

19)

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

301. Band, Heft 9, Seite 672—679

Verlag Chemie, GmbH, Weinheim / Bergstr.

W. Wiegrebe

Umsetzung von Tetrahydroisochinolincarbinolen mit Chlorameisensäureäthylester

W. Wiegrebe

Umsetzung von Tetrahydroisochinolincarbinolen mit Chlorameisensäureäthylester*)**)

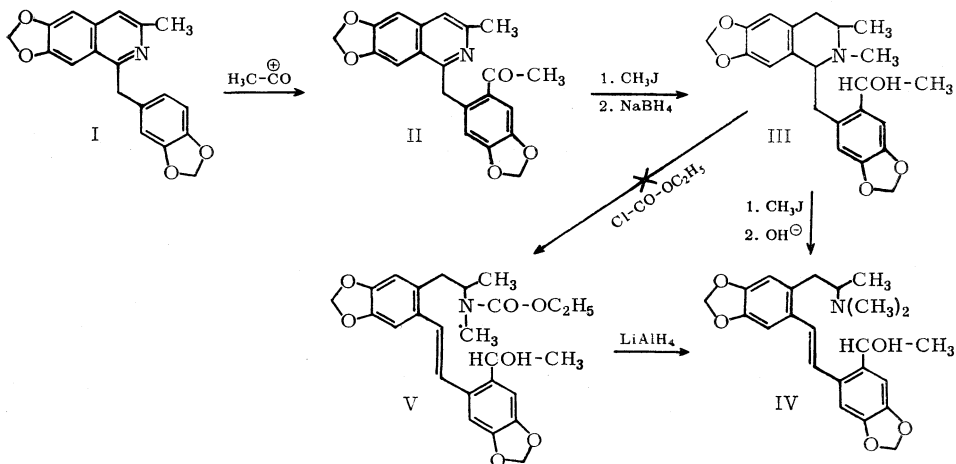
Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 24. Januar 1968)

Aus einem 1-[(6'- α -Hydroxyäthyl)-benzyl]-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin entsteht unter den Bedingungen des Chlorameisensäureester-Abbaus ein Isochroman. Die Isochroman-Bildung läuft nicht über ein trans-Stilbencarbinol. Aus letztgenannter Substanz entsteht durch Säureeinwirkung ein Inden-Derivat.

An isochroman is formed by degradation of 1-[(6'- α -hydroxyethyl)-benzyl]-N-methyl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline with ethyl chloroformate. The formation of the isochroman does not proceed via a trans-stilbenecarbinol. By treatment with acid the latter substance forms an indene derivative.

Aus 1-(3',4'-Methylenedioxybenzyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisochinolin (I) entsteht beim Erhitzen mit Acetanhydrid und konz. Schwefelsäure u. a. das entsprechende 6'-Acetylderivat II¹⁾. Bei der Strukturermittlung wurde das Tetrahydroisochinolincarbinol III zum Stilbencarbinol IV umgesetzt¹⁾.

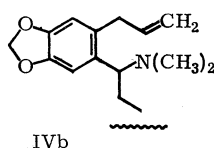
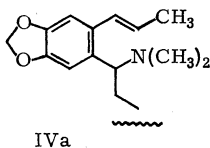


Ein Hofmann-Abbau nach erschöpfender Methylierung (III \rightarrow IV) sollte vermieden werden, da möglicherweise ein Gemisch der Isomere IV, IV a und IV b entstünde und zu trennen wäre, aber nur 1 g II zur Verfügung stand.

*) Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme zum 60. Geburtstag gewidmet.

