

Synthese des 1-(2,3-Dimethoxybenzyl)- 5,6-dimethoxyisochinolins.

Von

E. Späth †, w. M. d. österr. Akad. d. Wiss., K. Riedl und G. Kubiczek.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 16. Mai 1947. Vorgelegt in der Sitzung am 29. Mai 1947.)

Die große Bedeutung, die dem Papaverin als einem der wichtigsten Spasmolytika zukommt, veranlaßte zahlreiche Forscher, sich mit der Darstellung dieser Substanz auf verschiedenen Wegen zu befassen. Darüber hinaus wurden Verbindungen hergestellt, in denen eine oder mehrere Methoxygruppen des Papaverins (I) durch andere Alkoxygruppen ersetzt waren, und umfangreiche Versuche unternommen, pharmakologisch ähnlich wirkende Stoffe zu erhalten, die jedoch oft in ihrer Konstitution kaum mehr eine Ähnlichkeit mit dem Naturprodukt aufwiesen. Es schien nun naheliegend, Verbindungen zu synthetisieren, die sich vom Papaverin lediglich durch eine andere Anordnung der Methoxygruppen am Benzylisochinolin-Gerüst (II) unterscheiden. Da in der uns zugänglichen Literatur auffallenderweise keine derartige Verbindung beschrieben ist, war die Herstellung einer solchen nicht nur vom physiologischen, sondern auch vom chemischen Standpunkt aus nicht uninteressant, zumal gezeigt werden konnte,¹ daß bei bestimmter Stellung der Methoxygruppen ein Ringschluß zum Isochinolinderivat nicht ohne weiteres durchführbar ist.

Die von uns im nachfolgenden beschriebene Synthese hatte die Darstellung des 1-(2,3-Dimethoxybenzyl)-5,6-dimethoxyisochinolins zum Ziel.

Analog A. Pictet,² E. Späth³ und K. Kindler⁴ kondensierten wir das

¹ C. Mannich und M. Falber, Arch. Pharmaz. **267**, 603 (1929).

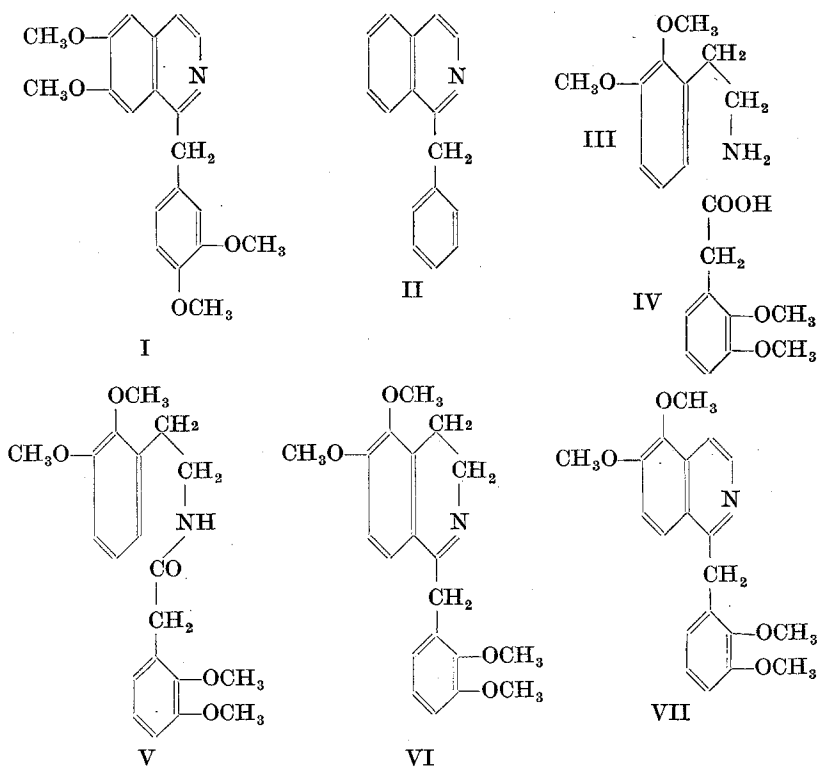
² A. Pictet und M. Finkelstein, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 1979 (1909).

