

Umwandlungen von Michael-Addukten an Nitroolefine in Carbonylverbindungen, 1,4-Diaminobutane, Indole und Isochinoline¹⁾

Dieter Seebach*, Volker Ehrig, Herbert F. Leitz und Rainer Henning

Institute für Organische Chemie der Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich 14, D-6300 Gießen²⁾, Ludwigstraße 21, und der Universität (T. H.) Karlsruhe

Eingegangen am 18. November 1974

Derivate von 1,3- und 1,4-Dicarbonylverbindungen (3, 5) entstehen durch Umsetzung der Michael-Addukte von thioacetal-maskierten Acyl-Anionen bzw. Enolaten an Nitroolefine (2, 4) nach dem Prinzip der Nef-Reaktion. Reduktion derselben Addukte (6, 8) mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Dioxan führt zu Aminen (7, 9), aus denen leicht Indole (z. B. Bufotenin, 10) oder Isochinoline (z. B. 4-Dithianyl-Derivate 15, 17) nach bekannten Verfahren hergestellt werden können. Auch Zugangswege zu 1-Dithianylisochinolin (z. B. 25) werden beschrieben. Alle diese Transformationen sind in präparativ nützlichem Maßstab und in guten Ausbeuten durchführbar. – Der Einfluß von Dithianylgruppen auf die NMR-Verschiebung *peri*-ständiger aromatischer Wasserstoffe im Isochinolin wird angegeben.

Conversions of Michael Adducts to Nitroolefins

Preparation of Carbonyl Compounds, 1,4-Diaminobutanes, Indoles, and Isoquinolines¹⁾

Derivatives of 1,3- and 1,4-dicarbonyl-systems (3, 5) are prepared from the Michael adducts of masked acyl anion equivalents or enolates, respectively, to nitroolefins (2, 4) using Nef-type reactions. The same adducts (6, 8) are reduced with lithium aluminium hydride in THF/dioxane to give amines (7, 9) which are convenient precursors to indoles (cf. bufotenin, 10) or isoquinolines (cf. 4-dithianyl derivatives 15, 17) if subjected to standard reactions such as the Bischler-Napieralski-, the Pictet-Spengler-, and oxidative indole-ring closures. An access to 1-dithianylisoquinolines (e. g. 25) is also described. All these transformations can be done on a preparative scale and in good to excellent yields. The effects of 1- and 4-dithianyl substituents on the n.m.r. spectral shifts of *peri*-hydrogens at C-5 and C-8 in di- and tetrahydroisoquinolines are discussed.

In der vorstehenden Arbeit³⁾ berichteten wir über ein Verfahren, nach dem in großer Anwendungsbreite lithiumorganische Verbindungen als Nucleophile an Nitroolefine zu den Addukten 1 angelagert werden können. Dort haben wir auch angedeutet, daß die so erhaltenen Nitroverbindungen durch eine Reihe von einfachen Umwandlungen in interessante stickstoffhaltige und stickstofffreie Folgeprodukte übergeführt werden können. Im folgenden beschreiben wir einige Beispiele⁴⁾.

¹⁾ Die vorliegende Arbeit enthält Teile der Dissertation von V. Ehrig und der Diplomarbeit von R. Henning, beide Univ. Gießen 1974.

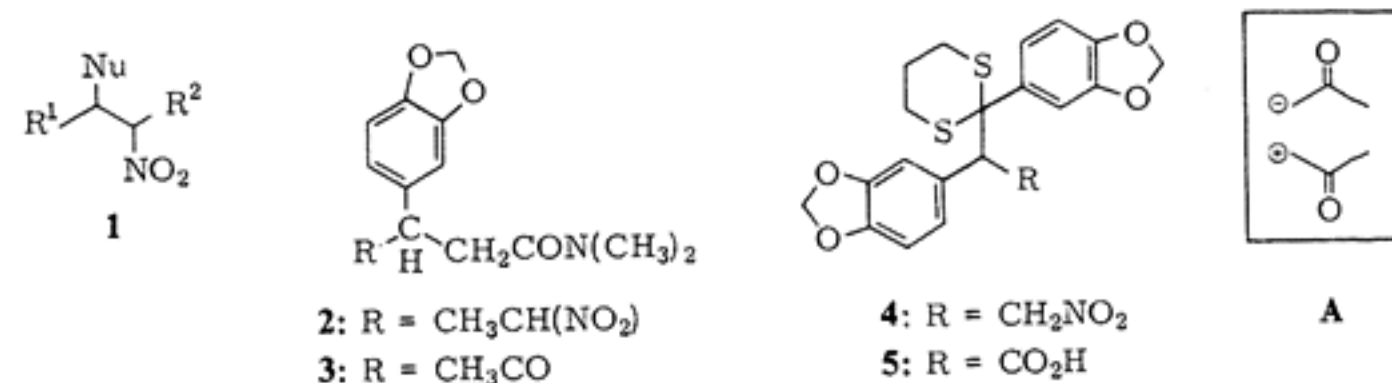
²⁾ Sonderdruckanfragen bitte an diese Adresse.

³⁾ D. Seebach, H. F. Leitz und V. Ehrig, Chem. Ber. 108, 1924 (1975), vorstehend, und dort zitierte Literatur.

⁴⁾ Zum Teil in vorläufiger Form beschrieben: D. Seebach und H. F. Leitz, Angew. Chem. 83, 542 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 10, 501 (1971).

A. Umwandlungen von Addukten 1 in Carbonylverbindungen

Die klassische Nef-Reaktion dient zur Überführung von primären und sekundären Nitroalkanen in Aldehyde und Ketone⁵⁾; neuere Varianten vermeiden stark alkalische und saure Bedingungen und sind somit auch auf komplexe Moleküle anwendbar, die andere funktionelle Gruppen neben der Nitrogruppe enthalten⁵⁾. Für die Überführung des Adduktes 2³⁾ von *N,N*-Dimethylacetamid an 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-nitropropen in das Keton 3 verwendeten wir das neueste Verfahren von Kornblum und Wade^{6b)}, welches mit Propylnitrit/NaNO₂ in DMSO bei Raumtemperatur arbeitet.



Die hohen Ausbeuten bei der Bildung von 2³⁾ (75%) und der Oxidation zu 3 (90%) demonstrieren das in A angedeutete Prinzip der Kupplung zwischen einem Enolat-Anion und einem als Nitroolefin maskierten^{3, 7)} Enolat-Kation zu einer 1,4-Dicarbonylverbindung⁸⁻¹⁰⁾. Im Falle von primären Nitroalkanen führt die hier verwendete Reaktion direkt zur Carbonsäure^{6a)} (4 → 5).

B. Reduktion von Nitroverbindungen 1 zu Aminen

Von den verschiedenen Addukttypen³⁾ der allgemeinen Struktur 1 haben wir die β -Aryl- γ -nitrobutyramide 6³⁾ und die 1,3-Propandithiolderivate 8³⁾ von β -Nitroaldehyden zu den entsprechenden Aminen 7 bzw. 9 reduziert.

B gibt das Bauprinzip^{3, 7)} für die in der zuerst genannten Reduktion entstehenden 1,4-Diaminobutane wieder. In C ist gezeigt, aus welchen Komponenten die β -Aminoaldehyd-derivate 9 (Methanolyse des Formamids von 9b s. exp. Teil) zusammengesetzt sind; in diesem Fall werden also beide Reagentien (Acyl-Anion, β -Aminoäthyl-Kation, vergleiche a. o. 5) umgepolt^{3, 7)}, was man daraus ersieht, daß die Produkte 9 Derivate von Mannich-Basen sind, deren Aufbauprinzip in D angegeben ist. Allerdings lassen sich durch Mannich-Reaktion die den Dithianen 9 zugrunde liegenden Mannich-Basen nicht aus entsprechen-

⁵⁾ Siehe Literaturzitate³⁻⁵⁾ in l. c.³⁾.

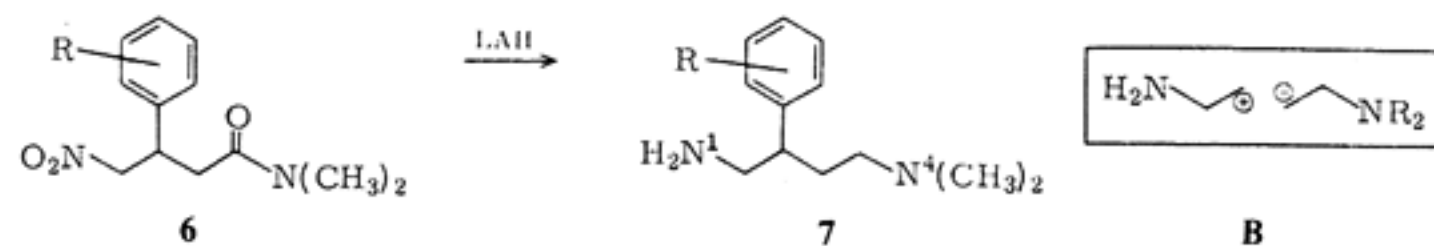
^{6a)} N. Kornblum, R. K. Blackwood und D. D. Mooberry, J. Amer. Chem. Soc. 78, 1501 (1956). – ^{6b)} N. Kornblum und P. A. Wade, J. Org. Chem. 38, 1418 (1973).

⁷⁾ D. Seebach und M. Kolb, Chem. Ind. (London) 1974, 687.

