

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 772-776 (1979)

Isomere des Benzomorphans

Synthese hydroxylierter Octahydrobenzo(f)isochinoline

Eberhard Reimann

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 53 Bonn 1.

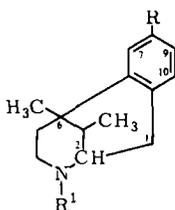
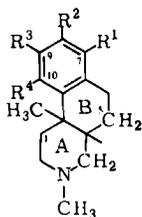
Eingegangen am 4. Dezember 1978

Die Titel-Verbindungen **1** werden aus den Tetrahydropyridinderivaten **8** durch intramolekulare Cyclisierung synthetisiert. Die Vorstufen **8** sind ihrerseits über die Reaktionsfolge **3** → **8** leicht zugänglich.

Isomers of Benzomorpane. Synthesis of Hydroxylated Octahydrobenzo[f]isoquinolines.

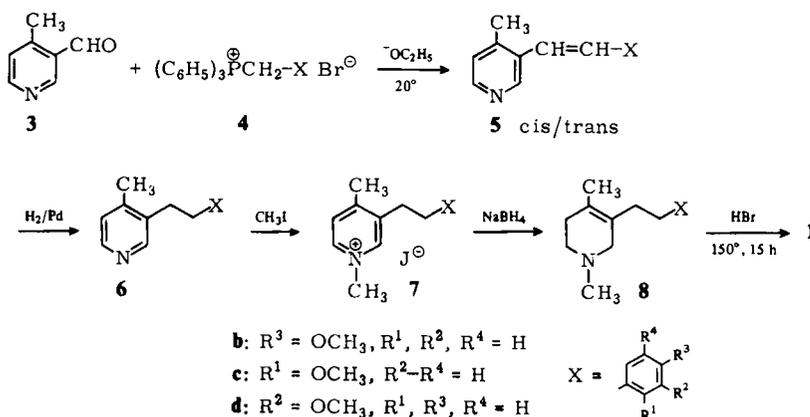
The title compounds **1** are prepared from the tetrahydropyridine derivatives **8** by intramolecular cyclisation. Compounds of type **8** in turn are conveniently obtained by the reaction **3** → **8**.

Vor kurzem haben wir über die Synthese von 3,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octa-hydrobenzo(f)isochinolin (**1a**) berichtet, das aufgrund seiner Isomerie sowie einzelner vergleichbarer Strukturmerkmale mit den Benzomorphanen, zum Beispiel **2a**, wie diese zentralanalgetische Eigenschaften besitzen könnte¹⁾.

**1a:** R¹-R⁴ = H**b:** R³ = OH, R¹, R², R⁴ = H**c:** R¹ = OH, R²-R⁴ = H**d:** R² = OH, R¹, R³, R⁴ = H**e:** R⁴ = OH, R¹-R³ = H**2a:** R = H, R¹ = CH₃**b:** R = OH, R¹ = CH₂-CH=C(CH₃)₂**c:** R = OH, R¹ = CH₂-CH₂-C₆H₅

Eine wichtige Voraussetzung für die analgetische Aktivität ist bei Substanzen des Typs **2** die Anwesenheit von phenolischen Gruppen in der vom Morphin her bekannten Position

wie beispielsweise bei den Verbindungen **2b** und **2c**, die als Pentazocin (Fortral®) bzw. Phenazocin (Prinadol®) auf dem Markt sind²⁾. Dementsprechend waren die Hydroxylderivate **1b–d** von Interesse, deren Darstellung nach folgendem, bereits für **1a** angegebenen Formelschema erfolgte:



Die Methoxystilbazole **5** erhielt man durch Wittig-Reaktion, wenn man den Aldehyd **3** und das jeweilige Phosphoniumsalz **4** in Ethanol vorlegte und die äquivalente Menge Natriummethylat sehr langsam hinzufügte (s. Exp. Teil). Katalytische Hydrierung, Quaternierung mit Methyljodid und Reduktion mit Natriumtetrahydroborat führte über die Stufen **6b–d** und **7b–d** zu den 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-Derivaten **8b–d**, die unter gleichzeitig eintretender Etherspaltung mit Bromwasserstoff zu den gewünschten Phenolen **1b–d** cyclisiert werden konnten.

Bei der Umsetzung von **8d** mußte grundsätzlich mit der Bildung der beiden Isomere **1d** und **1e** mit der Hydroxyfunktion in Position 8 bzw. 10 gerechnet werden. Das ¹H-NMR-Spektrum entschied im aromatischen Bereich zweifelsfrei für das Substitutionsmuster der 8-Hydroxyverbindung **1d**. Im einzelnen ergab sich bezüglich der Zahl der Signale, der Aufspaltung und Kopplungswerte folgender Befund: Dublett für H₋₁₀ bei δ = 7,06 ppm mit einer Orthokopplung J_{H-10,H-9} = 8,4 Hz; Doppeldublett für H₋₉ bei δ = 6,53 ppm mit je einer Ortho- und Metakopplung von J_{H-9,H-10} = 8,4 Hz und J_{H-9,H-7} = 2,6 Hz sowie ein Dublett für H₋₇ bei δ = 6,41 ppm mit einer Metakopplung von J_{H-7,H-9} = 2,4 Hz.

