J. Reisch dankt dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

Die Spektren wurden mit ca. 0,6 M Lösungen in $CDCl_3$, bzw. $(CD_3)_2SO$ in einem WH 90 Spektrometersystem (Bruker-Physik AG, Karlsruhe) aufgenommen. Als Standardsignal diente der mittlere Peak des $CDCl_3$ Tripletts (chemische Verschiebung gegen TMS: 77.0 ppm), bzw. der mittlere Peak des $(CD_3)_2SO$ Septetts (chemische Verschiebung gegen TMS: 39.5 ppm).

Anschrift: Prof. Dr. Dr. med. J. Reisch, Hittorfstraße 58–62, 4400 Münster [Ph 950]

Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 1029–1042 (1978)

Hans-Werner Bersch*, Dieter Hoff** und Dietmar Schon***

Synthesen und Umlagerungen von tertiären α-Arylallylaminen

Aus den Instituten für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig und der Universität des Saarlandes.
(Eingegangen am 20. Januar 1978)

Während das 1-Vinyl-tetrahydroisochinolin **6a** sich lediglich zu **8** isomerisierte, konnten die 1-Vinyl-tetrahydroisochinoline **12a, 12b, 35, 35a** zu den Benzazocinen **13a, 13b, 36, 36a** thermisch umgelagert werden. Bei **12a, 35, 35a** trat ringerweiternde Umlagerung auch unter dem Einfluß von Methyljodid auf. Die Umlagerung ließ sich übertragen auf das Allylamin **26**, das sich sowohl thermisch als auch mit $SnCl_4$, nicht aber mit CH_3J zu **27** isomerisieren läßt.

Syntheses and Rearrangements of Tertiary α-Arylallylamines

In contrast to 1-vinyltetrahydroisoquinoline **6a**, which isomerizes to **8**, the 1-vinyltetrahydroisoquinolines **12a, 12b, 35** and **35a** rearrange thermally to form the benzazocines **13a, 13b, 36** and **36a**. Compounds **12a, 35** and **35a** undergo this ring expanding rearrangement also when reacted with methyl iodide. The allylamine **26** isomerizes thermally and on reaction with $SnCl_4$ to form **27**. This reaction does not occur with CH_3I.

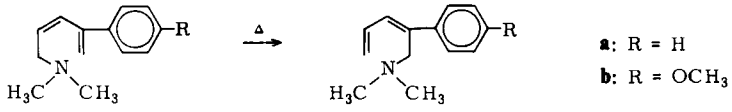
* Verstorben am 17.3.1975, aus dem wiss. Nachlaß publiziert von *D. Schon*.

** Dissertation *D. Hoff*, Braunschweig 1967.

*** Auszugsweise am 6.5.1976 in Braunschweig vom Verfasser vorgetragen auf einer Gedenkveranstaltung der DPhG, Landesgruppe Niedersachsen, für *H. W. Bersch*. Der Verfasser dankt Frau Dr. *G. Bersch* für die Überlassung von Unterlagen und die Anregung zu dieser Veröffentlichung.

©Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1978

Nachdem *Bersch* und *Schon*[1)2)] die thermische Umlagerung der 1-Dimethylamino-4-phenyl-2,4-pentadiene **1** zu den valenzisomeren 1-Dimethylamino-2-phenyl-2,4-pentadienen **2** gelungen war, prüften *Bersch* und *Hoff*[3)], ob sich diese Reaktion auf die Valenzisomerisierung von Allylaminen der allgemeinen Struktur **3** zu den Verbindungen **4** übertragen ließ. Da α-aryl-substituierte Allylamine des Typs **3** nicht aufgefunden werden konnten, wurden zunächst 2-Methyl-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline **6**, die aus den 3,4-Dihydroisochinoliniumsalzen **5** durch Grignardierung mit Vinylmagnesiumbromid zugänglich sind, auf Umlagerungsfähigkeit geprüft.

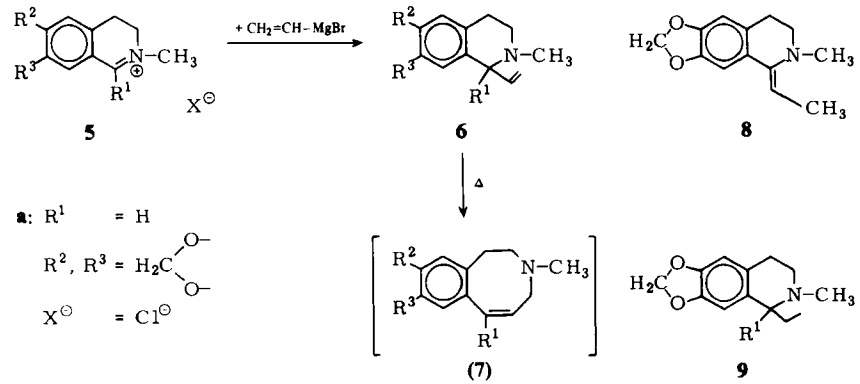


a: R = H
b: R = OCH_3

1 **2**

3 **4**

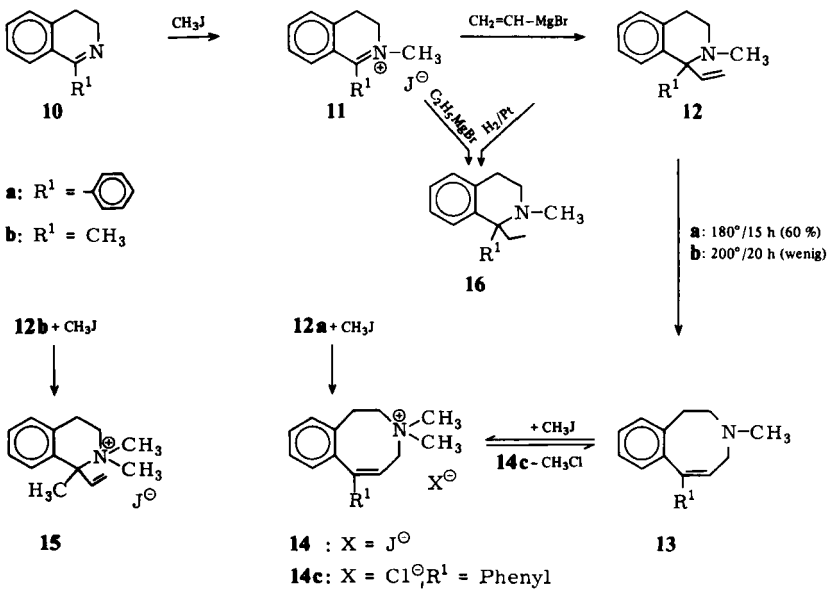
Die aus Hydrastininiumchlorid (**5a**) gewonnene Vinylbase **6a** isomerisierte sich allmählich bereits bei Raumtemp. unter Protonenwanderung zu **8**. **6a** und **8** gaben bei kat. Hydrierung **9a**, das zum Vergleich auch aus **5a** durch Grignardierung mit Äthylmagnesiumbromid hergestellt wurde. Eine Isomerisierung unter dem Einfluß von Methyljodid erscheint ebenfalls möglich, da das aus **6a** hergestellte Methojodid vom **8**-Methojodid kaum zu unterscheiden war. Die prototrope Isomerisierung von **6a** zur durch Konjugation stabileren Base **8** verhinderte eine Ringaufweitung zum gewünschten **7a**. Deshalb wurden die Verbindungen **12** synthetisiert, die in 1-Stellung des Isochinolinrings kein Proton besitzen. Hierzu wurden die nach *Whaley* und *Hartung*[4)] erhaltenen 3,4-Dihydroisochinoline **10** mit Methyljodid quaternisiert und die Iminiumjodide **11** mit Vinylmagnesiumbromid zu **12** grignardiert.



