

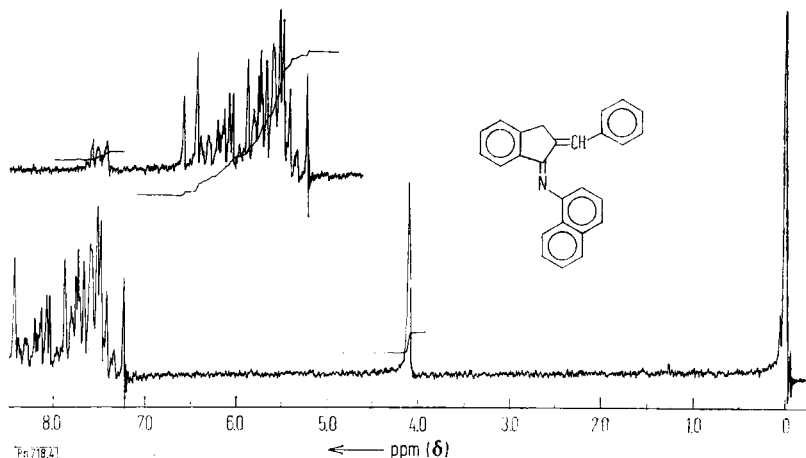


Abb. 4. NMR-Spektrum von VII in CDCl_3 (Varian A 60-A)

Anschrift: Prof. Dr. H. J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26.

[Ph 718]

J. Knabe und H. Powilleit

Dihydroisochinolin-Umlagerung

8. Mitt.: Zum Mechanismus der Umlagerung tertiärer 1,2-Dihydroisochinoline¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes

(Eingegangen am 1. April 1969)

Bei der Umlagerung des optisch aktiven Dihydroisochinolins IX mit dem Chiralitätszentrum im C-1-Substituenten entsteht racem. X.

Dihydroisoquinoline-Rearrangement

The rearrangement of the optically active Dihydroisoquinoline IX, which has the asymmetric center in the side chain, gives racem. X.

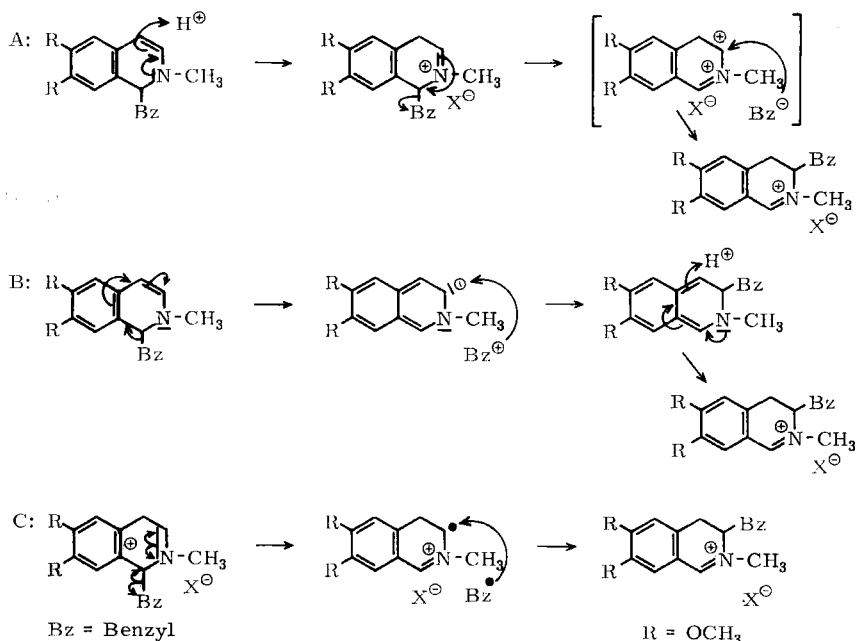
Mit dem Befund von *Knabe und Detering*²⁾, daß die Umlagerung tertiärer 1-Benzyl-1,2-dihydroisochinoline mit verdünnten Säuren nicht intra-, sondern intermolekular verläuft, war bewiesen, daß als Mechanismus der Umlagerungsreaktion nicht eine Art „Allylumlagerung mit innerer Rückkehr“ in Betracht kommt²⁾. Es

¹⁾ 7. Mitt.: *J. Knabe und H.-D. Hölftje*, *Tetrahedron Letters* (London) **1969**, 433.

