

# Cyclisierende Enamin-Iminium-Reaktion

Hans Möhrle\* und Martin Biegholdt

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

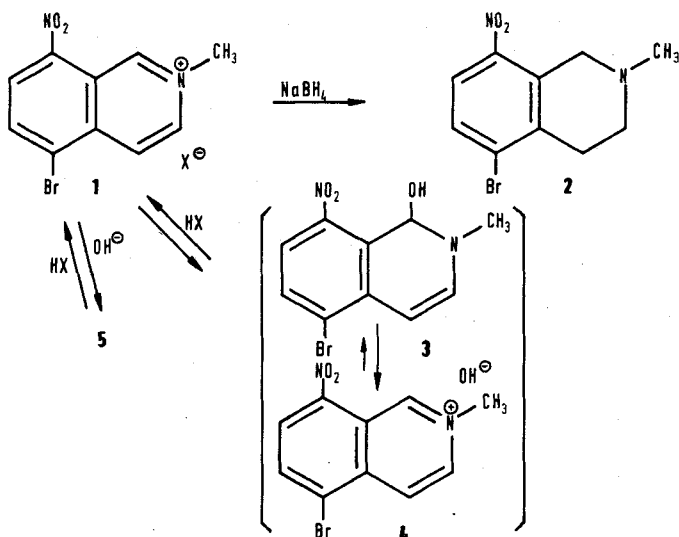
Eingegangen am 18. März 1988

Bei der Alkalibehandlung von 5-Brom-2-methyl-8-nitroisochinolinium-Salz (**1-X**) ist die intermediäre Entstehung der Pseudobase einerseits durch Disproportionierung zum Lactam **6** und zum Dihydroisochinolin-Derivat **7** nachzuweisen; zum anderen entsteht durch intermolekulare Reaktion ein Polycyclus **5**, dessen Struktur aufgeklärt wird.

## Cyclizing Enamine-Iminium-Reaction

Treatment of 5-bromo-2-methyl-8-nitroisochinolinium salt (**1-X**) with alkali leads to the pseudobase **3** as an intermediate which disproportionates to the lactam **6** and to the dihydroisochinoline **7**. On the other side the polycyclic compound **5** is built by an intermolecular reaction; the structure of **5** is elucidated.

Im Rahmen unserer Untersuchungen von Ring-Ketten-Isomerien benötigten wir als Ausgangssubstanzen Carbinolamine der Tetrahydroisochinolin-Reihe<sup>1,2)</sup> mit verschiedenen Substitutionsmustern. Als Vorstufen für die Pseudobasen war die Darstellung der entsprechenden Tetrahydroisochinoline erforderlich.