**) Auszug aus der Habilitationsschrift W. Wiegrebe, Braunschweig 1966.

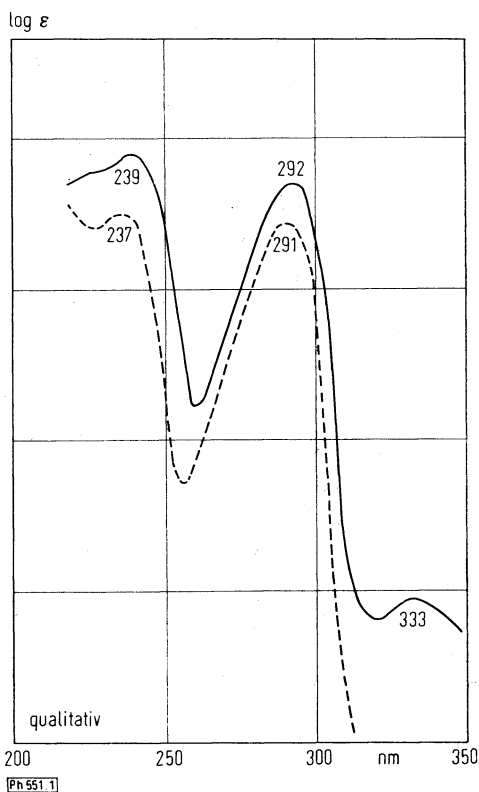
1) W. Wiegrebe, Arch. Pharmaz. 300, 329 (1967); Angew. Chem. 78, 647 (1966).



Die Stilbendoppelbindung in IV sollte daher durch Chlorameisensäureester-Abbau von III mit nachfolgender Lithiumalanat-Reduktion ($V \rightarrow IV$) eingeführt werden, der nach *Knabe*²⁾ bei N-Methyl-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen selektiv zu trans-Stilben-Urethanen (analog V) führt; die Urethan-Gruppe kann nach *v. Bruchhausen* und *Knabe*³⁾ zur N,N-Dimethylbase (analog IV) reduziert werden.

Beim Chlorameisensäureester-Abbau wird das Benzyltetrahydroisochinolin in Chloroform-Äther-Lösung mit Chlorameisensäureester und Lauge geschüttelt²⁾. Nicht umgesetzte Base wird beim Aufarbeiten durch Ausschütteln mit Säure vom Urethan abgetrennt. Unter diesen Bedingungen entstanden aus 30 mg III mindestens zwei Produkte. Das UV-Spektrum der Mischung (Abb. 1) läßt erkennen, daß die Hauptkomponente den gleichen Chromophor ($\lambda_{\max} = 292$ nm) hat wie III (gestrichelte Kurve). Daneben tritt noch eine Substanz mit trans-Stilben-Chromophor auf ($\lambda_{\max} = 333$ nm). Die große Differenz der Extinktionen zeigt, daß die Stilbenkomponente nur in geringer Konzentration gebildet wurde. Im IR-Spektrum des Gemisches ist neben der starken Urethan-Carbonylbande ($\tilde{\nu}_{\text{C=O}} = 1683/\text{cm}$) eine schwache Esterbande ($\tilde{\nu}_{\text{C=O}} = 1750/\text{cm}$) zu beobachten.

Abb. 1

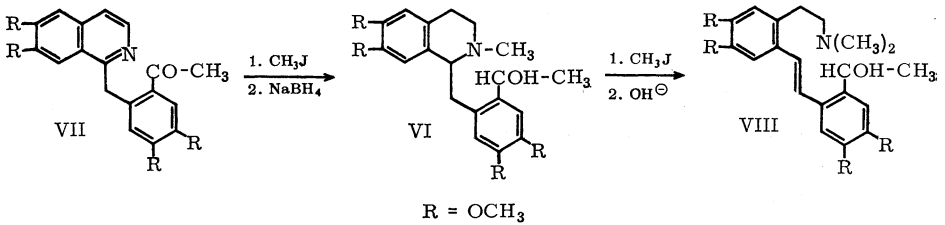


²⁾ *J. Knabe* und *U. R. Shukla*, *Arch. Pharmaz.* 295, 871 (1962); dort Hinweise auf frühere Arbeiten.

³⁾ *F. v. Bruchhausen* und *J. Knabe*, *Arch. Pharmaz.* 287, 601 (1954).

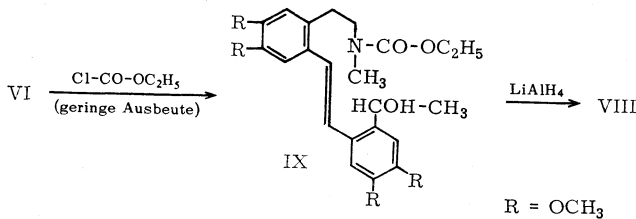
Da das Urethan ölig war, wurde die Mischung direkt zu den *N,N*-Dimethylbasen reduziert. Die Carbonylbanden des Spektrums verschwanden erwartungsgemäß, es trat aber nur eine sehr schwache Hydroxybande auf. Im PC waren zwei Basen zu erkennen, von denen nur die in geringerer Menge vorliegende die typische blaue Fluoreszenz der *trans*-Stilbene im langwelligen UV-Licht zeigte. Beim Chlorameisensäureester-Abbau von III waren also eine Hauptkomponente und eine „Verunreinigung“ entstanden, von denen nur die „Verunreinigung“ ein *trans*-Stilben-carbinol darstellte.

