

Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Braunschweig  
und  
Pharmazeutisches Institut der Universität Bern

**Zum Mechanismus der Umsetzung von 1-(2'- $\alpha$ -Hydroxyalkyl-benzyl)-  
N-methyl-tetrahydroisochinolinen zu phenylsubstituierten  
Isochromanen\***

Von *W. Wiegrebe\*\**, *H. Reinhart* und *J. Fricke*

(Eingang 8. März 1973)

1-Benzyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline lassen sich unter den Bedingungen des Chlorameisensäureäthylester-Abbaus zu 2- $\beta$ -(N-Äthoxycarbonyl-N-methyl)-aminoäthyl-*trans*-stilbenen umsetzen, wenn in *o*- oder *p*-Stellung zur Benzylamin-Gruppierung Elektronen-liefernde Substituenten stehen, die eine Polarisierung der Benzylkohlenstoff-Stickstoff-Bindung bewirken<sup>1</sup>.

Der eine von uns<sup>2</sup> fand beim Abbau von 6'- $\alpha$ -Hydroxyäthyllaudanosin (I), dass als Hauptkomponente 3-{2'-[ $\beta$ -(N-Äthoxycarbonyl-N-methyl)-aminoäthyl]-4',5'-dimethoxy-phenyl}-6,7-dimethoxy-1-methyl-isochroman (II) entstand, und dass das erwartete 2'- $\beta$ -(N-Äthoxycarbonyl-N-methyl)-aminoäthyl-2-( $\alpha$ -hydroxyäthyl)-4,5,4',5'-tetramethoxy-*trans*-stilben (III) nur in sehr geringer Menge anfiel. Die Konstitution von II wurde inzwischen durch unabhängige Synthese gesichert<sup>3</sup>. Durch weitere Untersuchungen wurde festgestellt, dass III bei der Isochroman-Bildung nicht als Zwischenprodukt, sondern als Nebenprodukt anzusehen ist<sup>2</sup>.

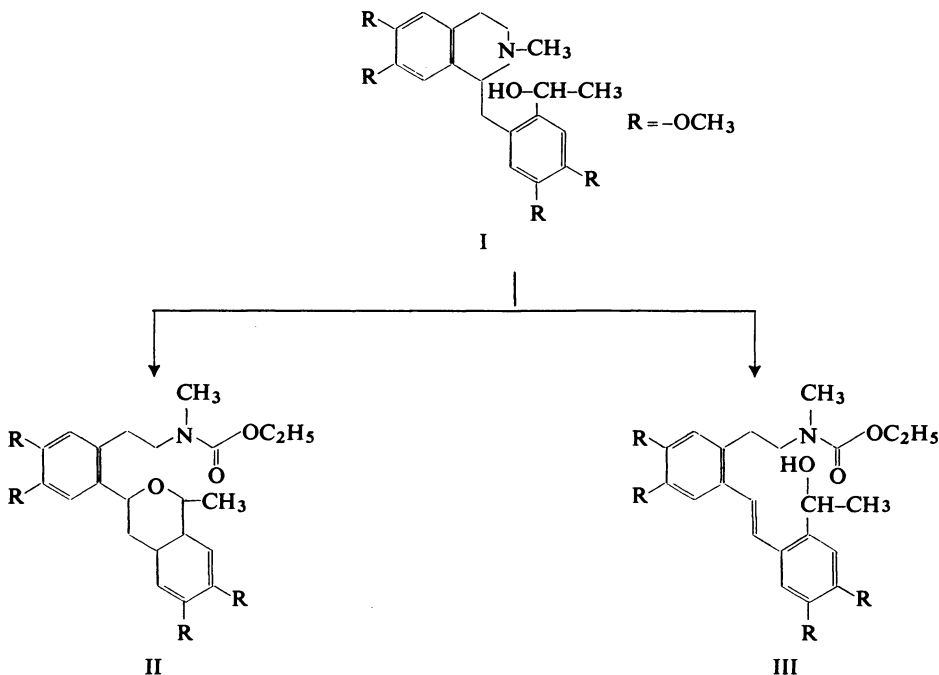
\* 3. Mitteilung über 3-Phenyl-isochromane; 1. und 2. Mitt. siehe *Wiegrebe*<sup>2,3</sup>.

\*\* Herrn Prof. Dr. O.-E. Schultz zum 65. Geburtstag freundlichst gewidmet.

