

Protoberberine aus *Reissert*-Verbindungen, 2. Mitt.¹⁾: Eine neue Synthese von 8-Methyldibenzo[*a,g*]chinolizidinen

Eberhard Reimann* und Helmut Renz²⁾

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität, Sophienstr. 10, D-8000 München 2

Eingegangen am 27. März 1992

Protoberberines from *Reissert* Compounds, II¹⁾: A New Synthesis of 8-Methyldibenzo[*a,g*]quinolizidines

Die *Reissert*-Verbindungen **16** werden mit dem Benzylbromid **14** zu den Dihydroisochinolin **5** benzyliert. Durch alkalische Spaltung bilden sich daraus die 1-Benzylisochinoline **6**, die mit Säure spontan zu den desoxygenierten Coralynen **4** cyclisieren. **4a** sowie das aus **4b** erhaltene Chinoliziniumsalz **18** werden mit NaBH₄ zu den 8-Methyl-*trans*-dibenzochinolizidinen **19** reduziert. Die Sequenz **5** → **6** → **4** → **19** beinhaltet einen neuen, effizienten Zugang u.a. zu Coralyn-Analoga und 8-substituierten Tetrahydroprotoberberinen.- Die Bromierung von 2-Methylacetophenon **8** führt nicht zu 2-Brommethylacetophenon sondern zum Benzaldehyd **9** oder zum Phenacylbromid **11**.

The *Reissert* compounds **16** are benzylated by 2-bromomethylacetophenone dioxolane **14** to give the dihydroisoquinolines **5**. Treatment of **5** with KOH yields the 1-benzylisoquinolines **6** which spontaneously form the desoxygenated coralynes **4** in acidic solution. **4a** and **18** are reduced by NaBH₄ to give the 8-methyl-*trans*-dibenzoquinolizidines **19**. The sequence **5** → **6** → **4** → **19** is a new efficient access to coralayne analogues and 8-substituted tetrahydroprotoberberines.- Bromination of 2-methylacetophenone does not lead to 2-bromomethylacetophenone but to the benzaldehyde **9** or to the phenacylbromide **11**.

In einer vorausgegangenen Arbeit¹⁾ hatte sich gezeigt, daß die alkalische Spaltung geeigneter 1-benzylierter *Reissert*-Verbindungen **1** unmittelbar zu Dibenzochinolizinen **3** führt. Als Zwischenstufe lassen sich dabei unter bestimmten Bedingungen die entspr. 1-Benzylisochinolin-Ester **2** abfangen¹⁾. Des weiteren konnten aus den Chinolizinen **3** mit CH₃Li erstmals die partiell desoxygenierten Coralayne **4**, die mit der Coralyn-Reaktion nicht herstellbar sind³⁾, synthetisiert werden¹⁾.

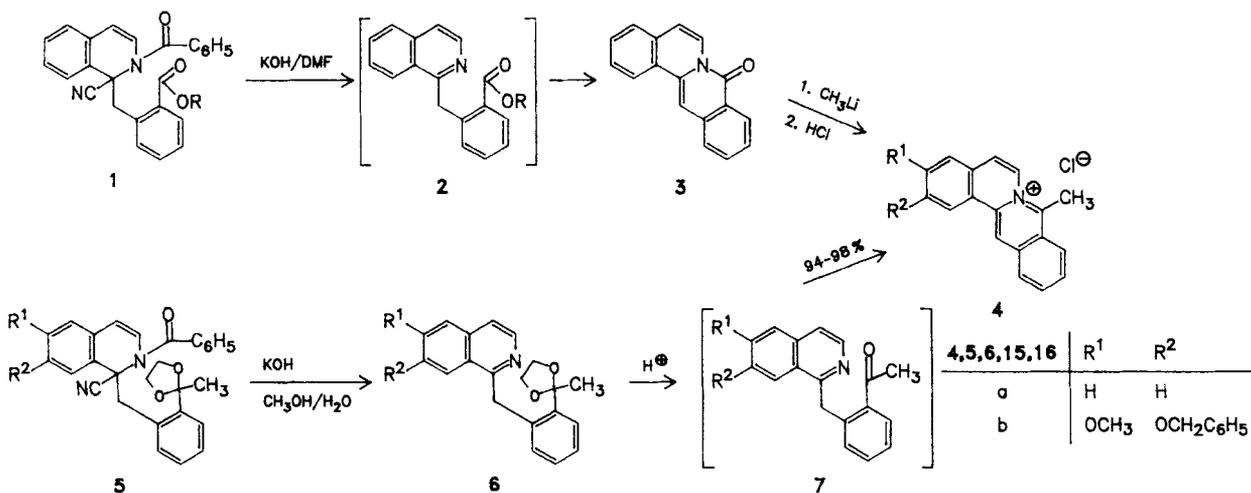
Der Reaktionsverlauf **1** → **3** ließ vermuten, daß bei Einsatz von *Reissert*-Verbindungen bzw. Isochinolinen **5** bzw. **6**, die im Benzyl-Substituenten eine Acetyl- anstelle einer Ester-Funktion enthalten, ein direkter, noch effektiverer Zugang zu den Chinolizinium-Salzen **4** bestehen sollte. Ihre leichte Reduzierbarkeit sollte darüber hinaus einen attraktiven Weg zu Chinolizidinen des Typs **19** bieten, deren 10-Azalogenes **19c** neben anderen Alkaloiden in *Alangium Lamarckii* gefunden und als *Alamaridin* bezeichnet worden ist^{4,5)}. Diese zu den *Alangiaceae* zählende Stammpflanze wird

in der indischen Volksmedizin u.a. als Antipyretikum und Emetikum verwendet; ihre Inhaltsstoffe sind deshalb von pharmakologischem Interesse.

