

## Über die Darstellung N-substituierter 1-Oxo- und 3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline

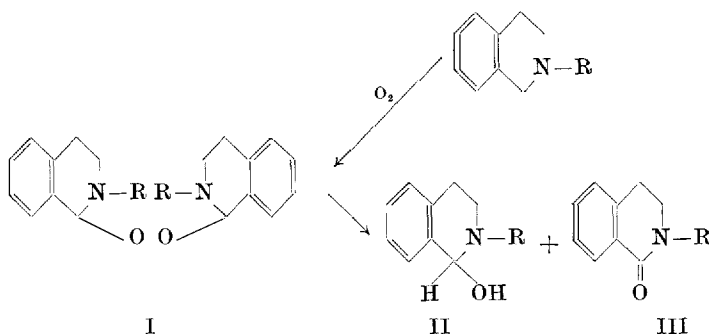
Von EUGEN HÖFT UND HARTMUT SCHULTZE

### Inhaltsübersicht

Durch Spaltung von Isochromanon-(1) (IV) mit  $\alpha, \alpha, \alpha'$ -Trichlordimethyläther oder Phosphoroxychlorid zu 2-( $\beta$ -Chloräthyl)-benzoylchlorid (V) und Reaktion von V mit primären Aminen werden in guten Ausbeuten N-substituierte 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (III) erhalten. N-substituierte 3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline können durch direkte Umsetzung von Isochromanon-(3) mit primären Aminen dargestellt werden.

### 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline

Wie früher bereits mitgeteilt wurde<sup>1)</sup>, geben die bei der Peroxygenierung von N-arylsubstituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen gebildeten Bis-[N-aryl-tetrahydroisochinoly(1)]-peroxyde (I) bei der thermischen Zersetzung die entsprechenden Pseudobasen (II) und die N-arylsubstituierten 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (III). Es galt für die Verbindungen des Typs III einen unabhängigen Syntheseweg zu finden.



Obwohl der Grundkörper dieser Verbindungsklasse, das „3,4-Dihydroisocarbostyryl“ (III, R=H) seit langem bekannt ist<sup>2)</sup>, gibt es bisher nur einige wenige N-substituierte Derivate. Die N-Methylverbindung wurde entweder aus der 2-(Cyanmethyl)-benzoesäure durch

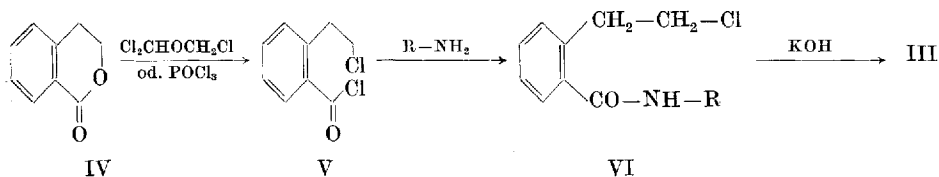
<sup>1)</sup> A. RIECHE, E. HÖFT u. H. SCHULTZE, Chem. Ber. **97**, 195 (1964). E. HÖFT u. H. SCHULTZE, Mber. dtsh. Akad. Wiss. Berlin **6**, 260 (1964).

<sup>2)</sup> E. BAMBERGER u. W. DIECKMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 1205 (1893).

katalytische Hydrierung in Gegenwart von Methylamin<sup>3)</sup> oder durch Methylierung des 1-Oxo-tetrahydroisochinolins erhalten<sup>4)</sup>.

1-Oxo-N-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-tetrahydroisochinolin (III, R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) und davon abgeleitete Derivate wurden von SCHNEIDER und MÜLLER<sup>5)</sup> durch selektive katalytische Hydrierung aus den entsprechenden Isocarbestyriolen dargestellt. Erwähnt sei ferner die Bildung von 1-Oxo-N-acetyl-tetrahydroisochinolin durch Reaktion von 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxyl mit Acetanhydrid<sup>6)</sup>.

