

J. Knabe und K. Detering\*)

## Dihydroisochinolinumlagerung

### 6. Mitt.: Über das Verhalten 1-gem. substituierter tertiärer 1,2-Dihydroisochinoline gegen Säuren<sup>1)</sup>

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der TH Braunschweig

(Eingegangen am 26. Mai 1966)

Das 1,1-Dibenzyl-1,2-dihydroisochinolin II erleidet bei Einwirkung verdünnter Säuren eine analoge Umlagerung wie die Monobenzyl-Verbindung. Es entsteht dabei in etwa 60proz. Ausbeute das 1,3-Dibenzyl-3,4-dihydroisochinoliniumsalz III, daneben wird durch Eliminierung eines Benzylrestes und Aromatisierung des Heterozyklus das Isochinoliniumsalz I gebildet.

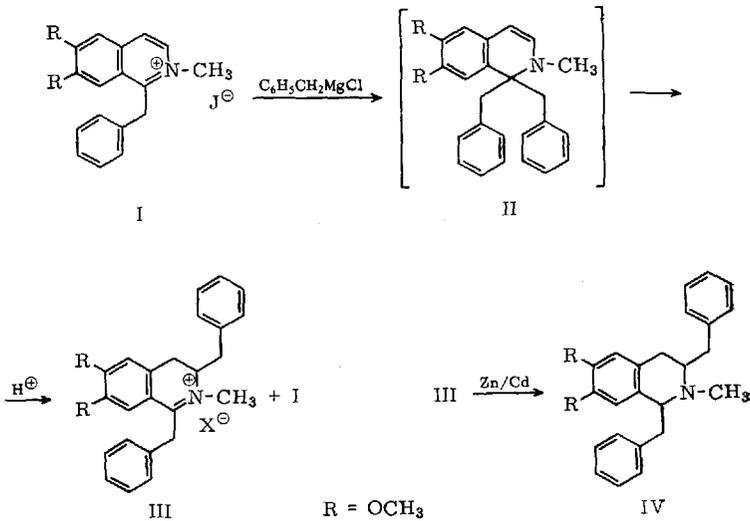
Im Gegensatz dazu erleidet das 1,1-Diäthyl-1,2-dihydroisochinolin IX wie die entsprechende monoalkylierte Verbindung bei Säureeinwirkung keine Umlagerung; es entsteht vielmehr das gleiche tief gefärbte Salz, das auch bei der Dehydrierung des entsprechenden 1,1-Diäthyltetrahydroisochinolins X mit Hg(II)-ÄDTA erhalten wird.

Vor kurzem haben *Knabe* und *Ruppenthal*<sup>2)</sup> gefunden, daß sich 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-benzyl-1,2-dihydroisochinolin bei Behandlung mit verdünnter Säure analog N-Methyl-1,2-dihydropapaverin in ein 3-Benzyl-3,4-dihydroisochinoliniumsalz umlagert und daß im Gegensatz dazu tertiäre 1-Alkyl-1,2-dihydroisochinoline unter den gleichen Bedingungen keine Umlagerung, sondern Disproportionierung in die 1-substituierten Tetrahydroisochinoline und die entsprechenden Isochinoliniumsalze erfahren. Die vorliegenden Untersuchungen sollten klären, wie sich 1-gem. substituierte 1,2-Dihydroisochinoline gegenüber verdünnten Säuren verhalten. Dazu wurde zunächst das 1,1-Dibenzyl-1,2-dihydroisochinolin II hergestellt, das man leicht durch Umsetzung des Imoniumjodids I mit Benzylmagnesiumchlorid erhalten kann:

\*) Teilergebnis der Dissertation *K. Detering*, Braunschweig 1966.

<sup>1)</sup> 5. Mitt.: *J. Knabe* und *K. Detering*, Chem. Ber. **99**, 2873 (1966).

