

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 577–580 (1981)

3-Phenylisochromane aus 1-Benzylisochinolininen durch Bromcyan-Abbau

Silvia Prior und Wolfgang Wiegrebe*

Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31,
8400 Regensburg

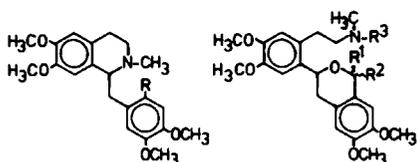
Eingegangen am 18. September 1980

Die Umsetzung von Laudanosin-6'-carbonsäure (**1c**) mit BrCN führt zu dem Phenylisochromanon **3b**; aus 6'-Hydroxymethylaudanosin (**1b**) entsteht das Phenylisochroman **3a**.

3-Phenylisochromans from 1-Benzylisoquinolines by Degradation with Bromine Cyanide

Reaction of laudanosine-6'-carboxylic acid (**1c**) with BrCN leads to the phenylisochromanone **3b**; the phenylisochroman **3a** arises from 6'-hydroxymethyl-laudanosine (**1b**).

In vorausgegangenen Publikationen haben wir die Chlorameisensäureethylester (CAE)-Umsetzung von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-isochinolininen mit Methoxy-Gruppen an C-6 und C-7 und nucleophilen Substituenten an C-6' (Typ **1**) zu 3-Phenylisochromanen (Typ **2**) beschrieben. So entstehen aus **1a** bzw. **1b**^{1,2)} die Phenylisochromane **2a** und **2b**, während aus der Aminosäure **1c** das Phenylisochromanon **2c**³⁾ gebildet wird. Beide Reaktionen verlaufen unter Inversion an C-1 des Benzyl-tetrahydroisochinolin-Systems⁴⁾.



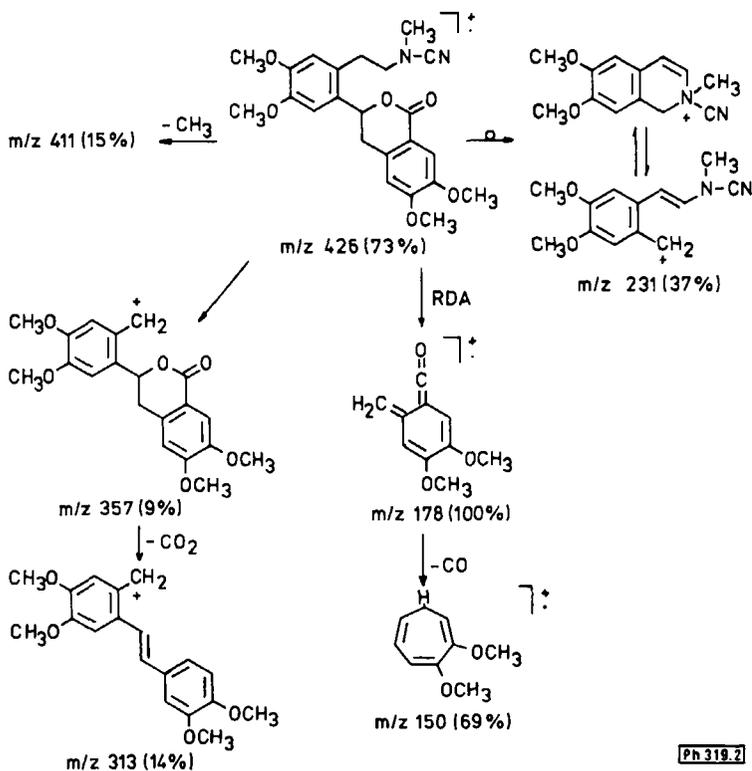
- | | |
|--------------------------------------|--|
| 1a : R = CHOH-CH ₃ | 2a : R ¹ =H, R ² =CH ₃ , R ³ =COOEt |
| 1b : R = CH ₂ OH | 2b : R ¹ =R ² =H, R ³ =COOEt |
| 1c : R = COO [⊖] | 2c : R ¹ +R ² =O, R ³ =COOEt |
| | 3a : R ¹ =R ² =H, R ³ =CN |
| | 3b : R ¹ +R ² =O, R ³ =CN |

[Ph 319.7]

Tertiäre Amine reagieren mit CAE zu N-Acyllammonium-Salzen⁵⁾, die nach unseren Ergebnissen⁴⁾ durch intramolekularen Rückseitenangriff des Nucleophils von C-1 abgespalten werden. Setzt man dagegen die N,N-Dimethylammonium-Ionen der Verbindungen **1** unter den Bedingungen des Hofmann-Abbaus um, so entstehen keine Phenylisochromane, sondern Stilbene^{1,4)}.

