

RUDOLF GREWE und HARALD JENSEN

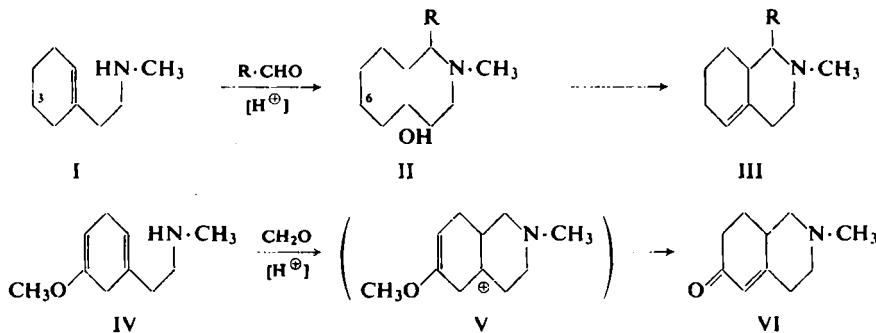
Säureempfindliche Isochinolin-Derivate durch Ringschluß

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 18. März 1959)

Der durch Säuren katalysierte Isochinolin-Ringschluß ist unter bestimmten Bedingungen auch mit Substanzen durchführbar, die eine säureempfindliche Gruppe enthalten. Auf diese Weise lassen sich Enoläther bzw. Acetale des Decahydroisochinolons herstellen (XII bzw. XIII), die durch nachfolgende Hydrolyse das freie α . β -ungesättigte Ringketon (XVI) liefern, das man durch direkten Ringschluß nicht erhalten kann.

Der Ringschluß sekundärer Basen I mit Aldehyden zu hydrierten Isochinolin-Derivaten vom Typus II in saurer Lösung ist eine seit längerer Zeit bekannte Reaktion¹⁾, die je nach der Natur des Aldehyds verschiedene äußere Bedingungen erfordert. Beim Formaldehyd verläuft sie bereits in schwach saurer, wäßriger Lösung bei Raumtemperatur¹⁾, beim Acetaldehyd muß die Lösung erhitzt werden²⁾, kompliziertere Aldehyde erfordern starke Schwefelsäure oder Phosphorsäure, lange Reaktionszeiten und höhere Temperaturen, wobei ungesättigte Isochinolin-Derivate III entstehen¹⁾.

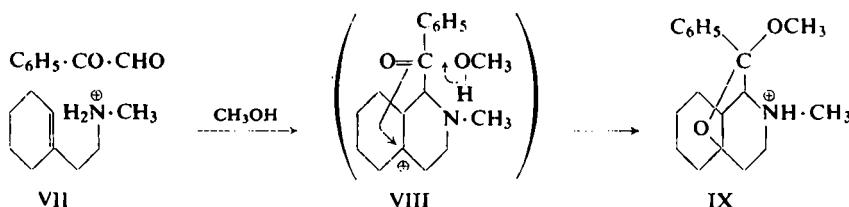


Die Anwendung dieser Reaktion zur Herstellung von Isochinolin-Derivaten, die an C-6 eine Carbonylgruppe tragen, stößt auf grundsätzliche Schwierigkeiten. Eine hypothetische Verbindung analog I mit einer Carbonylgruppe an entsprechender Stelle (C-3) kommt als Ausgangsmaterial nicht in Betracht, weil man unter dem Einfluß der zum Ringschluß notwendigen Säure mit einer raschen Verschiebung der Doppelbindung in die konjugierte Lage rechnen muß. Ein solches Cyclohexenon-Derivat hat nicht nur die unrichtige Stellung der Substituenten, sondern ist überhaupt nicht mehr zu einem Isochinolin-Ringschluß befähigt.

¹⁾ R. GREWE, R. HAMANN, G. JACOBSEN, E. NOLTE und K. RIECKE, Liebigs Ann. Chem. 581, 85 [1953].

