

Chem. Ber. 93, 360-363 (1960)

T. R. GOVINDACHARI, S. RAJADURAI, C. V. RAMADAS und
N. VISWANATHAN

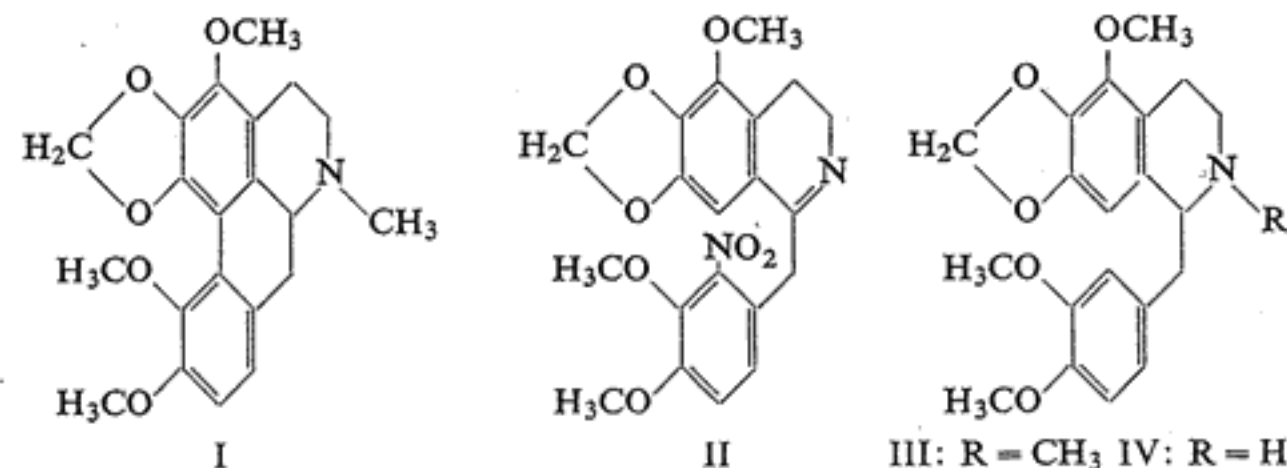
Synthese des 3.4.7-Trimethoxy-5.6-methylenedioxy-aporphins

Aus dem Department of Chemistry, Presidency College, Madras, Indien

(Eingegangen am 3. Oktober 1959)

Die Synthese von 3.4.7-Trimethoxy-5.6-methylenedioxy-aporphin wird beschrieben. Der Vergleich mit dem Alkaloid Thalictin, dem die gleiche Formel zuerzählt worden ist, steht noch aus.

S. YUNUSOV und N. N. PROGRESSOV¹⁾ haben das Alkaloid Thalictin isoliert und ihm auf Grund von Standard-Abbaustudien die Konstitution I zugeschrieben. Träfe diese Zuordnung zu, so wäre dies ziemlich ungewöhnlich, da es sich um ein Derivat eines 2.3.4-Trialkoxy-phenäthylamins handelte. Da eine Bestätigung für die vorgeschlagene Konstitution wünschenswert schien, unternahmen wir die Synthese der Verbindung auf folgendem Weg.



¹⁾ Zhur. Obshchei Khim., J. allg. Chem. (russ.) 22, 1047 [1952]; C. A. 47, 8084 [1953].

Das durch Kondensation von Croweacinaldehyd mit Nitromethan gewonnene ω -Nitro-styrol wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zu β -[2-Methoxy-3.4-methylenedioxy-phenyl]-äthylamin reduziert. Das letztere setzten wir mit 2-Nitro-3.4-dimethoxyphenylacetylchlorid zum entsprechenden Amid um und cyclisierten dieses mit Phosphorpentachlorid in Chloroform zu 5-Methoxy-6.7-methylenedioxy-1-[2-nitro-3.4-dimethoxy-benzyl]-3.4-dihydro-isochinolin (II). Katalytische Reduktion des Methojodids von II lieferte das entspr. Amino-tetrahydroisochinolin, das wir diazotierten und durch Erhitzen mit Kupferpulver in (\pm)-3.4.7-Trimethoxy-5.6-methylenedioxy-aporphin (I) überführten.

Das UV-Spektrum des synthetischen Produktes wies nur ein Maximum bei 280 m μ auf statt der zwei für Aporphine²⁾ charakteristischen um 280 und 305 m μ . Somit erwies es sich als notwendig, sicherzustellen, ob wir das gewünschte Aporphin in Händen hatten oder etwa eines der Benzyl-tetrahydroisochinoline III bzw. IV, entstanden durch Desaminierung allein bzw. durch gleichzeitige Entmethylierung am Stickstoff³⁾.

