

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 168–174 (1985)

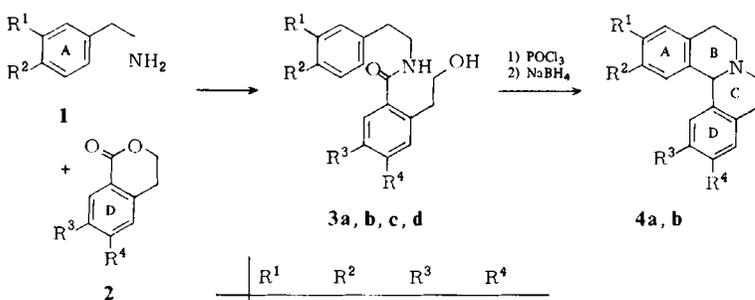
Cyclisierungen von N-(2-Phenylethyl)-2-(2-hydroxyethyl)-benzamid

Hans-Jürgen Mika^{†)} und Werner Meise*Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1
Eingegangen am 21. November 1983

Die Cyclisierung der Hydroxyamide **3** unter *Bischler-Napieralski*-Bedingungen erfolgt in Abhängigkeit von der Substitution der Aromaten auf drei verschiedene Reaktionsweisen: Während die im Phenylethylamin-Teil (Ring A) nicht aktivierten Amide **3c** und **3d** nur den Ring C schließen, entsteht bei dem in A aktivierten, jedoch in Ring D (Lacton-Teil) für einen nucleophilen Angriff desaktivierten Amid **3b** anschließend noch Ring B; beim nur in A aktivierten **3a** erfolgt dagegen als erstes die *Bischler-Napieralski*-Reaktion (Ring B) und als zweites die intramolekulare N-Alkylierung (Ring C).

Cyclisation of N-(2-Phenylethyl)-2-(2-hydroxyethyl)benzamid

The cyclisation of the hydroxyamides **3** according to *Bischler-Napieralski* proceeds in three ways depending on the substituents at the aromatic rings: The amides **3c** and **3d**, the phenylethylamine parts (ring A) of which are not activated, close only ring C. The amide **3b**, which is activated in ring A but – with regard to nucleophilic attack – deactivated in ring D (lactone part), closes ring B, too, after ring C has been closed. Finally, with **3a** activated in ring A only, *Bischler-Napieralski* cyclisation (formation of ring B) takes place first and intramolecular N-alkylation (formation of ring C) follows.

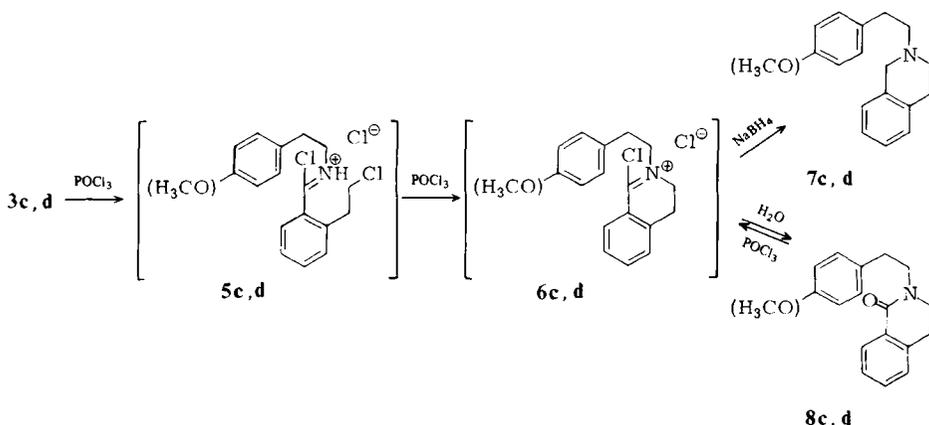


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	OCH ₃	OCH ₃	H	H
b	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
c	H	OCH ₃	H	H
d	H	H	H	H

^{†)} Aus der Dissertation H.-J. Mika, Bonn 1980.

