

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 685–690 (1985)

## Selektive katalytische Hydrierungen und Hydrogenolysen, 6. Mitt.<sup>1)</sup>

# Eine verbesserte Synthese von 1-Benzyl-2-methyloctahydroisochinolin

Eberhard Reimann\* und Angelika Höglmüller<sup>2)</sup>

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstr. 10,  
8000 München 2

Eingegangen am 12. April 1984

Die Titelverbindungen **3** sind bequem aus den Methiodiden **2** der entsprechenden Bz-Tetrahydroisochinoline **1** durch NaBH<sub>4</sub>-Reduktion herstellbar.

### Selective Catalytic Hydrogenations and Hydrogenolyses, VI<sup>1)</sup>: An Improved Synthesis of 1-Benzyl-2-methyloctahydroisochinolin

The title compounds **3** are conveniently prepared from the methiodides **2** of the benzyl-tetrahydroisochinolin **1** by reduction with NaBH<sub>4</sub>.

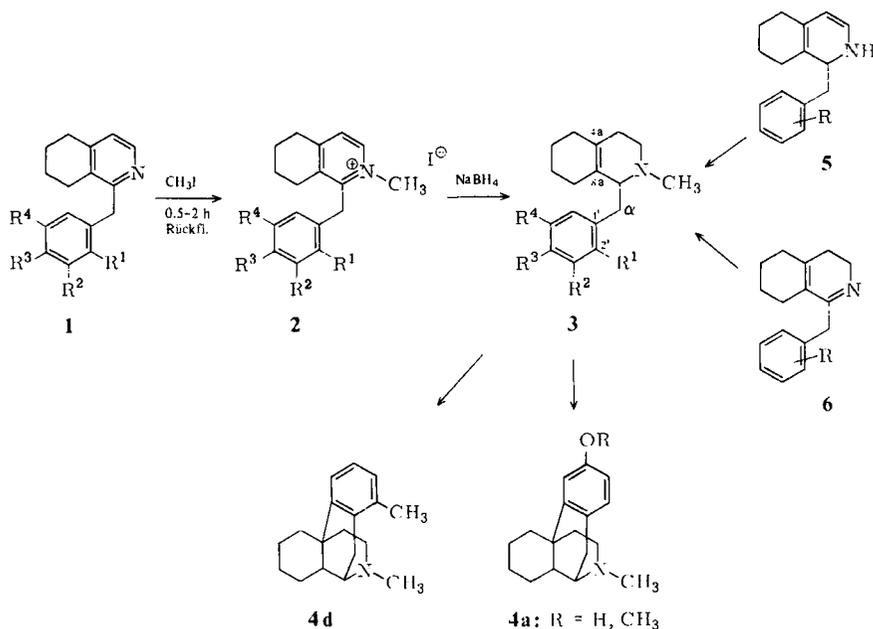
Bekanntlich werden Morphinane **4** nach *Grewe* durch intramolekulare Cyclisierung von 1-Benzyl-2-methyloctahydroisochinolin **3** gewonnen. Dabei bereitet der Ringschluß **3** → **4** – selbst in technischem Maßstab – keine nennenswerten Schwierigkeiten. Das eigentliche Problem liegt vielmehr in der Synthese der Vorstufe **3**, da diese über labile Hexahydroverbindungen wie **5** oder **6** führt<sup>3,4,5)</sup>. Technisch weit weniger problematisch sind von **5** oder **6** unabhängige Synthesen, bei denen allerdings geringere Anwendungsbreite bzw. Ausbeuten der Endprodukte in Kauf zu nehmen sind<sup>6)</sup>.

In diesem Zusammenhang lag es nahe, die von uns hergestellten 1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinoline **1**<sup>1)</sup> zur Synthese der Vorstufen **3** heranzuziehen. Dabei sollten die erwähnten instabilen Zwischenstufen wie **5** oder **6** vermeidbar sein, wenn man **1** in die entsprechenden Methiodide **2** überführt und diese ihrerseits mit NaBH<sub>4</sub> zu den gewünschten Octahydroisochinolin **3** reduziert.

