

Csaba Szántay und Lajos Novák

Beiträge zur Chemie

der heterocyclischen, pseudobasischen Aminocarbinole, XXXII¹⁾

1.4-Dipolare Cycloadditionen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest

(Eingegangen am 28. November 1966)

Zwischen 3.4-Dihydro-isochinolinen und α,β -ungesättigten Ketonen bzw. Aminoketonen werden 1.4-Dipolare Cycloadditionen beobachtet. Die Struktur der Produkte wird durch Spektren und chemischen Abbau sowie durch unabhängige Synthese der Abbauprodukte bewiesen.

Bei der Beschreibung²⁾ der Herstellung der Benzo[*a*]chinolizidine aus 3.4-Dihydro-isochinolin (1) und α,β -ungesättigten Ketonen (2) wurde schon darauf hingewiesen, daß in einzelnen Fällen Nebenprodukte entstehen, die aus zwei Molekülen Dihydroisochinolin und einem Molekül des ungesättigten Ketons aufgebaut sind. Diese Nebenreaktion kann unter bestimmten Bedingungen zur Hauptreaktion werden.

A. 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin (1a) und Methylvinylketon (2a)

In äthanol. Lösung vereinigt sich 1a mit Methylvinylketon (2a) ohne Zugabe eines Katalysators (Säure oder Base) zum 2:1-Addukt 3a. Im UV-Spektrum von 3a erscheint das für 6.7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoline charakteristische Bandensystem³⁾ um 284 m μ mit einer Intensität, die auf zwei solche Strukturelemente pro Molekül hinweist ($\log \epsilon = 3.87$).

Beim Lösen der 3a-Base in verdünnter Salzsäure wird 4a gebildet; es tritt das für das Imonium-Salz charakteristische Bandensystem um 312 und 370 m μ auf, aus dessen Intensität ($\log \epsilon = 3.96$ bzw. 3.98) die Bildung eines solchen Chromophors pro Molekül gefolgert werden kann. Nach Alkalisieren der salzsauren Lösung verwandelt sich 4a quantitativ in 3a zurück.

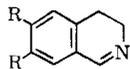
Bei katalytischer Reduktion seiner salzsauren Lösung nimmt 4a zwei Moläquiv. Wasserstoff auf. Die Aufarbeitung liefert nahezu gleiche Mengen an 6.7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin und einer tertiären Base, deren analytische und spektroskopische Daten auf die Konstitution 5a hinweisen. 5a kann auch auf zwei un-

¹⁾ XXXI. Mitteil.: D. Korbónits und K. Harsányi, Chem. Ber. 99, 273 (1966).

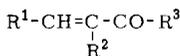
²⁾ D. Beke und Cs. Szántay, Chem. Ber. 95, 2132 (1962); Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] 68, 426 (1962), C. 135, 48–0820 (1964).

³⁾ Y. Ban, O. Yonomitsu und M. Terashima, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] 8, 183 und 194 (1960), C. A. 55, 7454c (1961).

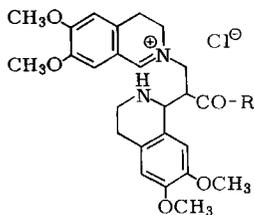
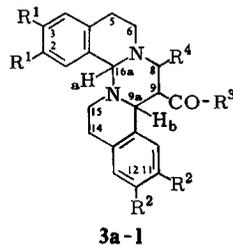
abhängigen Wegen synthetisiert werden: sowohl mit Methylvinylketon (2a) wie auch mit Formaldehyd und Aceton läßt sich 6.7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin zu unserem Hydrogenolyseprodukt umsetzen, was die Formel 5a auch auf präparativem Wege bestätigt.



1	R
a	OCH ₃
b	H

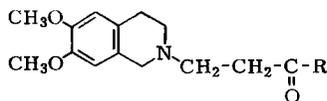


2	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	CH ₃
b	H	C ₂ H ₅	CH ₃
c	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃

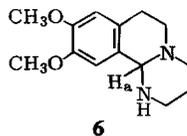


4	R
a	CH ₃
b	CH=CH-C ₆ H ₅

3	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
b	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	H
c	OCH ₃	OCH ₃	CH=CH-C ₆ H ₅	H
d	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	H
e	H	H	CH=CH-C ₆ H ₅	H
f	OCH ₃	H	CH=CH-C ₆ H ₅	H
g	OCH ₃	OCH ₃	CH=CH-C ₆ H ₄ -OCH ₃ -(p)	H
h	OCH ₃	OCH ₃	CH=CH-C ₆ H ₄ -Cl-(p)	H
i	OCH ₃	OCH ₃	CH=CH-C ₆ H ₄ -NO ₂ -(p)	H
j	OCH ₃	OCH ₃	CH=CH-C ₅ H ₄ O	H
k	OCH ₃	OCH ₃	CH=CH-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
l	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅



5	R
a	CH ₃
b	CH=CH-C ₆ H ₅
c	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅



Das Resultat der Hydrogenolyse steht mit 3a in vollem Einklang, zumal eine ähnliche reduktive Spaltung von Tetrahydro-isochinolin-Derivaten mit 1-ständiger Acetylgruppe bereits aus früheren Untersuchungen bekannt ist⁴⁾.

