

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 273-281 (1979)

Dihydroisochinolinumlagerung, 25. Mitt.¹⁾

Untersuchungen der Stereochemie durch chemische Korrelation

Joachim Knabe^{*)**)} und Axel Ecker^{***)} †

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, 66 Saarbrücken
Eingegangen am 7. April 1978

Die Umlagerung von 1-Benzyl-1,2-dihydroisochinolininen verläuft intermolekular, gleichzeitig jedoch stereoselektiv oder stereospezifisch. Aus diesem Grunde wurde ein bimolekularer konzentrierter Mechanismus für die Reaktion vorgeschlagen. Wenn dieser zutrifft, sollte aus S-1 bei der Umlagerung über 3 das Iminiumsalz R-4 erhalten werden. Die Untersuchung der Konfiguration der Ausgangs- und Endprodukte durch chemische Korrelation ergab, daß aus S(+)¹ bei der Umlagerung S(-)⁴ entsteht, so daß der postulierte Mechanismus nicht aufrechterhalten werden kann.

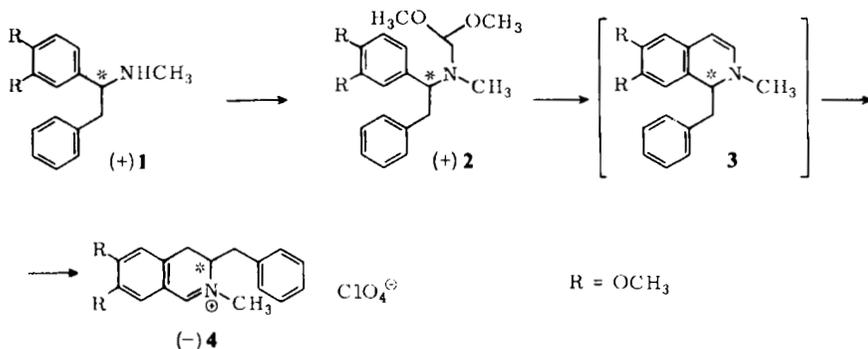
Dihydroisoquinoline Rearrangement, XXV: Investigation of the Stereochemistry by Chemical Correlation

The rearrangement of 1-benzyl-1,2-dihydroisoquinolines, which had proved to be intermolecular and stereoselective or even stereospecific in nature, was assumed to occur by a bimolecular concerted mechanism. If this hypothesis was correct, S-1 should rearrange *via* 3 to yield the iminium salt R-4. Investigation of the configurations of starting material and end product by chemical correlation showed, however, that S(-)⁴ is obtained by rearrangement of S(+)¹. Accordingly the postulated mechanism cannot be correct.

Wie frühere Untersuchungen²⁾³⁾ gezeigt haben, verläuft die 1-Benzyl-1,2-dihydroisochinolinumlagerung intermolekular. Dieser Verlauf der Umlagerungsreaktion wurde im Arbeitskreis von Dyke⁴⁾ durch Kreuzungsexperimente bestätigt. Die Tatsache, daß keine Phenyl- oder Alkyl-, sondern ausschließlich Benzyl- oder vinyloge Benzylreste zur Wanderung befähigt sind, ließ an einen Mechanismus denken, bei dem intermediär mesomeriestabilisierte Benzylkationen, -anionen oder -radikale auftreten. Die Vorstellung freier Ionen oder Radikale mußte schließlich aufgegeben werden, als bei der Umlagerung von optisch aktivem 1-Benzyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2-dihydroiso-

**) Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Horst Pommer zum 60. Geburtstag gewidmet.

chinolin (**3**), das aus (+)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylamino-2-phenyl-ethan [(+)**1**] durch Alkylierung mit Bromacetaldehyddimethylacetal zu (+)**2** und dessen *Pomeranz-Fritsch*-Zyklisierung dargestellt worden war, (-)-3-Benzyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat [(-)**4**] erhalten worden war³⁾.



Das Asymmetriezentrum am C-1 wird während der Reaktion aufgehoben, und es entsteht offensichtlich ein neues am C-3-Atom. Die 1-Benzyl-1,2-dihydroisochinoliniumlagerung verläuft also stereoselektiv oder stereospezifisch.

