

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

Isochinoline, II²⁾

3.3-Dialkylsubstituierte 3.4-Dihydro-isochinoline aus Alkyl-aryl-cyclopropanen

Aus den Forschungslaboratorien der Firma Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riß (Eingegangen am 30. April 1970)

Alkyl-aryl-cyclopropane **8** reagieren unter den Bedingungen der *Graf-Ritter*-Reaktion über Dialkyl-benzyl-carboniumionen **1** mit Nitrilen **2** zu 3.3-dialkylsubstituierten 3.4-Dihydro-isochinolinen **3**. Der Einfluß der Substituenten R¹, R² und R³ in **8** auf den Reaktionsverlauf wird besprochen.

Isoquinolines, II²⁾

3.3-Dialkyl-3.4-dihydroisoquinolines from Alkyl-aryl-cyclopropanes

Under the conditions of the *Graf-Ritter* reaction alkyl-aryl-cyclopropanes **8** react with nitriles **2** via dialkyl-benzyl-carbonium ions **1** to give 3.3-dialkyl-3.4-dihydroisoquinolines **3**. The effect of the substituents R¹, R², and R³ in **8** on the reaction is discussed.

3.3-Dialkylsubstituierte 3.4-Dihydro-isochinoline **3** lassen sich unter geeigneten Reaktionsbedingungen leicht aus Dialkyl-arylmethyl-carboniumionen **1** und Nitrilen **2** herstellen²⁾. Die erforderlichen Carboniumionen **1** entstehen unter dem Einfluß der verwendeten sauren Katalysatoren aus Carbinolen, Estern oder Halogeniden der Formeln **4** oder **5**, aus Styrolen **6** oder Allylbenzolen **7**.

Es stellte sich die Frage, ob man Carboniumionen vom Typ **1** auch aus Alkyl-aryl-cyclopropanen **8**, die mit **6** oder **7** isomer sind, erhalten kann, womit sich ein weiterer Weg zur Synthese von 3.3-dialkylsubstituierten 3.4-Dihydro-isochinolinen eröffnen würde.

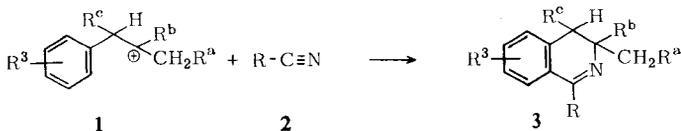
Daß Cyclopropane in Gegenwart von *Lewis*-Säuren auf Nucleophile alkylierend wirken, ist nicht neu. So reagiert Cyclopropan unter *Friedel-Crafts*-Bedingungen mit Benzol zu *n*-Propyl-benzol³⁾, Methyl-cyclopropan zu sek.-Butyl-benzol⁴⁾. Bemerkenswert ist, daß diese Cyclopropane nicht zunächst zu Olefinen isomerisiert werden, deren Umsetzungen mit Aromaten man schon lange kennt^{3,4)}.

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

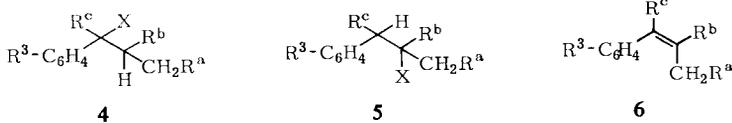
²⁾ I. Mittel.: E. Seeger, W. Engel, H. Teufel und H. Machleidt, Chem. Ber. **103**, 1674 (1970).

³⁾ A. V. Grosse und V. N. Ipatieff, J. org. Chemistry **2**, 447 (1937).

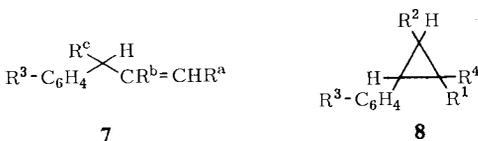
⁴⁾ H. Pines, W. D. Huntsman und V. N. Ipatieff, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4343 (1951).



$R^a, R^c = H, \text{ Alkyl}; R^b = \text{ Alkyl}$



$X = \text{ Cl, Br, J, OH, OAc}$



$R^1 = \text{ Alkyl}; R^2, R^4 = \text{ H, Alkyl}$

Ein erfolgreicher Verlauf der geplanten Reaktion war allerdings nicht vorherzusehen, da 1-Methyl-2-phenyl-cyclopropan und 1-Äthyl-2-phenyl-cyclopropan mit Schwefelsäure lediglich gummiartige Polymere neben Spuren flüchtiger Öle ergeben⁵⁾. Die Bildung von 1.1.2-Trimethyl-indan aus 1-Isopropyl-2-phenyl-cyclopropan unter dem Einfluß von 90proz. Schwefelsäure, die über ein Carboniumion des interessierenden Typs **1** verläuft⁵⁾, ließ einen Versuch jedoch aussichtsreich erscheinen.

Schon die ersten mit 1-Alkyl-2-aryl-cyclopropanen **9** (Typ **8**, $R^2 = R^4 = \text{H}$) durchgeführten Umsetzungen bestätigten unsere Vermutung, daß die von *Davidson* und *Feldman* beschriebene Isomerisierung bzw. Polymerisation von 1-Alkyl-2-phenyl-cyclopropanen in schwefelsaurem Medium⁵⁾ wenigstens teilweise über Carboniumionen vom Typ **1** verläuft, die sich in Gegenwart von Nitrilen als 3-Methyl-3-alkyl-3.4-dihydro-isochinoline **10** abfangen lassen.

