

Synthese von rac. 3,6-Dimethoxy-5-äthoxy-N-äthyl-nor-aporphin⁽¹⁾.

Von Kakuji GOTO, Reikichi INABA und Hideo SHISHIDO.

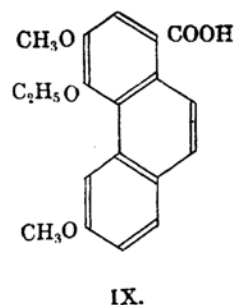
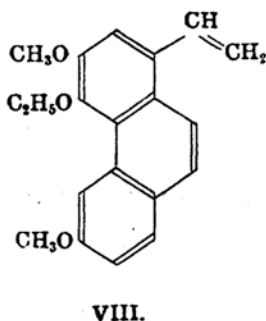
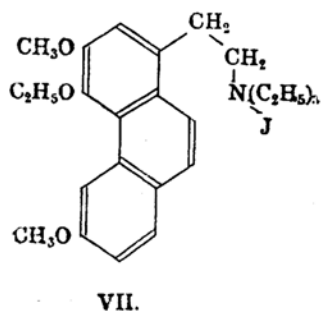
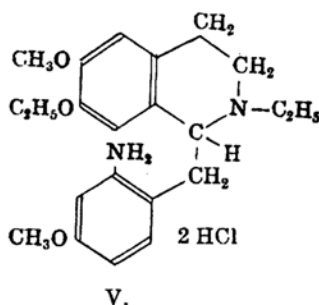
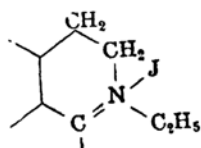
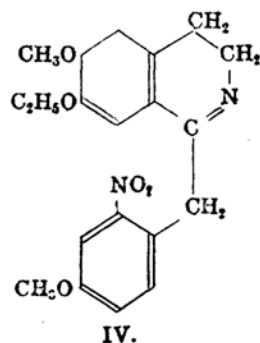
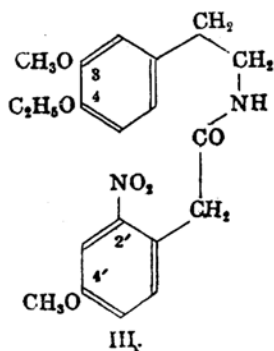
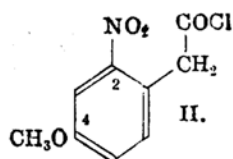
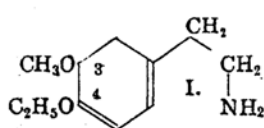
(Eingegangen am 19. Juli 1941.)

Bei der Konstitutionbestimmung von Tuduranin auf synthetischem Wege⁽²⁾ haben wir auch die Gelegenheit gehabt, rac. 3,6-Dimethoxy-5-äthoxy-N-äthyl-nor-aporphin aufzubauen. Diese Substanz wurde zuerst zum Zwecke von Vergleich mit dem N-Aethyl-tuduranin-äthyl-äther synthetisiert, aber bei ihrem Abbau zu Vinyl-phenanthren ergab sich, dass sie nur eine isomere Substanz darstellt. Da der Gang der Synthese ganz

(1) 49. Mitteilung über Sinomenin.

(2) K. Goto und H. Shishido, *Ann.*, **539** (1939), 262; Goto u.a., *Ann.*, **530** (1937), 142.

gleich mit demjenigen des rac. *N*-Äthyl-tuduranin-äthyl-äthers ist, möchten wir ihn nur schematisch unten abbilden und die Beschreibung der einzelnen Substanzen sollen möglichst kurz angegeben werden.



Versuche. β - (3 - Methoxy-4-äthoxy-phenyl) - äthyl-2'-nitro-4'-methoxy-phenacetamid (III). Aus 3 - Methoxy-4-äthoxy-phenyl - äthyl-amin (I) ⁽³⁾ und 2-Nitro-4-methoxy-phenyl-essigsäure-chlorid (II) ⁽⁴⁾. Weisse,

(3) Die hierzu nötige 4-Aethoxy-3-methoxy-phenylessigsäure wurde durch Kondensation von Äthyl-vanillin mit Essigsäure und darauffolgende Reduktion dargestellt. Die Säure wurde zuerst ins Chlorid und dann Amid nach Perkin (*J. Chem. Soc.*, **125**, 1679.) umgewandelt, daraus das Amin (I) durch NaOCl bereitet wurde.

(4) *J. Chem. Soc.*, **119**, 1630; *Helv. Chim. Acta*, **15** (1932), 398.

haarige Nadeln aus Methanol. Schmp. 132°C. Gefunden: C, 61.56; H, 6.08. Berechnet für $C_{20}H_{29}N_2O_6$ (388): C, 61.86; H, 6.19%.