Die Herstellung der Methiodide **2** verläuft glatt; sie bilden sich quantitativ beim Erhitzen der Basen in Methyljodid (s. Exp. Teil).

Die Reduktion quartärer 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolinium-Verbindungen mit NaBH<sub>4</sub> ist bisher nicht beschrieben worden. Allerdings sind Beispiele wie das Methylsempervirinchlorid<sup>7)</sup> bekannt, in denen das Bz-Tetrahydroisochinolin-Gerüst als Bestandteil komplexer Molekülstrukturen auftritt und mit NaBH<sub>4</sub> zum entsprechenden Octahydroisochinolin mit verbleibender Doppelbindung zwischen den Brückenkopf-C-Atomen reduziert werden kann.

Ein analoger Reduktionsverlauf war deshalb auch bei den Methiodiden **2** zu erwarten. Tatsächlich erhielt man quantitativ dc-einheitliche Reduktionsprodukte, deren analy-



Verbdg. 1-3	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
a	H	H	OCH <sub>3</sub>	H
b	H	O-CH <sub>2</sub> -O	H	H
c	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
d	CH <sub>3</sub>	H	H	H

tische und spektroskopische Daten für die erwarteten 1-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisochinoline **3** sprechen.

So ist im Massenspektrum das Primärfragment bei  $m/e = 150$  charakteristisch; es besitzt stets die größte Intensität, entsteht durch Abspaltung des Benzylrestes und entspricht demnach dem Octahydroisochinolin-Gerüst.

Dem <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ist die entsprechende Anzahl quartärer C-Atome, beispielsweise jeweils vier in **3a** oder **3d**, zu entnehmen, die nur mit einer vorliegenden *ditertiären* C,C-Doppelbindung zu vereinbaren ist. Fehlende <sup>1</sup>H-NMR-Signale im Bereich olefinischer Protonen bestätigen diesen Befund. Welche der beiden denkbaren Positionen für die C,C-Doppelbindung in Frage kommt, C-4a/C-8a oder C-1/C-8a, läßt sich über die chemische Verschiebung der -CH<sub>2</sub>-Protonen entscheiden. Der gefundene  $\delta$ -Wert (= 2,87 ppm) spricht eindeutig für Struktur **3** mit der Doppelbindung zwischen den Brückenkopf-C-Atomen. Bei Enamin-Struktur mit der Doppelbindung zwischen C-

Tab. 1: Methoiodide 2

Verbdg.	Ausb. % d. Th.	Schmp. <sup>o</sup>	Summenformel (Mol.-Masse)	Ber. Gef.	Analyse		
					C	H	N
a	100	163	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> INO (395.3)		s. Lit. <sup>1)</sup>		
b	100	172	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> INO <sub>2</sub> (408.8)		s. Lit. <sup>1)</sup>		
c	100	147	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> INO <sub>3</sub> (455.3)		52.8 52.6	5.75 5.69	3.1 3.0
d	100	158	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> IN (379.3)		57.0 56.6	5.85 5.96	3.7 3.5

Tab. 2: Octahydroisochinoline 3

Verbdg.	Ausb. % d. Th.	Schmp. <sup>o1)</sup>	Summenformel <sup>1)</sup> (Mol.-Masse)	Ber. Gef.	Analyse <sup>1)</sup>		
					C	H	N
a	83	225	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> INO (413.3)		55.2 55.1	6.83 6.94	3.4 3.4
b	75	107	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> INO <sub>2</sub> (427.3)		53.4 53.5	6.13 6.28	3.3 3.2
c	90	103	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> INO <sub>3</sub> (473.4)		53.3 53.4	6.82 6.76	3.0 3.0
d	87	230 <sup>2)</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> IN (379.3)		57.4 57.4	7.10 7.10	3.5 3.5

<sup>1)</sup> Methoiodide (Ethanol od. Ethanol/Ether); <sup>2)</sup> Schmp. der Base: 152° (Methanol/Petrolether)

1/C-8a ist das Signal nach rechnerischer Abschätzung bei deutlich tieferem Feld (bei  $\delta \sim 3,3$  ppm) zu erwarten.