<sup>1</sup> *Knabe J.* und *Gohmert H.*, *Arch. Pharm.* 303, 525 (1970).

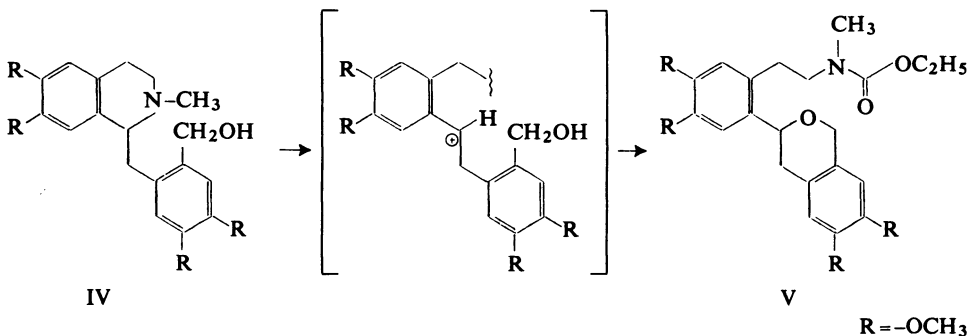
<sup>2</sup> *Wiegrebe W.*, *Arch. Pharm.* 301, 672 (1968).

<sup>3</sup> *Wiegrebe W.*, *Fricke J.*, *Budzikiewicz H.* und *Pohl L.*, *Tetrahedron [London]* 28, 2849 (1972).



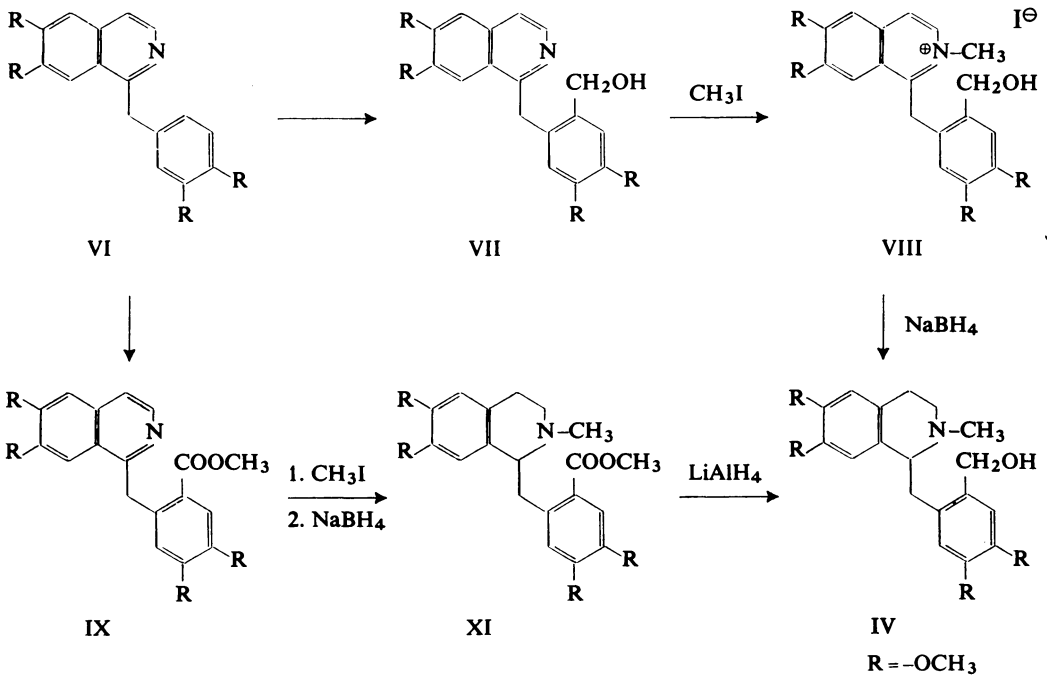
Es wurde gefolgert, dass beim Chlorameisensäureester-Abbau von I ein mesomeriestabilisiertes Carbonium-Ion gebildet wird, das durch das Carbinol oder das Carbinol-Anion nucleophil substituiert wird. Ein Synchron-Mechanismus durch Reaktion des Carbinols bzw. des Alkoholat-Anions mit dem Benzyl-C-Atom (der Benzylamin-Gruppierung) war wenig wahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen.

