

Sonderdruck aus
Archiv der Pharmazie
301. Band, Heft 1, Seite 25—32
Verlag Chemie, GmbH, Weinheim / Bergstr.

W. Wiegrefe

Überführung von 1-Benzylisochinolinen in Berbinium-Salze

4. Mitt.: Ist Coralyn ein Paraberin-Derivat? *)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Techn. Hochschule Braunschweig

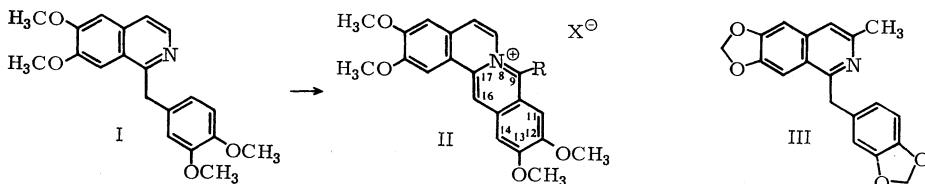
(Eingegangen am 14. Juli 1967)

Es wird eine Theorie aufgestellt und mit Literaturangaben gestützt, die eine Unterscheidung von Berbinen (Dibenzo[a, g]-chinolizin-Derivaten) und Paraberinen (Dibenzo[b, g]-chinolizin-Derivaten) durch Hofmann-Abbau erlaubt. Durch Interpretation der Abbaureaktionen von Tomita und Kunitomo am Phellodendrin unter dem Gesichtspunkt dieser Theorie wird die Hypothese, Coralyn sei ein Paraberin-Derivat, widerlegt. 9-Phenyl-norcoralydin erwies sich als ungeeignet für die o. a. Unterscheidung.

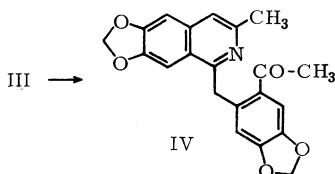
A theory is proposed for differentiating berbine from paraberine derivatives by Hofmann-degradation and illustrated by pertinent examples from the literature. In view of this theory we give a reinterpretation of the degradation process of phellodendrine performed by Tomita and Kunitomo. In this reinterpretation the so-called paraberine hypothesis which assumes that coralyn is a dibenzo[b, g]-quinolizinium-salt is rejected. 9-Phenyl-norcoralydine proved to be unsuitable for the distinction mentioned above.

*) Auszug aus der Habilitationsschrift W. Wiegrefe, Braunschweig 1966; 3. Mitt.: Arch. Pharmaz. 300, 708 (1967).

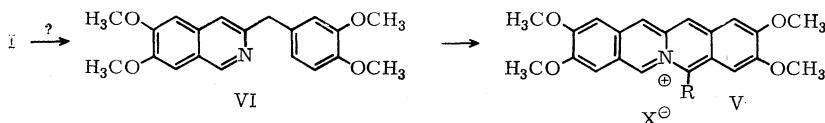
Während Papaverin (I) leicht in Coralyn (II, R = CH₃) überführbar ist¹), gelingt es nicht, das sog. „Alteupaverin“ (III), das am C-3 eine Methylgruppe trägt, in ein Coralyn-Analoges umzuwandeln²).



In einer vorausgegangenen Mitt. berichteten wir, daß aus III unter den Bedingungen der Coralyn-Reaktion 6'-Acetylalteupaverin (IV) entsteht, das nicht zum Coralyn-Analogen weiterreagiert³).



Im Frühstadium seiner Untersuchungen über die Coralyn-Reaktion erwog daher W. Awe⁴) die Möglichkeit, daß Coralyn kein Berbin-Derivat sei, sondern eine Paraberin-Struktur (V) hätte. Zu dieser Zeit war über die Umsetzungsprodukte von III mit dem Acylierungsgemisch nichts bekannt. Awe⁴) zog die Möglichkeit in Betracht, daß die Coralyn-Bildung vom Papaverin (I) bzw. von seinen am C-3 nicht methylierten Analogen aus über ein substituiertes 3-Benzylisoquinolin (VI) verlaufen könnte, und zwar derart, daß nach der Wanderung des Benzylrestes die Acylierung und dann Cyclisierung zu V (R = CH₃) erfolgte.



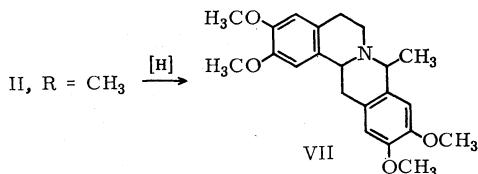
¹⁾ W. Schneider und K. Schroeter, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1459 (1920).