Versuche, die Konstitution des Hauptproduktes aus dem Chlorameisensäureester-Abbau zu klären, wurden an dem analogen Carbinol VI, das aus 6'-Acetylpapaverin VII ⁴⁾ hergestellt worden war, wiederholt und weitergeführt.



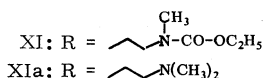
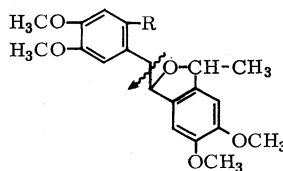
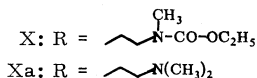
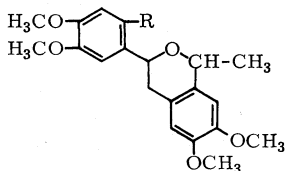
Der Chlorameisensäureester-Abbau von VI unter den o. a. Bedingungen führte zu Ergebnissen, die denen des Abbaus von III vergleichbar sind: auch hier entstehen zwei Komponenten, wieder besitzt die Hauptmenge des Reaktionsgemisches den Chromophor des Ausgangsmaterials ($\lambda_{\text{max}} = 281 \text{ nm}$), wieder tritt in sehr geringer Menge ein *trans*-Stilben-Derivat als „Verunreinigung“ auf. Die dc-Untersuchung des Rohproduktes nach der Lithiumalanat-Reduktion zeigte, daß die „Stilben-Verunreinigung“ mit VIII identisch ist, das aus VI durch *Hofmann*-Abbau bereitet wurde. Aus VI entsteht demnach nur in sehr geringer Ausbeute über das Urethan IX das gewünschte Stilben-carbinol VIII.

Die Ester-Carbonylbande im Rohprodukt des Chlorameisensäureester-Abbaues von III (Urethan-Stufe) läßt sich dahingehend deuten, daß mit überschüssigem Chlorameisensäureester die Carbinolgruppe in III verestert wird.



⁴⁾ W. Schneider und Mitarb., Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 1459 (1920); 54, 2021 (1921).

Die Elementaranalysen des kristallinen Urethans aus VI und der zugehörigen Base nach der Reduktion sprachen für die Strukturen IX bzw. VIII oder Isomere. Das Urethan aus VI zeigte im UV-Spektrum jedoch ein Maximum bei 282 nm; das IR-Spektrum enthielt eine Urethan-Carbonyl-Schwingung, aber keine Ester- oder Hydroxyl-Banden. Im IR-Spektrum des Reduktionsproduktes war keine Carbonylbande, aber auch keine Hydroxylschwingung vorhanden. Da nach dem UV-Spektrum IX nicht vorliegen konnte und die Carbinol-Gruppe nicht mehr nachweisbar war, mußte auch die Hydroxylgruppe in die Abbaureaktion einbezogen worden sein. Eine Erklärung für die spektroskopischen Befunde bietet die Annahme, daß ein sauerstoffhaltiger Ring gebildet worden ist. Danach kommen die zu IX isomeren Urethane X und XI als Produkte der Umsetzung von VI mit Chlorameisensäureester in Betracht. Den entsprechenden Reduktionsprodukten wären die Formeln Xa und XIa zuzuschreiben.



Durch ein 100 MHz NMR-Spektrum konnte zwischen dem Isochroman Xa und dem Phthalan XIa nicht entschieden werden: die benzylichen Protonen lagen in einem nicht zuzuordnenden Multiplett. Das Massenspektrum*) steht mit XIa nicht in Einklang: diese Verbindung sollte zwischen dem benzylichen und dem sauerstofftragenden C-Atom gespalten werden. Eine entsprechende Fragmentierung wurde jedoch nicht beobachtet. Die C—O—C-Bande im IR-Spektrum liegt bei 1100/cm, und dieser Wert stimmt mit Literaturangaben für 6-Ring-Äther sehr gut überein⁵⁾. Für 5-Ring-Äther wäre eine langwelligere Lage zu erwarten.

