

Marietta Haimova, Mariana Palamareva, Bogdan Kurtev, Snezana Novkova und Stefan Spassov

Heterocyclen mit Isochinolin-Gerüst aus β -Aminosäuren, I

Synthese, Konfiguration und Konformation von (\pm)-6,7-Dialkoxy-2-methyl-3-aryl-4-methoxycarbonyl- (und hydroxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinen

Aus der Chemischen Fakultät der Universität Sofia und dem Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften

(Eingegangen am 3. Dezember 1969)

Methylester der (\pm)-3-Amino-2,3-diaryl-propionsäuren (**1**) liefern beim Erhitzen mit Formalin und Ameisensäure 6,7-Dialkoxy-2-methyl-3-aryl-4-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**2**). Die Umsetzung verläuft stereospezifisch und mit hohen Ausbeuten nur, wenn man von den *erythro*-Aminoestern ausgeht. Die *trans*-4-Methoxycarbonyl-tetrahydroisoquinoline lassen sich mit Lithiumalanat zu Hydroxymethyl-tetrahydroisoquinolinen (**3**) reduzieren. — Nach den NMR-Spektren liegen die *trans*-2-Methyl-3-aryl-4-methoxycarbonyl-tetrahydroisoquinoline in Benzol oder Deuteriochloroform vornehmlich in der Halbsessel-Konformation mit äquatorial-pseudoäquatorialen Substituenten an C-3 und C-4 vor. In den *cis*-Isomeren ist die Methoxycarbonylgruppe pseudoaxial. Bei den *trans*-4-Hydroxymethyl-tetrahydroisoquinolinen sind die gleichen Substituenten infolge der inneren OH \cdots N-Brücke axial-pseudoaxial gelagert.

Isoquinoline-type Heterocycles from β -Amino Acids, I

Synthesis, Configuration and Conformation of (\pm)-6,7-Dialkoxy-2-methyl-3-aryl-4-methoxycarbonyl(and hydroxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines

When the methyl esters of (\pm)-3-amino-2,3-diarylpropionic acids (**1**) are heated with formaldehyde solution and formic acid, the corresponding 6,7-dialkoxy-2-methyl-3-aryl-4-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (**2**) are formed. The reaction proceeds stereospecifically and with high yields only in the case of the *erythro*-aminoesters. Reduction of *trans*-4-methoxycarbonyltetrahydroisoquinolines with lithium aluminium hydride leads to 4-hydroxymethyltetrahydroisoquinolines (**3**). — N.m.r. studies indicate the *trans*-2-methyl-3-aryl-4-methoxycarbonyltetrahydroisoquinolines existing in benzene or CDCl₃ predominantly in a half-chair conformation with equatorial-pseudoequatorial substituents at C-3 and C-4. In the *cis*-isomers the methoxycarbonyl group is pseudoaxial. In the *trans*-4-hydroxymethyltetrahydroisoquinolines the substituents at C-3 and C-4 assume axial-pseudoaxial orientations owing to intramolecular OH \cdots N hydrogen bond formation.

β -Aminosäuren und ihre Derivate eignen sich als Ausgangsstoffe für stereospezifische Synthesen zahlreicher heterocyclischer Verbindungen. So wurde die (–)-L-2-Oximidazolidin-carbonsäure-(4) durch Hofmann-Abbau des *N*-Acetyl-L-asparaginsäure-

amids¹⁾ gewonnen. Einige Dihydrouracil-Derivate wie (–)-Dihydrothymin wurden aus den jeweiligen optisch aktiven β -Aminosäuren dargestellt^{2,3)}. Bei der Penicillin-synthese wurde unterschiedliche Neigung der diastereomeren Penicillosäuren zum β -Lactamringschluß beobachtet⁴⁾. Unsere Untersuchungen an β -Amino- und β -Aryl-aminosäuren und deren Derivaten mit asymmetrischen C-Atomen in α - und β -Stellung führten bislang zu stereospezifischen Synthesen heterocyclischer Verbindungen folgender Gruppen: β -Lactame^{5,6)}, Diazepinoniumsals⁷⁾, Imidazolidone⁸⁾, Dihydrouracile^{9,10)}, 1,3-Oxazine^{11,12)}.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Cyclisierung der bereits beschriebenen¹³⁾ Methylester der (\pm)-3-Amino-2,3-diaryl-propionsäuren *erythro*-**1a**–**c** und *threo*-**1a**, **b** sowie des (\pm)-3-Amino-2,3-diaryl-propanols-(1) *erythro*-**5**.

Synthesen

Für den Ringschluß wählten wir die reduktive Methylierung nach *Eschweiler-Clarke*, die bekanntlich bei Vorhandensein von elektronenabgebenden Substituenten ähnlich der Reaktion von *Pictet-Spengler*^{14,15)} ablaufen kann. Sämtliche Versuche wurden unter gleichen Bedingungen durchgeführt.