a: R^1 = H
R^2, R^3 = H_2C(O–)(O–)
$X^\ominus$ = $Cl^\ominus$

5 **6** **8**

(7) **9**



Alle so erhaltenen Vinylbasen – auch die später beschriebenen – wurden bewiesen durch ihre für die Vinylgruppe charakteristischen Frequenzen im IR[5]. Ferner ließen sie sich katalytisch zu den entsprechenden 1-Äthyl-tetrahydroisochinolinen **16** (bzw. **33**) hydrieren, die zum Vergleich auf anderem Wege durch Grignardierung von **11** (bzw. **32**) mit Äthylmagnesiumbromid zugänglich sind. Alle durch Grignardierung mit Vinylmagnesiumbromid erhaltenen Vinylbasen mußten vor der Kugelrohrdestillation durch präparative DC gereinigt werden, da die Verunreinigungen sonst bei der Destillation weitgehende Verharzung bewirkten. Die Vinylbasen **12** konnten thermisch unter differierenden Bedingungen und mit unterschiedlichen Ausbeuten unter Ringerweiterung zu **13** umgelagert werden. **13** wurde von den Ausgangsbasen durch präparative DC getrennt. **12a** konnte überraschenderweise auch durch längeres Erhitzen mit Methyljodid in Aceton zum ringerweiterten **14a** umgelagert werden, während **12b**, das sich auch thermisch schlechter isomerisieren ließ, mit Methyljodid nur das Methojodid **15** der Ausgangsbase lieferte. Das mit Methyljodid aus **12a** erhaltene **14a** ließ

1 H.W. Bersch und D. Schon, Tetrahedron Lett. *1966*, 1141.
2 H.W. Bersch und D. Schon, Arch. Pharm. (Weinheim) *300*, 82 (1967); Diss. *D. Schon*, Braunschweig 1965.
3 Dissertation *D. Hoff*, Braunschweig 1967.
4 W.M. Whaley und W.H. Hartung, J. Org. Chem. *14*, 650 (1949).
5 L.J. Bellamy, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Verlag Dr. D. Steinkopff, Darmstadt 1955.

sich nach Anionenaustausch zum Methochlorid durch thermische Abspaltung von Methylchlorid ebenfalls in **13a** überführen, welches durch Rückquaternisierung mit Methyljodid **14a** lieferte.

Die mit Methyljodid erreichte bemerkenswerte Umlagerung erscheint verständlich im Hinblick auf die bekannte Umsetzung von Trityldimethylamin mit Methyljodid[6]:

$$(C_6H_5)_3C\text{-}N(CH_3)_2 \xrightarrow{2CH_3J} (C_6H_5)_3CJ + [(CH_3)_4N]^{\oplus}J^{\ominus}$$

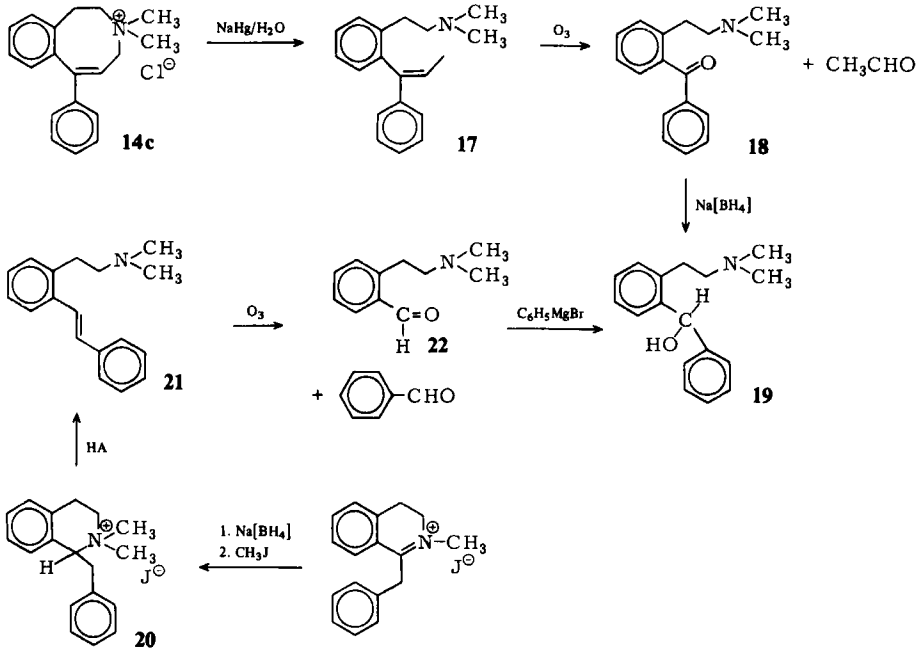
Hierbei erfolgt Spaltung einer C-N-Bindung, weil diese offensichtlich durch die drei Phenylreste geschwächt ist. Da sich die Vinylgruppe ähnlich einer Phenylgruppe verhalten wird, muß man annehmen, daß in **12** ebenfalls eine geschwächte C-N-Bindung vorliegt.

