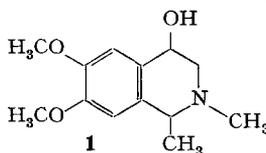


252. *Rac. cis- und trans-1,2-Dimethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, Synthese und Stereochemie*

von G. Grethe, M. Uskoković, T. Williams und A. Brossi

(13. X. 67)

Vor kurzem wurde von HODGKINS und Mitarbeitern über die Isolierung eines optisch aktiven Alkaloids aus der Kaktusart *Carnegie gigantea* berichtet [1]. Dem als Gigantin benannten Naturstoff würde auf Grund spektroskopischer Daten die Struktur des 1,2-Dimethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins (**1**) zugeordnet, wobei weder relative noch absolute Konfiguration angegeben wurden.

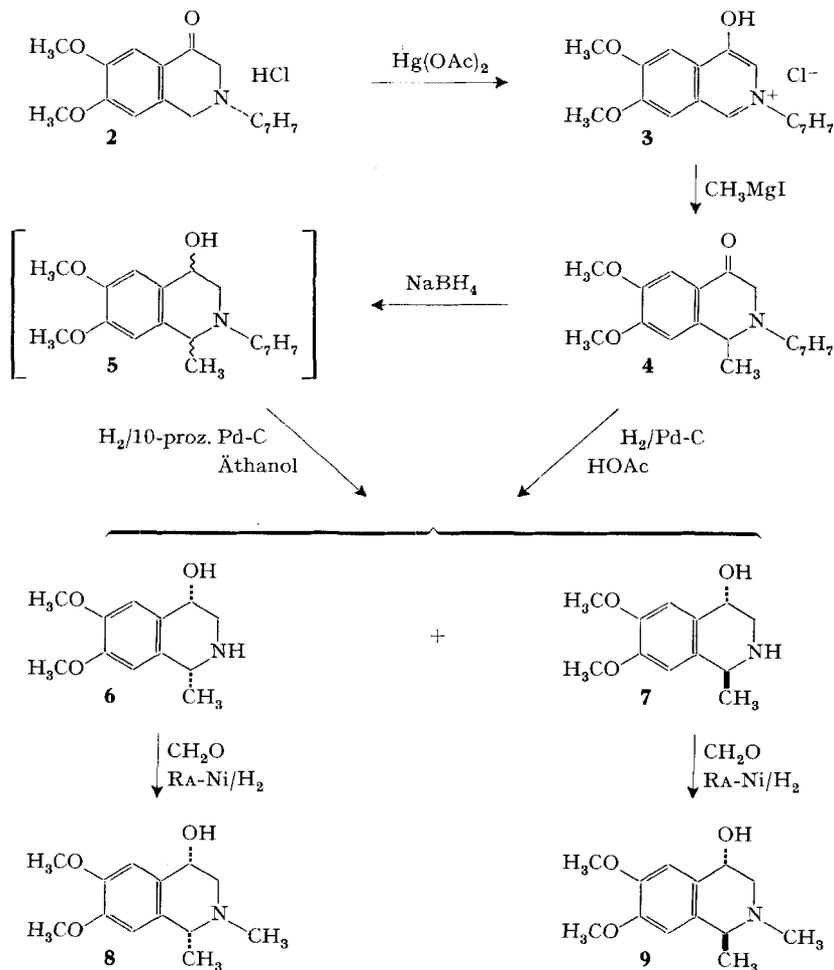


Die dem Gigantin zugeteilte Struktur **1** erschien uns fraglich, insbesondere deshalb, weil im NMR.-Spektrum¹⁾ ein Singulett bei 6,23 ppm den beiden aromatischen Protonen zugeschrieben wurde. Wir hielten es daher für angebracht, die beiden möglichen diastereoisomeren Racemate der Formel **1** durch Synthese zugänglich zu machen und sie mit Gigantin zu vergleichen. Dieses war besonders deshalb attraktiv, weil uns für eine solche Synthese ein geeignetes Ausgangsmaterial in Form des 4-Hydroxy-isochinoliniumchlorids **3** [2] zur Verfügung stand. Im folgenden berichten wir über die Ausführung dieses Vorhabens.

