

RUDOLF GREWE, WILHELM KRÜGER und ERWIN VANGERMAIN

Die Kondensation von Isochinolinbasen mit Carbonylverbindungen unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 24. Juli 1963)

Bei der katalytischen Hydrierung von Isochinolin bzw. quartären Isochinoliniumsalzen entstehen labile 1.2-Dihydroverbindungen, die mit Carbonylverbindungen (aromatische Aldehyde, Phenylacetaldehyd, Cyclohexanon) reagieren. Die ungesättigten Additionsprodukte werden dabei durch Weiterhydrierung stabilisiert, und man erhält die sonst schwer zugänglichen 4-substituierten Tetrahydroisochinolin-Derivate in Ausbeuten von meistens oberhalb 60%.

Das *N*-Methyl-1.2-dihydro-isochinolin (II), welches aus Isochinolinjodmethylat (I) durch Reduktion mit LiAlH_4 hergestellt werden kann¹⁾, ist eine reduzierend wirkende, zersetzliche Verbindung, die als Styrol-Derivat stark zur Polymerisation neigt; als Enamin ist sie auch gegenüber Säuren äußerst empfindlich und wird durch diese „irreversibel verändert“²⁾. Wegen dieser Schwierigkeiten sind Dihydrostufen vom Typ II bisher nicht in der Synthese präparativ verwendet worden, obwohl ihre anionide Reaktionsfähigkeit — an der Ringposition 4 — „interessante synthetische Möglichkeiten bieten müßte“³⁾. Eine solche Reaktion haben wir gefunden.

Wenn man eine Mischung aus Isochinolinjodmethylat (I) mit Benzaldehyd (20% Überschuß) in Methanol löst, etwas Alkali oder Triäthylamin zusetzt und anschließend katalytisch hydriert, so werden fast 3 Moll. Wasserstoff aufgenommen⁴⁾. Beim Destillieren der basischen Reaktionsprodukte findet man in der Hauptfraktion das bisher nicht bekannte 2-Methyl-4-benzyl-tetrahydroisochinolin (VI) in 64-proz. Ausbeute⁵⁾. Der Vorlauf besteht aus 2-Methyl-tetrahydroisochinolin, dem normalen Hydrierungsprodukt von I; eine kleine Menge nicht destillierbarer Harze bleibt zurück.

Bereits SCHÖPF und Mitarbb.⁶⁾ haben nachgewiesen, daß bei der katalytischen Hydrierung von I die Dihydroverbindung II primär entsteht. Diese könnte mit Aldehyden ein Addukt IV geben⁷⁾, möglicherweise über die protonierte Form III, vor-

1) H. SCHMID und P. KARRER, *Helv. chim. Acta* **32**, 960 [1949]; K. SUTTER-KOSTIČ und P. KARRER, *ebenda* **39**, 677 [1956].

2) Wir nehmen an, daß es sich bei der „irreversiblen Veränderung“ im wesentlichen um eine Disproportionierung handelt, die in saurer Lösung praktisch momentan verläuft. Auch in alkalischer Lösung entstehen rasch 50% Tetrahydrostufe; der Rest liegt in der Lösung wahrscheinlich als Pseudobase der Isochinoliniumstufe I vor. W. KRÜGER, *Dissertat. Univ. Kiel* 1963.

3) A. R. BATTERSBY und R. BINKS, *J. chem. Soc. [London]* **1955**, 2888; Zitat s. S. 2890 unten.

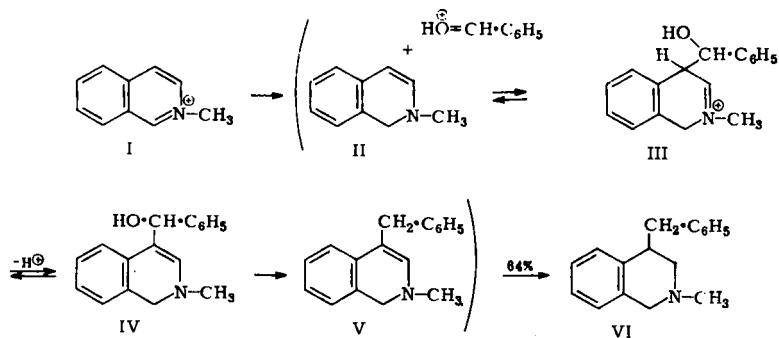
4) Die ersten Versuche in dieser Richtung hat K.-H. KRAMER ausgeführt, *Diplomarb. Univ. Kiel* 1959.

