

## Protoberberine aus *Reissert*-Verbindungen, 6. Mitt. [1]: Diastereoselektive Synthese und relative Konfiguration von 2-Benzoyl-1-cyano- 1-(1-phenylalkyl)-1,2-dihydroisochinolin<sup>a</sup>

Eberhard Reimann\*, Wolfgang Erdle, Claudia Weigl [2] und Kurt Polborn

Institut für Pharmazie, Ludwig-Maximilians-Universität München, D-80333 München, Bundesrepublik Deutschland

**Protoberberins from *Reissert* Compounds VI [1]. Diastereoselective Synthesis and Relative Configuration of 2-Benzoyl-1-cyano-1-(1-phenylalkyl)-1,2-dihydroisoquinolines**

**Summary.** The alkylation of *Reissert* compounds **8** by *sec*-benzyl bromides **4**, **7**, and **10** diastereoselectively affords the title compounds **11** and **12**. X-Ray structure analysis confirms an opposite configuration of the chiral centers in **11** and **12**. The benzyl bromides **4**, **7**, and **10** are prepared by standard procedures.

**Keywords.** *Reissert* compounds; Diastereoselective alkylation; X-Ray crystal structure; *sec*-Benzyl bromides.

### Einleitung

In vorausgegangenen Arbeiten war gefunden worden, daß 1-benzylierte Isochinolin-*Reissert*-Verbindungen mit geeigneten *o*-ständigen Funktionen im Benzylteil teils unmittelbar, teils über die isolierbaren Benzylisochinoline zum Dibenzochinolizingerüst vom Typ **Ia**, **b** cyclisieren können. Diese Reaktion eröffnete eine effiziente, kurzstufige Sequenz zu Coralynen und den weitverbreiteten Protoberberinen, darüberhinaus auch zu den 10-azalogen Isochinoxalindolizinen (Abb. 1: X = N), die ihrerseits das Grundgerüst verschiedener Alangia-Alkaloide bilden [3–6].

Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen stellte sich die Frage, ob das Synthesekonzept auch auf ungewöhnlich substituierte, d.h. in 13-Position methylierte Berberine wie beispielsweise Dehydrocorydalin (**II**) oder Corysamin (**III**, s. Abb. 2) anwendbar ist, die sich unter den zahlreichen natürlichen Berberinen durch interessante selektive Wirkungen auszeichnen [7–11]. Ein

<sup>a</sup> Herrn Professor Dr. Felix Zymalkowski, Bonn, mit besten Wünschen zum 85. Geburtstag gewidmet

\* Corresponding author

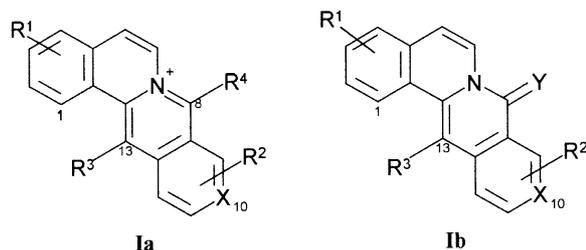


Abb. 1

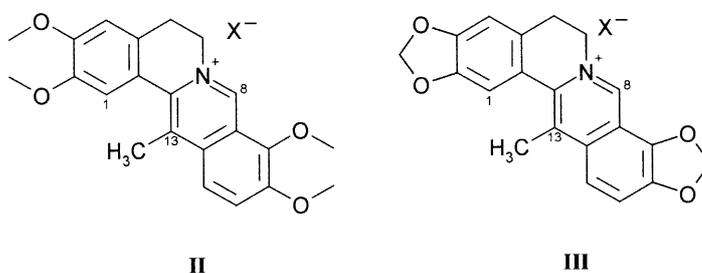


Abb. 2

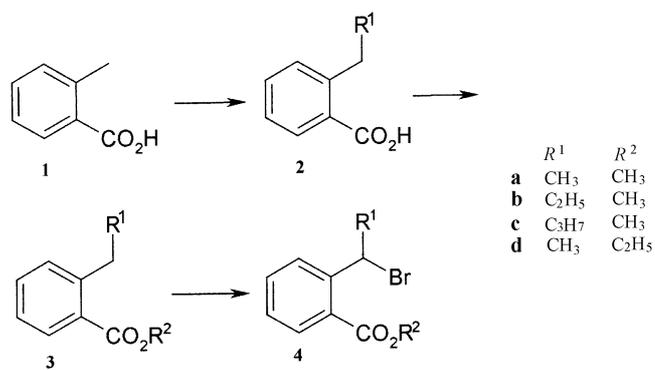
detailliertes pharmakologisches Screening ist allerdings wegen des geringen Alkaloidgehalts in natürlichem Material begrenzt; infolgedessen sind bisher eine Reihe ganz unterschiedlicher Strategien zur Synthese dieser Alkaloidgruppe beschrieben worden [12–23].

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Synthese der im Titel genannten Verbindungen **11** und **12**, die im Sinne unseres Konzepts als geeignete Vorstufen für einen bisher nicht beschrittenen, aber lohnenden Weg zu 13-substituierten Protoberberinen anzusehen sind. Schlüsselschritt der Synthese bildet die unseres Wissens bisher nicht bekannte Alkylierung der *Reissert*-Verbindungen **8** mit den sekundären Benzylhalogeniden **4**, **7** und **10** zu den entsprechenden 1-Benzyl-Derivaten **11** und **12** gemäß der Schemata 3 und 4.

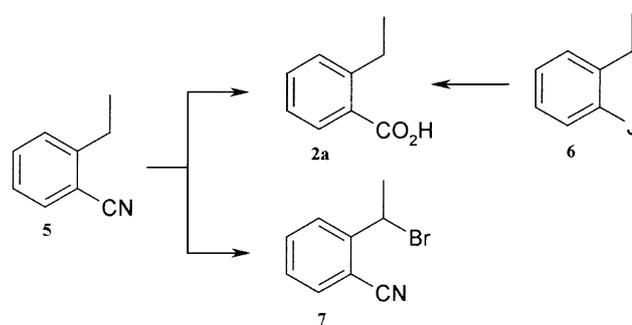
## Ergebnisse und Diskussion

Die benötigten *sec*-Benzylhalogenide **4**, **7** und **10** sind grundsätzlich durch Photobromierung der entsprechenden Alkylbenzolderivate **3**, **5** und **9** erhältlich (Schemata 1–3,) die ihrerseits zum Teil als Handelsprodukte (**5**, **9**) verfügbar sind, teils durch Homologisierung von 2-Toluylsäure (**1**) bequem herzustellen sind (Schema 1). Versuche, auch 2-Tolunitril unter den gleichen Bedingungen zu 2-Ethylbenzonitril (**5**) umzusetzen, verliefen erfolglos.

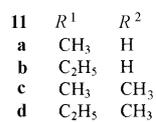
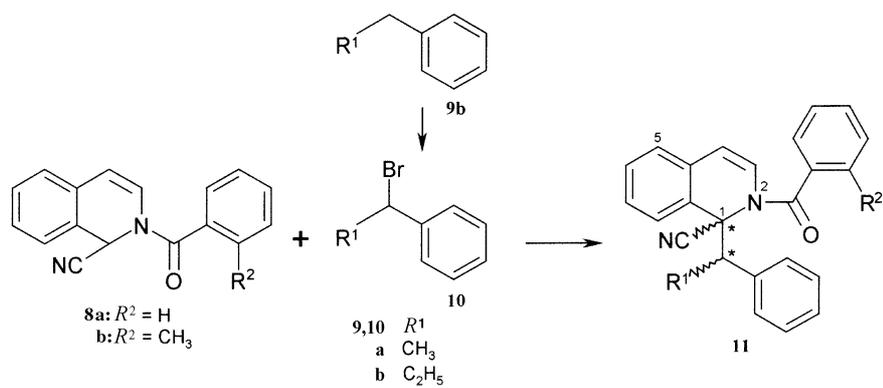
2-Ethylbenzoesäure (**2a**) ist aus 2-Ethyljodbenzol (**6**) oder 2-Ethylbenzonitril (**5**) durch Standardumsetzungen erhältlich (Schema 2, Experimentelles).