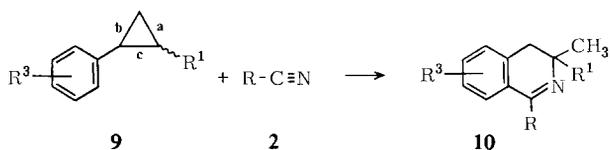
Von den drei bei Öffnung der Bindungen **a**, **b** bzw. **c** des Cyclopropanrings von **9** entstehenden Carboniumionen **14**, **11** und **13** hat nur **11** die Möglichkeit, unter Hydridwanderung in das energetisch günstige, für einen Dihydroisochinolin-Ringschluß geeignete tertiäre Dialkyl-benzyl-Carboniumion **12** überzugehen, während **13** und **14** vermutlich unter Deprotonierung leicht polymerisierende Styrole bilden^{6,7a,8)}

5) *D. Davidson* und *J. Feldman*, *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 488 (1944).

6) Die nichtbasischen Reaktionsprodukte wurden nicht untersucht.

7) 7a) Bei gaschromatographischer Untersuchung von rohem **18a**, erhalten nach Methode B, an einer 1 m XE-60-Säule^{7b)} bei 190° konnte ein Begleiter mit höherer Retentionszeit (~3 Flächen-%) nachgewiesen werden. 7b) 5% Cyanosilicongummi auf Chromosorb G-AW, Hersteller Supelco Inc., Bellefonte, Pa. 16 823.

8) Phenyl-cyclopropan ergab unter den Reaktionsbedingungen keine 3.4-Dihydro-isochinoline.



Nicht ohne weiteres verständlich sind die unerwartet hohen Ausbeuten an Reaktionsprodukten, die über die Ionen **11** bzw. **12** entstehen (Tab. S. 251).

Die Cyclopropane **9** reagieren offensichtlich über die gleichen Zwischenstufen, die auch bei der Umsetzung von **4**, **5**, **6** oder **7** mit Nitrilen durchlaufen werden. Einen Hinweis hierfür bietet die Beobachtung, daß 1-Methyl-2-äthyl-3-phenyl-cyclopropan (**15h**) und 2-Methyl-1-phenyl-pentanol-(2) mit 4-Cyan-pyridin in D_2SO_4 unter Standardbedingungen ein Dihydroisochinolin **18h** ergeben, das an den gleichen Positionen und in gleichem Umfang deuteriert ist. Protonierte Cyclopropane, z. B. überbrückte⁹⁾ Ionen, die man sich prinzipiell auch aus **4**, **5**, **6** und **7** entstanden denken kann, haben unserer Auffassung nach für den gleichartigen Deuterierungsverlauf keine Bedeutung, denn die Gleichgewichte zwischen **11**, **12** und weiteren prototropen Carboniumionen¹⁰⁾ dürften sich rasch einstellen¹¹⁾.

Gleichgewichte zwischen Ionen mit verschiedenem Kohlenstoffgerüst hingegen bilden sich vor dem nucleophilen Angriff des Nitrils **2** nicht oder nur unvollständig aus, wofür die mit den Cyclopropanen **26** und **33** sowie dem Carbinol **34** erhaltenen Ergebnisse sprechen. Ionen wie **13** und **14** haben mithin nur eine geringe Chance, in die für den Ringschluß vorteilhaften Ionen **11** und **12** überzugehen. Daher muß für die bevorzugte Bildung der Ionen **11** bzw. **12** eine Ringöffnung der Alkyl-aryl-cyclopropane **9** im Sinne der Regel von *Markownikoff*¹²⁾ ganz oder überwiegend verantwortlich sein. Der vermutliche Übergangszustand eines methylüberbrückten Ions wird offenbar deshalb bevorzugt, weil in den zu **11** bzw. **13** führenden Stoßkomplexen eine sekundäre Alkylgruppe aufgrund ihres induktiven Effektes die positive Ladung besser als ein primäres Alkyl stabilisiert.

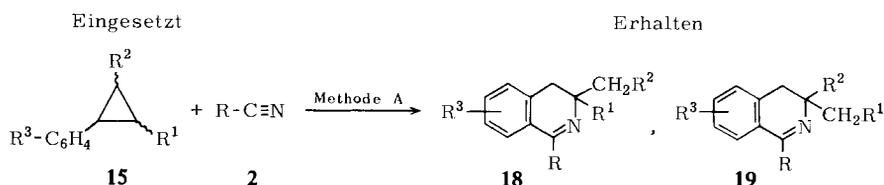
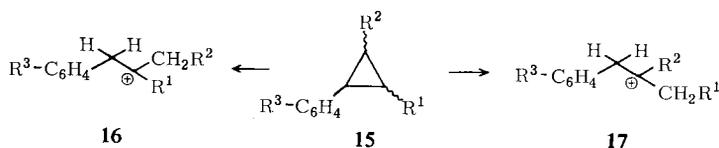
⁹⁾ Kohlenstoff-überbrückte Ionen sollten bei den von uns verwendeten Alkyl-aryl-cyclopropanen **9** gegenüber wasserstoff-überbrückten begünstigt sein. Siehe *R. L. Baird* und *A. A. Aboderin*, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 252 (1964).

¹⁰⁾ *S. I. c. 2)*, Anm.¹⁰⁾.

¹¹⁾ Substituierte Cyclopropane, z. B. Äthylcyclopropan, erleiden in $\text{FSO}_3\text{H}/\text{SbF}_5/\text{SO}_2/\text{ClF}$ auch bei tiefen Temperaturen rasche protolytische Ringöffnung, ohne daß protonierte Cyclopropane als Zwischenstufen gefaßt werden können: *G. A. Olah* und *J. Lukas*, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 933 (1968).

