

Rolf Huisgen, Helmut Seidl¹⁾ und Jochen Wulff²⁾

1.3-Dipolare Cycloadditionen, XLVII³⁾

Reaktionen heteroaromatischer Aminoxide mit Carbonestern der Äthylen- und Acetylenreihe

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 21. August 1968)

Die aus Isochinolin- und Phenanthridin-*N*-oxid mit Acrylsäureester oder Acetylen-carbonestern erhaltenen Produkte lassen darauf schließen, daß sich primäre 1.3-Cycloaddukte unter Ringöffnung rearomatisiert haben; die NO-Bindung der Aminoxide wird dabei gelöst. Die Ringöffnung der Acetylen-carbonester-Addukte enthält eine interessante, im Mechanismus noch ungeklärte Umlagerung.

Viele 1.3-Dipolare Cycloadditionen verfügen über ausreichende Triebkraft, um selbst den Verlust aromatischer Mesomerieenergie zu kompensieren. Mesoionische 1.2.3-Oxadiazolone-(5)⁴⁾ und Oxazolone-(5)⁵⁾ — hier ist das ganze Azomethin-imin- bzw. Azomethin-ylid-System in den aromatischen Kern einbezogen — sind aktive 1.3-Dipole. Auch die *N*-Imine des Pyridins, Chinolins usf. gehen unter Verlust des aromatischen Charakters 1.3-Additionen ein⁶⁾. Entsprechend entfalten heteroaromatische *N*-Oxide die 1.3-Reaktivität der Nitronen, wengleich nur gegenüber sehr aktiven Dipolarophilen⁷⁾. Verschiedenartige Folgereaktionen ermöglichen dabei eine Rearomatisierung.

A. Phenanthridin-*N*-oxid und Acrylsäureester

Phenanthridin-5-oxid (**1**) setzte sich mit Äthylacrylat in Dimethylformamid bei 80° zu 55% eines kristallinen 1:1-Addukts um. Die IR-Bande des verbrückten Hydroxyls bei 3430/cm und die UV-Absorption (Abbild. 1), die bis auf einen gewissen Verlust an Feinstruktur der des Phenanthridins gleichkommt, legen eine Rearomatisierung des Primäraddukts **2** mit Wechsel der Oxydationsstufe zwischen den beiden Molekülteilen gemäß **3** nahe.

1) Aus der Dissertat. H. Seidl, Univ. München 1964.

2) Ergänzende Versuche 1968.

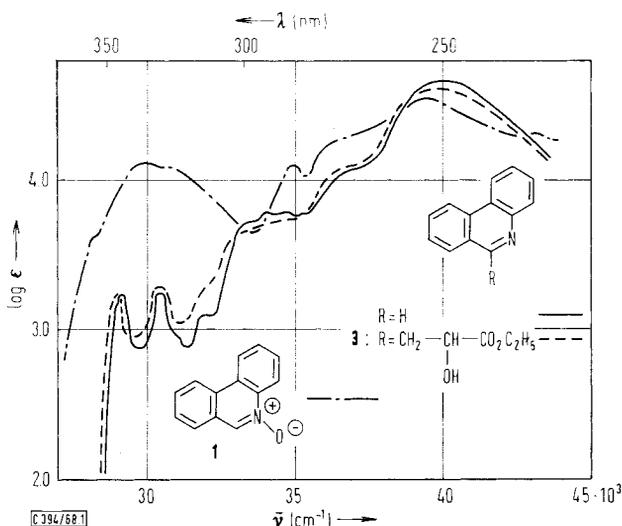
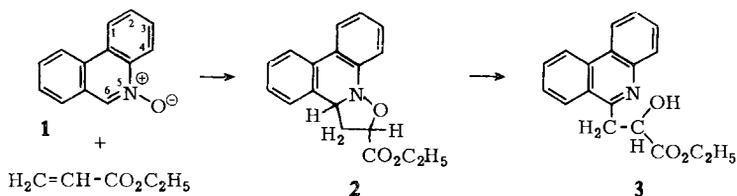
3) XLVI. Mitteil.: H. Seidl, R. Huisgen und R. Knorr, Chem. Ber. 102, 904 (1969), vorstehend.

4) R. Huisgen und H. Gotthardt, Chem. Ber. 101, 1059 (1968).

5) Übersicht: R. Huisgen, Chem. Soc. [London], Special Publ. 21, 51 (1967).

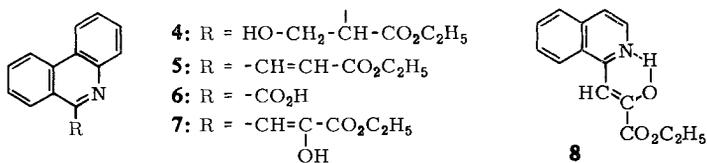
6) R. Huisgen, R. Grashey und R. Krischke, Tetrahedron Letters [London] 1962, 387.

7) Vorläufige Mitteil.: H. Seidl und R. Huisgen, Tetrahedron Letters [London] 1963, 2023.



Abbild. 1. UV-Absorption des Phenanthridins, seines *N*-Oxids (1) und des 3-[Phenanthridinyl]-milchsäure-äthylesters (3) in Chloroform

Zwar entspricht die Additionsrichtung in **2** derjenigen der Nitron-Anlagerung an Acrylsäureester⁸⁾, der Nachweis der Orientierung ist aber nicht entbehrlich, da sich Nitrone an Crotonsäureester bereits in umgekehrter Richtung addieren⁸⁾. Eine Entscheidung zwischen **3** und **4** ermöglichte die Dehydratisierung mit siedendem Acetylchlorid zu **5**. Im IR-Spektrum (KBr) dieses α,β -ungesättigten Carbonsäureesters tritt die starke CH-Waggingschwingung des Systems *trans*-CH=CH- bei 975/cm auf. Mit Kaliumpermanganat ließ sich **5** zur bekannten Phenanthridin-carbonsäure-(6) (**6**) abbauen.



