

Cer(IV)oxidationen von β -Aminoketonen, 8. Mitt.¹⁾:

Synthese von im Piperidinteil verschieden substituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin

Ulrike Holzgrabe* und Elisabeth Inkmann

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn

Eingegangen am 17. März 1992

1- und 3-alkyl- und/oder arylsubstituierte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline sind durch oxidative Cyclisierung von *N*-Benzyl- β -aminoketonen mit Cer(IV)sulfat zugänglich. In nahezu allen Fällen werden Diastereomerenmische erhalten. Nach Austausch der Ketofunktion des Aminoketones gegen COOR-, CN-, CHO- oder NO₂-Gruppen gelingt unter den Standardreaktionsbedingungen keine Cyclisierung, da die Hydrolyse zu *N*-Benzyl-*N*-methylaminopropionsäure und die Oxidation in benzyllischer Stellung zu Benzaldehyden und Benzoesäuren Überhand gewinnt. Im Fall der Oxidation des Benzylaminopropionaldehydacetals-Derivates **1k** wurde ein Isochinolindion **4k** isoliert.

Vorangegangene Arbeiten zeigten, daß die oxidative Cyclisierung von *N*-Benzyl- β -aminoketonen mit Cer(IV)sulfat in schwefelsaurer Lösung eine sehr flexible Methode zum Aufbau von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolingerüsten ist: 5-, 6- und 8-alkyl-, halogen- oder nitrosubstituierte Derivate²⁾ sind ebenso darstellbar wie 4-spiro-Verbindungen³⁾, Phenanthridinone⁴⁾ und höher oxidierte Analoga wie 1-Oxo-1,2-dihydroisochinoline⁵⁾.

In Fortsetzung dieser Untersuchungen sollen nun 1- und 3-alkyl- und/oder -arylsubstituierte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline auf dem oben beschriebenen Weg synthetisiert werden, um auf diese Weise zu Naturstoffgerüsten⁶⁻⁹⁾ und pharmakologisch interessierenden Substanzen wie Analogen des β -sympathomimetischen Broncholytikums Trime-thoquinol¹⁰⁾ oder Antidepressiva¹¹⁾ zu gelangen. Außerdem soll ausgelotet werden, inwieweit die Ketofunktion der β -Aminoketone gegen andere Carbonyl- oder carbonylanaloge Gruppen ausgetauscht werden kann, ohne daß die Bildung des α -Oxoalkylradikals, das nach bisherigen Untersuchungen zum Reaktionsverlauf die reaktionsbestimmende Zwischenstufe¹⁾ darstellt, zurückgedrängt wird.

Synthese der Oxidationsedukte 1

Die *N*-Benzyl- β -aminoketonderivate **1a-c**, Edukte für die Cyclisierung zu 3-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen, werden durch Addition von Benzylmethyl- bzw. Benzylamin an Benzalacetophenon bzw. Benzalacetone synthetisiert (Abb. 1). Die β -Aminoketone **1d-f**, die zu 1-substituierten Tetrahydroisochinolinen ringgeschlossen werden sollen,

Cerium(IV) Oxidations of β -Aminoketones, VIII¹⁾:
Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines with Differently Substituted Piperidine Parts

1- and 3-Alkyl- and/or aryl substituted tetrahydroisoquinolines are obtained by oxidative cyclisation of *N*-benzyl- β -aminoketones with cerium(IV) sulphate. In nearly all cases formation of mixtures of diastereomeres is observed. If the ketone function is replaced with COOR-, CN-, CHO and NO₂-groups no cyclisation occurs under standard reaction conditions. The products of hydrolysis, *N*-benzyl-*N*-methylaminopropionic acid, and of oxidation in benzylic position, benzaldehyde and benzoic acid, are mainly formed during the reaction. The oxidation of the *N*-benzylaminopropionaldehyd acetal **1k** yields the isoquinolinedione **4k**.

lassen sich nach dem im Rahmen dieser Arbeiten schon vielfach angewandten Prinzip der Umaminierung^{2,3)} des Mannich-Salzes, 3-*N,N*-Dimethylamino-1-propio-phenon-HCl, mit *N*-Methyl-*N*-1-phenylethylamin [$\rightarrow$ **1d**], Diphenylmethylamin [$\rightarrow$ **1e**] bzw. *N*-Methyl-*N*-1,2-diphenylethylamin [$\rightarrow$ **1f**] in wäßrigem Ethanol herstellen (Abb. 1).

