

Marietta A. Haimova, Stefan L. Spassov, Snežana I. Novkova,
Mariana D. Palamareva und Bogdan J. Kurtev

Heterocyclen mit Isochinolin-Gerüst aus β -Aminosäuren, 2¹⁾

Stereospezifische Synthesen von (\pm)-6.7-Dialkoxy-3-aryl-4-methoxycarbonyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolinen und ihren Derivaten

Aus der Chemischen Fakultät der Universität Sofia und dem Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften

(Eingegangen am 25. Februar 1971)

(\pm)-3-Amino-2.3-diaryl-propionsäure-methylester (**1**) liefern unter den Bedingungen der *Pictet-Spengler*-Reaktion 6.7-Dialkoxy-3-aryl-4-methoxycarbonyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoline (**2**). Der Ringschluß vollzieht sich stereospezifisch sowohl in der *erythro*- als auch in der *threo*-Reihe. Die *trans*- und *cis*-3-Aryl-4-methoxycarbonyl-tetrahydroisochinoline werden mit Lithiumalanat zu den jeweiligen 4-Hydroxymethyl-Derivaten (**3**) reduziert. Nach den NMR-Spektren besitzen die 3-Aryl-4-methoxycarbonyl-tetrahydroisochinoline in Deuteriochloroform eine Halbsessel-Konformation mit äquatorial-pseudoäquatorialen Substituenten am C-3 und C-4 in der *trans*- bzw. mit pseudoaxialer Methoxycarbonylgruppe in der *cis*-Reihe. Bei den *trans*-4-Hydroxymethyl-Derivaten liegen die gleichen Substituenten axial-pseudoaxial, in der *cis*-Reihe liegt die Hydroxymethylgruppe pseudoaxial vor. In den beiden letztgenannten Fällen sind die bevorzugten Konformationen durch die innere OH···N-Bindung stabilisiert.

Isoquinoline-type Heterocycles from β -Amino Acids, 2¹⁾

Stereospecific Syntheses of (\pm)-6.7-Dialkoxy-3-aryl-4-(methoxycarbonyl)-1.2.3.4-tetrahydroisoquinolines and their Derivatives

Methyl (\pm)-3-amino-2.3-diarylpropionates (**1**) yield under the conditions of the *Pictet-Spengler* reaction 6.7-dialkoxy-3-aryl-4-(methoxycarbonyl)-1.2.3.4-tetrahydroisoquinolines (**2**). The cyclization proceeds stereospecifically both in the *erythro*- and *threo*-series. Reduction of the *trans*- and *cis*-3-aryl-4-(methoxycarbonyl)tetrahydroisoquinolines with lithium aluminium hydride leads to the corresponding 4-hydroxymethyl derivatives (**3**). According to n. m. r. studies, the 3-aryl-4-(methoxycarbonyl)tetrahydroisoquinolines in deuteriochloroform solution exist in a half-chair conformation with equatorial-pseudoequatorial substituents at C-3 and C-4 for the *trans*- and pseudoaxial methoxycarbonyl group for the *cis*-forms. In the *trans*-4-hydroxymethyl derivatives the substituents at C-3 and C-4 have axial-pseudoaxial orientation, whereas in the *cis*-compounds the hydroxymethyl group is pseudoaxial. In these cases the preferred conformations are stabilized by intramolecular OH···N bond formation.

¹⁾ 1. Mitteil.: M. Haimova, M. Palamareva, B. Kurtev, S. Novkova und S. Spassov, Chem. Ber. 103, 1347 (1970).

Kürzlich¹⁾ beschrieben wir die Umwandlung der Methylester der (\pm)-3-Amino-2,3-diaryl-propionsäuren durch Erhitzen mit Formalin und Ameisensäure in 6,7-Dialkoxy-2-methyl-3-aryl-4-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline. Die Umsetzung verläuft nur dann stereospezifisch und führt zu *trans*-3-Aryl-4-methoxycarbonyl-tetrahydroisochinolinen (Typ 4), wenn *erythro*-Ester eingesetzt werden. Die Cyclisierung der *threo*-Ester vollzieht sich nicht stereospezifisch und geht mit reduktiver Methylierung, der normalen *Eschweiler-Clarke*-Reaktion, einher.

In der vorliegenden Arbeit wird über den Ringschluß der in l. c. 2,³⁾ beschriebenen Methylester der (\pm)-3-Amino-2,3-diaryl-propionsäuren *erythro*-**1a–d** und *threo*-**1c, d** nach der *Pictet-Spengler*-Reaktion berichtet.

