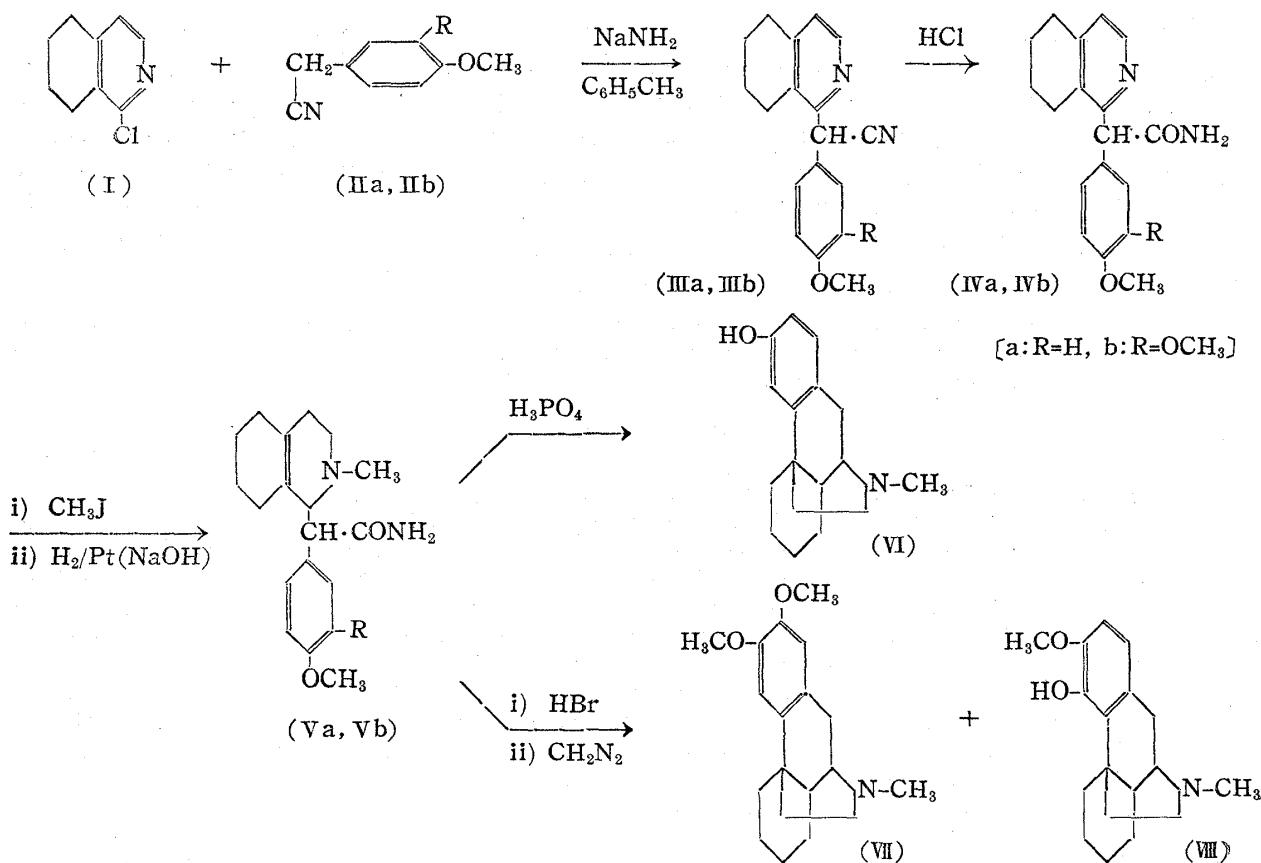


58. **Morio Ikehara** : Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CX.¹⁾ Synthese von Oxyderivaten des Morphinans.

