

## Dezső Korbonits und Kálmán Harsányi

Beiträge zur Chemie

der heterocyclischen, pseudobasischen Aminocarbinole, XXX<sup>1)</sup>Eine neue Isochinolin-Ringschlußreaktion, VII<sup>1a)</sup>

## Die Umwandlungen von Cotarnonoxim in alkalischem Medium

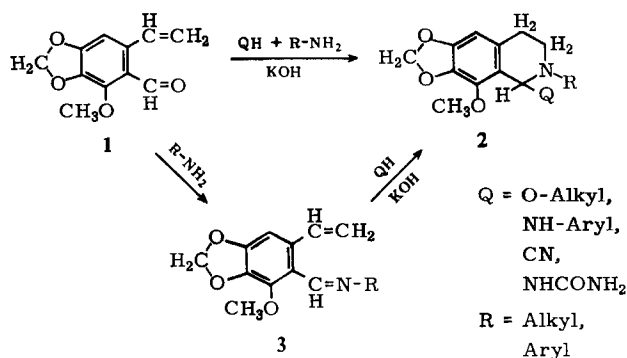
Aus dem Forschungslaboratorium der Pharmazeutischen und Chemischen Werke Chinoin in Budapest, Ungarn

(Eingegangen am 28. Mai 1965)

■ Cotarnonoxim (4) ergibt in Äthanol mit Kaliumcyanid vorzugsweise das Nitril 9, mit Kalilauge das Dihydroisocarbostryl 5. Kalilauge und eine katalytische Kaliumcyanidmenge liefern den Isochinolin-Abkömmling 10.

■

In früheren Mitteil.<sup>2)</sup> zeigten wir, daß Cotarnon (1) mit primären Aminen in alkoholisch-alkalischem Medium je nach den Versuchsbedingungen unter Bildung von Schiffischen Basen 3 oder von 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolin-Derivaten 2, die in Stellung 1 mit einer Alkoxy- oder Arylaminogruppe substituiert sind, reagiert. Im Falle von aliphatischen Aminen sind energischere nucleophile Reagenzien (z. B. Alkalicyanid, Harnstoff) zum Ringschluß erforderlich. Die Ringbildung konnten wir auch aus den Schiffischen Basen 3 bewerkstelligen.



Kocht man Cotarnonoxim<sup>3)</sup> (4) mit Kaliumhydroxid in Äthanol, so erhält man eine bei 205° schmelzende isomere Verbindung, die selbst unter energischen Bedingungen nicht katalytisch reduzierbar ist, was auf das Fehlen der Vinylgruppe hindeutet. Mit

1) XXIX. Mitteil.: Cs. Szántay und L. Szabó, Chem. Ber. **98**, 1023 (1965).

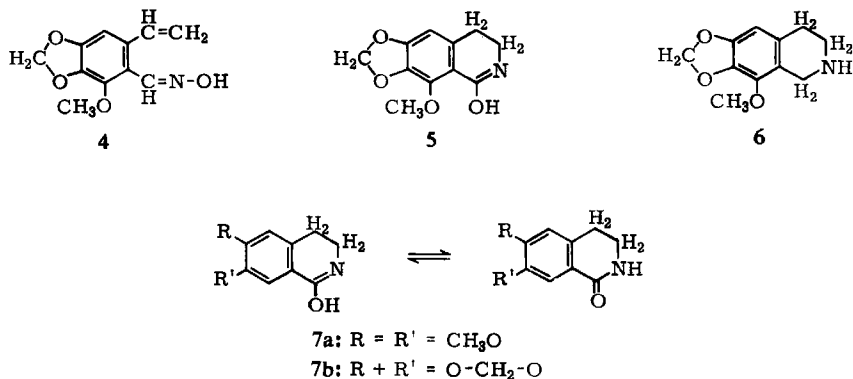
1a) VI. Mitteil.: D. Beke, K. Harsányi und P. Kolonits, Ung. Z. Chem. **68**, 399 (1962).

2) 2a) D. Beke, K. Harsányi und D. Korbonits, Acta chim. Acad. Sci. hung. **13**, 377 (1958);

2b) **16**, 439 (1958); 2c) **19**, 259 (1959); 2d) **19**, 267 (1959); 2e) **20**, 407 (1959).

