Arch. Pharm. (Weinheim), *317*, 488–495 (1984)

Zum Mechanismus der Bischler-Napieralski-Reaktion, 2. Mitt.[1]

o-Chlorierte β-Phenethylcarbonsäureamide als Nebenprodukte beim Ringschluß mit PCl_5

Ulrich Berger, Gerd Dannhardt*) und Wolfgang Wiegrebe

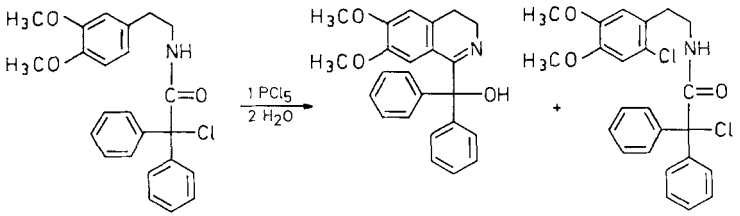
Institut für Pharmazie, Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie I, Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg
Eingegangen am 15. März 1983

PCl_5 als Kondensationsmittel der *Bischler-Napieralski*-Reaktion gibt neben 3,4-Dihydroisochinolinen o-chlorierte β-Phenethylcarbonsäureamide. Mögliche Mechanismen der Kernchlorierung werden in Modellversuchen geprüft.

The Mechanism of the Bischler-Napieralski Reaction, II[1]: *o*-Chlorinated β-Phenethylamides as By-Products of the Ring Closure with PCl_5

In addition to 3,4-dihydroisoquinolines *o*-chloro-β-phenethylamides are formed in the *Bischler-Napieralski* reaction using PCl_5. Possible mechanisms for the chlorination were tested in model experiments.

Die Cyclodehydratisierung von β-Phenethylamiden zu 3,4-Dihydroisochinolinen nach *Bischler-Napieralski* wird mit Phosphorhalogeniden, in der Regel $POCl_3$, als Eintopfreaktion durchgeführt. Die Verwendung von PCl_5 ist insofern vorteilhaft als Imidchloridderivate als Zwischenprodukte isoliert und dann unter modifizierten Bedingungen zum Ring geschlossen werden können[1,2].



1 2 3

Aus **1** entsteht mit PCl_5 in Benzol bzw. $CHCl_3$ neben dem 3,4-Dihydroisochinolin **2** das kernchlorierte Amid **3**[3]. Als chlorierende Agentien können PCl_5, aber auch chlorhaltige Intermediate, z. B. Imidchloridderivate, oder das α-Chloramid **1** selbst diskutiert werden.

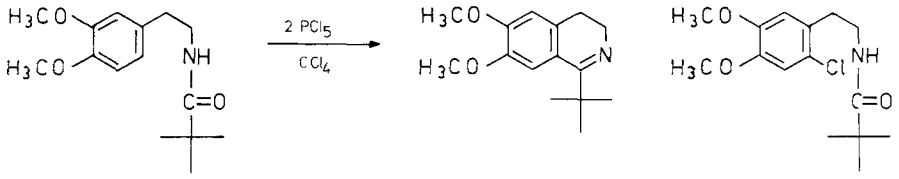
Die an Amiden der Struktur R-NH-C-CHR'R'' zusätzlich zur Kernchlorierung beobachtete Chlorierung am α-C-Atom ist als Chlorierung des vorangehend gebildeten Imidhalogenid-Derivats zu formulieren[4,5].

0365-6233/84/0606-0488 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1984

1. Versuche mit $POCl_3$ und PCl_5

Um eine denkbare Beteiligung des α-Chloratomes von **1** auszuschließen, haben wir das α-trimethylsubstituierte Amid **4**[1] als Modellsubstanz in CCl_4 und Toluol mit $POCl_3$ bzw. PCl_5 umgesetzt. Wird **4** mit PCl_5 (Molverhältnis 1 : 1.5) in CCl_4 unter Rückfluß erhitzt, so entsteht neben dem 3,4-Dihydroisochinolin **5** das kernchlorierte Amid **6**, dessen Struktur durch Synthese aus β-(2-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-ethylamin[5] und 2.2-Dimethylpropionsäurechlorid gesichert wurde.



