

DÉNES BEKE und LÁSZLÓ TÓKE¹⁾

Beiträge zur Chemie

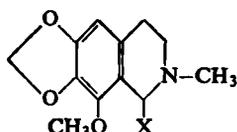
der heterocyclischen pseudobasischen Aminocarbinole, XXIII²⁾Herstellung von Verbindungen mit Imidazo[2.1-*a*]isochinolin- und Pyrimido[2.1-*a*]isochinolin-Ringsystem

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest

(Eingegangen am 12. März 1962)

Die 3.4-Dihydro-isochinoliniumsalze, welche durch Umsetzung von 3.4-Dihydro-isochinolin und dessen im Benzolring substituierten Derivaten mit α - und β -Halogen-fettsäureamiden bzw. mit in β - und γ -Stellung halogenierten aliphatischen Aminen hergestellt wurden, wandelten sich unter Einwirkung von Alkali in Verbindungen mit dem bisher unbekanntem Imidazo[2.1-*a*]isochinolin- (VI b, c, VIII a–c) und Pyrimido[2.1-*a*]isochinolin-Ringsystem (VII a–c, IX a–c) um. Die aus 3.4-Dihydro-isochinolin und Chloracetamid im Molverhältnis 2 : 1 sich bildende salzartige Verbindung lieferte unter Einwirkung von Laugen eine Base vorläufig unbekannter Konstitution mit der Summenformel $C_{20}H_{23}N_3O_2$.

Heterocyclische pseudobasische Aminocarbinole setzen sich mit Aminoverbindungen unter Wasseraustritt um. So sind z. B. aus Cotarnin (Ia) unter Einwirkung von Anilin, Hydroxylamin, Phenylhydrazin bzw. Harnstoff die Kondensationsprodukte Ib–e erhältlich, wie früher³⁾ bewiesen wurde. Bei günstiger Stellung der Amino- bzw. Amidogruppe in der am Stickstoffatom des Aminocarbinols haftenden Seitenkette konnten die erwähnten Kondensationsreaktionen möglicherweise intramolekular, d. h. unter Ausbildung eines neuen, an das vorhandene Ringsystem anellierten Ringes verlaufen.



Ia–e

- a: X = OH
- b: X = NHC_6H_5
- c: X = NHOH
- d: X = $NHNHC_6H_5$
- e: X = $NHCONH_2$

Zur Untersuchung des Problems haben wir 3.4-Dihydro-isochinolin, 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin und „Norcotarnin“ (6.7-Methylendioxy-8-methoxy-3.4-dihydro-isochinolin)⁴⁾ mit Chloracetamid, β -Brom-propionamid, β -Brom-äthylamin und γ -Brom-propylamin bzw. mit den Hydrobromiden der beiden letzteren umge-

¹⁾ Dissertat. LÁSZLÓ TÓKE, Techn. Univ. Budapest, 1961.

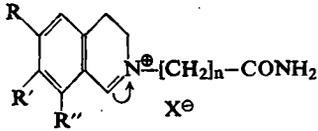
²⁾ XXII. Mittell.: Cs. SZÁNTAY, L. SZEGHY und D. BEKE, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.], im Druck; Periodica Polytechnica Ch., im Druck.

³⁾ D. BEKE und K. HARSÁNYI, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] 62, 201 [1956]; Acta chim. Acad. Sci. hung. 11, 303 [1957].

⁴⁾ D. BEKE, K. HARSÁNYI und D. KORBONITS, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] 64, 118 [1958]; Acta chim. Acad. Sci. hung. 16, 439 [1958].

setzt und die so erhaltenen quartären 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalze mit Basen behandelt⁵⁾.

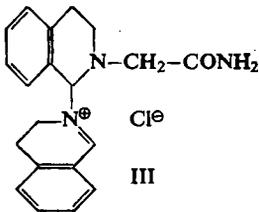
Die 3,4-Dihydro-isochinoline können durch Erwärmen auf dem Wasserbade mit den Halogenfettsäureamiden in absol. Dioxan mit guter Ausbeute in die 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalze II b–f übergeführt werden. Eine Ausnahme bildet die Reaktion



II b–f

- b: R = R' = CH₃O, R'' = H, n = 1, X = Cl
 c: R + R' = CH₂O₂, R'' = CH₃O, n = 1, X = Cl
 d: R = R' = R'' = H, n = 2, X = Br
 e: R = R' = CH₃O, R'' = H, n = 2, X = Br
 f: R + R' = CH₂O₂, R'' = CH₃O, n = 2, X = Br

des nicht substituierten 3,4-Dihydro-isochinolin mit Chloracetamid; Hauptprodukt der nach verschiedenen Richtungen verlaufenden Umsetzung ist eine aus 2 Moll. 3,4-Dihydro-isochinolin und einem Mol. Chloracetamid aufgebaute salzartige Verbindung der Zusammensetzung C₂₀H₂₂ClN₃O, welche –

