

Sonderdruck aus

# Archiv der Pharmazie

314. Band, Heft 7, Seite 577—580

Verlag Chemie GmbH, Weinheim (Bergstr.)

## 3-Phenylisochromane aus 1-Benzylisoquinolinen durch Bromcyan-Abbau

Silvia Prior und Wolfgang Wiegreb\*

Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31,  
8400 Regensburg

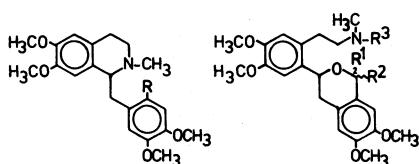
Eingegangen am 18. September 1980

Die Umsetzung von Laudanosin-6'-carbonsäure (**1c**) mit BrCN führt zu dem Phenylisochromanon **3b**; aus 6'-Hydroxymethyllaudanosin (**1b**) entsteht das Phenylisochroman **3a**.

### 3-Phenylisochromans from 1-Benzylisoquinolines by Degradation with Bromine Cyanide

Reaction of laudanosine-6'-carboxylic acid (**1c**) with BrCN leads to the phenylisochromanone **3b**; the phenylisochroman **3a** arises from 6'-hydroxymethyl-laudanosine (**1b**).

In vorausgegangenen Publikationen haben wir die Chlorameisensäureethylester (CAE)-Umsetzung von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-isochinolinen mit Methoxy-Gruppen an C-6 und C-7 und nucleophilen Substituenten an C-6' (Typ **1**) zu 3-Phenylisochromanen (Typ **2**) beschrieben. So entstehen aus **1a** bzw. **1b**<sup>1,2)</sup> die Phenylisochromane **2a** und **2b**, während aus der Aminosäure **1c** das Phenylisochromanon **2c**<sup>3)</sup> gebildet wird. Beide Reaktionen verlaufen unter Inversion an C-1 des Benzyl-tetrahydroisochinolin-Systems<sup>4)</sup>.



**1a**: R = CHOH-CH<sub>3</sub>

**2a**: R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>=COOEt

**1b**: R = CH<sub>2</sub>OH

**2b**: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=COOEt

**1c**: R = COO<sup>-</sup>

**2c**: R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=O, R<sup>3</sup>=COOEt

**3a**: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H; R<sup>3</sup>=CN

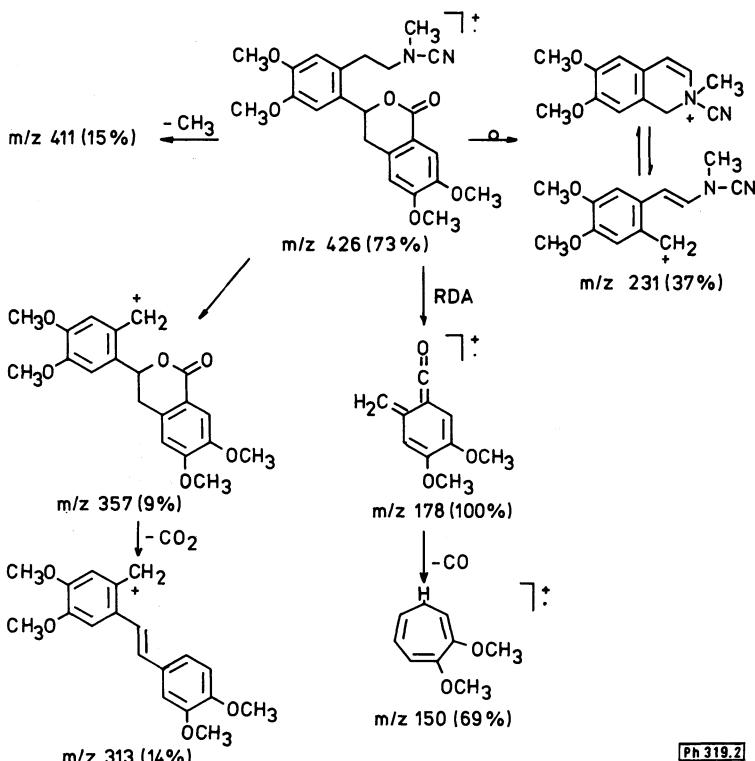
**3b**: R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=O; R<sup>3</sup>=CN

[PP319.1]

Tertiäre Amine reagieren mit CAE zu N-Acylammonium-Salzen<sup>5)</sup>, die nach unseren Ergebnissen<sup>4)</sup> durch intramolekularen Rückseitenangriff des Nucleophils von C-1 abgespalten werden. Setzt man dagegen die N,N-Dimethylammonium-Ionen der Verbindungen **1** unter den Bedingungen des Hofmann-Abbaus um, so entstehen keine Phenylisochromane, sondern Stilbene<sup>1,4)</sup>.

