

ERNST SCHMITZ und ROLAND OHME

Isochinolin, IV¹⁾**Thermische Ringerweiterung eines Isochinolinabkömmlings**

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

(Eingegangen am 26. Februar 1962)

Die thermische Zersetzung des Isochinolino-tetrazinderivates I führt unter Ringerweiterung zu dem Siebenringhydrazon V. Umsetzung von 3.4-Dihydroisochinolin mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure ergibt ein zu V isomeres Hydrazinderivat mit Diaziridinstruktur (II).

Untersuchungen über *N*-Amino-3.4-dihydro-isochinoliniumsalze hatten vor einiger Zeit auf mehreren Wegen zu dem Isochinolino-tetrazinderivat I geführt¹⁾. I zersetzte sich bei ca. 250° unter stürmischer Gasentwicklung.

Eine genauere Untersuchung der Zersetzungsreaktion zeigte nun, daß es sich bei dem entwickelten Gas um Ammoniak handelte. Der Zersetzungsrückstand enthielt erhebliche Mengen Isochinolin. Daneben wurde in wechselnden Mengen eine basische Substanz beobachtet, die sich wegen ihrer guten Kristallisationsfähigkeit leicht isolieren ließ. Diese Base vom Schmp. 72° besaß die gleiche prozentuale Zusammensetzung wie das Tetrazinderivat I, aber nur das halbe Molekulargewicht.

Da die Ausbeuten gering waren und sich schwer reproduzieren ließen, wurde versucht, die Spaltung von I in hochsiedenden Lösungsmitteln vorzunehmen. Als Lösungsmittel bot sich Isochinolin an, dessen Siedepunkt (243°) bei der angestrebten Reaktionstemperatur liegt, und das ohnehin bei der Reaktion entsteht, also keine Komplikationen bei der Aufarbeitung mit sich bringt. Durch Erhitzen mit Isochinolin wurden aus I reproduzierbar 40% d. Th. an kristallinem Zersetzungsprodukt erhalten.

Die Verbindung löste sich leicht in verdünnten Säuren, wurde dabei aber schon in der Kälte schnell verändert. Beispielsweise bildete sich mit Pikrinsäure in der Kälte ein Pikrat, das durch alkalische Zerlegung das Ausgangsprodukt zurücklieferte. Erwärmte man die Base aber kurze Zeit mit äthanolischer Pikrinsäure, so erhielt man ein isomeres Pikrat, das sich von dem Kation IV ableitete.

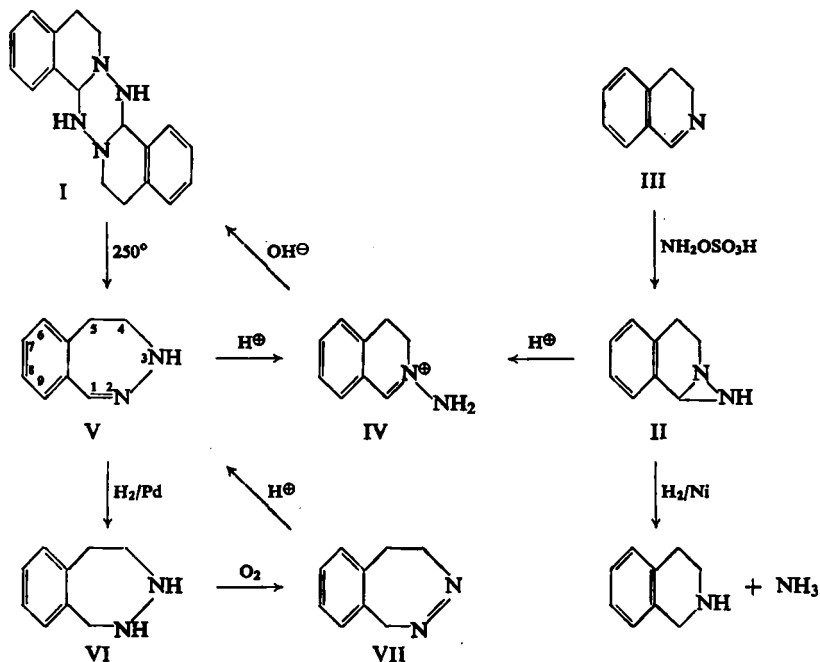
Löste man die Base vom Schmp. 72° in verdünnter Schwefelsäure und setzte nach kurzer Zeit Alkali zu, so fiel quantitativ die dimere Verbindung I aus. Da sie in diesem Verhalten mit Verbindungen übereinstimmt, die einen an den Isochinolinring ancondensierten Diaziridinring enthalten²⁾, wurde zunächst vermutet, daß in der Verbindung vom Schmp. 72° das Diaziridinderivat II vorliege³⁾.