Die analytischen Befunde sind nur mit der Isochroman-Struktur X bzw. Xa in Einklang zu bringen. Aus Analogiegründen schließen wir, daß auch aus III beim Abbau mit Chlorameisensäureester ein Isochroman-Derivat gebildet wurde.

Für die Erklärung des abweichend verlaufenden Abbaus mit Chlorameisensäureester wird die mehrfach erwähnte „Verunreinigung“ wichtig. Das trans-Stilben-carbinol kann ein Zwischenprodukt der Isochroman-Bildung oder ein Nebenprodukt sein.

*) Die Aufnahme und Deutung dieses Massenspektrums verdanke ich den Herren Dr. Hanuš und Dr. Dolejš, Prag.

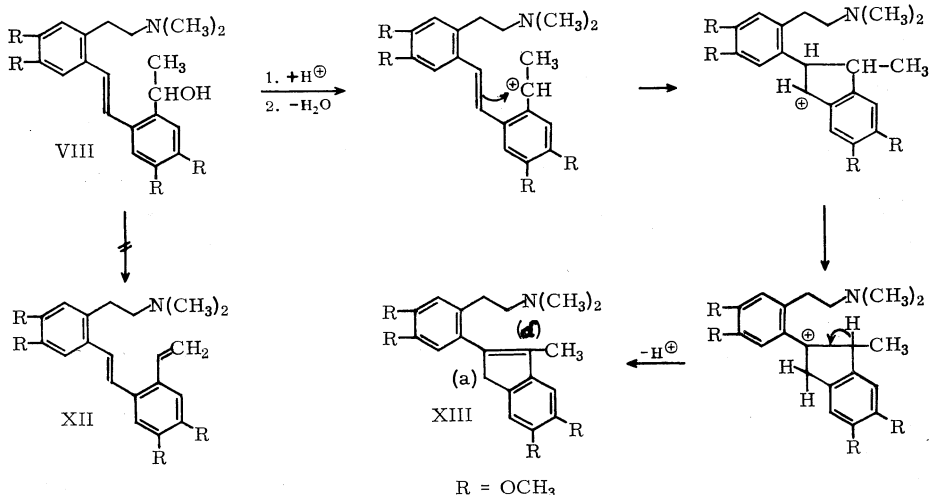
5) L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, übersetzt von W. Brügel; Verlag Dr. D. Steinkopff, Darmstadt 1955, S. 94.

Wir versuchten die Frage dadurch zu klären, daß aliquote Teile eines Chlorameisensäure-ester-Abbaus unter Standard-Bedingungen²⁾ in festgelegten Zeitabständen entnommen, jede Probe getrennt bis zur N,N-Dimethylbase aufgearbeitet und im quantitativen DC durch Ausmessen der Fleckengröße festgestellt wurde, ob der Stilbenanteil in Abhängigkeit von der Zeit geringer würde. Der Versuch gab kein interpretierbares Ergebnis, vermutlich deshalb, weil der Reaktionsansatz ein Gemisch zweier Phasen war. In einem neuen Ansatz sollte daher Pyridin als Lösungsmittel und Base verwandt werden: unter explosionsartiger Umsetzung entstand lediglich ein rotbraunes Harz.

Nimmt man an, daß das Stilbencarbinol IX ein Zwischenprodukt der Isochroman-Bildung ist, so könnte durch die saure Aufarbeitung eine Addition der Carbinolgruppe in IX an die Stilbendoppelbindung zu X stattfinden.

Für die experimentelle Überprüfung ist es gleichgültig, ob der Neutralstoff IX oder die Base VIII eingesetzt werden. Durch die Mineralsäure wird der Stickstoff in VIII protoniert, und somit kann die Äthylamin-Seitenkette die Carbinoladdition nicht beeinträchtigen.

