

Heterocyclen mit Isochinolin-Gerüst aus β -Aminosäuren, 5¹⁾

Stereochemie der 3,4-disubstituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline

Elena Stanoeva, Stefan Spassov, Marietta Haimova* und Bogdan Kurtev

Chemische Fakultät der Universität Sofia, Boul. Anton Iwanow 1, Sofia 1126, und
Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften

Eingegangen am 19. Januar 1976

Durch Alkylierung von *trans*- und *cis*-6,7-Dialkoxy-3-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolincarbonsäure-methylester (*trans*- und *cis*-1)^{2a)} am Stickstoff mit Alkylhalogeniden wurden unter Erhaltung der Konfiguration und in guter Ausbeute *trans*- und *cis*-6,7-Dialkoxy-2-alkyl-3-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolincarbonsäure-methylester (*trans*- und *cis*-3–5) hergestellt. *trans*- und *cis*-5a wurden mit LiAlH₄ zu *trans*- und *cis*-6a reduziert. Die NMR-Spektren zeigen, daß die Verbindungen 3–5 in Halbsesselkonformation mit 3-äquatorial-4-pseudoäquatorialen Substituenten in der *trans*-Reihe und 4-pseudoaxialem Substituenten in der *cis*-Reihe vorliegen. Die bevorzugte Konformation in der *trans*-Reihe wird mit der Vergrößerung des Substituenten am Stickstoff weniger begünstigt. Die Anwendung des Verschiebungsreagenzes Eu(fod)₃ bleibt ohne Einfluß auf das Konformationsgleichgewicht. Bei *trans*-6a erscheint die Konformation mit 3-axialem und 4-pseudoaxialem Substituenten bevorzugt, während bei *cis*-6a die Konformation mit 4-pseudoaxialem Substituenten überwiegt. In beiden Fällen sind die bevorzugten Konformationen durch eine intramolekulare OH...N-Bindung stabilisiert.

Isoquinoline-type Heterocycles from β -Amino Acids, 5¹⁾

Stereochemistry of 3,4-Disubstituted 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines

The methyl esters from *trans*- and *cis*-6,7-dialkoxy-2-alkyl-3-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinecarboxylic acid (*trans*- and *cis*-3–5) have been obtained from the methyl esters of *trans*- and *cis*-6,7-dialkoxy-3-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinecarboxylic acid (*trans*- and *cis*-1a–d)^{2a)} by *N*-alkylation with alkyl halides with retention of configuration and good yields. On reduction with LiAlH₄ the esters *trans*- and *cis*-5a were converted into the corresponding alcohols *trans*- and *cis*-6a. N.m.r. spectra indicate that the compounds 3–5 exist in a half-chair conformation with 3-equatorial-4-pseudoequatorial substituents in the *trans*- and an 4-pseudoaxial substituent in the *cis*-forms. The preferred conformation in the *trans*-forms becomes less favoured with *N*-substituent bulk growth. Application of the shift reagent Eu(fod)₃ has no effect on the conformational equilibrium. *trans*-6a exists in a preferred conformation with 3-axial-4-pseudoaxial substituents, and *cis*-6a with 4-pseudoaxial substituent. In both cases the preferred conformations are stabilized by an intramolecular OH...N bond.

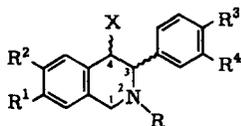
¹⁾ 4. Mitteil.: M. Haimova, S. Novkova, S. Spassov und B. Kurtev, Comm. Departm. Chem. Bulg. Acad. Sci. 4, 551 (1971), Izv. Otd. Khim. Nauki, Bulg. Akad. Nauk. 4, 551 (1971) (Engl.) [C. A. 77, 61758q (1972)].

In früheren Mitteilungen²⁾ ist die Synthese und Stereochemie von Verbindungen des Typs 1 und 2 beschrieben worden. Hier legen wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Synthese und Bestimmung der relativen Konfiguration von diastereomeren Tetrahydroisochinolinen 3–5 und deren Derivate 6 vor. Weiter wird der Einfluß der Substituenten am Stickstoff auf das Konformationsgleichgewicht in Lösung besprochen.

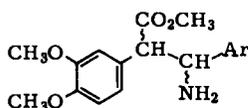
Synthesen

Die *trans*- und *cis*-2-Alkyl-3-phenyl-tetrahydro-4-isochinolin-carbonsäure-methylester 3–5 wurden in hohen Ausbeuten durch Alkylierung der diastereomeren Basen 1a–d^{2a)} am Stickstoff mit dem entsprechenden Alkylhalogenid in polarem aprotischem Lösungsmittel hergestellt. Die Konfiguration blieb dabei erhalten. Die noch nicht bekannten Ausgangsverbindungen *cis*-1c, d entstehen in niedrigen Ausbeuten zusammen mit *trans*-1c, d entsprechend i. c.^{2a)} bei der Cyclisierung der diastereomeren Gemische der Aminoester 7a, b^{1, 3)} unter den Bedingungen der Pictet-Spengler-Reaktion.