³ E. Späth und A. Burger, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 704—706 (1927).

⁴ K. Kindler und W. Peschke, Arch. Pharmaz. **272**, 236—241 (1934).

β -(2,3-Dimethoxyphenyl)-äthylamin (III) mit Homo-o-veratrumsäure⁵ (IV) zum Säureamid (V), das wir durch Erhitzen mit POCl_3 in das Dihydroisochinolin (VI) überführten. Dieses wurde nun mit Palladiummohr zum 1-(2,3-Dimethoxybenzyl)-5,6-dimethoxyisochinolin (VII) dehydriert. Die einzelnen Reaktionsstufen verliefen in enger Analogie zur entsprechenden Papaverinsynthese, so daß sich die Aufzählung von Einzelheiten erübrigt. Auch die Oxydationsfreudigkeit des Dihydroisochinolins (VI) kommt trotz der veränderten Stellung der Methoxygruppen der des 3,4-Dihydropapaverins gleich.

Durch die Synthese unserer Verbindung (VII) auf einem zweiten Weg, der sich an die Angaben von C. Mannich⁶ und V. Bruckner⁷ hielt, brachten wir einen weiteren Beweis für ihre Konstitution. Hierbei wurde vom 2,3-Dimethoxybenzaldehyd (VIII) ausgegangen. Dieser wurde mit Nitromethan in der üblichen Weise kondensiert und das entstandene Salz der Pseudosäure mit Essigsäure zerlegt. Der so erhaltene Nitroalkohol (IX)



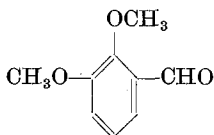
⁵ E. Späth und E. Mosettig, Liebigs Ann. Chem. **433**, 145 (1923).

⁶ C. Mannich und O. Walther, Arch. Pharmaz. **265**, 1—11 (1927).

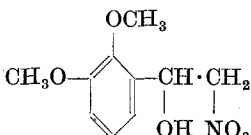
⁷ V. Bruckner und G. v. Fodor, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 541—549 (1938).

wurde durch Reduktion mit Eisenpulver und alkoholischer Schwefelsäure in die Aminoverbindung (X) übergeführt. Diese lieferte durch Einwirkung von Homo-o-veratrumssäurechlorid das Oxysäureamid (XI), das durch Erhitzen mit POCl_3 abermals das 1-(2,3-Dimethoxybenzyl)-5,6-dimethoxyisochinolin (VII) gab. Da die hier erzielten Ausbeuten durchaus befriedigend waren, das Arbeiten in CO_2 -Atmosphäre, das zur Vermeidung der Autoxydation von Substanz VI auf dem erstzitierten Wege notwendig ist, wegfällt, und weiters die kostspielige Dehydrierung überflüssig ist, geben wir dem zuletzt beschriebenen Herstellungswege den Vorzug.

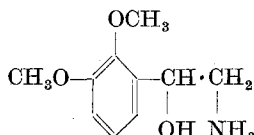
Das von uns dargestellte 1-(2,3-Dimethoxybenzyl)-5,6-dimethoxyisochinolin (VII) unterscheidet sich vom isomeren Papaverin durch die größere Löslichkeit seiner Salze, besonders des Oxalates, das in unserem Falle durch einfaches Versetzen der Base mit Oxalsäure in alkoholischer Lösung nicht zur Abscheidung gebracht werden konnte. Ferner konnte die von *R. Pschorr*⁸ beim Papaverin beschriebene Oxydation zum Papaveraldin mit $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ und Eisessig hier nicht bewerkstelligt werden. Wir erhielten das entsprechende Keton (XII) durch Oxydation von (VII) mit Selendioxyd in Xylol. Es konnte auch durch Einwirkung von alkoholischer Kalilauge auf das 1-(2,3-Dimethoxybenzoyl)-5,6-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (XIII) dargestellt werden.



