

Reaktionen ionisierter 4-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline in der Gasphase⁺

Gerd Dannhardt^{a)*}, Josef Kiermaier^{b)}, Klaus K. Mayer^{b)*} und Julius Roelcke^{b)}

^{a)} Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Postfach 11 19 32, D-6000 Frankfurt am Main 11

^{b)} NWF IV - Chemie und Pharmazie, Universität Regensburg, D-8400 Regensburg

Eingegangen am 16. Dezember 1991

Die M^{+*} von 4-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (1) zerfallen unter konkurrierender H^+ - oder H_3C^+ -Abspaltung, unter Verlust von H_3C-NH_2 , C_6H_6 bzw. C_7H_8 oder RDA-Spaltung. Der Mechanismus der Fragmentierungen wurde an den spezifisch deuterierten Analogen 2-8 untersucht. Der Eliminierung von C_6H_6 und C_7H_8 ist H/D-Austausch, besonders zwischen den Ringpositionen 1,4 sowie der benzyllischen Methylengruppe und den aromatischen Positionen (Pos. 5, 8 und Phenylgruppe) vorgeschaltet.

Reactions of Ionized 4-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolines in the Gas Phase

The M^{+*} of 4-Benzyl-1,2,3,4-2-methyl-tetrahydroisochinoline (1) decomposes by competing loss of H^+ - or H_3C^+ -radicals, of H_3C-NH_2 , C_6H_6 and C_7H_8 , respectively, or by RDA-fission. The fragmentation mechanisms are studied on the specifically deuterated analogues 2-8. The elimination of C_6H_6 and C_7H_8 is preceded by extensive H/D-exchange, especially between the positions 1, 4, the benzylic methylene group, and the aromatic positions (pos. 5, 8, and phenyl).

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Reaktivität von Chinonmethiden¹⁾ bzw. zur Benzylisierung von Tetrahydroisochinolinen mit Benzaldehyd und substituierten Benzaldehyden^{2,3)} (Rügheimer-Burrows-Reaktion⁴⁾) erhielten wir 4-Benzylisochinolin-Derivate.

Die zugehörigen Tetrahydroverbindungen zeigen nach Elektronenstoß-Ionisation (EI) ungewöhnliche ms Fragmentierungen, die zur Sicherung des Substitutionsortes - sowohl im Benzyl- als auch im Isochinolinteil - eingesetzt werden können^{5,6)}.

In den MS von 4-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen beobachtet man im Gegensatz zu den 1-Benzyl-Isomeren direkte Abspaltung von C_6H_6 und C_7H_8 (ggf. substituierte Spezies C_6H_5X und C_7H_7X) aus den M^{+*} ⁵⁾.

Der Verlauf dieser unerwarteten Reaktionen wurde über spezifische [1,3]H- und [1,5]H-Wanderungen gedeutet⁵⁾. Zur Sicherung dieser Vorschläge untersuchten wir die Zerfälle von M^{+*} der spezifisch D-markierten Analogen 2-8 (Abb. 1) in der Ionenquelle (70/nom., 12 eV) und im 1. feldfreien Raum (1. FFR; B/E linked scan, 15 eV).

Das B/E-Spektrum (Abb. 2) der im 1. FFR unimolekular zerfallenden metastabilen Molekülionen von 1 (m/z 237) zeigt Ionen hoher Intensität bei m/z 236 (- H^+), m/z 159 (- C_6H_6) und m/z 145 (- C_7H_8). Daneben wird Verlust von Methylradikalen (m/z 222), Methylamin ($\rightarrow m/z$ 206) und mit deutlich geringerer Häufigkeit (< 10% rel. Int.) von *C_6H_5 - und *C_7H_7 -Bruchstücken (m/z 160 bzw. 146) ausgewiesen. Die Zusammensetzung der Fragmentionen wurde mittels Hochauflösung (HR) gesichert.

Die Positionsverschiebung der Signale in den EI-MS und MI-MS (B/E) der deuterierten Verbindungen 2-8 (Meß-

daten s. Exp. Teil) erlaubt Aussagen über Herkunft und Zusammensetzung der eliminierten Radikale bzw. Neutralteilchen und Rückschlüsse auf den mechanistischen Ablauf. Erschwert wird die Interpretation durch möglicherweise auftretende kinetische Isotopen-Effekte⁷⁾.

a) Verlust von H^+ , H_3C^+ -Radikalen, Methylamin und RDA-Spaltung

Wie aus Tab. 1 ersichtlich, erfolgt H-Verlust bevorzugt aus Position 1 (70 eV: ca. 50%; 12 eV: ca. 60%) des Tetrahydroisochinolin-Ringes, daneben ein nur geringer Teil aus den Positionen 4 (ca. 1%) und 5 (ca. 5%). Da auch die an den aromatischen Ringen markierte Verbindung 6 bzw. 7 deutliche D-Verluste ausweist, die sich mit steigender Lebensdauer der M^{+*} (Zerfall im 1. FFR, B/E) verstärken, muß ein partieller H/D-Austausch sowohl zwischen den Phenyl- und Benzopositionen wie auch den Pos. 1, 4 und 5 stattfinden. D-Abspaltung aus Position 3 (3) und der N-Methylgruppe (8) ist nicht nachweisbar.

Die Methylgruppe wird unverändert aus den M^{+*} eliminiert. H/D-Austausch mit anderen Positionen tritt nicht ein. Die M^{+*} von 2-7 verlieren 15 mu (CH_3), die von 8 ausschließlich 18 mu (CD_3). Ein "einfacher" Bruch der N- CH_3 -Bindung ist unwahrscheinlich, dem *CH_3 -Ausstoß geht vermutlich eine Isomerisierung der M^{+*} voraus.

