

ÜBER DIE CYCLISIERUNG SCHIFFSCHER BASEN ZU METHYL-, PHENYL- UND BENZYL-TETRAHYDROISOCHINOLINEN

M. R. FALCO, J. X. DE VRIES, E. MARCHELLI und H. CODA DE LORENZO

Chemische Fakultät der Universität Montevideo

G. MANN

Sektion Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig

(Received in Germany 11 September 1972; Received in the UK for publication 28 September 1972)

Zusammenfassung - Die Cyclisierung von Schiffschsen Basen des Phenyläthylamins zu 1-Methyl-, 1-Phenyl- und 1-Benzyltetrahydroisochinolinen wurde untersucht. Es konnte erhärtet werden, dass eine zur Cyclisierungsstelle *para*- oder *ortho*ständige freie Hydroxylgruppe von grundsätzlicher Bedeutung für die Möglichkeit der Cyclisierung im neutralen oder schwach sauren Gebiet ist. Die Cyclisierung zu 1-Benzyltetrahydroisochinolinen unter Verwendung der über die Darzens-Reaktion dargestellten Phenylacetaldehyde verläuft besonders leicht. Die IR-, UV- und NMR-spektroskopischen Daten der dargestellten Schiffschsen Basen und Tetrahydroisochinoline wurden verglichen und daraus Methoden für die quantitative Verfolgung des Ringschlusses abgeleitet.

Abstract - The cyclization of Schiff bases derived from phenethylamines to 1-methyl-, 1-phenyl- and 1-benzyl-tetrahydroisochinolinines has been examined. It was confirmed that a free OH group *para* or *ortho* to the place of ring closure is of fundamental importance for the possibility of cyclization under neutral or weakly acid conditions. The cyclization reaction with Schiff bases of phenylacetaldehydes synthesized via Darzens reaction is very easy. The IR, UV and NMR spectra of the Schiff bases and tetrahydroisochinolinines have been compared and from this methods deduced for following up the ring closure reaction.

Die Cyclisierung von Schiffschsen Basen, die sich von substituierten β -Phenyläthylaminen ableiten, ist für die Synthese von Tetrahydroisochinolin-Alkaloiden von Bedeutung. Die Möglichkeit der Cyclisierung und ihre Geschwindigkeit werden massgebend von Substituenten am aromatischen Ring beeinflusst. Von Kametani *et al.*¹ wurde die Beobachtung gemacht, dass Schiffschse Basen unter milden Bedingungen zu Tetrahydroisochinolininen cyclisieren, wenn eine freie OH-Gruppe in *para*-Stellung zur Cyclisierungsstelle vorhanden ist.



Widersprüchliche Ergebnisse gibt es bezüglich der Cyclisierung von solchen Schiffschsen Basen, bei denen die phenolische Gruppe in *para*-Stellung veräthert ist.²

In der vorliegenden Arbeit wurde die Cyclisierung von unterschiedlich substituierten Schiffschsen Basen dünn-schicht chromatographisch und spektroskopisch

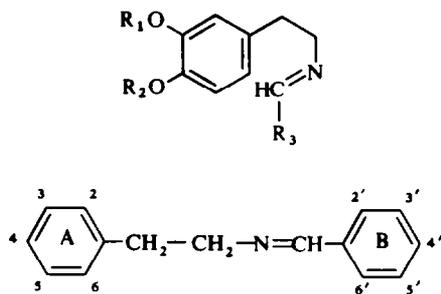


TABELLE 2. SPEKTROSKOPISCHE DATEN DER SCHIFFSCHEN BASEN

	UV (CH ₃ OH) λ_{\max} in nm (log ϵ)					IR (KBr) cm ⁻¹
3	211(4.40)	225(4.33)	273(4.20)	—	303(4.04)	1638
5	208(4.56)	—	271(4.41)	285(4.28)	295(4.08)	1635
6	212(4.51)	225(4.39)	271(4.29)	—	303(4.21)	1635
7	209(4.45)	227(4.38)	271(4.17)	—	302(3.98)	1635
11	211(4.61)	—	271(4.39)	285(4.26)	295(4.01)	1650
12	212(4.68)	225(4.45)	272(4.28)	—	303(4.10)	1645
13	210(4.70)	227(4.52)	272(4.29)	—	302(4.06)	1645
14	211(4.55)	—	271(4.33)	285(4.19)	295(3.96)	1660
15	211(4.64)	228(4.45)	271(4.30)	—	303(4.17)	1660
16	209(4.69)	227(4.53)	272(4.29)	—	301(4.08)	1660