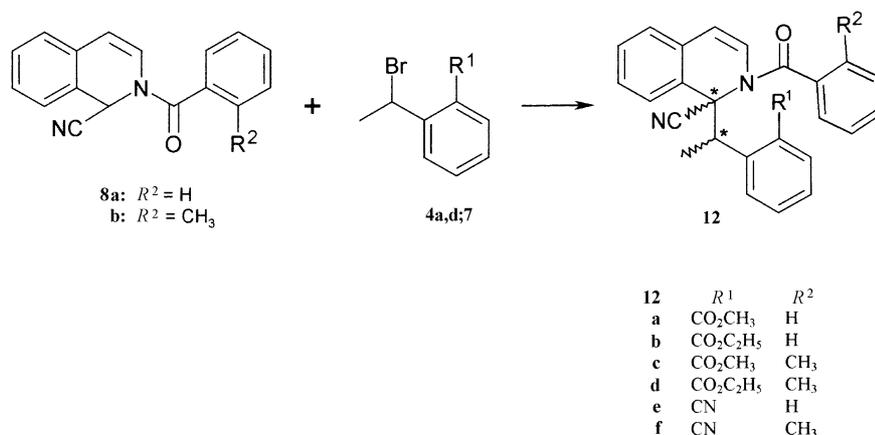
Scheme 1



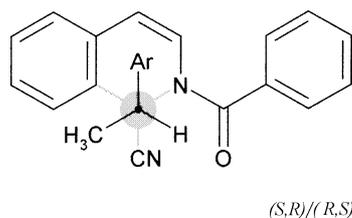
Scheme 2



Scheme 3



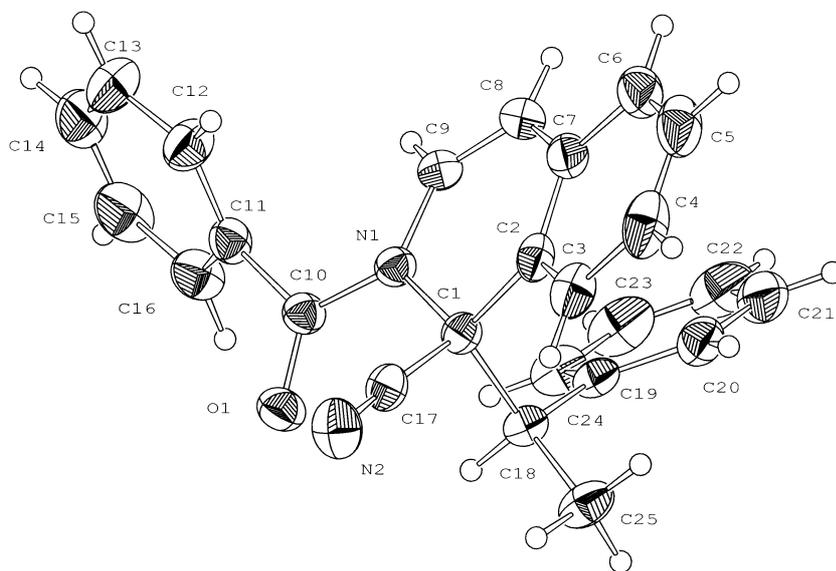
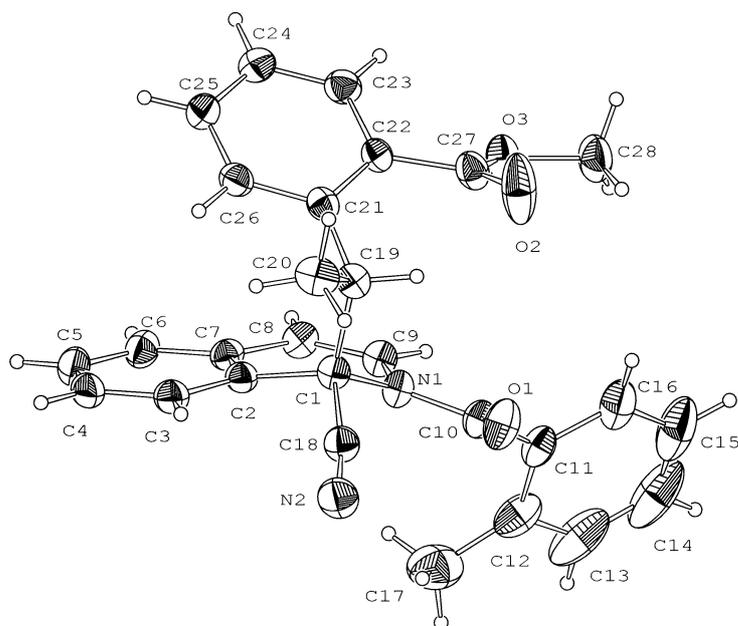
Schema 4

Abb. 3. Bevorzugte Konformation von **11a**, **12c** und **12e**

Die *Reissert*-Verbindungen **8** konnten mit den sekundären Benzylbromiden **4**, **7** und **10** zu den neuen im Titel genannten Produkten **11** und **12** alkyliert werden, wobei die besten Ausbeuten (48–89%) unter PTC-Bedingungen resultierten (Schemata 3, 4). Bei Einsatz verschiedener Sulfonsäureester als Alkylierungsreagenzien anstelle der genannten Bromide, z.B. des Tosylats, Mesylats oder Triflats (**10a**: 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> bzw. F<sub>3</sub>CSO<sub>3</sub> statt Br), entsteht praktisch kein Product **11a**.

Aufgrund der beiden Chiralitätszentren sollten **11** und **12** als Diastereomerenmische (*R,S*)/(*S,R*) bzw. (*S,S*)/(*R,R*) entstehen (Abb. 3). Experimentelle Belege dafür sind u.a. Doppelsignale, z.B. von H-3, H-4 oder CH<sub>3</sub> (s. Experimentelles, **11a**), im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, die auf ein Diastereomerenverhältnis von 85:15-entsprechend *dr* = 70% [24]-schließen lassen. Durch Umkristallisieren des Rohprodukts ist das Hauptdiastereomer leicht abtrennbar; dagegen war die Nebenkomponente bisher nicht zu erhalten.

Zur Bestimmung der relativen Konfiguration wurden erstmals für 1-alkylierte *Reissert*-Verbindungen des Typs **11** bzw. **12** Röntgenstrukturanalysen angefertigt (Abb. 4–6, Tabelle 1). Sie zeigen, daß die Chiralitätszentren in den Hauptsterеомерen **11/12** gegensinnig (*ul*), d.h. (*R,S*) bzw. (*S,R*) konfiguriert sind. Darüberhinaus sind im Festkörper offensichtlich die in Abb. 3 angegebene Konformation sowie das *ap*-Rotamer der Amidfunktion bevorzugt.

