

Die Synthese des DL-Codamins, DL-Pseudocodamins und verwandter 1-Benzyl-isochinoline*

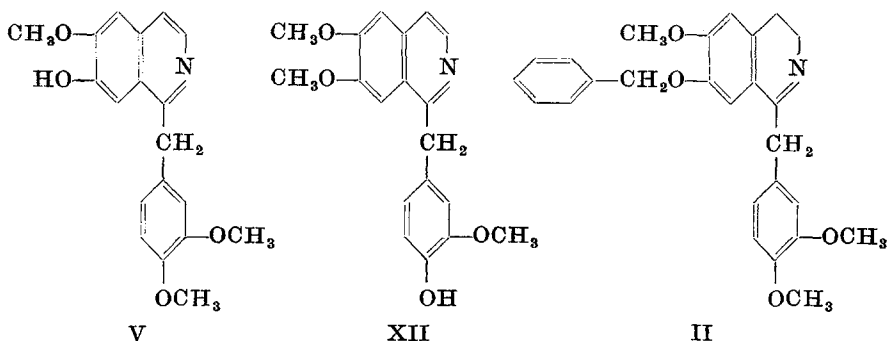
VII. Mitteilung: *K. Kratzl* und Mitarbeiter: Zur Chemie des
Vanillins und seiner Derivate

Von
G. Billek

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien
(Eingelangt am 5. Januar 1956)

Aus der Reihe der spasmolytisch wirksamen Isochinoline mit Guajacylgruppierung wurden zwei weitere Vertreter synthetisiert: Papaverolin-3',4',6-trimethyläther und Papaverolin-3',6,7-trimethyläther. Ausgehend von den Tetrahydroderivaten beider Isochinoline konnte nach Methylierung des Stickstoffs DL-Codamin bzw. DL-Pseudocodamin erhalten werden.

Im Zusammenhang mit früheren Arbeiten^{1, 2, 3} über Isochinoline mit Guajacylgruppierung wurden zwei weitere Derivate dieser Reihe her-



* Herrn Prof. Dr. A. Wacek zu seinem 60. Geburtstag ergebenst gewidmet.

¹ *K. Kratzl* und *G. Billek*, Mh. Chem. 83, 1045 (1952).

² *K. Kratzl* und *G. Billek*, Mh. Chem. 83, 1409 (1952).

³ *K. Kratzl*, *T. Horejschi* und *G. Billek*, Mh. Chem. 85, 1154 (1954).

gestellt: Papaverolin-3',4',6-trimethyläther (V) und Papaverolin-3',6,7-trimethyläther (XII). Über die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchung⁴ wird an anderer Stelle berichtet werden.

Ein Zwischenprodukt der Synthese von V, das 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin (II) wurde bereits im Jahre 1932 von *Takase*⁵ beschrieben und von diesem wie auch von *Suzuki*⁶ und *Sakuraba*⁷ pharmakologisch untersucht. Danach soll II spasmolytisch wirksamer als Papaverin sein. Die periphere Wirkung sei stärker, der Einfluß auf das Zentralnervensystem schwächer ausgeprägt. Diese Eigenschaften sind bemerkenswert, da eine spasmolytische Wirkung bei Dihydroisochinolinolen sonst sehr selten auftritt. Die Angaben dieser Autoren über Schmelzpunkt und Löslichkeit stimmen jedoch weder untereinander noch mit den Ergebnissen vorliegender Arbeit überein, so daß die Identität dieser Verbindungen bezweifelt werden muß. Eine Nacharbeitung der Vorschrift von *Takase*⁵ ergab jeweils Substanzgemische. Es ist folglich anzunehmen, daß die oben beschriebenen Eigenschaften nicht an einer reinen Verbindung II beobachtet worden sind.

Die Synthese der beiden Papaverolin-trimethyläther (V, XII) verläuft nach der bereits veröffentlichten Methode^{2, 3}, wobei auch hier auf die Isolierung der unbeständigen *Dihydroisochinolin*basen verzichtet wird. Da eine Dehydrierung nur an der freien Base ansetzen kann, muß zwangsläufig der Umweg über eine stabile *Tetrahydrobase* gemacht werden. Für die Synthese von V wurde das Amid I aus 3-Methoxy-4-benzyloxy- β -phenyläthylamin⁸ und Homoveratrumsäurechlorid⁹ hergestellt. Das Ausgangsprodukt für XII war das Amid VIII aus Homoveratrylamin¹⁰ und Benzylhomovanillinsäurechlorid². Bezüglich des nachfolgenden Ringschlusses (Methode B), der Benzylätherspaltung (C), Hydrierung (D) und Dehydrierung (E) wird auf den experimentellen Teil dieser Arbeit verwiesen.