Behandelte man unser Reaktionsprodukt mit Chlorameisensäure-äthylester, so erhielt man eine neutrale Verbindung mit Schmp. 118° sowie den für ein Phenanthren charakteristischen Absorptionsmaxima bei 230, 270, 332, 367 und 385 m μ . Diese Tatsache beweist eindeutig, daß in unserem ursprünglichen Syntheseprodukt ein Aporphin und nicht ein Tetrahydroisochinolin vorlag. Wenn uns eine authentische Probe verfügbar wird, hoffen wir, unser synthetisches Produkt mit Thalictin vergleichen zu können, um so die dem Alkaloid zugeschriebene Konstitution endgültig zu sichern.

Wir danken dem GOVERNMENT OF INDIA für ein National Research Fellowship (an S. R.) und Herrn S. SELVAVINAYAKAM für die Ausführung der Mikroanalysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Croweacinaldehyd (2-Methoxy-3.4-methylenedioxy-benzaldehyd): Wir folgten der Methode von Wm. B. BROWNELL und A. W. WESTON⁴⁾, jedoch unter Verwendung von Dimethylformamid an Stelle von *N*-Methyl-formanilid.

10 ccm Phosphoroxchlorid setzte man der eiskalten Mischung von 6 g *1-Methoxy-2.3-methylenedioxy-benzol*⁵⁾ und 7.5 ccm *Dimethylformamid* zu, erhitzte die Lösung 2 1/2 Stdn. auf dem Wasserbad und goß anschließend auf Eis. Das abgeschiedene Reaktionsprodukt wurde abfiltriert und lieferte, aus verd. Äthanol umkristallisiert, 7 g des Aldehyds vom Schmp. 103°.

2-Methoxy-3.4-methylenedioxy- ω -nitro-styrol: Eine Mischung von 14.5 g *Croweacinaldehyd*, 21 ccm *Nitromethan*, 10.5 g Ammoniumacetat und 81 ccm Eisessig erhitzte man 2 Stdn. unter Rückfluß, kühlte die Lösung und goß unter Rühren auf zerkleinertes Eis. Das *Nitro-styrol* wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Bei 105° erweichte es langsam und schmolz vollständig bei 140°. Ausb. 14 g.

C₁₀H₉NO₅ (223.2) Ber. C 53.80 H 4.06 Gef. C 53.54 H 4.10

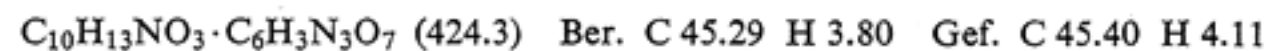
²⁾ A. GIRARDET, J. chem. Soc. [London] 1931, 2630.

³⁾ D. H. HEY und D. G. TURPIN, Chem. and Ind. 1954, 216; J. chem. Soc. [London] 1954, 2471; T. R. GOVINDACHARI und N. ARUMUGAM, J. Sci. Ind. Res., India 14b, 250 [1955].

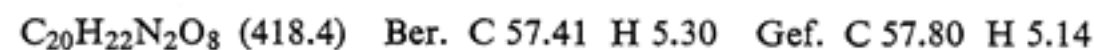
⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 73, 4971 [1951].

⁵⁾ K. N. CAMPBELL, P. F. HOPPER und B. K. CAMPBELL, J. org. Chemistry 16, 1737 [1951].

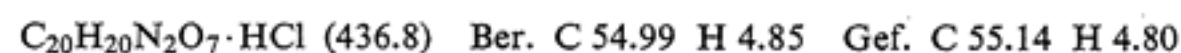
β-[2-Methoxy-3.4-methylenedioxy-phenyl]-äthylamin: Die Lösung von 10 g des vorstehenden Nitrostyrols in 40 ccm Tetrahydrofuran gab man unter Rühren zu 7 g Lithiumaluminiumhydrid, gelöst in 100 ccm Tetrahydrofuran, und überließ die Mischung über Nacht sich selbst. Sodann zersetzte man den gebildeten Komplex mit feuchtem Äther und extrahierte die Ätherlösung mit 3000 ccm *n* HCl. Die saure, wäbr. Phase wurde gekühlt, mit konz. Ammoniak alkalisiert und mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung hinterließ nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat 5 g des Phenyl-äthylamins als blaßgelbes Öl vom Sdp._{0.5} 180°, charakterisiert als Pikrat: Nadeln vom Schmp. 216–218° (aus Äthanol).



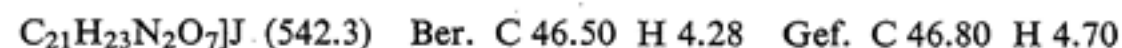
N-[*β*-(2-Methoxy-3.4-methylenedioxy-phenyl)-äthyl]-2-nitro-3.4-dimethoxy-phenyllessigsäureamid: Der eiskalten Lösung von 5 g des obigen Amins in 20 ccm Benzol setzte man unter Rühren 6.5 g 2-Nitro-3.4-dimethoxy-phenylacetylchlorid, gelöst in 25 ccm Benzol, zu. Nach 2 Stdn. fügte man eine Lösung von 2 g Natriumhydroxyd in 48 ccm Wasser zu und rührte weitere 2 Stdn. Man beließ das Reaktionsgemisch über Nacht, filtrierte das ausgeschiedene Produkt ab und zerrieb es nacheinander mit verd. Salzsäure, Wasser, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und erneut mit Wasser. Kristallisation aus verd. Äthanol lieferte 6 g Amid vom Schmp. 119°.



