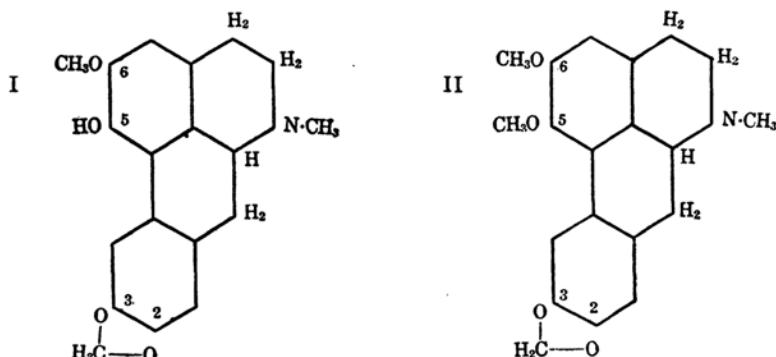


## Synthese des Domesticin-äthyläthers.

Von Hideo SHISHIDO.

(Eingegangen am 23. März 1937.)

Die Konstitution von Domesticin<sup>(1)</sup> ist früher als eine Phenolbase (I) des *d*-Epidicentrins (II), welchem das Methoxyl in der 5-Stellung durch ein Hydroxyl ersetzt ist, angesprochen worden.<sup>(1)</sup> Zu dieser Vorstellung könnte man einen Beweis dadurch erbringen, dass man seinen



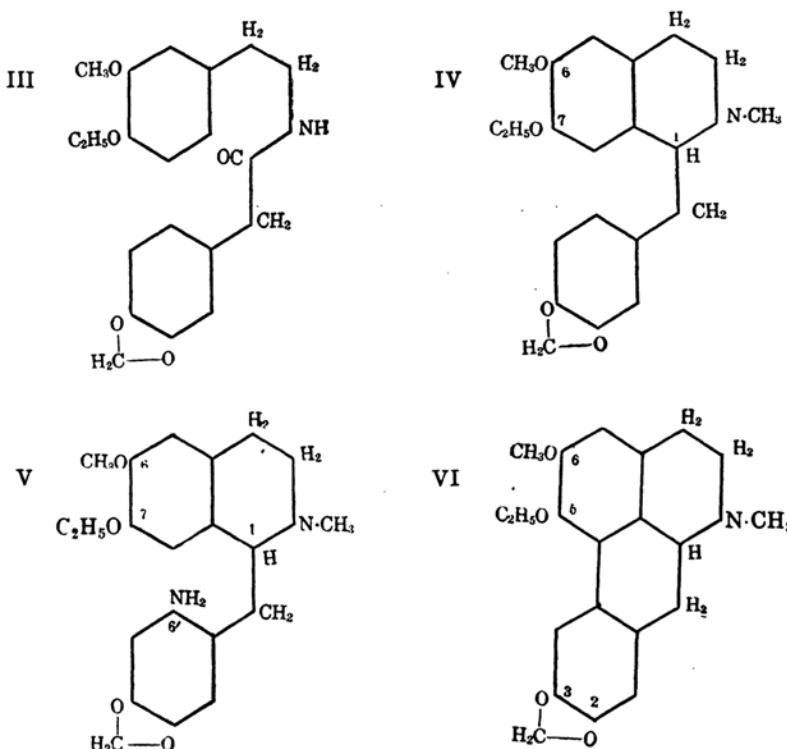
Äthyläther, i.e. Domesticin-äthyläther (VI), in der Weise synthetisiert,<sup>(2)</sup> dass in der Domesticin-methyläther-synthese<sup>(3)</sup> statt Veratrumaldehyds Äthylvanillin angewandt wird.