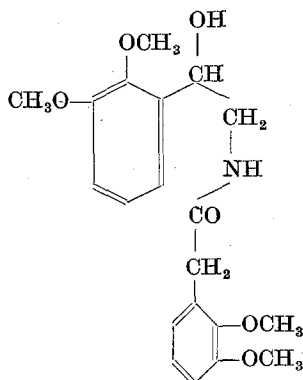
VIII



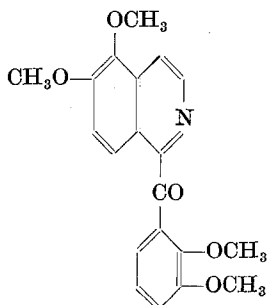
IX



X



XI



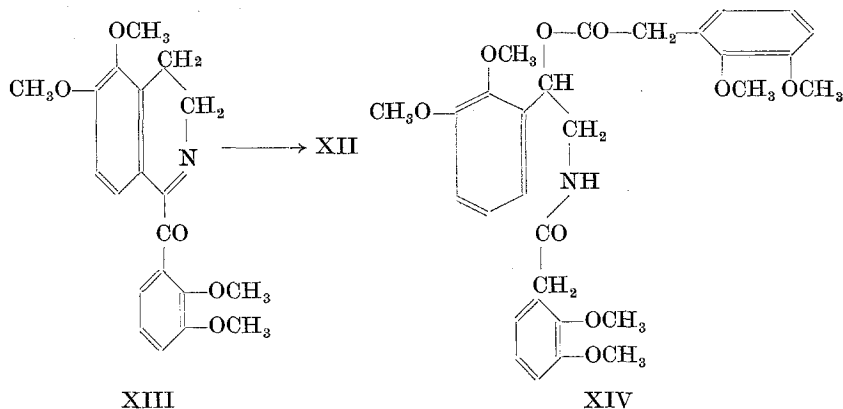
XII

Die Herstellung einiger Ausgangsmaterialien führten wir in etwas abgeänderter Form durch. So wurde der Aldehyd (VIII) analog den An-

⁸ Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 1936 (1904).

gaben von *Decker* und *Koch*⁹ und später *Freudenberg*¹⁰ in guter Ausbeute gewonnen. Das Amin (III) erhielten wir aus dem entsprechenden Nitrostyrol. Durch Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig¹¹ wurde zunächst das Oxim des 2,3-Dimethoxy-phenylacetaldehyds dargestellt, dessen Schmelzpunkt nach Umlösen aus Alkohol oder Äther-Petroläther auf 105 bis 106° stieg und so um rund 10° höher lag als der des gleichen Produktes von *F. Mauthner*.¹² Durch Einwirkung von Natriumamalgam wurde es in (III) übergeführt. Läßt man jedoch auf das Nitrostyrol Al-Amalgam einwirken, so wird das Amin in mäßiger Ausbeute direkt erhalten.

Der Aminoalkohol (X) konnte nach den Angaben von *A. Nagai*¹³ in durchaus befriedigender Ausbeute gewonnen werden. Beim Versuch, das Oxysäureamid (XI) durch einfaches Zusammenschmelzen von Aminoalkohol (X) und Homo-o-veratrumssäure zu bereiten, erhielten wir in schlechter Ausbeute den Säureamidester (XIV), der eine gut krist. Verbindung vom Schmp. 117 bis 118° darstellt. In geringer Ausbeute fällt diese Verbindung auch bei der Kondensation von Aminoalkohol (X) und Homo-o-veratrumssäurechlorid an, in guter entsteht sie beim Schmelzen des Oxy-säureamids (XI) mit Homo-o-veratrumssäure.



Experimenteller Teil.

Methylierung von o-Vanillin.

Auf eine Mischung von 20 g o-Vanillin und 33 ccm Dimethylsulfat wurde auf dem mäßig warmen Wasserbade langsam eine Lösung von 13,5 g Ätznatron in 25 ccm Wasser tropfen gelassen. Nach vorüber-

⁹ Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 4794 (1907).

