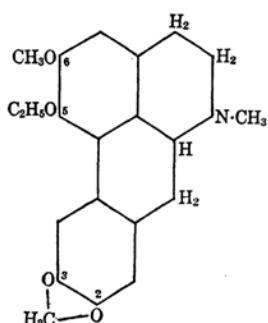


Synthese von einem Isomeren des Domesticin-äthyläthers.

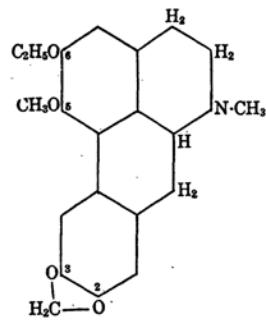
Von Hideo SHISHIDO.

(Eingegangen am 21. August 1937.)

In der letzten Mitteilung habe ich über die Synthese des Domesticin-äthyläthers, d.h. *d*-2,3-Methylendioxy-5-äthoxy-6-methoxy-N-methyl-aporphins (I), berichtet⁽¹⁾, und es ist mir nun gelungen, eines seiner Isomeren, d.h. *d*-2,3-Methylendioxy-5-methoxy-6-äthoxy-N-methyl-aporphin (II), in analoger Weise zu synthetisieren, indem als ein Ausgangsmaterial anstatt Äthylvanillins Isoäthylvanillin angewendet wurde, womit Vergleich beider Substanzen erst ermöglicht wird.



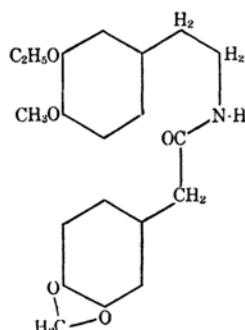
I



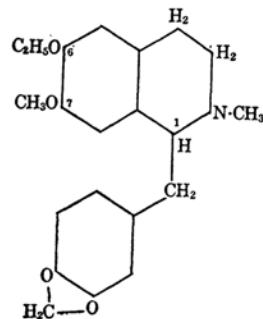
II

(1) This Bulletin, **12** (1937), 150.

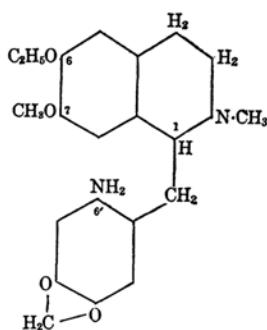
Zunächst wurde β -(3-Äthoxy-4-methoxy-phenyl)-äthyl-3',4'-methylenedioxy-phenacetamid (III) (Schmp. 131°) aus 3-Äthoxy-4-methoxy- β -phenyläethylamin (Schmp. des Oxalats 226–227°) und Homopiperonylsäure dargestellt. Dieses Amid wurde dann durch Phosphoroxychlorid in ein Dihydroisochinolinderivat übergeführt, mit Jodmethyl an seinem N methyliert, und dann durch Reduktion in eine Tetrahydroverbindung (IV) (Schmp. 154–155.5°) umgewandelt. Diese letztere Substanz wurde schliesslich mit Salpetersäure an der 6'-Stellung nitriert, dann durch Reduktion mittels Stannochlorids und Salzsäure in eine 6'-Amino-Verbindung (V) (Schmp. 105–107°) übergeführt, und diese unter Ringschluss zu inaktivem 2,3-Methylendioxy-5-methoxy-6-äthoxy-N-methyl-aporphin (VI) (Schmp. 136°) diazotiert. Dieses racemische Produkt wurde nun mittels der *d*- und *l*-Weinsäure in beide aktive Komponenten gespalten.



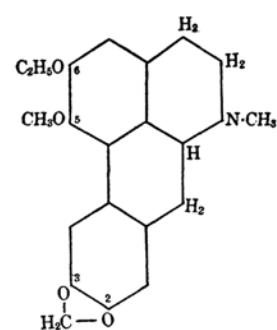
III



IV



V



VI

Die so synthetisch erhaltene *d*-Base (II) schmolz bei 144°, zeigt $[\alpha]_D^{25} = + 90^\circ$ und nimmt mit konz. Schwefelsäure eine rotviolette Farbe

an, die sich durch Salpetersäure-Dampf blaugrün verändert. Diese Farbenreaktion teilt es mit dem Domesticin-äthyläther⁽²⁾, aber bei der Mischprobe ergab eine Erniedrigung des Schmelzpunktes um 16°, wodurch man die Konstitution des Domesticins (I), welche in den früheren Mitteilungen festgestellt wurde⁽³⁾, stark unterstützt wird.