Zunächst wurde  $\beta$ -(3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl)-äthyl-3',4'-methylenedioxy-phenacetamid (III) (Schmp. 115°) aus 3-Methoxy-4-äthoxy- $\beta$ -phenyl-äthylamin und Homopiperonylsäure dargestellt. Dieses Amid wurde dann durch Phosphoroxychlorid in ein Dihydroisochinolinderivat übergeführt, mit Jodmethyl an seinem N methyliert, und durch Reduktion in eine Tetrahydro-verbindung (IV) (Schmp. 106°) umgewandelt. Diese letztere wurde schliesslich mit Salpetersäure an der 6'-Stellung nitriert, dann durch Reduktion mittels Stannochlorids und Salzsäure in eine 6'-Amino-verbindung (V) (Schmp. 90–92°) übergeführt, und diese unter Ringschluss zu inaktivem 2,3-Methylendioxy-5-äthoxy-6-methoxy-N-methyl-aporphin (VI) (Schmp. 132°) diazotiert. Dieses racemische

(1) Z. Kitasato, *Acta Phytochim. (Japan)*, **3** (1927), 187.

(2) *Ibid.*, **9** (1937), 265.

(3) *Ann.*, **527** (1937), 176.



Produkt wurde nun mittels der *d*- und *l*-Weinsäure in beide aktive Komponenten gespaltet.

Die so synthetisch erhaltene *d*-Base schmolz bei 131°, zeigt  $[\alpha]_D^{14} = +110.8^\circ$  und ergibt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes bei der Mischprobe mit dem natürlichen Domesticin-äthyläther.<sup>(4)</sup>

#### Beschreibung der Versuche.

**β-(3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl)-äthyl-3',4'-methylendioxy-phenacetamid (III).** 36 g. Homopiperonylsäure werden mit 39 g. 3-Methoxy-4-äthoxy-β-phenyläthylamin<sup>(5)</sup> zwei Stunden am Rückflusskühler auf 180–190° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das

(4) *Acta Phytochim. (Japan)*, 9 (1937), 265.

(5) Zuerst wird 3-Methoxy-4-äthoxy-zimtsäure (Schmp. 199°) durch katalytische Reduktion (Palladium-Kohle) zu 3-Methoxy-4-äthoxy-phenylpropionsäure (Schmp. 132°) reduziert und dann wird diese in Chloroformlösung mit Thionylchlorid behandelt. Nach dem Stehen über Nacht wird die Lösung in ein Gemisch von Natronlauge und konz. Ammoniak eingegossen. Beim Verdunsten von Chloroform scheiden sich die Krystalle von 3-Methoxy-4-äthoxy-phenylpropionsäureamid ab (Schmp. 121°) (Gef.: C, 64.84; H, 7.90. Ber. für  $C_{12}H_{17}O_3N$  (223): C, 64.57; H, 7.62%). Dieses Säureamid wird dann durch Natriumhypochlorit in Äthylamin übergeführt.

krystallinische Reaktionsgemisch in 200 c.c. Chloroform gelöst und die Chloroformlösung je dreimal mit verdünnter Natronlauge und verdünnter Salzsäure und dann zweimal mit Wasser geschüttelt. Nach dem Trocknen mit festem Kaliumhydroxyd wird das Chloroform abgedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 114–115° (Ausbeute 42 g.). (Gef.: C, 67.08; H, 6.72. Ber. für  $C_{20}H_{25}NO_5$  (357): C, 67.23; H, 6.44%).

**1-Piperonyl-6-methoxy-7-äthoxy-N-methyl-tetrahydroisochinolin (IV).** 30 g. obiges Amid (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 150 c.c. Benzol, 300 c.c. Wasser und 10 c.c. konzentrierter Salzsäure unter Erwärmen auf dem Wasserbad vermischt. Nach Trennung der heißen Benzolschicht, wird die untere Schicht mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit Benzol unter Zusatz von etwas Alkohol geschüttelt. Die Benzollösung wird mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und nach dem Einengen mit 20 c.c. Jodmethyl gekocht. Das abgeschiedene rotbraune Öl erstarrt bald zu Krystallen. Nach 3–4-stündigem Kochen wird das Jodmethylat aus Alkohol umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 145° und Zersetzungsp. 155–157°. (Gef.: C, 52.23; H, 5.30. Ber. für  $C_{21}H_{24}NO_2I$  (481): C, 52.39; H, 4.99%).