Alle *erythro*-Verbindungen **1** und **5** lieferten die erwarteten (\pm)-*trans*-Tetrahydroisochinoline (*trans*-**2a**–**c** und *trans*-**3c**) in Ausbeuten von etwa 70%. Der Ringschluß der *threo*-Isomeren vollzog sich jedoch mit niedrigeren Ausbeuten: *threo*-**1a** lieferte 20% *cis*-**2a** und 26% *trans*-**2a**, *threo*-**1b** hingegen 6% *cis*-**2b**, Spuren von *trans*-**2b** und 15% (\pm)-*threo*-Propionsäure-methylester **4**. Das Hydroxymethyl-tetrahydroisochinolin *trans*-**3c** fiel zu etwa 70% auch durch Reduktion von *trans*-**2c** mit LiAlH₄ an. Analog lieferte die Reduktion von *trans*-**2a**, **b** die (\pm)-Hydroxymethyl-tetrahydroisochinoline *trans*-**3a**, **b**.

Konfiguration und Konformation der Tetrahydroisochinolin-Derivate

Bei Vorliegen des Heterocyclus in der Halbsessel-Konformation¹⁶⁾ und schneller Inversion der Stickstoff-Methyl-Gruppe, die stets zu ihrer bevorzugten äquatorialen

¹⁾ P. Karrer und A. Schlosser, *Helv. chim. Acta* **6**, 411 (1932).

²⁾ K. Balenović und N. Bregant, *Croat. chim. Acta* **32**, 193 (1960), *C. A.* **55**, 22331h (1961).

³⁾ D. Keglević und A. Cornhauser, *Croat. chim. Acta* **31**, 47 (1959), *C. A.* **54**, 13 142c (1960).

⁴⁾ J. Sheehan und P. Cruickshank, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3683 (1956).

⁵⁾ B. Kurtev, N. Mollov, E. Simova und J. Stefanovski, *C. R. Acad. Bulg. Sci.* **13**, 167 (1960), *C. A.* **55**, 6437b (1961).

⁶⁾ E. Simova und B. Kurtev, *Mh. Chem.* **96**, 722 (1965).

⁷⁾ J. N. Stefanovsky und B. J. Kurtev, *Mh. Chem.* **98**, 2006 (1967).

⁸⁾ E. Simova, L. Proevska und B. Kurtev, *C. R. Acad. Bulg. Sci.* **20**, 325 (1967), *C. A.* **67**, 64301q (1967).

⁹⁾ B. Kurtev, M. Ljapova, J. Pojarlieff, A. Orachovats, P. Petrova und N. Mollov, *Communications of the Department of Chemistry, Bulg. Acad. Sci.* **1**, 51 (1968).

¹⁰⁾ M. Ljapova und B. Kurtev, *Communications of the Department of Chemistry, Bulg. Acad. Sci.* **2**, 333 (1969).

¹¹⁾ G. Fodor, J. Stefanovsky und B. Kurtev, *Chem. Ber.* **98**, 705 (1965).

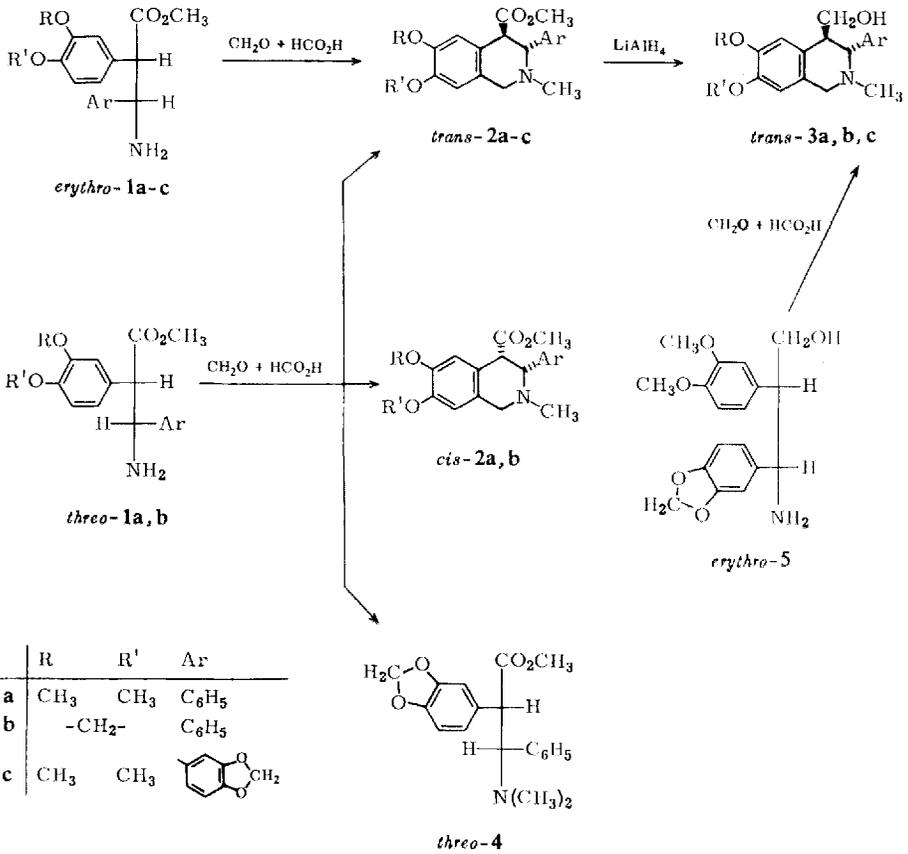
¹²⁾ A. Orachovats, *Mh. Chem.* **96**, 1446 (1965).