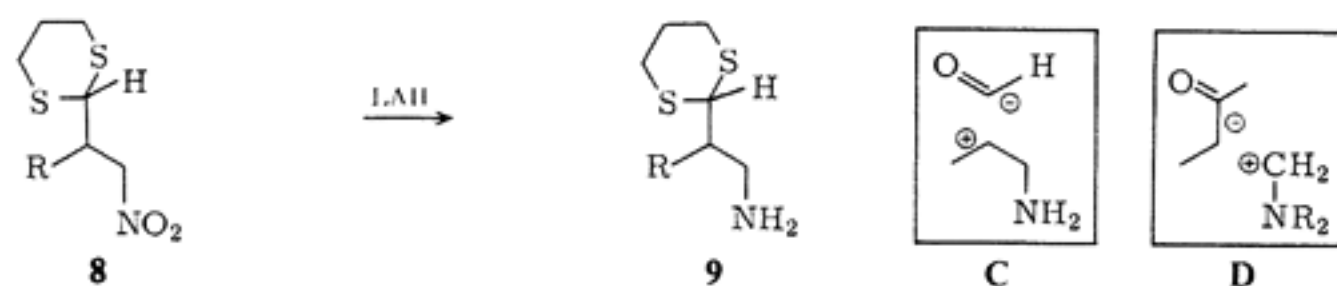
⁸⁾ ^{8a)} Bisher bekannte Beispiele verlaufen mit geringeren Gesamtausbeuten^{9, 10)}. – ^{8b)} Nach einem verwandten Verfahren, bei dem ein Nitroalkan als maskiertes Acyl-Anion ($R-C(=O)-NO_2$) an ein α, β -ungesättigtes Carbonylsystem (äquivalent $-CH=CH-C(=O)-$) addiert wird, sind 1,4-Diketone ebenfalls zugänglich¹⁰⁾.

⁹⁾ E. B. Hodge und R. Abbott, J. Org. Chem. 27, 2254 (1962).

¹⁰⁾ J. E. McMurry und J. Melton, J. Amer. Chem. Soc. 93, 5309 (1971); J. Org. Chem. 38, 4367 (1973).



| | R | | R |
|------|--|------|---|
| 6/7a | 2-C ₆ H ₅ CH ₂ O | 6/7e | 2-C ₆ H ₅ CH ₂ O-5-Br |
| b | 2,5-(CH ₃ O) ₂ | f | 2,5-(CH ₃ O) ₂ -4-CH ₃ |
| c | 2-CH ₃ O-5-Cl | g | 3,4,5-(CH ₃ O) ₃ |
| d | 2-C ₆ H ₅ CH ₂ O-5-Cl | | |



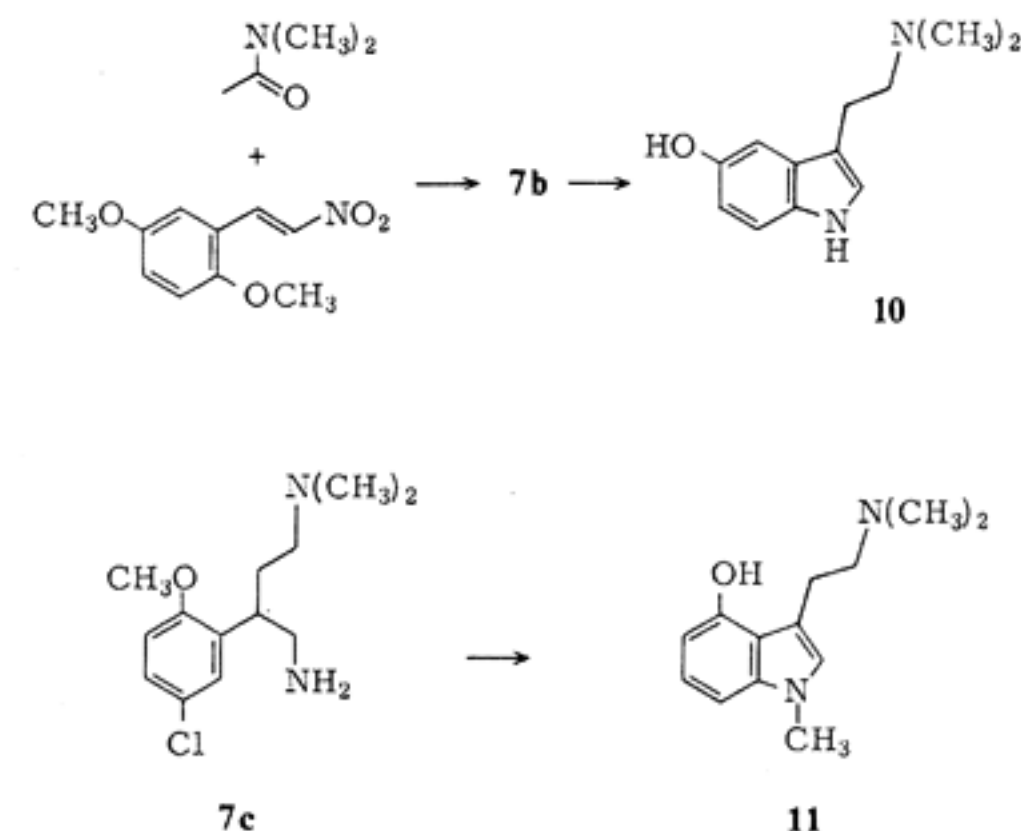
| | R |
|------|--------------------------------|
| 8/9a | CH ₃ ¹¹⁾ |
| b | C ₆ H ₅ |
| c | 3,4-Methylenedioxyphenyl |
| d | 3,4-Dimethoxyphenyl |

den Aldehyden, Formaldehyd und Ammoniak herstellen¹²⁾. Die Reduktionen 6 → 7 und 8 → 9 ließen sich am besten mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) in Tetrahydrofuran (THF)/Dioxan durchführen¹³⁾. Die Ausbeuten liegen dabei zwischen 67 und 83%; eine für andere Thioacetale beobachtete¹⁴⁾ hydrogenolytische Spaltung tritt unter diesen Bedingungen bei den Nitrodithianen 8 höchstens in untergeordnetem Maße auf. Die Strukturen der Amine 7 und 9 sind zum einen durch die spektroskopischen Daten und Elementaranalysen gesichert (Tab. 2 und 3 im exp. Teil), zum anderen durch die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Umwandlungen.

C. Herstellung von Tryptaminen aus den Diaminobutanen 7; eine vereinfachte Bufoteninsynthese

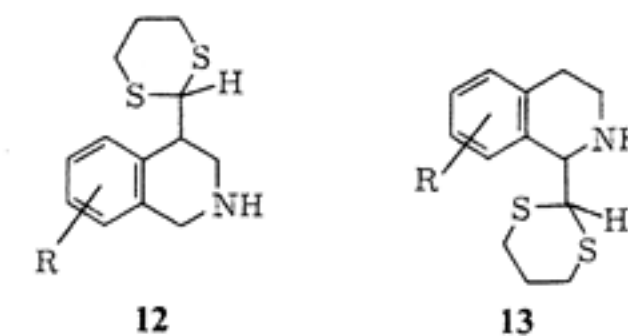
Die Diaminobutane 7 sind bei entsprechender Substitution am aromatischen Ring als Zwischenprodukte für die Synthese von Tryptaminen geeignet.

Harley-Mason und Jackson¹⁵⁾ haben das Amin 7b in zwei Stufen in Bufotenin (10) umgewandelt. Da wir 7b in zwei Stufen aus Dimethylacetamid und 2,5-Dimethoxy-β-nitrostyrol erhalten (Ausb. 74%), ist dieses Alkaloid¹⁶⁾ nunmehr sehr leicht zugänglich gemacht. Auch das nach unserem Verfahren mit 70% Gesamtausbeute aus dem entsprechenden Nitroolefin³⁾ darstellbare Chlorderivat 7c wurde bereits als Zwischenprodukt einer Synthese von N-Methylpsilocin^{16,17)} (11) beschrieben.



D. Isochinoline

Für die Herstellung von Isochinolinalkaloiden wären 1,3-Dithianderivate 12 und 13 mit maskierter nucleophiler Acylgruppe in 1- und 4-Stellung des Isochinolins von Interesse.



Wir fanden, daß ein Zugang zum Typ 12 leicht aus den β-Aryläthylaminen nach den Methoden von Bischler-Napieralski¹⁸⁾ und Pictet-Spengler¹⁹⁾ möglich ist, daß also die Thioacetalschutzgruppe die zum Teil recht drastischen Bedingungen dieser Reaktionen

¹¹⁾ W. Langer, Diplomarbeit, Univ. Gießen 1974.

¹²⁾ Neuere Übersicht über die Mannich-Reaktion: M. Tramontini, *Synthesis* 1973, 703, und dort zitierte Literatur.

¹³⁾ R. Schröter in *Methoden der organ. Chemie*, (Houben-Weyl-Müller), Bd. 11/1, S. 447, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957; N. G. Gaylord, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, S. 762, Interscience Publishers, Inc., New York 1956.

¹⁴⁾ T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Maekawa und M. Furusato, *Bull. Chem. Soc. Japan* 44, 2285 (1971); T. Mukaiyama, M. Hayashi und K. Narasaka, *Chem. Lett.* 1973, 291.