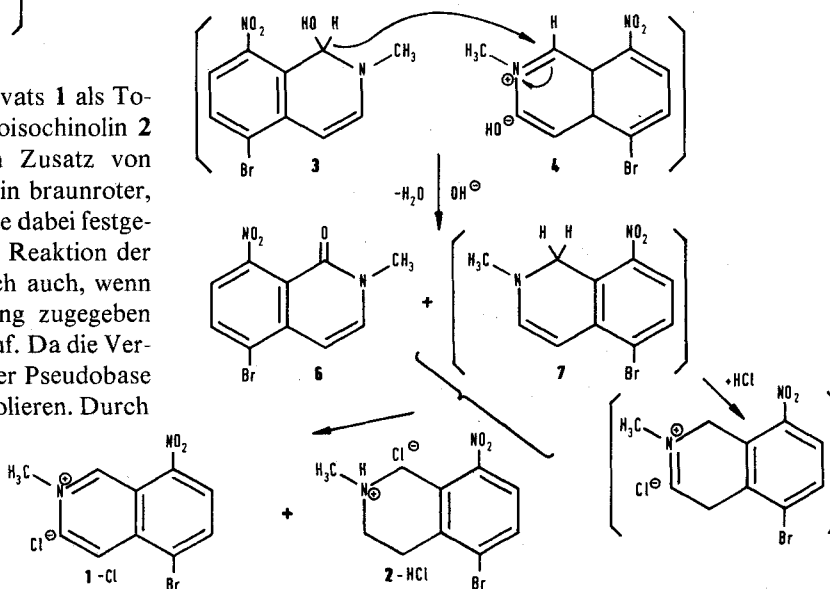


Bei der Reduktion des Isochinolinium-Derivats **1** als Tosylat mit Natriumborhydrid zum Tetrahydroisochinolin **2** war bei einem anfänglichen Versuch nach Zusatz von  $\text{NaBH}_4$  zu der wäßrigen Lösung des Salzes ein braunroter, unlöslicher Niederschlag entstanden. Es konnte dabei festgestellt werden, daß dieser durch die alkalische Reaktion der Lösung verursacht wurde, denn er bildete sich auch, wenn nur Natronlauge oder Natriumcarbonatlösung zugegeben wurde und löste sich beim Ansäuern wieder auf. Da die Vermutung nahe lag, daß der Niederschlag aus der Pseudobase **3** bestehen könnte, wurde versucht, diese zu isolieren. Durch

Ausschütteln von **1** aus wäßriger alkalischer Lösung in Ether oder Chloroform wurde nach Abziehen des Lösungsmittels ein braunroter, schmieriger Rückstand erhalten. Daraus konnte als einzige kristalline Substanz nicht das Carbinolamin **3**, sondern ein dimeres Produkt **5** gewonnen werden. Möglicherweise liegt das Gleichgewicht in der nach Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibenden Substanz mehr auf der Seite des Iminiumhydroxids **4**, das offensichtlich nicht kristallin ist.

Trotzdem kann aufgrund folgender Fakten indirekt auf die Existenz einer Pseudobase geschlossen werden:

- 1) Der durch Alkalisieren einer wäßrigen Lösung von **1** erhaltene braunrote Niederschlag läßt sich in Chloroform oder Ether ausschütteln. Aus diesen Lösungen konnte die Substanz mit Säure wieder als Iminiumsalz in die wäßrige Phase rückextrahiert werden. Nur für das Carbinolamin ist aber die Annahme des Übergangs in relativ apolare Lösungsmittel vernünftig.
- 2) Es wird eine Disproportionierung der Pseudobase beobachtet.
- 3) Die Struktur von **5** ist nur durch die Reaktion einer Carbinolamin-Form plausibel zu erklären.



### Disproportionierung

Wurde eine wäßrige Lösung von 1-Tosylat alkalisiert, mit Ether ausgeschüttelt und HCl in die etherische Phase eingeleitet, entstand eine Fällung, die nicht ausschließlich aus dem zu erwartenden Chlorid von 1 bestand. Vielmehr konnte daraus – durch mehrfaches Umkristallisieren – das Hydrochlorid des Tetrahydroisochinolinderivates 2 in einer Ausbeute von 28 % isoliert werden. Die entsprechende Base war identisch mit der aus der  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion des Tosylats von 1 erhaltenen Substanz 2.

Im DC der etherischen Phase war vor und nach dem Einleiten von HCl ein Substanzfleck des Lactams 6 sichtbar. Die Isolierung dieser Verbindung gelang ebenfalls, ist jedoch für den Nachweis einer Disproportionierung allein weniger aussagekräftig, da auch quartäre Salze wie 1 leicht durch Sauerstoff in alkalischer Lösung zu Isochinolonen oxidiert werden können<sup>3)</sup>. Dagegen kann die Entstehung von 2 nur durch eine doppelte Disproportionierungsreaktion erklärt werden. Das dabei im ersten Schritt entstehende 1,2-Dihydroisochinolin 7 disproportioniert unter der Einwirkung von Säure erneut zu Isochinoliniumverbindung 1 und Tetrahydroisochinolin 2. Analoge Reaktionen wurden auch bei anderen 1,2-Dihydroisochinolinen beobachtet<sup>4)</sup>.

