

N. ARUMUGAM, T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN und
U. RAMADAS RAO

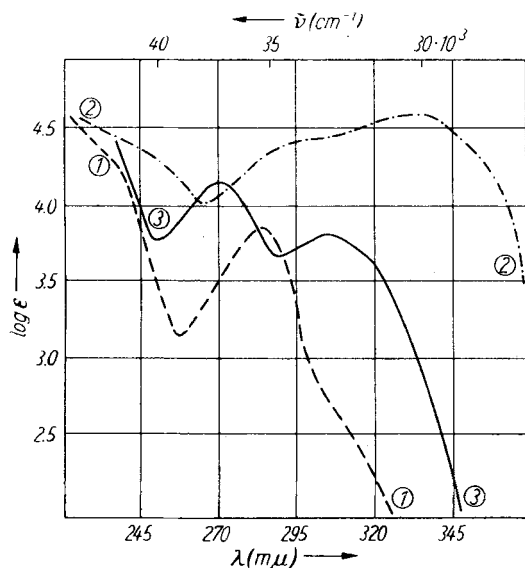
Synthese von (\pm) Corydin

Aus dem Department of Chemistry, Presidency College, Madras, Indien
(Eingegangen am 27. August 1957)

Die Synthese des (\pm)Corydins (I) wird beschrieben.

Das Aporphin Corydin wurde von J. GADAMER und H. ZIEGENBEIN¹⁾ isoliert und charakterisiert. E. SPÄTH und F. BERGER²⁾ gelang es, in eleganter Weise Corydin mit Corytuberin und Bulbocapnin in Beziehung zu setzen und für das Alkaloid die Struktur I wahrscheinlich zu machen. Durch die im folgenden beschriebene Synthese des Corydins*) konnten wir diese Struktur bestätigen.

Aus 2-Nitro-3,4-dimethoxy-phenylessigsäure wurde durch Kondensation mit β -[3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl]-äthylamin das Amid II erhalten und dieses durch Ringschluß in das Dihydroisochinolinderivat III übergeführt. Die katalytische Reduktion des Jodmethylats von III in Methanol lieferte 1-[2-Amino-3,4-dimethoxy-benzyl]-2-methyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (IV), das als Dihydrochlorid charakterisiert wurde (Schmp. 215°). Wurde die Reduktion dagegen in Äthanol durchgeführt, so nahm die Wasserstoffaufnahme schon nach Absorption



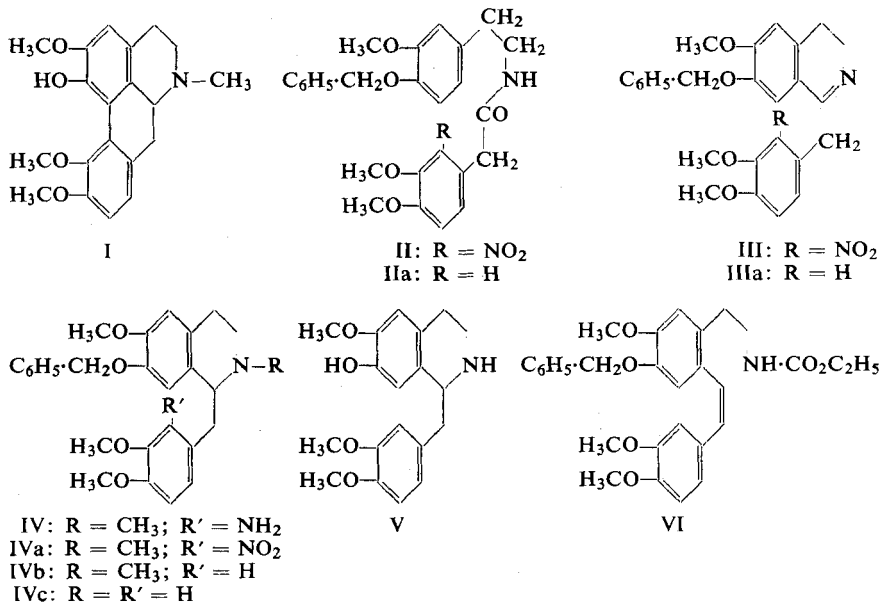
UV-Spektren des Hydrojodids
des Tetrahydro-
isochinolins IVc (1),
des Stilbens VI (2)
und der Hydrojodide von
synthet. und natürlichem
Corydin (I) (3),
alle in 95-proz. Äthanol

¹⁾ Arch. Pharmaz. **240**, 94 [1902]. ²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 2038 [1931].