2'-Nitro-4'-methoxy-1-benzyl-β-(6-methoxy-7-äthoxy)-3, 4-dihydro-isochinolin (IV). Bereitet durch die Einwirkung von P_2O_5 auf dem Phenacetamid (III) in getrocknetem Toluol bei der Siedehitze. Das Dihydro-isochinolin wurde aus verdünnter salzsaurer Lösung mit Alkali befreit und durch Aether aufgenommen. Der Aether-rückstand wurde aus Methanol umkrystallisiert. Prismen. Schmp. 139–141°C. (verschwärzt; sintern ab 134°C.). Gefunden: C, 64.96; H, 6.07. Berechnet für $C_{20}H_{22}N_2O_5$ (370): C, 64.86; H, 5.95%.

Jodäthylat. Durch Erhitzen der freien Base bei 100°C. mit überschüssigem Äthyljodid im Druckflasche. Gelbe Prismen aus 95 proc. Äthanol. Schmp. 206–207°C. (zers.). Gefunden: C, 50.05; H, 5.26. Berechnet für $C_{22}H_{27}N_2O_5J$ (526): C, 50.19; H, 5.13%.

2'-Amino-4'-methoxy-β-(6-methoxy-7-äthoxy)-1-benzyl-2-äthyl-tetrahydro-isochinolin-dichlorhydrat (V). Das obige Jodäthylat wurde in konz. Salzsäure mit Zinkpulver reduziert. Nach Filtrieren und Alkalisieren wurde das entstandene Tetrahydro-isochinolin in Äther aufgenommen. Das Dichlorhydrat krystallisierte beim Zusatz von wenig 10 proc. Salzsäure zum Äther-rückstand. Weisse Prismen aus Wasser. Schmp. 185–188°C. (zers.; sintern ab 178°C.). Gefunden: C, 57.94; H, 7.47. Berechnet für $C_{22}H_{32}N_2O_3Cl_2 + \frac{1}{2}H_2O$ (452): C, 58.41; H, 7.30%.

Racem. 3, 6 - Dimethoxy-5-äthoxy-N-äthyl-nor-aporphin (VI+HCl). Das Dichlorhydrat (V) wurde in Methanol gelöst und mit 2 N Schwefelsäure und berechneter Menge $NaNO_2$ diazotiert. Nach dem Zersetzen der Diazonium-gruppe durch Erhitzen bei 100°C., wurde die Lösung mit Salzsäure und Zinkpulver entfärbt. Die mit Äther gewaschene Lösung wurde alkalisiert und mit Äther extrahiert. Durch Versetzen mit Salzsäure zum Äther-rückstand das racem. Aporphin als Chlorhydrat isoliert. Prismen aus Wasser. Schmp. 256–262°C. (zers.). Gefunden: C, 67.41; H, 7.35. Berechnet für $C_{22}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ (389.5): C, 67.78; H, 7.19%.

Die racem. freie Base (VI) krystallisiert aus Äther in grossen Tafeln. Schmp. 105–107°C. Gefunden: C, 74.77; H, 7.64; N, 4.06. Berechnet für $C_{22}H_{27}NO_3$ (353): C, 74.79; H, 7.65; N, 3.97%.

Des-N-diäthyl-3,6-dimethoxy-5-äthoxy-nor-aporphin-jodäthylat (VII). Das Jodäthylat (Schmp. 184–186°C. (zers.)) vom obigen Aporphin (VI) wurde durch Kochen mit 11% NaOH in die des-N-Diäthyl-base umgewandelt. Da die letztere keine Neigung zur Krystallisation zeigte, wurde sie als Jodäthylat (Schmp. 160–164°C.) analysiert. Gefunden: C, 56.96; H, 6.82; N, 2.20. Berechnet für $C_{26}H_{36}NO_3J + \frac{1}{2}H_2O$ (546): C, 57.14; H, 6.78; N, 2.56%.

3,6-Dimethoxy-5-äthoxy-8-vinyl-phenanthren (VIII). Das oben genannte Jodäthylat (VII) wurde durch Kochen mit methanolischem Natron desaminiert. Der Vinyl-Körper wurde mit Äther gesammelt und aus Äthanol umkrystallisiert. Prismen. Schmp. 79–81°C.⁽⁵⁾ Gefunden: C, 77.48; H, 6.44. Berechnet für $C_{20}H_{20}O_3$ (308): C, 77.92; H, 6.49%.

(5) Das Dimethoxy-äthoxy-vinyl-phenanthren aus Tuduranin schmilzt bei 108°C. (loc. cit., S. 263 Anm.)

Die Vinyl-seitenkette wurde durch Oxydation mit Kalium-permanganat in Aceton (bei 40–45°C.) ins Carboxyl verwandelt. Die 3,6-Dimethoxy-5-äthoxy-phenanthren-carbonsäure (IX) krystallisierte in Prismen und schmolz bei 185–187.5°C., also um etwa 7°C. höher als die 3-Aethoxy-5,6-dimethoxy-phenanthren-8-carbonsäure, bereitet aus Tuduranin.

Alle Analysen wurden von Firma Takeda in Osaka ausgeführt, dafür sprechen wir unseren besten Dank aus.