¹⁵⁾ L. J. Harley-Mason und A. H. Jackson, *J. Chem. Soc.* 1954, 1165.

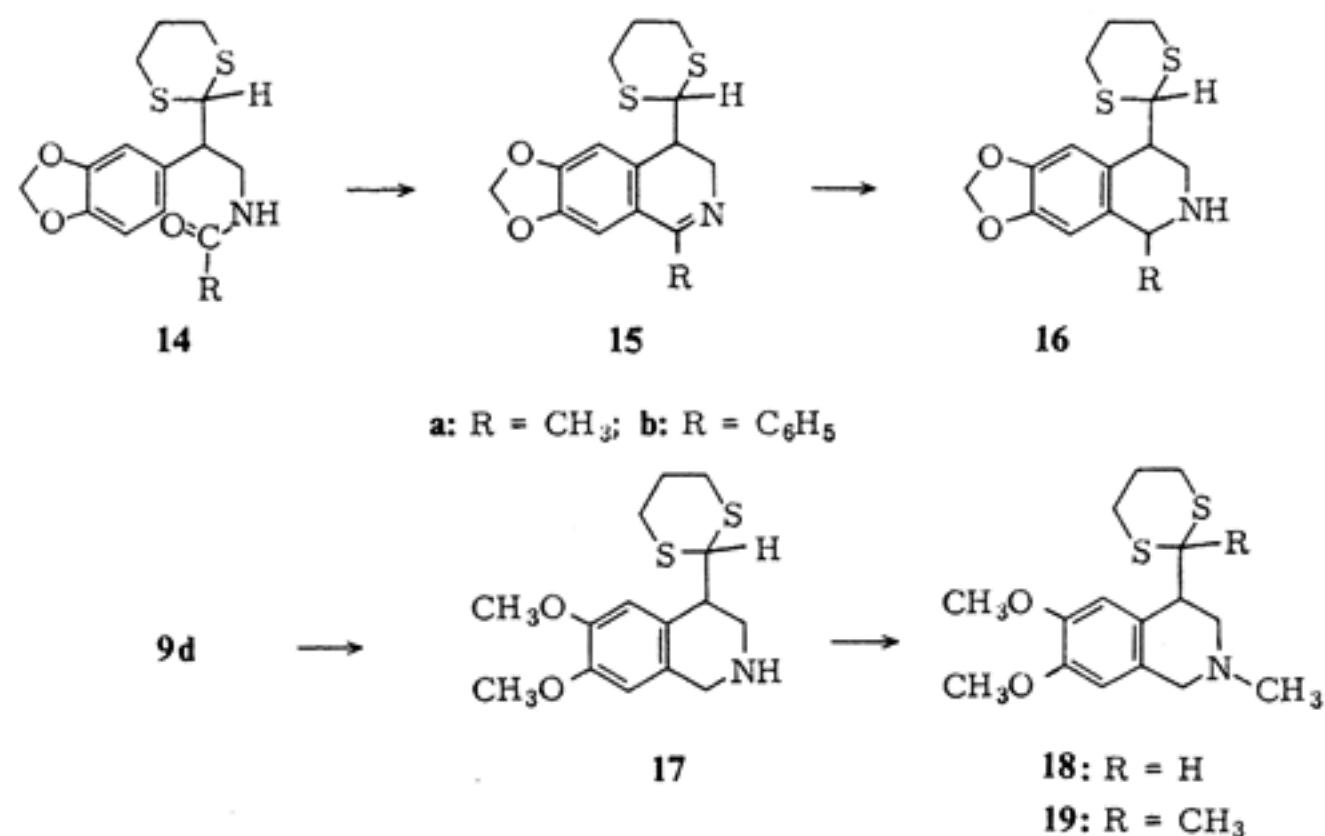
¹⁶⁾ S. Cohen, *The Halluzinogens* in: W. P. Clark und J. del Giudice, *Principles of Psychopharmacology*, Academic Press, New York und London 1970; A. Hoffmann, *Psychotomimetic Agents* in: A. Burger, *Drugs Affecting the Nervous System*, M. Dekker, New York 1968.

¹⁷⁾ M. Julia und H. Gaston-Breton, *Bull. Soc. Chim. France* 1966, 1335.

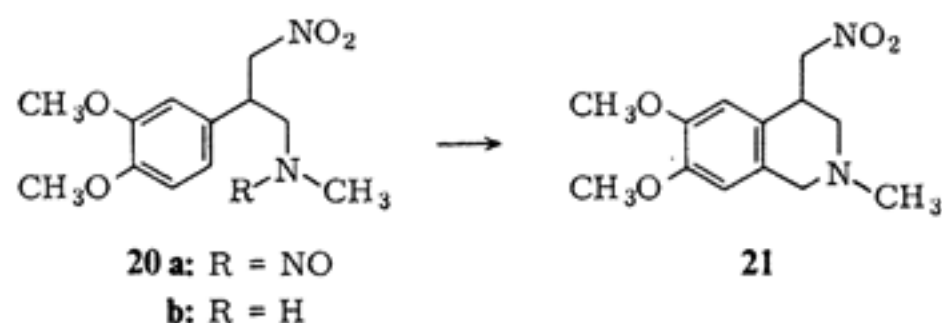
¹⁸⁾ W. M. Whaley, *Organic Reactions*, Vol. 6, S. 74, John Wiley, New York 1951; G. Fodor, J. Gal und B. A. Phillips, *Angew. Chem.* 84, 947 (1972), *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 11, 919 (1972).

¹⁹⁾ Whaley¹⁸⁾, S. 151.

übersteht. So liefern die aus **9c** hergestellten Amide **14** mit POCl_3 in 40–50proz. Ausbeute die 3,4-Dihydroisochinoline **15** (**15b** reduzierten wir zum Tetrahydroisochinolin **16b**), und **9d** geht in verdünnt salzsaure, wäßriger Formalinlösung in das Tetrahydroisochinolin **17** über (Ausb. 58%).

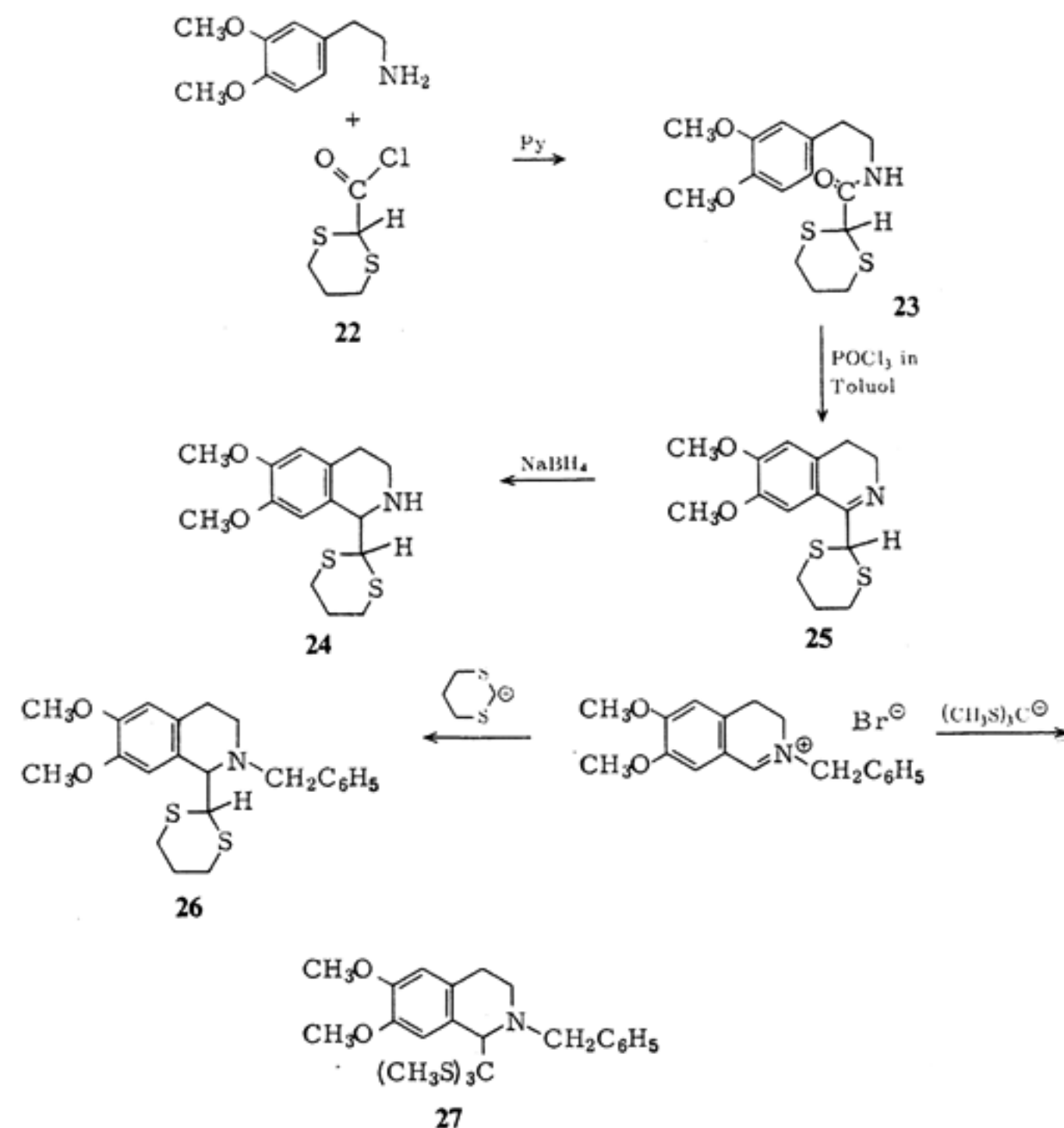


Am Beispiel von **17** zeigten wir, daß über die 4-ständige Dithiangruppe eine Verlängerung der Seitenkette möglich ist²⁰⁾: Methylierung nach Behandeln mit *einem* mol *n*-Butyllithium überführte **17** in das *N*-Methylderivat **18**, während die Dimethylverbindung **19** durch Umsetzung des doppelt metallierten **17** mit Methyljodid entstand. Ein anderes in 4-Stellung funktionell substituiertes Tetrahydroisochinolin, das Nitromethylderivat **21**, erhielten wir aus dem Dimethylnitrosamin-Addukt **20a** durch Entnitrosierung zu **20b** und anschließende Pictet-Spengler-Reaktion.