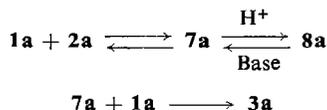
⁴⁾ J. H. Chapman, P. G. Holton, A. G. Ritchie, T. Walker, G. B. Webb und K. D. E. Whiting, J. chem. Soc. [London] **1962**, 2471.

Außer dem UV-Spektrum und dem chemischen Abbau stützt auch das NMR-Spektrum die **3a**-Struktur. Die drei Wasserstoffatome der Acetylgruppe erscheinen bei δ 2.02, während das Proton H-16a dem Singulett bei δ 4.41, H-9a hingegen dem Dublett bei δ 4.30 ($J = 8$ Hz) zuzuordnen sind. Von den vier aromatischen Wasserstoffatomen erscheinen drei nahe benachbart (δ 6.50, 6.59 bzw. 6.63), das vierte hingegen um ca. 0.4 ppm verschoben (δ 7.07). Zum Vergleich diene das NMR-Spektrum der bereits beschriebenen⁵⁾ Verbindung **6**, bei der das Signal des Protons H_a bei δ 4.50 zu beobachten ist und die beiden aromatischen Protonen — wie im Spektrum von **3a** beobachtet — um 0.4 ppm (δ 6.53 bzw. 6.92) verschoben erscheinen⁶⁾.

B. Zum Reaktionsmechanismus

Da bei der Reaktion von **1** mit ungesättigten Ketonen (**2**) der erste Schritt die Addition des Stickstoffs an die CC-Doppelbindung ist⁹⁾, muß intermediär das Zwitterion **7a** auftreten. Der Dipol **7a** dürfte das C-Atom 1 eines weiteren Moleküls 3.4-Dihydroisochinolin angreifen, gefolgt vom Ringschluß zum Endprodukt **3a**. Demnach entspricht das Reaktionsschema dem von *Huisgen* und *Herbig*⁸⁾ formulierten Schema der 1.4-Dipolaren Cycloaddition.

Auf Grund früherer Messungen ist bekannt, daß die Addition zu **7** verhältnismäßig schnell erfolgt^{9b)}. Das Endprodukt entsteht aber langsamer als erwartet, was nur dadurch erklärt werden kann, daß sich das Zwitterion **7a** überwiegend durch Protonaufnahme stabilisiert; das Proton wird vom Lösungsmittel (Äthanol) geliefert. Das Produkt **8a** dient im weiteren als Quelle zur Regenerierung des 1.4-Dipols, da es durch den Angriff einer Base in **7a** übergeführt wird. Als Stütze dieser Deutung wurde das quartäre Salz **8b**⁹⁾ in Gegenwart eines Moleküls **1a** alkalisiert, wonach das erwartete Produkt **3a** erhalten wurde; somit ist der angenommene Mechanismus bestätigt.



Es bleibt die Möglichkeit offen, daß in einem aprotischen Lösungsmittel wie z. B. Äther (in dem die Reaktion ebenfalls abläuft) nicht ausschließlich der indirekte Prozeß d. h. das Reaktionsschema $\text{1a} + \text{2a} \rightleftharpoons \text{7a}$; $\text{7a} + \text{1a} \longrightarrow \text{3a}$ Geltung hat.

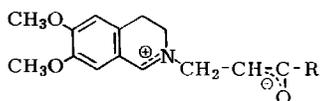
⁵⁾ *D. Beke* und *L. Töke*, Chem. Ber. **95**, 2122 (1962); Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] **68**, 419 (1962), C. A. **60**, 15 865 g (1964).

⁶⁾ Bei den im späteren Verlauf der Untersuchungen hergestellten und analog zu **3a** aufgebauten Indol-Derivaten erscheinen die beiden angularen Protonen⁷⁾ im NMR-Spektrum ebenfalls an einer ähnlichen Stelle (δ 4.43 und 4.71). Demgegenüber ist bei dem von *Huisgen* und *Herbig*⁸⁾ hergestellten, im Pyrimidinring eine Doppelbindung enthaltenden Derivat das Signal dieser beiden Protonen bei den Werten δ 5.57 und 5.45 zu finden, was wir der Anwesenheit der Doppelbindung zuschreiben.

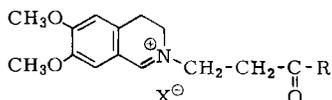
⁷⁾ *Cs. Szántay*, *L. Töke*, *K. Honty* und *Gy. Kalas*, J. org. Chemistry **32**, 423 (1967).

⁸⁾ *R. Huisgen* und *K. Herbig*, Liebigs Ann. Chem. **688**, 98 (1965).

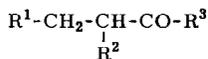
⁹⁾ ^{9a)} *Cs. Szántay* und *J. Rohály*, Chem. Ber. **98**, 557 (1965). ^{9b)} *Cs. Szántay* und *J. Rohály*, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] **70**, 478 (1964), C. A. **63**, 2861 f (1965).