²⁾ L. Ekkert, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 74, 411 (1933); W. Awe, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 77, 157 (1936).

³⁾ W. Wiegrefe, Arch. Pharmaz. 300, 329 (1967). Die Zeile 10 auf S. 337 ist fehlerhaft; es muß dort heißen: C₂₄H₃₀NO₅J (539,4), Ber.: C 53,43, H 5,61.

⁴⁾ Angew. Chem. 59, 32 (1947).

Mit der Formel V ($R = \text{CH}_3$) für Coralyn ständen die Ergebnisse des oxydativen Abbaues¹) im Einklang, und das Mißlingen der Coralyn-Bildung aus Alteupaverin (III) würde so verständlich: da die Position C-3 bereits durch die Methylgruppe besetzt ist, kann der C-1-Substituent nicht dorthin wandern. Awe stützte seine Paraberin-Hypothese durch die Dehydrierungsversuche seines Mitarbeiters O. Nehrlisch⁵) am Coralydin (VII), das aus Coralyn (II, $R = \text{CH}_3$) durch Hydrierung gewonnen wird. Beim Dehydrieren von VII bildet sich nicht das Hexadehydroprodukt Coralyn (II, $R = \text{CH}_3$) zurück, sondern es entsteht das Tetradehydropunkt, das der Dehydrierungsstufe des Berberins entsprechen sollte.



Die UV-Spektren des Tetradehydro-9-methyl-corydalinium-Jodids (a) (Abb. 1), von dem erwiesen war, daß es das Ringsystem des Berberins enthält, und des Tetradehydro-coralydinium-Jodids (b) waren aber so verschieden, daß das Vorliegen des gleichen Ringsystems nach dem damaligen Stand der Forschung ausgeschlossen erschien. Die Verschiedenartigkeit der Substitutionspositionen schien als Erklärung des starken Abweichens nicht ausreichend. Wir haben inzwischen festgestellt⁶), daß die Spektren der nicht-methylierten Verbindungen Palmatinium-Jodid (a') und Tetradehydro-norcoralydinium-Jodid (b') mit den von *Nehrlich*⁵) gemessenen Kurven vergleichbar sind (Abb. 1). Das schließt die Möglichkeit aus, daß die Methylsubstitution einen nennenswerten Einfluß auf die UV-Spektren der von *Nehrlich*⁵) gemessenen Substanzen ausübt. Die NMR-Spektren einiger Coralyn-Derivate, über die wir noch berichten werden, ließen diesen Einfluß möglich erscheinen.

Erschwerend für die Annahme einer Paraberin-Struktur wirkte die Tatsache, daß aus Coralyn Coralydin (VII) entsteht, das unabhängig von dieser Darstellung durch Kondensation aus Tetrahydropapaverin und Acetaldehyddiäthylacetal gewonnen werden kann⁷⁾. Dieser Einwand ließe sich vielleicht dadurch abschwächen, daß auch bei dieser Darstellungsmethode eine Wanderung des Benzylrestes von C-1 nach C-3 von vornherein nicht als völlig ausgeschlossen angesehen werden kann.

Da die Paraberin-Hypothese bisher nicht experimentell überprüft worden ist, sollte sie durch ein Experiment untersucht werden, das sich auf folgende Über-

⁵⁾ Diss. Göttingen 1939, S. 20.

⁶⁾ D. Sasse, unveröffentlichte Versuche, Braunschweig 1967.

⁷⁾ A. Pictet und S. Malinowski, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 2688 (1913).

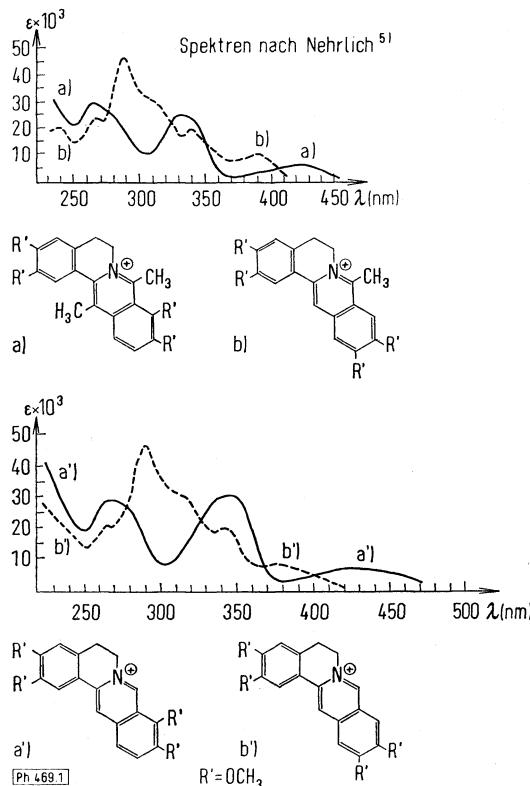
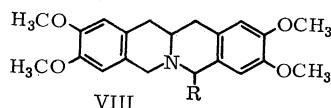