¹²⁾ Bzgl. *Markownikoff*-Ringöffnungen von Cyclopropanen siehe z. B.: ^{12a)} *M. Yu. Lukina*, *Russ. Chem. Rev.* **31**, 419 (1962); ^{12b)} *R. J. Ouelette*, *R. D. Robins* und *A. South Jr.*, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 1619 (1968); ^{12c)} *E. J. Moriconi*, *J. F. Kelly* und *R. A. Salomone*, *J. org. Chemistry* **33**, 3448 (1968); ^{12d)} *P. E. Peterson* und *G. Thompson*, *J. org. Chemistry* **33**, 968 (1968).

Einheitliche Endprodukte lassen auch 1.2-Dialkyl-3-aryl-cyclopropane **15** (Typ **8**, $R^4 = H$) erwarten, sofern R^1 und R^2 gleich oder über eine Polymethylenkette verknüpft sind, da dann die beiden durch Ringöffnung entstehenden Carboniumionen **16** und **17** identisch werden. In allen anderen Fällen entstehen erwartungsgemäß Gemische zweier isomerer 3,3-Dialkyl-3,4-dihydro-isochinoline **18** und **19**. Die Zusammensetzung der Produktgemische kann man gaschromatographisch durch Vergleich mit authentischen Substanzen leicht analysieren; die Abtrennung und Reinisolierung wenigstens eines Isomeren ist häufig schon durch fraktionierte Kristallisation der Basen oder Salze möglich.

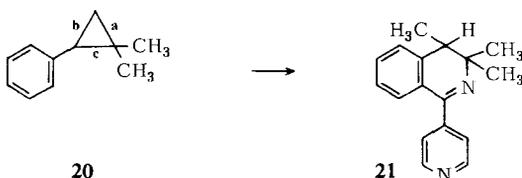


	R^1	R^2	R^3		R	% Ausb.	Verhältnis ^{a)} 18 : 19
15a	CH ₃	H	H	18a	4-C ₅ H ₄ N	80	-
15a	CH ₃	H	H	18b	3-C ₅ H ₄ N	80	-
15c	CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃	18c	4-C ₅ H ₄ N	56	-
15d	CH ₃	CH ₃	H	18d	4-C ₅ H ₄ N	92	-
15e	C ₂ H ₅	H	H	18d	4-C ₅ H ₄ N	74	-
15f	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	18f	4-C ₅ H ₄ N	38	-
15g	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	18g	4-C ₅ H ₄ N	65	-
15h	CH ₃	C ₂ H ₅	H	18h + 19h	4-C ₅ H ₄ N	80	57 : 43
15i	C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	18i + 19i	4-C ₅ H ₄ N	55	85 : 15
15k	CH ₃	H	<i>p</i> -Cl	18k	4-C ₅ H ₄ N	6	-

^{a)} Bestimmt durch gaschromatographische Untersuchung an Carbowax-Säule 20 M (Bodenseewerk Perkin-Elmer & Co. GmbH, Best.-Nr. 158-72-085) bei 190°.

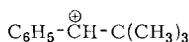
Die Umsetzung von 1,1-Dimethyl-2-phenyl-cyclopropan (**20**)¹³⁾ (Typ **8**; $R^1, R^4 = CH_3$; $R^2, R^3 = H$) mit 4-Cyan-pyridin in konz. Schwefelsäure ergab als einziges basisches Reaktionsprodukt zu 56% das Dihydroisochinolin **21**.

¹³⁾ J. E. Hodgkins, J. D. Woodyard und D. L. Stephenson, J. Amer. chem. Soc. **86**, 4080 (1964).

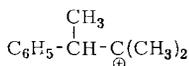


20

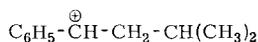
21



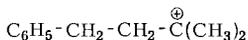
22



23

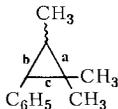


24

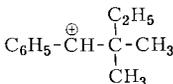


25

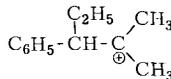
Der einheitliche Reaktionsverlauf wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß die Öffnung des Cyclopropanrings von **20** an der Bindung **b** — über das Benzylkation **22** durch *Wagner-Meerwein*-Umlagerung — zum gleichen für den Dihydroisochinolin-Ringschluß vorteilhaften tertiären Carboniumion **23** führt, das auch direkt durch Öffnung von **20** an der Bindung **a** entsteht, während Öffnung an der Bindung **c** das Benzylkation **24** bzw. das tertiäre Carboniumion **25** ergibt, die unter den Reaktionsbedingungen vermutlich beide zum 1.1-Dimethyl-indan weiterreagieren.



