# Synthese des Capsaicins und einiger seiner Modellderivate

#### I. JEŽO

Chemisches Institut der Slowakischen Akademie der Wissenschaften, 809 33 Bratislava

Eingegangen am 4. Dezember 1974

Zur Publikation angenommen am 13. Februar 1975

Es wird die Synthese des Capsaicins und einiger seiner Modellderivate durch thermische Dehydratation der Salzen, die in einer Reaktion der 8-Methyl-6-nonensäure mit zugehöriger Base entstanden sind, beschrieben.

The synthesis of capsaicine and some of its model derivatives by means of thermal dehydration of salts formed in a reaction of 8-methyl-6-nonenoic acid with the corresponding base, is described.

Описывается синтез капсаицина и некоторых его модельных производных термической дегидратацией солей, полученных реакцией 8-метил-6-нононовой кислоты с соответствующим основанием.

Capsaicin (8-Methyl-6-nonensäurevanillylamid) ist Träger des "Brenneffekts" verschiedener Capsicum-Arten, aus welcher er auch isoliert worden war [1]. Die Synthese einiger seiner Analoga (Vanillylamide verschiedener ungesättigten Säuren) ist von Jones und Pyman [2] beschrieben, die Synthese des eigentlichen Capsaicins haben im Hinblick zur Berechtigung der vorgeschlagenen chemischen Struktur Späth und Darling [3] durchgeführt.

Im Rahmen eines Studiums der Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur der Stoffe und seiner pharmakodynamischen Aktivität haben wir eine neue Synthese des Capsaieins und einiger seiner Analoga folgend ausgearbeitet.

Nach einer modifizierten Boord'schen Synthese entsteht durch die Reaktion des Isopropylmagnesiumbromids mit 2,3-Dichlortetrahydropyran 2-Isopropyl-3-chlor-tetrahydropyran (I), das nach Dehydrohalogenierung die mit Eröffnung des Pyranringes verbunden ist und nach nachfolgender Hydrolyse den 6-Methyl-4-hepten-1-ol (II) ergibt. Durch Einwirkung von PBr3 auf II bekommt man 1-Brom-6-methyl-4-hepten (III), das man in üblicher Weise in 6-Methyl-4-heptenylmalonsäurediäthylester (IV) und schließlich nach Hydrolyse und Dekarboxylierung in 8-Methyl-6-nonensäure (V) überführen kann. Mittels Reaktion V mit Vanillylamin bekommt man das zugehörige Salz, das nach thermischer Dehydratation den Capsaicin (VI) ergibt. Analogisch sind nach Reaktion V mit zugehörigen Basen p-Hydroxybenzylamid (IX), p-Methoxybenzylamid (X), Veratrylamid (XI) und 4-Pikolylamid der 8-Methyl-6-nonensäure (XII) hergestellt. Für den pharmakodynamischen Vergleich wurde schließlich auch die Synthese des N-Acetyl- (VII) und N-Isovalerylvanillylamins (VIII) durchgeführt.

Die Identität des synthetischen Capsaicins mit dem autentischen Produkt, das aus "Brennpaprika" in [1] angegebener Methode isoliert worden war, wurde mittels

Vergleich der IR- und NMR-Spektra sowie auch mittels Mischschmelzpunkt bestätigt. Auf Grund dieser Messungen kann man leider nicht eindeutig feststellen, ob die Substituenten auf der Doppelbindung der aliphatischen Kette des natürlichen sowie auch des synthetischen Capsaicins sich in cis- oder trans-Position befinden und zwar deshalb, da bei NMR-Spektroskopie die Signale der Protonen des aromatischen Kernes sich mit den Proton-Signalen der, in aliphatischer Kette anwesenden, Doppelbindung decken.

#### Bemerkung

Die pharmakodynamischen Eigenschaften der erwähnten Verbindungen werden ausführlicher in einem anderen Fachzeitschrift beschrieben.

#### Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

Die Messungen der IR-Spektra sind auf Perkin—Elmer Nr. 457-5001, die NMR-Spektra auf Tesla BS 487B (80 MHz, 25°C) durchgeführt.

### 2-Isopropyl-3-chlor-tetrahydropyran (I)

In ein Grignard-Reagens, das aus 150 g Isopropylbromid und 32 g Magnesium in 500 ml abs. Äther zubereitet war, tropft man eine Lösung von 120 g 2,3-Dichlortetrahydropyran [4] in 250 ml abs. Äther so zu, daß die Lösung stets mäßig siedet. Nach Beendigung der Zugabe kühlt man das Reaktionsgemisch stark ab, zerlegt es mit verd. kühlen HCl (1:1), die Ätherschicht trennt man ab, wäscht sie mit Wasser und nach dem Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Fraktionierung erhält man ein Produkt (61 g; 48,6%) mit S. p.<sub>12</sub> =  $72-75^{\circ}$ C;  $n_D^{24} = 1,4590$ .