Synthesen

Für die Cyclisierung entwickelten wir eine Variante, bei der die Kondensationsprodukte der Aminoester mit Formaldehyd mit 3*n* Chlorwasserstoff in Methanol erhitzt werden. Die erhaltenen Methoxycarbonyl-tetrahydroisochinoline sind als Hydrochloride, die zum Unterschied von denen der Ausgangsaminoester in Methanol schwerlöslich sind, isolierbar. Die *erythro*-Aminoester **1a–d** liefern die zu erwartenden *trans*-Verbindungen **2a–d** in Ausbeuten von über 60 %, die *threo*-Aminoester **1c, d** wandeln sich in *cis*-**2c, d** mit Ausbeuten von ca. 60 % um. *cis*-**2d** ist ein nichtkristallisierendes Öl, das als Hydrochlorid charakterisiert wurde. Die Isolierung von *cis*-**2c, d** wird durch die größere Löslichkeit ihrer Hydrochloride, verglichen mit denen von *trans*-**2a–d**, erschwert.

Die von uns untersuchten Fälle des *Pictet-Spengler*-Ringschlusses verlaufen stereospezifisch im Genauigkeitsbereich der präparativen Untersuchung sowohl in der *erythro*- als auch in der *threo*-Reihe.

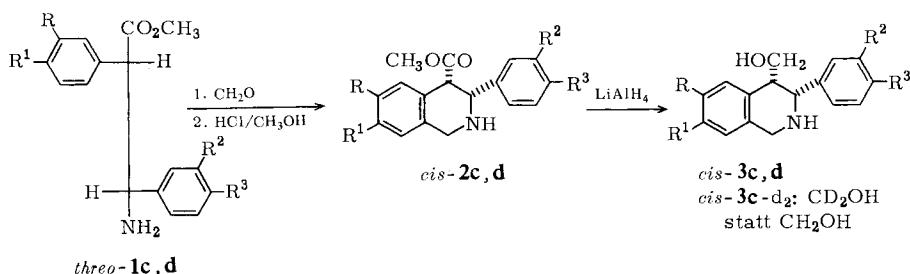
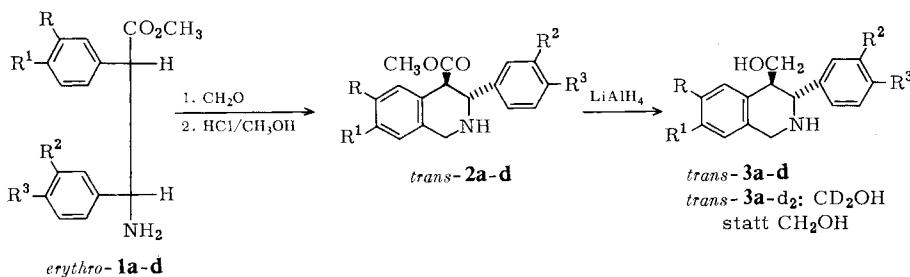
Die Methoxycarbonyl-tetrahydroisochinoline *trans*-**2a–d** und *cis*-**2c, d** werden durch LiAlH₄ zu den 4-Hydroxymethyl-Derivaten *trans*-**3a–d** bzw. *cis*-**3c, d** reduziert. *trans*-**3c, d** sind nichtkristallisierende Öle, die als Hydrochlorid bzw. *N,O*-Dibenzoyl-Derivat *trans*-**5** charakterisiert sind.

Auf der Suche nach Wegen zur Synthese von 7,8-dialkoxy-substituierten Tetrahydroisochinolinen wurde die Ringschlußfreudigkeit des Aminoesters *erythro*-**8** untersucht, bei dem in den beiden aromatischen Kernen Bromatome in *o*-Stellung vorliegen. *erythro*-**1a** wurde durch Erhitzen mit Formamid in den Methylester der *erythro*-3-Formamino-propionsäure **6** übergeführt, dieser daraufhin in Essigsäure zu *erythro*-**7** bromiert. Das Rohprodukt wurde durch Erhitzen mit 3*n* HCl in Methanol zu *erythro*-**8** deformyliert (charakterisiert als Hydrochlorid), das nach Behandlung unter den Bedingungen der oben erfolgreich angewendeten *Pictet-Spengler*-Variante weitgehend unverändert zurückgewonnen wird⁴⁾. Durch Erhitzen mit Formalin/Ameisensäure erfährt *erythro*-**8** eine reduktive Methylierung zum Methylester **9** der

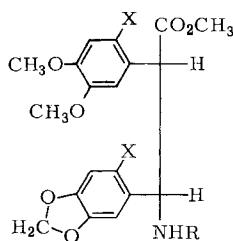
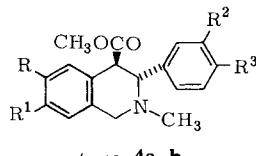
^{*)} Die Identifizierung des zurückgewonnenen Produkts mit dem ursprünglichen erfolgte durch IR-Spektroskopie, Dünnschichtchromatographie und Misch-Schmelzpunkt-Bestimmung der Hydrochloride.