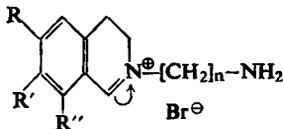


III

im Gegensatz zu den in einer früheren Mitteilung⁶⁾ beschriebenen, aus 2 Moll. 3,4-Dihydro-isochinolin und einem Mol. 2,4-Dinitro-chlorbenzol oder einem Mol. eines aromatischen Säurechlorids entstehenden, gegen Wasser äußerst empfindlichen Molekülverbindungen – aus Wasser ohne Zersetzung umkristallisierbar ist und daher eventuell mit der Strukturformel III dargestellt werden darf. Die Verbindung kann in besserer Ausbeute gewonnen werden, wenn man die Reaktionspartner

im voraus im Molverhältnis 2 : 1 zusammenbringt.

Die Hydrobromide der 3,4-Dihydro-isochinoliniumbromide IV a–f wurden durch Erwärmen auf dem Wasserbade der 3,4-Dihydro-isochinoline mit den Hydrobromiden der erwähnten halogenierten aliphatischen Amine in äthanolischer Lösung in 40–60-proz. Ausbeute erhalten. Parallel mit der Bildung dieser Hydrobromide IV a–f erfolgt auch die Abspaltung von Bromwasserstoff aus den halogenierten Aminen. Die Hydrobromide der 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalze konnten von den – in dieser Nebenreaktion sich bildenden – 3,4-Dihydro-isochinolin-hydrobromiden auf Grund des beträchtlichen Löslichkeitsunterschiedes getrennt werden. Bei Verwendung der freien



IV a–f

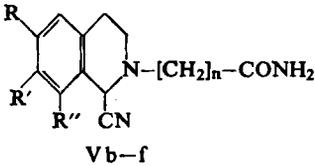
- a: R = R' = R'' = H, n = 2
 b: R = R' = CH₃O, R'' = H, n = 2
 c: R + R' = CH₂O₂, R'' = CH₃O, n = 2
 d: R = R' = R'' = H, n = 3
 e: R = R' = CH₃O, R'' = H, n = 3
 f: R + R' = CH₂O₂, R'' = CH₃O, n = 3

⁵⁾ Nach Abschluß unserer Versuche wurden die Mitteilungen von W. SCHNEIDER und B. MÜLLER (Chem. Ber. 93, 1579 [1960]; Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 294/66, 360 und 645 [1961]) bekannt, in welchen über die Herstellung des 2,3,5,6-Tetrahydro-10bH-oxazolo[2,3-a]isochinolin und des 3,4,6,7-Tetrahydro-2H,11bH-[1,3]oxazino[2,3-a]isochinolin auf Grund ähnlicher Vorstellungen berichtet wird.

⁶⁾ D. BEKE, Cs. SZÁNTAY und M. BÁRCZAI-BEKE, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] 65, 403 [1959]; Acta chim. Acad. Sci. hung. 21, 153 [1959].

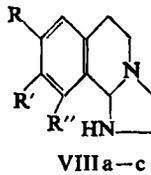
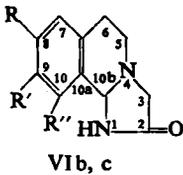
halogenierten Amine statt ihrer Hydrobromide tritt die Eliminierungsreaktion in den Vordergrund, und die Bildung des 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalzes war nur in zwei Fällen (IV a und b), mit sehr geringer Ausbeute bemerkbar.

Sämtliche 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalze (II b–f, IV a–f·HBr, IV a und b) sind in Wasser äußerst leicht löslich; die aus dem nicht substituierten 3,4-Dihydro-isochinolin hergestellten sind farblos, die im Benzolring Alkoxygruppen enthaltenden grünlichgelb. Aus den mit den Halogenfettsäureamiden gebildeten quartären Salzen wurden auch die gut kristallisierenden, scharf schmelzenden „Pseudocyanide“ Vb–f hergestellt. Die mit den halogenierten Aminen gebildeten quartären Salze lieferten keine Pseudocyanide; die wäßrige Lösung des Kaliumcyanids verhielt sich ihnen gegenüber als Lauge.

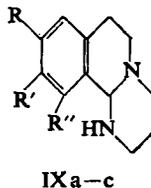
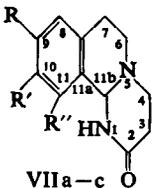


- b: R = R' = CH₃O, R'' = H, n = 1
 c: R + R' = CH₂O₂, R'' = CH₃O, n = 1
 d: R = R' = R'' = H, n = 2
 e: R = R' = CH₃O, R'' = H, n = 2
 f: R + R' = CH₂O₂, R'' = CH₃O, n = 2