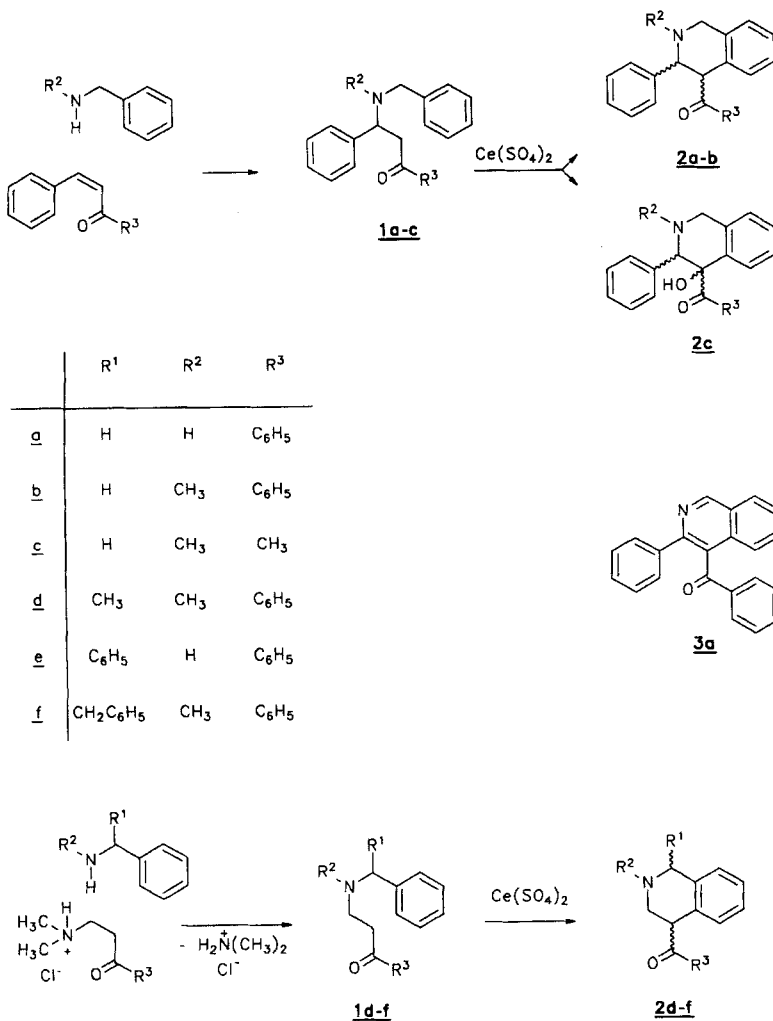
Die β -(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)propionsäure-Derivate **1g** und **1h** werden durch Michael-analoge Addition von Benzylmethylamin an Acrylnitril bzw. Acrylsäureester, im letzten Fall durch Zusatz von FeCl₃ als Katalysator, erhalten (Abb. 1). 2-Nitro-(*N*-benzyl-*N*-methyl)ethylamin (**1i**) konnte nicht durch die von Böhme beschriebenen¹²⁾ Umsetzung von Chlormethyldimethylamin mit dem Nitromethanion und anschließender Umaminierung erhalten werden. Dagegen führte die Addition von Benzylmethylamin an Nitroethen, das aus frisch synthetisiertem Nitroethanol¹³⁾ durch Wassereliminierung mit Phthalsäureanhydrid¹⁴⁾ gewonnen wurde, zum Erfolg (Abb. 1). Das aus dem Reaktionsansatz erhaltene Rohöl, das noch Spuren von Benzylmethylamin und nicht identifizierten Nebenprodukten enthielt, konnte weder sc, noch destillativ, noch durch Kristallisation eines Hydrochlorides ohne weitere Zersetzung gereinigt werden. Ein *N*-Benzyl- β -aminoaldehyd läßt sich auf dem bereits mehrfach erwähnten Weg der Addition des Amins an in diesem Fall Acrolein nicht herstellen, weil der sehr reaktive Aldehyd unter den Reaktionsbedingungen leicht Enamine mit zwei Molekülen Benzylmethylamin bildet: der gewünschten Michael-analogen Reaktion im ersten Schritt folgt die Reaktion des Aldehyds mit einem zweiten

Molekül Benzylmethylamin zu 1,3-Bis-(*N*-benzylmethylamino)-propen. Deshalb wurde **1k** durch nukleophile Substitution von *N*-Methyl-*o*-methylbenzylamin an β -Brompropionaldehyd-ethylenacetal, also an einem geschützten Aldehyd, synthetisiert. Da davon ausgegangen werden kann, daß während der Oxidation in schwefelsaurem Medium die Aldehydfunktion aus dem Acetal freigesetzt wird, wird **1k** direkt zur Cyclisierung eingesetzt.

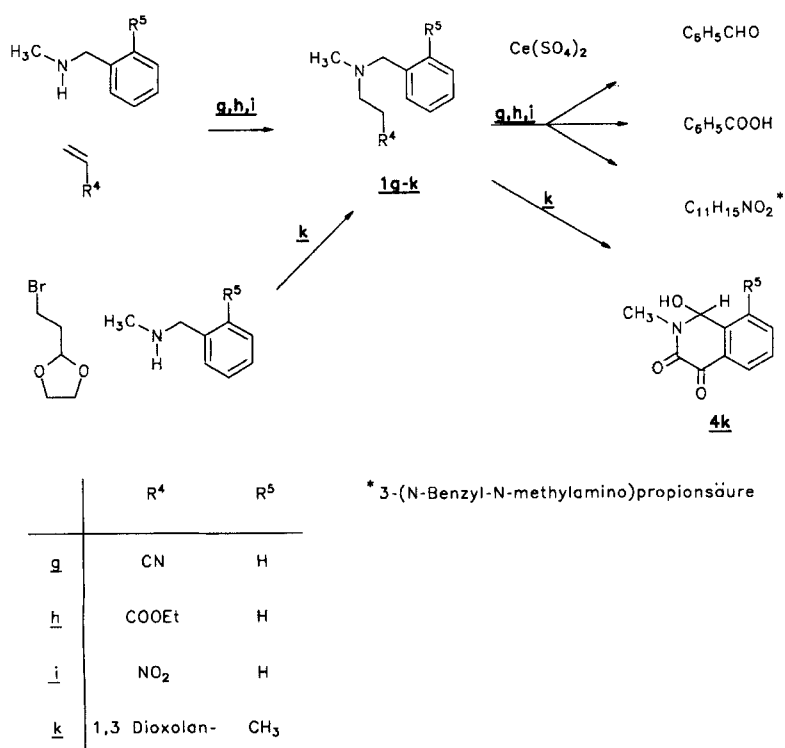
Cyclisierungsversuche

Die *N*-Benzyl- β -aminoketonderivate **1a-f** lassen sich alle mit Cer(IV)sulfat zu den gewünschten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin **2a-f** cyclisieren (Schema 1). Da die β -Aminoketone jeweils ein Chiralitätszentrum aufweisen und durch den Ringschluß ein zweites an C-4 im Tetrahydroisochinolin entsteht, ist insgesamt mit dem Auftreten von vier Stereoisomeren zu rechnen. Die Oxidation von **1b** gibt nur eines der beiden erwarteten diastereomeren 2-Methyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline **2b**. Eine Kopplungskonstante von 9 Hz zwischen H-3 und H-4 weist auf eine