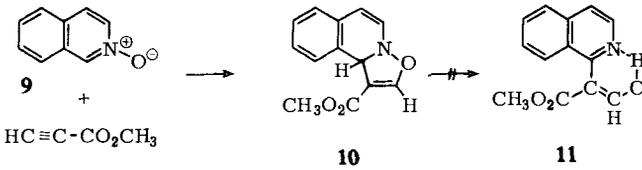
Auch die Oxydation von **3** mit Chromsäure in Pyridin zum gelben Phenanthridinyl-(6)-brenztraubensäure-äthylester (**7**) steht im Einklang mit **3**. Farbe und starke IR-Banden bei 1573 und 1598 (Enol-C=C) weisen auf die Enolisierung von **7** hin. Diese

⁸⁾ R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey und H. Seidl, Chem. Ber. **101**, 2568 (1968).

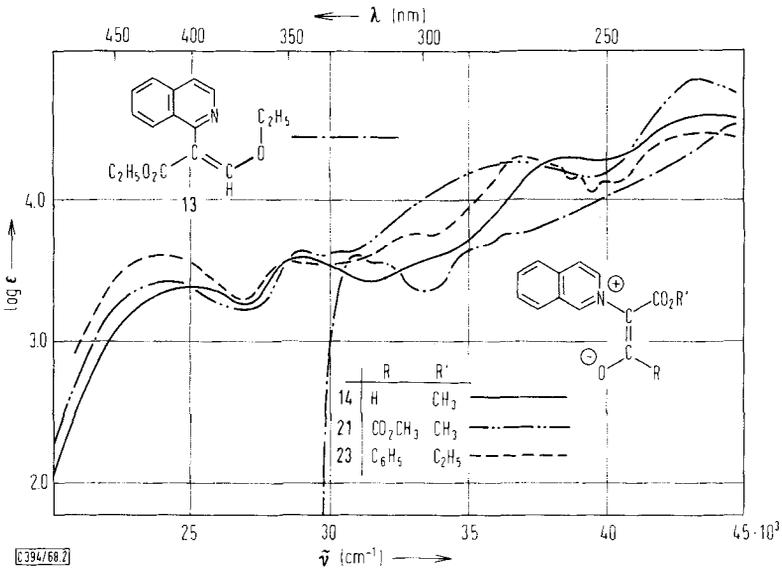
IR-Absorptionen stimmen mit denen des als Modell synthetisierten Isochinolyl-(1)-brenztraubensäure-äthylesters (**8**) überein. Für das Fehlen der OH-Valenzschwingung des chelatisierten Enols in den IR-Spektren von **7** und **8** gibt es Analogien.

B. Isochinolin-*N*-oxid und Propiolsäureester

Propiolsäure-methylester vereinigte sich mit **9** bei Raumtemperatur in Dimethylformamid zu 70% eines 1:1-Addukts. Die Basizität und Wasserlöslichkeit der orangefarbenen Kristalle waren nicht mit dem Cycloaddukt **10** vereinbar. Unsere ursprüngliche Vermutung⁷⁾, daß **10** analog der Folge **2** → **3** den Ring zu **11** öffnet, erwies sich als nicht zutreffend.



Im Anschluß an unsere Kurzmittteilung⁷⁾ haben *Takahashi* und *Kano* die Einwirkung von Propiolsäure- und Acetylendicarbonsäure-ester auf Benzimidazol-*N*-oxide untersucht. Während sich die nicht isolierbaren Cycloaddukte des 1-Methyl-benzimidazol-3-oxids tatsächlich analog **10** → **11** aromatisieren⁹⁾, erhält man aus dem 2-Methyl-Derivat (oder dem 2-Carbon-ester¹⁰⁾ die Betaine **12**, deren Struktur durch Abbau und Synthese überzeugend gesichert wurde¹¹⁾.

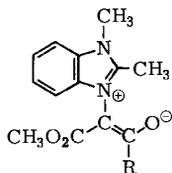
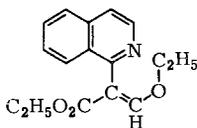
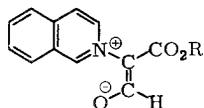


Abbild. 2. UV-Absorption der Addukte **14**, **21** und **23** sowie des α -Äthoxymethylen-isochinolin-essigsäure-(1)-äthylesters (**13**) in absol. Äthanol

⁹⁾ S. *Takahashi* und H. *Kano*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **12**, 1290 (1964).

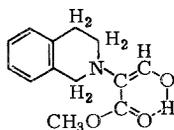
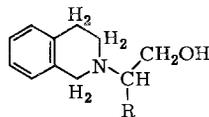
¹⁰⁾ S. *Takahashi* und H. *Kano*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **16**, 527 (1968).

¹¹⁾ S. *Takahashi* und H. *Kano*, J. org. Chemistry **30**, 1118 (1965).

**12**R = H, CO₂CH₃**13****14:** R = CH₃**15:** R = C₂H₅

Als Modell für den UV-Vergleich unseres Addukts bereiteten wir aus Isochinolin-essigsäure-(1)-ester und Orthoameisensäureester mit Acetanhydrid die farblose Äthoxymethylen-Verbindung **13**. Das langwellige Maximum der Lichtabsorption des **9**-Addukts an Propiolsäureester ist um 73 m μ gegenüber **13** bathochrom verschoben; schon dies machte Formel **11** unwahrscheinlich (Abbild. 2).