¹³⁾ M. Haimova, M. Palamareva, S. Novkova, B. Kurtev, Z. Petrova und T. Arnaudov, *Mh. Chem.*, im Druck.

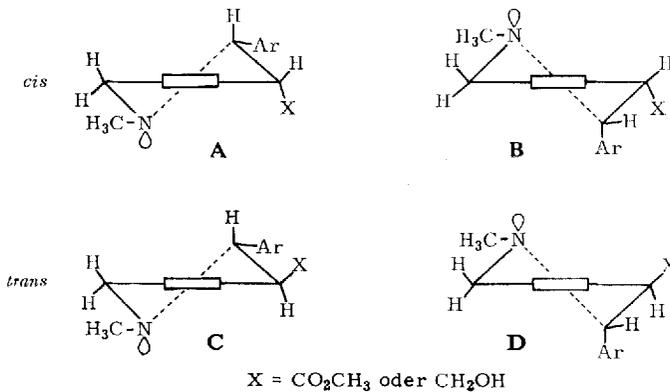
¹⁴⁾ R. Baltzly, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 6038 (1953).

¹⁵⁾ A. Battersby und R. Binks, *J. chem. Soc. [London]* **1958**, 4333.

¹⁶⁾ E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal und G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, S. 109ff., Interscience Publishers, New York 1965.



Lage führt, wären für jede Konfiguration zwei Konformere möglich, deren Partialstrukturen in A—D veranschaulicht sind:



1. Ester (*cis*- und *trans*-2a, b sowie *trans*-2c)

Die NMR-Spektren der Ester (Tab.) sind meist einfach zu interpretieren, da im Heterocyclus nur für zwei isolierte AB-Systeme (die Methylengruppe und das $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-\overset{1}{\text{C}}\text{H}$ -Fragment) eine Spinwechselwirkung auftritt. Während sich in manchen Fällen in Chloroformlösung einige Signale überdecken, insbesondere bei Verbindungen mit Methoxygruppen, konnten in Benzollösung alle Parameter einwandfrei bestimmt werden. J_{vic} beträgt bei den *cis*-Estern stets 6 Hz, bei den *trans*-Estern hingegen 9 Hz und ist vom Lösungsmittel unabhängig. Obwohl die Konformationsgeometrie von Verbindungen des Tetralintyps mit Heteroatom noch unzulänglich bekannt ist¹⁶⁾, läßt sich aus der *Karplus*-Beziehung entnehmen, daß die *trans*-Ester vorwiegend oder gar ausschließlich in der Konformation C vorliegen, in der alle Substituenten äquatorial oder pseudoäquatorial stehen.

Daß der Wert von J_{vic} etwas tiefer liegt als dies meist bei diaxialen Protonen der Fall ist (11–13 Hz), ist teils auf das Vorliegen negativer Substituenten, größtenteils aber auf die Abweichung des Dieder-Winkels von 180° (anhand des Dreiding-Modells 150–160°) zurückzuführen. Der hohe Wert von J_{vic} bei den *cis*-Estern entspricht einem Dieder-Winkel zwischen den C–H-Bindungen von etwa 30–40° gegenüber 60° bei der reinen Sessel-Form. In diesem Fall ist es aber schwieriger, die Konformationen A oder/und B zuzuordnen, da sie gleiche oder ähnliche J_{vic} -Werte haben müßten. Aufgrund der Konformationsenergien der Phenyl- (3.0 kcal) und der CO₂CH₃-Gruppe (1.27 kcal)¹⁷⁾ wäre bevorzugt Konformation A zu erwarten. Die räumlichen Verhältnisse im Halbsessel begünstigen ebenfalls die Konformation A. Eine Konformation mit äquatorialer 2-Arylgruppe wurde auch für geometrisch-isomere 3.4-Dihydroxy- bzw. 3.4-Diacetoxy-flavan-Derivate festgelegt¹⁸⁾, denen man vermutlich eine A entsprechende Geometrie zuordnen kann.