Das Tetrahydroisochinolin IV, das als Vorstufe für Papaverolin-3',4',6-trimethyläther (V) hergestellt werden mußte, unterscheidet sich vom Opiumalkaloid DL-Codamin (VII) einzig durch das Fehlen der Methyl-

⁴ Diese Untersuchungen wurden am Pharmakologischen Institut der Universität Wien (Leitung: Prof. Dr. *Brücke*) von den Herren DDr. *O. Kraupp* und Dr. *H. Klupp* durchgeführt, wofür auch hier besonders gedankt sei.

⁵ *T. Takase*, Tohoku J. Exper. Med. 18, 443 (1932); Chem. Zbl. 1933 I, 1782.

⁶ *T. Suzuki*, Tohoku J. Exper. Med. 18, 116 (1931); Chem. Zbl. 1932 I, 414.

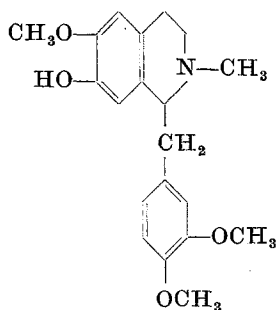
⁷ *S. Sakuraba*, Tohoku J. Exper. Med. 22, 556 (1934); Chem. Zbl. 1934 I, 3232.

⁸ *S. Kobayashi*, Scient. Pap. Inst. Physic. Chem. Res. 6, 149 (1927); Chem. Zbl. 1928 I, 1027.

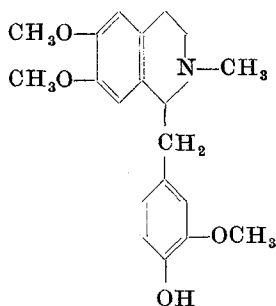
⁹ *C. Mannich* und *M. Falber*, Arch. Pharmaz. 267, 601 (1929).

¹⁰ Ich danke Herrn Doz. Dr. *M. Pailer*, der mir diese Verbindung zur Verfügung stellte.

gruppe am Stickstoff. Es war naheliegend, die Methylierung der sekundären Aminogruppe in Angriff zu nehmen, zumal ein Übergang zum Codamin einen weiteren Konstitutionsbeweis für die vorhergehenden Verbindungen dieser Reihe darstellt. Außerdem war bisher keine Synthese für dieses seltene Alkaloid bekannt, die brauchbare Ausbeuten liefert.



VII



XIV

DL-Codamin wurde aus Protopapaverin-methochlorid durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure¹¹ oder mittels katalytischer Hydrierung¹² erhalten. Eine Totalsynthese von *Burger*¹³ wurde erst kürzlich ohne nähere experimentelle Angaben veröffentlicht¹⁴. Ferner kann DL-Codamin durch schonende Entmethylierung des Laudanosins neben den drei anderen Isomeren (Laudanin, Pseudolaudanin und Pseudocodamin) erhalten werden^{13, 14}.

In dieser Arbeit wurde das Tetrahydroisochinolin IV mit Ameisensäureäthylester am Stickstoff formyliert (Methode F) und mittels Lithiumalanat (G) zum DL-Codamin (VII) reduziert.

Die analoge Reaktionsfolge führte von der Vorstufe XI des Papaverolin-3',6,7-trimethyläthers (XII) zum DL-Pseudocodamin (XIV). Dieses wurde bisher nur durch die oben erwähnte Entmethylierung des Laudanosins gewonnen; ein natürliches Vorkommen ist unbekannt.

Experimenteller Teil

Da über die Synthese ähnlicher Substanzen bereits ausführlich berichtet wurde^{2, 3}, werden die neuen Verbindungen dieser Arbeit nur tabellarisch und die Methoden zu deren Darstellung zusammenfassend wiedergegeben.

