

Intramolekulare Aromatenalkylierungen, 23. Mitt.¹⁾:

Synthese von cis-9,11a-Dimethyl-4,5,6,6a,7a,8,9,10,11,11a-decahydro-7H-naphtho(1,8-fg)isochinolinen

Eberhard Reimann^{*)} und Eugen Hargasser²⁾

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

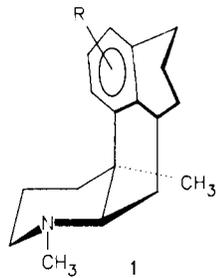
Eingegangen am 18. Juli 1988

Die aus den Tetralolen **3** und Triphenylphosphoniumbromid **2** leicht herstellbaren *Wittig*-Reagenzien **5** setzen sich mit **6** zum Z,E-Gemisch der Olefine **7** um, die sich mit verd. HCl zu **11** isomerisieren lassen. Aus 1-Tetralon und dem Phosphonat **10** bildet sich **7** nicht. **7** bzw. **11** geben über **12** und **13** die Tetrahydropyridine **14**, die mit HBr stereoselektiv zu den Titelverbindungen cis-15-I cyclisieren, mit BF₃/H₃PO₄ zusätzlich auch die Stereoisomeren cis-15-II und trans-15 geben; ihre Konfigurationen sind NMR-spektroskopisch bestimmbar. Die Racematspaltung von cis-15a,b-I gelingt mit 0,0'-Dibenzoylweinsäure.

Intramolecular Alkylations of Aromatic Compounds, XXIII¹⁾: Synthesis of cis-9,11a-Dimethyl-4,5,6,6a,7a,8,9,10,11,11a-decahydro-7H-naphtho(1,8-fg)isoquinolines.

The *Wittig* reagents **5**, conveniently prepared from the tetraloles **3** and triphenylphosphonium bromide, react with **6** to give the Z,E-mixture of alkenes **7** which can be isomerised by dilute HCl to **11**. **7** is not obtained from 1-tetralone and the phosphonate **10**. The tetrahydropyridines **14** are formed from **7** or **11** via **12** and **13** and are cyclised by HBr to yield the title compounds cis-15-I stereoselectively. Replacement of the acid by BF₃/H₃PO₄ affords the stereoisomers cis-15-II and trans-15 besides cis-15-I. The configurations are assigned by nmr spectroscopy. Optical resolution of cis-15a,b-I is accomplished by 0,0'-dibenzoyl tartaric acid.

Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, daß die tetracyclischen apomorphinähnlichen Verbindungen **1** stereoselektiv durch intramolekulare Alkylierung erhalten werden können³⁾. So war es naheliegend, auch die N-stellungsisomeren,



im Titel genannten Verbindungen **15** zu synthetisieren. Sie enthalten die 4-Phenyl-piperidin-Struktur in fixierter Konformation und sind deshalb wegen ihrer möglichen zentralen Wirkung von pharmakologischem Interesse.

Der Schlüsselschritt der Synthesesequenz liegt in der Verknüpfung des Tetralyl-Restes mit dem Pyridinring in dessen 3-Position. Die *Wittig*- bzw. eine ihr analoge Reaktion bietet hierfür grundsätzlich zwei Möglichkeiten, da die Edukte wechselseitig mit der Phosphor- bzw. Carbonylfunktion versehen werden können. So ließ sich zunächst aus dem Hydrochlorid des Pyridin-3-carbinols **8** das Chlormethyl-Derivat **9** gewinnen, das sich mit dem Natriumsalz des Phosphorigsäurediethylesters zum *Wadsworth-Emmons*-Reagenz **10**

umsetzte; die Olefinierung mit 1-Tetralon zu den gewünschten Tetralylidenlutidinen **7** gelang jedoch nicht.

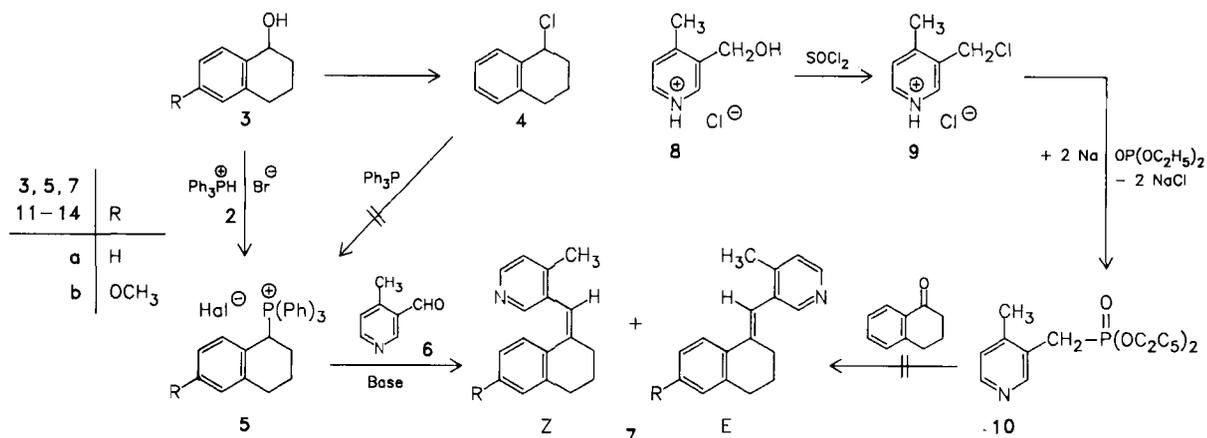
Infolgedessen setzten wir die Edukte **5** und **6** mit vertauschten Funktionen ein. Das bekannte⁴⁾, bisher nur durch Totalaufbau erhältliche *Wittig*-Reagenz **5** konnten wir bequem aus den entspr. 1-Tetralolen **3** und Triphenylphosphoniumbromid **2** herstellen; dabei fanden wir für **2**, ausgehend von Triphenylphosphin und wäßriger HBr, ein effizientes und zugleich kostensparendes Herstellungsverfahren (s.Exp. Teil). Versuche, **5** auf üblichem Wege aus Triphenylphosphin und Chlortetralin **4** mit und ohne Lösungsmittel herzustellen, mißlingen; ebenso war auch das *Grignard*-Reagenz aus **4** nicht zugänglich.