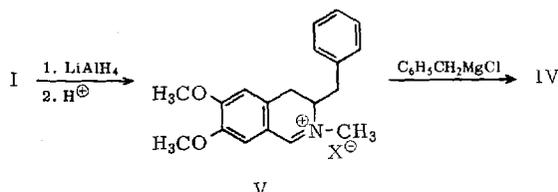
<sup>2)</sup> *J. Knabe* und *N. Ruppenthal*, Arch. Pharmaz. **299**, 159 (1966).



Das UV-Spektrum der ätherischen Lösung von II zeigte den für 1,2-Dihydroisochinoline typischen Verlauf mit einem Maximum bei 345 nm. Dieser ätherischen Lösung wurde II ohne Isolierung mit 2 n HCl entzogen und die salzsaure Lösung auf dem Wasserbad erwärmt. Sie zeigte schon nach kurzer Zeit eine gelbgrüne Fluoreszenz und wies im UV-Gebiet die für 3,4-Dihydroisochinoliniumverbindungen typischen Maxima auf. Die Lösung wurde hydrogencarbonatalkalisch ausgeäthert, anschließend mit konz. Kaliumcyanidlösung versetzt und der entstandene Niederschlag in Äther aufgenommen. Nach dem UV-Spektrum enthielt die Mutterlauge noch ein Isochinoliniumsalz, das durch Fällung mit HgCl<sub>2</sub> isoliert wurde. Nach Zerlegung der Sublimatfällung mit Schwefelwasserstoff wurde die Isochinoliniumverbindung mit amalgamiertem Zink/Cadmiumgemisch<sup>3)</sup> zum entsprechenden Tetrahydroisochinolin hydriert, das aus abs. Äthanol als Perchlorat kristallisierte und sich mit 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-perchlorat im Schmp., Mischschmp., IR-Spektrum und DC als identisch erwies. Es muß demnach bei der Behandlung von II mit verdünnter Säure durch Eliminierung einer Benzylgruppe und Aromatisierung als Nebenprodukt das Isochinoliniumsalz I entstanden sein. Das Hauptprodukt der Reaktion stellt das 3,4-Dihydroisochinoliniumsalz III dar, das als Pseudocyanid isoliert wurde, aber in dieser Form nicht kristallisierte. Es wurde deswegen ebenfalls mit Zink/Cadmiumgemisch<sup>3)</sup> hydriert. Das dabei erhaltene Tetrahydroisochinolinderivat kristallisierte als Perchlorat und war mit synthetischem IV identisch.

<sup>3)</sup> W. Awe und H. Unger, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 475 (1937).

Die Synthese von IV wurde, ausgehend vom Isochinoliniumjodid I, auf folgendem Wege durchgeführt:

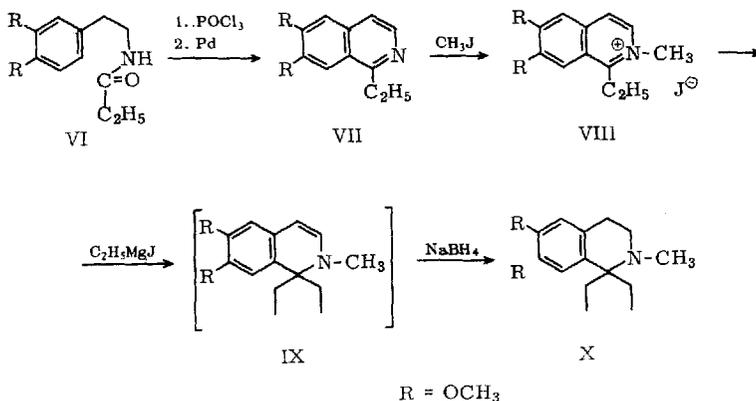


Sowohl das hydrierte Umlagerungsprodukt III wie auch synthetisches IV geben im DC zwei deutlich getrennte etwa gleich große Flecke. Es handelt sich demnach bei IV um ein Substanzgemisch, und es ist anzunehmen, daß sowohl bei der Zink-Cadmium-Hydrierung des Imoniumsalzes III als auch bei der Synthese von IV die cis- und die trans-1,3-Dibenzylverbindung nebeneinander entstehen. Bei der Säurebehandlung des 1,2-Dihydroisochinolins II entsteht also durch Umlagerung als Hauptprodukt das 3,4-Dihydroisochinoliniumsalz III.

