

Ernst Seeger, Wolfhard Engel¹⁾, Helmut Teufel und Hans Machleidt

Isochinoline, 1

Synthese 3,3-dialkylsubstituierter 3,4-Dihydro- und 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinoline²⁾

Aus den Forschungslaboratorien der Firma Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riß
(Eingegangen am 14. Januar 1970)

Dialkyl-benzyl-carbonium-Ionen **12** reagieren mit Nitrilen unter den Bedingungen der *Graf-Ritter*-Reaktion zu 3,3-dialkylsubstituierten 3,4-Dihydro-isochinolinolen **9**. 3,3-Dialkylsubstituierte 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinoline **26** lassen sich außer durch Reduktion entsprechender Dihydro-isochinoline auch durch *Pictet-Spengler*-Ringschluß darstellen.

Isoquinolines, 1

Synthesis of 3,3-Dialkyl Substituted 3,4-Dihydro- and 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines²⁾

Dialkyl benzyl carbonium ions **12** react with nitriles under the conditions of the *Graf-Ritter* reaction to give 3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinolines **9**. 3,3-Dialkyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines **26** are prepared by reduction of dihydroisoquinolines as well as by *Pictet-Spengler* ring closure.

3,3-Disubstituierte 3,4-Dihydro-isochinoline gelten bisher als schwer zugängliche Verbindungen. So versuchten *Buu-Hoï* et al.³⁾ vergeblich, *N*-Acetyl- und *N*-Benzoyl-1,1-dimethyl-2-[4-äthyl-phenyl]-äthylamin (**1** bzw. **2**) durch *Bischler-Napieralski*-Reaktion zu 3,4-Dihydro-isochinolinolen zu cyclisieren. Auch das Tetramethyl-Derivat **3** ergab trotz des aktivierenden Einflusses der 3-ständigen Methylgruppe nur Spuren des gewünschten Dihydro-isochinolins. Als Grund für das Mißlingen der Reaktion nahmen die Autoren sterische Hinderung an. 1960 gelang *Wollweber* und *Hiltmann*⁴⁾ die Umsetzung von 3-Methoxy- β,β -dimethyl-styrol (**5**) mit Blausäure unter den Bedingungen der *Graf-Ritter*-Reaktion^{5,6)}. Neben 40% **4** isolierten sie 35% Isochino-

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen auf dem 2. Internationalen Symposium „Pharmaceutical Chemistry“ in Münster/Westf., 22.–26. Juli 1968.

²⁾ Teilweise enthalten in *Dr. Karl Thomae GmbH*, Brit. Pat. 1070308 vom 1. 6. 67, C. A. **69**, 106 574 e (1968); Franz. Pat. 1 529 059 vom 14. 6. 68, C. A. **71**, 61241 s (1969).

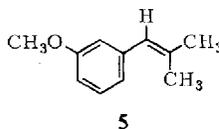
³⁾ *N. P. Buu-Hoï, C. T. Long und N. D. Xuong*, J. org. Chemistry **23**, 42 (1958).

⁴⁾ *H. Wollweber und R. Hiltmann*, Angew. Chem. **72**, 1001 (1960).

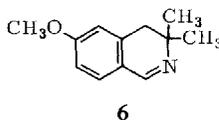
⁵⁾ *Farbwerke Hoechst AG (Erf. R. Graf)*, Dtsch. Bundes-Pat. 870856 (1940/1953), C. **1954**, 6341; Franz. Pat. 902 342 (1944), PB-Report 70 344, Frames 16376–16387.

⁶⁾ *J. J. Ritter und P. P. Minieri*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 4045 (1948). Weitere Literatur über die *Graf-Ritter*-Reaktion findet sich in *H. Krauch und W. Kunz*, Reaktionen in der Organischen Chemie, 3. Aufl., S. 507, Dr. A. Hüthig Verlag GmbH, Heidelberg 1966; *E. N. Zil'berman*, Russian Chem. Reviews **29**, 331 (1960); *C. H. Eugster, L. Leichner und E. Jenny*, Helv. chim. Acta **46**, 562 (1963); *L. I. Krimen und D. J. Cota*, Org. Reactions **17**, 213 (1969).

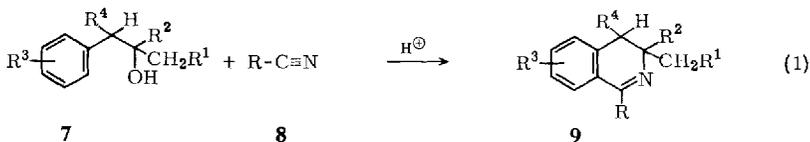
lin 6. Die überraschend leichte Bildung des Isochinolinrings wurde dem dirigierenden Einfluß der Alkoxygruppe zugeschrieben.



	R	R'	R''
1	CH ₃	H	C ₂ H ₅
2	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅
3	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
4	H	OCH ₃	H



Wir haben gefunden, daß für die Synthese von 3,3-dialkylsubstituierten 3,4-Dihydroisochinolinen **9** Varianten der *Graf-Ritter*-Reaktion besonders geeignet sind. Man setzt in Gegenwart saurer Kondensationsmittel aliphatische oder aromatische Nitrile **8** beispielsweise mit α,α -Dialkyl- β -aryl-äthanolen **7** bei Temperaturen von 50–150° um (1).



Als Kondensationsmittel werden starke Mineralsäuren, besonders konz. Schwefelsäure und 70proz. Perchlorsäure, verwendet. Gute Ergebnisse erzielt man auch mit Bortrifluorid-ätherat in Gegenwart katalytischer Mengen Wasser, der aus Zinkchlorid und Eisessig erhältlichen komplexen Säure⁷⁾ oder mit komplexen Halogenosäuren, die aus Metallhalogeniden und wasserfreien Halogenwasserstoffen in situ erzeugt werden. Als Metallhalogenide kommen z. B. Zinn(IV)-chlorid oder Aluminiumchlorid, daneben Antimon(III)-, Antimon(V)-, Titan(IV)-, Eisen(III)- oder Zinkchlorid in Betracht. Als Kondensationsmittel nicht ganz so gut bewährt haben sich 100proz. Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Polyphosphorsäure-ester sowie aromatische oder aliphatische Sulfonsäuren.

Als Lösungs- oder Verdünnungsmittel dienen z. B. Benzolkohlenwasserstoffe, Tetrachloräthan, Tetrachloräthylen oder Eisessig. Man kann aber auch ohne Lösungsmittel arbeiten.

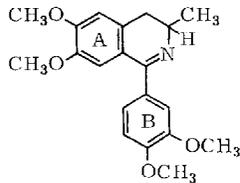
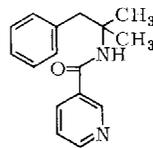
Die Reaktion ist allgemein anwendbar und ergibt Ausbeuten zwischen 10 und 80%. An Stelle von α,α -Dialkyl- β -phenyl-äthanolen lassen sich auch α,α -Dialkyl- β -[naphthyl-(1)]-äthanole, schlecht dagegen α,α -Dialkyl- β -[naphthyl-(2)]-äthanole verwenden. Alle von uns geprüften Nitrile reagieren im gewünschten Sinne. Die Ausbeuten liegen bei Umsetzungen mit Cyanpyridinen und Nitrobenzonnitrilen in der Regel höher als mit aromatischen Nitrilen, denen elektronenziehende Gruppierungen fehlen, wie Benzonitril oder Anthranilsäure-nitril. Bei Phenylacetonitril ist die Ausbeute schlecht (Tab. 1).

⁷⁾ K. Dimroth und H. G. Aurich, Chem. Ber. 98, 3905 (1965).