Auch im eliminierten Methylamin (Tab. 2) ist die Methylgruppe unverändert enthalten, die M^{+*} von 8 verlieren 34 mu (CH_2D_3N). Bei der Fragmentierung werden ca. 50% des

⁺) Herrn Prof. Dr. W. Wiegand, Regensburg, in herzlicher Verbundenheit zum 60. Geburtstag gewidmet.

⁷⁾ Eine ausführliche Beschreibung kinetischer Isotopen-Effekte in der Massenspektrometrie bietet: K. Levsen, Fundamental Aspects of Organic Mass Spectrometry, Verlag Chemie, 1978.

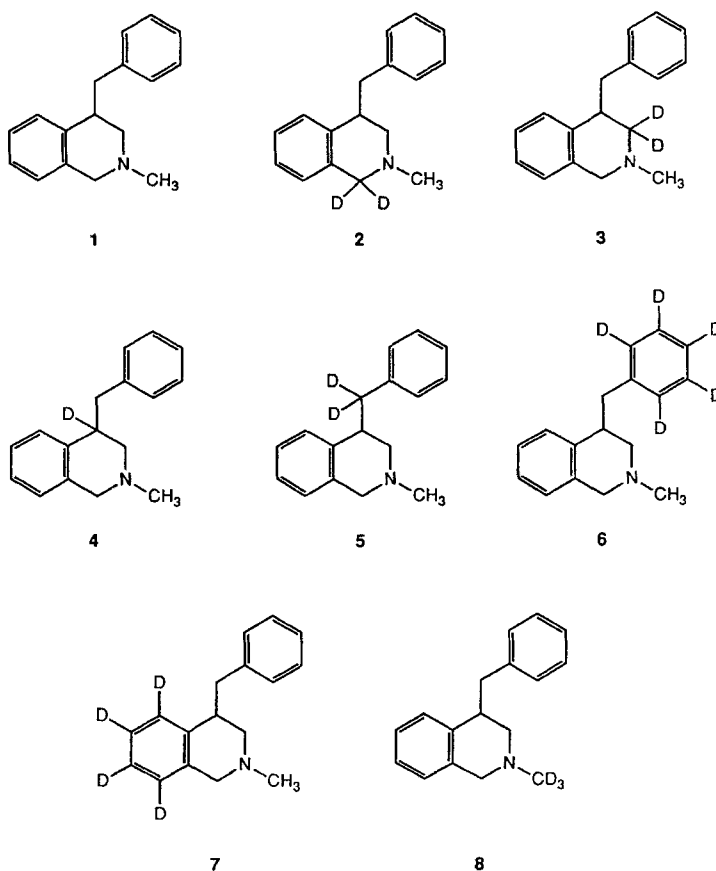


Abb. 1

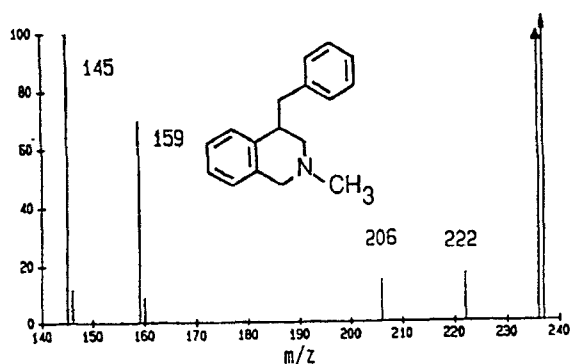


Abb. 2: MI-MS von 1 (m/z 237; B/E - linked scan, 15 eV)

“Aminwasserstoffs” aus der Benzyl- C_2 -Gruppe und jeweils ca. 25% aus Position 1 und dem Phenylrest übertragen (70/12 eV). Ein direkter H-Transfer von der Phenylgruppe zum Ringstickstoff ist schwer erklärbar, wir postulieren daher einen der Fragmentierung vorgeschalteten H-Austausch. In den längerlebigen metastabilen M^{+} übernimmt das N-Atom zudem H bzw. D aus Position 4. Vor der (CH_3-NH_2) -Abspaltung läuft eine komplexe Gerüstumlagerung mit H-Austausch zwischen Position 1, bei Ionen höherer Lebensdauer zusätzlich zwischen Position 4, der Benzyl CH_2 -Gruppe und dem Phenylrest ab.

Die für Tetrahydroisochinoline charakteristische Retro-Diels-Alder-Spaltung⁷⁾ ist bei 1-8 von untergeordneter Bedeutung und nur bei energiereichen, in der Ionenquelle zerfallenden M^{+} nachweisbar. (1: m/z 194, 3% rel. Int.). Die Reaktion folgt auch für 2-8 dem von Hesse⁷⁾ formulierten Mechanismus, H/D-Austausch vor dem Austritt von “ $H_2C=N-CH_3$ ” wird nicht beobachtet (Tab. 3).

b) Verlust von C_6H_6 und C_7H_8

Die M^{+} von 1 verlieren in miteinander konkurrierenden Reaktionen $^{\bullet}C_6H_5$ - und $^{\bullet}C_7H_7$ -Radikale neben der Abspaltung von C_6H_6 und C_7H_8 . In den 70 und 12 eV MS der Isotopomeren 2-8 kommt es zur partiellen Überlagerung der zugehörigen Signalgruppen. Eine eindeutige Zuordnung der Signale ist jedoch in den MI-MS (B/E) möglich.

Die Abspaltung von C_6H_6 aus M^{+} von 1 sollte unserem Vorschlag⁵⁾ folgend nach spezifischer [1.3]-H-Wanderung aus Position 4 in die *ipso*-Position des Phenylrings erfolgen. Dies müßte bei 4 zu völligem Verlust des 4-ständigen D-Atoms ($-C_6H_5D$) führen. Tab. 4 zeigt hingegen, daß diese Reaktionsfolge nur in untergeordnetem Maße abläuft. Die M^{+} von 4 verlieren 86% C_6H_6 und nur 14% C_6H_5D . Hauptquelle für das zusätzlich austretende “H”-Atom ist Position 1. Aus M^{+} von 2 wird kein C_6H_6 aber ca. 70% C_6H_5D und 30% $C_6H_4D_2$ eliminiert. M^{+} von 6 verliert entsprechend ca.

