

Ein Syntheseweg zu 4-spirosubstituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin

Ulrike Holzgrabe*

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstr. 76–78, 2300 Kiel

Eingegangen am 28. Juli 1987

2-(N-Benzyl-N-methylamino)-methylcycloalkan-1-one oder entsprechend substituierte Chromanone lassen sich oxidativ mit Cer(IV)sulfat zu substituierten 2'-Methyl-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cycloalkan-1,4'-isochinolin]-2-onen und -[chroman-3,4'-isochinolin]-4-onen cyclisieren.

Cerium(IV) Oxidations of β -Aminoketones. Part III^{1, 2)}: A Pathway to 4-Spiro-Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolines

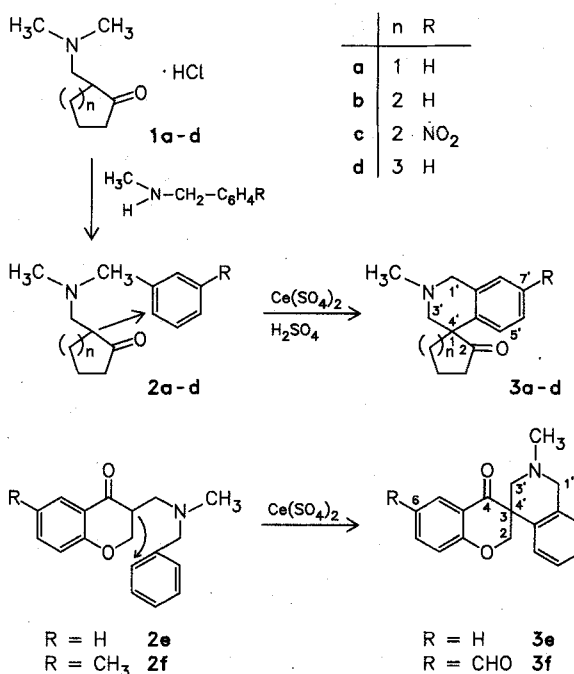
Substituted 2'-methyl-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cycloalkan-1,4'-isochinolin]-2-onen and -[chroman-3,4'-isochinolin]-4-onen are synthesized by cerium(IV) oxidation of (N-benzyl-N-methylamino)methylcycloalkan-1-ones or corresponding substituted chromanones.

1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline stellen nicht nur ein wichtiges Strukturelement der Alkaloidchemie^{3, 4)} dar, sondern sind aufgrund der antidepressiven Wirkung einiger Vertreter, wie den 4-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen, von besonderem pharmakologischen Interesse⁵⁾. Dies ist Grund genug, nach neuen, effektiven Synthesewegen für diese Substanzklasse zu suchen. Kürzlich²⁾ berichteten wir über die ersten oxidativen Cyclisierungen von 3-(N-Benzyl-N-methylamino)-1-phenylpropan-1-onen, die zu in 5-, 6- oder 8-Position substituierten 4-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen führten. Nun konnten wir diese Synthesemethode auf 2-(N-Benzyl-N-methylamino)-methylcycloalkan-1-one und entspr. substituierten Chromanone ausdehnen, um zu 4-spirosubstituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen zu gelangen.

Ausgangspunkt der Synthese ist die Darstellung von N,N-Dimethylamino-Mannich-Salzen **1a**⁶⁾, **1b**^{7, 8)}, **1c**^{7, 8)}, **1d**⁶⁾, **1e**⁹⁾ und **1f**⁹⁾ aus den entsprechenden Cycloalkanonen oder Chromanonen, Formaldehyd und Dimethylamin-Hydrochlorid. Diese lassen sich durch Aminaustausch in guten Ausbeuten zu den entspr. N-Benzyl-N-methylaminoderivaten **2a-f** umsetzen (Schema 1). Die Oxidation dieser Mannich-Basen mit einem vierfachen Überschuß Cer(IV)sulfat in verdünnter Schwefelsäure führt zu den entspr. substituierten kristallinen 4-Spiro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen **3a-f** in Ausbeuten von 15–33 % (Schema 1). Nicht umgesetzte Ausgangsverbindungen werden so abgetrennt, um einer erneuten Oxidation zugeführt zu werden. Nebenprodukte werden nicht beobachtet. Eine Steigerung des Cerüberschusses mit dem Ziel der Ausbeuteerhöhung erweist sich nicht als vorteilhaft.