Durch Erwärmen mit n HCl erhielten wir aus VIII eine Base, in der nach der Elementaranalyse ein Wasserabspaltungsprodukt von VIII zu vermuten war. Es lag nahe, für diese Substanz die Struktur XII anzunehmen. Das UV-Spektrum schließt diese Formel aber aus ($\lambda_{\max} = 292 \text{ nm}$; $\log \epsilon = 4,17$). Im NMR-Spektrum fehlen Hinweise auf vinyliche Protonen, ein 3-Protonen-Singlett bei $\tau = 8,06 \text{ ppm}$ mit geringfügiger Aufspaltung ($j \approx 1 \text{ Hz}$ *) zeigt, daß eine Methylgruppe an einer Doppelbindung steht, deren α -C-Atom (s. XIII) kein Proton trägt. Auffällig war außerdem ein Singlett für 2 Protonen, das die gleiche schwache Aufspaltung zeigt und bei $\tau = 6,52 \text{ ppm}$ liegt. Aus dem NMR-Spektrum ist zu folgern, daß aus VIII das mit XII isomere Inden-Derivat XIII auf folgendem Weg entstanden ist:

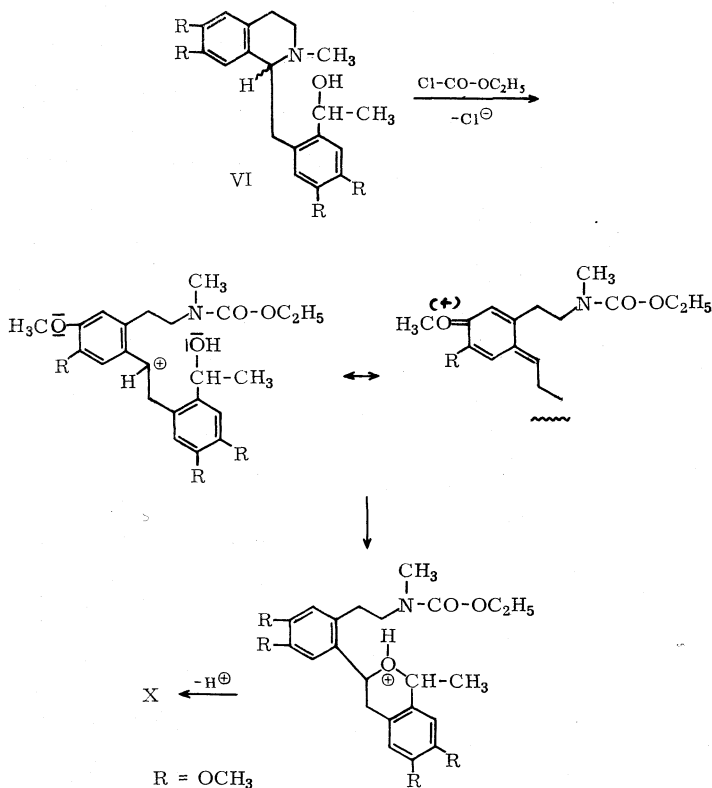


*) Diese Aufspaltung wird von Herrn Dr. L. Pohl (jetzt E. Merck A. G., Darmstadt) als long-range-Kopplung der Methylprotonen mit den -CH₂-Protonen (a in XIII) gedeutet.

Aus diesem Befund folgt, daß IX nicht während der sauren Aufarbeitung zu X cyclisiert wird.

Obwohl keine zwanglose Erklärungsmöglichkeit besteht, schlossen wir eine Cyclisierung von IX zu X durch den Chlorameisensäureester nicht völlig aus. Behandelt man VIII mit Chlorameisensäureester und arbeitet ohne Säure auf, so erhält man VIII unverändert zurück.

Die Experimente zeigen, daß weder durch Säure bei der Aufarbeitung noch durch Chlorameisensäureester selbst aus der trans-Stilbencarbinol-Struktur ein Isochroman gebildet wird. Das trans-Stilbencarbinol ist demnach als Zwischenprodukt auszuschließen und als Nebenprodukt anzusehen. Wir folgern daraus, daß beim Chlorameisensäureester-Abbau von VI ein mesomeriestabilisiertes Carbonium-Ion gebildet wird, das durch das Carbinol oder das Alkoholat-Anion nucleophil substituiert wird. Auch die Spaltungsquoten substituierter Benzylamine mit Chlorameisensäureester nach *Knabe*²⁾ sprechen für ein Benzylcarboniumion als Zwischenprodukt (die Spaltungsquote war bei Benzylaminen mit elektronenliefernden Substituenten in o- oder p-Stellung am höchsten).