Tab. 1: H/D-Verlust aus $M^{+\bullet}$ von 1-8 (% Σ Signalgruppe).

Vbdg. ($M^{+\bullet}$, m/z)	70eV		12eV		B/E (15eV)	
	-H $^{\bullet}$	-D $^{\bullet}$	-H $^{\bullet}$	-D $^{\bullet}$	-H $^{\bullet}$	-D $^{\bullet}$
<u>1</u> (237)	100	-	100	-	100	-
<u>2</u> (239)	56	44	62	38	87	13
<u>3</u> (239)	100	-	100	-	100	-
<u>4</u> (238)	98	2	97	3	95	5
<u>5</u> (239)	95	5	90	10	90	10
<u>6</u> (242)	82	18	92	8	77	23
<u>7</u> (241)	81	19	95	5	85	15
<u>8</u> (240)	100	-	100	-	100	-

Tab. 2: (H_3C-NH_2)-Verlust aus $M^{+\bullet}$ von 1-8 (% Σ Signalgruppe)

Vbdg. ($M^{+\bullet}$; m/z)	70eV		12eV		B/E (15eV)	
	- H_3C-NH_2	- H_3C-NHD	- H_3C-NH_2	- H_3C-NHD	- H_3C-NH_2	- H_3C-NHD
<u>1</u> (237)	100	-	100	-	100	-
<u>2</u> (239)	55	45	70	30	60	40
<u>3</u> (239)	100	-	100	-	100	-
<u>4</u> (238)	100	-	100	-	83	17
<u>5</u> (239)	-	100	-	100	15	85
<u>6</u> (242)	60	40	55	45	57	43
<u>7</u> (241)	100	-	100	-	100	-
<u>8</u> (240)	100 ^{a)}	-	100 ^{a)}	-	100 ^{a)}	-

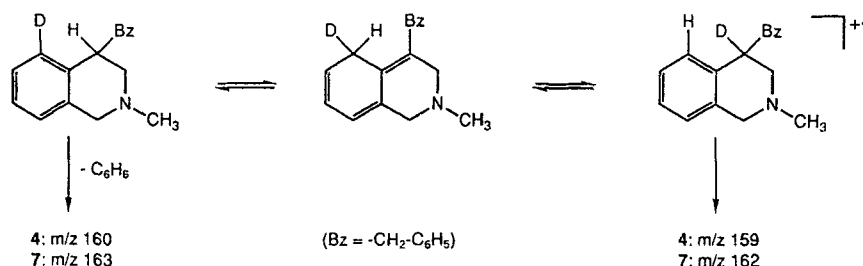
a) Abspaltung von (D_3C-NH_2)**Tab. 3:** "Retro-Diels-Alder"-Spaltung der $M^{+\bullet}$ von 1-8 (70 eV).

Vbdg.	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
($M - "H_3C-N=CH_2"$) m/z	194	196	194	195	196	199	198	194
Zahl der abge- spaltenen D-Atome	-	-	2	-	-	-	-	3

Tab. 4: Abspaltung von " C_6H_6 " aus $M^{+\bullet}$ von 1-8 (% Σ Signalgruppe; 1. FFR, B/E, 15 eV).

Vbdg.	($M^{+\bullet}$; m/z)	- C_6H_6	- C_6H_5D	- $C_6H_4D_2$
<u>1</u>	(237)	100	-	-
<u>2</u>	(239)	-	71	29
<u>3</u>	(239)	100	-	-
<u>4</u>	(238)	86	14	-
<u>5</u>	(239)	100	-	-
<u>6</u>	(242)	(61) ^{a)}	(39) ^{b)}	-
<u>7</u>	(241)	83	17	-
<u>8</u>	(240)	100	-	-

a) Abspaltung von C_6HD_5 ; b) Abspaltung von $C_6H_2D_4$



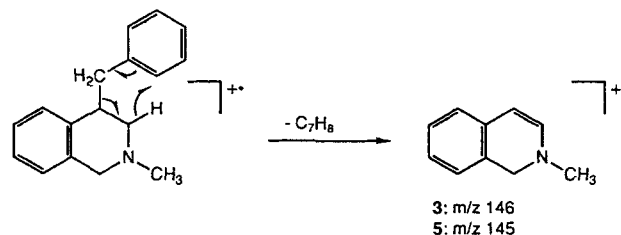
Schema 1

70% C₆HD₅ und 30% C₆H₂D₄, M⁺ von 7 83% C₆H₆ und 17% C₆H₅D.

In den Molekulationen findet vor der Eliminierung von "C₆H₆" ein partieller H/D-Austausch statt, wobei Position 3 und die benzyliche Methylengruppe (5) nicht betroffen sind. Für die Wanderung der 1-ständigen H/D-Atome an den Phenylring und den Rücktausch aromatischer H/D-Atome in die Position 1 haben wir noch keine plausible mechanistische Erklärung. Der H/D-Austausch zwischen den Positionen 4 und 5 in den M⁺ von 4 und 7 erklärt die beobachtete Abspaltung von C₆H₆ und C₆H₅D (Schema 1).

Dem Austritt von "C₇H₈" aus den M⁺ von 2-8 gehen offensichtlich ebenfalls komplexe H/D-Austauschreaktionen voraus (Tab. 5).

Nicht betroffen sind Position 4, die Benzyl- und die N-Methyl-Gruppe; die Benzylgruppe verläßt unverändert M⁺. H/D-Wanderungen zwischen den Positionen 1 und 3 und dem Phenylring (2, 3, 6) sind hingegen dem "C₇H₈"-Ausstoß vorgeschaltet. Nach unseren Daten (Tab. 5) dominiert eine [1,5]-H-Wanderung aus Position 3 in die *ortho*-Stellung des Phenylrings mit anschließender Eliminierung von "C₇H₈"^{5,8}; M⁺ von 3 verliert überwiegend C₇H₇D (ca. 80%), M⁺ von 5 ausschließlich C₇H₆D₂ (Schema 2).



