

23)

Sonderdruck aus
Archiv der Pharmazie

302. Band, Heft 4, Seite 310—318

Verlag Chemie, GmbH, Weinheim / Bergstr.

W. Wiegrebe und E. Roesel

**Umsetzungen des 1,2-Dihydro-2-methyl-papaverinols in
verdünnter Essigsäure**

W. Wiegrebe und E. Roesel

Umsetzungen des 1,2-Dihydro-2-methyl-papaverinols in verdünnter Essigsäure*)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Braunschweig

(Eingegangen am 30. August 1968)

1,2-Dihydro-2-methyl-papaverinol (II) liefert bei der Behandlung mit 2proz. Essigsäure 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-3-(3,4-dimethoxy- α -hydroxy-benzyl)-2-methylisocholinium-ion (IX), 9-Hydroxy-6,7-dimethoxy-2-methyl-isocholinium-ion (IIIb)**) und Veratrumaldehyd (IV).

Reactions of 1,2-Dihydro-2-methyl-papaverinol in dilute Acetic Acid

When 1,2-dihydro-2-methyl-papaverinol (II) is treated with 2% acetic acid, 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-3-(3,4-dimethoxy- α -hydroxy-benzyl)-2-methyl-isoquinolinium-ion (IX), 9-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-methyl-isoquinolinium-ion (IIIb)**) and veratrumaldehyd (IV) are formed.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über das Verhalten des α -9-Hydroxy-6,7-dimethoxy-2-methyl-papaverinols (II) bei der Oxydation und Dehydrierung stellte *Kirk*¹⁾ 1,2-Dihydro-2-methyl-papaverinol (II) her und dehydrierte es nach *Knabe*²⁾. Hierbei fand *Kirk* einen Verbrauch entspr. 1,05 Äquivalenten Hg. Diesen geringen Verbrauch erklärt er folgendermaßen: II wird unter den Versuchsbedingungen schon von 2proz. Essigsäure gespalten und aromatisiert. Zum Beweis führte er folgende Experimente durch: er erhitzte II in 2proz. Essigsäure einmal unter Luftzutritt und zum anderen unter Stickstoffbegasung. Im ersten Fall beobachtete *Kirk* lediglich eine Spaltung in 6,7-Dimethoxy-2-methyl-isocholinium-Salz (IIIb) und Veratrumaldehyd (IV), während er im zweiten Fall noch weitere Basen fand, ohne sie zu identifizieren.

Schmid und *Karrer*³⁾, die erstmals 1,2-Dihydro-2-methylisochinoline durch Reduktion der entsprechenden quartären Ammoniumsalze mit Lithiumaluminiumhydrid herstellten, weisen auf die schon länger bekannte Tatsache hin, daß solche Verbindungen durch Säuren irreversibel verändert werden; *Grewe*, *Krüger* und *Vangermain*⁴⁾ äußerten die Vermutung, daß es sich hierbei um eine Disproportionierung handle.

*) Herrn Prof. Dr. G. Schenck zum 65. Geburtstag gewidmet.

***) In allen Formelbildern kennzeichnet der Buchstabe „a“ an C-6 und C-7 unsubstituierte Isochinolinderivate, der Buchstabe „b“ 6,7-Dimethoxy-isochinolin-Abkömmlinge.

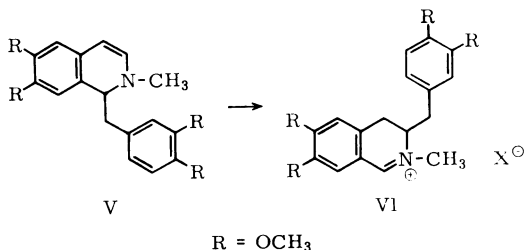
1) O. Kirk, Dissertation Braunschweig 1964, S. 32.

2) J. Knabe, Arch. Pharmaz. 292, 416 (1959).

3) H. Schmid und P. Karrer, Helv. chim. Acta 32, 960 (1949).

4) R. Grewe, W. Krüger und E. Vangermain, Chem. Ber. 97, 119 (1964).