In unserem Fall ist ein Synchron-Mechanismus durch Reaktion des Carbinols bzw. des Carbinol-Anions mit dem Benzyl-C-Atom wenig wahrscheinlich, aber nicht ganz auszuschließen.

Beschreibung der Versuche

Chlorameisensäureester-Abbau von III

30 mg III in 3 ml Chloroform/Äther 1 : 1 wurden mit 3 ml 15proz. KOH und 0,5 ml Chlorameisensäureäthylester versetzt und 2,5 Std. geschüttelt. Danach wurde nochmals mit gleichen Mengen Chlorameisensäureester und Lauge 2 Std., abschließend noch 15 Min. mit weiteren 2 ml Lauge geschüttelt. Die Äther/Chloroform-Phase wurde abgetrennt und die alkalische Lösung noch 2mal mit Äther extrahiert. Nachdem mit *n* HCl und anschließend mit Wasser ausgeschüttelt worden war, wurde das Lösungsmittel abgedampft und der ölige Rückstand UV- und IR-spektroskopisch untersucht. Die Substanz wurde zurückgewonnen und mit 0,3 g LiAlH₄ in abs. Äther reduziert³). Von der durch übliche Aufarbeitung³) gewonnenen Basenfraktion wurden UV- und IR-Spektren und PC angefertigt (Schleicher & Schüll, 2043 b Mgl, Butanol 4, Eisessig 1, Wasser 5, org. Phase, absteigend).

Quaternisierung von VII

6'-Acetyl-papaverin (VII) wurde aus Coralynsulfoacetat durch Laugeneinwirkung bereitet⁴). 1 g VII wurde mit 4 ml Methyljodid bei 100° 1 Std. im Rohr erhitzt. Aus Methanol/Äthanol kristallisierte das N-Methyljodid Schmp. 201—202° (Zers.). Da die Lösung schwach fluoreszierte, wurde fraktioniert kristallisiert, um möglichst vollständig vom Coralyn-Jodid abzutrennen. Beim 2. Umkristallisieren nicht fluoreszierender Fraktionen stieg der Zers. P. auf 206—208°, um nach erneutem Umkristallisieren auf 204° zu sinken. Die Erhitzungsgeschwindigkeit war in allen Fällen gleich.



Schneider und Schroeter⁴) hatten VII in Benzol-Lösung quaternisiert und fanden den Schmp. 219—220° (Zers.).

Reduktion von VII-N-Methyljodid zu VI

0,5 g VII-N-Methyljodid löst man heiß in der gerade ausreichenden Menge 70proz. Äthanol und tropft zu einer Suspension von 0,5 g Natriumboratan in 20 ml Äthanol. Die übliche Aufarbeitung führt zu einer Rohbase, die in ätherischer Lösung über wenig Aluminiumoxid nach Brockmann filtriert und anschließend dc wird (Kieselgel G; Laufmittel Aceton 30, Methanol 12,5, Wasser 7,5). Enthält die Rohbase noch Coralydin⁴) (aus Coralyn-Jodid), so muß an einer Kieselgel-Säule mit dem erwähnten Fließmittel fraktioniert werden. Die Ausbeute an dc einheitlicher Substanz beträgt 72%. Gelegentlich erstarrt die Rohbase zu wachsartigen Kristallen, Schmp. 92°, λ max = 282 nm. VI wurde zur Analyse mit 3 Äquiv. Methyljodid in Aceton zum N-Methyljodid quaternisiert, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton am Durchlaufextraktor bei 231° (Zers.) konstant schmolz.



Chlorameisensäureester-Abbau von VI

Zu 400 mg VI in 7 ml Chloroform/Äther 1 : 1 wurden 6 ml 15proz. KOH und 1 ml Chlorameisensäureester hinzugegeben; die Mischung wurde 2,5 Std. geschüttelt, mit 1 ml Chlorameisensäureester und 6 ml 15proz. KOH versetzt und eine weitere Std. geschüttelt. Da nach dieser Zeit die Mischung fast neutral reagierte, wurde noch 15 Min. mit 3 ml 15proz. KOH geschüttelt. Im Scheidetrichter trennte man die wäßrige Phase ab und extrahierte 3mal mit je 10 ml Äther. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit *n* HCl ausgeschüttelt — die HCl-Phase zeigte mit Mayers Reagens kaum eine Opaleszenz —, dann säurefrei gewaschen, über Natriumsulfat und wenig Soda getrocknet und abdestilliert. Der i. Vak. getrocknete Rückstand gab beim Befeuchten mit abs. Äther 284 mg Kristalle,

Schmp. 134—136°; durch viermaliges Umkristallisieren aus abs. Äther/abs. Benzol 2 + 1 stieg der Schmp. auf 146—147°.