Schema 2

236 (100), 222 (5), 206 (4), 159 (18), 145 (27); B²/E (m/z 159): 237; B²/E (m/z 145): 237, 146.

4-Benzyl-1,1-dideutero-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (2)

249 mg 4-Benzyl-2-methyl-isocarbostyryl¹⁰ werden in THF mit 0.5 g LiAlD₄ 2 h zum Sieden erhitzt, danach hydrolysiert man mit D₂O/absol. THF (0.5/9 ml) und trägt diese Lsg. in eine eisgekühlte Mischung von 7.6 g NaBH₄ und 100 ml H₂O ein. Man erwärmt 5 h auf 60°C und isoliert 2 nach Lit.¹⁾, SC-Reinigung (SiO₂/Et₂O, R_f = 0.7) gibt 2 als farbloses Öl.

d₃ = 0.5%, d₂ = 93%, d₁ = 4%, d₀ = 2.5% (aus EIMS).- C₁₇H₁₇D₂N (239.4), MS-HR (Ber. / Gef. / Δ mDa): C₁₇H₁₇D₂N / 239.16430 / 239.16358 / -0.72; C₁₄H₁₀D / 180.09235 / 180.09180 / -0.55; C₁₄H₉D / 179.08453 / 179.08481 / +0.28; C₁₁H₁₂DN / 160.11108 / 160.11111 / +0.03; C₁₀H₉D₂N / 147.10170 / 147.10179 / +0.09; C₁₀H₉DN / 145.08800 / 145.08760 / +0.40.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.37 (s; 3H, CH₃), 2.24-3.2 (ABCDE-System; 5H, H-3, H-4, H-α), 7.0-7.35 (m; 9H, H-5 - H-8, H-2' - H-6').- MS (9 eV): 240 (19.5), 239 (100), 238 (4), 237 (2.5), 224 (2.5), 160 (18.5), 159 (6), 147 (43.5), 146 (51.5), 145 (5.5); MS (12 eV): 239 (100), 238 (16), 237 (10), 225 (2.5), 224 (15), 218 (6), 207 (2.5), 196 (3), 181 (4), 180 (9.5), 161 (5), 160 (30), 159 (16.5), 148 (18), 147 (95), 146 (87), 145 (22.5); MS (70 eV): 239 (32.5), 238 (17.5), 237 (14), 224 (9.5), 208 (2.5), 207 (2), 196 (4.5), 195 (11.5), 181 (19), 180 (58), 179 (30), 178 (10), 161 (4), 160 (18), 159 (14), 148 (18), 147 (75), 146 (78), 145 (100), 144 (5.5), 133 (3), 132 (5), 131 (5.5), 130 (6), 129 (4.5), 128 (2), 121 (2), 120 (4.5), 119 (9), 118

Experimenteller Teil

Allg. Angaben s.⁹⁾, MS s.⁵⁾

4-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (1)⁵⁾

EIMS (70/12 eV): 237 (40/100), 236 (33/9), 222 (8/6), 206 (3/2), 194 (3/1), 193 (10/-), 179 (48/-), 178 (21/-), 159 (19/21), 158 (6/1), 146 (17/2), 145 (100/80), 144 (81/1), 116 (20/-), 115 (16/-), 103 (12/-); B/E (m/z 237):

Tab. 5: Abspaltung von "C₇H₈" aus M⁺ von 1-8 (% Σ Signalgruppe; 1. FFR, B/E, 15 eV)

Vbdg. (M ⁺ ; m/z)	-C ₇ H ₈	-C ₇ H ₇ D	-C ₇ H ₆ D ₂	-C ₇ H ₅ D ₃	-C ₇ H ₄ D ₄	-C ₇ H ₃ D ₅
<u>1</u> (237)	100	-	-	-	-	-
<u>2</u> (239)	28	59	13	-	-	-
<u>3</u> (239)	16	79	5	-	-	-
<u>4</u> (238)	100	-	-	-	-	-
<u>5</u> (239)	-	-	100	-	-	-
<u>6</u> (242)	-	-	-	15	58	27
<u>7</u> (241)	79	21	-	-	-	-
<u>8</u> (240)	100	-	-	-	-	-

(23), 117 (25), 116 (13), 115 (4), 107 (4.5), 105 (4), 104 (9), 103 (5); B/E (12 eV/m/z 239): 238 (54), 224, 208, 207, 160, 159, 147, 146, 145; B²/E (m/z 180): 196 (25), 195 (20), 182 (15), 181 (100); B²/E (m/z 179): 196 (10), 195 (15), 182 (8), 181 (6), 180 (100); B/E (m/z 160): 159, 158, 145, 132, 117; B²/E (m/z 160): 239, 162, 161; B²/E (m/z 147): 239; 148; B²/E (m/z 145): 238 ± 1; 160; 148; 147; 146.