²⁾ R. GREWE, H. KÖPNICK und P. RODER, Liebigs Ann. Chem. 605, 15 [1957].

Die Aussichten erscheinen nicht besser, wenn man die Ketogruppe durch eine Enoläther-Gruppierung verschließt. Eine derartige Verbindung IV wurde von uns bereits beschrieben; sie ist aus dem entsprechenden Anisol-Derivat durch Birch-Reduktion leicht darstellbar³⁾. In IV kann sich die zur Cyclisierung vorgesehene Doppelbindung zwar nicht mehr so leicht bewegen, die Säureempfindlichkeit des Moleküls ist jedoch nicht beseitigt. Entsprechend liefert auch IV unter den normalen äußeren Ringschluß-Bedingungen sofort ein α,β -ungesättigtes Keton- und kein Isochinolin-Derivat. Lediglich mit Formaldehyd, der schon unter sehr milden Bedingungen zu raschem Ringschluß neigt, ist aus IV das entsprechende Isochinolin-Derivat VI durch Cyclisierung mit verd. Salzsäure, besser mit Phosphorsäure, erhältlich (s. Versuchsteil⁴⁾). In diesem Fall ist die Geschwindigkeit des Ringschlusses in saurer Lösung zum ionischen Zwischenprodukt V größer als die Spaltungs geschwindigkeit der Enoläther-Gruppierung.



Unsere Bemühungen waren deshalb darauf gerichtet, einen Isochinolin-Ringschluß zu finden, der, wie beim Formaldehyd, auch bei anderen Aldehyden unter möglichst milden Bedingungen rasch verläuft. Diese Voraussetzung erfüllt das Phenylglyoxal. Wir haben bereits mitgeteilt, daß das Hydrochlorid VII mit Phenylglyoxal in absol. Methanol bei Raumtemperatur reagiert und in guter Ausbeute IX liefert²⁾. Die Acidität des Salzes reicht aus, um den Ringschluß mit genügender Geschwindigkeit ablaufen zu lassen. Offensichtlich ist das Lösungsmittel wichtig, weil es das ionische Zwischenprodukt VIII durch Lactolidbildung abfängt. Jedenfalls ist die Reaktion nicht in wäßriger Lösung, sondern nur in absol. Methanol durchführbar. Das sind genau die Bedingungen, die wir brauchen, wenn wir unsere Schlüsselsubstanz IV unter Erhaltung der empfindlichen Enoläthergruppe umsetzen wollen.

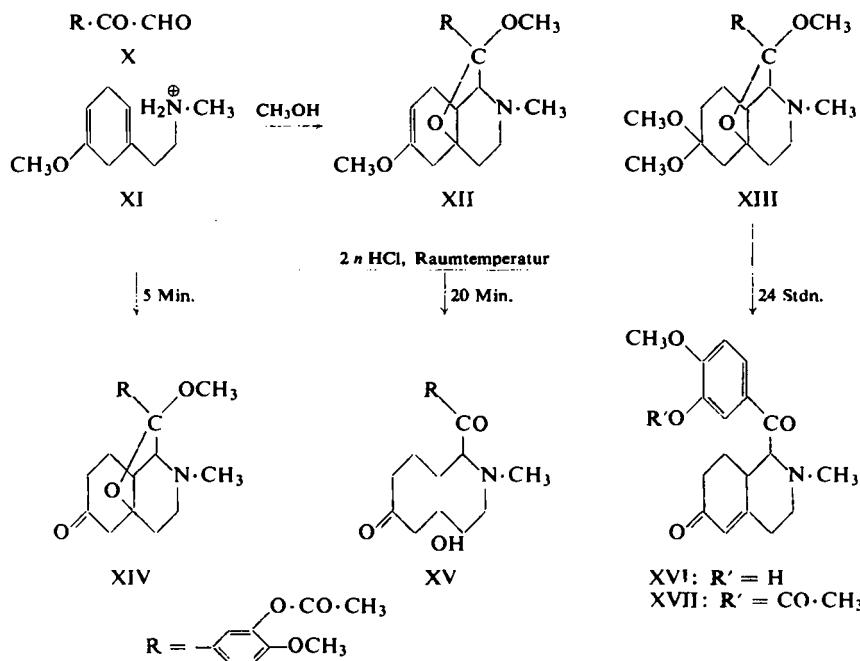
Das für den Versuch benötigte Hydrochlorid XI ist aus einer ätherischen Lösung der Base IV mit HCl ohne weiteres analysenrein darstellbar³⁾. Das Salz ist kristallin und einigermaßen beständig; es zerfällt jedoch rasch in wasserhaltigen Lösungsmitteln, weil seine Eigenacidität die Hydrolyse der Enoläther-Gruppierung beschleunigt. In absol. Methanol ist diese Hydrolyse nicht möglich. Fügt man zu dieser Lösung 3-Acetoxy-4-methoxy-phenylglyoxal (X), so tritt bei Raumtemperatur der erwartete Ringschluß ein. Es entsteht eine farblose kristalline Base vom Schmp. 138°, der auf Grund der Elementaranalyse, der UV- bzw. IR-Spektren und der chemischen Eigenschaften die Konstitution XII zukommen muß.

