

Reinhard Richter

Über die Reaktion des 1-Methyl-3,4-dihydro-isochinolins mit Arylisocyanaten

Aus den Donald S. Gilmore Research Laboratories, The Upjohn Company, North Haven, Connecticut, USA

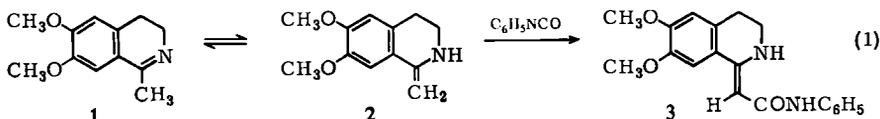
(Eingegangen am 21. September 1971)

Bei der Einwirkung von Arylisocyanaten auf 1-Methyl-3,4-dihydro-isochinolin (**4**) entstehen in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen strukturell verschiedene Produkte: 1-Methylen-2-arylcarbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline (**6**), 1-Arylcarbamoylmethylen-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline (**8**) und 1-[Bis-arylcarbamoyl-methylen]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline (**9**). Der Mechanismus der Reaktionen wird diskutiert.

Reaction of 1-Methyl-3,4-dihydroisoquinoline with Aryl Isocyanates

Depending upon the reaction conditions, treatment of 1-methyl-3,4-dihydroisoquinoline (**4**) with aryl isocyanates produces several structurally different products: 2-Arylcarbamoyl-1-methylene-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (**6**), 1-(arylcarbamoyl-methylene)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (**8**) and 1-[bis(arylcarbamoyl)methylene]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (**9**). The reaction mechanism is discussed.

Bei der Umsetzung von 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3,4-dihydro-isochinolin (**1**) mit Phenylisocyanat in siedendem Toluol entsteht nach den Angaben von *Nair* und *Mehta*¹⁾ das 1:1-Addukt **3**. Die Autoren vermuten, daß eine der Adduktbildung vorausgehende Tautomerie in **1** die Ursache für die Bildung von **3** ist, d. h. **1** reagiert nicht in der Imin-, sondern in der tautomeren Enaminform **2**.



Bei der Durchführung ähnlicher Experimente mit 1-Methyl-3,4-dihydro-isochinolin (**4**) wurde nun gefunden, daß die Umsetzungen mit Arylisocyanaten bezüglich der Struktur der Produkte von den Reaktionsbedingungen abhängen und nicht nur Verbindungen des Typs **3** gebildet werden können.

Vermischt man äquivalente Mengen von **4** und Phenyl- oder *m*-Chlor-phenylisocyanat bei Raumtemp. in Äther, so entstehen in einer leicht exothermen Reaktion in 1,5 Stdn. die farblosen 1:1-Addukte **6a** und **b**. Beide Verbindungen sind bei Raumtemp. nur begrenzt haltbar und verfärben sich (gelb bis braun) bei längerem Aufbewahren unter teilweiser Verharzung. Die Struktur der Addukte läßt sich aus deren NMR-Spektren ableiten: So zeigt z. B. **6a** (in DMSO-*d*₆) zwei Singulets für die

¹⁾ *M. D. Nair* und *S. R. Mehta*, Indian J. Chem. 7, 684 (1969).

olefinischen Protonen der semicyclischen Methylengruppe; daneben erscheinen zwei Triplets für die cyclische $\text{>NCH}_2\text{CH}_2$ -Gruppierung, ein Multiplett für die Arylprotonen und ein Singulett für das NH-Proton der Anilidgruppe.