A. *Amide*. 5 mMole Amin (3-Methoxy-4-benzyloxy- β -phenyläthylamin)⁸

¹¹ E. Späth und H. Epstein, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 334 (1928).

¹² C. Schöpf und K. Thierfelder, Ann. Chem. 537, 143 (1939).

¹³ A. Burger, Dissertation Univ. Wien (1927).

¹⁴ A. Burger, The Benzyloisoquinoline Alkaloids, in R. H. F. Manske und H. L. Holmes, The Alkaloids, S. 60ff. New York: Acad. Press Inc. 1954.

bzw. Homoveratrylamin) in 12 ccm Benzol werden mit 6 mMole Natriumhydroxyd in 6 ccm Wasser versetzt und mit 6 m Molen Säurechlorid (Homoveratrylsäurechlorid⁹ bzw. Benzylhomovanillinsäurechlorid²) in 12 ccm Benzol geschüttelt, nach Kühlung abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

B. *Cyclisierung*. 4,35 g Amid (I, VIII) werden in 25 ccm absol. Chloroform gelöst und bei -15° mit 5,2 g Phosphorpentachlorid versetzt. Man läßt langsam auf Zimmertemp. erwärmen und verdünnt nach 24stünd. Stehen mit 150 ccm absol. Äther. Der gelbe, etwas klebrige Niederschlag wird abgesaugt, kurz getrocknet und zur Zersetzung überschüssigen Phosphor-pentachlorids in 15 ccm gekühltes absol. Methanol eingetragen. Die Chlorhydrate fallen genügend rein für eine Weiterverarbeitung aus und können gegebenenfalls aus Äthanol umkristallisiert werden. Die Pikrate werden in wäßr. Äthanol mit Natriumpikrat hergestellt.

C. *Benzylätherspaltung*. 4,54 g Benzyl-dihydroisochinolin-chlorhydrat (II, IX) werden in 100 ccm 20%iger Salzsäure im Stickstoffstrom 1 Std. zum Sieden erhitzt, wobei gleichzeitig das gebildete Benzylchlorid abdestilliert wird. Danach engt man unter vermindertem Druck stark ein und läßt das Chlorhydrat auskristallisieren; für die Hydrierung ist dieses genügend rein. Aus Äthanol oder verd. Salzsäure werden Kristallisate mit wechselndem Kristallwassergehalt erhalten. Trocknen bei erhöhter Temperatur kann Abspaltung von Salzsäure zur Folge haben. Die Pikrate werden in wäßr. Lösung mit Natriumpikrat hergestellt. Diese sind etwas zersetzlich und verändern sich beim Umkristallisieren aus Äthanol. Die freien Basen sind autoxydabel.

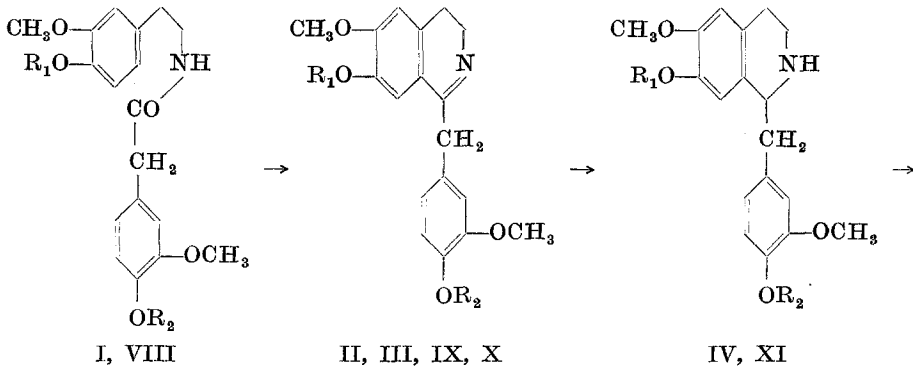
D. *Hydrierung*. 3,81 g Dihydroisochinolin-chlorhydrat (III, X) werden in 100 ccm Wasser mit 200 mg Platinoxyd nach Adams bei Normaldruck hydriert (Dauer ungefähr 3 Stdn.). Das Tetrahydroisochinolin-chlorhydrat (IV, XI) fällt nach starkem Einengen der Lösung aus und wird aus Äthanol umkristallisiert. Die Basen fällt man aus wäßr. Lösung der Chlorhydrate mit Kaliumcarbonat. Sie sind für Dehydrierung und Formylierung ohne weitere Reinigung geeignet, können aber aus Äthanol umkristallisiert werden.