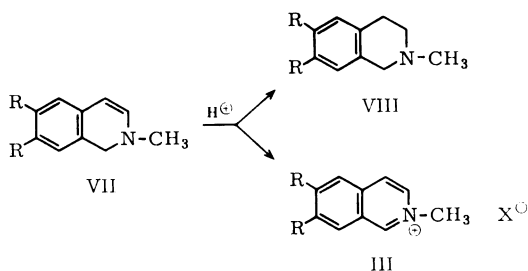
Knabe und Mitarb.⁵⁻⁸) fanden, daß sich 1,2-Dihydro-2-methyl-papaverin (V) bei Einwirkung von Protonen zu einem 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-3,4-dihydro-isochinolinium-salz (VI) umlagert.



Diese Umlagerungsreaktion wurde in der Folge von *Dyke* und *Sainsbury*⁹) am 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(3,4-methylenedioxy-benzyl)-1,2-dihydro-isochinolin beobachtet.

Bei Versuchen zur Abgrenzung des Geltungsbereiches dieser Umlagerungsreaktion fanden *Knabe* und *Ruppenthal*⁸)¹⁰), daß 1,2-Dihydroisochinoline, die in 1-Stellung einen Benzylrest tragen, der Umlagerung unterliegen, während solche, die in 1-Stellung einen Alkyl- oder Phenylrest tragen, in die entsprechenden Tetrahydroisochinoline und Isochinoliniumsalze disproportionieren. Damit war die von *Grewe* und Mitarb.⁴) geäußerte Vermutung bestätigt.

*Kirk*¹¹) konnte nachweisen, daß auch C-1 unsubstituiertes 1,2-Dihydro-2-methyl-isochinolin (VII a) beim Erwärmen in 2proz. Essigsäure in 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VIII a) und 2-Methyl-isochinolinium-salz (III a) disproportionieren.



III, VII, VIII a) R = H
b) R = OCH₃

⁵) *J. Knabe, J. Kubitz* und *N. Ruppenthal*, *Angew. Chem.* 75, 981 (1963).

⁶) *J. Knabe* und *J. Kubitz*, *Arch. Pharmaz.* 297, 129 (1964).

⁷) *J. Knabe* und *N. Ruppenthal*, *Arch. Pharmaz.* 297, 141, 268 (1964).

⁸) *J. Knabe* und *N. Ruppenthal*, *Arch. Pharmaz.* 299, 159 (1966).

⁹) *S. F. Dyke* und *M. Sainsbury*, *Tetrahedron Letters* 1964, 1545.

¹⁰) *J. Knabe* und *N. Ruppenthal*, *Naturwissenschaften* 51, 482 (1964).

¹¹) *O. Kirk*, *Dissertation Braunschweig* 1964, S. 37.

niert. Diese Disproportionierung C-1 unsubstituierter Isochinoline konnte *Roesel*¹²⁾ beim 6,7-Dimethoxy-1,2-dihydro-2-methyl-isochinolin (VII b) bestätigen.

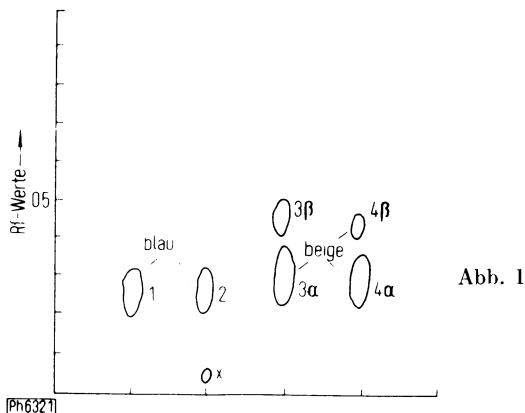
Wird am Benzylrest in p-Stellung ein elektronensaugender Substituent eingeführt, z. B. Brom, so lagert sich das 1-p-Brombenzyl-1,2-dihydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-isochinolin nur zum Teil um. Wie *Knabe* und *Ruppenthal*^{3) 13)} fanden, tritt daneben eine Disproportionierung ein, die zu einem Isochinoliniumsalz und einem Tetrahydroisochinolin-Derivat führt.

