

Intramolekulare oxidative Cyclisierung von 3-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinen^[**]

Von Johannes Hartenstein, Theo Heigl und
Gerhard Satzinger^[*]

Bei der überragenden Bedeutung der 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline für die Biosynthese von Alkaloiden^[1] überrascht es, daß die Natur die 3-Benzyl-Isomere außer acht gelassen zu haben scheint. Bei der Suche nach Alkaloiden auf dieser Basis haben wir gefunden, daß die nichtphenolische oxidative Kupplung der 3-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1a-c)^[2] mit VOF_3 in Trifluoressigsäure (TFA) bei -15 bis 0°C glatt und in hoher Ausbeute (>80%) zu den noch nicht beschriebenen 1,2,3,4-Tetrahydro-2,8a-methano-dibenz[c,e]azocin-6-onen (2a-c) führt^[3,4] (Tabelle 1).

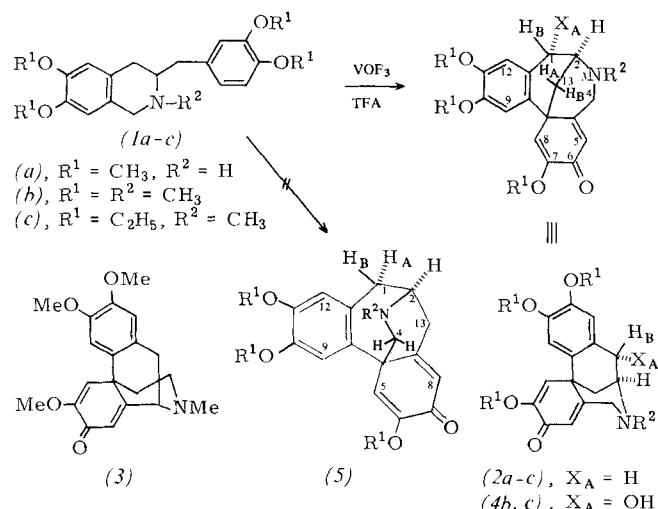


Tabelle 1. Einige Daten der Verbindungen (2a-c), 3,4-Didehydro-(2a) und (4b) [a].

(2a), $\text{Fp} = 186\text{--}187^\circ\text{C}$ (Methanol/Ether); MS (70 eV): m/e 327 (M^+ , 12%), 178 (EI, 100), 150 (19); 299 (Cl, 100); IR (KBr): 1655, 1633, 1610 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ [b]: $\delta = 3.70, 3.73, 3.89$ ($3 \times \text{OCH}_3$), 5.93 (s, H-8), 6.09 (s, H-5), 6.50 (s, H-9), 6.74 (s, H-12); [c] 1.91 (ddd, H-13_B, $J_{AB} = 12.5$, $J_{B-H1B} = 1.5$, $J_{B-H2} = 4.0$), 2.37 (dd, H-13_A, $J_{AB} = 12.5$, $J_{A-H2} = 1.8$), 3.02 (br, d, H-1_B, $J_{AB} = 18$, $J_{B-H2} < 1$), 3.37 (dd, H-1_A, $J_{AB} = 18$, $J_{A-H2} = 6.5$), 3.33 (d, H-4_B, $J_{AB} = 14$, $J_{B-H5} \approx 0$), 3.39 (dd, H-4_A, $J_{AB} = 14$, $J_{A-H5} = 1$), 3.62 (br, H-2); UV (Hydrochlorid, Ethanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 238$ (17200), 275 (6000) nm

(2b), $\text{Fp} = 168.5\text{--}170^\circ\text{C}$ (Methanol); $^1\text{H-NMR}$ [b]: $\delta = 2.54$ (s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3.72, 3.77, 3.88 ($3 \times \text{OCH}_3$), 5.94 (s, H-8), 6.15 (s, H-5), 6.50 (s, H-9), 6.77 (s, H-12); [c] 2.06 (ddd, H-13_B), 2.26 (dd, H-13_A), 2.97 (d, H-1_A), 3.11 (s, $2 \times \text{H-4}$), 3.20 (dd, H-1_B), 3.35 (br, H-2)

(2c), $\text{Fp} = 158\text{--}159^\circ\text{C}$ (Methanol); $^1\text{H-NMR}$ [b]: $\delta = 1.4, 4.0$ (m, $3 \times \text{OC}_2\text{H}_5$), 2.52 ($\text{N}-\text{CH}_3$), 5.89 (s, H-8), 6.10 (s, H-5), 6.50 (s, H-9), 6.72 (s, H-12)

3,4-Didehydro-(2a). $\text{Fp} = 188\text{--}189^\circ\text{C}$ (Methanol/Ether)