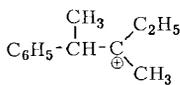
26



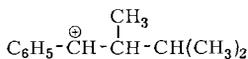
27



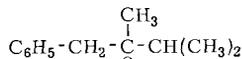
28



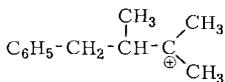
29



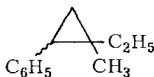
30



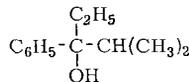
31



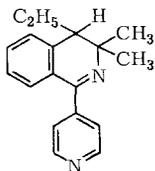
32



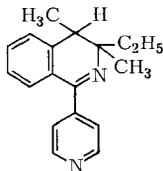
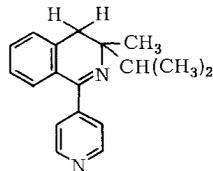
33



34



35

*cis + trans* 36

37

Ein noch komplizierterer Reaktionsverlauf ist für Arylcyclopropane von der Art der Verbindungen **26** und **33** zu erwarten. **26** sollte durch Öffnung des Cyclopropanrings an der Bindung **b** zunächst in das Kation **27**, anschließend durch *Wagner-Meerwein*-Umlagerung in ein Gemisch der Carboniumionen **28** und **29** übergehen. **28** sollte auch durch Öffnung des Cyclopropanrings von **26** an der Bindung **a** entstehen. Öffnung an der Bindung **c** würde über das Carboniumion **30** durch Hydridwanderung das tertiäre Ion **31** ergeben, das zwar prinzipiell gleichfalls zum Dihydroisochinolin-Ringschluß befähigt wäre, aber — wie die Arbeit von *Davidson* und *Feldman*⁵⁾ lehrt — unter den Reaktionsbedingungen über **32** zum 1.1.2-Trimethylindan cyclisieren kann. Ähnliche Überlegungen gelten für das Cyclopropan **33**, das ebenfalls in die beiden mit Nitrilen als Dihydroisochinoline abfangbaren Carboniumionen **28** und **29** übergehen sollte.

Diese Überlegungen werden vom Experiment bestätigt:

Eingesetzt	Erhalten	% Ausb.
26	35 + 36 (56 : 44 ^{a)} ; 54 : 45 ^{b)})	32
33	35 + 36 (17 : 83 ^{a)} ; 20 : 80 ^{b)})	51
34	35 + 36 (66 : 34 ^{a)} ; 62 : 38 ^{b)})	86

a) Carbowax, 200°.

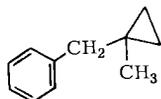
b) 5% XE 60/Chromosorb G-AW^{7b)}, 190°.

Erwartungsgemäß entsteht aus beiden Cyclopropanen **26** und **33** bei der Umsetzung mit 4-Cyan-pyridin ein Gemisch der beiden Dihydroisochinoline **35** und **36**. Im Einklang mit den oben skizzierten Überlegungen ist der Anteil von **35** im Gemisch bei der Umsetzung von **26** wesentlich höher als bei **33**. Die Bildung nennenswerter Mengen des Dihydroisochinolins **37** aus **26** kann NMR-spektroskopisch ausgeschlossen werden.

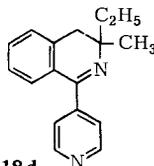
Überraschend ergibt das Carbinol **34**¹⁴⁾ bei der Umsetzung mit 4-Cyan-pyridin gleichfalls ein Gemisch der Dihydroisochinoline **35** und **36**. Die Base **35** kristallisiert auf Grund ihres hohen Schmelzpunktes von 109° aus dem Gemisch aus, wodurch die Analyse der aus **26**, **33** und **34** erhaltenen Produktgemische mittels Gaschromatographie und NMR-Spektroskopie wesentlich erleichtert wird.

Dieser Versuch zeigt, daß Dialkyl-[α -phenyl-alkyl]-carbonium-Ionen von der Art des Ions **28** unter den Reaktionsbedingungen relativ langlebig sind und vor der Umsetzung mit Nitrilen **2** die Möglichkeit zur Isomerisierung und partiellen Gleichgewichtseinstellung mit Benzylkationen vom Typ **27** haben.

Auch aus 1-Alkyl-1-arylmethyl-cyclopropanen können Carbonium-Ionen vom Typ **1** entstehen. So reagiert 1-Methyl-1-benzyl-cyclopropan (**38**) mit 4-Cyan-pyridin in 72proz. Perchlorsäure in einer Rohausbeute von 81% zum Dihydroisochinolin **18d**.



38



18d

¹⁴⁾ R. C. Huston, R. L. Guile, D. L. Bailey, R. J. Curtis und M. T. Esterdahl, J. Amer. chem. Soc. **67**, 899 (1945).

Den Herren *D. Heimann* und *M. Pahlke* 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*, für die Durchführung der gaschromatographischen Untersuchungen Herrn *Dr. W. Grell* und Frau *D. Rimbach* verbindlichst zu danken. — Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der Firma *Dr. Karl Thomae GmbH* ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die UV-Spektren in Äthanol wurden mit dem Beckman DK 2 bzw. Perkin-Elmer 137 UV, die IR-Spektren in CH_2Cl_2 mit dem Perkin-Elmer-Prismen-Gitterspektrometer Modell 221, die NMR-Spektren in CDCl_3 mit dem Varian A 60-Gerät (TMS als innerer Standard) aufgenommen, die gaschromatographischen Analysen mit dem Fraktometer Perkin-Elmer F-20 bzw. 900 HF 2 durchgeführt. Für präparative Trennungen diente das Perkin-Elmer-Fraktometer 116 (6 m Säulenlänge). Dünnschichtchromatogramme auf Glasplatten mit Kieselgel G wurden mit Benzol/Essigester (6:1) entwickelt und durch Besprühen mit *Dragendorff's* Reagens sichtbar gemacht.

