

Diss. ETH Nr. 7574

DIASTEREOSELEKTIVE HYDROXY-ALKYLIERUNG UNTER UMPOLUNG
DER REAKTIVITAET IN 1-STELLUNG VON 1,2,3,4-TETRAHYDRO-ISOCHINOLIN

ABHANDLUNG

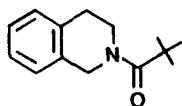
zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZUERICH

vorgelegt von
MAX ALBERT SYFRIG
Dipl. Chem. ETH
geboren am 10. März 1955
von Rüschlikon (ZH)

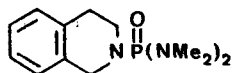
Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. D. Seebach, Referent
Prof. Dr. W. Keller, Korreferent

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Einführung eines Substituenten in 1-Stellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin. Durch Ueberführung in Pivalamid 51 oder Phosphoramid 56 werden die benzyllischen Wasserstoffatome



51



56

in α -Stellung zum Stickstoffatom so stark acidifiziert, dass eine Deprotonierung (mit *n*- oder *t*-Butyllithium) in 1-Stellung des Isochinolin-Gerüsts gelingt und Umsetzungen mit Elektrophilen möglich werden. Dabei verlaufen die Additionen an Carbonylverbindung nicht diastereoselektiv.

Für die Pivalamide 53 ohne Hydroxygruppe ist keine geeignete, allgemein anwendbare Abspaltungsmethode gefunden worden.

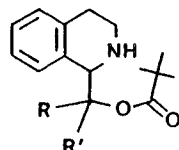
Wird das Magnesiumderivat 107 an Carbonylverbindungen addiert, verläuft die C-C-Verknüpfung zu den Produkten 109 diastereoselektiv.



107

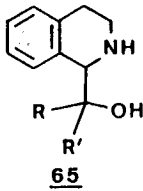


109



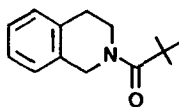
110

Beim Behandeln der Hydroxyamide 109 mit Säuren erfolgte eine N-zu-O-Acylwanderung zu den Aminoestern 110, die je nach Bedingungen sauber unter Retention oder Inversion der Konfiguration verläuft. Durch Abspaltung der Pivaloylgruppe mit Lithiumaluminiumhydrid ist der Zugang zu diastereomerenreinen Aminoalkoholen 65 eröffnet.

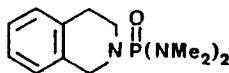


V. SUMMARY

The present work deals with the introduction of a substituent in the 1-position of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. Through conversion to the pivalamide 51 or the phosphoric amide 56, the benzylic protons α - to the nitrogen atom become acidic enough to allow deprotonation (with *n*- or *t*-BuLi) in the 1-position of the isoquinoline skeleton and reactions with electrophiles



51



56

are then feasible. Additions to carbonyl compounds are not diastereoselective. The cleavage of pivalamides 53 without an hydroxy group was not possible by any simple method.

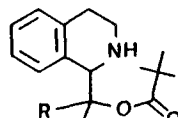
In the addition of the magnesium derivative 107 to carbonyl compounds, the C-C bond is formed diastereoselectively to yield products 109.



107



109



110

Treatment of the hydroxyamides 109 with acid furnishes a nitrogen to oxygen-shift which depending upon conditions, proceeds with retention or inversion of configuration to give the aminoesters 110. Cleavage of the esters 110 to the amino alcohols 65 is effected with lithium aluminium hydride and provides selective access to either diastereomer of 65, selectively.