Beim Alkalisieren der wäßrigen Lösungen der 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalze bildeten sich die aus den entsprechenden pseudobasischen Aminocarbinolen durch intramolekulare Wasserabspaltung ableitbaren Verbindungen mit dem bisher unbekanntem Imidazo[2,1-*a*]isochinolin- (VI b und c, VIII a–c) und Pyrimido[2,1-*a*]isochinolin-Ringsystem (VII a–c, IX a–c). Die Lactame (2-Oxo-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-imidazo[2,1-*a*]isochinoline VI b und c sowie 2-Oxo-1.3.4.6.7.11b-hexahydro-2*H*-pyrimido[2,1-*a*]isochinoline VII a–c) sind vorzüglich kristallisierende Verbindungen. Die 1.2.3.5.6.10b-Hexahydro-imidazo[2,1-*a*]isochinoline (VIII a–c) und 1.3.4.6.7.11b-Hex-



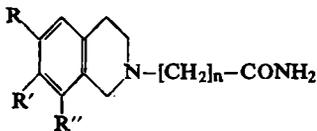
- a: R = R' = R'' = H
 b: R = R' = CH₃O, R'' = H
 c: R + R' = CH₂O₂, R'' = CH₃O



hydro-2*H*-pyrimido[2,1-*a*]isochinoline (IX a–c) scheiden sich bei der Einwirkung von Laugen auf die entsprechenden quartären Salze ölig ab und werden nur nach anhaltendem Kratzen der Gefäßwände oder auf Animpfen fest. Die Alkoxygruppen enthaltenden Derivate, besonders die vom „Norcotarnin“ ableitbaren VIII c und IX c, sind gegen Hitze und Laugenüberschuß ziemlich empfindlich; daher ist es zweckmäßig, sie sofort nach ihrer Freisetzung aus den Salzen in ein organisches Lösungs-

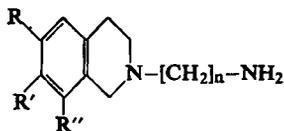
mittel überzuführen; diese Beobachtung steht in gutem Einklang mit dem auf den Dissoziationsgrad der pseudobasischen Aminocarbinole ausgeübten Einfluß der Alkoxygruppen⁷⁾.

Die neuentstandene C—N-Bindung wird durch Einwirkung von Säuren in all diesen Verbindungen — gleichwie in den eingangs erwähnten Cotarninderivaten — gespalten unter Rückgewinnung der Ausgangssalze. Bei katalytischer Hydrierung erleiden sämtliche Verbindungen — ebenfalls den Cotarninderivaten ähnlich — eine Hydrogenolyse unter Spaltung der C—N-Bindung und Bildung der entsprechenden 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolinderivate Xb—f bzw. XIa—f. Die Verbindungen Xb—f



Xb—f

- b: R = R' = CH₃O, R'' = H, n = 1
 c: R + R' = CH₂O₂, R'' = CH₃O, n = 1
 d: R = R' = R'' = H, n = 2
 e: R = R' = CH₃O, R'' = H, n = 2
 f: R + R' = CH₂O₂, R'' = CH₃O, n = 2

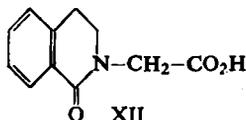


XIa—f

- a: R = R' = R'' = H, n = 2
 b: R = R' = CH₃O, R'' = H, n = 2
 c: R + R' = CH₂O₂, R'' = CH₃O, n = 2
 d: R = R' = R'' = H, n = 3
 e: R = R' = CH₃O, R'' = H, n = 3
 f: R + R' = CH₂O₂, R'' = CH₃O, n = 3

wurden — zwecks Identifizierung — auch durch Umsetzung der entsprechenden 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinoline mit Chloracetamid bzw. β -Brom-propionamid hergestellt.

Aus der wäßrigen Lösung des aus 2 Moll. 3.4-Dihydro-isochinolin und einem Mol. Chloracetamid entstandenen Salzes scheidet sich bei der Einwirkung von Laugen eine Verbindung C₂₀H₂₃N₃O₂ ab, welche — im Gegensatz zu den pseudobasischen Aminocarbinolen — durch Salzsäure nicht in das Ausgangssalz zurückzuführen ist. Sie liefert mit Acetanhydrid in Pyridinlösung ein Acetylderivat. Mit wäßriger Bromwasserstoffsäure erwärmt, zersetzt sie sich zu einem Mol. 3.4-Dihydro-isochinolin und einem Mol. einer bisher in der Literatur nicht beschriebenen Verbindung C₁₁H₁₁NO₃, die durch Abbau (Decarboxylierung und nachfolgende Reduktion mit LiAlH₄ zu 2-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin⁸⁾) sowie IR-spektroskopisch als 3.4-Dihydro-



XII

isocarbostyryl-*N*-essigsäure (XII) identifiziert wurde. Die Versuche zur Konstitutionsaufklärung der Base C₂₀H₂₃N₃O₂ werden fortgeführt.

⁷⁾ D. BEKE, Cs. SZÁNTAY und L. TÓKE, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] 66, 66 [1960]; Periodica Polytechnica Ch. 3, 177 [1959].