Schließlich wurden die Strukturen von **3a** und **3d** durch Cyclisierung zu den Morphinanen **4a,d** bewiesen. Die analytischen Daten stimmen dabei für **4a** bzw. für dessen Methylether mit Literaturwerten überein (s. Exp. Teil); dagegen ist **4d** noch nicht bekannt.

Die einfache Darstellung der Octahydroisochinoline **3** aus den jetzt leicht zugänglichen 1-Benzyltetrahydroisochinolin **1** eröffnet eine bequeme, auch in größerem Maßstab durchführbare Synthese von Morphinanen **4**, die frei von labilen Zwischenstufen wie **5** oder **6** und praktisch unabhängig von der Substitution des Benzylaromaten ist. Ausgehend von Isochinolin erlaubt unsere 7-stufige Reaktionsfolge Gesamtausbeuten von 40 bis 45 %, denen im Fall des 3-Hydroxy-N-methylmorphinans 12,5 bzw. 3,2 % der *Henecke*<sup>6)</sup> – bzw. *Grewe*-Synthese<sup>4)</sup> gegenüberstehen.

### Experimenteller Teil

*Schmp.*: Kofler Mikroheiztisch, unkorrt. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian T 60 und EM 360 A, CDCl<sub>3</sub>, TMS inn. Stand. – <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Bruker WP 80, CDCl<sub>3</sub>, TMS inn. Stand. – MS: Varian CH 7, 70 eV. – DC: Mikrokarten SI F (Riedel de Haen), Fließmittel CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>(6N) = 19:1:0,1; Detektion: *Dragendorffs* Reagens. – SC: Säule 2,5 x 100 cm; Kieselgel 100/0,063–0,2 mm (Merck), Fließmittel wie DC. – *Elementaranalysen*: Heraeus CHN Rapid und Mikroanalytisches Laboratorium I. Beetz, Kronach.

*1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinoline 1* s. Lit.<sup>1)</sup>.

#### *1-Benzyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinoliniumiodide 2*

Allgemeine Vorschrift: Das jeweilige Benzyltetrahydroisochinolin **1** wird mit der 2- bis 5-fachen ml-Menge Methyliodid 0,5 bis 2 h unter Rückfluß erhitzt, das überschüssige CH<sub>3</sub>I i. Vak. verdampft und der kristalline Rückstand aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Ausb., Schmp. und Elementaranalysen s. Tab. 1.

#### *1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisochinoline 3*

Allgemeine Vorschrift: Zur Lösung von 0,9 g (24 mmol) Natriumborhydrid in 15 ml Wasser läßt man unter Rühren und Eiskühlung die Lösung von 9 mmol des jeweiligen Methiodids **2** in 60 ml Ethanol und 60 ml 2 N-NaOH langsam zutropfen, wobei sich die zugetropfte Mischung entfärbt. Man rührt 2 h bei Eiskühlung, weitere 15 h bei Raumtemp. und säuert das Reaktionsgemisch zur Zersetzung des überschüss. NaBH<sub>4</sub> unter Eiskühlung mit 2 N-HCl an. Nach Entfernen des Ethanols i. Vak. wird mit 6 N-NaOH alkalisiert, mehrmals mit Chloroform extrahiert und die CHCl<sub>3</sub>-Extrakte mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die gelblichen, öligen Rückstände reinigt man durch SC. Ausb., Schmp. und Analysen der Methiodide s. Tab. 2.

Weitere analytische Daten:

*1-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisochinolin (3a)*: <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 7.12 (q, AB-System, J = 5 Hz, 4 arom. H), 3.81 (s, -OCH<sub>3</sub>), 3.25–2.50 (m, CH<sub>2</sub>, CH, 5 H), 2.45 (s, N-CH<sub>3</sub>), 2.29–1.32 (verbr. d, CH<sub>2</sub>, 10 H). – <sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm) = 157.4 und 132.6 (jeweils s, C-4' und C-8a), 129.7 (d, C-2' + C-6'), 128.9 und 127.0 (jeweils s, C-1' und C-4a), 113.1 (d, C-3' + C-5'), 66.0 (d, C-1), 54.8 (q, OCH<sub>3</sub>), 47.1 (t, CH<sub>2</sub>), 42.5 (q, N-CH<sub>3</sub>), 35.6, 29.8, 28.0, 27.6, 22.9 und 22.6 (jeweils t, 6 CH<sub>2</sub>). – MS: m/e = 271 (M<sup>+</sup>, 2 %), 150 (100 %, – CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 121 (80 %, –N-CH<sub>3</sub>).

