

triumcarbonat und 80 mg Kupferpulver wurden in 200 ml Nitrobenzol 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Aus der braunen Lösung schied sich dabei das «Anthrimid» IV in unlöslichen roten Nadelchen ab. Diese wurden bei 100° abgetrennt, mit Nitrobenzol und Alkohol gewaschen und bei 80° im Vakuum getrocknet (1,9 g). Das gesiebte Material wurde in eine Schmelze von 14 g wasserfreiem Aluminiumchlorid und 40 ml abs. Pyridin bei 95–100° eingetragen und 2,5 Std. bei 125–130° verrührt. Hierauf wurde in 1 l 3-proz. Natronlauge eingetragen, das Pyridin mit Dampf angetrieben, abgenutscht, neutral gewaschen und bei 80° im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt (1,8 g) wurde wie oben dreimal aus Schwefelsäure umkristallisiert; Ausbeute 964 mg (31%), leuchtend orange, mikroskopische Nadelchen. 200 mg davon wurden zur Analyse und zum Vergleich der IR.-Spektren entsprechend in Nitrobenzol rekristallisiert und bei 100° und 0,05 Torr 48 Std. getrocknet (189 mg).

$C_{42}H_{18}O_5N_2$ (630,6) Ber. C 80,00 H 2,88 N 4,44% Gef. C 79,89 H 2,79 N 4,60%

Den Herren Dr. W. PADOWETZ (Mikrolabor) und Dr. H. HÜRZELER (Massenspektren) danke ich für ihre wertvolle Mitarbeit.

SUMMARY

The structure of an orange vat dye obtained by the fusion of 1-aminoanthraquinone in anhydrous pyridine-aluminiumchloride has been investigated. By synthesis this dye is proved to be an "anthrimide"-carbazole derivative of the recently described 11, 16-dihydro-5*H*-dibenzo[*c*, *mn*]naphtho[2,3-*h*]acridine-5, 11, 16-trione.

CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Farbenforschung

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. K. WICK, *Helv.* **49**, 1748 (1966).
[2] W. MIEG, IG-FARBEN, DRP 470550, *Friedl.* **16**, 1347.
[3] MEISTER, LUCIUS & BRÜNING, DRP 267833, *Friedl.* **11**, 619.

208. Synthesen in der Isochinolinreihe

Synthese und Charakterisierung von sog. «*rac.*-Korpaverin»

von A. Brossi und S. Teitel

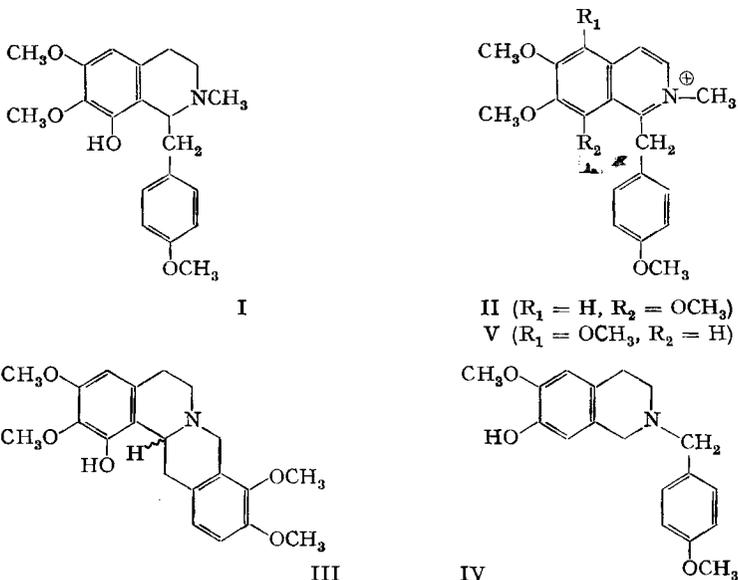
(13. VI. 66)

Für *rac.*-Korpaverin, das von MANSKE aus *Corydalis aurea* WILLD. in optisch aktiver Form isoliert wurde, ist seinerzeit die Struktur I vorgeschlagen worden [1]. Das von japanischen Forschern aus *Thalictrum minus* gewonnene quartäre Isochinolinalkaloid Takatonin, für welches die Autoren die Formel II in Betracht zogen [2], schien daher mit Korpaverin chemisch nahe verwandt.