Das obige Jodmethylat wird in Alkohol gelöst und mit einer genügenden Menge von dem neu gefällten Silberchlorid auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 800 c.c. Wasser auf dem Wasserbad bis zum vollständigen Verschwinden des Alkoholgruchs erwärmt. Das Filtrat vom Jodsilber wird bis auf 200 c.c. eingedampft, mit 50 c.c. 15%-iger Schwefelsäure versetzt und mit einem Überschuss von Zinkpulver auf dem Wasserbad reduziert. Das dabei gebildete schwer lösliche Sulfat wird unter Zusatz von Alkohol gelöst. Nach 5–6-stündigem Kochen wird die Lösung von Zinkpulver abfiltriert und der Alkohol abgedampft, wobei sich das Sulfat vollständig krystallinisch abscheidet. Das Sulfat wird in 50%-igem Alkohol gelöst und mit Ammoniak zersetzt. Das abgeschiedene Öl kristallisiert sofort in Prismen. Das so gewonnene 1-Piperonyl-6-methoxy-7-äthoxy-N-methyl-tetrahydroisochinolin wird dann aus Äthanol umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 105–106°. Ausbeute ca. 15 g. (Gef.: C, 71.22; H, 7.18. Ber. für  $C_{21}H_{25}NO_4$  (355): C, 70.99; H, 7.04%).

**6'-Nitro-1-piperonyl-6-methoxy-7-äthoxy-N-methyl-tetrahydroisochinolin.** Eine Lösung von 5 g. 1-Piperonyl-6-methoxy-7-äthoxy-N-methyl-tetrahydroisochinolin in 25 c.c. Eisessig wird mit 10 c.c. konzentrierter Salpetersäure unterhalb 5° nitriert. Nach 15 Minuten giesst man das Reaktionsgemisch in ein Gemisch von 300 c.c. gesättigter Ammoniumcarbonat-lösung und 200 g. Eis und sammelt nach 30 Minuten den abgeschiedenen Niederschlag und wäscht mit Eiswasser. Die so gewonnene Nitro-verbindung wird in 150 c.c. 3%-iger Salzsäure gelöst und mit Tierkohle 20 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Filtrieren macht man mit verdünntem Ammoniak unter Eiskühlung schwach alkalisch, saugt die Abscheidung ab, wäscht mit Wasser und trocknet auf der Tonplatte. Diese Substanz wird aus Alkohol und dann aus Benzol umkristallisiert. Gelbe Prismen von Schmp. 178–179°. (Gef.: C, 63.33; H, 6.19. Ber. für  $C_{21}H_{24}N_2O_6$  (400): C, 63.00; H, 6.00%).

**6'-Amino-1-piperonyl-6-methoxy-7-äthoxy-N-methyl-tetrahydroisochinolin (V).** Die obige Nitro-verbindung (nicht umkristallisiert) wird in 20 c.c. Eisessig gelöst und mit 10 g. Stannochlorid und 20 c.c. konzentrierter Salzsäure bei 35° reduziert.<sup>(6)</sup> Nach 12 Stunden wird das Reaktionsgemisch in 300 c.c. Wasser eingegossen und nach Zusatz von Kalilauge (70 g. KOH in 100 c.c. Wasser) dreimal mit Chloroform ausgezogen. Der Rückstand dieser Lösung wird in 10 c.c. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 1 g. Oxalsäure in 10 c.c. Äthanol versetzt. Das so erhaltene Oxalat schmilzt bei 193° unter Zersetzung. Ausbeute 3 g. Die Suspension dieses Oxalates in Kalilauge wird mit Äther ausgeschüttelt und der Abdampfungsrückstand der Ätherlösung wird aus Methanol umkristallisiert. Lange Prismen vom Schmp. 96–98°. (Gef.: C, 68.38; H, 7.32. Ber. für  $C_{21}H_{29}N_2O_4$  (370): C, 68.11; H, 7.03%).