(4b), $\text{Fp} = 188\text{--}189^\circ\text{C}$ (Methanol/Ether); $^1\text{H-NMR}$ [b]: $\delta = 2.54$ ($\text{N}-\text{CH}_3$), 3.69, 3.74, 3.87 ($3 \times \text{OCH}_3$), 4.85 (br, s, H-1), 5.93 (s, H-8), 6.07 (s, H-5), 6.47 (s, H-9), 7.01 (s, H-12); [c] 1.85 (dd, H-13_B), 2.53 (dd, H-13_A), 2.96 (d, H-4_B), 3.03 (d, H-4_A), 3.24 (br, H-2)

[a] Massen-, IR- und UV-Spektren sind in Einklang mit den angegebenen Strukturen. Für die Hydrochloride von (2a-c) liegen zufriedenstellende ($\pm 0.2\%$) Elementaranalysen (C, H, Cl, N) vor. [b] 60 MHz, CDCl_3 , TMS int. [c] 360 MHz, CDCl_3 , TMS int., J in Hz.

Die Cyclisierungsprodukte (2) sind mit den natürlichen Morphinadienonen, z. B. *O*-Methylflavinantin (3), eng verwandt.

[*] Dr. J. Hartenstein [*], Dipl.-Phys. T. Heigl, Dr. G. Satzinger
Gödecke Forschungsinstitut, Arzneimittelforschung
Mooswaldallee 1-9, D-7800 Freiburg

[+] Korrespondenzautor.

[**] Wir danken Herrn G. Pohlmann für experimentelle Mitarbeit.

Die Alternativstruktur (5), das Produkt einer *para*-Kupplung der Phenylgruppe mit Position 8a des Isochinolins, konnte durch Analyse der 360 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ausgeschlossen werden. Entkopplungsexperimente mit (2a) zeigen, daß lediglich zwischen dem Vinylproton H-5 ($\delta = 6.09$) und einem der aliphatischen Protonen (H-4, $\delta = 3.39$) eine Fernkopplung von 1 Hz besteht. Geht man von Struktur (5) aus, dann würde die durch Fernkopplung nachgewiesene Beziehung zwischen einem Vinylproton und einem aliphatischen Proton für die C-13-Methylengruppe eine ungewöhnlich hohe chemische Verschiebung von 3.36 erfordern. Auch wäre die Lage der Signale bei 1.91, 2.06 bzw. 1.85 [Tabelle 1, H-13_B für (2a), (2b) bzw. (2c)] kaum mit der chemischen Verschiebung von Protonen einer allylischen CH_2 -Gruppe vereinbar.

Neben den Hauptprodukten (2a-c) erhält man in Mengen <5% Produkte der Überoxidation, und zwar bei der Cyclisierung von (1a) das 3,4-Didehydro-Derivat von (2a) und bei der Cyclisierung von (1b, c) die 1-Hydroxy-Derivate (4b, c). Die Hydroxyverbindungen (4) werden in Analogie zur Hydroxylierung von Aporphinen^[5] regio- und diastereoselektiv aus (2) gebildet. Abgesehen von den substituentenbedingten Unterschieden entsprechen die Signale für H-2, H-4 und H-13 in (4) denen in (2a-c). Dagegen fehlt das ABX-System der H-1-Methylengruppe. Statt dessen beobachtet man bei 4.85 ein etwas verbreitetes Singulett. Einem Diederwinkel von ca. 90° entsprechend, fehlt praktisch die Kopplung zwischen H-1_B und H-2. Durch die Nähe der Hydroxygruppe wird außerdem H-12 um ca. 0.2 ppm nach tieferem Feld verschoben.

Arbeitsvorschrift

(\pm)-(2b): 5.63 g (15.74 mmol) 2-Methyl-6,7-dimethoxy-3-*veratryl*-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (1b) werden unter Kühlung mit Eiswasser in 60 ml TFA gelöst und bei Feuchtigkeitsausschluß unter N_2 bei -15 bis -10°C während 5 min tropfenweise mit einer Lösung von 4.20 g (2.5 Äquivalenten) VOF_3 in 200 ml TFA versetzt. Man läßt noch 1 h bei -15 bis -10°C röhren und zieht dann das Solvens bei $20^\circ\text{C}/100$ Torr ab. Der Rückstand wird nach Zusatz von Wasser mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte wäsch man mit halbkonzentriertem wäßrigem Ammoniak. Nach Trocknen, Eindampfen und Kristallisation des Rückstands aus Methanol/Ether erhält man 4.55 g (85%) (\pm)-(2b).

Eingegangen am 17. März 1980 [Z 631]

[1] Vgl. D. R. Dalton: The Alkaloids. M. Dekker, New York 1979, S. 216f.