⁸⁾ E. SPÄTH und F. GALINOVSKY, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 2059 [1936]; J. S. BUCK. J. Amer. chem. Soc. 56, 1769 [1934]; E. WEDEKIND und R. OECHSLEN, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 3987 [1901].

Für die Ausführung der Mikroanalysen sei Fräulein I. BATA, Frau K. ORMAI-SIMON, Fräulein S. SIMON und Frau I. NAGY-GYÖRE gedankt. Für die freundliche Überlassung des zur Darstellung von Ausgangsstoffen notwendigen Cotarnins danken wir der CHEMISCHEN FABRIK ALKALOIDA, Tiszavasvári (Ungarn), und für die Unterstützung dieser Arbeit der UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Umsetzung von 3,4-Dihydro-isochinolinen mit Halogenfettsäureamiden

2-[Carbamoyl-methyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinoliniumchlorid (IIb): 1.91 g (0.01 Mol) 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin wurden mit 1.02 g (0.11 Mol) Chloracetamid in 10 ccm wasserfreiem Dioxan 20 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Das abgeschiedene ölige Produkt erstarrte alsbald kristallin. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Ausb. 1.8 g (63.5 %) gelbe Platten. Schmp. 225° (Zers.) (aus Äthanol).

$C_{13}H_{17}N_2O_3]Cl$ (284.7) Ber. C 54.83 H 6.00 N 9.84 Gef. C 54.86 H 6.02 N 9.72

Pseudocyanid Vb: Farblose Kristalle, Schmp. 188° (aus Wasser).

$C_{14}H_{17}N_3O_3$ (275.3) Ber. C 61.02 H 6.17 N 15.25 Gef. C 61.14 H 6.25 N 15.31

Auf ähnliche Weise wurden auch folgende quartären Salze dargestellt:

2-[Carbamoyl-methyl]-6,7-methylenedioxy-8-methoxy-3,4-dihydro-isochinoliniumchlorid (IIc): Ausb. 95%. Zers.-P. 182° (aus Äthanol + Äthylacetat).

$C_{13}H_{15}N_2O_4]Cl$ (298.7) Ber. C 52.26 H 5.06 Cl 11.87 N 9.38
Gef. C 52.15 H 5.14 Cl 11.59 N 9.41

Pseudocyanid Vc: Farblose Nadeln, Schmp. 152.5° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{15}N_3O_4$ (289.3) Ber. C 58.12 H 5.23 N 14.52 Gef. C 58.28 H 5.26 N 14.23

2-[β-Carbamoyl-äthyl]-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid (II d): Ausb. 90%. Schmp. 172° (aus Äthanol).

$C_{12}H_{15}N_2O]Br$ (283.2) Ber. C 50.89 H 5.34 N 9.89 Gef. C 50.82 H 5.64 N 9.67

Pseudocyanid Vd: Farblose Platten, Schmp. 112° (aus Benzol).

$C_{13}H_{15}N_3O$ (229.3) Ber. C 68.09 H 6.59 N 18.33 Gef. C 68.25 H 6.47 N 18.30

2-[β-Carbamoyl-äthyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid (II e): Ausb. 73.5%. Zers.-P. 205° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{19}N_2O_3]Br$ (343.2) Ber. C 48.98 H 5.58 N 8.16 Gef. C 48.87 H 5.76 N 7.92

Pseudocyanid Ve: Farblose Nadeln, Schmp. 152° (aus Benzol).

$C_{15}H_{19}N_3O_3$ (289.3) Ber. C 62.26 H 6.62 N 14.52 Gef. C 62.36 H 6.54 N 14.72

2-[β-Carbamoyl-äthyl]-6,7-methylenedioxy-8-methoxy-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid (II f): Ausb. 98.5%. Schmp. 201° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{17}N_2O_4]Br$ (357.2) Ber. C 47.10 H 4.79 Br 22.40 N 7.84
Gef. C 47.03 H 4.86 Br 22.31 N 7.75

Pseudocyanid Vf: Farblose Kristalle, Schmp. 167° (aus Benzol).

$C_{15}H_{17}N_3O_4$ (303.3) Ber. N 13.85 Gef. N 13.84

Umsetzung des 3.4-Dihydro-isochinolins mit Chloracetamid: Eine Lösung von 5.2 g (0.04 Mol) 3.4-Dihydro-isochinolin und 1.86 g (0.02 Mol) Chloracetamid in 10 ccm Dioxan wurde unter häufigem Umschütteln 50 Min. auf dem Wasserbade erwärmt, wobei ein alsbald erstarrendes Öl abgeschieden wurde. Dieses wurde nach Abgießen des Dioxans aus 10 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 4.5 g (57%) einer farblosen, bei 100° im Kristallwasser zerfließenden, sodann wieder erstarrenden und oberhalb 300° sich zersetzenden Substanz, aus welcher in der Vakuumpestole beim Sdp. des Toluols 2 Moll. Kristallwasser reversibel entzogen werden können.

