

272. Oxy-morphinane.

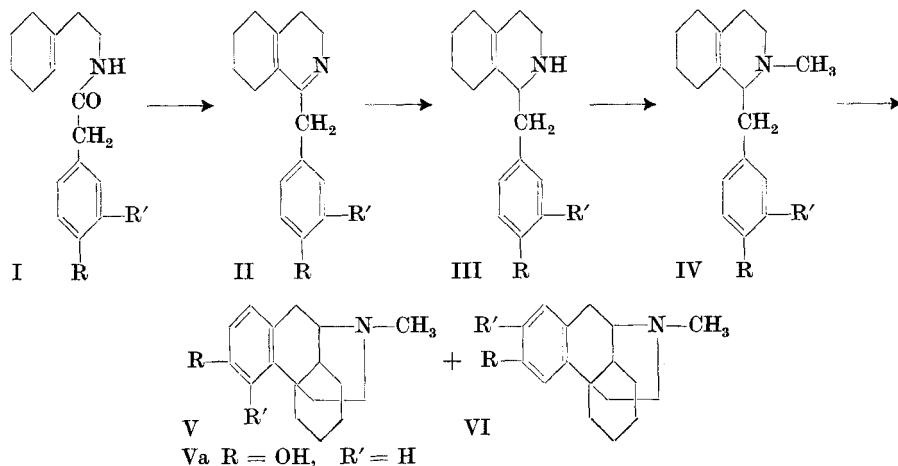
(4. Mitteilung)¹⁾.

Synthese von Benzyl-octahydro-isochinolinen

von O. Schnider und J. Hellerbach.

(2. X. 51.)

In der 2. Mitteilung²⁾ beschrieben wir eine einfache, technisch leicht durchführbare Synthese der 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinoline (IV), der Vorstufen der Verbindungen vom Morphinan-Typus V und VI: Ungesättigte, acylierte primäre Amine der Formel I liefern bei der Umsetzung mit POCl_3 bzw. P_2O_5 1-Benzyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-isochinoline (II), die nach Hydrierung und N-Methylierung in die gewünschten 1-Benzyl-2-methyl-octahydro-isochinoline (IV) übergeführt werden können.



Die überraschende Tatsache, dass eine Cyclisierung unter Wasserabspaltung zwischen einer isolierten alicyclischen Doppelbindung und einer Amidgruppierung sehr leicht stattfindet ($\text{I} \rightarrow \text{II}$), veranlasste uns zu Ringschlussversuchen mit acylierten sekundären Aminen (X)³⁾. Mit entsprechenden acylierten Phenyl-alkylaminen sind derartige Cyclisierungen bekannt: z. B. gelang es *Hamilton & Robinson*⁴⁾ auf diesem Wege das 1-Benzyliden-2-methyl-tetrahydro-isochinolin herzustellen.

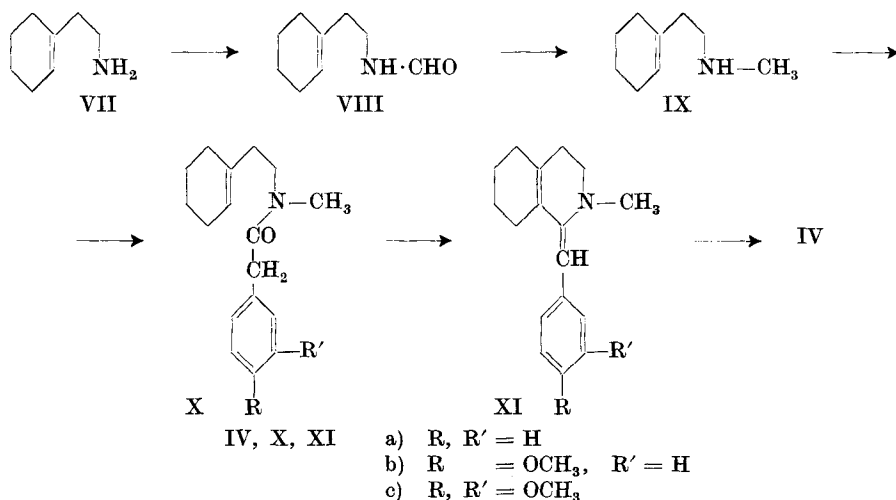
¹⁾ 3. Mitteilung, O. Schnider & A. Grüssner, Helv. **34**, 2211 (1951).