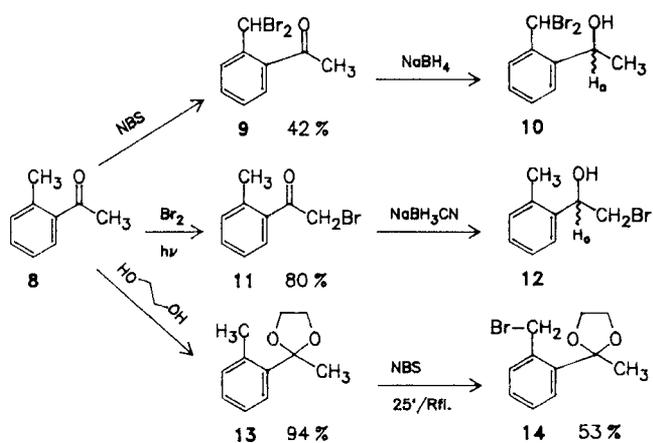
Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Synthese der desoxygenierten Coralayne **4** sowie ihre Reduktion zu den Chinolizidinen **19a** und **19b**; das letztere ist das 10-Carba-Analogon des *Alamaridins* (**19c**).

Edukte

a) 2-Brommethylacetophenon-dioxolan **14**: Versuche, 2-Methylacetophenon (**8**) nach Lit.-Vorschriften^{6,7)} zum benötigten 2-Brommethyl-Derivat umzusetzen, gelangen nicht; mit *N*-Bromsuccinimid entsteht die 2-Dibrommethyl-



Formelbild 1



Formelbild 2

Tab. 1: δ_{H} -Werte von CH₃ und CH₂Br in 8, 11, 14

Formel	Strukt.-Elem.	δ (ppm)
8	Ar-CH ₃	2.47
8	CO-CH ₃	2.43
14	Ar-CH ₂ Br	4.89
11	CO-CH ₂ Br	4.34

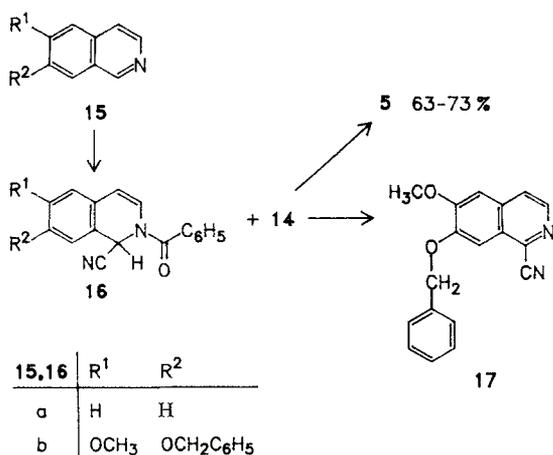
Verbindung 9, mit Brom unter Bestrahlung jedoch 2-Methylphenacylbromid 11.

Die Position des Halogens ließ sich ¹H-NMR-spektroskopisch über die Reduktionsprodukte 10 bzw. 12 zweifelsfrei festlegen, in denen das koppelungsfähige Proton H_a als Sonde eine von zwei vergleichbar absorbierenden Methyl- bzw. Brommethyl-Gruppen (s. Tab. 1) markiert.

Wandelte man 8 vor der Bromierung in das Dioxolan 13 um, entstand nunmehr der *N*-Bromsuccinimid das für unsere Synthese geeignete Benzylbromid 14.

Die erwartete Konstitution wird NMR-spektroskopisch eindeutig belegt. Einerseits sind - im Gegensatz zu 8 - die chem. Verschiebungen der Methylgruppen in 13 mit $\delta = 2.49$ und 1.68 ppm eindeutig zu unterscheiden und zuzuordnen; andererseits wird nach der Bromierung ausschließlich die Aryl-gebundene CH₃-Funktion zu tiefem Feld verschoben ($\delta = 4.89$ ppm), während die am Heterocyclus fixierte nahezu unbeeinflusst bleibt ($\delta = 1.74$ ppm).

b) 7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin 15b ist prinzipiell nach Lit.⁸⁾ herstellbar; es fehlen jedoch detaillierte experi-



Formelbild 3

mentelle Angaben und Ausbeuten. Im Exp. Teil ist deshalb eine methodisch geänderte, ausführliche Synthesevorschrift für 15b aufgenommen.

Ergebnisse

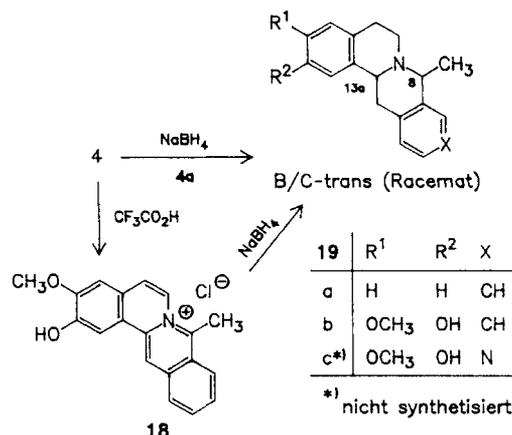
Die Reissert-Verbindungen 16 setzen sich bei Raumtemp. unter Phasentransfer-Katalyse [16a] bzw. unter Katalyse von festem KOH in CH₂Cl₂ [16b] mit befriedigenden Ausb. zu den 1-Benzylidihydroisochinolin 5 um. Bei der Synthese von 5b entstehen außerdem einige Prozent 1-Cyanisochinolin 17, das offenbar auf die leicht eintretende basenkatalysierte Autoxidation von Reissert-Verbindungen zurückzuführen ist⁹⁾. Ob die Bildung von 17 zu vermeiden ist, wenn strikt unter Sauerstoffausschluß gearbeitet wird, haben wir nicht geprüft.

Die benzylierten Reissert-Verbindungen 5 konnten mit wäßrig-methanolischer KOH nahezu quantitativ in die entspr. Isochinoline 6 überführt werden (Formelbild 1). Ihre Konstitution ist spektroskopisch und elementaranalytisch gesichert (Exp. Teil).

