

## Synthesen von Verbindungen mit konstitutioneller Beziehung zum Emetin.

V. Mitteilung<sup>1</sup>: Synthese von  
 $\alpha, \gamma$ -Di-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoly-1)-propan.

Von

**M. Pailer und W. Reifschneider.**

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 11. April 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 23. April 1953.)

Es wird die Synthese von  $\alpha, \gamma$ -Di-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoly-1)-propan beschrieben, das schon vorher auf verschiedenen Wegen vergeblich darzustellen versucht worden war. Diese Verbindung, deren Formel in besonders nahem Zusammenhang mit der des Emetins steht, ließ eine amöbizide Wirkung erwarten. Die Darstellung gelang nach der Methode von *Schlitter* und *Müller*<sup>2</sup>.

Synthesen von Diisochinolyalkanen der allgemeinen Formel (I) wurden wegen der erwarteten amöbiziden Wirkung dieser Verbindungen schon mehrmals durchgeführt. *Child* und *Pyman*<sup>3</sup>, sowie später *Hahn* und *Gudjons*<sup>4</sup>, stellten auf dem gleichen Syntheseweg eine Reihe solcher Diisochinolyverbindungen her, wobei ihr besonderes Interesse dem  $\alpha, \varepsilon$ -Di-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoly-1)-pentan (Ic) galt, welches sich von der damals wahrscheinlichsten Emetinformel (nach *Pyman*<sup>5</sup>) ableiten ließ. Aber auch die Synthese von Diisochinolyalkanen mit drei, vier und sechs die Isochinolinringe verbindenden Methyl-

<sup>1</sup> IV. Mitt.: *M. Pailer* und *H. Strohmayer*, Mh. Chem. **83**, 1198 (1952).

<sup>2</sup> *E. Schlitter* und *J. Müller*, Helv. Chim. Acta **31**, 914 (1948).

<sup>3</sup> *R. Child* und *F. L. Pyman*, J. Chem. Soc. London **1929**, 2010.

<sup>4</sup> *G. Hahn* und *H. F. Gudjons*, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 2183, 2434 (1938).

<sup>5</sup> *W. H. Brindley* und *F. L. Pyman*, J. Chem. Soc. London **1927**, 1067.

gruppen, entsprechend der Teilformel des Emetins nach *Späth* und *Leithe*<sup>6</sup>, erschien ihnen erstrebenswert. Die Darstellung erfolgte allgemein durch Kondensation der aliphatischen Dicarbonsäuren mit Homoveratrylamin zu den entsprechenden Diamiden (II), Ringschluß mit  $\text{POCl}_3$  nach *Bischler-Napieralsky* zu den Dihydroisochinolinderivaten und Hydrierung derselben zu den Tetrahydroverbindungen (I). Der Ringschluß ließ sich allerdings nur mit jenen Diamiden durchführen, welche durch Kondensation der Adipinsäure und höherer Dicarbonsäuren hergestellt worden waren, während alle Versuche, die Diamide der Bernstein- und Glutarsäure zu den Diisochinolyilverbindungen ringzuschließen, scheiterten. Succin-dihomoveratrylamid ergab beim Ringschlußversuch nur harzige Produkte. Bei der Behandlung des Glutarsäure-di-homoveratrylamids mit  $\text{POCl}_3$  konnten *Child* und *Pyman*<sup>3</sup> die beiden Verbindungen (III) und (IV) isolieren. In Verbindung (III) war nur ein Ring geschlossen, ein Ergebnis, das sich mit der von *Decker*<sup>7</sup> beim Ringschlußversuch des Oxalsäure-di-phenyläthylamids gemachten Beobachtung deckt. Die Bildung von Verbindung (IV) aus (III) ist leicht erklärlich.