Isomere 1:1-Addukte entstehen, wenn äquimolare Mischungen von **4** und Arylisocyanaten entsprechend den Angaben von *Nair* und *Mehta*¹⁾ in Toluol auf 110 bis 115° erhitzt werden. Nach Säulenchromatographie der Reaktionsmischungen an Silicagel erhält man die gelben Addukte **8a** und **b** in kristalliner Form. In Übereinstimmung mit der für **3** vorgeschlagenen Strukturformel zeigt das analog gebaute 1:1-Addukt **8a** im NMR-Spektrum (in DMSO- d_6) Signale für zwei verschiedene NH- und ein Methinproton; damit ist das Vorliegen der Reaktionsprodukte in der tautomeren Iminform **10** ausgeschlossen. Im Spektrum von **8b** fallen die NH-Signale in einem Singulett zusammen.

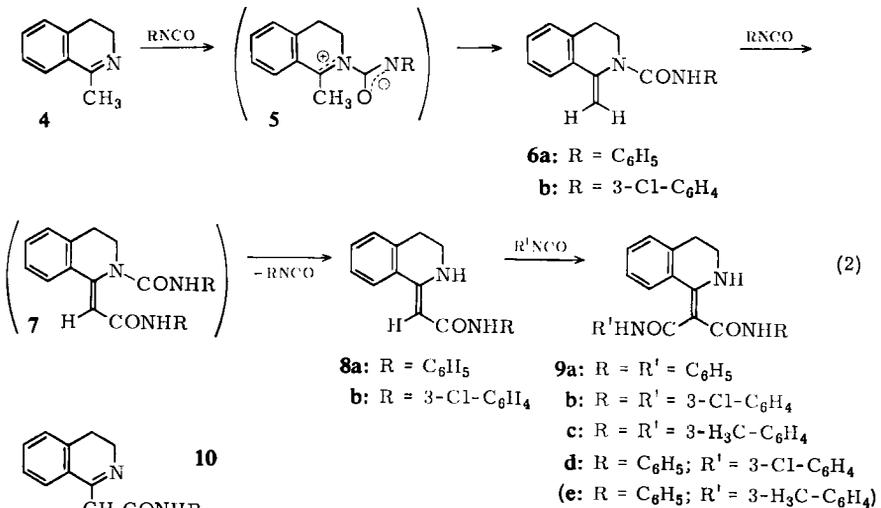
Erwartungsgemäß ist die semicyclische Methingruppe in den 1:1-Addukten **8a** und **b** zu weiteren Reaktionen mit Isocyanaten fähig. Daher entsteht aus **8a** und Phenylisocyanat in Äther bei Raumtemp. das 2:1-Addukt **9a**. Vorteilhafter lassen sich die ebenfalls gelben 2:1-Addukte durch direkte Umsetzung von **4** mit überschüssigem Arylisocyanat in Äther darstellen. Bei Einsatz zwei verschiedener Isocyanate in der schrittweise über die Isolierung von **8** erfolgenden Addition ist es möglich, 2:1-Addukte mit zwei unterschiedlichen Arylresten an den Carbamoylgruppen darzustellen: **8a** und *m*-Chlor-phenylisocyanat liefern in Äther das 1:1:1-Addukt **9d**, welches sich ebenfalls aus **8b** und Phenylisocyanat darstellen läßt.

In den NMR-Spektren der 2:1-Addukte (in DMSO- d_6) treten die Signale für die NH-Protonen im Intensitätsverhältnis 1:2 für das NH-Proton am Isochinolinring (Singulett, manchmal mit Andeutung eines Triplets) und zwei gleichartige Carbamoyl-NH-Protonen auf. Letzteres Singulett erfährt im 1:1:1-Addukt **9d** auf Grund der Unterschiedlichkeit der beiden Carbamoylgruppen Aufspaltung in zwei Singulets. Auffällig und bisher nicht völlig erklärbar ist dabei, daß die Höhe der beiden Signale verschieden und zusätzlich vom Darstellungsweg abhängig ist.

