

ERNST SCHMITZ

Isochinolin, III¹⁾

Cyclische Hydrazoniumsalze der Isochinolin-Reihe

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften
Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 5. April 1958)

Aus 2-[β -Chlor-äthyl]-benzaldehyd (I) und 2-[β -Brom-äthyl]-benzaldehyd (II) werden substituierte Hydrazone hergestellt. Das Azin von I, die Semicarbazone von I und II und das 2.4-Dinitro-phenylhydrazon von II wandeln sich beim Erhitzen unter Isochinolinringschluß in cyclische Hydrazoniumsalze um. I gibt mit überschüssigem Hydrazin unter dreifachem Ringschluß ein Hexahydro-tetraazinderivat (VIII). VIII wird auch aus 3.4-Dihydro-isochinolin mit Chloramin erhalten.

In den vorangegangenen Mitteilungen wurde über Umsetzungen der 2-[β -Halogen-äthyl]-benzaldehyde (I und II) mit Ammoniak und mit Hydroxylamin berichtet, die zu ergiebigen Synthesen für 3.4-Dihydro-isochinolin (III)²⁾ und dessen *N*-Oxyd¹⁾ geführt hatten. Die Tendenz zur Ausbildung des Isochinolinskeletts war dabei so stark, daß beispielsweise bei der Umsetzung von II mit Hydroxylamin kein Oxim gefaßt werden konnte, da schon bei Raumtemperatur Ringschluß zum 3.4-Dihydro-isochinolin-*N*-oxyd (III, N \rightarrow O statt N) eintrat.

Bei der Einwirkung von Hydrazin und substituierten Hydrazinen auf die Aldehyde I und II wurden nun bei geeigneter Arbeitsweise die echten Hydrazone erhalten. Diese ließen sich einerseits unter Rückbildung der Aldehyde spalten, andererseits zu Isochinolinderivaten cyclisieren.

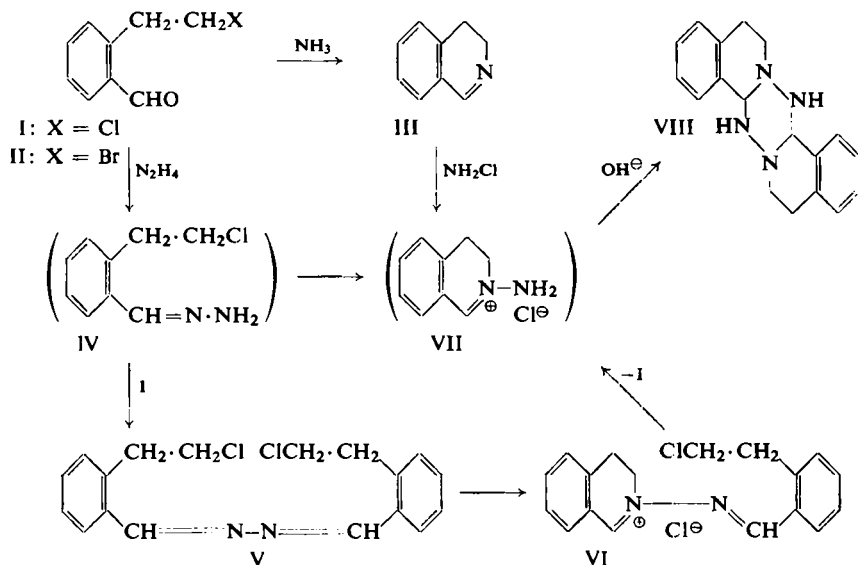
Der Verlauf der Umsetzung von 2-[β -Chlor-äthyl]-benzaldehyd (I) mit Hydrazin hing von dem Mol.-Verhältnis der reagierenden Komponenten ab. Beim Zusammengeben von zwei Teilen Aldehyd mit einem Teil Hydrazinhydrat in äthanolischer Lösung erfolgte augenblicklich Gelbfärbung (Azinbildung). Nach kurzer Zeit schieden sich gelbe Kristalle ab. Ein Ringschluß konnte noch nicht eingetreten sein, denn beide Chloratome waren homöopolar gebunden. Die Konstitution als 2-[β -Chlor-äthyl]-benzaldazin (V) wurde durch Hydrolyse bestätigt. Dabei lieferte V 2 Moll. des Aldehyds (I) zurück, der als 2.4-Dinitro-phenylhydrazon fast quantitativ gefaßt wurde.