 NMR (CDCl₃) τ -Werte

	—CH=N—		H_{arom}				—OCH ₃ bzw. —OCH ₂ —				—CH ₂ —CH ₂ —NH—		
	2'	3'	5'	6'	2	5	6	3	4	3'	4'	$A_2X_2(J = 7)$	
	$A_2B_2(J = 8)$ bzw. ABX($J = 2, J' = 8$)												
3	2.02	2.63	—	3.18	3.02	3.22–3.37	—	6.22	6.16	—	—	6.29	7.19
5	1.98	2.43	3.09	3.09	2.42	3.26–3.34	—	6.24	—	4.99	—	6.30	7.18
6	2.03	2.63	—	3.20	2.92	3.25–3.36	—	6.26	6.16	4.92	—	6.29	7.18
7	2.03	2.60	—	3.23	3.05	3.26–3.38	—	6.23	4.90	6.16	—	6.29	7.18
11	2.07	2.44	3.09	3.09	2.44	3.30	5.06	6.25	—	5.00	—	6.34	7.21
12	2.12	2.64	—	3.11	2.83	3.29	5.05	6.24	6.14	4.91	—	6.33	7.18
13	2.13	2.59	—	3.20	2.92	3.20	5.07	6.23	4.91	6.18	—	6.33	7.19
14	2.02	2.44	3.10	3.10	2.44	3.30	6.28	4.98	—	4.98	—	6.28	7.16
15	2.06	2.64	—	3.12	2.82	3.30	6.29	4.98	6.14	4.90	—	6.32	7.15
16	2.07	2.60	—	3.20	2.92	3.30	6.29	4.98	4.90	6.18	—	6.31	7.15

eine Unterscheidung möglich ist. Der systematische Vergleich der NMR-Spektren gestattet eine eindeutige Zuordnung aller auftretenden Signale. Es zeigt sich, dass die Protonen-Resonanz-Signale analoger Schiffischer Basen in der Literatur¹ falsch zugeordnet wurden. Das A_2B_2 - bzw. ABX-Spektrum des Ringes B erscheint infolge der Anisotropie der C=N-Bindung bei tieferem Feld.

Mit den dargestellten Schiffischen Basen 1–16 wurden Cyclisierungsversuche im pH-Bereich 3 bis 7 durchgeführt. Man erhitzte die Basen am Rückfluss oder im eingeschlossenen Rohr. Zur Variierung des pH-Wertes wurde Camphersulfonäure oder HCl benutzt.

Die Auswertung der Versuche erfolgte nach folgenden Methoden:

1. Die entstandenen Tetrahydroisochinoline wurden von den Ausgangsbasen dünn-schicht-chromatographisch über Silicagel getrennt. Die R_f -Werte mit Chloroform/Cyclohexan/Diäthylamin (5:4:1) betragen: Tetrahydroisochinoline mit einer OH-Gruppe 0.33–0.45. Tetrahydroisochinoline mit zwei OH-Gruppen 0.00–0.05. Schiffische Basen > 0.5 (nicht definiert; teilw. Zersetzung).

2. Mit der Cyclisierung verschwindet im UV-Spektrum die Bande bei 271–275 nm sowie die Banden 301–308 nm für 3',4'-di-substituierte Schiffische Basen bzw. 285–295 nm für 4'-substituierte Basen. Es tritt eine neue charakteristische Bande bei 281–283 nm auf. Unter Benutzung definierter Mischungen wurden Eichkurven aufgenommen, mit deren Hilfe es möglich war, den Verlauf der Cyclisierung mit ca 5% Genauigkeit zu verfolgen.

Im IR-Spektrum verschwindet die CH=N-Bande bei 1635–1660 nm.

3. Das Verhältnis der analogen OCH_3 -Signale im NMR-Spektrum (Schiffische Basen OCH_3 -4: 6.22–6.26 τ ; phenyl- und benzyl-substituierte Tetrahydroisochinoline OCH_3 -7: 6.32–6.50 τ) gestattet quantitative Aussagen über den Verlauf der Cyclisierung.

Aus den Cyclisierungsversuchen liessen sich folgende Ergebnisse gewinnen:

1. Alle Schiffischen Basen, die eine freie OH-Gruppe in *para*-oder *ortho*-Stellung zur Cyclisierungsstelle aufweisen, cyclisierten in siedendem Alkohol im Verlaufe von ca 20 Std. zu Tetrahydroisochinolinen. Bei **2** und **3** war die Cyclisierung bereits nach 6 Std. vollständig. Die Tetrahydroisochinoline wurden in 40–60 %iger Ausbeute isoliert.