Aus tertiären Aminen entstehen mit BrCN N-Cyanammonium-Ionen<sup>6)</sup>, deren Eigenschaft als Abgangsgruppe beim von Braun-Abbau genutzt wird. Wir haben deshalb dieses Reagens daraufhin geprüft, ob es im Sinne der Titel-Reaktion reagiert.

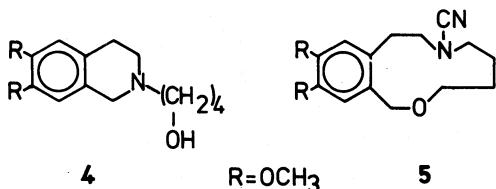
Die Reaktion von 6'-Laudanosincarbonsäure (**1c**)<sup>3)</sup> mit BrCN in Chloroform führt zu einem Produkt, das im IR-Spektrum eine Nitril-(2240 cm<sup>-1</sup>) und eine δ-Lactonbande (1710 cm<sup>-1</sup>) zeigt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind eine nach tieferem Feld verschobene N-Methylgruppe (δ 2.87) und ein charakteristisches Doppeldoublett bei δ 5.70 (J<sub>1,2</sub> = 12/4 Hz) erkennbar, die auf die Struktur eines 3-Phenylisochroman-1-ons **3b** hindeuten.



Ph 319.2

Durch massenspektroskopische Untersuchungen wird die Struktur **3b** bestätigt (Abb. 2):  $\text{M}^+$  bei m/z 426 verliert ein Methylradikal und daneben 69 mu durch Benzylspaltung der Seitenkette. Das Bruchstück m/z 178 entsteht durch McLafferty-Umlagerung<sup>7)</sup>, m/z 231 vermutlich durch Kontraktion des Pyranon-Systems: ähnliche Ringverengungen an Pyranen wurden von Budzikiewicz<sup>8)</sup> untersucht.

6'-Hydroxymethyl-laudanosin **1b**<sup>2)</sup> wurde analog **1c** umgesetzt. Das Produkt konnte spektroskopisch durch Vergleich mit **2b** als **3a** identifiziert werden. Das 90 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt die Methylenegruppe ( $\delta$  4.92) und ein Doppeldoublett für H-3 ( $J_{1,2} = 8.6/3.8$  Hz) bei  $\delta$  4.80. Das MS (s. Exp. Teil) entspricht der Struktur **3a**. Basepeak ist m/z 164, der wieder durch McLafferty-Umlagerung entsteht<sup>7)</sup>.



[Ph 319.3]

Kürzlich haben Bremner et al.<sup>9)</sup> die BrCN-Umsetzung des 2-(4-Hydroxybutyl)-6,7-di-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolins (**4**) zu 11,12-Dimethoxy-3,4,5,6,8,9-hexahydro-2,7-benzoxazacycloundecin-7(1H)-carbonitril (**5**) beschrieben. Diese und unsere Reaktion sind Beispiele für die Möglichkeit einer intramolekularen Beteiligung eines Nucleophils beim von Braun-Abbau.

Wir danken dem Fonds der chemischen Industrie für die Finanzierung der Zeitschrift „Heterocycles“.

## Experimenteller Teil

*Schmp.:* Apparatur nach Dr. Tottoli, unkorrig. *IR:* Beckman Acculab III, KBr-Preßling. <sup>1</sup>H-NMR: Varian EM 360 A (60 MHz) in CDCl<sub>3</sub>, ca. 5proz., bei 35° mit TMS als inn. Stand. Bruker WH 90 (90 MHz), entspr. *MS:* Varian MAT CH 5, Anregungsenergie 70 eV. *UV:* Shimadzu 210, Beckman DB-GT, in Methanol (Uvasol® Merck) bei 10 mm Schichtdicke. *Elementaranalysen:* Mikroanalytisches Labor der Universität Regensburg (Leiter: G. Wandinger).