5 konnte nun mit dem Nikotinaldehyd **6**⁵⁾ zu den als Z/E-Isomere anfallenden Tetralyliden-Derivaten **7** umgesetzt werden, wobei Ausbeute und Z/E-Verhältnis - wie Tab. 1 zeigt - von der verwendeten Base abhängen.

Tab. 1: Ausb. und Z/E-Verhältnis von **7**

7	Base	Ausb.%	Z:E
	NaOC ₂ H ₅	53	15 : 85
a	K-t-OC ₄ H ₉	76	30 : 70
b	K-t-OC ₄ H ₉	73	31 : 69

Die Konfiguration läßt sich über die ¹H-NMR-Spektren zuordnen. So können die chem. Verschiebungen für das olefinische Proton nach Lit.⁶⁾ zu $\delta = 6.31$ für das Z- und $\delta = 6.71$ für das E-Isomer berechnet werden.



Der mit $\delta = 6.34$ ppm im Spektrum von Z-7 für ein Singulett gefundene Wert stimmt damit gut überein; das bei $\delta = 6.71$ ppm zu erwartende Signal wird von den aromatischen Protonen in E-7 verdeckt.

Beim Erhitzen mit ved. HCl gehen 7a,b praktisch quantitativ in die Isomeren 11a,b mit endocyclischer Doppelbindung über. Beweisend dafür sind u.a. die nunmehr bei $\delta = 5.38$ bzw. 5.48 ppm als Triplett erscheinenden olefinischen Protonen sowie das als Dublett aufspaltende Signal der Methylenbrückenprotonen, deren Kopplungskonstante mit $J = 2$ Hz für eine Allylkopplung charakteristisch ist. Schließlich werden keine Doppelsignale mehr für die C- und O-Methylgruppen gefunden.

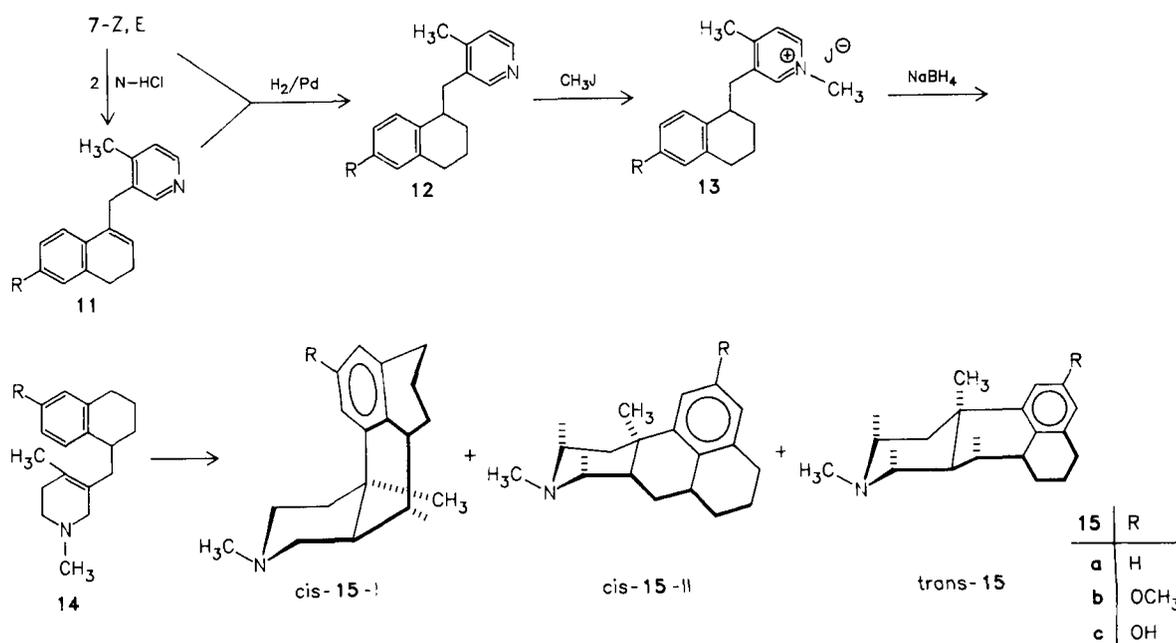
Zur Darstellung der Cyclisierungsvorstufe 14 hydrierte man wahlweise das Z,E-Isomerengemisch 7 oder 11 zu den Tetralinylmethylpyridinen 12, überführte diese dann in die quartären Salze 13, die schließlich mit Natriumborhydrid reduziert wurden.

Die Behandlung von 14 mit siedendem HBr gab stereoselektiv die Titelverbindungen 15a,c deren cis-Konfiguration I eindeutig durch die Größe der δ -Werte der angulären Methylgruppe bewiesen wird (33.4 bzw. 34.0 ppm⁷). Unter

den Cyclisierungsbedingungen ist gleichzeitig der Ether 14b zum Phenol 15c gespalten worden, dessen Realkylierung zu 15b gelang problemlos mit Diazomethan.

Bei Verwendung von Bortrifluorid/Phosphorsäure bei 100 °C anstelle von HBr geht - wie erstmals gefunden - die Stereoselektivität der Cyclisierung deutlich zurück. Unter den genannten Bedingungen gibt 14a ein Gemisch von drei Produkten im Verhältnis 69:17:14 (gc). Dabei ist das Hauptprodukt mit cis-15a-I der HBr-Cyclisierung identisch, während den zu etwa gleichen Teilen anfallenden Nebenprodukten einerseits die trans-, andererseits eine zweite denkbare cis-Konfiguration mit equatorialem Aromaten und axialer Seitenkette zugeordnet werden kann (trans-15a bzw. cis-15a-II).

Der Beweis dafür läßt sich wie oben mit Hilfe der δ -Werte der angulären Methylgruppe führen, die $\delta_C = 22.8$ bzw. $\delta_H = 1.10$ ppm betragen und somit für trans-Verknüpfung der Ringe B/C sprechen. Für die cis-Konfiguration-II des zweiten Nebenprodukts spricht der Zwischenwert von $\delta = 25.9$ ppm, der sich aus der Abschirmung der Methylgruppe von zwei axialen Protonen gegenüber nur einem in cis-15a-I und drei in trans-15a ergibt. Die deutlich abweichende Tieffeldverschiebung im ¹H-NMR-Spek-



trum ist, wie am Molekülmodell erkennbar, damit erklärbar, daß die Methylprotonen in der cis-II-Form weiter in den entschirmenden Außenbereich des Aromaten reichen als in cis-15a-I.

