

JOACHIM KNABE und HENNING ROLOFF *)

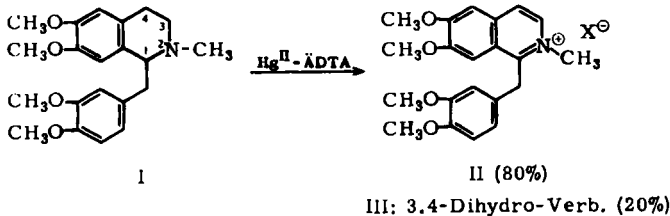
Dehydrierung von tertiären Aminen mit Hg^{II} -ÄDTA **, IX¹⁾

1-Alkyl-2-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoline

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig
(Eingegangen am 19. Juni 1964)

Während Laudanosin (I) und andere 2-Alkyl-1-benzyl-tetrahydroisochinoline sich mit Hg^{II} -ÄDTA **) glatt dehydrieren lassen, wird bei der gleichen Behandlung von 1-Methyl-1.2-dihydro-hydrastinin (IVa) der größte Teil des Ausgangsmaterials unverändert zurückerhalten. Auch 6.7-Dimethoxy-1.1.2-trimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin wird von Hg^{II} -ÄDTA nicht angegriffen. Die vorliegenden Untersuchungen liefern den Beweis, daß die 1-Methyl-Verbindungen eine Sonderstellung einnehmen, denn die 1-Alkyl-2-methyl-tetrahydroisochinoline IVb—e lassen sich mit Hg^{II} -ÄDTA leicht dehydrieren.

J. GADAMER und R. KONDO²⁾ beobachteten beim Versuch, Laudanosin (I) mit Quecksilber(II)-acetat zur *N*-Methyl-papaveriniumverbindung zu dehydrieren, eine Spaltung des Moleküls an der Methylenbrücke. Durch Dehydrierung mit Hg^{II} -ÄDTA kann in etwa 80-proz. Ausbeute die Aromatisierung des Heterocyclus zu II erreicht werden³⁾. Als Nebenprodukt entstehen dabei etwa 20% der 3.4-Dihydro-isochinoliniumverbindung III.



Auch andere 2-Alkyl-1-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoline lassen sich mit Hg^{II} -ÄDTA glatt dehydrieren⁴⁾. Die Alkaloide Narkotin und Hydrastin erleiden mit Hg^{II} -ÄDTA Aromatisierung des Heterocyclus unter Eliminierung des C-1-Substituenten⁵⁾. In 1-Stellung unsubstituierte tertiäre Tetrahydroisochinoline ergeben mit Hg^{II} -ÄDTA in praktisch quantitativer Ausbeute die entsprechenden 3.4-Dihydro-isochinoliniumsalze⁵⁾. Bei der Umsetzung von 1-Methyl-1.2-dihydro-hydrastinin (IVa) wird dagegen der größte Teil der Ausgangssubstanz unverändert zurückgewonnen, auch wenn die Menge des Dehydrierungsmittels vergrößert und die Reak-

*) Teilergebnis der Dissertat. H. ROLOFF, Techn. Hochschule Braunschweig 1964.

**) ÄDTA = Äthylendiamintetraessigsäure.

1) VIII. Mitteil.: J. KNABE und G. GRUND, Arch. Pharmaz. 296, 854 [1963].

2) Arch. Pharmaz. 253, 281 [1915].

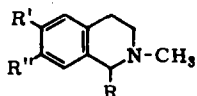
3) J. KNABE, Arch. Pharmaz. 292, 416 [1959].

4) Vgl. I. c. 1) und frühere Mitteil.

5) J. KNABE, Arch. Pharmaz. 293, 122 [1960].

tionszeit verlängert wird⁶⁾. 6.7-Dimethoxy-1.1.2-trimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin wird im Gegensatz zu anderen 1-geminal substituierten Tetrahydroisochinolinen, die in 1-Stellung mindestens eine Benzylgruppe enthalten, von Hg^{II}-ÄDTA nicht angegriffen⁷⁾.

Zur Klärung der Frage, ob die 1-Methyl-Verbindungen eine Ausnahmestellung einnehmen oder ob sich auch andere 1-Alkyl-2-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoline nicht mit Hg^{II}-ÄDTA dehydrieren lassen, wurden die Verbindungen IVb–e synthetisiert und mit Hg^{II}-ÄDTA umgesetzt.