²⁾ M. A. Haimova, M. D. Palamareva, S. I. Novkova, B. J. Kurtev, C. A. Petrova und T. I. Arnaudov, Mh. Chem. **101**, 855 (1970).

³⁾ M. A. Haimova, S. I. Novkova, S. L. Spassov und B. J. Kurtev, Communications of The Department of Chemistry, Bulg. Acad. Sci., im Druck.



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



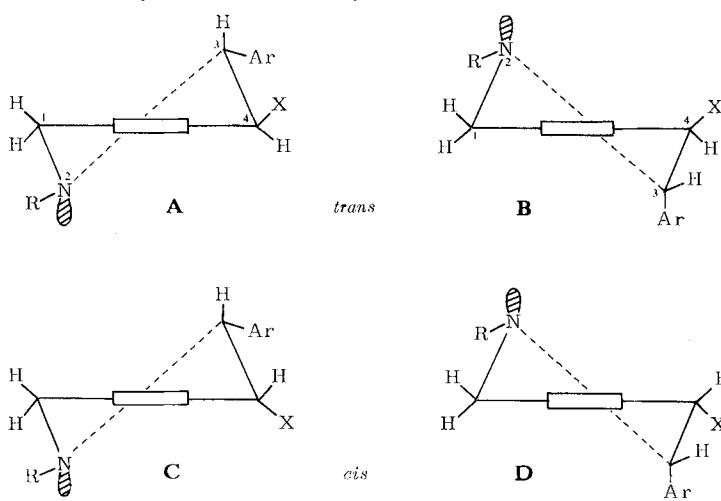
	R	X
<i>erythro</i> - 6	CHO	H
<i>erythro</i> - 7	CHO	Br
<i>erythro</i> - 8	H	Br

(\pm)-*erythro*-3-Dimethylamino-propionsäure. Wie schon erwähnt, wandelt sich *erythro*-1a unter den Bedingungen der *Eschweiler-Clarke*-Reaktion glatt in *trans*-4a um, ohne daß ein Produkt der reduktiven Methylierung entsteht.

Konfiguration und Konformation der Tetrahydroisochinolin-Derivate

Der größte Teil der in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen sind *N*-Desmethyl-Analoge der von uns früher erhaltenen Tetrahydroisochinoline^{1,2)}. Aus diesem Grunde erfolgten die Bestätigung der Konfiguration und die Bestimmung der bevorzugten Konformationen der neu dargestellten Verbindungen durch chemische Korrelation oder Vergleich der NMR-Spektren mit denen der früher untersuchten Verbindungen. So wandeln sich *trans*-2a, b, bei der Methylierung nach *Eschweiler-Clarke* glatt in die jeweiligen *N*-Methyl-Derivate um, die identisch sind mit den beschriebenen Verbindungen *trans*-4a, b^{1,2)}.

In Analogie zu l. c.¹⁾ nehmen wir an, daß im Heteroring eine Halbsessel-Konformation vorliegt; die schnelle *N*-Inversion führt zur bevorzugten äquatorialen Lage der *N*-Methyl-Gruppe, während die Verhältnisse bei der NH-Gruppe weniger eindeutig sind⁴⁾. Hierbei sind für jede Konfiguration zwei Konformere möglich, deren partielle Strukturen A–D (*R* = H) für die hier in Frage kommenden Verbindungen und A–D (*R* = CH₃) für deren *N*-Methyl-Derivate sind.



Die NMR-Parameter sämtlicher neuen Verbindungen (Tab.) liegen denen ihrer *N*-Methyl-Derivate¹⁾ sehr nahe.

1. Methoxycarbonyl-tetrahydroisochinoline *trans*-2a–d und *cis*-2c,d

*J*_{vic} beträgt bei den *trans*-Verbindungen sowie bei den *N*-Methyl-Derivaten¹⁾ vom Typ 4 9 Hz. Hierbei wird analog angenommen, daß *trans*-2a–d eine bevorzugte Konformation A (*R* = H, X = CO₂CH₃) besitzen, bei der die Substituenten äquatorial oder pseudoäquatorial vorliegen.

⁴⁾ R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, A. C. Richards, R. J. Wyatt, R. J. Bishop und L. E. Sutton, J. chem. Soc. [London] B 1970, 127.