Kürzlich erschienene Arbeiten zeigen, dass die dem *rac.*-Korpaverin und Takatonin zugeordneten Strukturen I bzw. II unrichtig sind, womit die nahe chemische Verwandtschaft der beiden Alkaloide hinfällig wird.

KAMETANI *et al.* haben in verschiedenen Arbeiten berichtet [3] [4] [5], dass sog. natürliches Korpaverin ein Gemisch aus dem optisch aktiven, natürlichen Protoberberinalkaloid Kapaurin (III) und Sendaverin (IV), einem neuen Vertreter aus der Reihe der 1,2,3,4-Tetrahydroisochino-

lin-Alkaloide, darstellt. Für Takatonin haben KUBOTA *et al.* kürzlich die Struktur V, mit der seltenen Anordnung von drei Methoxygruppen in 5-, 6- und 7-Stellung im Isochinolinteil, bewiesen [6].

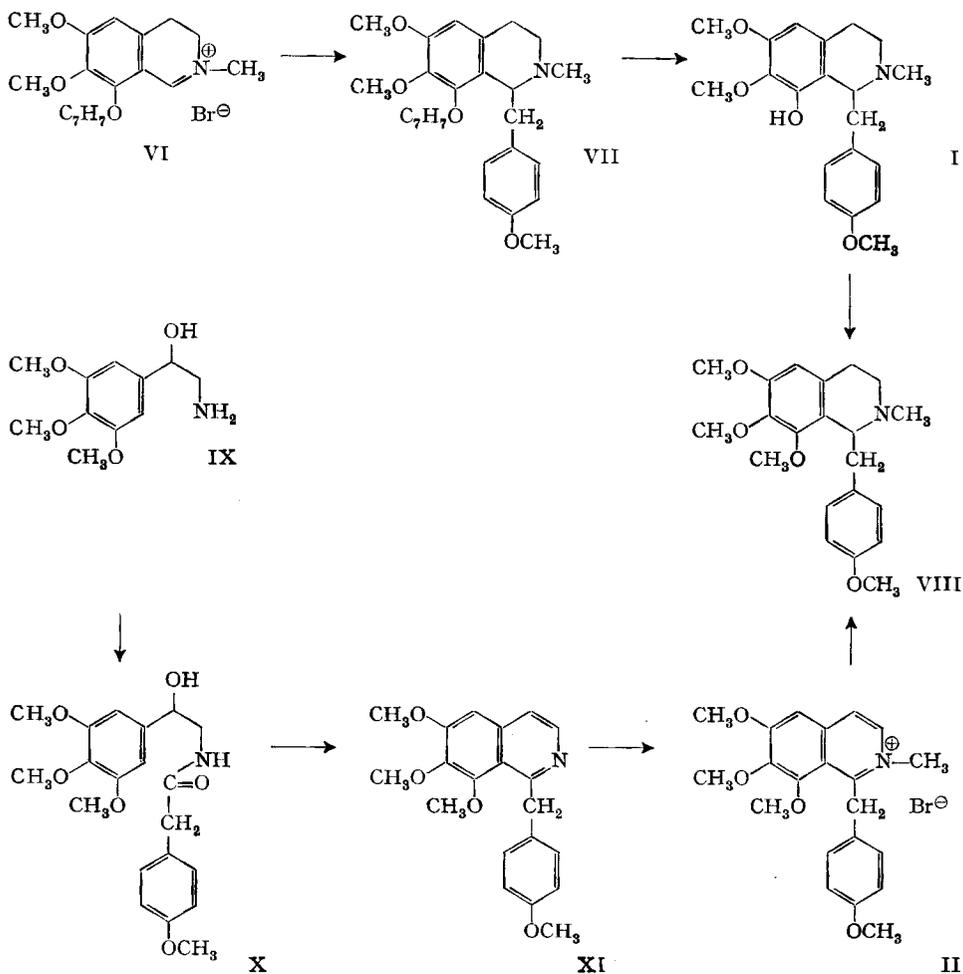


Die gelungene Synthese verschiedener 1-methylierter 8-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline durch nucleophile Reaktion des quartären Salzes VI mit Methylmagnesiumhalogeniden [7] [8] liess sich leicht zu einer einfachen Darstellung von sog. «*rac.*-Korpaverin» der Formel I und seines Methyläthers VIII ausweiten. Da die Schmelzpunkte der von uns auf diesem Wege gewonnenen Base I und ihres Hydrochlorids deutlich von den Angaben abweichen, die KAMETANI *et al.* für die von ihnen synthetisierte Verbindung der Formel I berichtet haben [3] [4], sehen wir uns veranlasst, unsere Resultate bekanntzugeben¹⁾.