In unserem Addukt liegt das Isochinolinium-betain **14** vor. Kräftige IR-Banden (Methylenchlorid) bei 1584 und 1658/cm sind den Streckschwingungen der Enolat-Doppelbindung und des mit dem Enolat-Sauerstoff konjugierten Estercarbonyl zuzuschreiben; die CH-Schwingung der quasi-Aldehydgruppe liegt bei 2795/cm. Im NMR-Spektrum (CDCl₃) tritt dieses CH der Seitenkette als scharfes Singulett bei τ 0.58 auf; ein zweites Singulett bei 0.62 geht auf das 1-Proton zurück. Der Äthylester **15** enthielt keinen mit schwerem Wasser unter neutralen Bedingungen austauschbaren Wasserstoff.

**16****17:** R = CO₂CH₃**18:** R = CH₂OH

Den Konstitutionsbeweis für **14** erbrachte die nickel-katalysierte Hydrierung, die zum öligen Hexahydro-Derivat **17** führte; dieses wurde seinerseits mit Lithiumaluminiumhydrid zum kristallinen, strukturell gesicherten Bis-diol **18**³⁾ reduziert. Zum Hydroxy-carbonsäureester **17** gelangte man auch aus **14** mit Natriumborhydrid in Wasser. Es ist bekannt, daß nicht Isochinolin, wohl aber quartäre Isochinoliniumsalze vom komplexen Borhydrid in wäßrigem Medium zu Tetrahydroisochinolin reduziert werden¹²⁾.

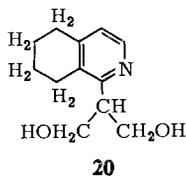
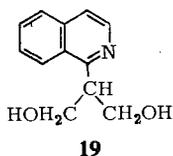
Bei der Hydrierung von **14** wurde das dritte Moläquiv. Wasserstoff langsamer aufgenommen. Unterbrach man nach Aufnahme von zwei Äquiv., ließ sich eine farblose Tetrahydrobase fassen, für die Formel **16** vorgeschlagen sei.

Die Oxydation von **14** mit Permanganat in kalter wäßriger Natronlauge erbrachte 56% Isochinolin; das intermediäre *N*-Acyl-isochinolinium-Ion wird sogleich entacyliert. Weniger durchsichtig ist die Bildung von 40% Isochinolin bei der Behandlung von **14** mit Phosphor-trichlorid. Bei der Einwirkung äthanolischer Salzsäure bei 110° lieferte der Äthylester **15**

¹²⁾ R. Mirza, J. chem. Soc. [London] **1957**, 4400.

10% Isochinolin-essigsäure-(1)-äthylester sowie 10% 1-Methyl-isochinolin. Möglicherweise liegt eine thermische Umlagerung des Kations von der Art der in der Pyridin-Reihe viel untersuchten *Ladenburg-Umlagerung*¹³⁾ vor.

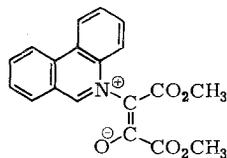
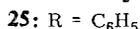
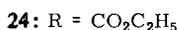
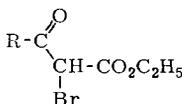
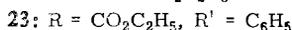
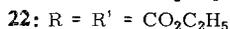
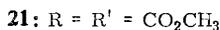
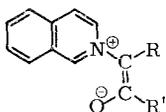
Über die hydrierte Verbindung **18** ist somit das Propiolester-Addukt³⁾ des 3,4-Dihydro-isochinolin-*N*-oxids mit dem des Isochinolin-*N*-oxids verknüpft. Nur im ersten Fall war das primäre Cycloaddukt isolierbar. Man darf daher wohl auch für das aromatische Aminoxid ein Primäraddukt **10** mit *gleicher* Additionsrichtung annehmen. Die Wiederherstellung des aromatischen Isochinolin-Systems macht die Umlagerung zu **14** rascher und vereitelt die Isolierung von **10**.



Wir schrieben ursprünglich dem Propiolester-Addukt versuchsweise die Formel **11** zu und hielten die hydrierte Base **18** für 1-[1,3-Dihydroxy-isopropyl]-1.2.3.4-tetrahydroisochinolin. Eine Beobachtung beim Versuch zu dessen Synthese erscheint mitteilenswert. Das aus 1-Methyl-isochinolin und Formalin bereitete Propandiol **19** wurde bei der Hydrierung mit Platindioxid und Eisessig in das Bz-Tetrahydroderivat **20** übergeführt. Normalerweise werden Isochinoline im Py-Teil hydriert¹⁴⁾.

C. Isochinolinoxid und weitere Acetylen-carbonester

Die exotherme Umsetzung des *N*-Oxids mit *Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester* bei Raumtemperatur erbrachte 77% des gelben Addukts **21**, das sich in Lichtabsorption (Abbild. 2) und Wasserlöslichkeit dem Zwitterion **14** eng anschloß. Die Anionladung verteilt sich auf Enolat-Sauerstoff und entferntere Estergruppe. Die zugehörigen CC- bzw. CO-Schwingungen findet man bei 1548 und 1670/cm (Methylenchlorid). Die weitere Estergruppe in **21** ist nicht mit dem Enolat-Sauerstoff konjugiert und erscheint daher bei 1733/cm normal. Im NMR-Spektrum (CDCl₃) treten die Ester-methyle als Singulets bei τ 6.10 und 6.30 und das Singulett des 1-Protons bei 0.71 auf.



¹³⁾ Übersicht: L. E. Tenenbaum, Pyridine and Its Derivatives, Herausg. E. Klingsberg, Teil 2, S. 163, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Interscience Publ. Inc., New York 1961.