V zeigte doppelten Schmelzpunkt. Die Substanz schmolz bei 95° weitgehend und erstarrte bei 100° wieder. Die dabei eingetretene Umwandlung war irreversibel. Sie ließ sich auch leicht in präparativem Maßstab durch Kochen einer methanolischen Lösung von V erreichen. Die neue Verbindung war farblos und zum Unterschied von V leicht in Äthanol löslich, unlöslich in Äther. Da sie deutlichen Salzcharakter besaß,

¹⁾ II. Mitteil.: E. SCHMITZ, Chem. Ber. **91**, 1488 [1958], vorstehend.

²⁾ E. SCHMITZ, Chem. Ber. **91**, 1133 [1958].

war anzunehmen, daß V sich durch intramolekulare Alkylierung in das *N*-substituierte 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalz VI umgewandelt hatte. Diese Alkylierung würde der von J. THIELE³⁾ durchgeführten Quartärisierung des Benzaldazins mit Dimethylsulfat entsprechen. Weniger wahrscheinlich war ein beidseitiger Ringschluß unter Ausbildung zweier Isochinolinsysteme. In diesem Falle hätten an benachbarten *N*-Atomen zwei positive Ladungen auftreten müssen⁴⁾. Das Eintreten einer einfachen Alkylierung zu VI war leicht zu beweisen: Von den beiden Chloratomen in VI war eines argentometrisch zu erfassen, saure Hydrolyse ergab 1 Mol. des Aldehyds I.



Das Azin des 2-[β-Brom-äthyl]-benzaldehyds (II) konnte nur bei schnellem Arbeiten isoliert werden und cyclisierte sich schon bei Raumtemperatur.

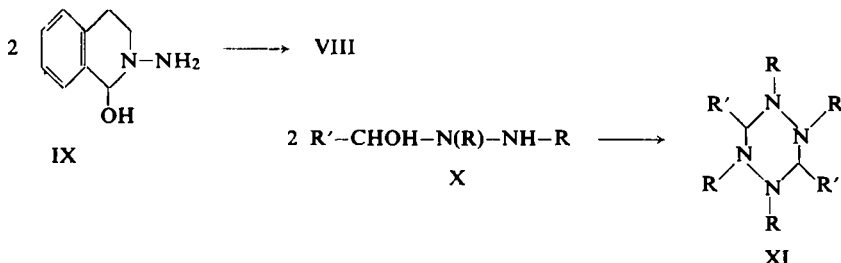
Anders verlief die Umsetzung von I mit *überschüssigem* Hydrazinhydrat und in größerer Verdünnung. Kurze Zeit nach dem Vermischen der Komponenten kristallisierte eine farblose, sehr schwer lösliche Verbindung aus. Die Summenformel ließ erkennen, daß die Verbindung sich aus I und Hydrazin unter Abspaltung von 1 Mol. Wasser und 1 Mol. Chlorwasserstoff gebildet hatte. Der hohe Schmelzpunkt von 250° und die geringe Löslichkeit deuteten auf ein verdoppeltes Molekulargewicht. Das Azin V war sicher nicht als Zwischenstufe durchlaufen worden, da sein Auftreten eine Gelbfärbung der Lösung ergeben hätte; der Ansatz blieb aber bis zur Abscheidung der Kristalle völlig farblos. Die folgenden Überlegungen führten zu der Konstitution eines Oktahydro-diisochinolinosym-tetrazins (VIII).

Ähnlich wie das Oxim¹⁾ cyclisiert sich auch das zunächst gebildete 2-[β-Chlor-äthyl]-benzaldehyd-hydrazin (IV) spontan zum *N*-Amino-3,4-dihydro-isochinoliniumchlorid (VII). Die aus dem Hydrazoniumsalz VII im alkalischen Medium freigesetzte

³⁾ J. THIELE, Liebigs Ann. Chem. 376, 239 [1910]; H. H. HATT, Org. Syntheses 16, 51 [1936].

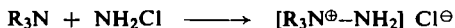
⁴⁾ Vgl. F. KLAGES und H. WOLF, Angew. Chem. 68, 705 [1956].

Base lagert sich in die Pseudobase (IX) um, die sich unter Wasserabspaltung zu VIII dimerisiert. Die Dimerisierung von IX zu VIII entspricht der allgemeinen Bildungsweise von Hexahydro-*symm.*-tetrazinen (XI) aus Aldehyden und *N,N'*-disubstituierten Hydrazinen⁵⁾ über eine zunächst entstehende Alkylolverbindung (X).