A. *Synthese von rac. cis- und trans-1,2-Dimethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, (8) und (9)*. Die Reaktionsfolge zur Darstellung der beiden methylierten Aminoalkohole **8** und **9** ist im Formelschema zusammengefasst. Das von uns früher auf anderem Wege synthetisierte 4-Hydroxy-isochinoliniumchlorid **3** [2] wurde in dieser Arbeit durch Quecksilber(II)-acetat-Oxydation des Aminoketons **2** [2] erhalten. GRIGNARD-Reaktion von **3** mit Methylmagnesiumjodid in Äther gab in guter Ausbeute das in 1-Stellung methylierte Aminoketon **4**, das durch katalytische Hydrierung in ein Gemisch der beiden Aminoalkohole **6** und **7** übergeführt wurde. Da die Ausbeute hierbei unbefriedigend war, wurde **4** vorteilhaft zuerst mit Natriumborhydrid zu den Aminoalkoholen **5** reduziert. Das rohe Reaktionsgemisch wurde dann direkt über Palladiumkohle in Äthanol hydriert. Dabei wurde ein Gemisch erhalten, das nach dem Ergebnis einer Dünnschichtchromatographie²⁾ die beiden Isomeren **6** und **7** im ungefähren Verhältnis von 7:3 enthielt und durch fraktionierte Kristallisation die beiden reinen Verbindungen ergab.

¹⁾ In Deuteriochloroform aufgenommen; wir danken Herrn Prof. HODGKINS für diese in der Originalmitteilung nicht vermerkte Angabe.

²⁾ Siehe Exper. Teil.

Formelschema³⁾

Reduktive N-Methylierung von **6** und **7** lieferte die gewünschten *cis*- und *trans*-Aminoalkohole **8** und **9** als kristalline Verbindungen.

B. *Relative Konfiguration der Aminoalkohole 6, 7, 8 und 9.* Die relativen Konfigurationen der Verbindungen **6–9** können mit Hilfe ihrer NMR.- und IR.-Spektren aufgeklärt werden. In der Annahme, dass diese Verbindungen eine Halbsessel-Konformation bevorzugen, müssen für jede Konfiguration zwei Konformere berücksichtigt werden. Die Daten der NMR.-Spektren (siehe Fig. 1) zeigen, dass die chemische Verschiebung des aromatischen Protons am C-5 in den vier Verbindungen sehr ähnlich ist ($\pm 0,03$ ppm). Das Gleiche gilt für das tertiäre Proton am C-4, dessen Signal ausserdem immer als ein Triplet in der ungefähren Grössenordnung von 1:2:1 ($J = 2,5$ bis $4,5$) erscheint. Aus Modellbetrachtungen (siehe Fig. 2) kön-

³⁾ Die aufgeführten Formeln geben nur die relative Konfiguration wieder.

nen wir demzufolge schliessen, dass in den zur Diskussion stehenden Verbindungen das Proton am C-4 eine quasi-äquatoriale und die Hydroxylgruppe eine quasi-axiale Stellung einnehmen. Eine weitere Gesetzmässigkeit wird bei den chemischen Verschiebungen der Substituenten am C-1 beobachtet. Das Signal des Protons am

