

203. Synthese und Hofmann-Abbau des 1-(Diphenyl-hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-Ions

von **Wolfgang Wiegrebe**¹⁾ und **Barbara Rohrbach-Munz**

Pharmazeutisches Institut der Universität, Bern

nach Vorarbeiten mit **Walter Awe†** und **Olaf Kirk**

Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen
Universität Braunschweig, Deutschland

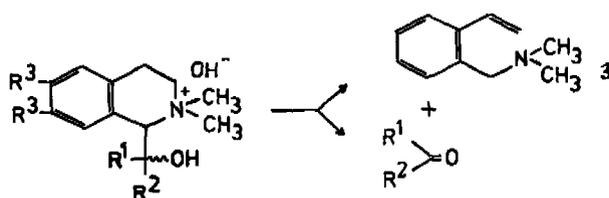
Herrn Apotheker Dr. Fritz Lüdy, Burgdorf, freundlichst gewidmet

(14. IV. 75)

Summary. The synthesis of the N-quaternary aminoalcohol **6** is described. Analogous to the aminoalcohols **1** and **2**, **6** on treatment with alkali undergoes fission of the substituent at C(1) as a carbonyl compound, with formation of a N,N-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium ion, which is further degraded to the corresponding *o*-vinyl-benzylamine (*Schema 1*). – As a by-product of a *Bischler-Napieralski* ring closure, we observed chlorination of an aromatic ring (yielding **19**).

Aus den quartären Ammoniumverbindungen **1** bzw. **2** mit β -ständiger, sekundärer bzw. primärer Alkoholfunktion entstehen beim Hofmann-Abbau N,N-Dimethyl-2-vinyl-benzylamin (**3**) und die Carbonylverbindungen **4** bzw. **5** [1] [2] (*Schema 1*). Die vorliegende Mitteilung behandelt die quartäre Ammoniumverbindung **6**, die eine tertiäre, β -ständige Alkoholfunktion enthält.

Schema 1

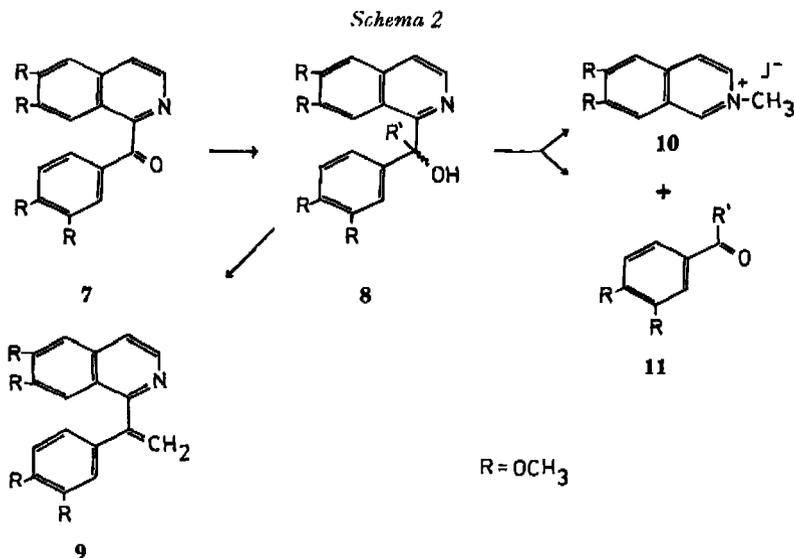


- 1** R¹ = R³ = H, R² = C₆H₅
2 R¹ = R² = R³ = H
6 R¹ = R² = C₆H₅, R³ = OCH₃

- 4** R¹ = H, R² = C₆H₅
5 R¹ = R² = H

Vorversuche [3] an *Papaveraldin*. Es lag nahe, einen tertiären Aminoalkohol vom Typ **8** durch *Grignard*-Reaktion an *Papaveraldin* (**7**) [4] herzustellen (*Schema 2*). Quaternisierung von **8**, Boranat-Reduktion und erneute Quaternisierung sollten zu Verbindungen führen, die in ihren Strukturen der Verbindung **6** (s.u.) analog sind.

¹⁾ Neue Adresse: Fachbereich Chemie und Pharmazie der Universität, D-84 Regensburg, Deutschland.