3) W. Roser, Liebigs Ann. Chem. **249**, 164 (1888).

Lithiumaluminiumhydrid ging sie jedoch in das von uns schon früher beschriebene<sup>2b)</sup> Tetrahydroisochinolin **6** über. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Produktes sind denen des 6.7-Methylenedioxy- und 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isocarbostyrls **7b** und **7a**<sup>4,5)</sup> sehr ähnlich. Das UV-Absorptionsmaximum liegt wie für **7a** bei 279 m $\mu$  (**7b** 281 m $\mu$ <sup>6)</sup>). Mit Acetanhydrid läßt sie sich leicht acylieren; eine Methylierung ist uns nicht gelungen. Diese Angaben und das IR-Spektrum zeigen die Lactimstruktur **5** an.



Für die Bildung von **5** können zwei Möglichkeiten diskutiert werden; aus dem Oxim **4** könnte das Nitril **9**<sup>7,8)</sup> entstehen, welches unter Addition von Wasser **5** liefert. Die andere Möglichkeit ist ein Ringschluß des Säureamides **8**, das durch Beckmannsche Umlagerung aus dem Oxim **4** hervorgeht. Das mittels der Roserschen Methode<sup>7)</sup> dargestellte **9** ist selbst bei 24stdg. Kochen in äthanol. Kalilauge stabil; deshalb erklären wir die Bildung von **5** nach dem zweiten Weg über das Amid **8**<sup>9)</sup>.

Da eine alkalische Oxim  $\rightarrow$  Säureamid-Umlagerung im Falle freier Oxime ohne Beispiel dasteht, versuchten wir die Darstellung des Cotarnsäureamids **8** aus **4** nach klassischen Methoden. In Pyridin entstand mit Benzolsulfochlorid Cotarnnitril **9** mit theoretischer Ausbeute, während Phosphorpentachlorid, Schwefelsäure und Polyphosphorsäure zu Polymerisation führten. Die Hydrolyse von **9** war offenbar wegen der zweifachen *ortho*-Substitution gleichfalls ohne Erfolg.

Danach wurde die Isomerisierung von **4** nach Field und Mitarbb.<sup>10)</sup> im unpolaren Lösungsmittel mit Metallsalzen als Katalysatoren versucht. In trockenem Toluol erhielten wir in Gegenwart von Nickelacetat und Piperidin durch 6–7stdg. Kochen

4) W. H. Perkin, J. chem. Soc. [London] **57**, 1016 (1890).

5) E. Bamberger und W. Dieckmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 1205 (1893).

6) J. J. Dobbie, A. Lauder und C. K. Tinkler, J. chem. Soc. [London] **83**, 622 (1903).

7) W. Roser, Liebigs Ann. Chem. **254**, 339 (1889).

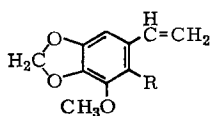
8) M. Freund und P. Oppenheim, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1090 (1910).

9) Die Säureamid-Addition an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde ist bekannt: O. A. Moe und D. T. Warner, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1251 (1949); R. O. Atkinson und F. Poppelsdorf, J. chem. Soc. [London] **1952**, 2448.

10) L. Field, P. B. Hughmark, S. H. Shumaker und W. S. Marshall, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1983 (1961).

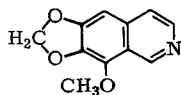
aus **4** mit guter Ausbeute **5**. Im System war stets nur **4** und **5** vorhanden, das angenommene Zwischenprodukt **8** konnte in keiner Phase der Reaktion isoliert werden. Demnach müßte sich die Ringbildung bei **8** sehr schnell vollziehen<sup>11)</sup>.