E. *Dehydrierung*. 200 mg Tetrahydroisochinolin-base werden mit 100 mg Palladiummohr nach Willstätter fein verrieben, in einer starkwandigen Epruvette auf 10 Torr evakuiert und 1 Std. in einem Bad von 175° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Schmelzkuchen mit Äthanol ausgekocht. Man engt die Lösung ein und läßt unter Kühlung auskristallisieren. Die rohen Basen werden aus Äthanol umkristallisiert. Aus diesen erhält man die Chlorhydrate durch Versetzen mit konz. Salzsäure, die Pikrate mit einer äthanol. Pikrinsäurelösung.

F. *Formylierung*. 1,65 g Tetrahydroisochinolin-base (IV, XI) werden mit 6 ccm Ameisensäureäthylester in einem Bombenrohr 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Empfehlenswerter ist ein Mikroautoklav (V_2A -Stahl), der in einem Luftbadthermostat gedreht wird. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

G. *Reduktion*. 200 mg Formylverbindung (VI, XIII) werden in 40 ccm absol. Tetrahydrofuran (THF) durch gelindes Erwärmen gelöst. Innerhalb 1 Std. läßt man bei Siedetemp. und kräftigem Rühren diese Lösung zu 150 mg Lithiumalanat in 20 ccm THF eintropfen. Zur Zersetzung wird erst wäßr. THF, dann 10 ccm Wasser zugefügt. Das THF wird durch Eindampfen

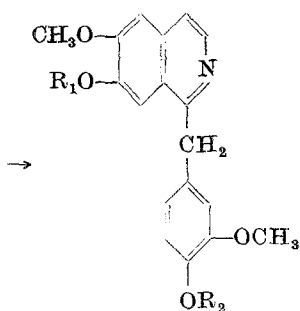
Tabelle

*Codamin-*

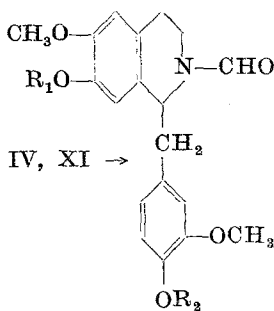
Verbindung			Darstellung			Derivat
Nr.	R ₁	R ₂	aus	nach	Ausbeute	
I	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	I	A	95%	Chlorhydrat Pikrat
II	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃		B	91%	
III	H	CH ₃	II	C	94%	Chlorhydrat Pikrat
IV	H	CH ₃	III	D	78% 82%	Chlorhydrat Base Pikrat
V	H	CH ₃	IV	E	60%	Base Chlorhydrat Pikrat
VI	H	CH ₃	IV	F	80%	Base Chlorhydrat Pikrat
VII	H	CH ₃	VI	G	75%	

Pseudocodamin

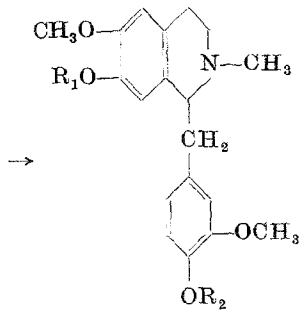
VIII	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	VIII	A	86%	Chlorhydrat Pikrat
IX	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂		B	90%	
X	CH ₃	H	IX	C	89%	Chlorhydrat Pikrat
XI	CH ₃	H	X	D	70% 78%	Chlorhydrat Base Pikrat
XII	CH ₃	H	XI	E	65%	Base Chlorhydrat Pikrat
XIII	CH ₃	H	XI	F	78%	Base Chlorhydrat Pikrat
XIV	CH ₃	H	XIII	G	85%	