[2] J. Knabe, J. Kubitz, Arch. Pharm. (Weinheim) 297, 129 (1964); J. Knabe, N. Ruppenthal, ibid. 297, 268 (1964); J. Knabe, H. Powilleit, ibid. 304, 52 (1971).

[3] J. Hartenstein, G. Satzinger, DOS 2 849 472.6 (1978), Gödecke AG.

[4] Die Reaktionen wurden mit den racemischen Verbindungen durchgeführt. Auf die Wiedergabe des zweiten Enantiomers wurde verzichtet.

[5] J. Hartenstein, G. Satzinger, Angew. Chem. 89, 739 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 730 (1977).

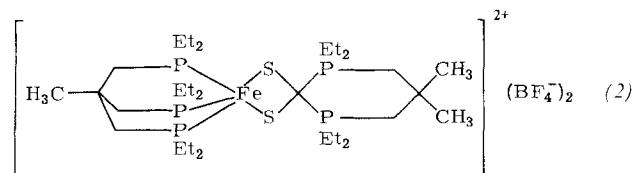
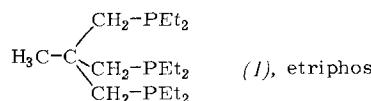
Metall-unterstützte Reaktion von Carbonyldisulfid mit dem Phosphanliganden „Etriphos“: Synthese und Struktur von [(Etriphos)Fe{S₂C(Et₂PCH₂)₂CMe₂}](BF₄)₂

Von Claudio Bianchini, Andrea Meli, Annabella Orlandini und Luigi Sacconi^[*]

Durch Umsetzung von Carbonyldisulfid mit Eisen(II)-tetrafluoroborat-Hexahydrat in Gegenwart von Neopantantriy-

[*] Prof. Dr. L. Sacconi, Dr. C. Bianchini, Dr. A. Meli, Dr. A. Orlandini
Istituto di Chimica Generale e Inorganica dell'Università, Laboratorio CNR
39 Via J. Nardi, I-50132 Firenze (Italien)

tris(diethylphosphan) („Etriphos“) (1) haben wir den Eisen(II)-Komplex $[(\text{etriphos})\text{FeZ}](\text{BF}_4)_2$ (2) erhalten. Z ist das neue heterocyclische Zwitterion 1,1,3,3-Tetraethyl-5,5-dimethyl-1,3-diphosphonia-2,2-cyclohexandithiolat, das sich *in situ* bildet und als zweizähniger Disulfidoligand fungiert.



Nach der Röntgen-Strukturanalyse (Abb. 1)^[1] ist das Eisen im Komplex (2) verzerrt quadratisch-pyramidal von den drei Phosphoratomen des Etriphosliganden und den beiden Schwefelatomen des Zwitterions umgeben.

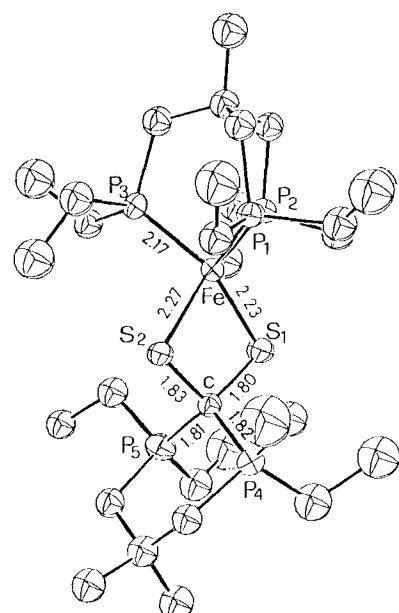


Abb. 1. ORTEP-Zeichnung des Kations $[(\text{etriphos})\text{FeZ}]^{2+}$ aus dem Komplex (2). Wichtige Bindungslängen und -winkel: Fe—P(1-3) = 2.149-2.191(5) Å; S1—Fe—P3 = 150.1(2), S2—Fe—P2 = 163.7(2), S1—Fe—S2 = 77.8(2), S1—C—S2 = 101.7(9)° [1].

Es sind bereits einige Metallkomplexe mit Disulfidoliganden bekannt; diese enthalten jedoch nur *ein* quartäres Phosphoratom^[2]. Ein Ringschluß innerhalb des Zwitterions wurde noch nicht beobachtet. – Definitive Aussagen über die Spaltung einer C—P-Bindung in der dritten Kette des Etriphosliganden sind bisher nicht möglich.