Im Laufe dieser Umsetzung entsteht zwar aus **4** das Isochinolingerüst, doch entspricht die Umwandlung nicht ganz dem Reaktionstyp  $3 \rightarrow 2$ . Deshalb studierten wir das stärker nucleophile Kaliumcyanid, das auch im Falle der weniger reaktionsfähigen Schiffischen Basen erfolgreich war<sup>2d)</sup>. Mit einer stöchiometrischen Menge Kaliumcyanid lieferte **4** in alkalischem Medium neben sehr wenig **9** eine farblose Base, deren Salze in Wasser leicht löslich sind. Die Analyse weist hier wie bei **9** auf den Verlust von 1 Mol. Wasser hin. Die Verbindung nimmt in Gegenwart von Palladium/Kohle keinen Wasserstoff auf (Fehlen der Vinylgruppe), bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure entsteht hingegen **6**. Mit Methyljodid bildet sich das von *Roser* und *Bruns* beschriebene *O*-Methyl-tarconin-jodmethylat (**11**)<sup>3, 13)</sup>. Danach besitzt die mit Kaliumcyanid erhaltene Substanz die Konstitution des bisher nur aus seinen Derivaten bekannten 8-Methoxy-6,7-methylenedioxy-isochinolins (**10**), welches *Heimann* aus Acetyl-cotaronoxim erfolglos darzustellen versucht hat<sup>14)</sup>.

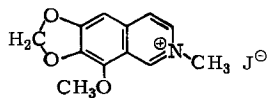


**8**: R = CO-NH<sub>2</sub>

**9**: R = CN

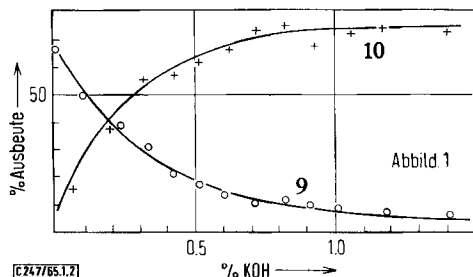


**10**

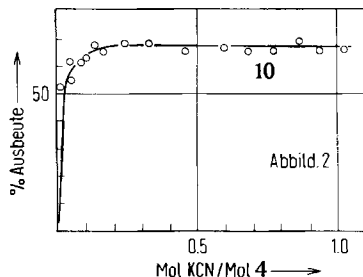


**11**

Das Oxim **4** vermag also auf zweierlei Weise Wasser abzuspalten: 1. wird die Aldoxim-Gruppe durch anomale Beckmannsche Umlagerung in das Nitril verwandelt, 2. liefert anscheinend das  $\beta$ -Kohlenstoffatom der Vinylgruppe ein Wasserstoffatom für die Wasserabspaltung, wobei **10** entsteht. Um die neue Reaktion näher zu untersuchen, veränderten wir die Mengen an Kaliumhydroxid und Kaliumcyanid. Durch



Abbild. 1. Wasserabspaltung aus **4**. Lösungsmittel: wäßriges Äthanol, äquimol. Menge KCN, 6 Stdn. Sieden



Abbild. 2. Wasserabspaltung aus **4**. Lösungsmittel: wäßriges Äthanol, 1,5-proz. KOH, 2 Stdn. Sieden

11) Die Reaktionsbereitschaft der Vinylgruppe wurde von uns auch sek. Aminen gegenüber beobachtet<sup>12)</sup>.

12) *D. Beke, D. Korbonits und R. M. Kornis*, Liebigs Ann. Chem. **626**, 225 (1959).

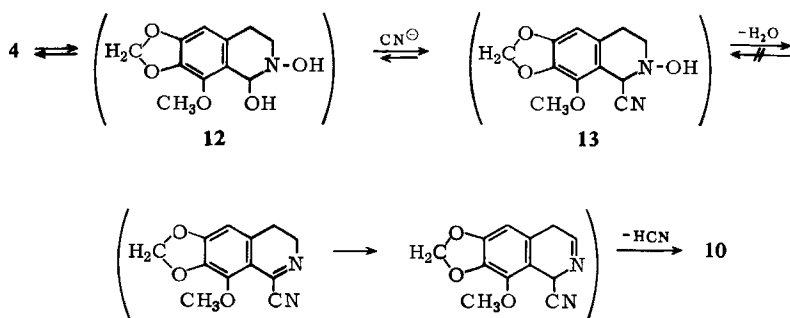
13) *D. Bruns*, Arch. Pharmaz. **243**, 61 (1905).

14) *R. Heimann*, Dissertat., Univ. Marburg, 1882.

Verminderung des Kaliumhydroxids tritt die Bildung von **9** immer mehr in den Vordergrund; in laugenfreier Lösung und in Gegenwart reiner Cyanid-Ionen entstand **10** nur in Spuren (Abbild. 1). Die Verminderung von Kaliumcyanid bei gleichbleibender Kaliumhydroxid-Konzentration übte bis zu einer gewissen Grenze keinen Einfluß auf den Ablauf der Reaktion aus: so entstand auch im Falle von 0.01 Äquivalenten Kaliumcyanid **10** mit mehr als 50-proz. Ausbeute (Abbild. 2).