Zwischen diesen Reaktionsmöglichkeiten lässt sich durch folgendes Experiment entscheiden: Führt man die Reaktion an einem optisch aktiven, primären Tetrahydroisochinolin-Carbinol durch, z. B. an 6'-Hydroxymethyl-lauidanosin (IV), und verläuft die Umsetzung über ein Benzyl-Carbonium-Ion, so ist als Produkt ein optisch inaktives Isochroman (V) zu erwarten.



Verläuft die Reaktion dagegen in einem Synchron-Mechanismus, so muss *Waldensche* Umkehr eintreten und ein optisch aktives Produkt resultieren. Hier wird die Voraussetzung gemacht, dass die Antipoden von V eine spezifische Drehung von erkennbarer Grösse besitzen. Ausserdem muss die Möglichkeit eines Nachbargruppen-Effektes bedacht werden. Das sekundäre Carbinol I, das leicht zugänglich ist, wäre für diese Untersuchung ungünstig, da es zwei Asymmetriezentren enthält.

Ausgehend von Papaverin (VI) sollte 6'-Hydroxymethyl-laundosin (IV) hergestellt werden. Zunächst sollte geprüft werden, ob IV bei der Umsetzung mit Chlorameisensäureäthylester das Isochroman V ergibt. Ist dies der Fall, sollte IV in die optischen Antipoden gespalten, eines der Enantiomeren zum Isochroman umgesetzt, und dieses auf optische Aktivität untersucht werden.



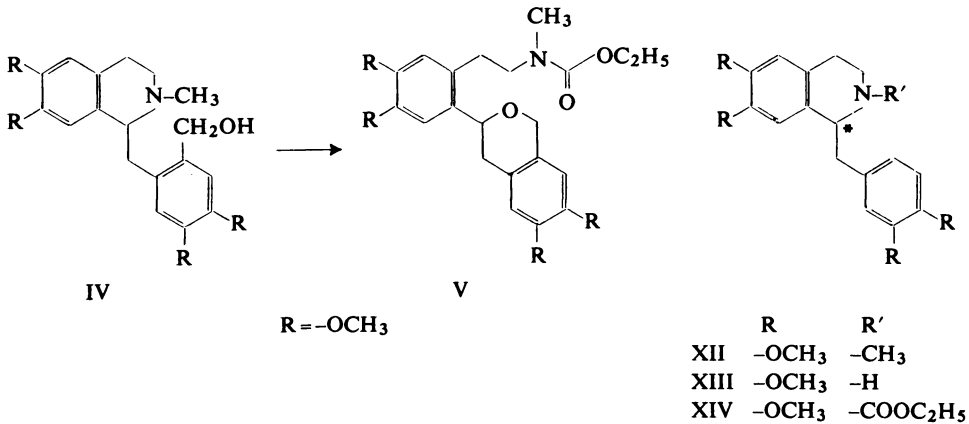
### 6'-Hydroxymethyl-laundosin

( $\pm$ )-6'-Hydroxymethyl-laundosin (IV) lässt sich aus 6'-Hydroxymethyl-papaverin (VII)<sup>4,5</sup> durch Quaternisieren (VIII) und Boranat-Reduktion bzw. aus 6'-Methoxycarbonyl-papaverin (IX)<sup>4</sup> durch Reaktion mit Methyljodid zu X, Boranat-Reduktion zu XI und Umsetzung mit  $\text{LiAlH}_4$  herstellen. Versuche mit O-Benzoyl-VII

<sup>4</sup> *Wiegrebe W., Krüger U., Reinhart H. und Faber L., Arch. Pharm. 301, 50 (1968).*

<sup>5</sup> *Mathieu P., Gardent J. und Janot M.-M., C. R. Acad. Sci. 267, 1416 (1968).*

brachten keine Vorteile. Wir setzten ( $\pm$ )-IV mit Chlorameisensäureäthylester zu ( $\pm$ )-V um, um dieses später mit dem Isochroman vergleichen zu können, das aus optisch aktivem IV erhalten werden sollte.



Unsere Versuche, ein Enantiomeres von IV durch stereospezifische Synthese aus optisch aktivem Laudanosin (XII) bzw. Tetrahydro-papaverin (XIII) über dessen N-Äthoxycarbonyl-Derivat XIV zu erhalten, waren erfolglos. Formylierungsversuche<sup>6</sup> an den entsprechenden Racematen mit Dimethylformamid-Phosphoroxidtrichlorid gelangen nicht: die Ausgangssubstanzen wurden nahezu quantitativ zurückgewonnen. Wir hatten die Absicht, die für ( $\pm$ )-XII bzw. ( $\pm$ )-XIII erarbeiteten Reaktionsbedingungen auf die entsprechenden Enantiomeren zu übertragen, die nach Literaturangaben hergestellt werden können<sup>7, 8</sup>.