In der Hydrogencarbonatausschüttelung war — wie schon ihr UV-Spektrum verriet — etwas III vorhanden und daneben unverändertes Ausgangsmaterial II. Nach der Zn/Cd-Hydrierung wurden IV und 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,1-dibenzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin gefunden. Der Übergang von etwas III in die hydrogencarbonatalkalische Ätherausschüttelung ist über das entsprechende Carbinolamin zu erklären; wir haben diese Tatsache auch früher bei anderen 3,4-Dihydroisochinoliniumverbindungen bei der Aufarbeitung von Isochinolin-Gemischen verschiedener Hydrierungsstufen beobachtet. Die Hauptmenge von III fällt jedoch als Pseudocyanid an.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das 1,1-Dibenzyl-1,2-dihydroisochinolin II bei Einwirkung verdünnter Säuren als Hauptprodukt das 1,3-Dibenzyl-3,4-dihydroisochinoliniumsalz III ergibt, daß es also eine prototrope Umlagerung erleidet, die der der 1-Monobenzylverbindung entspricht. Als Nebenreaktion tritt Aromatisierung des Heterozyklus unter Eliminierung eines Benzylrestes auf, wobei das Ausgangsprodukt I zurückgebildet wird.

Als Vertreter 1-gem. alkylierter 1,2-Dihydroisochinoline wurde die 1,1-Diäthylverbindung IX der Einwirkung verdünnter Säuren ausgesetzt. IX wurde folgendermaßen hergestellt:



Das durch Ringschluß von Propionylhomoveratrylamin (VI) entstandene 3,4-Dihydroisochinolin wurde sofort mit Pd in Tetralin zum Isochinolin VII aromatisiert und dieses anschließend mit Methyljodid in das Imoniumjodid VIII überführt. Aus VIII entstand durch Grignardierung mit Äthylmagnesiumjodid das 1,2-Dihydroisochinolin IX, das ohne Isolierung mit 2 n HCl behandelt wurde. Die salzsäure Lösung färbte sich dabei allmählich tiefblau, und nach Zusatz von Perchlorsäure fiel ein nadelförmiges blaues Perchlorat aus, das nach seinen Eigenschaften mit einem von *Knabe*, *Kubitz*<sup>4)</sup> und *Herbert*<sup>5)</sup> bei der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von X erhaltenen blauen Perchlorat identisch ist. Seine Konstitutionsaufklärung ist im Gange.

Daß sich das Dihydroisochinolin IX tatsächlich gebildet hatte, ließ sich durch folgenden Versuch beweisen: wurde die ätherische Lösung von IX statt mit Säure mit natronalkalischer methanolischer Natriumboranolösung versetzt, so erhielt man das Tetrahydroisochinolin X.

Wie bei den 1-Monoalkyl- so tritt also auch bei den 1-Dialkyl-1,2-dihydroisochinolininen mit verdünnten Säuren keine Umlagerung ein. Da aber bei IX infolge Blockierung der 1-Stellung keine der Disproportionierung der Monoalkylverbindung entsprechende Reaktion erfolgen kann, kommt es zur Bildung des blauen Perchlorats.

Diese Arbeit wurde gefördert mit Hilfe von Forschungsmitteln des Landes Niedersachsen und des Fonds der Chemischen Industrie, wofür wir bestens danken. *K. D.* dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Gewährung eines Stipendiums.

Der *Deutschen Hoffmann-La Roche AG*, Grenzach/Baden, danken wir für die Überlassung von Homoveratrylamin.

<sup>4)</sup> Dissertation *J. Kubitz*, Braunschweig 1963.

