



Eine neue Methode zur Synthese von 2-Acyl-1-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Nikola M. MOLLOV*, Atanas P. VENKOV

Plovdiver Universität "P. Hilendarski", 4000 Plovdiv, Bulgarien

Entsprechend der Cyclisierung von Verbindungen des Typs **2a** ($Y=O$, $R^1=\text{Alkyl, Aryl}$) mit wasserfreiem Aluminiumchlorid¹ kann eine intramolekulare α -Amidoalkylierung² von **2b** ($Y=H_2$, $R^1=\text{Acyl}$) direkt zu 2-Acyl-1-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **4** führen.

Die Umsetzungen können mit wasserfreiem Aluminiumchlorid durchgeführt werden. Die Reaktivität von **3** ist so

groß, daß auch in den Phenylkernen unsubstituierte *N*-Acyl-Derivate ($R^2=R^3=R^4=H$) reagieren. Bei Anwesenheit elektronen-liefernder Substituenten am Benzol-Ring des ursprünglichen 2-Phenylethylamins gelangen die Cyclisierungen auch thermisch ohne Zusatz einer Lewis-Säure.

Diese direkte Synthese von 2-Acyl-1-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ist bilanzmäßig einem Mehrstufen-Prozeß überlegen. Bei Verbindung **4a** z. B. ergibt sich ein Unterschied in der Ausbeute von 40 gegenüber 20%³. Darüber hinaus stellt diese Methode wegen der leichten Umwandelbarkeit der $N-CO-R$ in die NH -Gruppierung eine Verbesserung der Pictet-Spengler-Reaktion dar. 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline können nach Pictet-Spengler z. B. nur synthetisiert werden, wenn sich elektronen-liefernde Substituenten am 2-Phenylethylamin befinden⁴, und auch dann noch sind die Ausbeuten manchmal niedrig⁵.

Tabelle. Herstellung von 2-Acyl-1-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **4**

Pro- dukt	R^1	R^2	R^3	R^4	Ausbeute [%]		F	Bruttoformel ^{a)}
					mit $AlCl_3$	ohne $AlCl_3$		
4a	H_3C-CO	H	H	H	40	—	92–93° ^{b)}	$C_{17}H_{17}NO$ (251.3)
4b	$ClCH_2-CO$	H	H	H	70	—	Öl	$C_{17}H_{16}ClNO$ (285.8)
4c	C_6H_5-CO	H	H	H	48	—	128–129°	$C_{22}H_{19}NO$ (313.4)
4d	H_3C-CO	H	O_2N	H	56	—	129–130°	$C_{17}H_{16}N_2O_3$ (296.3)
4e	$ClCH_2-CO$	H	O_2N	H	57	—	115–116°	$C_{17}H_{15}ClN_2O_3$ (330.8)
4f	C_6H_5-CO	H	O_2N	H	75	—	133–134°	$C_{22}H_{18}N_2O_3$ (358.4)
4g	H_3C-CO	H_3CO	H	H	56	50	190–191°	$C_{19}H_{21}NO_3$ (311.4)
4h	$ClCH_2-CO$	H_3CO	H	H	69	60	220–221°	$C_{19}H_{20}ClNO_3$ (345.8)
4i	C_6H_5-CO	H_3CO	H	H	63	54	143–144°	$C_{24}H_{23}NO_3$ (373.5)
4j	H_3C-CO	H_3CO	H_3C	H	67	48	183–184°	$C_{20}H_{23}NO_3$ (325.4)
4k	H_3C-CO	H_3CO	Cl	H	80	60	143–144°	$C_{19}H_{20}ClNO_3$ (331.8)
4l	H_3C-CO	H_3CO	H_3CO	H	53	40	99–100°	$C_{20}H_{23}NO_4$ (341.4)
4m	H_3C-CO	H_3CO	$(H_3C)_2N$	H	46	37	136–137°	$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354.4)
4n	H_3C-CO	H_3CO	$2-O_2N$	H	86	—	128–130°	$C_{19}H_{20}N_2O_5$ (356.4)
4o	H_3C-CO	H_3CO	O_2N	H	75	64	178–179°	$C_{19}H_{20}N_2O_5$ (356.4)
4p	$ClCH_2-CO$	H_3CO	O_2N	H	64	60	176–177°	$C_{19}H_{19}ClN_2O_5$ (390.8)
4q	C_6H_5-CO	H_3CO	O_2N	H	90	78	135–137°	$C_{24}H_{22}N_2O_5$ (418.5)
4r	$4-O_2N-C_6H_4-CO$	H_3CO	O_2N	H	—	88	162–163°	$C_{24}H_{21}N_3O_7$ (463.4)
4s	H_3C-CO	H_3CO	H_3CO	H_3CO	35	21	164–165°	$C_{21}H_{25}NO_5$ (371.4)
4t	$ClCH_2-CO$	H_3CO	H_3CO	H_3CO	46	35	130–131°	$C_{21}H_{24}ClNO_5$ (405.9)
4u	C_6H_5-CO	H_3CO	H_3CO	H_3CO	40	28	165–166°	$C_{26}H_{27}NO_5$ (433.5)

^{a)} Die Mikroanalysen zeigten die folgenden maximalen Abweichungen von den berechneten Werten: C ± 0.33 , H ± 0.31 , N ± 0.38 .

^{b)} Lit.³, F.: 91.5–92.5°.

2-Acyl-1-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline 4a-u; allgemeine Herstellungsvorschrift:

Die Azomethin-Verbindungen **1** werden aus äquimolaren Mengen 2-Phenyl- bzw. 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylamin und verschieden substituierten Benzaldehyden in 1,2-Dichlorethan bei Raumtemperatur hergestellt und einige Stunden über Natriumsulfat getrocknet. Zu **1** (3 mmol) in 1,2-Dichlorethan wird bei Raumtemperatur ein Acylchlorid (3 mmol) hinzugefügt, der Suspension nach 15 min wasserfreies Aluminiumchlorid (3 mmol) zugesetzt und der Ansatz 3 h bei Raumtemperatur belassen. Anschließend wird mit verd. Salzsäure der Komplex zersetzt, mit Chloroform extrahiert, mit Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird i. Vak. entfernt und das Produkt durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie (Kieselgel 60 Merck, Petrolether und Ether als Elutionsmittel) gereinigt.

Soll die Cyclisierung ohne Aluminiumchlorid erfolgen, so wird das Reaktionsgemisch 2 h auf 80° erhitzt.

Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit authentischem Material, das z. B. nach⁶ synthetisiert, mit Lithiumalanat reduziert und anschließend acyliert wurde. Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Apparat bestimmt und sind nicht korrigiert. Die I.R.-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer 370 Spectrometer aufgenommen.

Eingang: 1. Juni 1977

(Überarbeitete Fassung: 13. Juli 1977)

¹ N. M. Mollov, A. P. Venkov, *C. R. Acad. Bulg. Sci.* **28**, 1055 (1975).

² H. E. Zaugg, W. B. Martin, *Org. React.* **14**, 52 (1965).

³ C. I. Brodrick, W. F. Short, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2587.

⁴ W. M. Whaley, T. R. Govindachari, *Org. React.* **6**, 151 (1951).

⁵ T. Kametani et al., *J. Chem. Soc. [C]* **1968**, 112.

⁶ Z. Csürös, G. Deak, I. Hofmann, A. Török-Kalmar, *Acta Chim. Hung.* **60**, 177 (1969); *C.A.* **71**, 38775 (1969).