Aufgrund bekannter Befunde, wonach sich Coralyne und 6'-Acetylpapaverin pH-abhängig¹⁰⁾ oder photolytisch¹¹⁾ reversibel ineinander umwandeln lassen, war zu erwarten, daß die Isochinoline 6 in saurer Lösung unmittelbar in die 8-Methyl-dibenzochinolinizinium-Salze (= "Desoxy-coralyne") 4 übergehen sollten. Tatsächlich erhielten wir die erwarteten Produkte 4 bei Behandlung von 6 in 2 N-HCl/THF-Mischung bei Raumtemp. mit fast quantitativer Ausb. (Formelbild 1).

Die Struktur wird spektroskopisch bestätigt; darüberhinaus ist 4a in allen analytischen Daten identisch mit einer über die unabhängige Sequenz 1 → 4 synthetisierten Probe¹⁾. Die als Zwischenstufen anzunehmenden Ketone 7, die ausschließlich in trockenem, festem Zustand stabil sein sollen¹⁰⁾, konnten wir bisher nicht isolieren.

Die Chinolinizinium-Salze 4 können mit NaBH₄ zu den 8-Methyl-*trans*-dibenzo[*a,g*]chinolinizidinen 19 reduziert werden. Die *trans*-Konfiguration der Ringe B/C ergibt sich - wie ausführlich erörtert¹⁾ - aus den typischen chemischen Verschiebungen von H-13a ($\delta \sim 3.75$ ppm) sowie C-13a



Formelbild 4

und 8-CH₃ ($\delta \sim 59$ bzw. 21.6 ppm). Nach vorheriger Debenzylierung von **4b** zu **18** erhielten wir u.a. das 10-Carba-Analogon des natürlich vorkommenden Alamaridins **19c** (s.o.).

Die Sequenz **5** \rightarrow **6** \rightarrow **4** eröffnet gegenüber den Schritten **1** \rightarrow **3** \rightarrow **4** eine neue noch effizientere Alternative (56-68% Gesamtausbeute) zur Synthese von 8-substituierten Dibenzochinolinizinen und entspr. Analoga wie z.B. **19c**. Generell gilt schließlich für beide Verfahren, daß der Cyclisierungsschritt **6** \rightarrow **4** bzw. **1** \rightarrow **3** weitgehend unabhängig von Art und Position zusätzlicher Substituenten in den Edukten ist.

Über die Synthese von **19c** berichten wir in einer späteren Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp. (unkorr.): Tottoli-Gerät.- IR-Spektren: Perkin Elmer 881 (KBr-Preßlinge, Filme/NaCl).- MS: Varian CH 7 (70 eV).- ¹H-NMR-Spektren: Jeol GSX 400, CDCl₃, wenn nicht anders angegeben, TMS inn. Standard.- ¹³C-NMR-Spektren: Jeol GSX 400 (100 MHz).- Elementaranalysen: CHN-Rapid Heraeus.- DC: DC-Mikroarten SIF (Riedel de Haen), Fließmittel (Fl.): 1. Petrolether/CH₂Cl₂/Ethylacetat 10/10/1; 2. Petrolether/CHCl₃/CH₃OH 10/10/0.1; 3. Petrolether/CH₂Cl₂/CH₃OH 10/10/0.3; 4. Petrolether/CH₂Cl₂/CH₃OH 10/10/1; 5. Petrolether/CH₂Cl₂ 1/1; 6. wie 5, jedoch 1/9; 7. Petrolether/Ethylacetat 12/1; 8. Benzol; 9. CHCl₃/CH₃OH/6 N-NH₃ 19/1/0.1.- Flash-Chromatographie: Kieselgel 60/ICN SiliTech 32-63 (ICN Eschwege).

2-Dibrommethylacetophenon (**9**)

Die Lösung von 2.0 g (14.9 mmol) **8** in 150 ml CCl₄ wird mit 0.1 g feuchtem Benzoylperoxid und 2.65 g (14.9 mmol) N-Bromsuccinimid 2 h unter Rückfluß erhitzt⁶⁾. Nach Abkühlen wird das Succinimid abfiltriert, das Filtrat zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Man trocknet mit Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. bei max. 30°C ab. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (Fl. 5) gereinigt (Eindampfen des Eluats bei max. 30°C, s.o.). 400 mg **8** werden zurückgewonnen.- Ausb. 900 mg (42% bez. auf 7.5 mmol Edukt) licht- und temperaturempfindliche, leicht gelb-braune Kristalle, Schmp. 35°C.- DC (Fl. 5): Rf = 0.51; Verunreinigung bei Rf = 0.22, Edukt **8**: Rf = 0.28.- IR: 1673 (C=O) cm⁻¹.- MS: m/z = 290, 292 und 294 (M⁺; 4-, 8- und 4%), 213 (80), 211 (80), 132 (100).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.11 (d, J = 8.07 Hz, arom. H), 7.72 (s, CHBr₂), 7.65-7.30 (m, 3 arom. H), 2.57 (s, CH₃)- C₉H₈Br₂O (292.0) Ber. C 37.0 H 2.76 Gef. C 37.0 H 2.79.