*) *Anm. b. d. Korr.*: Eine Synthese von (\pm)Corydin wurde kürzlich von D. H. HEY und A. L. PALLUEL, J. chem. Soc. [London] **1957**, 2926, beschrieben.

von 1 Mol. H_2 stark ab, und es fiel ein farbloses, basisches Produkt aus, das ein Hydrochlorid $C_{27}H_{30}N_2O_6 \cdot HCl$ vom Schmp. 210° lieferte; dieses ließ sich nicht diazotieren und färbte sich beim Behandeln mit $LiAlH_4$ gelb. Es handelt sich offenbar um die IV entsprechende 2-Nitro-Verbindung, die aus dem Jodmethylat von III durch Reduktion der Azomethingruppierung entstanden war. Die weitere Reduktion zum Amin wurde durch Abscheidung des nur wenig löslichen Hydrojodids von IVa verhindert. Eine sehr geringe Menge des Dihydrochlorids von IV konnte ebenfalls aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

Durch Diazotierung von IV und Zersetzung des Diazoniumsalzes mit Kupferpulver wurde ein Basengemisch erhalten, aus dem ein kristallisiertes Hydrojodid vom Schmp. $197-200^\circ$ isoliert werden konnte. Die freie Base wurde debenzilyliert und aus der so gewonnenen Phenolbase ein Pikrat vom Zers.-P. $183-184^\circ$ erhalten. Während Aporphine im allgemeinen zwei Maxima bei 270 und 300 $m\mu$ aufweisen³⁾, besitzt das UV-Spektrum des bei $197-200^\circ$ schmelzenden Hydrojodids nur eine Bande bei 285 $m\mu$ (Abbild.). Weiterhin wird die freie Base unter der Wirkung von Chlorameisensäure-ester in eine Substanz vom Schmp. $129-130^\circ$ übergeführt, deren Spektrum charakteristisch für ein Stilbenderivat ist. Wäre die Base ein Aporphin, so hätte ein Produkt mit Phenanthrenspektrum entstehen müssen. Es lag daher nahe anzunehmen, daß



bei der Pschorr-Reaktion durch einfache Desaminierung das Tetrahydro-isochinolin-Derivat IVb entstanden ist. Die Substanz war jedoch verschieden von dem Hydrojodid von IVb, das aus IIa über das Isochinolinderivat IIIa dargestellt werden konnte; andererseits war das Produkt identisch mit dem durch Reduktion aus IIIa erhaltenen Hydrojodid von IVc. Die Base IVc muß somit durch gleichzeitige Desaminierung

³⁾ A. GIRARDET, J. chem. Soc. [London] 1931, 2630.

und *N*-Entalkylierung aus dem Aminobenzyl-tetrahydroisochinolin IV entstanden sein. Diese für Pschorr-Reaktionen bei Aporphinen ungewöhnliche Reaktionsfolge wurde kürzlich als Hauptweg der Pschorr-Reaktion *ortho*-substituierter *N*-Alkylbenzanilide erkannt⁴⁾. Die durch Dibenzylisierung von IVc erhaltene Phenolbase besitzt somit die Struktur V, und das bei der Umsetzung mit Chlorameisensäureester gebildete Produkt muß das Stilbenderivat VI sein, das man sich leicht durch Acylierung des sekundären Stickstoffs und Aufspaltung des Tetrahydroisochinolin-Ringes⁵⁾ entstanden denken kann.