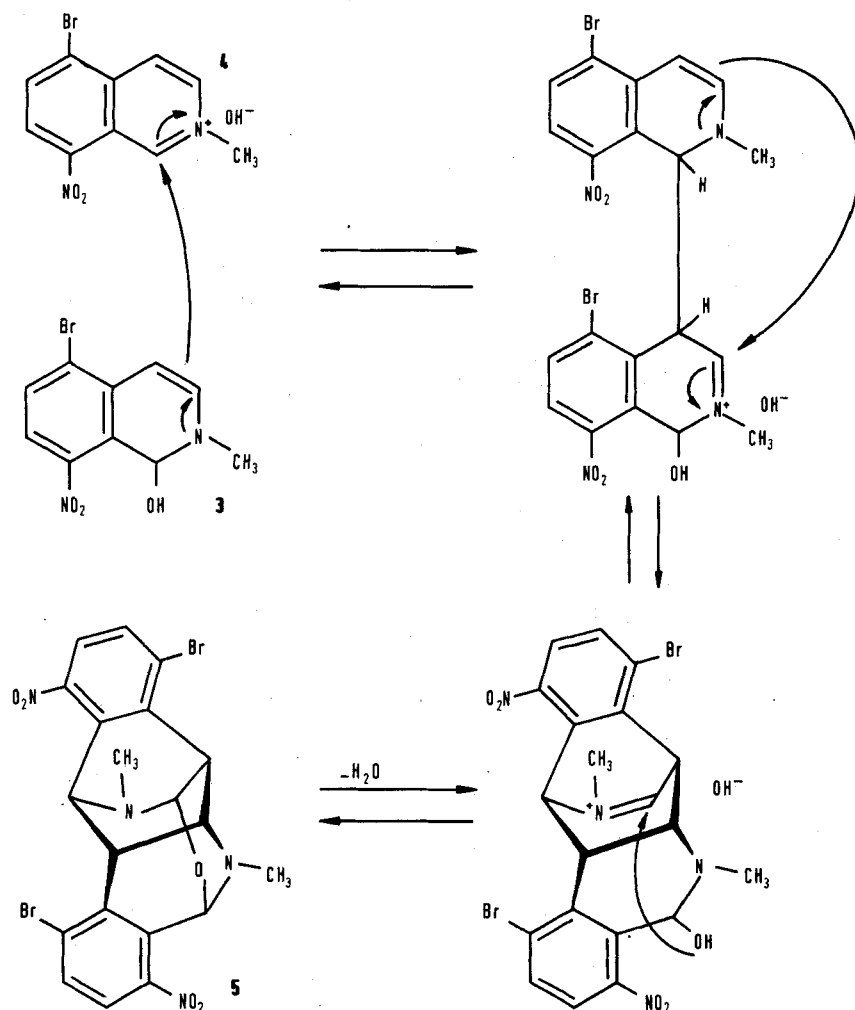
### Dimerisierung

Aus dem Rückstand, der nach Alkalisieren einer wäßrigen Lösung von 1-Tosylat, Ausschütteln in Ether und Entfernen des Lösungsmittels verblieb, wurde Verbindung 5 isoliert. Durch Extraktion des Rückstandes mit Methanol konnte die Pseudobase bzw. das Iminiumhydroxid weitgehend herausgelöst werden. Der dabei zurückbleibende, unlösliche Anteil lieferte nach dem Umkristallisieren in 10proz. Ausbeute (bezogen auf 1-Tosylat) das Dimer 5. Die Struktur konnte durch Entkopplungsexperimente an 270 MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektren erhärtet werden.

Durch Einleiten von HCl in eine Lösung von 5 in Chloroform wurde das monomere Chlorid von 1 zurückerhalten.