Das Ringgerüst des Dibenzo[*a,h*]chinolizins (**4**), das sich vom Berbin-System nur durch die Stellung des Ringes D unterscheidet, läßt sich durch zweifache Cyclisierung der Hydroxyamide **3** aufbauen, die ihrerseits aus 2-Phenylethylaminen **1** und 1-Oxo-isochromanen **2** zugänglich sind¹⁾. Während die Tetracyclen mit den Substitutionsmustern **a** und **b** sich nach diesem Zweistufenverfahren in guten Ausbeuten gewinnen lassen, versagte die Methode bei **3c**¹⁾. Dies veranlaßte uns, den Reaktionsverlauf in Abhängigkeit von der Substitution durch Methoxy-Gruppen genauer zu untersuchen.

Zunächst verlängerten wir die Reaktionszeit mit Phosphoroxychlorid im Falle **3c** von 8 Std. auf 10 Tage. Auch unter diesen drastischen Reaktionsbedingungen konnte jedoch kein **4c** isoliert werden. Da die Methoxy-Gruppe bei **3c** einen schwach desaktivierenden Einfluß auf die in der *m*-Stellung befindliche Ringschluß-Position hat²⁾, wurde sodann das unsubstituierte Amid **3d** hergestellt und eingesetzt; auch hier bildete sich das tetracyclische Ringsystem **4** nicht³⁾. Bei der verlängerten Reaktionszeit entstand jedoch in beiden Fällen ein einheitliches Produkt, das als Hydrobromid in Ausbeuten von 69 bzw. 65 % d. Th. isoliert wurde. ¹H-NMR-Spektren und Elementar-Analysen zeigten, daß es sich um die *N*-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinoline **7** handelt; **7d** wurde zum Vergleich aus 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin und 2-Phenylethylbromid hergestellt⁴⁾.



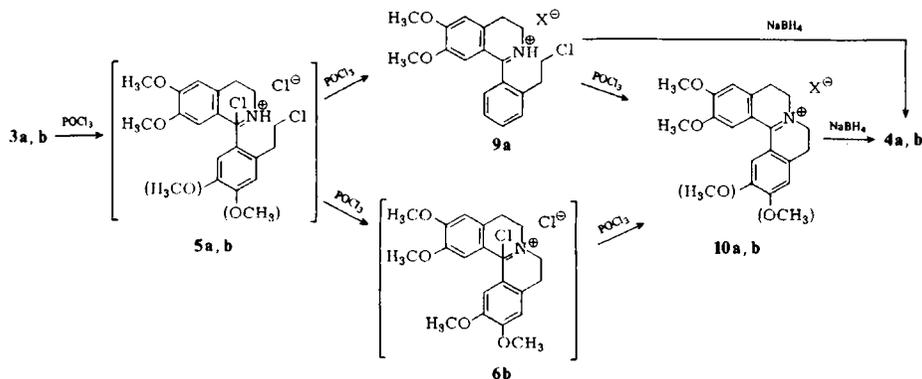
Arbeitet man die Ansätze direkt nach der Phosphoroxychlorid-Behandlung durch Hydrolyse in Eiswasser, Extraktion und Destillation auf, so erhält man in guten Ausbeuten die *N*-substituierten 3,4-Dihydroisocarbostyrile **8c** bzw. **8d**, deren Struktur durch Spektren und Analyse sowie durch unabhängige Synthese von **8d** in Anlehnung an Lit.⁵⁾ abgesichert wurde. Halbstündige Reaktion dieser Lactame mit Phosphoroxychlorid und anschließend mit Natriumborhydrid (vgl.⁶⁾) liefert wiederum die Tetrahydroisochinoline **7**.

