

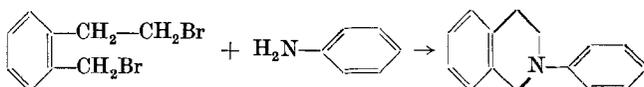
Darstellung von N-substituierten 1.2.3.4-Tetrahydroisochinolin- und asymm. Homotetrahydroisochinolin-Derivaten

Von ALFRED RIECHE und EUGEN HÖFT

Inhaltsübersicht

Durch Spaltung von Isochroman (I) mit Dichlormethyl-alkyläthern gelangt man glatt zu o-(β -Chloräthyl)-benzylchlorid (II), das mit primären Aminen zum Teil in guten Ausbeuten zu N-substituierten 1.2.3.4-Tetrahydroisochinolinen (III) reagiert. Analog gelangt man vom Homoisochroman (IV) zu entsprechenden N-Siebenringverbindungen (VI).

Für die Darstellung N-substituierter 1.2.3.4-Tetrahydroisochinoline sind verschiedene Methoden zur Hydrierung von quaternären Isochinoliniumsalzen bekannt¹⁾, denen also eine Isochinolinsynthese nach den üblichen Methoden vorausgehen muß. Einige aliphatisch substituierte Derivate sind auch durch Umsetzung von Tetrahydroisochinolin mit reaktionsfähigen Alkylhalogeniden zugänglich^{2) 3)}. Eine Möglichkeit, auf direktem Wege zu N-substituierten Tetrahydroisochinolinen zu gelangen, haben bereits von BRAUN und ZOBEL⁴⁾ aufgezeigt, die die Umsetzung von o-(β -Bromäthyl)-benzylbromid mit Anilin beschrieben:



Allerdings war dieser Weg wegen des schwer zugänglichen o-(β -Bromäthyl)-benzylbromids, das von den genannten Autoren in einer 11stufigen Synthese aus o-Toluidin hergestellt wurde, für präparative Zwecke wenig geeignet. HOLLIMAN und MANN⁵⁾ gelang es, die Herstellung des Dibromids aus o-Toluidin zu verbessern und einige N-substituierte Tetrahydroisochinolin-Derivate herzustellen, ohne aber Angaben über die

¹⁾ R. C. ELDERFIELD, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 4, Wiley, New York, 1952, S. 389.

²⁾ A. SKITA, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **57**, 1981 (1924).

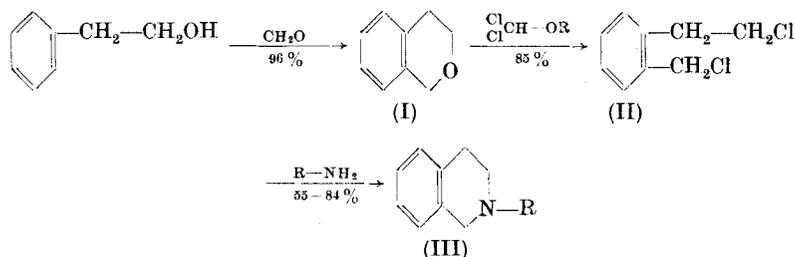
³⁾ J. v. BRAUN, O. GOLL u. F. ZOBEL, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **59**, 943 (1926).

⁴⁾ J. v. BRAUN u. F. ZOBEL, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **56**, 2142 (1923).

⁵⁾ F. G. HOLLIMAN u. F. G. MANN, *J. chem. Soc. (London)* **1942**, 737; **1945**, 34.

erzielten Ausbeuten zu machen. ANDERSON und HOLLIMAN⁶⁾ stellten das Dibromid, ausgehend vom Inden, in einer Ausbeute über alle 3 Stufen von 30% dar. COLONGE und BOISDE⁷⁾ erhielten bei der Spaltung von Isochroman mit Bromwasserstoffsäure in guter Ausbeute das Dibromid, allerdings in einer Druckapparatur.

Durch Spaltung des nach RIECHE und SCHMITZ⁸⁾ in 96proz. Ausbeute aus β -Phenyläthylalkohol zugänglichen Isochromans (I) mit Hilfe von Dichlormethyl-alkyläthern erhielten wir in guter Ausbeute *o*-(β -Chloräthyl)-benzylchlorid (II)⁹⁾. Die Spaltung erfolgte nach der von RIECHE und GROSS¹⁰⁾ angegebenen Methode. Isochroman wird z. B. mit α, α, α' -Trichlordimethyläther in Gegenwart von Zinkchlorid 4 Stunden auf 120° erhitzt. Statt Trichloräther können auch andere Dichlormethyl-alkyläther verwendet werden, die aus Alkylformiat und Phosphorpen-tachlorid leicht zu erhalten sind¹¹⁾. *o*-(β -Chloräthyl)-benzylchlorid (II), das eine beständige, gut zu handhabende Flüssigkeit ist, reagiert mit aliphatischen, cycloaliphatischen und aromatischen Aminen glatt zu N-substituierten Tetrahydroisochinolin (III), die damit aus β -Phenyl-äthylalkohol durch folgende Reaktionsschritte direkt darstellbar sind:



Die Umsetzung erfolgte entweder mit einem Überschuß an Amin ohne Lösungsmittel oder in Chloroform oder Toluol mit Triäthylamin als salzsäurebindendes Mittel. Die von uns zum Teil erstmalig dargestellten N-substituierten Tetrahydroisochinoline sind in Tab. 1 aufgeführt.