$C_{20}H_{22}N_3O]Cl$ (355.9) (kristallwasserfrei) Ber. C 67.49 H 6.02 Cl 9.97 N 11.79
Gef. C 67.21 H 5.71 Cl 10.33 N 11.63

B. Umsetzung von 3.4-Dihydro-isochinolin mit halogenierten, aliphatischen Aminen

2-[β -Amino-äthyl]-3.4-dihydro-isochinoliniumbromid (IVa): Eine Lösung von 2.46 g (0.012 Mol) β -Brom-äthylamin-hydrobromid in 3 ccm Wasser wurde mit 15 ccm 40-proz. Natronlauge versetzt, sodann zweimal mit je 5 ccm Äther schnell extrahiert. Die vereinigten, äther. Lösungen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, sodann in eine Lösung von 1.31 g (0.01 Mol) 3.4-Dihydro-isochinolin in 10 ccm Dioxan gegossen und auf dem Wasserbad 30 Min. lang erwärmt. Die beim Abkühlen abgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und mit wenig Dioxan gewaschen. Ausb. 0.43 g (17%) farblose Nadeln. Schmp. 159° (aus Butanol).

$C_{11}H_{15}N_2]Br$ (255.2) Ber. C 51.76 H 5.87 N 10.90 Gef. C 51.66 H 5.70 N 10.57

Ebenso läßt sich 2-[β -Amino-äthyl]-6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinoliniumbromid (IVb) darstellen. Ausb. 16%. Schmp. 226° (aus Wasser).

$C_{13}H_{19}N_2O_2]Br$ (315.2) Ber. C 49.53 H 6.02 Br 25.35 N 8.88
Gef. C 49.23 H 5.81 Br 25.41 N 8.78

2-[β -Amino-äthyl]-3.4-dihydro-isochinoliniumbromid-hydrobromid (IVa·HBr): Eine Lösung von 3.93 g (0.03 Mol) 3.4-Dihydro-isochinolin und 6.15 g (0.03 Mol) β -Brom-äthylamin-hydrobromid in 14 ccm wasserfreiem Äthanol wurde 20 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Als bald setzte eine exotherme Reaktion ein, und die Lösung füllte sich mit Kristallen, welche noch heiß abgesaugt und mit wenig absol. Äthanol gewaschen wurden. Ausb. 5.9 g (58.5%) grünlichgelbe, nadelförmige Kristalle. Schmp. 245° (aus Methanol).

$C_{11}H_{15}N_2]Br \cdot HBr$ (336.1) Ber. C 39.31 H 4.80 Br 47.59 N 8.33
Gef. C 39.65 H 4.95 Br 47.17 N 8.33

Ebenso wurden folgende 3.4-Dihydro-isochinoliniumbromid-hydrobromide dargestellt:

2-[β -Amino-äthyl]-6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinoliniumbromid-hydrobromid (IVb·HBr): Ausb. 62% gelbe Kristalle, welche bei 100° ein Mol. Kristallwasser reversibel verlieren. Die wasserfreie Substanz schmilzt bei 189°.

$C_{13}H_{19}N_2O_2]Br \cdot HBr \cdot H_2O$ (414.2) Ber. C 37.69 H 5.35 Br 38.59 N 6.76
Gef. C 37.85 H 5.32 Br 38.39 N 6.88

2-[β -Amino-äthyl]-6.7-methylendioxy-8-methoxy-3.4-dihydro-isochinoliniumbromid-hydrobromid (IVc·HBr): Das als Nebenprodukt gleichzeitig auskristallisierende „Norcotarnin“-hydrobromid wurde mit der vierfachen Menge heißen Butanols herausgelöst. Ausb. 22% gelbe, blattförmige Kristalle, Zers.-P. 209° (aus Methanol).

$C_{13}H_{17}N_2O_3]Br \cdot HBr$ (410.1) Ber. C 38.07 H 4.42 Br 38.97 N 6.83
Gef. C 37.77 H 4.55 Br 38.96 N 6.85

2-[γ -Amino-propyl]-3.4-dihydro-isocholiniumbromid-hydrobromid (IVd·HBr): Ausb. 49.5% farblose Nadeln, Schmp. 192° (aus Äthanol).

$C_{12}H_{17}N_2]Br \cdot HBr$ (350.1) Ber. C 41.17 H 5.18 Br 45.65 N 8.00
Gef. C 40.95 H 5.12 Br 45.95 N 7.99

2-[γ -Amino-propyl]-6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isocholiniumbromid-hydrobromid (IVe·HBr): Ausb. 49% gelbe Kristalle mit 1 Mol. Kristallwasser, das sich reversibel entziehen läßt. Schmp. 199° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{21}N_2O_2]Br \cdot HBr \cdot H_2O$ (428.2) Ber. C 39.27 H 5.65 Br 37.32 N 6.54
Gef. C 39.55 H 5.60 Br 36.94 N 6.41

2-[γ -Amino-propyl]-6.7-methylendioxy-8-methoxy-3.4-dihydro-isocholiniumbromid-hydrobromid (IVf·HBr): Ausb. 40% gelbe Kristalle, Zers.-P. 193° (aus Butanol).