Die Struktur der 4-spirosubstituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline konnte zum einen anhand der typischen ¹H-NMR-Signale für die Protonen an C-1' um $\delta = 3.8$ ppm und an C-3' um $\delta = 3.45$ ppm (beides meist AB-Systeme; siehe Exp. Teil) und zum anderen durch die bei o-Disubstitution im IR-Spektrum auftretende Bande für out-of-plane-Schwingungen bei etwa 740 cm⁻¹ gesichert werden. Auch die Massenspektren belegen aufgrund der Signale für die Retro-Diels-Alder-Reaktion ($M^{+} - 43$) (vergleiche¹⁰⁾) sowie den ($M^{+} - 1$)-Peak (vergleiche¹¹⁾) die Struktur.

Bei der Oxidation von 3-(N-Benzyl-N-methylamino)-1-phenylpropan-1-onen, die im Benzylteil in m-Position einen Substituenten tragen, fällt die Regioselektivität auf, in der das 5-substituierte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin²⁾ gebildet wird.



Schema 1: Darstellung der 2'-Methyl-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cycloalkan-1,4'-isochinolin]-2-one **3a-d** und der 2'-Methyl-2',3'-dihydro-1'H-spirochroman-3,4'-isochinolin-4-one **3e, f**

Zur Prüfung einer solchen Regioselektivität bei der Bildung von 4-spiro-substituierten Tetrahydroisochinolinen wird hier das in m-Stellung des Benzylteils nitrosubstituierte β -Aminoketon **2c** cyclisiert. Man beobachtet auch hier die selektive Bildung nur eines Produktes (**3c**, Schema 1), aber jetzt befindet sich die Nitrogruppe nicht in der erwarteten 5'- sondern in der 7'-Position. Sterische Wechselwirkungen zwischen eben dieser Nitrogruppe und dem Cyclohexanonring, die beim Ringschluß auftreten, und die offenbar größer sind als im oben genannten Fall²⁾, dürften hier der Grund für die unerwartete Produktbildung sein.

Auffällig ist auch der Befund, daß die aromatische Methylgruppe an C-6 im Spiroderivat **3f** unter diesen Versuchs-

* Zum Gedenken an Herrn Prof. Dr. R. Haller

bedingungen zum Aldehyd oxidiert wird. Diese zwar für Cer-(IV)oxidationen nicht ganz ungewöhnliche Beobachtung konnte im Rahmen unserer Untersuchungen²⁾ bisher nicht gemacht werden: Methylgruppen am Phenylteil der 4-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline bleiben als solche erhalten. Ursache für diese Oxidation der hier angesprochenen

Methylgruppe an C-6 könnte die p-ständige Etherfunktion sein.

Herrn Dr. C. Wolff sei für die Aufnahme der 300 MHz-¹H- und 75 MHz-¹³C-NMR-Spektren von **3b** und Herrn E. Schneider, beide Institut für organische Chemie der Universität Kiel, für die Aufnahme der Massenspektren gedankt.

Tabelle 2: Elementaranalytische und spektroskopische Daten der Tetrahydroisochinoline **3a-f**