Ausbeuten und analytische Daten sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Die Titelverbindungen konnten schließlich mit 0,0'-Dibenzoylweinsäure in die beiden Enantiomeren gespalten werden; die entspr. physikalischen Daten sind in Tab. 3 zusammengestellt.

Über den Austausch der N-CH₃-Gruppe gegen andere Substituenten in cis-15a-I und die pharmakologische Prüfung berichten wir in einer der nächsten Mitteilungen.

Experimenteller Teil

Allgem. Angaben s. Lit.¹⁾. UV: Perkin-Elmer 5515.- Spez. Drehung: Perkin-Elmer 241 (D-Linie), Lösungsmittel CHCl₃ p.a.- DC: Fließmittel (Fl.): 1. CHCl₃/CH₃OH 19/1; 2. wie 1, jedoch 18/2; 3. CHCl₃/CH₃OH/6 N-NH₃ 19/1/0.1; 4. wie 3, jedoch 17/3/0.3.- Präp. DC: PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck (20 x 20 cm, Schichtdicke 2 mm); Chromatotron Modell 7924 T Harrison Research.

Triphenylphosphoniumhydrobromid(2)

Die Mischung aus je 217 mmol 48proz. HBr (36.6 g = 24.6 ml) und Triphenylphosphin (57 g) sowie 150 g Benzol wird am Wasserabscheider unter Rühren rückfließend erhitzt, wobei die Wasserschicht aus dem Reaktionsgemisch kontinuierlich entfernt wird. Nach ca. 3 h beginnt ein farbloser Niederschlag auszufallen. Nach weiterem 3stdg. Rückflußkochen läßt man abkühlen und verdampft das Benzol i.Vak. Der farblose kristalline Rückstand wird zweimal mit Ethylacetat gewaschen und 15 h an der Luft getrocknet.- Ausb. 64.2-68.2 g (87-92%) mit Schmp. 202 °C (Dichlormethan/Ethylacetat).- C₁₈H₁₆PBr (343.2) Ber. C 63.0 H 4.70 Gef. C 63.0 H 4.62.

α-Tetralole 3a,b

Allgemeine Vorschrift: In einem mit Rückflußkühler und Rührer versehenen Kolben tropft man während 1 h zur Lösung von jeweils 0.17 mol α bzw. 6-Methoxy-α-tetralon (24.8 bzw. 29.9 g) in 240 ml Methanol die Lösung von 6.43 g (0.17 mol) NaBH₄ in 90 ml 50proz. Methanol, wobei heftige Reaktion und Erwärmung eintritt. Man läßt noch 4 h rühren, destilliert das Methanol i.Vak. ab, nimmt den Rückstand in 160 ml Wasser auf und extrahiert die Mischung dreimal mit je 100 ml Ether. Nach Trocknen der Etherextrakte mit Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i.Vak. verdampft und der ölige Rückstand i.Vak. destilliert.- 1-Tetralol (3a): Ausb. 24.7-25.1 g (98-100%) zähes, farbloses Öl mit Sdp._{0.15} 85-87 °C (Lit.⁸⁾ 95%, Sdp._{2.0} 107 °C.- 6-Methoxy-1-tetralol (3b): Ausb. 28.8-30.2 g (95-100%) zähes, farbloses Öl mit Sdp._{0.15} 124 °C. (Lit.⁹) Ausb. 97%, Sdp._{1.0} 109 °C).

1-Chlortetralin (4)

Zur Lösung von 24.4 g (165 mmol) 3a in 400 ml trockenem CHCl₃ werden unter Eiskühlung und Rühren im Verlauf von 30 min 20.6 ml Thionylchlorid getropft, danach wird das Gemisch 1 h bei 60 °C rückfließend erwärmt und i.Vak. eingedampft. Den Rückstand nimmt man in 200 ml CHCl₃ auf, wäscht die Lösung zweimal mit je 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und trocknet sie mit Na₂SO₄. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i.Vak. destilliert man den Rückstand i.Vak. Ausb. 22.4 g (82%) klares, farbloses Öl vom Sdp.₁₆ 115 °C (Lit.⁸) Sdp._{2.0} 98-100 °C).

Tetralyltriphenylphosphoniumbromide 5

Allgemeine Vorschrift: Die Mischung aus je 0.68 mol 2 (233.4 g) und dem entspr. Tetralol 3a (100.6 g) bzw. 3b (121.0 g) in 1.2 kg Benzol wird unter Rühren am Wasserabscheider erhitzt. Nach ca. 1 h ist bereits der größte Teil des berechneten Reaktionswassers abgeschieden, wobei ein farbloser Niederschlag ausgefallen ist. Man erhitzt noch 3 h und filtriert nach Abkühlen den Niederschlag mit einer G3-Glasfritte ab. Weiteres Produkt kann durch Eindampfen des Filtrats i.Vak., Behandeln des Rückstands mit Ether und 15stdg. Stehen im Kühlschrank gewonnen werden.

Tab. 2: Ausb. und analytische Daten von 15

15	R	R ¹	Ausb. %	Schmp. °C	Summenfm. Mol-Masse	C	Ber./Gef. H	N
cis-I								
a	H	CH ₃	97	206-208 ^{1,2)}	C ₁₈ H ₂₆ N · Cl 291.8 ²⁾	74.1 73.8	8.98 9.22	4.8 4.8
b	OCH ₃	CH ₃	86	289 ^{3,4)}	C ₂₀ H ₃₀ NO · I 427.4 ⁴⁾	56.2 56.2	7.08 6.99	3.3 3.4
c	OH	CH ₃	96	284-286 ^{2,3)}	C ₁₈ H ₂₆ NO · Cl 307.9 ²⁾	70.2 70.3	8.51 8.43	4.6 4.6

¹⁾Ethanol/Ether; ²⁾Hydrochlorid; ³⁾Ethanol; ⁴⁾Methiodid.