²⁾ *J. Knabe und K. Detering*, *Chem. Ber.* **99**, 2873 (1966).

müssen daher für die Dihydroisochinolin-Umlagerung drei mögliche Mechanismen in Betracht gezogen werden³⁾, zwei ionische, nämlich Wanderung des Benzylrestes als Anion (Weg A) oder als Kation (Weg B), und ein radikalischer (Weg C).

Da die Umlagerung in verdünnter wäßriger Säure bei Wasserbadtemperatur abläuft, glaubten wir, den radikalischen Mechanismus (Weg C) als unwahrscheinlich ausschließen zu können, von den Wegen A und B hielten wir die Wanderung des Benzylrestes als Anion (Weg A) für wahrscheinlicher, da in 1,4-Dihydroisochinoliumsalzen das C-Atom 3 nukleophil substituierbar ist und da die für Weg B erforderliche vorübergehende Aufhebung des aromatischen Zustandes des carbozyklischen Ringes recht unwahrscheinlich erschien.

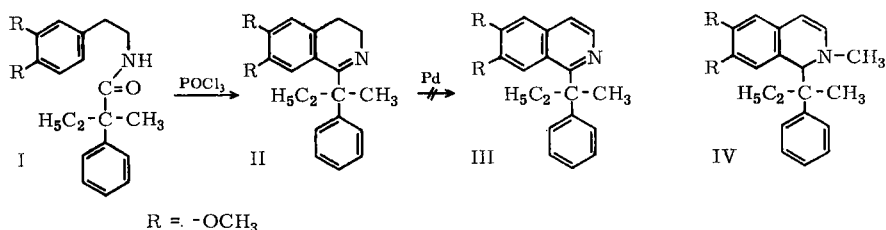


Der Nachweis der Wanderung des C-1-Substituenten als Anion sollte durch Einsatz eines optisch aktiven 1,2-Dihydroisochinolins, bei dem die substituierte Benzylmethylengruppe das Chiralitätszentrum bildete, auf verhältnismäßig einfache Weise geführt werden: Bei Wanderung des C-1-Substituenten als Kation oder Radikal muß Racemisierung eintreten, tritt dagegen der Rest als dissymmetrisches Carbanion aus, so würde unter Umständen ein optisch aktives Umlagerungsprodukt zu erwarten sein, die Bildung eines racem. Umlagerungsproduktes würde allerdings

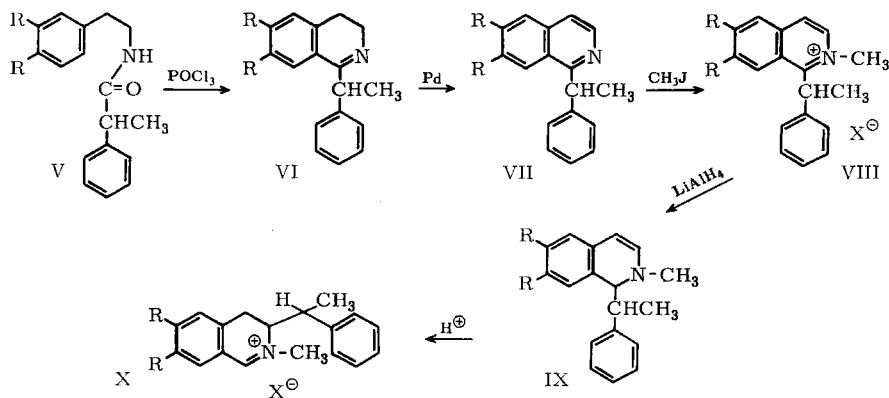
³⁾ Herrn Prof. Dr. C. Schöpf, Darmstadt, danken wir für wertvolle Diskussionen.

einen anionischen Verlauf nicht ausschließen, da je nach seiner Lebensdauer auch ein Carbanion Racemisierung erleiden kann.