Der strukturelle Unterschied zwischen den 1:1-Addukten **6** und den ähnlich gebauten 1:1- und 2:1-Addukten **8** und **9** wird bei der Betrachtung der UV-Spektren deutlich. Das Absorptionsmaximum von **6a** (λ_{max} 246 nm) ist gegenüber dem der Ausgangsverbindung **4** (λ_{max} 249 nm) auf Grund der Ähnlichkeit der absorbierenden Systeme kaum verschoben. Dagegen ist die Verlängerung des Konjugationssystems in **8a** und **9a** mit dem Auftreten von Maxima bei etwa 350–360 nm verbunden.

Die Bildung der strukturell verschiedenen Reaktionsprodukte aus **4** und Arylisocyanaten läßt sich mit dem folgenden, im Formelschema wiedergegebenen Mechanismus erklären. Einleitender Schritt der Reaktion ist der elektrophile Angriff des Isocyanats am Iminstickstoff in **4**; über eine dipolare Zwischenstufe **5** bildet sich unter Protonenverschiebung das instabile 1:1-Addukt **6**. Erneute Reaktion des Enharstoffes **6** mit Isocyanat liefert wahrscheinlich ein instabiles, nicht isolierbares 2:1-Addukt **7**, welches unter Verlust des am Ringstickstoff gebundenen Isocyanats in das isomere 1:1-Addukt **8** übergeht. Der Übergang **7** \rightarrow **8** wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß die Einführung einer CONHAr-Gruppe (mit negativem mesomeren Effekt) an der semicyclischen Doppelbindung die Basizität des Ring-N-Atoms

abschwächt und die Ablösung des Isocyanats erleichtert. Erneuter Angriff des Isocyanats an der Methingruppe in **8** liefert das Endprodukt **9**. Die Reaktionen **6** → **7** und **8** → **9** verlaufen wahrscheinlich über polare Zwischenstufen, die jedoch zur Vereinfachung des Formelschemas weggelassen wurden.



Die Annahme des Auftretens eines Zwischenprodukts **7** gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch den experimentellen Nachweis, daß die Umwandlung **6** → **8** → **9** intermolekular und nicht intramolekular erfolgt. So liefert **6a** mit überschüssigem *m*-Tolylisocyanat bei Raumtemp. in Äther nicht das zu erwartende 1:1:1-Addukt **9e** mit R = C₆H₅, R' = 3-H₃C-C₆H₄, sondern das 2:1-Addukt **9c**. Die Reaktion erfolgt also unter Austritt von Phenylisocyanat.

Es wurde auch versucht, die 1:1-Addukte **8** bei Raumtemp. darzustellen. Da² zu vermuten war, daß die Isomerisierung **6** → **8** wie im Formelschema angedeutet von der Anwesenheit freien Isocyanats abhängig ist, wurde eine Mischung von **4** und Phenylisocyanat im Molverhältnis 1:1.1 in Äther 18 Std. aufbewahrt. Als Reaktionsprodukte ließen sich NMR-spektroskopisch jedoch nur **6a** und **9a** neben unverändertem **4** nachweisen. Dieser Befund deutet auf eine bei Raumtemp. der Bildung von **8a** parallel laufende Konkurrenzreaktion **8a** → **9a** hin. Letztere Reaktion ist sehr wahrscheinlich schneller als die Isomerisierung, so daß schließlich alles **8a** verbraucht wird und gleichzeitig etwas **4** unverändert zurückbleibt.

Ein Imin-Enamin-Gleichgewicht ist für die Erklärung der Bildung verschiedener Reaktionsprodukte aus 1-Methyl-3,4-dihydro-isochinolinen und Arylisocyanaten nicht erforderlich. Die Bildung von *N*-acylierten Produkten aus 6,7-Dimethoxy-1-benzyl-3,4-dihydro-isochinolin und Chlorameisensäure-äthylester sowie Benzoylchlorid^{2,3} deutet ebenfalls darauf hin, daß die 3,4-Dihydro-isochinoline in der Imin- und nicht in der Enaminform reagieren.

² M. P. Cava, S. C. Havlicek, A. Lindert und R. G. Spangler, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 2937.