#### Trennung des ( $\pm$ )-IV in optische Antipoden

Versuche mit Dibenzoyl-L-(+)-weinsäure, (+)-Campher-10-sulfonsäure und N-Acetyl-L-leucin in Äthanol, Wasser und Methanol-Äther-Gemischen führten nicht zu kristallinen Salzen. Auch bei XI war eine Trennung mit (+)-Campher-10-sulfonsäure, N-Acetyl-L-leucin und D-(-)-Chinasäure nicht zu erreichen (Äthanol und Methanol-Äther).

Säulenchromatographie von IV an Acetylcellulose WOELM als optisch aktivem Adsorbens ergab keine Anreicherung eines optischen Antipoden.

Eine Trennung des ( $\pm$ )-6'-Hydroxymethyl-laudanosins (IV) in die Antipoden erreichten wir schliesslich mit D-(-)-Chinasäure in Äthanol; wir erhielten ein Salz,

<sup>6</sup> vgl. Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 3. Aufl., 1964, S. 294.

<sup>7</sup> Pictet A. und Athanasescu B., Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 2346 (1900).

<sup>8</sup> Corrodi H. und Hardegger E., Helv. chim. Acta 39, 889 (1956).

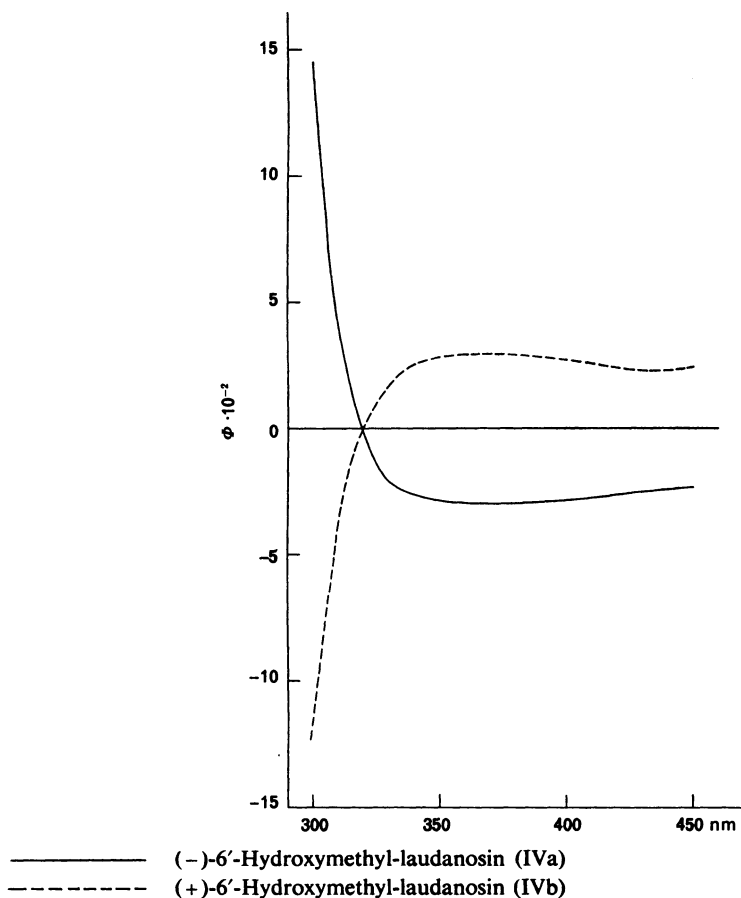
aus dem in üblicher Weise die Base freigesetzt wurde. Die Base wurde in Äthanol gelöst ( $c = 3,0$ ). Eine Drehung des polarisierten Lichtes war jedoch in dem von uns verwendeten Polarimeter im 2-dm-Rohr bei 589 nm (visuelle Ablesung) nicht eindeutig feststellbar.