Allein die Ausbeute läßt zu wünschen übrig; sie ist nicht nur verhältnismäßig niedrig, sondern vor allem schwankt sie in bisher unkontrollierbarer Weise zwischen

³⁾ R. GREWE, E. NOLTE und R.-H. ROTZOLL, Chem. Ber. 89, 600 [1956].

⁴⁾ Nach Versuchen von R.-H. ROTZOLL, Dissertat. Univ. Kiel 1955.

0 und 20% d. Th. Besonders merkwürdig ist, daß man zuweilen einen ganz anderen Stoff vom Schmp. 187° erhält, dessen Bruttozusammensetzung sich von XII durch die zusätzlichen Elemente CH_3OH unterscheidet. Wir erteilen der neuen Verbindung auf Grund der Spektren und des chemischen Verhaltens die Formel XIII. Außerdem findet man zuweilen in geringer Menge (bis 10%) eine dritte Base vom Schmp. 165°, die sich durch gelbe Farbe auszeichnet und daher leicht erkennbar ist. Es läßt sich zeigen, daß dieses Nebenprodukt mit dem weiter unten beschriebenen Hydrolyseprodukt XVII identisch ist. Es findet also in der absoluten, methanolischen Lösung teilweise schon eine hydrolytische Spaltung der Reaktionsprodukte statt. Das dazu notwendige Wasser kann nur aus dem Isochinolin-Ringschluß stammen, bei dem 1 Mol. H_2O frei wird.



Wir haben uns bemüht, für die Darstellung von XII oder XIII reproduzierbare Versuchsbedingungen zu finden. Geringfügige Unterschiede in der Qualität der Ausgangsstoffe und des Lösungsmittels in Verbindung mit dem Auftreten des Reaktionswassers müssen für die schwankenden Ausbeuten verantwortlich sein. Eine eingehende Untersuchung dieser Verhältnisse ist uns jedoch erspart geblieben, weil wir auf andere Weise eine präparativ befriedigende Lösung fanden. Setzt man der Ausgangsmischung von X und XI in Methanol von vornherein 2 Moll. Orthoameisensäure-methylester zu, so entsteht XIII als Hauptprodukt. Die Ausbeute beträgt etwa 50–60% d. Th. und ist mit Sicherheit reproduzierbar. Als Nebenprodukt kann man in kleiner Menge (3%) auch XII isolieren, das gelbe Nebenprodukt XVII tritt jedoch jetzt nicht mehr auf.

