

27)
Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

303. Band, Heft 2, Seite 145—148

Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr.

W. Wiegreb und W. D. Sasse

Synthese und Hofmann-Abbau des 1-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium-Ions

W. Wiegrefe und W. D. Sasse

Synthese und Hofmann-Abbau des 1-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium-Ions

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Braunschweig

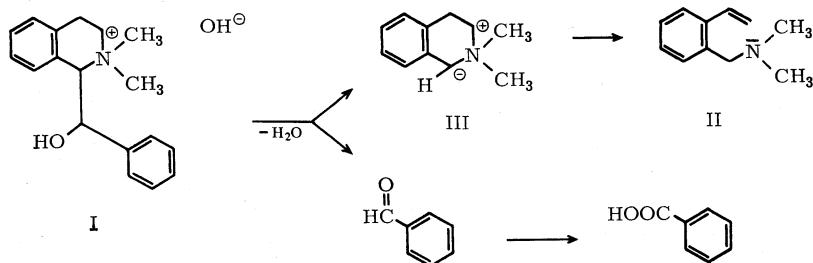
(Eingegangen am 7. Mai 1969)

Analog zu den Derivaten des 1- α -Hydroxybenzyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium-Ions entstehen aus dem 1-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium-Ion unter den Bedingungen des Hofmann-Abbaus N,N-Dimethyl-2-vinyl-benzylamin und Formiat.

Synthesis and Hofmann-Degradation of 1-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium-Ion

Analogous to the derivatives of the 1- α -hydroxybenzyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium-ion, N,N-dimethyl-2-vinyl-benzylamine and formate arise from the 1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium-ion under the conditions of Hofmann-degradation.

Beim Hofmann-Abbau entstehen aus der quartären Base des 1- α -Hydroxybenzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolins (I) Benzaldehyd und N,N-Dimethyl-2-vinyl-benzylamin (II); durch die Einwirkung der Lauge reagiert Benzaldehyd zu Benzoesäure¹). Die Reaktion läuft über eine Ylid-Zwischenstufe (III)²)³).

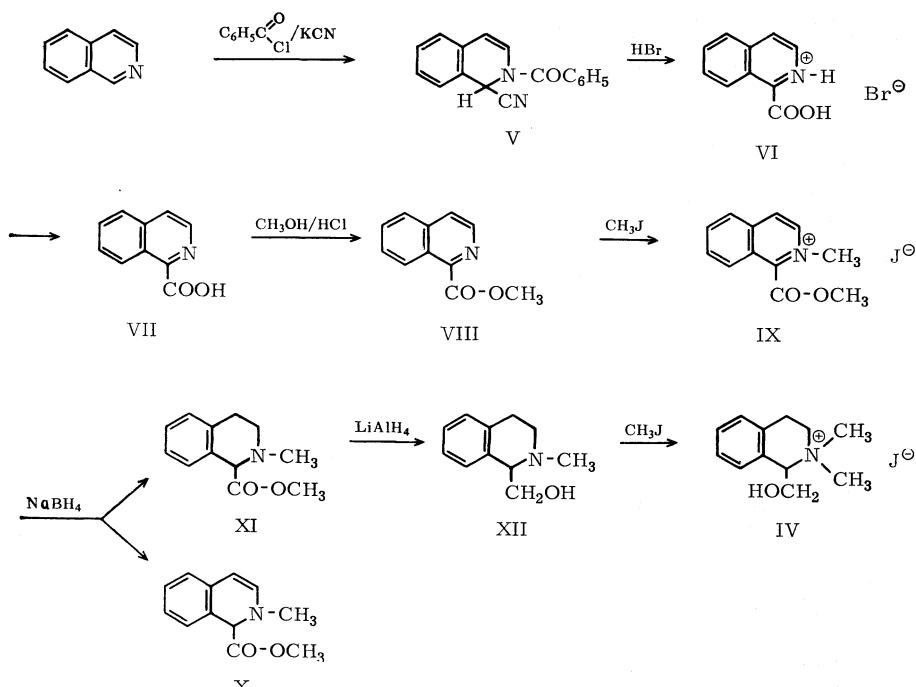


Bisher untersuchten wir das Reaktionsverhalten sekundärer Alkohole vom Typ I. Es war daher wünschenswert zu erfahren, ob auch bei primären Carbinolen der Substituent an C-1 unter den Bedingungen des Hofmann-Abbaus abgespalten wird. Das 1-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium-Ion (IV, s. Formelübersicht) ist die einfachste Verbindung, an der diese Frage geprüft werden kann. Wir haben daher IV nach dem in der Übersicht dargestellten Schema synthetisiert:

¹) W. Wiegrefe und W. Awe, Arch. Pharmaz. 296, 807 (1963).