³ M. P. Cava und S. C. Havlicek, *Tetrahedron Letters* [London] **1967**, 2625.

Für sämtliche Schritte im obigen Reaktionsschema lassen sich vergleichbare Umsetzungen an ähnlichen Verbindungen anführen. Neben Enharnstoffen des Typs 6⁴⁻⁷⁾ sind auch dem nicht isolierbaren Zwischenprodukt 7⁵⁻⁸⁾ analoge 2:1-Addukte dargestellt worden. Den Enamiden 8 vergleichbare Produkte entstehen vor allem dann^{4-7.9,10)}, wenn Weiterreaktion der Monoaddukte mit überschüssigem Isocyanat durch Ersatz eines Protons in der der CN-Doppelbindung benachbarten Methylgruppe durch eine Alkyl- oder Arylgruppe verhindert ist. Für die Bildung von 2:1-Addukten des Typs 9^{7.8,11)} finden sich ebenfalls Beispiele in der Literatur.

Die Beobachtung, daß 4 und sehr wahrscheinlich auch 1 mit Isocyanaten in der Imin- und nicht in der Enaminform reagieren, schließt die Existenz von Imin-Enamin-Gleichgewichten in anderen Fällen nicht aus, da Beispiele beschrieben wurden, in denen Produktbildung aus der Enaminform erfolgt^{12,13)}.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden in Methanol mit einem Cary-14-Spektrophotometer, die NMR-Spektren in Dimethylsulfoxid-d₆ mit einem Varian T-60 mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

1) *1-Methylen-2-phenylcarbamoyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (6a)*: 1.45 g 4 und 1.20 g *Phenylisocyanat* in 5 ccm Äther werden 1.5 Stdn. bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß aufbewahrt. Unter leichter Erwärmung verfärbt sich die Lösung über grün nach gelb, und nach etwa 30 Min. beginnt die Abscheidung von nahezu farblosen Kristallen. Nach Kühlen wird filtriert und der Rückstand mit Äther gewaschen, 1.85 g (70%) 6a, Schmp. (Methanol) 105–107° (unter teilweisem Wiedererstarren), farblose Nadeln, die sich nach wenigen Tagen auch unter Luftausschluß gelb bis braun färben.

C₁₇H₁₆N₂O (264.3) Ber. C 77.25 H 6.10 N 10.60 Gef. C 77.09 H 6.20 N 10.50

NMR: δ 8.60 (1), s (NH); 6.90–8.20 (9), m (aromat. H); 5.85 (1), s (Vinyl); 5.20 (1), s (Vinyl); 3.65–4.00 (2), tr (>NCH₂); 2.70–3.10 (2), tr (ArCH₂).

UV: λ_{max} 246 nm (ε 30210).

2) *1-Methylen-2-[3-chlor-phenylcarbamoyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (6b)*: Ausb. 2.0 g (67%) nach analoger Darstellung aus 1.45 g 4 und 1.53 g *m-Chlor-phenylisocyanat*, Schmp. (Methanol) 80–85° (unscharf), farblose Nadeln, die bereits nach zwei Tagen braun sind.

C₁₇H₁₅ClN₂O (298.8) Ber. C 68.34 H 5.06 Cl 11.87 N 9.38

Gef. C 68.09 H 5.12 Cl 12.00 N 9.33

3) *1-Phenylcarbamoylmethylen-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (8a)*: 1.45 g 4 und 1.20 g *Phenylisocyanat* werden in 5 ccm Toluol 1.5 Stdn. auf 110–115° erwärmt. Die entstandene

4) J. P. Chupp und E. R. Weiss, J. org. Chemistry 33, 2357 (1968).

5) S. J. Love und J. A. Moore, J. org. Chemistry 33, 2361 (1968).

6) K. Harada, Y. Mizoe, J. Furukawa und S. Yamashita, Tetrahedron [London] 26, 1579 (1970); Makromolekulare Chem. 132, 295 (1970).