Die Tetrahydro-4-isochinolin-carbonsäure-methylester *trans*- und *cis*-5a wurden mit LiAlH_4 oder LiAlD_4 in hoher Ausbeute zu den diastereomeren Alkoholen *trans*- und *cis*-6a bzw. $-\text{[D}_2\text{]}\text{-6a}$, reduziert.



trans und *cis*



erythro- und *threo*- 7a, b

	R	X
1a–d	H	CO ₂ CH ₃
2a–d	CH ₃	CO ₂ CH ₃
3a	C ₂ H ₅	CO ₂ CH ₃
4a–c	C ₃ H ₇	CO ₂ CH ₃
5a, b	C ₆ H ₅ CH ₂	CO ₂ CH ₃
6a	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₂ OH
$[\text{D}_2]\text{-6a}$	C ₆ H ₅ CH ₂	CD ₂ OH

	Ar
a	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃
b	3,4-(CH ₂ O ₂)C ₆ H ₃

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H
b	OCH ₂ O		H	H
c	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O
d	CH ₃ O	CH ₃ O	OCH ₂ O	

²⁾ ^{2a)} M. Haimova, S. Spassov, S. Novkova, M. Palamareva und B. Kurtev, Chem. Ber. 104, 2601 (1971). – ^{2b)} M. Haimova, M. Palamareva, B. Kurtev, S. Novkova und S. Spassov, ebenda 103, 1347 (1970). – ^{2c)} M. Haimova, unveröffentlichte Daten.

³⁾ M. Haimova, M. Palamareva, S. Novkova, B. Kurtev, C. Petrova und T. Arnaudov, Monatsh. Chem. 101, 855 (1970).

Relative Konfigurationen

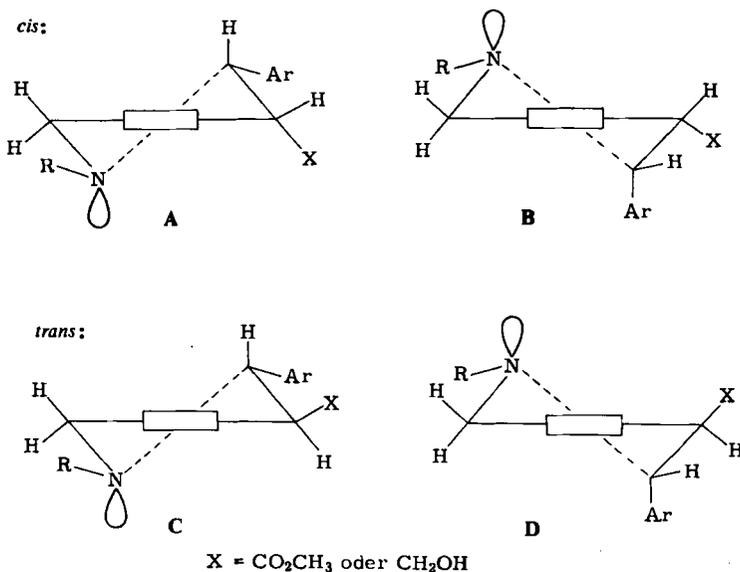
Bei der Alkylierung der Tetrahydro-4-isochinolin-carbonsäure-methylester **1** werden jeweils die *N*-Alkylderivate **3–5** mit gleicher relativer Konfiguration isoliert. Die Ausbeuten betragen meist über 50%, nur bei *cis*-**4b, c** ca. 41 bzw. 32%.

In den NMR-Spektren von **3–5** (Tab. 1) geben alle *trans*-Isomeren ein Signal für CO_2CH_3 im Bereich $\delta = 3.58\text{--}3.66$ ppm, die *cis*-Isomeren bei 3.39–3.42 ppm (in CDCl_3) in Übereinstimmung mit den früher untersuchten Estern **1** und **2**²⁾. Anhand einer großen Zahl von Beispielen ist damit gezeigt, daß die relative Konfiguration neuer Verbindungen vom besprochenen Typ aufgrund der NMR-Spektren ermittelt werden kann.

Die relative Konfiguration der 4-Hydroxymethyl-tetrahydroisochinoline *trans*- und *cis*-**6a** bzw. $-\text{[D}_2\text{]-6a}$ folgt aus deren Korrelation mit den Ausgangsestern *trans*- und *cis*-**5a**.

Konformationen

Analog zu der vorherigen Arbeit^{2a)} nehmen wir an, daß bei den untersuchten Verbindungen höchstwahrscheinlich eine Halbsessel-Konformation vorliegt:



Ester **3–5**

Tab. 1 läßt erkennen, daß die Kopplungskonstanten der vicinalen Protonen 3- und 4-H bei den *trans*-Formen von **3–5** im Bereich 6.5–7.3 Hz liegen. Sie sind niedriger im Vergleich zu den früher beobachteten Werten für *trans*-**1** und **-2** (ca. 9 Hz)²⁾. Dies dürfte auf die Vergrößerung des Substituenten am Stickstoff zurückzuführen sein, wodurch die Konformation **C** weniger günstig ist und die Vicinalkonstante abnimmt. Der größere Raumbedarf der Benzyl- im Vergleich zur Äthyl- und Propylgruppe bedingt die niedrigere Konstante im ersten Fall (6.5–6.7 gegenüber 6.7–7.3 Hz) (Tab. 1).

