

Hochenantioselektive Alkylierung von Tetrahydroisochinolinen mit einem Valinolderivat als Hilfsreagens; asymmetrische Synthese von (*S*)-Isochinolinalkaloiden

Von Albert I. Meyers*, Michael Boes und Daniel A. Dickman

Natürliche Aminosäuren sind als Chiralitätsquelle für die Herstellung enantiomerenreicherer Verbindungen vorzüglich geeignet^[1]. Es ist bekannt, daß Tetrahydroisochinoline über *N*-Iminomethyllderivate (d. h. als Formamidinderivate) metalliert und alkyliert werden können, wobei 1-Alkyltetrahydroisochinoline in guten Ausbeuten entstehen^[2,3], und daß chirale Formamidine dieser Art sich zu Produkten mit hohen Enantiomerenüberschüssen alkylieren lassen^[4]. Diese enantioselektiven Alkylierungen wurden unter Verwendung der Disilylether von (1*S*,2*S*)-(+)2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol durchgeführt, das aber weder gut zugänglich noch sehr stabil ist. Wir fanden nun, daß der *tert*-Butylether **8d** von Valinol **8a** nicht nur bequem erhältlich ist, sondern auch nach Umwandlung in das Formamidin **9** zu höherer Enantioselektivität als das Propandioderivat führt. Durch einfachen Austausch zwischen **9** und den Tetrahydroisochinolinen **1** oder **2** erhielten wir die chiralen Formamidine **3a** bzw. **3b** in 70–90% Ausbeute^[5]. Metallierung von **3a** mit Lithiumdiisopropylamid und von **3b** mit *tert*-Butyllithium ergab lithiierte Formamidine, die mit Alkyhalogeniden umgesetzt und danach durch Hydrazinolyse von der Iminomethylgruppe befreit wurden^[6]. Die hohe Effektivität dieses Prozesses geht aus Tabelle 1 hervor. Der Enantiomerenüberschuß von **4** wurde durch die von Pirkle entwickelte und bei chiralen N-Heterocyclen und Aminen angewendete HPLC-Analyse bestimmt^[7,8]. Die Drehwerte in Tabelle 1 wurden an gereinigtem **4** gemessen. Aus den umkristallisierten Hydrochloriden **4**·HCl wurden die Amine freigesetzt, die in *N*-(α -Naphthoyl)amide umgewandelt und erneut durch HPLC analysiert wurden. Diese Derivate waren >99% enantio-

merenrein; die Drehwerte gelten somit für reines Material. Umkristallisieren der Hydrochloride steigert natürlich die optische Reinheit von **4**.

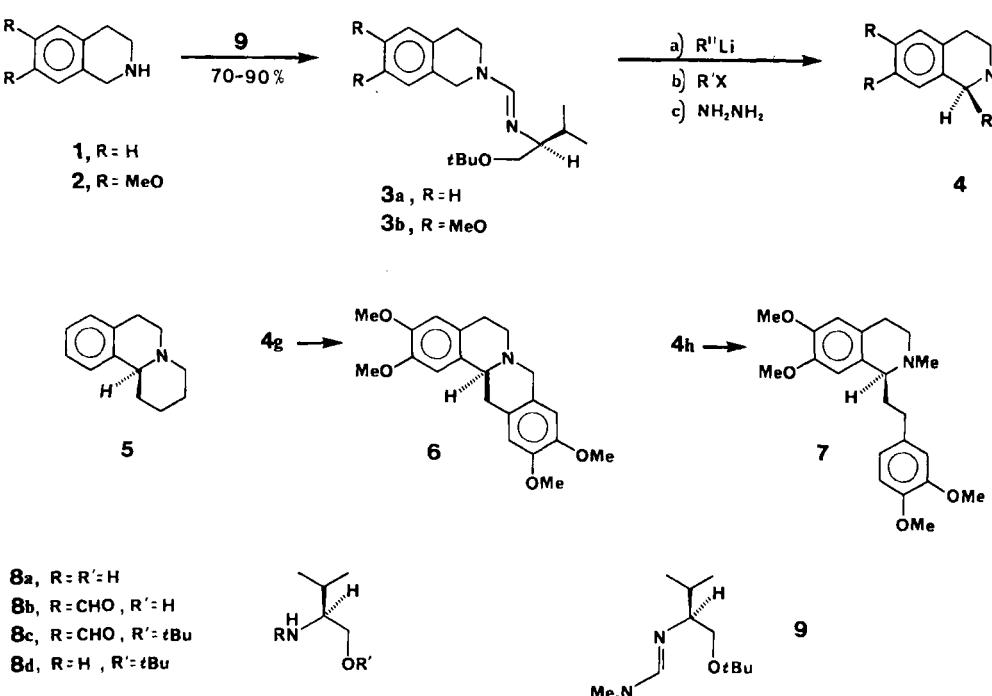
Mit dieser Methode synthetisierten wir einige natürliche Isochinolinalkaloide. So erhielten wir (–)-Salsolidin **4f**^[9] aus **3b** und MeI (Tabelle 1), während (–)-Norcoralydin **6** ($[\alpha]_D$ –273, c =1.17, CHCl₃) durch Cyclisierung von **4g** (aus **3b** und Dimethoxybenzylbromid) mit Formaldehyd und 2 N HCl in 98.5% ee gewonnen wurde^[10] (Rückfluß, 30 min). (+)-Homolaudanosin **7**, kürzlich isoliert^[11], ließ sich leicht aus **3b** und Dimethoxyphenethyliodid über **4h** und dessen *N*-Methylierung (46%, Ethylformiat, LiAlH₄) herstellen (**7**, $[\alpha]_D$ 10.4, c =0.2, CHCl₃). Schließlich wurde das Benzochinolizidin **5**, ein Abbauprodukt von Securin, aus **3a** und 1-Brom-4-chlorbutan synthetisiert. Dabei tra-