Mit Methylmagnesiumjodid entstand **8** ($R' = \text{CH}_3$), das durch seine UV.- und IR.-Spektren und durch Dehydratisierung zu **9** [5] charakterisiert wurde. Beim Versuch, **8** ($R' = \text{CH}_3$) zu quaternisieren, entstanden jedoch 2-Methyl-6,7-dimethoxyisochinoliniumjodid (**10**) [6] und 3,4-Dimethoxy-acetophenon (**11**) ($R' = \text{CH}_3$) [7], das als 2,4-Dinitrophenylhydrazon [8] charakterisiert wurde. Analog bildeten sich bei der Umsetzung von **8** ($R' = \text{C}_6\text{H}_5$) mit Methyljodid **10** und **11** ($R' = \text{C}_6\text{H}_5$), dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon, entgegen den Angaben von [9], bei 226–227° schmolz, wie die von uns hergestellte, authentische Substanz.

Synthese und Hofmann-Abbau der Titelverbindung. 1-(Diphenylhydroxymethyl)-2,2-dimethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-jodid (**6**) wurde gemäss *Schema 3* synthetisiert.

Homoveratrylamin²⁾ (**12**) und α -Chlor- α,α -diphenylacetylchlorid (**13**) [10] wurden zu N-Homoveratryl- α -chlor- α,α -diphenylacetamid (**14**) umgesetzt, das beim Umkristallisieren aus Methanol N-Homoveratryl- α -methoxy- α,α -diphenylacetamid (**15**) liefert. **12** bildet mit O-Acetyl-benzilsäure [11] und PCl_5 in Chloroform N-Homoveratryl- α -acetoxy- α,α -diphenylacetamid (**16**), das sich aus Methanol unzersetzt umkristallisieren lässt. *Bischler-Napieralski*-Ringschluss von **14** mit PCl_5 in Chloroform oder Benzol (zur Methode vergl. [12]) führt zum 3,4-Dihydroisochinolin **17** und unerwartet zum N-(6-Chlor-homoveratryl)- α -chlor- α,α -diphenylacetamid (**18**), das beim Umkristallisieren aus Methanol sich mit diesem zu N-(6-Chlor-homoveratryl)- α -methoxy- α,α -diphenylacetamid (**19**) umsetzt. Die Konstitution dieses Amids wurde u.a. durch unabhängige Synthese gesichert (s.u.).

Das 3,4-Dihydroisochinolin **17** lässt sich nur teilweise zu 1-(Diphenyl-hydroxymethyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium-jodid (**20**) umsetzen; daneben entstehen Benzophenon und 2-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinoli-

²⁾ Unter "Homoveratryl" verstehen wir den β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthyl-Rest.

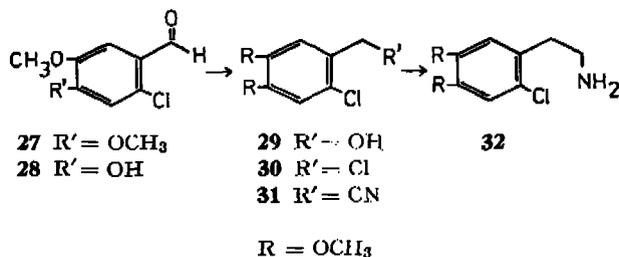
Clarke an, doch entstanden dabei neben **24** viel Benzophenon und **22**, so dass dieser Weg verlassen wurde. **24** liess sich mit Methyljodid in Aceton fast quantitativ zu **6** quaternisieren, das nach Umwandlung in die quartäre Base mit 40proz. Kalilauge auf dem siedenden Wasserbad zu Benzophenon und N,N-Dimethyl-2-vinyl-4,5-dimethoxybenzylamin (**26**) abgebaut wurde.

Dieser Befund zeigt, dass die bei quartären Ammoniumverbindungen mit primären und sekundären Alkoholfunktionen nachgewiesene Spaltungsreaktion [1] [2] auch bei solchen mit tertiärer Hydroxygruppe eintritt. Der Mechanismus dieser Reaktion, die über ein Ylid führt, wurde beschrieben [1] und u.a. durch den Hofmann-Abbau des 4,4-Dimethyl-hydroxylandanosin-N-methojodids [16] gestützt, der zu 4,4-Dimethyl-**23** und Veratrumaldehyd führte.

Die hier beschriebene und offensichtlich allgemeingültige Spaltungsreaktion läuft bei **6** bereits unter so milden Bedingungen ab (0,02 N NaOH), dass Benzophenon und **23** schon vor dem eigentlichen Hofmann-Abbau zu **26** isoliert werden können (beispielsweise nach der Freisetzung der Base am Ionenaustauscher).