Bei Isomerisierungen unter Verschiebung von Kohlenstoffatomen, die sterisch kontrolliert ablaufen, können aber die Reaktionspartner in keiner Phase der Reaktion vollkommen „frei“ vorliegen. Von *Knabe* und *Dörr*³⁾ wurde deswegen ein Übergangszustand aus zwei 1,4-Dihydroisochinoliniumionen vorgeschlagen, in dem die beiden Moleküle so angeordnet sind, daß das C-1-Atom des einen Moleküls dem C-3-Atom des anderen gegenüberliegt und vice versa. Unabhängig davon kamen *Dyke* und *Kinsman*⁵⁾ zu ähnlichen Vorstellungen über den Ablauf der Dihydroisochinolinumlagerung. Intermolekulare thermische Mehrzentrenreaktionen dieser Art (Abb. A) sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

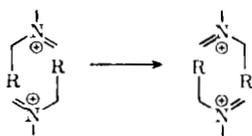
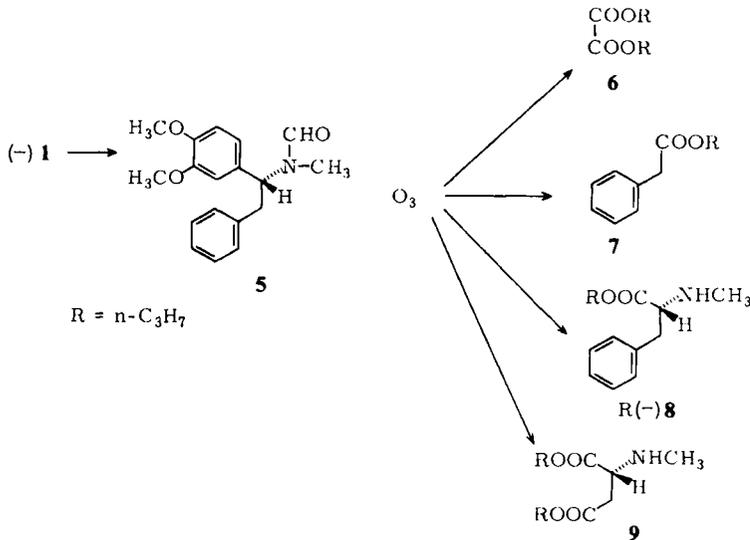


Abb. A

Wenn der von *Knabe* und *Dörr*³⁾ vorgeschlagene bimolekulare konzertierte Reaktionsablauf richtig ist, müßte bei der Umlagerung eine Umkehrung der Konfigurationsbezeichnung eintreten, d. h. aus S-**1** müßte R-**4** entstehen. Zur Überprüfung des vorgeschlagenen Reaktionsverlaufes wurden daher die absoluten Konfigurationen von (+)**1** und (-)**4** durch chemische Korrelation und chiroptische Verfahren bestimmt. In der vorliegenden Mitteilung wird über die Ergebnisse der chemischen Korrelationen berichtet.

Konfiguration von (+) 1

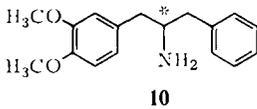
Zur Klärung der Konfiguration von **1** wurde eine erschöpfende Ozonolyse⁶⁻⁸⁾ durchgeführt. Da Ozon Aminogruppen angreift⁹⁾, wurde (-) **1** als Formamid **5** eingesetzt. Der Ozonolyseansatz wurde mit Perameisensäure nachoxidiert, die entstandenen Carbonsäuren wurden in die n-Propylester verwandelt.



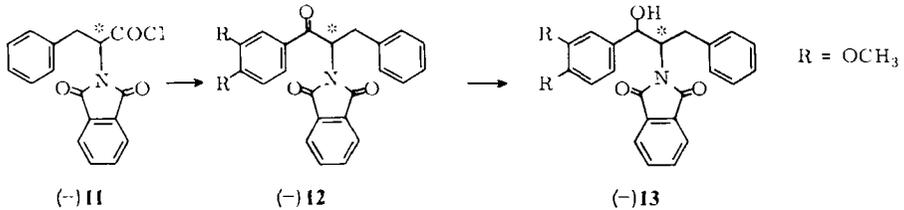
Die Oxidationsprodukte **6–9** konnten isoliert und NMR-spektroskopisch identifiziert werden. Den Hauptanteil stellte Oxalsäuredipropylester (**6**), es folgten Phenylessigsäurepropylester (**7**) und (-)-N-Methyl-phenylalaninpropylester [(-) **8**], während das eigentlich erwartete Asparaginsäurederivat **9** nur in geringer Menge entstanden war. **8** wurde durch präparative DC gereinigt. Zur Identifizierung von **8** diente aus S(-)-N-Methylphenylalanin¹⁰⁾ hergestelltes S-(+)**8**. Die CD-Spektren von synthetischem S(+)**8** und dem Ozonolyseprodukt (-)**8** sind spiegelbildlich. Das aus (-)**1** erhaltene Ozonolyseprodukt besitzt demnach R-Konfiguration. Hieraus läßt sich für das Amin (+)**1** S-Konfiguration ableiten.

