

## Dezső Korbonits und Kálmán Harsányi

## Beiträge zur Chemie

der heterocyclischen, pseudobasischen Aminocarbinole, XXXI<sup>1)</sup>Eine neue Isochinolin-Ringschlußreaktion, VIII<sup>1a)</sup>

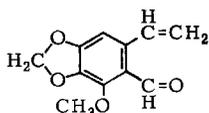
## Synthese eines Biisochinolyls-(2.2')

Aus dem Forschungslaboratorium der Pharmazeutischen und Chemischen Werke Chinoin in Budapest, Ungarn

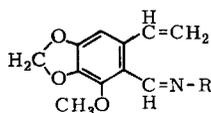
(Eingegangen am 28. Mai 1965)

Die Hydrazonderivate **2e–h** des Cotarnons (**1**) werden durch katalytische Kaliumcyanid-Mengen in alkalischem Alkohol in das Isochinolinderivat **4** umgewandelt. Cotarn-azin (**5**) ergibt unter ähnlichen Bedingungen ein Gemisch von **4** und **6**, ohne Cyanidkatalysator das Derivat **7** des Biisochinolyls-(2.2').

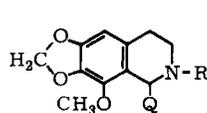
In früheren Arbeiten<sup>2)</sup> haben wir mitgeteilt, daß die Reaktion von Cotarnon **1** und primären Aminen mit nucleophilen Reagentien in Äthanol die Tetrahydroisochinoline **3** pseudobasischen Charakters liefert. Der Ringschluß ist auch aus entsprechenden Schiffchen Basen **2a–c** durchführbar.

**1**

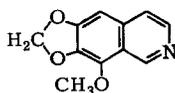
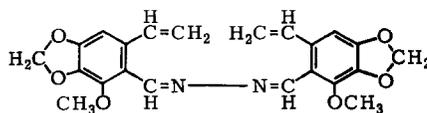
- a:** R = Alkyl  
**b:** R = Aralkyl  
**c:** R = Aryl  
**d:** R = OH

**2a–h**

- e:** R = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
**f:** R = NHCONH<sub>2</sub>  
**g:** R = NHCSNH<sub>2</sub>  
**h:** R = NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**3**

- R = Alkyl, Aralkyl,  
 Aryl, OH  
 Q = Alkoxy, NHAr, CN,  
 NHCONH<sub>2</sub>

**4****5**

<sup>1)</sup> XXX. Mittel.: *D. Korbonits und K. Harsányi*, Chem. Ber. **99**, 267 (1966), vorstehend.

<sup>1a)</sup> VII. Mittel.: *D. Korbonits und K. Harsányi*, Chem. Ber. **99**, 267 (1966), vorstehend.

<sup>2)</sup> <sup>2a)</sup> *D. Beke, K. Harsányi und D. Korbonits*, Acta chim. Acad. Sci. hung. **13**, 377 (1958);  
<sup>2b)</sup> **19**, 259 (1959); <sup>2c)</sup> **19**, 267 (1959); <sup>2d)</sup> **20**, 407 (1959); <sup>2e)</sup> **16**, 439 (1958).

Aus dem Cotarnonoxim (**2d**) entsteht dagegen keine Pseudobase, sondern mit Kaliumcyanid in alkoholischer Kalilauge<sup>1)</sup> 8-Methoxy-6.7-methylenedioxy-isochinolin (**4**).

Organische N-gebundene Reste in **2** verbleiben also in der Molekel; bei **2d** hingegen wird die N—O-Bindung gelöst, obwohl die Entstehung von **4** auch in diesem Falle über die Verbindung vom Typ **3** erklärt werden kann.

Zwecks weiteren Studiums der Reaktion gingen wir von den Verbindungen **2e—h** aus. Diese Hydrazonderivate ergaben, in äthanol. oder butanol. Kaliumhydroxid mit einer katalytischen Kaliumcyanidmenge gekocht, in gleicher Weise das Isochinolin **4**<sup>1)</sup>. Außerdem wurden im Fall **2e** Anilin, im Falle **2h** Benzamid und Benzoesäure isoliert. In Abwesenheit des Kaliumcyanids konnte der Ringschluß nicht erreicht werden.