Aus den beim Umkristallisieren des Hydrojodids von IVc anfallenden Mutterlaugen konnte in geringer Menge eine weitere Base isoliert werden. Diese Base gab nach Entfernung der Benzylgruppe ein Hydrojodid vom Zers.-P. 215°. Dieselbe Substanz entstand als Hauptprodukt, wenn die Pschorr-Reaktion mit dem Aminobenzyl-tetrahydroisochinolin IV ohne Zusatz von Kupferpulver durchgeführt und die dabei entstandene Base debenzyliert wurde. Das UV-Spektrum des Hydrojodids war mit dem des *d*-Corydin-hydrojodids identisch (Abbild. 1). Damit wird die Struktur I für Corydin bestätigt. Wegen der geringen Löslichkeit der Hydrojodide des natürlichen und des synthetischen Corydins konnten deren IR-Spektren in Lösung nicht verglichen werden. In Nujol stimmen die IR-Spektren beider Substanzen nahezu überein. Geringe Unterschiede in der Finger-print-Region lassen sich durch das Vorliegen eines Racemats bzw. der reinen *d*-Form erklären. Ähnliche Unterschiede beobachteten K. W. BENTLEY und S. F. DYKE⁶⁾ beim Vergleich der IR-Spektren der Hydrojodide von synthetischem und natürlichem *O*-Methyl-isothebain. Die geringen uns zur Verfügung stehenden Mengen an synthetischem Corydin erlaubten uns leider nicht, das racemische Gemisch zu spalten oder das Corydin in ein Derivat ohne Asymmetriezentrum überzuführen.

Wir danken SIR A. R. TODD und Dr. N. SHEPPARD für die Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren, Dr. R. H. F. MANSKE für die freundliche Überlassung einer Probe von *d*-Corydin und Herrn S. SELVAVINAYAKAM für die Durchführung der Mikroanalysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-[2-Nitro-3,4-dimethoxy-phenacetyl]-β-[3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl]-äthylamin (II): Eine Lösung von [2-Nitro-3,4-dimethoxy-phenyl]-acetylchlorid in 120 ccm Benzol (dargestellt durch 3stdg. Erwärmen von 14 g der Säure⁷⁾ mit 50 ccm Thionylchlorid in 120 ccm Chloroform auf 40°) wurde bei 0° zu 16 g β-[3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl]-äthylamin⁸⁾ gegeben. Nach 1 Stde. wurde eine Lösung von 6 g Natriumhydroxyd in 120 ccm Wasser zugefügt und eine weitere Stde. gerührt. Das sich abscheidende Produkt wurde filtriert, mit verd. Säure und dann mit Wasser gewaschen. Aus der Benzolphase des Filtrats konnte noch weiteres Amid gewonnen werden. Ausb. 23 g. Schmp. (aus Äthanol) 117°.

$C_{26}H_{28}N_2O_7$ (480.5) Ber. C 65.01 H 5.87 N 5.83 Gef. C 65.12 H 6.01 N 6.12

⁴⁾ D. H. HEY und D. G. TURPIN, J. chem. Soc. [London] **1954**, 2471; T. R. GOVINDACHARI und N. ARUMUGAM, J. Sci. Ind. Research, India, **14B**, 250 [1955].

⁵⁾ R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York 1952, Vol. IV, 488.

⁶⁾ Experientia [Basel] **12**, 205 [1956].

⁷⁾ S. F. MACDONALD, J. chem. Soc. [London] **1948**, 376.

⁸⁾ J. FINKELSTEIN, J. Amer. chem. Soc. **73**, 550 [1951].