Das hypothetische Hydrazoniumsalz VII müßte auch als zweites Spaltstück auftreten, wenn aus dem cyclisierten Azin (VI) hydrolytisch ein Mol. des Aldehyds I abgespalten wird. Das ist tatsächlich der Fall. Hydrolysiert man VI mit starker Salzsäure und macht nach Abtrennung von I alkalisch, so erhält man VIII, das seine Entstehung wieder der Dimerisierung von VII verdankt.

Ein weiterer Konstitutionsbeweis für VIII ließ sich durch eine unabhängige Synthese erbringen, die vom 3.4-Dihydro-isochinolin (III) ausgeht. Nach G. M. OMBETANSKI und H. H. SISLER⁶⁾ reagieren tertiäre Amine mit Chloramin zu Trialkyl-hydraziniumsalzen:



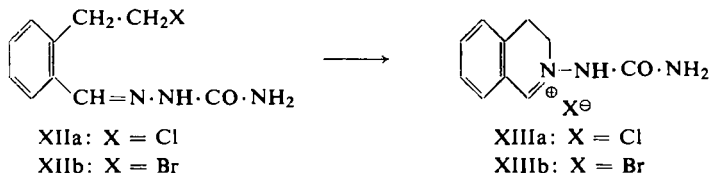
Obwohl sich nach Angaben der Autoren die Reaktion nicht auf ungesättigte tertiäre Amine wie Pyridin übertragen ließ⁷⁾, bestand die Aussicht, daß das aus 3.4-Dihydro-isochinolin (III) und Chloramin vielleicht in geringer Menge gebildete VII sich durch Dimerisierung zu dem extrem schwerlöslichen VIII würde nachweisen lassen. Nach einigen vergeblichen Versuchen gelang es, III in methanolisch-wäßriger Lösung mit Chloramin in etwa 10-proz. Ausbeute in das Tetrazin VIII überzuführen. Im Vergleich mit den beiden obengenannten Reaktionswegen, die VIII in jeweils 85-proz. Ausbeute ergaben, ist dieser dritte Weg zwar zunächst ohne präparative Bedeutung. Er ist aber eine weitere Stütze für die Konstitution von VIII und deutet überdies einen grundsätzlich neuen Zugang zu Hexahydro-tetrazinen aus Schiffischen Basen an.

Semicarbazone lassen sich aus den Aldehyden I und II nach üblichen Verfahren leicht gewinnen. Es liegen echte Semicarbazone vor, denn das Halogen ist mit kalter Silbernitratlösung nicht nachweisbar, und durch Hydrolyse werden die Aldehyde zurückerhalten. Bei beiden Semicarbazonen beobachtet man doppelten Schmelzpunkt. XIIa schmilzt bei 120° und erstarrt bei 127° wieder, XIIb zeigt die gleichen Erschei-

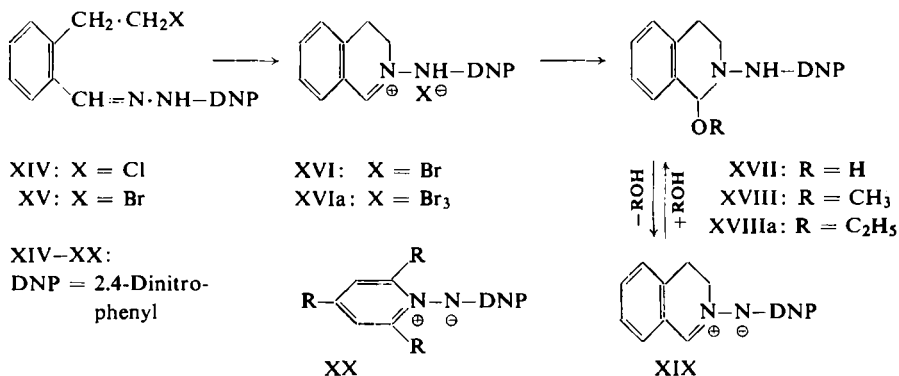
⁵⁾ C. A. BISCHOFF, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 3248 [1898]; L. KNORR und A. WEIDEL, ebenda 42, 3525 [1909]. ⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. 78, 1211 [1956].