Abb. 1

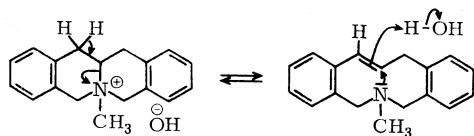
legung stützt: hat Coralyn die Formel V, $R = \text{CH}_3$, so ist dem Coralydin Struktur VIII, $R = \text{CH}_3$ zuzuschreiben.



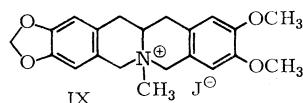
Aus Papaverin und Benzoylchlorid entsteht in einem der Coralyn-Reaktion entsprechenden Ansatz 9-Phenyl-norcoralyn⁸⁾, das nach dem UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}} = 299 \text{ nm}$) den gleichen Chromophor wie das Coralyn hat. Im Sinne der Paraberin-Hypothese hätte 9-Phenyl-norcoralyn die Formel V, $R = \text{C}_6\text{H}_5$, und sein Hydriierungsprodukt, das 9-Phenyl-norcoralydin, die Struktur VIII, $R = \text{C}_6\text{H}_5$. Zwischen Paraberinen und Berbinen sollte durch Hofmann-Abbau entschieden werden kön-

⁸⁾ W. Awe, H. Halpaap und O. Hertel, Arzneimittel-Forsch. 10, 936 (1960).

nen: N-quaternisierte Paraberin-Derivate können beim Abbau mit Lauge nur Zehnring-Desbasen bilden, die in protonenhaltigen Reaktionsmedien durch transannulare Reaktion rückquaternisieren und damit im Gleichgewicht mit den N-quaternären Ausgangsbasen stehen.



Diese Aussage gilt, wenn folgende Voraussetzung erfüllt ist: das Paraberin darf nur solche zum Stickstoff β -ständige Protonen tragen, die zugleich ringständig sind. Sind außer den zum Stickstoff β -ständigen Ringprotonen noch β -ständige Protonen in einer Seitenkette vorhanden, so wird der *Hofmann*-Abbau in diese Seitenkette führen, und es wird eine stabile Desbase entstehen. Die Voraussetzung, nur ringständige β -Protonen zu besitzen, wird vom 9-Phenyl-norcoralydin VIII, $R = C_6H_5$ erfüllt, nicht aber vom Coralydin VIII, $R = CH_3$. Die N-quaternisierte Base von VIII, $R = C_6H_5$ sollte daher nicht nach *Hofmann* abgebaut werden können. Diese Überlegung wird durch Experimente von *Campbell* und Mitarb.⁹⁾ voll bestätigt, denen es nicht gelang, das Paraberin IX selbst unter energischen Bedingungen nach *Hofmann* abzubauen.



Wir stellten das 9-Phenyl-norcoralydin V, $R = C_6H_5$ her⁸⁾, das mit Zink und Säure zum 9-Phenyl-norcoralydin VIII, $R = C_6H_5$ reduziert wurde. VIII, $R = C_6H_5$ wurde in Äthanol mit Methyljodid quaternisiert; wir erhielten zwei N-Methyljodide von unterschiedlicher Löslichkeit und verschiedenem Schmelzpunkt. Die UV-Spektren der Rohprodukte [Kurve a] in Abb. 2] zeigen nur den β -Phenäthylamin-Chromophor ($\lambda_{\text{max}} = 286 \text{ nm}$). Alle Versuche, die Rohprodukte aus Äthanol umzukristallisieren, führten zu zersetzen, leicht gelb gefärbten Substanzen [Kurve b)]. Im DC dieser zersetzen Produkte war die Ausgangsbasis VIII, $R = C_6H_5$ nachweisbar, und die langwellig gelegenen Maxima im UV-Spektrum sprechen für partielle Dehydrierungsprodukte dieser Basis. Selbst beim Erhitzen in Äthanol wird die N-Methylgruppe also zum Teil wieder abgespalten. Nach der Umwandlung in das N-Methylchlorid wurde die wässrige Lösung bei pH 6 mit Äther ausgeschüttelt, um tertiäre Basen zu entfernen, und dann über einen basischen Ionenaustauscher filtriert. Der Abbau begann bereits auf der Austauschersäule, und die vermeintliche

⁹⁾ R. Campbell, R. D. Haworth und W. R. Perkin jun., J. chem. Soc. (London) 1926, 32.

