

References

- 1 K.R. Corrodi and D.G. Fuxi, U.S. Appl. 3.737.541; C.A. 79, 57690 k (1973).
- 2 G. Regmier, R. Canevari, M. Laubio and J.C. Poignant, Ger. Offen. 2, 415,052; C.A. 82, 4307 (1975).
- 3 G. Regmier, R. Canevari, M. Laubio and J.C. Poignant, Ger. Offen. 2, 450, 193; C. A. 83, 97375 a (1975).
- 4 A. Lespagnal, J.C. Cozin, M. Caxin and J. Luyekx, Chem. Ther. 7, 293 (1972).
- 5 S.S. Tiwari and R.K. Satsangi, J. Indian Chem. Soc. 56, 627 (1979); C.A. 92, 128809 n (1980).
- 6 C. Gumont, C. Oberlandes and L. Rousset UCLAF, Ger. Offen. 2, 728,511 (1978); C.A. 88, 158447 n (1978).
- 7 S.S. Tiwari and O.K. Pandey, Indian J. Pharm. 37, 118 (1975); C.A. 84, 74227 K (1976).
- 8 J.R. Greigy, Swiss Pat. 234, 452; C.A. 41, 43 (1949).
- 9 G.B. Koelle in Pharmacological Basis of Therapeutics, 5th Ed. p. 416, L.S. Goodman and A. Gilman (Eds.), MacMillan Publ. Co., New York 1975.
- 10 W. Woert and C. Handzoic, Life Sci. 9, 955 (1970).
- 11 M. Misra, J.C. Agarwal, V.K. Verma, K. Shanker, J.N. Sinha and K. Kishor. J. Pharm. Sci. 41, 215 (1979).
- 12 D.M. Coward, N.S. Doggest and A.C. Sayers, Arzneim. Forsch. 27, 2326 (1977).
- 13 J.M. Goldstein, A. Bamed and J.D. Mallick, Eur. J. Pharmacol. 33, 133 (1975).
- 14 N. Ruben, M.H. Malone, M.H. Waugh and J.C. Burke, J. Pharmacol. Exp. Ther. 120, 125 (1957).
- 15 C. Morpurgo, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 137, 84 (1962).
- 16 U. Ungerstedt in 5-Hydroxydopamine and Catecholamine Neurones, p. 315, Eds. J. Malmfers, and H. Tneenon, North, Holl. Pub. Comp., Amsterdam-London 1971.
- 17 E.A. Swinyard, W.C. Brown, and L.J. Goodman, J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 (1952).
- 18 G. W. Smith, Prog. Med. Chem. 1, 1 (1960).
- 19 M. Corrode, D.G. Tuxi and U. Ungerstedt, J. Pharmacol. 23, 983 (1971).

[Ph 637]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 694–696 (1983)

Zur Synthese des Phaeantharins, 4. Mitt.¹⁾

Synthese des Bausteines B:

6,6',7-Trimethoxy-7',8-diisochinolylether

Joachim Knabe^{*)} und Wigand Weirich^{**)} Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald,
6600 Saarbrücken

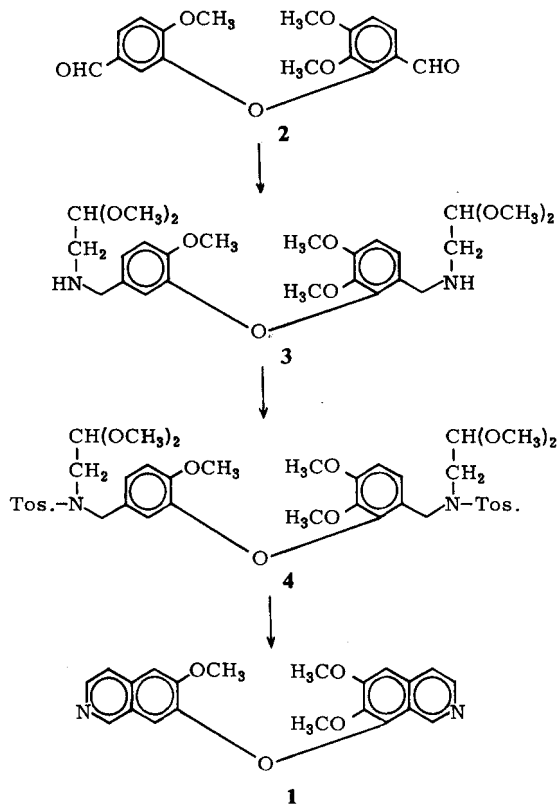
Eingegangen am 8. Juli 1982

Die Synthese des Bausteines B: 6,6',7-Trimethoxy-7',8-diisochinolylether (**1**) gelingt, ausgehend vom Diphenylether **2**, in 3 Stufen in 12proz. Ausbeute, bez. auf **2**.¹⁾ Herrn Prof. Felix Zymalkowski zum 70. Geburtstag mit allen guten Wünschen gewidmet.

On the Synthesis of Phaeantharine, IV: Synthesis of 6,6',7-Trimethoxy-7',8-diisoquinolyl Ether (Unit B)

The three-step synthesis of unit **B**, i.e. of 6,6',7-trimethoxy-7',8-diisoquinolyl ether (**1**) starts from the diphenyl ether **2** and affords 12 % yield relative to compound **2**.