⁷⁾ *N*-Amino-pyridiniumsalze wurden von J. N. ASHLEY, G. L. BUCHANAN und A. P. T. EASSON, J. chem. Soc. [London] 1947, 60, aus Pyridin und *p*-Acetamino-benzolsulfonyl-azid und von A. MEUWSEN und R. GÖSL, Angew. Chem. 69, 754 [1957], mittels Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure hergestellt. Auch die Umsetzung von Pyryliumsalzen mit Hydrazinhydrat führt zu substituierten *N*-Amino-pyridiniumsalzen (E. SCHMITZ, unveröffentlichte Versuche).

nungen bei 91–95°. Die Semicarbazone wandeln sich dabei in wasserlösliche Isomere um, deren Halogen ionisch gebunden ist. Eine hydrolytische Spaltung zu Aldehyden ist nicht mehr möglich. Die Salze werden daher als 2-Ureido-3,4-dihydro-isochinolinium-halogenide (XIIIa und b) formuliert. Die Quartärisierung von Semicarbazonen ist bisher ohne Analogie⁸⁾.



Als Folge der leichteren Ablösbarkeit des Broms als Anion liegt die Umwandlungstemperatur von XIIb tiefer als die von XIIa. Entsprechendes war bei den Aldazinen beobachtet worden (siehe oben). Bei den 2,4-Dinitro-phenylhydrazonen zeigte sich nun, daß die Beweglichkeit des Chlors in der Seitenkette nicht mehr zu einem Ringschluß ausreichte. 2-[β -Chlor-äthyl]-benzaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazone (XIV) schmolz bei 200° ohne Anzeichen einer Cyclisierung. Dagegen konnte 2-[β -Brom-äthyl]-benzaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazone (XV) glatt umgewandelt werden. XV wurde je nach den Herstellungsbedingungen in Form feiner oranger Nadeln oder roter Kristalle erhalten. Es dürfte dabei ein Fall der verschiedentlich bei 2,4-Dinitro-phenylhydrazonen beobachteten⁹⁾ *syn-anti*-Isomerie vorliegen. Die orangen Kristalle wandelten sich beim Erhitzen auf 180°, ohne zu schmelzen, in eine nur noch schwach gelbe Substanz mit Salzcharakter um¹⁰⁾. Die neue Verbindung war in indifferenten organischen Lösungsmitteln völlig unlöslich. Mit starken Mineralsäuren entstand eine Lösung, in der das Bromid argentometrisch titriert werden konnte. Aus einer



⁸⁾ Vgl. die Zusammenfassung über quartärisierte Hydrazinverbindungen von H. H. SISLER, G. M. OMIETANSKI und B. RÜDNER, Chem. Reviews 57, 1021 [1957].

⁹⁾ Erste Beobachtung: H. BREDERECK, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 1833 [1928]. Neuere Literatur: L. I. BRADDOCK und Mitarbb., Analytic. Chem. 25, 301 [1953]; F. RAMIREZ und A. F. KIRBY, J. Amer. chem. Soc. 76, 1037 [1954].

¹⁰⁾ Vorläufige Mittel.: A. RIECHE und E. SCHMITZ, Angew. Chem. 67, 273 [1955].

Lösung in Bromwasserstoffsäure fiel auf Zusatz von Bromwasser ein Perbromid (XVIa) aus, was auf ein quartäres Bromid deutete. In Analogie zu den oben beschriebenen Cyclisierungsprodukten ist das Salz daher als 2-[2,4-Dinitro-anilino]-3,4-dihydro-isochinolinium-bromid (XVI) zu formulieren. Die ebenfalls denkbare Cyclisierung unter Bildung eines 7-Ringes ist auszuschließen. XVI gibt mit Alkali eine tiefbraune Färbung, die im Falle einer Alkylierung des dem 2,4-Dinitro-phenyl-Rest benachbarten Stickstoffs ausbleiben müßte¹¹⁾.

Der Ringschluß von XV zu XVI ließ sich nicht für eine Zuordnung der *syn-anti*-Isomeren verwerten. Auch die roten Kristalle von XV erleiden beim Erhitzen Ringschluß zu XVI. Am Kalottenmodell erkennt man, daß bei beiden Formen die zu verknüpfenden Atome in eine zum Ringschluß geeignete gegenseitige Lage gebracht werden können. Eine Zuordnung auf chemischem Wege war R. KUHN und H. MÜNZING¹²⁾ bei den isomeren Phenylhydrazonen des 2-Benzoyl-pyridins gelungen, von denen nur ein Isomeres unter Schließung eines 5-Ringes zu einem 8-Aza-indazoliumsalz dehydriert werden konnte.

Aus der sauren Lösung von XVI fällt beim Neutralisieren eine eigelbe Base aus, die beim Aufkochen mit Methanol in den ebenfalls gelben Methyläther (XVIII) der Pseudobase XVII übergeht. Der orange Äthyläther XVIIIa wird aus XVI mit Äthanol und der berechneten Menge Pyridin erhalten¹³⁾. XVIII und XVIIIa lassen sich schon bei Raumtemperatur durch Behandeln mit dem jeweiligen Alkohol ineinander überführen.