2-Methylphenacylbromid (**11**)

Zur siedenden Lösung von 300 mg (2.24 mmol) **8** in 10.5 ml wasserfreiem CCl₄ tropft man unter Rühren und Bestrahlen mit einer 300 Watt Tageslichtlampe sowie unter N₂ innerhalb 1 h die Lösung von 360 mg (2.25 mmol) Brom in 4.5 ml CCl₄. Die Lösung wird noch 1 h bei Raumtemp. gerührt, dann zweimal mit Eiswasser und einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (je 5 ml) gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel i.Vak. bei max. 35°C abdestilliert und der Rückstand durch Flashchromatographie (Säulendurchmesser 3 cm, Fl. 5), gereinigt. Ausb. 380 mg (80%) schwach gelbes, temperaturempfindliches, begrenzt haltbares Öl.- DC (Fl. 5): Rf = 0.35; Verunreinigung bei Rf = 0.53.- IR: 1682 (C=O) cm⁻¹.- MS: m/z = 214 und 212 (M⁺, je 45%), 133 (45), 118 (100), 91 (70).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.59 (d, J = 8.07, arom., H-6), 7.37-7.18 (m, 3 arom. H), 4.34 (s, CH₂Br), 2.44 (s, Ar-CH₃)- ¹³C-NMR: δ (ppm)/Zahl der H-Atome = 194.10 (C=O), 139.65/-, 134.32/-, 132.30/1,

132.26/1, 128.96/1 und 125.74/1 (je arom. C), 33.73/2 (CH₂Br), 21.39/3 (CH₃)- C₉H₉BrO (213.1) Ber. C 50.7 H 4.26 Gef. C 50.7 H 4.31.

Phenylethylalkohole **10**, **12**

Zur Lösung von **9** bzw. **11** gibt man unter Rühren vorsichtig NaBH₄ bzw. NaBH₃CN und rührt 14 h bei Raumtemp. Die Lösungsmittel werden i.Vak. abdestilliert, der Rückstand wird in ca. 50 ml Wasser aufgenommen. Man extrahiert mit 3 x 10 ml CH₂Cl₂ und wäscht die Extrakte je einmal mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung. Nach Trocknen mit K₂CO₃ wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt.

1-[2-(Dibrommethyl)-phenyl]-ethanol (**10**)

Aus 165 mg (0.57 mmol) **9**/10 ml CH₃OH und 170 mg (4.49 mmol) NaBH₄. Flashchromatographie (Säulendurchmesser 2 cm, Fl. 6).- Ausb. 100 mg (60%) farblose Kristalle, Schmp. 68°C (aus wenig Ether).- DC (Fl. 6): Rf = 0.41.- IR: 3334 (OH) cm⁻¹.- MS: m/z = 296, 294 und 292 (M⁺, 3, 6 bzw. 3%), 215 und 213 (34 bzw. 35), 134 (100).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.83 (d, J = 7.34 Hz, arom. H), 7.32-7.18 (m, 4 H; 3 arom. H, bei 7.23 s, Ar-CHBr₂), 5.14 (d-ähnlich, Ar-CH-O), 2.17 (s, OH), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, CH₃)- C₉H₁₀Br₂O (294.0) Ber. C 36.8 H 3.43 Gef. C 36.7 H 3.47.

2-Brom-1-(2-methylphenyl)-ethanol (**12**)

Aus 200 mg (0.94 mmol) **11**/10 ml Eisessig-Metanol (1+1) und 800 mg (12.7 mmol) NaBH₃CN. Flashchromatographie (Säulendurchmesser 2 cm, Fl. 5).- Ausb. 150 mg (74%).- DC (Fl. 5): Rf = 0.30.- IR: 3409 (OH) cm⁻¹.- MS: m/z = 216 und 214 (M⁺, 20 bzw. 21%), 201 und 199 (je 27), 135 (21), 91 (C₆H₅-CH₂⁺, 100).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.45 (m, 1 arom. H), 7.21-7.05 (m, 3 arom. H), 5.07 (m, Ar-CH-O), 3.52 und 3.42 (je m, C-CH₂Br), 2.56 (d, J = 2.2 Hz, OH), 2.28 (s, CH₃)- C₉H₁₁BrO (215.1) Ber. C 50.3 H 5.15 Gef. C 50.0 H 5.45.

2-Methylacetophenon-dioxolan (**13**)

Die Lösung von 13.4 g (0.1 mol) 2-Methylacetophenon (**8**), 31.0 g (0.5 mol) 1,2-Ethandiol und 7.5 g (30 mmol) Pyridinium-toluol-4-sulfonat in 100 ml Benzol wird 14 h am Wasserabscheider rückfließend erhitzt. Nach Abdampfen des Benzols i.Vak. löst man den Rückstand in 50 ml CH₂Cl₂ und wäscht die Lösung 4 x mit Wasser, dann nacheinander mit gesättigter NaHCO₃- und NaCl-Lösung. Man trocknet mit Na₂SO₄, dampft das Lösungsmittel i.Vak. ab und destilliert den Rückstand i.Vak. Ausb. 16.7 g (94%) farbloses Öl, Sdp.₉ 102°C, n_D²⁰ = 1.5162.- DC (Fl. 1): Rf = 0.62.- MS: m/z = 163 ((M - CH₃)⁺ 100%), 91 (C₇H₇⁺, 67), kein M⁺.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.54 (m, 1 arom. H), 7.2-7.1 (m, 3 arom. H), 4.02 und 3.72 (jeweils m, OCH₂CH₂O), 2.49 (s, Ar-CH₃), 1.68 (C-CH₃)- C₁₁H₁₄O₂ (178.2) Ber. C 74.1 H 7.92 Gef. C 74.0 H 8.08.