Die gesättigte Lactolidbase XIII enthält mehrere leicht hydrolysierbare Gruppen und ist dementsprechend sehr empfindlich gegenüber wäßrigen verdünnten Säuren. Bemerkenswert ist, daß die Hydrolyse stufenweise verläuft und man daher unter geeigneten Bedingungen je nach der Reaktionszeit die verschiedenen Spaltprodukte nacheinander isolieren kann. Zunächst wird das Ketal gespalten (XIV), dann der Lactolidring (XV) und schließlich die Acetoxygruppe am aromatischen Ring unter gleichzeitiger Eliminierung der tertiären Hydroxylgruppe (XVI). Diese neuen Verbindungen, die sämtlich kristallin sind und charakteristische UV- bzw. IR-Spektren besitzen und die auch aus dem Enoläther XII unter gleichen Bedingungen wie aus XIII erhalten werden können, sind für die Konstitution der Cyclisierungsprodukte beweisend. Mit der Überführung der Phenolbase XVI in die entsprechende rein basische Acetylverbindung XVII, eine Operation, die zweckmäßig bereits mit dem Rohprodukt der Totalhydrolyse wegen der bequemeren Aufarbeitung vorgenommen wird, ist das Ziel der vorliegenden Untersuchungen erreicht.

Wir danken der RESEARCH CORPORATION, New York, für ihre Unterstützung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2-Methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydroisochinolon-(6) (VI)*⁴: 5.18 g *N*-Methyl- β -(5-methoxy- Δ 1,4-cyclohexadienyl)-äthylamin (IV)³ werden in 50 ccm Äther gelöst und mit 2.33 ccm 40-proz. Formalin-Lösung versetzt. Nachdem die unter Erwärmung verlaufende Reaktion wieder abgeklungen ist, isoliert man das Reaktionsprodukt (vermutlich eine *N*-Methyloverbindung) durch Aussalzen mit Na₂SO₄ und Abdampfen des Äthers. Man löst in 50 g Phosphorsäure (*d* 1.7), läßt 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, verdünnt mit 50 ccm Wasser, macht mit konz. NH₃-Lösung stark alkalisch und extrahiert mit Chloroform. Obwohl das Reaktionsprodukt sehr empfindlich ist und sich in der Hitze zersetzt, wird es am besten durch rasches Destillieren aus einer Retorte bei etwa 120° gereinigt. Man erhält 2.12 g Destillat (42% d. Th.), welches sich nach kurzem Stehenlassen verfärbt und dickflüssiger wird. Es wird zweckmäßig in das Hydrochlorid vom Schmp. 192° (aus Methanol/Essigester) übergeführt.

C₁₀H₁₅NO·HCl (201.7) Ber. C 59.54 H 8.00 N 6.94 Gef. C 59.57 H 7.96 N 6.97

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei 207° (aus Äthanol).

C₁₆H₁₉N₅O₄ (345.4) Ber. C 55.64 H 5.55 N 20.28 Gef. C 55.72 H 5.82 N 20.27

Die gleichen Derivate werden aus einer nach A. MARCHANT und A. R. PINDER⁵) dargestellten, authent. Verbindung VI erhalten.

1-/[3-Acetoxy-4-methoxy-benzoyl]-2-methyl-6-methoxy-10-hydroxy-1,2,3,4,5,8,9,10-octahydroisochinolin-methyllactolid (XII): 2.4 g wasserfreies 3-Acetoxy-4-methoxy-phenylglyoxal (X)⁶) und 2.0 g Hydrochlorid XI werden in 50 ccm absol. Methanol bei Raumtemperatur 24 Stdn. stehengelassen. Man dampft i. Vak. ab, entfernt die Lösungsmittelreste durch Versetzen mit Benzol und nochmaliges Abdampfen und verreibt den trockenen Rückstand mit Essigester. Es hinterbleibt ein kristallines Salzgemisch vom Schmp. 142° (2.2 g = 40% d. Th.), aus dem man durch Auflösen in Wasser, Versetzen mit NH₃ und Extraktion mit Chloroform eine

⁵) J. chem. Soc. [London] 1956, 327.