Ausgangssubstanzen

Die erforderlichen Alkyl-aryl-cyclopropane können, soweit noch nicht bekannt, nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden. Durch Pyrolyse^{15,16} entsprechend substituierter 5-Aryl- Δ^2 -pyrazoline wurden erhalten: 1-Methyl-2-phenyl-cyclopropan (**15a**), 1-Methyl-2-*p*-tolyl-cyclopropan (**15c**), 1,2-Dimethyl-3-phenyl-cyclopropan (**15d**), 1-Äthyl-2-phenyl-cyclopropan (**15e**), 1-Phenyl-2-benzyl-cyclopropan (**15f**), 1-Methyl-2-äthyl-3-phenyl-cyclopropan (**15h**), 1-Äthyl-2-propyl-3-phenyl-cyclopropan (**15i**), 1-Methyl-2-[4-chlor-phenyl]-cyclopropan (**15k**)¹⁷. Bewährt hat sich auch die Anlagerung von Halogen-carbenen an Olefine^{13,18,19} und anschließende Enthalo-genierung mit Natrium in Methanol¹⁹ oder Zink in äthanolischer Äthylatlösung¹³. So erhielt man aus Cyclohexen und Benzalchlorid: 7-Phenyl-norcaran (**15g**), aus β,β -Dimethyl-styrol und Chloroform: 1,1-Dimethyl-2-phenyl-cyclopropan (**20**), aus 2-Methyl-buten-(2) und Benzalchlorid: 1,1,2-Trimethyl-3-phenyl-cyclopropan (**26**), aus 2-Methyl-buten-(1) und Benzalchlorid: 1-Methyl-1-äthyl-2-phenyl-cyclopropan (**33**), aus Methallyl-benzol und Chloroform: 1-Methyl-1-benzyl-cyclopropan (**38**).

3,3-Dimethyl-1-[pyridyl-(4)]-3,4-dihydro-isochinolin (**18a**)

Methode A (Schwefelsäure als Kondensationsmittel): Zu der Lösung von 10,4 g (0,10 Mol) 4-Cyan-pyridin in 30 ccm 1,2-Dichlor-benzol tropfte man unter Eiskühlung 50 ccm konz. Schwefelsäure so rasch zu, daß die Mischung sich nicht über + 5° erwärmte. Nach Fortnahme der Kühlung ließ man unter Rühren 13,2 g (0,10 Mol) 1-Methyl-2-phenyl-cyclopropan (**15a**) so zufließen, daß die Temp. rasch auf 80° anstieg und auf dieser Höhe blieb. Nach beendeter Zugabe rührte man 1 Stde. bei 70–80° weiter, ließ erkalten und schüttete den Ansatz auf

¹⁵ Yu. S. Shabarov, V. K. Potapov, N. M. Koloskova, A. A. Podterebkova, V. S. Svirina und R. Ya. Levina, J. gen. Chemistry USSR **34**, 2861 (1964).

¹⁶ G. Lardelli und O. Jeger, Helv. chim. Acta **32**, 1817 (1949).

¹⁷ Das Präparat, aus einem nach Analyse, Spektren und Gaschromatogramm von Benzaldehyd freien *p*-Chlor-benzaldehyd bzw. aus analysenreinem 1-[4-Chlor-phenyl]-buten-(1)-on-(3) über 3-Methyl-5-[4-chlor-phenyl]- Δ^2 -pyrazolin hergestellt, enthält reproduzierbar geringe Mengen (3,1 bzw. 3,4%) von 1-Methyl-2-phenyl-cyclopropan, vermutlich aus einer Enthalo-genierungsreaktion mit Hydrazinhydrat stammend. Diese Verunreinigung erklärt die geringen Ausbeuten bei der Synthese von **18k**.

¹⁸ H. Komrsová und J. Farkaš, Collect. Czechoslov. chem. Commun. **25**, 1977 (1960).

¹⁹ W. J. Dale und P. E. Swartzentruber, J. org. Chemistry **24**, 955 (1959).

Dargestellte Ausgangs-Cyclopropane²⁰⁾

	% Ausb.	Sdp./Torr	n_D^{20}	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	Analyse H Cl		$x^{a)}$	$q^{b)}$	$V^{c)}$
15a	53	73–75°/20	1.5211	C ₁₀ H ₁₂ (132.2)	Ber. 90.85 Gef. 90.70	9.15 9.11	— —	2	1:1.9	<0.7%
15c	72	95–96°/18	1.5182	C ₁₁ H ₁₄ (146.2)	Ber. 90.35 Gef. 89.50	9.65 10.10	— —	2	1:1.5	<0.8%
15d	46	78–85°/14	1.5145	C ₁₁ H ₁₄ (146.2)	Ber. 90.35 Gef. 90.40	9.65 9.74	— —	4	59.3:1.1:0.5:38.8	<0.8%
15e	80	77–80°/11	1.5135	C ₁₁ H ₁₄ (146.2)	Ber. 90.35 Gef. 90.30	9.65 9.62	— —	2	1:1.8	<7.5%
15f	76	167–171°/10	1.5770	C ₁₆ H ₁₆ (208.3)	Ber. 92.26 Gef. 91.90	7.74 8.22	— —	2	1:2.0	~1.3%
15g	56	124–126°/13	1.5465	C ₁₃ H ₁₆ (172.3)	Ber. 90.64 Gef. 90.60	9.36 9.26	— —	2	1:6.0	<7.0%
15h	59	88–92°/11	1.5095	C ₁₂ H ₁₆ (160.3)	Ber. 89.94 Gef. 89.60	10.06 9.69	— —	4	14.5:1.8:1:7.0	<12.8%
15i	49	114–121°/14	1.5042	C ₁₄ H ₂₀ (188.3)	Ber. 89.30 Gef. 89.20	10.71 11.00	— —	4	8.1:1:2.1:3.9	<22.3%
15k ¹⁷⁾	28	98–103°/15	1.5388	C ₁₀ H ₁₁ Cl (166.7)	Ber. 72.07 Gef. 72.20	6.65 6.62	21.27 21.30	2	1:1.7	~3.5%
20	49	67–69°/10	1.5050	C ₁₁ H ₁₄ (146.2)	Ber. 90.35 Gef. 90.10	9.65 9.61	— —	1	—	<6.1%
26	60	83–85°/14	1.5074	C ₁₂ H ₁₆ (160.3)	Ber. 89.94 Gef. 90.10	10.06 9.96	— —	2	1:2.0	~11.3%
33	54	83–85.5°/10	1.5070	C ₁₂ H ₁₆ (160.3)	Ber. 89.94 Gef. 90.00	10.06 10.15	— —	2 ^{c)}	1:1.6 ^{c)}	<0.6% ^{c)}
38	41	73–74°/12	1.5059	C ₁₁ H ₁₄ (146.2)	Ber. 90.35 Gef. 90.30	9.65 9.90	— —	1	—	<0.1%