²⁾ O. Schnider & J. Hellerbach, Helv. **33**, 1437 (1950).

³⁾ Schweiz. Patentanmeldung Nr. 63931 vom 16. Januar 1951.

⁴⁾ E. T. P. Hamilton & R. Robinson, Soc. **109**, 1029 (1916); siehe auch H. Decker & O. Klausner, B. **37**, 523 (1904).

Während sich bei der Cyclisierung von acylierten primären Cyclohexenyl-äthyl-aminen I nur Verbindungen mit einer $>C=N-$ Gruppierung (II) bilden können, muss bei den acylierten sekundären Aminen X eine neue $>C=C<$ Doppelbindung entstehen. Im ersten Falle liefert denn auch das Cyclisierungsprodukt II keine N-Acylderivate, wohl aber wasserlösliche quartäre Salze. Bei der katalytischen Hydrierung mit *Raney*-Nickel wird die Doppelbindung rasch abgesättigt, mit 5-proz. Palladiumkohle verläuft die Hydrierung nur langsam und unvollständig. Dagegen lässt sich die neu entstandene semi-cyclische Doppelbindung der Verbindung XI gleich gut mit Palladium und Nickel hydrieren. Dabei werden direkt die in der 2. Mitteilung beschriebenen, substituierten oder unsubstituierten 1-Benzyl-2-methyl-octahydro-isochinoline (IV) mit einer Doppelbindung zwischen den beiden Kohlenstoff-Brückenatomen des Isochinolingerüsts gewonnen.



Als Ausgangsprodukt für das 1-Methylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan (IX) diente uns das leicht zugängliche Cyclohexenyl-äthylamin (VII)¹⁾. Durch Umsetzung mit Ameisensäure-methylester lässt sich dieses bei Zimmertemperatur quantitativ in das 1-Formylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan (VIII) überführen, welches mit LiAlH_4 zu 1-Methylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan (IX) reduziert wird. — Im Gegensatz zu der Acylierung von Cyclohexen-(1')-yl-äthylamin, welche durch Kochen mit Phenyllessigsäuren in Xylol unter Wasserabspaltung in sehr guten Ausbeuten durchführbar ist, lässt sich die monomethylierte Base IX nur mit den entsprechenden Säurechloriden acylieren. Man erhält bei der Einwirkung von 1 Mol Phenyllessigsäurechlorid und seiner Mono- und Dimethoxy-derivate auf 2 Mol Base in guten Ausbeuten die entsprechenden Amide (X).

¹⁾ O. Schnider & J. Hellerbach, loc. cit.

Auf diese Weise wurden die N-(Cyclohexen-(1)-yl-äthyl)-N-methyl-amide der Phenylelessigsäure (Xa), der p-Methoxy-phenylelessigsäure (Xb) und der Homoveratrumsäure (Xc) hergestellt. Sie sind im Gegensatz zu den kristallisierten, am Stickstoff nicht alkylierten Amidem flüssig. Beim Erwärmen mit POCl_3 gehen sie in die entsprechenden 1-Benzyliden-2-methyl-octahydro-isochinoline (XI) über, welche in Gegenwart von Palladiumkohle oder *Raney*-Nickel leicht zu den schon bekannten 1-Benzyl-2-methyl-octahydro-isochinolinen (IV) hydriert werden.

Durch Schmelzpunkts- und Mischschmelzpunktsbestimmungen wurde die Identität mit den früher auf anderem Wege¹⁾ hergestellten Verbindungen bewiesen. Die Cyclisierung des 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin (IVb) lieferte denn auch das schon beschriebene 3-Oxy-N-methyl-morphinan (Va) (Dromoran), das sich durch seine analgetischen Eigenschaften auszeichnet.

Experimenteller Teil¹⁾.

A) Synthese von 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (IVa).

1-Formylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan (VIII). Zu 125,5 g Cyclohexen-(1')-yl-äthylamin (VII) werden langsam bei guter Eiskühlung 600 g Ameisensäuremethylester zutropft²⁾. Nach Abklingen der zunächst starken Reaktion wird noch 1 Std. am Rückfluss gekocht. Man destilliert den Überschuss an Ameisensäuremethylester ab und destilliert den Rückstand im Wasserstrahlvakuum. Kp_{13} 168—171°. Ausbeute 98% d. Th.