Konfiguration von (-) 4

Die Konfiguration von (-)**4** sollte durch Synthese aus einem optisch aktiven Ausgangsprodukt bekannter Konfiguration geklärt werden. Als wichtiges Zwischenprodukt sollte das optisch aktive Amin **10** synthetisiert werden, das durch *Friedel-Crafts*-Acylierung von 1,2-Dimethoxybenzol mit S(-)-Phenylalanin zugänglich sein sollte.

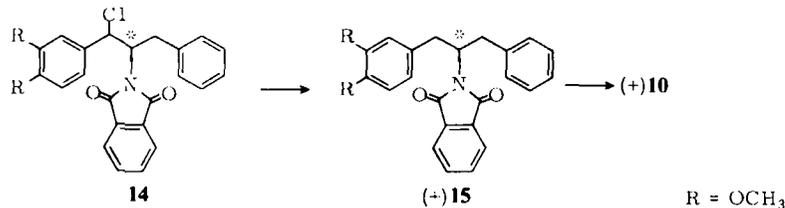


Nach der Literatur¹¹⁾¹²⁾ können α -Aminosäurechloride als N-Phthaloylverbindungen mit Benzol zu den entsprechenden α -Aminoketonen umgesetzt werden. Das aus S-(–)-Phenylalanin gewonnene (–)-N-Phthaloyl-S-phenylalanylchlorid [(–)11]¹³⁾ ergab mit 1,2-Dimethoxybenzol das (–)-N-Phthaloylketon (–)12.

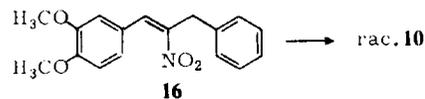


Bei der Abspaltung des Phthaloylrestes von (–)12 mit Hydrazin in Ethanol bei Raumtemperatur trat Racemisierung ein. Beim Versuch, (–)12 mit Lithium-tri-(tert. butoxy)-aluminiumhydrid¹⁴⁾ zum vermutlich stabileren Alkohol zu reduzieren, erfolgte statt der Reduktion ebenfalls Racemisierung der Ausgangsverbindung. Die Reduktion von (–)12 zum N-Phthaloyl-aminoalkohol (–)13 konnte schließlich nach *Meerwein-Ponndorf-Verley* mit Aluminiumisopropylat in Isopropanol erreicht werden.

Analog der Darstellung von S-(+)-Amphetamin aus 1R, 2S-(–)-Ephedrin¹⁵⁾ wurde in (–)13 die alkoholische Gruppe durch Cl ersetzt und das Chlorid 14 durch Hydrierung mit Palladium/Kohle in das N-Phthaloylamin (+)15 verwandelt, aus dem durch Hydrazinolyse (+)10 erhalten wurde.



(+)10 war auch durch Abspaltung des Phthaloylrestes von (–)13 mit Hydrazin und anschließende Hydrogenolyse mit Pd/BaSO₄ zugänglich. Racemisches Amin 10 wurde durch Kondensation von Veratrumaldehyd mit 1-Nitro-2-phenylethan¹⁶⁾ und Reduktion des Nitrostyrols 16 mit LiAlH₄ in hoher Ausbeute gewonnen.



Die Racematspaltung von **10** gelang nicht. Rac. **10** wurde mit Ameisensäure formyliert und nach *Bischler-Napieralski* ringgeschlossen. Methylierung mit Methyljodid ergab rac. **4**, das als Perchlorat in allen Eigenschaften mit dem aus rac. **1** erhaltenen Umlagerungsprodukt¹⁷⁾ übereinstimmte.

Völlig analog erfolgte die Synthese von optisch aktivem **4**. Aus (+) **10** wurde (-) **4** erhalten, das in allen Daten mit dem aus (+) **1** erhaltenen Umlagerungsprodukt³⁾ übereinstimmte. Die CD-Spektren beider Verbindungen sind deckungsgleich. Die Identität der Drehwerte des Umlagerungsproduktes³⁾ und des Syntheseproduktes (-) **4** macht es wahrscheinlich, daß die Umlagerung nicht stereoselektiv, sondern stereospezifisch verläuft.

(-) -3-Benzyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat [(-) **4**] besitzt demnach S-Konfiguration wie das Ausgangsprodukt (+) **1**.

Nach diesen stereochemischen Befunden kann der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus für die Dihydroisochinolinumlagerung nicht aufrechterhalten werden.

Wir danken dem Fonds der Chemie für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Heiztisch-Mikroskop; *IR-Spektren*: Beckmann IR 20 A; *UV-Spektren*: Zeiss PMQ II und DMR 21; *NMR-Spektren*: Hitachi Perkin-Elmer R 24; *CD-Spektren*: Jasco J-20, Japan Spectroscopic Co., Ltd.; *Spezifische Drehungen*: Lichtelektrisches Präzisionspolarimeter LEP A2, Carl Zeiss.