$C_{26}H_{35}NO_7$ (473,6) Ber.: C 65,94 H 7,45
Gef.: C 66,17 H 7,48

Reduktion von X zu Xa

Die ätherische Lösung von 600 mg X wurde mit 0,6 g $LiAlH_4$ in abs. Äther zu Xa reduziert. Die Rohbase, die zu 73% entstanden war, schmolz bei 152°; durch viermaliges Umkristallisieren aus Petroläther (60—70°)/Benzol stieg der Schmp. auf 155,5—156,5°.

$C_{24}H_{33}NO_5$ (415,5) Ber.: C 69,37 H 8,01
Gef.: C 69,37 H 8,10

Hofmann-Abbau von VI-N-Methyljodid zu VIII

1 g VI-N-Methyljodid wurde am stark basischen Ionenaustauscher Merck III in 50° warmer wäßriger Lösung in die quartäre Base überführt, deren Lösung i. Vak. bis fast zur Trockne eingedampft werden muß, da die quartäre Base nur langsam in die tertiäre Des-Base übergeht. Den Destillationsrückstand der quartären Base haben wir 2 Std. mit 20proz. KOH auf dem Wasserbad reagieren lassen. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther am Durchlaufextraktor schmolz VIII konstant bei 131,5—133° zu einer trüben Masse, die möglicherweise ein Polymerisat ist.

$C_{24}H_{33}NO_5$ (415,5) Ber.: C 69,37 H 8,01
Gef.: C 69,53 H 7,90

Die dc Untersuchung des „Polymerisates“ aus dem Schmp.-Röhrchen zeigte, daß beim Schmelzen kein Ringschluß zum Isochroman-Derivat Xa stattfindet (Kieselgel G; Äthylacetat-Methanol-Wasser 2 : 1 : 1 v/v).

Darstellung des Inden-Derivates XIII aus VIII

450 mg VIII wurden in 5 ml n HCl und 2 ml Wasser unter N_2 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen schied sich ein gut kristallisierendes Hydrochlorid ab, das mehrmals in möglichst wenig Wasser gelöst wurde und nach Zugabe von 1—2 Tropfen rauchender Salzsäure auskristallisierte. Die Kristalle sintern zwischen 95° und 105° und zersetzen sich ab 205° ohne zu schmelzen. Für die Elementaranalyse wurde die Base dargestellt. Die ölige, braungelbe Basenfraktion wurde mit Petroläther (50—70°)/Benzol 4 + 1 ausgekocht; die Base kristallisierte in dicken, durchscheinenden Prismen, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Petroläther/Benzol konstant bei 122,5—123,5° schmolzen.

$C_{24}H_{31}NO_4$ (397,5) Ber.: C 72,51 H 7,86
Gef.: C 72,43 H 7,86

Allgemeine Angaben

Die Schmp. sind unkorrigiert angegeben. Die UV-Spektren wurden mit dem Zeiss-Gerät PMQ II aufgenommen. Für die IR-Spektren stand das IR-5-Spektrophotometer der Fa. Beckman, für die NMR-Spektren das HA-100-Gerät der Fa. Varian zur Verfügung.

Herrn Prof. Dr. Awe danke ich verbindlich für umfangreiche Diskussionen und für die Unterstützung dieser Arbeit. Herrn Prof. Dr. Bersch bin ich für die IR-Spektren, Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Inhoffen, Herrn Prof. Dr. Perkampus und Herrn Dr. L. Pohl für die NMR-Spektren zu Dank verpflichtet.

Die Elementaranalysen hat Herr Dr. Pfundt, Göttingen, ausgeführt. Die Fa. E. Merck AG., Darmstadt, hat diese Arbeit durch Chemikalienspenden dankenswerterweise gefördert.