Tabelle 1. Synthese von (*S*)-1-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen **4** [6].

Edukt	R'X	Pro- dukt [a]	Ausb. [%] [b]	$[\alpha]_D$ [c]	ee [%] [d]
3a	MeI	4a	50	–71.3 (0.64)	99
3a	<i>n</i> BuLi	4b	56	–78.4 (0.96)	96
3a	AllylBr	4c	63	–83.1 (0.61)	96
3a	PhCH ₂ Cl	4d	66	–62.2 (1.24)	98
3a	PhCH ₂ CH ₂ Br	4e	67	–23.5 (5.71)	93
3b	MeI	4f	61	–56.5 (4.15) [e]	95
3b	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Br	4g	75	[f]	99
3b	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ I	4h	75	[f]	95

[a] **3a** wurde mit LiN(iPr)₂ in THF bei –78°C metalliert (Molverhältnis 1:1.05); **3b** wurde mit *t*BuLi (2.3 M in THF) metalliert (Molverhältnis 1:1.1).

[b] Gesamttausbeute 3 → 4. [c] In THF, bezogen auf freies Amin, das aus dem umkristallisierten Hydrochlorid erhalten wurde. Diese Werte spiegeln optische Reinheiten von >99% wider, wie sie durch HPLC-Analysen der *N*-(α -Naphthoyl)amide an chiralen Säulen ermittelt wurden. [d] Durch HPLC-Analysen der *N*-(α -Naphthoyl)amide der unzureinigen Produkte an chiralen Säulen bestimmt. [e] In EtOH; vgl. [9]. [f] Nicht bestimmt, da **4g** zu **6** und **4h** zu **7** umgesetzt wurde. Der Enantiomerenüberschuß wurde anhand der *N*-(α -Naphthoyl)amide und durch Vergleich mit den Drehwerten der Naturstoffe [10, 11] ermittelt.



[*] Prof. Dr. A. I. Meyers, Dr. M. Boes, D. A. Dickman
Department of Chemistry, Colorado State University
Fort Collins, CO 80523 (USA)

ten Ringschluß und Hydrazinolyse gleichzeitig ein (50–60%, $[\alpha]_D$ –206, c =0.017, Pyridin, 93–95% ee)^[12].

Die hier mitgeteilte asymmetrische Synthese führt jeweils zum (*S*)-Enantiomer, wie der Vergleich mit den natürlichen Isochinolinen zeigt und sollte einen einfachen Zugang zu einer Fülle enantiomerenreiner Isochinolinalkaloide eröffnen.

Eingegangen am 6. März 1984 [Z 745]