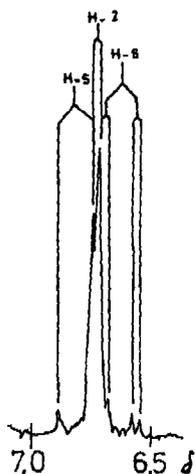
Synthese des N-(6-Chlor-homoveratryl)- α -methoxy- α,α -diphenylacetamids (**19**). 6-Chlor-veratrumaldehyd (**27**) wurde aus 6-Chlorvanillin (**28**) [17] hergestellt. Nach dieser Methode erhielten wir bessere Ausbeuten als auf dem in [18] beschriebenen Weg. Der

Schema 4



Aldehyd **27** wurde zum entsprechenden Alkohol **29** reduziert [19], dieser mit Thionylchlorid zu **30** umgesetzt, das mit KCN Veratronitril (**31**) lieferte [20]. Reduktion mit Lithiumalanat führte zum 6-Chlor-homoveratrylamin (**32**), das mit α -Chlor- α,α -diphenyl-acetylchlorid (Schema 3) zu **18** kondensiert wurde. Methanolyse beim Umkristallisieren ergab das Methoxyderivat **19**, das mit der aus dem Bischler-Napieralski-Ringschluss entstehenden Verbindung in allen Eigenschaften übereinstimmte. Durch Vergleich der NMR.-Spektren (CDCl₃, Tetramethylsilan (TMS) als innerer Standard) von **15** und **19** wird deutlich, dass die Chlorierung von **15** an C(6) stattgefunden hat. Nachstehende Figur zeigt das Signalmuster der Protonen des Aminteils in Amid **15**. In **19** treten H-C(2) und H-C(5) als Singulette bei 6,72 bzw. 6,88 ppm auf.

Die Massenspektren der Amide **15** und **19** sind im wesentlichen gekennzeichnet durch Spaltung der (O=C-C)-Bindung. In **15** zerfällt M⁺ (m/e 405) in m/e 197 und m/e 208. **19** verhält sich analog: M⁺ (m/e 439 und m/e 441) ergibt m/e 197 und die N- und Cl-haltigen Fragmente m/e 242 bzw. m/e 244. **15** entsteht aus **14** durch Methanolyse. Analog dazu sollte **18** die Vorstufe von **19** sein. Tatsächlich konnte **18** im



Massenspektrum des Amidgemisches, das bei der Cyclisierung von **14** zu **17** zurückbleibt, anhand seines Molekelpiks und des Isotopenverhältnisses (m/e 445 entspricht 69,09% der Intensität von m/e 443) nachgewiesen werden, das Amid **33** (Schema 3), das aus **16** durch Laugen-Behandlung entsteht, dagegen nicht.

NMR.-Teilspektrum des Homoveratryl-Anteils von Amid **15** in CDCl_3 (in ppm, TMS als innerer Standard)

Experimenteller Teil

1. Vorversuche am Papaveraldin. 1.1. *Umsetzung von Papaveraldin (7) zu α -Methylpapaverinol (8, $R' = \text{CH}_3$).* 3,0 g **7** wurden in 20 ml. abs. Chloroform [21] gelöst und in kleinen Anteilen in eine Suspension von Methylmagnesiumjodid (1,5 g Mg, 6,0 g CH_3J , 20 ml Äther) im Eisbad gegeben. Die Suspension wurde noch 2 Std. bei Raumtemperatur (RT.) stengelassen, in 100 ml 20proz. Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Natriumsulfat getrockneten Chloroformphasen wurden über Al_2O_3 nach Brockmann filtriert. Nach dem Abdestillieren blieb ein hellgelber, amorpher Rückstand, der nicht kristallisierte.

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (369,4) Ber. C 68,28 H 6,28% Gef. C 68,20 H 6,28%

1.2. *Überführung von 8 ($R' = \text{CH}_3$) in Methylenpapaverin (9).* 1,0 g **8** ($R' = \text{CH}_3$) wurde 3 Std. mit 10 ml 25proz. Salzsäure gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen wurden getrocknet und der Rückstand mit einer Mischung von Äthanol/Petroläther aufgenommen. Nach einigen Tagen kristallisierte **9**. Smp. und Misch-Smp. 155–156°. Pikrat: Flocken aus Äthanol, die bei 105° sintern und bei 115° schmelzen (wie auch in [5] angegeben).

1.3. *Umsetzung von 8 ($R' = \text{CH}_3$) mit Methyljodid.* 1,0 g **8** ($R' = \text{CH}_3$) wurde mit einem Überschuss von Methyljodid 1 Std. im Bombenrohr auf 120° erhitzt. Es schieden sich lange, gelbe Nadeln ab, die abfiltriert, mit Methyljodid nachgewaschen und im Durchlaufextraktor aus Aceton umkristallisiert wurden. Es wurden schwach gelbe Kristalle von 2-Methyl-6,7-dimethoxyisochinolinium-jodid (**10**) erhalten. Smp. und Misch-Smp. 234° (Zers.), wie auch in [6] angegeben. Die IR.-Spektren der fraglichen Substanz und eines authentischen Musters waren identisch.

