

MANUEL LORA-TAMAYO, RAMON MADROÑERO
und MANFRED STUD

Über Derivate des Isochinolin-chinons-(5.8)

Aus dem Instituto de Química „Alonso Barba“ (C. S. I. C.), Madrid (Spanien)

(Eingegangen am 20. März 1962)

Durch Entmethylierung verschiedener 5.8-Dimethoxy-isochinolin- und 5.8-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-Derivate wurden die entsprechenden 5.8-Dihydroxy-Verbindungen dargestellt. Sie können durch Oxydation in Derivate des Isochinolin-chinons-(5.8) übergeführt werden; deren Unbeständigkeit erschwert die Isolierung und Reinigung.

Nur wenige heterocyclische Chinone wurden bislang auf biologische Aktivität untersucht. S. PETERSEN, W. GAUSS und E. URBSCHAT¹⁾ weisen zum Beispiel darauf hin, daß das 6-Äthylenimino-chinolin-chinon-(5.8) *in vitro* cytostatisch wirksam ist. PRATT und Mitarb.²⁾ stützen sich auf die antimalarischen Eigenschaften von 3-Alkyl-naphthochinonen-(1.4) sowie auf die parasitiziden der 3-Aminomethyl-naphthochinone-(1.4) und prüfen einige analoge Chinolinverbindungen in dieser Richtung. W. G. CHRISTENSEN und M. A. DOLLIVER³⁾ sowie A. M. ANSBACHER⁴⁾ haben unabhängig voneinander analoge Chinolin-Verbindungen des Vitamins K beschrieben, die praktisch keine antihämorrhagische Wirkung zeigen. Die Gruppen von GRAEF⁵⁾ und SCHOFIELD⁶⁾ untersuchten Chinonderivate des Chinolins auf antituberkulose und bakterizide Eigenschaften.

Noch weniger weiß man über Isochinolin-chinone, und es scheint interessant, deren biologische Aktivität derjenigen bekannter Chinolin-chinone gegenüberzustellen. Die Synthese von 3,4-Dihydro-isochinolin-Derivaten über Nitriliumsalze⁷⁾ ist von uns besonders für die in den Stellungen 5 und 8 methoxylierten Derivate studiert worden⁸⁾. Solche 5.8-Dimethoxy-Verbindungen dienten als Ausgangsprodukte für die Synthese von Isochinolin-chinonen-(5.8).

Die Dehydrierung der 3,4-Dihydro-isochinoline I bot in wasserfreiem Xylol unter Verwendung von 10% Palladium auf Aktivkohle keine Schwierigkeiten; es genügt, die Mischung 2–3 Stunden unter Rückfluß zu erhitzen. Die Unlöslichkeit der Produkt-Hydrochloride in Wasser in fast allen Fällen begünstigte ihre Isolierung und Reinigung. So wurden praktisch quantitativ die Isochinoline II erhalten.

1) *Angew. Chem.* **67**, 217 [1955].

2) Y. T. PRATT und N. L. DRAKE, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 37, 4664 [1955]; **79**, 5024 [1957].

3) *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 1470 [1941].

4) *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **46**, 421 [1941].

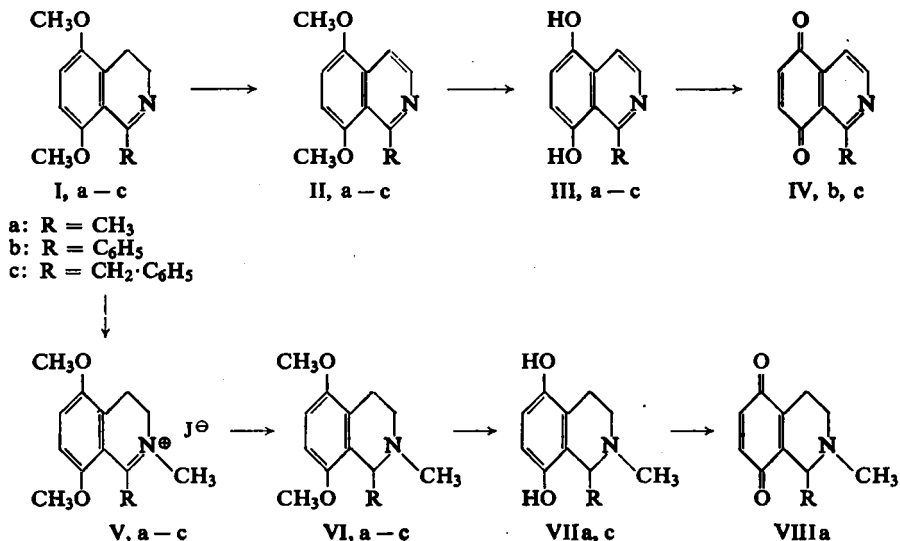
5) E. GRAEF, J. M. FREDERICKSEN und A. BURGER, *J. org. Chemistry* **11**, 257 [1946].