Aus tertiären Aminen entstehen mit BrCN N-Cyanammonium-Ionen⁶⁾, deren Eigenschaft als Abgangsgruppe beim von Braun-Abbau genutzt wird. Wir haben deshalb dieses Reagens daraufhin geprüft, ob es im Sinne der Titel-Reaktion reagiert.

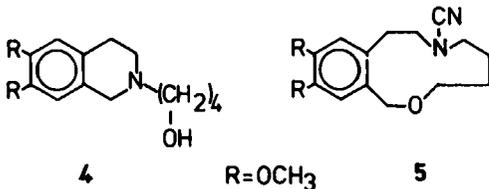
Die Reaktion von 6'-Laudanosincarbonsäure (**1c**)³⁾ mit BrCN in Chloroform führt zu einem Produkt, das im IR-Spektrum eine Nitril-(2240 cm⁻¹) und eine δ -Lactonbande (1710 cm⁻¹) zeigt. Im ¹H-NMR-Spektrum sind eine nach tieferem Feld verschobene N-Methylgruppe (δ 2.87) und ein charakteristisches Doppeldublett bei δ 5.70 ($J_{1,2} = 12/4$ Hz) erkennbar, die auf die Struktur eines 3-Phenylisochroman-1-ons **3b** hindeuten.



Ph 319.2

Durch massenspektroskopische Untersuchungen wird die Struktur **3b** bestätigt (Abb. 2): M^+ bei m/z 426 verliert ein Methylradikal und daneben 69 mu durch Benzylspaltung der Seitenkette. Das Bruchstück m/z 178 entsteht durch *McLafferty*-Umlagerung⁷⁾, m/z 231 vermutlich durch Kontraktion des Pyranon-Systems: ähnliche Ringverengungen an Pyranen wurden von *Budzikiewicz*⁸⁾ untersucht.

6'-Hydroxymethyl-laudanosin **1b**²⁾ wurde analog **1c** umgesetzt. Das Produkt konnte spektroskopisch durch Vergleich mit **2b** als **3a** identifiziert werden. Das 90 MHz-¹H-NMR-Spektrum zeigt die Methylengruppe (δ 4.92) und ein Doppeldublett für H-3 ($J_{1,2} = 8.6/3.8$ Hz) bei δ 4.80. Das MS (s. Exp. Teil) entspricht der Struktur **3a**. Basepeak ist m/z 164, der wieder durch *McLafferty*-Umlagerung entsteht⁷⁾.



[Ph 319.3]

Kürzlich haben *Bremner et al.*⁹⁾ die BrCN-Umsetzung des 2-(4-Hydroxybutyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins (**4**) zu 11,12-Dimethoxy-3,4,5,6,8,9-hexahydro-2,7-benzoxazacycloundec-7(1H)-carbonitril (**5**) beschrieben. Diese und unsere Reaktion sind Beispiele für die Möglichkeit einer intramolekularen Beteiligung eines Nucleophils beim *von Braun*-Abbau.

Wir danken dem Fonds der chemischen Industrie für die Finanzierung der Zeitschrift „Heterocycles“.

Experimenteller Teil

Schmp.: Apparatur nach Dr. Tottoli, unkorrt. *IR*: Beckman Acculab III, KBr-Preßling. ¹H-NMR: Varian EM 360 A (60 MHz) in CDCl₃, ca. 5proz., bei 35° mit TMS als inn. Stand. Bruker WH 90 (90 MHz), entspr. *MS*: Varian MAT CH 5, Anregungsenergie 70 eV. *UV*: Shimadzu 210, Beckman DB-GT, in Methanol (Uvasol® Merck) bei 10 mm Schichtdicke. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Labor der Universität Regensburg (Leiter: G. Wandinger).