Da über die Darstellung N-arylsubstituierter 1-Oxo-tetrahydroisochinoline nichts bekannt ist, versuchten wir, die früher gefundene Darstellungsmethode für N-substituierte Tetrahydroisochinoline<sup>7)</sup> auf die entsprechenden Oxo-Verbindungen zu übertragen. Isochromanon-(1) (IV), das durch Oxydation des gut zugänglichen Isochromans<sup>8)</sup> mit Selenioxyd bequem zu erhalten ist<sup>9)</sup>, läßt sich mit  $\alpha, \alpha', \alpha'$ -Trichlordimethyläther fast quantitativ, mit Phosphoroxychlorid in weniger guter Ausbeute, zu 2-( $\beta$ -Chloräthyl)-benzoylchlorid (V) aufspalten. Durch Reaktion des Säurechlorids V mit primären Aminen in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Triäthylamin kommt man zu den entsprechenden N-substituierten 2-( $\beta$ -Chloräthyl)-benzamid (VI). Diese lassen sich durch Umsetzung mit Kaliumhydroxyd in Aceton in guten Ausbeuten zu 1-Oxo-tetrahydroisochinolin cyclisieren



Dieser bereits früher kurz mitgeteilte<sup>1)</sup> Syntheseweg ist ganz allgemein für die Darstellung von 1-Oxo-tetrahydroisochinolin anwendbar (s. Tab. 1 und 2). Die Isolierung von VI ist nicht notwendig, wie im Falle des N-Methyl- und N-p-Tolylderivats gezeigt werden konnte. Legt man das primäre Amin und Kaliumhydroxyd in Aceton vor und läßt V zutropfen, so erfolgt die Reaktion vom Säurechlorid zum Lactam in einer Stufe. Die direkte Umsetzung des Lactons IV mit Amin zu III gelang uns nicht.

<sup>3)</sup> M. FUJISAWA, J. Pharm. Soc. (Japan) **64**, Nr. 11 A, **63** (1944); C. A. **45**, 5695 (1951).

<sup>4)</sup> W. SCHNEIDER u. B. MÜLLER: Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. Pharmaz. Ges. **291/63**, 560 (1958).

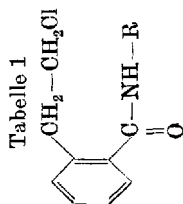
<sup>5)</sup> W. SCHNEIDER u. B. MÜLLER, Chem. Ber. **93**, 1579 (1960).

<sup>6)</sup> E. SCHMITZ, Chem. Ber. **91**, 1488 (1958).

<sup>7)</sup> A. RIECHE u. E. HÖFT, J. prakt. Chem. [4], **17**, 293 (1962).

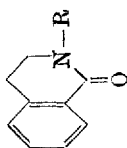
<sup>8)</sup> A. RIECHE u. E. SCHMITZ, Chem. Ber. **89**, 1254 (1956).

<sup>9)</sup> J. COLONGE u. P. BOISDE, Bull. Soc. chim. France **1956**, 1337.



Nr.	R	Schmp. (°C)	Ausb. (% d. Th.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
					C	H	N
VIa	$\text{C}_6\text{H}_5$	105,5—106,5	65	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ (259,7)	ber. 69,38 gef. 69,40	5,43 5,22	5,39 5,55
b	(2, 4, 6) — $(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$	150—151	84	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ (301,8)	ber. 71,62 gef. 71,36	6,68 6,90	4,64 4,53
c	(p)Cl — $\text{C}_6\text{H}_4$	147—148,5	65	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$ (294,2)	ber. 61,25 gef. 61,68	4,46 4,80	4,76 5,01
d	(p) $\text{CH}_3\text{O} - \text{C}_6\text{H}_4$	134—136	79	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ (289,8)	ber. 66,31 gef. 66,52	5,56 5,90	4,83 5,40
e	$\beta$ -Naphthyl	144—146	84	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ (309,8)	ber. 73,66 gef. 73,46	5,20 5,13	4,52 4,98
f	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2$	88—89	67	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ (273,8)	ber. 70,19 gef. 70,52	5,90 6,02	5,12 4,99
g	cyclo — $\text{C}_6\text{H}_{11}$	142—144	61	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ (265,8)	ber. 67,78 gef. 67,39	7,59 7,20	5,27 5,50
h	n — $\text{C}_4\text{H}_9$	braunes Öl	66	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ (239,7)			

