

Masanobu Morikawa¹⁾ und Rolf Huisgen

1,4-Dipolare Cycloadditionen, V²⁾

Einige Umsetzungen des 3,4-Dihydro-isochinolins mit elektrophilen CC-Mehrfachbindungen

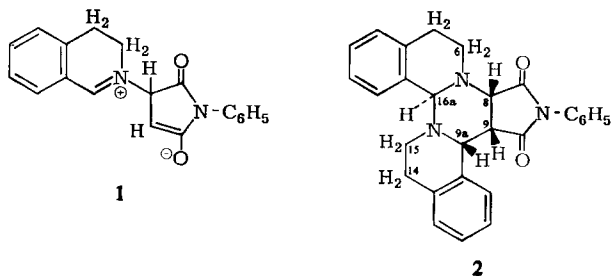
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 5. Dezember 1966)

Nach dem üblichen Schema vereinigt sich 3,4-Dihydro-isochinolin mit *N*-Phenyl-maleinimid zu einem säurelabilen 2:1-Addukt. Mit Propiolsäure-methylester gelangt man je nach Stöchiometrie zu 1:2- bzw. 2:1-Addukten. Gleichem strukturellem Typ wie obige 2:1-Addukte entspricht dasjenige aus Dihydroisochinolin und Hexafluor-butin-(2).

A. *N*-Phenyl-maleinimid

Langsames Einfließen der Lösung von *N*-Phenyl-maleinimid in diejenige von 3,4-Dihydro-isochinolin in Benzol erbrachte 27% eines farblosen kristallinen 1:2-Addukts, dem wir die Struktur **2** zuschreiben. Die thermische Rückspaltung bei 200–220° i. Hochvak. zeigte, daß keine Umlagerung eingetreten war. Wohl als Folge der Amino-Gruppe in **2** gelangte man mit Pikrinsäure in siedendem Methanol quantitativ zu Dihydroisochinolin-pikrat zurück.



Das NMR-Spektrum (CDCl_3) befindet sich mit **2** in Einklang. Von den tert. Protonen ist H-16a bei tiefstem Feld zu erwarten. Sein Singulett bei 5.25 τ fällt teilweise mit dem Dublett von H-8 bei 5.30 τ zusammen. H-9a bildet ein Dublett bei 6.42 τ , H-9 ein Triplet bei 6.75 τ . Beide Koppelungskonstanten betragen 6.0 Hz, was für *cis*-Ständigkeit der Wasserstoffatome in 8-, 9- und 9a-Position spricht.

¹⁾ Toyo Rayon Comp., Kamakura (Japan); Versuche München 1964/66.

²⁾ IV. Mittel.: R. Huisgen, M. Morikawa, D. S. Breslow und R. Grashey, Chem. Ber. 100, 1602 (1967), vorstehend.

Das H-8 mit 5.30τ sollte *äquatorial* liegen. Das *axiale* 2-H in der 4-Hydroxy-piperidin-carbonsäure-(2) erscheint nämlich bei 6.07τ ³⁾. In der dem Stickstoff benachbarten Methylengruppe des Chinolizidins absorbiert das *äquatoriale* H um ca. 0.9τ bei tieferem Feld als das *axiale*⁴⁾. Legt man die wahrscheinliche *trans*-Verknüpfung der drei N-haltigen 6gliedrigen Ringe zugrunde, dann ergibt sich zwangsläufig die Konfiguration **2** mit *äquatorialem* H-8 und H-9a sowie *axialem* H-9. Eine Bestätigung bietet das Auftreten einer IR-Bande bei $2780/\text{cm}$; CH-Valenzschwingungen bei $2700-2800/\text{cm}$ fand *Bohlmann*⁵⁾ in allen Chinolizidin-Abkömmlingen, die in Nachbarschaft zum einsamen Elektronenpaar am Stickstoff zwei *trans-axiale* C-H besitzen. Unter Einbeziehung der H-Atome in 6-, 15- und 16a-Stellung kommt diese Gruppierung in **2** zweimal vor.

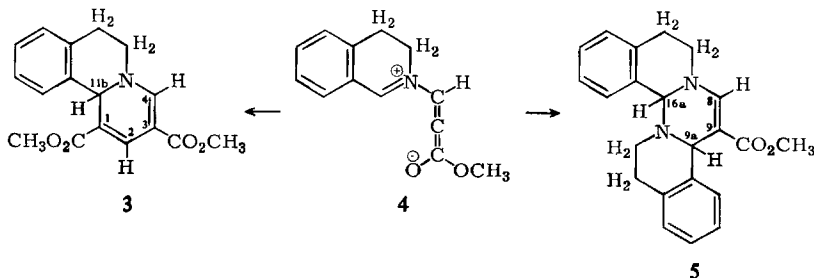
Aus 3.4-Dihydro-isochinolin und Maleinanhydrid bzw. Dimethylfumarat erhielten wir nur amorphe, wahrscheinlich polymere Verbindungen. Benzyliden-methylamin reagierte in siedendem Benzol nicht mit *N*-Phenyl-maleinimid. Ein 1:2-Addukt aus 3.4-Dihydro-isochinolin und *N*-Phenyl-maleinimid vermochten wir nicht zu erhalten. Der 1.4-Dipol **1** scheint nur mit der CN-Doppelbindung des cyclischen Azomethins weiterzureagieren.