1-Methylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan (IX). 45,5 g Lithiumaluminiumhydrid werden unter Stickstoff und Ausschluss von Feuchtigkeit in 2000 cm^3 abs. Äther suspendiert. Man tropft unter gutem Rühren 153,2 g 1-Formylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan (VIII) in 500 cm^3 abs. Äther mit solcher Geschwindigkeit ein, dass der Äther schwach siedet. Nach beendeter Zugabe wird bei Zimmertemperatur 2 Std. weitergerührt und der Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid mit Essigester zerstört. Bei Zugabe von konz. Natronlauge setzen sich die Lithium- und Aluminiumsalze ab, so dass die klare Ätherlösung abdekantiert werden kann. Nach mehrmaligem Durchschütteln der Lithium- und Aluminiumsalze mit Äther werden die vereinigten Ätherlösungen mit wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wird darauf im Wasserstrahlvakuum destilliert. Das 1-Methylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan siedet bei Kp_{15} 85—90°. Ausbeute: 64% d. Th. Die Base liefert ein Hydrochlorid, das nach dem Umlösen aus Isopropylalkohol bei 140—142° schmilzt.

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}, \text{HCl}$	Ber. C 61,52	H 10,32	N 7,97%
	Gef. „ 61,45	„ 10,33	„ 8,00%

Phenylelessigsäure-N-(cyclohexen-(1')-yl-äthyl)-N-methyl-amid (Xa). Zu einer gut gerührten Lösung von 278,5 g 1-Methylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan in 1400 cm^3 abs. thiophenfreiem Benzol werden bei 0° 154,6 g Phenylelessigsäurechlorid in 450 cm^3 Benzol zutropft und 3 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf wird der Reihe nach mit 3-n. Salzsäure, Wasser, 3-n. Natriumcarbonat und Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt das Phenylelessigsäure-N-(cyclohexen-(1')-yl-äthyl)-N-methyl-amid (Xa) als hellgelbes, viskoses Öl zurück, das sich destillieren lässt, jedoch ohne weiteres für die nächste Stufe verwendbar ist.

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

²⁾ J. P. E. Human & J. A. Mills, Soc. 1948, 1457.

1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (IVa). 257,3 g Phenylessigsäure-N-(cyclohexen-(1')-yl-äthyl)-N-methyl-amid werden mit 300 g Phosphoroxychlorid in 1300 cm³ Benzol 2 Std. auf 95° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird anschliessend in Wasser gegossen. Nach Erkalten und Zugabe von Äther trennt man den wässrigen Teil ab und schüttelt die Benzol-Ätherlösung noch einige Male mit 3-n. Salzsäure aus. Die vereinigten wässrigen Lösungen werden bei 0° vorsichtig mit konz. Natronlauge bis zur schwach phenolphthaleinalkalischen Reaktion versetzt, das ausgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen und dieser nach dem Waschen mit Wasser getrocknet und abdestilliert. Das zurückbleibende 1-Benzyliden-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XIa) wird in der 10fachen Menge Methylalkohol gelöst und in Gegenwart von 60 g Raney-Nickel bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme der für 1 Mol berechneten Wasserstoffmenge bricht man die Hydrierung ab. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Methanols bleibt das 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (IVa) zurück. Das Hydrochlorid vom Smp. 194–195° ist mit dem schon beschriebenen¹⁾ identisch.

B) Synthese von 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (IVb).

278 g 1-Methylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan in 1400 cm³ Benzol werden langsam unter Eiskühlung und Rühren mit einer Lösung von 185 g p-Methoxyphenyl-essigsäurechlorid in 450 cm³ abs. thiophenfreiem Benzol versetzt. Das Reaktionsprodukt lässt man darauf eine Std. bei Zimmertemperatur stehen und erwärmt anschliessend 15 Min. auf dem Wasserbad. Nach der unter A) beschriebenen Aufarbeitung erhält man in quantitativer Ausbeute das p-Methoxyphenylessigsäure-N-(cyclohexen-(1')-yl-äthyl)-N-methylamid (Xb), das als hellgelb gefärbtes Öl ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wird.