Über den Mechanismus der Ringaufweitung durch Quaternisierung können nur Vermutungen angestellt werden. Die Reaktion scheint auf Methyljodid beschränkt zu sein. Mit Benzylchlorid erfolgt keine Quaternisierung, auch nicht nach Zugabe von Kaliumjodid. Sogar mit Äthyljodid erfolgte keine Reaktion. **12a** bleibt auch unverändert beim Erhitzen mit Lithiumjodid in Alkohol-Äther oder bei einstündigem Kochen mit 2N HCl oder 20proz. Schwefelsäure unter Rückfluß. Zum Beweis der ringerweiterten Produkte dienten spektroskopische Untersuchungen (UV, NMR) und chemische Abbaumethoden. **13a** zeigt im Gegensatz zur Ausgangsvinylbase **12a** im UV ein Styrolspektrum ($\lambda_{max.}^{MeOH}$ = 253 nm, lg ϵ = 4,10). Der eigentliche Strukturbeweis gründet sich auf die nachfolgend beschriebenen Abbaureaktionen und unabhängige Synthese der Abbauprodukte.

Nach *Emde*[7] kann der Cinnamylrest bei quartären Verbindungen durch Natriumamalgam leicht abgespalten werden. Um die Bildung von Hofmann-Abbauprodukten zu vermeiden, wurde nach einer durch *von Bruchhausen* und *Erpenbeck*[8] eingeführten Methodik mit 0,5proz. Na-Amalgam in der Kälte gearbeitet, wobei **14c** schon nach kurzer Zeit Reaktion unter Abscheidung der tert. Base **17** zeigte. **17** konnte durch Aufnehmen in Äther isoliert werden. In 10proz. H_2SO_4 gelöst, wurde es nach *von Bruchhausen* und *Gericke*[9] der Ozonolyse unterworfen. Der bei der Spaltung entstandene Acetaldehyd wurde sowohl durch die Farbreaktion nach *Simon-Awe*[10] als auch als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen. Da das Aminoketon **18** nicht kristallin zu erhalten war, wurde mit $NaBH_4$ zum kristallinen Aminoalkohol **19** reduziert, der zum Vergleich synthetisiert wurde. Hierzu wurde das schon von *Hamilton* und *Robinson*[11] beschriebene 1-Benzyl-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumjodid

6 L.W. Jones und M.W. Seymour, J. Am. Chem. Soc. *50*, 1154 (1928).
7 H. Emde, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *42*, 2591 (1909).
8 Dissertation *H. Erpenbeck*, Würzburg 1933.
9 F. von Bruchhausen und P. Gericke, Arch. Pharm. (Weinheim) *269*, 115 (1931).
10 W. Awe und F. Demelius, Pharm. Zentralhalle Dtschl. *90*, 73 (1951).
11 F.E.P. Hamilton und R. Robinson, J. Chem. Soc. *1916*, 1035.

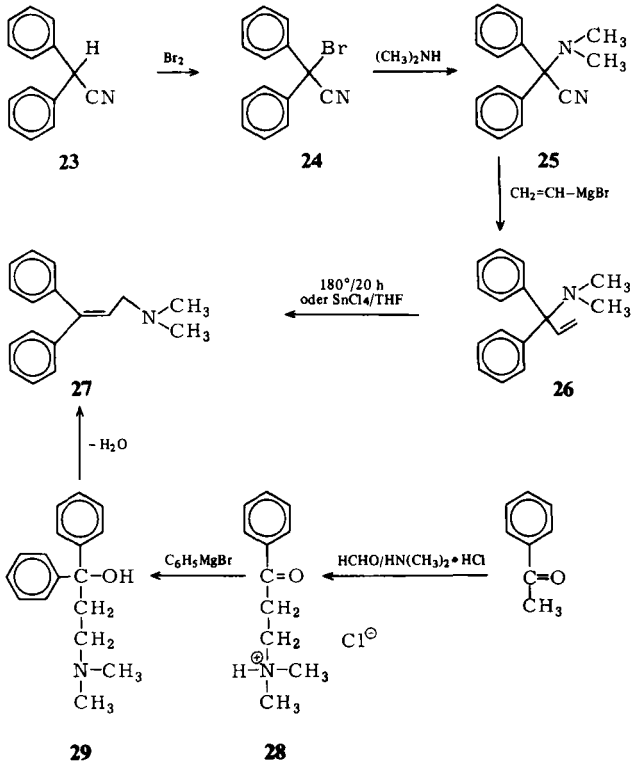
durch $NaBH_4$-Reduktion und Quaternisierung mit Methyljodid zu **20** umgesetzt und hieraus durch Hofmann-Abbau die Stilbenbase **21** hergestellt, welche nach Ozonolyse den Aminoaldehyd **22** lieferte. Nach Grignardierung mit Phenylmagnesiumbromid erhielt man den Aminoalkohol **19**, der in allen Eigenschaften mit dem oben beschriebenen aus **14c** erhaltenen **19** übereinstimmte.



14c **17** **18** **21** **22** **19** **20**

Nachdem die ringerweiternde Allylamin-Umlagerung entsprechend der Formulierung **12** → **13** gelungen war, wurde die analoge Reaktion entsprechend der Formulierung **3** → **4** geprüft. Als Beispiel wurde 1-Dimethylamino-1,1-diphenyl-2-propen (**26**) gewählt, dessen Synthese durch das Formelschema auf S. 1034 beschrieben wird. Diphenylacetonitril (**23**) ließ sich nach *Kaufmann, Frankel* und *Mosher*[12] zu **24** bromieren, mit Dimethylamin zu **25** umsetzen und dieses mit Vinylmagnesiumbromid in dem Sinne zu **26** grignardieren, daß die Nitrilgruppe gegen den Grignardrest ausgetauscht wurde, wie das für α-Dialkylaminonitrile bekannt ist[13]. Die erhaltene Vinylbase **26** ließ sich thermisch zu **27** umlagern, welches zum Vergleich auf nachfolgend beschriebenem Wege synthetisiert wurde:

12 P. Kaufmann, M.B. Frankel und H.S. Mosher, J. Am. Chem. Soc. *76*, 5794 (1954).
13 T.S. Stevens, J.M. Cowan und J. Mac Kinnon, J. Chem. Soc. *1931*, 2568.



