

Synthese von Cotarnin-Iodid

Wilhelm Fleischhacker*, Bernd Richter und Ernst Urban

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

Synthesis of Cotarnin Iodide

Summary. Starting from 4-methoxy-1,3-benzodioxol-5-carbaldehyde (croweacin aldehyde, **3**) a six-step synthesis of cotarnin iodide (**9**, 67% total yield) is described.

Keywords. Croweacinaldehyde; Isoquinoline; Cotarnin iodide.

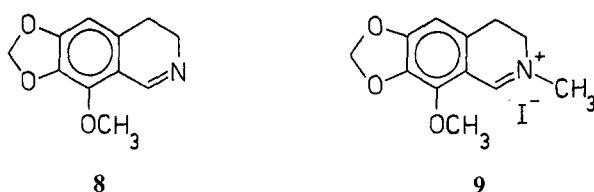
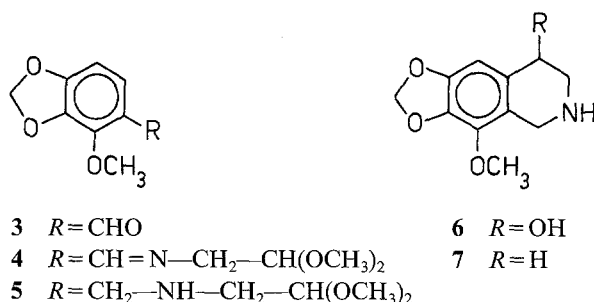
Einleitung

Die Gewinnung von Cotarnin durch oxidativen Abbau des Narcotins [1] war lange Zeit ein auch industriell genütztes Herstellungsverfahren. Durch Verknappung des Narcotinangebotes in den letzten Jahren hat der vollsynthetische Aufbau des Cotarnins vermehrtes Interesse gefunden. In diesem Sinn ist auch eine vor kurzem offengelegte Patentschrift [2] zu sehen, welche — ausgehend vom Croweacinaldehyd (**3**) — Cotarnin in einer Ausbeute von 44% liefert. Wir haben uns ebenfalls mit dieser Problematik beschäftigt und können über ein Verfahren berichten, das aus der gleichen Ausgangssubstanz zu Cotarnin-iodid (**9**) in 67% Gesamtausbeute führt. Gleichzeitig beschreiben wir auch den literaturbekannten Weg zum Croweacinaldehyd mit den noch nicht beschriebenen analytischen Daten der Zwischenprodukte.

Ergebnisse und Diskussion

2,3-Dihydroxy-1-methoxybenzol (**1**) ist aus 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (*o*-Vanillin) durch Baeyer-Villiger-Oxidation [3] (Weg A, 94%) bzw. aus Pyrogallol durch selektive Veretherung [4] (Weg B, 74%) herstellbar. Aus **1** kann 4-Methoxy-1,3-benzodioxol (**2**) durch Umsetzung mit a: $\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ [3] (55%) bzw. b: $\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{CsF}$ [5] (69%) erhalten werden. 4-Methoxy-1,3-benzodioxol-5-carbaldehyd (Croweacinaldehyd, **3**) ist durch Vilsmeier-Formylierung von **2** [3] (63%) zugänglich.

Croweacinaldehyd (**3**) wird mit Aminoacetaldehyd-dimethylacetal zur Schiff'schen Base **4** umgesetzt und daraus durch Reduktion mit Natriumboranat das Benzylamin **5** hergestellt, das auch in der Patentsequenz [2] auftritt.



Nun beschritten wir einen abweichenden Weg: Während im zitierten Verfahren [2] das Aminoacetal **4** zum vollaromatischen Isochinolin cyclisiert und nach Überführung in ein quartäres Ammoniumsalz mit Natriumborantat zum N-Methyltetrahydroisochinolin reduziert wird, cyclisierten wir in unserer Synthese **5** zum 4-Hydroxytetrahydroisochinolin **6** und führten dieses durch katalytische Hydrierung in das am N unsubstituierte Tetrahydroisochinolin **7** über [6].

Die Oxidation zum 3,4-Dihydroisochinolin **8** gelingt in sehr guter Ausbeute mit KMnO_4 in *THF* (92%). Durch Umsetzung von **8** mit Methyljodid in Ethanol erhält man das eigelbe Cotarnin-iodid (**9**) nahezu quantitativ (98%).

Dank

Der Firma Zyma SA, Nyon (Schweiz), danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler-Heiztischmikroskop. IR-Spektren: Perkin-Elmer X-298. ^1H -NMR-Spektren: Bruker AC-80 (*TMS* als innerer Standard). Für die Massenspektren danken wir Herrn Doz. Dr. A. Nikiforov, Inst. f. Organ. Chemie der Universität Wien. Die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak, Institut f. Physikal. Chemie der Universität Wien, durchgeführt.

