

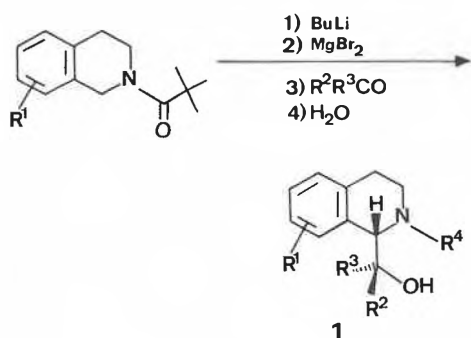
Herstellung diastereomerenreiner *l*- oder *u*-konfigurierter 1-hydroxybenzylierter Tetrahydroisochinolin-Vorläufer für Aporphin-, Protoberberin-, Quettamin- und Phthalid-Alkaloide (Stereoselektive Synthese von (\pm) -Ushinsunin und (\pm) -Oliverolin)

Dieter Seebach* und Isabelle M. P. Huber^{III}

Abstract: 6,7-Dialkoxy-1-bromomagnesio-2-pivaloyl-tetrahydroisochinoline (THIQ), prepared as previously described for the unsubstituted reagent, are added to bromo-, methoxy-, and ethoxycarbonyl-substituted benzaldehydes to give 1-hydroxybenzylated THIQs of *u*-configuration exclusively (**2a-4a**, **5**). These are converted to the isomeric pivalates either with retention (*u*-**2b-4b**) or with inversion of configuration (*l*-**2b-4b**). The diastereomers *u*-**3b** and *l*-**3b** are hydrolyzed to the free aminoalcohols (**3**, $R^1 = R^2 = H$) which are *N*-methylated (\rightarrow **3**, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$) and cyclized photochemically to the known alkaloids (\pm) -ushinsunine (*u*-**6**) and (\pm) -oliverolin (*l*-**6**), respectively. – The highly functionalized, diastereomerically pure 1-hydroxybenzylated THIQ derivatives described here are versatile precursors for the syntheses of aporphine (see **6**), protoberberine, quettamine, and phthalid (see **5**) alkaloids.

Vor kurzem berichteten wir über eine diastereoselektive Verknüpfung von *N*-Pivaloyl-1-bromomagnesio-tetrahydroisochinolin^[2,3] mit Aldehyden und Ketonen (\rightarrow **1**, $R^4 = \text{Pivaloyl}$). Durch weitere Umsetzungen lassen sich selektiv entweder *l*- oder *u*-konfigurierte Produkte **1** ($R^4 = H$)

und die Umsetzung mit Benzaldehyden in Gegenwart der für solche Synthesen notwendigen Substituenten überhaupt möglich sind, haben wir jetzt 6,7-Dimethoxy- und 6,7-Methyldioxy-tetrahydroisochinolin-derivate (THICH) mit 2-Brom- und 2-Brom-3,4-dimethoxy-benzaldehyd sowie mit 2,3-Dimethoxy-6-formyl-benzoesäureester umgesetzt. Wie die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der Rohprodukte zeigen, entsteht jeweils das *u*-Diastereomer (> 97% *ds*)^[4] in Ausbeuten zwischen 55



herstellen^[2]. Für die Synthese von Isochinolinalkaloiden müssen entsprechend substituierte Derivate **1** ($R^1 \neq H$) zugänglich sein. Um zu prüfen, ob die Metallierung