Verb.	Ausb. (%)	Schmp. ^o	Summenformel	Analysen	IR (KBr) γ (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) δ (ppm)	MS (70 eV) m/e (%)
3a	30	226*	C ₁₄ H ₁₇ NO (215.3)	ber. 215.1310 gef. 215.1305 für M ⁺	2780, 2760, 2720, 2690 1720, 1725	2.10–2.85 (8H), 2.45 (s, 3H, N-CH ₃), 215 (M ⁺ ; 77), 214(23), 198(79), 3.45 (d, 1H, J = 15 Hz, N-benzyl), 3.75 172(46), 171(100), 158(33) (d, 1H, J = 15 Hz, N-benzyl), 6.80–7.21 (5H, arom.)	
3b	14	114	C ₁₅ H ₁₉ NO (229.3)	ber. C 78.6 H 8.35 N 6.1 gef. C 78.4 H 8.50 N 6.1	2830, 2755 1702	1.75–2.68 (8H), 2.46 (s, 3H, N-CH ₃), 229 (M ⁺ ; 100), 228(21), 212(42), 2.85; 2.84 (dd, 2H, J = 12 Hz, N-methylen), 186(61), 185(90), 158(48) len), 3.55 (dd, 2H, N-benzyl), 7.03–7.20 (4H, arom.)	
3c	22	151	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ (274.1)	ber. 274.1318 gef. 274.1315 für M ⁺	2785, 2760 1700, 1515, 1335	1.90–2.55 (8H), 2.46 (s, 3H, N-CH ₃), 274 (M ⁺ ; 21), 273(9), 257(67), 2.89 (s, 2H, N-methylen), 3.62 (s, 2H, N-benzyl), 7.28 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-5), 115(100) 7.91 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H-8), 8.03 dd, 1H, J = 8.6 Hz, J = 2.5 Hz, H-6)	
3d	32	199*	C ₁₆ H ₂₁ NO (243.3)	ber. 243.1623 gef. 243.1626 für M ⁺	2844, 2763, 2728 1689	1.50–2.81 (10H), 2.36 (s, 3H, N-CH ₃), 243 (M ⁺ ; 100), 242(25), 226(16), 2.63; 2.90 (dd, 2H, J = 11 Hz, N-methylen), 3.46; 3.57 (dd, 2H, J = 14 Hz, N-benzyl), 6.80–7.30 (4H, arom.)	
3e	27	237*	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂ (279.1)	ber. 279.1259 gef. 279.1259 für M ⁺	2796, 2778, 2730, 2695 1680, 1605	2.46 (s, 3H, N-CH ₃), 2.46; 3.19 (dd, 2H, J = 11 Hz, N-methylen), 3.45; 3.82 236(13), 235(34), 158(100) (dd, 2H, J = 15 Hz, N-benzyl), 4.43; 4.75 (dd, 2H, J = 11 Hz, O-methylen), 7.00–8.00 (8H, arom.)	
3f	33	162	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃ (307.4)	ber. C 74.2 H 5.57 N 4.6 gef. C 73.9 H 5.55 N 4.7	2798, 2775, 2740, 2695 1690 (shoulder), 1608	2.47 (s, 3H, N-CH ₃), 2.47; 3.13 (dd, 2H, J = 11 Hz, N-methylen), 3.47; 3.84 264(11), 263(33), 158(100) 2H, J = 15 Hz, N-benzyl), 4.51; 4.88 (dd, 2H, J = 12 Hz, O-methylen), 6.95–8.49 (7H, arom.), 9.97 (s, 1H, CHO)	

* Schmp. des HCl-Salzes

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmelzpunktsapparatur nach Dr. Tottoli (Büchi), unkorrigiert. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz (Kronach). – IR-Spektren: Beckman Acculab 10. – ^1H -NMR-Spektren: Varian EM 360 (60 MHz), Bruker AM 300 (300, 133 MHz). – ^{13}C -NMR-Spektrum: Bruker AM 300 (75,47 MHz). – Massenspektren: Finnigan MAT 8230. – SC: Kieselgel 60 (70–230 mesh, Merck 7734).

Tabelle 1a: Elementaranalysen der Mannich-Salze **2a–2f** · HCl

Verb.	Ausb. (%)	Schmp. ^o	Summenformel	Analysen
2a	55	135	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NOCl}$ (253.8)	ber. C 66.3 H 7.94 N 5.5 gef. C 66.2 H 7.97 N 5.6
2b ⁷⁾	91	145	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NOCl}$ (267.8)	
2c	65	142	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ (312.8)	ber. C 57.6 H 6.77 N 9.0 gef. C 57.4 H 6.76 N 9.2
2d	26	143	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NOCl}$ (281.8)	ber. C 68.2 H 8.58 N 5.0 gef. C 68.2 H 8.54 N 5.2
2e	31	145	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NOCl}$ (313.8)	ber. C 72.7 H 6.42 N 4.5 gef. C 73.0 H 6.41 N 4.4
2f	77	148	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NOCl}$ (327.8)	ber. C 73.3 H 6.76 N 4.3 gef. C 73.0 H 6.80 N 4.4