4 5 6

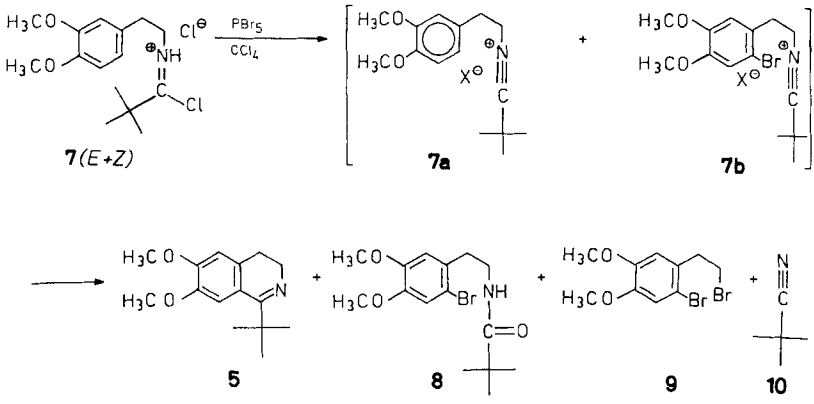
In Tab. 1 sind die Umsetzungen von **4** mit PCl_5 bzw. $POCl_3$ abhängig von Molverhältnis Amid : Kondensationsmittel und Reaktionstemp. (Reaktionszeit 48 h) zusammengefaßt: Mit $POCl_3$ gelingt der Ringschluß zum 3.4-Dihydroisochinolin in der Siedehitze (CCl_4 und Toluol), jedoch nicht bei Raumtemp.; unter keiner der gewählten Bedingungen erfolgt Kernchlorierung. Die Kernchlorierung zu **6** unterbleibt auch, unabhängig von Lösungsmittel und Reaktionstemp., wenn mit PCl_5 in äquimol. Menge gearbeitet wird. Bei mehr als äquimol. Menge an PCl_5 wird sowohl in CCl_4 als auch in Toluol beim Erhitzen der aromat. Ring chloriert, in Toluol entstehen 42 %, in CCl_4 34 % **6**;

Tab. 1: *Umsetzungen von* **4** *mit* $POCl_3$ *bzw.* PCl_5*; Reaktionszeit 48 h*

Molverhältnis Kondensationsmittel zu **4**	Lösungsmittel	Temp.	Ausb. [rel. %] **4**	**5**	**6**
$POCl_3$, 2 : 1	CCl_4	Raumtemp.	100	0	0
$POCl_3$, 2 : 1	CCl_4	Siedehitze	0	100	0
$POCl_3$, 2 : 1	Toluol	Raumtemp.	100	0	0
$POCl_3$, 2 : 1	Toluol	Siedehitze	0	100	0
PCl_5, 1 : 1	CCl_4	Raumtemp.	100	0	0
PCl_5, 1 : 1	CCl_4	Siedehitze	80	20	0
PCl_5, 2 : 1	CCl_4	Raumtemp.	100	0	0
PCl_5, 2 : 1	CCl_4	Siedehitze	54	12	34
PCl_5, 1 : 1	Toluol	Raumtemp.	100	0	0
PCl_5 1 : 1	Toluol	Siedehitze	30	70	0
PCl_5, 2 : 1	Toluol	Siedehitze	44	14	42