Isochinolinderivate mit einem Dithiansubstituenten in 1-Stellung sind aus Phenyl-äthylaminen zugänglich, wenn man als Säurekomponente beim *Bischler-Napieralski*-Ringschluß das Chlorid **22** der 1,3-Dithian-2-carbonsäure einsetzt. Aus Homoveratrylamin erhielten wir über das Amid **23** das 3,4-Dihydroisochinolin **25**, welches durch Natriumborhydrid-Reduktion in das Tetrahydroderivat **24** übergeführt wurde. Ein anderer

Weg, geschützte Carbonylfunktionen in die 1-Stellung einzuführen, ist die Reaktion von 3,4-Dihydroisochinoliniumsalzen mit schwefelsubstituierten Lithiumorganen^{21, 22)}, durch die wir das Derivat **26** und den Orthotrithiotrimethylester **27** herstellen.



Die in diesem Abschnitt erwähnten neuartigen Isochinolinderivate dürften nützliche Zwischenprodukte für die Synthese der verschiedensten Isochinolinalkaloide²³⁾ sein.

Erwähnenswert sind noch die NMR-Spektren der in 1- oder 4-Stellung schwefelhaltige Substituenten tragenden Isochinolinderivate. Die Verschiebungen der Protonen in 5- und 8-Stellung werden wie durch andere Substituenten charakteristisch beeinflusst. Sie sind für die Verbindungen vom Typ **28** und **29** in Tab. 1 angegeben.

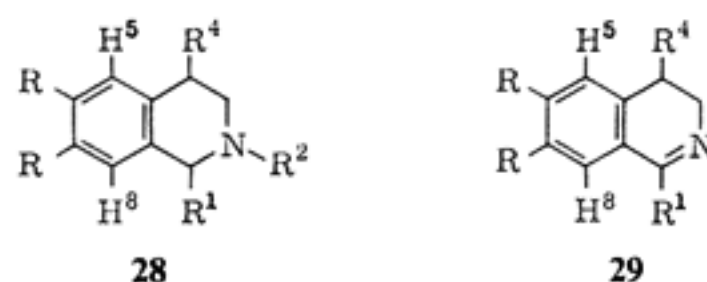
²¹⁾ Die Einführung von Substituenten durch Reaktion von Dihydroisochinoliniumsalzen mit Grignard-Verbindungen ist lange bekannt. Übersicht: A. Cook, *Enamines*, S. 181, Marcel Dekker, New York 1969.

²²⁾ Reaktionen anderer Imoniumsalze mit Lithiodithianen sind bereits beschrieben: P. Duhamel, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2991; L. Duhamel, P. Duhamel und N. Mancelle, *Bull. Soc. Chim. France* **1974**, 331.

²³⁾ Übersichten: T. Kametani, *The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids*, Elsevier Publishing Company, London 1969; M. Shamma, *The Isoquinoline Alkaloids*, Academic Press, New York 1972; K. Wiesner, *MTP International Review of Science*, Vol. 9, Alkaloids, Butterworths, London 1973.

²⁰⁾ Andere Methoden zur Darstellung von in 4-Stellung substituierten Isochinolinen siehe z. B.: O. Hoshino, Y. Yamanashi, T. Toshioka und B. Umezawa, *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 2166 (1971); S. F. Dyke, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 14, S. 279, Academic Press, New York 1972; E. Wenkert, H. P. S. Chawla und F. M. Schell, *Syn. Commun.* **1973**, 381.

Wie man sieht, hat die unsubstituierte Dithianylgruppe in Abwesenheit anderer Einflüsse einen Effekt auf die Verschiebung des *peri*-ständigen Protons von ca. 0.2 ppm.



Tab. 1. Verschiebungen der Protonen in 5- und 8-Stellung der synthetisierten Isochinolinderivate

| Nr. | R | Verbindung | | | Chem. Verschiebung der arom. Protonen [ppm] | |
|--------|--------------------|-----------------------------------|---|-----------------|---|----------------|
| | | R ¹ | R ² | R ⁴ | H ⁵ | H ⁸ |
| Typ 28 | | | | | | |
| 16b | OCH ₂ O | C ₆ H ₅ | H | A ^{*)} | 6.7 | 6.05 |
| 17 | OCH ₃ | H | H | A | 6.8 | 6.5 |
| 18 | OCH ₃ | H | CH ₃ | A | 6.85 | 6.55 |
| 19 | OCH ₃ | H | CH ₃ | B | 7.3 | 6.5 |
| 24 | OCH ₃ | A | H | H | 6.6 | 6.75 |
| 26 | OCH ₃ | A | CH ₂ C ₆ H ₅ | H | 6.6 | 6.75 |
| 27 | OCH ₃ | C(SCH ₃) ₃ | CH ₂ C ₆ H ₅ | H | 6.65 | 7.15 |
| Typ 29 | | | | | | |
| 15a | OCH ₂ O | CH ₃ | | A | 6.95 | 6.75 |
| 15b | OCH ₂ O | C ₆ H ₅ | | A | 6.9 | 6.75 |
| 25 | OCH ₃ | A | | H | 6.7 | 7.4 |

^{*)} A = 1,3-Dithian-2-yl; B = 2-Methyl-1,3-dithian-2-yl.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung der Arbeit.

Experimenteller Teil

Angaben über die verwendeten Techniken und Spektrometer finden sich in der vorstehenden Arbeit³⁾, in der auch die Darstellung aller hier als Ausgangsprodukte verwendeten Nitroalkane beschrieben ist.

NMR-Spektren: „H-Dithian“ bedeutet das H-Atom in 2-Stellung eines 1,3-Dithian-2-yl-Substituenten, „ α -Dithian“ und „ β -Dithian“ sind die Wasserstoffe in α -(4-, 6-) bzw. β -(5-)Stellung zum Schwefel des Dithianringes. Hⁿ = Wasserstoffatom in n-Stellung eines Heterocyclus.

N,N-Dimethyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4-oxopentanamid (3): 940 mg (3.05 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4-nitropentanamid (2)³⁾ werden mit 6 ml Dimethylsulfoxid, 1.05 g (15.25 mmol) Natriumnitrit und 0.615 ml (6.1 mmol) Propylnitrit 17 h bei Raumtemp. unter Argon und Lichtausschluß gerührt. Nach Eingießen in Wasser, Extraktion mit Methylenchlorid, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen Ausb. 795 mg (90%).

IR (Film): 2940–2880, 1710, 1650–1630, 1480, 1440, 1400, 1350, 1240, 1140, 1035, 925, 810, 635 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.7 ppm (s, 3 arom. H); 5.9 (s, OCH₂O); 4.2 (mc, CH); 2.95 [2s, 0.04 ppm getr.; N(CH₃)₂]; 2.1 (s, CH₃); 3.4–2.0 (m, übrige H).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 146–147°C.

C₂₀H₂₁N₅O₇ (443.4) Ber. C 54.17 H 4.77 N 15.80 Gef. C 54.15 H 4.72 N 15.80

2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-[2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,3-dithian-2-yl]essigsäure (5): Zu 3.24 g (7.5 mmol) 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-1-[2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,3-dithian-2-yl]-2-nitroäthan (4)³⁾ werden 20 ml Dimethylsulfoxid, 5.25 g (37.5 mmol) Natriumnitrit und 1.5 ml (15 mmol) Propylnitrit gegeben. Dann wird wie bei der Darstellung von 3 verfahren. Das anfallende Öl wird in heißer, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen, worauf man nichtsaure organische Verunreinigungen mit Methylenchlorid extrahiert; 5 wird durch Ansäuern mit Salzsäure freigesetzt und in Methylenchlorid aufgenommen. Ausb. 2.82 g (90%); Zers.-P. 204–206°C.

IR (KJ): 3500–2900, 1710–1690, 1500, 1480, 1445, 1425, 1260–1225, 1120, 1040, 925, 815, 780, 740, 560 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 10.25 ppm (s verbr., OH); 7.25 (mc, 2 arom. H); 6.65 (mc, 4 arom. H); 5.9 (s, 4H, OCH₂O); 4.0 (s, CH); 2.6 (mc, 4H, α -Dithian); 1.8 (mc, 2H, β -Dithian).