4-Benzyl-3,3-dideutero-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (3)

1. Stufe: 4-Benzyl-1,4-dihydro-3(2H)-isochinolinon

Eine nach¹²⁾ hergestellte Natriumamidsuspension (226 mmol) wird mit 7.64 g trockenem 1,4-Dihydro-3(2H)-isochinolinon¹³⁾ 15 min gerührt. Man kühlt auf -70°C ab und gibt 6.6 g Benzylchlorid in 25 ml Et₂O zu. Nach 45 min wird mit NH₄Cl zersetzt und eingeeengt. Die Lösung wird nach Zusatz von Na₂SO₄ mit CH₂Cl₂ digeriert, aus der org. Phase wird die zu 3 analoge NH-Verbindung erhalten und mit CCl₄ und Petroläther 40/60 gewaschen. Ausb. 7.8 g (54%), farblose Nadeln, Schmp. 171.5-172° (EtOH).- C₁₆H₁₅NO (237.3) Ber. C 81.0 H 6.37 N 5.9 Gef. C 80.7 H 6.47 N 5.9.- IR: 3300; 3200; 1670 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 3.23, 3.33, 3.91 (ABX-System; J_{AB} = 13.5 Hz, J_{AX} = 6 Hz, J_{BX} = 6 Hz; 3H, H-4, H-α), 3.70, 4.07, 6.9-7.2 (ABX-System; J_{AB} = 15 Hz, J_{AX} = 0.9 Hz, J_{BX} = 3.6 Hz; 3H, H-1, H-2; nach Austausch von N-H AB-System, 3.62, 4.02; J_{AB} = 15 Hz; 2H, H-1), 6.75-7.3 (m; 9H, H-5 - H-8, H-2' - H-6').- MS (12 eV): 237 (100), 146 (86), 91 (9); MS (70 eV): 237 (36.5), 236 (4), 194 (<< 0.5), 192 (1), 179 (3.5), 178 (4), 146 (75), 145 (13), 118 (10), 117 (89), 115 (3); B/E (m/z 237): 146.

2. Stufe: 4-Benzyl-1,4-dihydro-2-methyl-3(2H)-isochinolinon

3.45 g des vorangehenden Isochinolons werden nach einer allg. Vorschrift¹⁴⁾ N-methyliert: 2.0 g (55%) eines hellgelben Öles.- C₁₇H₁₇NO (251.3) Ber. C 81.2 H 6.82 N 5.6 Gef. C 81.1 H 6.97 N 5.6.- IR: 3300; 3200; 1670 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 3.11, 3.15, 3.89 (ABX-System, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 3.6 Hz, J_{BX} = 10.8 Hz; 3H, H-4, H-α), 3.36, 3.84 (AB-System, J_{AB} = 15 Hz; 2H, H-1), 6.6-7.3 (m; 9H, H-5 - H-8, H-2' - H-6').- MS (12 eV): 251 (100), 190 (7), 160 (59); MS (70 eV): 251 (37), 250 (4), 194 (< 1), 179 (9), 178 (7), 160 (100), 159 (30, *158.01), 132 (34), 131 (25), 118 (2), 117 (6.5), 116 (8), 115 (8); B/E (m/z 251): 250, 160, 102; B²/E (m/z 132): 160; 133.

3. Stufe: 4-Benzyl-3,3-dideutero-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (3)

251 mg der vorangehenden Verb. in 2 ml absol. THF werden unter N₂ zu 0.5 mg LiAlD₄ getropft. Man erhitzt 2 h zum Sieden und hydrolysiert mit H₂O/THF (1 + 9 ml), Reinigung s. 2.- d₃ = 2%, d₂ = 95%, d₁ = 3%, d₀ = 2% (EIMS).- C₁₇H₁₇D₂N (239.4), MS-HR (Ber. / Gef. / Δ mDa): C₁₇H₁₇D₂N / 239.16430 / 239.16381 / -0.49; C₁₁H₁₁D₂N / 161.10955 / 161.11729 / -0.06; C₁₀H₁₀DN / 146.09543 / 146.09524 / -0.19; C₁₀H₉DN / 145.08760 / 145.08785 / +0.25.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.36 (s; 3H, CH₃), 2.83-3.13 (ABC-System; 3H, H-4, H-α), 3.38, 3.73 (AB-System, J_{AB} = 15 Hz; 2H, H-1), 7.0-7.3 (m; 9H, H-5 - H-8, H-2' - H-6').- MS (10 eV): 239 (100), 238 (3), 224 (4.5), 161 (19), 160 (1.5), 147 (10), 146 (40); MS (12 eV): 239 (100), 238 (4), 224 (7), 208 (2), 161 (25), 148 (4), 147 (18), 146 (48), 145 (1.5); MS (15 eV): 239 (100), 238 (37), 224 (13.5), 208 (4.5), 205 (1.5), 194 (4), 193 (3), 179 (16), 161 (29), 160 (4), 159 (2.5), 148 (13), 147 (29), 146 (69), 145 (12), 116 (8); MS (70 eV): 239 (95), 238 (64), 224 (16), 208 (5), 194 (9.5), 193 (19), 179 (85), 178 (31), 162 (5), 161 (27), 160 (5), 159 (7), 148 (24), 147 (50), 146 (100), 145 (94), 132 (6.5), 131 (7), 130 (7), 129 (4), 128 (3), 120 (6), 119 (8.5), 118 (11), 117 (12.5), 116 (40), 115 (19); B/E (m/z 239): 238; 100; 224; 17; 208; 24; 161; 81; 147; 15; 146; 92; 145; 2; B/E (m/z 161): 160; 159; 147; 146; 145; 132; 131;

117; B²/E (m/z 161): 239; 162; B²/E (m/z 145): 238, 160, 147, 146; B²/E (m/z 146): 239; 148; 147.