Tab. 3: Analytische Daten zur Racematspaltung von 15a, b

	(±)-15a	(+)-15a-ODB-D(+)-tartrat/ (-)-15a-ODB-L(-)-tartrat	(+)-15a/(-)-15a
Schmp. °C	81	233-235/229-232	52-53/51
[α] _D ²²	-	+71.2/-70.1	+36.2/-35.6
	(±)-15b	(+)-15b-ODB-D(+)-tartrat/ (-)-15b-ODB-L(-)-tartrat	(+)-15b/(-)-15b
Schmp. °C	a)	189-191/187-189	-/a)
[α] _D ²²	-	+62.5/-61.3	+24.5/-23.4

ODB = 0,0'-Dibenzoyl; a) Öl.

1-Tetralyltriphenylphosphoniumbromid (5a)

Ausb. 242-252 g (75-79%) feine farblose Kristalle mit Schmp. 243°C (CH₂Cl₂/Ethylacetat; wasserhaltiges Produkt schmilzt bei 238°C).- IR: 1430 cm⁻¹ (P-C₆H₅).- ¹H-NMR (bei 130°C getrocknetes Produkt): δ (ppm) = 8.20-6.60 (m, 20 arom. H und Ar-CH-P⁺), 3.30-1.00 (m, 6 aliph. H).- α) C₂₈H₂₆PBr (473.4) Ber. C 71.0 H 5.54 Gef. C 71.3 H 5.53; β) C₂₈H₂₆PBrH₂O (491.4) Ber. Cl 68.4 H 5.74 Gef. C 68.7 H 5.48.

6-Methoxy-1-tetralyltriphenylphosphoniumbromid (5b)

Ausb. 279-289.9 g (82-85%) feine farblose Kristalle mit Schmp. 193°C (CH₂Cl₂/Ethylacetat).- IR: 1440 (P-C₆H₅) cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.18-6.20 (m, 18 arom. H und Ar-CH-P⁺), 3.72 (s, OCH₃), 3.10-1.10 (m, 6 aliph. H).- C₂₉H₂₈POBr (503.4) Ber. C 69.2 H 5.61 Gef. C 69.3 H 5.56.

Z/E-3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-4-methylpyridine 7

Allgemeine Vorschrift: A. Mit K-t-butylat: Zur Suspension von jeweils 0.1 mol **5a** (47.4 g) bzw. **5b** (50.4 g) in 500 ml trockenem t-Butanol gibt man bei Raumtemp. unter N₂ und Rühren 11.2 g (0.1 mol) K-t-butylat. Nach 5 min. Rühren wird die dunkelrote Ylid-Lösung innerhalb von 10 min mit 12.1 g (0.1 mol) frisch destilliertem 4-Methyl-3-pyridincarbaldehyd (**6**)⁵ versetzt, wobei sich das Gemisch entfärbt und sich auf ca. 40°C erwärmt. Nach 2stdg. Erwärmen auf 80°C destilliert man das Lösungsmittel i.Vak. ab und behandelt den braunen öligen Rückstand mit 200 ml Ether/Petrolether (1+1), wobei die Hauptmenge Triphenylphosphinoxid kristallisiert und abfiltriert werden kann. Nach Eindampfen des Filtrats i.Vak. wird der braune Rückstand mit 2 N-HCl angesäuert, die Lösung mehrmals mit Ether gewaschen, mit 2 N-NaOH wieder alkalisiert und dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die Etherextrakte trocknet man mit Na₂SO₄, verdampft das Lösungsmittel i.Vak. und fraktioniert das zurückbleibende braungelbe Öl i.Vak.

Z-E-7a: Ausb. 17.9 g (77% bez. auf **6**) zähes gelbes Öl mit Sdp._{0.1} 152-156°C und n_D²⁰ = 1.6328.- UV (CH₃OH): λ_{max} = 277 nm.- GC (Detektor und Injektor je 230°C, Ofen 200°C): t_{R1} = 30.3 min (**Z-7a**, 30%), t_{R2} = 46.1 min (**E-7a**, 70%).- DC (Fl. 1): 0.63 (stark fluoreszierend).- IR: 1625 cm⁻¹ (mittelstark, Arylkonj. C=C).- MS: m/z = 235 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.47 (schwach aufgesp. s, heteroarom. H-2), 8.33 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-6), 7.95-6.25 (m, heteroarom. H-5, 4 arom. H und olefin. H, das teilweise bei 6.35 s gibt, teilweise durch arom. Signale überlagert ist), 3.15-2.14 (m, 4 alicycl. H), 2.27 und 2.15 (2 s, insges. 3 H, CH₃), 2.10-1.53 (m, 2 alicycl. H).- Methiodid: Gelbe Kristalle mit Schmp. 243°C (Ethanol).- C₁₈H₂₀NI (377.3) Ber. C 57.3 H 5.34 N 3.7 Gef. C 57.1 H 5.33 N 3.7.- **Z/E-7b:** Ausb. 26.5 g (73% bez. auf **6**) zähes, gelbes Öl mit Sdp._{0.05} 173-177°C und n_D²⁰ = 1.6294.- UV (CH₃OH): λ_{max} = 285 nm.- GC (Detektor und Injektor je 280°C, Ofen 240°C): t_{R1} = 17.7 min (**Z-7b**, 31%), t_{R2} = 26.8 min (**E-7b**, 69%).- DC (Fl. 1): 0.63 (stark fluoreszierend).- IR: 1630 cm⁻¹ (mittelstark, Arylkonj. C=C).- MS: m/z = 265 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.60-8.17 (m, heteroarom. H-2 und H-6), 7.67 (d, J = 8 Hz, arom. H-8), 7.20-6.13 (m, heteroarom. H-5, arom. H-5 und H-7 sowie olefin. H, das teilweise bei 6.22 s gibt, teilweise durch arom. Signale überlagert ist), 3.78 und 3.68 (2 s, insges. 3 H, OCH₃), 3.10-2.35 (m, 4 alicycl. H), 2.27 und 2.15 (2 s, insges. 3 H, C-CH₃), 2.10-1.50 (m, 2 alicycl. H).- Methiodid: Gelbe, plattenförmige Kristalle mit Schmp. 221°C (Ethanol/Methanol).- C₁₉H₂₂NOI (407.3) Ber. C 56.0 H 5.44 N 3.4 Gef. C 55.9 H 5.44 N 3.4.