Beschreibung der Versuche.

3-Äthoxy-4-methoxy-β-phenyläthylamin. 100 g. 3-Äthoxy-4-methoxybenzaldehyd (Isoäthylvanillin) werden nach Perkin⁽⁴⁾ mit Malonsäure in Pyridin unter Zugabe von Piperidin umgesetzt. Die so erhaltene 3-Äthoxy-4-methoxymitsäure wird aus Methanol zu Prismen vom Schmp. 176–177.5° umkristallisiert. (Gef.: C, 64.60; H, 6.66. Ber. für $C_{12}H_{14}O_4$ (222) : C, 64.86; H, 6.31%).

Diese Zimtsäure wird in Eisessig der katalytischen Hydrierung mit Palladiumkohle unterworfen. Nach beendigter Reaktion wird vom Palladiumkohle abfiltriert und das Filtrat im Vakuum abgedampft. Die 3-Äthoxy-4-methoxy-phenylpropionsäure wird aus Benzol in Blättchen vom Schmp. 104–106° umkristallisiert. (Gef.: C, 64.58; H, 7.40. Ber. für $C_{12}H_{16}O_4$ (224) : C, 64.29; H, 7.14%).

Diese Phenylpropionsäure wird in Chloroformlösung mit Thionylchlorid⁽⁵⁾ in 3-Äthoxy-4-methoxy-phenylpropionsäurechlorid und dann durch Ammoniak in dessen Amid übergeführt. Aus Benzol umkristallisiert bildet es Nadeln vom Schmp. 123–124°. (Gef.: C, 64.35; H, 7.74. Ber. für $C_{12}H_{17}O_5N$ (223) : C, 64.57; H, 7.62%).

Dieses Amid wird durch Einwirkung von Natriumhypochlorit⁽⁶⁾ in 3-Äthoxy-4-methoxy-β-phenyläthylamin umgewandelt und in Äthanol mit Oxalsäure neutralisiert. Das gebildete Oxalat wird nun aus Wasser umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 226–227° unter Zersetzung (Gef.: C, 59.89; H, 7.68. Ber. für $C_{24}H_{38}N_2O_8$ (480) : C, 60.00; H, 7.50%). Das Chlorhydrat wird durch Einleiten von Salzsäuregas in die ätherische Lösung dieses Amins erhalten und aus Benzol zu Prismen vom Schmp. 166–168° umgelöst. (Gef.: C, 57.37; H, 8.07. Ber. für $C_{11}H_{18}NO_2Cl$ (231.5) : C, 57.02; H, 7.78%).

β-(3-Äthoxy-4-methoxy-phenyl)-äthyl-3',4'-methylendioxy-phenacetamid (III). 36 g. Homopiperonylsäure werden mit 39 g. 3-Äthoxy-4-methoxy-β-phenyl-äthylamin zwei Stunden am Rückflusskühler auf 180–190° erhitzt⁽⁷⁾. Nach dem Erkalten wird das krystallisierende Reaktionsgemisch in 400 c.c. Chloroform gelöst und die Chloroformlösung mit verdünnter Natronlauge und verdünnter Salzsäure je dreimal und dann mit Wasser zweimal geschüttelt. Nach dem Trocknen mit festem Kaliumhydroxyd wird das Chloroform abgedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 129–131°. Ausbeute ca. 53 g. (Gef.: C, 67.50; H, 6.69. Ber. für $C_{20}H_{23}NO_5$ (357) : C, 67.23; H, 6.44%).

(2) Domesticin-äthyläther schmolz bei 131° und zeigt $[\alpha]_D^{14} = +110.8^\circ$ (This Bulletin, **12** (1937), 151.)

(3) Z. Kitasato und H. Shishido, *Acta Phytochim. (Japan)*, **9** (1937), 265; H. Shishido, this Bulletin, **12** (1937), 150.

(4) W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.*, **127** (1925), 1714.

(5) W. H. Perkin, *ibid.*, **125** (1924), 1694.

(6) Decker, *Ann.*, **395** (1915), 291.

(7) This Bulletin, **12** (1937), 151.