Formal werden also die Substituenten am Azomethinstickstoff (in **2d—h**) beim Isochinolin-Ringschluß abgespalten. Wir versuchten ein Modell zu finden, bei dem die Eliminierung einer Aminfunktion vom Ringstickstoff im primär entstehenden **3** unterbleibt. Diese Verbindung haben wir in dem symmetrischen „Cotarn-azin“ (**5**) gefunden.

Wurde **5** in butanol. Kalilauge mit wenig Kaliumcyanid erwärmt, entstand ein 1 : 1-Gemisch von **4** und Norcotarnin (**6**)<sup>2e)</sup> in mehr als 90-proz. Ausbeute. Verminderung der Kaliumcyanid-Konzentration bewirkte keine Änderung im Ablauf; erst das völlige Fehlen der Cyanid-Ionen ergab ein Produkt, das um 1 Mol. Wasser reicher ist als **5**.

Diese Verbindung wandelte sich bei Einwirkung von alkalischem Kaliumcyanid gleichfalls in ein Gemisch von **4** und **6** um. Die Titration mit Karl-Fischer-Reagens sprach für einen pseudobasischen Äther<sup>3)</sup>. Das Mol.-Gew. befindet sich im Einklang mit dem cyclischen Äther **7** des nicht bekannten Biisochinolyl-Derivats **8**.

Die katalytische Reduktion von **7** mit Pd/Kohle kam nach Aufnahme von 2 Mol.-Äquivv. Wasserstoff zum Stillstand; die Analyse des Produktes entspricht dem Octahydro-biisochinolyl **9**. Der Vergleich der UV-Spektren dieser Verbindung und des Hydrocotarnins<sup>4-8)</sup> zeigt das Vorliegen des gleichen Chromophors (Abbild.); **9** weist lediglich höhere Extinktion auf.

Aus **7** entsteht mit Chlorwasserstoff in trockenem Äther ein rubinrotes Dihydrochlorid **10**, das in wenig Wasser mit roter Farbe löslich ist; nach einigen Sekunden schlägt jedoch die Farbe nach Gelb um; die gelben Kristalle des Monohydrochlorids **11** sind auch aus **7** und verd. Salzsäure direkt darstellbar. Das in Wasser schwer lösliche **11** geht bei Einwirkung von konz. Salzsäure wieder in Lösung; mit Alkali erhält man aus **10** und **11** **7** zurück.

Die beiden Stickstoffatome in **7** sind gleichwertig; wird eines der beiden in ein Ammoniumion umgewandelt, so gelingt es nur unter extremen Bedingungen, dem

3) D. Beke, Cs. Szántay und M. B. Bárczay, Ung. Z. Chem. **64**, 118 (1958).

4) L. Láng, M. B. Bárczay und D. Beke, Ung. Z. Chem. **67**, 364 (1961).

5) J. J. Dobbie, A. Lauder und Ch. Tinkler, J. chem. Soc. [London] **83**, 598 (1903).

6) K. Folkers und F. Koniuszy, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1673 (1940).

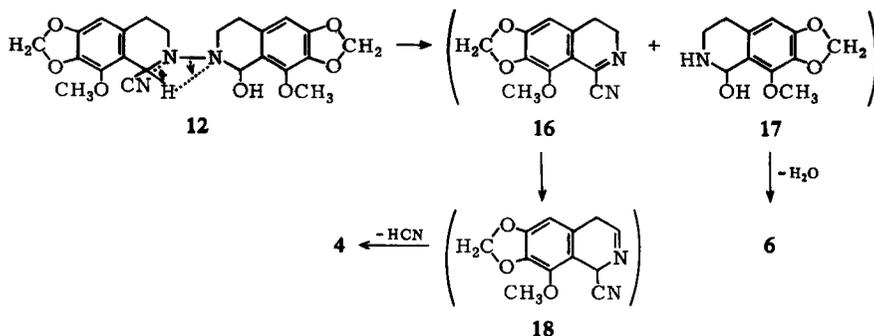
7) P. Steiner, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **176**, 244 (1923); **176**, 1379 (1923).