1-[2-Nitro-3.4-dimethoxy-benzyl]-6-methoxy-7-benzyloxy-3.4-dihydro-isochinolin (III): Eine Lösung von 12 g *II* in 120 ccm trockenem Chloroform wurde bei 0° mit 24 g PCl_5 umgesetzt. Nach 48 Stdn. wurde das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen und das Chloroform i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit Äther gewaschen, mit eiskaltem konz. Ammoniak verrieben, filtriert und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man 9 g *III*. Schmp. 156°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ (462.5) Ber. C 67.53 H 5.67 Gef. C 67.57 H 5.62

Das *Jodmethylat* wurde durch 6stdg. Kochen unter Rückfluß aus 8 g *III* und 20 ccm Methyljodid in 80 ccm Chloroform dargestellt. Umkristallisieren aus Äthanol ergab 7 g *Jodmethylat* als gelbe Blättchen. Schmp. 182°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6\text{J}$ (604.4) Ber. C 53.65 H 4.84 N 4.64 Gef. C 53.91 H 4.81 N 4.67

1-[2-Amino-3.4-dimethoxy-benzyl]-2-methyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (IV): 2 g des *Jodmethylats* von *III* wurden in 100 ccm Methanol gelöst und bei 4.2 at über 0.2 g PtO_2 hydriert. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Natriumhydroxyd alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat wurden aus dem Ätherextrakt durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff 0.8 g *IV* als *Dihydrochlorid* erhalten. Schmp. (aus Äthanol) 215°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl}$ (521.5) Ber. C 62.19 H 6.57 N 5.37
Gef. C 61.57 H 6.24 N 5.61

1-[2-Nitro-3.4-dimethoxy-benzyl]-2-methyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (IVa): Eine Suspension von 2 g des *Jodmethylats* von *III* in Äthanol wurde, wie oben beschrieben, hydriert. Die Wasserstoffaufnahme nahm nach Absorption von 1 Mol. stark ab, und es fiel ein farbloser Niederschlag aus. Dieser wurde abfiltriert, in heißem Wasser gelöst und durch erneutes Filtrieren vom Katalysator befreit. Das wäbr. Filtrat wurde alkalisch gemacht, die freie Base mit Äther extrahiert und durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff *IVa* als *Hydrochlorid* gefällt. Ausb. 1 g. Schmp. (aus Wasser) 210°.

Es gelang nicht, daß *Hydrochlorid* in wäbr. Lösung zu diazotieren. Eine äther. Suspension der Substanz verfärbte sich nach Zugabe von LiAlH_4 orange.

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$ (515.0) Ber. C 62.96 H 6.07 N 5.44 Cl 6.69
Gef. C 62.58 H 5.69 N 5.40 Cl 7.31

Aus dem Äthanol-Filtrat der Reduktion konnten 0.1 g des *Dihydrochlorids* von *IV* isoliert werden. Schmp. und Misch-Schmp. 215°.

(\pm)*Corydin (I)*: 0.7 g des *Dihydrochlorids* von *IV* wurden in 50 ccm 2*n* H_2SO_4 und 25 ccm Methanol gelöst und bei 0° unter Rühren mit 0.2 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser versetzt. Nach 1 Stde. wurde auf 30° erwärmt, 1 Stde. bei dieser Temperatur gerührt und schließlich zur Beendigung der Reaktion 4 Stdn. auf 60–80° erhitzt. Nach Zugabe von 2 ccm konz. Salzsäure und 1 g Zinkstaub wurde so lange gerührt, bis die anfangs rote Lösung farblos wurde. Dann wurde das Reaktionsgemisch filtriert, alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde zur Entfernung phenolischen Materials mit verd. Natronlauge gewaschen und anschließend 3 mal mit 20 ccm 1*n* HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten salzsauren Lösungen wurden nach Neutralisation mit festem NaHCO_3 mit Essigsäure schwach angesäuert und mit einem Überschuß von Kaliumjodid behandelt. Das sich dabei als zähe Masse abscheidende *O*-Benzyl-corydin-hydrojodid konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Es wurden daher 0.35 g der aus dem Hydrojodid zurückgewonnenen Base mit 5 ccm konz. Salzsäure 30 Min. auf 70° erhitzt, die braune Reaktionslösung mit 20 ccm Wasser ver-

dünnt und wiederholt mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 5 ccm Wasser gelöst und bis zur Sättigung mit Kaliumjodid versetzt. Der ausgefallene Niederschlag ergab nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther 20 mg *Hydrojodid des* (\pm) *Corydins* (I) in farblosen Nadeln, die sich beim Erhitzen über 195° schwarz färbten. Zers.-P. 215° .

