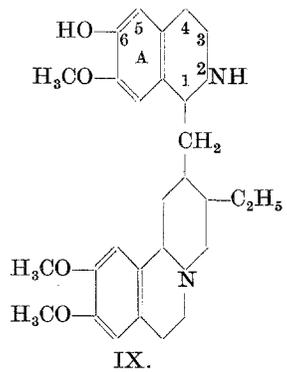
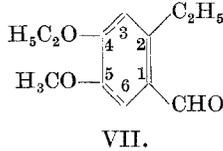
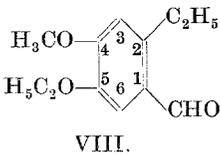
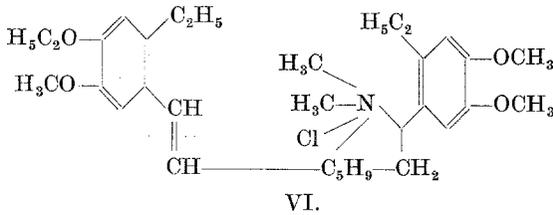
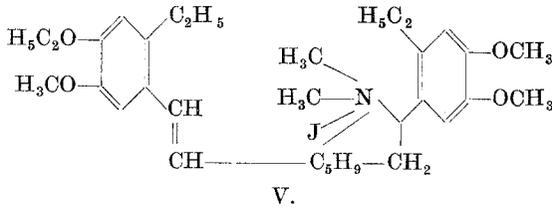
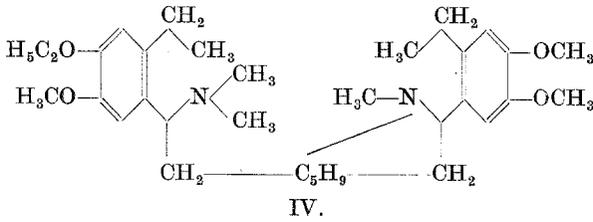
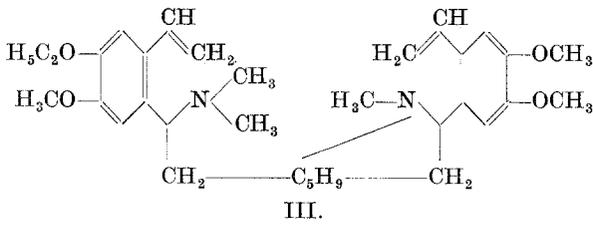
Formelübersicht.



⁵ Chem. Zbl. 1929 I, 1112.

⁶ *L. Gattermann*, Liebigs Ann. Chem. 357, 370 (1907).

⁷ Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 238 (1940).



Experimenteller Teil.

Abbau des O-Äthyl-cephaelins.

Darstellung des N-Methyl-O-äthyl-cephaelin-dijodmethyلاتes (II) und Hofmannscher Abbau (1. Stufe). 2,0 g O-Äthyl-cephaelin wurden in 20 ccm Methanol gelöst und mit 2,88 g Jodmethyl versetzt. Die Lösung wurde 5 Stunden bei Zimmertemperatur belassen und dann auf dem Wasserbad $\frac{1}{2}$ Stunde zum leichten Sieden erhitzt. Hierauf wurde der Hauptteil des Jodmethyls abgedampft und 0,24 g Natriummethylat in Form einer 4%igen Lösung zugegeben. Nach halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann 1,44 g Methyljodid zugefügt und nach weiteren 12 Stunden das Methyljodid zum größten Teil abgedampft. Die so erhaltene Lösung des N-Methyl-O-äthyl-cephaelin-dijodmethyلاتes wurde sofort weiterverarbeitet, und zwar wurde nach Zusatz von etwas Wasser mit Silberoxyd, das aus 2,8 g Silbernitrat frisch bereitet worden war, 4 Stunden geschüttelt. Hierauf wurden die Silberverbindungen durch mehrmaliges Filtrieren abgetrennt und die klare Lösung der freien diquartären Base auf dem Wasserbad bei 12 Torr zur Trockene gebracht. Der feste Rückstand wurde dann $\frac{3}{4}$ Stunden bei 12 Torr und 90° gehalten und anschließend durch Schütteln mit Wasser und Äther gelöst. Nach dem Abtrennen des Äthers wurde die wäßrige Schicht neuerdings eingedampft und wie eben beschrieben weiterbehandelt. Diese Operation wurde insgesamt viermal durchgeführt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden dann mit 10%iger HCl mehrmals durchgeschüttelt, die wäßrige Schicht mit Lauge alkalisch gemacht und die gefällte, ungesättigte Base (III) mit Äther wieder abgetrennt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels verblieben 1,22 g eines glasig erstarrten Öles.