1-Piperonyl-6-äthoxy-7-methoxy-dihydroisochinolin-oxalat. 30 g. obiges Acetamid (III) werden mit 150 c.c. Toluol und 60 c.c. Phosphoroxychlorid anderthalb Stunden bei 130–140° gekocht. Nach dem Erkalten wird das Toluol mit Petroläther verdünnt und nach einigen Minuten wird die obenstehende Flüssigkeit abgegossen, und der krystallinische Rückstand mit Petroläther gut gewaschen und mit 200 c.c. Benzol und 10 c.c. konzentrierter Salzsäure unter Erwärmen auf dem Wasserbad vermischt. Nach Trennung der heißen Benzolschicht wird die untere Schicht mit viel Wasser umgeschüttelt, und das braune Öl erstarrt bald zu Krystallisieren. Die Suspension dieser Krystalle in Natronlauge wird dann mit Benzol unter Zusatz von etwas Äthanol geschüttelt, die Benzolschicht mit Wasser geschüttelt, mit Kaliumcarbonat getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wird durch Oxalsäure in ein Oxalat übergeführt. Das so erhaltene Dihydroisochinolin-oxalat wird aus Wasser umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 227–228° unter Zersetzung. (Gef.: C, 61.68; H, 5.74. Ber. für $C_{22}H_{23}O_8N$ (429): C, 61.54; H, 5.36%).

1-Piperonyl-6-äthoxy-7-methoxy-N-methyl-tetrahydroisochinolin (IV). Die obige Dihydroisochinolin (aus Oxalat) wird in 20 c.c. Benzol gelöst und mit 20 c.c. Jodmethyl gekocht. Nach 4–5-stündigem Kochen wird das abgeschiedene rotbraune Öl erstarrt langsam zu Krystallmasse. Das Jodmethylat wird aus Äthanol umkristallisiert und in Prismen vom Schmp. 142–144° unter Zersetzung erhalten. (Gef.: C, 52.43; H, 5.30. Ber. für $C_{21}H_{24}NO_4I$ (481): C, 52.39; H, 4.99%).

Nun wird das Jodmethylat mit Silberchlorid umgesetzt und das Produkt durch Zinkpulver-Schwefelsäure reduziert, wie bei 1-Piperonyl-6-methoxy-7-äthoxy-N-methyl-tetrahydroisochinolin⁽⁷⁾. Nach 5–6-stündigem Kochen wird die Lösung von Zink abfiltriert, mit Ammoniak unter Eiskühlung stark alkalisch gemacht und mit Äther dreimal ausgezogen. Die Ätherlösung wird zweimal mit Wasser geschüttelt und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Der Abdampfungsrückstand des Äthers wird in 40 c.c. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 8 g. Oxalsäure in 40 c.c. Äthanol versetzt. Das so gebildete Oxalat schmilzt bei 186–187° unter Zersetzung. Ausbeute 23 g. (Gef.: C, 61.76; H, 6.16. Ber. für $C_{23}H_{27}NO_8$ (445): C, 62.02; H, 6.07%).

Die Suspension dieses Oxalats in Kalilauge wird mit Äther ausgeschüttelt und der Abdampfungsrückstand des Lösungsmittels wird aus Äthanol umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 154–155.5°. (Gef.: C, 71.15; H, 6.99. Ber. für $C_{21}H_{24}NO_4$ (355): C, 70.99; H, 7.04%).

Das Chlorhydrat wird auf übliche Weise dargestellt und aus Methanol umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 237–239° unter Zersetzung. (Gef.: C, 64.20; H, 6.98. Ber. für $C_{21}H_{24}NO_4Cl$ (391.5): C, 64.36; H, 6.64%).

Das Sulfat wird durch gewöhnliche Methode dargestellt und aus Äthanol umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 114–115° unter Zersetzung. (Gef.: C, 62.66; H, 6.42. Ber. für $C_{21}H_{24}N_2O_{12}S$ (808): C, 62.38; H, 6.44%).

6'-Nitro-1-piperonyl-6-äthoxy-7-methoxy-N-methyl-tetrahydroisochinolin. Eine Lösung von 5 g. 1-Piperonyl-6-äthoxy-7-methoxy-N-methyl-tetrahydroisochinolin in 25 c.c. Eisessig wird mit 10 c.c. konz. Salpetersäure unterhalb 5° nitriert. Man behandelt das Reaktionsgemisch wie bei 6'-Nitro-1-piperonyl-6-methoxy-7-äthoxy-Verbindung⁽⁸⁾ und nimmt mit Äther auf. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen und der Abdampfungsrückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Prismen vom

Schmp. 128° (sintern bei 123°). (Gef.: C, 63.20; H, 6.31. Ber. für $C_{21}H_{24}N_2O_6$ (400): C, 63.00; H, 6.00%).