6) R. LONG und K. SCHOFIELD, *J. chem. Soc. [London]* **1953**, 3161, 3919; **1954**, 570.

7) M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und G. GARCIA MUÑOZ, *Chem. Ber.* **93**, 289 [1960].

8) M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO, G. GARCIA MUÑOZ, J. MARTINEZ MARZAL und M. STUD, *Chem. Ber.* **94**, 199 [1961].

Die Dimethyläther II wurden durch Kochen mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure leicht in die Diphenole III übergeführt und als stabile Hydrobromide isoliert. Dagegen sind die Diphenole als freie Basen wenig beständig. Deshalb haben wir bei den folgenden Oxydationsversuchen die Salze verwandt. Bei der Chromsäure-Oxydation führte die Entwicklung von Brom in einer Sekundärreaktion zum Angriff des Benzolkernes; man gelangte zu komplexen Bromierungsprodukten.



Die durch Entmethylierung der Basen II mit konz. Salzsäure im Bombenrohr gewonnenen Hydrochloride der Diphenole gingen während der Chromsäure-Oxydation diese Sekundärreaktion nicht ein.

Die Oxydation in saurem Medium mit Kaliumdichromat oder Eisen(III)-chlorid gab, zweifellos wegen der geringen Stabilität der Chinone in diesem Medium, nur geringe Ausbeuten. Unter bestimmten Versuchsbedingungen zeigte das IR-Spektrum die Bildung des Chinons, wies aber ebenso auf die Anwesenheit von Carboxylgruppen hin, was auf eine Ringöffnung schließen läßt; solche Produkte waren jedoch nicht isolierbar. Unter Verwendung von Kaliumhexacyanoferrat(III) in alkalischem Medium verlief die Reaktion günstiger.

Dieses Agens scheint zur Synthese von Chinonen wenig gebräuchlich zu sein. J. HARLEY-MASON und A. H. JACKSON⁹⁾ benutzen es z. B. zur Darstellung von Serotonin und verwandten Produkten. E. BIEKERT und W. SCHÄFER¹⁰⁾ haben es kürzlich zur Darstellung von Chinonen der Chinolinreihe angewandt. Seine Verwendung bietet in unserem Falle außerdem den Vorteil, die Oxydation in einem Lösungsmittel vorzunehmen, das das gebildete Chinon aufnimmt.

Es gelang uns so, 1-Phenyl- (IVb) und das 1-Benzyl-isochinolin-chinon-(5.8) (IVc) zu isolieren, ein recht zufriedenstellendes Ergebnis, wenn man die oben besprochene Unbeständigkeit dieser Verbindungen bedenkt.

⁹⁾ J. chem. Soc. [London] 1954, 3651.

¹⁰⁾ Chem. Ber. 93, 642 [1960].

Auch bei Oxydation der 1.2.3.4-Tetrahydro-Derivate, die evtl. stabilere Chinone erwarten ließen, liegen die Verhältnisse nicht günstiger. Wir überführten die 3.4-Dihydro-isochinoline I in die Jodmethylate V und diese wiederum durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid gemäß den Angaben von KARRER und Mitarb.¹¹⁾ in die Tetrahydroderivate VI. Bromwasserstoffsäure oder besser Salzsäure bewirkte die Ätherspaltung zu den Tetrahydro-diphenolen VII, deren Oxydation wir mit denselben Agentien wie bei III versuchten. In saurem, für die Oxydation bevorzugtem Medium wurde eine größere Stabilität festgestellt. Die Ausbeuten waren jedoch auch wegen der schwierigen Reinigung niedrig. Als typisches Beispiel sei der Fall des 1.2-Dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-Derivates VIIIa angeführt.

Unser aufrichtiger Dank gilt dem PATRONATO „JUAN DE LA CIERVA“ FÜR TECHNISCHE FORSCHUNG für das einem unserer Mitarbeiter (M. S.) gewährte Stipendium.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von J. PRIETO unter Anleitung von Dr. J. CALDERON im mikroanalytischen Laboratorium des Instituto de Química „Alonso Barba“ ausgeführt. Beiden gilt unser Dank für ihre wertvolle Mitarbeit.