Hydrierung der Dimethinbase (III). 1,22 g Base (III) wurden in 40 ccm 50%iger Essigsäure gelöst und mit 0,1 g Pd-Mohr als Katalysator hydriert:

Ber. für $C_{33}H_{48}O_4N_2$ (2 Doppelbindungen)	113 ccm H_2 (0° , 760 mm).
Verbrauch:	111 ccm H_2 (0° , 760 mm).

Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde vom Katalysator abfiltriert, die Lösung mit KOH versetzt und die gefällte Base (IV) mit Äther ausgeschüttelt (1,20 g).

Darstellung des ungesättigten Jodmethyلاتes (V). 1,2 g hydrierter Base (IV) wurden in 12 ccm Methanol gelöst und nach Zusatz von 2,6 g Methyljodid die Mischung 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel vollkommen abgedampft, wodurch das ungesättigte Jodmethylat (V) als hellgelber, glasig erstarrter Schaum erhalten wurde. Die gut pulverisierte Verbindung wurde zweimal mit kaltem Wasser digeriert, abgesaugt und nachgewaschen. Die Substanz

wurde hierauf in Methanol gelöst, die Lösung in Eis gestellt und filtriert. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde nochmals in derselben Weise behandelt. Schließlich wurden so 1,41 g des ungesättigten Jodmethylates (V) in Form einer glasig erstarrten Masse erhalten.

$C_{32}H_{48}O_4NJ$. Ber. J 19,94. Gef. J 19,85.

Überführung des Jodmethylates (V) in das entsprechende Chlormethylat (VI). 1,3 g des Jodmethylates (V) wurden in 25 ccm Methanol gelöst und mit frisch bereitetem Silberchlorid (aus 0,8 g Silbernitrat) 6 Stunden geschüttelt. Hierauf wurde durch wiederholtes, sorgfältiges Filtrieren von den Silberhalogeniden abgetrennt und die klare Lösung vollkommen eingedampft (12 Torr, Wasserbad). Auf diese Weise wurden 1,09 g des Chlormethylates (VI) in Form eines hellgelben Schaumes erhalten.

$C_{32}H_{48}O_4NCl$. Ber. N 2,57. Gef. N 2,80.

Ozonspaltung des Chlormethylates (VI). 1,0 g des ungesättigten Chlormethylates (VI) wurde in 10 ccm Eisessig gelöst; hierauf wurde unter Kühlung in diese Lösung 2 Liter Sauerstoff, der 3 bis 3,5% Ozon enthielt, innerhalb von 12 Min. eingeleitet. Im Anschluß daran wurde die Lösung mit 10 ccm Wasser versetzt und 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wurde Eisessig + Wasser weitgehendst abgedampft, der Rückstand nach Zusatz von 10 ccm Wasser neuerdings erwärmt und nach dem Erkalten mit Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mehrmals mit Natriumbicarbonatlösung und hierauf mit verd. Kalilauge geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde bei 0,03 Torr destilliert, wobei eine bei 120 bis 130° (Luftbadtemperatur) übergehende Fraktion und wenig eines dunkleren, bei 180 bis 200° destillierenden Anteiles erhalten wurden. Von dem in größerer Menge (0,15 g) erhaltenen, tiefer übergehenden Öl wurde das Semicarbazon dargestellt, welches nach dreimaligem Umlösen aus verdünntem Methanol Schmp. 183 bis 183,5° hatte. Die Mischprobe mit dem Semicarbazon des synthetisch hergestellten 2-Äthyl-4-äthoxy-5-methoxy-benzaldehydes (VII) vom Schmp. 181 bis 182° zeigte keine Depression, hingegen ergab ein Gemisch des Abbausemicarbazons mit dem Semicarbazon des isomeren 2-Äthyl-4-methoxy-5-äthoxy-benzaldehydes (VIII) eine Erniedrigung des Schmp. um 15°.