4-Benzyl-4-deutero-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (4)

4-Benzylisochinolin¹¹⁾ wird nach⁵⁾ N-methyliert. Zur Reduktion des Methiodids mit NaBH₄ nach¹⁾ verwendet man als Lösungsmittel eine Mischung von 7 ml Deuteriumoxid und 13 ml EtOH(d₁).- d₁ = 94%, d₀ = 6% (EIMS).- C₁₇H₁₈DN (238.3), MS-HR (Ber. / Gef. / Δ mDa): C₁₇H₁₈DN / 238.15803 / 238.15775 / -0.28; C₁₄H₉D / 179.08453 / 179.08499 / +0.46; C₁₁H₁₂DN / 160.11108 / 160.11069 / -0.39; C₁₀H₁₀DN / 146.09543 / 146.09524 / -0.19; C₁₀H₉DN / 145.08760 / 145.08758 / -0.02.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.35 (s; 3H, NCH₃), 2.32, 2.51 (AB-System, J_{AB} = 11 Hz; 2H, H-3), 2.92, 3.08 (AB-System, J_{AB} = 14 Hz; 2H, H-α), 3.36, 3.72 (AB-System, J_{AB} = 15 Hz; 2H, H-1), 6.95-7.5 (m; 9H, H-5 - H-8, H-2' - H-6').- MS (9.5 eV): 239 (25), 238 (100), 237 (15), 223 (1.5), 207 (2.5), 161 (5), 160 (15), 159 (3), 147 (11.5), 146 (52), 145 (4); MS (12 eV): 238 (100), 237 (16.5), 223 (7), 207 (3.5), 161 (4.5), 160 (24), 159 (4), 147 (17.5), 146 (99), 145 (10); MS (15 eV): 238 (86.5), 237 (24), 223 (7), 207 (3), 195 (2.5), 194 (1), 180 (4), 179 (2), 161 (4.5), 160 (25), 159 (3), 147 (19), 146 (100), 145 (16), 144 (1.5); MS (70 eV): 238 (49), 237 (38), 223 (9), 207 (2), 195 (4.5), 194 (10), 193 (4), 192 (3), 181 (7), 180 (43), 179 (33), 178 (8), 160 (20), 159 (8), 147 (28), 146 (100), 145 (90), 144 (16), 132 (5), 131 (9), 130 (6), 129 (6), 128 (4), 118 (11), 117 (25), 116 (20), 115 (10); B/E (m/z 238): 237 (51), 223 (12), 207 (15), 206 (3), 161 (38), 160 (55), 159 (9), 146 (100); B²/E (m/z 179): 195 (10), 194 (15), 181 (8), 180 (100); B/E (m/z 160): 159; 146; 145; 144; 132; 131; 117; B²/E (m/z 160): 238; 161; B²/E (m/z 146): 238; 147.

4-(α,α-Dideutero-benzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (5)

1. Stufe: 4-(α,α-Dideutero-benzyl)-isochinolin

11 g Isochinolin werden analog¹¹⁾ mit LiAlH₄ und α,α-Dideutero-benzylchlorid umgesetzt. Nach SC (SiO₂-Et₂O; Rf 0.5) resultieren 2.5 g (63%), Schmp. 119-120° (Aceton); d₂ = 95%, d₁ = 3.5%, d₀ = 1.5%. - C₁₆H₁₁D₂N (221.3), MS-HR (Ber. / Gef. / Δ mDa): C₁₆H₁₁D₂N / 221.11682 / 221.11735 / +0.35.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.0-7.3 (m; 5H, H-2' - H-6'), 7.4-8.0 (m; 4H, H-5 - H-8), 8.38 (s; 1H, H-3), 9.15 (s; 1H, H-1).- MS (12 eV): 221 (100), 220 (3), 219 (1) (Mittelwerte aus 3 Messungen); MS (70 eV): 221 (100), 220 (95), 219 (40), 218 (10.5), 217 (7), 216 (2), 206 (4), 205 (2.5), 204 (2), 203 (1), 194 (3), 193 (6.5), 192 (4.5), 191 (6), 190 (5.5), 189 (2), 167 (2), 166 (2.5), 144 (4.5).

2. und 3. Stufe: N-Quaternierung nach¹⁾, anschließend Reduktion des Iminiumsalzes mit NaBH₄ nach¹⁾ zu 5.

2. Stufe: 1 g (86%), 3. Stufe: 0.28 g 5 (90%), Öl: d₃ = 1%, d₂ = 96%, d₁ = 2%, d₀ = 1% (12 eV-EIMS).- C₁₇H₁₇D₂N (239.3), MS-HR (Ber. / Gef. / Δ mDa): C₁₇H₁₇D₂N / 239.16430 / 239.16358 / -0.72; C₁₄H₁₁ / 179.08607 / 179.08552 / -0.55; C₁₁H₁₁D₂N / 161.11735 / 161.11714 / -0.21; C₁₀H₁₁N / 145.08915 / 145.08900 / -0.15; C₁₀H₁₀N / 144.01833 / 144.01833 / ± 0.00.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.34 (s; 3H, CH₃), 2.34, 2.50, 3.04 (ABX-System, J_{AB} = 11.5 Hz, J_{AX} = 3.6 Hz, J_{BX} = 4.5 Hz; 3H, H-3, H-4), 3.36, 3.70 (AB-System, J_{AB} = 15 Hz; 2H, H-1), 6.9-7.4 (m; 9H, H-5 - H-8, H-2' - H-6').- MS (9 eV): 239 (100), 238 (8), 237 (5), 224 (7), 161 (14), 145 (42); MS (12 eV): 239 (100), 238 (8), 237 (2), 224 (3.5), 207 (2), 162 (4.5), 161 (21), 145 (59.5); MS (15 eV): 239 (82.5), 238 (21.5), 237 (4.5), 224 (7), 207 (1), 196 (2), 180 (4), 179 (5.5), 162 (4.5), 161 (19), 146 (15), 145 (100); MS (70 eV): 239 (49.5), 238 (38.5), 237 (2), 224 (9), 207 (2), 196 (4.5), 195 (9.5), 194 (3), 193 (2.5), 192 (2), 191 (1.5), 190 (1), 181 (12), 180 (34.5), 179 (42), 178 (7), 162 (2.5), 161 (18), 160 (6.5), 146 (24), 145 (100), 144 (82), 131 (5), 130 (6), 129 (6), 128 (3.5), 119 (7), 118 (21.5), 117 (15), 116 (10.5), 115 (8), 105 (4.5), 103 (10); B/E (m/z 239): 238 (50), 224 (9), 207 (9), 206 (3), 161 (46), 145 (100); B²/E (m/z 180):

196 (20), 195 (15), 182 (15), 181 (100); B/E (m/z 179): 196 (13), 195 (15), 181 (15), 180 (100); B²/E (m/z 161): 160; 159; 147; 146; 145; 144; 133; 132; 131; 118; B²/E (m/z 144): 238; 161; 146; 145.