1) III. Mittell.: E. SCHMITZ, Chem. Ber. 91, 1495 [1958].

2) E. SCHMITZ, Chem. Ber. 95, 676 [1962].

3) E. SCHMITZ, Angew. Chem. 71, 127 [1959].

In den letzten Jahren sind Diaziridine zugänglich geworden²⁻⁴). Durch Einwirkung von Chloramin oder Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure auf Schiffische Basen oder auf Mischungen von Carbonylverbindungen und Aminen bildet sich der C–N–N-Dreiring. Ein Diaziridin der Struktur II sollte aus 3,4-Dihydro-isochinolin und Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure entstehen und damit eine Entscheidung über die Struktur des „Halbierungsproduktes“ von I erlauben.



Durch Umsetzung von 3,4-Dihydro-isochinolin (III) mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure in methanolischem Ammoniak erhielten wir in ca. 40-proz. Ausbeute eine kristalline Verbindung, die ebenfalls die halbe Summenformel von I aufwies, mit dem Produkt der thermischen Zersetzung aber nicht identisch war (Schmp. 99°).

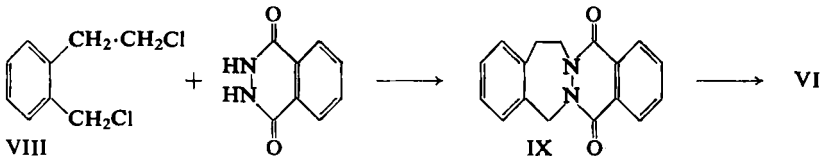
Auch die Verbindung vom Schmp. 99° ließ sich durch Lösen in Säure und anschließende Alkalizugabe quantitativ in das Tetrazinderivat I überführen. Sie muß daher ebenfalls eine N–N-Bindung enthalten und in saurer Lösung unter milden Bedingungen das Kation IV bilden, dessen Dimerisierung zu I bekannt ist¹⁾.

Die Diaziridinstruktur II ließ sich der höherschmelzenden Verbindung zuordnen. Diese setzte aus sauren Jodidlösungen zwei Äquivalente Jod frei, was für Diaziridine charakteristisch ist⁴⁾. Katalytische Hydrierung führte zu Tetrahydroisochinolin und Ammoniak. Erwartungsgemäß hatte die Umsetzung der C–N-Doppelbindung von III mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure den C–N–N-Dreiring geknüpft.

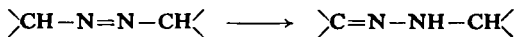
⁴⁾ H. J. ABENDROTH und G. HENRICH, *Angew. Chem.* **71**, 283 [1959]; H. J. ABENDROTH, ebenda **73**, 67 [1961]; S. R. PAULSEN und G. HUCK, *Chem. Ber.* **94**, 968 [1961]; E. SCHMITZ, *Angew. Chem.* **72**, 579 [1960]; **73**, 23 [1961]; E. SCHMITZ und D. HABISCH, *Chem. Ber.* **95**, 680 [1962].

Für das durch thermische Zersetzung von I entstandene Isomere steht also die Dreiringstruktur II nicht mehr zur Verfügung. Statt dessen ist eine Hydrazonstruktur mit einem siebengliedrigen Ring (V) in Betracht zu ziehen. Die Möglichkeit der Dimerisierung zu I steht nicht in Widerspruch zu der Siebenring-Struktur V. Durch saure Hydrolyse der Hydrazonbindung und erneuten Ringschluß kann V in Salze des Kations IV übergehen, das sich unter dem Einfluß von Alkali zum Tetrazin I dimerisiert.

Reduktionsversuche brachten den Beweis für die Siebenring-Struktur V. In Gegenwart von Palladium/Kohle wurde ein Mol. Wasserstoff aufgenommen. Das in dem Reduktionsprodukt vermutete cyclische Dialkylhydrazin VI wurde auf einem unabhängigen Wege synthetisiert. Dazu wurde Homoxylylenchlorid (VIII) mit Phthalhydrazid zu IX umgesetzt. Alkalische Abspaltung der Phthalsäure führte IX in ein Hydrazinderivat über, das sich mit VI als identisch erwies.