Für die Synthese von *rac.*-I wurde das von uns früher beschriebene Methobromid VI [8] mitüb erschüssigem 4-Methoxybenzylmagnesiumchlorid [9] umgesetzt. Die erhaltene kristalline Benzylätherbase VII ergab nach katalytischer Debenzylierung ihres Hydrochlorids das gewünschte 1-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (I), das als Hydrochlorid bei 192–194° und in Form der freien Base bei 115–117° schmilzt (Lit. [3] [4]: Smp. Base 136–139°, Smp. Hydrochlorid 134°).

O-Methylierung der Phenolbase I mit überschüssigem Diazomethan in Methanol ergab den bekannten Tetramethyläther VIII [10], der von uns zu Vergleichszwecken wie folgt hergestellt wurde: Umsetzung von β -Hydroxymescaline (IX) mit 4-Methoxyphenylessigsäurechlorid ergibt das Amid X, das nach Cyclisierung und Quartärisierung des Isochinolins XI das Methobromid II liefert. Reduktion dieses Methobromids mit Natriumborhydrid in Alkohol ergab das gewünschte *rac.*-1-(4-Methoxybenzyl)-6,7,8-trimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VIII), das mit dem Methylie-

¹⁾ Wir danken Herrn Prof. KAMETANI für die Überweisung einer Photokopie des IR.-Spektrums des von ihm synthetisierten Tetrahydro-isochinolins I (in Chloroform).



rungsprodukt von synthetisch hergestelltem I in allen Belangen identisch ist (siehe exp. Teil). Zudem sind die von uns für VIII gefundenen Daten mit den für diese Verbindung publizierten Ergebnissen in bestem Einklang. Mit der einfachen Überführung von I in VIII ist die Struktur des von uns hergestellten sog. «*rac.*-Korpaverin» gesichert. Unsere Base I schmilzt nach dem Umlösen aus Chloroform unverändert bei 115–117° und zeigt somit einen um ca. 20° tieferen Schmelzpunkt als das von KAMETANI *et al.* [3] [4] beschriebene Aminophenol.

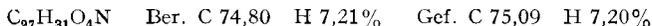
Im IR.- und NMR.-Spektrum kann diese Base I von unserem synthetisiertem Präparat jedoch kaum unterschieden werden. Es bestehen deshalb gewisse Zweifel an der Reinheit der von KAMETANI synthetisierten Verbindung.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem THOMAS-HOOVER-Schmelzpunktapparat bestimmt und sind korrigiert. Für die Dünnschichtchromatographie wurde Silicagel G verwendet; Fließmittel: System A: Hexan-Diäthylamin (9:1), System B: Hexan-Chloroform-Diäthylamin (8:1:1). Die

Chromatogramme wurden mit DRAGENDORFF's Reagenz entwickelt. Der für Kristallisationen verwendete Petroleumäther hatte einen Sdp. von 30–60°. Die UV.-Spektren wurden mit einem CARY, Modell 14M, Spektrophotometer und die IR.-Spektren mit einem BECKMAN-IR-5-Spektrophotometer bestimmt. Bei den UV.-Spektren bedeuten die eingeklammerten Zahlen ϵ -Werte und (S) bedeutet eine Schulter in der Absorptionskurve. Die NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN-A-60-Spektrometer bestimmt und, sofern nicht anders angegeben, in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als interner Referenz aufgenommen. Die Massenspektren wurden mit einem CEC-21-110-Spektrometer bestimmt.