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{HJ} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (487.3) Ber. C 49.29 H 5.38 Gef. C 49.52 H 5.41

d-Corydin-hydrojodid wurde durch Zugabe von Kaliumjodid zu einer heißen wäbr. Lösung von *d-Corydin-hydrochlorid* dargestellt. Glänzende Blättchen; verfärben sich über 205° schwarz. Zers.-P. 218° (aus Methanol-Äther).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{HJ}$ (469.3) Ber. C 51.18 H 5.15 Gef. C 51.25 H 5.51

1-[3,4-Dimethoxy-benzyl]-6-methoxy-7-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (IVc): Zu einer Lösung von 1.5 g des *Dihydrochlorids* von IV in 20 ccm $2n$ H_2SO_4 und 10 ccm Methanol ließ man bei 0° 0.25 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser zutropfen und rührte das Gemisch 1 Stde. bei 0° . Nach Zugabe von 0.2 g frisch bereitetem Kupferpulver wurde allmählich auf 30° erwärmt und anschließend 30 Min. auf 100° erhitzt. Nun wurden 4 ccm konz. Salzsäure und 1 g Zinkstaub zugefügt, weitere 30 Min. gerührt, die Lösung filtriert und aus dem alkalisch gemachten Filtrat die Base mit Äther ausgeschüttelt. Das wie oben dargestellte, zunächst zähflüssige Hydrojodid erstarrte beim Verreiben mit Äthanol. Umkristallisieren aus Äthanol ergab 0.1 g IVc als *Hydrojodid*. Farblose, kubische Kristalle. Schmp. und Misch-Schmp. (vgl. unten) $197-200^\circ$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_4 \cdot \text{HJ}$ (547.4) Ber. C 57.06 H 5.53 Gef. C 57.46 H 5.81

Die beim Umkristallisieren von IVc zurückbleibende Mutterlauge wurde zur Trockne gebracht und der Rückstand durch Erwärmen mit 5 ccm konz. Salzsäure auf 50° debenzyliert. Aufarbeitung wie oben ergab 5 mg (\pm) *Corydin-hydrojodid*. Zers.-P. und Misch-Zers.-P. 215° .

Umsetzung von IVc mit Chlorameisensäureester: Eine Lösung des *Tetrahydroisochinolins* IVc (aus 0.12 g Hydrojodid) in 10 ccm Chloroform, welche 0.06 g Kaliumhydroxyd und wenig Eis enthält, wurde mit 0.07 g *Chlorameisensäureester* in 3 ccm Chloroform versetzt. Nach 1 Stde. wurde nochmals dieselbe Menge Kaliumhydroxyd und Chlorameisensäureester zugegeben. Die Chloroformphase wurde mit verd. Säure und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abgedampft. Umkristallisieren des Rückstands aus Äther ergab 0.08 g *4-Benzyloxy-1-[β -carboäthoxyamino-äthyl]-3,3',4'-trimethoxy-stilben* (VI) als farblose Blättchen. Schmp. $129-130^\circ$.

$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ (491.6) Ber. C 70.86 H 6.75 Gef. C 70.44 H 6.83

Debenzylierung von IVc: 0.08 g IVc wurden mit 5 ccm konz. Salzsäure 30 Min. auf 70° erhitzt. Die Lösung wurde i. Vak. zur Trockne gebracht, der Rückstand in Wasser gelöst und das *1-[3,4-Dimethoxy-benzyl]-6-methoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin* (V) als *Pikrat* isoliert. Gelbe Blättchen. Zers.-P. (aus verd. Äthanol) $183-184^\circ$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (558.5) Ber. C 53.76 H 4.69 Gef. C 54.25 H 4.61

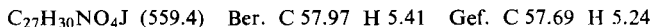
N-[3,4-Dimethoxy-phenacetyl]- β -[3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl]-äthylamin (IIa): Aus 1 g β -[3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl]-äthylamin in 10 ccm Benzol und 1 g *Homoveratroylchlorid* in 10 ccm Benzol. Ausb. 1 g. Farblose Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 127° .