Da nun die durch Abbau und Synthese bewiesene Formel des Emetins (V)<sup>8</sup> bekannt ist, in welcher die beiden Tetrahydroisochinolinringe in 1,1'-Stellung durch drei Zwischenglieder verbunden sind, war gerade die Verbindung mit drei, die Tetrahydroisochinolinringe verbindenden Methylengruppen interessant, die bisher vergebens darzustellen versucht worden war.

Wir versuchten die Synthese dieser Verbindung (Ia) auf einem neuen Weg, da auch eine variierte Wiederholung der eben beschriebenen Versuche zu keinem Erfolg führte.

Ausgehend vom  $\alpha,\gamma$ -Diveratroylpropan (VI) stellten wir über das entsprechende Dioxim (VII) das Diamin (VIII) dar, welches wir nach *Schlütter* und *Müller*<sup>2</sup> mit Glyoxalsemiacetal zur *Schiffschen* Base (IX) kondensierten, die sich mit Schwefelsäure zum  $\alpha,\gamma$ -Di-(6,7-dimethoxyisochinoly-1)-propan (Xa) ringschließen ließ. Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig ergab das gewünschte  $\alpha,\gamma$ -Di-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoly-1)-propan (Ia).

Das  $\alpha,\gamma$ -Diveratroylpropan (VI) stellten wir zuerst aus Glutarsäurechlorid und Veratrol mit Aluminiumchlorid nach *Friedl-Crafts* dar. Die Ausbeuten waren aber verhältnismäßig gering. Erstens, weil das Glutar-

<sup>6</sup> *E. Späth* und *W. Leithe*, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 688 (1927).

<sup>7</sup> *H. Decker*, *W. Kropp*, *H. Hoyer* und *P. Becker*, Ann. Chem. **395**, 308 (1913).

<sup>8</sup> *E. Späth* und *M. Pailer*, Mh. Chem. **78**, 348 (1948). — *M. Pailer*, ibid. **79**, 128, 331 (1948). — *M. Pailer* und *L. Bilek*, ibid. **79**, 135 (1948). — *M. Pailer* und *K. Porschinski*, ibid. **80**, 94, 101 (1949). — *A. R. Battersby* und *H. T. Openshaw*, Exper. **5**, 398 (1949); J. Chem. Soc. London **1949**, 3207; Exper. **6**, 387 (1950).

säurechlorid, wie schon *Plant* und *Tomlinson*<sup>9</sup> nachwiesen, in zwei Formen reagieren kann, von denen die normale die gewünschte Verbindung, die cyclische aber  $\delta,\delta$ -Diveratrylvalerolaktone ergab. Zweitens war eine gute Durchmischung der klebrig-halbfesten Reaktionsmasse äußerst schwierig und es konnte daher auch keine vollständige Umsetzung stattfinden. Die Kondensation von Glutarsäure mit Veratrol unter Zuhilfenahme von Bortrifluorid ergab bessere Ausbeuten, und außerdem war die experimentelle Durchführung dieser Reaktion einfacher.

Das Dioxim (VII) erhielten wir in der üblichen Weise durch Umsetzung des Diketons (VI) mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat. Dieses Dioxim konnten wir in guter Ausbeute sowohl auf katalytischem Weg, als auch mit Natriumamalgam zum Diamin (VIII) reduzieren. Kondensation dieses Diamins mit Glyoxalsemiacetal in Toluol bei Anwesenheit von Piperidin als Katalysator ergab die entsprechende *Schiffsche* Base (IX), welche wir roh, nur nach Verdampfen des Toluols und Piperidins im Vakuum, mit chlorwasserstoffgesättigter 72%iger Schwefelsäure zum  $\alpha,\gamma$ -Di-(6,7-dimethoxy-isochinoly-1)-propan (Xa) ringschlossen. Diese Verbindung ließ sich mit Platin und Wasserstoff bei 40° zum gewünschten  $\alpha,\gamma$ -Di-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoly-1)-propan (Ia) hydrieren.