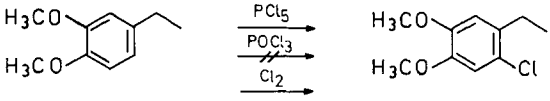
2. Umsetzungen mit Imidchloridderivaten

Zur Untersuchung einer denkbaren Kernchlorierung durch ein Imidchlorridderivat wurde das Imidchlorid-HCl **7** (als 1 : 1 *E*/*Z*-Gemisch) in CCl_4 bzw. Toluol unter Rückfluß erhitzt: Neben Ausgangsamid **4** entsteht das 3,4-Dihydroisochinolin **5**[1] mit 4 % (CCl_4) bzw. 6 % (Tol.) Ausbeute. Wird jedoch zur Lösung von **7** 1 Moläquiv. PCl_5 hinzugefügt, so bildet sich unter sonst gleichen Bedingungen neben **4** und **5** auch das Kernchlorierungsprodukt **6**. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß **4** zunächst 1 mol PCl_5 zur Bildung der Imidchlorid-HCl **7** verbraucht, das durch überschüssiges PCl_5 z. T. kernchloriert wird und somit nicht mehr cyclisieren kann; hydrolytische Aufarbeitung führt zu **6**. Das bei der Reaktion **4** → **7** entstandene $POCl_3$ wirkt (s. o.) nicht kernchlorierend. Die Übertragung des Chloratoms aus **7** wird ausgeschlossen, da **7** beim Erhitzen ohne PCl_5 nur **5** und Ausgangsamid **4** liefert.



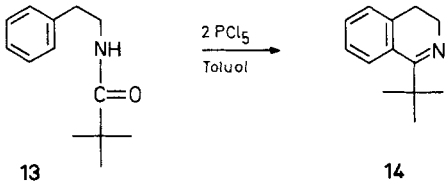
Zur Absicherung dieses Rückschlusses wurde **7** mit äquimol. Menge PBr_5 in CCl_4 gekocht. Nach unseren Überlegungen sollte der Aromat bromiert und nicht durch **7** chloriert werden. Wir isolierten neben **5** zwei nichtbasische Komponenten **8** und **9**. Die NH- und C=O-Valenzschwingungsbande von **8** weisen ein Amid aus, $M^{+\cdot}$ bei m/z = 343 zeigt das typische Isotopenmuster einer Monobromverbindung; die übrigen spektralen Daten (s. exp. Teil) sichern die Struktur des kernbromierten Amids **8**. Durch IR- und ^{1}H-NMR-Vergleich wurde Verbindung **9**, die nach MS mit $M^{+\cdot}$ bei m/z = 322 zwei Bromatome enthält, als 2-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-ethylbromid[6] identifiziert. Demnach entsteht aus **7** mit PBr_5 neben **7a** das nicht mehr cyclisierbare Nitriliumsalz **7b**, das nach einer *v. Braun*-Eliminierung[7] in **9** und 2,2-Dimethylpropionitril (**10**), (GC-Nachweis) gespalten wird. Die Bildung des Bromethanderivates **9** bei der *v. Braun*-Eliminierung aus **7b** läßt sich mit der größeren Nucleophilie und höheren Konzentration des $Br^{\ominus}$-Ions gegenüber dem $Cl^{\ominus}$-Ion erklären. Der umgekehrte Versuch, aus **4** mit PBr_5 das zugehörige Imidbromid-HBr darzustellen, um dieses dann mit PCl_5 zu behandeln, war erfolglos, da bereits bei Raumtemp. und äquimol. Menge PBr_5 nur kernbromiertes Amid **8** entsteht: die Tendenz zur Aromatenhalogenierung, des Amids ist hier noch stärker ausgeprägt als beim PCl_5.

Die beschriebene Aromatenchlorierung ist nach diesen Untersuchungen auf überschüssiges PCl_5 zurückführen, und es stellt sich die Frage, ob PCl_5 selbst oder ein Dissoziationsprodukt das eigentlich chlorierende Agens ist. PCl_5 liegt kristallin als $PCl_4^{\oplus}PCl_6^{\ominus}$ vor[7], auch in Nitromethan und Acetonitril ist es nach *Suter*[9] teilweise ionisiert, in Benzol und CCl_4 tritt es dagegen monomer und nicht ionisiert auf. $PCl_4^{\oplus}$ kommt damit unter den gewählten Reaktionsbedingungen als chlorierendes Agens nicht in Betracht. Unter Atmosphärendruck und 200° zersetzt sich PCl_5 zu 48.5 % in PCl_3 und Cl_2[10]. In CCl_4-Lösungen von PCl_5 konnte *Popov*[11] kein Chlor, in der CCl_4-Lösung von PBr_5 dagegen zu einem kleinen Prozentsatz PBr_3 und Br_2 nachweisen. Unsere Ergebnisse stimmen mit diesen Befunden überein: bei Raumtemp. tritt mit PCl_5 in CCl_4 keine Chlorierung, mit PBr_5 dagegen Bromierung des Aromatenteiles von **4** auf; entsprechend erhöht sich auch der Anteil an kernchloriertem Amid **6** mit der Reaktionstemperatur z. B. um 25 % beim Übergang von CCl_4 (Sdp. 76°) zu Toluol (Sdp. 111°; Tab. 1). Die Chlorierung des Aromaten erfolgt demnach durch freies Chlor.