Diese Befunde lassen sich folgendermaßen deuten: Durch Phosphoroxychlorid erfolgt neben der unter *Bischler-Napieralski*-Bedingungen zu erwartenden Aktivierung der Säureamid-Gruppierung⁷⁾ Substitution der Hydroxy-Gruppe durch Chlor; das entstehende Chlormethyleniminium-Chlorid **5** bildet bei längerem Erhitzen mit Phosphoroxychlorid nicht, wie entsprechende Substanzen ohne Chloretethyl-Seitenkette³⁾, das *Bischler*-

Napieralski-Produkt, sondern es cyclisiert zum „aktivierten Lactam“ **6**, das sich auch bei kurzzeitiger Reaktion von **8** mit Phosphoroxychlorid bildet. Die intramolekulare N-Alkylierung, die zur Bildung des Ringes C führt, ist also im Falle des nicht aktivierten Aromaten A gegenüber der *Bischler-Napieralski*-Reaktion zu Ring B bevorzugt. Diese Cyclisierung zu **6** bewirkt eine zusätzliche Minderung der Aktivität, vgl.^{5,8)}, so daß eine Weiterreaktion unter Bildung des tetracyclischen Ringsystems nicht mehr möglich ist; je nach Aufarbeitung werden dann die Produkte **7** bzw. **8** isoliert.

Bei dem nur in Ring A substituierten Hydroxyamid **3a** gelang es, das *Bischler-Napieralski*-Cyclisierungsprodukt zu isolieren: Arbeitet man nach der angegebenen Reaktionszeit von 2 Std.¹⁾ auf, so erhält man das 3,4-Dihydro-isochinolin **9a**; es konnte in etwa 65proz. Ausbeute als Hydroiodid gewonnen werden. Längere Reaktionszeit – es genügt bereits dreitägiges Kochen mit Phosphoroxychlorid – führte dagegen zu dem in der Literatur⁵⁾ beschriebenen Dibenzo[*a,h*]-chinolizinium-Salz **10a**; auch das isolierte **9a** lieferte **10a**. Sowohl **10a** als auch **9a** führen bei Behandlung mit Natriumborhydrid in guten Ausbeuten zu **4a**. Die hier bewiesene Reaktionsfolge entspricht der in der Berbin-⁹⁾ und in der Yohimban-Reihe¹⁰⁾ gefundenen.

Unter denselben Reaktionsbedingungen – dreitägiges Kochen in Phosphoroxychlorid – wurde auch das durch vier Methoxygruppen substituierte Hydroxyamid **3b** zum entsprechenden Dibenzo[*a,h*]chinolizinium-Salz **10b** umgesetzt. Dieses wurde in etwa 70proz. Ausbeute als Perchlorat isoliert; das Iodid ist in der Literatur beschrieben⁵⁾. Mit Natriumborhydrid läßt sich **10b** zu **4b** reduzieren⁵⁾.



Allerdings konnte das tetracyclische **10b** bereits nach zweistündiger Reaktionszeit im DC nachgewiesen werden, während das 3,4-Dihydroisochinolin **9b** nicht auftrat. Dies deutet darauf hin, daß die Bildung des Tetracyclus **10b** nicht über das 3,4-Dihydroisochinolin **9b**, sondern über das tricyclische Chlormethyleniminium-Salz **6b** erfolgt: Offenbar wird durch die Substitution des Aromaten D die Nucleophilie der Carbonylgruppe in **3b** (bzw. der Chlormethyleniminium-Gruppe in **5b**) soweit gemindert, daß hier zuerst die intramolekulare N-Alkylierung zu **6b** erfolgt. Gegenüber den zuvor erwähnten Chlormethyleniminium-Salzen **6c** und **6d** weist **6b** einen in Ring A aktivierten Aromaten

auf und reagiert deshalb in einer *Bischler-Napieralski*-Reaktion zum tetracyclischen **10b** weiter.

Wir danken Herrn Prof. Dr. F. Zymalkowski für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Die Lösungsmittel wurden jeweils bei 60° i. Vak. abgedampft, die Endprodukte für Analysen und Spektren bei 60° i. Hochvak. über P₄O₁₀ getrocknet. – *Schmp.:* Heitzsch-Mikroskop nach Opfer-Schaum, nicht korr. – *Elementaranalysen:* Analytische Laboratorien vorm. A. Bernhardt, Gummersbach 1 Elbach. – *IR* (KBr): Beckmann IR 33. – *UV* (Ethanol): Perkin-Elmer 550 S. – ¹H-NMR: Varian EM 360-A, TMS als inn. Stand.