Für  $C_8H_{15}ClO$  (162,65) berechnet: 59,07% C, 9,29% H, 21,80% Cl; gefunden: 59,14% C, 9,38% H, 21,65% Cl.

# 6-Methyl-4-hepten-1-ol (II)

In eine Suspension von 29 g feinverteilten Natrium in 300 ml abs. Äther wurde unter starker Rührung eine Lösung von 91,5 g I in 100 ml abs. Äther so zugetropft, daß die Lösung stets mäßig siedet. Nach Beendigung der Zugabe kocht man die Lösung 1 Std unter Rückflußkühler, kühlt sie mit Eis ab und das Reaktionsgemisch säuert man mit verd. HCl (1:1) an. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, die wäßrige Schicht mit Äther extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser durchgewascht und getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Nach Fraktionierung erhält man ein Produkt (53,4 g; 73,8%) mit S. p.<sub>10</sub> = 76-78°C;  $n_D^{22} = 1,4417$ .

Für C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O (128,21) berechnet: 74,94% C, 12,58% H; gefunden: 75,02% C, 12,64% H. Literatur [5] gibt S. p. = 185,8-186,3°C;  $n_D^{20}$  = 1,4419 an.

## 1-Brom-6-methyl-4-hepten (III)

Zu einer Lösung von 17,8 g II in 100 ml abs. CCl<sub>4</sub> wurde die Lösung von 15 g PBr<sub>3</sub> in 50 ml abs. CCl<sub>4</sub> zugegeben, das Reaktionsgemisch 2 Stdn auf dem Wasserbad erwärmt, nach dem Abkühlen gründlich mit Wasser durchgeschüttelt und nach dem Abtrocknen (CaCl<sub>2</sub>) im Vakuum fraktioniert. Das gewonnene Produkt (14,8 g; 55,7%) hat S. p.<sub>10</sub> =  $71-72^{\circ}$ C;  $n_{\rm D}^{21}=1,4670$ .

Für  $C_8H_{15}Br$  (191,11) berechnet: 50,28% C, 7,91% H, 41,81% Br; gefunden: 50,30% C, 8,02% H, 41,57% Br.

### 6-Methyl-4-heptenylmalonsäurediäthylester (IV)

Zu Na-Äthanolat (zubereitet aus 2,1 g Natrium und 40 ml abs. Äthanol) fügt man 17 g Malonsäurediäthylester in 10 ml abs. Äthanol hinzu und nach 30 Min Umrühren tropft man dazu eine Lösung von 14,5 g III in 25 ml abs. Äthanol. Nach Erwärmen auf dem Wasserbad (1 Std) wurde das ausgeschiedene Salz abfiltriert, das Filtrat im Vakuum abgedampft, der Destillationsrückstand im Wasser gelöst und mit Äther extrahiert. Nach dem Abtrocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) wurde das Filtrat im Vakuum fraktionniert, womit man ein Produkt (19 g; 92,7%) mit S. p.<sub>0,05</sub> = 118-120°C;  $n_D^{26}$  = 1,4360 erhält.

Für  $C_{15}H_{26}O_4$  (270,36) berechnet: 66,63% C, 9,69% H; gefunden: 66,70% C, 9,73% H.

#### 8-Methyl-6-nonensäure (V)

In eine Lösung von 19 g NaOH in 70 ml Wasser wurde 18,9 g IV zugefügt und das Reaktionsgemisch 4 Stdn unter Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abkühlen und Ansäuern wurde die Lösung mit Äther extrahiert, das Extrakt bis zum Trocknen abgedampft, der Destillationsrückstand durch Erwärmung auf freier Flamme dekarboxyliert (2 Stdn) und nachdem einer Fraktionierung im Vakuum unterworfen. Das gewonnene Produkt (8,65 g; 72,7%) hat S. p.0,15 =  $95-98^{\circ}$ C;  $n_D^{22} = 1,4450$ .

Für  $C_{10}H_{18}O_2$  (170,24) berechnet: 70,55% C, 10,65% H; gefunden: 70,62% C, 10,80% H. Literatur [3] gibt S. p.<sub>0,1</sub> = 120-130°C (Bad) an.