C₂₀H₁₈O₆S₂ (418.5) Ber. C 57.40 H 4.33 Gef. C 56.85 H 4.21

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) für die Reduktion der Nitroalkane 6 und 8 zu den Aminen 7 bzw. 9: Die Suspension von 10–20 g Lithiumaluminiumhydrid in 250–350 ml THF und 30 bis 100 ml Dioxan wird zum Sieden erhitzt. Man läßt nun langsam eine Lösung von 50 mmol des Nitroalkans in 100–150 ml THF oder Dioxan zutropfen und kocht noch 5–8 h unter Rückfluß. Nach vorsichtiger Zugabe von Wasser zu der eisgekühlten Reaktionsmischung wird der entstehende Niederschlag abgesaugt und 2 h mit Äther ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden über Kaliumcarbonat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Die meist öligen Amine werden in der üblichen Weise in Mono- oder Dihydrochloride, -hydrogenoxalate oder -pikrate übergeführt, deren Schmp. oder Zers.-P. in Tab. 2 und deren Elementaranalysen in Tab. 3 angegeben sind. Die in Tab. 2 aufgeführten Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Ammoniumsalz, berechnet auf eingesetztes Nitroalkan 6 oder 8. Je ein Beispiel für die Darstellung einer Verbindung des Typs 7 und 9 ist im folgenden beschrieben.

2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-N⁴,N⁴-dimethyl-1,4-butandiamin (7b): Eine Lösung von 14.8 g (50 mmol) 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-N,N-dimethyl-4-nitrobutyramid (6b)³⁾ in 100 ml Dioxan wird innerhalb von 30 min zu einer unter Rückfluß siedenden Mischung aus 19 g Lithiumaluminiumhydrid, 350 ml THF und 50 ml Dioxan gegeben. Nach 8 h Rückfluß wird unter Eiskühlung mit 75 ml Wasser hydrolysiert und, wie in der AAV angegeben, aufgearbeitet. Man erhält 8.4 g eines gelben Öls, zu dessen Lösung in Äther man eine gesätt. Lösung von Salzsäuregas im selben Lösungsmittel tropfen läßt. Ausb. an Dihydrochlorid 10.8 g (67%); Schmp. 149–151°C (aus Äthanol/Äther).

2-(1,3-Dithian-2-yl)-2-phenyläthylamin (9b): Man gibt 13.3 g (50 mmol) 1-(1,3-Dithian-2-yl)-2-nitro-1-phenyläthan (8b) (in 250 ml THF) zu einer siedenden Mischung aus 10 g Lithiumaluminiumhydrid, 100 ml THF und 30 ml Dioxan und kocht 4 h unter Rückfluß. Nach Hydrolyse mit 10 ml Wasser, Aufarbeitung (s. o., AAV) wie bei 7b und Umkristallisieren aus Äthanol/Äther erhält man 8.9 g (70%) Hydrochlorid von 9b; Zers.-P. 180°C.

Formamid von 9b: Eine Mischung von 7.5 g (31 mmol) 9b und 150 ml dest. Äthylformiat wird zunächst bei Raumtemp. 10 h stengelassen und anschließend mit saurem Ionenaustauscher 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Äthylformiats erhält man 6.0 g (75%) Amid vom Schmp. 126–127°C (aus Chloroform/Äther).

Tab. 2. Ausbeuten und physikalische Daten^{a)} der Reduktionsprodukte 7 und 9 (als Ammoniumsalze A – D^{b)})

| Ausgangs- verbindung ³⁾ | Reduktionsprodukte 7 und 9 | Ausb. [%] | Schmp. [°C] ^{b)} (Umkrist. aus) oder Sdp. [°C/Torr] |
|---------------------------------------|---|-----------------|---|
| 6a | 2-(2-Benzoyloxyphenyl)-N ⁴ ,N ⁴ - dimethyl-1,4-butandiamin (7a) | 79 | A: 230 – 231.6 (Äthanol/Pentan/ Äther) |
| 6b | 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-N ⁴ ,N ⁴ - dimethyl-1,4-butandiamin (7b) | 67 | A: 149 – 151 B: 189 – 190 C: 200 – 201 (Äthanol/Äther) (Äthanol/Wasser) |
| 6c | 2-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)- N ⁴ ,N ⁴ -dimethyl-1,4-butandiamin (7c) | 72 | B: 150.8 – 152.8 (Äthanol/Äther) C: 184 – 186 |
| 6d | 2-(2-Benzoyloxy-5-chlorphenyl)- N ⁴ ,N ⁴ -dimethyl-1,4-butandiamin (7d) | 74 | B: 176.0 – 177.6 (Äthanol/Äther) |
| 6e | 2-(2-Benzoyloxy-5-bromphenyl)- N ⁴ ,N ⁴ -dimethyl-1,4-butandiamin (7e) | 5 ^{c)} | B: 184.0 – 185.5 (Äthanol/Äther) |
| 6f | 2-(2,5-Dimethoxy-4-methyl- phenyl)-N ⁴ ,N ⁴ -dimethyl-1,4- butandiamin (7f) | 83 | A: 240 – 242 (Äthanol) |
| 6g | N ⁴ ,N ⁴ -Dimethyl-2-(3,4,5-tri- methoxyphenyl)-1,4-butandiamin (7g) | 74 | A: 246 – 247 B: 167.8 – 169 |
| 8a | 2-(1,3-Dithian-2-yl)propyl- amin (9a) | 70 | 80/0.001 |
| 8b | 2-(1,3-Dithian-2-yl)-2-phenyl- äthylamin (9b) | 70 | D: 180 (Zers.) (Äthanol/Äther) |
| 8c | 2-(1,3-Dithian-2-yl)-2-(3,4- methylendioxyphenyl)äthyl- amin (9c) | 67 | D: 246 – 248 |
| 8d | 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)- 2-(1,3-dithian-2-yl)äthylamin (9d) | 72 | D: 180 (Zers.) |

^{a)} Elementaranalysen und spektroskopische Daten siehe Tab. 3.

^{b)} A: Dihydrochlorid, B: Bis(hydrogenoxalat), C: Dipikrat, D: Hydrochlorid; die Salze, vor allem die Oxalate und Pikrate, schmelzen unter Zersetzung.

^{c)} Bei der Reduktion erfolgt Entbromierung; man erhält dieses Amin mit 81% Ausbeute durch Bromierung des Benzoyloxyamins 7a in Eisessig/Natriumacetat²⁴⁾.

IR (KJ): 3320, 3060, 2960 – 2860, 1680 – 1650, 1535, 1495, 1450, 1420, 1395, 1280, 1240, 955, 810, 715, 695, 590, 545 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.1 ppm (s, CHO); 7.35 (s, 5 arom. H); 5.88 (br. s, NH); 2.25 – 1.6 (m, 2H, β-Dithian); 4.5 – 2.65 (m, übrige H).

C₁₃H₁₇NOS₂ (267.4) Ber. C 58.39 H 6.41 Gef. C 58.48 H 6.41

Solvolyse des Formamids von 9b zu N-(3,3-Dimethoxy-2-phenylpropyl)-formamid und dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon von N-(3-Formyl-2-phenylpropyl)formamid: 800 mg (3 mmol) des oben beschriebenen Amids von 9b werden mit 1.9 g (7 mmol) HgCl₂ und 860 mg HgO in 25 ml 95proz.

²⁴⁾ Durchführung analog L. C. Raiford und L. K. Tanzer, J. Org. Chem. 6, 722 (1941).

Tab. 3. Elementaranalysen, NMR- und IR-spektroskopische Daten der Verbindungen 7 und 9. Zur Aufnahme der Spektren wurde jeweils das Amin freigesetzt