Dies ist umso merkwürdiger, als *Cookson* und *Isaacs*⁶⁾ ein Addukt aus Pyridazin mit 2 Moll. Maleinanhydrid beschrieben; auch hier wurde wohl der 6gliedrige Ring durch 1.4-Dipolare Cycloaddition gebildet.

B. Propiolsäure-methylester

Aus 3.4-Dihydro-isochinolin und Acetylendicarbonsäure-dimethylester gelangten wir früher, je nach Stöchiometrie und Zutropfweise, zu 1:2- bzw. 2:1-Addukten, deren Struktur geklärt wurde⁷⁾. Ähnlichen Verhältnissen begegneten wir bei Verwendung des Monocarbonesters der Acetylen-Reihe.

Setzte man der ätherischen Lösung überschüssigen Methyl-propiolats bei Raumtemp. 3.4-Dihydro-isochinolin langsam zu, ließen sich 51% 6.7-Dihydro-11*bH*-benzo-[a]chinolizin-dicarbonsäure-(1.3)-dimethylester (**3**) fassen. Je nach Orientierung der Propiolerster-Moleküle bei der Cycloaddition lassen sich vier stellungsisomere



³⁾ N. S. Bhacca, D. P. Hollis, L. F. Johnson und E. A. Pier, Varian NMR Spectra Catalog, Vol. 2, Nr. 469 (1963).

⁴⁾ H. P. Hamlow, S. Okuda und N. Nakagawa, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 2553; F. Bohlmann, D. Schumann und H. Schulz, ebenda **1965**, 173.

⁵⁾ F. Bohlmann, Chem. Ber. **91**, 2157 (1948).

⁶⁾ R. C. Cookson und N. S. Isaacs, Tetrahedron [London] **19**, 1237 (1963).

⁷⁾ R. Huisgen und K. Herbig, Liebigs Ann. Chem. **688**, 98 (1965).

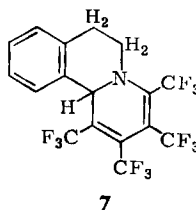
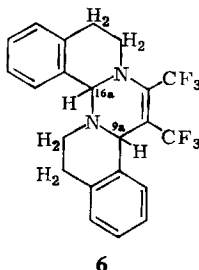
Dicarbonester voraussehen. Die mechanistische Erörterung der 1,4-Dipolaren Cycloaddition⁸⁾ macht 3 wahrscheinlich. Von den Carbonylschwingungen bei 1689 und 1736/cm ist die erste der 3-Carbonester-Gruppe zuzuweisen, die sich in Konjugation mit dem Stickstoff befindet.

Ließ man Methyl-propiolat in die Benzollösung überschüssigen 3,4-Dihydro-isochinolins einfließen, war das kristalline 1:2-Addukt 5 das zu 49% gefaßte Produkt. Die CO-Valenzschwingung bei 1676/cm beweist das N-konjugierte Methoxycarbonyl in 9-Stellung. Das NMR-Spektrum (CDCl₃) entspricht der Erwartung für 5. Die Singulett der tert. Protonen in 9a- und 16a-Position liegen bei 4.40 und 4.57 τ ; im analogen 1:2-Addukt aus Acetylendicarbonensäureester und 3,4-Dihydro-isochinolin fanden sie sich bei 4.43 und 4.55 τ ⁷⁾. Das 8-ständige Vinylproton tritt bei 2.45 τ auf.

Der intermediäre 1,4-Dipol 4 vermag somit beide Komponenten als Dipolarophil aufzunehmen.

C. Hexafluor-butin-(2)

Auch die elektronenarme Dreifachbindung des Hexafluor-butins-(2)⁹⁾ ist als Elektrophil zum Aufbau eines 1,4-Dipols geeignet. Die Reaktion mit 2 Äquiv. 3,4-Dihydro-isochinolin in Benzol bei Raumtemp. erbrachte 34% eines farblosen 1:2-Addukts. Die Formel 6 stützt sich auf die Spaltung mit Pikrinsäure und den Vergleich des NMR-Spektrums mit denen zahlreicher Derivate des gleichen pentacyclischen Systems. Die tert. Protonen in 9a- und 16a-Stellung verursachen Singulett bei 5.04 und 4.72 τ ; das erstere ist durch eine Longe-range-Koppelung verbreitert.