(*Pharmaz. Institut d. Universität Tokyo**)

Das von Schneider und seiner Forschungsgruppe²⁾ zuerst synthetisch hergestellte 3-Oxy-N-methylmorphinan ist hinsichtlich seiner pharmakologischen Wirkung immer interessanter geworden. Da Ochiai und ich³⁾ vor kurzem eine neue Methode zur Synthese von N-Methylmorphinan aus Teer-Isochinolin entwickelt haben, ich nun *dl*-3-Oxy-N-methylmorphinan mit derselben Methode synthetisch dargestellt. Ganz analogerweise habe ich auch die Synthese von *dl*-Tetrahydrodesoxykodein ausgeführt, welches Kondo und Ochiai⁴⁾ vor ca. 30 Jahren aus Sinomenin und Thebain abgeleitet und neuerdings Grewe und seiner Forschungsgruppe⁵⁾ erstmals synthetisch dargestellt hatten. Die Reaktionsschemata beider Synthesen sind unten mit Formeln angezeigt.



Die Kondensation von 1-Chlor-*Bz*-tetrahydroisochinolin (I) mit Anisylcyanid (IIa) bzw. Veratrylcyanid (IIb) wurde in Toluol-Lösung mittels Natriumamid ausgeführt. Zu bemerken ist dabei, dass die Reaktion im Vergleich bei der Einwirkung von unsubstituierten Benzylcyanid sehr träge ist, und zwar erfolgte sie erst nach 5 stündigem Erhitzen auf 140~150° mit ca. 65%iger Ausbeute. Die partielle Verseifung der Nitrilgruppe beider Kondensate (IIIa und IIIb) mittels konz. Schwefelsäure wurde wegen des

* Hongo, Tokyo (池原 森男).

1) CIX. Mitteilung. S. Okuda: dieses Bulletin, 3, 175 (1955).

2) Helv. chim. Acta, 32, 821 (1949). Vgl. dazu auch *ibidum*, 33, 1437 (1950); 34, 2211, 2219 (1951); 37, 710 (1954).

3) Dieses Bulletin, 2, 72, 109 (1954).

4) J. Pharm. Soc. Japan, 46, 1008 (1926); Ann., 470, 227 (1929). 5) Ann., 564, 161 (1949).

Verdachtes der gleichzeitigen Sulfurierung verzichtet und mit konz. Salzsäure nach gelindem Erwärmen 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das bei beiden Fällen in einer Ausbeute von 70~75% erhaltene Säureamid (IVa, IVb) bildete ein an der Luft ziemlich leicht verfärbendes amorphes Jodmethylat, sodass das letztere sofort in Natron-alkalischer Methanol-Lösung mit Platinoxyd katalytisch hydriert wurde. Die Reduktion verlief ziemlich glatt und endete fast nach ca. 5 Stunden mit 2 molen Wasserstoff-Aufnahme. Das entstandene 1-(α -Carbamylanisyl)- bzw. 1-(α -Carbamylveratryl)-2-methyloctahydroisochinolin (Va, Vb) ist ölig und wurde als sein kristallinisches Pikrat vom Schmp. 126~128° bzw. 192° charakterisiert. (V) gab nach 40 stündigem Erhitzen in konz. Phosphorsäure auf 150~160° nadelförmige Phenolbase vom Schmp. 250~251°. Ihre Analysenzahlen sowie der Schmelzpunkt stimmen mit denen des *dl*-3-Oxy-N-methylmorphinan (VI) überein.

Der Ringschluss von (Vb) mit konz. Phosphorsäure unter gelinderen Bedingungen war erfolglos und wurde erst durch 8 stündiges Erhitzen mit 48%iger Bromwasserstoff-säure auf 130~140° erzielt. Die entstandene phenolische Base wurde mit Diazomethan methyliert und das Produkt in Äthanol-Lösung mit Pikrinsäure gefällt. Das hierbei ausgeschiedene Pikrat bildete beim Umkristallisieren aus Methanol feine Nadeln vom Schmp. 208~210°, die mit der Beschreibung von 2,3-Dimethoxy-N-methylmorphinan (VII) übereinstimmten.⁵⁾ Aus dem Filtrat obigen Pikrates wurde der basische Teil regeneriert und chromatographisch gereinigt. Hiermit wurde eine in Blättchen kristallisierende Base erhalten, die bei 125~128° einmal schmolz und bei 132°, ohne sich zu verfärbten, Gasbläschen abspaltete. Eine Mischprobe mit dem *dl*-Tetrahydrodesoxykodein (VIII) von Kondo und Ochiai zeigte die Identität beider Präparate.