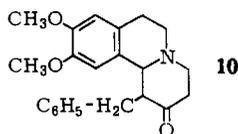
7	R
a	CH ₃
b	CH=CH-C ₆ H ₅



8	R	X
a	CH ₃	OC ₂ H ₅
b	CH ₃	Cl
c	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	Cl
d	CH=CH-C ₆ H ₅	Cl



9	R ¹	R ²	R ³
a	N(CH ₃) ₂	H	CH ₃
b	N(C ₂ H ₅) ₂	H	CH ₃
c		H	CH ₃
d	N(C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	CH ₃
e	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃
f	N(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅
g	N(C ₂ H ₅) ₂	H	C ₆ H ₅
h	N(CH ₃) ₂	H	CH=CH-C ₆ H ₅
i		H	CH=CH-C ₆ H ₅
j	N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅
k	N(CH ₃) ₂	H	CH=CH-



C. Weitere Beispiele und Verfahrensweisen

Nach dem Nachweis, daß zur Herstellung von **3a** kein *in situ* gebildetes Zwitterion notwendig ist, versuchten wir, das ungesättigte Keton durch Mannich-Basen zu ersetzen. Mit den Aminoketonen **9a** – **c** als Reaktionspartner – also unabhängig von der Aminkomponente – erhielten wir jeweils das erwartete Produkt **3a**. Die erste Stufe dieser Reaktion ist wahrscheinlich ein Umaminierungsprozeß. Das abgespaltete sekundäre Amin spielt dabei die Rolle des Protonacceptors.

Die 1,4-Dipolare Cycloaddition war mit den äthyl- bzw. benzylsubstituierten Reaktionspartnern **2b**, **c** oder **9d**, **e** nicht zu verwirklichen. Infolge sterischer Hinderung entstanden in diesen Fällen ausschließlich die entsprechenden Benzo[*a*]chinolizidin-Derivate¹⁰⁾. Setzt man jedoch die Aminoketone **9f** oder **9g** mit der Base **1a** um, so erhält man jeweils einheitlich das Produkt **3b**.

Besonders interessierte die Reaktion der vom Benzalaceton ableitbaren Mannich-Basen **9h**, **i** oder **5b** mit **1a**, da in ihnen beide gegenüber den 3,4-Dihydro-isochinolinolen als reaktiv erkannte Gruppen gleichzeitig vorliegen. Wir isolierten **3c** zu 53–75%.

Im IR-Spektrum des Produktes tritt die Carbonyl-Bande bei dem für Benzalaceton-Derivate charakteristischen Wert¹¹⁾ von 1670/cm auf.

¹⁰⁾ Im Falle von 3,4-Dihydro- β -carbolinen führen ähnliche Reaktionen zu **3a**-analogen Produkten. Dort macht sich die sterische Hinderung bei Äthylsubstitution noch nicht, bei Isobutyl und Benzyl jedoch ebenfalls bemerkbar.

¹¹⁾ R. L. Erskine und E. S. Waight, J. chem. Soc. [London] 1960, 3425.

Im NMR-Spektrum von **3c** erscheinen die angularen Protonen (H_a und H_b) bei δ 4.50 bzw. 4.48; die im Benzalaceton-Teil befindlichen Vinylprotonen hingegen beim Wert δ 6.75 bzw. 7.55, den Literaturangaben¹²⁾ (δ 6.70 bzw. 7.48) entsprechend. Die Absonderung der beiden Vinylprotonen-Signale von denen der aromatischen Protonen (δ 6.57, 6.63 und 7.12) ist an Hand des hydrierten Derivates **3d** möglich: in dessen NMR-Spektrum fehlt das Signal der beiden Vinylprotonen. Außerdem stellten wir noch **3e** (ohne Methoxy-Gruppen) her, in dem die aromatischen Protonen wiederum an anderer Stelle erscheinen.

Die UV-Absorption von **3c** ließ auf chemische Eigenschaften schließen, die denjenigen von **3a** entsprechen: durch Einwirkung von Säure wird der Ring geöffnet zu **4b**.

Hydriert man das ungesättigte Keton **3c** katalytisch in alkalischem Medium, so bildet sich nach Aufnahme von einem Moläquiv. Wasserstoff **3d**, dessen Carbonyl-Bande nun die für gesättigte Ketone charakteristische Lage (1691/cm) besitzt.

Die Formel **3d** des Hydrierungsproduktes bestätigt eine unabhängige Synthese: die Base **1a** ergibt mit der Mannich-Base **9j** in Acetonitril mit befriedigender Ausbeute **3d**.

Recht interessant verläuft die katalytische Hydrierung des Ketons **3c** in saurem Medium. Nach rascher Aufnahme von zwei Moläquiv. Wasserstoff und der langsamen Aufnahme eines weiteren Moläquiv. konnten — mit recht guten Ausbeuten — 6,7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin und die Base **5c** isoliert werden. Die Konstitution des letzteren Produktes wird ebenfalls durch unabhängige Synthese gesichert: katalytische Reduktion der Mannich-Base **5b** liefert das gesättigte Derivat **5c**.

Unterbricht man die in saurem Medium ablaufende katalytische Hydrierung nach Aufnahme von zwei Moläquiv. Wasserstoff, so läßt sich nach Alkalisieren der Lösung außer dem 6,7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolin noch das Benzo[*a*]chinolizin-Derivat **10** isolieren. Zur unabhängigen Synthese wird **1a** mit dem Methojodid des Aminoketons **9j** (vgl.¹³⁾) in alkoholischer Lösung umgesetzt.