Nachdem es nicht gelungen war, ein bromiertes und ein phenolisches Isochinolin durch *Ullmann*-Reaktion zum Baustein **B**: 6,6',7-Trimethoxy-7',8-diisochinolylether (**1**) zu verknüpfen²⁾, wurde als Ausgangsprodukt zur Synthese von **1** der Diphenylether **2** eingesetzt, der aus Isovanillin und 2-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd in 10proz. Ausbeute erhältlich ist.



2 wurde mit Aminoacetaldehyddimethylacetal zum Bisazomethin kondensiert, das ohne Isolierung zum Diamin **3** hydriert wurde. Hieraus wurde mit Tosylchlorid³⁾ das Bissulfonamid **4** erhalten. Die Zyklisierung von **4** zum Baustein **B** = **1** gelang mit 6 N-HCl in Dioxan. Die Gesamtausbeute, bez. auf **2**, betrug 12 %.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

1. Allg. Angaben vgl. ⁴⁾.

2. 2,2',3-Trimethoxy-5',6-bis-[N-(2,2-dimethoxyethyl)-aminomethyl]-diphenylether (3)

8,65 g (0,027 mol) **2**, 5,75 g (0,055 mol) Aminoacetaldehyddimethylacetal und 220 ml Ethanol wurden 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung über 0,20 g Platinoxid hydriert. Nachdem die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand gekommen war, wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das dc reine Produkt wurde i. Vak. getrocknet. Das Diamin **3** fiel als Öl an. Ausb.: 10,9 g (82 % d. Th.), $C_{25}H_{38}N_2O_8$ (494,60) Ber. C 60,7 H 7,74 N 5,7 Gef. C 60,6 H 7,59 N 5,7. UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 279 \text{ nm}$ (3,63). IR (Film): 3350 cm^{-1} (NH). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,19–6,42 (m, 5 H, arom. H); 4,39; 4,36 (2t, 2 H, CH); 3,92; 3,86; 3,72 (3s, 9 H, Ar-OCH₃); 3,68; 3,60 (2s, 4 H, Ar-CH₂-N); 3,34 (s, 12 H, Alk-OCH₃); 2,63; 2,61 (2d, 4 H, Alk-CH₂-N); 1,92 [s, 2 H, NH(H/D-Austausch)].

3. 2,2'3-Trimethoxy-5',6-bis-[N-(2,2-dimethoxyethyl)-N-tosylaminomethyl]-diphenylether (4)

5,60 g (0,011 mol) **3** und 4,75 g (0,025 mol) Tosylchlorid in 35 ml trockenem Pyridin wurden 2 d gerührt. Nach dem Eingießen in H₂O wurde mit Ether extrahiert. Der Ether wurde mit 1proz. HCl und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und abgezogen. Das erhaltene Öl wurde i. Vak. getrocknet. Ausb.: 7,90 g (89 % d. Th.). Zur Charakterisierung wurde ein Teil des Öls sc gereinigt. Säule: 40 x 2,5 cm, Kieselgel 70–230 mesh (Macherey und Nagel), Mobile Phase: Chloroform/Ether (8+2). Das Sulfonamid fiel als zähes Öl an. $C_{39}H_{50}N_2O_{12}S_2$ (802,95) Ber. C 58,3 H 6,28 N 3,5 Gef. C 58,4 H 6,25 N 3,4. UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 231$ (4,01), 275 nm (3,66). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,78–6,36 (m, 13 H, arom. H); 4,46–4,08 (m, 6 H, CH, Ar-CH₂-N); 3,87; 3,62 (2s, 9 H, Ar-OCH₃); 3,38–2,96 (m, 16 H, Alk-OCH₃, Alk-CH₂-N); 2,38 (s, 6 H, Ar-CH₃).

4. 6,6',7-Trimethoxy-7',8-diäsochinolyther (1)

7,90 g (0,010 mol) **4** in 50 ml Dioxan wurden mit 20 ml 6N-HCl unter Stickstoffbegasung 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in H₂O eingegossen, mit Ether gewaschen, mit NH₃ alkalisiert und mit Ether extrahiert. Der Ether wurde über Na₂SO₄ getrocknet und abgezogen. Das erhaltene Öl wurde sc gereinigt. Säule: 70 x 2,5 cm, Kieselgel 70–230 mesh (Macherey und Nagel), Mobile Phase: Ether/MeOH (8+2), Ausb.: 0,60 g (17 % d. Th.). Das Produkt fiel aus Cyclohexan als glasig-amorphes Pulver an, das keinen definierten Schmp. zeigte. $C_{21}H_{18}N_2O_4$ (362,39) Ber. C 69,6 H 5,01 N 7,7 Gef. C 69,5 H 5,04 N 7,5. UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 235$ (4,92), 284 nm (3,81). NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9,29; 8,83 (2s, 2 H, H-1, H-1'); 8,59–8,20 (m, 2 H, H-3, H-3'); 7,68–7,38 (m, 2 H, H-4, H-4'); 7,24; 7,10; 6,98 (3s, 3 H, H-5, H-5', H-8'); 4,18; 4,05; 3,93 (3s, 9 H, OCH₃). MS (70 eV, 100°): $M^+ = 362 \text{ m/e}$.

Literatur

** Aus der Dissertation W. Weirich, Saarbrücken 1981.

3. Mitt.: J. Knabe und W. Weirich, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 624 (1983).
2. Mitt.: J. Knabe und W. Weirich, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 520 (1983).
- A.J. Birch, A.H. Jackson und P.V.R. Shannon, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1974, 2185.
1. Mitt.: J. Knabe und W. Weirich, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 445 (1983).