8) K. Folkers, F. Koniuszy und J. Shavel jr., J. Amer. chem. Soc. **64**, 2146 (1942).





12 ist in Bezug auf die eine Hälfte des Moleküls ein 2-Amino-isochinolin-Derivat, ergibt aber bei Abspaltung des „Amins“ das labile 16 bzw. 18, welches durch HCN-Eliminierung das stabile 4 bilden kann. Die abgespaltene „Amin“-Komponente 17 ist gleichfalls instabil, durch Wasserverlust entsteht aus ihr Norcotarnin (6).



Offensichtlich verläuft diese Reaktionsserie auch im Falle der übrigen Hydrazinderivate 2e–h und des Oxims 2d ähnlich. 5 unterscheidet sich dadurch von diesen Verbindungen, daß es den Ringschluß auch in Abwesenheit von Cyanid-Ionen eingeht. Eine ähnliche Erscheinung haben wir auch bei den *N*-Aryl-Schiffschen-Basen 2c beobachtet<sup>2a,b</sup>), während für die Umsetzung der Verbindungen 2a, b (Alkyl-, Aralkyl-Substituenten) stärker nucleophile Reagentien erforderlich waren<sup>2c</sup>).

Von den neuen Verbindungen wurden IR-Spektren aufgenommen, welche mit den Strukturvorschlägen im Einklang stehen.

Für die Aufnahme und Auswertung der UV- und IR-Spektren danken wir den Herren *Alexander Holly* und *Georg Milch*, für die Ausführung der Mikroanalysen Frau *Ilona Balogh* und Herrn *Stefan Rempert*, für ihre Hilfe bei der experimentellen Arbeit Frau *Aranka Török* und Fräulein *Elisabeth Bakó* verbindlichst.

## Beschreibung der Versuche

### 1. Darstellung von Azomethinverbindungen

a) *Cotarnon-phenylhydrazon* (2e): Zu 10 ccm einer äthanol. Lösung von 2.06 g (10 mMol) 1 gibt man bei 40° 1.13 g (10.5 mMol) *Phenylhydrazin* und läßt das Gemisch bei Raumtemperatur 2 Stdn. stehen. Beim Abkühlen und Anreiben scheidet sich das *Phenylhydrazon* in gelben Nadeln aus. Ausb. 2.34 g (79%), Schmp. 91–92°.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (296.3) Ber. C 68.91 H 5.44 N 9.46 Gef. C 68.67 H 5.52 N 9.55

2e wird beim Aufbewahren braun und erleidet auch während der Kristallisation aus Äthanol geringe Zersetzung. Zur weiteren Verarbeitung ist nur das frisch bereitete Präparat geeignet.

b) *Cotarnon-[N-benzoyl-hydrazon]* (2h): 4.12 g (20 mMol) 1, 2.72 g (20 mMol) *Benzhydrazid* und 50 ccm Äthanol werden 5 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Ausb. 6.25 g (96%), Schmp. 170–171°. Nach Kristallisation aus Äthanol ist der Schmp. unverändert.

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (325.3) Ber. N 8.61 Gef. N 8.62

c) *Cotarn-azin* (5): Zu 300 ccm einer Äthanol. Lösung von 20.6 g (100 mMol) **1** gibt man bei 40° 5.25 g (50 mMol) *Hydrazindihydrochlorid* und 50 ccm einer wäßrigen Lösung von 5.3 g (50 mMol) Natriumcarbonat auf einmal unter Umrühren. Nach einigen Sekunden scheidet sich ein Niederschlag aus: 19.1 g (94%), Schmp. 179–180° (Zers.). Der Schmp. erhöht sich beim Kristallisieren aus Dioxan nicht.