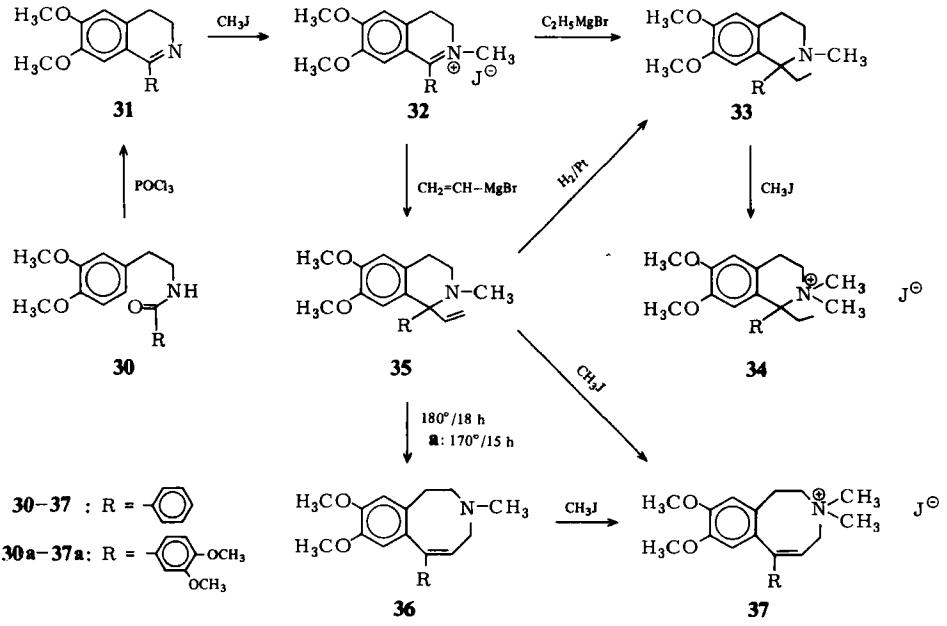
23 **24** **25** **26** **27** **28** **29**

Das nach *Reichert*[14] hergestellte Hydrochlorid der Mannich-Base **28** wurde nach *Morrison* und *Rinderknecht*[15] mit Phenylmagnesiumbromid zum 3-Dimethylamino-1,1-diphenyl-1-propanol (**29**) umgesetzt und dieses zu **27** dehydratisiert. Nach [15] wird hierzu Ameisensäure verwendet; genausogut geeignet sind 48proz. HBr oder Thionylchlorid. Die damit bewiesene thermische Umlagerung von **26** zu **27** stellt eine Parallele zu der unter Ringaufweitung erfolgenden thermischen Umlagerung von **12** zu **13** dar; dieses analoge Verhalten bestand aber nicht gegenüber Methyljodid, da **26** bei gleicher Behandlung ausschließlich Tetramethylammoniumjodid lieferte. Dagegen konnte **26** im Gegensatz zu **12** mit Zinntetrachlorid in siedendem THF umgelagert werden. Diese leichte Umlagerung dürfte über Komplexe verlaufen. Die Isomerisierung von Allylhalogeniden – nicht aber von Allylaminen – durch Monohalogenplatinkomplexe wurde schon durch *Chalk*[16] beobachtet. Die Umla-

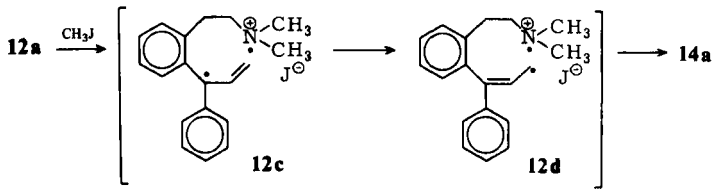
14 B. Reichert, Die Mannich-Reaktion, S. 26, Springer-Verlag, Berlin 1959.
15 A.L. Morrison und H. Rinderknecht, J. Chem. Soc. *1950*, 1510.
16 A.J. Chalk, Tetrahedron Lett. *1964*, 2627.

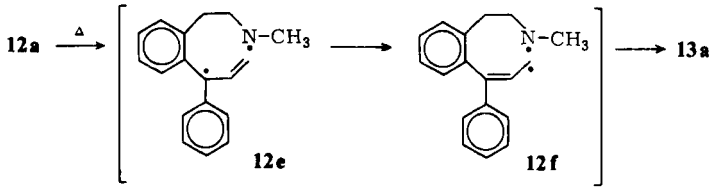
gerung gelang auch mit wasserfreiem Zinkchlorid in absol. THF, erforderte jedoch wesentlich längere Reaktionszeit. Aluminiumchlorid führte dagegen zu weitgehender Verharzung.

Bei den bisher diskutierten Verbindungen handelte es sich um solche Allylamine, deren Substituenten in α-Stellung zur Dimethylaminogruppe durch ihren elektronegativen Charakter einen Elektronensog bewirken, so daß am α-C-Atom eine positive Ladung induziert wird. Die Lockerung der C-N-Bindung unter gleichzeitiger Umlagerung ist wahrscheinlich um so eher möglich, je größer die Zahl der –I-Substituenten am α-C-Atom ist und je stärker sich der negative Induktionseffekt bemerkbar macht. War nämlich einer der beiden Phenylreste durch die Methylgruppe ersetzt (Base **12b**), so sank die Ausbeute an Umlagerungsprodukt **13b** auf thermischem Wege ganz erheblich, und die Umlagerung mit Methyljodid blieb in diesem Fall sogar ganz aus. Interessant war nun die Frage, wie sich eine Kernsubstitution mit einem positiven Mesomerie-Effekt in Richtung auf das α-C-Atom bei Allylaminen bezüglich ihrer Umlagerungsfähigkeit auswirken würde. Möglicherweise sollte der Elektronenschub die Umlagerung stark behindern, wenn nicht sogar unmöglich werden lassen, weil unter der Annahme einer Valenzisomerie am α-C-Atom eine Elektronenverarmung als Vorbedingung angesprochen wurde. Als Beispiele wurden das 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-phenyl-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**35**) und das 6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**35a**) aufgebaut gemäß nachstehenden Formulierungen:



Aus den Amiden **30 (30a)** wurden durch Ringschluß mittels $POCl_3$ die 3,4-Dihydroisochinoline **31 (31a)** und daraus durch Quaternisierung mit Methyljodid die schon bekannten Iminiumsalze **32**[17] und **32a**[18] hergestellt und hieraus durch Grignardierung mit Vinylmagnesiumbromid die Vinylbasen **35** und **35a** erhalten. Entgegen den ursprünglichen Erwartungen gaben die so erhaltenen Basen **35** und **35a** sogar noch leichter die gleichen Umlagerungen wie die Basen **12** ohne Methoxygruppen. Die überraschenden Befunde, daß die durch Methoxygruppen substituierten Basen ganz analog wie die methoxylfreie Verbindung sowohl thermisch als auch mit Methyljodid die ringerweiternde Umlagerung eingehen, lassen uns einen homolytischen Umlagerungsmechanismus gemäß nachstehendem Formelschema postulieren, da 4-Methoxy-benzylradikale sich leichter als Benzylradikale ausbilden können.