5) Die Vergleichssubstanz wird aus authentischem 4-Benzyl-isochinolin, M. AVRAMOFF und Y. SRINZAK, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 4096 [1956], auf übliche Weise, wie im Versuchsteil beschrieben, synthetisiert.

6) C. SCHÖPF, G. HERBERT, R. RAUSCH und G. SCHRÖDER, *Angew. Chem.* **69**, 391 [1957].

7) L. BIRKOFER, S. M. KIM und H. D. ENGELS, *Chem. Ber.* **95**, 1495 [1962].

ausgesetzt, daß die Addition rascher verläuft als die weitere Hydrierung von II zur Tetrahydrostufe. Tatsächlich wird offenbar bevorzugt die Additionsverbindung gebildet und durch weitere Hydrierung dem Gleichgewicht entzogen. Dabei wird, wie wir annehmen, vom Addukt IV die sekundäre OH-Gruppe direkt, d. h. ohne vorherige Wasserabspaltung, hydrogenolytisch entfernt. Durch Absättigung der letzten Doppelbindung in V entsteht schließlich das gesättigte Endprodukt VI. Damit wären insgesamt 3 Moll. H_2 verbraucht. Gemessen wurden 2.8 Moll. H_2 ; die Differenz wird dadurch erklärt, daß die Dihydrostufe II nicht quantitativ durch Adduktbildung abgefangen, sondern teilweise auch zur Tetrahydrostufe (Vorlauf) hydriert wird.



Die neue Synthese ist dadurch gekennzeichnet, daß bei der allmählichen Bildung der Primärstufe II in den Folgereaktionen das Verhältnis der jeweiligen Substratkonzentrationen zu den zugehörigen Hydrierungsgeschwindigkeiten günstig liegt. Stellt man II aus I nach dem $LiAlH_4$ -Verfahren¹⁾ vorweg in Substanz dar und hydriert in Methanol bei Gegenwart von Benzaldehyd, so beträgt die Ausbeute an VI nur noch 10%.

Auch die freie Isochinolinbase VII vermag im Verlaufe der katalytischen Hydrierung Benzaldehyd zu addieren. Durch diese Reaktion ist die Existenz des 1,2-Dihydroisochinolins (VIII) als Primärprodukt der katalytischen Hydrierung von VII nachgewiesen.

Es ist bekannt, daß VIII sehr viel reaktionsfähiger ist als die entsprechende *N*-Methylverbindung II. VIII bildet sich zwar bei der Reduktion des Isochinolins mit Na in flüss. Ammoniak⁸⁾ oder mit Dialkylaluminiumhydriden⁹⁾, disproportioniert aber mit so großer Leichtigkeit, daß es nicht isoliert werden kann, selbst wenn man bei -20° aufarbeitet⁹⁾. Es ist deshalb überraschend, daß die Dihydrostufe VIII im Verlaufe einer katalytischen Hydrierung in relativ guter Ausbeute (60%) durch Benzaldehyd abgefangen werden kann.

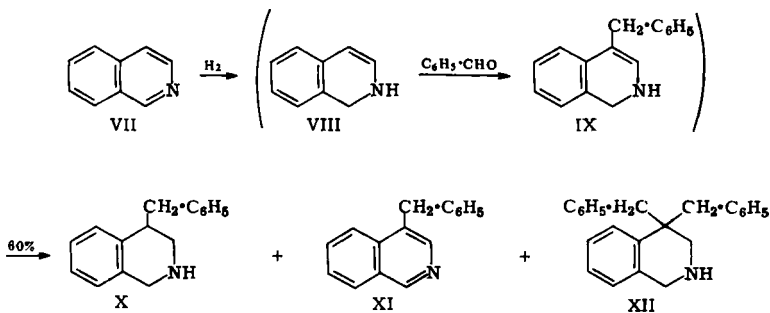
Die „Zusammenhydrierung“ wird in Eisessiglösung durchgeführt, und man erhält nebeneinander die Basen X, XI und XII, ungefähr im Mengenverhältnis 7 : 3 : 2.

Zur Erklärung des Reaktionsverlaufs wird in Analogie zu den Vorgängen in der *N*-Methyl-Reihe (II–V) angenommen, daß VIII Benzaldehyd addiert und durch

⁸⁾ W. HÜCKEL und G. GRANER, Chem. Ber. 90, 2017 [1957].

⁹⁾ W. P. NEUMANN, Liebigs Ann. Chem. 618, 90 [1958].