2-Brommethylacetophenon-dioxolan (**14**)

Die Lösung von je 330 mg (je 1.85 mmol) **13** und N-Bromsuccinimid sowie 10 mg feuchtem Benzoylperoxid wird 25 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man das Succinimid ab und wäscht das Filtrat mit gesättigter NaHCO₃- und gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet mit Na₂SO₄, destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab und reinigt den Rückstand durch Flash-Chromatographie (Säulendurchmesser 2 cm/Fl. 8). Ausb. 252 mg (53%) temperatur- und lichtempfindliches, schwachbraunes Öl.- DC (Fl. 8): Rf = 0.55, nicht ident. Nebenprodukte Rf = 0.45 und 0.65.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.6-7.2 (m, 4 arom. H), 4.89 (s, CH₂Br), 4.05 und 3.79 (jeweils m, OCH₂-CH₂O), 1.74 (s, CH₃)- MS: m/z = 244 und 242 (jeweils M - CH₃)⁺, 42 bzw. 43%, 91 (C₇H₇⁺, 100), kein M⁺.- C₁₁H₁₃BrO₂ (257.1) Ber. C 51.4 H 5.10 Gef. C 51.3 H 5.14.- Ein 67proz. Produkt (argentometrisch¹¹⁾) erhält man durch Filtration des Roh-

produkts über eine Aluminiumoxid-Säule (Al_2O_3 neutral, Säulendurchmesser 2 cm, Füllhöhe 15 cm/Fl. 2), das zur Alkylierung von **16a** (s.u.) rein genug ist. Größere Bromierungsansätze (ca. 25 mmol) sind zwar prinzipiell durchführbar, die Reinigung mit entsprechend größer dimensionierten Säulen (z.B. 6 cm Durchmesser) ist jedoch sehr verlustreich.

7-Benzoyloxy-6-methoxyisochinolin (**15b**)

Detaillierte, verbesserte Vorschrift⁸⁾: a) *N*-(3-Benzoyloxy-4-methoxy)-benzyliden-aminoacetaldehyd-dimethylacetal (I): Herstellung nach Lit.⁸⁾.- b) *N*-(3-Benzoyloxy-4-methoxy)-benzylaminoacetaldehyd-dimethylacetal (II): Zur Lösung von 110.1 g (334 mmol) I in 230 ml Methanol gibt man portionsweise unter Rühren und Eiskühlung 25.3 g (668 mmol) NaBH_4 . Nach 4stdg. Rühren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt und mit 3 x 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Extrakte werden mit Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. bleibt ein hellgelbes nicht destillierbares Öl zurück, das zur Weiterverarbeitung rein genug ist. Ausb. 109.1 g (98%).- DC (Fl. 9): Rf = 0.7; Verunreinigung bei Rf = 0.9.- Zur Analyse reinigt man eine Probe durch Flashchromatographie.- ¹H-NMR- und IR-Spektren: Lit.⁸⁾.- MS: m/z = 331 (M^{+} , 33%), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 100%).- c) *N*-(3-Benzoyloxy-4-methoxy)-benzyl-*N*-tosylaminoacetaldehyd-dimethylacetal (III): Die Lösung von 109.1 g (329 mmol) II in 300 ml CH_2Cl_2 versetzt man mit 22.4 g (560 mmol) NaOH und 7.65 g (22.5 mmol) Tetrabutylammonium- HSO_4 , rührt 5 min bei Raumtemp. und tropft dann innerhalb 1.5 h die Lösung von 76.5 g (401 mmol) 4-Toluolsulfonylchlorid in 250 ml CH_2Cl_2 langsam zu, wobei sich die Suspension auf Siedetemp. erwärmen kann. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. löst man die Feststoffe durch Zugabe von Wasser, trennt die org. Phase ab, wäscht sie mehrmals mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl -Lösung und trocknet mit Na_2SO_4 . Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. wird der im Kühlschrank durchkristallisierte Rückstand mit wenig MeOH gewaschen und aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert. Ausb. 146.7 g (92%) farbl. Kristalle, Schmp. 79°C (Lit.⁸⁾: 49-51°C).- ¹H-NMR-Spektrum: Lit.⁸⁾.- MS: m/z = 486 (M^{+} , 4%), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 100%).- d) 7-Benzoyloxy-6-methoxyisochinolin (**15b**): Die Lösung von 146.7 g (302 mmol) III in 1 l peroxidfreiem Dioxan und 250 ml 6 N-HCl wird je 1 h bei Raumtemp. und 60°C, schließlich 2 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abdestillieren des Dioxans wird die zurückbleibende HCl-saure Lösung mit 250 ml Wasser verdünnt und mit 3 x 100 ml Ether gewaschen. Man alkalisiert vorsichtig mit 50proz. NaOH unter Eiskühlung und extrahiert mit 3 x 200 ml CH_2Cl_2 . Die org. Extrakte werden mit Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. konzentriert. Der kristalline Rückstand wird mit wenig MeOH gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert. Ausb. 63.6 g (79%) schwach ockerfarbene Kristalle, Schmp. 150°C (Lit.⁸⁾: 150-153°C.- ¹H-, ¹³C-NMR-, IR-Spektren: Lit.⁸⁾.- MS: m/z = 265 (M^{+} , 42%), 174 (58), 159 (75), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 100).

Reissert-Verbindungen 16

Herstellung nach Lit.^{12, 13 bzw. 8)}.- **16b**: Zusätzliche analytische Daten: Schmp. 169°C (Lit.⁸⁾: 150-153°C).- IR: 1625 (C=O) cm^{-1} , C≡N nicht erkennbar.- MS: m/z = 396 (M^{+} , 1%), 265 (19), 105 (24), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 100%).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.6-7.2 (m, 10 arom. H), 6.86 und 6.74 (je s, H-5 und H-8), 6.52 (d-artig, H-3), 6.42 (s, H-1), 5.97 (d, J = 7.33 Hz, H-4), 5.22 und 5.15 (je d, J = 12.47 Hz, AB-Syst., Ar-OCH₂-Ar), 3.92 (s, OCH₃).

2-Benzoyl-1-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)benzyl]-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin (**5a**)

Die Lösung von 1.20 g (4.61 mmol) **16a** in 25 ml Benzol versetzt man mit 30 mg (0.082 mmol) Cetrimoniumbromid und 1.19 g (4.63 mmol) **14**.