rac.-8-Benzoyloxy-6,7-dimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VII). 33,8 g Magnesiumspäne in 150 ml trockenem Äther wurden mit 0,3 g Jod und 2,4 g 4-Methoxybenzylchlorid [11] versetzt und das Reaktionsgemisch 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Unter Rühren wurde sodann eine Lösung von 8,49 g 4-Methoxybenzylchlorid in 66 ml trockenem Äther innerhalb 30 Min. dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 40 Min. gekocht und nach dem Erkalten filtriert. Das Filtrat wurde bei Zimmertemperatur unter Rühren innerhalb 45 Min. portionenweise mit 3,05 g 8-Benzoyloxy-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-isochinoliniumbromid (VI) [8] versetzt, 1 Std. unter Rückfluss gekocht, gekühlt und tropfenweise mit 3 ml Methanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht sich selbst überlassen und dann in eine Mischung von 15 g Eis und 15 ml 3N HCl eingetragen. Die ausgefallene Substanz wurde abfiltriert, in Eiswasser suspendiert, mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht (pH 11) und die Suspension dreimal mit je 20 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergab aus 50 ml Petroleumäther 2,43 g (72%) VII vom Smp. 72–74°. Zur Analyse wurde aus Äther-Petroleumäther umkristallisiert. Smp. 74–76°. Dünnschichtchromatographie (System A): Rf 0,57. – UV. (Isopropanol): 228 (S) (25500), 275 (3000), 283 (2760) nm. In 0,1N HCl: 225 (S) (23000), 275 (2400), 281 (2150) nm. – NMR. (τ): 2,65 (C_6H_5 , Singlett), 3,17 (C_6H_4 , A_2B_2), 3,60 (H-5, Singlett), 4,87 ($-\text{OCH}_2-$ in 8-Stellung, AB), 6,12, 6,15 und 6,25 (drei OCH_3), 7,80 (N- CH_3 , Singlett). – Massenspektrum: zwei Fragmentpikie [$m/e = 121$ (20%) und 312 (100%)] weisen auf ein Molekulargewicht von 433 hin (berechnet 433). Weitere Fragmentpikie: m/e 178 (20%), 206 (40%), 221 (15%).



rac.-6,7-Dimethoxy-8-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (I). Eine Lösung von 1,8 g VII in 50 ml Alkohol wurde mit alkoholischer Salzsäure (9N) auf pH 5 eingestellt und in Gegenwart von 10-proz. Palladium/Kohle als Katalysator bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Insgesamt wurden 126 ml Wasserstoff (berechnet 128 ml) in 45 Min. absorbiert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrats wurde der Rückstand aus einem Gemisch von Methanol (15 ml) und Essigester (20 ml) kristallisiert und gab 1,26 g (80%) I als Hydrochlorid in Form von weissen Prismen vom Smp. 192–194°. Zur Analyse wurde aus Essigester umkristallisiert: Smp. 192–194°²⁾. Dünnschichtchromatographie (System B): Rf 0,52. – UV. (Isopropanol): 227 (S) (23000), 276 (2400), 284 (1800) nm. In 0,1N HCl: 226 (S) (21200), 274 (2250), 281 (1900) nm. In 0,1N KOH: 216 (34500), 277 (S) (2700), 284 (3950) nm. – NMR. (τ) (Dimethylsulfoxid): 3,03 (C_6H_4 , A_2B_2), 3,67 (H-5, Singlett), 5,37 (H-1, Multiplett), 6,05, 6,28 und 6,32 (drei OCH_3), 7,55 (N- CH_3 , Singlett).



Ein Teil des Hydrochlorids von I wurde in Eiswasser gelöst und die mit Ammoniak alkalisch gemachte Lösung mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äther kristallisiert. I wurde in Form von weissen Prismen erhalten. Smp. 115–117°³⁾. Dünnschichtchromatographie (System B): Rf 0,52. – UV. (Isopropanol): 228 (S) (23100), 277 (2500), 285 (S) (1600) nm. In 0,1N HCl: 225 (S) (23300), 274 (2400), 281 (S) (1900) nm. In 0,1N KOH: 216 (34600), 277 (S) (4150), 283 (4300) nm. NMR. (τ): 2,85 und 3,25 (A_2B_2 , $J = 8,5$ cps), 3,83 (H-5, Singlett), 6,15, 6,20 und 6,25 (drei OCH_3), 7,65 (N- CH_3 , Singlett)⁴⁾.

²⁾ Smp. 134° [4].

³⁾ Smp. 136–139° (sintert bei 118°) für eine Substanz, die aus Chloroform-Hexan kristallisierte und deren Analysen mit einem Chloroform-Addukt übereinstimmten [4]. Unsere Substanz I hatte nach Umkristallisieren aus Chloroform-Hexan einen konstanten Smp. von 115–117°.

⁴⁾ Das NMR.-Spektrum aus [4] stimmt mit unserem überein (innerhalb 0,02 ppm).