Eine sprunghafte Änderung trat erst ein als das Cyanid völlig fortgelassen wurde: **10** entstand nicht einmal in Spuren, dafür gelang es uns aber, **5** zu isolieren.

Da zur Bildung von **10** sowohl Kaliumhydroxid als auch Kaliumcyanid erforderlich sind, und **5** durch diese Reagentien keine Veränderung erfährt, müssen die beiden Isochinolin-Derivate **5** und **10** auf zwei, miteinander konkurrierenden Reaktionswegen entstehen.



Nach früheren Untersuchungen<sup>2)</sup> wird aus Cotarnonoxim **4** durch Einwirkung alkoholischer Kalilauge in einem verhältnismäßig raschen Gleichgewichtsprozeß die Pseudobase **12** gebildet. Wir stellen uns vor, daß die weitere Umwandlung beider im Gleichgewicht befindlichen Produkte davon abhängt, ob das System über ein Anion verfügt, das die Ringform **13** durch Substitution am C-Atom 1 des Isochinolinringes stabilisiert. Fehlt ein solches Anion, so bleibt — abweichend von unseren bisherigen Untersuchungen — das Cotarnonoxim nicht unverändert, sondern liefert bei anhaltendem Erwärmen das Nitril **9**, oder das Dihydroisocarbostryl **5**.

Ist im System ein geeignetes Anion oder Nucleophil vorhanden, so kann die Reaktion beim C-1-substituierten Tetrahydroisochinolin stehenbleiben. Der Grund dafür, daß die Umwandlung des Cotarnonoxims **4** unmittelbar zum Isochinolin **10** führt, und keine Möglichkeit besteht, das Pseudocyanid **13** zu isolieren, liegt in der Aromatisierungsmöglichkeit von **13** unter Abspaltung von Wasser und Cyanwasserstoff. Die Neubildung der Cyanid-Ionen macht es verständlich, daß für die Bildung des Isochinolins **10** auch katalytische Mengen genügen.

Wir danken Herrn Prof. *Dénes Beke* für die freundliche Unterstützung, die er uns bei der Einleitung der Versuche zuteil werden ließ, Herrn *Alexander Holly* und Herrn Dr. *Gábor Horváth* für die Aufnahme und Auswertung der UV- und IR-Spektren, Frau *Ilona Balogh* für die Ausführung der Mikroanalysen und Frau *Aranka Török* für die experimentelle Hilfe.

## Beschreibung der Versuche

### 8-Methoxy-6.7-methylenedioxy-3.4-dihydro-isocarbostyryl (5)

a) *Aus 4 mit alkoholischer Lauge*: Ein Gemisch von 1.1 g (5.0 mMol) **4**, 4.0 ccm 96-proz. Äthanol und 2.5 ccm 10-proz. Kalilauge wird 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Alkohol wird aus der dunkellilafarbenen Lösung abdestilliert, das zurückbleibende dunkle Öl wird später fest. Man verreibt gründlich mit Wasser und saugt ab: 1.0 g, Schmp. 170–190°. Aus Butanol (Aktivkohle) erhält man 0.65 g (59%) reines **5** vom Schmp. 205–206°.

$C_{11}H_{11}NO_4$  (221.2) Ber. C 59.71 H 5.01 N 6.33 Gef. C 59.74 H 5.18 N 6.42

IR-Spektrum: 3430 (OH), 1625/cm (aromat. Ring und dazu konjugierte C=N-Bindung).

UV-Spektrum (Dioxan):  $\lambda_{max}$  279 m $\mu$  ( $\epsilon$  276).

b) *Aus 4 in Toluol mit Nickelacetat*: Die Reaktion wird unter geringer Modifizierung des Fieldschen Verfahrens<sup>10)</sup> durchgeführt: 2.21 g (10.0 mMol) **4**, 0.25 g fein gepulvertes Nickelacetat und 0.1 ccm Piperidin werden mit 30 ccm Toluol 6 Stdn. gekocht; gegen Ende der Reaktion erscheinen an den Gefäßwänden Kristalle. Das Toluol wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand aus Butanol kristallisiert. Ausb. 1.38 g (66%), Schmp. 204–206°. Die Substanz gibt mit der nach a) erhaltenen keine Schmp.-Depression.