$C_{22}H_{20}N_2O_6$  (408.4) Ber. C 64.70 H 4.94 N 6.86 Gef. C 64.56 H 4.98 N 6.63

Charakteristische IR-Banden (KBr): Zwischen 1540–1660/cm arom. Ring und dazu konjugierte C=N- und C=C-Bindung.

2. *Reaktion von Azomethinen mit Kaliumcyanid und Kaliumhydroxid in alkoholischem Medium*

a) *Ringschluß von Cotarnon-phenylhydrazon (2e)*: Das Gemisch von 2.96 g (10 mMol) **2e**, 60 ccm Äthanol, 1 ccm 50-proz. *Kalilauge*, 0.10 g (1.5 mMol) *Kaliumcyanid* und 5 ccm Wasser wird 16 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Wasserdampf behandelt. Der Rückstand wird mit 2*n* HCl erwärmt, geklärt und filtriert. Nach dem Alkalisieren erhält man 1.19 g (59%) **4** mit Schmp. 143–144°. Die Substanz gibt mit der aus **2d** bereiteten<sup>1)</sup> keine Schmp.-Depression.

Das nach *Anilin* riechende Wasserdampfdestillat wird mit Äther extrahiert. Nach dem Verjagen des Äthers wird der Rückstand mit 1 ccm *Phenylisothiocyanat* und 4 ccm Äthanol 2 Min. erwärmt und danach abgekühlt. Man erhält 1.46 g (64%) *N,N'*-Diphenyl-thioharnstoff, Schmp. und Misch-Schmp. 154°.

b) *Ringschluß von 2f und 2g*: Das Gemisch von 2.63 g (10 mMol) **2f**<sup>2c)</sup>, 1 ccm 50-proz. *Kalilauge*, 0.10 g (1.5 mMol) *Kaliumcyanid*, 2 ccm Wasser und 15 ccm Butanol wird 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Während dieser Zeit löst sich die Substanz auf (NH<sub>3</sub>-Entwicklung). Das Butanol wird i. Vak. abgetrieben, der Rückstand mit 100 ccm 2-proz. Salzsäure digeriert. Nach der Klärung wird die Lösung filtriert und alkalisch gemacht. Man erhält 1.58 g (78%) **4** vom Schmp. 143–144°.

Aus 2.79 g (10 mMol) **2g**<sup>2c)</sup> entstehen nach einem dem obigen völlig entsprechenden Verfahren 1.54 g (76%) **4**.

c) *Ringschluß von 2h*: Eine Lösung von 3.25 g (10 mMol) **2h**, 30 ccm 96-proz. Äthanol, 0.10 g (1.5 mMol) *Kaliumcyanid* und 0.5 ccm 50-proz. *Kalilauge* wird 6 Stdn. gekocht. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand mit verd. Salzsäure behandelt. Durch Alkalisieren der salzsauren Lösung erhält man 1.21 g (60%) **4** mit Schmp. 141–143°. Der in Salzsäure unlösliche Teil wird mit verd. Natronlauge geschüttelt und dann filtriert. Der Niederschlag ist *Benzamid*: 0.21 g (17%), Schmp. 128–129°; wird das alkalische Filtrat angesäuert, so scheidet sich 0.54 g (44%) *Benzoessäure* (Schmp. 120–121°) aus.

d) *Ringschluß von 5*: Das Gemisch von 4.08 g (10 mMol) **5**, 40 ccm Butanol, 0.10 g (1.5 mMol) *Kaliumcyanid*, 1 ccm 50-proz. *Kalilauge* und 2 ccm Wasser wird 5 Stdn. gekocht. Das Butanol wird bei vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit 100 ccm 5-proz. Salzsäure digeriert. Die salzsaure Lösung wird mit Aktivkohle geklärt, während des Abkühlens alkalisch gemacht, der Niederschlag abgesaugt: 3.76 g (92%), Schmp.-Bereich 90–120°. Die gepulverte Trockensubstanz wird in 3 Portionen mit insgesamt 30 ccm Petroläther je 5 Min. auf dem Wasserbad gekocht. Aus den dekantierten Lösungen scheiden sich beim Abkühlen 1.24 g (61%) **6** aus, Schmp. 89–90°. Es ergibt mit dem aus Cotarnon und Ammoniak bereiteten *Norcotarnin*<sup>2c)</sup> keine Schmp.-Depression.