2,3-Dihydroxy-1-methoxybenzol (**1**)

Weg A. Unter Argon werden zu einer Suspension von 25 g (164 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd und 6.6 g (165 mmol) NaOH in 75 ml H_2O unter Rühren und Temperaturkontrolle ($< 60^\circ\text{C}$) 120 ml 6%ige Wasserstoffperoxidlösung (212 mmol) getropft. Es erfolgt Erwärmung und Farbvertiefung. 1 h nach beendeter Zugabe wird mit Ethylacetat extrahiert. Man wäscht mit 0.1 *M* Bisulfitlösung peroxidfrei, dann mit Wasser, trocknet, dampft im Vak. ein und destilliert im Kugelrohr: Ausb. 21.65 g (94%), farbloses Öl, Kp. $82\text{--}84^\circ\text{C}/0.001\text{ mbar}$.

Weg B. 6.9 g (55 mmol) Pyrogallol und 40 g (105 mmol) Natriumborat. 10 H₂O werden unter Argon in 800 ml Wasser gelöst. Dann werden gleichzeitig 30 ml (317 mmol) Dimethylsulfat und 13 g NaOH (325 mmol) in 50 ml Wasser zugetropft und die Mischung wird über Nacht bei 20 °C gerührt. Nach dem Ansäuern mit 100 ml 6 N H₂SO₄ wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet, i. Vak. das Lösungsmittel verdampft und der ölige Rückstand durch Kugelrohrdestillation gereinigt: Ausb. 5.65 g (74%), farbloses Öl, Kp. 82–84 °C/0.001 mbar. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.77–6.49 (m, 3 H, H-4, 5, 6), 5.31 (s, 2 H, OH), 3.87 (s, 3 H, OCH₃). IR: 3 240 cm⁻¹ (OH-Bande). C₇H₈O₃ (140.1) Molmasse 140 (MS). Ber. C 60.00, H 5.75; gef. C 59.74, H 5.75.

4-Methoxy-1,3-benzodioxolan (2)

Weg A. 21.65 g (155 mmol) **1** werden in 60 ml trockenem Ethylenglycol mit 43.3 g (250 mmol) Dibrommethan und 23.8 g (172 mmol) Kaliumcarbonat 24 h rückflußerhitzt. Wasserdampfdestillation, Extraktion des Destillates mit CH₂Cl₂, Eindampfen im Vak.: Ausb. 12.93 g (55%), gelbes Öl, erstarrend.

Weg B. 2.8 g (20 mmol) **1** werden in 60 ml trockenem Dimethylformamid unter Argon mit 15.2 g (100 mmol) CsF versetzt. Nach 30 min setzt man 3.8 g (22 mmol) Dibrommethan zu und erhitzt 1.5 h auf 110–120 °C. Nach Wasserzusatz wird mit Ether extrahiert, gewaschen, getrocknet und im Vak. eingengt. Das erhaltene rotbraune Öl wird einer Kugelrohrdestillation (70–75 °C Badtemperatur/0.01 mbar) unterworfen: Ausb. 2.1 g (69%), farbloses Öl, erstarrend. Nach doppelter Sublimation: farblose Kristalle, Schmp. 40–41 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.88–6.43 (m, 3 H, H-5, 6, 7 H), 5.92 (s, 2 H, H-2), 3.90 (s, 3 H, OCH₃). C₈H₆O₃ (152.2) Molmasse 152 (MS). Ber. C 63.15, H 5.30; gef. C 62.63, H 5.22.

4-Methoxy-1,3-benzodioxolan-5-carbaldehyd (3)

Zu 9.4 g (61 mmol) frisch destilliertem POCl₃ in 20 ml Chlorbenzol werden bei –5 °C tropfenweise 12.5 ml (101 mmol) N-Methylformanilid gegeben. Nach 2 h werden 12.93 g (85 mmol) **2** in 20 ml Chlorbenzol zugetropft. Die Lösung wird 8 h bei 20 °C, 8 h bei 60 °C und 8 h bei 70 °C gerührt. Man gießt auf 100 ml Eiswasser und filtriert den Niederschlag ab. Die Mutterlauge wird mit Ethylacetat extrahiert und über Kieselgel chromatographiert (Petrolether + Ethylacetat = 4 + 1). Der durch Filtration gewonnene Niederschlag und das eingedampfte Eluat werden aus Ethanol umkristallisiert: Ausb. 9.64 g (63%), farblose Kristalle, Schmp. 104–105 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 10.21 (s, 1 H, Aldehyd-H), 7.44 (d, 1 H, H-7, J_{6,7} = 8.3 Hz), 6.58 (dd, 1 H, H-6, J_{6,CHO} = 0.6 Hz), 6.02 (s, 2 H, H-2), 4.11 (s, 3 H, OCH₃). IR (KBr): 1 670 cm⁻¹ (Aldehydcarbonyl). C₉H₈O₄ (180.2) Molmasse 180 (MS). Ber. C 60.00, H 4.48; gef. C 60.04, H 4.49.