Wir neigen daher zu der Ansicht, daß die C-N-Bindung bei der Einwirkung von Methyljodid homolytisch ein Diradikal **12c** bildet, dessen Isomerisierung zum Diradikal **12d** bei Allylstruktur anzunehmen ist. Das Diradikal **12d** liefert dann unter Ringschluß das Methojodid **14a**. Der gleiche Mechanismus kann auch für die thermische Umlagerung der Base **12a** in Betracht kommen, entsprechend der im Schema angegebenen Formulierung.

Die Struktur der ringerweiterten Basen **37** und **37a** wurde NMR-spektroskopisch bewiesen, da das bei **14c** erfolgreich angewandte Abbauverfahren insofern Schwierigkeiten brachte, als bei der Ozonolyse der methoxylhaltigen Verbindungen starke Verfärbungen auftraten und die **19**-analogen Spaltstücke weder als solche noch in Form von Derivaten kristallin erhalten werden konnten.

17 Dissertation *N. Ruppenthal*, Braunschweig 1965.
18 K.H. Slotta und G. Haberland, Angew. Chem. *46*, 766 (1933).

Bei der Vinylbase **35a** erscheint die N-Methylgruppe bei 2,13 ppm, die vier Methoxygruppen bei 3,47; 3,70 und 3,74 ppm. Die Quartetts der drei Vinylprotonen liegen bei 4,58; 5,42 und 6,38 ppm.

Bei der Verbindung **36a** erscheint bei 6,12 ppm das Signal nur noch eines Vinylprotons, das durch die benachbarten Methylenprotonen im Ring zum Quartett aufgespalten ist. Die Signale der N-Methylgruppe liegen bei 2,28 ppm, die der vier Methoxygruppen bei 3,63; 3,72; 3,75 und 3,82 ppm. (CCl_4, inn. Stand. TMS, δ-Skala).

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler Heiztisch-Mikroskop, *Mischschmp.* (unkorr.): Schmelzpunktbestimmungsapparat Type Sp2 Firma Bühler. *UV-Spektren*: Beckman DU, 1-cm-Quarzküvetten. *IR-Spektren* (Salze in KBr, Basen in CCl_4, $CHCl_3$ oder als Film): Beckman IR 5. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Labor Ilse Beetz, Kronach/Ofr. und Mikroanalytisches Labor Alfred Bernhardt, Mülheim/Ruhr. *^{1}H-NMR-Spektren*: Varian A 60 (CCl_4, inn. Stand. TMS, δ-Skala). *DC*: Kieselgel HF 254 „Merck", Fließmittel: absol. Äthanol/Chloroform/Cyclohexan/Ligroin (1 : 3 : 3 : 3 Vol.), nach Bedarf NH_3-Gas. Rf-Werte steigen mit NH_3-Gehalt und sind schwer reproduzierbar, daher keine Zahlenangaben. Detektion: Fluoreszenzlöschung im UV, Dragendorffs Reagens. *Kugelrohrdestillation*: angegebene Temp. sind Luftbadtemp. *Identitätsnachweise*: DC, Schmp., Mischschmp. und IR-Spektren.

Allgemeine Darstellungsmethoden

A) *Grignardierungen mit Vinylmagnesiumbromid*

Vinylbromid wurde nach *Swarts*[19] aus 1,2-Dibromäthan hergestellt, nach Trocknen über $CaCl_2$ und P_2O_5 in Eis/NaCl-gekühltes absol. THF eingeleitet und mit Mg nach *Seyferth*[20] zum Grignardreagens umgesetzt. Die Grignardierung der Iminiumsalze erfolgte durch portionsweises Eintragen des getrockneten Salzes in die gerührte Grignardlösung (4facher Überschuß) und anschließendes Erhitzen unter Rückfluß (3 h, bei **12b** 2 h). Danach wurde mit wenig Eis zersetzt, mit gerade so viel 40proz. KOH versetzt, daß sich das $Mg(OH)_2$ als feste Masse absetzte, die THF-Lösung abgegossen und noch mehrmals mit Äther extrahiert. Das nach Lösungsmittelabzug verbliebene Rohprodukt wurde durch präp. DC gereinigt, wobei die Vinylbasen aus der obersten, UV-absorbierenden Zone mit Äther eluiert werden konnten. Sie ließen sich dann ohne Veränderung im Kugelrohr i. Vak. destillieren. Die so hergestellten basischen Öle **6a, 8, 12a, 12b, 35, 35a** wurden als krist. Methojodide oder Pikrate charakterisiert. Analysendaten der Methojodide s. Tab. 1.

B) *Grignardierungen mit Äthylmagnesiumbromid*

In die ätherische Lösung von Äthylmagnesiumbromid (4facher Überschuß) wurden die Iminiumsalze in kleinen Anteilen eingetragen und analog A) verfahren. Eine Reinigung durch präp. DC ließ sich aber meistens vermeiden. Die erhaltenen Basen **9a, 16a, 16b, 33, 33a** wurden durch ihre krist. Methojodide bzw. Pikrate charakterisiert. Analysendaten der Methojodide s. Tab. 1.