Um die von uns erhaltene Verbindung (Ia) mit dem auf dem Weg von *Child* und *Pyman*<sup>3</sup> bzw. *Hahn* und *Gudjons*<sup>4</sup> synthetisierten höheren Homologen (Ib) vergleichen zu können, nahmen wir die UV-Absorptionsspektren auf. Sowohl diese als auch die Spektren der Verbindungen (Xa) und (Xb) zeigten eine gute Übereinstimmung (Abb. 1). Die Verbin-

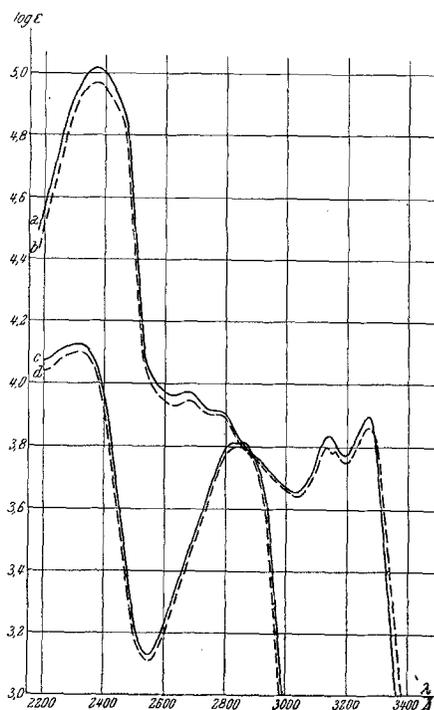


Abb. 1. Absorptionsspektren (in Äthanol):

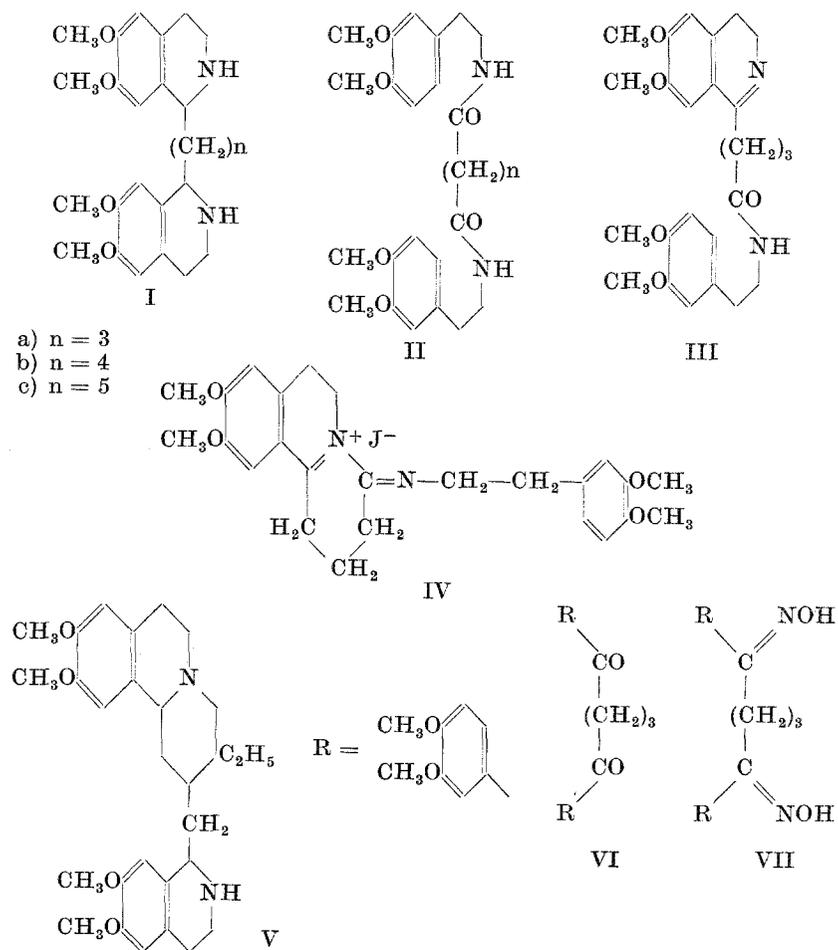
- a)  $\alpha,\delta$ -Di-(6,7-dimethoxy-isochinoly-1)-butan (Xb).
- b)  $\alpha,\gamma$ -Di-(6,7-dimethoxy-isochinoly-1)-propan (Xa).
- c)  $\alpha,\delta$ -Di-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoly-1)-butan. HCl (Ia).
- d)  $\alpha,\gamma$ -Di-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoly-1)-propan. HCl (Ib).