| Verb. | Summenformel ^{a)} (Mol.-Masse) | Elementaranalyse | | | | | NMR-Spektren | | | IR-Spektren (der freien Amine als Film zwischen Kochsalzplatten) Hauptbanden in cm ⁻¹ |
|-------|--|--------------------------|--------------|----------------|----------------|----|--|---|--|---|
| | | C | H | N | Cl | Br | Lösungsmittel (a): CDCl ₃ (b): CCl ₄ (c): CD ₃ OD | δ [ppm] | (Multiplizität, Kopplungskonstante in Hz, Zahl und Stellung der Protonen) | |
| 7a | A: [C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O]Cl ₂ (371.3) | Ber. 61.45 Gef. 61.34 | 7.60 7.35 | 7.55 7.29 | 19.09 19.10 | | (a) 7.15 (m, 4 arom. H); 5.02 (s, OCH ₂); 3.19 (m, CH); 2.93 (m, 2H, CH ₂ N ¹); 2.25 (m, 2H, CH ₂ N ⁴); 2.12 (s, 6H, NCH ₃); 1.89 (m, 2H, CH ₂); 1.21 (s verbr., NH ₂) | 3380, 3075 – 2780, 1600, 1585, 1490, 1450, 1385, 1292, 1240, 1100, 1026, 850, 755, 700 | | |
| 7b | B: [C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O ₂]2C ₂ HO ₄ (432.4) | Ber. 49.99 Gef. 49.65 | 6.53 6.61 | 6.48 6.41 | | | (a) 6.67 (br. s, 3 arom. H); 3.70 (s, 2OCH ₃); 3.1 (m, 3H, CH, CH ₂ N ¹); 2.13 (s, 6H, NCH ₃); 1.8 (m, 4H, CH ₂ CH ₂ N ⁴); 1.13 (s verbr., NH ₂) | (Dipikrat, in KJ-Preßling) 3500, 3195 – 2830, 1630 – 1605, 1560, 1520, 1490, 1430, 1360, 1310, 1275, 1160, 1078, 1048, 1022, 940 – 906, 785, 741, 706 | | |
| 7c | C: [C ₁₃ H ₂₃ ClN ₂ O]2C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (715.0) | Ber. 41.99 Gef. 42.20 | 3.81 3.83 | 15.67 15.36 | | | (a) 7.02 (m, 3 arom. H); 3.79 (s, OCH ₃); 3.07 (m, 3H, CH, CH ₂ N ¹); 2.17 (s, 6H, NCH ₃); 1.7 (m, übrige H) | 3290, 2940, 2860, 2780, 1590, 1484, 1460, 1408, 1240, 1158, 1120, 1029, 872, 805, 641 | | |
| 7d | B: [C ₁₉ H ₂₇ ClN ₂ O]2C ₂ HO ₄ (514.9) | Ber. 53.84 Gef. 53.76 | 5.70 5.62 | 5.49 5.40 | 6.90 6.81 | | (a) 7.02 (m, 8 arom. H); 5.00 (s, OCH ₂); 3.06 (m, 3H, CH, CH ₂ N ¹); 2.12 (s, 6H, NCH ₃); 1.96 (m, 4H, CH ₂ CH ₂ N ⁴); 1.36 (s verbr., NH ₂) | 3400 – 3100, 3065, 3038, 2940, 2860, 2820, 2770, 1590, 1484, 1452, 1407, 1380, 1280, 1238, 1125, 1020, 804, 737, 698 | | |
| 7e | B: [C ₁₉ H ₂₇ BrN ₂ O]2C ₂ HO ₄ (537.4) | Ber. 49.56 Gef. 49.56 | 5.24 5.29 | 5.03 4.67 | 14.34 13.70 | | (a) 7.08 (m, 8 arom. H); 5.01 (s, 2H, OCH ₂); 3.05 (m, 3H, CH, CH ₂ N ¹); 2.13 (s, 6H, NCH ₃); 1.94 (m, 4H, CH ₂ CH ₂ N ⁴); 1.84 (s verbr., NH ₂) | 3380, 3070, 3040, 2945, 2865, 2820, 2775, 1588, 1470, 1455, 1404, 1382, 1281, 1240, 1122, 1027, 850, 806, 740, 700, 650 | | |

Tab. 3 (Fortsetzung)

| Verb. | Summenformel ^{a)} (Mol.-Masse) | Elementaranalyse | | | | NMR-Spektren Lösungsmittel (a): CDCl ₃ (b): CCl ₄ (c): CD ₃ OD δ [ppm] | IR-Spektren (der freien Amine als Film zwischen Kochsalzplatten) Hauptbanden in cm ⁻¹ |
|-------|---|--------------------------|--------------|--------------|----------------|---|---|
| | | C | H | N | Cl | | |
| 7f | A: [C ₁₅ H ₂₈ N ₂ O ₂]Cl ₂ (339.3) | Ber. 53.10 Gef. 53.06 | 8.32 8.31 | 8.26 8.01 | 20.90 20.63 | (b) 6.58 (s, 2 arom. H); 3.70 (2s, 0.05 ppm getr., 2 OCH ₃); 3.02 (mc, CH, CH ₂ N ¹); 2.14 (s, 3 H, CH ₃); 2.10 (s, 6 H, NCH ₃); 1.97 (mc, 6 H, CH ₂ CH ₂ N ⁴ , NH ₂) | 3380, 2940, 2860, 2820, 2760, 1500, 1460, 1394, 1370, 1300, 1261, 1205, 1176, 1146, 1097, 1040, 1001, 846, 779 |
| 7g | A: [C ₁₅ H ₂₈ N ₂ O ₃]Cl ₂ (355.3) | Ber. 50.70 Gef. 50.21 | 7.94 8.15 | 7.89 7.51 | 19.96 20.21 | (c) Dihydrochlorid: 6.71 (s, 2 arom. H); 3.88 (s, 2 OCH ₃); 3.72 (s, OCH ₃); 2.87 (s, 6 H, NCH ₃); 3.5–2.1 (m, übrige H) | 3360, 2940, 2860, 2820, 2770, 1585, 1500, 1452, 1420, 1320, 1238, 1180, 1127, 1038, 1009, 828, 770, 665 |
| 9a | C ₇ H ₁₃ NO ₂ S (207.3) | | | | | (b) 4.24 (d, J = 7, H-Dithian); 3.1–2.5 (m, 6 H, α- und β-Dithian); 2.25–1.5 (m, 3 H, CH, CH ₂); 1.16 (br. s, NH ₂); 1.03 (d, J = 7, CH ₃) | 3300, 2960, 2920, 2890, 1660, 1600, 1480, 1455, 1420, 1380, 1320, 1275, 1240, 1190, 1170, 1120, 1100, 1010, 910, 870, 830, 760, 680, 655, 570 |
| 9b | D: [C ₁₂ H ₁₈ NS ₂]Cl (275.9) | Ber. 52.25 Gef. 52.19 | 6.58 6.45 | | | (a) 7.1 (s, 5 arom. H); 4.3 (d, J = 7.5, H-Dithian); 3.4–2.6 (m, 7 H, α-Dithian, CH, CH ₂); 2.1–1.5 (m, 2 H, β-Dithian); 1.0 (s, verbr., NH ₂) | 3370, 3300, 3020, 2980–2820, 1600, 1570, 1490, 1450, 1420, 1270, 785, 755, 730, 695 |
| 9c | D: [C ₁₃ H ₁₈ NO ₂ S ₂]Cl (319.9) | Ber. 48.81 Gef. 48.38 | 5.67 5.67 | 4.37 4.26 | | (a) 6.85 (mc, 3 arom. H); 6.05 (s, OCH ₂ O); 4.4 (d, J = 7.5, H-Dithian); 2.2–1.6 (m, 2 H, β-Dithian); 1.1 (s, NH ₂); 4.0–2.6 (m, übrige H) | 3350, 2900, 1605, 1505, 1485, 1440, 1370, 1245, 1185, 1100, 1040, 930, 910, 855, 810, 780, 730 |
| 9d | D: [C ₁₄ H ₂₂ NO ₂ S ₂]Cl (335.9) | Ber. 50.05 Gef. 49.57 | 6.60 6.54 | | | (a) 6.85 (s, 3 arom. H); 4.4 (d, J = 7.5, H-Dithian); 3.9 (2s, 0.05 ppm getr., 2 OCH ₃); 2.1–1.5 (m, 2 H, β-Dithian); 1.15 (s, NH ₂); 3.8–2.6 (m, übrige H) | |

^{a)} A: Dihydrochlorid; B: Bis(hydrogenoxalat); C: Dipikrat; D: Hydrochlorid.

Methanol 5 h unter Rückfluß gekocht. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Methylenchlorid/Pentan gewaschen, das Filtrat mit der dreifachen Menge Wasser versetzt und die abgetrennte wäbr. Phase mit dem gleichen Lösungsmittel extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser, Ammoniumacetatlösung und wieder mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Dies liefert 600 mg (90%) öliges Dimethylacetal, das direkt in eine 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung gegeben wird. Zers.-P. des *Dinitrophenylhydrazons* 110–115°C.

¹H-NMR (CCl₄) des *Acetals*: δ = 7.8 ppm (s verbr., 1 H, CHO); 7.25 (s, 5 arom. H); 7.2 (s verbr., NH); 4.5 (d, J = 6 Hz, CH); 3.35 (2s, 0.11 ppm getr., 2 OCH₃); 4.0–3.0 (m, übrige H). – IR (KJ) des *Dinitrophenylhydrazons*: 3300, 3100, 2920, 1670, 1615, 1590, 1505, 1420, 1330, 1305, 1275, 1220, 1135, 920, 830, 760, 740, 700 cm⁻¹.

DNP: C₁₆H₁₅N₅O₅ (357.3) Ber. C 53.78 H 4.23 Gef. C 54.35 H 4.04

Bufotenin (10): Unter Schutzgas werden 3.25 g (10 mmol) des Dihydrochlorids von **7b** mit 16 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure 30 min gekocht, worauf man mit 90 ml Wasser verdünnt und zur Trockene eindampft. Die wäßrige Lösung des Rückstandes wird mit Aktivkohle aufgeköcht und eingedampft. Der Rückstand wird anschließend bis zur Gewichtskonstanz über P₄O₁₀ und NaOH im evakuierten Exsiccator getrocknet. Zu der Lösung des so erhaltenen Hydrochinonderivates (3.8 g) in 120 ml Wasser läßt man innerhalb von 10 min eine Lösung von 6.4 g K₃Fe(CN)₆ und 3.3 g NaHCO₃ in 120 ml Wasser tropfen und versetzt nach 30 min mit einer Spatelspitze Natriumdithionit. Nach Abfiltrieren des Niederschlages wird die Lösung 2 d mit peroxidfreiem Äther extrahiert. Der amorphe Rückstand der Ätherlösung besteht aus praktisch reinem **10** (1.1 g, 54%), das durch Sublimation bei 140°C/10⁻⁴ Torr gereinigt werden kann. Schmp. 139°C (Lit.¹⁵) 143°C.