Die geplanten Untersuchungen sollten am Dihydroisochinolin IV vorgenommen werden, da hier das Asymmetriezentrum quartär ist, wodurch die Gefahr einer Racemisierung vor der eigentlichen Umlagerung ausgeschlossen ist. Dabei wurde in Kauf genommen, daß die Umlagerung durch die Gruppenhäufung an der Benzylmethylengruppe wahrscheinlich erschwert sein würde. Daß racem. IV mit verd. Salzsäure tatsächlich Umlagerung erleidet, wurde in einem Vorversuch festgestellt. Racem. IV wurde durch Grignardierung von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-isochinoliniumjodid mit 2-Phenylbutyl-2-magnesiumchlorid gewonnen. Um optisch aktives IV zu erhalten, war jedoch dessen Synthese auf konventionellem Wege mit einer zwischengeschalteten Racematspaltung von III erforderlich. Die Synthese von optisch aktivem IV scheiterte daran, daß sich das 3,4-Dihydroisochinolin II nicht mit Pd aromatisieren ließ.



Auch wenn man beim Ringschluß statt vom Äthylamid I vom entsprechenden 2-Methoxy-amid ausging, das beim Ringschluß sofort III liefern sollte, war die Ausbeute an III so gering, daß auf das in der Benzylmethylengruppe monosubstituierte Dihydroisochinolin IX ausgewichen wurde, das sich auf dem üblichen Wege aus dem Amid V glatt synthetisieren ließ.



Die Racematspaltung wurde auf der Stufe des Isochinolins VII mit (2R,3R)-Dibenzoylweinsäure durchgeführt. Sie lieferte beide Antipoden in fast gleicher optischer Reinheit. Mit Methyljodid entstanden aus (+)- und (–)-VII die entsprechenden VIII-Antipoden. Den Beweis, daß auch bei der LiAlH_4 -Reduktion zu IX das Chiralitätszentrum intakt bleibt, lieferte die NaBH_4 -Reduktion von IX zum entsprechenden optisch aktiven 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin.

Das bei der Behandlung von opt. aktivem IX mit 2 n HCl erhaltene Umlagerungsprodukt X ist optisch inaktiv, so daß diese Untersuchungen keinen Beweis für die vermutete anionische Wanderung des C-1-Substituenten liefern. Weitere Untersuchungen zur Klärung des Mechanismus der Dihydroisochinolin-Umlagerung sind im Gange.

Wir danken dem Fonds der Chemie und der Wissenschaftlichen Gesellschaft des Saarlandes e. V. für die Förderung dieser Untersuchungen. Der Fa. Deutsche Hoffmann-La Roche A. G., Grenzach/Baden, danken wir für die Überlassung von Homoveratrylamin.

Beschreibung der Versuche

1. N-(2-Methyl-2-phenylbutyryl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-äthylamid (I)

Aus 20 g 2-Methyl-2-phenylbuttersäure⁴⁾ wurde über das mit Thionylchlorid gewonnene Säurechlorid mit 25 g Homoveratrylamin in abs. Benzol in Gegenwart von wasserfreiem Natriumcarbonat das Amid I hergestellt, das als Öl anfiel. Ausbeute 30,5 g (85% d. Th.), Sdp.₂₋₄ 215–220°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (341,3)	Ber.: C 73,9	H 7,97	N 4,1
	Gef.: C 73,5	H 8,08	N 3,9

2. 6,7-Dimethoxy-1-(1-methyl-1-phenylpropyl)-3,4-dihydroisochinolin (II)

30,5 g I wurden mit 80 g POCl_3 in abs. Benzol zyklisiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das ölig anfallende II in II-Perchlorat, Schmp. 224–227°, überführt. Ausbeute 12,5 g (33% d. Th.).