**5** verändert sich in mit Kalilauge versetztem Äthanol in Gegenwart von Kaliumcyanid oder beim Kochen mit Äthanol und Kaliumcyanid ohne Lauge in keiner Weise. Katalytisch oder mit naszierendem Wasserstoff behandelt, findet gleichfalls keine Veränderung statt.

*Acetylderivat von 5*: Die Lösung von 1.10 g (5.0 mMol) **5** in 4 ccm *Acetanhydrid* wird 2 Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten gießt man auf Eis und saugt nach 1/2 stdg. Rühren ab: 1.05 g, Schmp. 126–135°. Aus Benzol/Benzin 0.80 g (58%) farblose Kristalle vom Schmp. 143–144°.

$C_{13}H_{13}NO_5$  (263.3) Ber. C 59.31 H 4.98 N 5.32 Gef. C 59.20 H 4.61 N 5.31

*8-Methoxy-6.7-methylenedioxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (6) aus 5*: 1.1 g (5.0 mMol) **5** werden in 30 ccm trockenem Dioxan gelöst und zu 20 ccm einer Suspension von 1.0 g (26.4 mMol) gepulvertem *Lithiumaluminiumhydrid* in Dioxan unter raschem Rühren während 20 Min. hinzugegeben. Man rührt noch 1 Stde. bei Raumtemperatur und anschließend weitere 6 Stdn. bei 60°. Nach dem Erkalten wird mit Wasser zersetzt und das Aluminiumhydroxid abfiltriert. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit wäßr. HCl extrahiert, der Auszug geklärt, alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Äthers gibt man zu dem verbliebenen Öl 1 ccm 48-proz. *Bromwasserstoffsäure*, danach 3 ccm Aceton. Der abgeschiedene Niederschlag wird nach 48 Stdn. abgesaugt. Ausb. 0.6 g (41%), Schmp. 238 bis 240°, keine Schmp.-Depression mit dem aus *Norcotarnin*<sup>2b)</sup> dargestellten *6-Hydrobromid*.

*Reaktion von 4 mit alkalisch-äthanolischem Kaliumcyanid. Darstellung und Trennung von 8-Methoxy-6.7-methylenedioxy-isochinolin (10) und Cotarnonitril (9)*: Ein Gemisch von 2.21 g (10 mMol) **4**, 15 ccm 96-proz. Äthanol, 0.20 g 46-proz. Kalilauge (2.0 mMol) und 0.065 g (1.0 mMol) *Kaliumcyanid* wird auf dem Wasserbad 2 Stdn. erhitzt. Der Alkohol wird abdestilliert, der Rückstand mit 20 ccm 5-proz. Salzsäure behandelt und abgesaugt: 0.40 g *Cotarnonitril (9)*, Schmp. 130–150°. Aus Äthanol 0.32 g (16%) **9** vom Schmp. 155–156°, das mit der nach *Roser*<sup>7)</sup> dargestellten Verbindung keine Schmp.-Depression ergibt.

Durch Alkalisierung des salzsauren Filtrates erhält man 1.51 g (74%) **10** als farblores Pulver, Schmp. 141–143°; aus Benzol/Benzin (1:10) lange Nadeln vom Schmp. 143–144°.

Dieses Verfahren wurde auch bei der Bearbeitung der in *Abbild. 1* und *2* dargestellten Versuche angewendet.

$10$ :  $C_{11}H_9NO_3$  (203.2) Ber. C 65.02 H 4.46 N 6.89 Gef. C 65.12 H 4.79 N 6.66

*Hydrochlorid*: Schmp. 224° (aus 96-proz. Äthanol).

$C_{11}H_{10}NO_3Cl$  (239.7) Ber. C 55.13 H 4.26 N 5.84 Gef. C 54.97 H 4.39 N 5.82

*Pikrat*: Schmp. 228° (aus Butanol).