1. Racematspaltung von 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylamino-2-phenyl-ethan (**1**)

27 g (0,1 mol) **1**¹⁸⁾ und 38 g (0,1 mol) (+)-O,O'-Dibenzoyl-D-weinsäure wurden in 500 ml Ethanol gelöst und 15 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen fiel ein Diastereomeren Salz in weißen Nadeln aus, das fünfmal aus je 250 ml Ethanol umkristallisiert wurde. Das 1-Dibenzoyltartrat wurde in Wasser suspendiert, unter Kühlung mit 10proz. NaOH versetzt und die Base in Ether geschüttelt. Ausb. 6,2 g (40 % d. Th.) (-) **1**, Sdp.:_{0,01} 138–142° $[\alpha]_{D}^{22} = -83.2^{\circ}$ (absol. Ethanol, c = 2.547).

2. Erschöpfende Ozonolyse von (-)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylamino-2-phenyl-ethan [(-) **1**]

4 g (0,015 mol) (-) **1** wurden mit 8 g wasserfreier Ameisensäure 3 h auf 180° erhitzt und anschließend die flüchtigen Bestandteile i. Vak. entfernt. Das Formamid **5** fiel als schwachgelbes Öl an, das ohne weitere Reinigung zur Ozonolyse eingesetzt wurde.

Durch die Lsg. von **5** in einem Gemisch aus 200 ml Methylenchlorid, 100 ml Methanol und 15 ml Wasser wurde bei Raumtemp. während 3 h 5proz. Ozon (50 l/h) geleitet. Zur Nachoxidation wurde die Reaktionslsg. mit 10 ml 30proz. H₂O₂ und 10 ml wasserfreier Ameisensäure versetzt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen.

Zur Zersetzung überschüssiger Persäure und H₂O₂ wurde 1 g Pd/C (5 % Pd) zugegeben und auf dem Wasserbad erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr auftrat. Nach Filtration wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und i. Vak. auf 50 bis 70 ml eingedampft. Darauf setzte man nochmals 50 ml Wasser hinzu und engte bis zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in 200 ml 1 N HCl aufgenommen und 4 h rückfließend erhitzt.

Nach Eindampfen i. Vak. wurde das gelbbraune Rohprodukt mit 25 ml n-Propanol versetzt, welches 4 g Chlorwasserstoff enthielt, und 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurde i. Vak. bei 30° eingengt und der Rückstand zwischen Ether und kalter, an NaCl gesättigter NaHCO₃-Lsg. verteilt, die Etherphase mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. 1,7 g eines dunkelbraunen Öls, das nach Kugelrohrdestillation 1 g einer gelbbraunen Flüssigkeit lieferte. Durch Mikrodestillation i. Hochvak. wurden zwei Fraktionen erhalten, deren Bestandteile durch NMR-Spektroskopie sowie dc Vergleich mit authentischer Substanz identifiziert werden konnten:

500 mg einer niedrigsiedenden (34°/0,08 Torr) Fraktion, die vorwiegend Oxalsäure-di-n-propylester (6) enthielt; 250 mg einer höhersiedenden (60°/0,08 Torr) Fraktion, die neben 6 Phenyl-essigsäure-n-propylester (7), N-Methyl-phenylalanin-n-propylester (8) und in geringer Menge N-Methyl-asparaginsäure-di-n-propylester (9) enthielt.

Letztere Fraktion wurde durch präp. DC aufgetrennt [PSC-Fertigplatte (Merck) Kieselgel 60 F₂₅₄ (20 x 20 cm); (Cyclohexan/Ether 50:50 Vol.); viermalige Entwicklung bei Kammer-sättigung; Laufhöhe 15 cm].

Zur Identifizierung von 8 neben etwa 10 weiteren Verbindungen (Bildung von Artefakten bei der präp. DC) wurde auf anderem Wege dargestellter S-(+)-N-Methyl-phenylalanin-n-propylester [(+)-8] aufgetragen. Man erhielt 2 bis 3 mg Ozonolyseprodukt (-)8. UV (MeOH): λ_{\max} = 268,5, 265, 258,5, 253, 247,5, 217 (sh) nm. CD (MeOH): positive Max. λ = 268, 262 nm, negative Max. λ = 265, 258,5, 217 nm.