quasi-equatoriale Stellung des Phenylrestes an C-3 und des Benzoylrestes an C-4 am Halbsessel des Piperidinringes hin (vergl.¹⁵). Fehlt am Stickstoff des β -Aminoketons die Methylgruppe [**1a**], wird bei der Oxidation neben dem Isomeren mit zueinander *trans*-stehenden, diequatorialen Substituenten an C-3 und C-4 (*trans*-**2a**), das stets im Überschuß gebildet wird, auch das Diastereomere isoliert, in dem die Substituenten an C-3/4 *cis* zueinander stehen (*cis*-**2a**), wie die Kopplungskonstante von 4 Hz zwischen H-3 und H-4 belegt (vergl.¹⁵). Da die chem. Verschiebungen für diese Protonen in beiden Diastereomeren nahezu identisch sind, kann aufgrund der NMR-Daten nicht entschieden werden, welcher der Substituenten an C-3/4 *quasi*-axial und welcher *quasi*-equatorial steht. Als Nebenprodukt wird in kleinen Ausb. 4-Benzoyl-3-phenylisochinolin (**3a**) (Schema 1) gebildet. Um zu ermitteln, ob das dehydrierte Derivat **3a** aus den Diastereomeren *trans*- oder *cis*-**2a** entstanden ist, wurde versucht, sie einzeln unter den Oxidationsbedingungen zu **3a** umzusetzen. Dies gelang aufgrund der schlechten Löslichkeit der Tetrahydroisochinoline in Schwefelsäure nicht, so daß keine Entscheidung über den Bildungsweg von **3a** gefällt werden kann.



Schema 1: Synthese der *N*-Benzyl- β -aminocarbonyl- bzw. -carbonylanalogen Derivate **1** und deren Oxidation



Fortsetzung Schema 1

Die Oxidation von **1c** liefert ebenfalls beide diastereomeren 4-Acetyl-2-methyl-3-phenyltetrahydroisochinoline *cis/trans*-**2c**. Da zusätzlich in beiden Isomeren eine Hydroxylierung an C-4 stattgefunden hat (vergl. 4-Acetyl-4-hydroxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin in ¹⁾), läßt sich NMR-spektroskopisch nichts über die Stellung des Phenyl- und Acetylrestes an C-3 bzw. C-4 sagen. Auch hier wird eines der beiden Diastereomeren im Überschuß gebildet (Exp. Teil).

Die oxidative Cyclisierung von **1d** mit Cer(IV)sulfat führt zu zwei diastereomeren, 1-methylsubstituierten Tetrahydroisochinolin **2d** (Schema 1), deren relative Konfigurationen sich aus den ¹H-NMR-Spektren ergeben: für beide Isomere werden Kopplungskonstanten von 6 und 8 Hz zwischen den Protonen an C-3 und C-4 gemessen, die für eine axiale Stellung des H-4 und damit für eine *quasi*-equatoriale Position des 4-Benzoylrestes am Halbsessel des Piperidins sprechen. Die Methylgruppe an C-1 ist in dem im Überschuß gebildeten Diastereomeren aufgrund der Tieffeldverschiebung der Methylprotonen sowie der Hochfeldverschiebung des Protons an C-1 (jeweils im Vergleich zum anderen Isomeren) durch eine *quasi*-equatoriale Lage charakterisiert (vergl. ^{16,17)}). Das bedeutet, daß im Hauptprodukt der Benzoyl- und Methylrest am Piperidinring die sterisch günstige *trans*-Stellung zueinander einnehmen (*trans*-**2d**), während im Nebenprodukt die Methylgruppe an C-1 axial steht und die Substituenten damit *cis* zueinander stehen (*cis*-**2d**). Da hier ebenso wie bei der Oxidation von **1a** das Produkt im Überschuß gebildet wird, das durch eine sterisch vorteilhafte diequatoriale und damit *trans*-Stellung der Substituenten an C-1 und C-4 bzw. C-3 und C-4 zuein-

ander charakterisiert ist, scheint der Ringschluß ein thermodynamisch kontrollierter Prozeß zu sein. Eine nachträgliche Epimerisierung an C-4 kann nicht endgültig ausgeschlossen werden, auch wenn Isomerisierungsversuche der einzelnen Isomeren unter Oxidationsbedingungen keine Anzeichen für einen solchen Konfigurationswechsel im ¹H-NMR-Spektrum erkennen ließen.

Während bei der Oxidation von **1f** die Bildung zweier diastereomerer 1-benzylsubstituierter Tetrahydroisochinoline beobachtet wird, die sich weder sc, noch durch fraktionierte Kristallisation, noch als Hydrochloride trennen ließen, wird bei der Cyclisierung von **1e** nur ein 1-Phenyltetrahydroisochinolin **2e** gebildet. Da im ¹H-NMR-Spektrum von **2e** für H-3 und H-4 ein scheinbares A₂X-System beobachtet wird, ist keine Aussage über die Stellung der 4-Benzoylgruppe möglich, und da es aufgrund des fehlenden zweiten Diastereomeren keine NMR-Vergleichsdaten gibt (vergl. **2d**), kann auch nichts über die Stellung der 1-Phenylgruppe gesagt werden.