Das Mono-chlorhydrat wird auf übliche Weise dargestellt und aus methanolhaltigem Benzol umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 228° unter Zersetzung. (Gef.: C, 62.09; H, 6.94; N, 6.80. Ber. für  $C_{21}H_{27}N_2O_4Cl$  (406.5): C, 61.99; H, 6.64; N, 6.89%).

**d, l-2, 3-Methylendioxy-5-äthoxy-6-methoxy-N-methyl-aporphin (VI).** 6.5 g. 6'-Amino-1-piperonyl-6-methoxy-7-äthoxy-N-methyl-tetrahydroisochinolin-oxalat werden, wie bei der Synthese von Epidicentrin,<sup>(7)</sup> in 25 c.c. 10%-iger Schwefelsäure gelöst und mit 75 g. zerkleinerten Eisstücken versetzt, und zu diesem Gemisch 7.5 c.c. 2 N Natriumnitritlösung sehr langsam zugetropft. Nach etwa 30 Minuten wird die diazotierte Lösung mit Kupferpulver versetzt, wobei man Entwicklung von Stickstoff und die Farbveränderung der Flüssigkeit beobachtet. Nach 4 Stunden wird die vom Kupferpulver abfiltrierte Flüssigkeit unter Zusatz von Methanol mit 2.5 g. Zinkpulver und 7.5 c.c. konzentrierter Salzsäure auf dem kochenden Wasserbad 15 Minuten reduziert. Das Filtrat vom Zink wird mit Ammoniak alkalisch gemacht, mit Äther sechsmal ausgezogen und der Rückstand des Äthers in Methanol gelöst. Wird die Lösung mit wenig 20%-iger Salzsäure versetzt, so krystallisiert das Chlorhydrat der d, l-Base (VI) aus. Es färbt sich gegen 250° und schmilzt bei 275–277° unter Zersetzung. Ausbeute an Chlorhydrat ca. 15%. Es ist schwer löslich in heissem Wasser und Äthanol. (Gef.: C, 64.26; H, 6.63. Ber. für  $C_{21}H_{24}NO_4Cl$  (389.5): C, 64.70; H, 6.16%).

Die Suspension des so dargestellten Chlorhydrats in Natronlauge wird mit Äther ausgeschüttelt, und die Ätherlösung mit Wasser gewaschen. Der Abdampfungsrückstand des Äthers wird aus Äthanol umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 132°. Sie sind leicht löslich in heissem Äthanol, Methanol und Chloroform, aber etwas schwerer in Äther. (Gef.: C, 71.72; H, 6.97. Ber. für  $C_{21}H_{23}NO_4$  (353): C, 71.39; H, 6.52%).

**Spaltung der racemischen Base in optische Antipode.** In eine Lösung von 1.6 g. der wie oben erhaltenen d,l-Base (VI) in 70 c.c. Äthanol werden 3.3 c.c. einer 2 N alkoholischen Lösung von d-Weinsäure hinzugefügt. Das gebildete l-2,3-Methylenedioxy-5-äthoxy-6-methoxy-N-methyl-aporphin-d-tartrat wird nach 10 Minuten Stehen abfiltriert und mit Alkohol gut gewaschen. Das Tartrat wird aus Äthanol umkristallisiert in Prismen vom Schmp. 237° unter Zersetzung. Es wird in warmem Wasser gelöst, mit verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther aus-

(6) Vgl. J. Chem. Soc., **127** (1925), 2018.