Hinsichtlich der Stereochemie von **1b–d** lassen sich noch keine exakten Aussagen machen. Ob auch hier die Verknüpfung der Ringe A und B wie in **1a** stereoselektiv zu den cis-Verbindungen geführt hat, muß einer gesonderten Untersuchung vorbehalten bleiben. Die Ausbeuten und analytischen Daten der dargestellten Verbindungen **1** sowie **4** bis **8** sind in Tab. 1 zusammengefaßt:

Tab. 1: Ausbeuten und analytische Daten

Verbdg. Nr.	Sdp. °/ Torr u./od. Schmp. °	n_D^{20}	% Ausb.	C	H	N
4 b	238–240	–	97	–	–	–
c	229–231	–	88	–	–	–
d	265–267	–	93	–	–	–
5 b	140–171/0,03	1,6262	71	Ber. 79,9 Gef. 79,8	6,71 6,68	6,2 6,3
c	145–178/0,035	–	65	Gef. 79,8	6,65	6,3
d	126–155/0,015	1,6160	57	Gef. 79,7	6,62	6,2
6 b	158–159/0,035	1,5694	83	Ber. 79,3 Gef. 79,1	7,54 7,44	6,2 6,0
c	146–148/0,035 59– 61	–	76	Gef. 79,1	7,48	6,1
d	148–151/0,055	1,5696	89	Gef. 79,2	7,45	6,0
7 b	204–206	–	97	–	–	–
c	169–171	–	94	–	–	–
d	206–208	–	93	–	–	–
8 b	141–143/0,06	1,5355	87	–	–	–
c	130–131/0,01	1,5368	84	–	–	–
d	133–134/0,04	1,5360	87	–	–	–
1 b	222–225	–	97	Ber. 77,9 Gef. 77,8	9,15 9,05	6,1 6,0
c	240–241*)	–	86	Gef. 77,8	9,02	6,0
d	219–221	–	53	Gef. 77,7	9,11	5,0

*) Hydrobromid: 277–279

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Opfer-Schaum-Gerät. - $^1\text{H-NMR-Spektren}$: Varian CFT 20 und Bruker WH 90 in CDCl_3 oder $\text{d}_1\text{-TFE}$ gegen TMS als inn. Stand. - *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn.

4-Methyl-3-pyridincarbaldehyd (3)

Darstellung s. Lit.¹⁾

Methoxybenzyl-(triphenyl)phosphoniumbromide 4b–d

Darstellung analog dem p-Methoxybenzyl-Derivat 4b aus p-Methoxybenzylbromid und Triphenylphosphin nach Lit.³⁾ - o-Methoxybenzylbromid: Zur Phosphoniumsalzbildung ist das Rohprodukt einzusetzen. - m-Methoxybenzylbromid: Farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0,4-0,5} 84–85° und $n_D^{20} = 1,5761$, die sich nach 24 h intensiv grün verfärbt hat; Ausb.: 92 % d.Th..

Methoxystilbazole 5b–d (cis/trans-Isomerengemische)

Zur Suspension von 37,1 g (0,08 mol) des jeweiligen Phosphoniumbromids **4** in 200 ml absol. Ethanol gibt man unter Rühren 9,7 g (0,08 mol) **3** sowie im Verlauf von 6 h (LKB VarioPerpex Pumpe 12000) die Lösung von 1,85 g (0,08 gAt) Natrium in 70 ml Ethanol. Man läßt 15 h bei Raumtemp. weiterrühren, verdampft das Lösungsmittel i. Vak. und schüttelt den öligen Rückstand solange mit 80 ml Petrolether (40–60°)/Ether (1:1), bis sich ein farbloser Kristallbrei gebildet hat. Dieser wird noch zweimal mit je 25 ml desselben Lösungsmittelgemisches ausgewaschen. Das Filtrat wird i. Vak. eingeeengt und der braune Rückstand destilliert. Analytische Daten s. Tab. 1.

4-Methyl-3-[2-(methoxyphenyl)ethyl]pyridine 6b–d

11,25 g (0,05 mol) des jeweiligen Stilbazols **5** werden in 100 ml absol. Ethanol gelöst und in Gegenwart von 1–2 g Palladium/Kohle (5 % Pd) bei Raumtemp./1 bar hydriert (Dauer 2–4 h), in üblicher Weise aufgearbeitet und i. Vak. destilliert (s. Tab. 1). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8,38–8,42 (d bzw. t, het. H₋₂ u. H₋₆), 6,71–7,50 (m, het. H₋₃ u. arom. H), 3,74–3,87 (s, OCH₃), 2,86–2,92 (s, -CH₂-CH₂-), 2,24–2,35 (s, -CH₃) im Verhältnis 2:5:3:4:3.

