

Synthesen von Verbindungen mit konstitutioneller Beziehung zum Emetin.

VI. Mitteilung¹: Synthese von [N-Methyl-3-äthyl-piperidyl-(4)]-
[6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoly-(1)]-methan.

Von

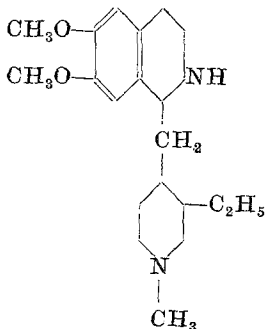
M. Pailer und W. Binder.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

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

Es wird die Synthese von [N-Methyl-3-äthyl-piperidyl-(4)]-
[6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoly-(1)]-methan be-
schrieben. Aus Ausgangsmaterialien wurden Homoveratrylamin
und der durch Abbau aus Cinchonin erhaltene und am Stickstoff
methylierte Cincholoiponester verwendet. Die Verbindung ist
möglicherweise pharmakologisch interessant.

Die Darstellung von [N-Methyl-3-äthyl-piperidyl-(4)]-[6,7-dimethoxy-
1,2,3,4-tetrahydro-isochinoly-(1)]-methan (I) erschien uns im Zusammen-
hang mit unseren Synthesen von Verbindungen, welche sich formel-



mäßig vom Emetin ableiten lassen, besonders
interessant. Es waren hier ähnliche physiologi-
sche Wirkungen zu erwarten wie beim Natur-
stoff selbst.

Die Verbindung besitzt einen 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinring, welcher
in 1-Stellung wie beim Emetin über eine Methyl-
engruppe mit einem Äthylpiperidinring ver-
knüpft ist. Der Piperidinring ist nicht weiter
kondensiert, sondern trägt nur am Stickstoff
eine Methylgruppe. Der sekundäre und der
tertiäre Stickstoff ist ebenso wie im Emetin

durch fünf Kohlenstoffatome getrennt.

Wir kondensierten Homoveratrylamin mit N-Methyl-cincholoipon-

¹ V. Mitt.: M. Pailer und W. Reischneider, Mh. Chem. 84, 585 (1953).

äthylester und führten die weitere Synthese in der üblichen Weise nach *Bischler-Napieralsky* durch. Da wir für unsere Arbeit den durch Abbau aus Cinchonin gewonnenen, optisch-aktiven N-Methyl-cincholoiponester² verwendeten, erhielten wir schließlich direkt ein optisch-aktives Tetrahydroisochinolinderivat. Durch den Hinzutritt eines weiteren asymmetrischen C-Atoms bei der Synthese ist unser Produkt zweifellos ein Gemisch zweier stereoisomerer Verbindungen, über deren Trennung und nähere Untersuchung wir gelegentlich berichten wollen.

Experimenteller Teil.

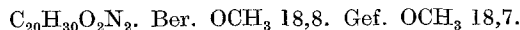
N-Homoveratryl-[N-methyl-3-äthyl-piperidyl-(4)]-acetamid (II).

1,73 g N-Methyl-cincholoiponäthylester wurden mit 2,65 g Homoveratrylamin im Metallbad unter Stickstoff 8 Stdn. auf 195 bis 200° erhitzt. Das rotbraune Reaktionsprodukt wurde im Vak. destilliert. Bei 0,005 Torr destillierte nach einem Vorlauf von Homoveratrylamin bei 170 bis 180° (Luftbadtemp.) ein gelbes Öl. Ausbeute 2,59 g.



[N-Methyl-3-äthyl-piperidyl-(4)]-[6,7-dimethoxydihydro-isochinolyl-(1)]-methan (III).

2,28 g Amid (II) wurden mit 24 ml Toluol und 24 ml POCl₃ 1 Std. am Rückflußkühler gekocht. Dabei trennte sich das Reaktionsgemisch in zwei Schichten. Toluol und POCl₃ wurden im Vak. vertrieben und der Rückstand mit Wasser zersetzt. Die saure Lösung wurde 3mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und dann mit NaOH alkalisch gemacht. Nun wurde die Base durch Extraktion mit Methylenchlorid isoliert. Das mit NaCl getrocknete Methylenchlorid wurde verdampft und der Rückstand bei 0,005 Torr und 130 bis 140° (Luftbadtemp.) destilliert. 1,11 g gelbes Öl.



[N-Methyl-3-äthyl-piperidyl-(4)]-[6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolyl-(1)]-methan (I).

1,1 g Dihydroverbindung (III) wurden in 60 ml 50%iger Essigsäure gelöst und mit 1 g Pd-Tierkohle (5%) als Katalysator bei 20° hydriert. Nach beendeter Hydrierung wurde vom Katalysator abfiltriert und die Lösung bei 12 Torr auf dem Wasserbad eingedampft. Der Abdampfückstand wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit NaOH alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die mit NaCl getrocknete Lösung wurde auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht und

² *A. Kaufmann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 1823 (1913). Unser Cincholoiponäthylester hatte $[\alpha]_D^{17} = +17^\circ$, übereinstimmend mit den Angaben von *V. Prelog* und *E. Zälán*, Helv. Chim. Acta **27**, 535 (1944).

594 Pailer u. Binder: Verb. m. konst. Beziehung zum Emetin. VI. Mitt.

der Abdampfrückstand destilliert. Sdp._{0,005}: 130 bis 140° (Luftbadtemp.). Ausbeute 0,85 g gelbes Öl.

$C_{20}H_{32}O_2N_2$. Ber. C 72,25, H 9,70. Gef. C 72,40, H 9,70.

Hydrochlorid: Die Base wurde in Alkohol gelöst und mit einem Überschuß von HCl versetzt. Hierauf wurde im Vak. zur Trockene gebracht, der Rückstand in Alkohol gelöst und Äther bis zur bleibenden Trübung zugesetzt. Nach längerem Stehen kristallisierte das Hydrochlorid aus. Schmp. 196° (Zers.). $[\alpha]_D^{16} = -16^\circ$ (Wasser).

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