---

19 F. Swarts, Bull. Acad. R. Belg. *1901*, 383.
20 D. Seyferth, J. Am. Chem. Soc. *79*, 2133 (1957).

Tab. 1: *Analysendaten der Methojodide*

Nr. der Verbindung	Summenformel (Molmasse)		Schmp.°	C-H-Analysen			
				Ber. C	Gef. C	Ber. H	Gef. H
6a-Methojodid	$C_{14}H_{18}NO_2J$	(359,2)	235–237	46.8	46.8	5.05	4.95
8-Methojodid	$C_{14}H_{18}NO_2J$	(359,2)	238–239	46.8	46.9	5.05	5.13
14a	$C_{19}H_{22}NJ$	(391,3)	203–204	58.3	58.4	5.67	5.50
14b	$C_{14}H_{20}NJ$	(329,2)	216–217	51.1	51.3	6.12	6.23
15	$C_{14}H_{20}NJ$	(329,2)	135–136	51.1	50.9	6.12	6.23
16a-Methojodid	$C_{19}H_{24}NJ$	(393,3)	181–182	58.0	58.0	6.15	6.14
16b-Methojodid	$C_{14}H_{22}NJ$	(331,2)	161–162	50.8	50.4	6.70	6.77
17-Methojodid	$C_{20}H_{26}NJ$	(407,3)	234–235	59.0	59.3	6.43	6.41
19-Methojodid	$C_{18}H_{24}NOJ$	(397,3)	178	54.4	54.5	6.09	6.07
22-Methojodid	$C_{12}H_{18}NOJ$	(319,2)	215–216	45.2	44.5	5.68	5.47
27-Methojodid	$C_{18}H_{22}NJ$	(379,3)	199 (Zers.)	57.0	57.1	5.98	5.92
33-Methojodid	$C_{21}H_{28}NO_2J$	(453,4)	182	55.6	55.8	6.23	6.33
37	$C_{21}H_{26}NO_2J$	(451,4)	198	55.9	55.1	5.80	5.57
37a	$C_{23}H_{30}NO_4J$	(511,4)	222–223	54.0	54.0	5.91	5.69

C) *Katalytische Hydrierung der 1-Vinyltetrahydroisochinoline*

Die Vinylbasen **6a, 8, 12a, 12b, 35, 35a** wurden in Methanol gelöst und in Gegenwart von Platin bei Raumtemp. hydriert bis keine Wasserstoffaufnahme mehr erfolgte. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Methanol i. Vak. abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr i. Vak. destilliert. Auf diese Weise wurden die Basen **9a** (aus **6a** und aus **8**), **16a** (aus **12a**), **16b** (aus **12b**), **33** (aus **35**), **33a** (aus **35a**) hergestellt, die mit den durch Grignardierung mit Äthylmagnesiumbromid erhaltenen Verbindungen identisch waren. Analysendaten wie bei B.

Darstellung der Verbindungen

1. *2-Methyl-6,7-methylendioxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (**6a**) *und 1-Äthyliden-2-methyl-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (**8**)

Die nach A) aus 6,5 g Hydrastininiumchlorid (**5a**) erhaltene Mischung von **6a** und **8** (**8** größerer Rf-Wert) konnte durch präp. DC getrennt werden; **6a** lieferte nach 2tägigem Stehen bei Raumtemp. wieder ein Gemisch von **6a** und **8**. Beide Basen konnten einheitlich zu **9a** hydriert werden. Die Schmp. der Methojodide unterscheiden sich kaum: Schmp. **6a**-Methojodid 235–237°, **8**-Methojodid 238–239°, Mischschmp. bei 232°. Eine Reaktion von **6a** mit Methyljodid zum 8-Methojodid erscheint nicht ausgeschlossen. Analysendaten s. Tab. 1.

2. *2-Methyl-1-phenyl-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (**12a**)

Nach A) wurden aus 5,0 g **11a** 2,8 g (80 % d. Th.) eines gelben Öles als Rohprodukt erhalten, das nach dc-Reinigung im Kugelrohr bei 115–120° (0,5 Torr) als farbloses Öl destillierte.

3. *Reaktion von* **12a** *mit Methyljodid zu* **14a**

Von 0,5 g der isolierten Base **12a** wurde durch 1 h Rückflußerhitzen mit Methyljodid/Aceton das Methojodid **14a** hergestellt. Nach Lösungsmittelabzug dunkles Öl, aus Isopropanol/Äthylacetat/Äther 0,4 g (54 % d. Th.) gelber Kristalle, λ_{max}^{MeOH} = 260 nm, lg ϵ 4,27. Analysendaten s. Tab. 1.

4. *1,2-Dimethyl-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (12b)

Nach A) aus 8,0 g 11b nach dc-Reinigung 3,2 g Base (61 % d. Th.).

5. *1,2,2-Trimethyl-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliniumjodid* (15)

0,5 g 12b lieferten mit Methyljodid/Aceton nach 0,5 h Sieden zunächst öliges Produkt, Kristallisation aus Isopropanol/Äthylacetat. Analysendaten s. Tab. 1.

6. *6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-phenyl-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (35)

Nach A) aus 8,0 g 32 nach präp. DC 3,3 g Base 35 (55 % d. Th.).

7. *Reaktion von* 35 *mit Methyljodid zu* 37

0,5 g 35 gaben mit Methyljodid/Aceton nach 1 h Rückflußkochen ein zunächst öliges Produkt, das aus Isopropanol/Äthylacetat/Äther 0,44 g (60 % d. Th.) krist. 37 lieferte. Analysendaten s. Tab. 1.

8. *6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (35a)

Aus 8,0 g 32a wurden nach A) und präp. DC 1,6 g (25 % d. Th.) Vinylbase erhalten. Verwendete man anstelle von 32a das 1-Cyano-6,7-dimethoxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, Schmp. 143–144°, bei gleichen Mengenverhältnissen und gleicher Reaktionsdauer, so erhielt man nach dc-Reinigung 4,8 g Base (75 % d. Th.), destillierbar im Kugelrohr bei 170–180° (0,2 Torr). $C_{22}H_{27}NO_4$ (369,5) Ber.: C 71.5 H 7.37; Gef.: C 71.5 H 7.47.

9. *Reaktion von* 35a *mit Methyljodid zu* 37a

0,5 g 35a lieferten mit Aceton/Methyljodid nach 1 h Rückflußkochen 0,55 g (79 % d. Th.) farblose Kristalle 37a aus Aceton/Äther. Analysendaten s. Tab. 1.

10. *1-Äthyl-2-methyl-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (9a)

Nach B) wurde 9a aus 2,75 g 5a hergestellt und dc-gereinigt. Schmp. 67° (Äthanol), Lit.[21] 70–71° (Ligroin/Dioxan). Mit Aceton/Methyljodid Methojodid vom Schmp. 209°, umkrist. aus absol. Äthanol.

11. *1-Äthyl-2-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (16a)

Nach B) aus 3,0 g 11a 1,8 g (83 % d. Th.) basisches Öl nach Reinigung durch Kugelrohrdest. bei 120–125° (0,5 Torr). Mit Methyljodid/Aceton Methojodid, umkrist. aus absol. Äthanol. Analysendaten s. Tab. 1.