9o	4-C ₅ H ₄ N	—[CH ₂] _n —	H	H	—	3,3-Pentamethylen-1-[pyridyl-(4)]-Dihydrochlorid	110—112 ^{b)} (41) 250 ^{c,o)}	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ (276.4)	—	—	10.14	
9p	2-C ₅ H ₄ N	CH ₃	C ₂ H ₅	H	2HCl	3,3-Diäthyl-1-[pyridyl-(2)]-(Dihydrochlorid)	181 ^{o,b)}	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ Cl ₂ (337.3)	—	—	8.31	
9q	2-NH ₂ —C ₆ H ₄	H	CH ₃	H	—	3,3-Dimethyl-1-[2-amino-phenyl]-Hydrobromid	83—84 ^{d)} (64) 78 ^{b)} (55) 248—249 ^{c,k)}	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ (250.3)	81.56 81.70	7.25 7.13	11.19 11.45	
9r	2-NO ₂ —C ₆ H ₄	H	CH ₃	H	—	3,3-Dimethyl-1-[2-nitro-phenyl]-Hydrobromid	—	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ (280.3)	72.84	5.75	—	
9s	2-NH ₂ —C ₆ H ₄	H	n-C ₃ H ₇	H	HBr	3-Methyl-3-propyl-1-[2-amino-phenyl]- (Maleinsaures Salz)	161—162 ^{c,f)} (43)	C ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ Br (361.2)	56.52 56.70	4.74Br 4.94Br	22.12 22.15	7.75 7.79
9t	4-C ₅ H ₄ N	H	CH ₃	H	CH ₃	3,3,4-Trimethyl-1-[pyridyl-(4)]-Dihydrochlorid	63—64 ^{j)} (56) 250 ^{c,k)}	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ (250.3)	—	—	—	11.19
9u	4-C ₅ H ₄ N	H	CH ₃	7-CH ₃	2HCl	3,3,7-Trimethyl-1-[pyridyl-(4)]-Dihydrochlorid	110—112 ^{b)} (40) 267 ^{c,p)}	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ Cl ₂ (323.3)	63.14 63.10	6.23 6.23	21.93 21.70	8.66 8.58
9v	4-C ₅ H ₄ N	CH ₃	C ₂ H ₅	7-Cl	2HCl	7-Chlor-3,3-diäthyl-1-[pyridyl-(4)]-(Dihydrochlorid)	235—240 ^{c,d)} (12)	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂ Cl ₂ (371.7)	58.00	5.57	28.45	7.52
9w	2-C ₅ H ₄ N	H	CH ₃	7-Cl	2HCl	7-Chlor-3,3-dimethyl-1-[pyridyl-(2)]-(Dihydrochlorid)	185 ^{q)} (24)	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ Cl ₂ (343.7)	55.92 53.90	4.99 5.03	30.95	8.15 8.65
9x	3-C ₅ H ₄ N	H	CH ₃	7-Cl	2HCl	7-Chlor-3,3-dimethyl-1-[pyridyl-(3)]-(Dihydrochlorid)	228—230 ^{c,q)} (30)	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ Cl ₂ (343.7)	55.92 55.90	4.99 5.01	30.95	8.15 8.25
9y	4-C ₅ H ₄ N	H	CH ₃	7-Cl	H	7-Chlor-3,3-dimethyl-1-[pyridyl-(4)]-Dihydrochlorid	91—92 ^{b)} (34) 243—245 ^{c,q)}	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ (270.8)	70.97 71.30	5.58 5.73	13.09 12.92	10.35 10.37
9z	CH ₃	H	CH ₃	5,6-Benzo-Anelland	HCl	2,2,4-Trimethyl-1,2-dihydro-benzyl/Isocincholin (Hydrochlorid)	248 ^{c,r)} (67)	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ Cl ₂ (343.7)	55.92 56.10	4.99 4.94	30.95	8.15 8.28
9aa	2-NO ₂ —C ₆ H ₄	H	CH ₃	5-CH ₃	HCl	3,3,5-Trimethyl-1-[2-nitro-phenyl]- (Hydrochlorid)	255—257 ^{c,q)} (40)	C ₁₆ H ₁₅ NCl (259.8)	73.98 73.20	6.98 6.90	13.65	5.39 5.60
9bb	H	H	CH ₃	H	—	3,3-Dimethyl-	Sdp. ₁₂ 105—108°	C ₁₈ H ₁₉ N ₂ O ₂ Cl (330.8)	65.35 64.70	5.79 5.84	10.72 10.62	8.47
								C ₁₀ H ₁₁ N (159.2)	82.98 82.62	8.23 8.41	—	8.80 8.70

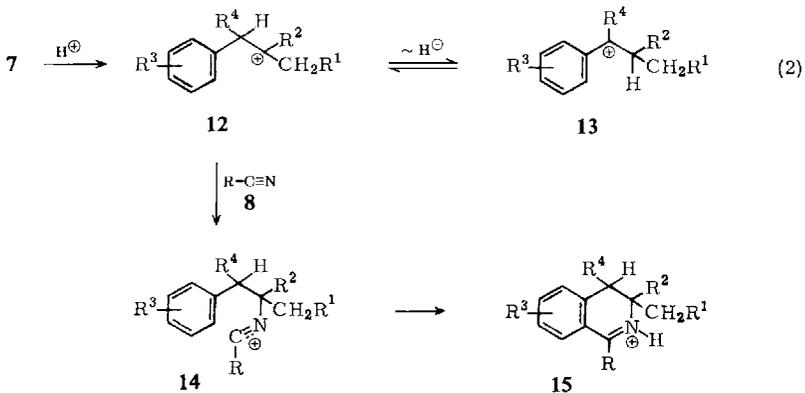
a) Verfahren A. I. — b) Aus Essigsäure-äthylester. — c) Unter Zers. — d) Ausgekoht mit Aceton. — e) Aus Benzol. — f) Aus Essigsäure-äthylester/Isopropylalkohol. — g) Aus Diisopropyläther. — h) Aus Äthanol. — i) Aus Aceton/Essigsäure-äthylester. — j) Aus Petroläther. — k) Aus Isopropylalkohol. — l) Aus Aceton/Äthanol. — m) Aus Ligroin. — n) Mit Isopropylalkohol ausgekocht. — o) Aus Äthanol/Isopropylalkohol. — p) Aus Äthanol/Essigsäure-äthylester/Methanol. — q) Aus Äthanol/Essigsäure-äthylester. — r) Maleinsäure.

Im Prinzip stimmen unsere Ergebnisse mit Befunden von *Ritter* überein, der nach der gleichen Methodik 3,4-Dihydro-isochinoline, so beispielsweise **10**⁹⁾, synthetisiert hat. Seine 3,4-Dihydro-isochinoline tragen jedoch in 3-Stellung stets nur *eine* Methylgruppe, außerdem im Benzolkern A Substituenten mit +M-Effekt. Bei der von ihm bereits durchgeführten Umsetzung von 1,1-Dimethyl-2-phenyl-äthanol und 3-Cyanpyridin isolierte er nur *N*-[1,1-Dimethyl-2-phenyl-äthyl]-nicotinsäureamid (**11**)⁹⁾.

**10****11**

Nach unseren Vorstellungen gehen Dialkyl-benzyl-carbinole der allgemeinen Formel **7** unter den Bedingungen der Reaktion in ein Gemisch der tautomeren Carbo-nium-Ionen **12** und **13** über. **12** reagiert mit Nitrilen **8** über die Zwischenstufe des Nitrilium-Ions **14**, das den aromatischen Kern in üblicher Weise intramolekular elektrophil zum aufgefundenen Endprodukt **15** substituiert.