Der Mechanismus der Bildung und Spaltung sowie die Struktur von 5 weisen damit Ähnlichkeiten zu einem Dimer auf, das aus zwei Molen Isochinoliniumiodid und einem Mol Nitromethan gebildet wird<sup>5, 6)</sup>.

Herrn Prof. Dr. H. Kessler und Herrn Dr. G. Zimmermann, Institut für Organische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, danken wir für die Aufnahme und Unterstützung bei der Interpretation der 270 MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektren, dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.



## Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben s. <sup>1)</sup>. Weitere exp. Einzelheiten, insbesondere spektroskopische Daten vgl. <sup>7)</sup>.

## 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (2)

8 g 5-Brom-2-methyl-8-nitroisochinolinium-p-toluolsulfonat (1-Tosylat)<sup>8)</sup> wurden in einem Gemisch von 80 ml Methanol und 20 ml Wasser gelöst. Dazu wurde unter Rühren bei RT NaBH<sub>4</sub> in kleinen Portionen gegeben. Der dabei auftretende Niederschlag wurde jeweils mit verd. Salzsäure wieder in Lösung gebracht. Es wurde solange NaBH<sub>4</sub> zugegeben, bis kein Niederschlag mehr auftrat und die braune Lösung sich weitgehend entfärbt hatte. Anschließend wurde mit Salzsäure angesäuert, das Methanol abdestilliert, die wäßrige Lösung alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Das LM wurde entfernt und die Substanz aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln von Schmp. 89 °C, die sich am Licht langsam schokoladenbraun färben. Ausb. 4 g (81 %). – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2980; 2950; 2840; 2800; 2770; 1600; 1560; 1520. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.69/7.55 (AB, 2H, arom. H, J<sub>AB</sub> = 8.4 Hz, 6-H, 7-H); 3.82 (s, 2H, 1-H<sub>2</sub>); 3.10–2.65 (m, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N <); 2.48 (s, 3H, >N-CH<sub>3</sub>). – MS (50 °C): m/z (% rel. Int.) = 272/270 (1.2/1.2 M<sup>+</sup>), 255(44), 253(44), 225(100), 223(100), 182(5), 180(5), 145(8), 144(44), 143(11), 142(9), 129(6), 117(5), 116(6), 115(11), 104(6), 103(12), 102(23), 101(9), 91(5), 90(11), 89(12), 77(15), 76(14), 75(14), 74(7), 71(6), 65(5), 63(12), 51(14), 50(7), 44(8), 42(56), 39(9). C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (271.1) Ber. C 44.3 H 4.09 N 10.3 Gef. C 44.5 H 4.10 N 10.3.

## 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliniumchlorid (2-HCl)

Darstellung:

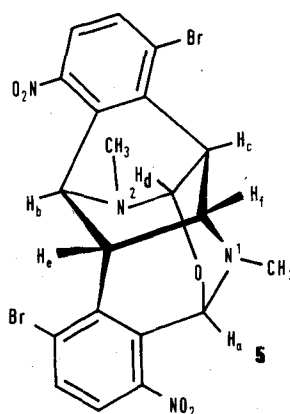
- a) 3.5 g 1-Tosylat wurde mit NaOH alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Der durch Einleiten von HCl in die etherische Phase erhaltene Niederschlag wurde mehrfach aus Methanol/Isopropanol (1:1, V/V) umkristallisiert. Schmp. 252 °C. Ausb. 28 %.
- b) In eine etherische Lösung von 2 wurde HCl eingeleitet und der Niederschlag wie unter a) angegeben, umkristallisiert. Schmp.: 257 °C. – Im Gegensatz zur Base ist das Hydrochlorid nicht lichtempfindlich. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3080; 3020; 2990; 2940; 2910; 2670; 2590; 2550; 2490; 2390; 1600; 1560; 1520. – C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> Cl<sup>-</sup> (307.6) Ber. C 39.1 H 3.93 N 9.1 Gef. a) C 39.3 H 3.92 N 9.0 Gef. b) C 38.8 H 3.90 N 9.3.