Vom Filtrat wurde CH_3J abdestilliert, der Rückstand in 2N HCl aufgenommen, mit Äther ausgeschüttelt, der Äthoroxtrakt abgedampft, in Äthanol gelöst und das rohe **11** ($R' = \text{CH}_3$) mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung [22] versetzt: Kristalle, Smp. 206–207°. Im Misch-Smp. mit Acetoveratron-2,4-dinitrophenylhydrazon keine Depression [8].

1.4. *Umsetzung von 7 zu α -Phenylpapaverinol (8, $R' = \text{C}_6\text{H}_5$).* Aus 2,67 g Brombenzol und 0,42 g Mg wurde in Äther das Grignard-Reagens bereitet, zu dem die Lösung von 2,0 g Papaveraldin (**7**) in abs. Chloroform gegeben wurde. Während des Zuebens wurde das Gemisch auf dem Wasserbad im Sieden gehalten, danach 5 Std. bei RT. geführt, dann nochmals 1 Std. erhitzt. Aufarbeitung analog **8** ($R' = \text{CH}_3$). **8** ($R' = \text{C}_6\text{H}_5$) wurde als hellgelbes, amorphes Pulver erhalten.

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (431,5) Ber. C 72,37 H 5,84% Gef. C 71,97 H 5,87%

1.5. *Umsetzung von 8 ($R' = \text{C}_6\text{H}_5$) mit Methyljodid.* 1,0 g **8** ($R' = \text{C}_6\text{H}_5$) wurde mit überschüssigem CH_3J im Bombenrohr 1 Std. auf 100° erhitzt. Es schieden sich lange, gelbe Nadeln vom Methojodid **10** ab, die - wie oben angegeben - gereinigt wurden. Vom Filtrat wurde CH_3J abdestilliert, der Rückstand in 2N HCl aufgenommen und mit Äther extrahiert. Der Äther-

extrakt (rohes **11** ($R' = C_6H_5$)) gab in Äthanol mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung rote Flocken von 3,4-Dimethoxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon, die aus Essigsäureäthylester umkristallisiert wurden. Smp. 226–227°.

$C_{21}H_{18}N_4O_8$ (422,4) Ber. C 59,71 H 4,30% Gef. C 59,84 H 4,41%

2. Synthese und Hofmann-Abbau von 1-(Diphenyl-hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliniumjodid (6). - 2.1. *Darstellung von N-Homoveratryl- α -chlor- α,α -diphenylacetamid (14).* 10,0 g α -Chlor- α,α -diphenylacetylchlorid (**13**) [10] und 14,0 g Homoveratrylamin **12** (2 Mol-Äqu.) wurden je in 100 ml trockenem Benzol gelöst, anschliessend wurde bei RT. die Aminlösung zur Lösung des Säurechlorids getropft. Nach 90 Min. Kochen unter Rückfluss wurde der Niederschlag von **12** · HCl abgenutscht und so oft mit wenig Benzol ausgekocht, bis im DC. kein Amid mehr nachzuweisen war. Die vereinigten Benzolauzüge wurden nacheinander mit 2N HCl, 5proz. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und bis auf einen kleinen Rest eingedunstet. Auf Zusatz von wenig Äther kristallisierte **14** aus; Smp. 113° (Aceton), Ausbeute 84% d. Theorie.

$C_{24}H_{24}ClNO_8$ (409,5) Ber. C 70,33 H 5,90% Gef. C 70,40 H 5,87%

Wird **14** aus Methanol umkristallisiert, so entsteht N-Homoveratryl- α -methoxy- α,α -diphenylacetamid (**15**), Smp. 135°.

$C_{25}H_{27}NO_4$ (405,5) Ber. C 74,05 H 6,71% Gef. C 74,05 H 6,72%

2.2 *Herstellung von N-Homoveratryl- α -acetoxy- α,α -diphenylacetamid (16).* 10,0 g O-Acetylbenzilsäure [11] und 20 g PCl₅ wurden in 100 ml Chloroform 3,5 Std. unter Eiskühlung gerührt. Diese Lösung wurde zu einer Mischung von 6,7 g **12**, 70 ml Chloroform und 600 ml 1N NaOH gegeben. Es wurde 1 Std. bei RT. gerührt, anschliessend die Chloroformschicht abgetrennt und analog 2.1. gewaschen und eingedunstet. Auf Zusatz von wenig Äther kristallisierte **16** spontan aus; Smp. 128° (Methanol), Ausbeute 51%.