Verbindung	3-H	4-H	J_{vic}	Chemische Verschiebungen δ (ppm), J in Hz			Ar	OR in Ar 5-H, 8-H	ν_{OH} , cm ⁻¹ freies OH
				1-H ₂	NH	R			
<i>trans</i> - 2-a	4.21	4.02	9	3.97	2.0	3.80	3.64	5.92 s (OCH ₂ O)	6.5–6.9 (m, 5H)
<i>trans</i> - 2-b	4.29	4.06	9	4.02	2.2	3.86	3.66	3.86 (2 CH ₃ O)	6.4–7.0 (m, 5H)
<i>trans</i> - 2-c	4.35	b)	9	4.05	2.0	3.85	3.65	7.36 s	6.59, 6.69
<i>trans</i> - 2-d	4.31	3.96	9	4.02	2.1	5.91	3.63	7.36 s	6.53, 6.66
<i>cis</i> - 2-c	4.23	3.95	4	4.18	2.9	3.82	3.38	7.31 s	6.61, 6.67
<i>cis</i> - 2-d	4.21	3.95	3.8	4.15	2.6	5.91	3.39	7.34 s	6.59, 6.68
<i>trans</i> - 3-a	4.30	3.93	3	3.9b)	b)	3.82, 3.87	3.8 (CH ₂) ^{b)}	5.90 (OCH ₂ O)	3300
<i>trans</i> - 3-a-d₂	4.30	b)	3	3.9b)	3.2 ^{b)}	3.85, 3.90	3.2–3.8b)	6.5–6.9 (m, 5H)	3595
<i>trans</i> - 3-b	4.24	3.05	4.5	3.9b)	3.1	3.78–3.89b)	3.8 (CH ₂) ^{b)}	5.92 (OCH ₂ O)	3640
<i>trans</i> - 3-c	4.37	b)	3.0	b)	b)	3.83, 3.88	3.1 (OH) ^{b)}	6.5–6.9 (m, 5H)	3595
<i>trans</i> - 3-d	4.30	3.03	3.4	3.9	2.5	5.90	3.63 (CH ₂) ^{b)}	3.78–3.89b) (2 CH ₃ O)	3300
<i>cis</i> - 3-c	4.32	2.78	3.0	4.23	3.7	3.87	2.5 (OH)	7.27 s	3640
<i>cis</i> - 3-c-d₂	4.32	2.78	3.0	4.23	3.8	3.85	3.98 (CH ₂) ^{b)}	6.51, 6.84	3600
<i>cis</i> - 3-d	4.27	2.72	3.0	4.18	3.8	5.92 quart. ($J = 2$)	7.26 s	6.50, 6.85	3605
<i>cis</i> - 3-c							7.43 s	6.64, 6.73	3350
<i>cis</i> - 3-c-d₂							3.7 (OH)	3.615	—
<i>cis</i> - 3-d							3.8 (OH)	3.8 (OH)	—

^{a)} Aufnahme der NMR-Spektren (ca. 10proz. Lösungen in CDCl₃) am Spektrometer JEOL, Modell JNM-C-60S (60 MHz). IR-Spektren 2 × 10⁻³ m in CCl₄.

^{b)} Überdeckung von Signalen.

J_{vic} beträgt bei *cis*-**2c**, **d** 4 bzw. 3.8 Hz. In diesem Fall fällt es schwer, zwischen den Konformationen **C** und **D** zu entscheiden, da für alle beide ein J_{vic} -Wert von dieser Größenordnung zu erwarten ist. Immerhin ist es unter sonst gleichen Bedingungen möglich, daß J_{vic} der Konformation **C** infolge des elektronegativen Effekts des Stickstoffs und der Methoxycarbonylgruppe kleiner als in **D** ist^{5,6)}. Bei den früher¹⁾ untersuchten *cis*-N-Methyl-methoxycarbonyl-tetrahydroisochinolinen betrug J_{vic} 6 Hz. Ein Vergleich der NMR-Spektren dieser Verbindungen und ihrer *trans*-Diastereomeren deckte ihre bevorzugte Konformation **C** ($R = \text{CH}_3$, $X = \text{CO}_2\text{CH}_3$) auf. Die Differenz in den Beträgen von J_{vic} bei *cis*-**2c**, **d** und ihren *N*-Methyl-Derivaten läßt sich folgendermaßen erläutern: Die Betrachtung von Modellen ergibt, daß bei diesen Derivaten die gegenseitige Abstoßung der *N*-Methyl- und der 3-Aryl-Gruppe größer ist, wenn diese äquatorial und nicht axial lagert. Aus diesem Grunde ist das Konformere **D** mit einem höheren Wert für J_{vic} als **C** bei den *N*-Methyl-Verbindungen am Gleichgewicht in höherem Maße beteiligt als bei den Verbindungen *cis*-**2c**, **d**.

Nimmt man an, daß **D** für die Verbindungen *cis*-**2c**, **d** die bevorzugte Konformation ist, so wäre eine solche Wertabnahme für J_{vic} nicht zu erwarten. Aufgrund dieser Überlegungen erscheint die Annahme berechtigt, daß bei *cis*-**2c**, **d** die Konformation **C** stärker vertreten ist als bei ihren in l. c.¹⁾ beschriebenen *N*-Methyl-Derivaten.