$C_{14}H_{19}N_2O_3]Br \cdot HBr$ (424.2) Ber. C 39.64 H 4.75 Br 37.68 N 6.60
Gef. C 39.93 H 4.48 Br 37.75 N 6.56

C. Umsetzung der 3.4-Dihydro-isocholiniumsalze mit Natronlauge

2-Oxo-8.9-dimethoxy-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-imidazo[2.1-a]isocholinin (VIb): 1.42 g (0.005 Mol) Iib wurden in 2 ccm Wasser gelöst und die gelbe Lösung mit 2 ccm 20-proz. Natronlauge tropfenweise versetzt. Aus der entfärbten Lösung wurden in einigen Min. farblose Kristalle abgeschieden, welche am nächsten Tag abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurden. Ausb. 1.25 g (99%). Schmp. 196° (aus Äthanol).

$C_{13}H_{16}N_2O_3$ (248.3) Ber. C 62.88 H 6.49 N 11.28 Gef. C 62.93 H 6.36 N 11.33

Ebenso wurden folgende Verbindungen dargestellt:

2-Oxo-8.9-methylendioxy-10-methoxy-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-imidazo[2.1-a]isocholinin (VIC): Ausb. fast quantitativ. Farblose Kristalle, Schmp. 220° (aus Äthanol).

$C_{13}H_{14}N_2O_4$ (262.2) Ber. C 59.53 H 5.38 N 10.68 Gef. C 59.76 H 5.49 N 10.64

2-Oxo-1.3.4.6.7.11b-hexahydro-2H-pyrimido[2.1-a]isocholinin (VIIa): Ausb. 75% farblose Kristalle, Schmp. 131° (aus Benzol).

$C_{12}H_{14}N_2O$ (202.2) Ber. C 71.25 H 6.97 N 13.85 Gef. C 71.50 H 7.03 N 13.87

2-Oxo-9.10-dimethoxy-1.3.4.6.7.11b-hexahydro-2H-pyrimido[2.1-a]isocholinin (VIIb): Ausb. 90% farblose Kristalle, Schmp. 183°.

$C_{14}H_{18}N_2O_3$ (262.3) Ber. C 64.10 H 6.91 N 10.68 Gef. C 64.33 H 6.84 N 10.45

2-Oxo-9.10-methylendioxy-11-methoxy-1.3.4.6.7.11b-hexahydro-2H-pyrimido[2.1-a]isocholinin (VIIc): Ausb. 94% farblose Kristalle, Schmp. 188° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{16}N_2O_4$ (276.3) Ber. C 60.86 H 5.84 N 10.14 Gef. C 60.84 H 5.91 N 10.14

1.2.3.5.6.10b-Hexahydro-imidazo[2.1-a]isocholinin (VIIIa): Ausb. 97% farblose Kristalle, Schmp. 85° (aus Petroläther).

$C_{11}H_{14}N_2$ (174.2) Ber. C 75.82 H 8.10 N 16.09 Gef. C 75.98 H 8.26 N 16.44

8.9-Dimethoxy-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-imidazo[2.1-a]isocholinin (VIIIb): Ausb. 96% farblose Kristalle, Schmp. 116° (aus Benzol).

$C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234.3) Ber. C 66.64 H 7.74 N 11.96 Gef. C 66.60 H 7.85 N 12.17

8.9-Methylendioxy-10-methoxy-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-imidazo[2.1-a]isocholinin (VIIIc): Ausb. 64.5% farblose Kristalle, Schmp. 64° (aus Äther).

$C_{13}H_{16}N_2O_3$ (248.3) Ber. C 62.87 H 6.49 N 11.28 Gef. C 62.93 H 6.70 N 11.29

1.3.4.6.7.11b-Hexahydro-2H-pyrimido[2.1-a]isochinolin (IXa): Ausb. 63.5% farblose Kristalle, Schmp. 83° (aus Petroläther).

$C_{12}H_{16}N_2$ (188.3) Ber. C 76.55 H 8.56 N 14.88 Gef. C 76.62 H 8.58 N 14.79

9.10-Dimethoxy-1.3.4.6.7.11b-hexahydro-2H-pyrimido[2.1-a]isochinolin (IXb): Ausb. 72.5% farblose Rosetten, Schmp. 96° (aus Petroläther).

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248.3) Ber. C 67.71 H 8.12 N 11.28 Gef. C 67.53 H 8.25 N 11.55

9.10-Methylenedioxy-11-methoxy-1.3.4.6.7.11b-hexahydro-2H-pyrimido[2.1-a]isochinolin (IXc): Ausb. 84% farblose Rosetten, Schmp. 56° (aus Äther).