Nach 5 min. Rühren bei Raumtemp. unter N_2 fügt man 2.7 ml 50 proz. NaOH zu und rührt 26 h unter N_2 . Die Mischung wird mit 2N- H_2SO_4 auf pH = 6 eingestellt, die Benzolphase abgetrennt und die wäßrige Schicht mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter NaCl -Lösung und trocknet mit Na_2SO_4 . Nach Abdampfen der Lösungsmittel i.Vak. wird der rote ölige Rückstand in wenig siedendem EtOH gelöst, wonach das Produkt, ggf. unter Zusatz einiger Tropfen Ether, im Kühlschrank (15 h) auskristallisiert. Ausb. 1.47 g (73%) farblose Kristalle, Schmp. 189°C (EtOH).- DC (Fl. 2): Rf = 0.26.- IR: 2220 (CN, schwach), 1640 (Amid) cm^{-1} .- MS: m/z = 436 (M^{+} , 3%), 410 ((M - CN)⁺ 22), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$, 100).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.7-7.0 (m, 13 arom. H), 6.53 und 5.84 (je d, J = 8.07 Hz, H-3 und H-4), 4.16 und 3.91 (jeweils d, J = 13.93 Hz, AB-System, Benzyl-CH₂), 3.82, 3.74, 3.62 und 3.23 (jeweils m für 1 H, OCH₂-CH₂O), 1.26 (s, C-CH₃).- ¹³C-NMR: δ (ppm)/Anzahl der H-Atome nach DEPT = 169.29 (CO), 142.37/-, 133.41/-, 132.19/1, 131.93/1, 130.89/-, 129.55/1, 129.24/1, 129.10/-, 128.84/-, 128.71/1, 128.60/1, 128.31/1, 128.00/1, 127.41/1, 127.30/1, 127.14/1, 126.61/1, 126.52 (C-3), 124.91/1, 118.95 (CN), 109.02 (C-1), 107.48 (C-4), 64.08 (OCH₂CH₂O), 61.59 (O-C[R₂]-O), 37.03 (Ar-CH₂), 27.89 (C-CH₃).- $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (436.5) Ber. C 77.0 H 5.54 N 6.4 Gef. C 76.9 H 5.72 N 6.4.

2-Benzoyl-7-benzoyloxy-1-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)benzyl]-1-cyan-6-methoxy-1,2-dihydroisochinolin (**5b**)

Die Lösung von 2.38 g (6.0 mmol) **16b** in 30 ml absol. CH_2Cl_2 wird mit 1.56 g (6.07 mmol) **14** versetzt und 5 min unter N_2 bei Raumtemp. gerührt. Man fügt zunächst 300 mg (1.8 mmol) KI und nach 5 min 600 mg (10.7 mmol) gepulvertes KOH zu und rührt intensiv 26 h unter N_2 bei Raumtemp. Die Feststoffe werden durch Zugabe von Wasser gelöst, die org. Phase wird abgetrennt und dreimal mit Wasser sowie einmal mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknen der org. Schicht mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Der beigefarbene Rückstand wird sorgfältig mit Ether gewaschen und aus MeOH umkristallisiert (aus dem Waschether ist das Nebenprodukt **17** isolierbar; s.u.).- Ausb. 2.16 g (63%) farblose Kristalle, Schmp. 161°C.- DC (Fl. 3): Rf = 0.64; bei 0.55 blau fluoreszierendes Nebenprodukt **17**.

5b: IR: 1640 (Amid) cm^{-1} , C≡N nicht sichtbar.- MS: m/z = 442 (13%), 354 (90), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$, 100), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 72), kein M^{+} .- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.8-7.1 (m, 14 arom. H), 6.49 (s, H-5 und H-8), 6.38 und 5.67 (jeweils d, J = 8.07 Hz, H-3 und H-4), 4.64 und 4.47 (jeweils d, J = 11.74 Hz, AB-System, Ar-CH₂O), 4.04 und 3.87 (jeweils d, J = 13.2 Hz, AB-System, Ar-CH₂C), 3.82, 3.71, 3.55 und 3.24 (4 m, je 1H, OCH₂CH₂O), 3.77 (s, OCH₃), 1.18 (s, C-CH₃).- ¹³C-NMR: δ (ppm)/Zahl der H-Atome nach DEPT = 169.38 (CO), 150.00/-, 147.26/-, 142.54/-, 136.21/-, 133.58/-, 132.18/1, 131.82/1, 131.40/-, 129.52/1, 128.55/1, 128.05/1, 127.65/1, 127.43/1, 127.12/1, 126.79/1, 125.00 (C-3), 122.44/-, 120.79/-, 119.04/-, 113.81 (C-8), 109.05 (C-5), 108.16 (C-4), 107.22/1, 70.92 (OCH₂), 64.12 (OCH₂CH₂O), 61.43/-, 56.20 (OCH₃), 37.00 (CH₂), 27.65 (C-CH₃).- $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ (572.7) Ber. C 75.5 H 5.63 N 4.9 Gef. C 75.5 H 5.55 N 5.0.

7-Benzoyloxy-1-cyan-6-methoxyisochinolin (**17**)

Nebenprodukt bei der Herstellung von **5b**.

Der Waschether von **5b** wird i.Vak. konzentriert und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Ausb. ca. 350 mg (20%) farblose Kristalle, Schmp. 191°C.- IR: 2224 (CN) cm^{-1} .- MS: m/z = 290 (M^{+} , 10%), 199 (13), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 100).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.40 und 7.63 (je d, J = 5.13 Hz, H-3 und H-4), 7.51-7.15 (m, 6 arom. H), 7.06 (s, 1 arom. H), 5.27 (s, CH₂), 3.98 (s, OCH₃).- $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (290.3) Ber. C 74.5 H 4.86 N 9.7 Gef. C 74.5 H 4.97 N 9.6.

1-Benzylisochinoline 6

Allgemeine Vorschrift: Die Suspension von **5** in Methanol wird nach KOH-Zugabe solange rückfließend erhitzt, bis eine klare, orangebraune Lösung entstanden ist (Mengen und Reaktionszeiten s.u.). MeOH wird i.Vak. abdestilliert und der Rückstand in CH₂Cl₂ und Wasser aufgenommen. Die org. Phase wird abgetrennt, viermal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Ether umkristallisiert.