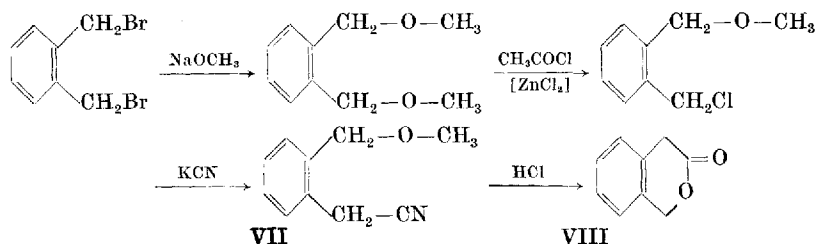
Tabelle 2



Nr.	R	Schmp. (°C) (Sdp./Torr)	Ausb. (% d. Th.)	Meth.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
						C	H	N
III a	$C_6H_5$	101—103	78	A	$C_{15}H_{13}NO$ (223,3)	ber. 80,71 gef. 80,57	5,87 5,49	6,27 6,13
b	(2,4,6)-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	115	82	A	$C_{18}H_{16}NO$ (265,3)	ber. 81,47 gef. 81,70	7,22 7,56	5,28 5,10
c	(p)Cl—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	161	80	A	$C_{16}H_{12}ClNO$ (257,7)	ber. 69,91 gef. 69,43	4,69 4,72	5,43 5,35
d	(p)CH <sub>3</sub> O—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	126—127	84	A	$C_{16}H_{15}NO_2$ (253,3)	ber. 75,85 gef. 75,35	5,97 6,14	5,53 5,40
e	$\beta$ -Naphthyl	172,5—173,5	94	A	$C_{19}H_{15}NO$ (273,3)	ber. 83,49 gef. 83,08	5,54 5,61	5,13 4,96
f	$C_6H_5$ —CH <sub>2</sub>	(156—162/0,006)	77	A	$C_{16}H_{15}NO$ (237,3)	ber. 80,97 gef. 81,18	6,37 6,67	5,90 6,27
g	cyclo—C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	88—90	78	A	$C_{15}H_{15}NO$ (229,3)	ber. 78,56 gef. 78,67	8,35 8,26	6,11 6,52
h	n—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	(84—88/0,01)	78	A	$C_{13}H_{14}NO$ (203,3)	ber. 76,78 gef. 76,46	8,43 8,30	6,89 6,57
i	CH <sub>3</sub>	(180—183/20) Lit. *) 118/0,4	85	B				
j	(p)CH <sub>3</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> *)	116,5—117,5	60	B				

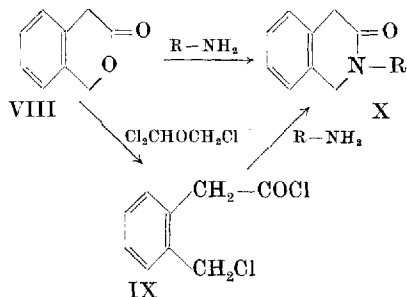
### 3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline

Im Zusammenhang mit Versuchen zur Peroxygenierung von Lactamen sollten die bisher unbekanntenen N-substituierten 3-Oxo-tetrahydroisochinoline dargestellt werden. Das unsubstituierte Lactam (X, R = H) hatten früher von BRAUN und REICH<sup>10)</sup> und HUISGEN und REINERTSHOFER<sup>11)</sup> auf Wegen erhalten, deren Übertragung auf die N-substituierten Derivate, insbesondere die N-arylsubstituierten Verbindungen uns wenig geeignet erschienen. Als Ausgangsprodukt wählten wir wieder das entsprechende Lacton, das Isochromanon-(3) (VIII), das nach Angaben von MURAHASHI<sup>12)</sup> auf folgendem Wege zugänglich ist:



Die Verseifung von VII zu VIII mit konzentrierter Salzsäure verlief unter den von uns angewendeten Bedingungen ganz glatt, während MURAHASHI dabei die Bildung von Nebenprodukten beobachtete.

Wir versuchten zunächst, das Lacton wieder mit  $\alpha, \alpha, \alpha'$ -Trichlordimethyläther zu spalten und das Säurechlorid IX mit primären Aminen zu 3-Oxo-tetrahydroisochinolinen umzusetzen. Die Spaltung gelingt auch in etwa 50prozent. Ausbeute, jedoch verläuft die Reaktion des Säurechlorids mit primären Aminen unbefriedigend.