7) R. Richter und H. Ulrich, Liebigs Ann. Chem. 743, 10 (1971).

8) R. Nehring und W. Seeliger, Liebigs Ann. Chem. 698, 167 (1966).

9) J. Schoen und K. Bogdanowicz-Szwed, Roczniki Chem. 38, 425 (1964), C. A. 61, 1827 (1964).

10) R. Richter und W.-P. Trautwein, Chem. Ber. 102, 931 (1969).

11) J. Moszew und A. Inasinski, Roczniki Chem. 34, 1173 (1960), C. A. 55, 15383 (1961).

12) R. Hüisgen, R. Grashey, J. M. Vernon und R. Kunz, Tetrahedron [London] 21, 3311 (1965).

13) G. Bianchetti, P. Dalla Croce und D. Pocar, Tetrahedron Letters [London] 1965, 2043, beschrieben die Umsetzung von Iminen mit Aziden.

gelb-braune Reaktionslösung wird an BIO-SIL A, 100–200 mesh (Fa. Bio-Rad Laboratories, Richmond, California) mit Benzol als Eluens chromatographiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in warmem Methanol aufgenommen und die Lösung bis zur beginnenden Kristallabscheidung mit Wasser verdünnt. 1.60 g (61%) **8a**, gelbe Nadeln, Schmp. 103°.

$C_{17}H_{16}N_2O$ (264.3) Ber. C 77.25 H 6.10 N 10.60 Gef. C 77.16 H 6.19 N 10.75

NMR: δ 9.55 (1), s (NH); 9.40 (1), s (NH); 6.70–7.80 (9), m (aromat. H); 5.40 (1), s (Vinyl); 3.20–3.60 (2), tr (>NCH_2); 2.65–3.00 (2), tr (ArCH₂).

UV: λ_{\max} 259 nm (ϵ 17100), 345 (23040).

4) *1-[3-Chlor-phenylcarbamoylmethylen]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin* (**8b**): Analog entstehen 2.5 g (84%) **8b** aus 1.45 g **4** und 1.53 g *m*-Chlor-phenylisocyanat, Schmp. (Methanol/Wasser) 150–155°, gelbe Nadeln.

$C_{17}H_{15}ClN_2O$ (298.8) Ber. C 68.34 H 5.06 Cl 11.87 N 9.38

Gef. C 68.25 H 5.04 Cl 11.78 N 9.38

NMR: δ 9.60 (2), s (NH); 6.90–8.15 (8), m (aromat. H); 5.40 (1), s (Vinyl); 3.20–3.70 (2), undeutliches tr (>NCH_2); 2.70–3.10 (2), tr (ArCH₂).

5) *1-[Bis-arylcarbamoyl-methylen]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoline* **9**

a) *Aus 4 und Arylisocyanaten*: Eine Mischung von 2.0 g **4** und 4.0 g *Phenylisocyanat* in 20 ccm Äther wird 18 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Während der Umsetzung scheiden sich gelbe Kristalle ab, die abfiltriert und mit Äther gewaschen werden, 4.5 g (85%) *1-[Bis-phenylcarbamoyl-methylen]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin* (**9a**), Schmp. (Chloroform/Äther) 165–167°.

$C_{24}H_{21}N_3O_2$ (383.4) Ber. C 75.17 H 5.52 N 10.96 Gef. C 75.01 H 5.47 N 10.83

NMR: δ 10.80 (1), s (NH-Ring); 9.60 (2), s (NH-Ar); 6.70–7.60 (14), m (aromat. H); 3.10–3.55 (2), m¹⁴⁾ (>NCH_2); 2.70–3.10 (2) m¹⁴⁾ (ArCH₂).

UV: λ_{\max} 259 nm (ϵ 24300), 281 (Schulter, 16780), 360 (12000).