¹⁴⁾ W. J. Gensler, Heterocyclic Compounds, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 4, S. 388, J. Wiley and Sons, Inc., New York 1952.

Das analog aus **9** und *Acetylen-dicarbonsäure-diäthylester* erhaltene Addukt **22** wurde durch unabhängige Synthese strukturell gesichert. Es ging aus der Quartärisierung des Isochinolins mit α -Brom-oxalessigsäure-diäthylester (**24**) hervor; ein zweites Mol. Base nahm den Bromwasserstoff auf.

Phenylpropionsäure-äthylester reagierte langsamer mit **9** und lieferte in Dimethylformamid bei 60° 49% des gelben, nicht mehr wasserlöslichen Addukts **23**. Hier liegen die charakteristischen starken IR-Absorptionen bei 1555, 1633 und 1666/cm (Methylenchlorid). Das Singulett bei τ 0.62 für das 1-Proton im NMR-Spektrum (CDCl₃) sowie die Lichtabsorption (Abbild. 2) unterstreichen die strukturelle Verwandtschaft mit **14** und **21**.

Aus Benzoyl-bromessigsäure-äthylester (**25**) und 2 Äquivv. Isochinolin in Chloroform bei Raumtemp. gelangte man zu 58% **23**, was letzte Zweifel an der Konstitution beseitigt. Bei allen hier beschriebenen Isochinolinium-betainen ist die Konfiguration hinsichtlich der CC-Doppelbindung nicht geklärt.

D. Phenanthridin-N-oxid und Acetylen-dicarbonsäureester

Die Umsetzung von **1** mit Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester in Dimethylformamid bei 20° war nach wenigen Minuten mit dem Auskristallisieren von 96% **26** abgeschlossen. Die gelbe Farbe des Addukts und die IR-Banden (KBr) bei 1552, 1658 und 1730/cm betonen die Beziehung zu den Isochinolinoxid-Addukten.

Eine nähere Beschreibung erübrigt sich, da jüngst *Acheson, Bailey* und *Selby*¹⁵⁾ von der erfolgreichen Klärung der Phenanthridinoxid- und 6-Methyl-phenanthridinoxid-Addukte des Acetylendicarbonsäure-, Propionsäure- und Phenylpropionsäureesters berichteten.

Mechanistische Studien über die Umlagerung der primären 1,3-Cycloaddukte wurden bislang nicht ausgeführt. Neben den Reaktionswegen, die die japan. Autoren¹¹⁾ für die überraschende Umlagerung diskutierten, wies die englische Arbeitsgruppe noch auf die interessante Möglichkeit einer Spaltung des Primäraddukts in heteroaromatische Base + Acetylenoxid-carbonester (Oxiren-carbonester) hin.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* schulden wir Dank für Sachbeihilfen. Der techn. Assistentin Fräulein *I. Brüning* sei für fleißige Hilfe bei den Versuchen gedankt. Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Herrn *H. Schulz* und Frau *M. Schwarz*, für die Aufnahme der Spektren Herrn *H. Huber*.

¹⁵⁾ *R. M. Acheson, A. S. Bailey* und *I. A. Selby*, J. chem. Soc. [London] C 1967, 2066.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. NMR-Spektren mit Varian-Gerät A-60, Tetramethylsilan als innerer Standard. IR-Spektren mit dem Leitz-Spektrophotometer, Modell III; UV-Spektren mit dem registrierenden Zeiss-Gerät RPQ 20 C.

Acrylsäureester

3-[Phenanthridyl-(6)]-milchsäure-äthylester (3): 3.00 g (15.4 mMol) *Phenanthridin-N-oxid (1)*¹⁶ erwärmte man in 25 ccm Dimethylformamid mit 3.00 g (30.0 mMol) *Acrylsäure-äthylester* 4 Tage im 80°-Bad. Nach Einengen i. Vak. wurde in Äther/Methanol aufgenommen: 3.00 g (66%) rohes Addukt. Umlösen aus Cyclohexan gab 2.50 g (55%) farblose, bei 98° schmelzende Kristalle.

IR (KBr): OH 3430 (scharf, stark), C=O 1711, C—O und OH-Deform. 1230, arom. CH-Wagging 755, 760; 723/cm (stark).

UV (CHCl₃, Abbild. 1): Maxima und Schultern: 252 m μ (log ϵ 4.60), 272 (4.07), 290 (3.70), 330 (3.30), 345 (3.23).

C₁₈H₁₇NO₃ (295.3) Ber. C 73.20 H 5.80 N 4.74 Gef. C 73.37 H 6.05 N 4.87

3-trans-[Phenanthridyl-(6)]-acrylsäure-äthylester (5): 500 mg (1.69 mMol) **3** wurden 2 Stdn. in 5 ccm *Acetylchlorid* rückflußgekocht. Abziehen des Acetylchlorids i. Vak. und Aufarbeitung mit wäbr. Äthanol gaben 270 mg (58%) **5**; aus Methanol farblose Nadeln mit Schmp. 97°.

IR (KBr): C=O 1708 (stark), Aromatenbanden 1610, 1640 (mittel); C—O Doppelbanden im für α,β -ungesätt. Ester üblichen Bereich bei 1157, 1167 und 1261, 1285; *trans*-HC=CH Rocking 1316, Wagging 975; arom. CH-Wagging 730, 761/cm.