# Capsaicin (8-Methyl-6-nonensäurevanillylamid) (VI)

Ein Gemisch von 0,77 g Vanillylamin [6] und 0,88 g V läßt man über die Nacht bei Laboratoriumstemperatur stehen und dann erwärmt man sie 4 Stdn auf 160°C. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch im CHCl<sub>3</sub> gelöst, die Lösung mit verd. HCl (1 10), anschließend mit gesättigter wäßrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung durchgeschüttelt und nach dem Abtrocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Entfärbung (Aktivkohle) im Vakuum zum Trocknen abgedampft. Nach Umkristallisieren aus Petroläther hat der Destillationsrückstand (1,32 g; 87%) Schmp. =  $62-64^{\circ}$ C; IR-Spektrum (KBr) = 805 (subst. Bz), 970 (-CH=CH-), 1040, 1120, 1160 (Amin), 1265, 1425, 1450 (-CH=CH-) 1515, 1550, 1625 (Amid), 2860, 2920 ( $CH_2=$ ) und 3300 (Amid) cm<sup>-1</sup>. NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>,  $\sigma$  in p.p.m.): 3-H 6,45-7,07 (aromat., multiplett); 1-H 6,08 (OH, s); 1-H 5,90 (NH, multiplett); 2-H 5,25-5,45 (CH=CH, multiplett); 2-H 4,32 ( $C_6H_5CH_2$ , d); 3-H 3,85 ( $CH_3O$ , s); 9-H 1,12-2,50 ( $4 \times CH_2$ ,  $1 \times CH$ , multiplett); 6-H 0,93 (( $CH_3$ )<sub>2</sub>C, d).

Für  $C_{18}H_{27}NO_3$  (305,40) berechnet: 70,79% C, 8,91% H, 4,58% N; gefunden: 70,85% C, 9,02% H, 4,52% N.

Literatur [3] gibt Schmp. = 64-65°C an.

Der Mischschmelzpunkt des gewonnenen Produkts mit dem autentischen Capsaicin [1] zeigte keine Depression. IR-Spektra sowie auch NMR-Spektra des autentischen und des synthetischen Capsaicins sind identisch.

## N-Acetylvanillylamin (VII)

Dieses Produkt war nach [7] hergestellt. Schmp. = 87°C.

#### N-Isovalerylvanillylamin (VIII)

Aus 0,77 g Vanillylamin und 0,56 g Isovaleriansäure bekommt man nach dem bei VI angegebenen Verfahren ein Produkt (1,06 g; 89%) mit Schmp. = 67–68°C (Äther + Petroläther).

Für  $C_{13}H_{19}NO_3$  (237,29) berechnet: 65,80% C, 8,07% H, 5,90% N; gefunden: 65,80 % C, 8,12% H, 5,92% N.

### 8-Methyl-6-nonensäure-p-hydroxybenzylamid (3-Demethoxycapsaicin) (IX)

Ein Gemisch von 0,33 g p-Hydroxybenzylamin [2] und 0,50 g V wurde nach dem bei VI angegebenen Verfahren bearbeitet, womit man ein Produkt (0,66 g; 90%) mit Schmp. =  $62-63^{\circ}\text{C}$  (Äther + Petroläther) erhält; IR-Spektrum (KBr) = 805 (subst. Bz), 960 (-CH=CH-), 1030, 1105, 1175 (Amin), 1255, 1300, 1455 (-CH=CH-), 1510, 1545, 1630 (Amid), 2920 (CH<sub>2</sub>=) und 3300 (Amid) em<sup>-1</sup>.

Für  $C_{17}H_{25}NO_2$  (275,38) berechnet: 74,14% C, 9,15% H, 5,09% N; gefunden: 74,20% C, 9,23% H, 5,03% N.

### 8-Methyl-6-nonensäure-p-methoxybenzylamid (4-O-Methyl-3-demethoxycapsaicin) (X)

Nach dem bei VI angegebenen Verfahren erhält man aus 0,72 g p-Methoxybenzylamin [8] und 0,88 g V ein Produkt (1,32 g; 91%) mit Schmp. =  $59-60^{\circ}$ C (Benzol + Petroläther); IR-Spektrum (KBr) = 810 (subst. Bz), 965 (-CH=CH-), 1030, 1110, 1170 (Amin), 1255, 1300, 1460 (-CH=CH-), 1510, 1545, 1630 (Amid), 2920, 2940 (CH<sub>2</sub>=) und 3290 (Amid) cm<sup>-1</sup>. NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>,  $\sigma$  in p.p.m.): 2-H 7,12 (2,6-aromat., d); 2-H 6,80 (3,5-aromat., d); 1-H 6,11 (NH, multiplett); 2-H 5,24-5, 38 (CH=CH, multiplett); 2-H 4,30 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, d); 3-H 3,75 (CH<sub>3</sub>O, s); 9-H 1,12-2,50 (4 × CH<sub>2</sub>, 1 × CH, multiplett); 6-H 0,93 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C, d).