⁶⁾ E. L. ANDERSON u. F. G. HOLLIMAN, J. chem. Soc. (London) **1950**, 1037.

⁷⁾ J. COLOGNE u. P. BOISDE, Bull. Soc. chim. France (5) **1956**, 1337.

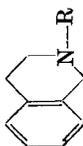
⁸⁾ A. RIECHE u. E. SCHMITZ, Chem. Ber. **89**, 1254 (1956).

⁹⁾ Erst nach Abschluß unserer Arbeit berichteten J. G. ABRAMO u. E. C. CHAPIN, J. org. Chemistry **26**, 2671 (1961), daß bei der Chlormethylierung von β -Chloräthylbenzol das *o*-(β -Chloräthyl)-benzylchlorid in geringer Menge neben seinem *p*-Isomeren gebildet wird.

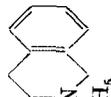
¹⁰⁾ A. RIECHE u. H. GROSS, Chem. Ber. **92**, 83 (1959); s. auch Dissertation E. HÖFT, Humboldt-Universität zu Berlin (1960).

¹¹⁾ H. GROSS, A. RIECHE u. E. HÖFT, Chem. Ber. **94**, 544 (1961).

Tabelle I

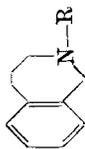


R	Me- thode	Ausb. in %	Sdp. (°C)/Torr	Schmp. (°C)	n _D ²⁰	N-Best. ber. gef.	Derivate
n-Butyl	A	84	135—137/9 (Lit. ¹⁴): 146—148/12)		1,5247 (Lit. ¹⁵); ²⁶ 1,5231)		MeJ ¹⁸ , Schmp. 102—105° ber. N: 3,16; gef. N: 3,39
n-Dodecyl	A	77	164—167/0,01 (Lit. ¹⁶): 180—185/3)			6,33	MeJ, Schmp. 199—200° ber. J: 34,75; gef. J: 34,23
Benzyl	A	81	125—127/0,01 (Lit. ¹⁷): 194—197/18)		1,5871	6,27	MeJ, Schmp. 220—221° ber. J: 35,52; gef. J: 35,56
Cyclohexyl	A	83	105—109/0,02		1,5518	6,51	Pikrat, Schmp. 119—122° (Lit. ⁴) 120°
Phenyl	A	76	198—200/12 (Lit. ⁴): 198/16)	44,5—45,5			
p-Tolyl	B ¹⁸)	80	125/0,05	37—39		6,27	6,09
p-Anisyl	B ¹⁸)	71		93—95		5,85	6,13
β-Naphthyl	B	55		104—106		5,40	5,26
β-Oxyäthyl	A	65	102—107/0,02 (Lit. ²): 166—167/12)				Pikrat, Schmp. 120—121° ber. N: 11,47; gef. N: 11,34
	A	76		98—99 (Lit. ³)97°)			
—CH ₂ —CH ₂ —N —CH ₂ —COOC ₂ H ₅	B	71	91—94/0,01 (Lit. ¹⁹): 184—185/16)				Pikrat, Schmp. 147,5—148,5 ber. N: 12,52; gef. N: 12,82



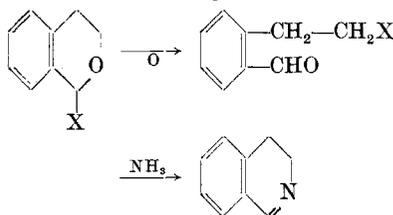
14) — 19) s. S. 297.

Tabelle 2



R	Meth.	Ausb. in %	Sdp. (°C)/Torr	Schmp. (°C)	n _D ²⁰	N. Best.		Derivate
						ber.	gef.	
Butyl	A	35	148—151/13		1,5241	6,88	6,56	Pikrat, Schmp. 126—128° ber. N: 12,96; gef. N: 12,50
Phenyl	A	59	136—147/0,005			6,27	6,23	Pikrat, Schmp. 170—172° ber. N: 12,38; gef. N: 11,99
Benzyl	A	49		47—48		5,90	5,61	Pikrat, Schmp. 149—150° ber. N: 12,01; gef. N: 11,85

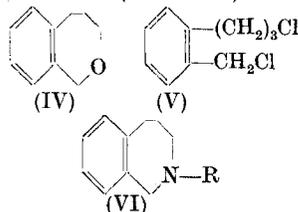
In diesem Zusammenhang sei auf den kürzlich von SCHMITZ¹²⁾ gefundenen neuen Weg für die Darstellung von 3.4-Dihydroisochinolinin hingewiesen, der ebenfalls vom Isochroman ausgeht.