Beim Versuch mit umgekehrter Stöchiometrie isolierten wir in geringer Ausbeute ein kristallines 2:1-Addukt, dessen Elementaranalyse für 7 stimmt. Jedoch zeigt das Mol.-Gew. die doppelte Molekülgröße an. Die Verbindung harrt noch der strukturellen Klärung.

Aus Hexafluorbutin und Isochinolin bzw. 1-Morpholino-cyclohexen erhielten wir keine definierten Produkte.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie schulden wir für Förderung Dank. Herr Dr. T. L. Cairns, Du Pont de Nemours Comp., Wilmington (USA), stellte uns dankenswerterweise 2,3-Dichlor-hexafluor-buten-(2) zur Verfügung.

⁸⁾ R. Huisgen, M. Morikawa, K. Herbig und E. Brunn, Chem. Ber. **100**, 1094 (1967).

⁹⁾ A. L. Henne und W. G. Finnegan, J. Amer. chem. Soc. **71**, 298 (1949).

Beschreibung der Versuche

5.6.9.9a.14.15-Hexahydro-8H.16aH-pyrimido[2.1-a;4.3-a']di-isochinolin-dicarbonensäure-(8.9)-phenylimid (**2**): In die gerührte Lösung von 5,30 g 3.4-Dihydro-isochinolin (40,4 mMol) in 10 ccm trockenem, thiophenfreiem Benzol ließ man 1,73 g *N*-Phenyl-maleinimid (10,0 mMol) in 23 ccm Benzol unter Stickstoff in 3 Stdn. einfließen; zum Lichtabschluß wurde der Kolben mit Al-Folie umwickelt. Nach 18 Stdn. befreite man die rotbraune Reaktionslösung i. Vak. vom Benzol. Bei 70° (Bad)/0,05 Torr gingen 2,87 g Dihydroisochinolin über. Den Rückstand digerierten wir mit 20 ccm Essigester, wobei 1,10 g rohes **2** (27%, bezogen auf verbrauchtes Dihydroisochinolin) ungelöst blieben. Umlösen aus Methylenchlorid gab 0,94 g farblose, bei 219,5–220,5° unter Zers. schmelzende Kristalle.

C₂₈H₂₅N₃O₂ (435,5) Ber. C 77,22 H 5,79 N 9,65

Gef. C 77,41 H 5,80 N 9,86 Mol.-Gew. 444 (osmometr. in Benzol)

IR (KBr): Diacylimid bei 1706 (stark) und 1777/cm (schwach).

NMR (CDCl₃, vgl. S. 1616): Von den 8 Methylenprotonen treten 7 als m bei 7,1–7,4 τ auf; das letzte erscheint als m bei 6,0–6,3 τ. Vermutlich handelt es sich um 6-ständiges H, dessen Ausnahmestellung auch im Addukt aus Phenylisocyanat mit zwei Dihydroisochinolin⁸⁾ beobachtet wurde.

Der in Essigester lösliche Teil des Reaktionsproduktes gab aus Methanol 0,5 g hellbraunes Material, das bei 210–220° sinterte, ohne bis 330° zu schmelzen. Die Reinigung gelang bisher nicht. Ein gleichartiger Versuch in Chloroform als Solvens lieferte 12% **2**.

Thermolyse von **2**: 100 mg wurden im Mikrokölbchen auf 200–220°/12 Torr erhitzt. In der Vorlage fanden sich 60 mg Dihydroisochinolin (IR-Vergleich), im Hals des Destillationskölbchens ca. 10 mg Kristalle, die sich im Misch-Schmp. als *N*-Phenyl-maleinimid erwiesen.

Saure Hydrolyse von **2**: 100 mg erwärmte man mit 0,15 g Pikrinsäure in 10 ccm Methanol 30 Min. auf dem Wasserbad. Beim Erkalten schieden sich 160 mg (97%) 3.4-Dihydro-isochinolinium-pikrat (Misch-Schmp.) ab.

6.7-Dihydro-11bH-benzo[a]chinolizin-dicarbonensäure-(1.3)-dimethylester (**3**): Der Lösung von 5,10 g Methyl-propiolat (60,7 mMol) in 20 ccm absol. Äther setzte man in 3 Stdn. unter Rühren 1,41 g 3.4-Dihydro-isochinolin (10,7 mMol) in 20 ccm Äther bei Raumtemp. zu. Nach weiteren 3 Stdn. destillierte man Solvens und überschüssigen Ester aus der tiefroten Lösung unter 12 Torr ab. Beim Anreiben mit Methanol kristallisierte der Rückstand; nach Umlösen aus Methanol 1,65 g (51%) farblose Nadeln mit Schmp. 133–134°.