Aus diesen Befunden folgt, daß zuerst Sättigung der neben der Oxo-Gruppe befindlichen Doppelbindung und Hydrogenolyse des an C-1 des Tetrahydro-isochinolin-Teiles gebundenen Stickstoffs stattfinden. Die Reduktion der CN-Doppelbindung des Imoniums Salzes **8c** geht in Übereinstimmung mit der allgemeinen Erfahrung bedeutend langsamer vor sich. Eine in dieser Phase vorgenommene Alkalisierung führt — im Einklang mit dem Verhalten der Salze solchen Typs⁹⁾ — zu einem aus **8c** ableitbaren Benzo[*a*]chinolizidin-Derivat.

Erwärmt man **3c** mit wäßriger Salzsäure und kühlt ab, so kristallisiert das Salz **8d**, das seinem Charakter entsprechend mit CN^\ominus ein Pseudocyanid liefert, während seine katalytische Hydrierung das oben beschriebene Aminoketon **5c** ergibt.

¹²⁾ Varian NMR Spectra Catalog, Varian Associates, Sp. No. 251, Palo Alto, California 1962.

¹³⁾ H. T. Openshaw und N. Whittaker, J. chem. Soc. [London] 1963, 1449.

Bringt man das Salz **8d** in alkoholischer oder wäßriger Lösung mit den Isochinolin **1a** oder **1b** zusammen und alkalisiert die Lösung, dann bildet sich erwartungsgemäß rasch und mit guter Ausbeute Verbindung **3c** bzw. **3f**.

Die Derivate **3g–j** stellten wir analog **3c** her.

Dibenzalacetone läßt sich nur unter forcierten Bedingungen mit **1a** umsetzen, wobei **3k** isoliert wird, dessen katalytische Hydrierung zu **3l** führt.

Durch Vergleich obiger Beobachtungen sowie unserer sonstigen Untersuchungen^{2,4,7)} zu diesem Gegenstand kann man folgern, daß in der Abgrenzung der beiden konkurrierenden (zu der 1,4-Dipolaren Cycloaddition und zu Benzo[*a*]chinolizin-Derivaten führenden) Reaktionen den sterischen Faktoren und dem Reaktionsmedium eine entscheidende Rolle zufällt. Weitere Untersuchungen sind im Gange.

Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Frau *I. Batta-Balogh* und Frau *S. Simon-Viszt*, für die Unterstützung dieser Arbeit der *Ungarischen Akademie der Wissenschaften*.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden mit einem Unicam 700, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer 2216 Gerät, die NMR-Spektren mit dem Gerät A-60 der Varian Associates (TMS-innerer Standard, Lösungsmittel CDCl₃) aufgenommen.

1. 2,3,11,12-Tetramethoxy-9-acetyl-5,6,8,9,14,15-hexahydro-9aH,16aH-pyrimido[2,1-a:4,3-a']di-isochinolin (**3a**)

a) 2.50 g (13 mMol) **1a** und 0.50 g (7.1 mMol) **2a** wurden in 8 ccm Äthanol gelöst und 48 Std. bei Raumtemp. stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Aus Äthanol ergaben sich 1.82 g (62%) **3a** vom Schmp. 222°.

C₂₆H₃₂N₂O₅ (452.5) Ber. C 69.00 H 7.12 N 6.19

Gef. C 69.22 H 7.30 N 6.20 Mol.-Gew. 445 (kryoskop. in Benzol)

UV (in Äthanol): λ_{max} (log ε) 284 mμ (3.87); in 0,5-proz. Salzsäure: λ_{max} 246 (4.14), 288 (3.75), 312 (3.96), 370 mμ (3.98).

IR (KBr): 1708 (CO), 2755, 2785/cm.

NMR: COCH₃ 2.02 δ, OCH₃ 3.80 und 3.87 δ, angulare Protonen (H_a und H_b) s 4.41 und d 4.30 δ (*J* = 8 Hz), aromatische Protonen 6.50, 6.59, 6.63 und 7.07 δ.

3a-Methojodid: Schmp. 186° (Äthanol).

C₂₇H₃₅N₂O₅J · 2 H₂O (630.5) Ber. J 20.12 N 4.44 Gef. J 19.84 N 4.34

b) 5.00 g (26 mMol) **1a** und 1.87 g **9b**¹⁴⁾ wurden in 10 ccm Äthanol 6 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt. Die abgeschiedenen farblosen Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.48 g (42%) **3a**.

Die analoge Umsetzung von **1a** mit **9a**¹⁵⁾ bzw. mit **9c**¹⁶⁾ liefert ebenfalls **3a**.

c) Zur Lösung von 1.80 g (5.4 mMol) **8b**⁹⁾ in 6 ccm Äthanol wurden 0.90 g (4.7 mMol) **1a** gegeben und mit 2*n* NaOH alkalisch (pH 8) gemacht. Am anderen Morgen wurde der Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umgelöst: 0.93 g (44%) **3a**, identisch mit dem nach a) und b) hergestellten Produkt.

¹⁴⁾ *H. J. Hagemeyer*, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 1119 (1949).

¹⁵⁾ *E. C. Spaeth, T. A. Geissmann und T. L. Jacobs*, *J. org. Chemistry* **11**, 399 (1946).

¹⁶⁾ *C. Mannich und W. Hof*, *Arch. Pharmaz.* **265**, 589 (1927).