6'-Amino-1-piperonyl-6-äthoxy-7-methoxy-N-methyl-tetrahydroisochinolin (V). Die Reduktion der obigen Nitro-Verbindung wird mit Stannochlorid auf dieselbe Weise wie bei 6'-Amino-1-piperonyl-6-methoxy-7-äthoxy-Verbindung⁽⁹⁾ ausgeführt. Das so erhaltene Produkt wird mit Äther ausgezogen und der Rückstand des Lösungsmittels aus Methanol umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 105–107°. (Gef.: C, 67.98; H, 7.19; N, 7.70. Ber. für $C_{21}H_{26}N_2O_4$ (370): C, 68.11; H, 7.03; N, 7.57%).

Das Oxalat wird auf übliche Weise dargestellt und aus wasserhaltigem Äthanol umkristallisiert. Hellbraune Prismen vom Schmp. 186–188° unter Zersetzung. (Gef.: C, 59.80; H, 6.23. Ber. für $C_{23}H_{28}N_2O_8$ (460): C, 60.00; H, 6.09%).

Das Monochlorhydrat wird durch Versetzung von wenig 20-proz. Salzsäure in alkoholische Lösung der freien Base dargestellt. Es krystallisiert aus Äthanol in Prismen vom Schmp. 220–222° unter Zersetzung. (Gef.: C, 61.80; H, 6.87. Ber. für $C_{21}H_{27}N_2O_4Cl$ (406.5): C, 61.99; H, 6.64%).

Das Sulfat wird durch Mischung der alkoholischen Lösung der Base mit wenig 5-proz. Schwefelsäure gewonnen und aus Äthanol umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 179–181° unter Zersetzung. (Gef.: C, 53.44; H, 6.35. Ber. für $C_{21}H_{28}N_2O_8S$ (468): C, 53.85; H, 5.98%).

d,l-2,3-Methylendioxy-5-methoxy-6-äthoxy-N-methyl-aporphin (VI). Die oben angegebene Amino-Verbindung (V) wird, wie beim Fall von Domesticin-äthyläther⁽⁹⁾, mit Natriumnitrit diazotiert und mit Kupferpulver behandelt und dann mit Zinkpulversalzsäure reduziert. Das Filtrat vom Zink wird mit Ammoniak alkalisch gemacht, mit Äther sechsmal ausgezogen, und die ätherische Lösung dreimal mit verdünnter Natronlauge und dann mit Wasser gut gewaschen. Man löst den Abdampfungsrückstand des Äthers in Methanol und versetzt mit wenig 20-proz. Bromwasserstoffwasserlösung, wobei sich das Bromhydrat der *d,l*-Base (VI) abscheidet. Das Bromhydrat wird aus Äthanol umkristallisiert und in Prismen vom Schmp. 250–252° unter Zersetzung (färbt sich bei ca. 230°) erhalten. Ausbeute ca. 20%. (Gef.: C, 57.85; H, 5.87. Ber. für $C_{21}H_{24}NO_4Br$ (434): C, 58.06; H, 5.53%).

Das Bromhydrat wird in warmem sehr verdünntem Äthanol gelöst, mit verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther geschüttelt und die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen und der Abdampfungsrückstand des Äthers wird aus Petroläther umkristallisiert. Derbe Blättchen vom Schmp. 136°. Sie sind leicht löslich in Äther, Methanol, Äthanol und Chloroform und etwas schwerer löslich in Petroläther. (Gef.: C, 71.57; H, 6.65. Ber. für $C_{21}H_{26}NO_4$ (353): C, 71.39; H, 6.52%).

Spaltung der racemischen Base in optische Antipode. In eine Lösung von 1.5 g. der wie oben erhaltenen *d,l*-Base (VI) in 35 c.c. Äthanol werden 5 c.c. einer 2 N alkoholischen Lösung von *d*-Weinsäure hinzugefügt. Nach eintägigem Stehen wird das abgeschiedene krystallinische *l*-2,3-Methylendioxy-5-methoxy-6-äthoxy-N-methyl-aporphin-*d*-tartrat abfiltriert und mit Äthanol gut gewaschen. Das Tartrat wird in warmem Wasser gelöst, mit verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der Ätherlösung wird aus Petroläther umkristallisiert.