$C_{11}H_{10}NO_3]C_6H_2N_3O_7$  (432.3) Ber. C 47.23 H 2.80 N 12.96 Gef. C 47.42 H 2.78 N 12.86

*Reduktion von 10 zu 8-Methoxy-6.7-methylendioxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (6)*: Das Gemisch von 2.03 g (10 mMol) **10**, 15 ccm Äthanol, 20 ccm konz. Salzsäure und 8 g Zinn wird unter Umrühren 14 Stdn. gekocht. Der Alkohol wird abdestilliert und Schwefelwasserstoff eingeleitet, bis die Abscheidung des Niederschlages beendet ist. Dann wird filtriert, das Filtrat alkalisch gemacht und die Base mit Äther extrahiert. Nach dem Einengen und Trocknen gibt man zum verbleibenden Öl 2 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 10 ccm Aceton. Ausb. 1.95 g (68%) **6-Hydrobromid**, Schmp. 240°, keine Schmp.-Depression mit der aus Norcotarnin<sup>2b</sup>) dargestellten Verbindung.

*O-Methyl-tarconin-jodmethylat (11)*

a) Aus **10** mit Methyljodid: 2.03 g (10 mMol) **10** und 4 ccm Methyljodid werden 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Das überschüssige Methyljodid wird abdestilliert, der Rückstand mit Äther verrieben und abgesaugt. Ausb. 3.36 g (97%) **11**, Schmp. 200–201°, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Butanol gelbe Nadeln vom Schmp. 205°.

$C_{12}H_{12}NO_3J$  (345.1) Ber. C 41.76 H 3.50 J 36.77 Gef. C 41.79 H 3.71 J 36.71

b) Nach Roser<sup>7)</sup> und Bruns<sup>13)</sup> schmilzt das aus Narcotin bzw. Cotarnin dargestellte **11** bei 192°, weil durch die von den Autoren empfohlene fraktionierte Kristallisation eine vollständige Trennung von **11** vom 5-Jod-O-methyl-tarconin-jodmethylat nicht möglich ist. Letzteres bildet sich bei ihrem Verfahren als Nebenprodukt. Die Trennung der beiden Substanzen (beide sind intensiv gelb) ist durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxyd-Wasser) vorzüglich ausführbar, der Schmp. des so erhaltenen Produktes liegt bei 204–205°. Es ergibt mit der auf dem Wege a) dargestellten Substanz keine Schmp.-Depression.

*Cotarnonitril (9)*

a) Aus **4** mit reinem Kaliumcyanid in Äthanol: Die Ausbeute ist von der Qualität des Kaliumcyanids und auch etwas von dessen Konzentration abhängig. Folgendes Verfahren liefert das beste Ergebnis: Das Gemisch von 2.21 g (10 mMol) **4**, 10 ccm Äthanol, 0.78 g (12 mMol) Kaliumcyanid p. a. und 1.0 ccm Wasser wird auf dem Wasserbad 6 Stdn. erhitzt. Der Alkohol wird bei vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit 15 ccm 5-proz. Salzsäure gründlich verrieben (Entwicklung von HCN). Die saure Suspension wird abgesaugt, durch Alkalisieren des Filtrates sind 0.08 g (4%) **10** gewinnbar, Schmp. 141–142°.

Der Niederschlag der salzsauren Suspension wird mit Wasser sehr gründlich gewaschen. Ausb. 1.50 g (74%) **9**, Schmp. 149–151°, aus Benzol/Benzin Schmp. 155°. Gibt mit nach Roser<sup>7)</sup> bereitetem **9** keine Schmp.-Depression.

$C_{11}H_9NO_3$  (203.2) Ber. C 65.02 H 4.46 N 6.89 Gef. C 64.82 H 4.34 N 6.90

b) Aus **4** mit Benzolsulfochlorid in Pyridin: Zu der Lösung von 2.21 g (10 mMol) **4** in 12 ccm trockenem Pyridin gibt man unter Kühlung 3.54 g (20 mMol) Benzolsulfochlorid. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch in 100 ccm *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gegossen, die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit viel Wasser und wenig Methanol gewaschen. Ausb. 1.95 g (96%), Schmp. 154–155°.

c) Zwecks Identifizierung wurde **9** auch nach Roser<sup>7)</sup> durch Erwärmen von Methylcotarnin-jodmethylat in alkalischer Lösung dargestellt. Das Produkt erwies sich mit der nach a) und b) erhaltenen Verbindung als identisch.

Unsere auf die Hydrolyse von **9** hinielenden Versuche führten zu keinem Ergebnis.