$C_{28}H_{27}NO_5$ (433,5) Ber. C 72,04 H 6,28% Gef. C 72,17 H 6,30%

Bei längerer PCl₅-Einwirkung scheint der Acetylrest im Laufe der Reaktion durch Chlor ersetzt zu werden (\rightarrow Amid **14**), da nach dem Umkristallisieren aus Methanol **15** gefunden wird.

2.3. *Ringschluss von 14 zum Dihydroisochinolin 17, Nachweis von 18 und Isolierung von 19.* Zu 6,0 g **14**, gelöst in 90 ml Chloroform, wurden 8,4 g PCl₅ portionenweise gegeben. Während 2 Std. wurde bei RT. gerührt, anschliessend 3 Std. auf 50–60° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Chloroform bis auf einen kleinen Rest abdestilliert, der Rückstand in ca. 150 ml 2N HCl aufgenommen, die saure Lösung unter Ausseneiskühlung mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die übliche Verarbeitung und Kristallisation aus Methanol ergab 1-(Diphenyl-hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**17**): Smp. 165°, Ausbeute 35%.

$C_{24}H_{23}NO_3$ (373,5) Ber. C 77,19 H 6,21% Gef. C 77,36 H 6,31%

Die Cyclisierung gelingt auch in Benzol als Lösungsmittel, allerdings ist die Ausbeute geringer. Abweichend von der obigen Vorschrift wird das Lösungsmittel vor der Extraktion mit Salzsäure nicht eingedunstet. Nach der Extraktion blieb jeweils eine orange gefärbte Masse zurück, die sich in Aceton oder Methanol sehr gut löste. Wir erhielten aus Aceton weisse Kristalle vom Smp. 115°, aus Methanol solche vom Smp. 131°. Wenn die Cyclisierung in Benzol vorgenommen wurde, kristallisierte nach der Extraktion mit Salzsäure und dem Einengen des Benzols die gleiche Substanz wie aus Aceton.

N-(6-Chlor-homoveratryl)- α -chlor- α,α -diphenylacetamid (18): Smp. 115° (Aceton oder Benzol); *Beilstein*-Reaktion und Silbernitrat-Reaktion auf dem DC. positiv; Ausbeute schwankend. Die Summenformel $C_{24}H_{23}Cl_2NO_3$ (444,3) wurde durch hochauflösende Massenspektrometrie bestimmt. Die Substanz wurde bisher nicht analysenrein erhalten.

N-(6-Chlor-homoveratryl)- α -methoxy- α,α -diphenylacetamid (19): Smp. 131° (Methanol); *Beilstein*-Reaktion positiv; Silbernitrat-Reaktion auf dem DC. negativ.

$C_{25}H_{26}ClNO_4$ (439,9) Ber. C 68,25 H 5,96% Gef. C 68,28 H 5,94%

2.4. *Herstellung der N-Methojodide 20 bzw. 21 aus 17.* 1,0 g **17** wurde in 30 ml CH₃I gelöst und im Autoklaven 6 Std. auf 90–100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde überschüssiges CH₃I bis auf ca. 1/3 des Volumens abdestilliert, die ausgefallenen N-Methojodide wurden abgenutscht. Im Filtrat konnten wenig **17** und Benzophenon nachgewiesen werden (DC.). Unter den oben genann-

ten Bedingungen entstanden **20** und **21** in wechselnden Mengen. Es gelang, **20** und **21** in mg-Mengen durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol/Aceton zu trennen, doch versagte dieses Verfahren im präparativen Maßstab. Die Auftrennung durch Schichtchromatographie (Laufmittel: Chloroform/Äthanol/Diäthylamin 9:1:0,1) scheiterte, weil dabei **20** Benzophenon abspaltete und in **21** überging.

1-(Diphenyl-hydroxymethyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium-jodid (**20**): Smp. 165–170° (Zers.) (Methanol).

$C_{25}H_{29}NO_3$ (515,4) Ber. C 58,26 H 5,09% Gef. C 58,29 H 5,13%

2-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium-jodid (**21**): Smp. 194° (Zers.) aus Aceton oder Methanol (Lit. [13]: Smp. 202°).

2.5. Reduktion der N-Methojodide **20** und **21** zu **24** und **22**. 1,0 g des Gemisches aus **20** und **21** wurde in 70 proz. Äthanol gelöst und zu 2,0 g $NaBH_4$ in 70proz. Äthanol bei RT. getropft. Danach wurde 3–4 Std. unter Rückfluss erhitzt, das Äthanol zum grössten Teil abdestilliert, überschüssiges $NaBH_4$ mit Essigsäure zerstört, die Lösung mit 2N NaOH alkalisch gestellt und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde eingedampft und der Rückstand in Methanol aufgenommen. **24** kristallisierte aus, während **22** meistens in Lösung blieb.