- [1] Übersicht: K. Drauz, A. Kleeman, J. Martens, *Angew. Chem.* 94 (1982) 590; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 584.
- [2] A. I. Meyers, S. Helling, W. ten Hoeve, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 5115.
- [3] Andere nützliche Synthesen von 1-Alkyltetrahydroisochinolinen siehe D. Seebach, J.-J. Lohmann, M. A. Syfrig, M. Yoshifumi, *Tetrahedron* 39 (1983) 1963, zit. Lit.
- [4] A. I. Meyers, L. M. Fuentes, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 117.
- [5] Arbeitsvorschrift für 9 und 3: Valinol **8a** wurde mit Ethylformiat im Überschub erhitzt (3 h Rückfluß). Das nach Eindampfen erhaltenen rohe **8b** wurde mit Isobutanol im Überschub gerührt (0°C, Dioxan, Spur H₂SO₄, 3 mol BF₃·OEt₂ pro mol **8b**) und ergab nach Kugelrohrdestillation den Ether **8c** (92% $[\alpha]_D^{25} = -55.7$, $c = 1.08$, Tetrahydrofuran (THF)). Durch dessen Hydrolyse mit einer 1:1-Mischung von 50proz. wäßrigem KOH und Ethanol (4 h Rückfluß) entstand das rohe Amin **8d**. Es wurde getrocknet und nach Zusatz von Me₂N-CH(OMe)₂ (Molverhältnis 1:1.1) 12 h auf 50°C erhitzt. Eindampfen und Kugelrohrdestillation (70°C/0.03 Torr) ergaben **9** (80%, $[\alpha]_D^{25} = -15.9$, $c = 0.98$, THF). Die Herstellung von **3a** und **3b** gelang durch 48 h Erhitzen von **1** bzw. **2** mit **9** (Überschub 10–50%) in Toluol und Eindampfen der Lösung. Der Rückstand wurde chromatographiert (Silicagel, 5% Et₃N-Hexan) und danach destilliert (Kugelrohr). Man erhielt **3a** und **3b** als Öle mit korrekten analytischen Daten und passenden Spektren; $[\alpha]_D = -3.96$, $c = 1.06$, THF, bzw. –30.3, $c = 2.7$, CHCl₃.
- [6] Arbeitsvorschrift für 4: Die Verbindungen **3** in 0.03 M THF-Lösung wurden bei –78°C lithiiert. Die tiefrote Lösung wurde auf –100°C gekühlt, mit dem Alkyhalogenid versetzt (Molverhältnis 1:1.05–1.1) und nach 30 min in CH₂Cl₂–H₂O gegossen. Man trocknete die organische Schicht (K₂CO₃), dampfte ein, löste den Rückstand in 60proz. wäßrigem Ethanol (3 mL/mmol) und gab Hydrazin und Essigsäure zu (Molverhältnis jeweils 1:3–5). Nach Röhren bei 25°C oder 12 h Rückflußerhitzen wurde die Mischung in CH₂Cl₂–H₂O gegossen. Die organische Schicht wurde getrocknet (K₂CO₃), eingedampft und destilliert (Kugelrohr). Zur ee-Bestimmung wurden die *N*-(α -Naphthoyl)amide von **4** hergestellt und durch HPLC analysiert [7].
- [7] A. I. Meyers, L. M. Fuentes, Y. Kubota, *Tetrahedron* 40 (1984) 1361.
- [8] W. H. Pirkle, C. J. Welsh, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 138; W. H. Pirkle, C. J. Welsh, G. S. Mohler, A. I. Meyers, L. M. Fuentes, *ibid.* 49 (1984), im Druck.
- [9] 4f: A. R. Battersby, T. P. Edwards, *J. Chem. Soc.* 1960, 1214, $[\alpha]_D^{25} = -59.5$ ($c = 4.39$, EtOH).
- [10] 6: H. Carrodi, E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 127, $[\alpha]_D = -277$ ($c = 1.0$, CHCl₃).
- [11] 7: A. J. Aladesamm, C. J. Kelley, J. D. Leary, *J. Nat. Prod.* 46 (1983) 127, $[\alpha]_D = 11.0$ ($c = 0.21$, CHCl₃).
- [12] 5: Z. Horii, M. Ikeda, Y. Yamawaki, Y. Tamura, S. Saito, K. Kodera, *Tetrahedron* 19 (1963) 210, $[\alpha]_D^{25} = -222$ ($c = 0.022$, Pyridin).

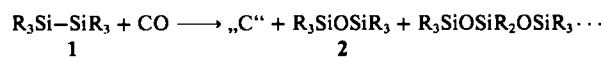
Nickel-katalysierte Reduktion von Kohlenmonoxid mit Hexamethyldisilan: eine neuartige Synthese von Siloxanen**

Von K. Peter C. Vollhardt* und Zhen-Yu Yang

Die Oxophilie von Silicium^[1] ist zu einer Vielfalt von Umwandlungsreaktionen in der Organischen Chemie genutzt worden^[1,2]. Die Oxidierbarkeit von Disilanan unter Bildung von Siloxanen^[3] und die der von Wasserstoff ähnliche Reaktivität der Disilane in Anwesenheit von Übergangsmetallen^[2,4] legten den Versuch nahe, Hexamethyl-

disilan **1** als Reduktionsmittel für Kohlenmonoxid zu verwenden – was einer potentiell der Fischer-Tropsch-Reaktion^[5] analogen Umwandlung entspräche, die jedoch in neuartiger Weise zu siliciumhaltigen Produkten führte.