Die Annahme, daß der eigentlichen Umsetzung ein Gleichgewicht zwischen **12** und **13** vorgelagert ist, wird durch die Beobachtung gestützt, daß in D_2SO_4 an⁺C-4 partiell deuterierte Dihydroisochinoline **9** entstehen¹⁰⁾.



Dieses Schema zeigt, daß die Umsetzung von Dialkyl-benzyl-carbinolen mit Nitrilen in Gegenwart saurer Katalysatoren nicht nur der *Graf-Ritter*-Reaktion ver-

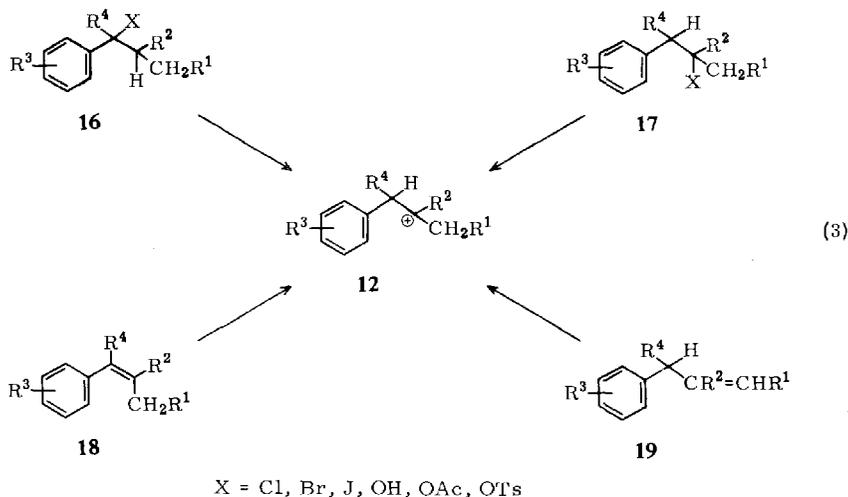
⁸⁾ Die Verbindung wurde wahrscheinlich erstmals durch *Bischler-Napieralski*-Reaktion in Gegenwart von Benzonitril in 29proz. Ausbeute und aus β,β -Dimethyl-styrol, Benzonitril, Phosphoroxchlorid und Metaphosphorsäure in 3,7proz. Ausbeute erhalten von *B. Prajsnar*, *Zeszyty naukowe Polytechn. Śląskiej*, Chem. No. **20**, 52—148 (1963), C. A. **62**, 16019 d (1965). Den dort vermerkten Schmp. von 121—122° konnten wir nicht erreichen.

⁹⁾ *J. J. Ritter* und *F. X. Murphy*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 763 (1952).

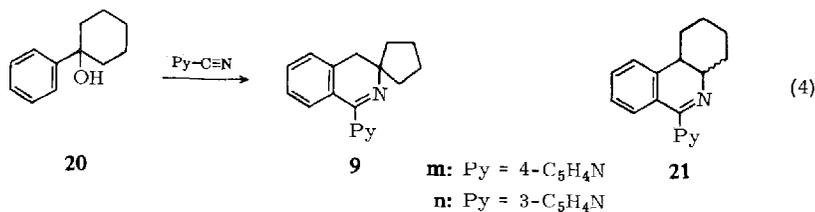
¹⁰⁾ Auch die Reste CH_2R^1 und R^2 werden je nach Struktur des Carbinols **7** mehr oder minder stark deuteriert, ein Hinweis darauf, daß das vorgeschlagene Reaktionsschema die tatsächlichen Verhältnisse nur vereinfacht wiedergibt. Außer **12** und **13** sind weitere Carbo-nium-Ionen, evtl. auch Olefine, wie **18** oder **19**, am Reaktionsablauf beteiligt.

wandt ist, sondern auch in engster Beziehung zur Synthese von 3,4-Dihydro-iso-chinolinen aus 2-Phenyl-äthylhalogeniden und Nitril-Metallhalogenid-Komplexen nach *Lora-Tamayo et al.*¹¹⁾ steht.

Die für die Umsetzung entscheidende Zwischenstufe ist das Carbonium-Ion **12**, das man von Carbinolen, Estern oder Halogeniden der Formeln **16** oder **17** sowie von Styrolen der Formel **18** oder von Allylbenzolen der Formel **19** ausgehend¹²⁾ erzeugen kann: Stets erhält man bei Einwirkung von Nitrilen in Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel und bei hinreichend hohen Reaktionstemperaturen die gewünschten 3,3-disubstituierten 3,4-Dihydro-isochinoline **9**.



Die für den Ringschluß vorteilhaften tertiären Carbonium-Ionen vom Typ **12** können auch aus andersartig strukturierten Carbonium-Ionen durch Umordnung des Kohlenstoffgerüsts über eine *Wagner-Meerwein-Umlagerung* entstehen. So ergibt die Umsetzung von 1-Phenyl-cyclohexanol-(1) (**20**) mit 4- oder 3-Cyan-pyridin in Gegenwart von Schwefelsäure nicht die erwarteten Hexahydrophenanthridine **21**, sondern die *Spiro-Verbindungen 9m* und *9n*, wie durch *unabhängige Synthese* von **9m** und **9n** aus 1-Benzyl-cyclopentanol-(1) und von **21** durch *Bischler-Napieralski-Reaktion* bewiesen werden kann.

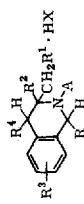


¹¹⁾ *M. Lora-Tamayo, R. Madroñero und G. Garcia Muñoz, Chem. and Ind. 1959, 657.*

¹²⁾ Über die Herstellung 3,3-disubstituierter 3,4-Dihydro-isochinoline aus Arylcyclopropanen wird in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

26l	—	3,3-Dimethyl-1-[4-methyl-pyridyl-(3)]-Dihydrochlorid	112—114 ^(b) (47) 227 ^(c,d)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ (252.4) C ₁₇ H ₂₂ N ₂ Cl ₂ (325.3)	— — 62.77 62.30	— — 6.82 7.28	— — 21.80 21.70	11.10 11.05 8.61 8.77
26p	—	3,3-Diäthyl-1-[pyridyl-(2)]-	101 ^(k) (76)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ (266.4)	81.16 81.20	8.32 8.49	—	10.52 10.73
26q	—	3,3-Dimethyl-1-[2-amino-phenyl]-Maleinsäures Salz	112—114 ^(b) (85) 192—194 ^(d,l)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ (252.4) C ₁₇ H ₂₀ N ₂ · C ₄ H ₄ O ₄ (368.4)	— — 68.46 68.30	— — 6.57 6.81	— — — —	11.10 11.18 7.60 7.51
26s	—	3-Methyl-3-propyl-1-[2-amino-phenyl]-	145—147 ^(b) (55)	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ (280.4)	81.38 81.30	8.63 8.55	— —	9.99 9.78
26t	—	3,3,4-Trimethyl-1-[pyridyl-(4)]-Dihydrochlorid	106—108 ^(b) (82) 255 ^(d,m)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ (252.4) C ₁₇ H ₂₂ N ₂ Cl ₂ (325.3)	— — 62.77 62.80	— — 6.82 7.10	— — 21.80 21.40	11.10 11.36 8.61 8.83
26u	—	3,3,7-Trimethyl-1-[pyridyl-(4)]-Dihydrochlorid	121 ⁽ⁿ⁾ (74) 260 ^(d)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ (252.4) C ₁₇ H ₂₂ N ₂ Cl ₂ (325.3)	— — 62.77 63.00	— — 6.82 6.95	— — 21.80 21.50	11.10 11.42 8.61 8.54
26v	2HCl	7-Chlor-3,3-diäthyl-1-[pyridyl-(4)]-(Dihydrochlorid)	210 ^(d,g) (28)	C ₁₈ H ₂₃ ClN ₂ Cl ₂ (373.8)	57.85 57.30	6.20 6.51	— —	7.50 7.42
26bb	—	3,3-Dimethyl-	Sdp. ₁₀ 110—114 ^e	C ₁₁ H ₁₅ N (161.2)	81.93 81.80	9.38 9.47	— —	8.69 8.73

a) Methode E. I. — b) Aus Petroläther. — c) Maleinsäure. — d) Unter Zers. — e) Aus Äthanol. — f) Aus Benzol. — g) Ausgeköcht mit Aceton. — h) Aus Aceton/Essigsäure-äthylester. — i) Aus Aceton/Isopropylalkohol. — j) Aus Essigsäure-äthylester. — k) Aus Aceton. — l) Aus Essigsäure-äthylester/Isopropylalkohol. — m) Aus Ligroin.