2. *Katalytische Hydrierung von 3a*: 1.90 g (4.1 mMol) **3a** wurden in 60 ccm 80-proz. Methanol und 3 ccm konz. Salzsäure (pH 5) über 10-proz. Palladium-Kohle hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff (200 ccm) war in 25 Min. aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser mit 10-proz. wäßr. Natronlauge alkalisiert und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Petroläther ausgekocht und bis zur Trübung eingeeengt. Man saugte von *6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin* (0.57 g, 70%) ab und identifizierte als Pikrat und Hydrochlorid.

Den in Petroläther unlöslichen Rückstand löste man in Methanol/Äther (1:3) und leitete unter Kühlung trockenen *Chlorwasserstoff* ein. Umkristallisieren des ausgeschiedenen Salzes aus Methanol lieferte 0.92 g (73%) **5a-Hydrochlorid** vom Schmp. 244°, identisch mit dem nach 3. hergestellten Material.

$C_{15}H_{22}NO_3$]Cl (299.8) Ber. C 60.09 H 7.39 Cl 11.82 N 4.77

Gef. C 59.92 H 7.48 Cl 12.01 N 4.77

UV (in Wasser): λ_{\max} (log ϵ) 280 m μ (3.52).

3. Unabhängige Synthesen von **5a**

a) 2.00 g (10 mMol) *6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin* und 1.50 g (21 mMol) **2a** in 25 ccm Benzol wurden 18 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Man destillierte das Benzol ab und leitete in die Ätherlösung des Rückstands trockenen *Chlorwasserstoff* ein. Das ausfallende Salz wurde aus 8 ccm Methanol umgelöst: 1.78 g (57%) **5a-Hydrochlorid**.

b) 4.85 g (21 mMol) *6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin* und 0.8 g (26 mMol) *Paraformaldehyd* in 40 ccm Aceton/Äthanol (1:1) wurden 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Dann setzte man 20 ccm Wasser und 1 ccm konz. Salzsäure zu und erhitzte die Lösung noch 3 Stdn. 3.97 g **5a** (63%) wurden nach Abkühlen abgesaugt. Das **5a**-Salz der Naphthalinsulfonsäure-(2) wurde von *Openshaw* und *Whittaker*¹³⁾ beschrieben.

4. *2,3,11,12-Tetramethoxy-9-benzoyl-5,6,8,9,14,15-hexahydro-9aH,16aH-pyrimido[2,1-a:4,3-a']di-isochinolin (3b)*: Die Lösung von 5.00 g (23 mMol) **9f-Hydrochlorid**¹⁷⁾ in 20 ccm Äthanol und 3 ccm Wasser wurde mit 1.60 g *Natriumcarbonat* (gelöst in 5 ccm Wasser) alkalisiert. Nach einigen Min. filtrierte man vom ausgeschiedenen NaCl, gab zum Filtrat 8.00 g (42 mMol) **1a** in 10 ccm Äthanol und ließ 2 Tage bei Raumtemp. stehen. Die Umkristallisation des ausgeschiedenen Materials aus 80 ccm Benzol/Äthanol (3:1) lieferte 5.72 g (50%) farbloses, kristallisiertes **3b** vom Schmp. 215–217°.

$C_{31}H_{34}N_2O_5$ (514.6) Ber. C 72.35 H 6.66 N 5.44

Gef. C 72.63 H 6.41 N 5.25 Mol.-Gew. 511 (kryoskop. in Benzol)

UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 277 m μ (3.95); in 5-proz. Salzsäure: λ_{\max} 250 (4.26), 317 (3.95), 377 m μ (3.96).

IR (KBr): 1646 (CO), 1600, 1585, 2755, 2795/cm.

5. *2,3,11,12-Tetramethoxy-9-cinnamoyl-5,6,8,9,14,15-hexahydro-9aH,16aH-pyrimido[2,1-a:4,3-a']di-isochinolin (3c)*

a) Zu 14.38 g (60 mMol) **9h-Hydrochlorid**¹⁸⁾ in 60 ccm 96-proz. Äthanol gab man 4.25 g (40 mMol) *Natriumcarbonat* in 10 ccm Wasser. Nach Filtrieren des NaCl wurden 20 g (105 mMol) **1a** in 30 ccm Äthanol zugegeben und einen Tag bei Raumtemp. stengelassen. Der Niederschlag bildete aus Benzol/Äthanol (4:1) 21.4 g (75%) farblose Kristalle vom Schmp. 184°.

$C_{33}H_{36}N_2O_5$ (540.6) Ber. C 73.31 H 6.71 N 5.18

Gef. C 73.51 H 6.72 N 5.16 Mol.-Gew. 537 (kryoskop. in Benzol)

¹⁷⁾ F. F. Blicke und I. R. Burckhalter, J. Amer. chem. Soc. **64**, 451 (1942).

¹⁸⁾ C. Mannich und B. Reichert, Arch. Pharmaz. **271**, 116 (1933).

UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 225 (4.35), 288 (4.33), 299 $m\mu$ (4.31); in Chloroform: λ_{\max} 289 (4.29), 303 $m\mu$ (4.26); in 3-proz. Salzsäure: λ_{\max} 233 (4.33), 245 (4.33), 309 (4.46), 364 $m\mu$ (4.12).

IR¹⁹⁾ (KBr): 1670 (CO), 1600 (C=C), 2750/cm; in Chloroform: 1678, 1645 (CO), 1628, 1605 (C=C), 1578/cm.