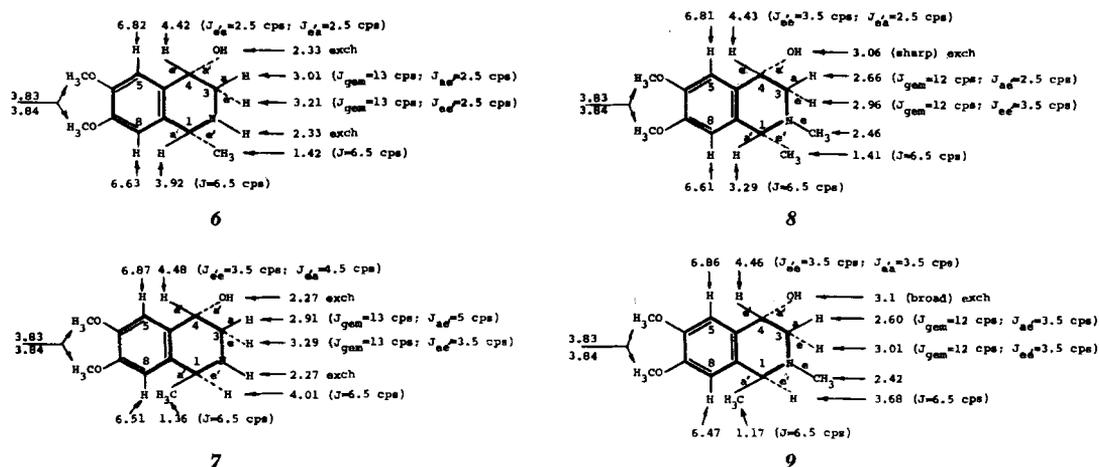


Fig. 1. NMR.-Daten der Verbindungen 6–9

C-1 in **6** und in **8** erscheint bei höherem Feld als das in den entsprechenden Isomeren **7** und **9**; Entgegengesetztes gilt für die Methylgruppe am C-1. Daraus lässt sich schliessen, dass in **6** und **8** das Proton und in **7** und **9** die Methylgruppe eine quasi-axiale Stellung einnehmen. Demzufolge lässt sich den Aminoalkoholen **6** und **8** die *cis*-Konfiguration und den Verbindungen **7** und **9** die *trans*-Konfiguration zuzuordnen.

Diese Zuordnung wird durch die detaillierte NMR.-Analyse der beiden N-methylierten Aminoalkohole **8** und **9** gestützt. Die N-Methylgruppe wird vorzugsweise eine äquatoriale Stellung einnehmen, weil sowohl in der *cis*-Serie (**6** vs. **8**) als auch in der *trans*-Serie (**7** vs. **9**) die Signale der beiden benachbarten Protonen am C-3

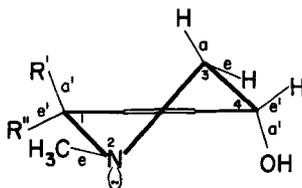


Fig. 2. Konformation der Verbindungen **8** ($R' = H$, $R'' = CH_3$) und **9** ($R' = CH_3$, $R'' = H$)

um ungefähr den gleichen Betrag (0,3 ppm) nach höherem Feld verschoben sind. Da deshalb in den methylierten Aminoalkoholen **8** und **9** das *nicht bindende* *p*-Orbital am Stickstoff eine axiale Stellung einnimmt, sollte in der *cis*-Verbindung **8** das Signal des quasi-axialen Protons am C-1 bei höherem Feld erscheinen als das des quasi-äquatorialen Protons im *trans*-Isomeren **9** [3]. Dieses wird durch die beobachteten Signale bestätigt.

Die aus den NMR.-Daten abgeleitete Konfiguration der Aminoalkohole **6-9** wird auch durch die IR.-Spektren unterstützt. In den NH-Derivaten **6** und **7** zeigt wie erwartet nur das *cis*-Isomere **6** BOHLMANN-Banden [4], während beide N-methylierten Aminoalkohole **8** und **9** diese Banden aufweisen. Die verstärkte Intensität der Banden im *cis*-Derivat **8** ist durch die *trans*-diaxiale Anordnung des *nicht bindenden* *p*-Orbitals zu drei benachbarten Protonen bedingt.

Diese Resultate veranlassen uns, den Verbindungen **6** und **8** die *cis*-Konfiguration und den Verbindungen **7** und **9** die *trans*-Konfiguration zuzuteilen.

Massenspektrometrisch (s. z. B. [5]) verhalten sich die vier Verbindungen **6-9** sehr ähnlich. Die Pike der Molekel-Ionen mit einer Intensität von 2-3% des Hauptpiks erscheinen bei *m/e* 237 für **8** und **9** bzw. *m/e* 223 für **6** und **7**. Der Hauptpik bei *m/e* 222 für die N-Methylderivate bzw. *m/e* 208 für die NH-Verbindungen entsteht durch Verlust der Methylgruppe am C-1. Ferner werden Pike bei *m/e* 204 für **8** und **9** bzw. *m/e* 190 für **6** und **7** beobachtet, die durch Abspaltung von H₂O und CH₃ entstehen. Ein Pik bei *m/e* 194, der bei allen vier Verbindungen beobachtet wird, kann der Abspaltung von CH₂=N-CH₃ bzw. CH₂=NH aus den Molekel-Ionen zugeschrieben werden.