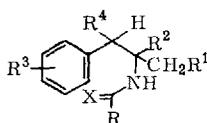
Tab. 3. 3,3-Dialkylsubstituierte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline **27** → **32** (Substituenten R, R¹, R², R³, R⁴ wie in Tab. 1)

Nr.	A	HX	-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin	Schmp. (% Ausb.)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef.	H	Analyse Cl	N
27a	CH ₃	2HCl	2,3,3-Trimethyl-1-(pyridyl-(4))-Dihydrochlorid	79 ^(a)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ (252,4)	--	--	--	11,10
				246–248 ^(c,d)	C ₁₇ H ₃₂ N ₂ Cl ₂ (325,3)	62,77 62,50	6,82 6,93	21,80 21,55	8,61 8,73
27f	CH ₃	2HCl	2,3-Dimethyl-3-äthyl-1-(pyridyl-(4))-Dihydrochlorid	69–72 ^(a) (66) ^(b) 235 ^(c,d)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ (266,4) C ₁₈ H ₃₄ N ₂ Cl ₂ (339,3)	--	7,13 6,96	--	10,52 10,81 8,26 8,10
				89–91 ^(e) (62) ^(b) 132–133 ^(a)	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ (280,4) C ₁₉ H ₃₆ N ₂ ·C ₄ H ₈ O ₄ (396,5)	81,38 81,40 69,67 69,60	8,63 8,80 7,12 7,21	--	9,99 10,28 7,07 7,11
27p	CH ₃	2HCl	2-Methyl-3,3-diäthyl-1-(pyridyl-(2))-Dihydrochlorid	121 ^(g) (45) ^(b) 204 ^(c,d)	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ (280,4) C ₁₉ H ₃₆ N ₂ Cl ₂ (353,3)	--	7,42 7,25	20,07 19,70	9,99 9,71 7,93 7,97
				157 ^(b) (78) ^(c) 221 ^(c,h)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O (266,3) C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ Cl (302,8)	76,66 76,65 67,43 67,30	6,81 6,72 6,32 6,35	--	10,52 10,33 9,25 9,26

28b	CHO	—	3,3-Dimethyl-2-formyl-1-(pyridyl-(3))-Hydrochlorid	120—122 ^{a)} (71)k) 222 ^{c),d)}	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O (266.3) C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O[Cl] (302.8)	— — 67.43 67.20	— — 6.33 6.35	— — 11.71 11.67	10.52 10.66 9.25 9.16
28c	CHO	—	3,3-Dimethyl-2-formyl-1-(pyridyl-(2))-	104—106 ^{c,m)} (42)k)	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O (266.3)	76.66 77.00	6.81 6.90	— —	10.52 10.64
28f	CHO	—	3-Methyl-3-äthyl-2-formyl-1-(pyridyl-(4))-	114—115 ⁿ⁾ (10)k)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O (280.4)	77.11 76.95	7.19 7.26	— —	9.99 10.21
28g	CHO	—	3,3-Diäthyl-2-formyl-1-(pyridyl-(4))-	110—112 ⁿ⁾	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O (294.4)	77.52 77.49	7.53 7.69	— —	9.52 9.80
28p	CHO	—	3,3-Diäthyl-2-formyl-1-(pyridyl-(2))-Hydrochlorid	107 ^{a)} (63)k) 197 ^{c),o)}	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O (294.4) C ₁₉ H ₂₃ N ₂ O[Cl] (330.9)	— — 68.98 68.20	— — 7.01 7.00	— — 10.72 10.57	9.52 9.66 8.47 8.28
29a	COCH ₃	—	3,3-Dimethyl-2-acetyl-1-(pyridyl-(4))-Hydrochlorid	202—204 ^{b)} (16)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O (280.4) C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O[Cl] (316.8)	— — 68.24 68.30	— — 6.68 6.84	— — 11.19 11.19	9.99 10.20 8.84 8.97
30a	CONH ₂	—	3,3-Dimethyl-2-carbamoyl-1-(pyridyl-(4))-	180—180.5 ^{b)} (38)	C ₁₇ H ₁₈ N ₃ O (281.4)	72.57 72.40	6.81 6.68	— —	14.94 14.86
31a	CONHC ₂ H ₅	—	3,3-Dimethyl-2-äthyl-carbamoyl-1-(pyridyl-(4))-	181—182 ⁿ⁾ (41)	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O (309.4)	73.75 73.95	7.49 7.48	— —	13.58 13.70
32a	CONHC ₆ H ₅	—	3,3-Dimethyl-2-phenyl-carbamoyl-1-(pyridyl-(4))-	165—166 ^{g)} (90)	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O (357.5)	77.28 77.35	6.49 6.56	— —	11.76 11.65

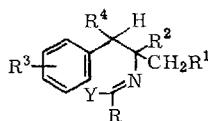
a) Aus Petroläther, — b) Verfahren G I, — c) Unter Zers., — d) Ausgeköcht mit Aceton, — e) Aus Benzol, — f) Maleinsäure, — g) Aus Essigsäure-äthylester, — h) Verfahren H, — i) Aus Äthanol, — j) Aus Aceton, — k) Verfahren J I, — l) Aus Isopropylalkohol, — m) Aus Diäthyläther, — n) Aus Cyclohexan, — o) Aus Aceton/Essigsäure-äthylester, — p) Mit Isopropylalkohol ausgeköcht.

Versucht man, 3,3-disubstituierte 3,4-Dihydro-isochinoline vom Typ **9** nach klassischen Verfahren, insbesondere durch *Bischler-Napieralski*-Reaktion darzustellen, so bleiben die Ausbeuten in der Regel gering, nur bei Einwirkung von Aluminiumchlorid auf die mit Phosphorpentachlorid aus den Amidinen **22** erhältlichen Imidchloride **24** werden die Ergebnisse einigermaßen ansehnlich¹³⁾. An Stelle der Carbonamide **22** kann man die entsprechenden Thioamide **23** verwenden. Diese — beispielsweise durch Einwirkung von Phosphor(V)-sulfid aus **22** erhältlich — können auch mit Quecksilber(II)-chlorid¹⁴⁾ zu den gesuchten Isochinolinkörpern entschweifelt werden.