N-(2-Phenylethyl)-2-(2-hydroxyethyl)-benzamid (**3d**) (analog **3b** in Lit.¹⁾)

7.3 g (60 mmol) **1d**, 4.4 g (30 mmol) **2d** und 0.5 g (10 mmol) Ammoniumchlorid werden 1 h bei 140° im Ölbad erhitzt. Die erkaltete Schmelze wird in 100 ml CHCl₃ aufgenommen und zweimal mit je 30 ml 2 N-HCl ausgeschüttelt. Nach Hinzufügen von 100 ml 20proz. NaOH dampft man das CHCl₃ ab, erhitzt unter häufigem Umschwenken 1/2 h bei 70° Wasserbadtemp. und extrahiert nach dem Erkalten dreimal mit je 30 ml CHCl₃; durch Ansäuern der wäßrigen Phase mit konz. HCl, Extrahieren mit CHCl₃ und Eindampfen können 1.8 g **2d** (41 % d. Th.) zurückgewonnen werden. Waschen mit 20 ml Wasser, Trocknen über MgSO₄, Eindampfen und Umkristallisieren aus Essigsäureethylester liefert farblose Kristalle. Ausb.: 3.9 g (48 % d. Th.; unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen **2d** 83 % d. Th.), Schmp. 80–81°. C₁₇H₁₉NO₂ (269.3) Ber. C 75.8 H 7.11 N 5.2 Gef. C 75.8 H 7.00 N 5.1. – *IR*: 3020–3240 (OH, NH), 1620 cm⁻¹ (C=O). – *UV*: λ max (log ε) = 228 nm (3.58). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.37 (s, 9H; H arom.), 6.95 (s, verbreitert, Austausch mit CF₃COOD, 1 H; NH), 4.37 (t, J = 5 Hz, Austausch mit D₂O, 1 H; OH), 3.50–4.07 (m, 4H; Ar-CH₂-CH₂-NH- und Ar-CH₂-CH₂-OH), 2.73–3.17 (m, 4 H; zweimal Ar-CH₂-CH₂-).

2-(2-Phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Hydrobromid (**7d**-Hydrobromid)

a) 1.34 g (5 mmol) **3d** werden in 10 ml POCl₃ 10 d unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 50 ml Petrolether versetzt und gerührt. Man läßt absetzen, gießt die obere Phase ab, digeriert die ölige untere Schicht noch fünfmal mit je 20 ml Petrolether und löst den Rückstand in 50 ml Methanol. Unter Rühren und Eiskühlung gibt man im Laufe von 30 min portionsweise insgesamt 3 g NaBH₄ hinzu. Nach 1/2 stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in 50 ml Wasser suspendiert. Man extrahiert dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester, wäscht mit 10 ml Wasser, dampft ein, löst den Rückstand in 5 ml Methanol und tropft 1 ml einer 47proz. wäßrigen HBr-Lösung hinzu. Die innerhalb weniger min ausfallenden farblosen Kristalle werden nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. abgesaugt, zweimal mit je 2 ml Wasser gewaschen und i. Vak. bei Raumtemp. getrocknet. Ausb.: 1.10 g (69 % d. Th.), Schmp. 219°, nach Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser 222°. C₁₈H₂₀NBr (318.3) Ber. C 64.2 H 6.33 N 4.4 Br 25.1 Gef. C 64.2 H 6.33 N 4.3 Br 25.3. – *IR*: 2560 cm⁻¹ (=NH-). – *UV*: λ max (log ε) = 261 nm (2.76). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 13.13 (s, verbreitert, Austausch mit D₂O, 1 H; =NH-), 7.07–7.47 (breitjes, aus je einem s bei 7.33 und 7.27 bestehendes Signal, 9 H; H arom.), 4.53 (s, 2 H; Ar-CH₂-NH=), 3.00–3.93 (m, 8 H; zweimal Ar-CH₂-CH₂-).