11 **12**

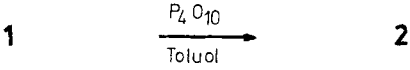
Die gefundenen Aromatenhalogenierungen sind nicht durch die Carbonsäureamid- oder Imidchloridfunktion bedingt, wie die Reaktion von 3,4-Dimethoxyethylbenzol **(11)**[12] mit der äquimol. Menge PCl_5 in sied. Toluol zeigt. Durch präparative GC kann 2-Chlor-4,5-dimethoxyethylbenzol **(12)** von **11** abgetrennt werden. $M^{+\cdot}$ bei m/z = 200 charakterisiert **12** als eine Monochlorverbindung; das ^{1}H-NMR-Spektrum (s. exp. Teil) beweist die Chlorierung an C-2 des Aromaten. $POCl_3$ chloriert unter gleichen Bedingungen nicht. Durch Einleiten von Cl_2 in die Toluollösung von **11** und kurzes Erhitzen unter Lichtausschluß entsteht **12** dagegen nahezu quantitativ.



13 **14**

Die Kernchlorierung durch PCl_5 bleibt auf aktivierte Aromatensysteme beschränkt, da bei der Reaktion von **13**[13] mit 2 mol PCl_5 in sied. Toluol neben unumgesetztem **13** nur 4 % 1-tert. Butyl-3,4-dihydroisochinolin **(14)** zu erhalten war; auch ms Untersuchungen des nichtbasischen Rohextraktes schließen kernchlorierte Produkte aus. **13** ist demnach für die Kernchlorierung durch PCl_5 nicht mehr ausreichend aktiviert, der *Bischler-Napieralski*-Ringschluß dagegen läßt sich, wenn auch mit sehr geringer Ausbeute, noch verwirklichen.

Die eingangs erwogene Möglichkeit einer Kernchlorierung durch das α-ständige Cl-Atom von **1** sollte durch Umsetzung mit radioaktivem $P^{36}Cl_5$ untersucht werden. Unter der Voraussetzung, daß kein Cl-Austausch zwischen **1** und $P^{36}Cl_6$ stattfindet, würde ein radioaktives, kernchloriertes Produkt die Chlorierung durch $P^{36}Cl_5$ beweisen. In einem Vorversuch wurde **1** mit $Li^{36}Cl$ (Molverhältnis 10 : 1, entsprechend dem Verhältnis 2 PCl_5 : 1 mol Amid) 46 h in THF bei Raumtemp. gerührt. Nach LiCl-Abtrennung wurden 1.1 % des markierten Chlors im Amid **1** gefunden: unter Berücksichtigung der Molverhältnisse folgt daraus, daß in jedem 10. Molekül **1** das Chlor ausgetauscht worden war. Nachdem in siedenden Lösungsmitteln bei der Umsetzung von **1** mit $P^{36}Cl_5$ zumindest die gleiche Austauschrate zu erwarten war – die Untersuchung also nicht zu eindeutigen Ergebnissen geführt hätte – wurde auf dieses Experiment verzichtet.



Eine Kernchlorierung durch das α-ständige Chloratom von **1** konnte dadurch ausgeschlossen werden, daß sich nach der Behandlung von **1** mit P_4O_{10} in Toluol nur das 3,4-Dihydroisochinolin **2** neben **1** isolieren läßt, **3** ist dagegen nicht nachzuweisen. Die bei der Cyclodehydratisierung von β-Phenethylcarbonsäureamiden beobachtete Aromatenchlorierung ist somit eindeutig auf überschüssiges PCl_5 (Molverhältnis PCl_5 : Amid 1) zurückzuführen, das mit Erhöhung der Temp. zunehmend in PCl_3 und Cl_2, das eigentlich chlorierende Agens, dissoziiert.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl. [1].