Erhitzt man eine Lösung von XVIII oder XVIIIa in Toluol zum Sieden, so nimmt die Lösung eine tiefrote Farbe an. Bei Zugabe von einigen Tropfen Äthanol verschwindet die rote Farbe. Sie tritt wieder auf, wenn man durch kurzes Kochen den Alkohol austreibt. Offensichtlich entsteht der Farbwechsel durch Abspaltung und Wiederanlagerung von Alkohol. Der Wasserstoff des aus XVIII abgespaltenen Alkohols kann nur der NH-Gruppe entstammen. Träger der roten Farbe müßte dann ein nach Abspaltung des Alkohols hinterbleibendes $N^{\oplus}-N^{\ominus}$ -Betain (XIX) sein.

Solche $N^{\oplus}-N^{\ominus}$ -Betaine sind von W. SCHNEIDER¹⁴⁾ aus Pyryliumsalzen und aromatischen Hydrazinen hergestellt worden. Die Konstitution dieser tieffarbigen Basen wurde kürzlich von K. DIMROTH und Mitarbb. im Sinne der Formel XX bestätigt¹⁵⁾. Im Gegensatz zu XIX lagern die von W. SCHNEIDER und von K. DIMROTH untersuchten Betaine keinen Alkohol an. Der Unterschied ist verständlich, da XX nur unter Aufhebung des aromatischen Systems Alkohol addieren könnte, während XIX als 3,4-Dihydro-isochinolin-Derivat durch Alkohol-anlagerung in ein Derivat des Tetrahydro-isochinolins (XVIII) übergeht.

In der folgenden Übersicht sind die in dieser und den beiden vorangegangenen Mitteilungen^{1,2)} beschriebenen Cyclisierungen von stickstoffhaltigen Derivaten der 2- $[\beta$ -Halogen-äthyl]-benzaldehyde (I und II) zu Isochinolinabkömmlingen zusammengestellt. Man kann die Umsetzungen in drei Gruppen unterteilen:

¹¹⁾ F. BOHLMANN, Chem. Ber. 84, 490 [1951]. ¹²⁾ Chem. Ber. 85, 29 [1952].

¹³⁾ Die Verätherung von Pseudobasen scheint besonders glatt zu verlaufen, wenn im Molekül Nitrogruppen anwesend sind. Vgl. A. KAUFMANN und P. STRÜBIN, Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 680 [1911]; Th. ZINCKE und G. WEISSPENNIG, Liebigs Ann. Chem. 396, 113 [1913].

¹⁴⁾ W. SCHNEIDER und F. SEEBACH, Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 2285 [1921].

¹⁵⁾ K. DIMROTH, G. ARNOLDY, S. v. EICKEN und G. SCHIFFLER, Liebigs Ann. Chem. 604, 221 [1957].

1. Die Umsetzung von I oder II mit Ammoniak, Hydrazin oder Hydroxylamin führt sofort unter Ringschluß zu Isochinolinderivaten. Ein Aldimin, Hydrazone oder Oxim läßt sich nicht fassen.

2. Das Azin V und die Semicarbazone XII und XIIa lassen sich als beständige Verbindungen isolieren. Sie cyclisieren bei ca. 100°.

3. Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon läßt sich nur cyclisieren, wenn in der Seitenkette das beweglichere Brom steht; der Ringschluß erfordert aber auch dann eine Temperatur von fast 200°.

Cyclisierungstendenz und Säureempfindlichkeit von Aldehydderivaten

R	Aldehydderivat	Cyclisierungsprodukt	Cyclisierungstendenz	Spaltbarkeit durch Säure
H	Aldimin	III	×	o
NH ₂	Hydrazon	VII	×	o
OH	Oxim	III (N→O statt N)	×	oo
NHCONH ₂	Azin	VI	×	oo
NH-DNP	Semicarbazon	XIII	×	oo
	2,4-Dinitro-phenylhydrazon	XVI	×	ooo

x: Cyclisiert bei Raumtemperatur.
 xx: Cyclisiert bei ca. 100°.
 xxx: Cyclisiert bei 180°.

o: Sehr säureempfindlich.
 oo: Durch starke Säuren spaltbar.
 ooo: Sehr säurebeständig.