$C_{14}H_{18}N_2O_3$ (262.3) Ber. C 64.10 H 6.92 N 10.68 Gef. C 63.83 H 6.83 N 10.67

D. Hydrogenolyse der unter C. beschriebenen Verbindungen

2-[Carbamoyl-methyl]-6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (Xb)

a) Eine Lösung von 0.50 g (0.002 Mol) *Vib* in Äthylacetat wurde in Gegenwart von 0.5 g etwa 8-proz. Pd-Kohle katalyt. hydriert. Das Reaktionsgemisch nahm 90% der ber. Menge Wasserstoff (45 ccm) innerhalb von 6 Min. auf; nach 1/2 Stde. war die Wasserstoffaufnahme beendet. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen des Filtrats wurde der ölige Rückstand mit 2 ccm Äthanol versetzt, wobei blattförmige Kristalle abgeschieden wurden. Ausb. 0.42 g (84%). Schmp. 157.5°.

b) Eine Lösung von 3.8 g (0.02 Mol) 6.7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin⁸⁾ und 1.02 g (0.011 Mol) Chloracetamid in 30 ccm wasserfreiem Dioxan wurde auf dem Wasserbad 1 Stde. erwärmt, sodann von den abgeschiedenen Kristallen des 6.7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorids heiß abfiltriert und mit wasserfreiem Dioxan nachgewaschen. Aus den vereinigten Dioxanlösungen wurden beim Abkühlen farblose Kristalle abgeschieden. Ausb. 1.75 g (71.5%) einer bei 157° schmelzenden Substanz; keine Schmelzpunktsdepression mit dem nach a) erhaltenen Produkt.

$C_{13}H_{18}N_2O_3$ (250.3) Ber. C 62.38 H 7.24 N 11.19 Gef. C 62.51 H 7.25 N 11.25

Die wie bei a) ausgeführte Hydrogenolyse der unter C. beschriebenen weiteren Verbindungen lieferte folgende Tetrahydro-isochinolinderivate:

2-[Carbamoyl-methyl]-6.7-methylenedioxy-8-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (Xc): Ausb. 86% einer farblosen, bei 170° schmelzenden, kristallinen Substanz (aus Äthanol), welche mit dem aus Nor-hydrocotarnin⁴⁾ und Chloracetamid dargestellten authent. Produkt keine Schmelzpunktsdepression zeigte.

$C_{13}H_{16}N_2O_4$ (264.3) Ber. C 59.08 H 6.10 N 10.60 Gef. C 59.20 H 6.14 N 10.60

2-[β-Carbamoyl-äthyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (Xd): Ausb. 90% farblose Nadeln, Schmp. 85° (aus Äther). Die Verbindung zeigte mit dem aus 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolin⁹⁾ und β-Brom-propionamid dargestellten authent. Produkt keine Schmelzpunktsdepression.

$C_{12}H_{16}N_2O$ (204.3) Ber. C 70.55 H 7.89 N 13.72 Gef. C 70.51 H 8.00 N 13.75

2-[β-Carbamoyl-äthyl]-6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (Xe): Ausb. 86% farbloses, nichtkristallisierbares, öliges Produkt, dessen bei 184° (Zers.) schmelzendes Pikrat mit dem Pikrat des aus 6.7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin und β-Brom-propionamid dargestellten Produktes keine Schmelzpunktsdepression zeigte.

$C_{14}H_{20}N_2O_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (493.4) Ber. C 48.68 H 4.69 N 14.19
Gef. C 48.72 H 4.67 N 13.90

⁹⁾ E. BAMBERGER und W. DIECKMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 1208 [1893].

2-[β -Carbamoyl- α thyl]-6.7-methylendioxy-8-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (Xf): Ausb. 79% farblose Nadeln, Schmp. 135°. Das Produkt zeigte mit der aus „Nor-hydrocotarin“ und β -Brom-propionamid dargestellten Verbindung keine Schmelzpunktsdepression.

$C_{14}H_{18}N_2O_4$ (278.3) Ber. C 60.42 H 6.52 N 10.07 Gef. C 60.43 H 6.54 N 9.97

2-[β -Amino- α thyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XIa): Ausb. 91% farbloses Öl. Schmp. des stark hygroskopischen Dihydrobromids 167° (aus Äthanol).

$C_{11}H_{16}N_2 \cdot 2 HBr$ (338.1) Ber. C 39.07 H 5.37 N 8.28 Gef. C 38.60 H 5.32 N 7.96

2-[β -Amino- α thyl]-6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XIb): Ausb. 96% farbloses Öl. Schmp. seines ein Mol. Kristallwasser enthaltenden Dihydrochlorids 243° (aus Methanol).

$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$ (327.2) Ber. C 47.71 H 7.39 Cl 21.67 N 8.56
Gef. C 47.51 H 7.27 Cl 21.60 N 8.61

2-[β -Amino- α thyl]-6.7-methylendioxy-8-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XIc): Ausb. 93%. Schmp. des Dihydrochlorids 229° (Zers.) (aus Äthanol).