b) 1.26 g (5 mmol) **8d** (s. u.) werden in 10 ml POCl₃ 30 min unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung, Ausb. und Spektren wie unter a).

c) vgl.⁴⁾ 8.0 g (60 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin werden in 15 ml Ethanol mit 5.6 g (30 mmol) 2-Phenylethylbromid 8 h unter Rückfluß erhitzt; die farblosen Kristalle werden zweimal mit je 10 ml Ether gewaschen. Ausb.: 3.8 g (40 % d. Th.), Schmp. 219°, nach Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser 222°. Spektren wie unter a).

2-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Hydrobromid (**7c-Hydrobromid**)

1.50 g (5 mmol) **3c**¹⁾ werden in 10 ml POCl₃ 10 d unter Rückfluß erhitzt; Aufarbeitung wie bei **7d-Hydrobromid**, Vorschrift a). Ausb.: 1.13 g (65 % d. Th.), farblose Kristalle vom Schmp. 186°, nach Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser 189°. C₁₈H₂₂NOBr (348.3) Ber. C 62.1 H 6.37 N 4.0 Br 22.9 Gef. C 62.1 H 6.41 N 4.0 Br 23.1. – IR: 2580 cm⁻¹ (=NH-). – UV: λ max (log ε) = 223 (4.08), 274 (3.20), 283 nm (3.13). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 13.23 (s, verbreitert, Austasch mit D₂O, 1 H; =NH-), 7.03–7.40 (breites Signal mit s bei 7.22, 6 H; H arom. an C-5, C-6, C-7 und C-8 und H arom. an C-2 und C-6 des 4-Methoxyphenyl-Restes), 6.93 (d, J = 9 Hz, 2 H; H arom. an C-3 und C-5 des 4-Methoxyphenyl-Restes), 4.43 (s, 2 H; Ar-CH₂-NH=), 2.83–3.87 (komplexe Signalgruppe mit s bei 3.70, 11 H; zweimal Ar-CH₂-CH₂- und OCH₃).

2-(2-Phenylethyl)-3,4-dihydroisocarbostyryl (**8d**)

a) 2.70 g (10 mmol) **3d** werden in 20 ml POCl₃ 10 d unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch in 300 ml Eiswasser eingerührt. Dreimaliges Extrahieren mit je 100 ml Ether, Waschen mit 20 ml Wasser, Trocknen über MgSO₄ und Eindampfen liefert einen hellbraunen, öligen Rückstand, der im Kugelrohr destilliert wird: Farbloses Öl, Sdp._{0.15} 180°, das innerhalb kurzer Zeit durchkristallisiert. Ausb.: 1.8 g (72 % d. Th.), Schmp. 75° (Lit.⁵⁾: 76–77°. – IR: 1640 cm⁻¹ (C=O). – UV: λ max (log ε) = 230 (3.93), 253 (3.77), 264 (sh, 3.66), 280 nm (sh, 3.19). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.05 (m, 1 H; H arom. an C-8), 6.93–7.57 (komplexe Signalgruppe mit s bei 7.23, 8 H; H arom. an C-8), 3.77 (t, J = 7 Hz, 2 H; Ar-CH₂-CH₂-N= des Lactam-Ringes), 3.37 (t, J = 7 Hz, 2 H; Ar-CH₂-CH₂-N= der Phenylethyl-Seitenkette), 2.63–3.17 (m, 4 H; zweimal Ar-CH₂-CH₂-).

b) vgl.⁵⁾ 0.50 g (2 mmol) 2-(2-Phenylethyl)-isocarbostyryl¹¹⁾ werden in 100 ml Methanol gelöst, mit 0.5 g Pd/C (10 %) versetzt und bei Raumtemp. unter Normaldruck hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme (1 Moläquiv., Dauer ca. 2 h) wird filtriert, eingedampft und wie bei a) destilliert. Ausb.: 0.45 g (90 % d. Th.), Daten wie bei a).