NMR: Angulare Protonen (H_a und H_b) 4.48 und 4.50 δ , aromatische Protonen 6.57, 6.63 und 7.12 δ , Vinyl-Protonen 6.75 und 7.55 δ .

Die analoge Umsetzung von **1a** mit **9i**²⁰⁾ oder mit **5b** lieferte ebenfalls **3c** mit 69 bzw. 53% Ausb.

b) 1.00 g (2.5 mMol) **8d** und 0.50 g (2.6 mMol) **1a** wurden mit 10 ccm Wasser gerührt und mit 5-proz. Natriumcarbonat-Lösung auf pH 7.5 eingestellt. Nach 4stdg. Rühren bei Raumtemp. saugte man den Niederschlag ab und löste aus Benzol/Äthanol um. Ausb. 1.10 g (82%) **3c**.

c) Die katalytische (Raney-Nickel) Hydrierung von **3c** (5.00 g, 9 mMol) in 300 ccm Äthanol/Benzol (1 : 1) lieferte nach Aufnahme der ber. Menge (225 ccm) Wasserstoff in 20 Min. 4.27 g (85%) **3d**; Schmp. 210° (Benzol/Äthanol).

$C_{33}H_{38}N_2O_5$ (542.7) Ber. C 73.04 H 7.06 N 5.16

Gef. C 73.05 H 6.97 N 5.07 Mol.-Gew. 539 (kryoskop. in Benzol)

UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 281 (4.08), 287 $m\mu$ (4.02); in 3-proz. Salzsäure: λ_{\max} 247 (4.23), 288 (3.80), 315 (4.03), 370 $m\mu$ (4.01).

IR (KBr): 1696 (CO), 2750, 2790/cm.

NMR: Angulare Protonen (H_a und H_b) s 4.45 und d 4.32 δ ($J = 8$ Hz), OCH_3 3.79 und 3.85 δ , aromatische Protonen 6.49, 6.58, 6.62 und 7.12 δ .

Wie unter 5. a) beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

9-Cinnamoyl-5.6.8.9.14.15-hexahydro-9aH.16aH-pyrimido[2.1-a:4.3-a']di-isochinolin (**3e**): Aus **9h** und **1b**. Ausb. 56%. Schmp. 164° (aus Benzol/Methanol 4 : 1).

$C_{29}H_{28}N_2O$ (420.5) Ber. C 82.82 H 6.71 N 6.66 Gef. C 82.83 H 6.48 N 6.53

UV (in Benzol): λ_{\max} (log ϵ) 305 $m\mu$ (4.16).

IR (KBr): 1675 (CO), 1600 (C=C), 2746/cm; in Chloroform: 1678, 1670 (CO), 1600 (C=C), 1576/cm.

NMR: Angulare Protonen (H_a und H_b) s 4.53 und 4.67 δ ($J = 6$ Hz), Vinyl-Protonen 6.71 und 7.55 δ .

2.3.11.12-Tetramethoxy-9-[p-methoxy-cinnamoyl]-5.6.8.9.14.15-hexahydro-9aH.16aH-pyrimido[2.1-a:4.3-a']di-isochinolin (**3g**): Aus dem p-Methoxy-Derivat von **9h**²¹⁾ und **1a**. Ausb. 58%. Schmp. 205° (Methanol/Benzol).

$C_{34}H_{38}N_2O_6$ (570.7) Ber. C 71.55 H 6.71 N 4.91 Gef. C 71.81 H 6.73 N 4.83

IR (KBr): 1671 (CO), 1600 (C=C), 2750/cm; in Chloroform: 1670, 1640 (CO), 1600/cm (C=C).

19) Die Carbonyl-Bande ist nur bei frisch kristallisiertem Material scharf. Bei altem Material oder in Lösung beobachtet man zwei schwächere Banden. U. E. ist die Ursache dieser Erscheinung ein *s-cis-trans*-Gleichgewicht (s. z. B.¹¹⁾). Wir möchten Einzelheiten in einem späteren Artikel erörtern.

20) C. Mannich und M. Schütz, Arch. Pharmaz. **265**, 684 (1927).

21) H. B. Nisbet, J. chem. Soc. [London] **1938**, 1237.

2.3.11.12-Tetramethoxy-9-[*p*-chlor-cinnamoyl]-5.6.8.9.14.15-hexahydro-9aH.16aH-pyrimido[2.1-a:4.3-a']di-isochinolin (**3h**): Aus dem *p*-Chlor-Derivat von **9h**²²⁾ und **1a**. Ausb. 57%. Schmp. 197° (Methanol/Benzol).

C₃₃H₃₅N₂O₅Cl (575.1) Ber. C 68.91 H 6.13 N 4.87 Gef. C 69.20 H 6.22 N 4.76

IR (KBr): 1676 (CO), 1600 (C=C), 2752, 2775/cm; in Chloroform: 1680, 1650 (CO), 1630, 1608/cm (C=C).

2.3.11.12-Tetramethoxy-9-[*p*-nitro-cinnamoyl]-5.6.8.9.14.15-hexahydro-9aH.16aH-pyrimido[2.1-a:4.3-a']di-isochinolin (**3i**): Aus dem *p*-Nitro-Derivat von **9h**²²⁾ und **1a**. Ausb. 61%. Schmp. 185° (Methanol/Benzol).