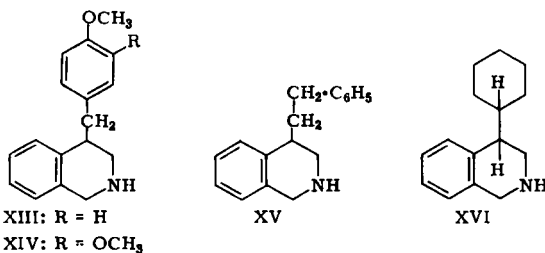
nachfolgende Hydrogenolyse das Zwischenprodukt IX entsteht. Dieses kann in 3 verschiedenen Richtungen weiterreagieren. In der Hauptsache wird IX zu X aufhydriert. Ein anderer Teil liefert das aromatische Nebenprodukt XI sowie die Tetrahydro-



verbindung X durch Disproportionierung, die anscheinend in dieser Stoffklasse besonders leicht vor sich geht. Schließlich vermag IX, das als 1,2-Dihydrotyp ganz analog wie VIII gebaut ist, noch ein zweites Mol. Benzaldehyd zu addieren. Das neue Addukt erscheint dann nach vollständiger Hydrierung als 4,4-Dibenzyl-tetrahydroisochinolin (XII). Den Erwartungen entsprechend kann man XII auch erhalten, wenn XI bei Gegenwart von Benzaldehyd katalytisch hydriert wird.

Es laufen also bei der katalytischen Hydrierung bis zur Entstehung der Endprodukte mindestens 4 Einzelvorgänge nacheinander ab. Die dabei entstehenden Zwischenverbindungen sind sämtlich höchst unbeständig und wahrscheinlich in Substanz überhaupt nicht darstellbar. Man kann daher auch keinen der Reaktionsschritte für sich allein experimentell untersuchen: Die Synthese ist nur im „Eintopfverfahren“ möglich.

Katalytische Hydrierungen von so komplexem Verlauf sind schwierig zu beeinflussen; wir haben daher keine Versuche unternommen, die Reaktion in eine einheitliche Richtung zu lenken. Wohl aber haben wir andere Carbonylverbindungen eingesetzt und zuweilen einen einheitlichen Reaktionsverlauf bzw. eine wesentlich bessere



Ausbeute festgestellt. Anisaldehyd liefert XIII (62%), daneben kein aromatisches Isochinolinderivat und nur wenig Disubstitutionsprodukt (5%). Mit Veratrumaldehyd entsteht XIV (52%), mit Phenylacetaldehyd XV (37%) und mit Cyclohexanon in überraschend glatter Reaktion XVI (83%).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Methyl-4-benzyl-tetrahydroisochinolin (VI)

a) Eine Lösung von 2.71 g *Isochinolinjodmethylat* (10 mMol) in 15 ccm Methanol wird mit 0.5 ccm 2*n* NaOH (1 mMol) und 1.27 g *Benzaldehyd* (12 mMol) versetzt und bei Gegenwart von 50 mg PtO₂ (Degussa) katalytisch hydriert. Die Reaktion kommt nach ungefähr 12 Stdn. zum Stillstand, nachdem etwa 680 ccm H₂ (2.85 Moll.) aufgenommen sind. Es wird mit überschüss. 2*n* NaOH versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroform-extrakt liefert bei der Destillation 0.40 g Vorlauf (25%) vom Siedebereich 60–80°/0.05 Torr, 1.51 g Hauptlauf (64%) vom Siedebereich 120–130°/0.05 Torr und 0.16 g nicht destillierbaren Rückstand (10%)¹⁰.

Der Vorlauf besteht im wesentlichen aus *N-Methyl-tetrahydroisochinolin*, welches als Pikrat vom Schmp. 153° (aus Äthanol) identifiziert wird (Lit.¹¹): Schmp. 147–148°. Der Hauptlauf wird durch nochmalige Destillation gereinigt (Sdp._{0.05} 120°) und liefert dann ein Pikrat vom Schmp. 148° (aus Äthanol).

b) Eine Lösung von 1.81 g *4-Benzyl-isochinolinjodmethylat*¹²) in 80 ccm absol. Methanol wird in Gegenwart von 50 mg PtO₂ katalytisch hydriert. Nach ungefähr 4 Stdn. sind ca. 240 ccm H₂ (2 Moll.) aufgenommen. Das Reaktionsprodukt ergibt bei der fraktionierten Destillation i. Vak. etwa 0.8 g (70%) einer bei 120°/0.05 Torr siedenden Base, welche ein Pikrat vom Schmp. 148° (aus Äthanol) liefert. Der Misch-Schmp. mit einem nach a) hergestellten Präparat zeigt keine Depression.