B. Mit Na-Ethylat/Ethanol: Zur Suspension von jeweils 0.1 mol **5a** (47.4 g) bzw. **5b** (50.4 g) in 300 ml absol. Ethanol gibt man innerhalb 10 min unter N₂ Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 12.1 g (0.1 mol) frisch destilliertes **6** und tropft innerhalb 30 min die Lösung von 2.37 g (103 mmol) Natrium in 80 ml Ethanol zu, wobei sich das Gemisch auf ca. 40°C erwärmt. Man läßt 15 h bei Raumtemp. rühren, verdampft das Lösungsmittel i.Vak., behandelt den braunen, öligen Rückstand mit 200 ml Ether/Petrolethergemisch und arbeitet wie vorstehend unter A auf.- **Z/E-7a:** Ausb.

12.4 g (53% bez. auf **6**) zähes gelbes Öl, mit dem unter A erhaltenen identisch.- GC (wie unter A): t_{R1} = 28.7 min (**Z-7a**, 15%), t_{R2} = 46.3 min (**E-7a**, 85%).- **Z/E-7b:** Reinigungsversuche durch präp. DC (Fl. CHCl₃/CH₃OH 175/25; Rf = 0.61-0.74) geben nur 290 mg (1.1%) zähes, gelbes, leicht verunreinigtes Öl, das mit dem unter A erhaltenen grundsätzlich übereinstimmt.

4-Methyl-3-hydroxymethylpyridinhydrochlorid (8)

Herstellung durch kurzzeitiges Einleiten von Chlorwasserstoff in eine etherische Lösung der Base. Das Rohprodukt ist zur sofortigen Weiterverarbeitung rein genug.

4-Methyl-3-chlormethylpyridinhydrochlorid (9)

Herstellung nach Lit.¹⁰. Ausb. 1.7 g (90%) farblose, feine Kristalle mit Schmp. 172-174°C (Lit.¹⁰) 95%, Schmp. 175°C.

4-Methyl-3-pyridylmethylphosphonsäurediethylester (10)

Zur Lösung von 8.3 g (60 mmol) Phosphorigsäurediethylester in 20 ml trockenem Benzol gibt man bei Raumtemp. portionsweise 1.26 g (55 mmol) Natrium und rührt, bis das Metall vollständig aufgelöst ist. Nach Erwärmen der Mischung auf 80°C werden nacheinander 4.9 g (27.4 mmol) **9** und 60 ml trockenes Dimethylformamid zugefügt, 12 h unter Rückfluß erhitzt und schließlich die Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Den Rückstand nimmt man in 200 ml Benzol auf, wäscht die Lösung zweimal mit je 50 ml Wasser und trocknet sie mit MgSO₄. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. bleiben 5.86 g (88% bez. auf **9**) gelbes Öl zurück, das durch SC (Fl. CHCl₃/CH₃OH 18/2) gereinigt wird. 600 mg aufgetragenes Rohprodukt geben 450 mg (75% bez. auf **9**) gelbes Öl mit n_D²² = 1.4938.- DC (Fl. 2): Rf = 0.60.- IR: 1240 (P=O), 1020 (P-O-Alkyl) cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.64-8.30 (m, heteroarom. H-2 und H-6), 7.13 (d, J = 5 Hz, heteroarom. H-5), 4.38-3.83 (m, 4 H, P-O-CH₂), 3.15 (d, J = 22 Hz, Py-CH₂-P), 2.44 (s, Py-CH₃), 1.27 (t, J = 6 Hz, 6 H, OCH₂-CH₃).- Hydrochlorid: Farblose Kristalle mit Schmp. 141°C (Ethanol/Ether).- MS: m/z = 244 (M⁺).- C₁₁H₁₉NO₃PCl (279.7) Ber. C 47.2 H 6.85 N 5.0 Gef. C 47.3 H 6.73 N 5.1.

(Dihydronaphthalin-1-yl-methyl)-methylpyridine 11 durch Isomerisierung von Z/E-7

Allgemeine Vorschrift: Die Lösung von **Z/E-7** in der 10-fachen Menge 2 N-HCl wird 12 h unter Rückfluß erhitzt (**7a**) bzw. bei Raumtemp. stehen gelassen (**7b**) und in üblicher Weise aufgearbeitet. Man erhält zähe, braungelbe, nur unter erheblichem Verlust zu destillierende Öle in Ausbeuten von 90-95%.

3-(3,4-Dihydronaphthalin-1-ylmethyl)-4-methylpyridin (11a)

n_D²⁰ = 1.6097.- DC (Fl. 1): Rf = 0.63.- UV (CH₃OH): λ_{max} = 268 nm.- IR: 1625 (mittelstark, Arylkonj. C=C) cm⁻¹.- MS: m/z = 235 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.60-8.20 (verbreitert. m, heteroarom. H-2 und H-6), 7.36-6.85 (m, heteroarom. H-5 und 4 arom. H), 5.48 (t, olefin. H), 3.78 (d, J = 2 Hz, Py-CH₂), 3.00-2.45 (m, Ar-CH₂), 2.40-1.90 (m, alicycl. CH₂, darin bei 2.23 s, CH₃).- Methiodid: Leicht gelbe Kristalle mit Schmp. 201°C (Ethanol).- C₁₈H₂₀NI (377.3) Ber. C 57.3 H 5.34 N 3.7 Gef. C 57.3 H 5.31 N 3.7.

3-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl-methyl)-4-methylpyridin (11b)

n_D²⁰ = 1.6113.- DC (Fl. 3): Rf = 0.63.- UV (CH₃OH): λ_{max} = 266 nm.- IR: 1630 (Schulter, Arylkonj. C=C) cm⁻¹.- MS: m/z = 265 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.60-8.20 (m, heteroarom. H-2 und H-6), 7.33-6.96 (m, heteroarom. H-5 und arom. H), 6.93-6.57 (m, 2 arom. H), 5.38 (t, olefin. H), 3.77 (s, OCH₃), 3.67 (d, J = 2 Hz, Py-CH₂), 2.43-1.95 (m, alicycl. CH₂,

darin bei 2.25 s, CH₃)- Methiodid: Gelbe Kristalle mit Schmp. 165 °C (Ethanol).- C₁₉H₂₂NOI (407.3) Ber. C 56.0 H 5.44 N 3.4 Gef. C 55.9 H 5.48 N 3.4.