Abbau von **1c** zu **3b**

0,40 g (1 mmol) **1c** werden in 15 ml absol. Chloroform gelöst und zu 0,13 g (1,2 mmol) BrCN in 2 ml absol. Chloroform getropft. Nach 24stdg. Rühren bei Raumtemp. werden überschüssiges BrCN und Lösungsmittel i. Vak. entfernt. **3b** wird durch SC (Kieselgel; Methanol) (Rf 0,8) von **1c** (Rf 0,4) getrennt. Umkristallisation aus Methanol: feine farblose Nadeln. Ausb. 0,20 g (47%), *Schmp.* 97°. C₂₃H₂₆N₂O₆ (426.5) Ber. C 64.8 H 6.14 Gef. C 64.5 H 6.11. – *IR* (KBr): 1710 (CO), 2240 cm⁻¹ (CN). *MS*: $m/z = 426$ (M⁺, 73%), 411 (15%), 357 (9%), 339 (33%, *321.91), 313 (14%), 231 (37%), 178 (100%), 150 (69%, *126.40). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.87 (s; 3H, -NCH₃), 2.97–3.47 (m; 6H, -CH₂-), 3.95 (s; 3H, -OCH₃), 3.97 (s; 3H, -OCH₃), 3.98 (s; 6H, -OCH₃), 5.70 (dd; $J_{1,2} = 12/4$ Hz, 1H, -O-CH-), 6.80 (s; 2H, Aromaten-H), 7.10 (s; 1H, Aromaten-H), 7.65 (s; 1H, Aromaten-H). *UV* (Methanol): λ max (log ϵ) = 230 (4.11), 269 (3.68), 290 (sh; 3.56), 308 nm (sh; 3.36).

Abbau von **1b** zu **3a**

0,78 g (2 mmol) **1b** werden in 10 ml absol. Chloroform gelöst, zu 0,25 g (2,4 mmol) BrCN in 3 ml absol. Chloroform getropft und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Überschüssiges BrCN und Lösungsmittel

werden i. Vak. entfernt, **3a** (Rf0,8) wird sc (Kieselgel; Essigester) von einem fluoreszierenden Nebenprodukt (Rf0,4) und Ausgangsmaterial **1b** getrennt: farblose Kristalle. Ausb. 0,40 g (48 %), Schmp. 125°. $C_{23}H_{28}N_2O_5$ (412.5) Ber. C 67.0 H 6.84 Gef. C 66.9 H 6.61. IR (KBr): 2240 cm^{-1} (CN). MS: $m/z = 412$ (M^+ , 11 %), 397 (3 %), 383 (3 %), 233 (6 %), 164 (100 %), 149 (9 %, *135.37). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ (ppm) = 2.83 (s; 3H, -NCH₃), 2.69–3.28 (m; 6H, -CH₂-), 3.86 (s; 3H, -OCH₃), 3.87 (s; 3H, -OCH₃), 3.88 (s; 3H, -OCH₃), 3.90 (s; 3H, -OCH₃), 4.80 (dd; $J_{1,2} = 8.6/3.8\text{ Hz}$, 1H, -O-CH-), 4.92 (s; 2H, -O-CH₂-), 6.55 (s; 1H, Aromaten-H), 6.63 (s; 1H, Aromaten-H), 6.72 (s; 1H, Aromaten-H), 7.02 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 230 (4.18), 282 nm (3.85).

Literatur

- 1 W. Wiegrebe, Arch. Pharm. (Weinheim) 301, 672 (1968).
- 2 W. Wiegrebe, H. Reinhart und J. Fricke, Pharm. Acta Helv. 48, 420 (1973).
- 3 W. Wiegrebe und S. Prior, Chimia 32, 256 (1978).
- 4 W. Wiegrebe, Dtsch. Apoth. Ztg. 120, 348 (1980).
- 5 H. Böhme und G. Lerche, Justus Liebigs Ann. Chem. 705, 154 (1967).
- 6 G. Fodor, Sh. Abidi und T.C. Carpenter, J. Org. Chem. 39, 1507 (1974).
- 7 H. Budzikiewicz, J.I. Brauman und C. Djerassi, Tetrahedron 21, 1866 (1965).
- 8 W. Wiegrebe, J. Fricke, H. Budzikiewicz und L. Pohl, Tetrahedron 28, 2858 (1972).
- 9 J.B. Bremner, Ch. Dragar und N. Thirasasana, Heterocycles 14, 1081 (1980).

[Ph 319]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 580–587 (1981)

Dioxazaborenine

Hans Möhrle^{*)**} und Erika Züge

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1,
4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 18. September 1980

Bei der Umsetzung von 2-Naphthol und Hexamethylentetramin in Gegenwart von Borsäure in 2-Ethoxyethanol entsteht zunächst ein Dioxazaborenin **2**, das zur Phenol-Mannichbase **1** verseift werden kann. Ein entsprechendes Derivat **4** wird aus **1** mit Dihydroxyphenylboran (**3**) hergestellt, während Hydroxydiphenylboran (**5**) ein labiles Borchelat **7** ergibt, das beim Erhitzen in einer Amin-Eliminierungsreaktion in **8** und das Chinonmethid **11** zerfällt.

** Herrn Professor Dr. L. Birkofer zum 70. Geburtstag gewidmet.