Die Ergebnisse der vorstehend zitierten Arbeiten machten es unwahrscheinlich, daß bei der Einwirkung von 2proz. Essigsäure auf 1,2-Dihydro-2-methyl-papa-verinol (II) ausschließlich Spaltung der Molekel in III b und IV erfolgt. Wir hielten es für möglich, daß auch II eine Umlagerung erleidet und daneben noch disproportioniert. Deshalb griffen wir den Versuch von *Kirk* auf, um das vermutete Umlagerungsprodukt IX zu isolieren und seine Identität durch Vergleich mit synthetisch hergestellter Substanz zu beweisen.

Nach der gegebenen Vorschrift¹⁴⁾ stellten wir II analog ³⁾ her und erwärmten es in 2proz. Essigsäure auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten wurde die gelbe Reaktionslösung aufgearbeitet:

Die saure Reaktionslösung wurde mit Äther ausgeschüttelt. Im DC konnte Veratrumaldehyd (IV) nachgewiesen werden. Zur Identifizierung wurde das IV-2,4-Dinitro-phenylhydrazon hergestellt. Der Mischschmelzpunkt mit authentischem Material zeigte keine Depression.

Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Ammoniak auf pH 8 eingestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Im DC wurde 9-Hydroxylandanosin (I) (Fleck 2 in Abb. 1; Fleck 1 = authentisches I) gefunden.



¹²⁾ E. Roesel, unveröffentlichte Versuche, Braunschweig 1964.

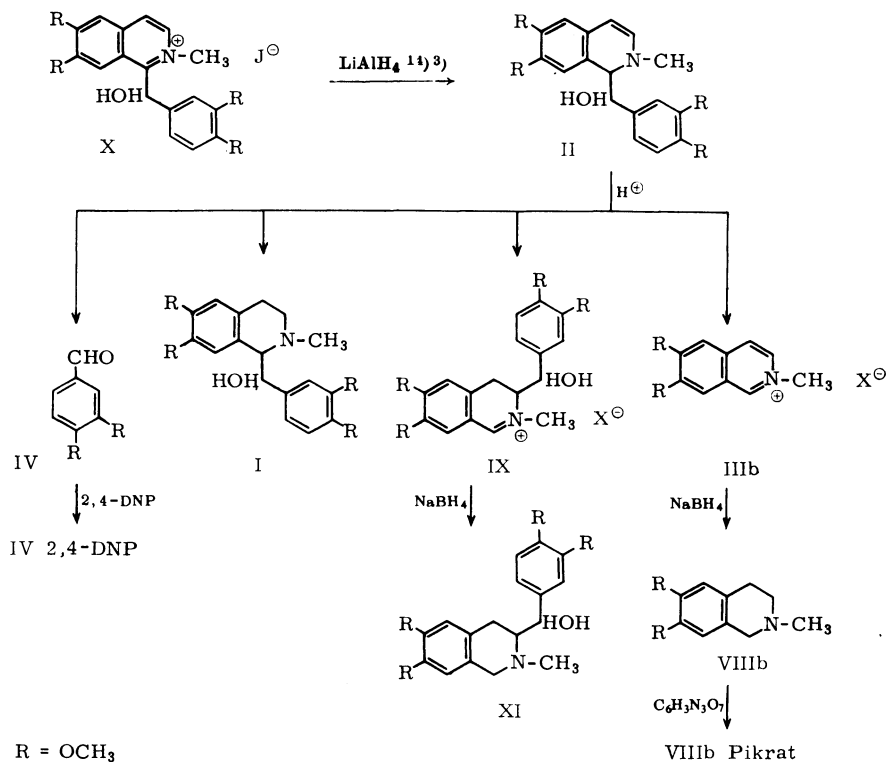
¹³⁾ N. Ruppenthal, Dissertation Braunschweig 1964, S. 37.

¹⁴⁾ O. Kirk, Dissertation Braunschweig 1964, S. 75.

Um auszuschließen, daß das so gefundene I bei der Reduktion des Papaverinol-2-methyljodids (X) als Verunreinigung des 1,2-Dihydro-2-methyl-papaverinols (II) entstanden war, wurde II chromatographisch untersucht: es erwies sich als frei von I.

In einem Aliquot des Ätherauszuges wurde 9-Hydroxylandanolin (I) von der nicht weiter untersuchten Begleitbase (Abb. 1, Fleck x) durch präparative Schichtchromatographie abgetrennt und mit 0,1 n HCl eluiert. Das UV-Spektrum ist ein typisches 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-spektrum und deckt sich mit dem Spektrum von authentischem I ($\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl}}$: 232; 280 nm).