¹⁰ Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1424 (1920).

¹¹ *E. Späth*, Mh. Chem. 40, 144 (1919).

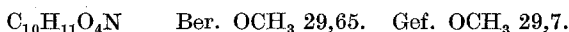
¹² J. prakt. Chem. (NF.) 148, 99 (1937).

¹³ Chem. Zbl. 1935 I, 751.

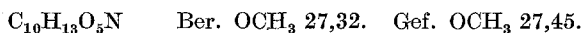
gehender Abscheidung des Natriumsalzes des o-Vanillins trat bald Auflösung ein und das Reaktionsgemisch geriet ins Sieden. Dieser Zustand wurde durch Regeln des Zutropfens gerade aufrechterhalten. Nach etwa einer halben Stunde kühlten wir den Kolbeninhalt ein wenig ab, fügten 30 ccm n-NaOH hinzu und schüttelten den Aldehyd vorsichtig (Emulsionsbildung) mit Äther aus. Die Ätherauszüge wurden nun 2mal mit je 40 ccm n-NaOH und dann mit Wasser gewaschen. Nach Verjagen des Lösungsmittels unterwarfen wir den Rückstand einer Destillation im Vakuum (1 Torr), wobei der Aldehyd bei einer Temperatur von 110 bis 120° (Luftbad) überging. Ausbeute 18 bis 19 g an Destillat. Zur weiteren Reinigung wurde entweder aus Äther-Petroläther umkristallisiert oder eine Wasserdampfdestillation vorgenommen. Schmp. 52 bis 54°.

2,3-Dimethoxy- ω -nitrostyrol und β -(2,3-Dimethoxyphenyl)- α -nitro-äthanol (IX).

10 g 2,3-Dimethoxybenzaldehyd und 4 g Nitromethan wurden in 50 ccm warmem Äthylalkohol gelöst und, unbeschadet einer etwaigen Substanzausscheidung, in einer Kältemischung auf -10° abgekühlt. Zu dieser Lösung gaben wir in kleinen Portionen gut gekühlte alkohol. Kalilauge (4,5 g KOH, 13 ccm Alkohol und 8 ccm Wasser). Dabei ließen wir die Temperatur nicht über 0° steigen und sorgten für kräftige Durchmischung des Kolbeninhalts. Zumeist war nach kurzer Zeit die Kondensation zur Aci-Verbindung vor sich gegangen (klares Lösen des Reaktionsproduktes in Wasser). Nun wurde durch Einfließenlassen in 200 ccm eisgekühlte n-H₂SO₄ das Nitrostyrol zur Abscheidung gebracht, das nach kurzer Zeit erstarrte. Es ließ sich nach dem Trocknen aus Alkohol gut umkristallisieren, doch war auch das Rohprodukt für weitere Umsetzungen schon verwendbar. Rohausbeute 11,7 g, d. i. 93% d. Th., bezogen auf eingesetzten Aldehyd. Schmp. 87 bis 88°.



Wird die Zerlegung des Kaliumsalzes der Pseudosäure nicht mit verd. Schwefelsäure, sondern mit Essigsäure vorgenommen (10 ccm 50%ige für obigen Ansatz), so scheidet sich beim Eingießen in etwa 150 ccm Wasser der entsprechende Nitroalkohol aus. Er läßt sich aus Äther-Petroläther umlösen, ist ausgezeichnet kristallisiert und schmilzt bei 66 bis 67°. Rohausbeute 10,3 g.



Überführung des 2,3-Dimethoxy- ω -nitrostyrols in das Oxim des 2,3-Dimethoxy-phenylacetaldehyds.