C₁₈H₁₅NO₂ (277.3) Ber. C 77.96 H 5.45 N 5.05 Gef. C 78.18 H 5.51 N 5.17

Oxydation zu Phenanthridin-carbonsäure-(6) (6): 1.15 g (4.15 mMol) **5** rührte man mit 3.16 g (20 mMol) *Kaliumpermanganat* in 20 ccm *2n Natriumcarbonat* 3 Stdn. im 50°-Bad. Man filtrierte, wusch das Mangandioxid mit heißer Natronlauge und engte ein, bis sich das *Natriumsalz* von **6** ausschied. Das in 2 Fraktionen isolierte Na-Salz überführte man mit konz. *Salzsäure* in das *6-Hydrochlorid*: 400 mg (37%) blaßgelbe verfilzte Nadeln mit Schmp. 155°. Mit *Äthanol/Chlorwasserstoff* wurde daraus der *Phenanthridin-carbonsäure-(6)-äthylester* bereitet; aus Petroläther farblose, bei 53–55° schmelzende Nadeln (Lit.¹⁷): 57–58°). IR (KBr): C=O 1714/cm.

Phenanthridyl-(6)-brenztraubensäure-äthylester (7): Die Lösung von 1.00 g (3.4 mMol) **3** in 10 ccm stabilem Pyridin rührte man in die Suspension des Chromsäurekomplexes aus 1.0 g (10.0 mMol) *Chromtrioxid* und 10 ccm *Pyridin*¹⁸ ein und bewahrte 24 Stdn. bei Raumtemp. auf. Nach Eingießen in Wasser, Ausziehen mit Äther und Einengen der organ. Phase erhielt man 440 mg (44%) leuchtendgelbe Kristalle; aus Cyclohexan Schmp. 162–163°. Ammoniakal. Silberlösung wurde nicht reduziert.

IR (KBr): Ester-C=O 1710; 1667 (mittel) Zuordnung unklar; starke Absorptionen bei 1573 und 1598 für Enolsystem; arom. CH-Wagging 733, 762/cm.

C₁₈H₁₅NO₃ (293.3) Ber. C 73.70 H 5.15 Gef. C 73.50 H 5.19

¹⁶) P. Mamalis und V. Petrow, J. chem. Soc. [London] **1950**, 703.

¹⁷) L. P. Walls, J. chem. Soc. [London] **1934**, 104.

¹⁸) G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler und L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

Propiolsäureester

3-Oxido-2-isochinolinio-acrylsäure-methylester (14): 2.00 g (13.8 mMol) *Isochinolin-N-oxid (9)*¹⁹⁾, durch Destillation bei 135°/0.003 Torr gereinigt, wurden in 10 ccm Dimethylformamid mit 2.4 g (28.6 mMol) *Propiolsäure-methylester* 24 Stdn. bei Raumtemp., dann einige Stdn. bei 0° aufbewahrt. Man saugte den orangefarbenen Niederschlag ab, löste in Methanol, trennte von wenig rotem Rückstand ab und engte i. Vak. ein: 2.22 g (70%), aus viel Essigester orangefarbene Kristalle mit Zers.-P. 193°. Ein farbloses Hydrochlorid gibt beim Erhitzen wieder Chlorwasserstoff ab.

IR (KBr): Konjug. Ester-C=O 1638; starke und breite Bande bei 1589/cm enthält vermutlich C=C und C-O des Enolats.

UV (absol. Äthanol): λ_{\max} 395 m μ (log ϵ 3.40), 340 (3.60), 254 (4.28), 225 (4.64); in 10proz. äthanol. Schwefelsäure: 341 (3.64), 276 (3.52), 269 (3.50), 232 (4.65).

NMR (CDCl₃)²⁰⁾: 1-H s (etwas verbreitert durch long range-Kopplung oder N-Quadrupolmoment) τ 0.62, 3-H d 1.62 mit $J_{3,4} = 7.5$ Hz; Ester-CH₃ s 6.22; Enolat-CH s (sehr scharf) 0.58.

C₁₃H₁₁NO₃ (229.2) Ber. C 68.11 H 4.84 N 6.11

Gef. C 67.67 H 4.90 N 6.16 Mol.-Gew. 236 (osmometr. in Chloroform)

Äthylester 15: Aus *Propiolsäure-äthylester* wie **14** dargestellt; Ausb. 75%, Zers.-P. 195 bis 196°. IR (KBr): C=O 1641, C=C 1586/cm. NMR (CDCl₃)²⁰⁾: 1-H s τ 0.64, 3-H d 1.67 und 4-H d 2.05 mit $J = 7.2$ Hz; Enolat-CH s 0.59, CH₂ q 5.75, CH₃ t 8.68.

2-[1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolinyl-(2)]-formylessigsäure-methylester (16): 2.07 g (9.0 mMol) **14** hydrierte man in 50 ccm Methanol und 5 ccm Wasser in Gegenwart von *Raney-Nickel*. Unter Entfärbung der gelben Lösung wurden in 45 Min. 450 ccm *Wasserstoff* (18 mMol) aufgenommen. Aus Äther kamen 390 mg (17%) farblose Kristalle, Schmp. 203–205° (Methylenchlorid/Äthanol).

IR (KBr): OH assoz. 3390, C=O 1730, 1700/cm.