### Abbau von **1c** zu **3b**

0,40 g (1 mmol) **1c** werden in 15 ml absol. Chloroform gelöst und zu 0,13 g (1,2 mmol) BrCN in 2 ml absol. Chloroform getropft. Nach 24stdg. Rühren bei Raumtemp. werden überschüssiges BrCN und Lösungsmittel i.Vak. entfernt. **3b** wird durch SC (Kieselgel; Methanol) (Rf 0,8) von **1c** (Rf 0,4) getrennt. Umkristallisation aus Methanol: feine farblose Nadeln. Ausb. 0,20 g (47 %), Schmp. 97°. C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (426.5) Ber. C 64.8 H 6.14 Gef. C 64.5 H 6.11. – IR (KBr): 1710 (CO), 2240 cm<sup>-1</sup> (CN). *MS:* m/z = 426 (M<sup>+</sup>, 73 %), 411 (15 %), 357 (9 %), 339 (33 %, \*321.91), 313 (14 %), 231 (37 %), 178 (100 %), 150 (69 %, \*126.40). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 2.87 (s; 3H, -NCH<sub>3</sub>), 2.97–3.47 (m; 6H, -CH<sub>2</sub>-), 3.95 (s; 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s; 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s; 6H, -OCH<sub>3</sub>), 5.70 (dd; J<sub>1,2</sub> = 12/4 Hz, 1H, -O-CH-), 6.80 (s; 2H, Aromaten-H), 7.10 (s; 1H, Aromaten-H), 7.65 (s; 1H, Aromaten-H). *UV* (Methanol):  $\lambda$  max (log<sub>e</sub>) = 230 (4.11), 269 (3.68), 290 (sh; 3.56), 308 nm (sh; 3.36).

### Abbau von **1b** zu **3a**

0,78 g (2 mmol) **1b** werden in 10 ml absol. Chloroform gelöst, zu 0,25 g (2,4 mmol) BrCN in 3 ml absol. Chloroform getropft und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Überschüssiges BrCN und Lösungsmittel

werden i.Vak. entfernt, **3a** (Rf0,8) wird sc (Kieselgel; Essigester) von einem fluoreszierenden Nebenprodukt (Rf0,4) und Ausgangsmaterial **1b** getrennt: farblose Kristalle. Ausb. 0,40 g (48 %), Schmp. 125°.  $C_{23}H_{28}N_2O_5$  (412,5) Ber. C 67,0 H 6,84 Gef. C 66,9 H 6,61. IR (KBr): 2240  $\text{cm}^{-1}$  (CN). MS: m/z = 412 ( $M^+$ , 11 %), 397 (3 %), 383 (3 %), 233 (6 %), 164 (100 %), 149 (9 %, \*135,37).  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.83 (s; 3H, -NCH<sub>3</sub>), 2.69–3.28 (m; 6H, -CH<sub>2</sub>-), 3.86 (s; 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s; 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s; 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s; 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.80 (dd;  $J_{1,2}$  = 8.6/3.8 Hz, 1H, -O-CH-), 4.92 (s; 2H, -O-CH<sub>2</sub>-), 6.55 (s; 1H, Aromaten-H), 6.63 (s; 1H, Aromaten-H), 6.72 (s; 1H, Aromaten-H), 7.02 (s; 1H, Aromaten-H). UV (Methanol):  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ) = 230 (4.18), 282 nm (3.85).

### Literatur

- 1 W. Wiegrebe, Arch. Pharm. (Weinheim) **301**, 672 (1968).
- 2 W. Wiegrebe, H. Reinhart und J. Fricke, Pharm. Acta Helv. **48**, 420 (1973).
- 3 W. Wiegrebe und S. Prior, Chimia **32**, 256 (1978).
- 4 W. Wiegrebe, Dtsch. Apoth. Ztg. **120**, 348 (1980).
- 5 H. Böhme und G. Lerche, Justus Liebigs Ann. Chem. **705**, 154 (1967).
- 6 G. Fodor, Sh. Abidi und T.C. Carpenter, J. Org. Chem. **39**, 1507 (1974).
- 7 H. Budzikiewicz, J.I. Brauman und C. Djerassi, Tetrahedron **21**, 1866 (1965).
- 8 W. Wiegrebe, J. Fricke, H. Budzikiewicz und L. Pohl, Tetrahedron **28**, 2858 (1972).
- 9 J.B. Bremner, Ch. Dragar und N. Thirasasana, Heterocycles **14**, 1081 (1980).

[Ph 319]