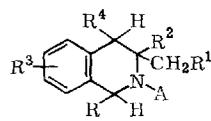
22: X = O

23: X = S



24: Y = Cl

25: Y = H



26: A = H

27: A = CH₃

28: A = CHO

29: A = CO-CH₃

30: A = CO-NH₂

31: A = CO-NHC₂H₅

32: A = CO-NHC₆H₅

(5)

R-R⁴ siehe Tab. 1

Weiter sind 3,3-disubstituierte 3,4-Dihydro-isochinoline **9** durch Dehydrierung entsprechender 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinoline **26** erhältlich. Diese Methode ergibt vorzügliche Ergebnisse bei der Herstellung von in 1-Stellung nicht substituiertem 3,3-Dimethyl-3,4-dihydro-isochinolin (**9bb**), das man sich bequem auch durch *Bischler-Napieralski*-Ringschluß in Gegenwart von Polyphosphorsäure verschaffen kann, während die Ergebnisse bei Anwendung der *Graf-Ritter*-Reaktion unbefriedigend bleiben¹⁵⁾. Als Dehydrierungsmittel kommen beispielsweise Jod, *N*-Bromsuccinimid, Quecksilber(II)-acetat, gegebenenfalls zusammen mit einem Salz der Äthylendiamintetraessigsäure, Chromate, Chrom(VI)-oxid, Mangan(IV)-oxid, Hexacyanoferrate(III), Nitrobenzol und Salpetersäure in Betracht, es genügt jedoch auch Erhitzen der Tetrahydro-isochinoline **26** auf Temperaturen von 150–200° in Gegenwart von Dehydrierungskatalysatoren, etwa von Palladium oder Platin auf Aktivkohle oder von Raney-Nickel. Die erforderlichen Tetrahydro-isochinoline **26** erhält man durch *Pictet-Spengler*-Synthese aus 1,1-Dialkyl-2-phenyl-äthylaminen¹⁶⁾ und geeigneten Aldehyden, wobei sich eine Isolierung der Zwischenprodukte, der Schiff-schen Basen **25**, häufig empfiehlt.

Die 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinoline **26** (Tab. 2) lassen sich mit niederen aliphatischen Carbonsäuren, Carbonsäurehalogeniden oder -anhydriden in üblicher Weise acylieren, beispielsweise zu **28** oder **29**. Während aus offenbar sterischen Gründen eine

¹³⁾ Methode angegeben von: ^{13a)} D. H. Hey und J. M. Williams, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1527; ^{13b)} H. Irving und A. Hampton, ebenda **1955**, 430; ^{13c)} R. F. Homer, ebenda **1958**, 1574.

¹⁴⁾ Shun-ichi Yamada und Abdul-Mohsen M. E. Omar, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **12**, 738 (1964).

¹⁵⁾ Vgl. L. Schusteritz und H. Baganz, Chem. Ber. **102**, 1485 (1969).

¹⁶⁾ J. J. Ritter und J. Kalish, J. Amer. chem. Soc. **70**, 4048 (1948).

Acylierung mit aromatischen oder raumbeanspruchenden aliphatischen Carbonsäurederivaten im allgemeinen unterbleibt, gelingt die Umsetzung mit Isocyan säureestern. 2-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoline **27** kann man durch Reduktion von Formyl-tetrahydro-isochinolin **28** mittels Lithiumaluminiumhydrid oder durch Einwirkung von Paraformaldehyd und Ameisensäure oder von Formaldehyd in Gegenwart von katalytisch aktiviertem Wasserstoff aus Isochinolinkörpern der allgemeinen Formeln **9** oder **26** leicht erhalten (Tab. 3).

Die Verbindungen zeigen zum Teil interessante pharmakologische¹⁷⁾ Eigenschaften. Eine Reihe von 3.3-Dialkyl-1-pyridyl-dihydro- und -tetrahydro-isochinolin und von 3.3-Dialkyl-1-[2-amino-phenyl]-tetrahydro-isochinolin sind antipyretisch und antiphlogistisch wirksam. Das 3.3-Dimethyl-1-[pyridyl-(4)]-3.4-dihydro-isochinolin (**9a**) erreicht am Carrageenin- und Kaolinödem der Rattenpfote etwa die eineinhalbfache bis doppelte Wirkung des Phenylbutazons.

Den Herren *G. Breuer, W. Homma, M. Meier, M. Pahlke, K. Rohrbacher* und *R. Stemmer* danken wir herzlich für geschickte und fleißige Mitarbeit. — Für die Aufnahme und Mithilfe bei der Auswertung der NMR-, IR- und UV-Spektren haben wir den Herren *Dr. A. Reuter, K. Rimbach* und *A. Seifert* verbindlichst zu danken. — Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der Firma *Dr. Karl Thomae GmbH* ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die UV-Spektren wurden mit einem Beckman DK 2 bzw. Perkin-Elmer 137 UV, die IR-Spektren in CH_2Cl_2 mit einem Perkin-Elmer-Prismen-Gitterspektrometer Modell 221, die NMR-Spektren in CDCl_3 mit einem Varian A 60-Gerät aufgenommen.

1. Darstellung der 3.3-disubstituierten 3.4-Dihydro-isochinoline **9a** — **bb**

*Methode A: Erzeugung der Carbonium-Ionen **12** durch Mineralsäuren*

Methode A 1: Die Lösung von 0.1 Mol eines Nitrils **8** in 50 ccm Benzol wird mit 0.5 g Aktivkohle versetzt und filtriert. Zu der erhaltenen farblosen Lösung tropft man unter Rühren und unter Einhaltung einer Innentemperatur von $5-10^\circ$ 40 ccm 96proz. Schwefelsäure. Man nimmt die Kühlung fort, gibt rasch 0.1 Mol Carbinol **7** zu, wobei die Temp. bis auf 80° steigen darf, und hält noch 1 Stde. bei $70-80^\circ$. Nach dem Erkalten gießt man auf 300 g Eis, trennt die Benzolschicht ab und extrahiert noch zweimal mit je 100 ccm Benzol. Die Benzolauszüge werden verworfen. Die schwefelsaure, wäbr. Phase stellt man ammoniakalisch und extrahiert sie erschöpfend mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformauszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus den in Tab. 1 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert oder in Äther aufgenommen und durch Behandlung mit ätherischer Chlorwasserstoff- bzw. Bromwasserstoff-Lösung in die entsprechenden Hydrochloride bzw. Hydrobromide übergeführt.

Physikalische Untersuchung von **9a**:

UV (Äthanol): λ_{max} 264 m μ ($\epsilon = 8660$).

IR: C=N, C=C 1610, 1595/cm.

NMR: τ = 1.2–1.4 (2H-m, α -Pyridyl-H), 2.4–3.0 (6H-m, arom. H), 7.19 (2H-s), 8.72 (6H-s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

¹⁷⁾ Die Untersuchungen wurden im Pharmakologischen Laboratorium der Firma *Dr. Karl Thomae GmbH* von Herrn *Dr. R. Kadatz* durchgeführt.

9a, aus 3.00 g (0.02 Mol) *2-Methyl-1-phenyl-propanol-(2)*, 2.08 g (0.02 Mol) *4-Cyan-pyridin* in Gegenwart von 10 ccm D_2SO_4 (über 99 Atom-% D laut NMR, ca. 98proz. in D_2O , Firma Carl Roth) und 10 ccm 1.2-Dichlor-benzol nach Methode A 1 erhalten, Schmp. 169–170°, ergab folgendes (Intensitäten bezogen auf aromat. H) NMR-Spektrum: $\tau = 1.2–1.4$ (1.9–2.0 H-m), 2.4–3.0 (6H-m), 7.19 (0.6H-s, verbreitert), 8.7–8.9 (3.9H – nicht auflösbares Multiplett).

Undeutertiertes **9a** wurde unter den Bedingungen der Methode A 1 von D_2SO_4 an den 3-ständigen Methylgruppen und in 4-Stellung nicht deutert.

Variation der zum Carbonium-Ion **12** führenden Reaktionspartner

Methode A 2 (9 aus 16): Unter Kühlung und Rühren versetzt man 0.1 Mol eines *Nitrils 8* bei 0–10° tropfenweise mit 40 ccm konz. *Schwefelsäure*. Dann gibt man auf einmal 0.1 Mol eines *Carbinols 16* zu, wodurch die Temp. schnell auf 95° steigt. Man rührt noch 3 Std. bei Raumtemp. und arbeitet wie unter A 1 auf. Ausb. 59% **9a**.