Der β -Aminopropionsäureester **1h** und das Nitril **1g** konnten unter Standardbedingungen der Cer(IV)oxidation nicht zu den gewünschten Tetrahydroisochinolin cyclisiert werden. Temperaturerhöhung führte zur Hydrolyse des Esters bzw. des Nitrils zur β -(N-Benzyl-N-methylamino)propionsäure, die auch in H₂SO₄ in Abwesenheit von Cer(IV)sulfat entsteht, und ein größerer Cer(IV)überschuß zur Bildung von Benzaldehyd und Benzoesäure. Die Entstehung des Aldehyds bzw. der Säure, die ebenfalls bei der Oxidation von im Aromaten amino- oder methoxysubstituierten N-Benzyl- β -aminoketonen beobachtet wurde²⁾, läßt sich wie folgt erklären: Oxidation zum Radikalkation

am N und Abspaltung eines Protons und eines Elektrons am α -Kohlenstoffatom führt zum Iminiumion, das zu Benzaldehyd und dem *N*-Methylaminopropanon-Derivat hydrolysiert wird. Der Benzaldehyd wird mit überschüssigem Cer(IV)sulfat zu Benzoesäure oxidiert. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Oxidation von verschiedenen substituierten Benzylaminen mit Kaliumhexacyanoferrat(III) in alkalischem Medium erzielt¹⁸. Die hier beschriebene Oxidation ist offenbar schneller als die gewünschte Radikalbildung in α -Position zur Ester- bzw. Nitrilfunktion und verhindert so eine Cyclisierung.

Das 2-Nitro-(*N*-benzyl-*N*-methyl)ethylamin **1i**, das eine große Tendenz zur Radikalbildung in Nachbarposition zur Nitrogruppe aufweisen sollte (vgl. ¹⁹), zersetzt sich aufgrund seiner großen Reaktivität schon partiell in reiner Schwefelsäure; Zugabe des Oxidationsmittels führt zu einem unübersichtlichen Vielkomponentengemisch, das nicht weiter untersucht wurde.

Bei der Oxidation des β -(*N*-Methyl-*N*-(*o*-methyl-benzylamino)propionaldehyd-ethylenacetals (**1k**) unter Standardbedingungen wird in guten Ausbeuten ein Rohöl erhalten, aus dem beim Lösen in wenig Chloroform hellgelbe Kristalle ausfallen, die als 1-Hydroxy-2,8-dimethyl-3,4-(1*H*,2*H*)-isochinolindion (**4k**) identifiziert werden konnten: Der hohe Oxidationsgrad der Verbindung offenbart sich am augenscheinlichsten in den OH-Valenzschwingungen bei 3250 cm⁻¹ und den beiden typischen Carbonylbänden bei 1690 und 1655 cm⁻¹. Die Stellung der OH-Gruppe im Isochinolingerüst ist durch die beiden ¹H-NMR-Signale bei 5.91 und 6.58 ppm (mit D₂O austauschbar) mit je einer Kopplungskonstante von 10 Hz festgelegt, da bei Einstrahlung auf die Signale der Methylgruppenprotonen an C-8 und N-2 eine Intensitätserhöhung der genannten Signale beobachtet wird. Dies ist nur möglich, wenn das H-C-OH-Strukturelement in räumlicher Nähe zu den Methylgruppen an C-8 und N-2, also an C-1 liegt. Damit ist die Abfolge der funktionellen Gruppen im Isochinolingerüst, die im Hinblick auf die Oxidationsreaktion auch anders hätte sein können, festgelegt. MS- und ¹³C-NMR-spektroskopische Daten (Tab. 3) sind ebenfalls mit Struktur **4k** zu vereinbaren.

Die hier erzielten Oxidationsergebnisse kann man dahingehend zusammenfassen, daß die Einführung von Aryl- bzw. Alkylsubstituenten an C-1 und C-3 des Tetrahydroisochinolingerüsts prinzipiell möglich ist. Da aufgrund der gewählten Reaktionsbedingungen keine Steuerung der Stereochemie erfolgt, ist das Auftreten von Isomergemischen nicht verwunderlich. Die Einführung von stereodifferenzierenden Substituenten ist geplant. Der Austausch der Ketofunktion an C-4 des Tetrahydroisochinolins ist unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht möglich, da die möglichen Konkurrenzreaktionen in den Vordergrund treten. Um die 4-Formyl- und Nitrotetrahydroisochinolone, die wichtige Zwischenstufen für die Synthese pharmakologisch interessanter Moleküle darstellen, auf oxidativem Wege synthetisieren zu können, ist die Umstellung der Reaktion auf schonendere Bedingungen notwendig.

Die 3-phenylsubstituierten Tetrahydroisochinolone **2a** und **2b** wurden auf ihre psychopharmakologische Wirkung, d.h.

auf antiepileptische, MAO-hemmende, antidepressive und neuroleptische Effekte, untersucht: Es konnten jedoch keine signifikanten Wirkungen festgestellt werden.

Für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen sei der Hoechst AG, für die 300 MHz-NMR-Spektren Frau Marion Schneider, Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, und für die Massenspektren Herrn Schneider, Organisches Institut der Universität Kiel, und Herrn Dr. Eckhart, Chemisches Institut der Universität Bonn, gedankt.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben: Schmelzpunktsapparatur nach Dr. Tottoli (Büchi), unkorrt.- Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium I. Beetz (Kronach).- IR-Spektren: Beckman Acculab 10, Perkin Elmer 298.- ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 360 (60 MHz), Varian FT 80 (80 MHz), Varian XL 300 (299.956 MHz), Jeol PMX 60 si (60 MHz).- ¹³C-NMR-Spektren: Varian XL 300 (75.433 MHz).- Massenspektren: Finnigan MAT 8230, Kratos MS 50.- UV/Vis-Spektren: Perkin-Elmer Lambda 2.- Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (70-230 mesh, Merck 7734), Fließmittel 1 (FM 1) = Cyclohexan:Ethylacetat:MeOH:NH₃ = 10:4:1:0.2.- Präp. Schichtchromatographie: Kieselgel 60, PF₂₅₄, Merck Nr. 7747.