*1-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisochinolin (3b)*: <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 6.86, 6.76 und 5.94 (jeweils s, 1 bzw. 2 arom. H, O-CH<sub>2</sub>-O), 3.10–2.47 (m, 4 H), 2.39

(s, 3 H), 2.13–1.34 (m, 11 H). – MS: m/e = 285 ( $M^+$ , 12 %), 150 (100 %,  $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{O}_2\text{CH}_2$ ), 135 (35 %,  $-\text{CH}_3$ ).

*1-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisochinolin (3c)*:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 6.60 (s, 2 arom. H), 3.85 (s,  $\text{OCH}_3$ , 9 H), 3.03–2.50 (m, 3 H), 2.87 und 2.42 (jeweils s, 2 bzw. 3 H), 2.21–1.37 (m, 10 H). – MS: m/e = 331 ( $M^+$ , 1 %), 150 (100 %,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ ).

*1-(2-Methylbenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisochinolin (3d)*:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 7.47–7.02 (m, 4 arom. H), 3.20–2.57 (m, 4 H), 2.38 (s, 6 H), 2.13–1.34 (m, 11 H). –  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 138.4 und 135.4 (jeweils s, C-1' und C-8a), 129.3 (d, C-3'), 129.1 (d und s, C-6' und C-2'), 126.3 (s, C-4a), 125.1, 125.0 und 64.5 (jeweils d, C-4', C-5' und C-1), 45.4 (t), 41.8 (q, N- $\text{CH}_3$ ), 33.9, 29.6, 28.0, 26.3, 22.7 und 22.4 (jeweils t, 6  $\text{CH}_2$ ), 19.3 (q, C- $\text{CH}_3$ ). – MS: m/e = 255 ( $M^+$ , 4 %), 150 (100 %,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ).

#### *1-Methyl-N-methylmorphinan (4d)*

200 mg (0.8 mmol) **3d** werden mit 2,5 ml 48proz. HBr 20 h auf 140° erhitzt. Man alkalisiert die braune Lösung mit 2 N-NaOH und extrahiert sie mit  $\text{CHCl}_3$ . Nach Waschen der organischen Extrakte mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 10 ml Ether zur Kristallisation gebracht. Rohausb.: 200 mg (100 % d. Th.). Nach Reinigung durch SC (Kieselgel;  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3(6\text{N}) = 18:2:0.2$ ) Ausb.: 170 mg (85 % d. Th.) farblose Kristalle mit Schmp. 59–62°.  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}$  (255.4). – MS: m/e = 255 ( $M^+$ , 100 %), 240 (81 %,  $-\text{CH}_3$ ), 226 (48 %,  $-\text{NH}_3$ ), 212 (43 %,  $-\text{CH}_2$ ), 198 (76 %,  $-\text{CH}_2$ ), 150 (100 %,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 7.30–6.92 (m, 3 arom. H), 3.54–0.68 (m, 22 H). – Methoiodid: Schmp. 135° (Ethanol/Ether);  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{IN}$  (397.3) Ber.: C 57.4 H 7.10 N 3.5; Gef.: C 57.4 H 7.21 N 3.5.