Ein weiterer Teil des o. a. Ätherauszuges wurde zur Trockne gebracht und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Die erhaltenen Kristalle (Schmp. 136—138°) zeigten beim Mischschmelzpunkt mit authentischem I¹⁵⁾ keine Depression.



¹⁵⁾ F. E. King, Ph. L'Ecuyer und F. L. Pyman, J. chem. Soc. (London) 1936, 731.

Auf Zusatz von Kaliumcyanidlösung zu der hydrogencarbonatalkalischen Reaktionslösung entstand eine Trübung, die mit Äther ausgeschüttelt wurde. Das UV-Spektrum des Rückstandes der ätherischen Lösung in 0,1 n HCl deutet auf das Vorhandensein einer 3,4-Dihydro-2-methyl-isochinoliniumverbindung hin (Abb. 2).

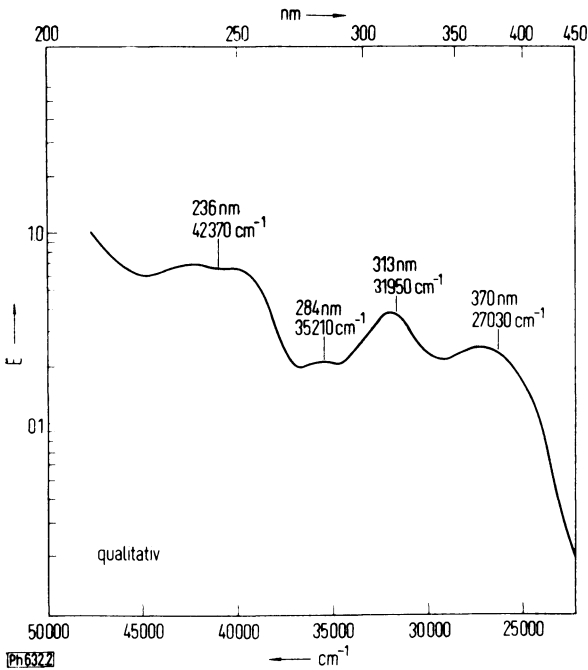


Abb. 2

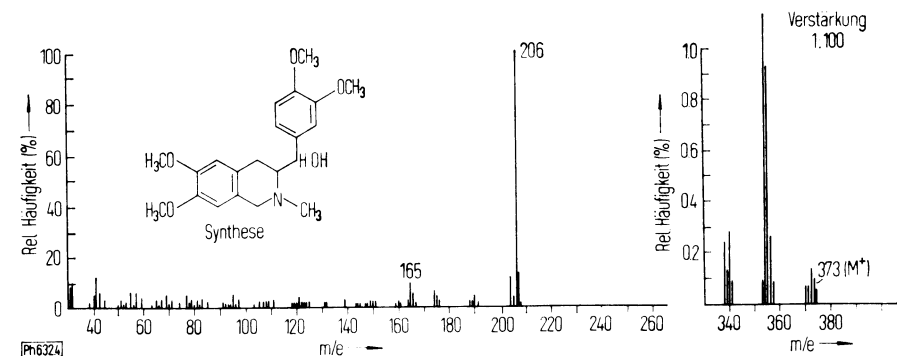
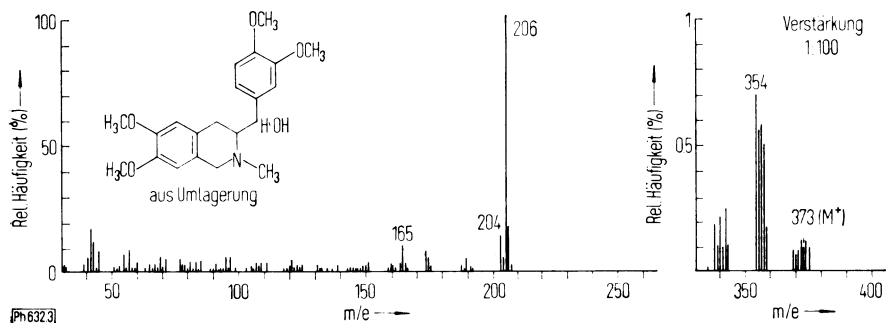
Das Pseudocyanid wurde zerlegt, die 3,4-Dihydro-2-methyl-isochinoliniumverbindung in Äthanol aufgenommen und mit Natriumborhydrid reduziert. Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}^{\text{HCl}}$: 230, 278 nm) ist ein typisches 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinspektrum und identisch mit dem UV-Spektrum des 6,7-Dimethoxy-3-(3,4-dimethoxy- α -hydroxy-benzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XI).