2-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-3,4-dihydroisocarbostyryl (**8c**)

3.00 g (10 mmol) **3c**¹⁾ werden in 20 ml POCl₃ 10 d unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie bei **8d** ergibt nach Destillation im Kugelrohr (Sdp._{0.15} 200°) ein farbloses Öl, das innerhalb kurzer Zeit durchkristallisiert. Ausb.: 2.00 g (71 % d. Th.), Schmp. 65°. C₁₈H₁₉NO₂ (281.4) Ber. C 76.8 H 6.81 N 5.0 Gef. C 76.9 H 6.81 N 4.9. – IR: 1640 cm⁻¹ (C=O). – UV: λ max (log ε) = 226 (4.20), 2.54 (3.75), 266 (sh, 3.66), 278 (sh, 3.45), 284 nm (sh, 3.33). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.03 (m, 1 H; H arom. an C-8), 6.97–7.47 (komplexe Signalgruppe, 5 H; H arom. an C-5, C-6, C-7 und H arom. an C-2 und C-6 des 4-Methoxyphenyl-Restes), 6.80 (d, J = 9 Hz, 2 H; H arom. an C-3 und C-5 des 4-Methoxyphenyl-Restes), 3.70 (t, durch s bei 3.77 überlagert, J = 7 Hz, 5 H; Ar-CH₂-CH₂-N= des Lactam-Ringes und OCH₃), 3.37 (t, J = 7 Hz, 2 H; Ar-CH₂-CH₂-N= der Methoxyphenylethyl-Seitenkette), 2.63–3.07 (m, 4H; zweimal Ar-CH₂-CH₂-).

1-[2-(2-Chlorethyl)-phenyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin-Hydroiodid (**9a**, X=I)

1.65 g (5 mmol) **3a**¹⁾ werden in 10 ml POCl₃ 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 50 ml Petrolether versetzt und gerührt. Man läßt absitzen, gießt die obere Phase ab, digeriert die ölige untere Schicht noch zweimal mit je 20 ml Petrolether, nimmt den Rückstand in einer Mischung von 10 ml Methanol/40 ml 2 N-HCl auf und schüttelt dreimal mit je 15 ml Essigsäureethylester aus. Anschließend wird die wäßrige Phase mit 30 ml 30proz. NaI-Lösung versetzt. Es bildet sich ein gelbbrauner Niederschlag, der nach 12 stdg. Stehenlassen abfiltriert, zweimal mit je 5 ml Wasser gewaschen und i. Hochvak. bei 60° über P₄O₁₀ getrocknet wird. Ausb.: 1.49 g (65 % d. Th.), Schmp. 155°; nach Umkristallisieren aus Ethanol und Trocknen wie oben 1.20 g (52 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 160°. C₁₉H₂₁ClNO₂I (457.7) Ber. C 49.9 H 4.62 Cl 7.8 N 3.1 I 27.7 Gef. C 49.8 H 4.63 Cl 7.6 N 3.1 I 27.8. – IR: 2820 cm⁻¹ (=NH-). – UV: λ max (log ε) = 252 (sh, 3.76), 287 (3.51), 314 nm (3.71). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12.73 (s, verbreitert, Austausch mit D₂O, 1 H; =NH-), 7.18–7.67 (m, 4 H; H arom. des 1-Phenyl-Restes), 6.95 (s, 1 H; H arom. an C-8), 6.62 (s, 1 H; H arom. an C-5), 3.92–4.37 (komplexe Signalgruppe mit s bei 4.03, 5 H; Ar-CH₂-CH₂-NH= und einmal OCH₃, 3.52–3.92 (komplexe Signalgruppe mit s bei 3.63, 5 H; Ar-CH₂-CH₂-Cl und einmal OCH₃), 3.00–3.52 (m, 4 H; zweimal Ar-CH₂-CH₂-).