**Abb. 4.** Röntgenstruktur von **11a****Abb. 5.** Röntgenstruktur von **12c**

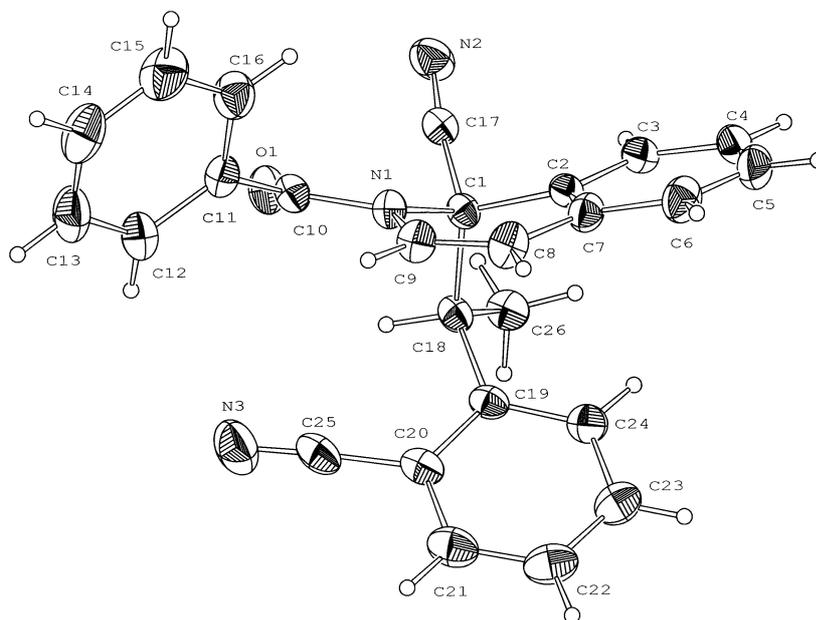


Abb. 6. Röntgenstruktur von **12e**

## Experimentelles

Schmelzpunkte: Tottoli-Gerät der Fa. Büchi (unkorrigiert); UV:Uvikon 810/820 der Fa. Kontron; IR: Perkin-Elmer 1600 FTIR und Paragon 2000; MS: 70 eV: Hewlett-Packard MS-Engine, hochauflösend: Finnigan Mat 90;  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR: Jeol GSX 400 (400 bzw. 100 MHz),  $\text{CDCl}_3$ , TMS als innerer Standard; Elementaranalysen: Heraeus CHN-Rapid, Resultate in befriedigender Übereinstimmung mit den berechneten Werten; Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Mikrokarten SI F (Riedel de Haën), Laufmittel: 1) Petrolether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{CH}_3\text{OH}$  10:10:0.05, 2)  $\text{CHCl}_3$ / $\text{CH}_3\text{OH}$  30:1, 3) Petrolether/ $\text{CHCl}_3$  4:3, 4) Petrolether/ $\text{CHCl}_3$  1:1; Flash-Chromatographie (FC): Kieselgel 60 ICN SiliTech (0.032–0.064 mm). 1-Brom-1-phenylethan (**10a**): Fa. Aldrich.

2-Alkylbenzoesäuren (**2**); allgemeine verbesserte Vorschrift nach Lit. [25]

Aus 1.0 g (7.4 mmol) 2-Methylbenzoesäure (**1**) und 13.5 ml (ca. 2.3 Moläquiv.) 1.3 M *sec*-Butyl-Li-Lösung (in Cyclohexan); nach Zugabe des jeweiligen Alkylhalogenids rührt man die auf Raumtemperatur erwärmte Mischung noch 8–15 h und hydrolysiert mit *i*-Propanol,  $\text{Et}_2\text{H}_2\text{O}$  und konz. HCl. Man alkalisiert mit 50% NaOH, rührt die Mischung 45 min bei Raumtemperatur und destilliert die Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird mit  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und mit  $2 \times 50$  ml Ether gewaschen. Die  $\text{H}_2\text{O}$ -Phase säuert man unter Eiskühlung an ( $\text{pH} = 1\text{--}2$ ) und extrahiert mehrmals mit Ether. Die Etherextrakte werden je zweimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. werden die zurückbleibenden gelblichen Öle bzw. wachsartigen Feststoffe durch Kristallisation bzw. FC gereinigt.

2-Ethylbenzoesäure (**2a**)

Aus 3.6 ml (57.8 mmol)  $\text{CH}_3\text{I}$ ; Umsetzungsdauer: 8 h; Ausb.: 951 mg (85%; Lit. [25]: 95%); farblose Kristalle; Schmp.:  $65^\circ\text{C}$  (Ethanol; Lit.[25]:  $61^\circ\text{C}$ ); DC (1):  $R_f = 0.50$ ; IR (KBr):  $\nu = 3300, 2652$  (OH),  $1692$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**Tabelle 1<sup>a</sup>.** Kristallographische Daten und Angaben zu den Strukturlösungen für **11a**, **12c** und **12e**

	<b>11a</b>	<b>12c</b>	<b>12e</b>
Summenformel	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O
<i>M<sub>r</sub></i> (g/mol)	364.4	436.5	389.4
Meßtemperatur (°C)	21	21	21
Farbe/Habitus	farbl. Platte	farbl. Rhombus	farbl. Platte
Kristallgröße (mm)	0.27×0.40×0.53	0.40×0.53×0.57	0.27×0.47×0.53
Kristallsystem	orthorhombisch	orthorhombisch	orthorhombisch
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> Nr.19	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> Nr.19	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> Nr.19
Elementarzelle			
<i>a</i> (Å)	10.388(4)	9.456(2)	10.416(2)
<i>b</i> (Å)	10.838(6)	14.472(2)	11.315(2)
<i>c</i> (Å)	17.856(9)	16.849(3)	17.857(6)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	2010.3(17)	2305.7(7)	2104.6(9)
Strahlung	MoK <sub>α</sub> (λ = 0.71073 Å)	MoK <sub>α</sub> (λ = 0.71073 Å)	MoK <sub>α</sub> (λ = 0.71073 Å)
θ <sub>min</sub> /θ <sub>max</sub>	2.27/23.98	2.42/25.00	2.26/23.93
<i>Z</i>	4	4	4
<i>F</i> (000)	768	920	816
μ (mm <sup>-1</sup> )	0.074	0.082	0.076
Dichte (g/cm <sup>3</sup> )	1.204	1.257	1.229
Gesamtzahl d. Reflexe	3507	4474	3495
Unabhängige Reflexe	3138 (R <sub>i</sub> = 0.0294)	4051 (R <sub>i</sub> = 0.0140)	3212 (R <sub>i</sub> = 0.0123)
Beobachtete Reflexe	2673 (I > 2σI)	3186 (I > 2σI)	2448 (I > 2σI)
Verfeinerte Parameter	254	301	272
<i>R</i> -Werte			
<i>R</i> <sub>1</sub> (2σI/alle Daten)	0.0354/0.0469	0.0400/0.0606	0.0377/0.0633
w <i>R</i> <sub>2</sub> (2σI/alle Daten)	0.0844/0.0945	0.0905/0.1033	0.0774/0.0921
Goodness of Fit	1.003	1.062	1.050
Restelektronendichte (e/Å <sup>3</sup> )	0.096/−0.119	0.138/−0.149	0.102/−0.114
Rechenprogramme	SHELX86/SHELXL93		

<sup>a</sup> Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Cambridge Crystallographic Data Center, 12 Union Road, GB Cambridge CB21EZ unter Angabe der CCDC-Nummen (**11a**: 103010; **12c**: 103012; **12e**: 103011) und des vollständigen Literaturzitats angefordert werden (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk)

#### 2-(*n*-Propyl)-benzoesäure (**2b**)

Aus 4 ml (50 mmol) C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I; Umsetzungsdauer: 8 h; Ausb.: 998 mg (82%; Lit. [25]: 93%); gelbliches Öl, das zu einer wachsartigen Masse erstarrt; Schmp.: 56–58°C (Lit. [25]: 58°C); DC (2): *R<sub>f</sub>* = 0.70; IR (KBr): ν = 3500, 2557 (OH), 1686 (CO<sub>2</sub>H) cm<sup>-1</sup>; MS: *m/z* (%) = 165(M<sup>+</sup>+1,100); <sup>1</sup>H-NMR: identisch mit Lit. [25].

#### 2-(*n*-Butyl)-benzoesäure (**2c**)

Aus 12 ml (132 mmol) *n*-Propylbromid; Umsetzungsdauer: 15 h; Ausb.: 1.16 g (89%; Lit. [26]: 67%); gelbliches Öl; DC (2): *R<sub>f</sub>* = 0.70; IR (KBr): ν = 2556, 1690 (CO<sub>2</sub>H) cm<sup>-1</sup>; MS: *m/z* (%) = 179

( $M^{+\bullet}$ , 65);  $^1H$ -NMR:  $\delta = 7.97$  (d,  $J = 8.55$  Hz, 1 arom. H. 6-H), 7.40–7.16 (m, 3 arom. H), 2.96 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 1.56 und 1.32 (m, je 2H, 2 CH<sub>2</sub>), 0.87 (t,  $J = 7.26$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

#### 2-Ethylbenzoesäure (**2a**)

##### a) Durch Verseifung von 2-Ethylbenzotrinitril (**5**)

Eine Mischung aus 20.2 g (154 mmol) **5**, 28 g (500 mmol) KOH und 180 ml Ethylenglykol wird 6.5 h im Druckrohr auf 170°C erhitzt, nach dem Abkühlen mit 600 ml H<sub>2</sub>O verdünnt, mit 3×200 ml Ether gewaschen, unter Eiskühlung angesäuert und mit 3×300 ml Ether extrahiert. Die organischen Extrakte wäscht man je zweimal mit H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der hellgelbe Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 19.4 g (84%) farblose bis leicht beige Kristalle; Schmp. und weitere analytische Daten wie vorstehend.