Diese Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. E. Ochiai und mit Hilfe der Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Entwicklung der wissenschaftlichen Versuche ausgeführt, wofür ich zu grossem Dank verpflichtet fühle.

Experimental

1-(α -Cyanoanisyl)-Bz-tetrahydroisochinolin (IIIa)—Zu einer Lösung von 1 g Anisylcyanid in 20 ccm wasserfreiem Toluol wurden 0.5 g fein pulverisiertes NaNH_2 zugesetzt. Hierauf wurde eine Lösung von 0.8 g 1-Chlor-Bz-tetrahydroisochinolin (I) in 10 ccm wasserfreiem Toluol unter Eiskühlung und starkem Umschütteln innerhalb von 30 Minuten eingetropft, wobei sich die Lösung allmählich rötlich verfärbte. Die Reaktionsmischung wurde dann 5 Stunden lang unter Rückfluss auf 156~160° erhitzt, nach dem Erkalten mit wenig Wasser zersetzt und mit verd. HCl, deren Konzentration unter Berücksichtigung der vorher zugesetzten Wasser-Menge auf 30% geeicht wurde, extrahiert. Die HCl-Lösung wurde unter Eiskühlung mit Soda alkalisch gemacht und mit CHCl_3 ausgezogen. Der rotbraun gefärbte, kristallhaltige syrupöse CHCl_3 -Auszug (1.2 g) wurde in Benzol gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule nach flüssiger Chromatographie gereinigt.

Frkt. 1 Gelbe Flüssigkeit. 0.1 g (halogenhaltig).

Frkt. 2 Orange Dickflüssigkeit. 0.8 g (nicht halogenhaltig).

Frkt. 3 Rote kristallhaltige flüssige Masse. 0.1 g (nicht halogenhaltig).

Die Fraktion 2 bildete nadelförmiges Pikrat vom Schmp. 218°. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ON}_2 \cdot (\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3)_2$ —Ber.: C, 49.0; H, 3.3. Gef.: C, 49.54; H, 2.94.

1-(α -Carbamylanisyl)-Bz-tetrahydroisochinolin (IVa)—0.9 g (IIIa) wurden in 10 ccm konz. Salzsäure gelöst, 3 Stunde lang auf 70° erwärmt und dann 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt, Natron-alkalisch gemacht und mit CHCl_3 ausgezogen. Der rote syrupöse CHCl_3 -Auszug (0.8 g) erstarrte sich bald kristallisch, welcher beim Umkristallisieren aus Benzol Würfeln vom Schmp. 136~137° bildete. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$ —Ber.: C, 73.0; H, 6.8; N, 9.5. Gef.: C, 73.26; H, 6.51; N, 9.56.

1-(α -Carbamylanisyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisochinolin (Va)—0.5 g (IVa) wurden in 5 ccm Benzol-Äthanol (1:2) gelöst, 2 ccm CH_3J zugesetzt und in einem Rohr auf 90~100° 5 Stunden lang erhitzt. Der Röhreninhalt gab beim Abdestillieren des Lösungsmittels schwach rote, syrupöse Masse (0.5 g), die sich nicht kristallisieren liess und ziemlich leicht veränderlich war an der Luft. Sie wurde in einer Lösung von 20 ccm MeOH und 10 ccm 5%iger NaOH gelöst, der Pt-Katalysator (aus 0.5 g. PtO_2 bereitet) zugesetzt und unter H_2 umgeschüttelt. Nach ca. 30 Minuten ging die Reduktion mit ca. 30 ccm H_2 -Aufnahme ganz langsam vor sich und sie war dann