<sup>9</sup> *S. G. P. Plant* und *M. E. Tomlinson*, *J. Chem. Soc. London* 1935, 856.

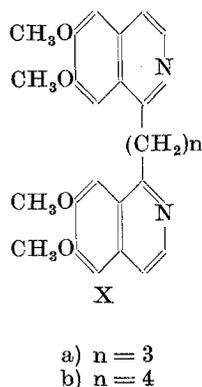
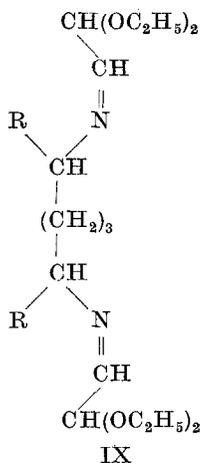
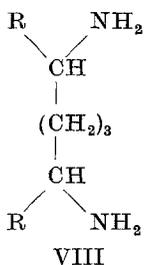
dung (Xb) stellten wir durch Dehydrierung des  $\alpha,\delta$ -Di-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinoly-1)-butans mit Palladiummohr bei 180 bis 200° dar.

Im Dezemberheft 1952 des J. of Chem. Soc. London, das wir erst nach Abschluß unserer Arbeit erhielten, veröffentlicht *J. M. Osbond*<sup>10</sup> eine Untersuchung, die sich vor allem mit der Darstellung ähnlicher Diisochinolyalkane beschäftigt, die der allgemeinen Formel (I) entsprechen. *J. M. Osbond* verwendete allerdings nur Homoveratrylamide in  $\beta$ -Stellung substituierter Glutarsäuren. Der Ringschluß beider Isochinolinringe dieser Verbindungen gelang ihm mit Hilfe von  $P_2O_5$  in Toluol.

## Formelübersicht.



<sup>10</sup> *J. M. Osbond, J. D. Fulton und D. F. Spooner, J. Chem. Soc. London 1952, 4785.*



### Experimenteller Teil.

#### *α,γ-Diveratroylpropan (VI).*

a) In ein Gemisch von 13,2 g Glutarsäure (0,1 Mol) und 30 g Veratrol (etwas mehr als 0,2 Mole) wurde Bortrifluorid eingeleitet. Nachdem die Glutarsäure gelöst war, wurde mit Eis gekühlt. Nach Sättigung mit  $\text{BF}_3$  wurde das Eisbad entfernt, unter weiterem Einleiten von  $\text{BF}_3$  auf 80 bis  $90^\circ$  erhitzt und bei dieser Temp. 2 Stdn. belassen. Die dunkelrote, noch warme Flüssigkeit wurde hierauf in eine Lösung von 120 g Natriumacetat in 400 ml Wasser gegossen und digeriert. Nach Zusatz von Chloroform wurde die wäßr. Schicht abgetrennt, die Chloroformlösung mehrmals mit 5%iger Sodalösung und anschließend mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Lösung und Abdampfen des Chloroforms wurde der Rückstand im Hochvak. destilliert. Bei  $240^\circ$  (Luftbad.) /0,005 Torr ging ein schwach gelbes, erstarrendes Öl über. Aus Äthanol kristallisieren Nadeln vom Schmp.  $121^\circ$ . Ausbeute 6,2 g.