Methode A 3 (9 aus Carbinolacetat 16): Zu 0.2 Mol eines *Nitrils 8* in 60 ccm Xylol tropft man unter Kühlung 40 ccm konz. *Schwefelsäure*. Dann gibt man, ohne zu kühlen, unter Rühren auf einmal 0.2 Mol eines *Carbinolacetats 16* zu, erwärmt noch 2 Std. auf 85° und arbeitet wie unter A 1 auf. Ausb. 42% **9a**.

Methode A 4 (9 aus 18^{18a)}: Methodik wie unter A 1. Ausb. 68% **9a**.

Methode A 5 (9 aus 19^{18b)}: Nach dieser Variante wurden hergestellt: **9a** (68%); **9b** (63%); **9u** (54%); **9f** (69% aus *2-Methyl-1-phenyl-buten-(2)* als Gemisch von 2 geometrischen Isomeren vom Sdp.₁₁ 73–87°; 65% aus *2-Benzyl-buten-(1)*, Sdp.₂₀ 74–79°); **9v** (23% aus *3-(4-Chlor-benzyl)-penten-(2)*).

Methode A 6 (Erzeugung von 12 durch Wagner-Meerwein-Umlagerung): Setzt man *1-Phenyl-cyclohexanol-(1)* mit 4- bzw. 3-Cyan-pyridin wie unter A 1 um, so erhält man die 1'-[Pyridyl]-spiro[cyclopentan-1.3'(4'H)-isochinoline] **9m** und **9n** in 23 bzw. 20proz. Ausb.

9n: UV (Methanol): λ_{\max} 263 m μ ($\epsilon = 10500$), Schulter bei 295 m μ .

IR: C=N 1610/cm; völlig übereinstimmend mit dem Spektrum von **9n** nach Methode A 1, verschieden dagegen von dem von **2In**, synthetisiert nach Methode D.

NMR: $\tau = 1.0–1.5$ (2H-m, α -Pyridyl-H); 2.10 (1H-d von t, γ -Pyridyl-H, $J = 8$ und 2 Hz); 2.5–3.0 (5H-m, aromat. H); 7.20 (2H-s, 4'-H₂); 8.0–8.5 (8H-m, breit, Cyclopentan-H).

Variation der sauren Kondensationsmittel

Methode A 7 (Perchlorsäure): Zu der Lösung von 11.81 g (0.10 Mol) *o-Amino-benzonitril* in 60 ccm *o*-Dichlorbenzol tropft man unter Rühren und Einhalten einer Innentemp. von 0–5° 60 ccm 72proz. *Perchlorsäure*. Nach Fortnahme der Kühlung gibt man 16.50 g (0.11 Mol) *2-Methyl-1-phenyl-propanol-(2)* auf einmal zu, erhitzt rasch auf 85° und hält 90 Min. bei dieser Temp. Die braune Mischung gießt man nach dem Erkalten auf 0.5 kg Eis. Das ausgefallene *Perchlorat* wird abgenutscht, mit Äther gewaschen und das Filtrat gleichfalls dreimal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte werden verworfen. Das feste *Perchlorat* wird zur sauren, wäßr. Phase gegeben und diese Mischung unter Kühlung ammoniakalisch gestellt. Weitere Aufarbeitung wie unter A 1. Man erhält **9q** in Form gelber Kristalle vom Schmp. 83–84°, Ausb. 16.3 g (65%). Entsprechend werden erhalten: **9a** (86%) und **9c** (45%).

¹⁸⁾ ^{18a)} Chr. Rüdhardt, Chem. Ber. **94**, 2606 (1961); ^{18b)} J. F. Bunnett, G. T. Davis und H. Tanida, J. Amer. chem. Soc. **84**, 1607 (1962); ^{18c)} P. Warrick, Jr. und W. H. Saunders, Jr., ebenda **84**, 4098 (1962).

Methode A 8 (Methansulfonsäure): Umsetzung und Aufarbeitung analog Methode A 1. Reaktionstemp. 65°; Reaktionsdauer 1 Stde.; Ausb. 42% **9a**.

Methode A 9 (Bortrifluoridätherat): 70–80°; 3 Stdn.; Ausb. 17% **9a**.

Methode A 10 (Polyphosphorsäure): 80–100°; 5 Stdn.; Ausb. 27% **9a**.

Methode A 11 (Polyphosphorsäure-äthylester¹⁹⁾): 80–100°; 5 Stdn.; Ausb. 8% **9a**.

Methode A 12 (100proz. Phosphorsäure²⁰⁾): 105°; 14 Stdn.; Ausb. 18% **9a**.

Methode A 13 (ZnCl₂/CH₃CO₂H²¹⁾): 105°; 12 Stdn.; Ausb. 17% **9a**.

Methode B: Erzeugung der Carbonium-Ionen 12 durch komplexe Halogenosäuren

Methode B 1: Man löst 0.15 Mol eines Nitrils **8** in 30 ccm wasserfreiem *o*-Dichlorbenzol und versetzt tropfenweise mit 0.15 Mol *Zinn(IV)-chlorid*. Anschließend leitet man 15 Min. lang trockenen Chlorwasserstoff ein, gibt dann auf einmal 0.15 Mol eines Carbinols **17** zu, wobei die Temp. der Mischung ansteigt, erhitzt noch 1 Stde. auf 110° unter weiterem Einleiten von Chlorwasserstoffgas, läßt erkalten, macht dann mit 20proz. *Natronlauge* alkalisch und extrahiert mit Chloroform. Ausb. 53% **9a**; 40% **9aa**. In Abwesenheit von Chlorwasserstoff liegen die erzielbaren Ausbeuten wesentlich niedriger.

Variation der zum Carbonium-Ion 12 führenden Reaktionspartner

Methode B 2 (9 aus Styrolen 18): Durchführung entsprechend B 1. Ausb. 59% **9a**; 14% **9k**.

Methode B 3 (9 aus Allylbenzolen 19): Methodik wie unter B 1. Ausb. 24% **9a**; 23% **9c**.

Methode B 4 (9 aus Carbinolen 16): **9b** (15% Ausb.).

Methode B 5 (9 aus Carbinolacetaten 17): **9a** (Ausb. 19%).

Variation der Metallhalogenide

Methode B 6 (Antimon(V)-chlorid): Durchführung analog B 2; Ausb. 6% **9a**.

Methode B 7 (Eisen(III)-chlorid): Analog B 2 erhält man 6% **9b**.

Methode B 8 (Zinkchlorid): Man arbeitet entsprechend Methode B 2, jedoch erhitzt man 20 Stdn. auf 150°. Ausb. 46% **9b**.

Methode C: Darstellung von 9 durch Bischler-Napieralski-Reaktion

Methode C 1: 50 mMol eines Amids **22** oder Thioamids **23** werden in 125 ccm trockenem *o*-Dichlorbenzol mit 62.5 mMol *Phosphorpentachlorid* 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 100 mMol gepulvertem, wasserfreiem *Aluminiumchlorid* erhitzt man 90 Min. unter Rühren bei einer Badtemp. von 100–120°, läßt dann erkalten und zersetzt durch Zugabe von 200 ccm Eiswasser. Die wäßr. Schicht wird abgetrennt und zweimal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Die Lösungsmittelphasen werden verworfen. Aus der wäßrigen Phase setzt man durch Zugabe von 40proz. *Natronlauge* die Base frei, nimmt sie in Chloroform auf und arbeitet in üblicher Weise weiter. Ausb. 51% **9a**; 76% **9f**; 39% **9g**; 36% **9p**.