2,3-Dimethoxy-5,6,8,9-tetrahydrodibenzo[*a,h*]chinolinium-Iodid (**10a**, X=I) vgl.⁵⁾

a) 1.65 g (5 mmol) **3a**¹⁾ werden in 10 ml POCl₃ 3 d unter Rückfluß erhitzt. Der nach Aufarbeitung wie bei **9a** mit der NaI-Lösung erhaltene braungelbe Niederschlag wird in 200 ml Methanol gelöst. Man versetzt mit 0.2 g Aktivkohle, kocht 1 h unter Rückfluß, filtriert heiß und dampft ein. Ausb.: 1.30 g (62 % d. Th.), gelbe Kristalle vom Schmp. 206°, nach Umkristallisieren aus Ethanol 1.01 g (48 % d. Th.) vom Schmp. 217° (Lit.⁵⁾: 215–216°). – IR: 1620 cm⁻¹ (C=N[⊕]). – UV: λ max (log ε) = 265 (4.09), 296 (4.03), 309 (sh, 3.99), 383 nm (3.85). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 7.40–7.93 (m, 4 H; H arom. an C-10, C-11, C-12 und C-13), 7.25 (s, 1 H; H arom. an C-1), 7.07 (s, 1 H; H arom. an C-4), 3.60–4.30 (komplexe Signalgruppe mit je einem s bei 3.92 und 3.73, 10 H; zweimal Ar-CH₂-CH₂-N= und zweimal OCH₃), 2.90–3.40 (m, 4 H; zweimal Ar-CH₂-CH₂-).

b) 1.37 g (3 mmol) **9a** (X=I) werden in 10 ml POCl₃ 3 d unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit 50 ml Petrolether versetzt und gerührt. Man läßt absitzen, gießt die obere Phase ab, digeriert die dunkelbraune, halbfeste untere Schicht noch zweimal mit je 20 ml Petrolether und löst den Rückstand in 200 ml 50proz. Methanol. Nach Zugabe von 0.3 g NaHSO₃ wird die Lösung mit 200 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die gelbe wäßrige Phase wird filtriert und auf ca. 1/4 ihres Vol. eingengt. Nach Zusatz von 30 ml 30proz. NaI-Lösung bildet sich ein gelber, kristalliner Niederschlag. Ausb.: 0.50 g (38 % d. Th.), Schmp. 208°. Nach Umkristallisieren aus Ethanol 0.30 g (23 % d. Th.) vom Schmp. 217°, Spektren wie unter a).

2,3-Dimethoxy-5,6,8,9-tetrahydro-13*b*H-dibenzo[*a,h*]chinolizin (**4a**) vgl.⁵⁾

a) 1.37 g (3 mmol) **9a** (X=I) werden in 50 ml Methanol gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren werden innerhalb 30 min portionsweise 3 g NaBH₄ zugesetzt. Nach 1/2 stdg. Erhitzen unter Rückfluß dampft man zur Trockne ein, nimmt in 80 ml Wasser auf und schüttelt die Suspension dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester aus. Waschen mit 10 ml Wasser, Trocknen über MgSO₄ und Eindampfen führt zu einem gelblichen Rückstand, der aus Ethanol/Wasser umkristallisiert wird. Ausb.: 0.70 g (79 % d. Th.), farblose Kristalle vom Schmp. 126° (Lit.^{1,5)}: 126–127°); Mischschmp. mit nach Lit.¹⁾ hergestelltem **4a** 126°, Spektren identisch.

b) 1.26 g (3 mmol) **10a** (X=I) werden in 50 ml siedendem Methanol gelöst. Nach Abkühlen auf ca. 60° wird innerhalb 15 min unter Rühren portionsweise mit 2 g, sodann unter Eiskühlung und Rühren

während 30 min nochmals mit 3 g NaBH₄ versetzt. Aufarbeitung, Schmp., Mischschmp. und Spektren wie unter a). Ausb.: 0.70 g (79 % d. Th.).