Die 3.4-Dihydro-isochinolin-Derivate wurden, wie früher beschrieben⁸⁾, durch Umsetzung von α -Chlor- β -[2.5-dimethoxy-phenyl]-äthan mit Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexen erhalten.

1. Darstellung von 5.8-Dimethoxy-isochinolin

Sämtliche Verbindungen wurden durch katalyt. Dehydrierung der entsprechenden 3.4-Dihydro-Derivate nach der folgenden allgemeinen Methode erhalten:

0.1 Mol 3.4-Dihydro-Base I, gelöst in 20 ccm wasserfreiem Xylol, wurde 4 Stdn. unter Rückfluß in Gegenwart von 0.4 g 10-proz. Palladium/Aktivkohle erhitzt. Danach filtrierte man den Katalysator in der Wärme ab und ließ die Lösung abkühlen. Fiel die Base kristallin aus, so filtrierte man. War dies nicht der Fall, so extrahierte man die Xylollösung einige Male mit 20-proz. Salzsäure. Aus diesem Extrakt erhielt man die Base durch Alkalisieren mit Natronlauge, Extraktion mit Äther und Vertreiben des Lösungsmittels. Die Ausbeuten waren praktisch quantitativ. In allen Fällen wurde das Produkt, genügend rein für die nächste Stufe, über das Pikrat charakterisiert.

5.8-Dimethoxy-1-methyl-isochinolin (IIa), Pikrat-Schmp. 194° (aus Äthanol).

$C_{12}H_{13}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (432.3) Ber. C 50.01 H 3.72 N 12.95 Gef. C 49.97 H 3.75 N 12.90

5.8-Dimethoxy-1-phenyl-isochinolin (IIb), Pikrat-Schmp. 205° (aus Äthanol).

$C_{17}H_{15}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (494.4) Ber. C 55.86 H 3.66 N 11.32 Gef. C 55.73 H 3.88 N 11.38

5.8-Dimethoxy-1-benzyl-isochinolin (IIc), Pikrat-Schmp. 215–216° (aus Äthanol).

$C_{18}H_{17}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (508.4) Ber. C 56.68 H 3.97 N 11.01 Gef. C 56.56 H 3.93 N 11.19

2. Synthese von 2-Methyl-5.8-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-Derivaten (VI)

Diese Verbindungen gewannen wir durch Reduktion der entsprechenden 2-Methyl-5.8-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinoliniumjodide (V) mit Lithiumaluminiumhydrid. Die Jodide V sind leicht und in praktisch quantitativen Ausbeuten durch 3–5stdg. Erhitzen der 3.4-Dihydro-isochinoline I mit überschüss. Methyljodid zugänglich. Die Reaktion kann mit oder ohne

¹¹⁾ H. SCHMID und P. KARRER, Helv. chim. Acta 32, 960 [1949].

Lösungsmittel durchgeführt werden. Äther führt zu unreinen Produkten, Aceton oder Acetonitril gestatten die Isolierung reinerer Jodide. Sie besitzen alle eine definierte Kristallstruktur und eine von Blaußgelb bis zu Gelb wechselnde Farbe.

1.2-Dimethyl-5.8-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinoliniumjodid (Va), Schmp. 198–199° (aus Äthanol).

$C_{13}H_{18}NO_2J$ (347.2) Ber. C 44.97 H 5.23 N 4.03 Gef. C 45.19 H 5.29 N 3.95

2-Methyl-5.8-dimethoxy-1-phenyl-3.4-dihydro-isochinoliniumjodid (Vb), Schmp. 230° (aus Äthanol).

$C_{18}H_{20}NO_2J$ (409.3) Ber. C 52.82 H 4.93 N 3.42 Gef. C 52.68 H 4.73 N 3.48

2-Methyl-5.8-dimethoxy-1-benzyl-3.4-dihydro-isochinoliniumjodid (Vc), Schmp. 195–197° (aus Äthanol/Äther).

$C_{19}H_{22}NO_2J$ (423.3) Ber. C 53.91 H 5.24 N 3.31 Gef. C 53.65 H 5.09 N 3.48

Reduktion der Jodide V: Einer magnetisch gerührten und gegen Feuchtigkeit geschützten Suspension von 0.01 Mol *Lithiumaluminiumhydrid* in Äther setzte man 0.005 Mol des jeweiligen *Jodids V* zu. Die Farbe der Lösung, zu Beginn Tiefgelb, ging, je nachdem, in Weiß oder Blaußgelb über. Nach der Zugabe wurde weitergerührt und das Reaktionsgemisch weitere 2 Stdn. im Sieden gehalten.