##### b) Aus 2-Iodethylbenzol (**6**)

Die Carboxylierung des in Ether hergestellten *Grignard*-Reagenzes liefert 48% beigefarbenes kristallines Produkt; analytische Daten wie vorstehend.

#### 2-Alkylbenzoesäureester (**3**); allgemeine Vorschrift

Die Säuren **2** werden mit SOCl<sub>2</sub> in die Säurechloride umgewandelt und diese in Gegenwart von Pyridin zu den Produkten **3a–d** verestert.

##### 2-Ethylbenzoesäuremethylester (**3a**)

Aus 18 g (120 mmol) **2a**, 30 ml SOCl<sub>2</sub>/2 Tropfen DMF und 10 g Pyridin/180 ml CH<sub>3</sub>OH; Ausb.: 19 g (96%); farbloses bis leicht gelbes Öl; Sdp.<sub>19</sub>: 118–122°C (Lit. [27]; Sdp.<sub>1</sub>: 75°C); DC (3)  $R_f = 0.70$ ; IR (Film);  $\nu = 1723$  (CO<sub>2</sub>R);  $^1H$ -NMR:  $\delta = 7.89$ –7.20 (m, 4 arom. H), 3.88 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.99 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm;  $^1H$ -NMR-Spektrum der entsprechenden Säure: Lit. [28]; MS: Lit. [28].

##### 2-(*n*-Propyl)-benzoesäuremethylester (**3b**)

Aus 998 g (61 mmol) **2b**, 4 ml SOCl<sub>2</sub>/1 Tropfen DMF und 509 mg Pyridin/15 ml CH<sub>3</sub>OH; Ausb.: 865 mg (80%); leicht gelbes Öl; Sdp.<sub>1</sub>: 76–77°C (Lit. [29]; Sdp.<sub>2</sub>: 76–79°C); DC (3):  $R_f = 0.80$ ; IR (Film);  $\nu = 1715$  (CO<sub>2</sub>R) cm<sup>-1</sup>; MS:  $m/z$  (%) = 178 ( $M^{+\bullet}$ , 67).

##### 2-(*n*-Butyl)-benzoesäuremethylester (**3c**)

Aus 1.16 g (6.5 mmol) **2c**, 5 ml SOCl<sub>2</sub>/1 Tropfen DMF und 543 mg Pyridin/30 ml CH<sub>3</sub>OH; Ausb.: 1.12 g (89%); gelbes Öl; DC (3):  $R_f = 0.80$ ; MS:  $m/z$  (%) = 193 ( $M^{+\bullet} + 1$ , 30); IR (Film):  $\nu = 1725$  (CO<sub>2</sub>R), 1095 (C-O) cm<sup>-1</sup> (s.a. Lit. [30]);  $^1H$ -NMR: identisch mit dem in Lit. [30] angegebenen.

##### 2-Ethylbenzoesäureethylester (**3d**) [31]

Aus 21.6 g (143 mmol) **3a**, 35 ml SOCl<sub>2</sub>/2 Tropfen DMF und 12 g Pyridin/300 ml EtOH; Ausb.: 22.8 g (89%); farbloses bis leicht gelbes Öl; DC (3):  $R_f = 0.75$ ; IR (Film):  $\nu = 1719$  (CO<sub>2</sub>R) cm<sup>-1</sup>.

##### 2-Ethylbenzotrinitril (**5**); verbesserte Vorschrift nach Lit. [32]

Zu einer Mischung von 48.0 g (396 mmol) 2-Ethylanilin und 300 ml H<sub>2</sub>O tropft man unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 80 ml konz. HCl; die entstandene Suspension wird anschließend bei 0–5°C mit einer Lösung von 28.7 g (413 mmol) NaNO<sub>2</sub> in 100 ml H<sub>2</sub>O versetzt. Die

Diazoniumsalzlösung gibt man unter fortgesetztem Kühlen zum Cu-Katalysator, der aus 80 g  $\text{CuSO}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}/300 \text{ ml H}_2\text{O}$ , 117 g KCN und 45 ml konz  $\text{NH}_3/60 \text{ ml H}_2\text{O}$  hergestellt worden ist. Die Mischung wird noch 15 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Alkalisieren mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wird mehrfach mit Ether extrahiert, die vereinigten Extrakte nacheinander mit konz HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 N NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$  und gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand i. Vak. destilliert.

Sdp.<sub>15.</sub>: 85–90° (Lit [32]; Sdp.<sub>12.</sub>: 91–93°C); Ausb.: 32.1 g (62%); schwach gelbes Öl; DC (4):  $R_f = 0.70$ ; IR (Film):  $\nu = 2224 \text{ (CN) cm}^{-1}$ ; MS:  $m/z = 131(\text{M}^{+\bullet}, 100\%)$ ;  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 7.61\text{--}7.26$  (m, 4 arom. H), 2.88 (q,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.30 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

#### 2-(1-Bromalkyl)-benzoesäureester (4) und 2-(1-Bromethyl)-benzonitril (7); allgemeine Vorschrift

Zu einer Lösung der Edukte **3** bzw. **5** in trockenem  $\text{CCl}_4$  (für HPLC) tropft man unter Bestrahlung (Lichtquelle z. B. Sylvania-Tungsten-Halogen 500 W, Abstand 12–15 cm) eine Lösung von  $\text{Br}_2$  in  $\text{CCl}_4$  und bestrahlt die Mischung nach beendeter  $\text{Br}_2$ -Zugabe noch weiter. Bei geringem Unterdruck und 40°C wird zunächst überschüssiges  $\text{Br}_2$ , dann unter Lichtausschluß das Lösungsmittel i. Vak. bei maximal 40°C entfernt und der Rückstand zweimal mit einigen ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i. Vak. abdestilliert. Das zurückbleibende gelbliche bis bräunliche, haut- und tränenreizende Öl ist nach  $^1\text{H-NMR}$  rein genug für die Folgereaktionen.

#### 2-(1-Bromethyl)-benzoesäuremethylester (4a)

Aus 5.0 g (30.5 mmol) **3a**/100 ml  $\text{CCl}_4$  und 2.5 ml (48.5 mmol)  $\text{Br}_2/100 \text{ ml CCl}_4$ ; Zutropfdauer: 2.5 h; Bestrahlungsdauer insgesamt: 3 h; Ausb.: 5.6 g (78%; Lit. [33], NBS-Methode: 100%); hellgelbes Öl; IR (Film):  $\nu = 1720 \text{ (CO}_2\text{R) cm}^{-1}$ ; MS:  $m/z$  (%) = 242 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 8), 244 ( $\text{M}^{+\bullet} + 2$ , <1), 163 ( $\text{M}^{+\bullet} - \text{Br}$ , 100);  $^1\text{H-NMR}$ : s. Lit. [27].