C₁₃H₁₅NO₃ (233.3) Ber. C 66.93 H 6.48 N 6.01 Gef. C 67.33 H 6.11 N 6.09

3-Hydroxy-2-[1.2.3.4-tetrahydro-isochinolinyl-(2)]-propionsäure-methylester (17)

a) 4.60 g (20.1 mMol) **14** nahmen in 100 ccm Methanol und 10 ccm Wasser unter Nickel-Katalyse in 2 Stdn. 43 mMol und in weiteren 48 Stdn. noch 19 mMol *Wasserstoff* auf. Da das ölige Produkt nicht ohne Zersetzung i. Hochvak. destillierbar war, wurde durch IR-Vergleich die Identität mit dem früher beschrieben³⁾ **17** festgestellt.

b) Die Lösung von 1.15 g (5.0 mMol) **14** in 80 ccm Wasser und 10 ccm Äthanol wurde mit 50 ccm 0.1 n wäßr. NaBH₄-Lösung 2 Stdn. auf 40° erhitzt (Entfärbung und Trübung). Nach Behandlung mit 2 n HCl und Neutralisation mit Natriumcarbonat wurde in Methylenchlorid aufgenommen. Dessen Rückstand destillierte bei 150–160°/0.003 Torr unter teilweiser Zers.: 0.20 g (17%) farbloses Öl, IR-identisch mit obigem Präparat. IR (Film): OH assoz. 3490, C=O 1728, OH-Deform. 1040, arom. CH-Wagging 738/cm.

2-[1.3-Dihydroxy-isopropyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (18): Die Reduktion von 1.70 g rohem **17** mit *Lithiumaluminiumhydrid* in Äther, wie früher beschrieben³⁾, erbrachte 610 mg (46%) farbloses **18** mit Schmp. 66–68° (Methylenchlorid/Petroläther), in Misch-Schmp., NMR und IR identisch mit Präparat vorausgeh. Beschreibung³⁾.

¹⁹⁾ M. M. Robison und B. L. Robison, J. org. Chemistry **21**, 1337 (1956).

²⁰⁾ Die Stellungsangaben beziehen sich auf das Isochinolin-System.

UV-Absorption (CHCl_3): 272 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 2.62), 264 (2.68). Sie entspricht der des Tetrahydroisochinolins (CHCl_3): 273 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 2.73), 265 (2.91).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (207.3) Ber. C 69.54 H 8.27 N 6.76 Gef. C 69.33 H 8.28 N 6.77

Permanganat-Oxydation von 14: Man versetzte die Lösung von 500 mg (2.18 mMol) **14** in 8 ccm Wasser mit einigen Tropfen *Natronlauge*, dann rührte man starke *Kaliumpermanganat*-Lösung bis zur bleibenden Violettfärbung ein und ließ 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Nach Entfärbung mit 2 n H_2SO_4 und Natriumhydrogensulfid neutralisierte man mit Natriumcarbonat und entzog mit Chloroform ein gelbes Öl, das aus dem 120°-Bad/12 Torr farblos überging (158 mg, 56%) und durch IR-Spektrum sowie *Pikrat* als *Isochinolin* identifiziert wurde.

Reaktion von 14 mit Phosphortrichlorid: Nach 1stdg. Erwärmen mit überschüss. Reagens auf 80° goß man in Wasser, machte natriumcarbonat-alkalisch und nahm in Äther auf. Bei 125° (Bad)/12 Torr gingen 40% *Isochinolin* über (IR-Vergleich).

Reaktion von 15 mit Äthanol. HCl-Lösung: 2.0 g (8.2 mMol) **15** wurden mit 30 ccm 10proz. Äthanol. *Salzsäure* im Einschlußrohr 24 Stdn. auf 110° erwärmt. Die auf die Hälfte eingengte Lösung goß man in Wasser, neutralisierte mit Natriumcarbonat und zog mit Methylchlorid aus. Bei 140–160° (Bad)/0.003 Torr gingen 120 mg (10%) *1-Methyl-isochinolin* über, durch IR-Vergleich, *Pikrat*-Schmp. 230° (Lit.²¹): 230–232° und Misch-Schmp. identifiziert. Bei 170–200°/0.003 Torr folgten 175 mg (10%) *Isochinolin-essigsäure-(1)-äthylester*, IR-identisch mit authent. Präparat. *Pikrat*: Schmp. 182° (180–183°, S. 925, oben); Misch-Schmp. ohne Depression.

Acetylen-dicarbonsäureester

3-Oxido-3-methoxycarbonyl-2-isochinolinio-acrylsäure-methylester (21): 2.00 g (13.8 mMol) **9** in 10 ccm Dimethylformamid reagierten exotherm mit 2.40 g (16.9 mMol) *Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester*; Eiskühlung. Nach 3 Min. befreite man die grüne Lösung i. Hochvak. bis 35° (Badtemp.) von Solvens und überschüss. Dipolarophil, nahm in Benzol auf und engte wieder zur Trockne ein. Aus Benzol kamen 3.04 g (77%) orangegelbe Kristalle, die nach Umlösen aus Essigester bei 180–181° schmolzen.

IR (KBr): Ester-C=O 1733 und 1670, Enolat-C=C und CO 1548/cm (breit). NMR: S. 919, unten.

UV (Chloroform): λ_{max} 410 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.63), 342 (3.56), 300 (3.68), 265 (4.28), 259 (4.25), 252 (4.14), 246 (4.10), 234 (4.40), 231 (4.44). In 10proz. Äthanol. Schwefelsäure: 342 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.68), Schulter 336 (3.67), 277 (3.58), Schulter 270 (3.54), 233 (4.68).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (287.3) Ber. C 62.71 H 4.56 N 4.88 Gef. C 62.64 H 4.42 N 4.93

Äthylester 22: Aus 2.00 g (13.8 mMol) **9** und 3.40 g (20.0 mMol) *Acetylen-dicarbonsäure-diäthylester* erhielt man wie oben aus Benzol 2.34 g (54%) gelbes *Addukt* mit Zers.-P. 152 bis 155°; aus Essigester Zers.-P. 158–160°.

IR (KBr): 1730, 1653, 1537/cm.