²) W. Wiegrefe, Arch. Pharmaz. 296, 801 (1963).

³) W. Wiegrefe und W. Awe, Naturwissenschaften 49, 325 (1962).



1-Cyan-2-benzoyl-1,2-dihydro-isoquinolin **V** wurde nach *Reissert*⁴⁾ hergestellt. Isochinaldinsäure **VII** lässt sich nach *Reissert*⁴⁾ trotz erheblichen Arbeitsaufwandes nur in mäßigen Ausbeuten gewinnen. Durch Verseifen von **V** mit Bromwasserstoff-säure (vgl. ⁵⁾) konnten wir die Ausbeute zwar nur unwesentlich vergrößern, der Arbeitsaufwand ist jedoch, gemessen an dem *Reissertschen* Verfahren⁴⁾, erheblich geringer. — Die Quaternisierung des Esters **VIII** war schwierig, die Umsetzung läuft auch bei langen Reaktionszeiten nicht quantitativ ab; nicht umgesetztes **VIII** kann jedoch zurückgewonnen werden. — Bei der Reduktion des N-Methyljodides **IX** mit Natriumborhydrid entstanden zu etwa gleichen Teilen ein 1,2-Dihydro-N-alkyl-isoquinolin-Derivat — vermutlich **X** — und das tetrahydrierte Produkt **XI**. **X** wurde an seiner Reduktionswirkung gegenüber methanolischer Silbernitratlösung erkannt. Diese Reaktion lässt sich auch zum Nachweis im DC verwenden⁶⁾. Eine Reduktion von **IX** zu **XI** mit Zink in Säure wurde nicht versucht, um die Estergruppe nicht anzugreifen. **X** zersetzt sich schnell und wurde nicht weiter untersucht.

Beim *Hofmann*-Abbau der quartären Base von **IV** mit Lauge fanden wir **II** und Formiat, das durch *Cannizzarosche* Reaktion aus Formaldehyd entstanden war.

⁴⁾ A. *Reissert*, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 3427 (1905).

⁵⁾ J. W. *Davis jr.*, J. org. Chemistry 24, 1691 (1959).

⁶⁾ E. *Roesel*, unveröffentl. Versuche, Braunschweig 1967.

II wurde durch dc Vergleich mit authentischer Substanz und als N-Methyljodid identifiziert⁷⁾ ¹⁾; Formiat wurde im Mikrotest⁸⁾ durch die Reduktion von Quecksilber(II)-chlorid-Lösung nachgewiesen.

Dieses Experiment zeigt, daß auch in N-quartären primären Carbinolen vom Typ IV beim Hofmann-Abbau der Substituent am C-1 abgespalten wird.

Dem Land Niedersachsen sind wir für die Förderung dieser Arbeit durch Forschungsmittel zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

1-Cyan-2-benzoyl-1,2-dihydro-isoquinolin V wurde nach Lit.-Angaben hergestellt⁴⁾ ¹⁾.

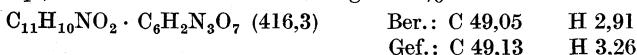
Isochinaldinsäure (VII)

30 g V wurden in 30 ml Eisessig suspendiert und portionsweise mit insgesamt 36 ml Bromwasserstoffsäure ($d = 1,48$) versetzt. Der Ansatz wurde anschließend 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte das Hydrobromid der Isochinaldinsäure (VI) aus. Es wurde abgesaugt, mit Eisessig und anschließend mit Äther gewaschen. Das Kristallat wurde i. Vak. über Natriumhydroxid getrocknet. Schmp. 202—203°. Ausbeute: 21 g = 77% d. Th.

21 g VI wurden in 50 ml heißem Wasser gelöst und mit 0,5 g Kohle versetzt. Nach dem Filtrieren wurde die bräunlich gefärbte Lösung mit 15 ml Ammoniak versetzt und das ausgefallene Ammoniumsalz durch Erhitzen wieder in Lösung gebracht. Die heiße Lösung wurde nochmals mit Kohle behandelt und filtriert. Nach Zugabe von 15 ml Eisessig und Abkühlen auf Raumtemp. wurde die Lösung mit Chloroform mehrfach ausgeschüttelt. Isochinaldinsäure VII kristallisierte beim Einengen aus. Schmp. 162° (Lit.⁴⁾: 161—162°. Ausbeute: 8,1 g = 40% d. Th. (ber. auf V).