3. S-(+)-N-Methyl-phenylalanin-n-propylester [S(+)-8]

4,3 g (0,02 mol) S-(+)-N-Methyl-phenylalanin-Hydrochlorid¹⁰⁾ wurden in 25 ml absol. n-Propanol gelöst, das 3 g HCl enthielt, und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde bei 30° i. Vak. weitgehend eingengt und der Rückstand zwischen kalter, an NaCl gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Ether verteilt. Die Etherphase wurde mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. 3,3 g Rohprodukt, das nach Destillation i. Hochvak. (0,08 Torr) eine zwischen 71–73° siedende Fraktion von 2,8 g (63 % d. Th.) S(+)-8 ergab. IR (Film): 3335 (NH), 1735 cm⁻¹ (C=O). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 268 (1.97), 264.5 (2.17), 258.5 (2.29), 253 (2.22), 247 (2.18), 217 (sh) nm (3.64). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.22 (s; 5H arom.), 4.00 (t; OCH₂), 3.45 (m; CH), 2.96 (m; CH₂), 2.36 (s; NCH₃), 2.02–1.20 (m; CH₂, NH), 0.88 (t; CH₃). CD (MeOH): λ ($\Delta\epsilon \cdot 10^2$) = 273 (0), 268.5 (-1.4), 267 (0), 265.5 (1.3), 264 (0), 262.5 (-1.4), 261 (0), 259 (2.1), 256.5 (0,2), 252 (sh) (3.6), 217 nm (491.6). $[\alpha]_D^{21} = +30.1^\circ$ (absol. Ethanol, c = 2.252). C₁₃H₁₉NO₂ (221.3) Ber.: C 70.6 H 8.65 N 6.3; Gef.: C 70.3 H 8.55 N 6.7.

4. S(-)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-phenyl-2-phthaloylamino-propan-1-on [S(-) 12]

31,4 g (0,1 mol) S(-)-N-Phthaloyl-phenylalanylchlorid [S(-)-11]¹³⁾, $[\alpha]_D^{21} = -202.5^\circ$ (absol. Benzol, c = 1.911) und 28 g (0,2 mol) 1,2-Dimethoxybenzol wurden in 150 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 15 g (0,11 mol) AlCl₃ versetzt. Nach dreitägigem Stehen bei Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch auf 150 g Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 100 ml Wasser, 100 ml 2proz. NaOH und wieder mit 100 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über K₂CO₃ wurde das orangefarbene Öl sc gereinigt (Kieselgel 70–230 mesh ASTM (Merck); Chloroform/Essigester 97:3 Vol.). Man erhielt ein schwachgelbes Öl, aus dem nach Lösen in Ethanol 2,2 g (5 % d. Th.) racem. 12 in weißen Prismen vom Schmp. 143° auskristallisierte. C₂₅H₂₁NO₅ (415.5) Ber.: C 72.3 H 5.10 N 3.4; Gef.: C 72.5 H 5.15 N 3.3. Das nicht kristallisierbare S(-) 12 wurde nach Trocknung i. Vak. als amorphes Produkt erhalten. Ausbeute: 16,1 g (39 % d. Th.). IR (KBr): 1765, 1705, 1680 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ (ppm)

= 7.80–6.70 (m; 12H arom.), 5.80 (m; CH), 3.85 (s; OCH₃), 3.75–3.35 (m; CH₂). Mol.-Masse 415 (ms). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -195.5^{\circ}$ (CHCl₃, c = 1.816).

5. *S(-)-1-Hydroxy-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-phenyl-2-phthaloyl-amino-propan* [S(-) 13]

21 g (0,05 mol) S(-)12 wurden mit 0,1 mol einer 1 M Lsg. von Aluminiumisopropylat in Isopropanol erhitzt und das entstehende Aceton im Gemisch mit Isopropanol kontinuierlich abdestilliert, bis nach ca. 6 h kein Aceton mehr nachzuweisen war. Dann wurde das Isopropanol i. Vak. weitgehend entfernt, der Rückstand auf 50 ml Eis gegossen und mit 55 ml eiskalter 6 N HCl hydrolysiert. Es wurde mit Ether ausgeschüttelt, die Etherphase mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Reinigung des schwach gelben Öls, das noch Ausgangsprodukt enthielt, erfolgte durch SC (Kieselgel 70–230 mesh ASTM (Merck); Chloroform/Ethanol 98 : 2 Vol.). Ausb. 10,6 g (51 % d. Th.) blaßgelbes Öl, das nur schwer kristallisierte. Blaßgelbe Prismen, Schmp. 142–143° (Ethanol). IR (KBr): 3490 (OH), 1775, 1690 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.77–6.57 (m; 12H arom.), 5.34–4.56 (m; CH), 3.99 (s; OH), 3.82 (s; OCH₃), 3.65–2.70 (m; CH₂). $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -38.1^{\circ}$ (CHCl₃, c = 2.162). C₂₅H₂₃NO₅ (417.5) Ber.: C 71.9 H 5.55 N 3.4; Gef.: C 71.8 H 5.48 N 3.2.