nach 5 Stunden mit der H_2 -Aufnahme von ca. 50 ccm praktisch beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert, des Filtrat nach der Sättigung mit CO_2 unter verminderter Druck verdampft und der Rückstand mit Äther ausgezogen. Aus der ätherischen Lösung wurde nach deren Trocknen mit K_2CO_3 das Lösungsmittel abdestilliert und 0.35 g ölige Base erhalten. Pikrat: Blättchen aus $MeOH$, Schmp. 126~128°. $C_{19}H_{26}O_2N_2 \cdot C_6H_8O_7N_3$ —Ber.: C, 55.3; H, 5.4; N, 12.9. Gef.: C, 55.60; H, 5.19; N, 12.61.

dl-3-Oxy-N-methylmorphinan (VI)—0.3 g (Va) wurden in 3 ccm H_3PO_4 ($d=1.7$) gelöst und 40 Stunden lang auf 150~160° erhitzt. Die tiefrote Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt, mit 10% iger $NaOH$ alkalisch gemacht und ausgeäthert. Von dem ätherischen Auszug wurden ca. 40 mg ölige Base erhalten, die nicht weiter untersucht wurden. Die wässrige Schicht wurde mit CO_2 gesättigt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde zum Trocknen mit Na_2SO_4 dann der Äther abdestilliert und 0.1 g öliger Rückstand erhalten, der beim Anreiben mit einem Glasstab unter Zusatz einiger Tropfen $EtOH$ sich kristallinisch erstarrte. Aus $EtOH$ umkristallisiert, bildete er Nadeln vom Schmp. 250~251°. $C_{17}H_{23}ON$ —Ber.: C, 79.3; H, 9.0; N, 5.5. Gef.: C, 79.83; H, 8.66; N, 5.70.

1-(α -Cyanoveratryl)-Bz-tetrahydroisoquinolin (IIIb)—1.4 g Veratrylcyanid wurden in 30 ccm wasserfreiem Toluol gelöst, 0.5 g fein pulverisiertes $NaNH_2$ zugesetzt und unter Eiskühlung und starkem Umschütteln eine Lösung von 1.0 g 1-Chlor-Bz-tetrahydroisoquinolin in 30 ccm wasserfreiem Toluol portionsweise eingetropft und im Ölbad unter Rückfluss 5 Stunden lang auf 150~160° erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde dann analogerweise wie bei der Herstellung von (IIa) aufgearbeitet und 1.0 g nicht kristallinische, syrupöse Masse erhalten, deren Pikrat sich nicht kristallisierten liess.

1-(α -Carbamylveratryl)-Bz-tetrahydroisoquinolin (IVb)—1 g (IIIb) wurde in 10 ccm konz. HCl gelöst, 3 Stunden lang auf 60~70° erwärmt und dann 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde analogerweise wie bei der Verseifung von (IIa) aufgearbeitet und 0.8 g aus Aceton in Prismen ausscheidendes Produkt vom Schmp. 228° erhalten. $C_{19}H_{22}O_2N_3$ —Ber.: C, 69.9; H, 6.8. Gef.: C, 70.21; H, 7.04.

1-(α -Carbamylveratryl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisoquinolin (Vb)—0.7 g (Vb) wurden in 10 ccm $EtOH$ -Benzol (2:1) gelöst, 1 g CH_3J zugesetzt und in einem Rohr 3 Stunden lang auf 100° erhitzt. Der Rohreninhalt gab beim Abdestillieren des Lösungsmittels 0.8 g orangerote syrupöse Masse. Die letztere wurde in 20 ccm $MeOH$ gelöst, 10 ccm 5%ige $NaOH$ und Pt-Katalysator (aus 0.5 g. PtO_2 bereitet) zugesetzt, unter H_2 umgeschüttelt, und nach der Reduktion von (IIa)-Jodmethylylat wurde 0.4 g schwach gelbe syrupöse Base erhalten. Pikrat: Nadeln aus $EtOH$, Schmp. 192°. $C_{20}H_{28}O_3N_2 \cdot C_6H_8O_7N_3$ —Ber.: C, 54.4; H, 5.2; N, 11.7. Gef.: C, 54.51; H, 5.45; N, 12.22.