(Tetralin-1-ylmethyl)-methylpyridine 12 durch Hydrierung von 7 und 11

Allgemeine Vorschrift: 50 mmol der jeweiligen Verbindung 7 bzw. 11 (7a/11a: 11.8 g; 7b/11b: 13.3 g) werden in 300 ml Eisessig mit 1.5 g 5proz. Pd/C bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Nach ca. 2 h ist die H₂-Aufnahme (1.2 Liter) beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 2 N-NaOH alkalisiert und dreimal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherextrakte wäscht man mit Wasser neutral und trocknet sie mit Na₂SO₄. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bleiben klare, leicht gelbe Öle zurück.

3-(Tetralin-1-ylmethyl)-4-methylpyridin (12a)

Ausb. 11.4 g (97%) mit Sdp_{0.08} 137 °C und n_D^{20.5} = 1.5812.- DC (Fl. 1): Rf = 0.61.- MS: m/z = 237 (M⁺)- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.40 (verbreit. m, heteroarom. H-2 und H-6), 7.30-6.93 (m, heteroarom. H-5 und 4 arom. H), 3.30-2.47 (m, Ar-CH, Ar-CH₂ und Py-CH₂), 2.30 (s, CH₃), 2.15-1.40 (m, 2 alicycl. CH₂)- Elementaranalyse des Methiodids s. bei 13a.

3-(6-Methoxytetralin-1-ylmethyl)-4-methylpyridin (12b)

Ausb. 12.7 g (96%) mit Sdp_{0.12} 165 °C und n_D²⁰ = 1.5841.- DC (Fl. 1): Rf = 0.61.- MS: m/z = 267 (M⁺)- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.37 (verbreit. m, heteroarom. H-2 und H-6), 7.17-6.54 (m, heteroarom. H-5 und 3 arom. H), 3.78 (s, OCH₃), 3.25-2.47 (m, Ar-CH, Ar-CH₂ und Py-CH₂), 2.30 (s, CH₃), 2.10-1.40 (m, 2 alicycl. CH₂)- Elementaranalyse des Methiodids s. bei 13b.

1,4-Dimethyl-3-(tetralin-1-ylmethyl)-pyridiniumiodid (13a)

Die Lösung von 5.95 g (25 mmol) 12a und 7.1 g (50 mmol) Methyliodid in wenig Aceton läßt man 24 h unter Lichtausschluß bei Raumtemp. stehen, filtriert dann den Niederschlag ab und wäscht ihn mit wenig Ether. Ausb. 9.3 g (98%) farblose Kristalle mit Schmp. 165 °C (Ethanol).- C₁₈H₂₂N⁺I⁻ (379.3) Ber. C 57.0 H 5.85 N 3.7 Gef. C 57.0 H 5.70 N 3.8.

1,4-Dimethyl-3-(6-methoxytetralin-1-ylmethyl)-pyridiniumiodid (13b)

Die Lösung von 6.7 g (25 mmol) 12b in überschüssigem Methyliodid wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und dann mehrere Tage unter Lichtausschluß bei Raumtemp. aufbewahrt. Aufarbeitung wie 13a. Ausb. 9.7 g (94%) farblose Kristalle mit Schmp. 167 °C (Ethanol).- C₁₉H₂₄NOI (409.3) Ber. C 55.8 H 5.91 N 3.4 Gef. C 55.7 H 5.86 N 3.5.

Tetralinylmethyltetrahydropyridine 14

Allgemeine Vorschrift: Die Lösung von 8 mmol des jeweiligen Methiodids (3.1 g 13a; 3.3 g 13b) in je 50 ml Ethanol und 2 N-NaOH tropft man unter Rühren und Eiskühlung langsam zur Lösung von 0.76 g NaBH₄ in 10 ml N-NaOH und läßt die Mischung noch 2 h bei Eiskühlung, dann weitere 12 h bei Raumtemp. rühren. Das überschüssige NaBH₄ wird durch 2 N-HCl zersetzt und das Ethanol so weit wie möglich i. Vak. abdestilliert. Den Rückstand alkalisiert man mit 6 N-NaOH und schüttelt ihn dreimal mit je 100 ml CHCl₃ aus. Nach Trocknen der Extrakte mit K₂CO₃ wird das Lösungsmittel i. Vak. verdampft.

1,4-Dimethyl-3-(tetralin-1-ylmethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin (14a)

Ausb. 1.8 g (89%) zähes, gelbes Öl mit Sdp_{0.05} 122 °C und n_D²⁵ = 1.5496.- DC (Fl. 3): Rf = 0.67.- MS: m/z = 255 (M⁺)- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.30-6.97 (m, 4 arom. H), 3.28-1.47 (m, insges. 15H, darin bei 2.34 s, N-CH₃; bei 1.60 C-CH₃)- Methiodid: Farblose Kristalle mit Schmp. 177 °C

(Ethanol).- C₁₉H₂₈N⁺I⁻ (397.3) Ber. C 57.4 H 7.10 N 3.5 Gef. C 57.3 H 6.94 N 5.5.

1,4-Dimethyl-3-(6-methoxytetralin-1-ylmethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin (14b)

Ausb. 1.95 g (86%) zähes, gelbes Öl mit Sdp_{0.14} 153 °C und n_D²⁰ = 1.5562.- DC (Fl. 3): Rf = 0.64.- MS: m/z = 285 (M⁺)- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.09 und 6.72 (AB-System, J = 8 Hz, arom. H-7 und H-8), 6.64 (breites s, arom. H-5), 3.76 (s, OCH₃), 3.28-1.46 (m, insges. 15 H, darin bei 2.35 s, N-CH₃; bei 1.57 s, C-CH₃)- Methiodid: Leicht gelbe Kristalle mit Schmp. 172 °C (Ethanol).- C₂₀H₃₀NOI (427.4) Ber. C 56.2 H 7.08 N 3.3 Gef. C 56.1 H 7.12 N 3.1.

