

# Hochenantioselektive Alkylierung von Tetrahydroisochinolininen 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 enantiomerenangereicherter Verbindungen vorzüglich geeignet<sup>[1]</sup>. Es ist bekannt, daß Tetrahydroisochinoline über *N*-Iminomethylderivate (d. h. als Formaminderivate) metalliert und alkyliert werden können, wobei 1-Alkyltetrahydroisochinoline in guten Ausbeuten entstehen<sup>[2,3]</sup>, und daß chirale Formamidine dieser Art sich zu Produkten mit hohen Enantiomerenüberschüssen alkylieren lassen<sup>[4]</sup>. 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 Propandiolderivat führt. Durch einfachen Austausch zwischen **9** und den Tetrahydroisochinolininen **1** oder **2** erhielten wir die chiralen Formamidine **3a** bzw. **3b** in 70–90% Ausbeute<sup>[5]</sup>. Metallierung von **3a** mit Lithiumdiisopropylamid und von **3b** mit *tert*-Butyllithium ergab lithiierte Formamidine, die mit Alkylhalogeniden umgesetzt und danach durch Hydrazinolyse von der Iminomethylgruppe befreit wurden<sup>[6]</sup>. 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<sup>[7,8]</sup>. Die Drehwerte in Tabelle 1 wurden an gereinigtem **4** gemessen. Aus den umkristallisierten Hydrochloriden **4**·HCl wurden die Amine freigesetzt, die in *N*-( $\alpha$ -Naphthoyl)amide umgewandelt und erneut durch HPLC analysiert wurden. Diese Derivate waren >99% enantio-

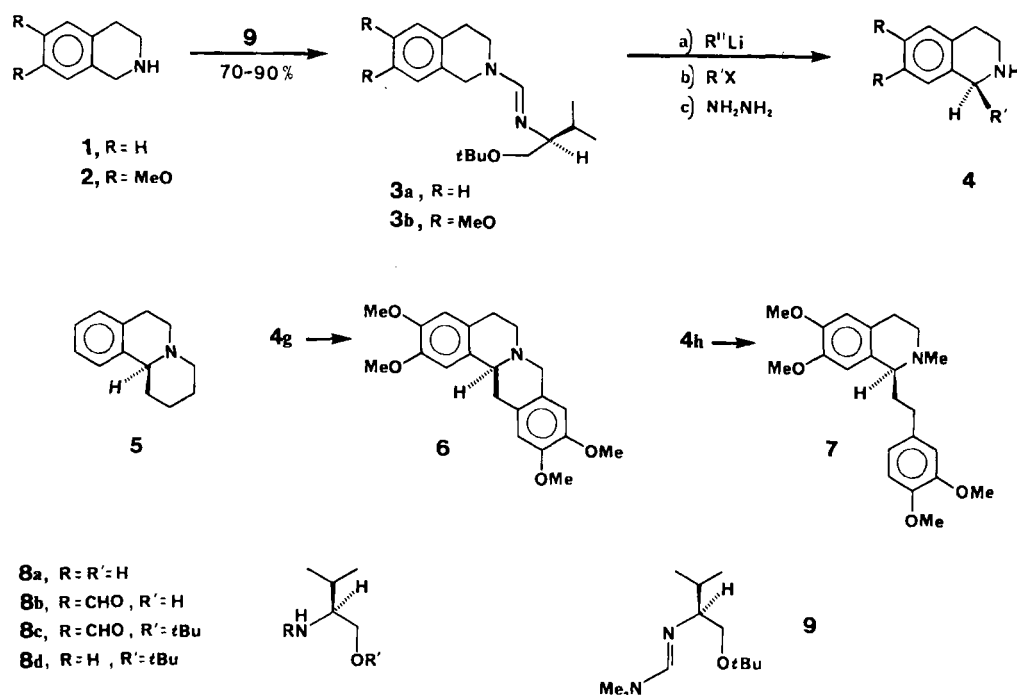
merenrein; die Drehwerte gelten somit für reines Material. Umkristallisieren der Hydrochloride steigert natürlich die optische Reinheit von **4**.

Mit dieser Methode synthetisierten wir einige natürliche Isochinolinalkaloide. So erhielten wir (–)-Salsolidin **4f**<sup>[9]</sup> aus **3b** und MeI (Tabelle 1), während (–)-Norcoralydin **6** ( $[\alpha]_D -273$ ,  $c=1.17$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) durch Cyclisierung von **4g** (aus **3b** und Dimethoxyphenethylbromid) mit Formaldehyd und 2 N HCl in 98.5% *ee* gewonnen wurde<sup>[10]</sup> (Rückfluß, 30 min). (+)-Homolaudanosin **7**, kürzlich isoliert<sup>[11]</sup>, ließ sich leicht aus **3b** und Dimethoxyphenethyljodid über **4h** und dessen *N*-Methylierung (46%, Ethylformiat,  $\text{LiAlH}_4$ ) herstellen (**7**,  $[\alpha]_D 10.4$ ,  $c=0.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Schließlich wurde das Benzochinolinid **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 [a]	R'X	Pro- dukt	Ausb. [%] [b]	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> [c]	ee [%] [d]
<b>3a</b>	MeI	<b>4a</b>	50	-71.3 (0.64)	99
<b>3a</b>	<i>n</i> BuI	<b>4b</b>	56	-78.4 (0.96)	96
<b>3a</b>	AllylBr	<b>4c</b>	63	-83.1 (0.61)	96
<b>3a</b>	PhCH <sub>2</sub> Cl	<b>4d</b>	66	-62.2 (1.24)	98
<b>3a</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>4e</b>	67	-23.5 (5.71)	93
<b>3b</b>	MeI	<b>4f</b>	61	-56.5 (4.15) [e]	95
<b>3b</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>4g</b>	75	[f]	99
<b>3b</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	<b>4h</b>	75	[f]	95

[a] **3a** wurde mit  $\text{LiN}(\text{iPr})_2$  in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  metalliert (Molverhältnis 1 : 1.05); **3b** wurde mit  $t\text{BuLi}$  (2.3 M in THF) metalliert (Molverhältnis 1 : 1.1). [b] Gesamtausbeute **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*-( $\alpha$ -Naphthoyl)amide an chiralen Säulen ermittelt wurden. [d] Durch HPLC-Analysen der *N*-( $\alpha$ -Naphthoyl)amide der *ungereinigten* 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*-( $\alpha$ -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*)<sup>[12]</sup>.

Eingegangen am 6. März 1984 [Z 745]