2. Hydroxymethyl-tetrahydroisochinoline *trans*-**3a-d** und *cis*-**3c**, **d**

Bei diesen Verbindungen wird die Deutung der Signale für 3-H und 4-H durch das Vorliegen eines komplizierten Systems von vier gekoppelten Protonen erschwert. Die NMR-Spektren von *trans*-**3a-d** und *cis*-**3c**, **d** wurden bei der Auswertung mit denen von *trans*-**3a-d**₂ und *cis*-**3c-d**₂, die eine CD_2OH - anstelle der CH_2OH -Gruppe enthalten, verglichen.

J_{vic} beträgt bei *trans*-**3a-d**₂ 3 Hz, beim entsprechenden *N*-Methyl-hydroxydideuteriomethyl-tetrahydroisochinolin hingegen 2.3 Hz¹⁾. Die letztgenannte Verbindung weist bevorzugt die Konformation **B** ($R = \text{CH}_3$, $X = \text{CD}_2\text{OH}$) mit axial-pseudoaxialer Lage der Substituenten an C-3 und C-4 auf; sie ist durch eine innermolekulare Wasserstoffbrücke $\text{OH} \cdots \text{N}$ stabilisiert. Auch den Verbindungen *trans*-**3a-d** ist die Konformation **B** zuzuordnen, doch ist bei ihnen die innermolekulare Bindung $\text{OH} \cdots \text{N}$ schwächer ($\Delta\nu$ beträgt bei *trans*-**3a-c** 340/cm, bei *trans*-**3d** 300/cm) als bei ihren *N*-Methyl-Derivaten¹⁾ ($\Delta\nu = 370/\text{cm}$), wie aus der Tab. ersichtlich. Das war auch zu erwarten, da sekundäre Amine bekanntlich in aprotischen Lösungsmitteln schwächere Basen sind als tertiäre. Aus diesem Grunde ist hier das Konformere **A** ($R = \text{H}$, $X = \text{CH}_2\text{OH}$) in einem höheren Gleichgewichtsanteil (J_{vic} liegt höher) vertreten als bei den betreffenden *N*-Methyl-Derivaten.

J_{vic} beträgt bei *cis*-**3c-d**₂ 3.0 Hz. Dieser Betrag ist zu erwarten, wenn der Diederwinkel sich 60° nähert. Diesen Anforderungen entsprechen die beiden möglichen Konformationen **C** und **D**, für welche J_{vic} -Werte dieser Größenordnung zu erwarten sind. Da in diesem Fall ein Vergleich unmöglich ist, weil *N*-Methyl-Derivate bislang

⁵⁾ D. H. Williams und N. S. Bhacca, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2742 (1964).

⁶⁾ H. Booth, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 411.

nicht synthetisiert worden sind, kann man sich für die Konformation **C** oder **D** nur entscheiden, wenn bei *cis*-**3c**, **d** eine innermolekulare Wasserstoffbrücke zutage tritt. Die Konformation **D** mit axialer Phenyl- und pseudoäquatorialer Hydroxymethylgruppe schließt die Existenz einer solchen innermolekularen Bindung aus. In den IR-Spektren von *cis*-**3c**, **d** (Tab.) fehlt die Bande der freien Hydroxylgruppe. Infolgedessen ist diesen Verbindungen bevorzugt die Konformation **C** zuzuordnen. Diese ist außerdem sterisch schwächer gespannt.

Aus dem Vergleich der chemischen Verschiebungen der Methinprotonen 3-H und 4-H bei den verschiedenen Verbindungen läßt sich der Schluß ziehen, daß die Methyllierung am Stickstoff zur Abschirmung dieser Protonen sowohl bei den *cis*- als auch bei den *trans*-Formen um 0.1–0.3 ppm führt (Tab. und l. c.¹⁾).

Es sei noch erwähnt, daß bei den Estern **2a**–**d** und ihren *N*-Methyl-Derivaten¹⁾ die chemischen Verschiebungen der Methoxycarbonyl-Protonen der beiden diastereomeren Reihen in unterschiedlichen Bereichen liegen: δ 3.32–3.39 (*cis*-Formen) bzw. δ 3.45–3.66 (*trans*-Formen). Diese Tatsache kann zur Bestimmung der relativen Konfigurationen neuer Verbindungen von diesem Typ sowie zur quantitativen Analyse ihrer Gemische analog dem Fall der acyclischen Ausgangsverbindungen vom Typ *erythro*- und *threo*-**1**⁷⁾ herangezogen werden.

Die untersuchten Verbindungen können als mögliche Ausgangsstoffe bestimmter Konfiguration für stereospezifische Synthesen von Dibenzo[*a,g*]chinolizidinen dienen. Unsere Versuche zur Verwirklichung dieser Möglichkeit werden fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Kofler-Mikroskop; IR-Spektren: Zeiss UR-10 Spektrometer (1 proz. CHCl_3 -Lösung); Dünnschichtchromatographie: Silicagel/Gips (5 : 1), Lösungsmittelsysteme: Äther/Hexan (2 : 1) und Hexan/Äthylacetat/Methanol/Ammoniak (12 : 10 : 1.5 : 1) (Oberfläche) im Verhältnis 1 : 1.