1-(Diphenyl-hydroxymethyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**24**): Smp. 135° (Methanol).

$C_{25}H_{27}NO_3$ (389,5) Ber. C 77,09 H 6,99% Gef. C 77,22 H 6,71%

2-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**22**): Smp. 78–80° (Lit. [14]: Smp. 81°). Zur Herstellung des Methojodids **23** wurde **22** in Aceton mit Methyljodid umgesetzt. Smp. 243° (Zers.) (Lit. [15]: Smp. 243° bzw. 233–234°). **23** war nach DC. und IR.-Spektrum (KBr) mit einem authentischen Muster identisch.

2.6. Reduktion von **17** zu 1-(Diphenyl-hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**25**) und Versuch einer Eschweiler-Clarke-Methylierung. **17** wurde analog zur Reduktion des Gemisches von **20** und **21** mit Natriumborhydrid zu **25** reduziert: Smp. 191° (Methanol).

$C_{24}H_{25}NO_3$ (375,5) Ber. C 76,77 H 6,71% Gef. C 76,82 H 6,57%

Beim Versuch, 250 mg **25** mit 0,3 g Formaldehyd und 1,0 g wasserfreier Ameisensäure zu methylieren, verfärbte sich das Gemisch schnell über gelb nach rot. Neben **24** wurden etwa gleiche Mengen **22** (DC., Fliessmittel: Cyclohexan/Äthylacetat 4:1) sowie Benzophenon gefunden. Die Methode wurde daraufhin verlassen.

2.7. Quaternisierung von **24** zu **6**. 800 mg **24** wurden in 30 ml Aceton gelöst, mit 3,0 g CH_3J versetzt und unter Lichtschutz 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Einengen kristallisierte **6** aus. Smp. 153° (Methanol), Ausbeute 96%.

$C_{26}H_{30}JNO_3$ (531,4) Ber. C 58,76 H 5,69 Gef. C 58,68 H 5,69%

2.8. Hofmann-Abbau von **6** zu N,N-Dimethyl-2-vinyl-4,5-dimethoxybenzylamin (**26**) und Benzophenon. 250 mg **6** wurden bei 50° in Wasser gelöst und über stark basischen Ionenaustauscher «Merck», Aktivitätsstufe III, OH-Form, gegeben. Die Säule wurde mit 50proz. Äthanol nachgespült, das Äthanol weitgehend abgedampft (RV., Badtemp. 40°), die restliche Lösung mit 15 ml 40proz. Kalilauge 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, nach dem Abkühlen angesäuert und mit Äther extrahiert. In der Ätherphase wurde Benzophenon nachgewiesen, das als 2,4-Dinitrophenylhydrazon identifiziert wurde. Benzophenon war bereits im Elut der Ionenaustauschersäule nachweisbar.

Die saure, wässrige Lösung wurde mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Im Äther wurde durch DC. (Fliessmittel: Benzol/Petroläther (50/70°)/Aceton 1:1:1) **26** nachgewiesen, das durch Umsetzung mit Methyljodid in Methanol als N-Methojodid, Smp. 198° (Methanol) (Lit. [23]: Smp. 197–198), identifiziert wurde.

2.9. Spaltung von **6** in verdünnter Lauge. 100 mg **6** wurden in 6 ml Methanol gelöst, mit 50 μ l 2N NaOH versetzt und 1 Std. unter Rückfluss erwärmt. Das Methanol wurde abgedampft, der Rückstand in 1N HCl aufgenommen und Benzophenon mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers wurde in 10 ml Äthanol gelöst und darin Benzophenon UV.-spektroskopisch bestimmt. Anhand der für Benzophenon charakteristischen Extinktionswerte ($\lambda_{max} = 253$ nm, $\log \epsilon = 4,13$) wurde errechnet, dass **6** vollständig hydrolysiert war. In der wässrigen Phase konnten wir **23** durch DC. nachweisen, **6** war, wie erwartet, nicht mehr nachweisbar (Fliessmittel: Benzol/Petroläther/Aceton 1:1:1).

Den gleichen Versuch führten wir mit je 50 μ l 0,2 N NaOH bzw. 0,02 N NaOH durch. Im ersten Fall war etwa die Hälfte von **6** hydrolysiert, im 2. Fall konnte Benzophenon weder UV.-spektroskopisch noch durch DC. nachgewiesen werden.