2. Die benzylsubstituierten Schiffischen Basen **8–10** reagierten wesentlich schneller. Die Cyclisierung war bereits nach 18 stg. Stehen bei Raumtemperatur beendet.

3. Säurezusatz ergab keine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit. Die Cyclisierungen werden deshalb zweckmässig durch Erhitzen der Schiffischen Basen in Äthanol durchgeführt.

4. Die Cyclisierung erfolgt bevorzugt in *para*-Stellung zur OH-Gruppe, in geringerem Masse in *ortho*-Stellung.⁴

5. Im Gegensatz zur "phenolischen Cyclisierung" von Verbindungen mit freier OH-Gruppe^{1, 5, 6} konnten die Schiffischen Basen mit verätheter OH-Gruppe (**11–16**) nicht nachweisbar in Tetrahydroisochinoline umgewandelt werden, auch wenn man 18 Tage lang im eingeschlossenen Rohr auf 100° erhitzte und den pH-Wert zwischen 3 und 7 variierte.

Die synthetisierten Tetrahydroisochinoline sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

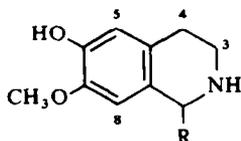


Tabelle 4 gibt einen Überblick über die spektroskopischen Daten der Tetrahydroisochinoline. Die Zuordnung der NMR-Signale zu den Protonen in 5- und 8-Stellung erfolgte durch Deuterierung. Nach 7-tägiger alkalischer Deuterierung waren in den untersuchten Tetrahydroisochinolininen jeweils die Signale der 5-Stellung ver-

TABELLE 3. TETRAHYDROISCHINOLINE

	R	Fp. (°C)		Fp. HCl
23	CH ₃	212-215	Lit. ⁷ 218-221	141-144
24	C ₆ H ₄ (OH-4)	126-128		246-248
25	C ₆ H ₃ (OCH ₃ -3)(OH-4)	204-205		253-255
26	C ₆ H ₃ (OH-3)(OCH ₃ -4)	190-192		233-235 (HBr)
27	C ₆ H ₄ (OCH ₂ C ₆ H ₅ -4)	174-176	Lit. ¹ 149-151	249-250
28	C ₆ H ₃ (OCH ₃ -3)(OCH ₂ C ₆ H ₅ -4)	162-164		248-250
29	C ₆ H ₃ (OCH ₂ C ₆ H ₅ -3)(OCH ₃ -4)	150-151		234-236
30	CH ₂ C ₆ H ₄ (OCH ₂ C ₆ H ₅ -4)	202-205		
31	CH ₂ C ₆ H ₃ (OCH ₃ -3)(OCH ₂ C ₆ H ₅ -4)			225-227
32	CH ₂ C ₆ H ₃ (OCH ₂ C ₆ H ₅ -3)(OCH ₃ -4)			143-145

TABELLE 4. SPEKTROSKOPISCHE DATEN DER TETRAHYDROISCHINOLINE

	UV (CH ₃ OH) λ _{max} in nm (log ε)			
23	210 (4-14)	225 (3-81)	286 (3-56)	290 (3-51)
24	212 (4-32)	228 (4-12)	283 (3-58)	292 (3-43)
25	213 (4-47)	230 (4-18)	282 (3-86)	286 (3-85)
26	214 (4-35)	225 (4-06)	283 (3-71)	292 (3-55)
27	213 (4-50)	228 (4-32)	283 (3-64)	290 (3-54)
28	212 (4-67)	226 (4-27)	282 (3-83)	292 (3-57)
29	215 (4-57)	222 (4-32)	283 (3-80)	291 (3-61)
30	211 (4-40)	228 (4-27)	283 (3-64)	290 (3-54)
31	214 (4-54)	225 (4-24)	283 (3-84)	
32	214 (4-51)	224 (4-17)	283 (3-78)	

NMR (CDCl₃) τ-Werte

	CH—	—CH ₂ —	—CH ₂ —	H	—OCH ₃	H	—OCH ₂ —	—CH ₃	—OCH ₃
	1	3	4	5	7	8	R	R	R
23		(6-8)	(7-3)	3-44	6-22	3-49	—	8-58	—
24	5-02	(7-0)	(7-3)	3-40	6-39	3-82	—	—	—
25	5-02	(7-0)	(7-3)	3-39	6-39	3-83	—	—	6-23
26	5-08	(7-0)	(7-3)	3-42	6-41	3-82	—	—	6-19
27	5-10	(7-0)	(7-3)	3-44	6-46	3-86	5-03	—	—
28	5-10	(7-0)	(7-2)	3-45	6-45	3-86	4-95	—	6-25
29	5-14	(7-1)	(7-3)	3-45	6-50	3-97	5-02	—	6-20
30		7-05	7-35	3-47	6-32	3-58	5-03	—	—
31		7-06	7-44	3-50	6-35	3-58	5-00	—	6-28
32		7-06	7-46	3-51	6-37	3-68	5-06	—	6-24

schwanden. Dadurch konnte nachgewiesen werden, dass die Zuordnung der Signale in analogen Verbindungen nach Kametani¹ zu korrigieren ist.