Tab. 1. NMR-Parameter der Tetrahydroisochinoline (δ -Werte in ppm, J in Hz)

Verbindung	Lösungsmittel	3-H	4-H	$J_{3,4}$	1-H ₂ ($\Delta\delta$)	$J_{1,1}$	X	R	R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴			5-H	8-H	Protonen in 3-Ar
									R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴	R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴	R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴			
<i>trans</i> -3a	CDCl ₃	4.10s	a)	b)	a)		3.63s	1.09t	2.50m	3.87s	3.83s	6.65s	6.67s	7.30s
	C ₆ D ₆	4.40d	4.17d	7.2	3.65d (0.05)		3.28s	0.98t	2.44m	3.43s		6.38s	6.77s	7.10–7.60m
<i>cis</i> -3a	CDCl ₃	4.45s	b)	b)	3.75s		3.42s	1.20t	2.56m	3.88s	3.90s	6.65s	6.87s	7.10–7.60m
	C ₆ D ₆													
<i>trans</i> -4a	CDCl ₃	4.17d	4.03d	7.1	3.75d (0.03)		3.60s	0.81t	1.55m	2.33m	3.85s	6.63s	6.68s	7.28s
				6.8 ^{e)}										
<i>cis</i> -4a	C ₆ D ₆	4.45d	4.17d	6.9	3.65d (0.03)		3.30s	0.80t	1.45m	2.33m	3.41s	6.40s	6.78s	7.00–7.50m
	CDCl ₃	4.35s	b)	b)	3.70q (0.03)	15.2 ^{e)}	3.40s	0.92t	1.64m	2.40m	3.88s	6.65s	6.85s	7.10–7.30m
<i>trans</i> -4b	C ₆ D ₆	4.44s	b, a)	b, a)	3.63q (0.12)	15.1	3.15s	0.92t	1.56m	2.38m	3.45s	6.44s	7.08s	7.00–7.40m
	CDCl ₃	4.03d	4.00d	7.3	3.72q (0.13)	14.8	3.58s	0.77t	1.51m	2.28m	5.93s	6.59s	6.65s	7.25s
<i>cis</i> -4b	C ₆ D ₆	4.35d	4.13d	6.8	3.55q (0.12)	15.5	3.23s	0.75t	1.35m	2.25m	5.38s	6.43s	6.75s	7.00–7.30m
	CDCl ₃	4.34s	b)	b)	3.69q (0.13)	14.5	3.39s	0.93t	1.66m	2.44m	5.94s	6.60s	6.84s	7.10–7.40m
<i>trans</i> -4c	C ₆ D ₆	4.28s	b)	b)	3.46q (0.15)	15.5	3.07s	0.83t	1.41m	2.27t	5.34q ($J = 1.3$)	6.39s	7.00s	7.00–7.30m
	CDCl ₃	4.04s	b)	b)			3.63s	0.83t	1.55m	2.38m	3.83s (6H) 3.87s (6H)	6.63s	6.67s	6.80–6.95m
<i>cis</i> -4c	C ₆ D ₆	4.46d	4.29d	7.0	3.72q (0.15)	15.0	3.34s	0.85t	1.55m	2.35m	3.36s (3H) 3.40s (3H) 3.43s (6H)	6.45s	6.83s	6.50–7.20m
	CDCl ₃	4.28s	b)	b)			3.42s	0.92t	1.72m	2.43m	3.72s (6H) 3.85s (6H)	6.62s	6.74s	6.70–7.30m
	C ₆ D ₆	4.47d	4.38d	5.9	3.69q (0.24)	15.8	3.22s	0.95t	1.62m	2.45m	3.39s (3H) 3.49s (3H)	6.47s	6.90s	6.50–7.10m
				5.8 ^{e)}										

Tab. 1. (Fortsetzung)