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (435.5) Ber. C 71.71 H 6.71 Gef. C 71.45 H 6.78

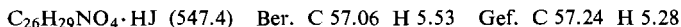
1-[3,4-Dimethoxy-benzyl]-6-methoxy-7-benzyloxy-3,4-dihydro-isochinolin (IIIa): Durch Cyclisieren von 1 g IIa mit PCl_5 in Chloroform. Ausb. 0.7 g als *Hydrochlorid*. Zers.-P. 216° .

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ (453.9) Ber. C 68.80 H 6.22 Gef. C 69.21 H 6.61

Die aus 0.5 g des Hydrochlorids freigesetzte Base wurde in Chloroform mit Methyljodid unter Rückfluß erhitzt. Man erhielt 0.5 g *Jodmethylat* als gelbe Nadeln. Schmp. (aus Äthanol) 186°.



1-[3,4-Dimethoxy-benzyl]-6-methoxy-7-benzyloxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (IVc): 0.2 g des *Hydrochlorids* von *IIIa* wurden in 25 ccm Methanol 3 Stdn. über 0.05 g PtO₂ hydriert. Die filtrierte Lösung wurde zur Trockne gebracht, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Kaliumjodid behandelt. Das ausfallende *Hydrojodid* von *IVc* wurde aus Äthanol-Äther umkristallisiert. Schmp. 197–200°.



1-[3,4-Dimethoxy-benzyl]-2-methyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (IVb): 0.1 g des *Jodmethylats* von *IIIa* wurden wie oben hydriert und das Reduktionsprodukt in das *Hydrojodid* übergeführt. Schmp. (aus Äthanol-Äther) 223–225°.



LEOPOLD HORNER und HELLMUT HOFFMANN¹⁾

Phosphororganische Verbindungen, VIII²⁾

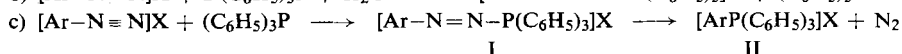
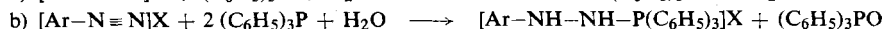
Quartäre Arylphosphoniumsalze nach der „Diazomethode“

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz

(Eingegangen am 2. September 1957)

Durch Umsetzung von Triaryl-phosphinen mit abgepufferten Diazoniumsalzlösungen im Zweiphasensystem entstehen in z. T. guten Ausbeuten quartäre Phosphoniumsalze. Die Umsetzung verläuft über Durchgangsradikale, welche durch die Polymerisationsauslösung von Acrylnitril nachgewiesen werden können.

Nach einer früheren Mitteilung³⁾ finden zwischen Diazoniumsalzen und Triphenylphosphin in alkoholischer Lösung in Abhängigkeit vom molaren Verhältnis der Komponenten zwei verschiedene Reaktionen statt: Reduktive Desaminierung nach a) oder Bildung von Arylhydrazyl-phosphoniumsalzen nach b):



I

II

Als Zwischenprodukt kann in beiden Fällen ein Arylazo-phosphoniumsalz (I) angenommen werden. Ein Zerfall dieser labilen Zwischenverbindung nach c) in Tetra-

¹⁾ Auszug aus der Dissertat. H. HOFFMANN, Universität Mainz 1956.

²⁾ VI. Mittel.: L. HORNER und W. JURGELEIT, Liebigs Ann. Chem. **591**, 138 [1954]; VII. Mittel.: L. HORNER und H. HOFFMANN, Angew. Chem. **68**, 473 [1956].

³⁾ L. HORNER und H. STÖHR, Chem. Ber. **86**, 1073 [1953].