⁶) R. GREWE und G. WINTER, Chem. Ber. 92, 1092 [1959].

definierte freie Base erhält, die aus währ. Methanol umkristallisiert wird. Man erhält 0.6 g farblose Blättchen vom Schmp. 138° (15% d. Th.).

UV-Spektrum: λ_{max} 274 m μ (log ϵ = 3.22) mit Schulter bei 281 m μ (log ϵ = 3.17), charakteristisch für den Acetoguajacyl-Chromophor R in Formel XII.

IR-Spektrum: CO-Ester (5.75 μ), Enoläther (6.05 μ) sowie die für den Rest R charakteristischen Schwingungen bei 6.25 und 6.70 μ .



Der Versuch geht aus bisher nicht geklärten Gründen leicht fehl oder liefert ein anderes Ergebnis, vgl. Darstellung von XIII.

1-[3-Acetoxy-4-methoxy-benzoyl]-2-methyl-6,6-dimethoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolin-methylactolid (XIII): a) Die Kondensation wird, genau wie beim vorstehenden Versuch unter XII beschrieben, mit den gleichen Ausgangsstoffen durchgeführt. Lediglich die Methanolmenge ist etwas geringer und die Abdampftemperatur eine etwas andere. Das kristalline Salz (16% d. Th.) schmilzt jetzt bei 156°. Dieses ist bereits verhältnismäßig rein. Die aus ihm hergestellte freie Base XIII kristallisiert aus Methanol in farblosen Blättchen vom Schmp. 187° (14% d. Th.). Aus der Mutterlauge fallen nach dem Einengen gelbe Nadeln aus (7% d. Th.), die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 165° schmelzen und mit XVII identisch sind.

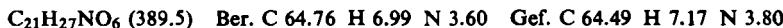
Der Versuch wird reproduzierbar und liefert bessere Ausbeuten, wenn man Orthoameisensäure-methylester zusetzt.

b) Man mischt 8.5 g X, 8.7 ccm Orthoameisensäure-methylester und 7.8 g XII mit 40 ccm Methanol und lässt 24 Std. stehen. Man arbeitet auf, wie oben beschrieben, und fällt aus dem zunächst gewonnenen Salz, das man in Methanol löst und mit währ. NH₃ versetzt, direkt die kristalline Base XIII; Ausb. 9.0 g (54% d. Th.). Zur Analyse wird aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 187°. Im UV-Spektrum und im IR-Spektrum des 6 μ -Gebietes besitzt XIII den völlig gleichen Acetoguajacyl-Typ wie XII; lediglich im IR-Spektrum fehlt die für XII charakteristische Enol-Bande bei 6.05 μ .



Aus der ammoniakalischen Mutterlauge kann man in kleiner Menge (0.5 g, 3% d. Th.) eine farblose kristalline Base vom Schmp. 138° (aus Methanol) isolieren, die mit der Verbindung XII identisch ist.

1-[3-Acetoxy-4-methoxy-benzoyl]-2-methyl-10-hydroxy-decahydroisochinolone-(6)-a,10-methylactolid (XIV): 1 g Ketal XIII wird in 10 ccm 2 n HCl gelöst und 5 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man versetzt mit überschüss. festem NaHCO₃, nimmt die ausgeschiedenen Basen in Chloroform auf und kristallisiert mehrmals aus Methanol um. Das farblose Reaktionsprodukt XIV schmilzt bei 186°; es gibt mit dem Ausgangsmaterial vom Schmp. 187° eine starke Schmp.-Depression. Die Substanz ist in verd. Alkali unlöslich (keine phenolische Gruppe).

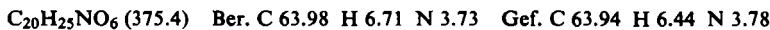


Im UV-Spektrum und im IR-Spektrum findet man genau die gleichen Maxima bzw. Banden im 6 μ -Gebiet wie bei XIII (Acetoguajacyl-Rest); die neue Verbindung XIV hat lediglich zusätzlich eine 6-Ring-Carbonylbande bei 5.86 μ .