$C_{13}H_{19}O_3N_3$. Ber. C 58,87, H 7,17. Gef. C 58,80, H 7,29.

Synthese des 2-Äthyl-4-äthoxy-5-methoxy-benzaldehydes (VII).

O-Äthylguajakol.

In 18,6 g geschmolzenes Guajakol wurden unter Rühren 30,8 g Diäthylsulfat sowie eine Lösung von 12,6 g KOH in 18 ccm Wasser zugeprofft.

Zuerst wurde 20 Sek. nur Lauge zugesetzt (2 Tropfen je Sek.) und nach Ablauf dieser Zeit auch Diäthylsulfat. Der Zufluß wurde so geregelt, daß nunmehr die zufließenden Mengen ungefähr gleich waren. Nach beendeter Reaktion wurden noch 3 g KOH, gelöst in wenig Wasser, zugegeben und das Reaktionsgemisch $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das O-Äthylguaajakol mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Kochsalz getrocknet und der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand im Vak. destilliert: Sdp.₁₀ = 89°, Ausbeute 20 g.

3-Äthoxy-4-methoxy-äthylbenzol.

Das 3-Äthoxy-4-methoxy-acetophenon sowie das dazu isomere 3-Methoxy-4-äthoxy-acetophenon wurde nach *T. Kondo* und Mitarbeitern⁵ dargestellt.

15 g Zinkgranalien wurden mit der doppelten Gewichtsmenge einer 5%igen Sublimatlösung amalgamiert, ausgewaschen und mit 15 ccm 10%iger HCl zum Sieden erhitzt. In diese Lösung wurden im Laufe von 3 Stunden 3,5 g 3-Äthoxy-4-methoxy-acetophenon eingetragen und das Erhitzen unter Rückfluß noch 5 Stunden fortgesetzt, wobei stündlich 2 bis 3 ccm konz. HCl nachgegeben wurden. Nach dem Erkalten wurde ausgeäthert, der Äther mit Natriumbicarbonatlösung entsäuert und mit Kochsalz getrocknet. Bei der anschließenden Vakuumdestillation des Abdampfungsrückstandes ging die Hauptmenge bei 3 Torr zwischen 110 und 120° (Luftbadtemperatur) über.

2-Äthyl-4-äthoxy-5-methoxy-benzaldehyd (VII).

0,9 g 3-Äthoxy-4-methoxy-äthylbenzol wurden in 1,2 ccm trockenem Petroläther gelöst und unter Eiskühlung 0,6 g fein gepulvertes AlCl₃ eingetragen. Hierauf wurden 0,85 g wasserfreie HCN zugesetzt und in die Mischung 3 Stunden unter Eiskühlung und dann $\frac{1}{2}$ Stunde bei 30° HCl-Gas eingeleitet. Nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde etwas Eiswasser zugegeben und kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde ausgeäthert, das Lösungsmittel getrocknet und abgedampft. Der Abdampfrückstand wurde bei 0,03 Torr destilliert, wobei der 2-Äthyl-4-äthoxy-5-methoxy-benzaldehyd (VII) zwischen 110 und 120° Badtemperatur überging. Nach nochmaligem Fraktionieren blieben 0,8 g eines Öles, aus welchem in der üblichen Weise das Semicarbazon hergestellt wurde. Dieses hatte nach 6maligem Umlösen aus verd. Methanol Schmp. 181 bis 182°; der um ungefähr 2° niedrigere Schmp. dieser Verbindung gegenüber der Abbaubindung ist auf geringe, schwer abtrennbare Beimengungen an isomerer Verbindung zurückzuführen.

Synthese des 2-Äthyl-4-methoxy-5-äthoxy-benzaldehydes (VIII).

Das 3-Methoxy-4-äthoxy-äthylbenzol wurde wie das 3-Äthoxy-4-methoxy-äthylbenzol aus dem entsprechenden Acetophenon durch Reduktion nach *Clemmensen* hergestellt. In analoger Weise zur Herstellung des 2-Äthyl-4-äthoxy-5-methoxy-benzaldehyds ließ sich auch der 2-Äthyl-4-methoxy-5-äthoxy-benzaldehyd (VIII) gewinnen. Er hatte Schmp. 78 bis 79° und gab ein Semicarbazon vom Schmp. 184 bis 185°.