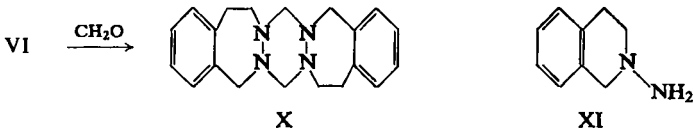


Zur Prüfung der Identität haben wir Derivate von VI hergestellt. Wegen seiner Oxydationsempfindlichkeit war VI selbst für diesen Vergleich wenig geeignet. Als *N,N'*-disubstituiertes Hydrazin wurde VI bereits durch Luftsauerstoff zu einer Azoverbindung (VII) dehydriert. Säurebehandlung von VII führte nach dem Schema der bekannten⁵⁾ Azo-Hydrazon-Umlagerung



zum cyclischen Hydrazon V und durch dessen hydrolytische Spaltung zum Kation IV, das durch Alkalizusatz in I übergeführt wurde.

Die Hydrochloride der auf zwei Wegen hergestellten Proben von VI waren in Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch. Auch die Umsetzung mit Formaldehyd führte bei beiden Proben des Hydrazins VI zum gleichen schwerlöslichen Hexahydro-tetrazinderivat X.



Dagegen erwies sich VI als deutlich verschieden von dem *N*-Amino-Py-tetrahydroisochinolin (XI)⁶⁾.

⁵⁾ E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 793 [1896].

⁶⁾ E. HÖFT und A. RIECHE, Angew. Chem. 73, 807 [1961].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3.4-Dihydro-5H-2.3-benzodiazepin (V): 10 g *Py-Octahydro-diisochinolino [1.2-c:1'.2'-f]-symm.-hexahydrotetrazin (I)*¹⁾ wurden mit 10 g *Isochinolin* erhitzt. (Es wurde ein durch Auskochen mit Methanol gereinigtes Rohprodukt I verwendet, Schmp. ca. 210–220°). Bei Erreichen der Siedetemperatur war alles gelöst. Man hielt 10 Min. im Sieden, kühlte ab und fraktionierte i. Vak. Die Fraktion 100–145°/1 Torr kristallisierte und ergab 4.2 g (42% d. Th.) *V*. Schmp. 72° (aus Benzin), Sdp.₁₀ 151–153°.

$C_9H_{10}N_2$ (146.2) Ber. C 73.93 H 6.89 N 19.17 Gef. C 73.67 H 6.85 N 18.99
Mol.-Gew. 150, 145 (kryoskop. in Benzol)

Mit benzol. *Pikrinsäure* bildete sich in der Kälte ein *Pikrat* in Form von zu Rosetten vereinigten Nadeln. Diese sinterten ab 140° und schmolzen unscharf unter Zers. bei 180–190°. Durch Schütteln mit konz. wäßr. Ammoniak und Äther wurde *V* zurückerhalten (Schmp. 72°). $C_9H_{10}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (375.2) Ber. C 48.01 H 3.49 N 18.67 Gef. C 48.01 H 3.39 N 18.67

3-Anilinoformyl-3.4-dihydro-5H-2.3-benzodiazepin: Zu 300 mg *V*, in 5 ccm absol. Äther gelöst, gab man die berechnete Menge *Phenylisocyanat*. Nach 10 Min. wurden 300 mg (55% d. Th.) des Derivates in farblosen Kristallen erhalten. Schmp. 133–135° (aus Äther).

$C_{16}H_{15}N_3O$ (265.3) Ber. C 72.43 H 5.70 N 15.84 Gef. C 72.16 H 5.92 N 15.92

Isochinolin durch thermische Zersetzung von *I*: 3.0 g *I* wurden in einem Claisen-Kölbchen mit der freien Flamme eines Bunsenbrenners so schnell wie möglich destilliert. Unter heftiger Ammoniakentwicklung und Dunkelfärbung destillierte ein Öl über, das in der Vorlage teilweise kristallisierte. Nach Abtrennen des kristallinen *V* (Ausb. 10–30% d. Th.) wurde die ölige Base aus verd. Salzsäure umgefällt (Rohausb. 34% d. Th.) und durch Erhitzen mit Acetanhydrid von Verunreinigungen befreit. Bei der Destillation ging reines *Isochinolin* mit Sdp.₁₀ 106–108° über. *Pikrat* Schmp. 221–223° (Lit.⁷⁾: Schmp. 223°).