1. Darstellung der Methoxycarbonyl-tetrahydroisochinoline 2

1.0 mMol (\pm)-*erythro*- bzw. -*threo*-3-Amino-2,3-diaryl-propionsäure-methylester in 1 ccm Methanol wird mit 0.30 ccm 36 proz. Formaldehyd-Lösung 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Dann wird i. Vak. mehrmals mit absol. Benzol zur Trockne eingedampft und der ölige Rückstand mit 5 ccm 3*n* wasserfreiem *HCl* in absol. Methanol, die man in zwei gleichen Teilen zu Beginn und nach halbstdg. Kochen zusetzt, 2 Stdn. mäßig gekocht. Das erhaltene halbfeste Gemisch dampft man entweder zur Trockne ein und kristallisiert dann aus absol. Äthanol, oder man filtriert den Niederschlag ab, dampft die Mutterlauge ein und vereinigt den Rückstand nach Umkristallisieren mit dem ursprünglichen Niederschlag. Die *Hydrochloride* löst man in Wasser und alkalisiert mit Ammoniak. Die abgeschiedenen Basen werden abfiltriert oder mit Benzol extrahiert, dann aus Heptan mit oder ohne Benzolzusatz umkristallisiert. Auf diese Weise wurden nachstehende Stoffe synthetisiert:

(\pm)-*trans*-6,7-Dimethoxy-3-[3,4-methylendioxy-phenyl]-4-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*trans*-**2a**): Aus 359 mg (\pm)-*erythro*-3-Amino-2-[3,4-dimethoxy-phenyl]-3-

⁷⁾ S. L. Spassov, Tetrahedron [London] **25**, 3631 (1969); **27**, 1323 (1971).

[3,4-methylendioxy-phenyl]-propionsäure-methylester (*erythro-1a*) erhält man 220 mg (59 %) mit Schmp. 168–169°, nach erneutem Umkristallisieren 180 mg (49 %), Schmp. 171–171.5°.

IR: 1730 (C=O); 3340/cm (NH).

$C_{20}H_{21}NO_6$ (371.4) Ber. C 64.68 H 5.70 Gef. C 64.91 H 5.98

(\pm)-*trans*-6,7-Dimethoxy-3-[3,4-dimethoxy-phenyl]-4-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*trans-2b*): 375 mg (\pm)-*erythro*-3-Amino-2,3-bis-[3,4-dimethoxy-phenyl]-propionsäure-methylester (*erythro-1b*) liefern nach zweimaligem Umkristallisieren 280 mg (72 %) vom Schmp. 185–186°.

IR: 1730 (C=O); 3340/cm (NH).

$C_{21}H_{25}NO_6$ (387.4) Ber. C 65.10 H 6.50 Gef. C 65.39 H 6.72

(\pm)-*trans*-6,7-Dimethoxy-3-phenyl-4-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*trans-2c*): 315 mg (\pm)-*erythro*-3-amino-3-phenyl-2-[3,4-dimethoxy-phenyl]-propionsäure-methylester (*erythro-1c*) liefern 205 mg (63 %), Schmp. 124–126°, nach wiederholtem Umkristallisieren Schmp. 125–126°.

IR: 1740 (C=O); 3340/cm (NH).

$C_{19}H_{21}NO_4$ (327.4) Ber. C 69.70 H 6.47 Gef. C 69.92 H 6.66

(\pm)-*trans*-6,7-Methylendioxy-3-phenyl-4-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*trans-2d*): 299 mg (\pm)-*erythro*-3-Amino-3-phenyl-2-[3,4-methylendioxy-phenyl]-propionsäure-methylester (*erythro-1d*) ergeben 210 mg schwer kristallisierbares Öl; nach Umkristallisieren fallen 105 mg (34 %) Kristalle von *trans-2d*, Schmp. 75.5–76.5°, sowie 90 mg (29 %) Öl an, das chromatographisch mit dem festen Produkt identisch ist.

IR: 1735 (C=O); 3340/cm (NH).

$C_{18}H_{17}NO_4$ (311.3) Ber. C 69.44 H 5.50 Gef. C 69.15 H 5.73

(\pm)-*cis*-6,7-Dimethoxy-3-phenyl-4-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*cis-2e*): 315 mg *threo-1c* ergeben 185 mg (56 %), Schmp. 111–112°; nach wiederholtem Umkristallisieren 111.5–112.5°.

IR: 1730 (C=O); 3330/cm (NH).

$C_{19}H_{21}NO_4$ (327.4) Ber. C 69.70 H 6.47 Gef. C 69.79 H 6.71

(\pm)-*cis*-6,7-Methylendioxy-3-phenyl-4-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*cis-2d*): 299 mg *threo-1d* ergeben 197 mg (63 %) nichtkristallisierbares Öl, das im Dünnschicht-chromatogramm nur einen Fleck gibt.