Verbin- dung	Lösungs- mittel	3-H	4-H	$J_{3,4}$	1-H ₂ ($\Delta\delta$)	$J_{1,1}$	X	R	R^1, R^2 R^3, R^4	5-H	8-H	Protonen in 3-Ar
<i>trans</i> -5a	CDCl ₃	4.33d	4.15d	6.5	a)	3.66s	3.50q ($\Delta\delta = 0.45$) $J = 13.0$	3.83s	3.85s	6.56s	6.73s	7.35s
	C ₆ D ₆	4.50d	4.23d	6.7	a)	3.25s	a)	3.30s	3.40s	6.13s	6.78s	7.00–7.50m
<i>cis</i> -5a	CDCl ₃	4.36s	3.70q	b)	3.70q	15.8 ^{c)}	3.40s	3.56q ($\Delta\delta = 0.15$) $J = 13.0$	3.83s	6.55s	6.85s	7.20–7.50m
	C ₆ D ₆	4.45s	b)	6.0 ^{e)}	b)	a)	3.10s	3.31s	3.48s	6.20s	7.04s	7.00–7.50m
<i>trans</i> -5b	CDCl ₃	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	C ₆ D ₆	4.41d	4.09d	6.7	3.47d (0.06)	—	3.20s	3.37q ($\Delta\delta = 0.50$) $J = 13.2$	5.28q ($J = 1.2$)	6.09s	6.78s	7.00–7.40m
<i>cis</i> -5b	CDCl ₃	4.33s	b)	3.68s	3.39s	3.53q ($\Delta\delta = 0.15$) $J = 13.5$	3.39s	5.93s	6.50s	6.80s	7.20–7.50m	
	C ₆ D ₆	4.30s	b)	3.49q (0.10)	3.39s	15.5	3.05s	5.32q ($J = 1.1$)	6.15s	6.98s	7.00–7.40m	
<i>trans</i> - [D ₂]-6a	CDCl ₃	4.23d	2.98d	1.5	3.37q (0.37)	15.2	4.50(OH)	3.53q ($\Delta\delta = 0.45$) $J = 12.8$	3.76s	6.38s	6.65s	6.90–7.30m
<i>cis</i> - [D ₂]-6a	CDCl ₃	4.03d	2.75d	3.0	3.66q (0.59)	15.0	a)	3.55q ($\Delta\delta = 1.45$) $J = 13.4$	3.75s	6.38s	6.55s	7.10–7.50m

a) Überlappung der Signale.

b) Isochronie von 3- und 4-H.

c) Mit Verschiebungsreagenz Eu(fod)₃ (s. Tab. 2).d) Spektrum in [D₂]Pyridin zeigt ebenso Isochronismus von 3- und 4-H.

Bei den Estern 3–5 sowie bei den früher untersuchten Verbindungen 1 und 2 ist also die bevorzugte Konformation in der *trans*-Reihe (obwohl in unterschiedlichem Ausmaß) offenbar diejenige mit 3-äquatorialen und 4-pseudoäquatorialen Substituenten (C). Die bisherigen Resultate zeigen, daß die Rolle des Substituenten am Stickstoff in diesen Fällen, wie erwartet, geringer ist als bei den 1-Oxoverbindungen¹⁾ mit Allylspannung.

Die Protonen 3- und 4-H bei den *cis*-Estern 3–5 sind in den untersuchten Lösungsmitteln (Chloroform, Benzol und Pyridin) zufällig isochron, so daß keine Vicinal-Signalaufspaltung gefunden wird (mit Ausnahme von *cis*-4c in Benzol). Mit dem Verschiebungsreagenz Eu(fod)₃ erhält man jedoch ein normales AB-Spektrum für die Methinprotonen, woraus die Kopplungskonstante ermittelt werden konnte (5.8–6.0 Hz). Im Hinblick auf die Untersuchung des Einflusses des Verschiebungsreagenzes auf das Konformationsgleichgewicht wurden die induzierende Verschiebung *G* und die Veränderung der Vicinal- und Geminal-Kopplungskonstanten als Funktion des Molverhältnisses Eu(fod)₃/Substrat für die Verbindungen *cis*-4a, *trans*-4a und *cis*-4c bestimmt (Tab. 2). Die Veränderung der Konstanten und demzufolge der Konformation sind unbedeutend (bis 0.3 Hz, Tab. 2). Dies stimmt mit den Resultaten für *G* der verschiedenen Protonen in den Molekülen überein (Abb.). Wie zu ersehen ist, werden die größten *G*-Werte für 5-H, 8-H und die Methoxygruppen beobachtet. Daraus folgt, daß das Lanthanid vorwiegend an den Methoxygruppen in 6.7-Stellung komplexiert wird, d. h. weit weg von dem konformationsbeweglichen System.

Tab. 2. Werte der Vicinal- ($J_{3,4}$) und Geminal-Kopplungskonstanten ($J_{1,1}$) in Abhängigkeit vom Molverhältnis Eu(fod)₃/Substrat

Verbindung (Lösungsmittel)	Eu(fod) ₃ /Substrat	$J_{3,4}$ (Hz)	$J_{1,1}$ (Hz)
<i>trans</i> -4a (CDCl ₃)	0	7.1	a)
	0.42	6.8	a)
	0.75	6.8	a)
<i>cis</i> -4a (CDCl ₃)	0	a)	a)
	0.25	6.0	15.2
	0.51	5.9	15.4
<i>cis</i> -4c (C ₆ D ₆)	0	5.9	15.8
	0.08	5.8	b)
	0.17	5.8	15.6
	0.25	b)	15.6
	0.41	b)	15.6

a) Degeneriertes Spektrum.

b) Überlappung der Signale.

Die Werte der Vicinalkonstante bei den *cis*-Estern *cis*-4a, *cis*-5a und *cis*-4c (5.8–6.0 Hz) sind dieselben wie bei den *N*-methylsubstituierten Estern des Typs 2^{2b)}. Aus der Konstante können keine bestimmten Schlußfolgerungen über die bevorzugte Konformation gezogen werden, aus allgemeinen Erwägungen kann jedoch vorausgesehen werden, daß die Konformation A mit äquatorialer Phenylgruppe die bevorzugte ist: 1. größeres

Volumen der letztgenannten im Vergleich zur Methoxycarbonylgruppe, 2. Allylabstoßung der Methoxycarbonylgruppe von dem Kohlenstoffatom in Stellung 5 im ankondensierten Benzolring⁴⁾.