- IVa: R = CH₃, R' + R'' = -O-CH₂-O-
 b: R = C₂H₅, R' + R'' = -O-CH₂-O-
 c: R = C₄H₉, R' + R'' = -O-CH₂-O-
 d: R = C₆H₅CH₂CH₂, R' = R'' = CH₃O
 e: R = (CH₃)₃C, R' = R'' = CH₃O

Die Tetrahydroisochinoline IVb und IVc wurden durch Grignardierung von Hydrastininiumchlorid mit Äthyl- bzw. n-Butylmagnesiumbromid gewonnen⁸⁾. IVd wurde aus *N*-[β-(3.4-Dimethoxyphenyl)-äthyl]-ω-phenylpropionsäureamid durch Ringschluß nach BISCHLER-NAPIERALSKI mit Phosphoroxchlorid, *N*-Methylierung der Base und anschließende Reduktion mit Natriumborarat hergestellt. Das Produkt stimmt in seinen Eigenschaften mit dem kürzlich von BROSSI und Mitarbb.⁹⁾ auf anderem Wege gewonnenen IVd überein. Das 1-tert.-Butyl-tetrahydroisochinolin IVe wurde aus *N*-[β-(3.4-Dimethoxyphenyl)-äthyl]-trimethylessigsäureamid¹⁰⁾, Ringschluß nach BISCHLER-NAPIERALSKI, Reduktion des Ringschlußproduktes mit Natriumborarat und Methylierung der sekundären Base nach ESCHWEILER erhalten. Die *N*-Methylierung mit Methyljodid gelingt in diesem Falle nicht, es bildet sich dabei ausschließlich das entsprechende Hydrogenjodid.

Bei Umsetzung der Tetrahydroisochinoline IVb–e mit 4 Äquivv. Hg^{II}-ÄDTA wurden alle 4 Verbindungen außerordentlich leicht dehydriert. Dabei entsteht aus IVb, c und d vorwiegend das entsprechende 3.4-Dihydro-isochinoliniumsalz, wie man schon aus dem UV-Spektrum der Dehydrierungslösung sehen kann. Der Anteil an Isochinoliniumverbindung beträgt bei IVb und IVc etwa 25, bei IVd etwa 30%. Das 1-tert.-Butyl-tetrahydroisochinolin IVe wird durch Hg^{II}-ÄDTA praktisch quantitativ aromatisiert, und zwar unter Eliminierung des tert.-Butylrestes. Damit ist gezeigt, daß die schwere Dehydrierbarkeit der tertiären 1-Methyl-Verbindungen eine Ausnahme darstellt, für die es zunächst noch keine plausible Erklärung gibt. Da es sich bei der Hg^{II}-ÄDTA-Dehydrierung um eine streng stereospezifisch verlaufende Reaktion handelt, nehmen wir an, daß konstellative Gründe für das abweichende Verhalten der 1-Methyl-tetrahydroisochinoline verantwortlich sind. Versuche zur Klärung des Sachverhaltes sind im Gange.

- 6) J. KNABE, Arch. Pharmaz. **292**, 652 [1959].
 7) J. KNABE und A. SCHEPERS, Arch. Pharmaz. **295**, 481 [1962].
 8) M. FREUND und K. LEDERER, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 2356 [1911].
 9) A. BROSSI, H. BESENDORF, B. PELLMONT, M. WALTER und O. SCHNIDER, Helv. chim. Acta **43**, 1459 [1960].
 10) P. N. CRAIG, F. P. NABENHAUER, P. M. WILLIAMS, E. MACKO und J. TURNER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1316 [1952].

Diese Arbeit wurde gefördert mit Forschungsmitteln des LANDES NIEDERSACHSEN und des VERBANDES DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, wofür wir bestens danken. Ferner danken wir der FA. HOFFMANN-LAROCHE für die Überlassung von Homoveratrylamin. H. R. dankt der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für ein Stipendium.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmp. wurden im Kofler-Schmp.-Mikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Die Messung der UV-Spektren erfolgte mit dem Beckman-Spektralphotometer DU in Methanol, die Aufnahme der IR-Spektren mit dem Beckman-Spektrophotometer IR 5 an KBr-Preßlingen. Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor ILSE BEETZ, Kronach/Ofr., ausgeführt.

N-[β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthyl]-*o*-phenylpropionsäureamid: Zu 10 g Homoveratrylamin in 60 ccm absol. Benzol und 7 g wasserfreiem Natriumcarbonat wurden unter Kühlung und Rühren 8,0 g *o*-Phenyl-propionsäurechlorid getropft. Anschließend wurde je $\frac{1}{2}$ Stde. bei Raumtemperatur und auf dem Wasserbad weitergerührt. Nach Abtrennung der anorganischen Salze kristallisierte das Säureamid aus der eingeengten Benzollösung. Schmp. 128°, Ausb. 13,8 g (80%).

$C_{19}H_{23}NO_3$ (313.3) Ber. C 72.83 H 7.38 Gef. C 73.05 H 7.31

6,7-Dimethoxy-2-methyl-1- β -phenäthyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (IVd): 10 g *N*-[β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthyl]-trimethyleessigsäureamid wurden in 70 ccm absol. Benzol mit 10 g $POCl_3$ 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die bei der üblichen Aufarbeitung anfallende kristalline Base wurde in wenig Methanol/Aceton (1:1) gelöst und mit überschüss. Methyljodid 3 Stdn. rückfließend erhitzt. Das nach Abdestillieren der Lösungsmittel anfallende 3,4-Dihydro-isochinolinumjodid wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 124–125°, Ausb. 11,9 g (87%). λ_{max} 249, 308, 360 m μ (log ϵ 4.19, 3.90, 3.94).