1-[2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)benzyl]-isochinolin (6a)

Aus 6.0 g (13.8 mmol) **5a**/150 ml MeOH und 1.6 g KOH/11 ml Wasser; Reaktionszeit: 10 min. Ausb. 3.99 g (95%) farblose Kristalle, Schmp. 103°C.- DC (Fl. 2): Rf = 0.18.- IR: 1623 cm⁻¹ (C=N).- MS: m/z = 305 (M⁺, 8%), 290 (43), 218 (100), 105 (61).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.39 (d, J = 5.87 Hz, H-3), 8.1-6.6 (m, 9 arom. H), 4.91 (s, Ar-CH₂), 3.95 und 3.74 (2 m, OCH₂CH₂O), 1.75 (s, CH₃).- C₂₀H₁₉NO₂ (305.4) Ber. C 78.7 H 6.27 N 4.6 Gef. C 78.5 H 6.47 N 4.5.

7-Benzyloxy-1-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)benzyl]-6-methoxyisochinolin (6b)

Aus 5.0 g (8.73 mmol) **5b**/200 ml MeOH und 940 mg KOH/6.5 ml Wasser; Reaktionszeit: 20 min. Das Rohprodukt wird zunächst mit Aceton, dann mit Ether gewaschen und aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 3.66 g (95%) farblose Kristalle, Schmp. 159°C.- DC (Fl. 3): Rf = 0.15.- IR: 1622 cm⁻¹ (C=N).- MS: m/z = 442 (M⁺, 1.1%), 355 (25), 354 (100), 91 (C₆H₅CH₂⁺, 34).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.27 (d, J = 5.14 Hz, 1 arom. H), 7.57 (d, J = 8.07 Hz, 1 arom. H), 7.4-6.9 (m, 10 arom. H), 6.64 (d, J = 7.34, 1 arom. H), 4.97 (s, OCH₂-Ar), 4.77 (s, C-CH₂-Ar), 3.92 und 3.71 (2 m, OCH₂CH₂O), 3.91 (s, OCH₃), 1.72 (s, C-CH₃).- C₂₈H₂₇NO₄ (441.5) Ber. C 76.2 H 6.16 N 3.2 Gef. C 76.0 H 6.31 N 3.2.

8-Methyl-dibenzo[a,g]chinolizinium-chloride 4

Allgemeine Vorschrift: Die Lösung von 2.50 g des jeweiligen 1-Benzylisochinolin **6** (8.19 mmol **6a** bzw. 5.66 mmol **6b**) in 85 ml Tetrahydrofuran wird mit 27 ml 2N-HCl versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und nacheinander mit Aceton und Ether gewaschen.- Durch Eindampfen der THF/HCl-Mutterlauge i.Vak. kann noch etwas Rohprodukt gewonnen werden.

8-Methyl-dibenzo[a,g]chinolizinium-chlorid · 2H₂O (4a)

Man löst das Rohprodukt in dem gerade ausreichenden Volumen siedender CHCl₃/EtOH-Mischung (10/3), versetzt die abgekühlte Lösung bis zur schwachen Trübung mit Ether und läßt 15 h im Kühlschrank zur Kristallisation stehen. Ausb. 2.43 g (94%) gelbe Kristalle. Schmp. 305°C (Zers.).- Die spektroskopischen Daten (IR, UV, MS und ¹H-NMR) stimmen mit den in Lit.¹⁾ angegebenen vollständig überein.

2-Benzyloxy-3-methoxy-8-methyl-dibenzo[a,g]chinolizinium-chlorid (4b)

Das Rohprodukt wird aus MeOH umkristallisiert. Ausb. 2.30 g (98%) gelbe Kristalle, Schmp. 252°C (Zers.).- IR: 1600 cm⁻¹ (C=N).- UV (Methanol): λ max (A^{1%}_{1cm}) = 432 (212), 312 (397), 273 (506), 235 (450), 212 (387) nm.- MS: m/z = 380 (M⁺, 27%), 379 (90), 288 (100), 259 (91), 91 (C₆H₅CH₂⁺, 14).- ¹H-NMR (F₃CCO₂D): δ (ppm) = 9.37 (s, H-13), 8.8-8.0 und 7.8-7.2 (2 m, 7 bzw. 6 arom. H), 5.57 (s, Ar-CH₂), 4.22 (s, OCH₃),

3.59 (s, C-CH₃).- C₂₆H₂₂NO₂Cl (415.9) Ber. C 75.1 H 5.33 N 3.4 Gef. C 75.1 H 5.35 N 3.4.

2-Hydroxy-3-methoxy-8-methyl-dibenzo[a,g]chinolizinium-chlorid (18)

Die Lösung von 1.5 g (3.61 mmol) **4b** in 100 ml CF₃CO₂H wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab, wäscht den orangeroten Rückstand mit Aceton und Ether und kristallisiert aus MeOH um. Ausb. 1.13 g (96%), gelbe Kristalle, Schmp. 248°C (Zers.).- IR: 3500 (OH, schwach), 1674 (C=N) cm⁻¹.- UV (Methanol): λ max (A^{1%}_{1cm}) = 434 (213), 316 (343), 275 (493), 240 (443), 215 (310) nm.- MS: m/z = 290 (M⁺, 22%), 289 (100), 274 (29), 246 (27).- ¹H-NMR (F₃CCO₂D): δ (ppm) = 9.43 (s, H-13), 8.75-8.0 (m, 7 arom. H; darin bei 8.52 s, H-4), 7.55 (s, H-1), 4.25 (s, OCH₃), 3.58 (s, C-CH₃).- C₁₉H₁₆NO₂Cl (325.8) Ber. C 70.1 H 4.95 N 4.3 Gef. C 70.2 H 4.88 N 4.3.