Dimerisierung von V zu I: 200 mg *V* wurden in 5 ccm 2*n* H₂SO₄ gelöst. Bei tropfenweisem Versetzen mit Natronlauge entstand eine feinkristalline Fällung, die abgesaugt und mit Wasser, dann mit Methanol gewaschen wurde. Man erhielt 196 mg (98% d. Th.) *I*. Aus Chlorbenzol Schmp. 249.5–250.5° (Lit.¹⁾: 247–252°) u. Zers.; Misch-Schmp. ohne Depression.

1.2.3.4-Tetrahydro-5H-2.3-benzodiazepin (VI)

Versuche zur Reduktion von V: 0.30 g *V* wurden in siedendem Äthanol mit überschüss. *Natrium* behandelt. Nach Verdünnen mit Wasser gewann man durch Ausäthern 0.11 g unverändertes *V* mit Schmp. 63–68° zurück. Nach 1stdg. Erwärmen des cyclischen Hydrazons *V* mit einem 10fachen Überschuß von *Lithiumalanat* in Äther wurden 75% d. Th. unverändertes *V* zurückgewonnen. Schmp. 70–72°.

Die *katalyt. Reduktion von V* mit *Wasserstoff*/Palladiumkohle unter Normaldruck lieferte das cyclische Hydrazinderivat *VI* in guter Ausb. Nach Aufnahme der berechneten Menge *Wasserstoff* ist die *Dimerisierung* zu *I* nicht mehr möglich, woran das Ende der *Reduktion* leicht erkannt wird. Nach Abtrennen des *Katalysators* und Zusatz von methanol. Salzsäure wurde zur Trockne eingeeengt. Das *Hydrochlorid* von *VI* wurde in prächtigen, zu Rosetten vereinigten Nadeln erhalten und aus Wasser durch Einleiten von Chlorwasserstoff umkristallisiert. Schmp. 139.2–142.8°.

1.2-Diaziridino-Py-tetrahydro-isochinolin (II): In 84 ccm 4*n* methanol. Ammoniak wurden bei –20° 26.1 g *Hydroxylamin-O-sulfonsäure* (72-proz.) portionsweise unter Rühren einge-tragen. Anschließend ließ man eine Lösung von 20 g *3.4-Dihydro-isochinolin*⁸⁾ in 60 ccm

⁷⁾ A. PICTET und S. POPOVICI, Ber. dtsh. chem. Ges. 25, 733 [1892].

⁸⁾ E. SCHMITZ, Chem. Ber. 91, 1133 [1958].

Methanol zutropfen. Es wurde noch 1 Stde. in der Kälte gerührt. Nach 3 stdg. Belassen bei Raumtemperatur wurde vom Salz filtriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet. (Jodometrische Titration ergab eine Ausb. von 9.13 g II, entspr. 37.8% d. Th.).

Nach Abdampfen des Äthers erhielt man 14.05 g eines kristallinen Rückstandes. Aus Äthanol kam II in farblosen Kristallen vom Schmp. 98–99° in 99-proz. Reinheit. Es kann zur weiteren Reinigung i. Hochvak. sublimiert werden.

$C_9H_{10}N_2$ (146.2) Ber. C 73.93 H 6.89 N 19.17 Gef. C 73.86 H 7.20 N 18.94

Py-Octahydro-diisochinolino[1.2-c:1'.2'-f]symm.-hexahydrotetrazin (I) durch Dimerisierung von II: 372 mg II wurden in 50 ccm 2*n* HCl unter Erwärmen gelöst. Der nach tropfenweisem Zusatz von 60 ccm 2*n* NaOH ausgefallene weiße Niederschlag (370 mg, Ausb. praktisch quantit.) erwies sich durch IR-Spektrenvergleich und Schmelzverhalten (Mischprobe) mit einer aus V erhaltenen Probe als identisch.