NMR (CDCl_3)²⁰: 1-H s τ 0.67; 3-H d 1.72 und 4-H d 2.03 mit $J = 7.2$ Hz; 5- bis 8-H m 1.9–2.3; 2 CH_2 q bei 5.61 und 5.78; 2 CH_3 t bei 8.58 und 8.74.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (315.3) Ber. C 64.75 H 5.43 N 4.44

Gef. C 65.11 H 5.52 N 4.35 Mol.-Gew. 320 (osmometr. in Chloroform)

Unabhängige Synthese von 22: α -Brom-oxalessigsäure-diäthylester (**24**) wurde durch Bromierung des Na-Salzes von Diäthylmalacetat in Chloroform bereitet²²; Sdp.₁₂ 144–154°, n_D^{20}

²¹) R. S. Barrows and H. G. Lindwall, J. Amer. chem. Soc. **64**, 2430 (1942).

²²) L. H. Conover und D. S. Tarbell, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5221 (1950).

1.4672 (Lit.²²): 1.4682). 268 mg (1.00 mMol) davon wurden mit 258 mg *Isochinolin* (2.00 mMol) in 10 ccm Chloroform 10 Min. rückflußgekocht. Man wusch mit Wasser und löste den Rückstand der organ. Phase in wenig Essigester: 105 mg (33%) gelbes **22** mit Zers.-P. 156 bis 157°; Misch-Schmp. und IR-Vergleich zeigten Identität mit oben erhaltenem Präparat.

3-Oxido-3-methoxycarbonyl-2-phenanthridinio-acrylsäure-methylester (26): 500 mg (2.56 mMol) **1**, suspendiert in 10 ccm Dimethylformamid bei Raumtemp., lösten sich beim Zugeben von 500 mg (3.50 mMol) *Acetylen-dicarbonssäure-dimethylester* unter Dunkelrotfärbung. Nach 2 Min. begann die Kristallisation von 830 mg (96%) *Addukt*; aus wäßr. Äthanol derbe gelbe Prismen mit Schmp. 278° (Lit.¹⁵): 287°).

C₁₉H₁₅NO₅ (337.3) Ber. C 67.65 H 4.48 N 4.15 Gef. C 67.30 H 4.60 N 4.18

Phenylpropioisäureester

3-Oxido-3-phenyl-2-isochinolinio-acrylsäure-äthylester (23): 2.00 g (13.8 mMol) **9** erwärmte man mit 3.60 g (20.6 mMol) *Phenylpropioisäure-äthylester* in 10 ccm Dimethylformamid 24 Stdn. auf 50--60°. Nach 24 Stdn. im Kühlschränk hatten sich 2.14 g (49%) gelbes, kristallines **23** abgeschieden; aus Essigester oder Benzol Schmp. 195°.

IR (KBr): C=O des konjug. Esters 1658, C=C und CO des Enolats 1520/cm (breit).

UV (Äthanol, Abbild. 2): λ_{max} 407 mμ (log ε 3.42), 349 (3.63), 326 (3.62), 267 (4.26), 226 (4.75). In 10proz. äthanol. Schwefelsäure: 342 mμ (log ε 3.69), 233 (4.58).

NMR (CDCl₃)²⁰: 1-H s (etwas verbreitert) τ 0.62, 3-H d 1.75 mit J_{3,4} = 7.0 Hz, 10 arom. H m 1.9—2.85, CH₂ q 6.12, CH₃ t 9.18.

C₂₀H₁₇NO₃ (319.3) Ber. C 75.22 H 5.37 N 4.39 Gef. C 74.99 H 5.40 N 4.22

Unabhängige Synthese von 23: Man bewahrte 2.71 g (10.0 mMol) *α-Brom-benzoylessigsäure-äthylester*²³ (**25**) (Sdp._{0,1} 113.5—115°) und 3.00 g (23.2 mMol) *Isochinolin* in 25 ccm trockenem und HCl-freiem Chloroform 24 Stdn. bei Raumtemp. auf. Nach Ausschütteln mit Wasser wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und nach Befreien vom Solvens aus Äther/Aceton kristallisiert: 1.84 g (58%) gelbes **23** mit Schmp. 186—188°; nach Umlösen Identität in Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit obigem Präparat.

Modellverbindungen

Isochinolyl-(1)-brenztraubensäure-äthylester (8): Der Lösung von 8.0 g (205 mg-Atom) *Kalium* in 50 ccm absol. Äther und 30 ccm absol. Äthanol tropfte man 14.6 g (100 mMol) *Diäthylmalat* in 100 ccm absol. Äther und nach 15 Min. 14.2 g (100 mMol) *1-Methyl-isochinolin* in 50 ccm Äther zu; 1-Methyl-isochinolin wurde aus dem *3,4-Dihydroderivat*²⁴ durch Rückflußkochen mit 10proz. Palladium-Kohle gewonnen, bis der Sdp. 248° erreicht war (80% farbloses Öl mit Sdp.₁₂ 118—120°). Nach 5 Tagen wurde das gelbe *Na-Salz* abfiltriert und mit *2n Essigsäure* in **8** übergeführt. Aus Äthanol 17.5 g (72%) gelbe Nadeln mit Zers.-P. 196—197°.

IR (KBr): C=O 1702, starke Doppelbande bei 1573 und 1598 vermutlich für Enolsystem; C—O 1208, 1220/cm.

UV (CHCl₃): λ_{max} 439 mμ (log ε 4.40), 418 (4.36), 303 (4.00), 234 (4.15), 231 (4.21).

C₁₄H₁₃NO₃ (243.3) Ber. C 69.12 H 5.39 N 5.76 Gef. C 69.46 H 5.48 N 6.05

Die katalyt. Hydrierung von 1.80 g **8** mit *Raney-Nickel* in Äthanol lieferte 1.65 g gelbes Öl, aus dem sich mit Äther 0.60 g (40%) *2-Hydroxy-3-oxo-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrrolo-[2.1-a]isochinolin*⁸) mit Schmp. 155° abschieden (IR-Vergleich).