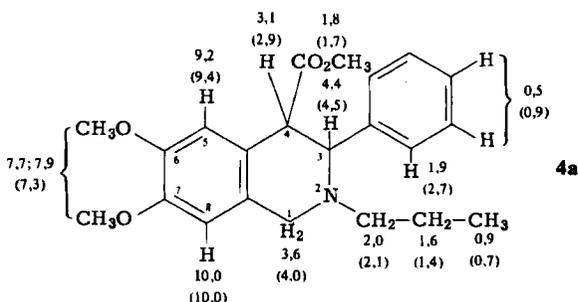


Abb.: Induzierte Verschiebungen G (in δ -Werten, ppm), extrapoliert für das Molverhältnis 1 : 1, für die Protonen von *trans*- und *cis*-**4a** (die Werte der *cis*-Verbindung sind in Klammern angegeben)

Lyle und Mitarbb.⁵⁾ stellten fest, daß die diastereotopen Benzylprotonen der substituierten *N*-Benzylpiperidine in den NMR-Spektren nicht äquivalent erscheinen, wenn a) ein äquatorialer 2-Alkylsubstituent oder b) ein axialer 3-Alkylsubstituent oder ein äquatorialer, jedoch mit verzweigter Kette vorliegt. Diese Regel wurde ebenso in anderen Fällen^{6, 7)} bei der Untersuchung der Stereochemie von Piperidin- und Decahydrochinolinderivaten angewendet. Dabei erwies sich, daß die Rolle des 2-Substituenten maßgebend ist. Unsere Daten (Verbindungen **5a** und **b**) zeigen, daß die Regel auch bei Tetrahydroisochinolinsystemen gültig ist. Sowohl die *trans*- als auch die *cis*-Formen weisen eine wesentliche Nichtäquivalenz der geminalen Benzylprotonen auf, was im Einklang mit der bevorzugten Konformation C bzw. A – beide mit äquatorialer Phenylgruppe – steht. Dabei wird das in anderen Fällen⁷⁾ festgestellte Verhältnis $\Delta\delta_{trans} > \Delta\delta_{cis}$ beobachtet. Es könnte mit der Annahme erklärt werden, daß Konformation C bevorzugter als A ist, was sehr wahrscheinlich ist. Andere, sich auf die chemische Verschiebungen der *cis*- und *trans*-Formen der Ester **3–5** beziehenden Abhängigkeiten sind:

1. Für die Protonen der Substituenten am Stickstoff gilt die Abhängigkeit $\delta_{cis} > \delta_{trans}$.

2. Wenn der Substituent in Stellung 3 eine Phenylgruppe ist, sind in $CDCl_3$ -Lösung seine Protonen bei den *trans*-Formen fast äquivalent (das Signal ist praktisch ein Singulett), wogegen sie bei den *cis*-Formen nicht äquivalent sind (0.2–0.5 ppm). Diese Abhängigkeiten können auch bei der Untersuchung der Stereochemie ähnlicher Systeme herangezogen werden.

Alkohole

Die Spektrenanalyse von *cis*- und *trans*-**6a** erfolgte am deuterierten Derivat mit $4-CD_2$ -Gruppe ($[D_2]$ -**6a**). Die Vicinal-Kopplungskonstanten sind niedrig (*trans*-**6a** 1.5

⁴⁾ Y. Senda und S. Imaizumi, Tetrahedron **30**, 3813 (1974).

⁵⁾ ^{5a)} R. E. Lyle und J. J. Thomas, Tetrahedron Lett. **1969**, 897. – ^{5b)} R. E. Lyle und L. N. Pridgen, J. Org. Chem. **38**, 1618 (1973).

⁶⁾ L. N. Pridgen, J. Org. Chem. **39**, 3059 (1974).

⁷⁾ D. A. Walsh und E. E. Smisman, J. Org. Chem. **39**, 3705 (1974).

und *cis*-6a 3 Hz). Außerdem wird in den bei niedriger Konzentration in CCl_4 aufgenommenen IR-Spektren eine starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen OH und N beobachtet. Somit zeigen die NMR- und IR-Spektren, daß bei den *cis*-Formen die Konformation A stark bevorzugt ist, dagegen bei den *trans*-Formen die Konformation D. Werden die jetzt erhaltenen Resultate über die Vicinal-Kopplungskonstanten der *trans*-4-(Hydroxymethyl)tetrahydroisochinoline mit verschiedenen Substituenten am Stickstoff mit den früher untersuchten Verbindungen verglichen²⁾, so ergibt sich folgende Reihe: H 3–4.5 Hz, CH_3 2.3 Hz und Benzyl 1.5 Hz. Dies ist leicht zu erklären, wenn man berücksichtigt, daß die Vergrößerung des Substituenten am Stickstoff die Konformation D (mit niedriger Kopplungskonstante) begünstigt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Mikroskop (nicht korrigiert). – Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgel G nach Stahl „Merck“ oder Aluminiumoxid DG „Riedel de Haen“. Fließmittel: I = Äther/Benzol (2:1), II = Äther/Hexan (2:1), III = Hexan/Äthylacetat/Methanol/Ammoniak (12:10:1.5:1, Oberschicht), IV = Äther/Chloroform/Äthylacetat (5:5:2), V = Äther/Hexan (1:1), VI = Äther/Chloroform (2:1). – Säulenchromatographie: Kieselgel S „Riedel de Haen“ und Aluminiumoxid, neutral. Eluenten: A = Äther/Hexan (15:85), B = Äther/Hexan (20:80), C = Äther/Hexan (30:70). – IR-Spektren: Zeiß UR-10 (1proz. CHCl_3 -Lösungen). – NMR-Spektren: BS-487-C „Tesla“ (80 MHz), JEOL PS-100 (100 MHz) und JNM-C-60S (60 MHz), Tetramethylsilan innerer Standard.

cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolincarbonsäure-methylester (*cis*-1c): 2.28 g eines Gemisches von *erythro*- und *threo*-3-Amino-2,3-bis(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure-methylester (*erythro*- und *threo*-7a)¹⁾ werden nach l. c.^{2a)} unter den Bedingungen der Pictet-Spengler Reaktion cyclisiert, wobei 0.49 g des Hydrochlorids von *trans*-1c entstehen. Aus der Mutterlauge erhält man nach der üblichen Aufarbeitung 1.50 g eines öligen Produktes. Man trennt es dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Fließmittelsystem IV) und erhält 0.34 g *cis*-1c. Aus Hexan Schmp. 130–131°C.

IR: 1730 (CO_2CH_3), 3340 cm^{-1} (NH). – NMR (10proz. CDCl_3 -Lösung, 60 MHz): δ = 2.77 ppm s (NH), 3.43 s (3H, CO_2CH_3), 3.88–3.90 m (12H, 4 CH_3O), 3.9–4.3 m (4H, 1- H_2 , 3-, 4-H), 6.63 s (5-H), 6.70 s (8-H), 6.8–7.0 (3H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ (387.4) Ber. C 65.10 H 6.50 Gef. C 65.40 H 6.80

cis-6,7-Dimethoxy-3-(3,4-methylendioxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolincarbonsäure-methylester (*cis*-1d): 0.72 g eines Gemisches von *erythro*- und *threo*-3-Amino-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenyl)propionsäure-methylester (*erythro*- und *threo*-7b)³⁾ werden nach l. c.^{2a)} cyclisiert, wobei 0.30 g des Hydrochlorids von *trans*-1d entstehen. Aus der Mutterlauge erhält man nach der üblichen Aufarbeitung 0.17 g eines öligen Produktes. Man trennt es dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Fließmittelsystem VI) und erhält 40 mg mit Schmp. 116–117°C (Benzol/Hexan).

IR: 1730 (CO_2CH_3), 3340 cm^{-1} (NH). – NMR (10proz. CDCl_3 -Lösung, 60 MHz): δ = 2.90 ppm s (NH), 3.49 s (3H, CO_2CH_3), 3.88 s (6H, 2 CH_3O), 3.9–4.3 m (4H, 1- H_2 , 3-, 4-H), 5.97 s (2H, CH_2O_2), 6.73 s (5-H), 6.65 s (8-H), 6.0–7.0 m (3H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ (371.3) Ber. C 64.68 H 5.70 Gef. C 64.91 H 5.98

Darstellung der *trans*- und *cis*-6,7-Dialkoxy-2-alkyl-3-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolincarbonsäure-methylester 3–5: Zur Lösung von 0.5 mmol *trans*-1a–d bzw. *cis*-1a–c in Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Tetrahydrofuran (THF) fügt man trockenes

Kaliumcarbonat und Alkylhalogenid und rührt bei 60°C oder Raumtemp. 1–3 h. Das Gemisch wird mit 10 ml Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert, die Benzollösung zur Trockne eingengt und der Rückstand durch Umkristallisieren, säulenchromatographisch oder als Hydrochlorid gereinigt. Auf diese Weise wurden folgende Substanzen synthetisiert:

trans-2-Äthyl-6,7-dimethoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolin-carbonsäure-methylester (*trans*-3a): 164 mg *trans*-6,7-Dimethoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolin-carbonsäure-methylester (*trans*-1a)^{2a)}, 140 mg (1 mmol) K₂CO₃ und 0.08 ml (1 mmol) Äthyljodid werden in 0.46 ml THF und 0.46 ml DMF 1.5 h erhitzt. Ausb. 129 mg (73 %) vom Schmp. 106–107°C (Benzol/Hexan), nach wiederholtem Umkristallisieren Schmp. 107–107.5°C. – IR: 1735 cm⁻¹ (CO₂CH₃), keine NH-Bande.