4-(2,3,4,5,6-Pentadeuterobenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (6)

1. Stufe: 4-(2,3,4,5,6-Pentadeuterobenzyl)-isochinolin

Isochinolin und LiAlH₄ werden, wie für 5 beschrieben, mit Benzylchlorid-d₅ umgesetzt.- Schmp. 119-120° (Aceton); d₅ = 92%, d₄ = 6%, d₃ = 2%.- C₁₆H₈D₅N (224.3), MS-HR (Ber. / Gef. / Δ mDa): C₁₆H₈D₅N / 224.13618 / 224.13597 / +0.21.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 4.39 (s; 2H, CH₂), 7.4-8.0 (m; 4H, H-5 - H-8), 8.40 (s; 1H, H-3), 9.17 (s; 1H, H-1).- MS (12 eV): 225 (24.5), 224 (100), 223 (7), 222 (2); MS (70 eV): 224 (100), 223 (81), 222 (73), 221 (25), 220 (13), 219 (4.5), 208 (2), 207 (3), 206 (2.5), 205 (1), 197 (1.5), 196 (4.5), 195 (5), 193 (6), 192 (4), 191 (2), 180 (1), 179 (1), 170 (1), 169 (2), 168 (2), 167 (2), 166 (1).

2. und 3. Stufe: Analoge Reaktionsfolge wie bei 5 beschrieben.

2. Stufe: 90 mg (71%), **3. Stufe:** 25 mg 6 (61%), Öl: d₅ = 96%, d₄ = 3%, d₃ = 1%.- C₁₇H₁₄D₅N (242.3), MS-HR (Ber. / Gef. / Δ mDa): C₁₇H₁₄D₅N / 242.18313 / 242.18257 / -0.56; C₁₁H₁₂DN / 160.11108 / 160.11064 / -0.44; C₁₁H₁₃N / 159.10480 / 159.10474 / -0.06; C₁₀H₁₀DN / 146.09543 / 146.09553 / +0.10; C₁₀H₁₁N / 145.08915 / 145.08887 / -0.28; C₁₀H₁₀N / 144.08132 / 144.08134 / +0.02.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.37 (s; 3H, NCH₃), 2.25-3.2 (m; ABCDE-System; 5H, H-3, H-4, H-α), 3.37, 3.73 (AB-System, J_{AB} = 15 Hz, 2H, H-1), 6.9-7.25 (m; 4H, H-5 - H-8).- MS (9 eV): 242 (100), 241 (6), 240 (1), 160 (4), 159 (6), 147 (5), 146 (20), 145 (17); MS (12 eV): 242 (100), 241 (12), 240 (1), 227 (4), 211 (1), 210 (1.5), 160 (6.5), 159 (11), 147 (8), 146 (46), 145 (60); MS (15 eV): 242 (100), 241 (32), 249 (7), 227 (10), 211 (3.5), 210 (3), 199 (<< 1), 198 (3.5), 184 (15), 183 (1.5), 160 (11), 159 (21), 158 (2), 147 (14), 146 (70), 145 (82), 144 (12); MS (70 eV): 242 (69), 241 (45), 240 (10), 227 (12), 212 (93), 211 (2.5), 210 (2), 199 (7), 198 (9), 197 (6), 196 (2), 195 (1.5), 184 (56), 183 (20), 182 (14.5), 181 (5), 160 (8), 159 (16), 158 (8), 147 (13), 146 (66), 145 (96), 144 (100), 142 (03), 132 (2), 131 (4), 130 (6), 129 (7), 128 (4), 121 (1.5), 120 (2.5), 119 (4.5), 118 (9), 117 (11), 116 (25).

4-Benzyl-5,6,7,8-tetradeutero-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (7)

1. Stufe: 4-Benzyl-5,6,7,8-tetradeuteroisochinolin

0.67 g 5,6,7,8-Tetradeutero-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin⁷⁾ und 2.5 g Benzaldehyd werden in 5 ml absol. DMSO 25 min auf 180°C erhitzt. SC (SiO₂-Et₂O; Rf 0.5) gibt 0.125 g (22%) farblose Kristalle. Schmp. 118.5-119.5°; d₅ = 8%, d₄ = 77%, d₃ = 13.5%, d₂ = 1.5%.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 4.37 (s; 2H, CH₂), 7.1-7.3 (m; 5H, H-2' - H-6'), 8.40 (s; 1H, H-3), 9.20 (s; 1H, H-1); MS (12 eV): 225 (3), 224 (30), 223 (100), 222 (20), 221 (2); MS (70 eV): 223 (100), 222 (103), 221 (45), 220 (18), 219 (8), 208 (2), 207 (2), 206 (2), 196 (2), 195 (5), 194 (4), 193 (6), 192 (6), 191 (2.5), 169 (2), 168 (3), 167 (2), 166 (1), 165 (5), 147 (5), 146 (3), 145 (1.5), 144 (2), 143 (1.5), 142 (1), 133 (2), 132 (1.5).