a) x = Zahl der nachgewiesenen^{d)} geometrischen Isomeren.

b) q = Mengenverhältnis der Isomeren^{d)}.

c) V = Summe der nachgewiesenen^{d)} Verunreinigungen.

d) Gaschromatographische Untersuchung an 15 m Carbowax-Säule 20M-S.C.O.T. (Bodenseewerk Perkin-Elmer & Co. GmbH, Best.-Nr. 666 749), sofern nicht anders angegeben.

e) Gaschromatographische Untersuchung an Poly-diäthylenglykol-adipat, 110°.

300 g Eis. Man extrahierte dreimal mit je 100 ccm Äther, verwarf die Ätherlösung, machte die wäbr. Phase natronalkalisch und extrahierte sie viermal mit je 100 ccm Chloroform. Die Chloroformauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert. Man erhielt 19.0 g (80%) farbloser Kristalle vom Schmp. 172°, nach Analyse, Spektren und Misch-Schmp. mit authent. Material²⁾ identisch.

Entsprechend früheren²⁾ Angaben wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

Methode	Kondensations- mittel	Reakt.- Temp.	Reakt.- Dauer (Stdn.)	% Ausb.
B	HClO ₄	80°	1.5	51
C	SnCl ₄ /HCl	150°	4	25
D	AlCl ₃ /HCl	170°	12	16
E	FeCl ₃ /HCl	150°	4	30
F	ZnCl ₂ /HOAc ^{a)}	160°	8	8
G	PPS ^{b)}	125°	2	5
H	PPE ^{c)}	140°	2	7
I	H ₃ PO ₄	130°	48	5
K	CH ₃ SO ₃ H	120°	3	38
L	C ₆ H ₅ SO ₃ H	132°	36	9
M	BF ₃ ·Ät ₂ O/H ₂ O	180°	48	8

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

b) Polyphosphorsäure.

c) Polyphosphorsäure-äthylester.

²⁰⁾ Die Alkyl-aryl-cyclopropane waren nach spektroskopischer Untersuchung frei von Olefinen.

Nach Methode A wurden erhalten:

3.3-Dimethyl-1-[pyridyl-(3)]-3.4-dihydro-isochinolin (**18b**) aus **15a**;

3.3.7-Trimethyl-1-[pyridyl-(4)]-3.4-dihydro-isochinolin (**18c**) aus **15c**;

3-Methyl-3-äthyl-1-[pyridyl-(4)]-3.4-dihydro-isochinolin (**18d**) aus **15d** und **15e**;

3-Methyl-3-benzyl-1-[pyridyl-(4)]-3.4-dihydro-isochinolin (**18f**) aus **15f**;

1'-[Pyridyl-(4)]-spiro[cyclohexan-1.3'(4'H)-isochinolin] (**18g**) aus **15g**;

7-Chlor-3.3-dimethyl-1-[pyridyl-(4)]-3.4-dihydro-isochinolin (**18k**) aus **15k**.

Die Substanzen gaben zutreffende Elementaranalysen und Spektren und waren nach Dünnschichtchromatogramm und Misch-Schmp. mit authent. Material²⁾ identisch.

3-Methyl-3-n-propyl-1-[pyridyl-(4)]-3.4-dihydro-isochinolin (**18h**) und 3.3-Diäthyl-1-[pyridyl-(4)]-3.4-dihydro-isochinolin (**19h**)

Nach Methode A setzte man 5.2 g (0.05 Mol) 4-Cyan-pyridin mit 8.0 g (0.05 Mol) **15h** in Gegenwart von 25 ccm konz. Schwefelsäure und 15 ccm 1.2-Dichlor-benzol um. Man erhielt 10.5 g (80%) eines hellgelben, allmählich kristallisierenden Produkts, das nach gaschromatographischer Untersuchung (Carbowax, 190°) aus 2 Komponenten im Verhältnis 57:43 bestand. Hieraus konnten durch dreimaliges Umkristallisieren aus Petroläther 5.5 g (42%) **18h** vom Schmp. 71.5–72.5° erhalten werden.

$C_{18}H_{20}N_2$ (264.4) Ber. C 81.78 H 7.63 N 10.60 Gef. C 81.90 H 7.52 N 10.83

NMR: τ 1.2–1.4 (2H-m, α -Pyridyl-H), 2.3–2.9 (6H-m, arom. H), 7.04 (1H-d, J = 16 Hz); 7.34 (1H-d, J = 16 Hz); 8.2–8.7 (4H-m); 8.78 (3H-s, tert. CH₃), 8.9–9.3 (3H-m).