IR: 1730 (C=O); 3340/cm (NH).

Hydrochlorid: Aus absolutem Äthanol 190 mg (56 %), Schmp. 214–216°, nach erneutem Umkristallisieren Schmp. 215–216°.

$C_{18}H_{18}NO_4Cl$ (347.8) Ber. C 62.16 H 5.22 Gef. C 62.40 H 5.35

(\pm)-*trans*-6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-[3,4-methylendioxy-phenyl]-4-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*trans-4a*): 185 mg (0.5 mMol) *trans-2a*, 2 ccm 90 proz. Ameisensäure und 2 ccm 36 proz. Formaldehyd-Lösung werden 1 Stde. im Wasserbad zum Sieden erhitzt. Dann wird mit Ammoniak alkalisiert, mit Benzol extrahiert und zur Trockne eingedampft. Aus Benzol/Heptan 119 mg (62 %), Schmp. 158–159°. Misch-Schmp. mit *trans-4a*, erhalten aus *erythro-1a* nach 1. c.¹⁾, 158–159°.

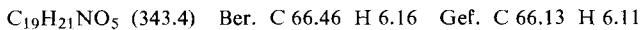
(\pm)-*trans*-6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-[3,4-dimethoxy-phenyl]-4-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*trans-4b*): 194 mg (0.5 mMol) *trans-2b* liefern nach Behandlung wie

oben 130 mg (65%), Schmp. 184–185°. Misch-Schmp. mit *trans*-**4b** aus *erythro*-**1b** nach l. c.³⁾ 184–185°. Das Ausgangs- und das Reaktionsprodukt stimmen im Schmp. fast überein; ihr Misch-Schmp. ergibt jedoch starke Depression.

2. Darstellung der Hydroxymethyl-tetrahydroisochinoline 3

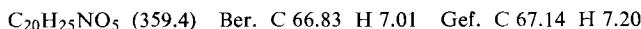
Die beschriebenen Reduktionen mit *LiAlH*₄ bzw. *LiAlD*₄ werden bei Raumtemp. durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, werden die Produkte stets aus Benzol/Heptan umkristallisiert.

(\pm)-*trans*-6,7-Dimethoxy-4-hydroxymethyl-3-[3,4-methylendioxy-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*trans*-**3a**): 371 mg (1 mMol) *trans*-**2a** werden mit *LiAlH*₄ zu 310 mg (91%) eines äußerlich amorph aussehenden Produktes vom Schmp. 59.5–60.5° reduziert.

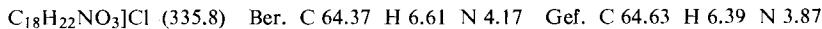


(\pm)-*trans*-6,7-Dimethoxy-4-hydroxydeuteriomethyl-3-[3,4-methylendioxy-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*trans*-**3a-d**₂): 185 mg (0.5 mMol) *trans*-**2a** werden mit *LiAlD*₄ zu 185 mg eines äußerlich amorphen Produkts vom Schmp. 55.5–56.5° reduziert.

(\pm)-*trans*-6,7-Dimethoxy-4-hydroxymethyl-3-[3,4-dimethoxy-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*trans*-**3b**): 387 mg (1 mMol) *trans*-**2b** liefern nach Reduktion mit *LiAlH*₄ 325 mg (90%), Schmp. 127.5–128.5°, nach abermaligem Umkristallisieren Schmp. 128–129°.

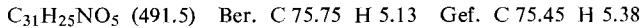


(\pm)-*trans*-6,7-Dimethoxy-4-hydroxymethyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*trans*-**3c**): 131 mg (0.4 mMol) *trans*-**2c** werden mit *LiAlH*₄ zu 116 mg (97%) nichtkristallisierbarem Öl reduziert. Es wird in das *Hydrochlorid* umgewandelt, aus absol. Äthanol Schmp. 270° (Zers.).

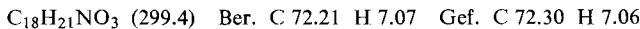


(\pm)-*trans*-6,7-Methylendioxy-4-hydroxymethyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*trans*-**3d**): 311 mg (1 mMol) *trans*-**2d** werden mit *LiAlH*₄ zu 269 mg (95%) nichtkristallisierbarem Öl reduziert, das sich mit *Benzoylchlorid* in Benzol/*Pyridin* zu (\pm)-*trans*-6,7-methylendioxy-4-benzoyloxymethyl-3-phenyl-2-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*trans*-**5**) umsetzt. Schmp. 233–234° (aus Äthanol).

IR: 1645 (C=O, Amid); 1720 (C=O, Ester); keine NH- und OH-Banden.