1,4-Dimethyl-3-[2-(methoxyphenyl)ethyl]pyridiniumiodide 7b–d

Zur Lösung von 10,2 g (0,045 mol) der jeweiligen Base **6** in 12–15 ml Aceton fügt man tropfenweise (!) 7,8 g (0,055 mol) Methyliodid, wobei das Reaktionsgemisch unter Erwärmung spontan durchkristallisiert. Nach 15 stdg. Stehen bei Raumtemp. filtriert man das Kristallisat ab und wäscht mit wenig Aceton nach. Die Methiodide sind zur weiteren Verarbeitung rein genug; zur Analyse kristallisiert man aus verd. Methanol um.

1,4-Dimethyl-3-[2-(methoxyphenyl)ethyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridine 8b–d

Zur Suspension von 14,7 g (0,04 mol) des jeweiligen Methiodids **7** in 32 ml Methanol und 30 ml Wasser gibt man unter Rühren die Lösung von 2,96 g (0,074 mol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser, dann portionsweise 1,52 g (0,04 mol) Natriumtetrahydroborat und erwärmt 80 min im Wasserbad auf 60°. Das intensiv orangegelbe Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser verdünnt, das Methanol i. Vak. verdampft und die zurückbleibende wäbr. Phase mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Etherextrakte mit Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels destilliert man den gelben öligen Rückstand i. Vak. unter Stickstoff (s. Tab. 1), – ¹H-NMR δ (ppm): 6,70–7,40 (m, arom. H), 3,80 (s, -OCH₃), 1,80–3,00 (m, aliph. H, N-CH₃), 1,55–1,60 (verbr. s, -C-CH₃) im Verhältnis 4:3:13:3.

Hydroxy-3,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo(f)isochinoline 1b–d

9 g (0,037 mol) des jeweiligen Tetrahydropyridin-Derivates **8** werden mit 50 ml frisch dest. 48 proz. Bromwasserstoffsäure 15 h unter Rückfluß erhitzt. Man verdampft die Säure i. Vak., nimmt den Rückstand in 30–50 ml Wasser auf und versetzt unter Rühren mit 20 ml 14 proz. Ammoniaklösung, wobei sich **1b** und **1c** als kristalline Niederschläge abscheiden. Diese werden mit Wasser ausgewaschen und i. Vak. über Kaliumhydroxid getrocknet. – **1d** fällt zunächst als klebriger Niederschlag an, der mit Chloroform aufgenommen wird. Man schüttelt die wäbr. Phase noch zweimal mit demselben Lösungsmittel aus, trocknet die vereinigten Auszüge mit Natriumsulfat, verdampft das Lösungsmittel i. Vak. und digeriert den wachsartigen Rückstand mit Ether, wonach fast farbloses **1d** resultiert.

Die erhaltenen Phenole **1** kristallisiert man zur Analyse aus der 10–15fachen Menge Ethanol um. – ¹H-NMR δ (ppm): 6,75–7,50 (m, arom. H), 1,60–3,80 (m, aliph. H, N-CH₃), 1,35–1,40 (s, angul.-CH₃) im Verhältnis 3:14:3.

Literatur

- 1 E. Reimann, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 1963.
- 2 G. Ehrhart und G. Ruschig, Arzneimittel, Bd. I, S. 103, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1972.
- 3 E. Reimann, Justus Liebigs Ann. Chem. 750, 126 (1971).

[Ph 59]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 776–780 (1979)

Synthese und anorektische Wirkung einiger kondensierter Perimidin-Derivate

Kang-Chien Liu*, Hsiu-Ho Chen, Liang-Chu Lee und Ji-Wang Chern

Pharmazeutisches Institut der Nationaldefensiv-Medizinakademie, P.O. Box 7432/8244, Taipeh, Republik China.

Eingegangen am 5. Dezember 1978

Es wird die Darstellung einiger kondensierter Perimidin-Derivate und ihre Prüfung auf anorektische Wirkung beschrieben. Die wirksamste Substanz **4c** zeigte keine ZNS-Wirkung und dies weist darauf hin, daß diese Derivate einen anderen anorektischen Wirkungsmechanismus als die bekannten Weckamine haben müssen.

Synthesis and Anorectic Effects of Some Fused Perimidine Derivatives

The synthesis and anorectic evaluation of some fused perimidine derivatives are described. The most effective compound **4c** showed no CNS response which suggests that these derivatives have a mode of anorectic action which differs from that of the known psychotonic amines.

Ein Überblick über die Literatur zeigt, daß manche neuen heterocyclischen Appetitzügler den allgemeinen Strukturanteil eines fusionierten Pseudothioharnstoffs besitzen^{1–5}). In einer früheren Mitt.⁶⁾ berichteten wir über die Darstellung von zwei Perimidin-Derivaten **1** und **2**, deren Moleküle aus fusioniertem Pseudothioharnstoff aufgebaut worden sind. **2**