C₂₁H₂₅NO₄ (355.4) Ber. C 70.96 H 7.09 Gef. C 70.69 H 7.16

cis-2-Äthyl-6,7-dimethoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolin-carbonsäure-methylester (*cis*-3a): 164 mg *cis*-1a^{2a)} und 0.08 ml C₂H₅J werden in 0.92 ml DMF bei Raumtemp. 2 h gerührt. Ausb. 160 mg eines öligen Produktes. Das aus zwei Ansätzen erhaltene Produkt wird säulenchromatographisch an 32 g Aluminiumoxid getrennt (Eluens B, 1200 ml, Fraktionen zu je 100 ml). Zur DC dient das Fließmittelsystem II/III (1:1) (Kieselgel). Man erhält 180 mg (51 %) eines nichtkristallisierenden Öls.

Hydrochlorid: Schmp. 116–117°C (absol. Äthanol/absol. Äther). – IR: 1740 cm⁻¹ (CO₂CH₃), keine NH-Bande.

[C₂₁H₂₆NO₄]Cl (391.8) Ber. N 3.57 Gef. N 3.59

trans-6,7-Dimethoxy-2-propyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolin-carbonsäure-methylester (*trans*-4a): 164 mg *trans*-1a^{2a)}, 140 mg K₂CO₃ und 0.10 ml (1 mmol) Propyljodid werden in 0.92 ml DMF erhitzt. Ausb. 131 mg (71 %), Schmp. 106–107°C, nach wiederholtem Umkristallisieren Schmp. 106.5–107°C (Hexan). – IR: 1735 cm⁻¹ (CO₂CH₃), keine NH-Bande.

C₂₂H₂₇NO₄ (369.4) Ber. C 71.52 H 7.37 Gef. C 71.77 H 7.26

cis-6,7-Dimethoxy-2-propyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolin-carbonsäure-methylester (*cis*-4a): 164 mg *cis*-1a^{2a)}, 280 mg K₂CO₃ und 0.20 ml n-C₃H₇J werden in 0.92 ml DMF 2.5 h erhitzt. Ausb. 145 mg (80 %), Schmp. 115–116°C (Hexan), nach wiederholtem Umkristallisieren Schmp. 116–117°C. – IR: 1740 cm⁻¹ (CO₂CH₃), keine NH-Bande.

C₂₂H₂₇NO₄ (369.4) Ber. C 71.52 H 7.37 Gef. C 71.98 H 7.72

trans-6,7-Methylendioxy-2-propyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolin-carbonsäure-methylester (*trans*-4b): 156 mg *trans*-6,7-Methylendioxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolin-carbonsäure-methylester (*trans*-1b)^{2a)}, 140 mg K₂CO₃ und 0.10 ml n-C₃H₇J werden in 0.92 ml DMF 2.5 h erhitzt. Ausb. 160 mg eines nichtkristallisierenden Produktes.

Hydrochlorid: 120 mg (62 %) vom Schmp. 197–198°C (absol. Äthanol/absol. Äther, Zers.). Nach wiederholtem Umkristallisieren Schmp. 198–199°C (Zers.). – IR: 1735 cm⁻¹ (CO₂CH₃), keine NH-Bande.

[C₂₁H₂₄NO₄]Cl (389.8) Ber. C 65.05 H 5.72 Gef. C 64.86 H 6.16

cis-6,7-Methylendioxy-2-propyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolin-carbonsäure-methylester (*cis*-4b): 156 mg *cis*-1b^{2a)} und 0.10 ml n-C₃H₇J werden in 0.85 ml DMSO 2 h erhitzt, wobei 170 mg eines öligen Produktes entstehen. Das aus zwei Ansätzen erhaltene Produkt wird säulenchromatographisch an 33 g Aluminiumoxid getrennt (Eluens A, 1200 ml, Fraktionen zu je 100 ml). Zur DC dient das Fließmittelsystem V (Kieselgel). Man erhält 145 mg (41 %) eines nichtkristallisierenden Produktes.

Hydrochlorid: Schmp. 148.5–150°C (absol. Äthanol/absol. Äther). – IR: 1740 cm^{-1} (CO_2CH_3), keine NH-Bande.

$[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4]\text{Cl}$ (389.8) Ber. N 3.59 Gef. N 3.54

trans-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolincarbonsäure-methylester (trans-4c): 193 mg *trans-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolincarbonsäure-methylester (trans-1c)*^{2a)}, 140 mg K_2CO_3 und 0.10 ml $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{J}$ werden in 2.5 ml DMF 2 h erhitzt. Ausb. 190 mg (93%), Schmp. 132–133°C (Benzol/Hexan), nach wiederholtem Umkristallisieren Schmp. 134–135°C. – IR: 1735 cm^{-1} (CO_2CH_3), keine NH-Bande.