1-[3-Acetoxy-4-methoxy-benzoyl]-2-methyl-10-hydroxy-decahydroisochinolone-(6) (XV): 2.4 g Ketal XIII werden in 9 ccm 2 n HCl gelöst. Nach 20 Min. Stehenlassen bei Raumtemperatur werden 8 ccm 2 n NaOH zugesetzt sowie 10 ccm einer gesättigten NaHCO₃-Lösung. Die ausgeschiedene, gelbe Base lässt sich, wenn man animpft, sofort zur Kristalli-

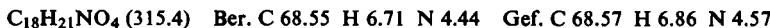
sation bringen. Man extrahiert mit Chloroform und kristallisiert aus Essigester um. Man erhält 1.0 g (50% d. Th.) prachtvolle zitronengelbe Prismen vom Schmp. 178°.

Das UV-Spektrum zeigt das typische Acetoisovanilloyl-Maximum bei 291 m μ (log ε = 4.22). Hierzu gehören im IR-Spektrum die starken Linien 5.75, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.7 μ (die Linien 6.1 und 6.2 sind zu einem Dublett verschmolzen). Ferner zeigt sich die starke Cyclohexanon-Linie bei 5.90 μ.



Die gleiche Verbindung wird erhalten, wenn man von dem Lactolid XII ausgeht (Ausb. 59% d. Th.).

1-[3-Hydroxy-4-methoxy-benzoyl]-2-methyl-1.2.3.4.6.7.8.9-octahydroisochinolon-(6) (XVI): 3.0 g *Ketal XIII* werden in 10 ccm 2 n HCl gelöst und 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man fügt 9 ccm 2 n NaOH hinzu und soviel gesätt. NaHCO₃-Lösung, bis nichts mehr ausfällt. Man isoliert das Reaktionsprodukt durch Ausziehen mit Chloroform und kristallisiert es aus Methanol um. Die Verbindung ist sehr unbeständig und verändert sich an der Luft — besonders in unreinem Zustand — rasch unter Braunfärbung. Es werden 0.9 g lange gelbe verfilzte Nadeln vom Schmp. 172° erhalten (Reinausb. 40% d. Th.). Das gleiche Produkt entsteht, wenn man XII oder XV wie vorstehend behandelt. Die Aufarbeitung ist bequemer und die Ausbeute ist besser, wenn man das Rohprodukt sogleich acetyliert (s. nachstehenden Versuch).



Das UV-Spektrum zeigt den Isovanilloyl-Typ durch Banden bei 284 m μ (log ε = 4.16) und 315 m μ (log ε = 4.03), überlagert von der konjugiert ungesättigten Ring-Keton-Gruppierung bei 235 m μ (log ε = 4.40). Das IR-Spektrum zeigt eine Schulter bei 6.0 μ (Doppelbindung) und ein Dublett bei 6.1 μ (Überlagerung der beiden CO), ferner die Isovanilloyl-Banden bei 6.3, 6.4 und 6.7 μ.

Acetylverbindung XVII: Man acetyliert die vorstehende *Phenolbase XVI* mit einem Gemisch aus 3 Tln. Pyridin und 2 Tln. *Acetanhydrid* und arbeitet durch Abdampfen, NaHCO₃-Zusatz und Extraktion mit Chloroform wie üblich auf. Das Produkt schmilzt bei 165° (aus Methanol).

Im UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}} = 284 \text{ m}\mu$, log ε = 4.23) ist das Acetoisovanilloyl-Maximum gegenüber XV ein wenig verschoben. Das IR-Spektrum ist dem Spektrum von XV im 6μ-Gebiet sehr ähnlich: 5.75 μ (CO-Ester), 6.0 μ (Schulter Doppelbindung), 6.1 μ Dublett (wie XVI) und 6.2, 6.3, 6.4, 6.7 μ (Acetoisovanilloyl).