Sobald die Lösung abgekühlt war, wurde überschüss. Reduktionsmittel und der gebildete Komplex zuerst mit Wasser, dann mit 20-proz. Natronlauge hydrolysiert. Bevor man die gesamte Mischung mit Äther extrahierte, filtrierte man, falls nötig. Die Suspension und die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Vertreiben des Äthers blieb die freie Base, im allgemeinen in fester Form, zurück.

Die Ausbeuten waren in allen Fällen praktisch quantitativ, wenn auch von der Reinheit des angewandten Produktes abhängig. Die Hydrierungsprodukte waren rein genug für die nachfolgende Reaktion. Zu ihrer Charakterisierung wurden sie in die Pikrate übergeführt.

1.2-Dimethyl-5.8-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (VIa), Pikrat-Schmp. 213° (aus Äthanol).

$C_{13}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (450.4) Ber. C 50.66 H 4.92 N 12.43 Gef. C 50.43 H 4.73 N 12.40

2-Methyl-5.8-dimethoxy-1-phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (VIb), Pikrat-Schmp. 181 bis 183° (aus Äthanol).

$C_{18}H_{21}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (512.5) Ber. C 56.23 H 4.72 N 10.92 Gef. C 56.50 H 4.99 N 10.84

2-Methyl-5.8-dimethoxy-1-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (VIc), Pikrat-Schmp. 160 bis 163° (aus Äthanol).

$C_{19}H_{23}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (526.5) Ber. C 57.03 H 4.97 N 10.63 Gef. C 56.93 H 4.94 N 10.50

3. Entmethylierungsreaktionen

a) *Mit Salzsäure:* 0.01 Mol der 5.8-Dimethoxy-Verbindung, gelöst in 15 ccm Salzsäure, wurden im Einschlußrohr 2–3 Stdn. auf 170° erhitzt. Kühlt man daraufhin ab, so kristallisierte im allgemeinen das Hydrochlorid der entsprechenden 5.8-Dihydroxy-Base aus. Bei Verbindungen niederen Molekulargewichtes ist es nötig, den Überschuß an Salzsäure i. Vak. abzudestillieren. Das Hydrochlorid läßt sich aus Äthanol oder Äthanol/Äther umkristallisieren.

b) *Mit Bromwasserstoffsäure:* 0.01 Mol 5.8-Dimethoxy-Verbindung löste man in 50 ccm frisch dest. Bromwasserstoffsäure und hielt die Mischung 4–5 Stdn. unter Rückfluß. Nach Abziehen der überschüss. Bromwasserstoffsäure i. Vak. verblieb das Hydrobromid der 5.8-

Dihydroxy-Base als kristalliner Rückstand; es kann aus n-Butanol oder Äthanol/Äther umkristallisiert werden.

Die Erhitzungsdauer kann erheblich vermindert werden, wenn man die Reaktion, wie unter a) beschrieben, im Einschlußrohr vornimmt, oder wenn man Bromwasserstoffsäure höherer Konzentration als der eines dest. azeotropen Gemisches verwendet. Diese konzentriertere Bromwasserstoffsäure ist bei 0° leicht durch Sättigen eines azeotropen Gemisches mit Bromwasserstoff zugänglich. Die von uns bei einigen der Reaktionen verwendete Bromwasserstoffsäure hatte die Dichte 1.54.

Die nach einer dieser Methoden erhaltenen Produkte wurden zu ihrer Charakterisierung in Pikrate übergeführt.

5.8-Dihydroxy-1-methyl-isochinolin (IIIa), Pikrat-Schmp. 197–199° (aus Äthanol).

$C_{10}H_9NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (404.3) Ber. C 47.53 H 2.99 N 13.86 Gef. C 47.82 H 3.12 N 14.01

5.8-Dihydroxy-1-phenyl-isochinolin (IIIb), Pikrat-Schmp. 215° (aus Äthanol).

$C_{13}H_{11}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (466.4) Ber. C 54.08 H 3.03 N 12.01 Gef. C 54.14 H 3.37 N 11.92

5.8-Dihydroxy-1-benzyl-isochinolin (IIIc), Pikrat-Schmp. 175–176° (aus Äthanol).

$C_{16}H_{13}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (480.4) Ber. C 55.00 H 3.36 N 11.66 Gef. C 55.10 H 3.63 N 11.46

1.2-Dimethyl-5.8-dihydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (VIIa), Pikrat-Schmp. 204° (aus Äthanol).