Dihydrobromid: Schmp. 250–252° (Zers., ausgekocht mit Isopropylalkohol)

$C_{18}H_{22}N_2Br_2$ (426.2) Ber. C 50.73 H 5.20 Br 37.50 N 6.57
Gef. C 50.50 H 5.33 Br 37.15 N 6.68

Das im obigen Rohkristallisat enthaltene Nebenprodukt konnte gaschromatographisch durch Retentionszeit und durch präparative Abtrennung (Carbowax-Säule, 190°) als **19h**²⁾ identifiziert werden. Schmp. 60–61° (Petroläther).

Setzte man 1.60 g (0.01 Mol) **15h** mit 1.04 g (0.01 Mol) 4-Cyan-pyridin in Gegenwart von 5 ccm D₂SO₄ (über 99 Atom-% D laut NMR, ca. 98proz. in D₂O) und 3 ccm 1.2-Dichlor-benzol nach Methode A um, so erhielt man 0.80 g (30%) deuteriertes **18h**, Schmp. 70–71°, mit folgendem (Intensitäten bezogen auf arom. H) NMR.

NMR: τ 1.2–1.4 (2H-m), 2.3–2.9 (6H-m), 7.1–7.4 (0.8H-m, breit), 8.3–9.3 (7.5H-m; mit vermutlichen Dubletts bei τ 8.54, J = 6.5 Hz, τ 8.66, J = 6.5 Hz, Singulett bei τ 8.78, \sim 2H, einem vermutlichen Triplett bei τ 9.11, J = 6.5 Hz, \sim 3H).

Verwendete man an Stelle von **15h** 1.78 g (0.01 Mol) 2-Methyl-1-phenyl-pentanol-(2) und arbeitete unter sonst gleichen Bedingungen, so erhielt man 0.80 g (30%) deuteriertes **18h**, Schmp. 70–71°, mit einem sehr ähnlichen NMR.

NMR: τ 1.2–1.4 (2H-m), 2.3–2.9 (6H-m), 7.1–7.4 (0.6H-m, breit), 8.3–9.3 (7.2H-m; mit vermutlichen Dubletts bei τ 8.54, J = 6.5 Hz, und τ 8.66, J = 6.5 Hz, zusammen \sim 2H, Singulett bei τ 8.78, \sim 2H, einem vermutlichen Triplett bei τ 9.11, J = 6.5 Hz, \sim 3H).

Undeuteriertes **18h** wurde unter den Reaktionsbedingungen von D₂SO₄ nicht verändert.

3-Äthyl-3-butyl-1-[pyridyl-(4)]-3.4-dihydro-isochinolin (**18i**) und 3.3-Dipropyl-1-[pyridyl-(4)]-3.4-dihydro-isochinolin (**19i**): 10.4 g (0.10 Mol) 4-Cyan-pyridin und 18.8 g (0.10 Mol) **15i** wurden in Gegenwart von 30 ccm 1.2-Dichlor-benzol mit 50 ccm konz. Schwefelsäure nach

Methode A zur Reaktion gebracht. Das bei der Aufarbeitung in einer Menge von 16.0 g (55%) anfallende farblose Öl vom Sdp._{0.3} 173–174° bestand nach der gaschromatographischen Untersuchung (Carbowax, 200°) aus 2 Komponenten im ungefähren Mengenverhältnis 15 : 85.

$C_{20}H_{24}N_2$ (292.4) Ber. C 82.15 H 8.27 N 9.58 Gef. C 82.40 H 8.38 N 9.60

NMR: τ 1.1–1.3 (2H-m), 2.3–2.9 (6H-m), 7.20 (2H-s), 8.0–9.3 (14H-m).

Der Versuch, durch fraktionierte Kristallisation der Dihydrochloride aus Gemischen von Isopropylalkohol mit Essigester oder Aceton die Hauptkomponente rein zu erhalten, mißlang. Ausb. an *Dihydrochlorid* 12.8 g (35%) vom Schmp. 195° (hygroskop.). Das Gaschromatogramm (5% XE 60/Chromosorb G-AW^{7b}), 205° zeigte, daß die Substanz uneinheitlich war und aus 3 Komponenten im Verhältnis 1 : 22 : 77 bestand.

Dünnschichtchromatographisch und spektroskopisch (im NMR geringfügige Abweichungen im Bereich um τ 8.5) war die Substanz von einer aus 3-Benzyl-heptanol-(3) und 4-Cyan-pyridin in Gegenwart von Schwefelsäure hergestellten Vergleichsprobe nicht verschieden, so daß wir der Hauptkomponente die Struktur **18i** zuordnen. Das durch präparative Gaschromatographie (Carbowax, 200°) isolierte Nebenprodukt **19i**²⁾ schmolz bei 65–70° (Petroläther).

3.3.4-Trimethyl-1-[pyridyl-(4)]-3.4-dihydro-isochinolin (**21**): 5.2 g (0.05 Mol) 4-Cyan-pyridin wurden in Gegenwart von 15 ccm 1.2-Dichlor-benzol und 25 ccm konz. Schwefelsäure mit 7.3 g (0.05 Mol) **20** nach Methode A umgesetzt. Ausb. 7.0 g (56%) **21**²⁾ vom Schmp. 63–64° (Petroläther).