#### 2-(1-Brom-n-propyl)-benzoesäuremethylester (4b)

Aus 344 mg (1.93 mmol) **3b**/30 ml  $\text{CCl}_4$  und 0.2 ml (3.9 mmol)  $\text{Br}_2/20 \text{ ml CCl}_4$ ; Zutropfdauer: 1 h; Bestrahlungsdauer insgesamt: 1.5 h; Ausb.: 458 mg (92%); gelbes Öl; IR (Film):  $\nu = 1713 \text{ (CO}_2\text{R) cm}^{-1}$ ; MS:  $m/z$  (%) = 258 ( $\text{M}^{+\bullet} + 1$ , 22);  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 7.76\text{--}7.19$  (m, 4 arom. H), 5.98 (m, 1H, CH-Br), 3.84 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.11 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.00 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 167.49$  (s, 1C,  $\text{CO}_2\text{R}$ ), 143.53 (s), 132.41 (d), 135.15 (d), 129.32 (d), 127.97 (s), 127.69 (d) (je 1 arom. C; C-2, C-4, C-6, C-3, C-1, C-5), 53.48 (q, 1C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 52.38 (d, 1C, Ar-C-Br), 33.52 (t, 1C,  $\text{CH}_2$ ), 12.81 (q, 1C,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

#### 2-(1-Brom-n-butyl)-benzoesäuremethylester (4c)

Aus 305 mg (1.6 mmol) **3c**/10 ml  $\text{CCl}_4$  und 0.15 ml (2.9 mmol)  $\text{Br}_2/10 \text{ ml CCl}_4$ ; Zutropfdauer: 60 min; Bestrahlungsdauer insgesamt: 80 min; Ausb.: 412 mg (95%); gelbliches Öl;  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 7.73\text{--}7.21$  (m, 4 arom. H), 6.06 (m, 1H, CH-Br), 3.83 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.13–1.95 und 1.56–1.45 (2 m, je 2H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.36 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

#### 2-(1-Bromethyl)-benzoesäureethylester (4d)

Aus 5.0 g (28.1 mmol) **3d**/100 ml  $\text{CCl}_4$  und 2.5 ml (48.5 mmol)  $\text{Br}_2/100 \text{ ml CCl}_4$ ; Zutropfdauer: 4.5 h; Bestrahlungsdauer insgesamt: 4.75 h; Ausb.: 4.33 g (60%); gelbes Öl;  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 7.81\text{--}7.78$

(m, 4 arom. H), 6.27 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H, CH-Br), 4.37 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, C(Br)-CH<sub>3</sub>), 1.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, OC-CH<sub>3</sub>) ppm.

#### 2-(1-Bromomethyl)-benzonitril (**7**)

Aus 5.0 g (38.2 mmol) **5**/30 ml CCl<sub>4</sub> und 5.0 ml (96.9 mmol) Br<sub>2</sub>/80 ml CCl<sub>4</sub>; Zutropfdauer: 4.5 h; Bestrahlungsdauer insgesamt: 5 h; Ausb.: 7.92 g (99%); farbloses bis leicht gelbes Öl; IR (Film):  $\nu = 2223$  (CN) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 7.58$ – $7.23$  (m, 4 arom. H), 5.39 (q,  $J = 6.0$  Hz, 1H, CH-Br), 2.01 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; s.a. Lit. [32].

#### 1-Brom-1-phenylpropan (**10b**)

Hergestellt nach Lit. [35] Aus 60 g (0.5 mol) *n*-Propylbenzol (**9b**) und 26 ml (80.9 g, 0.5 mol) Br<sub>2</sub>; Ausb.: 70.1 g (69%; Lit. [34]: 85%); farblose Flüssigkeit; Sdp.<sub>14</sub>: 95–98°C (Lit. [34]: Sdp.<sub>20</sub>: 90–120°C); MS:  $m/z$  (%) = 119 (M<sup>+</sup>-Br, 100); <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 7.59$ – $7.41$  (m, 5 arom. H), 4.86 (m, 1H, CH-Br), 2.29 und 2.01 (m, je 1H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

#### Reissert-Verbindungen (**8**); allgemeine verbesserte Vorschrift

Zu einer Mischung aus Isochinolin und N,N,N-Benzyl-trimethylammoniumchlorid (BTMAC) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gibt man eine KCN-Lösung und tropft unter Rühren und Eiskühlung das jeweilige Benzoylchlorid zu. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Schicht noch zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakte wäscht man je zweimal mit H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der hellrote Rückstand in siedendem Ethanol gelöst. Danach läßt man 30 min bei Raumtemperatur und anschließend 90 min im Kühlschrank zur Kristallisation stehen.

#### 2-Benzoyl-1-cyano-1,2-dihydroisochinolin (**8a**)

Aus 50.6 g (0.4 mol) Isochinolin, 3.52 g (19 mmol) BTMAC/400 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 130 g (2 mol) KCN/300 ml H<sub>2</sub>O sowie 121 ml (1.04 mol) Benzoylchlorid/150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Zutropfdauer: 90 min); Ausb.: 92.2 g (90%); hellbeige Kristalle; Schmp.: 126°C (Lit. [35]: Schmp.: 127°C).

#### 1-Cyano-2-(2-methylbenzoyl)-1,2-dihydroisochinolin (**8b**)

Aus 32.3 g (0.25 mol) Isochinolin, 2.8 g (15 mmol) BTMAC/275 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 82.4 g (1.27 mol) KCN/200 ml H<sub>2</sub>O sowie 65.5 ml (0.5 mol) 2-Methylbenzoesäurechlorid/125 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Zutropfdauer: 60 min); Ausb.: 57.3 g (84%); farblose bis beige Kristalle; Schmp.: 166–167°C (Lit. [36]: keine Angabe); DC (3):  $R_f = 0.42$ ; MS:  $m/z$  (%) = 275 (M<sup>+</sup> +1, 91), 248 (M<sup>+</sup> -CN, 100).

#### 2-Benzoyl-1-cyano-1-(1-phenylalkyl)-1,2-dihydroisochinoline (**11**, **12**); allgemeine Vorschrift

Eine feine Verreibung der entsprechenden Reissert-Verbindung **8** und BTMAC oder N,N,N-Benzyltriethylammoniumchlorid (BTEAC) wird in C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> suspendiert; dann werden das jeweilige 1-Brom-1-phenylalkan **4**, **7** oder **10** und schließlich unter Eiskühlung und N<sub>2</sub>-Atmosphäre 50% KOH (w/w) auf einmal zugefügt. Die gut mit N<sub>2</sub> gespülte, verschlossene Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur intensiv weitergerührt. Nach Abtrennen wäscht man die C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-Phase zunächst mehrmals mit 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, dann mit H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölige bzw. feste beigefarbene

Rückstand aus siedendem Ethanol, ggf. unter Animpfen, kristallisiert. Die Lösung bleibt zunächst 2 h bei Raumtemperatur, dann nach Zugabe von ca. 2% (v/v) Ether 48 h im (Eisfach) Kühlschrank stehen. Der farblose bis beige kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig eiskaltem Ethanol und wenig Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Durch wiederholtes Konzentrieren der Mutterlauge und FC kann weiteres Produkt gewonnen werden. Impfkristalle sind durch FC einer Probe des Rohprodukts erhältlich.

*2-Benzoyl-1-cyano-1-(1-phenylethyl)-1,2-dihydroisochinolin (11a; C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O)*

Aus 5.0 (19.2 mmol) **8a**, 3.93 g (17.3 mmol) *BTEAC*/150 ml C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> und 4.48 g (23 mmol) **10a** sowie 25 ml KOH; Ausb.: 5.67 g (80%); Schmp.: 158–160°C; DC (1): *R<sub>f</sub>* = 0.40; IR (KBr):  $\nu$  = 2239 (CN, schwach), 1675 (CON), 1642 (C=C) cm<sup>-1</sup>; MS (CI): *m/z* (%) = 365 (M<sup>+</sup>• +1, 100), 259 (23), 234 (14), 155 (54), 105 (PhCO<sup>+</sup>, 76); <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 7.61–7.17 (m, 8 arom. H), 7.11–7.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 1 arom. H), 7.01–6.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 arom. H), 6.87–6.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 arom. H), 6.66–6.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 arom. H), 5.91 und 5.05 (je d, je *J* = 7.7 Hz, je 1H, 3-H und 4-H), 4.13 (q, *J* = 7.27 Hz, 1H, Ph-CH), 1.48 (d, *J* = 7.27 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; Rohprodukt:  $\delta^1$ ,  $\delta^2$ /Integral  $\delta^1$ : $\delta^2$  = 6.41, 5.91 / 0.13:0.84 (insgesamt 1H, H-3), 5.80, 5.03 / 0.14:0.86 (insges. 1H, H-4), 1.46, 1.26 / 0.86:0.13 (insges. 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$  = 169.52 (s, 1C, CO), 138.39 (s), 133.73 (s), 131.63 (d), 130.26 (s), 129.58 (d), 129.14 (d), 129.07 (d), 128.59 (d), 128.48 (d), 127.64 (d), 127.54 (d), 126.85 (d), 126.78 (d, 1C, C-3), 125.12 (s), 124.73 (d), 117.54 (s, 1C, CN), 106.65 (d, 1C, C-4), 64.91 (s, 1C, C-1), 45.25 (d, 1C, Ph-CH), 16.58 (q, 1C, CH<sub>3</sub>) ppm; 4 weitere CH-Signale fallen mit anderen zusammen.