Für  $C_{18}H_{27}NO_2$  (289,40) berechnet: 74,70% C, 9,40% H, 4,84% N; gefunden: 74,76% C, 9,53% H, 4,76% N.

## 8-Methyl-6-nonensäureveratrylamid (O-Methylcapsaicin) (XI)

Die Reaktion von 0,83 g Veratrylamin [9] und 0,88 g V führt nach dem bei VI angegebenen Verfahren zum Produkt (1,50 g; 94%) mit Schmp. = 75°C (Petroläther); IR-Spektrum (KBr) = 805, 825 (subst. Bz), 970 (-CH = CH -), 1030, 1145, 1160 (Amin), 1240, 1260, 1420, 1470 (-CH = CH -), 1515, 1590, 1635 (Amid), 2940 (CH<sub>2</sub>=) und 3310 (Amid) cm<sup>-1</sup>. NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>,  $\sigma$  in p.p.m.): 3-H 6,80 (aromat., s); 1-H 6,12 (NH, multiplett); 2-H 5,25-5,38 (CH=CH, multiplett); 2-H 4,32 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, d); 6-H 3,83 (2 × CH<sub>3</sub>O, s); 9-H 1,12-2,50 (4 × CH<sub>2</sub>, 1 × CH, multiplett); 6-H 0,92 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C, d).

Für  $C_{19}H_{29}NO_3$  (319,43) berechnet: 71,44% C, 9,15% H, 4,38% N; gefunden: 71,49% C, 9,23% H, 4,36% N.

Literatur [3] gibt Schmp. = 75-76°C an.

## 8-Methyl-6-nonensäure-4-pikolylamid (XII)

Nach 4-stündiger Erwärmung eines Gemisches von 0,82 g 4-Aminomethylpyridin [10] und 1,29 g V auf 160°C unterwirft man das gewonnene Reaktionsgemisch im Hochvakuum einer fraktionierten Destillation, womit man ein dünngelbgefärbtes ölartiges Produkt (1,62 g; 81%) mit S. p.0,008 = 154–156°C;  $n_{\rm D}^{29}$  = 1,5136 erhält, IR-Spektrum

(Film) = 795 (subst. Bz), 970, 995 (-CH=CH-), 1030, 1070, 1220 (Amin), 1260, 1360, 1415, 1460 (-CH=CH-), 1540, 1600, 1650 (Amid), 2486, 2940 ( $CH_2=$ ), 3050 und 3280 (Amid) cm<sup>-1</sup>.

Für  $C_{16}H_{24}N_2O$  (260,36) berechnet: 73,81% C, 9,29% H, 10,76% N; gefunden: 73,90% C, 9,40% H, 10,64% N.

Ich danke Ing. A. Pufflerová, B. Leščáková und O. Juríková für die Durchführung der Elementaranalysen, Ing. J. Alföldi für die Registrierung der IR-Spektra und Ing. R. Palovčík für die Registrierung und Auswertung der NMR-Spektra.

#### Literatur

- 1. Lapworth, A. und Royle, F. A., J. Chem. Soc. 115, 1109 (1919).
- 2. Jones, E. C. S. und Pyman, F. L., J. Chem. Soc. 1925, 2592.
- 3. Späth, E. und Darling, S. F., Ber. 63, 737 (1930).
- 4. Jacobson, M., J. Amer. Chem. Soc. 72, 1489 (1950).
- 5. Brandon, R. C., Derfer, J. M. und Boord, C. E., J. Amer. Chem. Soc. 72, 2120 (1950).
- 6. Ott, E. und Zimmermann, K., Justus Liebigs Ann. Chem. 425, 328 (1921).
- 7. Nelson, E. K., J. Amer. Chem. Soc. 41, 2121 (1919).
- 8. Ingold, C. K. und Shoppee, C. W., J. Chem. Soc. 1929, 1202.
- 9. Rügheimer, L. und Schön, P., Ber. 41, 18 (1908).
- Prijs, B., Lutz, A. H. und Erlenmeyer, H., Helv. Chim. Acta 31, 571 (1948).

Übersetzt von I. Ježo