1-[Bis-(3-chlor-phenylcarbamoyl)-methylen]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (**9b**): Analog aus 1.45 g **4** und 5.0 g *m*-Chlor-phenylisocyanat. Ausb. 3.10 g (68%), Schmp. (DMF/Äthanol) 170° (Zers.), gelbe Nadeln.

$C_{24}H_{19}Cl_2N_3O_2$ (452.3) Ber. C 63.73 H 4.24 Cl 15.67 N 9.29

Gef. C 63.65 H 4.20 Cl 15.88 N 9.18

NMR: δ 11.15 (1), s (NH-Ring); 10.05 (2), s (NH-Ar); 6.20–8.20 (12), m (aromat. H); 3.20–3.80 (2), m¹⁴⁾ (>NCH_2); 2.60–3.20 (2), m¹⁴⁾ (ArCH₂).

1-[Bis-m-tolylcarbamoyl-methylen]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (**9c**): Analog aus 1.45 g **4** und 5.0 g *m*-Tolylisocyanat. Ausb. 3.10 g (75%), Schmp. (Äthanol) 165–168°, gelbe Nadeln.

$C_{26}H_{25}N_3O_2$ (411.5) Ber. C 75.89 H 6.12 N 10.21 Gef. C 75.88 H 6.19 N 10.19

NMR: δ 11.10 (1), s (NH-Ring); 9.80 (2), s (NH-Ar); 6.55–7.70 (12), m (aromat. H); 3.15–3.70 (2), m¹⁴⁾ (>NCH_2); 2.60–3.15 (2), m¹⁴⁾ (ArCH₂); 2.15 (6), s (CH₃).

b) *Aus 6a und m-Tolylisocyanat*: **9c**: 1.0 g **6a** und 2.0 g *m*-Tolylisocyanat werden in 20 ccm Chloroform 3 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt, wobei sich die anfangs farblose Lösung zunehmend gelb färbt. Nach Abbruch der Reaktion wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der gelbe Rückstand in Äther aufgenommen und filtriert, 0.98 g (62%) **9c**, Schmp. (DMF/Äthanol) 165–168°, gelbe Nadeln, Misch-Schmp. mit nach 5a) dargestelltem Produkt zeigt keine Depression.

¹⁴⁾ Sehr undeutliche Triplets.

c) Aus **8** und Arylisocyanat: 1-[Phenylcarbamoyl-(3-chlor-phenylcarbamoyl)-methylen]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (**9d**): 0.70 g **8a** und 1.0 g *m*-Chlor-phenylisocyanat werden in 2 ccm Chloroform kurz zum Sieden erhitzt, so daß alles Ausgangsmaterial in Lösung geht. Nach 20 Min. Stehenlassen wird mit 10–15 ccm Äther verdünnt und 12 Std. im Kühlschrank aufbewahrt. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit Äther gewaschen, 0.85 g (77%) **9d**, Schmp. (Äthanol) 150–151°.

$C_{24}H_{20}ClN_3O_2$ (417.9) Ber. C 68.98 H 4.82 Cl 8.48 N 10.06

Gef. C 69.03 H 4.82 Cl 7.90 N 9.87

NMR: δ 10.95 (1), s (NH-Ring); 10.10 (1), s (NH-Ar); 9.90 (1), s (NH-Ar); 6.40–8.10 (13), m (aromat. H); 3.25–3.80 (2), m^{14} (\curvearrowright NCH₂); 2.70–3.25 (2), m^{14} (ArCH₂).

Aus 0.90 g **8b** und 1.0 g Phenylisocyanat in 20 ccm Chloroform werden auf die gleiche Weise 1.0 g **9d** (80%) gebildet, Schmp. (Äthanol) 163–165°, gelbe Nadeln. Während das NH-Signal bei δ 10.10 gegenüber dem bei δ 9.90 für das aus **8a** dargestellte **9d** etwas kleiner ist, ist das Intensitätsverhältnis der gleichen Signale für aus **8b** gewonnenes **9d** gerade umgekehrt.

[364/71]