6. *S(+)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-phenyl-2-phthaloyl-amino-propan* [S(+) 15]

4,2 g (0,01 mol) (-)13 wurden in 50 ml absol. Chloroform gelöst, unter Eiskühlung portionsweise mit 4,2 g (0,02 mol) PCI₅ versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde auf Eis gegossen, die Chloroformphase mit kalter NaHCO₃-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Man erhielt 4 g 14 als gelbes Öl, das direkt zur Hydrierung eingesetzt wurde.

4 g 14 wurden in 50 ml absol. Ethanol gelöst, 1 g Pd/C (5 % Pd) und 1 g MgO zugegeben und bei Raumtemp. und 1 at hydriert. Nach 48 h war die berechnete Menge H₂ aufgenommen, das Ethanol wurde i. Vak. weitgehend entfernt, 25 ml Wasser zugegeben und mit Ether extrahiert. 2,8 g eines gelben Öls, das sorgfältig gereinigt wurde (Kieselgel 70–230 mesh ASTM (Merck); Ether/Cyclohexan 75 : 25 Vol.). Ausb. 1,8 g zähes, schwachgelbes Öl (45 % d. Th., bez. auf eingesetztes (-)13). IR (Film): 1775, 1610 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.64 (s; 4H arom.), 7.20 (s; 5H arom.), 6.72 (s, 3H arom.), 5.15–4.47 (m; CH), 3.77 (s; OCH₃), 3.72 (s; OCH₃), 3.57–2.86 (m; CH₂). C₂₅H₂₃NO₄ (401.5) Mol.-Masse 401 (ms); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +28.6^{\circ}$ (absol. Ethanol, c = 1.048).

7. *S(+)-2-Amino-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-phenyl-propan* [S(+)10]

a) 1,5 g (36 mmol) S(+)15 wurden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 0,6 g (10 mmol) 85proz. Hydrazinhydrat 45 min rückfließend erhitzt. Dann wurde mit 2 N HCl angesäuert und 15 min auf 60° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde unlösliches Phthaloylhydrazid abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingeeengt, mit 2 N NaOH alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Extraktion der Etherphase mit 2 N HCl wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Ethanol/Ether kristallisiert.

S(+)-10-Hydrochlorid fiel in feinen weißen Nadeln vom Schmp. 179–180° an. Ausb. 600 mg (53 % d. Th.). IR (KBr): 2900 cm⁻¹ (NH). NMR (D₂O; (CH₃)₃Si CH₂CH₂COO⁻Na⁺ i. Stand.): δ (ppm) = 7.59–6.71 (m; 8H arom.), 4.18–3.56 (m; CH), 3.87 (s; OCH₃), 3.19–2.73 (m; CH₂). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +1.6^{\circ}$ bis 1.8° (H₂O, c = 2.0). C₁₇H₂₂NO₂Cl (307.8) Ber.: C 66.3 H 7.20 N 4.6; Gef.: C 66.1 H 7.13 N 4.6.

b) 4,2 g (0,01 mol) (-)13 wurden, wie unter 7a) beschrieben, in (-)-2-Amino-1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-phenyl-propan-hydrochlorid überführt. Verfilzende feine Nadeln vom Schmp. 173–174° (Ethanol/Ether). Ausb. 1,1 g (33 % d. Th.). IR (KBr): 3540, 3380, 3300 (OH), 2960 cm⁻¹ (NH). NMR (D₆DMSO; D₅DMSO i. Stand.): δ (ppm) = 8.27 (s; NH₃), 7.29–6.78 (8 H,

darunter: 7.18 (s; 5 H arom.), 6.40–6.03 (m; OH), 5.18–4.89 (m; CH), 3.94–3.42 (7 H, darunter: 3.86 (s; OCH₃), 2.91–2.70 (m; CH₂). $[\alpha]_D^{19} = -27.8^\circ$ (H₂O; c = 2.022). C₁₇H₂₂NO₃Cl · 1/2 H₂O (332.8) Ber.: C 61.4 H 6.97 N 4.2; Gef.: C 61.5 H 6.84 N 4.3.

1 g (0,03 mol) Aminoalkohol-Hydrochlorid wurde nach *Rosenmund* und *Karg*¹⁹) hydriert. Ausb. 700 mg (76 % d. Th.) S-(+)-10-Hydrochlorid. $[\alpha]_D^{20} = +2.0^\circ$ (H₂O; c = 2.345).