4-Methoxy-5-(2',2'-dimethoxyethyl)carbimino-1,3-benzodioxolan (4)

9.64 g (53.5 mmol) **3** in 150 ml Benzol werden mit 6.3 g (60 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal 3 h über einem Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vak. wird durch Kugelrohrdestillation (115–120 °C/0.001 mbar) gereinigt: Ausb. 14.0 g (98%), hellgelbes erstarrendes Öl, Schmp. 73–74 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.53 (s, 1 H, Imin-H), 7.52 (d, 1 H, H-7, J_{6,7} = 8.2 Hz), 6.55 (d, 1 H, H-6), 5.95 (s, 2 H, H-2), 4.64 (t, 1 H, H-2', J_{1',2'} = 5.3 Hz), 4.02 (s, 3 H, OCH₃), 3.73 (dd, 2 H, H-1', J_{Allyl} = 1 Hz, 3.40 (s, 6 H, OCH₃). IR (KBr): 1 650, 1 620 cm⁻¹ (Imin). C₁₃H₁₇NO₅ (267.3) Molmasse 267 (MS). Ber. C 58.42, H 6.41, N 5.24; gef. C 58.10, H 6.39, N 5.07.

4-Methoxy-5-(2',2'-dimethoxyethyl)aminomethyl-1,3-benzodioxolan (5)

14 g (52.4 mmol) **4** werden in 150 ml Methanol mit überschüssigem NaBH₄ versetzt. Nach Reaktionsende dampft man im Vak. ein, nimmt in Ethylacetat auf, wäscht alkalifrei, trocknet und entfernt das Lösungsmittel im Vak.: gelbes Öl. Nach Kugelrohrdestillation (110–115 °C/0.001 mbar) farbloses Öl: Ausb. 13.84 g (98%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.46 (AB-System, 2 H, H-6, H-7, J_{6,7} = 8 Hz), 5.77 (s,

2 H, H-2), 4.35 (t, 1 H, H-2', $J_{1',2'} = 5.5$ Hz), 3.89 (s, 3 H, OCH₃), 3.59 (s, 2 H, Benzyl-H), 3.23 (s, 6 H, OCH₃), 2.57 (d, 2 H, H-1'), 1.74 (s, 1 H, NH). C₁₃H₁₉NO₅ (269.3) Molmasse 269 (MS). Ber. C 57.98, H 7.11, N 5.20; gef. C 57.64, H 7.03, N 5.06.

4-Methoxy-1,3-dioxolo[4,5-g]5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-8-ol · HCl (6 · HCl)

13.84 g (51.4 mmol) **5** werden in 200 ml 6 N HCl gelöst und 96 h bei 20 °C stehengelassen. Die wäßrig-salzsäure Lösung wird wiederholt im Vakuum bei 40–50 °C eingengt und der ausfallende Niederschlag abgetrennt: Ausb. 11.48 g (86%), farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 217–220 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 6.79 (s, 1 H, H-9), 6.09 (s, 2 H, H-2), 4.79 (t, 1 H, H-8, $J_{7,8} = 3$ Hz), 4.07 (s, 2 H, H-5), 4.04 (s, 3 H, OCH₃), 3.39 (m, 5 H, NH₂, OH, H-7). IR (KBr): 3370 cm⁻¹ (OH, NH). C₁₁H₁₄NClO₄ (259.69). Ber. C 50.88, H 5.43, N 5.39; gef. C 50.85, H 5.42, N 5.39.

4-Methoxy-1,3-dioxolo[4,5-g]5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-8-ol (6)

Nach Alkalisieren Extraktion mit CH₂Cl₂: Krist. aus Ethylacetat, Schmp. 123–124 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.52 (s, 1 H, H-9), 5.83 (s, 2 H, H-2), 4.34 (t, 1 H, H-8, $J_{7,8} = 2.8$ Hz), 3.94 (s, 3 H, OCH₃), 3.72 (q, 2 H, H-5, $J_{\text{gem.}} = 16.7$ Hz), 2.95 (dq, 2 H, H-7, $J_{\text{gem.}} = 11$ Hz), 2.78 (s, 2 H, NH, OH). IR (KBr): 3300 cm⁻¹ (OH, NH). C₁₁H₁₃NO₄ (223.2) Molmasse 223 (MS). Ber. C 59.19, H 5.87, N 6.27; gef. C 59.19, H 5.84, N 6.26.