N-[2-(2-Chlor-4.5-dimethoxyphenyl]-ethyl-2.2-dimethylpropionsäureamid **(6)**

4.31 g (20 mmol) 2-(Chlor-4.5-dimethoxyphenyl)-ethylamin[4] in 30 ml absol. Toluol wurden zu 1.20 g (10 mmol) 2.2-Dimethylpropionsäurechlorid in 20 ml absol. Toluol getropft und 90 min auf dem Wasserbad erhitzt; anschließend wurde mit 2 N-HCl, 5proz. $NaHCO_3$-Lösung und H_2O gewaschen, der nach Trocknen (Na_2SO_4) und Abdampfen des Toluols verbleibende Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb.: 2.14 g (71.5 %), Schmp. 134°. $C_{15}H_{22}ClNO_3$ (299.8) Ber.: C 60.1 H 7.39 Cl 11.8 N 4.7 Gef.: C 60.4 H 7.45 Cl 11.9 N 4.8. IR: 3320 (NH), 1630 cm^{-1} (CO). UV: λmax (logε) = 285 (3.56), 235 (3.99), 208 nm (4.52). MS: m/z = 299 (12 % $M^{+\cdot}$), 198 (100 % $C_{10}H_{11}ClO_2$, *McLafferty*, *169.1), 164 (6 % $C_{10}H_{12}O_2$). ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 1.13 (s; 9H, CH_3), 2.89 (t; J = 7 Hz, 2H, CH_2Ar), 3.48 (d vom t; J = 7 Hz, J = 6 Hz, 2H, CH_2NH), 5.80 (breit; NH), 6.70 (s; 1H, C-6'-H), 6.83 (s; 1H, C-3'-H).

N-[2-(2-Chlor-4.5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-2.2-dimethylpropionsäureamid **(6)** *aus Amid* **4** *und* PCl_5

2.65 g (10 mmol) **4** und 3.12 g (15 mmol) PCl_5 wurden in 30 ml CCl_4 4.5 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde auf Eis gegossen und die wäßrige Phase mit CCl_4 ausgeschüttelt. Nach Trocknen (Na_2SO_4) der vereinigten organischen Phasen und Abdestillieren verblieben 2.55 g. 400 mg des Rückstandes wurden durch PSC (SiO_2, Et_2O) getrennt; es ließen sich neben **4** 80 mg einer zweiten Verbindung (Rf = 0.66) isolieren, die mit *Dragendorff*-Reagens positiv reagiert. Sie stimmt in allen Daten mit **6** überein. $C_{15}H_{22}ClNO_2$ (299.8). MS (hochauflösend): $C_{15}H_{22}{}^{35}ClNO_3$, Ber. 299.12881, Gef. 299.12861. $C_{10}H_{11}{}^{35}ClO_2$, Ber. 198.04475, Gef. 198.04459.

Umsetzungen von Amid **4** *zur Prüfung auf das Entstehen eines kernchlorierten Amids* **6**

Zu 5 mmol **4**, gelöst unter N_2 in 20 ml des entspr. Lösungsmittels, wurde im N_2-Gegenstrom die entsprechende Menge $POCl_3$ auf einmal bzw. die entsprechende Menge PCl_5 portionsweise zugegeben. Nach 48 h bei der entspr. Temp. wurde auf Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mehrmals mit dem jeweiligen Lösungsmittel ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand dc (SiO_2, Essigester und SiO_2, Et_2O) auf **4** und **6** untersucht. Die wäßrige Phase wurde mit konz. NH_3 alkalisiert und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach Trocknen und Abdampfen des Chloroforms verbleibende Rückstand wurde dc (Al_2O_3, $CHCl_3$/Toluol 1/1) und IR-spektroskopisch als 3.4-Dihydroisochinolin **5** identifiziert. Das Verhältnis von kernchloriertem Amid **6** zu Amid **4** wurde durch HPLC bestimmt. Säule: Hibar® Merck, Lichrosorb® Si60, 5 µm; Länge 250 nm, Ø 4 mm. Eluens: CH_2Cl_2/Et_2O (4/1; v/v). Retentionszeiten: **4**: 8.05 min, **6**: 7.10 min. Quantitative Auswertung: Vergleich der Peakhöhen mit Eichkurven für **4** und **6**.