IR (KJ) der *freien Base*: 3410, 3000–2780, 1623, 1580, 1465, 1250–1200, 1170, 1135, 1094, 1055–1030, 935, 850, 830, 795 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO) der *freien Base*: δ = 10.27 ppm (s verbr., OH); 7.13–6.5 (m, 4 arom. H); 2.85–2.3 (m, 4 H, CH₂); 2.19 (s, 6 H, NCH₃).

Dipikrat von 10: Zers.-P. 172°C (aus Methanol) (Lit.¹⁵) 177°C.

[C₁₂H₁₈N₂O]2C₆H₂N₃O₇ (662.5) Ber. C 43.51 H 3.36 N 16.90
Gef. C 43.54 H 3.36 N 17.12

4-(1,3-Dithian-2-yl)-1-methyl-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisochinolin (**15a**) über N-[2-(1,3-Dithian-2-yl)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)äthyl]acetamid (**14a**): In 16 ml Pyridin werden 2.0 g (8 mmol) **9c** unter Kühlen mit 0.7 g (9 mmol) Acetylchlorid umgesetzt. Man rührt über Nacht und erhält durch die übliche Aufarbeitung (CH₂Cl₂) 1.7 g (70%) **14a**; 0.5 g (1.7 mmol) dieses Rohproduktes werden mit 1 ml Phosphoroxchlorid und 4 ml Toluol 3 h bei Raumtemp. und ½ h bei 100°C gerührt. Das resultierende dunkle Öl versetzt man mit Pentan und verd. Salzsäure; aus der abgetrennten wäbr. Phase wird das Amin **15a** mit Alkali freigesetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat und Abziehen des Lösungsmittels Ausb. 250 mg (50%).

IR (Film): 2900, 1640, 1600, 1505, 1485, 1435, 1385, 1290, 1275, 1245, 1170, 1120, 1040, 935, 865, 735 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.95 ppm (s, 1 arom. H); 6.75 (s, 1 arom. H); 5.95 (s, OCH₂O); 4.15 (d, J = 7 Hz, H-Dithian); 4.4–3.45 (m, 2 H, H³); 2.35 (d, J = 1.5 Hz, CH₃); 2.15 bis 1.65 (m, 2 H, β-Dithian); 3.25–2.65 (m, übrige H).

4-(1,3-Dithian-2-yl)-6,7-methylenedioxy-1-phenyl-3,4-dihydroisochinolin (**15b**) über N-[2-(1,3-Dithian-2-yl)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)äthyl]benzamid (**14b**): Darstellung analog **15a**. Aus 1.34 g (5.2 mmol) **9c** wird zunächst (770 mg Benzoylchlorid in 10 ml Pyridin, 10 h Raumtemp.) **14b** als Öl (1.0 g, 53%) erhalten, das in 10 ml Toluol mit 2 ml Phosphoroxchlorid 1 h bei Raumtemp. und 2 h bei 80–90°C umgesetzt wird. Der durch Abziehen des Toluols und des POCl₃ erhaltene

Rückstand wird mit verd. Salzsäure ausgekocht. Aus der salzsauren Lösung wird wie vorstehend mit Alkali **15b** freigesetzt; Ausb. 0.40 g (41 %); Schmp. 176–177°C (aus Methylenchlorid/Äther).

IR (KJ): 2900, 1620, 1585, 1505, 1480, 1380–1370, 1320, 1275, 1235, 1215, 1175, 1080, 1070, 1030, 940, 925, 880, 860, 825, 775, 750, 700, 625, 610, 555, 440 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.7 bis 7.3 ppm (m, 5 arom. H); 6.9 (s, 1 arom. H); 6.75 (s, 1 arom. H); 5.95 (s, OCH₂O); 4.67 (dd; J = 16.5; 2.6 Hz, 1H³); 4.26 (d, J = 7.9 Hz, H-Dithian); 3.55 (dd; J = 16.5; 5.3 Hz, 1H³); 2.95 (mc, 1H⁴); 2.9–2.7 (m, 4H α-Dithian); 2.2–1.6 (m, 2H β-Dithian).

C₂₀H₁₉NO₂S₂ (369.5) Ber. C 65.01 H 5.18 N 3.79 Gef. C 65.05 H 4.85 N 3.70

4-(1,3-Dithian-2-yl)-6,7-methylenedioxy-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (16b): Zu 1.55 g (4.2 mmol) **15b** in 120 ml Methanol gibt man portionsweise 2.1 g Natriumborhydrid. Nach 2 h bei 60°C und 12 h bei Raumtemp. wird das Methanol abgezogen, der pulverige Rückstand mit Methylenchlorid extrahiert, die org. Phase dreimal mit Wasser gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Man erhält 900 mg (59 %) **16b** in Form nur eines Isomeren vom Schmp. 160–161.5°C (aus Aceton).

IR (KJ): 3300, 2900, 2780, 1500, 1480, 1280, 1250, 1225, 1035, 940, 910, 830, 745, 705, 550 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.2 ppm (mc, 5 arom. H); 6.69 (s, 1 arom. H); 6.05 (s, 1 arom. H); 5.8 (s, OCH₂O); 4.8 (s, H¹); 4.5 (d, J = 7 Hz, H-Dithian); 3.75–1.6 (m, übrige H).

C₂₀H₂₁NO₂S₂ (371.5) Ber. C 64.65 H 5.69 Gef. C 64.24 H 5.85

4-(1,3-Dithian-2-yl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (17): 4.0 g (13.5 mmol) **9d** werden mit 3 g (15 mmol) 15proz. wäbr. Formaldehydlösung $\frac{1}{2}$ h auf dem Wasserbad erwärmt. Die entstandene Schiffsche Base wird mit Benzol extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels gibt man zum Rückstand ca. 5 ml 20proz. Salzsäure und dampft auf dem Wasserbad zur Trockne ein. Aus Methanol 2.8 g (60 %) Hydrochlorid von **17**, aus dem das Amin mit Natronlauge freigesetzt wird; Ausb. 2.4 g (58 %, berechnet von **9d**); Schmp. 114–115°C.

IR (KJ): 3000–2450, 1615, 1520, 1450, 1370, 1260, 1225, 1130, 1015, 870, 815 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.8 ppm (s, 1 arom. H); 6.5 (s, 1 arom. H); 4.55 (d, J = 7.5 Hz, H-Dithian); 3.85 (s, 2OCH₃); 2.2 (s, NH); 3.8–1.7 (m, übrige H).

[C₁₅H₂₂NO₂S₂]Cl (347.9) Ber. C 51.78 H 6.37 N 4.02 Gef. C 52.07 H 6.47 N 4.12

4-(1,3-Dithian-2-yl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (18): Zu 630 mg (2 mmol) **17** in 14 ml THF gibt man bei –40°C 2.05 mmol n-Butyllithium in Hexan, hält 2 h bei –25°C, fügt bei –78°C 284 mg (2 mmol) Methyljodid zu, hält darauf 3 h bei –30°C und $\frac{1}{2}$ h bei Raumtemperatur, gießt in Wasser und extrahiert mit 300 ml Äther und 100 ml Benzol. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat und Eindampfen i. Vak. Ausb. 610 mg (92 %), Schmp. 99–100°C.

IR (KJ): 2950–2900, 2850–2750, 1650, 1610, 1515, 1460, 1375, 1275–1260, 1230, 1140, 1020, 910, 860, 730 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.85 ppm (s, 1 arom. H); 6.55 (s, 1 arom. H); 4.6 (d, J = 6 Hz, H-Dithian); 3.85 (2s, 0.05 ppm getr., 2OCH₃); 2.35 (s, CH₃); 2.2–1.75 (m, 2H, β-Dithian); 3.7–1.7 (m, 9 übrige H).

C₁₆H₂₃NO₂S₂ (325.5) Ber. C 59.04 H 7.12 N 4.30 Gef. C 58.88 H 7.06 N 4.20

6,7-Dimethoxy-2-methyl-4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (19): Zu 315 mg (1 mmol) **17** in 7 ml THF werden bei –40°C 2.15 mmol n-Butyllithium in Hexan und nach 6 h (–25°C) 300 mg (2.1 mmol) Methyljodid bei –78°C gegeben. Nach 4 h bei –78°C und 20 h bei –25°C unter Rühren gießt man in Wasser, extrahiert mit Äther, trocknet über Kaliumcarbonat und erhält nach Eindampfen 250 mg öliges **19** (60 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.3 ppm (s, 1 arom. H); 6.5 (s, 1 arom. H); 3.85 (s, 2OCH₃); 2.35 (s, NCH₃); 2.2–1.8 (m, 2H β-Dithian); 1.5 (s, CCH₃); 3.9–2.5 (m, 9 übrige H).

6,7-Dimethoxy-2-methyl-4-nitromethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (21): 0.30 g (1.0 mmol) **20b**³⁾ werden mit 1.5 ml 2 N HCl und 2 ml 30proz. Formalinlösung 45 min auf 100°C erhitzt. Nach Eindampfen erhält man aus Äthanol 180 mg (60 %) Hydrochlorid von **21**; Zers.-P. 230°C.