$\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 246 nm ($\log \epsilon = 4,07$); 313 nm (3,87); 365 nm (3,91).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClNO}_6$ (423,9)	Ber.: C 59,5	H 6,19	N 3,3
	Gef.: C 59,4	H 6,30	N 3,1

3. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(1-methyl-1-phenylpropyl)-1,2-dihydroisochinolin (IV)

In eine ätherische Lösung von 2-Phenyl-butyl-2-magnesiumchlorid⁵⁾ wurde gepulvertes und getrocknetes 6,7-Dimethoxy-2-methyl-isochinolinium-jodid eingetragen und der Ansatz 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit Äther wurde unter Säureausschuß aufgearbeitet. Die ätherische Lösung des Dihydroisochinolins IV reduzierte spontan neutrale AgNO_3 -Lösung. $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$ 325 nm. IV wurde ohne Isolierung in 2 n HCl geschüttelt und die Lösung 45 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Das als Pseudocyanid gewonnene

⁴⁾ D. J. Cram und J. Allinger, J. Amer. chem. Soc. 76, 4516 (1954).

⁵⁾ D. J. Cram und M. R. V. Sahyun, J. Amer. chem. Soc. 85, 1257 (1963).

Umlagerungsprodukt zeigte in saurer Lösung das für 3,4-Dihydroisochinoliniumsalze typische UV-Spektrum: $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 250 nm, 310 nm, 365 nm.

4. 6,7-Dimethoxy-1-(1-methyl-1-phenylpropyl)-isochinolin (III)

Das analog I hergestellte N-(2-Methyl-2-phenylbutyryl)-2-methoxy-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-äthylamid ergab bei der Zyklisierung mit POCl_3 analog 2. neben harzigen Substanzen in nur 4proz. Ausbeute III, das in das kristalline Perchlorat, Schmp. 261–264°, überführt wurde. $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 254 nm ($\log \epsilon = 4,57$); 315 nm (3,88).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6$ (421,9)	Ber.: C 59,8	H 5,73	N 3,3
	Gef.: C 59,6	H 5,81	N 3,2

Daneben wurde in 2proz. Ausbeute das III entsprechende 4-Methoxy-3,4-dihydroisochinolin als Perchlorat isoliert. Schmp. 216–217°. $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 246 nm ($\log \epsilon = 4,14$); 313 nm (3,91); 365 nm (3,96).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClNO}_7$ (453,9)	Ber.: C 58,4	H 6,22	N 3,1
	Gef.: C 58,8	H 6,10	N 3,4

5. N-(2-Phenylpropionyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-äthylamid (V)

V wurde analog I aus 32 g 2-Phenylpropionsäure⁶⁾ und 40 g Homoveratrylamin gewonnen. Ausbeute 40,5 g (61% d. Th.). Schmp. 91°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (313,4)	Ber.: C 72,8	H 7,40	N 4,5
	Gef.: C 72,6	H 7,50	N 4,5

6. 6,7-Dimethoxy-1-(1-phenyläthyl)-isochinolin (VII)

VI wurde analog II durch Zyklisierung von 40 g V mit POCl_3 gewonnen und in das kristalline Perchlorat, Schmp. 186–188°, verwandelt. Ausbeute 30 g (80% d. Th.). $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 245 nm ($\log \epsilon = 4,96$); 311 nm (3,92); 360 nm (3,93).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNO}_6$ (395,9)	Ber.: C 57,6	H 5,54	N 3,5
	Gef.: C 57,5	H 5,65	N 3,4