Die durch Halogenierung von Isochroman erhaltenen 1-Halogenisochromane lagern sich beim Erhitzen glatt in 2-(β-Halogenäthyl)-benzaldehyde um, deren Umsetzung mit Ammoniak in guten Ausbeuten zu 3.4-Dihydroisochinolinin führt.

Über die Reaktion von II mit Hydrazinderivaten haben wir in einer vorläufigen Mitteilung berichtet¹³⁾.

In Analogie zur Darstellung der N-substituierten 1.2.3.4-Tetrahydroisochinoline haben wir das erst kürzlich beschriebene Homoisochroman²¹⁾ (IV) zum o-(γ-Chlorpropyl)-benzylchlorid (V) gespalten und mit primären Aminen zu N-substituierten asymm. Homotetrahydroisochinolin-Derivaten (VI) umgewandelt (s. Tab. 2).



¹²⁾ E. SCHMITZ, Chem. Ber. **91**, 1133 (1958).

¹³⁾ E. HÖFT u. A. RIECHE, Angew. Chem. **73**, 807 (1961).

²¹⁾ A. RIECHE u. H. GROSS, Chem. Ber. **95**, 91 (1962).

Beschreibung der Versuche

Isochroman (I), Sdp.₁₃ 93—94°, n_D^{20} 1,5443, wurde nach RIECHE und SCHMITZ⁸⁾, Homoisochroman (IV), Sdp.₁₃ 111°, n_D^{20} 1,5400 nach RIECHE und GROSS²¹⁾ dargestellt.

o-(β-Chloräthyl)-benzylchlorid (II)

107 g (0,8 Mol) Isochroman werden mit 140 ml (1 Mol) α,α,α'-Trichlordimethyläther 2 Stunden im Ölbad auf 120° erhitzt. Nach Abkühlen wird dem Reaktionsgemisch eine Spatelspitze wasserfreies Zinkchlorid zugesetzt und nach nochmaligem zweistündigem Erhitzen auf 120° wird im Vakuum destilliert. Nach Abtrennen eines Vorlaufs (Ameisensäurechloromethylester, Sdp. 95—98° und Trichloräther, Sdp. 130°) destilliert die Hauptmenge bei 11 mm bei 135—145°. Die erneute Destillation liefert reines o-(β-Chloräthyl)-benzylchlorid, Sdp.₁₁ 138—140°, n_D^{20} 1,5590, Ausbeute 128 g (85% d. Th.).

C₉H₁₀Cl₂ (189,1)*ber.: C 57,17; H 5,33; Cl 37,50;
gef.: C 57,01; H 5,18; Cl 37,72.

o-(γ-Chlorpropyl)-benzylchlorid (V)

29,6 g (0,2 Mol) Homoisochroman werden mit 35 ml (0,25 Mol) α,α,α'-Trichlordimethyläther, wie oben beschrieben, umgesetzt. Sdp.₁₂ 150—155°, n_D^{20} 1,5447, Ausbeute 29 g (72% d. Th.).

C₁₀H₁₂Cl₂ (203,1) ber.: Cl 34,92;
gef.: Cl 34,20.

N-substituierte 1.2.3.4-Tetrahydroisochinoline (III) und asymm. Homotetrahydroisochinoline (VI)

A) 4,75 g (0,025 Mol) o-(β-Chloräthyl)-benzylchlorid werden mit 0,075—0,1 Mol primärem Amin versetzt. Die Reaktion setzt häufig schon bei Zimmertemperatur unter Erwärmen ein und wird durch 2—3stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad zu Ende geführt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2 n NaOH aufgenommen und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand destilliert. Nach einem Vorlauf von überschüssigem Amin wird das Tetrahydroisochinolin im Vakuum oder im Hochvakuum destilliert oder umkristallisiert.

B) 4,75 g (0,025 Mol) o-(β-Chloräthyl)-benzylchlorid und 0,025 Mol primäres Amin werden in 10—20 ml Chloroform oder Toluol in Gegenwart von 5,5 g (0,055 Mol) Tri-

¹⁴⁾ R. TORROSIAN, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **235**, 1312 (1952).

¹⁵⁾ A. P. GRAY, W. L. ARCHER, D. C. SCHLIEFER, E. E. SPINNER u. CH. J. CAVALLITO, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3536 (1955).

¹⁶⁾ A. P. 2524392; Chem. Zbl. **1951**, II, 750.

¹⁷⁾ E. WEDEKIND u. R. OECHSLEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3989 (1901).

¹⁸⁾ Toluol als Lösungsmittel.

¹⁹⁾ E. WEDEKIND u. R. OECHSLEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 1161 (1903).

²⁰⁾ MeJ = Methojodid.

äthylamin 2—3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach wäßrigalkalischer Aufarbeitung wie unter A) wird der Rückstand nach Abdampfen des Chloroforms und Triäthylamins destilliert oder umkristallisiert.

Berlin-Adlershof, Institut für organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 8. Dezember 1961.