C. *Vergleich mit Gigantin*. Die beiden Verbindungen, *rac. cis*-1,2-Dimethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**8**) und *rac. trans*-1,2-Dimethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**9**), deren Struktur und relative Konfiguration auf Grund unserer Arbeit gesichert sind, unterscheiden sich anhand des NMR.-Spektrums deutlich von Gigantin. Wir müssen deshalb annehmen, dass die für Gigantin vorgeschlagene Struktur **1** falsch ist⁴⁾ und einer Korrektur bedarf.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden mit einem THOMAS-HOOVER-Smp.-Apparat bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV.-Absorptionsspektren wurden auf einem CARY Recording Spectrophotometer Modell 14M, in Methanol als Lösungsmittel sofern nicht anders vermerkt, aufgenommen. Die eingeklammerten Zahlen bedeuten ϵ -Werte; (S) = Schulter. Die IR.-Spektren wurden auf einem BECKMAN Infrared Spectrophotometer Modell IR9 in Chloroformlösung aufgenommen. Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN HA-100 Spectrometer in Deuteriochloroform-Lösung mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm (TMS = 0) angegeben. Es bedeuten: *s* (Singulett), *d* (Dublett), *q* (Quartett); die in Klammern beigefügten, auf- oder abgerundeten Zahlen betreffen die durch Integration ermittelte Anzahl Protonen. Die Massenspektren wurden mit einem CEC 21-110 Massenspektrometer (Direkt-einlass, 70 eV) aufgenommen. Bei der Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel F₂₅₄ (MERCK) verwendet. Die Chromatogramme wurden mit Joddampf entwickelt. Übliche Aufarbeitung bedeutet Waschen der Extraktionslösung mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum.

2-Benzyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-isochinoliniumchlorid (**3**) [2]: Eine wässrige Lösung von 70 g (0,21 Mol) **2** [2] wurde mit einem Überschuss an 6N Natronlauge versetzt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung der vereinigten organischen Extrakte erhielt man die ölige Base von **2**, die in 1,5 l 50-proz. Essigsäure gelöst wurde. Diese Lösung wurde mit 267 g (0,84 Mol) Quecksilber(II)-acetat in 500 ml 50-proz. Essigsäure versetzt und unter Stickstoff 20 Std. bei 40° gerührt. Von ausgefallenem Quecksilber(I)-acetat wurde abfiltriert. Dann wurde Schwefelwasserstoff durch das Filtrat geleitet und letzteres nach Abfiltrieren des schwarzen Nie-

⁴⁾ Nachdem unsere Arbeit beendet war, hat uns Herr Prof. HODGKINS freundlicherweise mitgeteilt, dass die von ihm für Gigantin vorgeschlagene Struktur nicht korrekt sei.

derschlagtes im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wurde mit 200 ml äthanolischem Chlorwasserstoff versetzt. Das ausgefallene kristalline Produkt (66 g) wurde abfiltriert. Umkristallisation aus heissem Äthanol ergab 54 g (78%) Isochinoliniumchlorid **3** vom Smp. 229–234°, identisch mit authentischem Material [2].