## 5-Brom-2-methyl-8-nitro-1-isochinolon (6)

1 g 1-Tosylat wurde in Wasser suspendiert, mit 5proz. Natriumcarbonatlösung alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Nach dem Entfernen des LM wurde der Rückstand mit Methanol extrahiert, der Extrakt eingedampft, auf eine Säule mit neutralem Aluminiumoxid (Ø 2 cm, Füllhöhe 6 cm) gegeben und mit Chloroform eluiert. Die 1. Fraktion wurde eingengt und erneut über eine zweite, gleich große Säule mit basischem Aluminiumoxid mit dem gleichen LM chromatographiert. Nach dem DC befand sich das gewünschte Produkt in den ersten Fraktionen. Diese wurden eingedampft und aus Ethanol umkristallisiert. Schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 192 °C. Ausb. 40 mg. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3100; 3050; 2950; 1660; 1625; 1590; 1530. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.94/7.27 (AB, 2H, arom. H, J<sub>AB</sub> = 8 Hz, 6-H, 7-H); 7.30/6.86 (AB, 2H, J<sub>AB</sub> = 8.8 Hz, 3-H, 4-H); 3.59 (s, 3H, >N-CH<sub>3</sub>). – MS (170 °C): m/z = 284/282 (26/28, M<sup>+</sup>), 238(16), 236(18), 226(12), 210(18), 208(20), 169(11), 156(10), 144(16), 130(14), 129(100), 128(44), 117(14), 114(18), 102(56), 101(28), 88(24), 87(46), 86(16), 77(14), 76(18), 75(28), 74(20), 63(18), 62(20), 51(18), 50(14). – C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (283.1) Ber. C 42.4 H 2.49 H 9.9 Gef. C 42.2 H 2.49 N 9.9.

## Dimer 5

3.5 g 1-Tosylat wurden in Wasser suspendiert, mit 5proz. Natriumcarbonatlösung alkalisiert und in Ether ausgeschüttelt. Das LM wurde entfernt und der Rückstand mit Methanol extrahiert. Der dabei zurückbleibende, unlösliche Anteil wurde aus CHCl<sub>3</sub>/Ethylacetat umkristallisiert. Schmp. 194 °C. Ausb. 220 mg (10 %). – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3080; 2980; 2940; 2910; 2860; 2820; 2790; 1595; 1555; 1525; 1445; 1345; 1280; 1245; 1180; 1135; 1080; 1055; 1035; 1030; 980; 950; 920; 905; 855; 825; 805; 785; 770; 735; 710; 690; 670.



270 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren von 5 in CDCl<sub>3</sub> und C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>

Tabelle der chemischen Verschiebungen in  $\delta$ (ppm, TMS)

| Proton                        | aromatische H                            |                |                                  |                |                |                |
|-------------------------------|------------------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| CDCl <sub>3</sub>             | 7.88/7.86 (AB, J <sub>AB</sub> = 8.9 Hz) |                |                                  |                |                |                |
| C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> | 7.23/7.19 (AB, J <sub>AB</sub> = 8.1 Hz) |                |                                  |                |                |                |
|                               | 6.96/6.90 (AB, J <sub>AB</sub> = 8.1 Hz) |                |                                  |                |                |                |
| Proton                        | H <sub>a</sub>                           | H <sub>b</sub> | H <sub>c</sub>                   | H <sub>d</sub> | H <sub>e</sub> | H <sub>f</sub> |
| CDCl <sub>3</sub>             | 5.68 d                                   | 4.75 dd        | 4.54 d                           |                | 4.06 dd        | 3.11 ddd       |
| C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> | 5.82 d                                   | 4.72 dd        | 4.25 dd                          | 4.15 ddd       | 3.62 dd        | 2.21 ddd       |
| Proton                        | >N <sup>1</sup> -CH <sub>3</sub>         |                | >N <sup>2</sup> -CH <sub>3</sub> |                |                |                |
| CDCl <sub>3</sub>             | 2.78 s                                   |                | 2.02 s                           |                |                |                |
| C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> | 2.19 s                                   |                | 1.48 s                           |                |                |                |