Ein direkter Hinweis auf die Konformation A ergibt sich aus dem NMR-Vergleich der *cis*- und *trans*-Ester (Tab.). Von allen Substituenten im Heterocyclus übt erwartungsgemäß die Arylgruppe in 3-Stellung den stärksten Einfluß auf die chemischen Verschiebungen aus. Die ähnlichen Signallagen für die N–CH₃- und CH-Gruppen sowie der geringfügige Unterschied in der chemischen Verschiebung für die CH₂-Gruppe (2a und 2c < 0.1 ppm) bei den *cis*- und *trans*-Isomeren sprechen für die gleiche Lage der 3-Arylgruppe in beiden Isomeren, d. h. zugunsten der Konformation A für die *cis*-Isomeren.

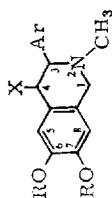
Auf die Konformation A weisen auch die *Bohlmann*-Banden bei 2780–2800/cm in den IR-Spektren sowohl der *cis*- als auch der *trans*-Isomeren 2b hin, allerdings ist ihre Auswertung unzuverlässiger, wenn N–CH₃-Gruppen vorliegen¹⁹⁾.

Die geminalen Protonen der Methylengruppe zeigen stets eine magnetische Nicht-äquivalenz, die jedoch, von 2b abgesehen, unbedeutend ist. Das Signal des pseudo-axialen Protons sollte bei höherem Feld liegen als das des pseudoäquatorialen¹⁹⁾.

¹⁷⁾ J. A. Hirsch in Topics in Stereochemistry, herausgeg. von N. L. Allinger und E. L. Eliel, Bd. 1, S. 207–208, Interscience Publishers, New York 1967.

¹⁸⁾ J. W. Clark-Lewis, L. M. Jackman und L. R. Williams, J. chem. Soc. [London] 1962, 3858.

¹⁹⁾ G. Grethe, M. Uskoković, T. Williams und A. Bossi, Helv. chim. Acta 50, 2397 (1967).

NMR-Parameter der Tetrahydroisochinoline^{a)}X = CO₂CH₃ oder CH₂OH

Verbindung	Lösungs- mittel	3-H	4-H	<i>J</i> _{vic}	1-H ₂	<i>J</i> _{gem}	NCH ₃	R	X	Ar	5-H, 8-H
<i>cis</i> - 2a	CDCl ₃	4.08	3.88	6	b)	b)	2.25	3.81, 3.83	3.35	7.22 s	6.55, 6.63
<i>trans</i> - 2a	CDCl ₃	4.09	b)	9	3.75 d	c)	2.18	3.83, 3.87	3.60	7.35 s	6.63, 6.68
	C ₆ H ₆	4.25	4.03	9	3.50 d	e)	2.09	3.40	3.23	d)	d)
<i>trans</i> - 3a	CDCl ₃	3.9–4.1	3.05		3.30 d, 3.65 d	15	2.34	3.87, 3.89	4.8 (OH ^e), 3.9–4.1 (CH ₂ O)	6.9–7.3 m	6.54, 6.76
<i>trans</i> - 3a-d ₂	CDCl ₃	4.02	3.01	2.3	3.28 d, 3.63 d	15	2.33	3.85, 3.87	4.8 (OH ^e)	6.9–7.3 m	6.58, 6.75
<i>cis</i> - 2b	CDCl ₃	4.01	3.81	6	3.42 d, 3.82 d	15	2.22	5.83 s	3.32	7.16 s	6.49, 6.56
	C ₆ H ₆	4.08	3.76	6	3.16 d, 3.53 d	16	2.08	5.29 quart (<i>J</i> = 2 Hz)	3.07	d)	d)
<i>trans</i> - 2b	CDCl ₃	3.92	3.67	9	3.59 d	e)	2.05	5.72 s	3.45	7.13 s	6.40, 6.45
	C ₆ H ₆	4.12	3.93	9	3.36 d, 3.48 d	15	2.00	5.30 quart (<i>J</i> = 2 Hz)	3.15	d)	d)
<i>trans</i> - 3b	CDCl ₃	3.8–4.0	2.95		3.20 d, 3.52 d	15	2.28	5.82 quart (<i>J</i> = 2 Hz)	4.4 (OH ^e), 3.8–4.0 (CH ₂ O)	6.8–7.3 m	6.42, 6.62
<i>trans</i> - 2c	CDCl ₃	3.92	b)	9	b)	b)	2.13	3.75, 3.79	3.56	5.69 s (OCH ₂ O), 6.4–6.8 m	6.50, 6.53
	C ₆ H ₆	4.25	3.95	9	3.55 d	e)	2.11	3.42	3.25	5.27 s (OCH ₂ O)	d)
<i>trans</i> - 3c	CDCl ₃	3.8–4.0	2.90		3.22 d, 3.55 d	15	2.25	3.75, 3.78	3.8–4.0	5.78 s (OCH ₂ O), 6.3–6.6 m	6.3–6.6