C₁₇H₁₉N (237.3) Ber. C 86.03 H 8.07 N 5.90 Gef. C 86.11 H 7.75 N 5.91

Katalytische Hydrierung des Isochinolins bei Gegenwart einer Carbonylverbindung (allgemeine Vorschrift): Eine Lösung von 2.0 g *Isochinolin* in 15 ccm Eisessig wird mit dem *Aldehyd* bzw. *Keton* im geringen Überschuß (etwa 1.2 Moll.) versetzt. Man hydriert bei Gegenwart von PtO₂ (Degussa) bis zur Sättigung, wobei langsam innerhalb von 12–24 Stdn. etwa 1200 ccm H₂ (3.2 Moll.) aufgenommen werden. Man destilliert den Eisessig ab, setzt die Basen durch NaOH frei, nimmt in Äther auf und destilliert. Nach etwa 1–2 g Vorlauf (Sdp._{0.05} 80°, Tetrahydroisochinolin, evtl. auch restlicher Aldehyd) erhält man das Hauptprodukt als farbloses Öl vom Sdp. oberhalb 100°/0.05 Torr. Dieses wird durch sein kristallines Hydrochlorid charakterisiert (s. Tab.).

Eigenschaften der Reaktionsprodukte der katalytischen Hydrierung von Isochinolin bei Gegenwart einer Carbonylverbindung

Carbonyl- verbindung	Produkt	Sdp./ 0.05 Torr	Ausb.	Hydrochlorid	C	H	N
Anisaldehyd	XIII ^{a)}	160°	62%	C ₁₇ H ₁₉ NO · HCl (289.8)	Ber. 70.45 Gef. 70.81	6.96 6.95	4.83 5.02
Veratrumaldehyd	XIV	170°	52%	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ · HCl (319.8)	Ber. 67.59 Gef. 67.85	6.95 7.11	4.38 4.63
Phenylacetaldehyd	XV	140°	37%	C ₁₇ H ₁₉ N · HCl (273.8)	Ber. 74.57 Gef. 73.93	7.36 7.16	5.11 5.09
Cyclohexanon	XVI	120°	83%	C ₁₅ H ₂₁ N · HCl (251.8)	Ber. 71.55 Gef. 71.52	8.81 8.35	5.56 5.66

a) Als Nebenprodukt entsteht 4,4-Bis-[4-methoxy-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, Schmp. 88°, Ausb. 5%, C₂₅H₂₇NO₂ (373.5), ber. C 80.39 H 7.29 N 3.75, gef. C 80.46 H 7.23 N 3.97.

¹⁰) Die Destillationen werden aus einer kleinen Retorte vorgenommen. Die angegebenen Siedebereiche beziehen sich auf die Temperaturen des Heizbades. Daher beobachtet man oft breite „Siedeintervalle“, auch wenn es sich um ziemlich reine Stoffe handelt.

¹¹) R. MIRZA, J. chem. Soc. [London] 1957, 4400.

¹²) M. AVRAMOFF und Y. SPRINZAK, J. Amer. chem. Soc. 78, 4096 [1956].

Bei Verwendung von *Benzaldehyd* besteht der Hauptlauf (Siedebereich $0,08$ 120—150°) aus einem Gemisch von *X* und *XI*, welches chromatographisch an Al_2O_3 (nach BROCKMANN) mit Benzol aufgetrennt wird. Bei nochmaliger Destillation i. Vak. siedet *X* bei 120°/0.05 Torr und *XI* bei 140°/0.05 Torr.

X wird durch ein bei 202° schmelzendes Hydrochlorid und durch Pd/C-Dehydrierung zu *XI* charakterisiert. Ausb. 35%.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}$ (223.3) Ber. C 86.05 H 7.67 N 6.27 Gef. C 86.11 H 7.58 N 6.43

XI kristallisiert in der Vorlage, Ausb. 16%, Schmp. 116—118° (aus Petroläther), Misch-Schmp. mit authent. 4-Benzyl-isochinolin¹²⁾ ohne Depression.

Der oberhalb von 106°/0.08 Torr siedende Nachlauf kristallisiert allmählich in der Vorlage (*XII*). Schmp. 89° (aus Methanol), Ausb. 10%.

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}$ (313.4) Ber. C 88.13 H 7.40 N 4.47 Gef. C 88.08 H 7.29 N 4.62

XII wird auch erhalten, wenn man *XI* in Gegenwart von 1 Mol. Benzaldehyd in Eisessig mit Pt-Katalysator hydriert; Ausb. 18% d. Th.