*2-Benzoyl-1-cyano-1-(1-phenyl-n-propyl)-1,2-dihydroisochinolin (11b; C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O)*

Aus 10.0 g (38.4 mmol) **8a**, 3.94 g (17.4 mmol) *BTEAC*/300 ml C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> und 9.92 g (49.8 mmol) **10b** sowie 50 ml KOH; Ausb.: 11.8 g (81%); Schmp.: 165°C; DC (1): *R<sub>f</sub>* = 0.50; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  = 2254 (CN), 1675 (CO), 1641 (C=C) cm<sup>-1</sup>; MS (CI): *m/z* (%) = 379 (M<sup>+</sup>• +1, 100), 259 (13), 155 (5), 105 (PhCO<sup>+</sup>, 22); <sup>1</sup>H-NMR: (50°C):  $\delta$  = 7.52–6.80 (m, 12 arom. H), 6.59 (d, *J* = 7.69 Hz, 2 arom. H), 5.86 und 5.00 (je d, je *J* = 8.12 Hz, je 1H, 3-H und 4-H), 3.85–3.81 (m, 1H, Ph-CH), 2.26–2.16 und 1.80–1.68 (je m, je 1H, CH<sub>2</sub>), 0.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C-NMR: (50°C):  $\delta$  = 169.48 (s, 1C, CO), 136.42 (s), 134.04 (s), 131.48–124.71 (9 Peaks entspr. 15C sowie 2C bei 130.36 und 125.92) 117.75 (s, 1C, CN), 106.61 (d, 1C, C-4), 64.88 (s, 1C, C-1), 52.92 (d, 1C, Ph-CH), 23.05 (t, 1C, CH<sub>2</sub>), 11.69 (q, 1C, CH<sub>3</sub>) ppm.

*1-Cyano-2-(2-methylbenzoyl)-1-(1-phenylethyl)-1,2-dihydroisochinolin (11c; C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O)*

Aus 2.0 g (7.3 mmol) **8b**, 1.5 g (6.57 mmol) *BTEAC*/80 ml C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> und 1.7 g (8.76 mmol) **10a** sowie 50 ml KOH; Ausb.: 2.1 g (75%); Schmp.: 168°C; DC (1): *R<sub>f</sub>* = 0.55; IR (KBr):  $\nu$  = 2242 (CN, schwach), 1681 (CO), 1645 (C=C), 14.95, 1454, 1337, 1255, 932, 769, 703 cm<sup>-1</sup>; MS (CI): *m/z* (%) = 379 (M<sup>+</sup>• +1, 100), 273 (5), 155 (3), 119 (CH<sub>3</sub>-PhCO<sup>+</sup>, 36); <sup>1</sup>H-NMR (50°C):  $\delta$  = 7.58 (d, *J* = 7.69 Hz, 1 arom. H), 7.36–7.01 (m, 9 arom. H), 6.86 (d, *J* = 7.27 Hz, 1H, 5-H), 6.70 (d, *J* = 7.27 Hz, 2 arom. H), 5.78 und 5.06 (je d, *J* = 7.70 bzw. 8.12 Hz, je 1H, 3-H und 4-H), 4.19–4.14 (q, *J* = 7.26 Hz, 1H, Ph-CH), 2.38 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 1.57 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H, Alk-CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (50°C):  $\delta$  = 169.99 (s, 1C, CO), 138.53 (s), 135.97 (s), 134.34 (s), 131.00–124.89 (10 Peaks entspr. 14C sowie 2C bei 127.94 und 125.11) 117.48 (s, 1C, CN), 107.15 (d, 1C, C-4), 64.48 (s, 1C, C-1), 45.96 (d, 1C, Ph-CH), 19.26 (q, 1C, Ph-CH<sub>3</sub>), 16.94 (q, 1C, Alk-CH<sub>3</sub>) ppm.

*1-Cyano-2-(2-methylbenzoyl)-1-(1-phenyl-n-propyl)-1,2-dihydroisochinolin (11d; C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O)*

Aus 1.01 g (3.64 mmol) **8b**, 367 mg (1.62 mmol) *BTEAC*/190 ml C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> und 1.1 g (5.31 mmol) **10b** sowie 45 ml KOH; Ausb.: 928 mg (65%); Schmp.: 153°C; DC (1): *R<sub>f</sub>* = 0.50; IR (KBr):  $\nu$  = 2238

(CN, schwach), 1677 (CO), 1642, 1453, 1333, 1253, 744, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (CI):  $m/z$  (%) = 393 ( $\text{M}^{+\bullet}+1$ , 81), 248 (12), 155 (26), 119 ( $\text{CH}_3\text{-PhCO}^+$ , 100);  $^1\text{H-NMR}$ : ( $50^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.53 (d,  $J$  = 7.26 Hz, 1 arom. H), 7.28–6.95 (m, 9 arom. H), 6.78–6.76 (m, 1 arom. H), 6.60 (br d,  $J$  = 6.83 Hz, 2 arom. H), 5.66 und 4.93 (je d,  $J$  = 7.69 bzw. 8.12 Hz, je 1H, 3-H und 4-H), 3.84–3.81 (dd,  $J$  = 12.40/ 3.00 Hz, 1H, Ph-CH), 2.30–2.22 (m, 4H, Ph- $\text{CH}_3$  und  $\text{CH}_2$ ), 1.80–1.69 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 0.69–0.65 (t,  $J$  = 7.26 Hz, 3H, Alk- $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $50^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 170.21 (s, 1C, CO), 136.67 (s), 134.66 (s), 131.81–125.10 (10 Peaks entspr. 17C), 118.02 (s, 1C, CN), 107.25 (d, 1C, C-4), 64.62 (s, 1C, C-1), 53.83 (d, 1C, Ph-CH), 23.60 (t, 1C,  $\text{CH}_2$ ), 19.48 (q, 1C, Ph- $\text{CH}_3$ ), 12.02 (q, 1C, Alk- $\text{CH}_3$ ) ppm.

*2-Benzoyl-1-(1-(2-carbomethoxyphenyl)-ethyl)-1-cyano-1,2-dihydroisochinolin (12a; C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)*

Aus 5.17 g (19.9 mmol) **8a**, 2.04 g (8.95 mmol) BTMAC/150 ml  $\text{C}_6\text{H}_6$  und 5.82 g (24 mmol) **4a** sowie 50 ml KOH; Ausb.: 4.53 g (54%); Schmp.:  $144^\circ\text{C}$ ; DC (1):  $R_f$  = 0.45; IR (KBr):  $\nu$  = 1715 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), 1667 (CON), 1638, 1452, 1327, 1285, 1247, 921, 782, 768, 701  $\text{cm}^{-1}$ ; MS: a) CI:  $m/z$  = 423 ( $\text{M}^{+\bullet}+1$ ), b) EI:  $m/z$ (%) = 259 (20), 105 ( $\text{PhCO}^+$ , 100);  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  = 7.57–7.55 (*pseudo*-t, 2 arom. H), 7.44–7.01 (m, 9 arom. H), 6.82–6.80 (dd,  $J$  = 7.27/1.28 Hz, 1 arom. H), 6.55–6.53 (d,  $J$  = 7.69 Hz, 1 arom. H), 6.03 und 5.10 (je d, je  $J$  = 7.69 Hz, je 1H, 3-H und 4-H), 4.96 (q,  $J$  = 6.84 Hz, 1H, Ph-CH), 3.79 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.54 (d,  $J$  = 6.84 Hz, 3H, Alk- $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  = 169.57 und 168.90 (2 $\times$ s, je 1C, je CO), 137.86, 133.68, 133.00 (3 $\times$ s, je 1C), 131.63–124.62 (12 Peaks entspr. insges. 16C sowie 1C bei 125.54) 117.36 (s), 106.74 (d, 1C, C-4), 64.77 (s, 1C, C-1) 52.31 (q, 1C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 40.19 (d, 1C, Ph-CH), 17.67 (q, 1C, Alk- $\text{CH}_3$ ) ppm; 2 CH-Signale fallen mit anderen zusammen.