^{a)} Aufnahme der NMR-Spektren (ca. 10proz. Lösungen) am Spektrometer Jeol, Modell JNM-C-60S, Frequenz 60 MHz, mit Tetramethylsilan als innerem Standard. Chemische Verschiebungen in δ -Werten, *J* in Hz.

^{b)} Überdeckt vom CH₃O-Signal. ^{c)} Nicht messbar wegen zu kleiner Aufspaltung. ^{d)} Überdeckt vom Lösungsmittel-Signal. ^{e)} Verschiebend nach D₂O-Austausch.

Die Kopplungskonstante J_{gem} (15 Hz) liegt der für analoge Tetrahydroisochinolin-systeme sehr nahe^{19,20}. Die Methylendioxygruppe am Isochinolin weist in Chloroform-lösung ein Singulett auf, während in Benzol die Protonen nicht äquivalent sind (Unterschied in der chemischen Verschiebung etwa 0,05 ppm). Die chemischen Verschiebungen von 5- und 8-H weichen nur wenig von den für analoge Systeme gefundenen ab^{19,20}.

2. Alkohole (*trans*-3a, b und *trans*-3c)

In den Alkoholen ist die Auswertung der Signale von 3- und 4-H wegen Überdeckung der wesentlich komplizierteren Systeme unmöglich. Deshalb synthetisierten wir *trans*-3a-d₂ mit CD₂OH anstelle von CH₂OH. J_{vic} liegt in dieser Verbindung überraschend sehr niedrig (2,3 Hz). Da bei der LiAlH₄-Reduktion zu 3a eine Isomerisierung zur *cis*-Form ausgeschlossen ist, deutet diese Konstante auf das Vorliegen des Alkohols 3a in der Konformation **D**, die durch eine innermolekulare Wasserstoffbrücke von der OH-Gruppe zum N-Atom, analog derjenigen bei den 3-Amino-2,3-diphenylpropanolen-(1)²¹, stabilisiert wird. Bei einer solchen Konformation beträgt der Dieder-Winkel zwischen den C-H-Bindungen etwa 60°, was den beobachteten niedrigen Wert von J_{vic} erklärt. Eine solche innermolekulare Wasserstoffbrücke wird auch durch die breite IR-Bande bei 3100–3500/cm (Bandenmitte bei etwa 3270/cm) in verdünnten Lösungen (2×10^{-3} Mol/l) von *trans*-3a-d₂ und *trans*-3c in CCl₄ nachgewiesen. Außerdem treten im Bereich der OH-Valenzschwingungen noch zwei Maxima bei 3650 (freie OH-Gruppe) und 3600/cm (vermutlich eine OH-Gruppe, die durch eine schwache Wasserstoffbrücke mit dem π -Elektronensystem des aromatischen Kernes zusammenhängt) zutage.

Über die stereochemischen Verhältnisse beim Ringschluß diastereomerer β -Aminoester und γ -Amino-propanole zu Tetrahydroisochinolin-Derivaten

Unsere bisherigen präparativen Untersuchungen zeigen eindeutig, daß die *erythro*-Isomeren unter den gegebenen Versuchsbedingungen sich in besserer Ausbeute und dazu noch hoch stereospezifisch cyclisieren, während der Ringschluß der *threo*-Isomeren nicht stereospezifisch erfolgt und außerdem mit reduktiver Methylierung, wie beim Normalverlauf der *Eschweiler-Clarke*-Reaktion, einhergeht.

Die saure Hydrolyse der Methylester der diastereomeren (\pm)-3-Amino-2,3-diphenyl-propionsäuren verläuft stereospezifisch²². Daher dürfte die Bildung von Tetrahydroisochinolin mit *trans*-Konfiguration beim Ringschluß der β -Aminoester *threo*-1a und *threo*-1b nicht durch eine vorausgehende *threo* \rightarrow *erythro*-Isomerisierung, sondern eher durch eine anschließende *cis* \rightarrow *trans*-Isomerisierung bedingt sein. Folgende Überlegungen und Befunde stützen diese Annahme: Da der Abstand zwischen einem äquatorialen und einem pseudoaxialen Substituenten in 3,4-Stellung kleiner ist als zwischen einem äquatorialen und pseudoäquatorialen, müssen die *cis*-Isomeren thermodynamisch unbeständiger sein als die *trans*-Isomeren. Diese Schluß-

²⁰) S. Rachlin, K. Worning und J. Enemark, Tetrahedron Letters [London] 1968, 4163.