Wie aus den NMR-Spektren zu entnehmen ist, werden die Protonensignale des aromatischen Wasserstoffs in 8-Stellung und der Methoxygruppe in 7-Stellung in

charakteristischer Weise in Abhängigkeit vom Substituenten in 1-Stellung verschoben. Die in Tabelle 5 angegebenen Werte beziehen sich dabei auf Tetrahydroisochinoline, die am Stickstoff ein Wasserstoffatom tragen.

TABELLE 5. VERSCHIEBUNG DER PROTONENSIGNALE IM NMR-SPEKTRUM DES TETRAHYDROISCHINOLINS

Substituent in 1-Stellung	—OCH ₃ 7-Stellung (ΔHz)	—H 8-Stellung (ΔHz)
Methyl	0	0
Benzyl	10	9
Phenyl	17	33
<i>p</i> -Benzylphenyl	23	37
<i>m</i> -Benzylphenyl	28	48

Die typischen Verschiebungen der Protonensignale des Tetrahydroisochinolin-Systems im NMR-Spektrum durch Anisotropie-Effekte benachbarter aromatischer Kerne erlauben Strukturzuordnungen. Im Falle von cyclisch fixierten Systemen wie bei den Bis-tetrahydroisochinolin-Alkaloiden lassen sich daraus Konformationsaussagen gewinnen.

Die ausserordentlich milden Bedingungen, unter denen eine Cyclisierung zu 1-Benzyl-6-hydroxy-tetrahydroisochinolin in guten Ausbeuten möglich ist, legen es nahe, ausser den direkt zugänglichen Verbindungen der Isococlaurin-Reihe auch die Coclaurinderivate auf diesem Wege über die Zwischenstufe der 6-Hydroxy-7-benzyloxy-tetrahydroisochinoline zu synthetisieren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der phenylsubstituierten Schiffischen Basen 2-7 und 11-16. 3 mMol des entsprechend substituierten Benzaldehyds und 3 mMol des entsprechend substituierten β-Phenyl-äthylamins^{8,9} werden in 5 bis 10 ml Methanol gelöst und 18 Std. im Kühlschrank stehen gelassen. Man filtriert, wäscht mit kaltem Methanol und kristallisiert aus Methanol um. Ausbeute 90%. Physikalische Daten in Tabelle 1 und 2.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Glycidester 17-19. 0.2 Mol des entsprechend substituierten Benzaldehyds und 0.3 Mol Chloressigsäuremethylester werden bei -10° zu einer Lösung von 7 g Na in 300 ml absolutem Methanol getropft. Man lässt über Nacht stehen, neutralisiert mit Eisessig, giesst in Eiswasser, äthert aus und kristallisiert aus Methanol um. Ausbeute 80%. 17 Fp. 107-108°, 18 Fp. 93-95°, 19 Fp. 127-129°, Lit.¹⁰ 122-124°.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Na-salze 20-22. Eine benzolische Suspension des Glycidesters (17-19) wird mit einer äquimolekularen Natriummethylatlösung versetzt, über Nacht stehen gelassen, abgesaugt und mit kaltem Äthanol gewaschen. Ausbeute 90%. 20 Fp. 220-221°, 21 Fp. 171-173°, 22 Fp. 184-185°, Lit.¹⁰ 196-199°.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der benzylsubstituierten Schiffischen Basen 8-10. 3 mMol der Na-salze 20-22 werden im Scheidetrichter mit 15 ml 10%iger HCl und 15 ml Äther geschüttelt. Die ätherische Lösung des entstehenden Phenylacetaldehyds wird zu einer alkoholischen Lösung von 3 mMol 2-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-äthylamin⁹ gegeben, die Mischung 18 Std. im Kühlschrank stehen gelassen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Schiffischen Basen werden als Öle erhalten, die rasch zu Tetrahydroisochinolin weiterreagieren.