Wird der Rückstand der Petroläther-Extraktion aus Benzol/Benzin (1:2) kristallisiert, so erhält man 1.1 g (55%) **4**, das bei 143–144° schmilzt.

3. *Darstellung und Umwandlungen des inneren Äthers 7 von 1.1'-Dihydroxy-8.8'-dimethoxy-6.7;6'.7'-bis-methylendioxy-1.2.3.4.1'.2'.3'.4'-octahydro-biisochinoly-(2.2')* (**8**)

a) *Darstellung von 7 aus Azin 5 mit alkalischem Butanol*: Das Gemisch von 4.08 g (10 mMol) **5**, 40 ccm Butanol, 2 ccm Wasser und 0.5 ccm 50-proz. *Kalilauge* wird 5 Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten scheiden sich 3.72 g (87%) Nadeln vom Schmp. 209–211° aus. Aus Butanol Schmp. 214°.

$C_{22}H_{22}N_2O_7$  (426.4) Ber. C 61.96 H 5.20 N 6.57 Gef. C 62.16 H 5.25 N 6.69  
Mol.-Gew. 405–425 (kryoskop. in Benzol bzw. Campher)

Der Verbrauch von Karl-Fischer-Reagens betrug 1 Mol pro Mol **7**, was der inneren Ätherstruktur entspricht<sup>3)</sup>.

Bei 1010/cm erscheint im IR-Spektrum (KBr) von **7** eine scharfe Bande, die im Spektrum von **9** und **12** fehlt. Sie wird wahrscheinlich durch die C—O—C-Schwingung des hydrierten 1.3.4-Oxadiazolringes verursacht.

b) *Darstellung von 8.8'-Dimethoxy-6.7;6'.7'-bis-methylendioxy-1.2.3.4.1'.2'.3'.4'-octahydro-biisochinoly-(2.2') (9) durch Reduktion von 7*: 4.26 g (10 mMol) **7** in 80 ccm Dioxan werden mit 0.2 g 8-proz. Pd/Kohle bei Atmosphärendruck hydriert. Die Verbindung nimmt die theoret. Menge (20 mMol) *Wasserstoff* auf. Nach dem Filtrieren und Eindampfen erhält man 3.96 g (92%) der farblosen Base vom Schmp. 192–193°.

$C_{22}H_{24}N_2O_6$  (412.4) Ber. C 64.04 H 5.86 N 6.79 Gef. C 63.73 H 5.92 N 6.73

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  210 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  4.62), 298 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  3.64);  $\lambda_{\min}$  257 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  2.94) (in Dioxan). IR-Banden (KBr): 2830, 2770, 1482, 1419, 1321, 1259/cm.

c) *Reaktion von 7 mit Lauge und Kaliumcyanid*: Das Gemisch von 8.52 g (20 mMol) **7**, 2 ccm 50-proz. *Kalilauge*, 0.20 g (3 mMol) *Kaliumcyanid* und 150 ccm 96-proz. Äthanol oder 80 ccm Butanol und 4 ccm Wasser wird 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man erhält nach dem Entfernen des Lösungsmittels 8 g (94%) Substanz, die bei 80–100° schmilzt. Durch fraktionierte Kristallisation aus Petroläther resultieren 3.2 g (79%) **6**, Schmp. 89–90°, und 3.35 g (83%) **4**, Schmp. 143–144°.

d) *Salzbildungen aus 7*

*Dihydrochlorid 10*: In 100 ccm einer äther. Lösung von 2.13 g (5 mMol) **7** wird unter Kühlung trockener *Chlorwasserstoff* eingeleitet, bis die Abscheidung des Niederschlages beendet ist; dann gibt man 20 ccm absol. Äthanol hinzu und beläßt 2 Tage im Eisschrank. Die rubinroten sternförmigen Kristalle werden abgesaugt und im Vakuumexsikkator über Paraffinspänen, Kaliumhydroxid und Calciumchlorid getrocknet. Ausb. 4.27 g (87%), Schmp. 167°.