²¹) B. Kurtev, N. Mollov und A. Orachovats, Mh. Chem. 95, 64 (1964).

²²) B. Kurtev, N. Mollov, M. Ljapova und A. Orachovats, Mh. Chem. 94, 904 (1963).

folgerung wird dadurch bekräftigt, daß bei längerem Erhitzen von *threo*-**1a** mit Formalin und Ameisensäure (4 Stdn. statt 1 Stde.) die Ausbeute an *cis*-**2a** ab- und die an *trans*-**2a** zunahm.

Der Gedanke liegt nahe, daß die Cyclisierungen Übergangsstufen voraussetzen, die der Geometrie des Umsetzungsproduktes näher stehen als derjenigen der Ausgangsverbindung. Übergangsstufen mit *trans*-gelagerten Substituenten an 3.4-Stelle, erwartungsgemäß stabiler, sind in der *erythro*-Reihe leichter zu erreichen, wodurch dort der Ringschluß kinetisch sowie thermodynamisch begünstigt ist.

Wie unser Versuch mit *erythro*-**5** zeigt, sind *erythro*-Aminopropanole mit elektronenliefernden Substituenten befähigt, sich unter den Bedingungen der Reaktion von *Eschweiler-Clarke* zu Tetrahydroisochinolin-Derivaten zu cyclisieren. Bei diastereomeren (\pm)-3-Amino-2.3-diphenyl-propanolen-(1) ohne elektronenliefernde Substituenten erfährt unter analogen Bedingungen¹²⁾ das *erythro*-Isomere eine normale reduktive Methylierung, das *threo*-Isomere hingegen wandelt sich in 3-Methyl-4.5-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin um. Versuche zur Cyclisierung der durch Reduktion von *threo*-**1a** und *threo*-**1b** mit LiAlH_4 erhaltenen *threo*-Aminopropanole zu Tetrahydroisochinolinen dürften demnach wenig aussichtsreich sein.

Unsere Untersuchungen gehen in zwei Richtungen weiter: einmal bezwecken sie die systematische Ergründung der Faktoren, welche die relative Neigung diastereomerer β -Aminoester und γ -Amino-alkohole zur Bildung von Tetrahydro- und Dihydroisochinolin bedingen, zum anderen suchen wir nach Wegen zur Umwandlung von 4-Methoxycarbonyl- und 4-Hydroxymethyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin in Benzo[*c*]phenantridin-Derivate als Analoga zu einigen Alkaloiden (z. B. Chelidinin).

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunktbestimmungen erfolgten mit dem Kofler-Mikroskop, die IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer Zeiß UR-10 an 1proz. CHCl_3 -Lösungen aufgenommen. – Für die Säulenchromatographien wurde Silicagel (Merck), Teilchengröße 0.2–0.5 mm, Verhältnis Substanz/Adsorbens = 1:100, eingesetzt. Die Trennungen wurden dünn-schichtchromatographisch (DC) auf Silicagel/Gips (5:1) verfolgt. Fließmittelsysteme: Äther/Heptan (2:1) (System A), Hexan/Äthylacetat/Methanol/Ammoniak (12:10:1.5:1) (Oberschicht, System B) oder Gemische aus beiden.

1. Darstellung der Methoxycarbonyl-tetrahydroisochinoline

Ein Gemisch aus 1.00 mMol (\pm)-*erythro*- bzw. (\pm)-*threo*-3-Amino-2.3-diaryl-propionsäure-methylester, 4 ccm 36proz. Formaldehyd-Lösung und 4 ccm 90proz. Ameisensäure wird im Wasserbad 1 Stde. zum Sieden erhitzt, dann abgekühlt, mit Ammoniak (oder mit 20proz. Natronlauge bei der Darstellung von *trans*-**2b** und *cis*-**2b**) alkalisiert und mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wird zur Trockne eingengt; in keinem Fall war unveränderter Aminoester nachweisbar (DC). Der Rückstand wurde durch Umkristallisation aus Hexan oder säulenchromatographisch gereinigt. Auf diese Weise wurden die folgenden Substanzen synthetisiert:

(\pm)-*trans*-6.7-Dimethoxy-2-methyl-3-phenyl-4-methoxycarbonyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (*trans*-**2a**): Aus 0.32 g (\pm)-*erythro*-3-Amino-3-phenyl-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-propionsäure-

methylester (erythro-1a), Ausb. 0.24 g (71%), Schmp. 119–120°. Nach wiederholter Umkristallisation 0.20 g (59%) vom Schmp. 120–121°.