Die Reduktion, zu der 10 g des Nitrokörpers und 15 g Zinkstaub eingesetzt wurden, führten wir in einem Rundkolben aus, der 80 ccm

Alkohol und 40 ccm Eisessig enthielt. Unter mechanischem Rühren wurden immer so kleine Portionen von 2,3-Dimethoxy- ω -nitrostyrol und Reduktionsmittel eingetragen, daß die Temperatur der warm werdenden Lösung 50° nicht überschritt und eine zu hohe Konzentration der Nitroverbindung vermieden wurde. Zum Schluß erhitzen wir noch 15 Minuten auf dem Wasserbad, dann wurde die Lösung durch Filtrieren vom Zinkstaub befreit. Nach dem Verdünnen mit Wasser engten wir das Filtrat ein, bis der Äthylalkohol größtenteils vertrieben war, und schüttelten nach Zugabe von Ammoniak mit Äther aus. Nach Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand einer Vakuumdestillation unterworfen. Dabei ging das Oxim bei etwa 1 Torr und einer Temperatur von 130 bis 150° (Luftbad) als farbloses Öl über, das bald zu schönen Kristallen erstarrte. Die Reinigung erfolgte durch Umlösen aus Äther-Petroläther. Ausbeute an Destillat zirka 50% d. Th. Schmp. 105 bis 106° (Vak.).

$C_{10}H_{13}ON$ Ber. OCH_3 31,79. Gef. OCH_3 32,0.

Reduktion des Homo-o-veratrumaldehydoxims zum Amin (III).

5 g reines Oxim wurden in 70 ccm Alkohol und 30 ccm Eisessig gelöst und unter Schütteln und Kühlen 4%iges Natriumamalgam in kleinen Portionen eingetragen. Die Lösung wurde durch Zufügen von Eisessig dauernd gegen Lackmus sauer gehalten und das Ausscheiden von Natriumacetat durch Zugeben von Wasser verhindert. Es wurden so im ganzen 400 g Natriumamalgam verwendet. Nach Abtrennen des Quecksilbers und Zusatz von 3 ccm konz. Salzsäure wurde die Hauptmenge des Lösungsalkohols im Vakuum abgedampft und der wäßrige Rückstand zur Entfernung nichtbasischer Anteile mit Äther ausgezogen, dann alkalisch gemacht und die Base mit Äther erschöpfend extrahiert. Das 2,3-Dimethoxyphenyl-äthylamin ging bei 80 bis 100° (Luftbad) bei 1 Torr über. Ausbeute 90%. Pikrat, Schmp. 177 bis 178°.

Direkte Reduktion des Nitrokörpers zum Amin.

1 g 2,3-Dimethoxy- ω -nitrostyrol wurde in einer Mischung von je 10 ccm Essigsäure, Alkohol und Wasser in der Wärme gelöst und 2 g feine Al-Späne eingetragen. Die Reduktion kam nach Zusatz von wenig $HgCl_2$ in Gang und wurde nach etwa 2stündigem Stehen bei 20° auf dem warmen Wasserbade vervollständigt. Die Aufarbeitung erfolgte in analoger Weise wie bei der Reduktion des Oxims. Bei der Destillation erhielten wir im ganzen 0,58 g Destillat (bei 1 Torr und 80 bis 110° Luftbadtemperatur), das 0,67 g Pikrat lieferte.

Homo-o-veratroyl-homo-o-veratrylamin (V).

Dieses substituierte Säureamid wurde durch Zusammenschmelzen von 1,08 g β -(2,3-Dimethoxyphenyl)-äthylamin mit 1,3 g Homo-o-vera-

trumsäure bereitet, wobei eine Temperatur von 160° nicht überschritten wurde. Die Reaktionsdauer betrug 3½ bis 4 Stunden. Die Kristallisation des gesuchten Produkts erfolgte nach Zugabe von Äther zur erkalteten Schmelze. Zur Analyse kristallisierten wir aus Methanol-Äther um. Ausbeute 1,84 g. Schmp. 93 bis 94°.

$C_{20}H_{25}O_5N$ Ber. C 66,83, H 7,01, OCH_3 34,54.
Gef. C 66,64, H 7,05, OCH_3 34,8.

1-(2,3-Dimethoxybenzyl)-5,6-dimethoxyisochinolin (VII).