2. und 3. Stufe: Wie für 5 beschrieben, 40 mg 7 (66%), Öl: d₅ = 8%, d₄ = 75%, d₃ = 14%, d₂ = 3%.- C₁₇H₁₅D₄N (241.4), MS-HR (Ber. / Gef. / Δ mDa): C₁₇H₁₅D₄N / 241.17686 / 241.17635 / -0.51; C₁₇H₁₅D₄N / 163.12991 / 163.12955 / -0.36; C₁₇H₁₅D₄N / 149.11426 / 149.11379 / -0.47; C₁₇H₁₅D₄N / 148.10643 / 148.10652 / +0.09.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.37 (s; 3H, CH₃), 2.2-3.2 (ABCDE-System; 5H, H-3, H-4, H-α), 3.34, 3.70 (AB-System, J_{AB} = 15 Hz; 2H, H-1), 7.1-7.3 (m; 5H, H-2' - H-6').- MS (10 eV): 243 (6), 242 (27), 241 (100), 240 (18), 239 (5), 164 (3), 163

(12.5), 162 (5), 150 (6.5), 149 (47), 148 (8), 147 (2); MS (12 eV): 241 (100), 240 (19), 226 (5.5), 210 (2.5), 163 (20), 162 (4.5), 150 (11), 149 (77.5), 148 (14.5), 147 (1); MS (70 eV): 241 (44), 240 (33), 239 (8), 226 (8.5), 210 (2), 198 (4.5), 197 (8), 196 (4), 195 (3), 194 (2.5), 193 (2), 192 (1.5), 183 (49), 182 (22), 181 (11), 180 (3.5), 164 (3.5), 163 (16), 162 (9.5), 161 (2), 150 (24), 149 (90), 148 (100), 147 (22), 135 (4), 134 (6), 133 (7), 132 (5), 131 (2.5), 123 (1.5), 122 (4.5), 121 (10), 120 (30), 119 (16.5), 118 (11), 117 (5.5), 116 (3), 115 (3), 109 (4), 108 (3), 107 (10.5), 106 (5.5), 105 (3); B/E (m/z 241): 240; 239; 226; 210; 163; 162; 149; 148; B/E (m/z 163): 162; 149; 148; 135; 134; 120; B²/E (m/z 163): 241; 164; B²/E (m/z 149): 241; 150.

4-Benzyl-2-trideuteromethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (8)

Darstellung nach einer allg. Vorschrift¹⁾ aus 4-Benzylisochinolin¹¹⁾ und Iodmethan(d₃).

1. Stufe: 329 mg (91%), **2. Stufe:** 103 mg Öl (86%), d₄ = 1%, d₃ = 97%, d₂ = 2%.- C₁₇H₁₆D₃N (240.3), MS-HR (Ber. / Gef. / Δ mDa): C₁₇H₁₆D₃N / 240.17058 / 240.17014 / -0.44; C₁₁H₁₀D₃N / 162.12363 / 162.12371 / +0.08; C₁₀H₈D₃N / 148.10798 / 148.10799 / +0.01; C₁₀H₇D₃N / 147.10016 / 147.10018 / +0.02.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.2-3.2 (ABCDE-System; 5H, H-3, H-4, H-α), 3.34, 3.70 (AB-System, J_{AB} = 15 Hz; 2H, H-1), 6.9-7.4 (m; 9H, H-5 - H-8, H-2' - H-6').- MS (12 eV): 240 (92), 239 (11), 222 (6), 206 (3), 162 (28), 161 (1.5), 148 (100), 147 (3); MS (15 eV): 240 (92), 239 (31.5), 222 (8), 206 (3), 194 (2.5), 193 (1), 179 (13), 162 (23), 161 (2.5), 148 (100), 147 (13); MS (70 eV): 240 (55), 239 (40), 222 (8.5), 206 (3), 194 (4.5), 193 (10.5), 179 (55), 178 (21), 164 (3.5), 162 (17.5), 161 (6), 149 (22), 148 (100), 147 (89.5), 130 (4), 129 (5), 128 (5), 121 (3.5), 117 (6.5), 116 (25), 115 (14), 103 (11.5); B/E (15 eV/m/z 240): 239 (49), 222 (5), 206 (8), 162 (42), 148 (100); B/E (m/z 162): 161; 160; 148; 147; 134; 133; 132; 131; 117; 116; B/E (m/z 148): 147; 146; 133; 131; 129; 128; 121; 120; 104; 103.

Literatur

- 1 U. Berger, Th. Burgemeister, G. Dannhardt, K.K. Mayer und W. Wiegrebe, *Tetrahedron* 40, 215 (1984).
- 2 G. Dannhardt und J. Roelcke, *Chemiker-Ztg.* 115, 229 (1991).
- 3 J. Roelcke, Dissertation, Universität Regensburg 1990.
- 4 G. Dannhardt und J. Roelcke, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 325, 671 (1992).
- 5 L. Rügheimer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 24, 2186 (1891).
- 6 E.P. Burrows, R.F. Hutton und W.D. Burrows, *J. Org. Chem.* 27, 316 (1962).
- 7 W.D. Burrows und E.P. Burrows, *J. Org. Chem.* 28, 1180 (1963).
- 8 G. Dannhardt, I. Obergrusberger, J. Kiermaier und K.K. Mayer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 735 (1986).
- 9 G. Dannhardt, K.K. Mayer, I. Obergrusberger und J. Roelcke, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 977 (1986).
- 10 R. Gretler, E. Askitoglu, H. Kühne und H. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 61, 1730 (1978); H. Kühne und M. Hesse, *Mass Spectrom. Rev.* 1, 15 (1982).
- 11 D. Kuck, *Org. Mass Spectrom.* 24, 1077 (1989).
- 12 G. Dannhardt, A. Grobe und R. Obergrusberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 320, 582 (1987).
- 13 R.A. Henry, C.A. Heller und D.W. Moore, *J. Org. Chem.* 40, 1760 (1975).
- 14 C.S. Giam und T.E. Goodwin, *J. Org. Chem.* 43, 3781 (1978).
- 15 C.R. Hauser und W.R. Dunnivant, *Org. Syn. Coll. Vol.* V, 526 (1973).
- 16 Y.C. Kim, *Can. J. Chem.* 47, 3259 (1969).
- 17 A. Marfat und P. Carta, *Synthesis* 1987, 515.

[Ph12]