IR: 1740/cm (C=O); keine Bande für N–H.

C₂₀H₂₃NO₄ (341.4) Ber. C 70.36 H 6.79 Gef. C 70.20 H 7.04

(±)-*trans-6.7-Methylenedioxy-2-methyl-3-phenyl-4-methoxycarbonyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (trans-2b)*: 0.30 g (±)-*erythro-3-Amino-3-phenyl-2-[3.4-methylenedioxy-phenyl]-propionsäure-methylester (erythro-1b)* liefern 0.24 g (73%), Schmp. 126–129°, nach wiederholter Umkristallisation 0.21 g (64%) mit Schmp. 127.5–129°.

IR: 1740/cm (C=O); keine Bande für N–H.

C₁₉H₁₉NO₄ (325.4) Ber. C 70.14 H 5.89 N 4.31 Gef. C 70.38 H 6.27 N 4.38

(±)-*trans-6.7-Dimethoxy-2-methyl-3-[3.4-methylenedioxy-phenyl]-4-methoxycarbonyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (trans-2c)*: 0.36 g (±)-*erythro-3-Amino-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-3-[3.4-methylenedioxy-phenyl]-propionsäure-methylester (erythro-1c)* liefern 0.30 g (77%), Schmp. 156–157°, nach abermaligem Umkristallisieren 0.26 g (67%) vom Schmp. 158–159°.

IR: 1735/cm (C=O); keine Bande für N–H.

C₂₁H₂₃NO₆ (385.4) Ber. C 65.44 H 6.02 Gef. C 65.59 H 6.11

(±)-*cis-6.7-Dimethoxy-2-methyl-3-phenyl-4-methoxycarbonyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (cis-2a)*

a) Das aus 320 mg (±)-*threo-3-Amino-3-phenyl-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-propionsäure-methylester (threo-1a)* nach 1 stdg. Erhitzen erhaltene Gemisch wird säulenchromatographisch getrennt. Man eluiert 25 Fraktionen zu je 50 ccm: 1–12 mit Äther/Petroläther (30:70), 13–22 mit Äther/Petroläther (70:30) und 23–25 mit Äther/Methanol (95:5). Zur DC diene das System A/B (5:1). Die Ausb. an eluierter Substanz ist quantitativ.

Das aus den Fraktionen 15–16 isolierte Produkt (130 mg) ist kristallin, nach einmaliger Umkristallisation 90 mg (26%), Schmp. 120–121°, Misch-Schmp. mit *trans-2a* ohne Depression; auch das NMR-Spektrum bestätigt die Identität.

Das aus den Fraktionen 18–21 isolierte kristalline Produkt (100 mg) gibt aus Hexan 70 mg (20%) *cis-2a* vom Schmp. 134–135.5°, nach erneutem Umkristallisieren 135–136°.

IR: 1740/cm; keine Bande für N–H.

C₂₀H₂₃NO₄ (341.4) Ber. C 70.36 H 6.79 Gef. C 70.55 H 7.09

b) Das aus 320 mg *threo-1a* nach 4 stdg. Erhitzen erhaltene Reaktionsgemisch wird säulenchromatographisch getrennt (30 Fraktionen zu je 50 ccm). Zunächst wird mit Petroläther, dann werden die Fraktionen 2–11 mit Äther/Petroläther (50:50), 12–25 mit Äther/Petroläther (60:40) und 26–30 mit Äther/Methanol (95:5) eluiert. Die Ausb. an der eluierten Substanz ist quantitativ.

Das aus den Fraktionen 6–10 isolierte kristalline Produkt (150 mg) gibt aus Hexan 105 mg (30%) mit Schmp. 119.5–121°; Misch-Schmp. mit *trans-2a* ohne Depression.

Aus den Fraktionen 15–19 fallen 40 mg kristallines Produkt an, aus Hexan 15 mg (4%), Schmp. 135–136°, Misch-Schmp. mit *cis-2a* ohne Depression.

(±)-*cis-6.7-Methylenedioxy-2-methyl-3-phenyl-4-methoxycarbonyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (cis-2b)*: Das aus 300 mg (±)-*threo-3-Amino-3-phenyl-2-[3.4-methylenedioxy-phenyl]-propionsäure-methylester (threo-1b)* erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch getrennt (35 Fraktionen zu je 25 ccm), Elution mit Äther/Petroläther (30:70) und zum Schluß mit Methanol. 83% der auf die Kolonne gebrachten Substanz werden eluiert. DC mit System A.

Die Fraktionen 13–20 geben 110 mg kristallines Produkt. Nach dreimaligem Umkristallisieren fallen 50 mg (15%) (\pm)-*threo*-3-Dimethylamino-3-phenyl-2-[3,4-methylendioxy-phenyl]-propionsäure-methylester (*threo*-4) vom Schmp. 151.5–152.5° an.