Es fällt auf, daß Cyclisierungstendenz und Säureempfindlichkeit parallel gehen. Allgemein sind Aldimine gar nicht beständig, Hydrazone werden durch Säuren sehr leicht verändert, Oxime, Azine und Semicarbazone nehmen eine Mittelstellung ein. Sie sind beständige Verbindungen, deren saure Hydrolyse aber keine Schwierigkeiten bereitet. Dagegen erfordert die Spaltung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazonen sehr energiereiche Bedingungen.

Die angedeutete Gesetzmäßigkeit hat ihre Ursache in einer Ähnlichkeit der Mechanismen beider Reaktionen. Die Cyclisierung erfolgt durch elektrophilen Angriff der Alkylseitenkette auf den doppelt gebundenen Stickstoff. Das gleiche N-Atom wird bei der Hydrolyse durch ein Proton angegriffen. Von H. MEERWEIN und Mitarbb. ist nun kürzlich gezeigt worden, daß Alkylkationen sich in vielen Fällen den Protonen analog verhalten¹⁶⁾. Beispielsweise kann bei der Semicarbazonbildung die Rolle des Protons von einem Äthylkation übernommen werden. Weiterhin darf man in erster Näherung einen parallelen Verlauf von Basizität und nucleophilem Charakter annehmen, wenn man die Betrachtung auf ein und dasselbe basische Atom beschränkt¹⁷⁾. Die Cyclisierung zu Isochinoliniumsalzen wird also parallellaufend mit der Spaltbarkeit der verwendeten Aldehydderivate erschwert, wenn durch Substituierung mit

¹⁶⁾ H. MEERWEIN, P. BORNER, O. FUCHS, H. J. SASSE, H. SCHRODT und J. SPILLE, Chem. Ber. 89, 2060 [1956].

¹⁷⁾ A. STREITWIESER JR., Chem. Reviews 56, 581 [1956].

zunehmend elektronenziehenden Gruppen die Elektronendichte am Stickstoff erniedrigt wird.

Herrn Prof. Dr. ALFRED RIECHE danke ich für sein dieser Untersuchung entgegengebrachtes Interesse, Frl. CH. KUCK für experimentelle Mitarbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

2-[β -Chlor-äthyl]-benzaldehyd (V): 15 g 2-[β -Chlor-äthyl]-benzaldehyd²⁾ in 15 ccm Äthanol versetzte man unter Eiskühlung auf einmal mit 4,5 g 50-proz. Hydrazinhydrat. Die Mischung färbte sich gelb und erstarrte nach einigen Min. zu einem Kristallbrei. Man erhielt 13,45 g (90,5% d. Th.) V in Form schiefwinkliger gelber Blättchen. Leicht löslich in Benzol, schwer löslich in Äthanol. Kleine Mengen ließen sich bei schnellem Arbeiten aus Äthanol umkristallisieren. V schmilzt bei 94,5–96° und erstarrt bei 100° zu farblosen Kristallen (VI) vom Schmp. 155,5–157,5°.

$C_{18}H_{18}Cl_2N_2$ (333,5) Ber. C 64,82 H 5,44 Cl 21,33 N 8,40
Gef. C 64,00 H 5,19 Cl 21,05 N 8,25

Durch langsames Zutropfen von 197,4 mg V in 3 ccm Pyridin + 10 ccm Methanol zu einer gerührten Lösung von 280 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 150 ccm 6 n HCl erhielt man 389,6 mg (1,88 Moll.) 2-[β -Chlor-äthyl]-benzaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazon (XIV) vom Schmp. 199° (Lit.²⁾: 198–200°).

2-[2-(β -Chlor-äthyl)-benzylidenamino]-3,4-dihydro-isochinolinium-chlorid (VI) (Cyclisierung von V): 3 g V wurden mit 100 ccm Methanol 30 Min. erhitzt, wobei die Substanz in Lösung ging. Man entfernte das Methanol i. Vak. und trocknete den kristallinen Rückstand auf Ton. Ausb. 2,80 g VI (93% d. Th.). Aus Alkohol/Äther farblose, zu Rosetten vereinigte Nadeln vom Schmp. 158–159°.

$C_{18}H_{18}Cl_2N_2$ (333,5) Ber. C 64,82 H 5,44 Cl 21,33 N 8,40
Gef. C 64,43 H 4,84 Cl 21,11 N 8,21

Durch Titration mit n_{10} AgNO₃ in verd. Schwefelsäure wurden 10,76% ionisches Chlor (Ber. 10,67) erfaßt.