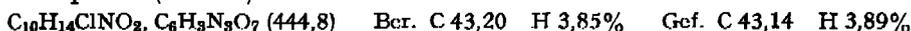
Zur Isolierung von 2,2-Dimethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-jodid (**23**) wurde die wässrige, salzsaure Lösung aus dem Versuch mit 2 N NaOH neutralisiert, mit Essigsäure wieder angesäuert, im KV. eingeeengt und in eiskalte, wässrige KJ-Lösung (1:1) getropft. **23** kristallisierte daraus sehr schnell: Smp. 242° (Lit. [15]: Smp. 243°).

3. Synthese des N-(6-Chlor-homoveratryl)- α -methoxy- α , α -diphenylacetamids (19). Die Vorstufen des 6-Chlor-veratronitrils (**31**) wurden nach [20] hergestellt und die Verfahren z.T. optimiert³⁾.

3.1. *Reduktion des Nitrils 31 zu 6-Chlor-homoveratrylamin (32).* 1,5 g **31** wurden in 80 ml Äther gelöst und zu 0,25 g Lithiumalanat in 30 ml Äther getropft. Die Mischung färbte sich schnell grünlich-weiss. Nach 3stdg. Rühren bei RT. wurde mit weiteren 0,25 g Lithiumalanat 2 Std. unter Rückfluss erwärmt, dann über Nacht stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung blieb ein gelb gefärbter, teils kristalliner Rückstand, der (DC., Fliessmittel: Toluol/Äthylacetat 2:1) Reste des Nitrils **31**, Amin **32** und eine weitere nicht identifizierte Substanz enthielt.

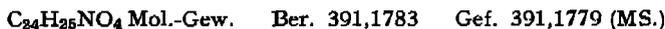
Dieser Rückstand wurde bei RT. in Äther aufgenommen und **32** mit 2 N HCl extrahiert. Aus dem Äther kristallisierte nicht umgesetztes **31**, Smp. 91°. Die wässrige, saure Phase wurde mit NaOH alkalisch gestellt, das Amin mit Äther ausgeschüttelt und der gelbe, dickflüssige Rückstand im Kugelrohr (150°/0,15 Torr) destilliert. **32** ging als farblose Flüssigkeit über, die nach einiger Zeit erstarrte. Smp. 42–46°, unscharf; aus Äther wachsartige Kristalle vom Smp. ca. 105°, ebenfalls unscharf. – NMR. (TMS als innerer Standard): bei $\delta = 6,72$ und 6,85 ppm treten die aromatischen Protonen als Singulette auf, die Protonen der Seitenkette bilden überlappende Triplette ($\delta = 2,77$ und 2,92 ppm, $J = 5,5$ Hz). – MS.: M^+ bei m/e 215 und 217 (33,45% von 215), verliert 29 $M.E.$ zu m/e 186/188, HCl zu m/e 179, 44 $M.E.$ zu m/e 171/173. Pik stärkster Intensität: m/e 30.

32-Pikrat: Durch Eintropfen der Benzol-Lösung von **32** in benzolische Pikrinsäure-Lösung bei 40°: Smp. 193° (Äthanol).



3.2. *Herstellung des Amids 19.* **32** wurde mit **13** analog der Herstellung des Amids **14** umgesetzt. Aus Methanol kristallisierte **19**, das in allen Eigenschaften mit jenem Amid übereinstimmte, das beim Ringschluss von **14** zu **17** als Nebenprodukt auftritt.

3.3. *Herstellung von N-Homoveratryl- α -hydroxy- α , α -diphenylacetamid (33).* 0,5 g Amid **16** wurden in möglichst wenig Methanol gelöst und mit 1 ml 2 N NaOH $1/2$ Std. auf 60° erwärmt. Danach wurde das Methanol abgezogen, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Nach Abdestillieren des Chloroforms kristallisierte **33** auf Zusatz von wenig Äther aus; Smp. 106°.



LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. Wiegrebe & W. Awe, Arch. Pharmaz. 296, 807 (1963).
- [2] W. Wiegrebe & W. D. Sasse, Arch. Pharmaz. 303, 145 (1970).
- [3] O. Kirh, Dissertation, Braunschweig 1964, S. 4; Referent: Prof. W. Awe.
- [4] E. P. Taylor, J. Pharmacy Pharmacol. 2, 324 (1950).
- [5] E. Späth & F. Krüta, Ber. deutsch. chem. Ges. 62, 1024 (1929).
- [6] H. Decker & O. Koch, Ber. deutsch. chem. Ges. 38, 1740 (1905).
- [7] C. Mannich, Arch. Pharmaz. 248, 137 (1910).
- [8] Y.-R. Naves, Helv. 32, 2171 (1949).
- [9] G. N. Walker, J. Amer. chem. Soc. 76, 3999 (1954).
- [10] J. H. Billman & P. H. Hidy, J. Amer. chem. Soc. 65, 760 (1943).
- [11] N. Rabjohn & M. C. Chaco, J. org. Chemistry 30, 3228 (1965).
- [12] T. R. Govindachari, N. Viswanathan, R. Charubala & B. R. Pai, Indian J. Chemistry 8, 17 (1970).
- [13] E. Späth & E. Eppstein, Ber. deutsch. chem. Ges. 59, 2791 (1926).
- [14] W. M. Whaley & Ch. N. Robinson, J. Amer. chem. Soc. 75, 2008 (1953).
- [15] E. Roessel, Dissertation, Braunschweig 1969, S. 57; H. C. Lacey & K. L. Erikson, Tetrahedron 29, 4031 (1973).

³⁾ Nähere Angaben: Dissertation B. Rohrbach-Munz, in Vorbereitung, Bern 1975.

- [16] *W. Wiegrobe & W. Awe*, *Naturwiss.* **49**, 325 (1962).
 [17] *L. Ch. Raiford & J. G. Lichty*, *J. Amer. chem. Soc.* **52**, 4581 (1930).
 [18] *T. Kametani, O. Umezawa, Y. Sato, K. Ogasawara, S. Shibuya, M. Ishiguro & D. Mizuno*, *Yakugaku Zasshi* **83**, 838 (1963) [*Chem. Abstr.* **60**, 446h (1964)].
 [19] *K. V. Sarkanen & C. W. Dence*, *J. org. Chemistry* **25**, 720 (1960).
 [20] *A. F. Aboulezz & R. Quelet*, *J. Chemistry U.A.R.* **5**, 137 (1962) [*Chem. Abstr.* **63**, 11412a (1965)].
 [21] *M. Pestemer*, *Angew. Chem.* **63**, 118 (1951).
 [22] *H. Mühlemann & A. Bürgin*, «*Qualitative Arzneimittelanalyse*», S. 68, E. Reinhardt Verlag, München/Basel 1956.
 [23] *F. E. King & Ph. l'Ecuyer*, *J. chem. Soc.* **1937**, 427.

204. Synthesis of Heparin Saccharides¹⁾

III. Synthesis of Derivatives of D-Glucosamine as Starting Materials for Disaccharides

by **Pierre C. Wyss** and **Joseph Kiss**

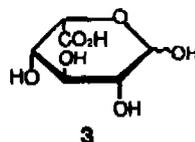
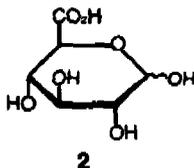
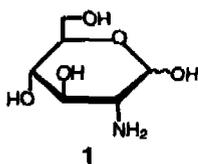
Chemical Research Department, F. Hoffmann-La Roche & Co., Ltd., Basle, Switzerland

(13. VI. 75)

Summary. Derivatives of benzyl 2-[1-(benzyloxy)formamido]-2-deoxy- α -D-glucopyranoside with various protecting groups at C(3) (benzoyl, benzyl and N-phenylcarbamoyl) and C(6) (benzoyl, benzylsulfonyl, N-phenylcarbamoyl and tosyl) have been synthesized as starting materials for disaccharides. The C(4) and C(6) hydroxyl groups of the amino sugar were initially blocked by an acetal group. After introduction of the protecting group at C(3), the acetal group was removed by acid hydrolysis, and the C(6) hydroxyl group was selectively acylated or sulfonylated. The 3,6-di-O-benzoate has also been prepared by dimolar benzyloxylation of the amino sugar, whereby the 4,6-isomer was obtained as a by-product.

1. Introduction. The polysaccharide heparin is widely used as an anticoagulant agent and to a lesser extent as an antilipaemic agent in medical practice. Although this polymer has been available for several decades, knowledge of its structural details still remains uncertain [3] [4].

Heparin is composed of partially sulfated units of hexosamine < 2-amino-2-deoxy-D-glucose (1) [5] [6] > and hexuronic acid < D-glucuronic acid (2) [6-8] and L-iduronic acid (3) [8] [9] > in approximately equimolar ratio. The predominance of



L-iduronic acid over D-glucuronic acid has been recognized, but the relative proportions of the uronic acids have not yet been exactly determined. Most of the information available on the position, sequence and configuration of the glycosidic linkages of the constituent monosaccharides has been obtained by characterizing the disaccharides (e.g. 4-10, Table 1) released by chemical and enzymatic degradation of heparin or modified heparins.

¹⁾ Part I see [1]; Part II see [2].