– Massenspektrum: zwei Fragmentpeke [m/e 121 (10%) und 222 (100%)] weisen auf ein Molekulargewicht von 343 hin (berechnet 343). Weitere Fragmentpeke: m/e 161 (10%), 178 (5%) und 206 (10%). – IR. (KBr): 3500, 2780, 1613, 1590, 1510, 1250, 1125, 813, 790 cm^{-1} ⁸).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ Ber. C 69,95 H 7,34 N 4,08% Gef. C 70,21 H 7,23 N 4,35%

N-(β -Hydroxy-3,4,5-trimethoxyphenethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-acetamid (X). In eine Mischung von 22,7 g β -Hydroxy-3,4,5-trimethoxyphenethylamin IX [12], 250 ml Methylenchlorid und 150 ml Wasser wurde unter kräftigem Rühren eine Lösung von 20,4 g 4-Methoxyphenylacetylchlorid [9] in 100 ml Methylenchlorid bei 4° innerhalb 1 Std. eingetragen. Das Reaktionsgemisch, das 0,01 g Phenolphthalein enthielt, wurde durch Hinzufügen von 10-proz. Natronlauge schwach alkalisch gehalten. Nach weiterem 2stdg. Rühren bei 4° wurde filtriert und der weisse Niederschlag mit 1N Salzsäure und dann mit Wasser gewaschen. Kristallisation aus Alkohol gab 22,9 g (61%, X als weisse Nadeln vom Smp. 137–139°. Zur Analyse wurde aus Essigester umkristallisiert: Smp. 138–139°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}$ Ber. C 63,99 H 6,71% Gef. C 64,25 H 6,75%

6,7,8-Trimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-isochinolin-hydrobromid (XI). Eine Lösung von 20 g X in 150 ml trockenem Toluol wurde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und mit 30 ml Phosphoroxchlorid innerhalb 20 Min. versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 9 Std. unter Rückfluss gekocht, abgekühlt und in 500 ml Petroleumäther eingetragen. Nach Abtrennung der oberen Schicht wurde das ölige Produkt in 100 g Eis eingetragen, das Gemisch mit Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Alkohol gelöst und mit HBr auf pH 2 eingestellt. Nach dem Eindampfen der Lösung und Kristallisation des Rückstandes aus Methanol-Essigester wurden 14,9 g (67%) XI vom Smp. 139–141° erhalten. Zur Analyse wurde aus Methanol-Essigester umkristallisiert: Smp. 139–141°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}, \text{HBr}$ Ber. C 57,16 H 5,28% Gef. C 57,39 H 5,26%

6,7,8-Trimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-isochinoliniumbromid (II). Eine Lösung von 5,05 g XI in 175 ml Wasser wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 150 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst, das Wasser azeotropisch abdestilliert und die Benzolösung eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 10 ml Aceton gelöst und mit 50 ml einer 25-proz. Lösung von Methylbromid in Aceton versetzt. Nach 48 stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton-Äther kristallisiert und gab 3,88 g (72%) II als hellgelbe Prismen vom Smp. 84–86°. Zur Analyse wurde aus Aceton-Äther umkristallisiert: Smp. 85–87°. – UV. (Methanol): 224 (23300), 262 (49600), 285 (S) (4970), 311 (5910), 322 (6200), 353 (4500) nm. – NMR. (τ): 1,08 und 1,58 (H-3 und H-4, AB), 2,27 (H-5, Singlett), 3,08 (C_6H_4 , A_2B_2), 4,70 (CH_2 , Singlett), 5,45, 5,80, 6,03, 6,22 und 6,23 (N- CH_3 und vier OCH_3), 6,93 (H_2O , Singlett).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{NBr}, \text{H}_2\text{O}$ Ber. C 55,77 H 5,80% Gef. C 56,17; 56,12 H 5,66; 5,76%

rac.-1-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-6,7,8-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VIII). – a) *Aus der quartären Verbindung II*: In eine Lösung von 452 mg II in 15 ml Methanol wurden unter Rühren 650 mg Natriumborhydrid innerhalb 30 Min. eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. bei 40° gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in 4 ml 10-proz. Ammoniak suspendiert und die Suspension dreimal mit je 4 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther-Petroläther kristallisiert und gab 250 mg (70%) VIII als weisse Nadeln vom Smp. 68–70°. – UV. (Isopropanol): 225 (S) (23700), 277 (2920), 283 (S) (2600) nm. In 0,1N HCl: 224 (20120), 274 (2180), 281 (S) (2100) nm. – NMR. (τ): 3,63 (H-5, Singlett), 6,07, 6,16, 6,18 und 6,23 (vier OCH_3), 7,67 (N- CH_3 , Singlett) ⁹).