1-Methyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-2,3-dihydro-4(1H)-isochinolon (4): Unter Stickstoff fügte man zu 15,4 g (0,64 Mol) trockenen Magnesiumspänen in 50 ml abs. Äther 47,3 ml Methyljodid in 200 ml abs. Äther und rührte anschliessend 1 Std. bei Siedetemperatur. In diese GRIGNARD-Lösung wurden innerhalb 1 Std. unter Rühren in kleinen Portionen 21 g (0,064 Mol) festes Isochinoliniumchlorid **3** gegeben, das sich sofort auflöste. Das Gemisch wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend in eine Mischung aus 500 g Eis und 250 ml gesättigter Natriumsulfatlösung gegeben. Dann wurde mit Wasser auf 6 l aufgefüllt und dreimal mit je 2,5 l Äther extrahiert. Aufarbeitung der vereinigten organischen Extrakte ergab 16 g Öl, das in 80 ml Äthanol gelöst wurde. Nach 20-stündigem Stehen bei 0° wurde der auskristallisierte Niederschlag abfiltriert und luftgetrocknet. Man erhielt 14,4 g (73%) **4** vom Smp. 110–113°, das direkt in die nächste Reaktionsstufe eingesetzt wurde. Zweimalige Umkristallisation einer Probe aus heissem Äthanol⁵⁾ ergab analysenreines Isochinolon **4**, Smp. 117,5–119°. IR.-Spektrum: 1678 (C=O), 1605, 1517, 880 (Aromat), 1278 cm⁻¹ (OCH₃). UV.-Spektrum in Isopropanol: 232 (20700), 275/276 (11020), 314/315 (7900) nm; in 0,1N HCl: 235/236 (20100), 285 (10900), 320 (8400) nm; instabil in 0,1N KOH. NMR.-Spektrum: $\delta = 1,42$ (3) *d*, *J* = 7 cps (CH₃-1); 3,44/3,74 (2) *AB*-System, *J* = 18 cps (CH₂-3); 3,83 (2) *s* (N-CH₂); 3,96 (6) *s* (OCH₃-6, 7); 4,07 (1) *q*, *J* = 7 cps (CH-1); 6,57 (1) *s* (CH-8); 7,32 (5) *s* (Phenyl); 7,51 (1) *s* (CH-5).

C₁₉H₂₁NO₃ (311,39) Ber. C 73,29 H 6,80 N 4,50% Gef. C 73,49 H 6,96 N 4,40%

Rac. *cis*- und *trans*-1-Methyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, (**6**) und (**7**): Zu einer eiskalten Lösung von 12,3 g (0,04 Mol) Isochinolon **4** in 300 ml Methanol wurden unter Rühren innerhalb 30 Min. 6,65 g (0,176 Mol) Natriumborhydrid gegeben. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft und nach Zugabe von 500 ml Wasser mehrmals mit Äther extrahiert. Aufarbeitung der vereinigten Äther-Extrakte ergab 12,7 g gelbes Öl. Dieses wurde in 400 ml Äthanol gelöst und bei Raumtemperatur unter Verwendung von 1,5 g 10-proz. Palladium-Kohle hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert. Nach Abdampfen des Filtrates verblieben 9,3 g kristalliner Rückstand, der sich dünnschichtchromatographisch als eine Mischung der Isomeren **6** und **7** im ungefähren Verhältnis von 7:3 erwies. Fraktionierte Kristallisation⁶⁾ aus Äthanol-Äther ergab 4,056 g *cis*-Isomer **6** und 0,982 g *trans*-Isomer **7**; jedes Isomer war bis zu 5% mit jeweils dem anderen verunreinigt.

Im Laufe der fraktionierten Kristallisation wurde erhalten: Analysenreines *cis*-Isomer **6** vom Smp. 154,5–156°. IR.-Spektrum: 3615 (OH), 3370 (NH, schwach), 2800, 2760 (BOHLMANN-Banden), 1615, 1520, 865 (Aromat), 1260 cm⁻¹ (OCH₃). UV.-Spektrum: 229/230 (8950), 281 (3500), 287 (S) (3100) nm. NMR.-Spektrum siehe Fig. 1. MS.-Spektrum: *m/e* 223 (*M*), 208 (Hauptpik), 194, 190, 179, 165, 151, 91, 77.

C₁₂H₁₇NO₃ (223,26) Ber. C 64,55 H 7,68 N 6,27% Gef. C 64,89 H 7,76 N 6,27%

Analysenreines *trans*-Isomer **7** vom Smp. 170–171°. IR.-Spektrum: 3620 (OH), 3340 (NH, schwach), 1615, 1518, 865 (Aromat), 1260 cm⁻¹ (OCH₃). UV.-Spektrum: 232 (8500), 282/283 (3400), 287/288 (S) (3000) nm. NMR.-Spektrum siehe Fig. 1. MS.-Spektrum: *m/e* 223 (*M*), 208 (Hauptpik), 194, 190, 179, 165, 151, 91, 77.