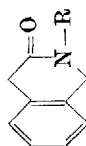
Erhitzt man das Isochromanon-(3) direkt mit einem hochsiedenden primären Amin kurze Zeit auf 210–230°, so erhält man in guten Ausbeuten

<sup>10)</sup> J. v. BRAUN u. H. REICH, Liebigs Ann. Chem. **445**, 225 (1925).

<sup>11)</sup> R. HUISGEN u. J. REINERTSHOFER, Liebigs Ann. Chem. **575**, 197 (1952).

<sup>12)</sup> S. MURAHASHI, Sci. Papers Inst. phys. chem. Res. (Tokyo) **30**, 180 (1936); C. A. **31**, 1380 (1937).

Tabelle 3



Nr.	R	Schmp. (°C) (Sdp./Torr)	Ausb. (% d. Th.)	Meth.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
						C	H	N
X a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	96—98	56	C	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO (223,3)	ber. 80,71	5,87	6,27
				D		gef. 80,68	5,81	6,12
b	(p)CH <sub>3</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128—129	37	A	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO (237,3)	ber. 80,97	6,37	5,90
				C		gef. 80,75	6,22	5,87
c	(2,4,6)–(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	119—121	28	A	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO (265,3)	ber. 81,47	7,22	5,28
				B		gef. 81,24	7,33	5,21
				C				
d	(p)Cl—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	138—140	89	C	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClNO (257,7)	ber. 69,91	4,69	5,43
						gef. 69,67	4,80	5,71
e	(p)CH <sub>3</sub> O—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	115—116	71	C	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>2</sub> (253,3)	ber. 75,85	5,97	5,53
						gef. 75,34	5,87	5,53
f	β-Naphthyl	173—175	93	C	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO (273,3)	ber. 83,49	5,54	5,13
						gef. 82,79	5,20	4,88
g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —CH <sub>2</sub>	92—93 (165/0,1)	64	D	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO (237,3)	ber. 80,97	6,37	5,90
						gef. 81,20	6,11	5,92
h	CH <sub>3</sub>	67—69 (105—110/0,1)	59	D	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO (161,2)	ber. 74,51	6,88	8,69
						gef. 74,20	6,82	8,84

die 3-Oxo-tetrahydroisochinoline (s. Tab. 3). Die Verwendung eines hochsiedenden Lösungsmittels bietet dabei keine Vorteile. Werden niedrigsiedende Amine eingesetzt, so muß die Reaktion im Bombenrohr durchgeführt werden.

Bei der Darstellung des Mesityl- (Xc) und  $\beta$ -Naphthylderivats (Xf) wurde außerdem die Bildung höher schmelzender Produkte beobachtet, bei denen es sich wahrscheinlich um N-substituierte 2-(Hydroxymethyl)-phenylacetamide handelt, die bei weiterem Erhitzen auch in die Lactame übergehen.

### Beschreibung der Versuche

2-( $\beta$ -Chloräthyl)-benzoylchlorid (V) erhält man durch Spaltung von Isochromanon-(1) (IV)<sup>9</sup>) a) mit  $\alpha,\alpha,\alpha'$ -Trichlordimethyläther<sup>1)</sup> oder b) mit Phosphoroxychlorid: 10 g (0,07 Mol) Isochromanon-(1) werden mit 31 g (0,2 Mol) POCl<sub>3</sub> eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige POCl<sub>3</sub> wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand destilliert. Es bleibt ein harziger Rückstand. Siedebereich 140–155°/17 Torr. Rohausbeute: 9 g (65% d. Th.).

2-( $\beta$ -Chloräthyl)-benzamide (VI, s. Tab. 1). Zu einer Lösung von 0,01 Mol primärem Amin und 3 g (0,03 Mol) Triäthylamin in 30 ml Toluol werden unter Eiskühlung 2 g (0,01 Mol) 2-( $\beta$ -Chloräthyl)-benzoylchlorid in 10 ml Toluol zugetropft. Nach beendeter Zugabe rührt man noch 30 Minuten bei Zimmertemperatur und erhitzt schließlich noch 1 Std. unter Rückfluß. Nach Abkühlen der Lösung wird das Reaktionsgemisch mit 2n NaOH versetzt. Dabei bleibt ein Teil der in Toluol schwerlöslichen Benzamide zurück und wird abgesaugt. Die Hauptmenge erhält man nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum. VII wird aus Isopropanol/Wasser, die übrigen Benzamide aus Isopropanol umkristallisiert.