Tabelle 1b: Spektroskopische Daten der Mannich-Basen **2a–2f**

Verb.	IR (KBr) γ (cm ⁻¹)	^1H -NMR (CDCl ₃ /TMS) δ (ppm)
2a	2830, 2790 1730	1.70–3.00 (9H), 2.20 (s, 3H, N–CH ₃), 3.36; 3.55 (dd, 2H, J = 12 Hz, N-benzyl), 7.30 (s, 5H, arom.)
2b ⁷⁾	2842, 2770 1702	1.00–3.00 (11H), 2.15 (s, 3H, N–CH ₃), 3.40; 3.50 (dd, 2H, J = 12 Hz, N-benzyl), 7.26 (s, 5H, arom.)
2c	2844, 2780 1705, 1525, 1345	1.20–3.20 (9H), 2.20 (s, 3H, N–CH ₃), 3.60 (s, 2H, N-benzyl), 7.33, 8.13 (dd, 4H, J = 9 Hz, arom.)
2d	2833, 2770 1685	1.02–2.95 (13H), 2.16 (s, 3H, N–CH ₃), 3.46 (s, 2H, N-benzyl), 7.20 (s, 5H, arom.)
2e	2830, 2775 1680, 1600	2.25 (s, 3H, N–CH ₃), 2.50–3.05 (3H, N-methylen, methin), 3.40; 3.60 (dd, 2H, J = 13 Hz, N-benzyl), 4.10–4.75 (m, 2H, O-methylen), 6.70–7.95 (9H, arom.)
2f	2830, 2780 1700, 1630, 1600	2.20 (s, 3H, CH ₃), 2.26 (s, 3H, N–CH ₃), 2.55–2.96 (3H, N-methylen, methin), 3.33; 3.60 (dd, 2H, J = 13 Hz, N-benzyl), 4.07–4.73 (m, 2H, O-methylen), 7.23 (s, 5H, arom.), 7.60 (m, 1H, H–5), 6.76; 7.23 (dd, 2H, J = 10 Hz, H–7, H–8)

Die Mannich-Salze **1a–d** werden nach Frankus⁸⁾, die Chromanon-derivate **1e, f** nach Werner⁹⁾ hergestellt.

Allgemeine Vorschrift zum Aminaustausch

Eine Mischung von 10 mmol 2-(N,N-Dimethylamino)-methyl-cycloalkanon **1a–d** oder 10 mmol 3-(N,N-Dimethylamino)-methyl-chromanon **1e, f** und dem geeigneten Benzylmethylamin werden in 10 ml EtOH und 10 ml Wasser 12 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 ml Wasser verdünnt und dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Die Rohprodukte **2a–f** werden zur Oxidation eingesetzt, für mikroanalytische Daten werden die HCl-Salze durch Zugabe von etherischer HCl gefällt, siehe Tabelle 1a und 1b.

Allgemeine Oxidationsvorschrift

Eine Mischung aus 10 mmol Ce(SO₄)₂ und 2.5 mmol Mannich-Base **2a–f** in 150 ml 2N-H₂SO₄ wird 5–6 h bei 40 °C gerührt (Entfärbung). Die Lösung wird auf Raumtemp. gekühlt und mit 3N NaOH auf pH 7 eingestellt. Der Cer(III)salz-Niederschlag wird abgesaugt, Niederschlag und Filtrat werden mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingeeengt und das erhaltene Öl SC gereinigt (Cyclohexan:Ethylacetat:MeOH:NH₃ = 10:4:1:0.3). Die 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline **3a, d** und **e** werden durch Zugabe von etherischer HCl als HCl-Salze gefällt, siehe Tabelle 2.

^{13}C -NMR (CDCl₃, δ (ppm)) von **3a**: 21.02 (C–5), 26.74 (C–4), 38.28 (C–3), 39.05 (C–6), 46.27 (N–CH₃), 55.33 (C–4'), 58.45 (C–1'), 60.46 (C–3'), 125.89 (C–7'), 125.98 (C–8'), 126.08 (C–6'), 128.25 (C–5'), 211.93 (C–2).

Literatur

1. Mitt. U. Ashauer-Holzgrabe, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 481 (1987).
2. Mitt. U. Holzgrabe, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 647 (1987).
3. S. F. Dyke in Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, S. Coffey (ed.), Vol. IV, Part H, Elsevier, Amsterdam 1978.
4. J. D. Phillipson, M. F. Roberts und M. H. Zenk (ed.), The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids, Springer Verlag, Berlin 1985.
5. G. Ehrhart, K. Schmitt, I. Hoffmann und H. Ott, Dt. Patent 1795829 (1966), Hoechst AG, Frankfurt; C. A. 88, P121006 (1978).
6. P. A. Barrett und K. A. Chambers, J. Chem. Soc. 1958, 338.
7. R. L. Frank und R. C. Pirkle, J. Am. Chem. Soc. 73, 724 (1951).
8. K. Flick, E. Frankus und E. Friderichs, Arzneim.-Forsch. 28, 107 (1978).
9. W. Werner, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 1011 (1976).
10. K. K. Mayer, G. Stöber und W. Wiegerebe, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 107 (1984).
11. G. Dannhardt, I. Obergrusberger, J. Kiermaier und K. K. Mayer, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 735 (1986).

[Ph 375]