3-*N*-Benzylamino-1,3-diphenylpropan-1-on (**1a**)

Eine bei Raumtemp. gesättigte Lösung von 2.1 g (10 mmol) Benzalacetophenon in EtOH/CHCl₃ (2:1) wird unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise zu 4.3 g (40 mmol) Benzylamin gegeben. Nach 1 h wird die Lösung bei Raumtemp. i. Vak. auf 2/3 des Volumens eingengt. Das verbleibende Öl wird mit Petrolether aufgenommen und unter Eiskühlung bis zur beginnenden Kristallisation gerührt. Nach weiterer Aufbewahrung bei 5°C werden die Kristalle abgesaugt und aus EtOH umkristallisiert.

3-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-1,3-diphenylpropan-1-on (**1b**)

5.2 g (25 mmol) Benzalacetophenon und 3.0 g (25 mmol) Benzylmethylamin werden 5 h in 50 ml Petrolether unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das verbleibende Öl über Kieselgel (FM 1) vom nicht umgesetzten Amin getrennt. Mit etherischer HCl wird aus dem Filtrat das Mannich-Salz gefällt, dessen Base durch Extraktion einer NaOH-Lösung des Salzes mit CH₂Cl₂ freigesetzt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das erhaltene Öl aus Ether kristallisiert.

4-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-4-phenylbutan-2-on (**1c**)

2.0 g (13.7 mmol) Benzalacetone und 2.2 g (17.8 mmol) Benzylmethylamin werden in 30 ml Petrolether 14 h unter Rückfluß erhitzt und 2 d bei 5°C aufbewahrt; das sich absetzende Öl wird mit wenig Ether gelöst, die org. Phase mehrmals mit H₂O gewaschen und das nicht umgesetzte Amin durch Filtration über Kieselgel (FM 1) abgetrennt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, das erhaltene Öl mit 50 ml Ether aufgenommen und mit etherischer HCl das Mannich-Salz gefällt. Die Base wird durch Zugabe von verd. NaOH und Extraktion mit CH₂Cl₂ freigesetzt.

N-Methyl-*N*-1,2-diphenylethylamin

2.0 g (10.2 mmol) frisches Desoxybenzoin, 3.44 g (51 mmol) trockenes Methylaminhydrochlorid und 0.64 g NaBH₃CN werden 3 d in 100 ml absol. MeOH gerührt. Anschließend wird die Suspension mit 3N HCl neutralisiert. MeOH i. Vak. abdestilliert, die verbleibende Lösung einmal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase verworfen, die wäßrige Phase mit 3N NaOH alkalisiert und dreimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert. Das so erhaltene Öl wird ohne weitere Reinigung zur Synthese von **1d** und **1f** eingesetzt.- Ausb. 1.5 g (70%).- C₁₅H₁₇N (211.3).-

IR (NaCl): 3350 (NH); 1610; 1502; 1460; 765; 750; 708 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): δ (ppm) = 1.65 (s, 1H, NH), 2.13 (s, 3H, N-CH₃), 2.87 (d, 2H, CH₂), 3.67 (t, 1H, CH), 7.06-7.26 (m, 10 H, arom.).

3-(*N*-Methyl-*N*-1-phenylethylamino)- und 3-(*N*-Methyl-*N*-1,2-diphenylethylamino)-1-phenylpropan-1-on (**1d**, **1f**)

10 mmol *N,N*-Dimethylaminopropiophenon-HCl und 10 mmol *N*-Methyl-*N*-1-phenylethylamin²⁰ bzw. *N*-Methyl-*N*-1,2-diphenylethylamin werden 24 h in 10 ml wäßrigem EtOH (50%) gerührt. Nach Zugabe von 50 ml H₂O wird dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingeeengt. Für die analytischen Daten wurden mit etherischer HCl die Hydrochloride gefällt.

3-(*N*-1,1-Diphenylmethylamino)-1-phenylpropan-1-on-HCl (**1e**)

6.6 g (30 mmol) Benzhydrylamin-HCl, 2.0 g 40 proz. wäßrige Formaldehydlösung und 4.0 g (30 mmol) Acetophenon werden auf dem Wasserbad bis zur Gelbfärbung erhitzt. Man kocht 1 h weiter, läßt abkühlen, destilliert H₂O i.Vak. ab und kristallisiert das verbleibende Öl durch Anreiben mit Aceton. Die Base wird durch Zugabe von verd. NaOH und anschließende Extraktion mit CH₂Cl₂ freigesetzt.

3-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)propionitril (**1g**): Analog²¹.

3-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)propionsäureethylester (**1h**)

2.5 g (25 mmol) Acrylsäureethylester und 0.41 g (2.5 mmol) FeCl₃ werden in 100 ml CH₂Cl₂ suspendiert, eine Lösung von 3.03 g (25 mmol) Benzylmethylamin in 30 ml CH₂Cl₂ wird zugetropft und 6 d bei Raumtemp. gerührt. Dann wird FeCl₃ mit 30 ml H₂O aufgelöst, die wäßrige Phase abgetrennt und zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert und der Rückstand bei 65°C, 0.1 Torr destilliert.

2-Nitro-(*N*-benzyl-*N*-methyl)ethylamin (**1i**)

Zu 1.8 g (25 mmol) Nitroethen (aus Nitroethanol¹³) nach ¹⁴) in 50 ml Toluol tropft man 3.03 g (25 mmol) Benzylmethylamin in 50 ml Toluol und erhitzt 4 h unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert; das so erhaltene Öl wird ohne weitere Reinigung zur Oxidation eingesetzt.

3-(*N*-Methyl-*N*-(*o*-methyl)benzylamino)propionaldehyd-ethylenacetal (**1k**)

2.53 g (14 mmol) 2-(2-Bromomethyl)-1,3-dioxolan und 8 g (75 mmol) Na₂CO₃ (wasserfrei) werden in EtOH suspendiert. Man tropft bei Raumtemp. 2.3 g (17 mmol) *N*-Methyl-*o*-methylbenzylamin²¹, gelöst in 10 ml EtOH, zu und erhitzt 8 h unter Rückfluß. Man destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab, nimmt den Rückstand in 60 ml H₂O/10 ml CH₂Cl₂ auf und fügt 10 ml 10% NaOH zu. Die org. Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert und der Rückstand bei 188–190°C, 0.29 Torr destilliert.