C₁₂H₁₇NO₃ (223,26) Ber. C 64,55 H 7,68 N 6,27% Gef. C 64,61 H 7,79 N 6,25%

Rac. *cis*-1,2-Dimethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**8**): Eine Lösung von 626 mg Isochinolin **6** in 25 ml Methanol wurde mit 2,5 ml 40-proz. Formaldehydlösung versetzt. Nach 4 Std. bei Raumtemperatur wurde über Nacht unter Verwendung von RANEY-Nickel hydriert, dann vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der feste

⁵⁾ Umkristallisation aus heissem Äthanol war immer mit Ausbeuteverlust verbunden.

⁶⁾ Fortschritte in der fraktionierten Kristallisation und Reinheit der Fraktionen wurden durch Dünnschichtchromatographie an Kieselgel F₂₅₄ (MERCK) verfolgt (Lösungsmittelsystem: Chloroform-Methanol-30-proz. wäss. Ammoniak 90:10:1 Vol.). In diesem System zeigten die beiden Isomeren **6** und **7** Rf-Werte von 0,6 bzw. 0,52.

Rückstand ergab aus Äther 417 mg (63%) reines N-Methylderivat **8** vom Smp. 119–122°. IR.-Spektrum: 3520 (OH, breit), 2800, 2780, 2760 (BOHLMANN-Banden), 1615, 1520 (Aromat), 1260 cm^{-1} (OCH_3). UV.-Spektrum: 227/228 (S) (9850), 282/283 (3580), 298 (S) (3200) nm. NMR.-Spektrum siehe Fig. 1. MS.-Spektrum: m/e 237 (M), 222 (Hauptpik), 204, 194, 179, 165, 151, 91, 77.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (237,29) Ber. C 65,80 H 8,07 N 5,90% Gef. C 66,09 H 8,00 N 5,88%

Rac. *trans*-1,2-Dimethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**9**): N-Methylierung von 255 mg Isochinolin **7** unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen ergab nach Kristallisation aus Äther reines **9** vom Smp. 136,5–139°. IR.-Spektrum: 3590 (OH, breit), 2800, 2780, 2760 (BOHLMANN-Banden), 1615, 1518 (Aromat), 1260 cm^{-1} (OCH_3). UV.-Spektrum: 229/230 (9000), 282 (3400), 287/288 (S) (3000) nm. NMR.-Spektrum siehe Fig. 1. MS.-Spektrum: m/e 237 (M), 222 (Hauptpik), 204, 194, 179, 165, 151, 91, 77.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (237,29) Ber. C 65,80 H 8,07 N 5,90% Gef. C 66,09 H 7,91 N 6,01%

Die beiden isomeren 1,2-Dimethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline können durch Dünnschichtchromatographie an Kieselgel F_{254} (MERCK) getrennt werden. Im Lösungsmittelsystem Cyclohexan-Chloroform-Diäthylamin (5:4:1) haben die Isomeren **8** und **9** Rf-Werte von 0,48 bzw. 0,39.

Wir danken Herrn Dr. W. LEIMGRUBER für wertvolle Diskussionsbeiträge. Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. F. SCHEIDL) ausgeführt. Die UV.-Spektren wurden von Dr. V. TOOME, die Massenspektren von Frll. Dr. F. VANE und die IR.-Spektren von Herrn S. TRAIMAN aufgenommen. Allen sei herzlich gedankt.

SUMMARY

The synthesis of *rac. cis*- and *trans*-1,2-dimethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline (respectively **8** and **9**) is described. The relative configuration of these amino alcohols was determined by a detailed analysis of nmr.- and ir.-spectra. The comparison of the nmr.-spectra of **8** and **9** with that of gigantine reveals the non identity of these compounds.

Chemical Research Department
HOFFMANN-LA ROCHE INC.,
Nutley, New Jersey 07110

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. E. HODGKINS, S. D. BROWN & J. L. MASSINGILL, *Tetrahedron Letters* 1967, 1321.
- [2] G. GRETHE, H. L. LEE, M. USKOKOVIĆ & A. BROSSI, *J. org. Chemistry* 33 (1968), im Druck.
- [3] M. USKOKOVIĆ, H. BRUDERER, C. VON PLANTA, T. WILLIAMS & A. BROSSI, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 3364 (1964).
- [4] F. BOHLMANN, *Chem. Ber.* 91, 2157 (1958).
- [5] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, «Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds», Holden-Day, San Francisco 1964, p. 173.