(9) This Bulletin, 12 (1937), 153.

Derbe Prismen vom Schmp. ca. 126°. Das Drehungsvermögen der Base wird $[\alpha]_D^{25} = -47.4^\circ$ (in Äthanol) erhalten. Dass aber damit der Endwert des Drehungsvermögens noch nicht erreicht ist, ergibt die weitere Verarbeitung dieses Produktes.

0.3723 g. der obigen Base werden in 10 c.c. Äthanol gelöst und mit 5 c.c. einer alkoholischen Lösung von 0.1867 g. *d*-Weinsäure versetzt. Nach einem Tag wird die ausgeschiedenen Krystalle von *l*-Base-*d*-tartrat gesammelt und mit Äthanol gut gewaschen. Das Tartrat wird aus Äthanol umkrystallisiert und bildet Prismen vom Schmp. 186–188° unter Zersetzung. Man suspendiert sie in Natronlauge und nimmt die freie Base mit Äther auf. Der Abdampfungsrückstand des Äthers wird aus Petroläther umkrystallisiert. Derbe Prismen vom Schmp. 142–144°. (Gef.: C, 71.69; H, 6.78. Ber. für $C_{21}H_{23}NO_4$ (353): C, 71.39; H, 6.52%). $[\alpha]_D^{25} = -90.9^\circ$ in Äthanol.

Das Bromhydrat wird auf übliche Weise dargestellt und aus Äthanol umkrystallisiert. Prismen vom Schmp. 260–261° unter Zersetzung (es färbt sich gegen ca. 230°). (Gef.: C, 57.78; H, 5.72. Ber. für $C_{21}H_{23}NO_4Br$ (434): C, 58.06; H, 5.53%).

Die Mutterlauge samt dem Wasch-Alkohol von *l*-Base-*d*-tartrat wird bis 20 c.c. eingedampft und einen Tag stehen gelassen. Man filtriert den abgeschiedenen Krystalle und verdampft das Filtrat, löst den Rückstand in Wasser, macht mit verdünnter Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Äther. Der Abdampfungsrückstand des Äthers (0.7 g.) wird in 20 c.c. Äthanol gelöst und mit einer 4.6 c.c. N alkoholischen Lösung von *l*-Weinsäure versetzt. Nach eintägigem Stehen wird der abgeschiedene krystallinische *d*-2,3-Methylendioxy-5-methoxy-6-äthoxy-*N*-methyl-aporphin-*l*-tartrat gesammelt und aus Äthanol umkrystallisiert in Prismen vom Schmp. 186–188° unter Zersetzung erhalten. Man suspendiert sie in Natronlauge, nimmt die frei gesetzte Base mit Äther auf und krystallisiert den Abdampfungsrückstand des Äthers aus Petroläther um, wobei man *d*-2,3-Methylendioxy-5-methoxy-6-äthoxy-*N*-methyl-aporphin (II) in derben Prismen vom Schmp. 142–144° erhält. (Gef.: C, 71.46; H, 6.69. Ber. für $C_{21}H_{23}NO_4$ (353): C, 71.39; H, 6.52%). $[\alpha]_D^{25} = +90.0^\circ$ in Äthanol.

Es nimmt mit konzentrierter Schwefelsäure eine rotviolette Farbe an, die durch Salpetersäure-Dampf ins Blaugrün umschlägt. Diese Farbenreaktion tritt auch bei Domesticin-äthyläther auf⁽¹⁰⁾, aber der Mischschmelzpunkt dieser Base mit dem Domesticin-äthyläther liegt bei ca. 128° (Sinterung schon gegen 110°).

Man erhält das Bromhydrat auf übliche Weise und krystallisiert aus Äthanol in Prismen vom Schmp. 260–261° unter Zersetzung (es färbt sich gegen ca. 230°). (Gef.: C, 57.76; H, 5.85. Ber. für $C_{21}H_{23}NO_4Br$ (434): C, 58.06; H, 5.53%).

Zum Schluss möchte ich Herrn Dr. Zenjiro Kitasato für seine freundliche Leitung und gütige Unterstützung meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Chemisches Laboratorium des Kitasato-Institutes, Tokyo.

(10) This Bulletin, **12** (1937), 154.