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ (429.5) Ber. C 67.11 H 7.28 Gef. C 67.27 H 7.24

cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolincarbonsäure-methylester (cis-4c): 140 mg (0.4 mmol) *cis-1c*, 210 mg K_2CO_3 und 0.15 ml $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{J}$ werden in 0.75 ml DMF 1.5 h erhitzt, wobei 130 mg eines öligen Produktes entstehen, das dünnschichtchromatographisch getrennt wird (Kieselgel, II/III 1:1). Man erhält 50 mg (32%) eines nicht kristallisierenden Öls. – IR: 1740 cm^{-1} (CO_2CH_3), keine NH-Bande.

trans-2-Benzyl-6,7-dimethoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolincarbonsäure-methylester (trans-5a): 164 mg *trans-1a*^{2a)}, 140 mg K_2CO_3 , 75 mg NaJ und 0.12 ml (1 mmol) Benzylchlorid werden in 0.92 ml DMF 1 h erhitzt. Ausb. 164 mg (80%), Schmp. 130–131°C (Benzol/Hexan), nach wiederholtem Umkristallisieren Schmp. 131.5–132.5°C. – IR: 1740 cm^{-1} (CO_2CH_3), keine NH-Bande.

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (417.4) Ber. C 74.80 H 6.52 Gef. C 74.55 H 6.67

cis-2-Benzyl-6,7-dimethoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolincarbonsäure-methylester (cis-5a): 164 mg *cis-1a*^{2a)} und 0.12 ml $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ werden in 0.85 ml DMSO 2 h erhitzt. Ausb. 115 mg (55%), Schmp. 132–133°C (Benzol/Hexan), nach wiederholtem Umkristallisieren Schmp. 133–134°C. – IR: 1740 cm^{-1} (CO_2CH_3), keine NH-Bande.

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (417.4) Ber. C 74.80 H 6.52 Gef. C 75.01 H 6.28

trans-2-Benzyl-6,7-methylenedioxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolincarbonsäure-methylester (trans-5b): 156 mg *trans-1b*^{2a)}, 140 mg K_2CO_3 , 75 mg NaJ und 0.12 ml $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ werden in 0.92 ml DMF 3 h erhitzt. Ausb. 160 mg (80%), Schmp. 171–172°C (Benzol/Hexan), nach wiederholtem Umkristallisieren Schmp. 172–173°C. – IR: 1735 cm^{-1} (CO_2CH_3), keine NH-Bande.

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (401.4) Ber. N 3.49 Gef. N 3.71

cis-2-Benzyl-6,7-methylenedioxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolincarbonsäure-methylester (cis-5b): 156 mg *cis-1b*^{2a)}, 70 mg K_2CO_3 , 75 mg NaJ und 0.12 ml $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ werden in 0.92 ml DMF 1 h erhitzt. Ausb. 160 mg (80%), Schmp. 184–185°C (Benzol/Hexan), nach wiederholtem Umkristallisieren Schmp. 185–186°C. – IR: 1740 cm^{-1} (CO_2CH_3), keine NH-Bande.

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (401.4) Ber. C 74.79 H 5.78 Gef. C 74.97 H 5.95

Darstellung der Hydroxymethyl-tetrahydroisochinoline 6: Die Reduktion mit LiAlH_4 bzw. LiAlD_4 erfolgte in Benzol/Äther bei Raumtemp. innerhalb von 15 min.

trans-2-Benzyl-4-hydroxymethyl-6,7-dimethoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (trans-6a): Aus 208 mg (0.5 mmol) *trans-5a* mit LiAlH_4 . Ausb. 167 mg (86%), Schmp. 163–164°C (Benzol/Hexan), nach wiederholtem Umkristallisieren Schmp. 164–165°C. – IR ($1 \cdot 10^{-3}$ mol/Liter CCl_4): Breite Bande bei 3100–3500, Bandenmitte bei etwa 3300 cm^{-1} ($\text{OH} \cdots \text{N}$), 3615 ($\text{OH} \cdots \text{Ar}$), 3640 cm^{-1} (freie OH-Gruppe).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (389.4) Ber. C 77.09 H 6.99 Gef. C 77.29 H 7.09

trans-2-Benzyl-4-hydroxydeuteriomethyl-6,7-dimethoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (*trans*-[D₂]-6a): Aus 104 mg (0.25 mmol) *trans*-5a mit LiAlD₄. Ausb. 70 mg (72%), Schmp. 166.5–167.5°C (Benzol/Hexan).

cis-2-Benzyl-4-hydroxymethyl-6,7-dimethoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (*cis*-6a): 260 mg (0.625 mmol) *cis*-5a liefern mit LiAlH₄ 200 mg eines öligen Produktes. Man trennt es säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel (Eluens C, 1200 ml, Fraktionen zu je 50 ml). Zur DC dient das System I (Aluminiumoxid). Ausb. 120 mg (62%) eines nicht kristallisierenden Produktes. — IR ($1 \cdot 10^{-3}$ mol/Liter CCl₄): Breite Bande bei 3100–3500, Bandenmitte bei 3300 (OH···N), 3640 cm⁻¹ (freie OH-Gruppe).

cis-2-Benzyl-4-hydroxydeuteriomethyl-6,7-dimethoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin(*cis*-[D₂]-6a): 130 mg (0.312 mmol) *cis*-5a liefern mit LiAlD₄ ein öliges Produkt, das säulenchromatographisch an 12 g Kieselgel getrennt wird (Eluens C, 600 ml, Fraktionen zu je 50 ml). Zur DC dient das System I (Aluminiumoxid). Ausb. 90 mg (75%) eines nicht kristallisierenden Produktes.

[15/76]