⁵) Prof. KAMETANI's IR.-Spektrum in Chloroform (siehe Fussnote 1) stimmt mit unserem IR.-Spektrum in Chloroform überein.

⁶) Identisch mit dem publizierten Spektrum [6] [10].

b) *Aus sog. Korpaverin*. Eine Lösung von 200 mg I in 40 ml Methanol wurde mit einem Überschuss von Diazomethan in Äther⁷⁾ versetzt. Nach 2 Std. bei 4° und über Nacht bei Zimmertemperatur wurden die flüchtigen Anteile im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit je 10 ml Petroleumäther viermal extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden eingedampft und der Rückstand aus 10 ml Petroleumäther kristallisiert. Auf diese Weise wurden 170 mg (58%) VIII erhalten, das mit dem Produkt, welches aus II erhalten wurde, identisch war. (Smp., NMR., Rf).

Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikrolabor (Leitung Dr. AL STEYERMARK) ausgeführt. Für die Spektralanalysen danken wir Herrn Dr. V. TOOME (UV.), Herrn S. TRAIMAN (IR.) und Herrn Dr. T. WILLIAMS (NMR.). Für die Ausführung und Interpretierung der Massenspektren sind wir Herrn Dr. P. BOMMER und Frä. Dr. F. VANE zu Dank verpflichtet. Schliesslich danken wir Herrn T. P. FRAHER für technische Hilfe und Herrn Dr. A. I. RACHLIN für fördernde Diskussionen.

SUMMARY

The synthesis of so-called *rac.*-corpaverine (I) has been achieved. Reaction of the methobromide VI and 4-methoxybenzylmagnesium chloride gave the 8-benzyloxy-trimethoxy-substituted derivative VII, which was catalytically debenzylated to the corresponding 8-hydroxy derivative I. The latter has been related by O-methylation to the known tetramethoxy-substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline VIII. Physical-chemical data for I are in full agreement with the structure. The melting points of the free base and its hydrochloride, however, differ considerably from those recently published by KAMETANI *et al.* [3] [4] for so-called corpaverine.

Chemical Research Department
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
Nutley, New Jersey, USA

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. H. F. MANSKE, J. Amer. chem. Soc. *74*, 2864 (1952).
- [2] E. FUJITA & T. TOMIMATSU, Yakugaku Zasshi *79*, 1082 (1959).
- [3] T. KAMETANI, K. OHKUBO & I. NOGUCHI zusammen mit R. H. F. MANSKE, Tetrahedron Letters *1965*, 3345.
- [4] T. KAMETANI, K. OHKUBO & I. NOGUCHI, J. chem. Soc. (C) *1966*, 715.
- [5] T. KAMETANI & K. OHKUBO, Tetrahedron Letters *1965*, 4317; *idem* zusammen mit R. H. F. MANSKE, *ibid.* *1966*, 985.
- [6] S. KUBOTA, T. MASUI, E. FUJITA & S. M. KUPCHAN, J. org. Chemistry *31*, 516 (1966).
- [7] A. BROSSI, F. SCHENKER, R. SCHMIDT, R. BANZIGER & W. LEIMGRUBER, Helv. *49*, 403 (1966).
- [8] A. BROSSI, F. SCHENKER & W. LEIMGRUBER, Helv. *47*, 2089 (1964).
- [9] R. C. ELDERFIELD & V. B. MEYER, J. Amer. chem. Soc. *76*, 1883 (1954).
- [10] M. TOMITA & K. OKUI, Yakugaku Zasshi *76*, 632 (1956); M. TOMITA, T. SHINGU, K. FUJITANI & H. FURUKAWA, Chem. pharmaceut. Bull. (Japan) *13*, 921 (1965).
- [11] F. GIALDI, R. PONCI & A. BARUFFINI, Il Farmaco, Sci. Ed. *15*, 856 (1960).
- [12] A. DORNOW & G. PETSCH, Arch. Pharmaz. *285*, 323 (1952).

⁷⁾ Frisch hergestellt aus 4 g Nitrosomethylharnstoff nach Vorschrift in Org. Synth., Coll. Vol. 2, 165 (1943).