

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

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

Bei der überragenden Bedeutung der 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline 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-tetrahydroisochinoline (1a-c)^[2] mit VOF₃ 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).

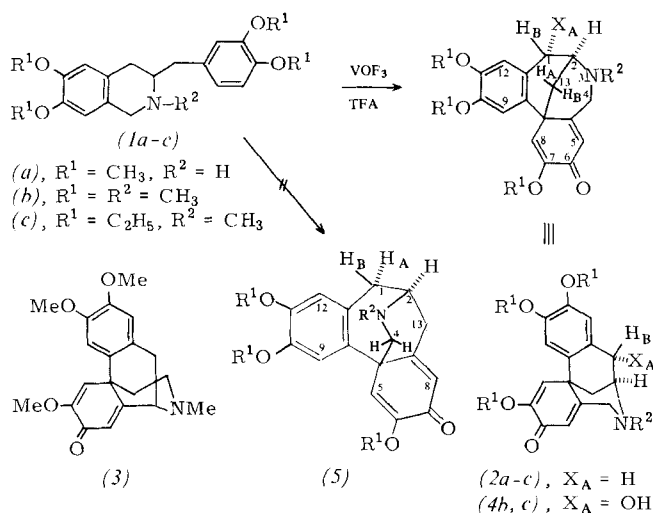


Tabelle 1. Einige Daten der Verbindungen (2a-c), 3,4-Didehydro-(2a) und (4b) [a].

(2a), Fp = 186–187 °C (Methanol/Ether); MS (70 eV): <i>m/e</i> 327 (<i>M</i> ⁺ , 12%), 178 (EI, 100), 150 (19); 299 (CI, 100); IR (KBr): 1655, 1633, 1610 cm ⁻¹ ; ¹ H-NMR [b]: δ = 3.70, 3.73, 3.89 (3 × 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 H ₁₆ = 1.5, J _B H ₂ = 4.0), 2.37 (dd, H-13 _A , J _{AB} = 12.5, J _A H ₂ = 1.8), 3.02 (br. d, H-1 _B , J _{AB} = 18, J _B H ₂ < 1), 3.37 (dd, H-1 _A , J _{AB} = 18, J _A H ₂ = 6.5), 3.33 (d, H-4 _B , J _{AB} = 14, J _B H ₅ ≈ 0), 3.39 (dd, H-4 _A , J _{AB} = 14, J _A H ₅ = 1), 3.62 (br., H-2); UV (Hydrochlorid, Ethanol): λ _{max} (ε) = 238 (17 200), 275 (6000) nm
(2b), Fp = 168.5–170 °C (Methanol); ¹ H-NMR [b]: δ = 2.54 (s, N—CH ₃), 3.72, 3.77, 3.88 (3 × 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 × H-4), 3.20 (dd, H-1 _B), 3.35 (br., H-2)
(2c), Fp = 158–159 °C (Methanol); ¹ H-NMR [b]: δ = 1.4, 4.0 (m, 3 × OC ₂ H ₅), 2.52 (N—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), Fp = 188–189 °C (Methanol/Ether)
(4b), Fp = 188–189 °C (Methanol/Ether); ¹ H-NMR [b]: δ = 2.54 (N—CH ₃), 3.69, 3.74, 3.87 (3 × 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 (±0.2%) Elementaranalysen (C, H, Cl, N) vor. [b] 60 MHz, CDCl₃, TMS int. [c] 360 MHz, CDCl₃, 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-¹H-NMR-Spektren ausgeschlossen werden. Entkopplungsexperimente mit (2a) zeigen, daß lediglich zwischen dem Vinylproton H-5 (δ = 6.09) und einem der aliphatischen Protonen (H-4, δ = 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 CH₂-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 verbreitertes 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

(±)-(2b): 5.63 g (15.74 mmol) 2-Methyl-6,7-dimethoxy-3-veratryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (1b) werden unter Kühlen mit Eiswasser in 60 ml TFA gelöst und bei Feuchtigkeitsausschluß unter N₂ bei -15 bis -10 °C während 5 min tropfenweise mit einer Lösung von 4.20 g (2.5 Äquivalenten) VOF₃ in 200 ml TFA versetzt. Man läßt noch 1 h bei -15 bis -10 °C rühren und zieht dann das Solvens bei 20 °C/100 Torr ab. Der Rückstand wird nach Zusatz von Wasser mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte wäscht man mit halbkonzentriertem wäßrigem Ammoniak. Nach Trocknen, Eindampfen und Kristallisation des Rückstands aus Methanol/Ether erhält man 4.55 g (85%) (±)-(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 2849472.6 (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).