Methode C 2: Zu der Lösung von 0.1 Mol eines Amids **22** oder Thioamids **23** in 100 ccm Xylol gibt man 40 g *Phosphorpentoxid* und 80 g *Phosphoroxychlorid*, rührt 8 Stdn. bei Raumtemp., erhitzt dann 12 Stdn. unter Rückfluß, trägt in 500 ccm Eiswasser ein und arbeitet wie unter C 1 weiter. Ausb. 21% **9a**; 29% **9o**; 38% **9c**.

¹⁹⁾ G. Schramm, H. Grötsch und W. Pollmann, *Angew. Chem.* **74**, 55 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 1 (1962).

²⁰⁾ Aus P₄O₁₀ mit der berechneten Menge Wasser.

Methode C 3: Die Mischung von 0.1 Mol eines \sim Amids **22** oder Thioamids **23**, 100 ccm *o*-Dichlorbenzol und 150 g Polyphosphorsäure wird unter Rühren 3 Stdn. auf 180–190° erhitzt. Man trägt in warmes Wasser ein und arbeitet wie unter C 1 auf. Ausb. 17% **9a**; 67% **9bb**.

Methode C 4: 20 mMol eines Thioamids **23**, gelöst in 70 ccm Acetonitril, erhitzt man in Gegenwart von 80 mMol $HgCl_2$ in einem Autoklaven 4 Stdn. auf 130–140°. Man läßt erkalten, filtriert und säuert das Filtrat mit 10 ccm konz. Salzsäure an. Dann leitet man Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung ein, verdünnt mit 500 ccm Wasser und macht mit 20proz. Natronlauge alkalisch, wobei ein dicker Niederschlag entsteht, gibt 200 ccm Chloroform hinzu und filtriert abermals. Man trennt die Chloroformschicht vom wäßrigen Anteil, dampft die organische Phase ein und reinigt den verbleibenden Rückstand in üblicher Weise. Ausb. 44% **9a**.

Herstellung der Thioamide **23**

N-[1.1-Dimethyl-2-phenyl-äthyl]-isonicotinsäurethioamid (**23a**): Man erhitzt 50 g *N*-[1.1-Dimethyl-2-phenyl-äthyl]-isonicotinsäureamid (**22a**) in 300 ccm absol. Pyridin mit 50 g Phosphor(V)-sulfid 4 Stdn. in einem Autoklaven unter Schütteln auf 150°. Das Pyridin wird nun i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit 200 ccm Wasser versetzt, mit 50proz. Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird mit 5proz. Salzsäure behandelt, der anfallende kristalline, gelbe Niederschlag abgenutscht und die wäßr. saure Phase mit dem Niederschlag vereinigt. Man stellt abermals natronalkalisch und nimmt das Thioamid in Chloroform auf. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein fester Rückstand, der aus Cyclohexan unter Zusatz von wenig Äthanol umkristallisiert wird. Ausb. 30 g (56%) vom Schmp. 147–148°.

$C_{16}H_{18}N_2S$ (270.4) Ber. C 71.07 H 6.71 N 10.36 S 11.86

Gef. C 71.30 H 6.77 N 10.53 S 11.78

UV (Methanol): $\lambda_{max} > 400 m\mu$, Schulter bei λ 270 $m\mu$ ($\epsilon = 21100$).

IR: N–H 3360, C=S 1515/cm.

NMR: $\tau = 1.5–1.8$ (2H-m, α -Pyridyl-H); 2.3–3.0 (8H-m, arom. H, N–H); 6.57 (2H-s, CH_2); 8.41 (6H-s, $C(CH_3)_2$).

Entsprechend wurden hergestellt: **23f** (Schmp. 137°); **23g** (Schmp. 167°).

Methode D (Dehydrierung von Tetrahydroisochinolinen **26**)

Methode D 1: 12.6 mMol **26** in 10 ccm Eisessig werden zur Lösung von 3.5 g $Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$ in 35 ccm 50proz. Essigsäure gegeben. Man erwärmt 90 Min. auf dem siedenden Wasserbad, verdünnt mit Wasser und macht mit Natronlauge schwach alkalisch. Aufarbeitung wie üblich. Ausb. 91% **9a**; 88% **9f**.

Methode D 2: Durchführung wie unter D 1, jedoch Verwendung von Chrom(VI)-oxid als Dehydrierungsmittel. So wurden hergestellt: **9a** (44%); **9b** (60%); **9bb** (63%).

Methode D 3: 12.6 mMol **26a** werden mit 28 g Quecksilber(II)-acetat in einem Gemisch von 100 ccm Eisessig und 300 ccm Wasser 150 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Aufarbeitung ergibt 61% **9a**.

Methode D 4: 11.1 mMol **26** werden in 50 ccm 2proz. Essigsäure gelöst und zu einer Lösung von 7.11 g Quecksilber(II)-acetat sowie 8.31 g Äthylendiamintetraessigsäure-dinatriumsalz in 100 ccm 1proz. Essigsäure gegeben und 3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Hierbei scheidet sich Quecksilber ab. Man dekantiert, macht ammoniakalisch und extrahiert mit Chloroform. Ausb. 95% **9a**; 93% **9k**.

Methode D 5: Zu 25 mMol **26** in 25 ccm siedendem Äthanol wird unter Rühren innerhalb von 3 Stdn. eine Lösung von 6.4 g (25 mMol) *Jod* in 60 ccm Äthanol getropft. Anschließend kocht man 3 Stdn. unter Rückfluß, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab und versetzt den Rückstand mit verd. *Salzsäure*. Die salzsaure Lösung wird mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherextrakt verworfen, die wäßrige Phase mit *Natronlauge* bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Aufarbeitung ergibt 88% **9a**; 81% **9b**.

Methode D 6: Eine Lösung von 12.6 mMol **26** in 50 ccm *Nitrobenzol* wird 6 Stdn. auf 180° erhitzt. Nach dem Erkalten rührt man in verd. *Salzsäure* ein und schüttelt mit Äther aus. Die saure, wäßrige Phase wird natronalkalisch gestellt und das abgeschiedene Öl in Chloroform aufgenommen. Ausb. 53% **9a**; 50% **9b**.

Methode D 7: Eine Lösung von 10 mMol **26** in 100 ccm Benzol wird mit 7.0 g frisch gefälltem und anschließend bei 125° i. Vak. getrocknetem *Mangan(IV)-oxid* 6 Stdn. am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung ergibt 75% **9b**; 63% **9bb**.

Methode D 8: 20 mMol **26** und 1.3 g *Palladium* auf A-Kohle (10proz.) werden in einem Kölbchen 1 Stde. auf 180° erhitzt. Nach Aufarbeitung erhält man 53% **9a**; 80% **9a**.

Methode D 9: Die Mischung von 12.6 mMol **26**, 3 g *Raney-Nickel* und 15 g Naphthalin wird 12 Stdn. auf 200° erhitzt. Ausb. 50% **9a**.

2. Darstellung der 3.3-disubstituierten 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinoline **26**

Methode E: Reduktion von 3.3-disubstituierten 3.4-Dihydro-isochinolininen 9

Methode E 1: 50 mMol **9** werden in 100 ccm Methanol unter Rühren in kleinen Portionen mit 2.25 g *Natriumborhydrid* versetzt. Man kocht 2 Stdn. unter Rückfluß, fügt weitere 4.5 g Natriumborhydrid zu, erhitzt nochmals 5 Stdn., dampft das Lösungsmittel ab, gibt 100 ccm Wasser zu und schüttelt zweimal mit je 100 ccm Äther aus. Die Ätherlösung wird vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand im Feinvakuum destilliert und aus den in Tab. 2 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert bzw. in die dort aufgeführten Salze übergeführt.