C₃₃H₃₅N₃O₇ (585.6) Ber. C 67.67 H 6.02 N 7.17 Gef. C 67.39 H 6.09 N 7.38

IR (KBr): 1678 (CO), 1612 (C=C), 2750, 2774/cm; in Chloroform: 1677, 1648 (CO), 1625, 1608/cm (C=C).

2.3.11.12-Tetramethoxy-9-[3-(furyl-(2))-acryloyl]-5.6.8.9.14.15-hexahydro-9aH.16aH-pyrimido[2.1-a:4.3-a']di-isochinolin (**3j**): Aus **9k**²³⁾ und **1a**. Ausb. 78%. Schmp. 210° (Methanol/Benzol).

C₃₁H₃₄N₂O₆ (530.6) Ber. C 70.16 H 6.46 N 5.28 Gef. C 70.43 H 6.56 N 5.32

IR (KBr): 1668 (CO), 1600 (C=C), 2760, 2780/cm; in Chloroform: 1670, 1640 (CO), 1623, 1600/cm (C=C).

6. Unabhängige Synthese von **3d**: Eine Lösung von 3.00 g (15 mMol) **1a** und 1.73 g (9 mMol) **9j**²⁴⁾ in 10 ccm Acetonitril wurde 2 Tage bei Raumtemp stehengelassen, anschließend i. Vak. eingedampft und der Rückstand erst aus 20 ccm Methanol, dann aus 15 ccm Benzol/Methanol (1 : 1) umkristallisiert: 2.19 g (43%) **3d**, das mit dem durch katalytische Hydrierung von **3c** (s. 5. c)) hergestellten Produkt identisch war.

7. 2.3.11.12-Tetramethoxy-8-phenyl-9-cinnamoyl-5.6.8.9.14.15-hexahydro-9aH.16aH-pyrimido[2.1-a:4.3-a']di-isochinolin (**3k**): Die Lösung von 5.00 g (26 mMol) **1a** und 3.52 g (15 mMol) Dibenzalacetone in 15 ccm Äthanol wurde 25 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Aufbewahren im Kühlschrank über Nacht wurde abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und aus Methanol/Benzol (3 : 2) umkristallisiert. Ausb. 3.70 g (46%) **3k** vom Schmp. 214–215°.

C₃₉H₄₀N₂O₅ (616.7) Ber. C 75.94 H 6.53 N 4.54 Gef. C 75.86 H 6.71 N 4.29

UV (in Äthanol): λ_{max} (log ε) 294 mμ (4.21); in 3-proz. Salzsäure: λ_{max} 312 (4.28), 373 mμ (3.96).

IR (KBr): 1673 (CO), 1602 (C=C), 2745/cm; in Chloroform: 1675, 1650 (CO), 1628, 1600/cm (C=C).

3k ließ sich in der 70fachen Menge Benzol/Methanol (4:1) in Gegenwart von Raney-Nickel glatt zu **3l** hydrieren. Ausb. 83%, Schmp. 217° (Methanol/Benzol, 1 : 1).

C₃₉H₄₂N₂O₅ (618.8) Ber. C 75.69 H 6.84 N 4.52 Gef. C 75.69 H 6.56 N 4.68

IR (KBr): 1700 (CO), 2775, 2795/cm.

8. Abbau von **3c**

a) 5.00 g (9.2 mMol) **3c** wurden in *n* HCl gelöst und über 1 g 10-proz. Palladium-Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 3 Moläquiv. Wasserstoff (4 Std.) wurde der Katalysator

²²⁾ J. H. Burckhalter und S. H. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 73, 4835 (1951).

²³⁾ H. B. Nisbet und C. G. Gray, J. chem. Soc. [London] 1933, 839.

²⁴⁾ R. Jacquier, M. Mousseron und M. Simone Boyer, Bull. Soc. chim. France 23 1653, (1956).

abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert: 2.79 g (78%) **5c-Hydrochlorid** vom Schmp. 188°.

$C_{22}H_{28}NO_3]Cl$ (389.9) Ber. C 67.76 H 7.23 Cl 9.09 N 3.59
Gef. C 67.72 H 7.14 Cl 9.09 N 3.67

IR (KBr): 1713/cm (CO).

Die Base **5c** setzte man aus der wäbr. Lösung des Salzes mit 5-proz. Natriumcarbonat-Lösung frei. Schmp. 74–76°.

$C_{22}H_{27}NO_3$ (353.5) Ber. C 74.75 H 7.70 N 3.96 Gef. C 74.80 H 7.82 N 3.99

UV (in Äthanol): λ_{max} (log ϵ) 289 m μ (3.56); in 5-proz. Salzsäure: λ_{max} 285 m μ (3.61).

IR (KBr): 1717/cm (CO).

Die Mutterlauge von **5c-Hydrochlorid** wurde mit 3*n* NaOH alkalisiert und mit Petroläther extrahiert. Nach Einengen des Petrolätherextraktes bis zur beginnenden Trübung und Abkühlen schieden sich 1.25 g (71%) kristallisiertes **6.7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin** aus.

b) 5.00 g (9.2 mMol) **3c** in 80 ccm Äthanol und 1.6 ccm konz. Salzsäure wurden über 0.5 g Palladium-Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 1.8 Moläquivv. *Wasserstoff* (1 Stde.) wurde die Hydrierung abgebrochen, der Katalysator abfiltriert und die Lösung i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde in 30 ccm Wasser gelöst und mit 5-proz. Natriumcarbonat-Lösung alkalisiert. Umkristallisieren des Niederschlages aus 30 ccm Äthanol lieferte 1.96 g (60%) **10** vom Schmp. 154°.