*2-Benzoyl-1-(1-(2-carbethoxyphenyl)-ethyl)-1-cyano-1,2-dihydroisochinolin (12b; C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)*

Aus 4.02 g (15.5 mmol) **8a**, 3.18 g (14.0 mmol) BTMAC/150 ml  $\text{C}_6\text{H}_6$  und 6.20 g (24.1 mmol) **4d** sowie 50 ml KOH; Ausb.: 3.24 g (48%); Schmp.:  $165^\circ\text{C}$ ; DC (1):  $R_f$  = 0.50; IR (KBr):  $\nu$  = 1714 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), 1676 (CON)  $\text{cm}^{-1}$ ; UV ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log\epsilon$ ) = 219 (4.23) 229 (4.27), 256 (3.59), 315 (3.78) nm; MS: a) CI:  $m/z$  = 437 ( $\text{M}^{+\bullet}+1$ ), b) EI:  $m/z$  (%) = 259 (20), 105 ( $\text{PhCO}^+$ , 100);  $^1\text{H-NMR}$  ( $50^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.56–7.54 (*pseudo*-t, 2 arom. H), 7.42–6.99 (m, arom. H), 6.79 (d,  $J$  = 6.60 Hz, 1 arom. H), 6.53 (d,  $J$  = 7.33 Hz, 1 arom. H), 6.02 und 5.09 (je d, je  $J$  = 8.07 Hz, je 1H, 3-H und 4-H), 5.00–4.96 (q,  $J$  = 7.34 Hz, 1H, Ph-CH), 4.32–4.13 (2m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.54 (d,  $J$  = 6.84 Hz, 3H, Alk- $\text{CH}_3$ ), 1.29 (t,  $J$  = 7.00 Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{C-CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $50^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 169.62 und 168.45 (2 $\times$ s, je 1C, je CO), 138.33 (s), 134.12 (s), 133.54 (s), 131.60–124.82 (12 Peaks entspr. insges. 16C, sowie 2C bei 130.85 und 126.11), 117.48 (s, 1C, CN), 106.91 (d, 1C, C-4), 64.98 (s, 1C, C-1), 61.32 (t, 1C,  $\text{OCH}_2$ ), 40.53 (d, 1C, Ph-CH), 17.85 (q, 1C, Alk- $\text{CH}_3$ ), 14.14 (q, 1C, OC- $\text{CH}_3$ ) ppm.

*1-(1-(2-Carbomethoxyphenyl)-ethyl)-1-cyano-2-(2-methylbenzoyl)-1,2-dihydroisochinolin (12c; C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)*

Aus 4.21 g (15.4 mmol) **8b**, 3.50 (15.4 mmol) BTEAC/150 ml  $\text{C}_6\text{H}_6$  und 5.63 g (23.2 mmol) **4a** sowie 50 ml KOH; Ausb.: 3.43 g (51%); Schmp.:  $144^\circ\text{C}$ ; DC (1):  $R_f$  = 0.26; IR (KBr):  $\nu$  = 1716 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), 1679 (CON)  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (CI):  $m/z$  (%) = 437 ( $\text{M}^{+\bullet}+1$ , 100), 292 (33), 273 (8), 155 (24), 119 ( $\text{CH}_3\text{PhCO}^+$ , 87);  $^1\text{H-NMR}$  ( $50^\circ\text{C}$ )  $\delta$  = 7.50–7.45 (m, 2 arom. H), 7.35–7.12 (m, 8 arom. H), 7.03 (br s, 1 arom. H), 6.90–6.88 (*pseudo*-d, 1 arom. H), 5.99 und 5.37 (je d, je  $J$  = 7.70 Hz, je 1H, 3-H und 4-H), 5.13–5.08 (q,  $J$  = 6.84 Hz, 1H, Ph-CH), 3.75 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.29 (s, 3H, Ph- $\text{CH}_3$ ), 1.66 (d,  $J$  = 6.84 Hz, 3H, Alk- $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $50^\circ\text{C}$ )  $\delta$  = 170.15 und 168.27 (2 $\times$ s, je 1C, je CO), 139.01 (s), 136.08 (s), 134.49 (s), 132.39 (s), 130.81–124.74 (14 Peaks entspr. 16C), 117.04 (s, 1C, CN), 108.39 (d, 1C, C-4), 64.47 (s, 1C, C-1), 52.05 (q, 1C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) 40.27 (d, 1C, Ph-CH), 19.66 (q, 1C, Ph- $\text{CH}_3$ ), 18.06 (q, 1C, Alk- $\text{CH}_3$ ) ppm.

*1-(1-(2-Carboethoxyphenyl)-ethyl)-1-cyano-2-(2-methylbenzoyl)-1,2-dihydroisochinolin (12d; C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)*

Aus 1.19 g (4.34 mmol) **8b**, 800 mg (3.51 mmol) *BTMAC*/80 ml C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> und 1.45 g (5.64 mmol) **4d** sowie 15 ml KOH; Ausb.: 1.02 g (52%); Schmp.: 164°C; DC (1): R<sub>f</sub>=0.63; IR (KBr): ν = 1711 (CO<sub>2</sub>R), 1674 (CON), 1642, 1454, 1331, 1295, 1256, 1134, 1104, 784, 773 cm<sup>-1</sup>; MS (CI): *m/z* (%) = 451 (M<sup>+</sup>+1, 100), 306 (60), 155 (15), 119 (CH<sub>3</sub>PhCO<sup>+</sup>, 71); 79 (28); <sup>1</sup>H-NMR (50°C): δ = 7.43–7.38 und 7.27–7.05 (je m, 2 bzw. 8 arom. H), 6.92 (br s, 1 arom. H), 6.81–6.80 (d, J = 7.27 Hz, 1 arom. H), 5.91 und 5.27 (je d, je J = 7.70 Hz, je 1H, 3-H und 4-H), 5.07–5.03 (q, J = 7.26 Hz, 1H, Ph-CH), 4.24–4.04 (2 m, je 1H, OCH<sub>2</sub>), 2.21 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 1.59 (d, J = 7.26 Hz, 3H, Alk-CH<sub>3</sub>), 1.25 (t, J = 7.27, 6.84 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>C-CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (50°C): δ = 170.12 und 167.81 (2×s, je 1C, je CO), 138.68 (s), 134.29 (s), 132.52 (s), 130.89–124.76 (insges. 13 Peaks entspr. 16C sowie 2C bei 130.41 und 125.27), 117.06 (s, 1C, CN), 108.34 (d, 1C, C-4), 64.26 (s, 1C, C-1), 61.12 (t, 1C, OCH<sub>2</sub>), 39.74 (d, 1C, Ph-CH), 19.17 (q, 1C, Ph-CH<sub>3</sub>), 17.94 (q, 1C, Alk-CH<sub>3</sub>), 14.06 (q, 1C, COC-CH<sub>3</sub>) ppm.