$C_{20}H_{24}NO_2J$ (437.3) Ber. C 54.93 H 5.53 Gef. C 54.45 H 5.67

8 g des Imoniumjodids ergaben nach Reduktion mit Natriumborant in Methanol 5,4 g (95%) IVd vom Schmp. 74–75° (Äther) (Lit.⁹⁾: 73–75°).

$C_{20}H_{25}NO_2$ (311.4) Ber. C 77.15 H 8.09 Gef. C 76.77 H 8.22

6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-tert.-butyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (IVe): 5,0 g nach 1. c.¹⁰⁾ dargestelltes 6,7-Dimethoxy-1-tert.-butyl-3,4-dihydro-isochinolin ergaben bei der Reduktion mit Natriumborant in Methanol 4,8 g (96%) 6,7-Dimethoxy-1-tert.-butyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, Schmp. 50–51° (Ligroin).

$C_{15}H_{23}NO_2$ (249.4) Ber. C 72.24 H 9.30 Gef. C 71.95 H 9.10

Hydrochlorid: Schmp. 274–277° (Lit.¹⁰⁾: 270–272°).

Bei der Methylierung mit 0,9 g Paraformaldehyd und 2,0 g Ameisensäure ergab 1,0 g 6,7-Dimethoxy-1-tert.-butyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin 0,92 g (85%) IVe, Schmp. 54–55° (Ligroin).

$C_{16}H_{25}NO_2$ (263.4) Ber. C 72.97 H 9.57 Gef. C 73.11 H 9.69

Dehydrierung von IVb–IVe mit Hg^{II} -ÄDTA: 1,0 g der betreffenden Base in wenig 2-proz. Essigsäure wurde mit einer möglichst konzentrierten Lösung von 4 Äquiv. Hg^{II} -ÄDTA in 1-proz. Essigsäure versetzt und eine angemessene Zeit auf dem Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte, wie früher angegeben⁶⁾, durch Sublimatfällung, Abtrennung der 3,4-Dihydroisochinoliniumverbindung mit KCN als Pseudocyanid und Isolierung der Imoniumsalze als Jodide. Die abgeschiedene Quecksilbermenge wurde jodometrisch nach E. RUPP¹¹⁾ bestimmt.

¹¹⁾ Arch. Pharmaz. 243, 300 [1905].

Dehydrierung der Tetrahydroisochinoliniumverbindungen IVb-e mit HgII-ÄDTA

Verbindung	Beginn der Hg-Abscheidung (Erhitzungsdauer)	abgeschiedene Hg-Menge (Äquivv.)	Dehydrierungsprodukte	UV-Spektrum λ_{\max} (m μ) (log ϵ)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H
IVb	5 Min. (60 Min.)	2.40	0.9 g 1-Äthylhydrastininiumjodid 0.3 g 1-Äthylhydrastininiumjodid	251, 303, 358 (4.30, 3.81, 3.99) 254, 310 (4.77, 3.97)	181–183° (Wasser) 238–239° (Wasser)	$C_{13}H_{16}NO_2 \cdot \frac{1}{4}H_2O^*$ (349.6) $C_{13}H_{14}NO_2$ (343.1)	Ber. 44.66 Gef. 44.67 Ber. 45.51 Gef. 45.69	4.75 4.71 4.11 4.06
IVc	1 Min. (30 Min.)	2.47	0.8 g 1-n-Butylhydrastininiumjodid 0.3 g 1-n-Butylhydrastininiumjodid	249, 297, 359 (4.02, 3.69, 3.72) 252, 311 (4.86, 3.97)	170° (Wasser) 179–180° (Wasser)	$C_{15}H_{20}NO_2$ (373.2) $C_{15}H_{18}NO_2$ (371.2)	Ber. 48.28 Gef. 48.48 Ber. 48.53 Gef. 48.43	5.40 5.73 4.89 4.86
IVd	1 Min. (30 Min.)	2.75	0.8 g 6.7-Dimethoxy-2-methyl-1- β -phenäthyl-3,4-dihydro-isochinoliniumjodid	249, 308, 355				
IVe	1 Min. (35 Min.)	3.94	0.35 g 6.7-Dimethoxy-2-methyl-1- β -phenäthylisochinoliniumjodid 0.85 g 6.7-Dimethoxy-2-methylisochinoliniumjodid	257, 316 (4.77, 3.96) 252, 312 (4.76, 4.02)	201° (Wasser) 235–238° (Methanol)	$C_{20}H_{22}NO_2$ (435.3) $C_{12}H_{14}NO_2$ (330.9)	Ber. 55.19 Gef. 55.59 Ber. 43.52 Gef. 43.56	5.09 5.24 4.23 4.23

*) IR-Spektrum: 3450/cm (Kristallwasser).