$C_{22}H_{25}NO_3$ (351.4) Ber. C 75.18 H 7.17 N 3.99 Gef. C 75.05 H 7.26 N 4.22

UV (in Äthanol): λ_{max} (log ϵ) 286 m μ (3.59).

IR (KBr): 1715 (CO), 2720, 2755, 2790/cm.

10-Hydrochlorid: Schmp. 203–204°.

$C_{22}H_{26}NO_3]Cl$ (387.9) Ber. C 68.11 H 6.78 Cl 9.14 N 3.61
Gef. C 68.11 H 6.72 Cl 9.42 N 3.65

IR (KBr): 1735/cm (CO).

10-Methojodid: Schmp. 172° (96-proz. Äthanol).

$C_{23}H_{28}NO_3]J$ (493.4) Ber. C 55.98 H 5.72 J 25.72 N 2.84
Gef. C 55.79 H 5.72 J 25.70 N 3.02

UV (in Wasser): λ_{max} (log ϵ) 223 (4.25), 282 m μ (3.56).

IR (KBr): 1729/cm (CO).

Die wäbr. Mutterlauge von **10** wurde mit 3*n* NaOH weiter alkalisiert und aufgearbeitet, wie unter a) beschrieben. Ausb. 1.12 g (63%) **6.7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin**.

c) Eine Lösung von 13.80 g (25.6 mMol) **3c** in 40 ccm 3*n* HCl wurde 10 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abkühlen wurde 8 d abgesaugt und aus 40 ccm Wasser umgelöst: 7.68 g (76%) vom Schmp. 189–190°.

$C_{22}H_{24}NO_3]Cl \cdot H_2O$ (403.9) Ber. C 65.42 H 6.49 Cl 8.78 N 3.47
Gef. C 65.71 H 6.47 Cl 8.70 N 3.48

UV (in Wasser): λ_{max} (log ϵ) 296 (4.31), 360 m μ (3.99).

IR (KBr): 1670 (CO), 1630/cm (C=C).

Die wäbr. Mutterlauge von **8d** wurde eingengt, alkalisiert und mit Benzol extrahiert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurden 3.95 g (81%) **1a** erhalten, identifiziert als Hydrochlorid und als Pikrat.

Das Imoniumsalz **8d** konnte mit Kaliumcyanid in das *Pseudocyanid* übergeführt werden. Schmp. 148° (Methanol/Benzol, 1 : 1).

$C_{23}H_{24}N_2O_3$ (376.4) Ber. C 73.38 H 6.43 N 7.44 Gef. C 73.40 H 6.40 N 7.58

Die Reaktion von **8d** mit **1b** wie unter 5. b) beschrieben, führte zu **3f**. Ausb. 56 %, Schmp. 176–178°.

$C_{31}H_{32}N_2O_3$ (480.6) Ber. C 77.47 H 6.71 N 5.83 Gef. C 77.35 H 6.62 N 5.59

9. Unabhängige Synthesen von **5c**

a) 22.87 g (100 mMol) *6.7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid*, 14.62 g (100 mMol) *Benzalacetone* und 3.00 g (100 mMol) *Paraformaldehyd* wurden in 100 ccm Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde abgesaugt und aus Äthanol umgelöst zu 30.57 g (79 %) **5b-Hydrochlorid** vom Schmp. 202°.

$C_{22}H_{26}NO_3]Cl$ (387.9) Ber. C 68.01 H 6.75 Cl 9.14 N 3.61
Gef. C 67.96 H 6.82 Cl 9.28 N 3.60

IR (KBr): 1645 (CO), 1635 (C=C), 1575/cm.

3 g **5b-Hydrochlorid** (7.7 mMol) in Wasser wurden alkalisiert und mit Benzol extrahiert. Die benzolische Lösung hydrierte man über 0.5 g Palladium-Kohle. Nach 1 Stde. war die berechnete Menge *Wasserstoff* (184 ccm) absorbiert. Nach üblicher Aufarbeitung kamen aus 20 ccm Äther 2.63 g (88 %) **5c**.

b) 3.00 g (7.4 mMol) **8d** wurden in 50 ccm Äthanol über Palladium-Kohle hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge (355 ccm) *Wasserstoff* lieferte die übliche Aufarbeitung 2.15 g (75 %) **5c-Hydrochlorid**. Sowohl das nach a) wie nach b) gewonnene Material war mit der nach 8. a) hergestellten Verbindung identisch.

10. *Unabhängige Synthese von 10*: Eine Lösung von 3.00 g (15 mMol) **1a** und 5.21 g (15 mMol) *9j-Methojodid* in 30 ccm Äthanol wurde 1 Stde. im Wasserbad erwärmt. Das nach Abkühlen ausgeschiedene Material wurde aus 15 ccm Äthanol/Benzol (1 : 1) umkristallisiert. Die Verbindung (4.23 g, 77 %) erwies sich mit dem nach 8. b) hergestellten **10** in jeder Hinsicht identisch.

[506/66]