Nach Abziehen des Lösungsmittels und Aufnehmen in Äther erhielten wir die kristalline Base (IVa), die bei  $125^\circ$  schmolz [( $\pm$ )-IV schmilzt bei  $103\text{--}104^\circ$ ]. Aus der äthanolischen chinasuren Mutterlauge erhielten wir nach üblicher Aufarbeitung eine weitere Kristallfraktion (IVb), die bei  $124^\circ$  schmolz. Der Mischschmelzpunkt der beiden Fraktionen IVa und IVb lag bei  $100\text{--}105^\circ$ .

ORD-Spektren der beiden Substanzen zeigten, dass die Antipoden des ( $\pm$ )-6'-Hydroxymethyl-laudanosins (IV) nahezu optisch rein vorlagen. Der Nullpunkt der beiden Kurven (Abb. 1) liegt bei 319 nm. Der grösste molare Drehwert im gemessenen

Abbildung 1

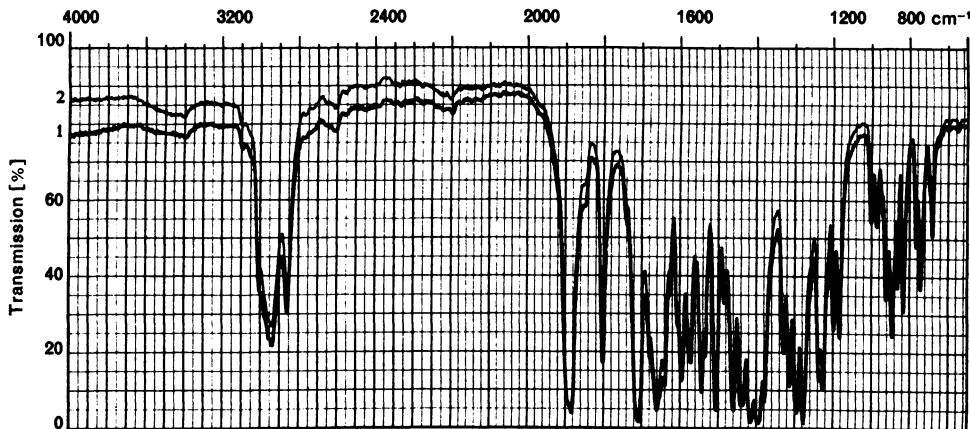
ORD-Spektren von (+)- und (-)-6'-Hydroxymethyl-laudanosin in Dioxan



Bereich (300–450 nm) ist bei 360 nm für IVa =  $-295,4^\circ$ , für IVb =  $+293,2^\circ$ . Aufgrund der ORD-Spektren ist IVa als (-)- und IVb als (+)-6'-Hydroxymethyl-aldanosin anzusehen.

Abbildung 2

*IR-Spektren von 3-{2'-[ $\beta$ -(N-Äthoxycarbonyl-N-methyl)-aminoäthyl]-4',5'-dimethoxyphenyl}-6,7-dimethoxy-isochroman in KBr*



- 1 aus (+)-6'-Hydroxymethyl-aldanosin (IV)
- 2 aus (-)-6'-Hydroxymethyl-aldanosin (IVa)

IVa wurde mit Chlorameisensäureester zum Isochroman Va umgesetzt, das bei  $149-150^\circ$  schmilzt. Racemisches V schmilzt bei  $150-151^\circ$ . Die IR-Spektren von V und Va in KBr lassen sich fast zur Deckung bringen (Abb. 2). Das CD-Spektrum von Va (20,6 mg/5 ml Methanol) lässt – im Vergleich mit dem Spektrum von racemischem V – auch bei hoher Verstärkung keine optische Aktivität erkennen. Im ORD-Spektrum von Va konnte dagegen geringfügige optische Aktivität festgestellt werden.

Die vorliegenden Befunde sprechen für ein Carbonium-Ion als Zwischenprodukt; eine endgültige Aussage lässt sich erst durch Vergleich von Va mit einem optisch reinen Enantiomeren von V machen.

### *Beschreibung der Versuche*

Die Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen:

UV-Spektren: ZEISS PMQ II

IR-Spektren: PERKIN-ELMER 700, IR-5 BECKMAN

ORD-Spektren: CARY Recording Spectropolarimeter, Modell 60

CD-Spektren: Dichrograph Modell CD 185, ROUSSEL-JOUAN

Die Smp. sind unkorrigiert; die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium M. Beller, Göttingen, ausgeführt.