Umsetzung des Imidchlorid-Hydrochlorides **7** *(1 : 1 E/Z-Mischung) zur Prüfung auf das Entstehen eines kernchlorierten Amids* **6**

Durchführung entsprechend den Umsetzungen von **4**, Reaktionsdauer 24 h.

Ergebnisse

Molverhältnis Kondensationsmittel zu **7**	Lösungsm.	Temp.	**5**	**6**
nur **7**	CCl_4	Siedehitze	4 %	–
PCl_5, 1 : 1	CCl_4	Siedehitze	9 %	+
P_2O_5, 2 : 1	CCl_4	Siedehitze	8 %	–
P_2O_5, 2 : 1	Toluol	Siedehitze	11 %	–
nur **7**	Toluol	Siedehitze	6 %	–

Umsetzung von N-[2-(3.4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-2.2-dimethylpropionsäureimidchlorid-Hydrochlorid **(7)** *mit* PBr_5

640 mg (2 mmol) **7** wurden unter N_2 in 25 ml absol. CCl_4 gelöst, mit 860 mg (2 mmol) PBr_5 versetzt, 48 h unter Rückfluß gekocht und anschließend mit Eiswasser hydrolysiert. Die saure Lösung wurde mit Toluol ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde sc (SiO_2) aufgearbeitet, durch Elution mit CH_2Cl_2 ließ sich *2-Brom-4.5-dimethoxyphenethylbromid* **(9)** isolieren. Ausb. 45 mg (7 %), Schmp. 70° (EtOH), (Lit.[5] 60°). $C_{10}H_{12}Br_2O_2$ (324.0), IR, ^{1}H-NMR: siehe[5]. UV: λmax (logε) = 285 (3.58), 235 (4.02), 207 nm (4.61). MS (^{79}Br) m/z = 322 (30 % $M^{+\cdot}$), 243 (18 % M^+-Br), 229 (100 % $C_9H_{10}BrO_2$).

Danach wurde mit Essigester *N-[2-(2-Brom-4.5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-2.2-dimethylpropionsäureamid* **(8)** eluiert. Ausb. 430 mg (62.5 %), Schmp. 118° (Petrolether 90–110°) $C_{15}H_{22}BrNO_3$ (344.2) MS (hochauflösend): $C_{15}H_{22}{}^{79}BrNO_3$ Ber.: 343.07830, Gef.: 343.07872. IR: 3315 (NH), 1630 cm^{-1} (CO). UV: λmax (logε) = 285 (3.50), 231 (3.97), 205 nm (4.62). MS (^{79}Br): m/z = 343 (9 % M^+), 264 (19 % M^+-Br), 242 (100 % $C_{10}H_{11}BrO_2$, *McLafferty*), 229 (21 % $C_9H_{10}BrO_2$), 164 (39 %). ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 1.16 (s; 9H, CH_3), 2.90 (t; J = 7 Hz, 2H, $ArCH_2$), 3.51 (d vom t; J = 7 Hz, J = 6 Hz, 2H, CH_2NH), 3.87 (s; 6H, OCH_3), 6.72 (s; 1H, C-6'-H), 7.02 (s; 1H, C-2'-H). Aus der wäßrigen Phase ließen sich nach Alkalisieren (konz. NH_3), Ausschütteln mit $CHCl_3$, Trocknen (Na_2SO_4) und Abdestillieren des Lösungsmittels 60 mg (12 %) 3.4-Dihydroisochinolin **5** isolieren.

Bei Wiederholung des Ansatzes konnte in der aus dem Sauren ausgeschüttelten organischen Phase 2.2-Dimethylpropionsäurenitril **(13)** gc nachgewiesen werden. Säule: 3 % OV 225 (Cyanopropyl-methyl-phenyl-methyl-silicon) auf Varaport 80/100 mesh, Säulengröße 2000 × 3 mm, Säulentemp. 60°, Inj.-Temp. 175°. Retentionszeiten: CCl_4: 1.8 min, **13**: 3.25 min.