#### *3-Hydroxy-N-methylmorphinan (4a, R = H)*

200 mg (0.7 mmol) **3a** werden wie vorstehend 40 h umgesetzt, mit 6 N- $\text{NH}_4\text{OH}$  alkalisiert und aufgearbeitet. Kristalline Rohausb.: 200 mg (100 % d. Th.). – SC-Reinigung über Kieselgel: Das Rohprodukt wird im Gemisch von je 3 ml  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  gelöst; man eluiert zunächst mit 300 ml  $\text{CHCl}_3$ , anschließend mit  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_4\text{OH} = 30:30:1$ . Ausb.: 150 mg (79 % d. Th.) mit Schmp. 249° (Lit.<sup>4</sup> 252°);  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$  (257.4) Ber.: C 79.3 H 9.01 N 5.4; Gef.: C 79.4 H 8.95 N 5.4. – MS: m/e = 257 ( $M^+$ , 10 %), 242 (2 %,  $-\text{CH}_3$ ), 228 (3 %,  $-\text{N-CH}_3$ ), 214 (2 %,  $-\text{CH}_2$ ), 200 (3 %,  $-\text{CH}_2$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 7.54–7.20 (verbr. s, 1 H, austauschb.), 7.20–6.60 (m, 3 arom. H), 3.24–2.67 (m, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.67–0.45 (m, 13 H).

#### *3-Methoxy-N-methylmorphinan(4a, R = CH<sub>3</sub>)*

150 mg (0.6 mmol) **4a** (R = H) werden im Gemisch aus je 2 ml  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  bei Raumtemp. mit ether. Diazomethanlösung 15 h umgesetzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausb.: 150 mg (95 % d. Th.) farblose Kristalle mit Schmp. 105° (Lit.<sup>8</sup> 109–111°);  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$  (271.4) Ber.: C 79.7 H 9.28 N 5.2; Gef.: C 79.5 H 9.19 N 5.5. – MS: m/e = 271 ( $M^+$ , 100 %), 256 (70 %,  $-\text{CH}_3$ ), 240 (60 %,  $-\text{OCH}_3$ ). – Das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum stimmt mit dem in Lit.<sup>9</sup> angegebenen überein.

#### Literatur

5. Mitt.: E. Reimann und A. Höglmüller, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 559 (1985).
- Aus der Dissertation A. Höglmüller, München 1984.
- R. Grewe und A. Mondon, Chem. Ber. 81, 279 (1948).

- 4 R. Grewe, A. Mondon und E. Nolte, *Liebigs Ann. Chem.* 564, 161 (1949).
- 5 F. Hoffmann-La Roche und Co AG, *Schweiz* 280, 674, 3.6.1952; *C.A.* 47, 7554 (1953).
- 6 H. Henecka, *Liebigs Ann. Chem.* 583, 110 (1953).
- 7 B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 3361 (1953).
- 8 Y.K. Sawa, N. Tsuji und S. Maeda, *Tetrahedron* 15, 144 (1961).
- 9 Y. Terui, K. Tori, S. Maeda und Y. Sawa, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2853.

[Ph 945]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 690–694 (1985)

Zur Umsetzung von Aminen mit Phthalaldehyd, 2. Mitt.<sup>1)</sup>

## Röntgenstrukturanalyse von 3-Chlor-5-phenyl-5,11-dihydroisindolo-[2,1-*a*]chinazolin

Jutta Troschütz\*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, D-5300 Bonn-Endenich

Armin Kirfel und Georg Will

Mineralogisches Institut der Universität Bonn, Lehrstuhl für Mineralogie und Kristallographie, Poppelsdorfer Schloß, D-5300 Bonn-Poppelsdorf  
Eingegangen am 24. April 1984

---

Durch Röntgenstrukturanalyse wird für das Cyclokondensationsprodukt aus Phthalaldehyd und 2-Amino-5-chlorbenzhydrylamin aus saurer Lösung die Struktur eines Dihydroisindolo[2,1-*a*]chinazolins bewiesen.

### Reaction of Amines with Phthalaldehyde, II: X-Ray Structure Analysis of 3-Chloro-5-phenyl-5,11-dihydroisindolo[2,1-*a*]quinazoline

By x-ray structure analysis the cyclocondensation product of phthalaldehyde and 2-amino-5-chlorobenzhydrylamine in acidic solution is shown to possess the structure of a dihydroisindolo[2,1-*a*]quinazoline.

---

Wie kürzlich berichtet wurde<sup>1)</sup>, kann bei der Umsetzung von Phthalaldehyd (**1**) mit 2-Amino-5-chlorbenzhydrylamin (**2**) in saurer Lösung ein 1:1 Kondensationsprodukt isoliert werden. Mit Hilfe der üblichen spektroskopischen Methoden wurde der entstandenen Verbindung die