(7) Ann., **527** (1937), 180.

geschüttelt. Der Rückstand der Ätherlösung wird aus Methanol umkristallisiert. Feine Prismen vom Schmp. 129–131°. (Gef.: C, 71.95; H, 6.82. Ber. für  $C_{21}H_{23}NO_4$  (353): C, 71.39; H, 6.52%).  $[\alpha]_D^{14} = -110.9^\circ$  (in Methanol).

Das Chlorhydrat wird auf übliche Weise dargestellt und aus einem Gemisch von Methanol, Äther und Petroläther umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 257° unter Zersetzung. (Gef.: C, 65.01; H, 6.23. Ber. für  $C_{21}H_{23}NO_4Cl$  (389.5): C, 64.70; H, 6.16%).

Die Mutterlauge sammelt dem Wasch-Alkohol von *l*-Base-*d*-tartrat wird in Vakuum abgedampft, der Rückstand wird in Wasser gelöst, mit verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Äthers wird in 35 c.c. Äthanol gelöst und mit 4.6 c.c. einer N alkoholischen Lösung von *l*-Weinsäure versetzt. Man saugt die so abgeschiedenen Krystalle von *d*-Base-*l*-tartrat ab und wäscht mit Äthanol. Prismen vom Schmp. 237° unter Zersetzung. Man suspendiert sie in Natronlauge und nimmt die frei gesetzte Base mit Äther. Dann verdampft man den Äther und krystallisiert den Rückstand aus Methanol um, wobei man *d*-2,3-Methylendioxy-5-äthoxy-6-methoxy-*N*-methyl-aporphin (VI) in Prismen vom Schmp. 131° erhält. Es nimmt mit konzentrierter Schwefelsäure eine rotviolette Farbe an, die durch Salpetersäure-dampf ins Blaugrün umschlägt. Diese Farbenreaktion tritt auch bei Domesticin-äthyläther auf. Die Mischprobe dieser Base mit dem natürlichen Domesticin-äthyläther zeigt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.<sup>(8)</sup> (Gef.: C, 71.66; H, 6.81. Ber. für  $C_{21}H_{23}NO_4$  (353): C, 71.39; H, 6.52%).  $[\alpha]_D^{14} = +110.8^\circ$  (in Methanol).

Man erhält das Chlorhydrat auf übliche Weise und es krystallisiert aus einem Gemisch von Methanol, Äther und Petroläther in Prismen vom Schmp. 257° unter Zersetzung (es färbt sich gegen ca. 230°). Es ist identisch mit natürlichem Domesticin-äthyläther-chlorhydrat (Mischprobe). (Gef.: C, 64.88; H, 6.06; N, 3.53. Ber. für  $C_{21}H_{23}NO_4Cl$  (389.5): C, 64.70; H, 6.16; N, 3.59%).

*Natürlicher Domesticin-äthyläther.* Es wurde nach der Angabe Kitasatos<sup>(9)</sup> dargestellt und krystallisiert aus Petroläther, Äther und dann aus Methanol in Prismen vom Schmp. 130–131° aus. (Gef.: C, 71.52; H, 6.84. Ber. für  $C_{21}H_{23}NO_4$  (353): C, 71.39; H, 6.52%).

Das Chlorhydrat wird aus einem Gemisch von Methanol, Äther und Petroläther umkristallisiert. Es bildet Prismen, färbt sich gegen ca. 230° und schmilzt bei 257° unter Zersetzung. Es ist leicht löslich in gewöhnlichen Lösungsmitteln. (Gef.: C, 65.05; H, 6.55; N, 3.61. Ber. für  $C_{21}H_{23}NO_4Cl$  (389.5): C, 64.70; H, 6.16; N, 3.59%).

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

*Chem. Laboratorium des Kitasato-Institut, Tokyo.*

(8) *Acta Phytochim. (Japan)*, 9 (1937), 265.

(9) *Ibid.*, 3 (1927), 202; 9 (1937), 265.