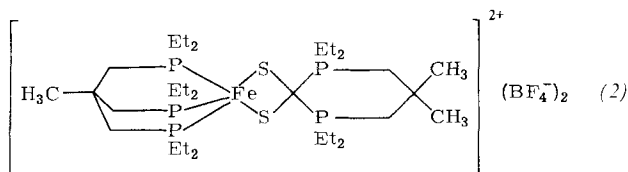
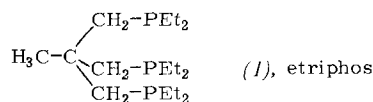
Metall-unterstützte Reaktion von Carbondisulfid mit dem Phosphanliganden „Etriphos“: Synthese und Struktur von [(etripfos)Fe{S₂C(Et₂PCH₂)₂CMe₂}(BF₄)₂]

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

Durch Umsetzung von Carbondisulfid mit Eisen(II)-tetrafluoroborat-Hexahydrat in Gegenwart von Neopentatriyl-

[*] 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 [(etriphos)FeZ](BF₄)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 zweizähliger 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.

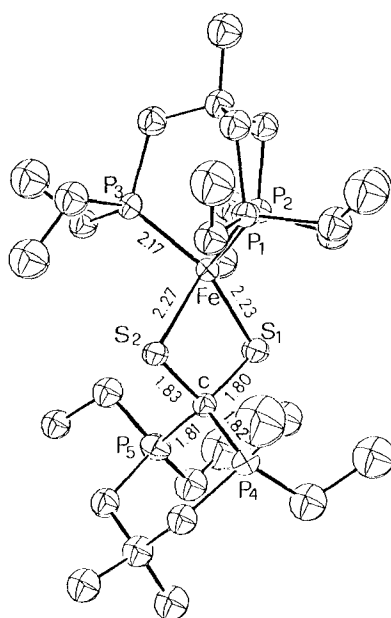


Abb. 1. ORTEP-Zeichnung des Kations [(etriphos)FeZ]²⁺ aus dem Komplex (2). Wichtige Bindungslängen und -winkel: Fe—P(1-3) = 2.149–2.191(5) Å; S1—Fe—P3 = 150.1(2)°, S2—Fe—P2 = 163.7(2)°, S1—Fe—S2 = 77.8(2)°, S1—C—S2 = 101.7(9)° [1].

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 P₃S₂^[3] zugeschrieben werden, der sogar noch höher als der Wert des Satzes P₄Br im Komplex [Fe(P₄)Br]BPh₄ ist, bei dem ein Gleichgewicht zwischen Singulett- und Triplettzustand existiert (P₄ = Ph₂P(CH₂)₂PPh(CH₂)₂PPh(CH₂)₂PPh₂)^[4].

Arbeitsvorschrift

Alle Operationen werden unter N₂ in sauerstofffreien Lösungsmitteln durchgeführt. CS₂ wird 30 min lang durch eine heiße Mischung von 2 mmol (1)^[5] in 40 cm³ Dichlormethan und 1 mmol Fe(BF₄)₂·6H₂O 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 P2₁/c, $a = 18.964(7)$, $b = 18.016(7)$, $c = 14.033(5)$ Å, $\beta = 109.1(1)^\circ$, $Z = 4$. 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. Yaneff, 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. Stoppioni, L. Sacconi, Inorg. Chem. 12, 1801 (1973).

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

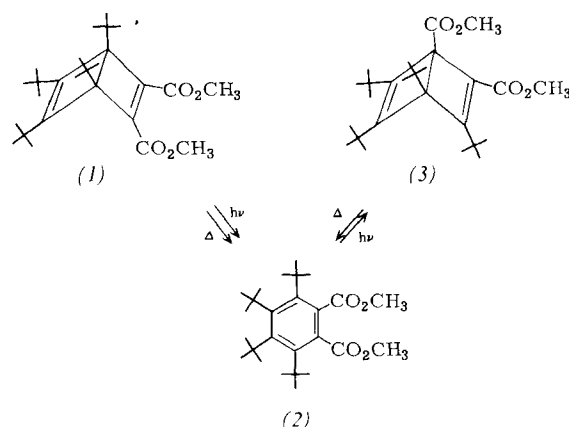
Stabilitätsumkehrung im System Benzol/Dewar-Benzol^[1]

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 Acetylendicarbonsäureester schon bei Raumtemperatur glatt den symmetrischen Dewar-Phthalsäureester (1) (farblose Kristalle, Fp = 94–97 °C, 83%).



Beim Erhitzen von (1) auf 120 °C entsteht ein neues, un-symmetrisches Dewarbenzol-Isomer (3) (farblose Kristalle, 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