30 g VI wurden mit Pd-Mohr in Tetralin 4 Std. rückfließend erhitzt. VII fiel in 72proz. Ausbeute kristallin an. Aus Methanol Schmp. 127°, $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 240 nm ($\log \epsilon = 4,72$); 312 nm (3,59); 326 nm (3,67).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (293,4)	Ber.: C 77,8	H 6,53	N 4,8
	Gef.: C 77,5	H 6,58	N 4,5

7. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(1-phenyläthyl)-isochinolinium-perchlorat (VIII, X = ClO_4)

20 g VII wurden in 200 ml Nitromethan und 1 ml Aceton mit überschüssigem Methyljodid 6 Std. auf 75° erhitzt. Bei Einengen der Lösung kristallisierte VIII-Jodid, das auch nach Umkristallisation aus Äthanol nicht analysenrein zu erhalten war. VIII wurde des-

⁶⁾ S. P. Bakshi und E. E. Turner, J. chem. Soc. (London) 1961, 171.

wegen als Perchlorat, Schmp. 157—159°, charakterisiert. Ausbeute 16 g (57% d. Th.).
 $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 257 nm (log $\epsilon = 4,70$); 319 nm (3,98). $\nu_{\text{Max}}^{\text{KBr}}$: 3450 cm^{-1} (H_2O).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_6 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (416,9)	Ber.: C 57,6	H 5,56	N 3,3
	Gef.: C 57,2	H 5,73	N 2,9

8. Herstellung von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(1-phenyläthyl)-1,2-dihydroisochinolin (IX) und Umsetzung mit 2 n HCl

5 g gepulvertes und getrocknetes VIII-Perchlorat wurden in abs. Äther mit LiAlH_4 zu IX reduziert. Die nach der Aufarbeitung erhaltene Ätherlösung reduzierte kalte methanol. AgNO_3 -Lösung und zeigte ein 1,2-Dihydroisochinolinspektrum ($\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 335 nm). IX wurde in 2 n HCl geschüttelt und die saure Lösung 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Bei der üblichen Aufarbeitung⁷⁾ wurde ein Teil IX zurückerhalten, das Umlagerungsprodukt X wurde als Pseudocyanid in 29proz. Ausbeute isoliert. Nach Umkristallisation aus Äther Schmp. 160—162°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (336,4)	Ber.: C 75,0	H 7,19	N 8,3
	Gef.: C 74,9	H 7,39	N 8,0

In Methanol geht das Pseudocyanid in das 3,4-Dihydroisochinoliniumsalz X über.
 $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 250 nm, 315 nm, 375 nm.

1 g des Pseudocyanids wurde in 50proz. Methanol mit NaBH_4 zu 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-(1-phenyläthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin reduziert, das als Perchlorat kristallin erhalten wurde. Aus Methanol Schmp. 198—199°, Ausbeute 0,9 g (73% d. Th.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_6$ (411,9)	Ber.: C 58,3	H 6,36	N 3,4
	Gef.: C 58,4	H 6,45	N 3,4

9. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(1-phenyläthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

2 g VIII-Perchlorat wurden in 50proz. Methanol mit NaBH_4 reduziert und die Base als Perchlorat kristallisiert. Aus Methanol Schmp. 211—213°, Ausbeute 1,5 g (74% d. Th.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_6$ (411,9)	Ber.: C 58,3	H 6,36	N 3,4
	Gef.: C 58,1	H 6,36	N 3,3

10. Spaltung von 6,7-Dimethoxy-1-(1-phenyläthyl)-isochinolin (VII) in die optischen Antipoden

30 g VII und 41 g (2R, 3R)-Dibenzoylweinsäure wurden in 1,6 l abs. Methanol gelöst. Innerhalb 4 Std. kristallisierten 24 g (—)-VII-(2R, 3R)-Dibenzoyltartrat. Nach Einengen auf 1,1 l fielen weitere 5 g dieses Salzes an. Das erhaltene (—)-VII-Salz wurde aus Methanol umkristallisiert, Ausbeute 20,5 g, Schmp. 167—168° (Zers.).