12. *1-Äthyl-1,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (16b)

Nach B) aus 4,0 g 11b 1,5 g (58 % d. Th.) Base, durch zweimalige Kugelrohrdestillation gereinigt. Sdp. 70–75° (0,5 Torr). Mit Methyljodid/Aceton Methojodid, umkrist. aus Isopropanol/Äthylacetat. Analysendaten s. Tab. 1.

13. *1-Äthyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (33)

Nach B) aus 3,0 g 32 1,6 g Base (72 % d. Th.), gereinigt durch Kugelrohrdestillation bei 160–170° (0,5 Torr). Methojodid mit Methyljodid/Aceton, umkrist. aus absol. Äthanol, Analysendaten s. Tab. 1.

---

21 M. Freund und K. Lederer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *44*, 2357 (1911).

14. *1-Äthyl-6,7-dimethoxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (**33a**)

Nach B) aus 3,0 g **32a** 1,9 g Öl (80 % d. Th.), dest. im Kugelrohr bei 230–235° (0,2 Torr). Nach Lösen in verd. Essigsäure mit wäßriger Pikrinsäurelösung Pikrat, aus Wasser Schmp. 92–93°, $C_{28}H_{32}N_4O_{11}$ (600,6) Ber.: C 56.0 H 5,37; Gef.: C 56.1 H 5.51.

15. *2-(2-Dimethylaminoäthyl)-benzaldehyd* (**22**) *durch Ozonolyse des 2-(2-Dimethylaminoäthyl)-stilbens* (**21**)

8,0 g der nach [22] erhaltenen Base **21** wurden in 10proz. Schwefelsäure gelöst und 1,5 h bei einem Ozongehalt von 20 mg O_3/min des Sauerstoffstromes ozonisiert. Nach Abtrennen des mit entstandenen Benzaldehyds durch Ausäthern wurde 1 h mit überschüssiger Natriumhydrogensulfitlösung auf dem Wasserbad erwärmt und nach Alkalisieren mit 50proz. NaOH der gut wasserlösliche Aminoaldehyd **22** erschöpfend ausgeäthert. Ausbeute 4,0 g (75 % d. Th.) nach Kugelrohrdest. bei 125–130° (0,5 Torr). Methojodid s. Tab. 1.

16. *2-(2-Dimethylaminoäthyl)-benzhydrol* (**19**)

Aus 3,5 g **22** und 6,0 g Phenylmagnesiumbromid in Äther nach 1 h Sieden und Aufarbeitung analog B) 3,2 g (64 % d. Th.) Kristalle vom Schmp. 93° (Ligroin). $C_{17}H_{21}NO$ (255,4) Ber.: C 80.0 H 8.29; Gef.: C 80.0 H 8.27. Methojodid (aus Aceton) s. Tab. 1.

17. *1-Dimethylamino-diphenylacetonitril* (**25**)

Aus 42,0 g **24**[12] mit Dimethylamin in Benzol unter Eiskühlung (24 h Stehen) nach Aufarbeitung der mit NaOH extrahierten Benzolphase 19,0 g (53 % d. Th.) Kristalle, Schmp. 97–98° (wäßr. Methanol). $C_{16}H_{16}N_2$ (236,3), Ber.: C 81.4 H 6.83; Gef.: C 81.4 H 7.06.

18. *1-Dimethylamino-1,1-diphenyl-2-propen* (**26**)

Aus 17,0 g **25** in 80 ml absol. THF und 30,0 g Vinylmagnesiumbromid (3fache Menge, vgl. A) nach 5 h Rückflußkochen Aufarbeitung analog A). Ausbeute 9,0 g Öl als Rohprodukt (53 % d. Th.) vom Sdp. 147–149° (1,5 Torr). Da dc außer **26** eine zweite Substanz (geringerer Rf-Wert) als Verunreinigung festgestellt wurde, mußte **26** durch präp. DC isoliert werden. Mit äther. Pikrinsäurelösung Pikrat, Schmp. 119–120°. $C_{23}H_{22}N_4O_7$ (466,5), Ber.: C 59.2 H 4.76; Gef.: C 59.2 H 4.95.

19. *Thermische Umlagerung von* **12a** *in das 3-Methyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-benzazocin* (**13a**)

1,0 g **12a** wurden in einer evakuierten Glasampulle eingeschmolzen und im Trockenschrank 15 h bei 180° belassen. Danach war im DC außer der Ausgangsbase neben äußerst wenig Zersetzungsprodukt, das am Start verblieb, eine zweite Base mit wesentlich geringerem Rf-Wert zu erkennen. Durch präp. DC Isolierung von 0,5 g **13a**, λ_{max}^{MeOH} = 253 nm, lg ϵ = 4,10. Mit Methyljodid/Aceton Methojodid **14a**, umkrist. aus Isopropanol/Äthylacetat, identisch mit dem aus Base **12a** erhaltenen Methojodid, s. Tab. 1.

20. *Thermische Umlagerung von* **12b** *zum 3,6-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-benzazocin* **13b**

Analog **12a** 20 h bei 200°, aber mit wesentlich geringerer Ausbeute. Mit Methyljodid/Aceton Methojodid **14b**, umkrist. aus Isopropanol/Äthylacetat/Äther, s. Tab. 1.

22 M. Freund und G. Bode, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *42*, 1764 (1909).

21. *Thermische Umlagerung von* **35** *zum 8,9-Dimethoxy-3-methyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-benzazocin* (**36**)

Aus 2,0 g Base **35** bei 180° nach 18 h analog **12a** nach DC 1,1 g **36** (55 % d. Th.). Mit Methyljodid/Aceton Methojodid **37**, identisch mit dem aus Base **35** erhaltenen Methojodid, s. Tab. 1.

22. *Thermische Umlagerung von* **35a** *zum 8,9-Dimethoxy-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-benzazocin* (**36a**)

Analog **12a** aus 1,0 g **35a** bei 170°/15 h nach DC 0,5 g **36a**. Mit Methyljodid Methojodid **37a**, identisch mit dem aus Base **35a** erhaltenen Methojodid, s. Tab. 1.