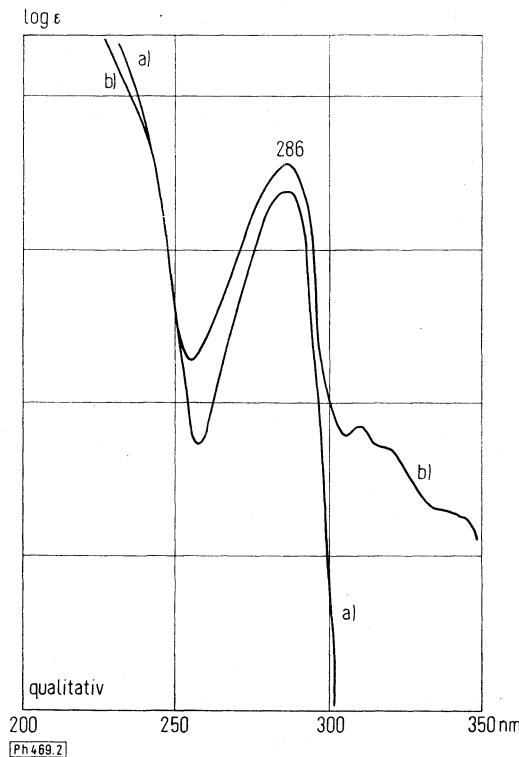
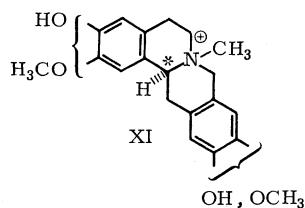
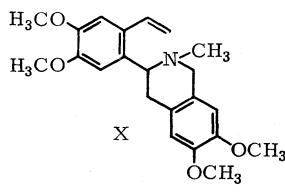


Abb. 2

Abbau-Base erwies sich als tertiäre Ausgangsbase VIII, $R = C_6H_5$. Das Experiment zeigt, daß 9-Phenyl-norcoralydin VIII, $R = C_6H_5$ zur Entscheidung zwischen der Berbin- oder Paraberin-Struktur des Coralyns ungeeignet ist.

Eine Verbindung des Coralydin-Typs, die ebenfalls nur zum Stickstoff β -ständige Protonen am Ring besitzt, ist das Norcoralydin VIII, $R = H$. Tomita und Kunitomo¹⁰⁾ gelang es, Norcoralydin-N-methyljodid ausschließlich zur Vinylbase X abbauen.



Damit ist für Norcoralydin eine Paraberin-Struktur ausgeschlossen. Da *A. Pictet* und *T. Q. Chou*¹¹⁾ Norcoralydin und Coralydin in ein gemeinsames Derivat (8,9,16,17-Tetradehydorcoralydinium-Jodid) umwandeln konnten, ist damit die Arbeitshypothese, das Coralyn könne ein Paraberin sein, widerlegt.

Die o. a. Überlegung der Rückquaternisierung von Zehnring-Desbasen bietet zugleich eine Erklärung für einen von *Tomita* und *Kunitomo*¹⁰⁾ berichteten Befund: sie isolierten das Alkaloid Phellodendrin, für das sie Struktur XI ermittelten. Phellodendrinjodid ist optisch aktiv ($[\alpha]_D^{20} = -130^\circ$). Nach O-Methylierung und *Hofmann*-Abbau resultierte optisch inaktives Norcoralydin-methyl-methin X. Das spricht dafür, daß der *Hofmann*-Abbau dieses Berbins schnell in Richtung der Zehnring-Desbase läuft, in der das Asymmetriezentrum aufgehoben ist (XII.). Die Rückquaternisierung führt zum Racemat, aus dem die inaktive Vinylbase X entsteht. Würde X vergleichbar schnell aus der optisch aktiven Ausgangssubstanz gebildet, so wäre ein nur teilaromatisiertes Produkt X zu erwarten.

Beschreibung der Versuche

Da für Coralyn und seine Derivate Paraberin-Strukturen ausgeschlossen wurden, werden diese Verbindungen in den Versuchsbeschreibungen als Berbin-Abkömmlinge formuliert.