Katalyt. Hydrierung von II: Eine Lösung von 4 g II in 50 ccm Methanol wurde mit Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Nach 48 Stdn. war die berechnete H₂-Menge aufgenommen. Es wurde vom Katalysator abgetrennt. Die stark nach Ammoniak riechende methanol. Lösung wurde mit Salzsäure versetzt und zur Trockne eingedampft. Man erhielt 4.5 g eines Hydrochloridgemisches, das mit heißem Äthanol extrahiert wurde. Das ungelöst zurückbleibende *Ammoniumchlorid* wurde als *Benzamid* (Schmp. 127°) identifiziert. Der Äthanolauszug wurde zur Trockne eingengt, das zurückbleibende *Py-Tetrahydro-isocholin-hydrochlorid* mit Natronlauge zerlegt und die Base in Äther aufgenommen. Nach Trocknung der äther. Lösung mit Kaliumcarbonat konnte mit *Schwefelkohlenstoff* das *Tetrahydro-isochinolinsalz* der *Py-Tetrahydro-isocholin-N-dithiocarbonsäure* in schneeweißen Nadeln erhalten werden. Schmp. 173° (Zers.). Lit.⁹⁾: 173–174°.

N,N'-Phthalyl-1.2.3.4-tetrahydro-5H-2.3-benzodiazepin (IX): Unter peinlichem Feuchtigkeitsausschluß wurden 4.28 g *Phthalhydrazid* und 5 g *Homoxylenchlorid* (VIII)¹⁰⁾ gemischt und 2 Stdn. auf 215° erhitzt. Der abgespaltene Chlorwasserstoff wurde in einer Vorlage in der berechneten Menge Natronlauge aufgefangen, woran sich der Fortgang der Reaktion verfolgen ließ. Nach 2 Stdn. wurde das noch warme, dunkle und dickflüssige Reaktionsprodukt in 50 ccm Äthanol eingertührt, wobei sich IX als feinkristalliner, durch Verunreinigungen braun gefärbter Niederschlag abschied. Nach Abkühlen auf –10° wurde abfiltriert. Ausb. 1.86 g (25% d. Th.). Das Rohprodukt IX kann durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol in farblosen Nadeln erhalten werden. Schmp. 181–182°.

$C_{17}H_{14}N_2O_2$ (278.3) Ber. N 10.07 Gef. N 10.29

Spaltung von IX zu VI: 1.6 g IX wurden im Bombenrohr mit 1 g KOH und 11 ccm Wasser 8 Stdn. auf 170° erhitzt. Nach Öffnen des Rohres wurde sofort mit 4 ccm konz. Salzsäure versetzt; nach einigem Stehenlassen schieden sich Kristalle von Phthalsäure aus. Nach Filtration über Aktivkohle wurde das Filtrat mit konz. Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit 40 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformauszug wurde mit 25 ccm 2*n* HCl extrahiert. Nach Eindampfen der salzsauren Lösung wurden 0.51 g (entspr. 40% d. Th.) des *VI-Hydrochlorids* vom Schmp. 140° erhalten. Der IR-Spektrenvergleich beweist die Identität mit aus V durch katalyt. Hydrierung erhältlichem VI.

⁹⁾ E. BAMBERGER und W. DIECKMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 1205 [1893].

¹⁰⁾ E. HÖFT, Dissertat., Humboldt-Universität Berlin 1960.

Dehydrierung von VI zu VII, Umlagerung zu V und Dimerisierung zu I: 0.5 g VI wurden in Wasser gelöst, mit 3 ccm 30-proz. *Wasserstoffperoxyd* und 4 ccm 2*n* NaOH auf 100° erwärmt und das entstandene, schweißartig riechende Öl (VII) mit Benzol ausgeschüttelt. Das Benzol hinterließ, i. Vak. abgedampft, 100 mg ganz schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 63° (aus Pentan), deren IR-Spektrum bei 1660/cm eine bei VI und V nicht vorhandene Bande zeigt, die der Azogruppierung zugeordnet wird. Aus einer Lösung von VII in 10-proz. Schwefelsäure war nach einiger Zeit durch Alkalizusatz I ausfällbar (Schmp. 250°, Misch-Schmp. ohne Depression).

Kondensation von VI mit Formaldehyd zum Hexahydotetrazinderivat X: 0.5 g VI-Hydrochlorid wurden in 50 ccm Wasser gelöst, durch Acetatpuffer auf pH 5–6 gestellt und durch tropfenweisen Zusatz eines geringen Überschusses *Formaldehyd* das *Hexahydotetrazinderivat X* in feinkristallinen, schneeweißen Flocken gefällt. Ausb. 250 mg (68% d. Th.). Schmp. 241.5–242° (aus Chlorbenzol), identisch (IR-Spektrenvergleich) mit einer aus IX über VI hergestellten Vergleichssubstanz.

$C_{20}H_{24}N_4$ (320.4) Ber. C 74.97 H 7.55 N 17.49 Gef. C 74.65 H 7.82 N 17.05