1-Methyl-6-hydroxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Salsolin) 23. 3 mMol 2-(3-Hydroxy-4-

methoxy-phenyl)-äthylamin und 3 mMol Acetaldehyd werden in 10 ml Äthanol gelöst und 8 Std. im geschlossenen Rohr auf 80° erhitzt. Nach chromatographischer Reinigung des Produktes wurde das Racemat mit (+)Weinsäure analog Lit.¹¹ getrennt. Man erhielt (+)Salsolin in einer optischen Reinheit von 17%. Fp. 212–215°, Lit.⁷ Fp. 218–221°, HCl-Salz Fp. 141–144°, Lit.⁷ Fp. 141–152°.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der phenylsubstituierten Tetrahydroisochinoline 24–29. 3 mMol der Schiffschen Basen 2–7 werden in 10 ml Äthanol bis zu 18 Std. am Rückflussgekocht. Man chromatographiert an Al₂O₃ (sauer), eluiert mit Methylenechlorid und kristallisiert das Tetrahydroisochinolin aus Methanol. Ausbeute 80%. Physikalische Daten in Tabelle 3 und 4.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der benzylsubstituierten Tetrahydroisochinoline 30–32. Die alkoholische Lösung der Schiffschen Basen 8–10 wird 18 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Man chromatographiert an Al₂O₃ (sauer), eluiert mit Methylenechlorid und kristallisiert aus Methanol. Ausbeute 30–60%. Physikalische Daten in Tabelle 3 und 4.

Deuteriumaustausch. Die 1-Methyl- und 1-Phenyl-tetrahydroisochinoline 23–29 wurden nach Lit.¹² 7 Tage bei 100° im alkalischen Mileau im geschlossenen Rohr mit D₂O behandelt. Dabei verlor (+)Salsolin seine optische Aktivität.

Im NMR-Spektrum war nach der Deuterierung in allen Fällen das Signal zwischen 3.39 und 3.45 verschwunden. Dieses Signal ist folglich dem aromatischen Proton in 5-Stellung zuzuordnen.

Analytische Daten. Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch "Boetius" bestimmt (korrigierte Werte). Sämtliche Mikroanalysen ergaben die erwarteten Werte.

Für die Dünnschicht-Chromatogramme wurde Silicagel G (Merck) benutzt; Lösungsmittel: Chloroform, Cyclohexan, Diäthylamin 5:4:1; Nachweis: Dragendorff-Reagens.

Die IR-Spektren (KBr) wurden mit dem Gerät UR 20 des VEB Carl Zeiss Jena aufgenommen.

Die UV-Spektren (Methanol) wurden mit dem Gerät Spectronic 505 (Bausch und Lomb) aufgenommen.

Die ¹H-NMR Spektren wurden mit dem Spektrometer Varian HA-100 bei 100 MHz aufgenommen. Als Lösungsmittel diente CDCl₃, als innerer Standard Hexamethyldisiloxan ($\delta = 0.06$ ppm).

Danksagung—Wir danken den Herren Dr. A. Zschunke und DC E. Kleinpeter für die Aufnahme der NMR-Spektren.

LITERATUR

- ¹ T. Kametani, K. Fukumoto, H. Agui, H. Yagi, K. Kigasawa, H. Sugahara, M. Hiiragi, T. Hayasaka und H. Ishimaru, *J. Chem. Soc. C*, 112 (1968)
- ² W. M. Whaley und T. R. Govindachari, *Org. Reactions* **6**, 151 (1951)
- ³ T. Seiyaku Co. Ltd., Brit. 1 114 660 (1968); *Chem. Abstr.* **69**, 59117 w (1968)
- ⁴ M. R. Falco, J. X. de Vries und G. Mann, *Z. Chem.* im Druck
- ⁵ C. Schöpf und W. Salzer, *Liebigs Ann. Chem.* **544**, 1 (1940)
- ⁶ Ö. Kovács und G. Fodor, *Chem. Ber.* **84**, 795 (1951)
- ⁷ A. Orechhoff und N. Proskurnina, *Ibid.* **66**, 841 (1933)
- ⁸ F. A. Ramirez und A. Burger, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2781 (1950)
- ⁹ S. Teitel und A. Brossi, *J. Heteroc. Chem.* **5**, 825 (1968)
- ¹⁰ T. Kametani und M. Satsh, *Yakugaku Zasshi* **87**, 179 (1967); *Chem. Abstr.* **67**, 54311 d (1967)
- ¹¹ N. Proskurnina und A. Orechhoff, *Bull. Soc. Chim. Fr* **4**, 1265 (1937)
- ¹² G. W. Kirby und L. Ogunkoya, *J. Chem. Soc.* 6914 (1965)