Herstellung von 9-Phenyl-norcoralydin (Hexahydroderivat der Formel II, R = C₆H₅)

9-Phenyl-norcoralydin wurde in Anlehnung an ⁸⁾ hergestellt. Dazu wurden 3 g Papaverin-Base mit 20 ml Benzoylchlorid und 3 g entwässertem Zinkchlorid 10 Min. im Metallbad auf 150—160° (Badtemp.) erhitzt. Beim Abkühlen schied sich ein Kristallbrei aus, der mit 25 ml Methanol verrührt und nach Beendigung der Reaktion abgesaugt wurde. Den Niederschlag (II, R = C₆H₅) reduziert man ohne weitere Reinigung in einer Mischung aus 180 ml 5proz. Schwefelsäure, 90 ml Eisessig und 15 ml wasserfreier Ameisensäure. Die übliche Aufarbeitung ergab 9-Phenyl-norcoralydin (2,3 g; Schmp. 172° aus Äthanol).

Quaternisierung von 9-Phenyl-norcoralydin

1,5 g 9-Phenyl-norcoralydin wurden in gesättigter Äthanollösung mit 2 Äquiv. Methyljodid durch 5stdg. Kochen unter Lichtausschluß quaternisiert. Durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol erhielten wir zwei verschiedene N-Methyljodide.

a) Leichtlösliches N-Methyljodid

Weiße Substanz, verfärbt sich ab $\approx 170^\circ$; die verkohlte Masse schmilzt bei 248°. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Äthanol sank der Zersetzungspunkt auf 238°, die Substanz begann nach wie vor sich ab $\approx 170^\circ$ zu verfärbten.

Nach dem DC enthält die umkristallisierte Substanz tertiäre Ausgangsbase (Kieselgel G; Aceton 30, Methanol 12,5, Wasser 7,5).

¹¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 373 (1916).

b) Schwerlösliches N-Methyljodid

Schwefelgelbe Substanz, Schmp. 223° (Zers.); der Zersetzungspunkt konnte durch zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol nicht erhöht werden. Trotz der Färbung gab die Substanz als Rohprodukt ein reines Tetrahydroisochinolin-Spektrum (s. Abb. 2).

Wegen dieser Schwierigkeiten wurden 500 mg des rohen N-Methyljodids mit Äther ausgekocht und in 70proz. Äthanol mit frisch gefälltem Silberchlorid 3 Std. am Rückflußkühler erhitzt. Das Filtrat wurde i. Vak. fast zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit reichlich heißem Wasser versetzt, die Lösung von Spuren einer sehr schwer löslichen Beimengung abfiltriert und über einen stark basischen Ionenaustauscher gegeben. Die tertiäre Abbau-Base schied sich schon am Ionenaustauscher ab, ein Teil der trüben wäßrigen Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt (Fraktion A).

Der Hauptteil der Basenfraktion wurde i. Vak. eingeengt, mit 15proz. äthanol. Kalilauge (15% KOH, 22% Wasser, 63% Äthanol) 5 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und nach dem Ansäuern i. Vak. eingeengt. Der Rückstand kristallisierte (Fraktion B). Die Mutterlaugen gaben nach Ammoniakalisieren und Ätherausschüttelung einen gelb verfärbten, kristallinen Rückstand (Fraktion C).

Aus Fraktion A wurde eine Base gewonnen, die aus Petroläther kristallisierte, bei 173° schmolz, im Mischschmp. mit 9-Phenyl-norcoralydin Schmp. 172° keine Depression gab und das gleiche chromatographische Verhalten wie diese Base zeigte.

Das Hydrochlorid (Fraktion B) wurde zweimal aus 5proz. Äthanol mit wenig Salzsäure umkristallisiert; es zersetzt sich ab 200° und fließt bei 221—222° zu Tröpfchen zusammen. Kristallisierte man aus 5proz. Äthanol ohne Säurezusatz um, so erhielt man eine tertiäre Base, die bei 173° schmolz und durch Mischschmp. als 9-Phenyl-norcoralydin identifiziert wurde (Cl^- war nicht mehr nachzuweisen).

Fraktion C erwies sich ebenfalls als 9-Phenyl-norcoralydin. Eine Mischung aus den Fraktionen A + B + C zeigte das gleiche IR-Spektrum wie authentisches 9-Phenyl-norcoralydin.

Allgemeine Angaben

Die Schmp. wurden im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert angegeben. — Die UV-Spektren wurden mit dem Zeiss-Gerät PMQ II aufgenommen, die IR-Spektren mit dem Beckman-Gerät IR-5. Herrn Prof. Dr. *Bersch* danke ich verbindlich für die IR-Spektren, Herrn Prof. Dr. *Awe* für ausführliche Diskussionen.

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. W. Wiegerebe, 33 Braunschweig, Pockelsstr. 4.

[Ph 469]

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr., 1968

Bei der Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche mit ® gekennzeichnet sind.

DG 5000/47/64 — III-18-127