Die Titelverbindung (2) scheint das erste Beispiel eines pentakoordinierten Eisen(II)-Komplexes mit Singulett-Grundzustand zu sein. Der Diamagnetismus von (2) kann dem sehr hohen Σn^0 -Wert des Donorsatzes P_3S_2 ^[3] zugeschrieben werden, der sogar noch höher als der Wert des Satzes P_4Br im Komplex $[\text{Fe}(\text{P}_4\text{Br})\text{BPh}_4]$ ist, bei dem ein Gleichgewicht zwischen Singulett- und Triplettzustand existiert ($\text{P}_4 = \text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2$)^[4].

Arbeitsvorschrift

Alle Operationen werden unter N_2 in sauerstofffreien Lösungsmitteln durchgeführt. CS_2 wird 30 min lang durch eine heiße Mischung von 2 mmol (1)^[5] in 40 cm³ Dichlormethan und 1 mmol $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ in 30 cm³ Ethanol geleitet; danach wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die resultierende dunkelgrüne Lösung ergibt beim Einengen grüne Kristalle, die aus Dichlormethan/Ethanol umkristallisiert werden; Ausbeute 40%.

Eingegangen am 13. Mai 1980 [Z 633]

[1] Automatisches Diffraktometer Philips PW 1100, Raumgruppe $\text{P}2_1/c$, $a = 18.964(7)$, $b = 18.016(7)$, $c = 14.033(5)$ Å, $\beta = 109.1(1)$ °, $Z = 4$. Die Struktur wurde mit 1936 beobachteten Reflexen mit $I \geq 3\sigma(I)$ bis $R = 0.074$ und $R_w = 0.073$ verfeinert.

[2] T. V. Ashworth, E. Singleton, M. Laing, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 875; G. R. Clark, T. J. Collins, S. M. James, W. R. Roper, K. G. Town, *ibid.* 1976, 475; P. V. Yanoff, *Coord. Chem. Rev.* 23, 183 (1977).

[3] F. Basolo, R. G. Pearson: *Mechanisms of Inorganic Reactions*. Wiley, New York 1967.

[4] M. Bacci, S. Midollini, P. Stopponi, L. Sacconi, *Inorg. Chem.* 12, 1801 (1973).

[5] W. Hewerton, H. R. Watson, *J. Chem. Soc.* 1962, 1490.

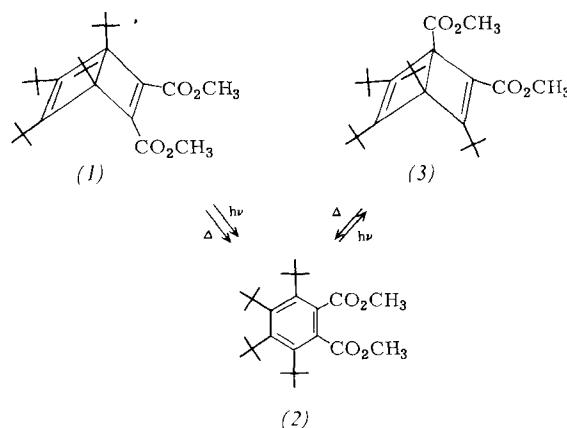
Stabilitätsumkehr im System Benzol/Dewar-Benzol^[1]

Von Günther Maier und Klaus-Albert Schneider^[*]

Professor Karl Dimroth zum 70. Geburtstag gewidmet

In allen bisher untersuchten Fällen^[2] sind die Valenzisomere des Benzols und seiner Derivate unter Normalbedingungen^[3] energiereicher als die aromatischen Basismoleküle. Wir fanden jetzt, daß bei Anhäufung sterisch anspruchsvoller Gruppen das Dewarbenzol-Isomer stabiler werden kann als die Spezies mit intaktem Benzolring.

Tetra-*tert*-butylcyclobutadien^[4] gibt trotz der großen sterischen Behinderung mit Acetylenedicarbonsäureester schon bei Raumtemperatur glatt den symmetrischen Dewar-Phthalsäureester (1) (farblose Kristalle, $\text{Fp} = 94-97$ °C, 83%).



Beim Erhitzen von (1) auf 120 °C entsteht ein neues, un-symmetrisches Dewarbenzol-Isomer (3) (farblose Kristalle, $\text{Fp} = 98-100$ °C, 51%) mit anderer Anordnung der Substituenten. Die zugeordneten Strukturen (1) und (3) folgen aus den Spektren (siehe Tabelle 1) und dem Befund, daß sich beide Bicyclen bei Bestrahlung mit 254 nm-Licht in 3,4,5,6-Tetra-*tert*-butylphthalsäuredimethylester (2) [Öl; aus (1): 24%, aus (3): 43%] umwandeln.

[*] Prof. Dr. G. Maier, Dipl.-Chem. K.-A. Schneider
Institut für Organische Chemie der Universität
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Gießen