*2-Benzoyl-1-cyano-1-(1-cyanophenyl)-ethyl)-1,2-dihydroisochinolin (12e; C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O)*

Aus 16.6 g (63.7 mmol) **8a**, 14.3 g (62.9 mmol) *BTEAC*/250 ml C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> und 16.2 g (76.6 mmol) **7** sowie 60 ml KOH; Ausb.: 21.1 g (85%); Schmp.: 164°C; DC (1): R<sub>f</sub>=0.40; IR (KBr): ν = 2220 (CN), 1683 (CON), 1643, 1490, 1447, 1327, 1255, 1122, 1111, 925, 786, 704 cm<sup>-1</sup>; UV (CH<sub>3</sub>OH): λ<sub>max</sub> (log ε) = 228 (4.47), 283 (4.02), 315 (4.02) nm; MS (CI): *m/z* (%) = 390 (M<sup>+</sup>+1, 100), 363 (7), 259 (18), 155 (26), 122 (19), 105 (PhCO<sup>+</sup>, 19); <sup>1</sup>H-NMR: δ = 7.62–7.60 (d, J = 7.33 Hz, 2 arom. H), 7.48–7.10 (m, 9 arom. H), 6.84–6.82 (d, J = 7.34 Hz, 1 arom. H, 5-H), 6.50–6.48 (d, J = 7.34 Hz, 1 arom. H), 6.21–6.19 und 5.17 – 5.15 (je d, je J = 8.07 Hz, je 1H, 3-H und 4-H), 4.52–4.47 (q, J = 7.34 Hz, 1H, Ph-CH), 1.57–1.56 (d, J = 7.34 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C-NMR: δ = 169.37 (s, 1C, CO), 144.22 (s), 133.29 (s), 132.49–125.04 (insges. 14 Peaks entspr. 16C sowie 2C bei 130.58 und 125.04), 117.54 (s, 1C, Ph-CN), 116.78 (s, 1C, C-CN), 114.23 (s), 106.97 (d, 1C, C-4), 64.14 (s, 1C, C-1), 43.61 (d, 1C, Ph-CH), 17.73 (q, 1C, CH<sub>3</sub>) ppm.

*2-Cyano-1-(1-cyanophenyl)-ethyl)-2-(2-methylbenzoyl)-1,2-dihydroisochinolin (12f; C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O)*

Aus 1.0 g (3.65 mmol) **8b**, 421 mg (1.85 mmol) *BTEAC*/100 ml C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> und 1.01 g (4.79 mmol) **7** sowie 10 ml KOH; Ausb.: 1.32 g (89%); Schmp.: 205°C; DC (1): R<sub>f</sub>=0.40; IR (KBr): ν = 2220 (CN), 1682 (CON), 1643, 1452, 1328, 1255, 1124, 929, 776, 748, 627 cm<sup>-1</sup>; MS (CI): *m/z*(%) = 404 (M<sup>+</sup>+1, 100), 274 (10), 155 (4), 119 (CH<sub>3</sub>PhCO<sup>+</sup>, 32); <sup>1</sup>H-NMR: δ = 7.68–7.56 (br s, 1 arom. H), 7.44–7.13 (m, 9 arom. H), 7.11–6.93 (br s, darin d, J = 7.27 Hz, insges. 2 arom. H), 6.12–6.10 und 5.47–5.45 (je d, J = 7.70 bzw. 7.27 Hz, je 1H, 3-H und 4-H), 4.47–4.42 (q, J = 7.27 Hz, 1H, Ph-CH), 2.32 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 1.70 (d, J = 7.27 Hz, 3H, Alk-CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C-NMR: δ = 170.04 (s, 1C, CO), 142.37 (s), 136.23 (s), 134.01 (s), 132.57–125.57 (insges. 14 Peaks entspr. 15C sowie 2C bei 130.36 und 125.94), 117.37 und 116.50 (2×s, 1C, je CN), 114.39 (s), 108.65 (d, 1C, C-4), 63.97 (s, 1C, C-1), 44.29 (d, 1C, Ph-CH), 19.24 (q, 1C, Ph-CH<sub>3</sub>), 17.98 (q, 1C, Alk-CH<sub>3</sub>) ppm.

## Literatur

- [1] 5. Mitt.: Reimann E, Renz H, Dammertz W, Scholz T (1996) *Monatsh Chem* **127**: 173
- [2] Weigl C (1998) Teil der Dissertation, München
- [3] Reimann E, Benend H (1992) *Monatsh Chem* **123**: 939
- [4] Reimann E, Renz H (1993) *Arch Pharm* **326**: 253
- [5] Reimann E, Benend H (1994) *Arch Pharm* **327**: 539
- [6] Reimann E, Renz H (1994) *Monatsh Chem* **125**: 1397

- [7] Southon IW, Buckingham J (1989) Dictionary of Alkaloids. Chapman & Hall, London New York
- [8] Kovar J, Stejskal J, Matyska L (1985) J Enzyme Inhib **1**: 35
- [9] Matsuda H, Tokuoka K, Wu J, Shiimoto H, Kubo M (1997) Biol Pharm Bull **20**: 431
- [10] Kubo M, Matsuda H, Tokuoka K, Kobayashi Y, Ma S, Tanaka T (1994) Biol Pharm Bull **17**: 458
- [11] Kubo M, Matsuda H, Tokuoka K, Ma S, Shiimoto H (1994) Biol Pharm Bull **17**: 262
- [12] Kametani T, Takahashi T, Honda T, Ogasawara K, Fukumoto K (1974) J Org Chem **39**: 447
- [13] Tietze LF, Brill G (1987) Liebigs Ann Chem 311
- [14] Cushman M, Dekow FW (1979) J Org Chem **44**: 407
- [15] Stanoeva E, Haimova M, Ognyanov V (1984) Liebigs Ann Chem 389
- [16] Saa C, Guitian E, Castedo L, Suau R, Saa JM (1986) J Org Chem **51**: 2781
- [17] Weimar C, von Angerer S, Wiegrebe W (1991) Arch Pharm **324**: 907
- [18] Chinnasamy P, Iwasa K, von Angerer S, Weimar C, Wiegrebe W (1987) Arch Pharm **320**: 790
- [19] Lenz RG (1976) J Org Chem **41**: 220
- [20] Cushman M, Gentry J, Dekow FW (1977) J Org Chem **42**: 1112
- [21] Ninomiya I, Naito T, Takasugi H (1975) J Chem Soc Perkin Trans 1, 1791
- [22] Cho I-S, Chang SSS, Ho C, Lee C-P, Ammon HL, Mariano PS (1991) Heterocycles **32**: 2161
- [23] Jiyun L (1991) Drug Fut **16**: 142
- [24] Eliel EL, Wilen SH, Mander LN (1994) Stereochemistry of Organic Compounds. Wiley, New York Chichester Brisbane Toronto Singapore, S 858 ff.
- [25] Schultz AG, Green NJ (1991) J Am Chem Soc **113**: 4931
- [26] Smith JG, Irwin DC (1980) J Am Chem Soc **102**: 2757
- [27] Strauss MJ, Horman I, Andrews LJ, Keefer RM (1968) J Org Chem **33**: 2194
- [28] Arnarp J, Dahlin B-M, Enzell CR, Pettersson T (1989) Acta Chem Scand **43**: 381
- [29] Hatanaka (1967) Agric Biol Chem **31**: 969
- [30] Pansegrau PD, Rieker WF, Meyers AI (1988) J Am Chem Soc **110**: 7183
- [31] van Zanten B, Nauta WT (1960) Rec Trav Chim **79**: 1217
- [32] Stewart JM, Klundt I, Peacock K (1960) J Org Chem **25**: 913; s. a. Clarke HT, Read RR (1947) Organic Synthesis **I**: 514 und Auterhoff H, Frauendorf H, Liesenklas W, Schwandt Ch (1962) Arch Pharm **295**: 83
- [33] Anderson PS, Christy ME, Colton CD, Halczenko W, Ponticello GS, Shepard KL (1979) J Org Chem **44**: 1519
- [34] Vida JA, Samour CM, O'Dea MH, Wilber W, Wang TS (1974) J Med Chem **17**: 735
- [35] Reimann E, Benend Ht (1992) Monatsh Chem **123**: 939
- [36] Gibson HW (1968) Tetrahedron Lett 5549

*Received September 18, 1998. Accepted (revised) October 5, 1998*