1,3,4,6,3',4',3'',4''-Oktahydro-diisochinolino-[2'.1':2,3;2''.1'':5,6]-symm.-tetrazin (VIII)

a) Aus I und Hydrazin: Man gab 3,4 g frisch aus der Hydrogensulfidverbindung regenerierten 2-[β -Chlor-äthyl]-benzaldehyd zu einer Mischung von 4 g 50-proz. Hydrazinhydrat und 35 ccm Methanol. Die Lösung blieb farblos und begann nach 1–2 Min. farblose Blättchen abzuscheiden. Man erhielt 2,56 g (86% d. Th.) rohes VIII. Schmp. ca. 225°. Nach Umkristallisieren aus 50 Tln. Chlorbenzol (wobei nach dem Filtrieren schnell abgekühlt werden mußte) lag der Schmp. bei 247–252° (Zers.).

$C_{18}H_{20}N_4$ (292,4) Ber. C 73,93 H 6,89 N 19,17 Gef. C 73,70 H 6,85 N 18,83

b) Durch Hydrolyse von VI: 667 mg VI (2 mMol) in 5 ccm Äthanol wurden zu einer Lösung von 0,40 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 200 ccm 6 n HCl gegeben. Am nächsten Tag hatten sich 659 mg XIV (95% d. Th., Schmp. 198–200°) abgeschieden. Das Filtrat wurde mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht, der flockige, fast farblose Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, mit 15 ccm Methanol ausgekocht und wieder abgesaugt. Man erhielt 250 mg rohes Tetrazin VIII vom Zers.-P. 225–233°. Aus Chlorbenzol Blättchen vom Zers.-P. 246–247°, Mischprobe ohne Depression.

c) Aus 3,4-Dihydro-isochinolin (III) und Chloramin: Zu 5.25 g (0.04 Mol) III in 100 ccm Methanol ließ man bei 25° 160 ccm einer 0.25 *n* wäßr. Chloraminlösung¹⁸⁾ innerhalb von 30 Min. unter Rühren eintropfen. Nach einiger Zeit begann die Abscheidung von Kristallen. Man ließ über Nacht stehen und erhitze dann kurze Zeit auf dem Wasserbad. Durch Absaugen und Auskochen mit Methanol isolierte man 0.60 g alkoholunlösliche Kristalle (10% d. Th.), die nach Umkristallisieren aus Chlorbenzol bei 249–252° unter Zers. schmolzen. Mischprobe ohne Depression.

Das nach a–c hergestellte VIII wurde durch eine siedende äthanol. Lösung von Pikrinsäure zum Pikrat entspr. VII gespalten, das in gelben Blättchen vom Zers.-P. 186–189° kristallisierte.

$C_{15}H_{13}N_5O_7$ (375.3) Ber. C 48.00 H 3.49 N 18.67 Gef. C 48.18 H 3.79 N 18.85, 18.70

2-[β -Brom-äthyl]-benzaldehyd-semicarbazon (XIIb): 5 g II wurden mit einer Lösung der berechneten Mengen Semicarbazid-hydrochlorid und Natriumacetat in wenig Wasser kurze Zeit geschüttelt. Nach 2 Stdn. hatten sich 90% d. Th. an Semicarbazon abgeschieden, das durch Umkristallisieren aus Äthanol farblos erhalten wurde.

$C_{10}H_{12}BrN_3O$ (270.1) Ber. C 44.36 H 4.48 N 15.56 Gef. C 44.69 H 4.37 N 15.57

2-Ureido-3,4-dihydro-isochinolinium-bromid (XIIIb): 0.25 g XIIb erhitzte man langsam auf 100°. Bei einer Badtemperatur von 91° schmolz die Substanz zusammen, bei 94° erstarrte sie wieder. Nach Umkristallisieren aus wenig Äthanol farbloses, leicht wasserlösliches Salz. Schmp. 170–179° (Zers.).

$C_{10}H_{12}BrN_3O$ (270.1) Ber. Br 29.59 N 15.26 Gef. Br*) 29.50 N 15.25

*) argentometrisch in verd. Schwefelsäure.

Das entsprechend hergestellte 2-[β -Chlor-äthyl]-benzaldehyd-semicarbazon (XIIa) (Ausb. 90% d. Th.) wurde aus Methanol umkristallisiert.

$C_{10}H_{12}ClN_3O$ (225.6) Ber. Cl 15.77 N 18.63 Gef. Cl 15.60 N 18.80

Bei langsamem Erhitzen im Schwefelsäurebad schmolz XIIa bei 117–120°. Man steigerte innerhalb 10 Min. die Temperatur bis 127°, wobei das durch Cyclisierung gebildete 2-Ureido-3,4-dihydro-isochinolinium-chlorid (XIIIa) kristallisierte. Schmp. 164–166° (aus Äthanol).

