

27)

Sonderdruck aus

# Archiv der Pharmazie

303. Band, Heft 2, Seite 145—148

Verlag Chemie, GmbH, Weinheim / Bergstr.

---

W. Wiegrebe und W. D. Sasse

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



W. Wiegrebe und W. D. Sasse

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

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Braunschweig

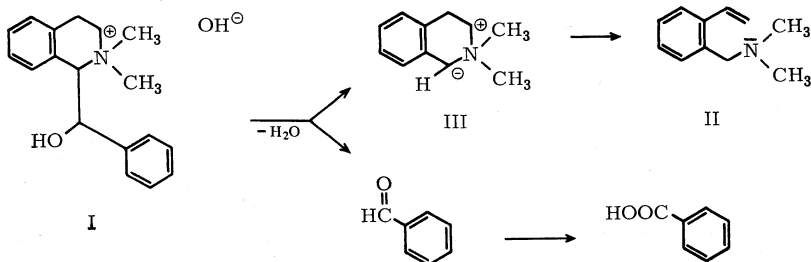
(Eingegangen am 7. Mai 1969)

Analog zu den Derivaten des 1- $\alpha$ -Hydroxybenzyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-Ions entstehen aus dem 1-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-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-tetrahydroisochinolinium-Ion

Analogous to the derivatives of the 1- $\alpha$ -hydroxybenzyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-ion, N,N-dimethyl-2-vinyl-benzylamine and formate arise from the 1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-ion under the conditions of *Hofmann*-degradation.

Beim *Hofmann*-Abbau entstehen aus der quartären Base des 1- $\alpha$ -Hydroxybenzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins (I) Benzaldehyd und N,N-Dimethyl-2-vinylbenzylamin (II); durch die Einwirkung der Lauge reagiert Benzaldehyd zu Benzoesäure<sup>1)</sup>. Die Reaktion läuft über eine Ylid-Zwischenstufe (III)<sup>2) 3)</sup>.

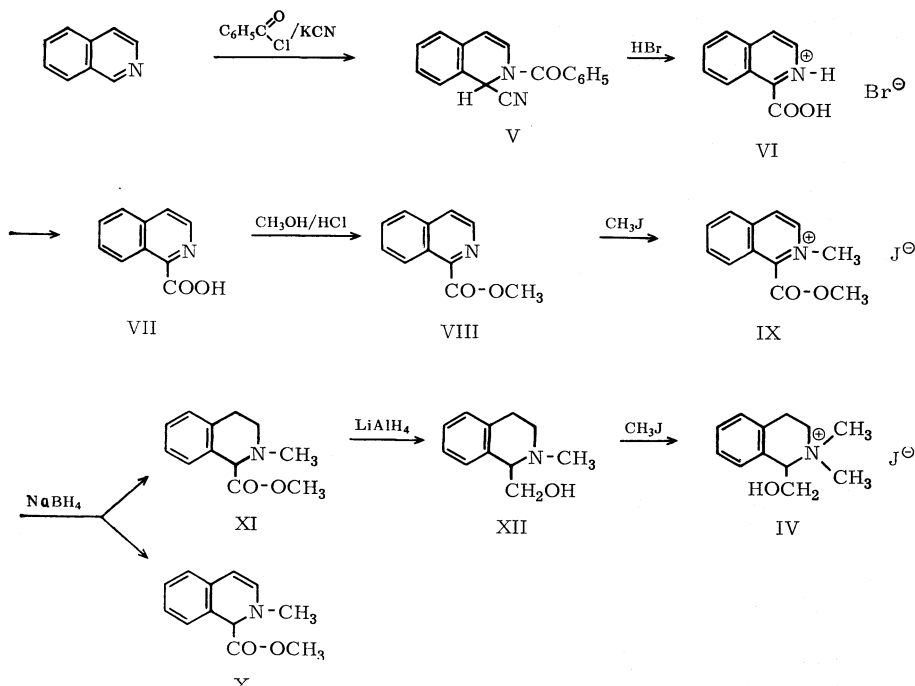


Bisher untersuchten wir das Reaktionsverhalten sekundärer Alkohole vom Typ I. Es war daher wünschenswert zu erfahren, ob auch bei primären Carbinolen der Substituent an C-1 unter den Bedingungen des *Hofmann*-Abbaus abgespalten wird. Das 1-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-Ion (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:

<sup>1)</sup> W. Wiegrebe und W. Awe, Arch. Pharmaz. 296, 807 (1963).

<sup>2)</sup> W. Wiegrebe, Arch. Pharmaz. 296, 801 (1963).

<sup>3)</sup> W. Wiegrebe und W. Awe, Naturwissenschaften 49, 325 (1962).



1-Cyan-2-benzoyl-1,2-dihydroisochinolin V wurde nach *Reissert*<sup>4)</sup> hergestellt. Isochinaldinsäure VII läßt sich nach *Reissert*<sup>4)</sup> trotz erheblichen Arbeitsaufwandes nur in mäßigen Ausbeuten gewinnen. Durch Verseifen von V mit Bromwasserstoffsäure (vgl. <sup>5)</sup>) konnten wir die Ausbeute zwar nur unwesentlich vergrößern, der Arbeitsaufwand ist jedoch, gemessen an dem *Reissertschen* Verfahren<sup>4)</sup>, 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-alkylisochinolin-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 verwenden<sup>6)</sup>. Eine Reduktion von IX zu XI mit Zink in Säure wurde nicht versucht, um die Esterguppe nicht anzugreifen. X zersetzte 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.

<sup>4)</sup> A. *Reissert*, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 3427 (1905).

<sup>5)</sup> J. W. *Davis jr.*, J. org. Chemistry 24, 1691 (1959).

<sup>6)</sup> E. *Roessel*, unveröffentl. Versuche, Braunschweig 1967.

II wurde durch den Vergleich mit authentischer Substanz und als N-Methyljodid identifiziert<sup>7)</sup> 1); Formiat wurde im Mikrottest<sup>8)</sup> 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-isochinolin V wurde nach Lit.-Angaben hergestellt<sup>4)</sup> 1).

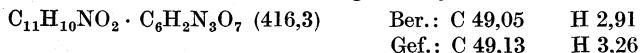
#### Isochinaldinsäure (VII)

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 Kristallisat 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.<sup>4)</sup>: 161—162°. Ausbeute: 8,1 g = 40% d. Th. (ber. auf V).

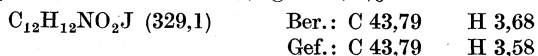
#### Isochinaldinsäuremethylester (VIII)

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.



<sup>7)</sup> H. Emde, Liebigs Ann. Chem. 391, 101 (1912).

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

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

4 g IX wurden in 60 ml Methanol gelöst und mit Natriumtetrahydridoboranat 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 Tetrahydroisochinolin-Derivat wurde von dem ebenfalls entstandenen 1,2-Dihydroisochinolin-Abkömmling durch präp. DC getrennt. Kieselgel PF<sub>254</sub> „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 LiAlH<sub>4</sub> 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 versetzt. 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-methyljodid (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 eingengt, 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 Material<sup>7) 1)</sup>.

In der wäßrigen Phase wurde im Mikrottest<sup>8)</sup> 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.<sup>7)</sup>: 199–200°), im Mischschmp. mit authentischem<sup>1)</sup> 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.