Analytische und spektroskopische Daten der Derivate **1a-k**: Tabelle 1a-c.

Allgemeine Vorschrift zur Cer(IV)sulfat-Oxidation

Zu einer 40°C warmen Lösung von 4 g Cer(IV)sulfat in 60 ml 2N H₂SO₄ gießt man eine Lösung von 1 g Mannich-Base in 50 ml 3N H₂SO₄. Man rührt 7–8 h bei 40°C (bis zur Entfärbung), läßt abkühlen, neutralisiert mit 3N NaOH, saugt den Cer(III)salz-Niederschlag ab und extrahiert Niederschlag und Filtrat mehrmals mit CH₂Cl₂. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das erhaltene Öl wird in wenig MeOH aufgenommen und sc (FM 1) gereinigt.

Tab. 1a: Analytische Daten der β -Aminoketone **1a-f**

Verbindung	Summenformel	Schmelzpunkt (°C)	Ausbeute (%)	Analysen
1a	C ₂₂ H ₂₁ NO (315.4)	67	95	Ber. C 83.8 H 6.71 N 4.4 Gef. C 84.0 H 6.48 N 4.5
1b	C ₂₃ H ₂₃ NO (329.4)	92	35	Ber. C 83.9 H 7.04 N 4.3 Gef. C 84.0 H 7.07 N 4.4
1c	C ₁₈ H ₂₁ NO (267.4)	130 (HCl)	22	Lit. ²²⁾
1d	C ₁₈ H ₂₁ NO (267.4)	178 (HCl)	61	Ber. C 80.9 H 7.92 N 5.2 Gef. C 80.7 H 8.88 N 5.5
1e	C ₂₂ H ₂₁ NO (315.4)	184 (HCl)	38	Ber. C 75.3 H 6.03 N 4.0* Gef. C 75.6 H 6.23 N 4.1
1f	C ₂₄ H ₂₅ NO (343.5)		25	Ber. C 75.9 H 6.90 N 3.7* Gef. C 76.1 H 6.71 N 3.6

* CHN-Analysen des HCl-Salzes

Tab. 1b: Analytische Daten der β -Aminocarbonylderivate bzw. -analoge **1g-k**

Verbindung	Summenformel	Siedebereich (°C) Druck (Torr)	Ausbeute (%)
1g	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ (174.3)	65–72 (0.12)	84
1h	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ (221.3)	65 (0.10)	75
1i	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ (194.2)	Zers. b. Destillation	84
1k	C ₁₄ H ₂₁ NO ₂ (235.3)	88–90 (0.29)	68

Tab. 1c: Spektroskopische Daten der β -Aminoketone **1a-f** und der β -Aminocarbonylderivate bzw. -analoge **1g-k**

Verbindung	IR (cm ⁻¹)	$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm))
1a	3330, 1685	2.06 (s, 1 H, NH), 3.30 (d, 2 H, J = 7 Hz, -CH ₂ -), 3.60 (s, 2 H, N-CH ₂), 4.33 (t, 1 H, J = 7 Hz, -CH-), 7.16–8.00 (m, 15 H, arom.)
1b	1670	2.13 (s, 3 H, N-CH ₃), 3.45 (d, 2 H, J = 7 Hz, -CH ₂ -), 3.35, 3.60 (AB, 2 H, J = 15 Hz, N-CH ₂), 4.47 (t, 1 H, J = 7 Hz, -CH-), 7.05–8.10 (m, 15 H, arom.)
1c	Lit. ²²⁾	
1d	1680	1.33 (d, 3 H, J = 7 Hz, -CH ₃), 2.33 (s, 3 H, N-CH ₃), 2.40–3.70 (m, 5 H), 7.13–8.13 (m, 10 H, arom.)
1e	1690	2.02 (s, 1 H, NH), 2.76–3.27 (m, 4 H, 2 x -CH ₂ -), 4.75 (s, 1 H, N-CH-), 7.00–7.97 (m, 15 H, arom.)
1f	1685	2.13 (s, 3 H, N-CH ₃), 2.80–3.33 (m, 6 H, 3 x CH ₂ -), 3.40–3.68 (m, 1 H, N-CH-), 6.90–7.78 (m, 15 H, arom.)
1g	2155	2.28 (s, 3 H, N-CH ₃), 2.47 (t, 2 H, J = 6 Hz, N-CH ₂ -),

Tab. 1c: continued

		2.70 (t, 2 H, J = 6 Hz, -CH ₂ -CN), 3.55 (s, 2 H, Phenyl-CH ₂), 7.2 - 7.4 (m, 5 H, arom.)
1h	1735	1.25 (t, 3 H, J = 7 Hz, -CH ₃), 2.20 (s, 3 H, N-CH ₃), 2.50 (t, 2 H, J = 6 Hz, -N-CH ₂ -), 2.75 (t, 2 H, J = 6 Hz, CH ₂ -COOEt), 3.50 (s, 2 H, Phenyl-CH ₂), 4.13 (q, 2 H, J = 7 Hz, O-CH ₂), 7.2 - 7.4 (m, 5 H, arom.)
1i	1550, 1370	2.26 (s, 3 H, N-CH ₃), 3.04 (m, 2 H, N-CH ₂), 3.55 (s, 2 H, Phenyl-CH ₂), 4.46 (m, 2 H, CH ₂ -NO ₂), 7.2 - 7.4 (m, 5 H, arom.)
1k	1130	1.92 (m, 2 H, CH ₂ -R), 2.18 (s, 3 H, -CH ₃), 2.37 (s, 3 H, N-CH ₃), 2.58 (m, 2 H, N-CH ₂), 3.46 (s, 2 H, Phenyl-CH ₂), 3.8 - 4.0 (m, 4 H, O-CH ₂ -CH ₂ -O), 4.94 (t, 1 H, J = 5 Hz, -CH-O), 7.1 - 7.3 (m, 4 H, arom.)