IR (KJ): 3020, 2970–2900, 1610, 1550, 1515, 1465, 1425, 1380, 1355, 1265, 1250, 1225, 1130, 1070, 1005, 975, 880, 830, 780, 690, 580 cm⁻¹. – ¹H-NMR (D₂O): δ = 7.1 ppm (s, 1 arom. H); 6.95 (s, 1 arom. H); 5.1 (d, J = 6 Hz, 2H α-NO₂); 3.95 (2s, 2OCH₃); 3.2 (s, NCH₃); 4.7–3.25 (m, 6 übrige H).

[C₁₃H₁₉N₂O₄]Cl (302.8) Ber. C 51.57 H 6.32 N 9.25 Gef. C 51.19 H 6.26 N 9.14

1,3-Dithian-2-carbonylchlorid (22): 10 g (60 mmol) 1,3-Dithian-2-carbonsäure³⁾ werden in einem 50-ml-Kolben mit Magnetrührstab und aufgesetztem Dephlegmator ohne Kolonne mit 11.9 g (100 mmol) Thionylchlorid versetzt. Man erwärmt im Ölbad 15 min auf 40–50°C, wobei die Mischung unter Gasentwicklung homogen wird. Anschließend erniedrigt man den Druck vorsichtig auf 0.15 Torr und steigert gleichzeitig die Badtemp. auf etwa 90°C. Das Säurechlorid muß innerhalb von maximal 30 min überdestilliert sein. Ausb. 9.3 g (85 %), Sdp. 65°C/0.15 Torr. Für die Folgereaktion zu **23** kann **22** nach einmaliger Destillation eingesetzt werden. Es sollte im Kühlschrank aufbewahrt werden.

IR (CCl₄): 2960–2900, 1780, 1550–1535, 1425, 1230, 970, 915, 810–730, 690, 445 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.4 ppm (s, H-Dithian); 3.4–3.05 (m); 2.8–2.5 (m); 2.4–1.8 (m).

C₅H₇ClOS₂ (182.7) Ber. C 32.87 H 3.86 Gef. C 33.17 H 3.81

N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)äthyl]-1,3-dithian-2-carboxamid (23): 4.3 g (23.7 mmol) Homoveratrylamin werden in 5 ml Pyridin unter Eiskühlung mit 4.9 g (27 mmol) **22** versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemp. wird mit überschüss. verd. Salzsäure und Methylenchlorid geschüttelt, die organische Phase über Kaliumcarbonat getrocknet und eingeengt. Aus Methylenchlorid/Äther 5.75 g (75 %), Schmp. 147–148°C.

IR (KJ): 3280, 3070, 3000–2850, 1630, 1550, 1510, 1465, 1420, 1335, 1280, 1260, 1230, 1190, 1140, 1030, 905, 870, 850, 810, 765, 635, 430 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.75 ppm (mc, 3 arom. H); 4.35 (s, H-Dithian); 3.9 (2s, 0.05 ppm getr., 2OCH₃); 3.7–3.4 (m), 3.3–2.5 (m); 2.3–1.8 (m).

C₁₅H₂₁NO₃S₂ (327.5) Ber. C 55.01 H 6.46 Gef. C 55.06 H 6.39

1-(1,3-Dithian-2-yl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (25): 8.72 g (26.5 mmol) **23** werden mit 18 ml Phosphoroxychlorid in 72 ml Toluol 4 h bei 90°C gerührt. Anschließend gibt man 50 ml Pentan zu und schüttelt die trübe organische Phase mit Wasser aus. Die Lösungsmittel werden abgezogen, der schmierige Rückstand wird mit verd. Salzsäure ausgekocht und mit obigem wäbr. Extrakt vereinigt. Man macht die so erhaltene wäbr. Lösung mit KOH alkalisch und extrahiert das freigesetzte Amin mit Methylenchlorid. Nach Trocknen des Lösungsmittels über Kaliumcarbonat und Einengen Ausb. 4.5 g (61 %), Schmp. 151–153°C (aus Methylenchlorid/Äther). Die Substanz verfärbt sich beim Aufbewahren – auch unter Inertgas – schnell. Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden. Eine Folgereaktion wie die zu **24** sollte daher möglichst bald nach Herstellung von **25** durchgeführt werden.

IR (KJ): 3010, 2960–2890, 1620, 1605, 1575, 1515, 1465–1440, 1405, 1355, 1335, 1270, 1230, 1210, 1190, 1140, 1080, 1040, 1025, 965, 875, 815, 795, 735, 615, 595 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.4 ppm (s, 1 arom. H); 6.7 (s, 1 arom. H); 5.4 (s, H-Dithian); 3.9 (2s, 0.03 ppm getr., 2OCH₃); 3.75 (t, J = 7 Hz, NCH₂); 3.1–2.95 (m, 4H α-Dithian); 2.6 (t, J = 7 Hz, benzyl. CH₂); 2.3–1.8 (m, 2H β-Dithian).

1-(1,3-Dithian-2-yl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (24): Aus 1.2 g (4 mmol) **25** in 100 ml Methanol mit 2 g Natriumborhydrid wie bei **16b**; Ausb. 1.0 g (82 %), Schmp. 147.0 bis 148.5°C (aus Methylenchlorid/Äther).

IR (KJ): 3290 (NH), 3000, 2920, 2840, 1610, 1520–1500, 1470–1450, 1355, 1250, 1225, 1205, 1105, 1005, 880, 850, 790–760, 575 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.75$ ppm (s, 1 arom. H); 6.6 (s, 1 arom. H); 4.6 (d, $J = 7$ Hz, H-Dithian); 4.3 (d, $J = 7$ Hz, H^1); 3.85 (2s, 0.05 ppm getr., 2OCH_3); 3.8–1.6 (m, 11 übrige H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}_2$ (311.5) Ber. C 57.84 H 6.79 Gef. C 58.02 H 6.88

2-Benzyl-1-(1,3-dithian-2-yl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (26): Zur Lösung von 9.2 mmol 2-Lithio-1,3-dithian in 28 ml THF/Hexan (3:1)²⁵⁾ wird mit einer Spritze bei -78°C eine Suspension von 2-Benzyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinoliniumbromid²⁶⁾ in 30 ml THF gegeben. Nach 12 h bei -20°C und 6 h bei Raumtemp. wird in Wasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert und die über Kaliumcarbonat getrocknete Lösung eingengt. 1.4 g (70%), Schmp. $135-136^\circ\text{C}$ (aus Benzol/Pentan).

IR (KJ): 2930, 2905, 2830, 1605, 1515, 1460, 1365, 1355, 1275, 1265, 1225, 1200, 1120, 1105, 1035, 1025, 855, 775, 735, 700, 550, 490 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.5-7.2$ ppm (m, 5 arom. H); 6.75 (s, 1 arom. H); 6.6 (s, 1 arom. H); 4.45 (d, $J = 7$ Hz, H-Dithian); 3.85 (s, 2OCH_3); 3.8 (s, CH_2Ph); 2.9–2.7 (m, 4 H, α -Dithian); 2.3–1.6 (m, 2 H, β -Dithian); 4.2–2.4 (m, übrige H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}_2$ (401.6) Ber. C 65.80 H 6.77 N 3.49 Gef. C 66.28 H 6.67 N 3.72

2-Benzyl-6,7-dimethoxy-1-[tris(methylthio)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (27): Man läßt nach l. c.²⁸⁾ 2.12 g (13.7 mmol) Tris(methylthio)methan in 55 ml THF bei -78°C mit 14.3 mmol n-Butyllithium (als Hexanlösung) reagieren und gibt die -78°C kalte Mischung mit einer Spritze mit Kühlmantel langsam zu einer bei -120°C gerührten Emulsion von 5.0 g (13.7 mmol) 2-Benzyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinoliniumbromid²⁶⁾ in 80 ml THF. Nach 1 h läßt man auf -50°C kommen, versetzt mit 1 ml Methanol, wärmt auf Raumtemp. auf, gießt in Wasser, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet über Kaliumcarbonat und engt ein. Es bleiben 5.3 g (90%) eines Öls zurück, das langsam kristallisiert; Schmp. $101-102^\circ\text{C}$ (aus Methylenchlorid/Pentan). NMR-Spektren von Roh- und Reinprodukt sind identisch.

IR (KJ): 2980, 2905, 2830, 1605, 1510, 1460–1440, 1350, 1270, 1240, 1220, 1110, 1095, 1020, 785, 735, 695, 570, 505 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.35-7.1$ ppm (m, 5 arom. H); 7.15 (s, 1 arom. H); 6.65 (s, 1 arom. H); 3.9 (2s, 0.05 ppm getr., 2OCH_3); 3.65 (s, CH_2Ph); 1.8 (s, 9 H, SCH_3); 4.3–2.3 (m, übrige H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}_3$ (435.7) Ber. C 60.58 H 6.70 Gef. C 60.74 H 6.49

²⁵⁾ D. Seebach, *Synthesis* **1969**, 17; D. Seebach und E. J. Corey, *J. Org. Chem.*, im Druck; D. Seebach und A. K. Beck, *Organic Synthesis*, Vol. 51, S. 76, John Wiley and Sons, Inc., New York 1970.

²⁶⁾ Dieses Isochinoliniumbromid erhält man aus 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin²⁷⁾ und Benzylbromid in Äther unter Eiskühlung.

²⁷⁾ W. M. Wheley und M. Meadow, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1067.

²⁸⁾ D. Seebach, K. H. Geiß, A. K. Beck, B. Graf und H. Daum, *Chem. Ber.* **105**, 3280 (1972).