dl-Tetrahydrodesoxykodein (VIII)—0.1 g (Vb) wurde in 1 ccm 48%iger HBr gelöst und in einem Rohr auf 130~140° erhitzt. Hierbei wurde bis über 1 Stunde lang die Abspaltung von Gasbläschen bemerkt, und die Lösung verfärbte sich immer von gelb, orange bis rot. Nach 8 Stunden wurde der Rohreninhalt mit 20 ccm Wasser verdünnt, von wenigen ausgeschiedenen Flocken abfiltriert und das Filtrat mit Soda alkalisch gemacht. Der hierbei ausgeschiedene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der letztere wurde in einer Mischung von $MeOH$ und Äther gelöst, eine überschüssige ätherische CH_2N_2 -Lösung zugesetzt und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach 48 Stunden wurde aus der Lösung nach einmaligem Waschen mit verd. $NaOH$ der Äther abdestilliert, der Rückstand in wenigem $EtOH$ gelöst und diesem eine äthanolische Lösung von Pikrinsäure zugesetzt. Das ausgeschiedene Pikrat gab beim Umkristallisieren aus $MeOH$ feine Nadeln vom Schmp. 208~210°.⁶⁾ Die Ausbeute: 10 mg. $C_{25}H_{30}O_9N_4$ —Ber.: C, 56.6; H, 6.7; N, 10.56. Gef.: C, 56.21; H, 6.93; N, 10.51.

Das Filtrat des rohen Pikrates wurde abgedampft, der Rückstand mit verd. HCl ausgezogen, die HCl -Schicht durch Umschütteln mit Äther von Pikrinsäure befreit, mit Soda alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, deren Äther abdestilliert und 40 mg schwach gelbes syrupöses Öl erhalten. Das letztere wurde in Benzol gelöst, durch eine Al_2O_3 -Säule filtriert und mit Aceton nachgewaschen.

Frkt. i wachsartiges Kristall. Spur.

Frkt. ii Kristallmasse. 20 mg.

Frkt. iii gelbes syrupöses Öl. 5 mg.

Die Fraktion ii, die beim Umlösen aus Aceton ein sandartiges Kristall vom Schmp. 115~120° bildete, wurde nochmals chromatographisch gereinigt. Beim Umkristallisieren aus Aceton wurden 10 mg Blättchen vom Schmp. 125~128°, die bei 132° ohne Verfärbung Gasbläschen abspalten. Eine Mischprobe mit *dl-Tetrahydrodesoxykodein* zeigte keine Depression. $C_{18}H_{25}O_2N \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber.: C, 72.9; H, 8.8; N, 4.7. Gef.: C, 72.75; H, 8.75; N, 4.76.

6) 2,3-Dimethoxy-N-methylmorphinan-Pikrat: Schmp. 211°.