8. 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-nitro-3-phenyl-prop-1-en (16)

8,3 g (0,05 mol) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd und 7,6 g (0,05 mol) 1-Nitro-2-phenyl-ethan²⁰) (dargestellt²¹) aus 1-Brom-2-phenyl-ethan) wurden in 40 ml Ethanol gelöst, mit 10 Tropfen einer 5proz. ethanol. Methylamin-Lsg. versetzt und 8 d bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Ether aufgenommen, mit konz. wässriger NaHSO₃-Lsg. und Wasser gewaschen und die Etherphase über Na₂SO₄ getrocknet. Orangegelbes Öl, das durch Kugelrohrdest. (185–188°/0,1 Torr) gereinigt wurde und bei Raumtemp. spontan kristallisierte. Ausb. 8,2 g (55 % d. Th.), Schmp. 98–99°. IR (KBr): 1650 cm⁻¹ (C=C). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.29 (s; CH), 7.28 (s; 5 H arom.), 7.08–6.72 (m; 3 H arom.), 4.30 (s; CH₂) 3.86 (s; OCH₃), 3.64 (s; OCH₃). C₁₇H₁₇NO₄ (299.3) Ber.: C 68.2 H 5.73 N 4.7; Gef.: C 68.2 H 5.57 N 4.9.

9. Racem. 2-Amino-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-phenyl-propan (10)

4,5 g (0,015 mol) 16 in 75 ml absol. Ether wurden tropfenweise zur gerührten Suspension von 1,7 g (0,045 mol) LiAlH₄ in 75 ml Ether gegeben und 4 h rückfließend erhitzt. Dann wurde hydrolysiert, die Etherphase abgetrennt, das ausgefallene Al(OH)₃ mit Ether gewaschen, die vereinigten organ. Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das schwachgelbe, ölige Amin 10 wurde in das Hydrochlorid überführt und dieses aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Feine weiße Nadeln vom Schmp. 185–186°. Ausb. 3,4 g (74 % d. Th.). IR- und NMR-Daten von 10-Hydrochlorid stimmen mit denen von S-(+)-10-Hydrochlorid überein.

10. Racem. 3-Benzyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinolinperchlorat (4)

3-Benzyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin

2 g (7,5 mmol) 10 wurden mit 1 g (22 mmol) Ameisensäure 2 h auf 180° erhitzt. Dann wurden alle flüchtigen Bestandteile i. Vak. entfernt und das schwachgelbe, ölige Formamid direkt zum Ringschluß nach *Bischler-Napieralski* eingesetzt. IR (Film): 3340 (NH), 1740 cm⁻¹ (C=O).

Die Lsg. des Formamids in 10 ml Xylol wurde mit 6 ml POCl₃ 1 h rückfließend erhitzt, nach dem Abkühlen mit 80 ml Ligroin versetzt, die abgeschiedene Substanz mehrfach mit heißem Wasser extrahiert, die gelbe Lsg. mit NaHCO₃ alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. 1,4 g (66 % d. Th.) hellgelbes, öliges 3,4-Dihydroisochinolin.

Zur Charakterisierung wurde ein Teil des 3,4-Dihydroisochinolins in das Hydroperchlorat überführt. Feine gelbe Nadeln vom Schmp. 179–180° (Ethanol). IR (KBr): 1640 cm⁻¹ (C=N). UV (MeOH): λ_{\max} (lgε) = 366.5 (3.89), 311 (4.07), 238 nm (4.23). NMR (CD₃CN, CH₂CN i. Stand.): δ (ppm) = 8.59 (s; H-1) 7.31 (s; H-8) 7.26 (s; 5 H arom.), 6.97 (s; H-5), 4.34–4.12 (m; H-3), 3.95 (s; OCH₃), 3.84 (s; OCH₃), 3.23–2.76 (m; CH₂, NH). C₁₈H₂₀NO₂Cl (381.8) Ber.: 56.6 H 5.28 N 3.7; Gef.: C 57.0 H 5.27 N 3.6.

3-Benzyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumjodid

1 g (3,6 mmol) 3,4-Dihydroisochinolin wurde in 20 ml Methanol/Aceton (1:1 Vol.) gelöst und mit 2 g (14 mmol) CH₃I 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisierte das Methojodid auf Zusatz von Ether in gelben Prismen vom Schmp. 191–192° (Ethanol/Ether).

Ausb. 1,2 g (79 % d. Th.). IR (KBr): 1660 cm^{-1} (C=N). NMR (CDCl_3) δ (ppm) = 9.68 (s; H-1), 7.63 (s; H-8), 7.21 (s; 5 H arom.), 6.83 (s; H-5), 4.67–4.12 (m; H-3), 4.10–2.48 (13 H, darunter: 3.96 (s; OCH_3), 3.86 (s; OCH_3), 3.73 (s; NCH_3)). $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ (423.3) Ber.: C 53.9 H 5.24 N 3.3; Gef.: C 53.9 H 5.14 N 3.4.