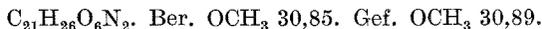
$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$ . Ber. C 67,74, H 6,45,  $\text{OCH}_3$  33,3. Gef. C 67,24, H 6,52,  $\text{OCH}_3$  33,3.

b) In die Lösung von 3,1 g Glutarsäuredichlorid und 5,2 g Veratrol in 20 ml Schwefelkohlenstoff wurden unter Kühlung mit Eis und guter Rührung 5,1 g Aluminiumchlorid eingetragen. Hierauf wurde das Eisbad entfernt und noch 1 Std. bei Zimmertemp. weitergerührt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Eis versetzt und gut geschüttelt, dann schwach sauer gemacht, die  $\text{CS}_2$ -Schicht abgetrennt und der wäßr. Anteil mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigte Schwefelkohlenstoff-Äther-Lösung wurde 2mal mit 5%iger Sodalösung und mit Wasser ausgeschüttelt, die Lösung getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Abdampfen des überschüssigen Veratrols wurde die Substanz im Hochvak. destilliert. Sdp./0,005 Torr:  $240^\circ$  (Luftbad.). Ausbeute 0,80 g. Das so erhaltene Öl kristallisierte aus Alkohol in Nadeln vom Schmp.  $121^\circ$ .

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$ . Ber.  $\text{OCH}_3$  33,3. Gef.  $\text{OCH}_3$  33,2.

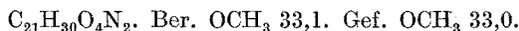
*Dioxim (VII):* 0,3 g *α,γ*-Diveratroylpropan (VI), 0,3 g Hydroxylaminhydrochlorid, 0,3 g Natriumacetat und 2 ml Wasser wurden am siedenden

Wasserbad erhitzt und solange Alkohol zugetropft, bis das Keton in Lösung ging. Nach 2stündigem Erhitzen blieb das Gemisch über Nacht stehen, wobei das Oxim auskristallisierte. Es wurde abgenutscht, mit Wasser und anschließend mit wenig Alkohol gewaschen und getrocknet. Schmp. 143°. Nach 2maligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol schmolzen die weißen Kristallstäbchen bei 146°. Ausbeute 0,3 g.



*1,5-Di-(3,4-dimethoxy-phenyl)-1,5-diamino-pentan (VIII).*

a) *Katalytische Reduktion:* 1 g Dioxim des  $\alpha,\gamma$ -Diveratroylpropan (VII) wurde mit 0,4 g  $PtO_2$  in 30 ml Eisessig bei 21° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 238 ml. Ber. 223 ml (°°, 760 Torr). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde der Eisessig abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die Base mit Lauge gefällt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde getrocknet, der Äther verdampft und der Rückstand im Hochvak. destilliert. Sdp./0,005 Torr: 240° (Luftbad.). Blaßgelbes Öl. Ausbeute 0,74 g.



b) *Reduktion mit Natriumamalgam:* 0,35 g des Dioxims (VII) wurden in 5 ml Äthanol und 5 ml Eisessig gelöst und mit 40 g 3%igem Na-Amalgam in kleinen Portionen versetzt. Dabei wurde von Zeit zu Zeit Wasser zugesetzt (Gesamtmenge 7,5 ml) und dann zum Schluß 1 Std. geschüttelt. Nach dem Filtrieren wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde darauf abgetrennt und mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt, die salzsaure Lösung mit überschüssiger Lauge versetzt und abermals ausgeäthert. Nach Trocknen dieser Ätherlösung mit geglühtem Kaliumcarbonat wurde der Äther abgedampft und die zurückbleibende Substanz destilliert. Blaßgelbes Öl vom Sdp./0,005 Torr: 240° (Luftbad.).

*Hydrobromid:* Das Diamin (VIII) wurde in genügend absol. Äther gelöst und trockener Bromwasserstoff eingeleitet. Es fiel sofort ein gelbliches, käsiges Hydrobromid aus.