Methode E 2: 50 mMol **9a** werden mit 4 g *LiAlH₄* in 100 ccm Tetrahydrofuran in üblicher Weise umgesetzt. Man erhält 42% **26a**.

Methode E 3: 50 mMol **9** werden mit 40 g granuliertem *Zinn*, 124 ccm konz. *Salzsäure*, 61 ccm Wasser, 124 ccm Äthanol und 1 Tropfen 5proz. *Kupfersulfat*-Lösung 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man gibt nochmals die Hälfte der angegebenen Volumina an konz. *Salzsäure*, Wasser, Äthanol und *Kupfersulfat*-Lösung zu und erhitzt weitere 4 Stdn. Nicht umgesetztes *Zinn* filtriert man ab, versetzt das Filtrat mit überschüssiger 40proz. *Natronlauge*, so daß das zunächst ausgefallene *Zinn(II)-hydroxid* möglichst weitgehend wieder in Lösung geht, und zieht viermal mit je 200 ccm Äthylenchlorid aus. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man: **26a** (67%); **26b** (53%); **26p** (66%); **26q** (70%).

Methode E 4: 50 mMol **9** werden in 100 ccm Methanol mit 1.2 g *Palladium* auf A-Kohle (10proz.) bei 50° und 50 at *Wasserstoff* bis zur Aufnahme der berechneten Menge *Wasserstoff* hydriert. Ausb. 80% **26a**; 79% **26q**.

Ähnliche Ergebnisse erzielt man mit *Raney-Nickel* oder *Platin(IV)-oxid* als Katalysatoren. Mit *Kupferchromoxid* bei 120° und 100 at Druck sind die Ausbeuten nahezu quantitativ.

Methode F: Ringschluß nach Pictet-Spengler

a) *Schiffsche Basen 25:* 14.9 g (0.1 Mol) *1.1-Dimethyl-2-phenyl-äthylamin* werden tropfenweise und unter Rühren mit 10.7 g (0.1 Mol) *Pyridin-carbaldehyd-(4)* versetzt. Es tritt unter

Wasserabspaltung Erwärmung ein. Man rührt 2 Stdn. bei Raumtemp. weiter, nimmt dann in Äther auf, trocknet über Natriumsulfat, vertreibt das Lösungsmittel und destilliert das verbleibende Öl i. Vak. Man erhält 21 g (88%) **25a** vom Sdp._{0,05} 121–122°.

Entsprechend stellt man her: **25b** (Sdp._{0,05} 119–120°, Ausb. 65%); **25f** (Sdp._{0,05} 125°, 79%); **25u** (Sdp._{0,05} 132°, 81%); **25t** (Sdp._{0,05} 127–128°, 67%).

b) **Ringschluß**: 23.8 g (0.1 Mol) *1.1-Dimethyl-2-phenyl-N-[pyridyl-(4)-methyl]-äthylamin* (**25a**) erhitzt man unter Rühren mit 100 ccm *o*-Dichlorbenzol und 200 g *Polyphosphorsäure* 4–5 Stdn. auf 100°. Anschließend trägt man das Reaktionsprodukt in warmes Wasser ein, macht mit 40proz. Natronlauge alkalisch und schüttelt mehrmals mit je 100 ccm Äther aus. Der Ätherextrakt wird dann dreimal mit je 50 ccm 12proz. Salzsäure ausgezogen, die salzsaure, wäßrige Lösung wiederum mit 40proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Das anfallende Öl erstarrt kristallin und wird abgesaugt. Aus Petroläther umkristallisiert, schmilzt das erhaltene *3.3-Dimethyl-1-[pyridyl-(4)]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin* (**26a**) bei 97–98°, Ausb. 16.5 g (69%).

Entsprechend erhält man: **26b** (58%); **26f** (44%); **26u** (73%); **26t** (46%); **26bb** (n_D^{20} 1.5390; Ausb. 66%, bezogen auf *1.1-Dimethyl-2-phenyl-äthylamin*).

3. 3.3-Dialkylsubstituierte 2-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoline 27

Methode G 1: Eine Lösung von 29.8 mMol **9** bzw. **26** und von 3.5 ccm 40proz. *Formalin* in 40 ccm Methanol wird nach Zugabe von 2 g *Raney-Nickel* bei 50° und 50 at *Wasserstoff* 4 Stdn. hydriert. Man filtriert, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Äther auf, wäscht mit Wasser, trocknet die Ätherlösung mit Natriumsulfat und dampft sie ein. Der Rückstand wird umkristallisiert bzw. in die in Tab. 3 genannten Salze übergeführt.

Methode G 2: Man löst unter Erwärmen 1.8 g *Paraformaldehyd* in 6 g 98proz. *Ameisensäure*, gibt unter Rühren 16.8 mMol **9** oder **26** zu, erhitzt 15 Min. auf 70–80°, rührt anschließend in Wasser ein, neutralisiert mit Natriumcarbonat und schüttelt mit Chloroform aus. Ausb. 82% **27a**.

Methode H: 30 mMol **28**, gelöst in 150 ccm Tetrahydrofuran, werden mit 2.3 g (60.6 mMol) *LiAlH₄* 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht.

4. 3.3-Dialkylsubstituierte 2-Formyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoline 28

Methode J 1: 25.9 mMol **9** (bzw. deren Hydrochloride) werden in 28 ccm 100proz. *Ameisensäure* und 140 ccm Formamid 9 Stdn. auf 150–160° erhitzt. Nach dem Abkühlen macht man ammoniakalisch, wobei ein kristalliner Niederschlag entsteht, den man absaugt und mit Wasser nachwäscht. Weitere Einzelheiten siehe Tab. 3.

Methode J 2: Man erhitzt 21.0 mMol **26a** mit 15 ccm 85proz. *Ameisensäure* 8 Stdn. bei einer Badtemp. von 150–160°, arbeitet wie unter J 1 weiter und erhält 89% **28a**.

5. 3.3-Dimethyl-2-acetyl-1-[pyridyl-(4)]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (**29a**)

Zu 23.8 g (0.1 Mol) **26a** und 11.6 g (0.103 Mol) *N-Äthyl-piperidin* in 200 ccm CHCl_3 werden unter Rühren bei 0 bis +5° 8.15 g (0.104 Mol) *Acetylchlorid* in 100 ccm CHCl_3 getropft. Anschließend wird 3 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Wasser eingetragen und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Den nach Abziehen des Äthers verbleibenden Rückstand kristallisiert man aus Essigsäure-äthylester und Aceton um (s. Tab. 3).

6. 6-Pyridyl-1.2.3.4.4a.10b-hexahydro-phenanthridine 21m und 21n

Die Verbindungen wurden nach Methode C 1 dargestellt.

21m: Sdp_{0.05} 143–146°, Ausb. 42%.

$C_{18}H_{18}N_2$ (262.4) Ber. N 10.68 Gef. N 10.35

UV (Methanol): λ_{max} 262 m μ ($\epsilon = 9450$).

IR (CH₂Cl₂): C=N, C=C 1612, 1600/cm; nicht übereinstimmend mit IR von **9m**.

NMR: $\tau = 1.1$ – 1.4 (2H-m, α -Pyridyl-H); 2.2–3.0 (6H-m, arom. H); 6.0–6.5 (1H-m, 4a-H); 6.7–9.0 (9H-m).

21n: Sdp_{0.03} 146°, Ausb. 44%.

$C_{18}H_{18}N_2$ (262.4) Ber. N 10.68 Gef. N 10.56

UV (Methanol): λ_{max} 262–263 m μ ($\epsilon = 11000$).

IR (CH₂Cl₂): C=N 1610/cm; nicht übereinstimmend mit IR von **9n**.

[12/70]