²³ D. L. Aldous, J. L. Riebsomer und R. N. Castle, J. org. Chemistry **25**, 1151 (1960).

²⁴ J. Thesing und F. H. Funk, Chem. Ber. **91**, 1546 (1958).

α-Äthoxymethylen-isochinolin-essigsäure-(1)-äthylester (**13**)

Isochinolin-essigsäure-(1)-äthylester: Die Lösung von 120 mMol *Phenyllithium* in 100 ccm absol. Äther kochte man mit 120 mMol *1-Methyl-isochinolin* 15 Min., ließ dann 60 mMol *Diäthylcarbonat* in 30 Min. zufließen und rührte noch 3 Stdn. bei Raumtemp. Nach Hydrolyse nahm man das basische Produkt in eiskalter 3 *n* HCl auf, neutralisierte mit Natriumcarbonat, schüttelte in Äther ein und isolierte daraus durch Destillation bei 135–140°/0.003 Torr 9–10 g blaßgelben Ester; ein Vorlauf enthielt 11–12 g nicht umgesetztes *1-Methyl-isochinolin*. IR (Film): C=O 1735, C–O 1176/cm.

Pikrat: Schmp. 180–183° aus Äthanol.

$C_{13}H_{14}NO_2$ ($C_6H_2N_3O_7$ (444.3) Ber. C 51.35 H 3.63 Gef. C 51.16 H 3.70

3.11 g (14.5 mMol) vorsteh. *Esters* erhitzte man mit 3.75 g (27.3 mMol) *Orthoameisensäure-triäthylester* und 4 ccm *Acetanhydrid* im offenen Kolben 1 Stde. auf 110°, 1 Stde. auf 120° und 2 Stdn. auf 140°. Bei 185° (Bad)/0.003 Torr gingen 3.65 g gelbes Öl über, aus dem sich beim Anreiben mit Äther 2.40 g (61%) **13** in farblosen Nadeln abschieden; Schmp. 95–97° (Cyclohexan).

IR (KBr): Konjug. C=O 1690, Vinyläther-C=C 1626/cm.

UV (absol. Äthanol): λ_{max} 322 m μ (log ϵ 3.60), 310 (3.53), Schulter 281 (3.64). In 10proz. äthanol. Schwefelsäure: 341 m μ (log ϵ 3.80), 288 (3.47), 279 (3.51), 229 (4.70).

$C_{16}H_{17}NO_3$ (271.3) Ber. C 70.83 H 6.32 N 5.16 Gef. C 70.90 H 6.34 N 4.98

1-[1.3-Dihydroxy-isopropyl]-isochinolin (**19**): Analog zur Umsetzung von Methylchinolinen mit Formalin²⁵ erwärmte man 5.75 g (40 mMol) *1-Methyl-isochinolin* mit 6.3 g 38proz. wäbr. *Formaldehyd* (80 mMol) und 5 ccm Äthanol im Einschlußrohr 40 Stdn. auf 100°. Nach Ansäuern schüttelte man mit Äther aus und machte mit Natriumcarbonat alkalisch: 4.90 g (60%) kristallines Produkt; aus Essigester farblose, bei 112.5–114° schmelzende Nadeln.

IR (KBr): OH assoz. 3370 und 3160; Aromatenbanden 1562, 1590, 1609; OH-Deform. 1041, 1063; arom. CH-Wagging 746/cm.

NMR (CDCl₃): Das d der beiden CH₂-Gruppen bei τ 5.85 ist schlecht aufgelöst. Vom Quintuplett des tert. H der Seitenkette sind 4 Signale zu sehen, τ 6.08, $J = 4.5$ Hz. OH s (breit) 5.21; 6 arom. H m 1.60–2.60.

$C_{12}H_{13}NO_2$ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 Gef. C 70.83 H 6.48 N 7.17

1-[1.3-Dihydroxy-isopropyl]-5.6.7.8-tetrahydro-isochinolin (**20**): 1.01 g (5.0 mMol) **19** nahmen in 50 ccm Eisessig in Gegenwart von 400 mg *Platindioxid* in 4 Stdn. 280 ccm (11 mMol) *Wasserstoff* auf. Nach Einengen i. Vak. arbeitete man mit wäbr. Natriumcarbonat und Methylenchlorid auf. Aus Essigester kamen 350 mg (33%) farblose Nadeln mit Schmp. 109.5–110.5°.

IR (KBr): OH assoz. 3370, 3255; Aromatenbanden 1560, 1592; OH-Deform. 1038, 1062; arom. CH-Wagging (3.4-Stellung) 841/cm.

NMR (CDCl₃): 3-H d τ 1.99 und 4-H d 3.17, $J_{3,4} = 5.4$ Hz; zwei 5-H und zwei 8-H s (breit) 7.30; zwei 6-H und zwei 7-H t (breit) 8.22; 2 OH s (breit) 5.08; zwei CH₂ (Seitenkette) feinstrukt. Signal bei 6.02, tert. H (Seitenkette) Quintuplett 6.82 mit $J = 4.9$ Hz. Mit nur 2 arom. H beweist das Spektrum eindeutig Formel **20**.

$C_{12}H_{17}NO_2$ (207.3) Ber. C 69.54 H 8.27 N 6.76 Gef. C 69.31 H 8.23 N 6.99

²⁵ *W. Koenigs*, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 223 (1899); *W. Koenigs* und *A. Mengel*, ebenda **37**, 1322 (1904).