Im DC des Reduktionsansatzes zeigen sich 2 Flecke (Abb. 1; 3α , 3β): 3α hat etwa den Rf-Wert des 9-Hydroxylaudanosins (I) (Abb. 1; 1), 3β hat einen höheren. Bei der Detektion mit Formaldehyd-Schwefelsäure färben sich beide Flecke beige, während I sich blau färbt. Das beweist, daß das Reduktionsprodukt des 3,4-Dihydro-2-methyl-isochinoliniumsalzes nicht mit 9-Hydroxylaudanosin (I) identisch ist. Die Flecke 3α und 3β entsprechen nach den Rf-Werten auch nicht dem 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VIIIb) (Abb. 5; Fleck 5). Wir hielten es daher für möglich, daß das erwähnte 3,4-Dihydroisochinoliniumsalz das gesuchte Umlagerungsprodukt IX mit dem Veratrylrest an C-3 ist. Die Struktur

des hydrierten Umlagerungsproduktes XI wurde durch Synthese bewiesen, über die wir gesondert berichten werden.

Im DC liefert synthetisches XI ebenso wie das aus der Umlagerung erhaltene XI 2 Flecke (Abb. 1; 4α , 4β) und färbt sich bei der Detektion mit Formaldehyd-Schwefelsäure ebenfalls beige. Das Auftreten zweier Flecke im DC läßt sich auf das Vorhandensein von Diastereomeren zurückführen.

Bei der Massenspektroskopie zeigen das durch Synthese gewonnene und das aus der Umlagerung mit nachfolgender Hydrierung erhaltene XI identisches Fragmentierungsverhalten. Das Molekularion (M^+) mit der Masse 373 ist erwartungsgemäß nur mit etwa 0,1% rel. Häufigkeit vorhanden. Das häufigste Fragment (100% rel. Häufigkeit) mit der Masse 206 ist das 1,4-Dihydro-2-methyl-isochinolinium-Ion, während der Benzylrest (m/e 165) nur mit etwa 10% rel. Häufigkeit auftritt (Abb. 3 und 4).



Es gelang uns nicht, XI zu kristallisieren. Die Eigenschaften dieses Stoffes und sein Fragmentierungsverhalten werden im Zusammenhang mit der o. a. Synthese beschrieben.

In der wieder angesäuerten wäßrigen Phase wurden die aromatischen Verbindungen als HgCl_2 -Komplex gefällt, der mit H_2S zerlegt wurde. Nach dem Neutralisieren wurde die äthanolische Lösung mit Natriumborhydrid reduziert. Im DC können im wesentlichen zwei Verbindungen festgestellt werden: 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VIII b) (Abb. 5, Fleck 5) und die Substanz mit der wesentlich höheren Rf-Wert (Abb. 5, Fleck y), die nicht näher untersucht wurde.