<sup>5)</sup> Dissertation *H. P. Herbert*, in Vorbereitung.

## Beschreibung der Versuche

## 1. Grignardierung von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-benzyl-isochinoliniumjodid (I) und Behandlung des Reaktionsproduktes (II) mit Säure

2 g getrocknetes und fein gepulvertes I wurden in kleinen Anteilen in überschüssige Benzylmagnesiumchloridlösung eingetragen und die Reaktionslösung anschließend 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther verdünnt und mit wenig Wasser zersetzt. Die Ätherlösung wurde dekantiert, der Rückstand dreimal mit Äther ausgekocht und II den vereinigten Ätherlösungen mit 2 n HCl entzogen. Die salzsaure Lösung wurde 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und zeigte danach im UV  $\lambda_{\text{Max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ : 255, 315, Schulter 380 nm.

Die Lösung wurde mit NaOH fast neutralisiert und natriumhydrogencarbonatalkalisch ausgeäthert. Danach wurde konz. KCN-Lösung zugesetzt und die entstandene Fällung in Äther geschüttelt. Die Mutterlauge wurde mit gesättigter  $\text{HgCl}_2$ -Lösung versetzt, der Niederschlag in verd. Methanol suspendiert und mit  $\text{H}_2\text{S}$  zersetzt. Die vom HgS befreite Lösung wurde eingeengt, in n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelöst, diese Lösung zur Entfernung von nicht-basischen Verunreinigungen mit Äther geschüttelt und danach mit Zn/Cd-Gemisch<sup>3)</sup> hydriert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 300 mg ölige Base erhalten, die aus abs. Äthanol nach Zusatz von  $\text{HClO}_4$  als Perchlorat, Schmp. 202—203°, kristallisierte.

$\lambda_{\text{Max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ : 285 nm,  $\log \epsilon = 3,87$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{ClO}_4$  (397,9)

Ber.: C 57,35    H 6,08  
Gef.: C 57,35    H 6,00

Da bei der Aufarbeitung der KCN-Fällung das Pseudocyanid nach Abziehen des Äthers nicht kristallisierte, wurde es durch Lösen in Säure in das Imoniumsalz zurückverwandelt und dieses mit Zink/Cadmium-Gemisch<sup>3)</sup> hydriert. Bei der Aufarbeitung fiel IV zunächst als ölige Base an. Sie kristallisierte als Perchlorat aus abs. Äthanol, Schmp. 174—175°.  $\lambda_{\text{Max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ : 285 nm,  $\log \epsilon = 3,49$ .

Bei der Aufarbeitung der Hydrogencarbonatausschüttelung wurde nach Reduktion mit Zink/Cadmium-Gemisch<sup>3)</sup> auch IV als Perchlorat vom Schmp. 174° erhalten, daneben ein Perchlorat vom Schmp. 188—191°, das sich als die II entsprechende 1,2,3,4-Tetrahydroverbindung erwies. Die Gesamtausbeute an IV-Perchlorat betrug etwa 60% d. Th.

## 2. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-benzyl-3,4-dihydroisochinoliniumjodid (V)

3 g getrocknetes I wurden wie früher beschrieben<sup>1) 2)</sup> mit Lithiumalanat reduziert und das Enamin mit 2 n HCl umgelagert. Bei der Aufarbeitung fielen 1,5 g (56% d. Th.) öliges Pseudocyanid an. Es wurde durch Erwärmen mit 2 n HCl in das Imoniumsalz zurückverwandelt, nach dem Erkalten die Lösung mit gesättigter KJ-Lösung versetzt und V im Kältebad abgeschieden. Das zunächst ölig angefallene Jodid kristallisierte aus abs. Äthanol, Schmp. 194—196°. Ausbeute 1,3 g (66% d. Th. ber. auf Pseudocyanid).  $\lambda_{\text{Max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ : 250 nm ( $\log \epsilon = 4,24$ ); 315 nm (3,91); 370 nm (3,88).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{J}$  (423,3)