3-Benzyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat (4)

0,85 g (2 mmol) Methojodid wurden in 10 ml 80proz. Methanol gelöst und mit 10 Tropfen 70proz. HClO_4 versetzt. 4 fiel in hellgelben Nadeln aus. Schmp. $167\text{--}168^\circ$ (Ethanol), Lit.¹⁷⁾: $167\text{--}168^\circ$. Ausb. 700 mg (88 % d. Th.). IR (KBr): 1660 cm^{-1} (C=N). UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 370 (4.00), 313 (4.03), 249.5 nm (4.34). NMR (CD_3CN , CHD_2CN i. Stand.): δ (ppm) = 8.56 (s; H-1), 7.28 (s; 6 H arom.), 6.99 (s; H-5), 4.35–3.45 (10 H, darunter: 3.96 (s; OCH_3), 3.85 (s; OCH_3), 3.63 (s; NCH_3), 3.45–2.48 (m; CH_2). $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{Cl}$ (395.8) Ber.: C 57.7 H 5.60 N 3.5; Gef.: C 57.5 H 5.77 N 3.6.

11. S(-)-3-Benzyl-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinolinium-perchlorat [S(-)-4]

In gleicher Weise wie unter 10) beschrieben wurden aus 2 g (7,5 mmol) S(+)-10 (aus 2,5 g S(+)-10-HCl, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1.7^\circ$) das optisch aktive Perchlorat (-)4 dargestellt. Farblose Plättchen vom Schmp. $141\text{--}142^\circ$ (Ethanol) (Lit.³⁾: $140\text{--}141^\circ$. Ausb. 500 mg (17 % d. Th., bez. auf eingesetztes S(+)-10).

IR- und NMR-Spektrum von S(-)-4 sind mit denen von racem. 4 identisch. CD (CH_3CN): $\lambda(\Delta\epsilon \cdot 10^2) = 450 (0), 373 (-604.3), 328.5 (0), 310 (528.8), 274 (0), 269 (-37.8), 264.5 (0), 253 (712.3), 240 (0), 232 (-442.5), 226.5 (0), 218\text{ nm} (1392.1)$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -161.7^\circ$ (absol. Acetonitril, $c = 1.966$) (Lit.³⁾: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -161.3^\circ$. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{Cl}$ (395.8) Ber.: C 57.7 H 5.60 N 3.5; Gef.: C 58.0 H 5.62 N 3.0.

Literatur

*** Aus der Dissertation A. Ecker, Saarbrücken 1977.

24. Mitt.: J. Knabe und G. Link, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 72 (1976).
- J. Knabe und K. Detering, Chem. Ber. 99, 2873 (1966).
- J. Knabe und R. Dörr, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 784 (1973).
- R.G. Kinsman, A.W.C. White und S.F. Dyke, Tetrahedron 31, 449 (1975).
- J. Knabe, R. Dörr, S.F. Dyke und R. Kinsman, Tetrahedron Lett. 1972, 5373.
- P.A. Stadler und A. Hofmann, Helv. Chim. Acta 45, 2005 (1962).
- H. Corrodi und E. Hardegger, Helv. Chim. Acta 39, 889 (1956).
- A.C. Barker und A.R. Battersby, J. Chem. Soc. C 1967, 1317.
- A.R. Battersby und T.P. Edwards, J. Chem. Soc. 1960, 1214.
- E. Fischer und W. Lipschitz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 48, 360 (1915).
- S. Gabriel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 57 (1911).
- H. Zinner und G. Brossmann, J. Prakt. Chem. 277, 94 (1958).
- J.C. Sheehan, D.W. Chapman und R.W. Roth, J. Am. Chem. Soc. 74, 3822 (1952).
- H.C. Brown und R.F. McFarlin, J. Am. Chem. Soc. 80, 5372 (1958).
- E. Schmidt, Arch. Pharm. (Berlin) 252, 89 (1914).
- E. Profft, Arzneim.-Forsch. 9, 157 (1959).
- Dissertation R. Dörr, Saarbrücken 1972.
- R.B. Moffett und W.M. Hoehn, J. Am. Chem. Soc. 69, 1792 (1947).
- K.W. Rosenmund und E. Karg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 75, 1850 (1942).
- W. Borsche und F. Sinn, Justus Liebigs Ann. Chem. 553, 260 (1942).
- Organikum, S. 238, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1969.