1-Chlor-4.5-dimethoxy-2-ethylbenzol **(12)**

0.83 g (5 mmol) 3.4-Dimethoxyethylbenzol **(11)**[11] wurden mit 1.04 g (5 mmol) PCl_5 in 25 ml absol. Toluol 48 h unter Rückfluß gekocht. Nach Hydrolyse mit Eiswasser wurde mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch präparative GC ließen sich unverändertes **11** und **12** trennen. Säule: SE 30 (Methyl-Silicon-Polymer) auf Chromosorb PN/AW 60/80 mesh, Säulengröße 2000 × 10 mm, Säulentemp. 180°, Inj.-Temp. 275°. Retentionszeiten: **15**: 15.3 min, **16**: 28.2 min. Die Trennung von insgesamt 0.4 ml (ca. 400 mg) führte zu 59 mg **11** und 65 mg **12**. $C_{10}H_{13}ClO_2$ (200.7). MS (hochauflösend): $C_{10}H_{13}{}^{35}ClO_2$ Ber. 200.0603, Gef. 200.0601. IR: 3020–2860 cm^{-1} (CH). UV: λmax (logε) = 284 (3.48), 232 (3.89), 208 nm (4.23). MS: m/z = 200 (65 % $M^{+\cdot}$), 185 (100 % $M^{+\cdot}$-CH_3). ^{1}H-NM: δ (ppm) = 1.20 (t; J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2.70 (q; J = 7 Hz, 2H, CH_2), 3.88 (s; 6H, OCH_3), 6.71 (s; 1H, C-3-H), 6.87 (s; 1H, C-6-H).

Umsetzung von 3.4-Dimethoxyethylbenzol **(11)** mit $POCl_3$

0.83 g (5 mmol) **11** wurden mit 0.76 g (5 mmol) $POCl_3$ analog der Darstellung von **12** umgesetzt. Der nach dem Aufarbeiten erhaltene Rückstand besteht lediglich aus unumgesetztem **11** (gc und ^{1}H-NMR).

Umsetzung von 3.4-Dimethoxyethylbenzol **(11)** *mit* Cl_2

0.998 g (6 mmol) **11** wurden in 25 ml absol. Toluol gelöst. In die Lösung wurde Cl_2 bis zur gelbgrünen Färbung eingeleitet und der Ansatz unter Lichtausschluß auf 60° erhitzt. Nach 40 min wurde nochmals Cl_2 eingeleitet, nach insgesamt 2 h bei 60° wurde analog der Umsetzung von **11** mit PCl_5 aufgearbeitet. Zurück blieben 1.16 g. Der Rückstand besteht lt. GC sowie IR- und ^{1}H-NMR-Spektren fast quantitativ aus **12**.

Umsetzung von N-(β-Phenethyl)-2.2-dimethoxypropionsäureamid **(13)** *mit* PCl_5

1.025 g (5 mmol) des analog **6** synthetisierten **13**[12] wurden in 20 ml absol. Toluol gelöst, mit 2.08 g (10 mmol) PCl_5 im N_2-Gegenstrom versetzt und 48 h unter Rückfluß erhitzt. Im nichtbasischen Anteil des wie üblich aufgearbeiteten Ansatzes ließ sich kein weiterer *Dragendorff*-positiver Fleck feststellen, auch im MS ließen sich nur die zu **13** gehörenden Peaks erkennen. Der basische Anteil bestand aus 39 mg (4.2 %) *1-tert.-Butyl-3.4-dihydroisochinolin* **(14)**. $C_{13}H_{17}N$ (187.3) IR: 1605 cm^{-1} (CN). UV: λmax (logε) = 247 (3.87), 208 nm (4.30). ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 1.39 (s; 9H, CH_3), 2.38–2.80 (m; 2H, CH_2Ar), 3.46–3.82 (m; 2H, CH_2N), 7.13–7.98 (m; 4H, aromat.). MS: m/z = 187 (51 % $M^{+\cdot}$), 186 (100 % $M^{+\cdot}$-H), 172 (98 % $M^{+\cdot}$-CH_3), 145 (53 % $C_{10}H_{11}N$), 130 (59 % C_9H_8N).