1 g Homo-o-veratroyl-homo-o-veratrylamin wurde in 10 ccm besonders gereinigtem Xylol unter Erwärmen gelöst und nach Zusatz von 2 ccm reinstem Phosphoroxychlorid zum Sieden erhitzt. Nach etwa 20 Minuten wurde der Kolbeninhalt auf Zimmertemperatur abgekühlt, Wasser zugefügt und gut durchgeschüttelt. Das zuerst ausfallende zähe Öl löste sich alsbald wieder in der durch die Zersetzung des überschüssigen Phosphoroxychlorids heiß gewordenen Lösung. Nach Entfernung der nicht-basischen Bestandteile in üblicher Weise wurde alkalisch gemacht und das ringgeschlossene Produkt unmittelbar in Äther aufgenommen. Alle diese Operationen wurden in CO_2 -Atmosphäre vorgenommen. Die ätherische Lösung wurde nun mit 10 ccm Tetralin versetzt und nach Abdampfen des Äthers im CO_2 -Strom 50 mg Pd-Mohr zugefügt und 2 Stunden erhitzt. Zur Isolierung des Dehydrierungsproduktes wurde nach Verdünnen des Tetralins mit Äther vom Palladium abfiltriert, mit verd. Salzsäure ausgezogen und in gewohnter Weise aufbereitet. Das Isochinolinderivat ließ sich gut aus Benzol-Petroläther umlösen und so von geringen Mengen von Oxydationsprodukten befreien. Ausbeute zirka 80% d. Th. Schmp. 125°.

$C_{20}H_{21}O_4N$ Ber. C 70,78, 6,24, H 6,24, OCH_3 36,58.
Gef. C 70,92, 6,12, H 6,12, OCH_3 36,70.

Darstellung des β -(2,3-Dimethoxyphenyl)- β -oxy-äthylamins (X).

4 g roher Nitroalkohol wurden in 40 ccm Äthylalkohol gelöst und langsam mit 30 ccm wäßriger Schwefelsäure (1 : 1) unter Kühlung versetzt. Nun wurden 6 g Fe-Pulver in kleinen Portionen der Lösung zugefügt und gut durchgeschüttelt, wobei sich die Mischung mäßig erwärmte. Nach völligem Erkalten wurde die Lösung vom überschüssigen Fe-Pulver filtriert, etwas Wasser zugesetzt und mit Äther vom nicht reduzierten Material befreit. Nach Zusatz von konz. Natronlauge (25 g festem NaOH entsprechend) und gesättigter Kochsalzlösung wurde der Aminoalkohol mit Äther extrahiert. Nach 5 Stunden hatten sich im Extraktionskölbchen zwei Schichten gebildet, von denen die untere eine gesättigte Lösung

der gesuchten Aminoverbindung war. Beide Schichten wurden nun über Nacht im evakuierten Exsiccator eingeengt, wobei ein Öl hinterblieb, das alsbald teilweise kristallin erstarrte. Nach Abpressen auf Ton wurde eine kleine Menge zur Herstellung des Hydrochlorides verwendet. Rohausbeute 3 g. Schmp. des Hydrochlorids 133 bis 134°.

Homo-o-veratroyl-oxy-homo-o-veratrylamin (XI).

2 g des rohen Aminoalkohols, in 10 ccm Wasser suspendiert, wurden mit 2 ccm einer Ätzkalilösung von 2,5 g KOH und 5 ccm Wasser versetzt und 2,7 g Homo-o-veratrumssäurechlorid, in 8 ccm Benzol gelöst, hinzugegeben. Nach tüchtigem Umschütteln trat deutliche Temperaturerhöhung ein, worauf der restliche Teil der verwendeten Ätzkalilösung zugegeben und das Schütteln bis zum Erkalten fortgesetzt wurde. Nach einigem Stehen schied sich das gewünschte Produkt aus der Benzolschicht ab und wurde abgesaugt. Das bereits ziemlich reine Rohprodukt ließ sich aus wäßrigem Methanol umlösen und zeigte einen Schmp. von 94 bis 95°. Ausbeute 2,0 g.