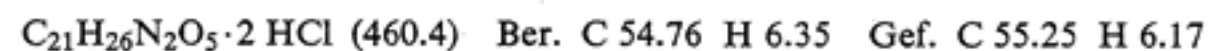
5-Methoxy-6.7-methylenedioxy-1-[2-nitro-3.4-dimethoxy-benzyl]-3.4-dihydro-isochinolin (II): Der Lösung von 1.2 g des vorstehenden Amids in 15 ccm Chloroform setzte man 2 g Phosphorpentachlorid zu und beließ die Mischung 72 Stdn. bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. goß man den Rückstand auf zerkleinertes Eis und extrahierte das ausgeschiedene Hydrochlorid mehrfach mit heißem Wasser. Die vereinigten gelben wäbr. Auszüge wurden filtriert, gekühlt und mit konz. Ammoniak alkalisiert, wobei 0.3 g der Base als amorphes Pulver ausfielen. Sie wurden als Hydrochlorid vom Schmp. 202° (Zers.) charakterisiert.



Das Methojodid, bereitet durch Rückflußkochen der Base mit Methyljodid in Chloroformlösung, kristallisierte aus Äthanol mit Schmp. 216–218°.

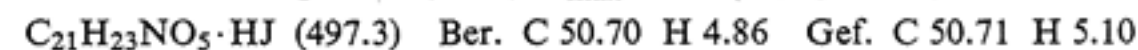


2-Methyl-5-methoxy-6.7-methylenedioxy-1-[2-amino-3.4-dimethoxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin: 0.6 g des vorstehenden Methojodids, gelöst in 20 ccm Methanol, schüttelte man bei 3.5 at Wasserstoff-Druck 2 Stdn. in Gegenwart von 0.15 g Adams-Katalysator. Man filtrierte den Katalysator ab und befreite das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel. Der Rückstand wurde mit verd. Natronlauge verrieben und mehrfach mit Äther ausgezogen. Den mit Kaliumcarbonat getrockneten Ätherextrakt behandelte man mit trockenem Chlorwasserstoff und zerrieb den gummiartigen Niederschlag mit Äthanol. Das resultierende Dihydrochlorid schmolz, aus Äthanol/Äther umkristallisiert, nicht bis 330°.



(±)-3.4.7-Trimethoxy-5.6-methylenedioxy-aporphin (I): 0.4 g des vorstehenden Dihydrochlorids, gelöst in 7 ccm 2*n* H₂SO₄ und 4 ccm Methanol, behandelte man unter Rühren bei 0° mit der Lösung von 0.12 g Natriumnitrit in 0.5 ccm Wasser. Nach einer Stde. ließ man die Lösung auf Raumtemperatur kommen, setzte 0.2 g frisch gefälltes Kupferpulver zu, setzte das Rühren noch 1/2 Stde. bei dieser Temperatur fort und eine weitere halbe Stde. bei 100°. Sodann gab man 1 g Zinkstaub und 2 ccm konz. Salzsäure zu, erhitzte 20 Min. und filtrierte das Reaktionsgemisch. Das Filtrat wurde mit Natronlauge alkalisiert und mit

Äther extrahiert. Den Ätherauszug schüttelte man mit 45 ccm *n* HCl, neutralisierte den Säureextrakt mit festem Natriumhydrogencarbonat, machte mit Essigsäure eben sauer und behandelte mit überschüss. Kaliumjodid. Der klebrige Niederschlag lieferte, 2 mal aus Methanol umkristallisiert, 15 mg (±)-3.4.7-Trimethoxy-5.6-methylenedioxy-aporphin-hydrojodid in fahlgelben Kristallen vom Schmp. 235° (Zers.). λ_{max} 280 mμ (log ε 4.24).



3.4.7-Trimethoxy-5.6-methylenedioxy-8-[*β*-(*N*-methyl-*N*-carbäthoxy-amino)-äthyl]-phenanthren: Das aus 5 mg seines Hydrojodids freigesetzte Aporphin löste man in 2 ccm Chloroform, die 5 mg Kaliumhydroxyd enthielten, und schüttelte mit der Lösung von 0.01 ccm Chlorameisensäure-äthylester in 2 ccm Chloroform. Nach einer Stde. setzte man weiteres Kaliumhydroxyd und Chlorameisensäureester zu. Tags darauf trennte man die Chloroformlösung ab, wusch nacheinander mit Wasser, verd. Säure und wieder mit Wasser, trocknete über wasserfreiem Natriumsulfat und verdampfte das Solvens. Man erhielt 2 mg des Phenanthrens vom Schmp. 118°; λ_{max} 230, 270, 332, 367, 385 mμ (log ε 4.27, 4.10, 3.61, 3.26, 3.19).