3.3-Dimethyl-4-äthyl-1-[pyridyl-(4)]-3.4-dihydro-isochinolin (**35**) und 3.4-Dimethyl-3-äthyl-1-[pyridyl-(4)]-3.4-dihydro-isochinolin (**36**)

a) 20.8 g (0.20 Mol) 4-Cyan-pyridin und 35.6 g (0.20 Mol) **34** in 80 ccm 1.2-Dichlor-benzol wurden mit 100 ccm konz. Schwefelsäure nach Methode A umgesetzt. Ausb. 45.5 g (86%) eines hellbraunen, partiell kristallisierenden Öls. Das Gaschromatogramm zeigte 2 (Carbowax, 200°) bzw. 3 (5% XE 60/Chromosorb G-AW^{7b}), 190°) ähnliche Verbindungen im Verhältnis 66 : 34 bzw. 2 : 61 : 37. Die Hauptkomponenten sind offenbar **35** und **36**.

$C_{18}H_{20}N_2$ (264.4) Ber. C 81.78 H 7.63 N 10.60 Gef. C 81.95 H 7.55 N 10.75

Durch Umkristallisieren aus Benzin und Petroläther unter Verwendung von A-Kohle wurde **35** rein erhalten. Ausb. 17.0 g (32%), Schmp. 109°.

$C_{18}H_{20}N_2$ (264.4) Ber. C 81.78 H 7.63 N 10.60 Gef. C 81.80 H 7.66 N 10.50

NMR: τ 1.2–1.5 (2H-m), 2.4–3.0 (6H-m), 7.44 und 7.60 (zusammen 1H, jeweils d, $J = 4$ Hz), 8.47 (3H-s), 7.8–8.8 (2H-m), 8.97 (3H-s), 9.19 (3H-t), $J = 7$ Hz).

Dihydrochlorid: Schmp. 241° (Methanol/Aceton).

$C_{18}H_{22}N_2Cl_2$ (337.3) Ber. C 64.10 H 6.57 Cl 21.02 N 8.31
Gef. C 64.20 H 6.63 Cl 20.20 N 8.25

b) Entsprechend ergab die Umsetzung von 10.41 g (0.10 Mol) 4-Cyan-pyridin mit 16.03 g (0.10 Mol) **26** 8.6 g (32%) eines farblosen Öls vom Sdp._{0.01} 128–138°; nach Gaschromatogramm 2 (Carbowax, 190°) bzw. 4 (5% XE 60/Chromosorb G-AW^{7b}), 190°) Komponenten im Verhältnis 56 : 44 bzw. 0.5 : 1 : 53 : 46; die Hauptkomponenten besaßen die gleichen Retentionszeiten wie die des nach a) erhaltenen Gemischs.

$C_{18}H_{20}N_2$ (264.4) Ber. C 81.78 H 7.63 N 10.60 Gef. C 81.55 H 7.60 N 10.80

NMR: Signale für **35**, daneben τ 7.0–7.4 (m, 2/3H), 8.83 (t, $J = 6.5$ Hz, vermutlich der Äthylgruppe von **36** zuzuordnen).

Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Petroläther und Benzin konnte **35** rein isoliert werden. 3.50 g (13%), Schmp. 107–108°, in allen Eigenschaften identisch mit nach a) erhaltenem **35**.

c) Aus 10.41 g (0.10 Mol) 4-Cyan-pyridin und 16.03 g (0.10 Mol) **33** erhielt man nach Methode A 13.5 g (51%) eines farblosen Öls vom Sdp._{0.01} 135–145°, gaschromatographisch aus 2 (Carbowax, 190°) bzw. 3 (5% XE 60/Chromosorb G-AW^{7b}) Komponenten im Verhältnis 17: 83 bzw. 2: 20: 78 bestehend; Retentionszeiten der Hauptkomponenten wie bei a) und b).

C₁₈H₂₀N₂ (264.4) Ber. C 81.78 H 7.63 N 10.60 Gef. C 82.00 H 7.60 N 10.75

NMR: Signale für **35**, relativ schwach, daneben die unter b) erwähnten Linien, die wir **36** zuordnen, wobei das Triplett mit τ 8.83 merklich intensiver war als in dem nach b) erhaltenen Substanzgemisch.

Nachtr. b. d. Korr. (2. 11. 1970)

3-Methyl-3-äthyl-1-[pyridyl-(4)]-3,4-dihydro-isochinolin (**18d**) aus 1-Methyl-1-benzyl-cyclopropan (**38**): Zu der Lösung von 5.15 g (0.0494 Mol) 4-Cyan-pyridin in 30 ccm Benzol tropfte man unter Rühren und Einhalten einer Innentemperatur von 0–5° 30 ccm 72proz. Perchlorsäure. Man nahm die Kühlung fort und gab auf einmal 8.00 g (0.0547 Mol) **38** zu, erhitzte rasch auf 80° und hielt 90 Min. bei dieser Temperatur. Die hellbraune Mischung goß man nach dem Erkalten auf 0.3 kg Eis. Das ausgefallene Perchlorat wurde abgenutscht, mit Äther gewaschen und das Filtrat gleichfalls mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte wurden verworfen. Das feste Perchlorat wurde zur sauren, wäßr. Phase gegeben und diese Mischung unter Kühlung ammoniakalisch gestellt. Weitere Aufarbeitung wie Methode A. Man erhielt 10.0 g (81%) eines farblosen Rohkristallisats, das nach viermaligem Umkristallisieren aus Petroläther unter Verwendung von Aktivkohle bei 95–96° schmolz. Ausb. 5.0 g (40%). Nach Elementaranalyse, Spektren, Dünnschichtchromatogramm und Misch-Schmp. mit authent. Material²⁾ identisch.

[164/70]