Dimethyldecahydro-7H-naphtho(1,8-fg)isochinoline 15

A. cis-15a, c-I durch Cyclisierung mit Bromwasserstoffsäure. Allgemeine Vorschrift: Jeweils 1.8 g 14 werden in der 10fachen Menge 48proz. HBr 20 h unter Rückfluß auf 130-135 °C erhitzt, die Lösungen nach dem Abkühlen mit 2 N-NaOH (15a) bzw. 6 N-NH₃ (15c) alkalisiert und mehrmals mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Nach Trocknen der CHCl₃-Extrakte mit K₂CO₃ und Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein zähes, braunes, nach einigen min durchkristallisierendes Öl (15a) bzw. eine glasige Festsubstanz (15c); beide Substanzen sind praktisch dc-rein (Rf = 0.38 bzw. 0.31, Fl. 4). Ausb. und analytische Daten s. Tab. 2.

cis-9,11a-Dimethyl-4,5,6,6a,7a,8,9,10,11,11a-decahydro-7H-naphtho(1,8-fg)isochinolin (15a)

Weitere Daten: Schmp. 81 °C (Aceton) grobe, farblose Kristalle.- MS: m/z = 255 (M⁺)- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.23-6.77 (m, 3 arom. H), 2.92-1.32 (m, insges. 19 aliph. H, darin bei 2.15 s, N-CH₃), 1.20 (s, C-CH₃)- ¹³C-NMR: δ (ppm) = 140.2, 137.4 und 136.4 (3 s, C-11b, C-6b, C-3a), 125.3, 125.1 und 122.5 (3 d, C-2, C-3, C-1), 57.8 und 52.6 (2 t, C-8, C-10), 45.9 (q, N-CH₃), 40.4 (d, C-7a), 37.9 (t, C-11), 35.8 (s, C-11a), 34.0 (q, -CH₃), 30.8 (d, C-5a), 29.9, 29.8, 28.6 und 21.2 (4 t, C-7/C-6/C-5/C-4)- C₁₈H₂₅N (255.4) Ber. C 84.7 H 9.87, N 5.5 Gef. C 84.4 H 9.60 N 5.5.

cis-2-Hydroxy-9,11a-dimethyl-4,5,6,6a,7a,8,9,10,11,11a-decahydro-7H-naphtho(1,8-fg)isochinolin (15c)

Weitere Daten: Schmp. 245 °C (Ethanol) feine, farblose Kristalle.- IR: 3200-2400 (assoz. OH) cm⁻¹.- MS: m/z = 271 (M⁺)- ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 8.92 (breites s, OH, durch D₂O austauschb.), 6.55 und 6.40 (2 d, je J = 2 Hz, 2 arom. H), 2.80-1.20 (m, insges. 19 aliph. H, darin bei 2.04 s, N-CH₃), 1.10 (s, C-CH₃)- ¹³C-NMR (d₄-CH₃OH/DCI/D₂O): δ (ppm) = 155.4, 141.3, 140.1 und 128.7 (4 s, C-2, C-11b, C-3a, C-6), 114.5 und 110.1 (2 d, C-3, C-1), 56.7 und 52.9 (2 t, C-8, C-10), 44.2 (q, N-CH₃), 39.5 (d, C-7a), 36.2 (s, C-11a), 35.4 (t, C-11), 33.4 (q, CH₃), 30.8 (d, C-6a), 30.3, 29.3, 29.0 und 21.9 (4 t, C-7/C-6/C-5/C-4)- C₁₈H₂₅NO (271.4) Ber. C 79.7 H 9.28 N 5.2 Gef. C 79.4 H 9.24 N 5.3.

B. 15a (cis-1/cis-11/trans) durch Cyclisierung mit H₃PO₄/BF₃: In 15.2 g 100proz. Phosphorsäure (aus 85proz. Säure + theoret. Menge P₄O₁₀) leitet man unter Eiskühlung 10.8 g BF₃ ein¹¹⁾, gibt zu dem zähflüssigen Gemisch 2.6 g (0.1 mol) 14a und erhitzt 12 h auf 100 °C. Nach dem Abkühlen alkalisiert man mit 2 N-NaOH, schüttelt mehrmals mit CHCl₃ aus und trocknet die CHCl₃-Extrakte mit K₂CO₃. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bleiben 2.15 g zähes, braunes Öl zurück, das dc (Fl. 3) und gc (Detektor und Injektor 240 °C, Ofen 200 °C) in cis-15a-I (Rf = 0.65; t_R = 29.0 min/69%), trans-15a (Rf = 0.51; t_R = 37.8 min/17%) und cis-15a-II (Rf = 0.38; t_R = 32.6 min/14%) getrennt wird.- Zur Wiederherstellung der Komponenten wird (a) zunächst durch präp. DC vorgetrennt, dann werden (b) die drei erhaltenen Fraktionen jeweils mit dem Chromatotron gereinigt.- (a) Präp. DC (Fl. 3): Aufgetragene Menge 500 mg; nach zweimaliger

Entwicklung Rf= 0.35-0.47 (*cis*-15a-I), 0.51-0.56 (*trans*-15a), 0.58-0.64 (*cis*-15a-II).- (b) Chromatotron: Schichtdicke 1 mm, aufgetragene Substanzmenge 100 mg, Fl. CH₂Cl₂/CH₃OH/6 N-NH₃ 190/4/0.4).

cis-15a-I: mit dem unter A. durch HBr-Cyclisierung erhaltenen Präparat identisch (s.o.).

cis-15a-II: Grobe farblose Kristalle mit Schmp. 78 °C (Aceton).- MS: m/z = 255 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.30-6.82 (m, 3 arom. H), 3.03-1.50 (insges. 19 aliph. H, darin bei 2.27 s, N-CH₃), 1.40 (s, C-CH₃).- ¹³C-NMR: δ (ppm) = 145.8 und 136.2 (2 s, 3 arom. C), 126.2, 125.8 und 123.9 (3 d, 3 arom. C), 58.8 und 53.0 (2 t), 46.9 (q, N-CH₃), 41.5 (d), 38.0 (t), 37.4 (d), 35.7 (s, C-11a), 34.2, 30.8 und 29.6 (3 t), 25.9 (q, CH₃), 22.6 (t).- C₁₈H₂₅N (255.4) Ber. C 84.7 H 9.87 N 5.5 Gef. C 84.6 H 9.87 N 5.5.

trans-15a: Zähes, gelbes Öl.- MS: m/z = 255 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.30-6.83 (m, 3 arom. H), 3.10-1.15 (m, insges. 19 aliph. H, darin bei 2.33 s, N-CH₃), 1.10 (s, C-CH₃).- ¹³C-NMR: δ (ppm) = 145.9, 138.0 und 136.3 (3 s, 3 arom. C), 125.7, 125.6 und 121.8 (3 d, 3 arom. C), 57.1 und 52.1 (2 t), 46.2 (q, N-CH₃), 41.6 (d), 37.5 und 36.7 (2 t), 35.8 (s, C-11a), 30.7 (t), 29.8 (d), 29.0 (t), 22.8 (q, CH₃), 21.8 (t).- Hydrochlorid: Farblose Kristalle mit Schmp. 244-246°C (Ethanol/Ether).- C₁₈H₂₆NCl (291.9) Ber. C 74.1 H 8.98 N 4.8 Gef. C 73.9 H 9.29 N 4.7.