$C_{10}H_{12}ClN_3O$ (225.6) Ber. Cl 15.77
Gef. Cl 15.72 (Halogenbestimmung wie bei XIII b)

2-[β -Brom-äthyl]-benzaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazon (XV): Zu einer Lösung von 10 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 5/1 20-proz. Salzsäure ließ man unter Rühren 10.8 g 2-[β -Brom-äthyl]-benzaldehyd (II) eintropfen. Nach Zugabe der ersten Tropfen wartete man die Abscheidung von Kristallen ab und gab dann den Rest innerhalb 30 Min. zu. Bei genauer Einhaltung der Arbeitsweise erhielt man das orange Isomere von XV in 80–90-proz. Ausbeute. Aus Toluol verfilzte Nadeln, die sich bei 180° aufhellten und bei 218–219° unter Zers. schmolzen. Bei weniger sorgfältigem Arbeiten erhielt man ein uneinheitliches Produkt, aus dem sich beim Umlösen aus Toluol das bei niedriger Temperatur stabile rote Isomere bildete. Schmp. 214–215° (Zers.), Braunfärbung bei 180°.

$C_{15}H_{13}BrN_4O_4$ (393.2) Ber. N 14.25 Gef. N 14.50 (orange Kristalle)
Gef. N 14.58 (rote Kristalle)

2-[2,4-Dinitro-anilino]-3,4-dihydro-isochinolinium-bromid (XVI) (Cyclisierung von XV): 0.5 g des orangen XV wurden in einem Reagenzglas im Schwefelsäurebad auf 180° erhitzt und

¹⁸⁾ Hergestellt nach G. H. COLEMAN und C. B. YAGER, J. Amer. chem. Soc. 51, 567 [1929].

10 Min. auf dieser Temperatur gehalten. Dabei wandelte sich XV in ein sandfarbenes Pulver um. Das gebildete XVI wurde ohne weitere Reinigung analysiert.

$C_{15}H_{13}BrN_4O_4$ (393.2) Ber. Br 20.33 N 14.25 Gef. Br 20.07 N 14.50

Die Brombestimmung erfolgte durch Lösen in 4 *n* H₂SO₄ und argentometrische Titration.

Aus den roten Kristallen von XV entstand bei der gleichen Arbeitsweise ein braunes Pulver, das 18.3% ionisches Brom enthält. Identifizierung des gebildeten XVI durch Überführung in XVIIIa (Misch-Schmp. ohne Depression).

2-[2.4-Dinitro-anilino]-3.4-dihydro-isochinolinium-perbromid (XVIa): 785 mg XVI wurden in 50 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst, filtriert und mit 320 mg Brom versetzt. Dabei fiel sofort ein hellgelbes Perbromid (XVIa) aus, das nach Trocknen auf Ton analysenrein war. Ausb. 84% d. Th., Schmp. 155–165° (Zers.).

$C_{15}H_{13}Br_3N_4O_4$ (553.0) Ber. Br 43.35 Gef. Br 43.28

1-Methoxy-2-(2.4-dinitro-anilino)-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XVIII): 0.5 g XVI wurden in 12 ccm konz. Salzsäure kalt gelöst, filtriert und vorsichtig mit 100 ccm Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Der entstandene gelbe Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und kurz auf Ton getrocknet. Die Substanz ging beim Aufkochen mit 100 ccm Methanol in Lösung, beim Abkühlen kristallisierten 0.4 g (90% d. Th.) des gelben Methyläthers XVIII aus. Die Kristalle färbten sich bei 120° orange, bei 135° rot und schmolzen bei 140–143° (Zers.).

$C_{16}H_{16}N_4O_5$ (344.3) Ber. C 55.81 H 4.68 N 16.27 OCH₃ 9.01
Gef. C 56.01 H 4.75 N 16.45 OCH₃ 9.28

1-Äthoxy-2-(2.4-dinitro-anilino)-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XVIIIa): Man gab 1.0 g XVI zu einer Mischung von 80 ccm absol. Äthanol und 0.25 g Pyridin, schüttelte 5 Min. lang kräftig, erhitze zum Sieden und filtrierte. Beim Abkühlen kristallisierten 0.54 g (60% d. Th.) XVIIIa in orangen Blättchen. Schmp. 137–140° unter Gasentwicklung (Äthanolabspaltung).

$C_{17}H_{18}N_4O_5$ (358.3) Ber. C 56.98 H 5.06 N 15.64
Gef. C 56.95, 56.99 H 4.68, 4.92 N 15.76, 15.92