Umsetzung von N-Homoveratryl-α-chlor-α,α-diphenylacetamid **(1)** *mit* $Li^{36}Cl$

Flüssig-Scintillations-Messung: Packard Tricarb 3380. Scintillator-Lösung: Zinsser Quickzint 212. Direktmessung: Berthold Dünnschichtscanner LB 2723.

1.0 ml 0.25 N-$H^{36}Cl$ (= 540 nCi) wurden mit 9.25 mg (0.125 mmol) Lithiumcarbonat versetzt, eingetrocknet und in 1 ml THF mit 10 mg (0.025 mmol) **1** 48 h bei Raumtemp. gerührt. 10 µl der Lösung zeigten 9000 Ipm, entsprechend 900 000 Ipm für 1 ml Lösung. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. verdunstet, der Rückstand in 2.0 ml Toluol aufgenommen und so vom $Li^{36}Cl$ abgetrennt.

100 µl der Lösung zeigten 500 Ipm, entsprechend 10 000 Ipm für 2.0 ml Lösung. 1.1 % des markierten Chlors wurden demnach in **1** eingebaut. Nachdem 250 µmol **1** umgesetzt wurden, hat jedes 10. Molekül Amid unter den gewählten Bedingungen ausgetauscht.

Wurden $Li^{36}Cl$ und **1** dc (SiO_2, Essigester) getrennt und das Chromatogramm direkt vermessen, ergab sich das praktisch gleiche Ergebnis: 1.03 % des markierten Chlors sind in **1** eingebaut.

Umsetzung von N-Homoveratryl-α,α-diphenylacetamid **(1)** *mit* P_4O_{10}

1.22 g (3 mmol) **1** wurden mit 1.27 g (9 mmol) Phosphorpentoxid 48 h in 20 ml absol. Toluol unter Rückfluß erhitzt. Der nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene, nichtbasische Anteil des Ansatzes enthält dc (SiO_2, Et_2O) nur **1**, nicht jedoch das kernchlorierte Amid **3**[1]; aus der basischen Fraktion wird **2** isoliert.

Literatur

1 1. Mitt.: U. Berger, G. Dannhardt und W. Wiegrebe, Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 182 (1983).
2 G. Fodor, J. Gal und B. A. Phillips, Angew. Chem. *84*, 947 (1972).
3 W. Wiegrebe und B. Rohrbach-Munz, Helv. Chim. Acta *58*, 1825 (1975).
4 J. v. Braun, F. Jostes und A. Heymons, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *60*, 92 (1927); G. Dannhardt, Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 294 (1978).
5 Dissertation *B. Rohrbach-Munz*, Bern 1975.
6 C. K. Bradsher und D. A. Hunt, Org. Prep. Proced. Int. *10*, 267 (1978).
7 H. Krauch und W. Kunz, Reaktionen der Organischen Chemie, 5. Aufl., S. 123, Dr. A. Hüthig Verlag, Heidelberg 1970.
8 F. A. Cotton und G. Wilkinson, Anorganische Chemie, 2. Aufl., S. 464, Verlag Chemie, Weinheim 1970.
9 R. W. Suter, H. C. Knachel, V. P. Petro, J. H. Howatson und S. G. Shore, J. Am. Chem. Soc. *95*, 1474 (1973).
10 F. Asinger, Chemie und Technologie der Paraffinkohlenwasserstoffe, S. 207, Akademie-Verlag, Berlin 1956.
11 A. J. Popov und N. E. Skelly, J. Am. Chem. Soc. *76*, 3916 (1954).
12 G. Barger und R. Silberschmidt, J. Chem. Soc. *1928*, 2925.
13 A. G. Jackson, G. W. Kenner, G. A. Moore, R. Ramage und W. D. Thorpe, Tetrahedron Lett. *1976*, 3627.

[Ph 765]