V, XII



IV, XI



VII, XIV

reihe

Schmp.	Formel	Analysen			
		C		H	
		ber.	gef.	ber.	gef.
125°	$C_{26}H_{29}O_5N$	vgl. Takase ^b			
220—221°	$C_{26}H_{28}O_4NCl$	68,78	68,93, 68,81	6,22	6,26, 6,37
184°	$C_{32}H_{30}O_{11}N_4$	59,44	59,39, 59,56	4,68	4,96, 4,79
220—221°	$C_{19}H_{22}O_4NCl$	62,72	62,68, 62,65	6,10	6,19, 6,14
198°	$C_{25}H_{24}O_{11}N_4$	53,96	53,73, 53,63	4,35	4,52, 4,51
254—255°	$C_{19}H_{24}O_4N$	62,37	62,20, 62,62	6,61	6,74, 6,85
88—90°	$C_{19}H_{23}O_4N$	69,28	68,90, 68,98	7,04	6,95, 6,99
190°	$C_{25}H_{26}O_{11}N_4$	53,76	54,08, 54,14	4,69	4,79, 4,95
165—167°	$C_{19}H_{19}O_4N$	70,14	70,03, 69,90	5,89	5,95, 6,01
232—234°	$C_{19}H_{20}O_4NCl$	63,07	63,11, 62,92	5,57	5,47, 5,69
208°	$C_{25}H_{22}O_{11}N_4$	54,15	53,98, 53,96	4,00	4,14, 4,30
175—176°	$C_{20}H_{23}O_5N$	67,21	67,10, 67,10	6,49	6,56, 6,40
Öl	$C_{20}H_{25}O_4N$	69,94		7,34	
232—236°	$C_{20}H_{26}O_4NCl$	63,23	63,20, 63,15	6,90	6,80, 6,82
187°	$C_{26}H_{28}O_{11}N_4$	54,54	54,22, 54,27	4,93	5,04, 5,20

reihe

144°	$C_{26}H_{29}O_5N$	71,70	71,61, 71,53	6,71	6,78, 6,79
198—199°	$C_{26}H_{28}O_4NCl$	68,78	68,68, 68,63	6,22	6,37, 6,34
150°	$C_{32}H_{30}O_{11}N_4$	59,44	59,79, 59,79	4,68	4,74, 4,64
195—196°	$C_{19}H_{22}O_4NCl \cdot 3/4 H_2O$	60,47	60,69, 60,52	6,28	6,51, 6,46
175°	$C_{25}H_{24}O_{11}N_4$	53,96	53,87, 53,91	4,35	4,32, 4,43
235°	$C_{19}H_{24}O_4NCl$	62,37		6,61	
178—179°	$C_{19}H_{23}O_4N$	69,28	68,87, 68,97	7,04	6,94, 6,96
202°	$C_{25}H_{26}O_{11}N_4$	53,76	53,48, 53,26	4,69	4,74, 4,62
165°	$C_{19}H_{19}O_4N$	70,14	70,48, 70,47	5,89	6,02, 5,90
151—153°	$C_{19}H_{20}O_4NCl \cdot H_2O$	60,07	60,30, 60,44	5,84	6,15, 6,00
156°	$C_{25}H_{22}O_{11}N_4$	54,15	54,04, 54,07	4,00	4,17, 4,15
202—203°	$C_{20}H_{23}O_5N$	67,21	66,67, 66,80	6,49	6,36, 6,48
137°	$C_{26}H_{25}O_4N$	69,94	69,59, 69,42	7,34	7,21, 7,35
130°	$C_{20}H_{26}O_4NCl \cdot 1/2 H_2O$	61,76	61,56, 61,54	7,00	6,97, 7,05
162°	$C_{26}H_{28}O_{11}N_4$	54,54	54,20, 54,36	4,93	4,70, 4,85

unter vermindertem Druck entfernt. Nach Ansäuern der Lösung mit Salzsäure wird filtriert, mit überschüssigem Ammoniak versetzt und erschöpfend ausgeäthert. Nach Abdampfen der trockenen ätherischen Lösung wird DL-Codamin als Öl, DL-Pseudocodamin als fast farblose Kristallmasse erhalten, die aus Äthanol umkristallisiert wird. Die Chlorhydrate und Pikrate erhält man wie unter E beschrieben.

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium unseres Institutes von Herrn Dr. *W. Padowetz* ausgeführt.

Ich danke Herrn Dozent Dr. *K. Kratzl* für wertvolle Diskussion und der Österr. Stickstoffwerke A. G., Linz, für die Unterstützung, die sie dieser Arbeit angedeihen ließ.