*6'-Benzoyloxymethyl-papaverin (O-Benzoyl-VII)*

3 g VII<sup>4,5</sup> wurden unter Erwärmen in 30 ml Pyridin gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren wurde mit 8 ml Benzoylchlorid versetzt, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und in 200 ml Eiswasser gegossen. Der Ester schied sich ölig ab. Mit konz. HCl wurde die wässrige Phase ganz schwach angesäuert und dann 3mal mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde aus Äther kristallisiert. Umkristallisation aus Methanol gab verfilzte Nadelchen, Smp. 147°; Ausbeute 68 % der Theorie.

$\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ : 238 nm (log  $\epsilon$ =4,70); 281 (3,76); 314 (3,46); 327 (3,52).

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>N (473,5) Ber. C 71,02 % H 5,75 %  
Gef. C 71,11 % H 5,82 %

*6'-Hydroxymethyl-papaverin-N-methyljodid (VIII)*

10,5 g VII<sup>4,5</sup> wurden in 150 ml absolutem Benzol und 70 ml Aceton unter Rückfluss erhitzt. Spuren ungelöster Verunreinigung wurden abfiltriert, und das Filtrat wurde mit 40 ml Methyljodid 18 h unter Rückfluss erhitzt. Die nach dem Erkalten ausgefallenen gelben Kristalle wurden abgenutscht und aus Aceton am Durchlaufextraktor umkristallisiert. Smp. 185° (Zers.), schwankend; 90 % der Theorie.

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>N I (511,4) Ber. C 51,57 % H 5,12 %  
Gef. C 51,70 % H 5,21 %

*(±)-6'-Hydroxymethyl-laudanosin IV*

13,1 g VIII wurden in 120 ml 70-proz. Äthanol gelöst und zu einer Suspension von 4 g Natriumborhydrid in 70-proz. Äthanol langsam unter Rühren zugegeben. Anschließend wurde unter Erwärmen 4 h gerührt, der Alkohol abdestilliert und 3mal mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde im Vakuum eingeeengt und das resultierende gelbe Öl aus Äther in der Kälte kristallisiert. Die Kristalle wurden mit 20 ml Äther gewaschen und aus Äther am Durchlaufextraktor umkristallisiert. Weisse Kristalle, Smp. 103–104°; Ausbeute 87–92 % der Theorie.

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>N (387,5) Ber. C 68,21 % H 7,53 %  
Gef. C 68,10 % H 7,46 %

*6'-Methoxycarbonyl-papaverin-N-methyljodid (X)*

4,0 g IX<sup>4</sup> wurden im Bombenrohr mit 10 ml Methanol und 5 ml Methyljodid 1 h auf 100° erhitzt. Die resultierenden gelben Kristalle wurden im Durchlaufextraktor aus Methanol umkristallisiert. Smp. 230–232°; Ausbeute 73 % der Theorie.

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>N I (539,4) Ber. C 51,22 % H 4,86 %  
Gef. C 51,28 % H 4,94 %

*6'-Methoxycarbonyl-laudanosin (XI)*

4,0 g X wurden in 50 ml Wasser-Äthanol gelöst und unter Erwärmen zu einer Suspension von 600 mg Natriumborhydrid in Äthanol zugegeben. Das alkalische Reaktionsgemisch wurde im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Base mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielten wir einen kristallinen Rückstand, der nach Umkristallisation aus Methanol weisse Kristalle vom Smp. 130–132° lieferte. Ausbeute 91 % der Theorie.

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>N (415,5) Ber. C 66,49 % H 7,04 %  
Gef. C 66,71 % H 7,12 %

*(±)-6'-Hydroxymethyl-laudanosin (IV)*

2,2 g XI wurden in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren und leichtem Erwärmen zu einer Suspension von 1,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml absolutem Äther zugetropft. Anschliessend wurde noch 1 h unter Rückfluss erhitzt, überschüssiges Reduktionsmittel mit Wasser zerstört, vom Rückstand abgegossen und dieser mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Als Rückstand blieb ein gelbes Öl, das nach Zusatz von wenig Äther durchkristallisierte. Umkristallisation aus Äther im Durchlaufextraktor lieferte weisse Kristalle vom Smp. 103–104°. Ausbeute 83 % der Theorie.