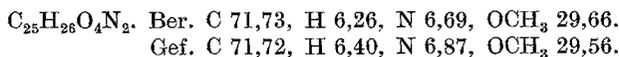
*Schiffsche Base (IX).*

0,4 g des Diamins (VIII) wurden in 3 ml absol. Toluol gelöst, welchem ein Tropfen Piperidin als Katalysator zugesetzt war. Nach Hinzufügen von 0,6 g Glyoxalsemiacetal wurde 1½ Stdn. im Metallbad auf 135 bis 145° unter Rückfluß erhitzt und das entstehende Wasser laufend aus dem Steigrohr abgesaugt. Darnach wurden noch 0,4 g des Semiacetals zugesetzt und abermals 1 Std. erhitzt. Anschließend wurde im Vak. am siedenden Wasserbad alles Flüchtige abgedampft und der Rückstand weiterverarbeitet.

*$\alpha,\gamma$ -Di-(6,7-dimethoxy-isochinolyl-1)-propan (Xa).*

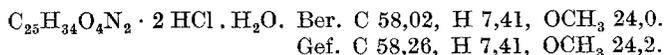
Die erhaltene *Schiffsche Base* (IX) wurde auf  $-10^\circ$  gekühlt und mit 25 ml ebenfalls gekühlter 72%iger Schwefelsäure, in welche HCl bis zur Sättigung eingeleitet war, versetzt und 2 Tage bei  $-10^\circ$ , 3 Tage bei  $0^\circ$  und 1 Tag bei Zimmertemp. stehen gelassen. Dann wurde die Lösung auf 100 g Eis gegossen, vorhandene nichtbasische Anteile mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die saure Lösung dann alkalisch gemacht und wieder mit Methylenchlorid ausgezogen. Die Lösung wurde getrocknet, das Lösungs-

mittel abgedampft und der braungefärbte Rückstand mit Tierkohle umkristallisiert. Schmp. 189°; farblose Nadeln. Ausbeute 0,12 g.



*Hydrochlorid des  $\alpha, \gamma$ -Di-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoly-1)-propans (Ia).*

0,078 g  $\alpha, \gamma$ -Di-(6,7-dimethoxy-isochinoly-1)-propan (Xa) wurden mit 0,3 g  $\text{PtO}_2$  nach Adams in 10 ml Eisessig bei 40° hydriert. Es wurden, bezogen auf Normalbedingungen, 16,6 ml Wasserstoff verbraucht (Ber. 16,7 ml). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde der Eisessig abgedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach Verdampfen des Chloroforms erhaltene Rückstand wurde in 2 ml Methanol gelöst, der Lösung 2 ml Äther zugesetzt und HCl eingeleitet. Es fiel ein weißes Hydrochlorid aus, welches, aus Methanol umkristallisiert, einen Schmp. von 237° hatte.



*$\alpha, \delta$ -Di-(6,7-dimethoxy-isochinoly-1)-butan (Xb).*

0,5 g  $\alpha, \delta$ -Di-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinoly-1)-butan wurden mit 0,3 g Pd-Mehr 1 Std. lang auf 190° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Gemisch in Methanol aufgenommen und vom Pd filtriert. Die Methanolösung wurde eingedampft, der Rückstand in 5 ml Chloroform aufgenommen und die Chloroformlösung auf eine Säule von Aluminiumoxyd nach Brockmann aufgebracht und durch ein Gemisch von Chloroform-Methanol (5:1) entwickelt. Die im UV-Licht am stärksten fluoreszierende Schicht wurde abgetrennt und mit Methanol extrahiert. Durch Einengen des Methanols wurde die Substanz zur Kristallisation gebracht. Mehrmals aus Methanol umkristallisiert, schmolzen die farblosen Kristallnadeln bei 192°.

Die Analysen wurden von Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.