Zusammenfassung

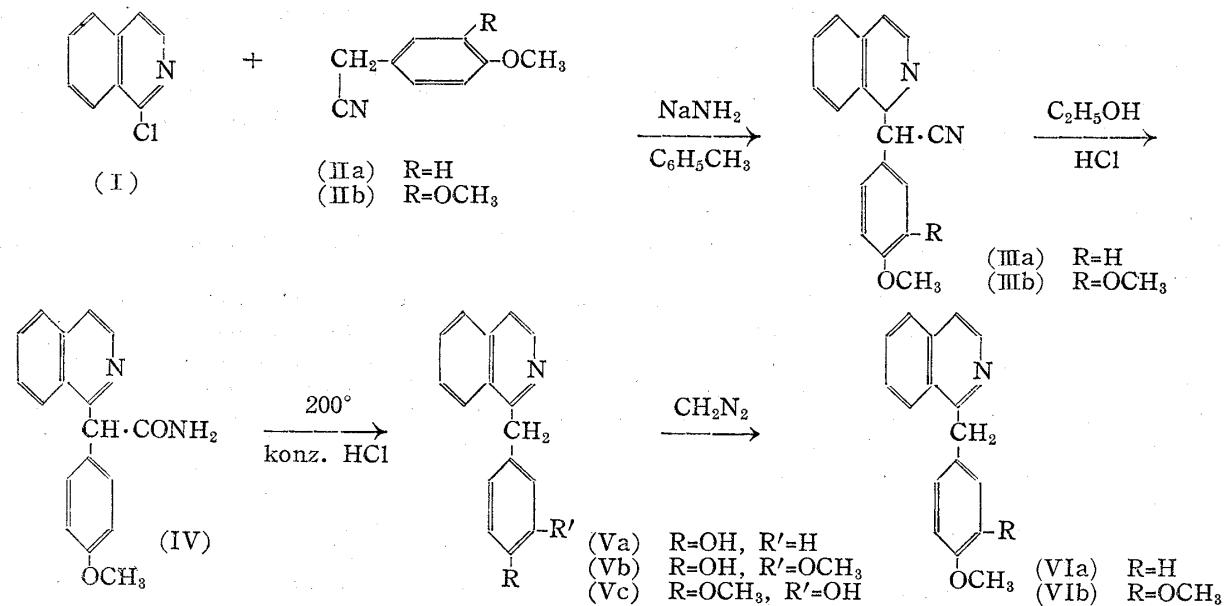
Ausgehend von 1-Chlor-Bz-tetrahydroisochinolin nach der Methode von Ochiai und Ikehara wurden *dl*-3-Oxy-N-methylmorphinan und *dl*-Tetrahydrodesoxykodein synthetisch dargestellt.

(Eingegangen am 12. Mai 1955)

59. Morio Ikehara : Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CXI.¹⁾ Synthese von 1-Oxybenzylisochinolinen.

(Pharmaz. Institut d. Universität Tokyo*)

Vor kurzem habe ich²⁾ durch Kondensation von 1-Chlorisochinolin mit Benzylcyanid und durch darauffolgende Verseifung mit konz. Schwefelsäure 1-Benzylisochinolin in guter Ausbeute hergestellt. Da das letztere nach der Untersuchung von Prof. Misawa in hiesiger Fakultät eine Papaverin-ähnliche pharmakologische Wirkung aufweist, habe ich nun analogerweise nach den unten angegebenen Reaktionsschemata 1-[Oxybenzyl]-isochinolin-Derivate synthetisch dargestellt.



Die Kondensation von 1-Chlorisochinolin und Anisylcyanid mit Natriumamid in Toluol-Lösung erfolgte unter etwas stärkerer Bedingung, und zwar durch Erhitzen auf 140~150° unter Rückfluss. Das in einer Ausbeute von 50% der Theorie erhaltene 1-(α -Cyanoanisyl)-isochinolin (IIIa) stellte ein dickflüssiges Öl vom Sdp_{0.003} 140~160° dar, welches aus Aceton umkristallisiert würfelförmige Kristalle vom Schmp. 142° bildete.

Die partielle Verseifung der Nitril-Gruppe in (IIIa) wurde in äthanolischer Salzsäure-Lösung durch 4 stündiges Erhitzen unter Rückfluss ausgeführt. Hiermit wurde 1-(α -Carbamylanisyl)-isochinolin (IV) als Blättchen vom Schmp. 205~206° mit fast quantitativer Ausbeute erhalten.

(IV) zeigte ziemlich starken Widerstand gegen die weitere Verseifung, die erst nach

* Hongo, Tokyo (池原 森男).

1) CX. Mitteilung. Dieses Bulletin, 3, 291 (1955).

2) *Ibid.*, 2, 111 (1954).