4-Methoxy-1,3-dioxolo[4,5-g]5,6,7,8-tetrahydroisochinolin · HCl (7 · HCl)

11.48 g (44.2 mmol) **6 · HCl** und 2.1 g Pd/C/Katalysator (10%) werden in 200 ml 6 N HCl suspendiert und 24 h unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar) gerührt. Man saugt den Katalysator ab und engt bei 40 °C auf das halbe Volumen ein. Ausb. 9.7 g (90%), farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 207–209 °C. ¹H-NMR (D₂O): δ = 6.58 (s, 1 H, H-9), 6.00 (s, 2 H, H-2), 4.26 (s, 2 H, H-5), 4.04 (s, 3 H, OCH₃), 3.49 (m, 2 H, H-7), 3.04 (m, 2 H, H-8). IR (KBr): 3385 cm⁻¹ (NH₂⁺). C₁₁H₁₄NClO₃ (243.7). Ber. C 54.22, H 5.79, N 5.75; gef. C 53.96, H 5.69, N 5.67.

4-Methoxy-1,3-dioxolo[4,5-g]5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (7)

Nach Alkalisieren Extraktion mit CH₂Cl₂: Ausb. 8.24 g (90% bez. auf **6 · HCl**), farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 61 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.27 (s, 1 H, H-9), 5.80 (s, 2 H, H-2), 3.94 (s, 3 H, OCH₃), 3.83 (s, 2 H, H-5), 2.97 (m, 2 H, H-8), 2.61 (m, 2 H, H-7), 1.95 (s, 1 H, NH). IR (KBr): 3280 cm⁻¹ (NH). MS 207 (*M*⁺).

4-Methoxy-1,3-dioxolo[4,5-g]7,8-dihydroisochinolin (8)

8.24 g (39.8 mmol) **7** werden in 300 ml Tetrahydrofuran mit 24 g (152 mmol) gepulvertem KMnO₄ versetzt. Nach 25 min wird über eine kurze mit Kieselgel gefüllte Säule filtriert, eingedampft und aus Dibutylether kristallisiert: Ausb. 7.51 g (92%), farblose Nadeln, Schmp. 89–90 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.53 (t, 1 H, H-5, $J_{5,7} = 2$ Hz), 6.33 (s, 1 H, H-9), 5.92 (s, 2 H, H-2), 4.05 (s, 3 H, OCH₃), 3.62 (dt, 2 H, H-7, $J_{7,8} = 7$ Hz), 2.56 (t, 2 H, H-8). C₁₁H₁₁NO₃ (205.2) Molmasse 205 (MS). Ber. C 64.38, H 5.40, N 6.83; gef. C 64.42, H 5.19, N 6.87.

4-Methoxy-1,3-dioxolo[4,5-g]7,8-dihydroisochinolin · methoiodid (9)

7.51 g (36.5 mmol) **8** in 80 ml Ethanol werden mit 4.5 ml (73 mmol) Iodmethan versetzt, wobei sich hellgelbe Nadeln abscheiden: Ausb. 12.44 g (98%), Schmp. 194–195 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.04 (s, 1 H, H-5), 6.49 (s, 1 H, H-9), 6.07 (s, 2 H, H-2), 4.20 (s, 3 H, NCH₃), 4.01 (m, 2 H, H-7), 3.91 (s, 3 H, OCH₃), 3.26 (m, 2 H, H-8). C₁₂H₁₄NIO₃ (347.2). Ber. C 41.52, H 4.06, N 4.03, I 36.56; gef. C 41.50, H 4.05, N 3.96, I 36.31.

Literatur

- [1] Manske R. H. F., Holmes H. L. (1954) The Alkaloids (Chemistry and Physiology), Vol. IV. Academic Press, New York
- [2] Eur. Pat. Appl. EP 216696 A2, April 1, 1987; (1987) Chem. Abstr. **107**: 96957u
- [3] Dallacker F. (1969) Chem. Ber. **102**: 2663
- [4] Scheline R. (1966) Acta Chem. Scand. **20**: 1182
- [5] Matsumoto T., Imai S., Yamaguchi T., Morihira M., Murakami M. (1985) Bull. Chem. Soc. Jpn. **58**: 346
- [6] Bobbitt J. M., Dutta C. P. (1968) J. Org. Chem. **33**: 856; Bobbitt J. M., Dutta C. P. (1969) J. Org. Chem. **34**: 2001

Eingegangen 8. Dezember 1988. Angenommen 10. Januar 1989