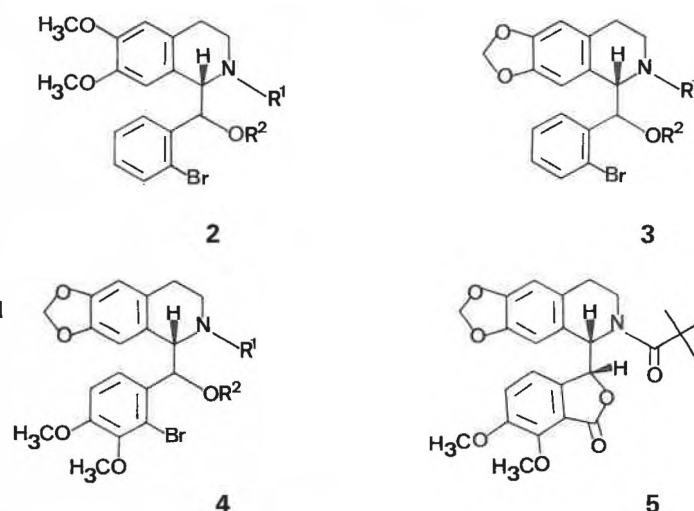
u oder *l*
a: $R^1 = \text{Pivaloyl}$, $R^2 = H$
b: $R^1 = H$, $R^2 = \text{Pivaloyl}$

* Korrespondenz: Prof. Dr. D. Seebach
 Laboratorium für Organische Chemie
 Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
 ETH-Zentrum, Universitätsstrasse 16
 CH-8092 Zürich

und 60%, siehe **2a-4a** und **5** sowie Tabelle 1. Auch die Umlagerungen unter Wanderung der Pivaloylgruppe vom Stickstoff zum Sauerstoffatom unter Erhaltung (\rightarrow *u*-**2b-4b**) oder unter Umkehrung (\rightarrow *l*-**2b-4b**) der Konfiguration gelingen in Ausbeuten zwischen 60 und 95%.

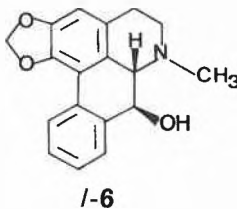
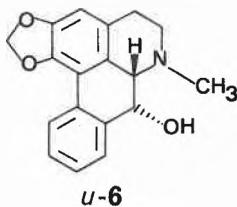
Tabelle 1. Ausbeuten und Schmelzpunkte der Verbindungen 2-6. Die spektroskopischen Daten (IR, ¹H- und ¹³C-NMR, MS) und korrekte Elementaranalysen sind in Einklang mit den angegebenen Strukturen.