NMR (CDCl₃): δ 2.14 [N(CH₃)₂], 3.67 (CO₂CH₃), 4.22 (s >CH), 5.72 (s OCH₂O), 6.4–7.1 (m, 8 arom. H). In Benzol: δ 2.13 [N(CH₃)₂], 3.42 (CO₂CH₃), 4.35 und 4.38 (>CH), 5.04 ppm (Quartett, $J = 2$ Hz, OCH₂O).

C₁₉H₂₁NO₄ (327.4) Ber. C 69.70 H 6.47 Gef. C 69.92 H 6.58

Aus den Mutterlaugen wird in geringer Menge ein bei 123–126° schmelzendes Produkt isoliert, dessen Misch-Schmp. mit *trans*-2b keine Depression zeigt.

Das aus den Fraktionen 24–35 isolierte Produkt ist ebenfalls kristallin (50 mg). Nach zweimaliger Umkristallisation 20 mg (6%) *cis*-2b, Schmp. 135.5–136.5° (durch Sublimation; das Sublimat schmilzt vollständig bei 145°).

C₁₉H₁₉NO₄ (325.4) Ber. C 70.14 H 5.89 Gef. C 70.10 H 5.90

2. Darstellung der Hydroxymethyl-tetrahydroisochinoline

Die nachstehend beschriebenen Reduktionen mit LiAlH₄ bzw. LiAlD₄ erfolgten bei Raumtemperatur.

(\pm)-*trans*-6,7-Dimethoxy-2-methyl-4-hydroxymethyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (*trans*-3a): 130 mg (0.40 mMol) *trans*-2a liefern nach Reduktion mit LiAlH₄ ein teilweise kristallisierendes Produkt (110 mg), das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Hexan 30 mg (27%) *trans*-3a vom Schmp. 172.5–174.5° und 60 mg (54%) eines öligen Produktes ergibt, das sich chromatographisch als identisch mit dem festen Stoff vom Schmp. 172.5–174.5° (System A/B 1:1) erweist.

C₁₉H₂₃NO₃ (313.4) Ber. C 72.82 H 7.40 Gef. C 73.01 H 7.77

(\pm)-*trans*-6,7-Dimethoxy-2-methyl-4-hydroxydideuteromethyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (*trans*-3a-d₂): Durch Reduktion mit LiAlD₄ liefern 130 mg (0.40 mMol) *trans*-2a ein festes gelbes Produkt (110 mg), nach zweimaliger Umkristallisation aus Benzol/Hexan 70 mg (64%), Schmp. 168–170°.

(\pm)-*trans*-6,7-Methylendioxy-2-methyl-4-hydroxymethyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (*trans*-3b): Aus 320 mg (0.80 mMol) *trans*-2b entstehen mit LiAlH₄ 250 mg (90%) eines schwer kristallisierbaren Öls. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Hexan erhält man 50 mg (18%) kristallines *trans*-3b, Schmp. 122–123°, sowie 150 mg (54%) eines Öls, das chromatographisch (System A/B 1:1) mit dem festen Produkt identisch ist.

C₁₈H₁₉NO₃ (293.3) Ber. C 72.70 H 6.44 Gef. C 72.99 H 6.80

(\pm)-*trans*-6,7-Dimethoxy-2-methyl-4-hydroxymethyl-3-[3,4-methylendioxy-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (*trans*-3c)

a) 2.30 g (6.00 mMol) *trans*-2c liefern mit LiAlH₄ und nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther 1.50 g (71%) *trans*-3c vom Schmp. 158–159° (Ausgangs- und Reaktionsprodukt haben zufällig denselben Schmp.; ihr Misch-Schmp. zeigt tiefe Depression).

C₂₀H₂₅NO₅ (359.4) Ber. C 66.83 H 7.01 Gef. C 67.01 H 6.74

b) 0.70 g (1.80 mMol) *erythro*-1c liefern mit LiAlH₄ 0.59 g (97%) viskoses, öliges (\pm)-*erythro*-3-Amino-2-[3,4-dimethoxy-phenyl]-3-[3,4-methylendioxy-phenyl]-propanol-(1) (*erythro*-5)¹³.

0.40 g (1.20 mMol) *erythro*-5 cyclisieren mit Formalin/Ameisensäure, wie unter 1. beschrieben. Es fallen 0.38 g (92%) einer schwer kristallisierbaren Substanz, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Hexan 0.28 g (70%) eines bei 158–159° schmelzenden Produktes ergibt. Misch-Schmp. mit *trans*-3c (erhalten aus *trans*-2c) ohne Depression.

[440/69]