Analytische und spektroskopische Daten der Tetrahydroisochinoline **2a-f**: Tabellen 2 und 3a.

Tab. 2: Analytische Daten der Tetrahydroisochinoline **2a-f**, des Isochinolins **3a** und des Isochinolindions **4k**

Verbindung	Summenformel	Schmelzpunkt (°C)	Ausbeute (%)	Analysen
trans- 2a	C ₂₂ H ₁₉ NO (313.4)	225 (HCl)	20	Ber. 314.1544 Gef. 314.1541 für [M+] ^{****}
cis- 2a		146	10	Ber. 314.1544 Gef. 314.1542 für [M+] ^{****}
trans- 2b	C ₂₃ H ₂₁ NO (327.4)	216 (HCl)	50	Ber. C 75.9 H 6.09 N 3.9 ^{*)} Gef. C 74.6 H 6.04 N 3.9
2c	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ (281.4)	82	35	Ber. C 76.8 H 6.81 N 5.0 Gef. C 76.7 H 6.93 N 4.8
2c		65	55	Ber. 281.1430 Gef. 281.1423 für [M+]
trans- 2d	C ₁₈ H ₁₉ NO (265.4)	186 (HCl)	70	Ber. C 71.6 H 6.68 N 4.6 ^{*)} Gef. C 70.4 H 6.56 N 4.6
cis- 2d		Öl	20	**)
2e	C ₂₂ H ₁₉ NO (313.4)	135 (HCl)	15	Ber. C 75.5 H 5.76 N 4.0 ^{*)} Gef. C 75.9 H 6.03 N 4.3
trans- 2f	C ₂₄ H ₂₃ NO (341.5)	Öl	20	Ber. 342.1872 Gef. 342.1858 für [M+] ^{****}
cis- 2f		Öl	5	**)
3a	C ₂₂ H ₁₅ NO (309.4)	128	3	Ber. C 85.4 H 4.89 N 4.5 Gef. C 85.6 H 4.78 N 4.6
4k	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃ (205.2)	228	7	Ber. 205.0736 Gef. 205.0704 für [M+]

*) CHN-Analyse des HCl-Salzes

**) nur im Gemisch erhalten

****) H.R.M.S. (CI)

Verseifung des 3-(N-Benzyl-N-methylamino)propionsäureethylesters **1h**

Der Ester **1h** wird in 2 N H₂SO₄ gelöst und 3 d bei 50-60°C gerührt. Die wäßrige Lsg. wird i. Vak. eingedunstet, mit CH₂Cl₂ mehrmals extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. einge-

Tab. 3a: Spektroskopische Daten von **2a-f**

Verbindung	IR (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (60 MHz, CDCl ₃ , (ppm))
trans- 2a	3320, 2840, 2800, 2770, 1670, 755, 740, 695	4.00, 4.23 (AB, 2 H, J = 15 Hz, H 1), 4.40 (d, 1H, J = 8 Hz, H 3), 5.03 (d, 1H, J = 8 Hz, H 4), 4.22 (s, 2H, H 1), 4.33 (d, 1H, J = 4 Hz, H 3), 5.06 (d, 1H, J = 4 Hz, H 4)
cis- 2a	3330, 2850, 2810, 1665, 765, 750, 725, 700	
trans- 2b	2780, 2720, 1685, 750, 705	3.73, 3.93 (AB, 2 H, J = 16 Hz, H 1), 3.87 (d, 1H, J = 9 Hz, H 3), 5.13 (d, 1H, J = 9 Hz, H 4)
2c	3440, 2845, 2795, 2710, 1705, 1668, 1605, 751, 723, 700	2.25 (s, 3 H, CH ₃), 2.30 (s, 3 H, CH ₃), 3.60 (s, 1 H, H 3), 3.70, 4.20 (AB, 2 H, J = 16 Hz, H 1)
2c	3400, 2860, 2805, 2790, 2730, 1705, 1670, 1612, 760, 745, 705,	1.97 (s, 3 H, CH ₃), 2.17 (s, 3 H, CH ₃), 3.73 (q, 1 H, H 3), 3.73, 4.17 (AB, 2 H, J = 7 Hz, H 1)
trans- 2d	2840, 2790, 2770, 1695, 1675, 755, 740, 725, 695	1.40 (d, 3 H, J = 6.5 Hz, CH ₃), 2.38 (s, 3 H, CH ₃), 3.42 (dd, 1H, J = 12.5 Hz, 8 Hz, H 3), 3.00 (dd, 1H, J = 12.5 Hz, 6 Hz, H 3), 3.68 (q, 1 H, J = 6.5 Hz, H 1), 4.88 (m, 1 H, H 4)
cis- 2d	2810, 2800, 2760, 1690, 1675, 760, 700	1.30 (d, 3 H, J = 6.5 Hz, CH ₃), 1.46 (s, 3 H, CH ₃), 3.25 (dd, 1 H, J = 12 Hz, 8 Hz, H 3), 2.93 (dd, 1 H, J = 12 Hz, 6 Hz, H 3), 4.00 (q, 1 H, J = 6.5 Hz, H 1), 4.93 (m, 1 H, H 4)
2e	3300, 2830, 2810, 2790, 1680, 755, 740, 695	2.13 (s, breit, 1 H, NH), 3.40 (d, 2 H, J = 3 Hz, H 3), 4.83 (t, 1 H, J = 3 Hz, H 4), 5.10 (s, 1 H, H 1)
trans- 2f	2850, 2800, 1690, 1600, 760, 735, 705	2.43 (s, 3 H, CH ₃), 2.80 - 3.31 (m, 2 H, H 3), 2.93 (d, 2 H, J = 6.5 Hz, CH ₂), 3.46 (t, 1 H, J = 6.5 Hz, H 1), 4.73 (m, 1 H, H 4)
cis- 2f	2845, 2805, 1670, 1605, 755, 710, 695	2.43 (s, 3 H, CH ₃), 2.80 - 3.31 (m, 2 H, H 3), 2.96 (d, 2 H, J = 6.5 Hz, CH ₂), 3.80 (t, 1 H, J = 6.5 Hz, H 1), 5.00 (m, 1 H, H 4)