<i>u</i> - 2a :	58% aus dem THICH ^[6] und 2-Brombenzaldehyd, <i>m.p.</i> 222–224°C.
<i>u</i> - 2b :	95% aus <i>u</i> - 2a in CH ₃ OH/HCl, <i>m.p.</i> 116–118°C.
<i>l</i> - 2b :	80% aus <i>u</i> - 2a mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFA) in Trifluoressigsäure (TFE), <i>m.p.</i> 206°C.
<i>u</i> - 3a :	56% aus dem THICH ^[6,7] und 2-Brombenzaldehyd, <i>m.p.</i> 214–216°C.
<i>u</i> - 3b :	67% aus <i>u</i> - 3a in CH ₃ OH/HCl, <i>m.p.</i> 210–211°C.
<i>l</i> - 3b :	> 98% aus <i>u</i> - 3a mit TFA/TFE, <i>m.p.</i> 216–217°C.
<i>u</i> - 3 :	$R^1 = R^2 = H$: 86% aus <i>u</i> - 3b in C ₂ H ₅ OH/H ₂ O (2:1), 65 mL/10 mmol, KOH (3.5 Äquiv.), 3 h Rückfluss, <i>m.p.</i> 125–126°C.
<i>l</i> - 3 :	$R^1 = R^2 = H$: 90% aus <i>l</i> - 3b , Bedingungen wie für <i>u</i> -Isomer, <i>m.p.</i> 166–168°C.
<i>u</i> - 3 :	$R^1 = CH_3$, $R^2 = H$: 79% aus <i>u</i> - 3 , $R^1 = R^2 = H$, mit CH ₂ O in CH ₃ OH, dann NaBH ₃ CN nach ^[8] , <i>m.p.</i> 129.5–130.5°C.
<i>l</i> - 3 :	$R^1 = CH_3$, $R^2 = H$: 73% aus <i>l</i> - 3 , $R^1 = R^2 = H$, analog <i>u</i> -Isomer, <i>m.p.</i> 145–146°C.
<i>u</i> - 6 :	[(\pm) -Ushinsunin]: 26% aus <i>u</i> - 3 , $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, Belichtung in 3% HCl/H ₂ O, 125 W Hochdruck-Hg-Lampe nach ^[9] , <i>m.p.</i> 143–145°C (Lit. ^[5] : 144–145°C).
<i>l</i> - 6 :	[(\pm) -Oliverolin]: 36% aus <i>l</i> - 3 , $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, analog <i>u</i> -Isomer, <i>m.p.</i> 162–163°C (Lit. ^[5] : 162–163°C).
<i>u</i> - 4a :	52% aus dem THICH ^[7] und dem substituierten Benzaldehyd ^[9] , <i>m.p.</i> 223–224°C.
<i>u</i> - 4b :	61% aus <i>u</i> - 4a in CH ₃ OH/HCl, <i>m.p.</i> des Oxalats 210–211°C (Zers.).
<i>l</i> - 4b :	83% aus <i>u</i> - 4a mit TFA/TFE, <i>m.p.</i> des Oxalats 212–213°C (Zers.).
5 :	59% aus dem THICH ^[7] und dem Formylbenzoesäureester, <i>m.p.</i> 222–224°C. – Der Aldehyd (<i>m.p.</i> 63–64°C, 1 h), Ethoxycarbonylierung (BuLi/THF, –75°C, 1 h), Ethoxycarbonylierung (ClCOOC ₂ H ₅), Entschützen (Aceton/wenig H ₂ O, Amberlyst nach ^[10]), Gesamtausbeute: ca. 50% an chromatographiertem Produkt.



Damit stehen wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese von Aporphinen, Protoberberinen, Quettaminen und Phthalidisochinolinen zur Verfügung. In einem Fall haben wir die Umwandlung in epimere Alkaloide schon durchgeführt: *u*- und *l*-**3b** wurden mit KOH zu den Aminoalkoholen *u*- und *l*-**3**, $R^1 = R^2 = H$, verseift und mit Formaldehyd/Natriumcyanborhydrid *N*-methyliert (\rightarrow **3**, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$). Photochemische Cyclisierung unter den in einer nicht stereoselektiven Synthese benutzten Bedingungen^[5] lieferte die racemischen Alkaloide Ushinsunin (*u*-**6**) bzw. Oliverolin (*l*-**6**) (¹H-NMR-Spektrenvergleich mit Literaturdaten, vgl. auch Tabelle 1).

Eingegangen am 1. Juli 1985 [FC 21]



- [1] J. M. P. Huber, Teil der geplanten Dissertation, ETH Zürich.
- [2] D. Seebach, M. A. Syfrig, *Angew. Chem.* 96 (1984) 235; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 248.
- [3] D. Seebach, J. Hansen, P. Seiler, J. M. Gromek, *J. Organomet. Chem.* 285 (1985) 1.
- [4] Die Konfigurationszuordnung von **2-4** erfolgt durch Vergleich der NMR-Spektren mit denen der unsubstituierten Verbindungen^[2]. Für **5** wird die Konfiguration in Analogie – wie im Formelbild gezeigt – angenommen.
- [5] S. V. Kessar, Y. P. Gupta, V. S. Yadav, M. Narula, T. Mohammad, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3307.
- [6] J. S. Buck, *J. Am. Chem. Soc.* 56 (1934) 1769.
- [7] M. Erne, F. Ramirez, *Helv. Chim. Acta* 33 (1950) 912.
- [8] M. Hanaoka, M. Iwasaki, C. Mukai, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 917.
- [9] A. K. Sinhababu, R. T. Borchardt, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2356.
- [10] G. M. Coppola, *Synthesis* (1984) 1021.