$C_{13}H_{18}N_2O_3 \cdot 2 HCl$ (323.2) Ber. C 48.30 H 6.24 Cl 21.94 N 8.67
Gef. C 48.56 H 6.57 Cl 21.70 N 8.59

2-[γ -Amino-propyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XI d): Ausb. 95%. Schmp. des Dihydrochlorids 262° (aus Methanol/Äther).

$C_{12}H_{18}N_2 \cdot 2 HCl$ (263.2) Ber. C 54.75 H 7.66 Cl 26.94 N 10.64
Gef. C 54.85 H 7.66 Cl 26.50 N 10.69

2-[γ -Amino-propyl]-6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XI e): Ausb. 92%. Schmp. des Dihydrochlorids 236–237° (aus Methanol).

$C_{14}H_{22}N_2O_2 \cdot 2 HCl$ (323.3) Ber. C 52.01 H 7.48 Cl 21.93 N 8.67
Gef. C 52.09 H 8.06 Cl 21.80 N 8.42

2-[γ -Amino-propyl]-6.7-methylendioxy-8-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XI f): Ausb. 89%. Schmp. des Dihydrochlorids 222° (aus Methanol).

$C_{14}H_{20}N_2O_3 \cdot 2 HCl$ (337.2) Ber. C 49.86 H 6.58 N 8.31
Gef. C 50.12 H 6.55 N 8.39

E. Untersuchungen zur Strukturbestimmung des aus zwei Moll. 3.4-Dihydro-isochinolin und 1 Mol. Chloracetamid gebildeten Salzes sowie der daraus freisetzbaren Base

Reaktion des Salzes $C_{20}H_{22}ClN_3O$ mit Natronlauge: 3.55 g der Substanz wurden, in 60 ccm Wasser gelöst, tropfenweise mit 20 ccm 20-proz. Natronlauge versetzt, die abgeschiedenen farblosen, nadelförmigen Kristalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 3.3 g. Schmp. 196° (aus Äthanol).

$C_{20}H_{23}N_3O_2$ (337.4) Ber. C 71.19 H 6.87 N 12.45 Gef. C 71.35 H 6.59 N 12.31

Pikrat: Schmp. 180° (aus Butanol).

$C_{20}H_{23}N_3O_2 \cdot C_6H_5N_3O_7$ (566.5) Ber. C 55.12 H 4.62 N 14.84
Gef. C 55.34 H 4.41 N 14.97

Acetylderivat: Schmp. 248° (aus Äthanol).

$C_{22}H_{25}N_3O_3$ (379.4) Ber. C 69.64 H 6.64 N 11.08 Gef. C 69.88 H 6.49 N 11.16

Hydrolyse der Base $C_{20}H_{23}N_3O_2$ mit Bromwasserstoffsäure; 3.4-Dihydro-isocarboxystyryl-N-essigsäure (XII): 1.8 g der Base $C_{20}H_{23}N_3O_2$ wurden mit 30 ccm 40-proz. Bromwasserstoffsäure 1 Stde. gekocht, sodann das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft, die zurückgebliebene, hygroskopische Kristallmasse in 10 ccm Wasser gelöst und nach Alkalisieren mit

Äther extrahiert. Aus der äther. Lösung wurden 0.75 g — in Form des Pikrats (Schmp. 174°) identifiziertes — 3.4-Dihydro-isochinolin zurückgewonnen. Nach Ansäuern der wäßr. Lösung wurden 0.90 g XII in farblosen Nadeln abgeschieden. Schmp. 187° (aus Wasser). IR-Spektrum (in Äthanol): 1650/cm (Säureamid-CO), 1730/cm (Carboxyl-CO); (in Aceton): 3560/cm (OH).

$C_{11}H_{11}NO_3$ (205.2) Ber. C 64.38 H 5.40 N 6.82 Gef. C 64.36 H 5.31 N 6.85

Abbau von 3.4-Dihydro-isocarbostyryl-N-essigsäure (XII): 2.05 g (0.01 Mol) XII wurden in 5 ccm Chinolin gelöst, in Gegenwart von 1 g Kupferbronze 5 Stdn. (bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung) auf 230° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die filtrierte Lösung angesäuert, 4 mal mit je 20 ccm Äther extrahiert, die vereinigten äther. Lösungen getrocknet, sodann der Äther abdestilliert. Das zurückgebliebene, gelbliche, neutrale Öl (2-Methyl-3.4-dihydro-isocarbostyryl) wurde durch Reduktion mit LiAlH₄ in ein öliges Produkt von charakteristischem Geruch übergeführt, dessen bei 221° schmelzendes Hydrochlorid (aus Äthanol/Äther) bzw. bei 151° schmelzendes Pikrat mit authent. Salzen⁸⁾ des 2-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolins keine Schmelzpunktsdepression zeigten.