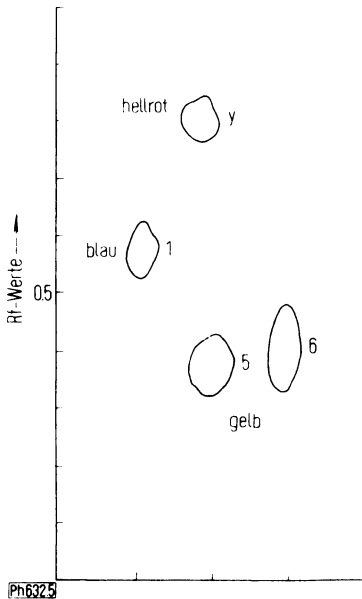


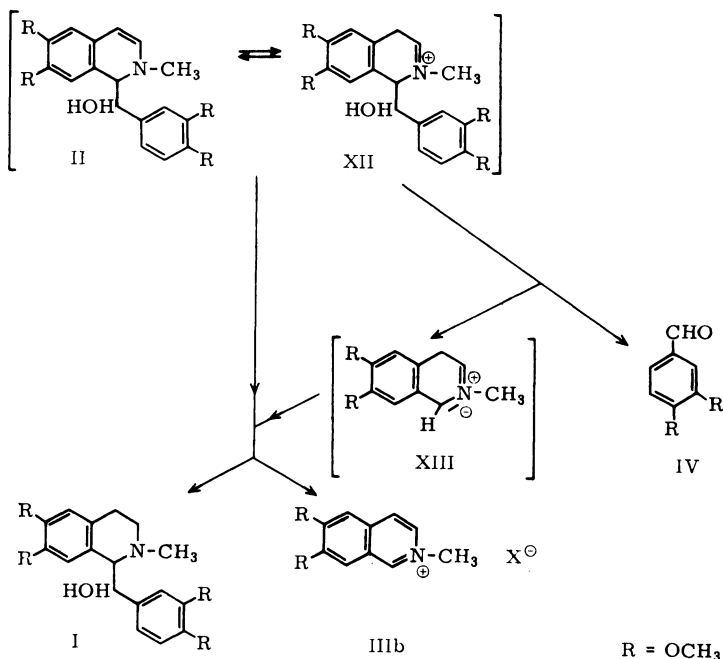
Abb. 5

Es entsprechen 1 authentischem 9-Hydroxylaudanosin (I) und 6 authentischem 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VIII b), die Farben, die neben den Flecken angegeben sind, treten bei der Detektion mit Formaldehyd-Schwefelsäure auf.

Aus der Reduktionslösung wurde VIII b-Pikrat vom Schmp. 157—159° erhalten. Der Mischschmelzpunkt mit authentischem Material zeigte keine Depression.

Diese Untersuchungen haben unsere Vermutung bestätigt, daß 1,2-Dihydro-2-methyl-papaverinol (II) bei der Einwirkung von Protonen hauptsächlich in zwei Richtungen reagiert:

1. Aus II entsteht durch Umlagerung nach *Knabe*⁵⁾ IX.
2. Das Auftreten der Verbindungen I, III b und IV läßt sich folgendermaßen formulieren:



XII, das im Gleichgewicht mit II steht, zerfällt in IV und die Imoniumverbindung XIII, die mit II bzw. XII zu 9-Hydroxylaudanosin (I) und dem 6,7-Dimethoxy-2-methylisochinoliniumion III b reagiert. Darüber hinaus muß angenommen werden, daß neben den beschriebenen noch weitere Reaktionen ablaufen.

Beschreibung der Versuche

1. 1,2-Dihydro-2-methyl-papaverinol (II)^{14) 3)}

X liefert durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in absol. Äther II in weißen Nadeln vom Schmp. 130—132°; Lit.-Schmp. 135°¹⁴⁾; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 283; 335 nm.

2. Behandlung von II mit 2proz. Essigsäure

300 mg II wurden in 20 ml 2proz. Essigsäure 2 Std. auf dem Wasserbade erwärmt.

a) Nicht basische Fraktion

Nach dem Erkalten wurde die gelbe Lösung mit Äther ausgeschüttelt und der über Natriumsulfat getrocknete Äther eingengt. Im Äther wurde dc IV nachgewiesen. Sorptionsschicht: Kieselgel HF₂₅₄; Fließmittel: Benzol I, Essigsäureäthylester I; Laufstrecke: 10 cm; Detektion: UV-Licht 254 nm, Formaldehyd-Schwefelsäure, 30 Min. auf 120° erwärmen.

Der Äther wurde abdestilliert, der Rückstand in Äthanol aufgenommen und das IV-2,4-Dinitrophenylhydrazon gefällt. Schmp.: 265—266°; Lit.-Schmp.: 265°¹⁶⁾. Der Mischschmp. mit authentischem Material ergab keine Depression.