$C_{11}H_{15}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (422.3) Ber. C 48.34 H 4.30 N 13.27 Gef. C 48.32 H 4.21 N 13.03

2-Methyl-5.8-dihydroxy-1-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (VIIc), Hydrobromid-Schmp. 220–223° (aus n-Butanol).

$C_{17}H_{19}NO_2 \cdot HBr$ (350.3) Ber. C 58.29 H 5.76 N 4.00 Gef. C 58.35 H 5.90 N 3.91

4. Oxydationsreaktionen

Von allen untersuchten Oxydationsmitteln erscheint einerseits Kaliumdichromat in saurem, andererseits Kaliumhexacyanoferrat(III) in basischem Medium das wirksamste zu sein. Im ersten Falle benötigt man das Hydrochlorid der entsprechenden Base. Die erreichten Resultate sind wegen der Unbeständigkeit der erwarteten Chinone nicht sehr befriedigend. In keinem Falle konnten wir die freien Basen isolieren. Im folgenden werden einige Beispiele unter Verwendung der beiden Oxydationsmittel gegeben.

a) Chromsäure-Oxydation

Das folgende Beispiel ist charakteristisch für die Reaktion mit diesem Oxydationsmittel.

1.2-Dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-chinon-(5.8) (VIIIa): 0.4 g (ca. 0.002 Mol) *1.2-Dimethyl-5.8-dihydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid* (entspr. VIIa) wurden, in möglichst wenig Wasser gelöst, mit einer Lösung von 0.4 g *Kaliumdichromat* in 3 ccm Wasser behandelt, das mit wenigen Tropfen konz. Schwefelsäure angesäuert war. Die entstandene Lösung kühlte man in Methanol/Trockeneis, bis ein gelber Niederschlag auftrat. Er wurde abgetrennt und in Aceton aufgenommen, so daß nur eine geringe Menge eines rötlichen Feststoffes von anorganischer Beschaffenheit übrigblieb. Man filtrierte die acetonische Lösung in der Kälte durch Tierkohle, trocknete über wasserfreiem Natriumsulfat und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab.

Der verbliebene Rückstand wurde, in Wasser gelöst, mit wäbr. gesätt. Pikrinsäurelösung versetzt. Der gebildete gelbe Niederschlag wurde bei Raumtemperatur in Methanol gelöst, da das Pikrat durch Erhitzen der Lösung zerstört wird. In einer Kältemischung kristallisierte das *Pikrat* in einer für die Analyse hinreichenden Reinheit aus. Schmp. 164–166°.

$C_{11}H_{13}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (420.3) Ber. C 48.57 H 3.84 N 13.33 Gef. C 48.51 H 3.88 N 13.43

b) Oxydation mit Kaliumhexacyanoferrat(III)

Die mit diesem Oxydationsmittel erhaltenen Resultate befriedigen mehr. Trotzdem erschwert auch hier die Unbeständigkeit des gebildeten Produktes seine Isolierung und Handhabung.

Das folgende Beispiel ist charakteristisch für das Verfahren mit diesem Oxydationsmittel.

1-Phenyl-isochinolin-chinon-(5.8) (IVb): In einem 500-ccm-Erlenmeyer-Kolben wurden 2 g *5.8-Dihydroxy-1-phenyl-isochinolin-hydrobromid* (entspr. III b) in 100 ccm Wasser gelöst und dazu nacheinander etwa 100 ccm Essigester, dann tropfenweise eine Lösung von 4.1 g *Kaliumhexacyanoferrat(III)* und 1.6 g Natriumhydrogencarbonat in 100 ccm Wasser gegeben. Die Zugabe erfolgte bei Raumtemperatur unter Rühren. Während des Reaktionsverlaufes wechselte die Farbe in Rot oder Grünrot über. Man ließ anschließend über Nacht stehen, trennte die organische Schicht ab und schüttelte die wäßrige wiederholt mit Essigester aus. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zum Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. destilliert.

Der aus rohem Chinon bestehende Destillationsrückstand wurde, in Äthanol gelöst, mit äthanol., gesätt. Pikrinsäurelösung versetzt. Das gebildete *Pikrat* wurde wie oben umkristallisiert. Schmp. 194—197° (Zers.).

$C_{15}H_9NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (464.3) Ber. C 54.32 H 2.61 N 12.07 Gef. C 54.07 H 2.59 N 12.01

1-Benzyl-isochinolin-chinon-(5.8) (IVc) gewannen wir analog aus III c. *Pikrat*-Schmp. 158° (aus Äthanol).

$C_{16}H_{11}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (478.4) Ber. C 55.23 H 2.95 N 11.71 Gef. C 55.53 H 2.98 N 11.50