

## Intramolekulare oxidative Cyclisierung von 3-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinen<sup>[\*\*]</sup>

Von Johannes Hartenstein, Theo Heigl und  
Gerhard Satzinger<sup>[\*]</sup>

Bei der überragenden Bedeutung der 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline für die Biosynthese von Alkaloiden<sup>[1]</sup> 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)<sup>[2]</sup> mit  $\text{VOF}_3$  in Trifluoressigsäure (TFA) bei  $-15$  bis  $0^\circ\text{C}$  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<sup>[3,4]</sup> (Tabelle 1).

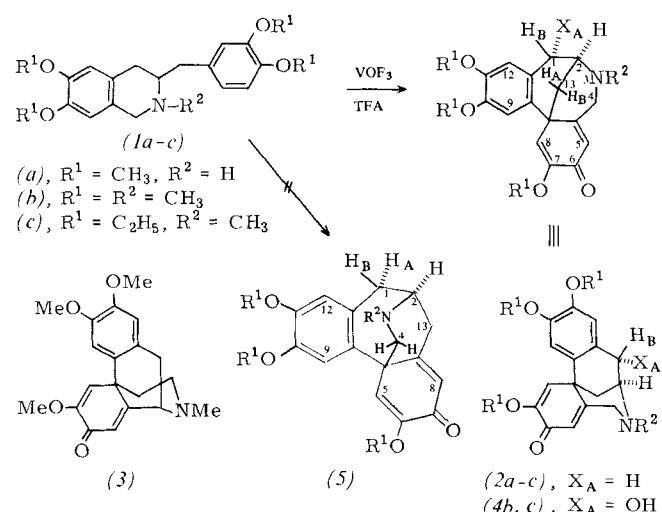


Tabelle 1. Einige Daten der Verbindungen (2a-c), 3,4-Didehydro-(2a) und (4b) [a].

(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  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  [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<sub>B</sub>,  $J_{\text{AB}} = 12.5$ ,  $J_{\text{B-H1B}} = 1.5$ ,  $J_{\text{B-H2}} = 4.0$ ), 2.37 (dd, H-13<sub>A</sub>,  $J_{\text{AB}} = 12.5$ ,  $J_{\text{A-H2}} = 1.8$ ), 3.02 (br, d, H-1<sub>B</sub>,  $J_{\text{AB}} = 18$ ,  $J_{\text{B-H2}} < 1$ ), 3.37 (dd, H-1<sub>A</sub>,  $J_{\text{AB}} = 18$ ,  $J_{\text{A-H2}} = 6.5$ ), 3.33 (d, H-4<sub>B</sub>,  $J_{\text{AB}} = 14$ ,  $J_{\text{B-H5}} \approx 0$ ), 3.39 (dd, H-4<sub>A</sub>,  $J_{\text{AB}} = 14$ ,  $J_{\text{A-H5}} = 1$ ), 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<sub>B</sub>), 2.26 (dd, H-13<sub>A</sub>), 2.97 (d, H-1<sub>A</sub>), 3.11 (s,  $2 \times \text{H-4}$ ), 3.20 (dd, H-1<sub>B</sub>), 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<sub>B</sub>), 2.53 (dd, H-13<sub>A</sub>), 2.96 (d, H-4<sub>B</sub>), 3.03 (d, H-4<sub>A</sub>), 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,  $\text{CDCl}_3$ , TMS int. [c] 360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 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<sub>B</sub> für (2a), (2b) bzw. (2c)] kaum mit der chemischen Verschiebung von Protonen einer allylischen  $\text{CH}_2$ -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<sup>[5]</sup> 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.  $90^\circ$  entsprechend, fehlt praktisch die Kopplung zwischen H-1<sub>B</sub> 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  $\text{N}_2$  bei  $-15$  bis  $-10^\circ\text{C}$  während 5 min tropfenweise mit einer Lösung von 4.20 g (2.5 Äquivalenten)  $\text{VOF}_3$  in 200 ml TFA versetzt. Man läßt noch 1 h bei  $-15$  bis  $-10^\circ\text{C}$  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 wäscht 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{S<sub>2</sub>C(Et<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>}](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>

Von Claudio Bianchini, Andrea Meli, Annabella Orlandini und Luigi Sacconi<sup>[\*]</sup>

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)