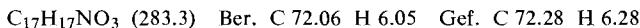


(\pm)-*cis*-6,7-Dimethoxy-4-hydroxymethyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*cis*-**3c**): 327 mg (1 mMol) *cis*-**2c** ergeben durch Reduktion mit *LiAlH*₄ 240 mg (80%) Produkt mit Schmp. 134–136° und 35 mg (12%) Öl, das mit dem Kristallprodukt chromatographisch identisch ist; nach abermaligem Umkristallisieren Schmp. 137–137.5°.



(\pm)-*cis*-6,7-Dimethoxy-4-hydroxydeuteriomethyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*cis*-**3c-d**₂): 98 mg (0.3 mMol) *cis*-**2c** werden mit *LiAlD*₄ zu 80 mg (89%) Produkt vom Schmp. 135–136° reduziert.

(\pm)-*cis*-6,7-Methylendioxy-4-hydroxymethyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*cis*-**3d**): 311 mg (1 mMol) *cis*-**2d** werden mit *LiAlH*₄ zu 238 mg (84%) Produkt, Schmp. 156–157.5°, reduziert; nach wiederholtem Umkristallisieren Schmp. 157.5–158°.



(\pm)-*erythro*-3-Formamino-2-[3,4-dimethoxy-phenyl]-3-[3,4-methylendioxy-phenyl]-propiionsäure-methylester (*erythro*-**6**): 719 mg (2 mMol) *erythro*-**1a** und 4 ccm *Formamid* werden

5 Stdn. im Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach Verdünnen des Gemisches mit Wasser werden 570 mg festes Produkt abfiltriert. Aus Äthanol 300 mg (39 %) vom Schmp. 175–176°, nach abermaligem Umkristallisieren Schmp. 180–181.5°.

IR: 1690 (C=O, Amid); 1735 (C=O, Ester); 3425/cm (NH, Amid).

$C_{20}H_{21}NO_7$ (387.4) Ber. C 62.01 H 5.46 Gef. C 62.22 H 5.62

(\pm)-*erythro*-3-Formamino-2-[6-brom-3,4-dimethoxy-phenyl]-3-[6-brom-3,4-methylendioxy-phenyl]-propionsäure-methylester (*erythro*-7): 387 mg (1 mMol) *erythro*-6 in 10 ccm Eisessig werden unter Rühren und Eiskühlung innerhalb von 30 Min. mit 0.16 ccm (3 mMol) *Brom* in 10 ccm Essigsäure behandelt. Nach weiterem 1½ stdg. Rühren bei Raumtemp. wird das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit *Ammoniak* neutralisiert. Es setzen sich 540 mg (99 %) eines amorphen, chromatographisch einheitlichen Produktes ab.

IR: 1690 (C=O, Amid); 1730 (C=O, Ester); 3430/cm (NH, Amid).

(\pm)-*erythro*-3-Amino-2-[6-brom-3,4-dimethoxy-phenyl]-3-[6-brom-3,4-methylendioxy-phenyl]-propionsäure-methylester (*erythro*-8): 540 mg (1 mMol) *erythro*-7 werden 4 Stdn. mit 3 n *HCl*-Lösung in absol. Methanol mäßig erhitzt. Das Gemisch wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit *Ammoniak* alkalisirt. Der abfiltrierte Niederschlag (390 mg, 75 %) ist ein amorphes, chromatographisch einheitliches Produkt.

IR: 1730 (C=O); 3410/cm (NH).

Hydrochlorid: Schmp. 130–131.5° (Zers.), aus absol. Äthanol/absol. Äther.

$C_{19}H_{20}Br_2NO_6]Cl$ (553.6) Ber. N 2.53 Gef. N 2.49

(\pm)-*erythro*-3-Dimethylamino-2-[6-brom-3,4-dimethoxy-phenyl]-3-[6-brom-3,4-methylendioxy-phenyl]-propionsäure-methylester (*erythro*-9): 258 mg (0.5 mMol) *erythro*-8 werden 1 Stde. im Wasserbad mit 3 ccm 90 proz. *Ameisensäure* und 3 ccm 36 proz. *Formaldehyd*-Lösung erhitzt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt, mit *Ammoniak* alkalisirt und mit Benzol extrahiert. Nach Eindampfen zur Trockne aus Benzol/Heptan 240 mg (88 %), Schmp. 170 bis 171°.

NMR ($CDCl_3$): δ 2.16 ($N(CH_3)_2$); 3.44 (CO_2CH_3); 3.80 und 3.83 (2 CH_3O); 4.74 und 4.85 (d, $J = 10$ Hz, 2-H und 3-H); 5.97 (s, OCH_2O); 6.91, 7.00, 7.03 und 7.12 (s, 4 aromat. H).

$C_{21}H_{23}Br_2NO_6$ (545.2) Ber. C 46.26 H 4.25 Gef. C 46.49 H 4.47

[63/71]