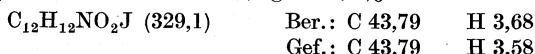
Isochinaldinsäuremethylester (VIII)

9,0 g VII wurden in 120 ml Methanol auf dem Wasserbad gelöst; nach Sättigung der Lösung mit HCl wurde der Ansatz 4 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach 2 Std. wurde nochmals HCl eingeleitet. Nach dem Abkühlen wurde das Methanol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die wässrige Lösung mit 10proz. Ammoniak alkalisiert und der Ester mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels resultierte ein braunes Öl, welches im Kugelrohr bei 4 Torr und 110° (Badtemp.) destilliert wurde. Ausbeute: 7 g = 71% d. Th. Pikrat aus Äthanol, Schmp. 147°.



Isochinaldinsäuremethylester-N-methyljodid (IX)

7,0 g VIII wurden in 40 ml Aceton aufgenommen, mit 7 ml Methyljodid versetzt und 10 Std. auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. In der Kälte kristallisierte das N-Methyljodid in gelben Plättchen. Es wurde aus Aceton/Methanol (3 : 1) umkristallisiert. Schmp. 150—151°. Ausbeute 4,0 g = 32,7% d. Th.



⁷⁾ H. Emde, Liebigs Ann. Chem. 391, 101 (1912).

⁸⁾ F. Feigl, Spot Tests, Organic Applications, 4. Aufl., Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1954, S. 246.

N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinalinsäuremethylester (XI)

4 g IX wurden in 60 ml Methanol gelöst und mit Natriumtetrahydridoboratan in kleinen Anteilen versetzt. Nach 1stdg. Erhitzen der Reaktionslösung auf dem Wasserbad wurde das Methanol i. Vak. abdestilliert und die Base mit Äther ausgeschüttelt. Das Tetrahydro-isochinolin-Derivat wurde von dem ebenfalls entstandenen 1,2-Dihydroisochinolin-Abkömmling durch präp. DC getrennt. Kieselgel PF₂₅₄ „Merck“. Fließmittel: Benzol 70, Aceton 25, Methanol 5. Ausbeute: 600 mg einer öligen Verbindung. Pikrat: Schmp. 160 bis 161° (aus Äthanol).

$C_{12}H_{16}NO_2 \cdot C_6H_2N_3O_7$ (434,3)	Ber.: C 49,78	H 4,18
	Gef.: C 49,96	H 4,45

1-Hydroxymethyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XII)

600 mg XI wurden in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Suspension von 300 mg LiAlH₄ in 20 ml abs. Äther getropft. Die Lösung wurde 1 Std. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Unter Eiskühlung wurde mit Äther verdünnt und mit Wasser zersetzt. Die organische Phase wurde vom Niederschlag abgegossen, der Rückstand mit Tetrahydrofuran mehrfach gewaschen. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. abdestilliert. Ausbeute: 450 mg helles Öl. Pikrat: Schmp. 153° (aus Äthanol).

$C_{11}H_{16}NO \cdot C_6H_2N_3O_7$ (406,3)	Ber.: C 50,25	H 4,47
	Gef.: C 50,52	H 4,30

1-Hydroxymethyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-N-methyl-jodid (IV)

450 mg Carbinol XII wurden in 5 ml Aceton aufgenommen und mit 1 ml Methyljodid versetzt. Es schieden sich sogleich Kristalle ab. Nach weiterer Zugabe von 15 ml Aceton wurde noch 15 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Umkristallisation aus Aceton. Schmp. 195°. Ausbeute: 600 mg.

$C_{12}H_{18}NOJ$ (319,2)	Ber.: C 45,16	H 5,58
	Gef.: C 45,27	H 5,56

Hofmann-Abbau von IV

0,5 g IV wurden in 30 ml Wasser von 35° gelöst und am stark basischen Ionenaustauscher Merck III in die quartäre Base überführt. Das Elut wurde i. Vak. (Dampftemp. 30°) auf 10 ml eingeeengt, die Lösung mit 30 ml 40proz. KOH versetzt und 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 50 ml Wasser verdünnt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherphase getrocknet und abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wurde als N,N-Dimethyl-2-vinyl-benzylamin identifiziert. Es zeigte im DC gleiche Rf-Werte wie authentisches Material⁷⁾ 1).

In der wäßrigen Phase wurde im Mikrotest⁸⁾ Ameisensäure nachgewiesen. II wurde in 5 ml Äther aufgenommen und mit 0,5 ml Methyljodid versetzt. Es bildete sich bei Raumtemp. ein kristalliner Niederschlag, der aus Äthanol umkristallisiert wurde. Schmp. 201° (Lit.⁷⁾: 199—200°), im Mischschmp. mit authentischem¹⁾ II-N-Methyljodid keine Depression.

Allgemeine Angaben

Die Schmp. wurden im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert angegeben. Die Elementaranalysen wurden von Herrn *M. Beller*, Göttingen, durchgeführt.