cis-2-Methoxy-9,11a-dimethyl-4,5,6,6a,7a,8,9,10,11,11a-decahydro-7H-naphtho(1,8-fg)isochinolin (15b)

Die Lösung von 4 g (14.7 mmol) 15c in möglichst wenig Methanol wird mit überschüssigem Diazomethan in Ether/Ethanol versetzt und 15 h bei Raumtemp. und DC-Kontrolle (Fl. und Rf s.u.) stehen gelassen. Das nicht verbrauchte Diazomethan entfernt man durch tropfenweise Zugabe von Eisessig, bis die N₂-Entwicklung aufhört. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. bleiben 3.82 g (95.5%) zähes Öl zurück, das sc (Fl. CHCl₃/CH₃OH/6 N-NH₃ 180/20/2) gereinigt wird. 500 mg aufgetragenes Rohprodukt geben 450 mg (90%) zähes, gelbes Öl 15b mit Rf= 0.66 (Fl. 4).- MS: m/z = 285 (M⁺).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 6.67 und 6.47 (2 d, je J= 2 Hz, 2 arom. H), 3.76 (s, OCH₃), 2.86-1.00 (m, insges. 22 aliph. H, darin bei 2.20 s, N-CH₃).- ¹³C-NMR: δ (ber./gef. ppm): 157.6/155.7, 142.2/149.4, 139.0/142.7 und 129.1/136.5 (4 s, C-2, C-11b, C-3a, C-6b), 110.5/110.1 und 109.2/107.6 (2 d, C-3, C-1), 58.1/- (t, C-8), 54.9/- (q, OCH₃), 53.0/- (t, C-10), 46.1/- (q, N-CH₃), 40.7/- (d, C-7a), 38.2/- (t, C-11), 36.4/- (s, C-11a), 34.2/- (q, CH₃), 30.8/- (d, C-6a), 30.4/-, 30.1/-, 29.3/- und 21.7/- (4 t).- Pikrat: Gelbe, feine Kristalle mit Schmp. 186°C (Ethanol/Aceton).- C₂₅H₃₀N₄O₈ (514.5) Ber. C 58.4 H 5.88 N 10.9 Gef. C 58.5 H 5.86 N 10.8.

Racematspaltung von *cis*-15a-I

A. (+)-15a-Dibenzoyl-D-(+)-tartrat: Die Lösung von je 11.7 mmol rac. 15a (3.0 g) und Dibenzoyl-D-(+)-weinsäure (4.41 g) in der Mischung von je 50 ml Ethanol und CH₂Cl₂ wird 10 min rückfließend erhitzt und dann 1

Woche im Kühlschrank aufbewahrt. Der farblose, fein kristalline Niederschlag wird abfiltriert, dreimal mit Ether gewaschen und so oft aus Ethanol/CH₂Cl₂ umkristallisiert, bis sich Schmp. und Drehwert (s. Tab. 3, c = 0.1) nicht mehr ändern (Verarbeitung der Mutterlaugen s. unter C).

B. (+)-15a: Die wäßrige Suspension des unter A erhaltenen Salzes wird mit Ether überschichtet und mit 2N-NaOH alkalisiert. Nach Abtrennen der org. Phase extrahiert man die wäßrige Schicht noch mehrmals mit Ether, trocknet die org. Extrakte mit Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel i.Vak. Schmp. und Drehwert (c = 1) s. Tab. 3.

C. (-)-15a-Dibenzoyl-L(-)-tartrat: Die unter A erhaltenen Mutterlaugen werden i.Vak. eingedampft, aus dem zurückbleibenden Salz wird die Base (1.1 g, 4.1 mmol) wie unter B freigesetzt und diese mit 1.62 g (4.3 mmol) Dibenzoyl-L(-)-weinsäure in 50 ml Ethanol/CH₂Cl₂ (1+1) 10 min rückfließend erhitzt. Man verfährt weiter wie unter A. Schmp. und Drehwert (c = 0.1) s. Tab. 3.

D. (-)-15a: Gewinnung aus dem unter C erhaltenen Salz analog B. Schmp. und Drehwert (c = 1) s. Tab. 3.

Racematspaltung von 15b

A. (+)-15b-Dibenzoyl-D(+)-tartrat: Aus 3.0 g (10.5 mmol) rac. 15b analog 15a/A, jedoch ausschließlich in 50 ml Ethanol. Schmp. und Drehwert (c = 1) s. Tab. 3.

B. (+)-15b: Aus vorstehendem Salz analog 15a/B resultiert ein gelbes Öl, Drehwert (c = 1) s. Tab. 3.

C. (-)-15b-Dibenzoyl-L(-)-tartrat: Analog 15a/C, jedoch ausschließlich in 50 ml Ethanol. Schmp. und Drehwert (c = 1), s. Tab. 3.

D. (-)-15b: Aus dem unter C erhaltenen Salz erhält man analog 15a/B ein gelbes Öl, Drehwert (c = 1) s. Tab. 3.

Literatur

22. Mitt.: E. Reimann und E. Hargasser, Arch.Pharm. (Weinheim), 321, 823 (1988).
- Aus der Dissertation E. Hargasser, München 1987.
- E. Reimann und G. Bauer, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 517 (1984).
- H.J. Bestmann, R. Härtel und H. Häberlein, Liebigs Ann. Chem. 718, 33 (1968).
- E. Reimann, Liebigs Ann. Chem. 1978, 1963.
- H. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, S. 74, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1984.
- E. Reimann, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 609 (1982).
- I. I. Chizhevskaya und Z. B. Idelchik, J. Gen. Chem. 27, 95 (1957); C.A. 51, 12022d (1957).
- L. Long und A. Burger, J. Org. Chem. 6, 852 (1941).
- Y. Sawa und R. Maeda, Jap. Patent 2147 (1965); C.A. 62, 14635d (1965).
- L. F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, S. 523, John Wiley and Sons, Inc., New York 1967.

[Ph533]