23. *Thermische Umlagerung des 1-Dimethylamino-1,1-diphenyl-2-propen* (**26**) *in 3-Dimethylamino-1,1-diphenyl-1-propen* (**27**)

Analog **12a** aus 2,0 g **26** bei 180°/20 h. Neben Ausgangsbase im DC umgelagerte Base **27** mit kleinerem Rf-Wert nachweisbar und durch präp. DC isoliert. Ausb.: 0,9 g (45 % d. Th.) farbl. Öl nach Kugelrohrdest. bei 90–100° (0,5 Torr). Mit Methyljodid/Aceton Methojodid, umkrist. aus Äthanol/Äther, identisch mit dem Methojodid der nach [15] erhaltenen Base **27**, s. Tab. 1.

24. *Umlagerung von* **26** *in* **27** *mit Zinntetrachlorid, Zinkchlorid und Aluminiumchlorid*

0,5 g **26** wurden in 10 ml absol. THF gelöst und zu einer Suspension von 1,0 g $SnCl_4$ in 20 ml absol. THF gegeben. Anschließend wurde 6 h unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Die anfangs klare, farblose Lösung färbte sich später dunkelgrün. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen und aus dem Rückstand nach Durchschütteln mit 40proz. KOH die Base mit Äther extrahiert. Die nach Kugelrohrdest. erhaltene Base war mit **27** identisch.

0,5 g **26**, mit 1,0 g wasserfreiem $ZnCl_2$ in 30 ml absol. THF 18 h wie oben gekocht, zeigten nach Aufarbeiten im DC neben Umlagerungsbase **27** noch die Ausgangsbase.

0,5 g **26**, mit wenig subl. $AlCl_3$ in 30 ml absol. Benzol 15 min erhitzt, zeigten nach dem Aufarbeiten im DC neben einem verhältnismäßig großen Anteil an nicht laufendem Zersetzungsprodukt sowohl **27** als auch **26**.

25. *Umlagerungsbase* **13a** *aus dem Methojodid* **14a** *über das Methochlorid* **14c** *durch Methylchloridabspaltung*

Zu 18,0 g AgCl (5fache Menge, frisch hergestellt) gab man eine Lösung von 9,0 g **14a** (aus **12a** mit CH_3I) in einer Mischung aus 270 ml Methanol und 130 ml Wasser. Nach Umsetzung wurde vom Silberhalogenid abfiltriert und i. Vak. eingeengt. Ausb. 6,0 g (86 % d. Th.) krist. Methochlorid **14c**, Schmp. 275–276° (Isopropanol/Äther). Das Methochlorid wurde in einem mit Kugelrohr versehenen Rundkolben bei 0,5 Torr auf 250–260° Luftbadtemp. erhitzt. Unter Methylchloridabspaltung destillierte **13a** über, verunreinigt mit etwas Methochlorid. Von letzterem konnte die Base **13a** durch Extraktion mit absol. Äther abgetrennt werden. Ausb. 4,0g (80 % d. Th.). Identisch mit dem durch thermische Umlagerung von **12a** gewonnenen **13a**. Mit Methyljodid erhielt man wieder das Methojodid **14a**.

26. *Emde-Abbau des 3-Methyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-benzazocinmethochlorids* (**14c**)

3,3 g **14c** in 40 ml H_2O wurden mit 500 g (5fache Menge) 0,5proz. Na-Amalgam 30 min geschüttelt. Die mit Äther aufgenommene Base wurde i. Vak. im Kugelrohr bei 108–112° (0,5 Torr) destilliert. Ausb. 2,6 g (89 % d. Th.) farbloses, dc-einheitliches basisches Öl **17**. λ_{max}^{MeOH} = 250 nm, lg ε = 4,12. Mit Methyljodid/Aceton Methojodid, umkrist. aus Äthanol/Äther, s. Tab. 1.

27. *Ozonolyse des 1-[2-(2-Dimethylaminoäthyl)-phenyl]-1-phenyl-1-propens* (17)

2,5 g 17 wurden in 10proz. H_2SO_4 25 min bei einem Ozongehalt von 19,5 mg/min unter Kühlung in einem Kaltwasserbad ozonisiert. Anschließend wurde mit überschüssiger $NaHSO_3$-Lösung auf dem Wasserbad 1 h erwärmt. Danach wurden aus der schwefelsauren Lösung 20 ml Destillat gewonnen, in welchem der Acetaldehyd direkt nachgewiesen werden konnte[10]. Zur Herstellung des 2,4-Dinitrophenylhydrazons wurde das Destillat erneut fraktioniert und die ersten 2 ml verwendet. Das Derivat war identisch mit authentischem Acetaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon. Der Rest der nach der Destillation verbliebenen sauren Lösung wurde alkalisiert und 18 mit Äther extrahiert. Nach Kugelrohrdestillation bei 130–135° (0,5 Torr) 1,9 g (79 % d. Th.) gelbes Öl. $NaBH_4$-Reduktion in 80proz. Methanol ergab 19, das aus Ligroin/Petroläther mit Schmp. 92° kristallisierte. Base 19 und 19-Methojodid (s. Tab. 1) waren identisch mit den zum Vergleich synthetisierten Verbindungen 19, vgl. Vorschrift 16.

Anschrift: Dr. D. Schon, Im Stadtwald, 66 Saarbrücken. [Ph 951]

Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 1042–1050 (1978)

Jürgen Neye[1] und Helmut Fenner

Biotransformation von Dimetacrin bei der Ratte

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 24. Januar 1978)

Mit Hilfe einer N-$^{14}CH_3$-Markierung wurde die Biotransformation des trizyklischen Antidepressivums Dimetacrin (ISTONIL) (1) an männlichen Ratten untersucht. Die quantitative Analyse der renal und biliär ausgeschiedenen Aktivität ergab für das Phenol 3 bzw. dessen Glucuronid einen Anteil von ca. 60 %, für 4 ca. 20 %, während unverändertes 1 und dessen Demethylierungsprodukt 2 sowie das N-Oxid 5 nur in geringen Mengen nachweisbar sind. Die unterschiedliche Biotransformation und Elimination von 1 im Vergleich zum strukturverwandten Imipramin wird diskutiert.

Biotransformation of Dimetacrine in Rats

Biotransformation of [*N*-$^{14}CH_3$]-dimetacrine (ISTONIL) (1), a tricyclic antidepressant drug, was studied in male rats. About 60 % of the radioactivity excreted in the urine and with the bile was identified as 3 or its glucuronide, ca. 20 % as 4. Furthermore, small amounts of unchanged 1 were detected, as well as 2 and the *N*-oxide 5 (4 %). The differences in biotransformation and elimination between 1 and the structurally related imipramine are discussed.

1 Teil der Dissertation *J. Neye*, FU Berlin 1977.

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1978