2,3,11,12-Tetramethoxy-5,6,8,9-tetrahydrodibenzo-[a,h]chinolinium-Perchlorat (10b, X = ClO₄)

1.21 g (3 mmol) **3b**¹⁾ werden in 10 ml POCl₃ 3 d unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 50 ml Petrolether versetzt und gerührt. Man läßt absitzen, gießt die obere Phase ab, digeriert die ölige untere Schicht noch zweimal mit je 20 ml Petrolether, löst den Rückstand in 100 ml 50proz. Methanol, versetzt mit 50 ml Wasser und schüttelt dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester aus. Die wäßrige Phase wird filtriert und mit 10 ml 70proz. HClO₄ versetzt; der schmutziggroße Niederschlag wird in 200 ml siedendem Methanol gelöst. Man erhitzt mit 0.3 g Aktivkohle 1 h unter Rückfluß, filtriert heiß und dampft ein. Ausb.: 1.07 g (71 % d. Th.), gelbgrüne Kristalle vom Schmp. 240°, unverändert nach Umkristallisieren aus Methanol. C₂₁H₂₄NO₄ · ClO₄ (453.9) Ber. C 55.6 H 5.33 N 3.1 Cl 7.8 Gef. C 55.5 H 5.25 N 3.0 Cl 7.7. – IR: 1610 cm⁻¹ (C=N[⊕]). – UV: λ max (log ε) = 241 (sh, 4.01), 261 (4.24), 315 (3.94), 379 nm (4.19). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 7.23 (s, 4 H; H arom.), 3.67–4.23 (komplexe Signalgruppe mit je einem s bei 3.93 und 3.77, 16 H; zweimal Ar-CH₂-CH₂-N⁺= und viermal OCH₃), 2.83–3.37 (m, 4 H; zweimal Ar-CH₂-CH₂).

2,3,11,12-Tetramethoxy-5,6,8,9-tetrahydro-13bH-dibenzo[a,h]chinolin (4b)

1.36 g (3 mmol) **10b**(X = ClO₄) werden in 200 ml siedendem Methanol gelöst und nach der Vorschrift b) für **4a** reduziert, aufgearbeitet und umkristallisiert. Ausb.: 0.90 g (82 % d. Th.), farblose Kristalle vom Schmp. 161° (Lit.^{1,5)}: 161–162°); Mischschmp. mit nach Lit.¹⁾ hergestelltem **4b** 161°, Spektren identisch.

Literatur

- 1 W. Meise und H.-L. Müller, *Synthesis* 1976, 719.
- 2 H. G. O. Becker, *Elektronentheorie organisch-chemischer Reaktionen*, unveränderter Nachdruck der 3. Aufl., S. 84, Verlag Harri Deutsch, Zürich 1975.
- 3 N-(4'-Methoxy-2-phenylethyl)- und N-(2-Phenylethyl)-benzamid liefern unter vergleichbaren Bedingungen in guten Ausbeuten die entsprechenden 3,4-Dihydro-isochinoline: H.-J. Mika, Unveröffentlichte Versuche.
- 4 A. L. Allewelt und A. R. Day, *J. Org. Chem.* 6, 384 (1941).
- 5 D. W. Brown, S. F. Dyke, M. Sainsbury und W. G. D. Lugton, *Tetrahedron* 26, 4985 (1970).
- 6 M. E. Kuehne und R. J. Shannon, *J. Org. Chem.* 42, 2082 (1977).
- 7 S. Nagubandi und G. Fodor, *J. Heterocycl. Chem.* 17, 1457 (1980).
- 8 G. Fodor, J. Gal und B. A. Phillips, *Angew. Chem.* 84, 947 (1972).
- 9 W. Meise und F. Zymalkowski, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 304, 175 (1971).
- 10 W. Meise und H. Pfisterer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 310, 495 (1977).
- 11 D. W. Brown und S. F. Dyke, *Tetrahedron* 22, 2437 (1966).