¹⁴⁾ R. L. Shriner et al., The Systematic Identification of Organic Compounds, 4. Auflage, John Wiley & Sons, Inc., New York.

b) Fraktion der tertiären Basen

Die Reaktionslösung wurde mit Ammoniak auf pH 8 eingestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Im getrockneten und eingeeingten Äther wurde dc I nachgewiesen (Abb. 1; Fleck 2). Sorptionsschicht: Kieselgel HF₂₅₄; Fließmittel: Aceton 60, Methanol 25, Wasser 15; Laufstrecke: 10 cm; Detektion: UV-Licht 254 nm, Formaldehyd-Schwefelsäure, 30 Min. auf 120° erwärmen.

Ein Teil des Ätherauszuges wurde auf eine Platte mit einer 0,2-mm-Schicht aus Kieselgel PF₂₅₄ aufgetragen und diese einmal 15 cm mit Aceton 60, Methanol 25, Wasser 15 entwickelt. Unter dem UV-Licht wurde das Band von I markiert. Nach dem Abheben wurde mit 0,1 n HCl eluiert und das UV-Spektrum gemessen.

c) Pseudocyanid-Fraktion

Die wäßrige Phase von b) wurde schwach angesäuert, hydrogencarbonatalkalisch gemacht und mit einer konz. Kaliumcyanidlösung versetzt. Die entstandene Trübung wurde mit Äther ausgeschüttelt.

Der getrocknete Äther wurde abgedampft, das Pseudocyanid mit einigen Tropfen verd. Essigsäure zerlegt, IX in 5 ml Äthanol aufgenommen und mit 100 mg Natriumborhydrid 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 30 Min. wurden weitere 100 mg Natriumborhydrid zugegeben. Nach dem Erkalten wurde der Überschuß an Natriumborhydrid mit Eisessig zerstört, die Lösung i. Vak. auf einige ml eingengt, mit 10 ml Wasser versetzt und nach dem Alkalisieren mit Äther ausgeschüttelt. Der getrocknete Äther wurde eingengt. DC: Abb. 1; Sorptionsschicht usw. wie unter b).

Ein Teil des Äthers wurde mit 5 mg ausgeglühter Kohle versetzt und i. Vak. zur Trockne gebracht. Von dem an die Kohle adsorbierten XI wurde ein Massenspektrum gemessen, Abb. 3.

d) Aromaten-Fraktion

Die wäßrige Phase von c) wurde mit Salzsäure angesäuert, HCN und Äther wurden i. Vak. entfernt. Dann wurde mit HgCl₂-Lösung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Äthanol angeschlämmt und unter Zusatz von Salzsäure mit H₂S zerlegt. Ein Teil der äthanol. Lösung wurde i. Vak. zur Trockne gebracht und vom Rückstand in 0,1 n HCl ein UV-Spektrum gemessen, λ_{\max} : 253; 282; 314 nm. Die äthanol. Lösung wurde wie unter c) beschrieben mit Natriumborhydrid reduziert und aufgearbeitet. Nach dem Abdampfen des getrockneten Äthers wurde in absol. Äthanol aufgenommen und mit äthanol. Pikrinsäurelösung versetzt. Das ausgefallene VIIIb-Pikrat wurde aus absol. Äthanol umkristallisiert. Schm.: 157—159°. Lit.-Schmp.: 159—160°¹⁷⁾. Der Mischschmp. mit authentischem VIIIb-Pikrat zeigte keine Depression.

DC Abb. 5; Sorptionsschicht: Kieselgel HF₂₅₄; Fließmittel: Aceton 60, Methanol 25, Wasser 15, NH₃ 25proz. 5 Trpf.; Laufstrecke: 16 cm; Detektion: UV-Licht 254 nm; Formaldehyd-Schwefelsäure, 30 Min. auf 120° erwärmen.

3. Allgemeine Angaben

Die Schmp. und Mischschmp. wurden auf dem Kofler-Mikroheiztisch bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden im Zeiss-Spektralphotometer PM Q II gemessen. Die Massenspektren wurden mit dem Gerät MS 9 der Firma AEI aufgenommen.

Herrn Prof. Dr. Awe† danken wir für ausführliche Diskussionen; Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. H. Inhoffen und Herrn Doz. Dr. H. Budzikiewicz sind wir für die Massenspektren dankbar.

¹⁷⁾ F. L. Pyman, J. chem. Soc. (London) 95, 1274 (1909).