Tabelle der Kopplungskonstanten (Hz):

|                               | <sup>4</sup> J <sub>af</sub> | <sup>4</sup> J <sub>bd</sub> | <sup>3</sup> J <sub>be</sub> | <sup>3</sup> J <sub>cd</sub> | <sup>3</sup> J <sub>cf</sub> | <sup>4</sup> J <sub>df</sub> | <sup>3</sup> J <sub>ef</sub> |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| CDCl <sub>3</sub>             | 1.2                          | 0.6                          | 2.9                          | –                            | 2.2                          | 1.7                          | 10.2                         |
| C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> | 1.2                          | 0.9                          | 2.9                          | 4.1                          | 2.4                          | 1.5                          | 10.1                         |

EI-MS (200 °C): m/z = 284(1), 282(1), 270(18), 269(88), 268(21), 267(92), 254(8), 252(9), 224(12), 223(42), 222(13), 221(42), 196(19), 194(18), 143(16), 142(100), 129(12), 127(35), 115(27), 114(10), 100(18), 99(16), 96(15), 94(23), 89(11), 88(11), 76(13), 75(20), 61(11), 50(13). CI-MS (CH<sub>4</sub>; 265 °C) m/z >250 (rel. Int. %) = 555/553/551 (1.1/1.8/1.4, M<sup>+</sup> + 1), 539(6), 537(9), 535(5), 506(15), 478(10), 476(18), 474(11), 462(52), 460(100), 458(52), 450(45), 448(84), 446(45), 427(25), 425(27), 421(10), 438(10), 379(11), 290(13), 289(16), 288(23), 287(27), 286(18),

285(45), 284(81), 282(84), 280(36), 269(20), 268(11), 267(20). –  $C_{20}H_{16}Br_2N_4O_5$  (552.2) Ber. C 43.5 H 2.92 N 10.2 Gef. C 43.4 H 2.95 N 10.0

**5-Brom-2-methyl-8-nitroisochinoliniumchlorid (1-Cl)**

In eine Lösung von 200 mg des Dimers **5** in 20 ml Chloroform wurde HCl eingeleitet und nach Zusatz von 20 ml Ether über Nacht stehengelassen. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol/Ether umkristallisiert. Schmp. 234 °C. Ausb. 160 mg. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3090; 3050; 3020; 2990; 1650; 1610; 1530; 1510. –  $C_{10}H_8BrN_2O_2^+ Cl^-$  (303.5) Ber. C 39.6 H 2.66 N 9.2 Gef. C 39.4 H 2.64 N 9.1.

**Literatur**

- 1 H. Möhrle und M. Biegholdt, Arch. Pharm. (Weinheim) **321**, 287 (1988).
- 2 H. Möhrle und M. Biegholdt, Arch. Pharm. (Weinheim) **321**, 759 (1988).
- 3 S. Ruchirawat, S. Sunkul, Y. Thebtaranonth und N. Thirasasna, Tetrahedron Lett. **1977**, 2335.
- 4 S. F. Dyke, Adv. Heterocycl. Chem. **14**, 283 und 298 (1972).
- 5 W. R. Schleigh, Tetrahedron Lett. **1969**, 1405.
- 6 W. R. Schleigh, J. Heterocycl. Chem. **9**, 675 (1972).
- 7 M. Biegholdt, Dissertation Düsseldorf 1981.
- 8 J. W. Mathison und H. P. Morgan, J. Org. Chem. **39**, 3210 (1974).

[Ph 471]