engt. PSC-Reinigung des Ols (FM: CH₂Cl₂:MeOH = 3:1). Ausb. 88% ölige β-(N-Benzyl-N-methylamino)propionsäure.- C₁₁H₁₅NO₂- MS (70 eV): Ber. 193.1099, Gef. 193.1104 für M⁺; m/z (%) = 134 (58), 91 (100), 65 (10).- IR (Öl, NaCl-Platten): 3630; 3430; 1725; 1600 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 2.30 (s, 3H, N-CH₃), 2.50 (t, 2H, J = 7 Hz, N-CH₂-C), 2.93 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂-COOH), 3.80 (s, 2H, Benzyl-CH₂-), 6.00 (s, br. 1H, OH), 7.20-7.30 (m, 5H, arom.).

Aus der Oxidation von **1g** und **1k** wird die Säure analog aufgearbeitet.

Literatur

6. Mitt.: U. Holzgrabe, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 137 (1989).
- U. Holzgrabe, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 647 (1987).
- U. Holzgrabe, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 181 (1988).
- U. Holzgrabe und C. Wolff, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 307 (1988).
- U. Holzgrabe, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 767 (1988).
- J.D. Phillipson, M.F. Roberts und M.H. Zenk, Eds., The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids, Springer Verlag, Berlin 1985.
- S.F. Dyke in: Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IV, Part H, H.S. Coofey, Ed., Elsevier, Amsterdam 1978.
- M. Shamma, The Isoquinoline Alkaloids, Academic Press, New York 1972.

Tab. 3b: Spektroskopische Daten von **3a** und **4k**

Verbindung	IR (cm ⁻¹)	¹ H-NMR*) (ppm)
3a	1670, 1655	6.93 – 7.96 (m, 14 H, arom., 9.27 (s, 1 H, H 1)
4k	3250, 1690, 1655, 1025, 780	2.46 (s, breit, 3 H, CH ₃), 3.15 (s, 3 H, N-CH ₃), 5.91 (d, 1 H, J = 10 Hz, H 1), 6.58 (d, 1 H, J = 10 Hz, OH), 7.47 (dd, 1 H, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz, H 6), 7.60 (ddd, 1 H, J = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 0.65 Hz, H 7), 7.77 (ddd, 1 H, J = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 0.6 Hz, H 5)

*) **3a** (60 MHz, CDCl₃), **4k** (300 MHz, DMSO-d₆)¹³C-NMR-Daten von **4k** (DMSO-d₆, δ (ppm)):

17.84 (dd, J = 127.5 Hz, 4.6 Hz, C-10), 32.06 (dd, J = 139.4 Hz, 2.5 Hz, C-9), 78.50 (ddd, J = 160.0 Hz, 2.65 Hz, 2.65 Hz, C-1), 124.36 (d, J = 163.3 Hz, C-5), 128.94 (d, J = 162.1 Hz, C-6), 129.71 (dd, J = 7.6 Hz, 4.4 Hz, C-8a), 136.41 (ddd, J = 160.2 Hz, 8 Hz, 5 Hz, C-7), 136.66 (dd, J = 6 Hz, 6 Hz, C-8), 139.24 (rr C-4a), 157.19 (dd, J = 5 Hz, 2.5 Hz, C-3), 177.65 (d, J = 3.7 Hz, C-4).

MS-Daten von **4k** (m/e (%)):

190 (3), 188 (1), 177 (39), 162 (13), 160 (15), 148 (20), 120 (14), 119 (100).

- 9 T. Kametani in: The Total Synthesis of Natural Products, J. ApSimon, Ed., Vol. 3, Wiley-Interscience, New York 1977.
- 10 H. Sheppard, C.R. Burghardt und S. Teitel, Mol. Pharmacol. 12, 854 (1976).
- 11 W. Bartmann, E. Konz und W. Rüger, J. Heterocycl. Chem. 24, 677 (1987).
- 12 H. Böhme, E. Mundlos und G. Keitzer, Chem. Ber. 93, 1305 (1958).
- 13 W.E. Noland, Org. Syn. 41, 67 (1961).
- 14 D. Ranganathan, C.B. Rao, S. Ranganathan, A.K. Mehrotra und R. Jyengar, J. Org. Chem. 45, 1185 (1980).
- 15 M. Haimova, M. Palmareva, B. Kurtev, S. Novkova und S. Spassov, Chem. Ber. 103, 1347 (1970).
- 16 E. Dominguez, E. Lete, M.D. Badia, M.J. Villa, L. Castedo und D. Dominguez, Tetrahedron 43, 1943 (1987).
- 17 G. Grethe, M. Uskokovic, T. Williams und A. Brossi, Helv. Chim. Acta 50, 2397 (1967).
- 18 G. Dasgupta und M.K. Mahanti, Croat. Chem. Acta 59, 895 (1986).
- 19 M.E. Kurz und P. Ngoviwatchai, J. Org. Chem. 46, 4672 (1981).
- 20 R.F. Borch, M.D. Bernstein und H.D. Durst, J. Am. Chem. Soc. 93, 2897 (1971).
- 21 Organikum, 15. Aufl., S. 629, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaft, Berlin 1977.
- 22 J. Tauber und F. Wildi, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31, 349 (1898).

[Ph39]