8-Methyl-trans-dibenzo[a,g]chinolizidine 19

Allgemeine Vorschrift: Die Lösung von **4a** bzw. **18** in MeOH/Wasser-Mischung wird unter intensivem Rühren innerhalb 1 h zu einer eisgekühlten Lösung von NaBH₄ in Wasser getropft (Edukt- und Lösungsmittelmengen s.u.). Man läßt innerhalb 2 h auf Raumtemp. kommen, rührt weitere 2 h bei derselben Temp. und trägt die Mischung dann vorsichtig in 5proz. Essigsäure/Eis-Mischung ein. Nach Aufhören der Gasentwicklung wird mit 6N-NH₃ alkalisiert.

8-Methyl-trans-dibenzo[a,g]chinolizidin (19a)¹⁾

Aus 1.0 g (3.2 mmol) **4a**/100 ml MeOH/Wasser (1+1) und 4 g (105.7 mmol) NaBH₄.- Man extrahiert achtmal mit CHCl₃, trocknet die Extrakte mit Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel bei max. 30°C i.Vak. ab. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Säulendurchmesser 4 cm, Fl. 7) gereinigt. Rohausb. 394 mg.- DC (Fließm. Fl. 7): Rf = 0.3, Verunreinigungen bei Rf = 0.1 und 0.7.- Die spektroskopischen Daten (IR, ¹H-NMR, MS des Hydrochlorids, s.u.) sind mit denen in Lit.¹⁾ identisch.- Hydrochlorid: Herstellung analog Lit.¹⁾, Ausb. 450 mg (50%), Schmp. 273°C.

2-Hydroxy-3-methoxy-8-methyl-trans-dibenzo[a,g]chinolizidin ("10-Carba-Alamaridin"; 19b)

Aus 1.0 g (3.07 mmol) **18**/75 ml MeOH/60 ml Wasser und 4.0 g (105.7 mmol) NaBH₄/50 ml Wasser.- Man extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂, trocknet die Extrakte mit Na₂SO₄ und dampft das Lösungsmittel i.Vak. ab. Der beigebraune Rückstand wird mit wenig Aceton und Ether gewaschen und aus MeOH umkristallisiert (bei längerem Stehen in der Mutterlauge färbt sich das Produkt dunkel!).- Durch Eindampfen von Mutterlauge und Waschlösungen und Reinigung des Rückstands durch Flashchromatographie (Fl. 4) kann noch etwas Produkt erhalten werden.- Ausb. 690 mg (76%), farb. Kristalle, Schmp. 173°C.- DC (Fl. 4): Rf = 0.38, Verunreinigungen am Start und bei Rf = 0.9.- IR: 2800-2750 cm⁻¹ (Bohlmann-Banden).- MS: m/z = 295 (M⁺, 20%), 280 ((M - CH₃)⁺ 100), 176 (31).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.2-7.0 (m, 4 arom. H), 6.74 und 6.51 (2 s, H-4 und H-1), 3.76 (s, OCH₃), 3.69 (AB-Syst.-ähnlich, H-8), 3.62 (d, J = 10.27 Hz, H-13a), 3.30 (ddd, J = 13.94/5.13/2.94 Hz, H-6[eq]), 3.10 (dd, J = 15.41/2.94 Hz, H-13[eq]), 2.99 (ddd, J = 15.77/11.01/5.14 Hz, H-5[ax]), 2.83 (m, H-13[ax]), 2.63 (d, J = 15.4 Hz, H-5[eq]), 2.38 (ddd, J = 11.01/11.01/3.66 Hz, H-6[ax]), 1.48 (d, J = 6.61 Hz, CH₃).- ¹³C-NMR: δ (ppm)/Zahl der H-Atome nach DEPT = 145.38 (C-3), 144.06 (C-2), 139.67/-, 134.99/-, 131.35/-, 128.88/1, 126.62/1, 126.49/-, 126.36/1, 126.07/1, 111.91 (C-4), 110.80 (C-1), 59.92 (C-8), 58.99 (C-13a), 56.15 (OCH₃), 47.52 (C-6),

37.22 (C-13), 29.95 (C-5), 22.10 (C-CH₃).- C₁₉H₂₁NO₂ (295.4) Ber. C 77.3 H 7.17 N 4.7 Gef. C 77.3 H 7.05 N 4.9.- Hydrochlorid: Herstellung analog **19a**; Schmp. 287°C.

Literatur

- 1 Als 1. Mitt. soll gelten: E. Reimann, Ht. Benend, *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 939-948.
- 2 Aus der Dissertation H. Renz, München, **1993**.
- 3 K.-Y. Zee-Cheng, K.D. Paull, C.C. Cheng, *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 347-351.
- 4 S.C. Pakrashi, R.R. Sinha, A. Bhattacharjya, R. Mukhopadhyay, E. Ali, *Heterocycles* **1984**, *21*, 557.
- 5 A. Bhattacharjya, R. Mukhopadhyay, S.C. Pakrashi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1215-1216.
- 6 Nissan Chemical Industries, Ltd., Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 60,115,547; *Chem. Abstr.* **1985**, *103*, 195894v.
- 7 Th. Eicher, K. Tiefensee, R. Dönig, R. Pick, *Synthesis* **1991**, 98-102.
- 8 T.R. Suess, F.R. Stermitz, *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 688-692.
- 9 M.D. Rozwadowska, D. Brozda, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1239-1242.
- 10 W. Schneider, K. Schroeter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1920**, *53*, 1459-1469; W. Schneider, O. Böger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 2021-2031.
- 11 J. Imai, Y. Kondo, *Heterocycles* **1976**, *5*, 153-156.
- 12 A. Reissert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 3415-3435.
- 13 J. Weinstock, V. Boekelheide, *Org. Synth.* **1963**, Coll. Vol. IV, 641-645. [Ph38]