$C_{22}H_{22}N_2O_6Cl_2$  (481.3) Ber. C 54.89 H 4.61 Cl 14.73 N 5.82  
Gef. C 54.62 H 4.97 Cl 14.63 N 5.63

Die Substanz wird bei Einwirkung von Feuchtigkeit hydrolysiert. In Wasser löst sie sich mit roter Farbe: die Lösung wird nach einigen Sekunden gelb, und es scheidet sich zitronengelbes Monohydrochlorid ab.

*Monohydrochlorid 11*: Bildet sich durch wäßrige Hydrolyse des Dihydrochlorids oder durch Erwärmen von **7** mit verd. Salzsäure in fast quantitat. Ausbeute. Gelbe Nadeln (aus Wasser), Schmp. 175°.

$C_{22}H_{23}N_2O_7Cl$  (462.9) Ber. Cl 7.66 N 6.05 Gef. Cl 7.66 N 6.21

Beim Alkalisieren der wäßr. Lösungen beider Salze scheidet sich **7** ab.

4. *Darstellung und Reaktionen von 1-Hydroxy-8.8'-dimethoxy-6.7;6'.7'-bis-methylendioxy-1'-cyan-1.2.3.4.1'.2'.3'.4'-octahydro-biisochinoly-(2.2') (12)*

a) *Aus 11 mit Kaliumcyanid*: 4.62 g (10 mMol) **11** werden in 60 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst und 10 ccm einer wäßr. Lösung von 0.71 g (11 mMol) *Kaliumcyanid p. a.* auf einmal

hinzugegeben. Es bildet sich sofort ein Niederschlag, der bald kristallin wird. Ausb. 3.8 g (87%) mit Schmp. 175–190°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Butanol Schmp. 192–193°.

$C_{23}H_{23}N_3O_7$  (453.4) Ber. C 60.92 H 5.11 N 9.27 Gef. C 61.38 H 5.10 N 9.12

Charakteristische IR-Banden (KBr): 1624, 1495, 1442, 1405, 1265, 1120/cm. (Im übrigen Teil sind die Spektren von **7** und **12** sehr ähnlich.)

Dasselbe Produkt entsteht auch aus **10** mit überschüssigem Kaliumcyanid.

b) *Aus 7 mit wasserfreiem Cyanwasserstoff*: 4.26 g (10 mMol) **7** werden in 200 ccm wasserfreiem Benzol gelöst und 1.00 g (30 mMol) wasserfreier *Cyanwasserstoff* unter Rühren hinzugegeben. Das Rühren wird bei Raumtemperatur 2 Stdn. fortgesetzt, dann wird das Gemisch 30 Min. unter Rückfluß auf 40° erwärmt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und des überschüssigen Reagens erhält man 4.02 g (92%) krist. Substanz vom Schmp. 178–180°. Die Verbindung ergibt mit der nach a) bereiteten keine Schmp.-Depression.

Beim Erwärmen mit wäßriger Salzsäure verwandelt sich **12** in das Monohydrochlorid **11**.

c) *Erwärmen von 12 mit alkalischem Alkohol*: Das Gemisch von 4.53 g (10 mMol) **12**, 40 ccm Butanol, 2 ccm Wasser und 0.5 ccm 50-proz. *Kalilauge* wird 2 Stdn. gekocht; nach der Entfernung des Lösungsmittels gewinnt man durch Kristallisation aus Petroläther 1.66 g (82%) **6**, Schmp. 89–90°, und 1.58 g (78%) **4**, Schmp. 142–144°. [248/65]