Ber.: C 53,91    H 5,24  
Gef.: C 53,84    H 5,50

## 3. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,3-dibenzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (IV)

1 g getrocknetes V wurde in kleinen Anteilen in überschüssige ätherische Benzylmagnesiumchloridlösung eingetragen und 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Auf-

arbeitung ergab 0,5 g (55% d. Th.) IV als ölige Base, die aus abs. Äthanol nach Zusatz von Perchlorsäure kristallisierte. Schmp. 174—175°,  $\lambda_{\text{MAX}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ : 285 nm (log  $\epsilon$  = 3,56).

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{ClO}_4$ (488,0)	Ber.: C 63,99	H 6,20
	Gef.: C 63,84	H 6,16

#### 4. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-äthyl-isochinoliniumjodid (VIII)

2,3 g 6,7-Dimethoxy-1-äthyl-isochinolin, Schmp. 69—70° (Lit. <sup>6</sup>) Schmp. 75—76°, wurden in 20 ml Methanol/Aceton (4 + 1) mit Methyljodid im Überschuß rückfließend erhitzt. Nach 1 Std. hatte sich der größte Teil des Methojodids VIII kristallin abgeschieden, nach Einengen der Lösung setzte erneut Kristallisation ein. Aus abs. Äthanol Schmp. 257—258°, Ausbeute 3,1 g = 82% d. Th.  $\lambda_{\text{MAX}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ : 255 nm (log  $\epsilon$  = 4,79); 315 nm (3,97); Schulter 340 nm (3,69).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{J}$ (359,2)	Ber.: C 46,81	H 5,05
	Gef.: C 46,77	H 5,11

#### 5. Grignardierung von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-äthyl-isochinoliniumjodid (VIII) und a) Säurebehandlung, b) Reduktion des Reaktionsproduktes mit $\text{NaBH}_4$

a) 1 g getrocknetes VIII wurde in überschüssige ätherische Äthylmagnesiumjodidlösung in kleinen Anteilen eingetragen und das Reaktionsgemisch 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther verdünnt, mit wenig Wasser zersetzt, die Ätherphase abgegossen und mit 2 n HCl extrahiert. Bei Zugabe der Säure entstand zunächst eine weiße Trübung, die allmählich in Blau überging. Die salzsaure Lösung war schließlich tiefblau gefärbt. Nach Zusatz von Perchlorsäurelösung bildete sich allmählich ein kristalliner blauer Niederschlag, der nach Waschen mit abs. Äthanol und Äther einen Schmp. von 169—171° zeigte. Ausbeute 400 mg blaues Perchlorat.

b) 1 g VIII wurde wie unter a) grignardiert. Nach dem Abkühlen wurden statt der üblichen Zers. unter guter Kühlung in einem Schuß 30 ml 20proz. methanol. Natronlauge, die 2 g  $\text{NaBH}_4$  enthielt, zugegeben. Nach 3 Std. wurde mit Wasser verdünnt, die organischen Lösungsmittel abdestilliert und die wäßrige Phase ausgeäthert. Es fielen 0,4 g ölige Base an, die als Perchlorat aus abs. Äthanol kristallisierte, Schmp. 190—191° (= X-Perchlorat, Lit. Schmp. <sup>4</sup>): 182—183°). Mit authentischem X-Perchlorat keine Schmp.-Depression.

Schmp. wurden im Linström-Block bestimmt und sind unkorrigiert; IR-Spektren: Beckman IR 5 an KBr-Preßlingen, UV-Spektren: Beckman DU G-2400. Für die Messung der IR-Spektren danken wir Frl. E. Lätzsch, für die Ausführung der Elementaranalysen Frau Ilse Beetz, Kronach/Ofr., und Frl. M. Holland, Institut für Pharmazent. Chemie der T. H. Braunschweig.

<sup>6</sup>) E. Späth und N. Polgar, Mh. Chem. 51, 190 (1929).