Wie wir fanden, katalysiert Nickel auf Kieselgur (50%) in der Tat eine solche Reaktion, bei der Siloxane und Kohlenstoff entstehen:



In Gegenwart von Wasserstoff wird der an der Reaktionsoberfläche abgeschiedene Kohlenstoff in Methan umgewandelt. Die Resultate einer Serie von Experimenten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Hauptprodukte der Reaktion von CO mit Me₃SiSiMe₃, **1** in Anwesenheit von 50proz. Ni-Kieselgur [a, b].

Ver- such such der Bedin- gungen	Änderung von 1 [%]	Umwandlung (Me ₃ Si) ₂ O	Ausbeute [%] Siloxane (gesamt)	CH ₄ (in Gas- phase)
1	—	62.4	25.8	35.6
2	170°C	[c]	4.1	6.5
3	250°C	72.0	33.2	41.8
4	ohne CO (Trägergas N ₂)	12.6	2.0 [d]	3.6 [d] Spur
5	mit H ₂ (CO : H ₂ = 1 : 1)	91.8	59.0	68.0
6	Eintopfreaktion [f, g]	26.1	10.3	18.8
7	Et ₃ SiH statt 1	94.0 [h]	57.0 [i]	57.0
				10.3 [j]

[a] United Catalysts Inc., C46-7-01. [b] Bedingungen: Strömungssystem, 8.0 g Katalysator, 200°C, 1 bar; Me₃SiSiMe₃, 1.6 mL h⁻¹ (Einspritzpumpe), CO 900 mL h⁻¹; Versuchsdauer 2 h. [c] Nicht bestimmt. [d] Verunreinigung in handelsüblichem **1** (Alfa). [e] Ausbeute bezogen auf CO. [f] Lösungsmittel Xylool (10 mL), 100 mL-Glasbombe (Fischer-Porter), 1.0 g Katalysator, 180°C, $p(\text{H}_2) = p(\text{CO}) \approx 2.45$ bar bei Raumtemperatur, 0.73 g **1**, Reaktionszeit 20 h. [g] Mit Decalin als Lösungsmittel wurde ein ähnliches Resultat erhalten. [h] Umwandlung von Triethylsilan. [i] Ausbeute an Hexaethylsiloxan. [j] Neben Methan entstand auch Ethan.

Unter den siliciumhaltigen Produkten überwiegt in der Regel (Ausnahmen: Versuche 4 und 6, vgl. Tabelle 1) Hexamethyldisilan **2**, der Anteil höherer Siloxane ist aber immer beträchtlich (Analyse: GC-MS, präparative Gaschromatographie, spektroskopische Identifizierung im Vergleich mit authentischen Verbindungen). Eine typische Produktverteilung (Versuch 1) zeigt: Tetramethylsilan (0.2%), **2** (38.3%), Hexamethylcyclotrisiloxan (5.0%), Octamethyltrisiloxan (5.2%), Decamethyltetrasiloxane (1.3%) und Spuren anderer Verbindungen neben nicht umgesetztem **1** (46.9%). Bei längerer Versuchsdauer bleibt das Verhältnis dieser Produkte unverändert, aber die Aktivität des Katalysators nimmt ab. Die Bildung höherer Siloxane interessiert im Hinblick auf die Bedeutung von Siliconen^[6]; es ist noch ungeklärt, ob sie durch direkte oxidative Si–C-Spaltung oder katalysierte Umlagerung^[7] zustandekommt. Wir haben gefunden, daß bei Zugabe von **2** zum Reaktionsgemisch der Anteil höherer Siloxane steigt.

Bei Abwesenheit von CO wird nur geringe Zersetzung von **1** beobachtet^[8] (Versuch 4). H₂-Zugabe begünstigt die Siloxanbildung außerordentlich (Versuch 5), wobei auch Methan in guter Ausbeute erhalten wird. Eine ähnliche Aktivitätszunahme findet bei der Umsetzung von Triethylsilan statt (Versuch 7), die ausschließlich Hexaethylsiloxan als Oxidationsprodukt ergab^[9]. Unter stationären Bedingungen (Versuch 6) nimmt die Katalysatorwirkung in

[*] Prof. Dr. K. P. C. Vollhardt, Dr. Z.-Y. Yang
Department of Chemistry, University of California,
Materials and Molecular Research Division,
Lawrence Berkeley Laboratory
Berkeley, CA 94720 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (CHE-82-00049) und vom U. S. Department of Energy (DE-AC03-76SF00098, Office of Energy Research, Chemical Sciences Division) unterstützt. K. P. C. V. war ein Camille and Henry Dreyfus Teacher-Scholar (1978–1983).