C₁₇H₁₇NO₄ (299,3) Ber. C 68,21 H 5,73 N 4,68 Gef. C 67,95 H 5,74 N 4,51

IR (KBr): CH-Wagging 733, 768, 776, 824, 834/cm.

NMR (CDCl₃): 2 CH₂ als AA'BB'-Spektrum um 5,75 bzw. 7,0; 2 Vinyl-H s 2,65 und 2,80, was konjugativen Einfluß der Methoxycarbonyl-Gruppen verrät; 2 OCH₃ s 6,20 und 6,23. Das 11b-H liegt als s bei 5,86 τ unerwartet hoch.

5.6.14.15-Tetrahydro-9aH.16aH-pyrimido[2.1-a;4.3-a']di-isochinolin-carbonsäure-(9)-methylester (**5**): Der gerührten Lösung von 1,93 g 3.4-Dihydro-isochinolin (14,7 mMol) in 20 ccm Benzol tropfte man in 2 Stdn. 0,540 g Methyl-propiolat (6,42 mMol) in 15 ccm Benzol zu. Nach weiteren 5 Stdn. engte man die rote Lösung ein und chromatographierte an basischem Aluminiumoxid. Im zweiten Benzol-Eluat fand sich **5**: Aus Methanol 1,08 g (49%) farblose, bei 161–163° schmelzende Tafeln.

C₂₂H₂₂N₂O₂ (346,4) Ber. C 76,27 H 6,40 N 8,09 Gef. C 76,28 H 6,46 N 8,03

IR (KBr): Kräftige Enamin-C=C bei 1601; arom. CH-Wagging 755, 760/cm.

NMR (CDCl₃, vgl. S. 1618): 6 Methylen-H m 6.9–7.4; 2 Methylen-H t 6.50 mit $J = 4$ Hz; OCH₃ s 6.48; 2 arom. H m 2.2–2.5, 6 weitere m 2.7–2.9 τ .

8.9-Bis-trifluormethyl-5.6.14.15-tetrahydro-9aH.16aH-pyrimido[2.1-a;4.3-a']di-isochinolin (6): In die Lösung von 3.69 g *3.4-Dihydro-isochinolin* (28.1 mMol) in 30 ccm wasserfreiem Benzol leitete man unter Rühren 2.07 g *Hexafluor-butin-(2)* (12.7 mMol), in einer Kühlfalle kondensiert, ein; Selbsterwärmung und Gelbfärbung. Nach 7 Std. bei Raumtemp. entfernten wir das Lösungsmittel und destillierten bei 100–120°/12 Torr 0.98 g Dihydroisochinolin. Gegen 80°/0.001 Torr ging eine kristallin erstarrende Fraktion über, die aus Chloroform 0.32 g mit Schmp. 113–115° ergab; die Konstitution ist unbekannt. Bei 140–160° (Bad)/0.001 Torr folgte die gelbe Hauptfraktion, die nach längerem Aufbewahren im Kühlschrank aus Methylenchlorid/Petroläther kristallisierte; Umlösen aus Methanol erbrachte 1.85 g (34%) farbloses **6** mit Schmp. 110–111°.

C₂₂H₁₈F₆N₂ (424.4) Ber. C 62.26 H 4.28 N 6.60

Gef. C 62.31 H 4.20 N 6.57

Mol.-Gew. 428 (osmometr. in Chloroform)

IR (KBr): C–F 1118 (stark und breit); arom. CH-Wagging 749/cm.

NMR (Deuteropyridin, vgl. S. 1618): 6 Methylen-H m 6.6–7.3, 2 weitere als q (?) bei 6.00 und 6.43 mit $J = 4.0$ und 9.5 Hz; 8 arom. H m 2.6–2.9 τ .

Versuch mit Überschuß Hexafluor-butin-(2): In die Lösung von ca. 3.2 g *Hexafluor-butin* (ca. 20 mMol) in 20 ccm Äther tropfte man bei –70° 1.26 g *3.4-Dihydro-isochinolin* (9.6 mMol) in 10 ccm Äther ein. Ein orangefarbener Niederschlag wurde abgesaugt und mit Methylenchlorid digeriert, wobei 2.01 g ungelöst blieben. Aus der eingeeengten Lösung schied sich auf Methanolzusatz hin ein gelbes Pulver aus; aus Methylenchlorid/Äther umgelöst, 0.35 g mit Schmp. 95–100°.

IR (KBr): Enamin-C=C 1630; C–F 1170, 1200 und 1245/cm. Die Konstitution ist unbekannt.

C₃₄H₁₈F₂₄N₂ (910.5) Ber. C 44.84 H 1.99 N 3.08

Gef. C 44.79 H 2.34 N 2.68

Mol.-Gew. 954 (osmometr. in Chloroform)

[520/66]