1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (III, s. Tab. 2) Methode A: Eine Lösung von 0,01 Mol N-substituiertem 2-( $\beta$ -Chloräthyl)-benzamid in 60 ml Aceton wird mit 5,6 g (0,1 Mol) Kaliumhydroxyd 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Hauptmenge des Lösungsmittels wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die festen Produkte kristallisieren dabei aus. Scheidet sich eine ölige Verbindung ab, so wird mit Äther aufgenommen und nach Trocknen der ätherischen Lösung und Abdestillieren des Äthers der Rückstand destilliert oder umkristallisiert.

Methode B: Zu einer Lösung von 0,05 Mol primärem Amin in 160 ml Aceton werden 16,8 g (0,3 Mol) festes Kaliumhydroxyd zugegeben und dann eine Lösung von 10,2 g (0,05 Mol) 2-( $\beta$ -Chloräthyl)-benzoylchlorid in 10 ml Aceton rasch zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 $\frac{1}{2}$  Stunden unter Rückfluß erhitzt und wie nach Methode A aufgearbeitet.

Isochromanon-(3) (VIII). 18 g 2-(Methoxymethyl)-phenylacetonitril<sup>12)</sup> werden mit 100 ml konz. Salzsäure 4 Stunden lang gekocht. Man extrahiert das ölige Reaktionsprodukt mit Chloroform, trocknet und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert.

Schmp. 82–83° (Lit. <sup>12)</sup> 82,5–83,5°). Ausbeute 13 g (78% d. Th.).

2-( $\beta$ -Chlormethyl)-phenylacetylchlorid (IX). Zu 7,5 g (0,05 Mol) Isochromanon-(3) werden 10,5 g (0,07 Mol)  $\alpha,\alpha,\alpha'$ -Trichlordimethyläther<sup>13)</sup> und eine Spatelspitze entwässertes Zinkchlorid gegeben. Nach 3stündigem Erhitzen unter Rückfluß wird destilliert.

Sdp.<sub>14</sub> 135–145°, Ausbeute 5 g (49% d. Th.).

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>O (203,1) ber. Cl 34,93; gef. Cl 34,91.

<sup>13)</sup> A. RIECHE u. H. GROSS, Chem. Techn. 10, 515 (1958).

3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (X). Methode A: 0,01 Mol Isochromanon-(3) werden mit 0,012 Mol primärem Amin in 180 ml Tetralin 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Hexan umkristallisiert.

Methode B: 3,4 g (0,025 Mol) Mesidin und 10 ml (0,075 Mol) Triäthylamin werden in 100 ml Xylol gelöst und unter Eiskühlung 5,1 g (0,025 Mol) 2-( $\beta$ -Chlormethyl)-phenylacetylchlorid zugegeben. Es wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen mit 2n NaOH versetzt, die organische Phase abgetrennt und getrocknet.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand aus Hexan umkristallisiert. Man erhält 2,3 g Xc.

Methode C: 0,01 Mol Isochromanon-(3) wird mit 0,012 Mol primärem Amin versetzt und das Gemisch 15 Min. auf 210–230° erhitzt. Nach Abkühlen wird in Chloroform gelöst und mit wenig 2n NaOH, 2n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und schließlich mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der Lösung und Entfernen des Lösungsmittels wird aus Hexan (Xa, b, c, f) oder Isopropanol (Xd, e) umkristallisiert.

Methode D: 0,02 Mol Isochromanon-(3) werden mit 0,024 Mol primärem Amin versetzt und im Bombenrohr 30 Min. auf 220° erhitzt. Es wird wie bei C aufgearbeitet. Xa wird aus Hexan, Xg und Xh nach Destillation aus Isopropanol bzw. aus Isopropanol/Wasser umkristallisiert.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 28. Januar 1965.