*Umsetzung von (±)-IV mit Chlorameisensäureäthylester zu (±)-3-{2'-[β-(N-Äthoxycarbonyl-N-methyl)-aminoäthyl]-4',5'-dimethoxyphenyl}-6,7-dimethoxy-isochroman (V)*

1,7 g IV wurden in 20 ml Äther-Chloroform (1:1) gelöst, je 2mal mit 20,0 ml 15-proz. Kalilauge und 3,0 ml Chlorameisensäureäthylester versetzt und je 2 h geschüttelt. Anschliessend wurden nochmals 10,0 ml Lauge zugegeben; es wurde 1 h geschüttelt, über Nacht stehen gelassen, die Äther-Chloroform-Schicht abgetrennt und die wässrige Phase 4mal mit Äther ausgeschüttelt. Zur Entfernung von Restbase wurde die organische Phase mit  $\text{N HCl}$  ausgeschüttelt, anschliessend mit Wasser säurefrei gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum blieb ein Öl zurück, das aus Äther kristallisierte. Umkristallisation aus Äther im Durchlaufextraktor ergab feine, seidige Nadeln, die bei 150–151° schmolzen. Ausbeute 81 % der Theorie.

$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{N}$ (459,5)	Ber. C 65,34 %	H 7,24 %
	Gef. C 65,41 %	H 7,32 %

*Racematspaltung von (±)-6'-Hydroxymethyl-laudanosin (IV) mit D-(-)-Chinasäure*

1,3 g (±)-IV wurden zusammen mit 610 mg Chinasäure in 20,0 ml Äthanol unter Erwärmen gelöst. Beim Stehen über Nacht bildete sich ein kristalliner weisser Niederschlag (0,9 g) vom Smp. 184°, der sich bei weiterem Umkristallisieren nicht änderte. Die Kristalle wurden in Wasser gelöst, die Lösung mit Ammoniak alkalisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das zurückbleibende Öl durch Zugabe von Äther kristallisiert. Smp. 125°; Ausbeute 530 mg (IVa).

Die chinasäure äthanolische Mutterlauge wurde im Vakuum bis zur Trockne eingengt und der ölige Rückstand in Wasser gelöst. Durch Alkalisieren und Ausschütteln wurden 490 mg Kristalle erhalten, die bei 124° schmolzen (IVb). Umkristallisation aus Äther im Durchlaufextraktor.

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$ (387,5)	Ber. C 68,21 %	H 7,53 %
	Gef. C 68,10 %	H 7,52 % (IVa)
	C 68,36 %	H 7,45 % (IVb)

*Chlorameisensäureäthylester-Abbau von IVa*

397 mg IVa wurden in 7,0 ml Chloroform-Äther (1:1) gelöst und 2mal je 2 h mit je 6,0 ml 15-proz. Kalilauge und 1,0 ml Chlorameisensäureäthylester geschüttelt. Anschliessend wurde noch 30 min mit 3,0 ml Kalilauge geschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung (s. o.) resultierten 360 mg Urethan, das, aus Äther umkristallisiert, bei 149–150° schmolz (Va). Smp. von racemischem Isochroman (V) 150 bis 151°.

*N-Äthoxycarbonyl-tetrahydropapaverin (XIV)*

3,0 g Tetrahydropapaverin (XIII)<sup>9</sup> wurden in 25 ml Äther-Chloroform (1:1) gelöst und mit 3,0 ml Chlorameisensäureäthylester und 18 ml 15-proz. Kalilauge 2h geschüttelt. Nach Zugabe von 2,0 ml Ester und 10 ml Lauge wurde erneut 2h geschüttelt. Da das Gemisch zu diesem Zeitpunkt nahezu neutral reagierte, wurde noch 1h mit 10 ml Kalilauge geschüttelt und über Nacht stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung führte zu einem Öl, das nach Zugabe von wenig Äther kristallisierte. Umkristallisation aus Äther lieferte weisse Kristalle vom Smp. 98–99°; Ausbeute 78 % der Theorie.

$C_{23}H_{29}O_6N$  (415,5)    Ber. C 66,49 %    H 7,04 %  
                                 Gef. C 66,35 %    H 6,87 %

Wir danken den Herren Dr. *P. Moser*, Basel, Prof. Dr. *H. Wolf*, Braunschweig und Prof. Dr. *P. Zahler*, Bern, verbindlich für ORD- bzw. CD-Spektren.

*Adresse des Autors.* Prof. Dr. W. Wiegrebe, Pharmazeutisches Institut, Universität Bern, Sahli-  
strasse 10, 3000 Bern.

<sup>9</sup> *Kindler K. und Peschke W.*, Arch. Pharm. 272, 236 (1934).