$C_{20}H_{25}O_6N$ Ber. OCH_3 33,07. Gef. OCH_3 33,35.

Überführung des Homo-o-veratroyl-oxy-homo-o-veratrylamins in 1-(2,3-Dimethoxybenzyl)-5,6-dimethoxyisochinolin (VII).

Reaktionsdauer, Isolierung und andere Einzelheiten dieser Reaktion waren dieselben wie die des schon geschilderten Ringschlusses der ersten Darstellungsweise. Es wurden 1 g des Oxysäureamids, 15 ccm Xylol und 2 ccm Phosphoroxychlorid angewendet. Da bei Verwendung von Phosphoroxychlorid nebenbei ein schwer zu entfernender gelber Farbstoff entsteht, der auch nach öfterem Umkristallisieren der Substanz hartnäckig anhftet, wurde die Lösung der Base in Benzol durch eine etwa 10 cm lange und 1 cm breite Säule von Al_2O_3 filtriert und nach dem Einengen des Filtrats die Base durch Zusatz von Petroläther zur Kristallisation gebracht. Sie war nun völlig farblos und erwies sich mit dem auf dem ersten Wege hergestellten Produkt identisch. Rohausbeute 0,7 g. Schmp. 125 bis 126°.

$C_{20}H_{21}O_4N$ Ber. OCH_3 36,58. Gef. OCH_3 36,6.

Autoxydation des 1-(2,3-Dimethoxybenzyl)-5,6-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolins (VI).

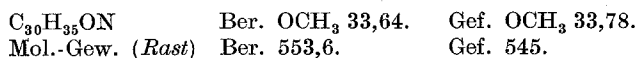
Die ätherische Lösung der Base wurde in einen geräumigen *Erlenmeyer*kolben gebracht, so daß sich ein größeres Luftvolumen über der Lösung befand, und einige Tage stehengelassen. Es begannen sich bald

Kristalle an der Gefäßwand abzuschneiden, die gesammelt und aus Äther oder Pyridin-Wasser umgelöst wurden. Schmp. 134 bis 135°.



Reaktion zwischen Homo-o-veratroyl-oxy-homo-o-veratrylamin und Homo-o-veratrumsäure).

0,3 g Oxysäureamid und 0,2 g Homo-o-veratrumsäure wurden zusammengesmolzen und 3 Stunden auf einer Temperatur von 160° gehalten. Nach Zufügen von Äther zur erkalteten Reaktionsmasse schied sich die Substanz (XIV) in Nadeln ab und schmolz nach öfterem Umlösen aus Methanol-Wasser bei 117 bis 118°.



Darstellung des Ketons(XII)(1-(2,3-Dimethoxybenzoyl)-5,6-dimethoxyisochinolin).

0,1 g 1-(2,3-Dimethoxybenzoyl)-5,6-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin wurde mit 5 ccm kalt gesättigter methylalkohol. KOH versetzt und unter Rückfluß 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde mit Äther ausgezogen, dieser verjagt und der Rückstand aus Benzol-Petroläther umgelöst. Das Keton schmolz bei 147 bis 148°.

0,32 g rohes 1-(2,3-Dimethoxybenzoyl)-5,6-dimethoxyisochinolin, 0,2 g durch Sublimation gereinigtes SeO_2 und 5 ccm reines Xylol wurden 9 Stunden im Sieden gehalten, wobei deutliche Selenabscheidung eintrat. Zum heißen Reaktionsprodukt wurden 20 ccm 2 n-HCl zugefügt, vom Selen abgesaugt und die wäßrige Schicht von der Xylollösung abgetrennt. Nach Zufügen von Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion wurde das Keton in Äther aufgenommen und in gleicher Weise wie oben gereinigt. Es schmolz gleichfalls bei 147 bis 148° und gab mit der oben erhaltenen Substanz keine Schmelzpunktsdepression. Ausbeute 0,26 g.