Nach dem Erwärmen von 287 g des Amids Xb mit 306 g Phosphoroxychlorid in 1500 cm³ Benzol während zwei Std. auf 95° arbeitet man das Reaktionsprodukt wie oben auf. Das viskose 1-(p-Methoxybenzyliden)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XIb) wird in der 10fachen Menge Methanol gelöst und in Gegenwart von 60 g Raney-Nickel hydriert. Man gewinnt das 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (IVb) als Öl; Kp_{0,01} 120–121°, das Oxalat vom Smp. 163–164° ist identisch mit dem früher beschriebenen¹⁾. Ausbeute an Oxalat: 55–60% (bezogen auf das Amid Xb).

3-Oxy-N-methyl-morphinan (Va). Um einen weiteren Beweis für die Konstitution der Base IVb zu erbringen, wurde diese durch 72stündiges Erwärmen in 100-proz. Phosphorsäure in das 3-Oxy-N-methyl-morphinan übergeführt¹⁾.

Sowohl die 3-Oxy-N-methyl-morphinan-base vom Smp. 251–253° wie deren Hydrobromid vom Smp. 192–194° sind identisch mit den schon früher beschriebenen Verbindungen.

C) Synthese von 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (IVc).

Eine Suspension von 196,2 g Homoveratrumsäure in 2000 cm³ Benzol versetzt man langsam mit 230 g Phosphorpentachlorid. Nach dem Abklingen der anfangs lebhaften Reaktion wird 15 Min. bei 60° Badtemperatur erwärmt und anschliessend das Benzol im Teilvakuum bei ca. 30° abgedampft. Man löst darauf das Homoveratrumsäurechlorid in 1000 cm³ Benzol und tropft langsam zu einer Lösung von 278 g 1-Methylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan (IX) in 500 cm³ Benzol.

Das gewonnene Homoveratrumsäure-N-(cyclohexen-(1')-yl-äthyl)-N-methylamid (Xc) wird mit Phosphoroxychlorid zum 1-(3',4'-Dimethoxybenzyliden)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XIc) cyclisiert und darauf hydriert. Das 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin liefert ein Oxalat vom Smp. 125 bis 127°, welches identisch ist mit dem früher beschriebenen.

¹⁾ O. Schnider & J. Hellerbach, loc. cit.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. Waldmann) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Synthese von 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisochinolinen, ausgehend von 1-Methylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan wird beschrieben.

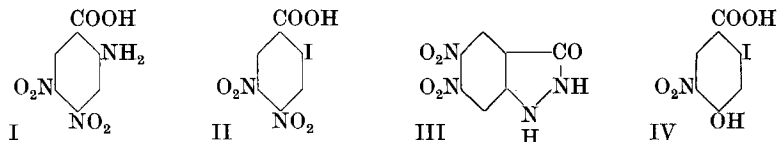
Wissenschaftliche Laboratorien
der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel.

273. Sur l'acide dinitro-4,5-iodo-2-benzoïque

par **Henri Goldstein** et **Roland Jaunin**.

(3 X 51)

L'acide dinitro-4,5-anthranilique (I)¹) se laisse diazoter normalement lorsqu'on le traite, en solution dans l'acide sulfurique concentré, par le nitrite de sodium solide; sous l'action de l'iodure de potassium, en solution aqueuse, le diazoïque se transforme en acide dinitro-4,5-iodo-2-benzoïque (II); toutefois, afin d'éviter l'élimination du groupe nitro-5 par hydrolyse avec formation d'acide nitro-4-diazo-oxyde-2,5-benzoïque, il faut laisser le moins de temps possible le diazoïque en contact avec l'eau.



Un produit secondaire de cette préparation est la dinitro-5,6-indazolone (III), dont la formation résulte vraisemblablement de la réduction du diazoïque en acide dinitro-4,5-hydrazino-2-benzoïque (sous l'action de l'anhydride sulfureux formé aux dépens de l'acide sulfurique et de l'iodure de potassium), puis de la cyclisation du dérivé hydrazino²).

Dans l'acide II, le groupe nitro situé en 4 est mobile et se laisse remplacer par un groupe hydroxyle sous l'action d'un alcali dilué; on obtient ainsi l'acide nitro-5-hydroxy-4-iodo-2-benzoïque (IV); celui-ci, chauffé avec de la soude caustique diluée en présence de

¹) *Helv.* **34**, 1860 (1951).

²) D'après *Pfanstiel & Janecke*, *B.* **75**, 1097 (1942), la réduction d'un diazoïque en hydrazine par l'anhydride sulfureux est facilitée par l'addition d'iodure de potassium.