$\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{NO}_{10}$ (651,6)	Ber.: C 68,2	H 5,10	N 2,2
	Gef.: C 67,8	H 5,16	N 2,1

Das gepulverte Salz wurde in Wasser suspendiert und nach Zugabe von 0,5 n NaOH (—)-VII in Äther geschüttelt. Ausbeute 9,4 g (63% d. Th.), Schmp. 120—122°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = — 62,7° (abs. Äthanol, c = 1,516); — 48,3° (CHCl_3 , c = 1,214).

Die Mutterlauge des (—)-VII-(2R, 3R)-Dibenzoyltartrats wurde nach Alkalisieren ausgeäthert. Beim Einengen des Äthers kristallisierten 6 g Mischfraktion und danach 7,5 g (+)-VII, Schmp. 121—123°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = + 61,0° (abs. Äthanol, c = 2,01); + 40,7° (CHCl_3 , c = 2,00).

⁷⁾ J. Knabe und J. Kubitz, Arch. Pharmaz. 297, 129 (1964).

11. Optisch aktives 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(1-phenyläthyl)-isochinolinium-perchlorat [(—)-VIII; (+)-VIII]

Je 5 g (—)-VII und (+)-VII wurden wie unter 7. beschrieben mit CH_3J umgesetzt und die Reaktionsprodukte in die Perchlorate verwandelt. (—)-VIII-Perchlorat, Schmp. 174 bis 175°, Ausbeute 2,5 g (36% d. Th.). $[\alpha]_{578}^{20} = -106,4^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,12$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_6$ (407,9)	Ber.: C 58,9	H 5,44	N 3,4
	Gef.: C 58,3	H 5,48	N 3,4

(+)-VIII-Perchlorat, Schmp. 171—173°, Ausbeute 2,2 g (31,6% d. Th.).

$[\alpha]_{578}^{20} = +103,2^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,11$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_6$ (407,9)	Ber.: C 58,9	H 5,44	N 3,4
	Gef.: C 58,3	H 5,40	N 3,4

12. Herstellung der opt. akt. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(1-phenyläthyl)-1,2-dihydroisochinoline [(—)-IX; (+)-IX] und Umsetzung mit 2 n HCl

Jeweils 2 g (—)-VIII und (+)-VIII wurden wie unter 8. beschrieben reduziert und die erhaltenen äther. Lösungen von opt. akt. IX mit 2 n HCl behandelt. Beide Antipoden lieferten das gleiche optisch inaktive Umlagerungsprodukt X, das als Pseudocyanid isoliert wurde. Es stimmt in allen Eigenschaften mit dem unter 8. erhaltenen Pseudocyanid überein. Die teilweise zurückgewonnenen IX-Antipoden wurden in 50proz. Methanol mit NaBH_4 reduziert und die Basen als Perchlorate kristallisiert.

Aus (—)-IX erhaltenes Tetrahydroisochinolin-perchlorat $[\alpha]_{578}^{20} = -113,6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,91$).

Aus (+)-IX erhaltenes Tetrahydroisochinolin-perchlorat $[\alpha]_{578}^{20} = +83,8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,93$).

Die Elementaranalysen wurden im Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Direktor Prof. Dr. B. Eistert, nach der Methode Walisch⁸⁾ ausgeführt. Die UV-Spektren wurden im Zeiss Spektralphotometer PMQ II gemessen. Die Drehwerte wurden im Präzisionspolarimeter LEP A 2 der Fa. Carl Zeiss bestimmt. Die Schmp. wurden auf dem Kofler-Heiztisch-Mikroskop bestimmt, Mischschmp. im Linström-Schmp.-Block, e sind unkorrigiert.

⁸⁾ W. Walisch, Chem. Ber. 94, 2314 (1961).