

Lajos Szabó und Csaba Szántay

Beiträge zur Chemie der heterocyclischen, pseudobasischen Aminocarbinole, XXXVI¹⁾

Bildung von Benzimidazo[2.1-*a*]isochinolin-Derivaten

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest, Ungarn
(Eingegangen am 21. Oktober 1968)

■
Unter der Einwirkung von Phenylhydrazinen gehen die *N*-Dinitrophenyl-isochinoline **1a**, **c–d** in Benzimidazo[2.1-*a*]isochinolin-Derivate (**2a**, **c–d**) über. Der Ablauf der Reaktion wird geklärt und die Struktur der Endprodukte bewiesen.

■
Bei der Umsetzung von 6,7-Dimethoxy-2-[2,4-dinitro-phenyl]-isochinoliniumchlorid (**1a**) mit Phenylhydrazin erhielten Kabatschnik und Sizer²⁾ ein Produkt mit hohem Schmelzpunkt, das nicht gereinigt und identifiziert wurde. Bei unseren früheren Untersuchungen^{3,4)} mit Verbindungen vom Typ **1** beobachteten wir eigenartige Redoxprozesse. Anhand dieser Erfahrungen wurde die Reaktion von **1** mit Phenylhydrazin überprüft.

Beim Erwärmen der Komponenten in Eisessig entwickelt sich in stark exothermer Reaktion Stickstoff, und Benzolgeruch ist wahrnehmbar. Das ausgeschiedene gelbe, kristallisierte **2a** ist sehr stabil und verändert sich nicht bei Behandlung mit NaBH₄ in DMF sowie beim Kochen mit Salzsäure oder Lauge. Auch mit *p*-Brom-phenylhydrazin statt Phenylhydrazin wird dasselbe Produkt erhalten. Das Hydrazin wird also nicht in die Molekel eingebaut.

Zum Strukturbeweis von **2a** wird mit Zinnchlorid in ein Produkt (**2b**) übergeführt, das eine primäre Aminogruppe enthält und sich leicht acetylieren läßt. Im NMR-Spektrum des Hydrochlorids (D₂O) fehlt das charakteristische Singulett des Protons am C-1 des Isochinolin-Ringes. Auch sein UV-Spektrum deutet auf ein leicht anregbares, aromatisches System.

Die katalytische Reduktion des Salzes **1a** führt unter Aufnahme von 6 Moläquiv. Wasserstoff zum Diamin **1b**. In wäßriger Lösung bildet es mit Lauge keinen Niederschlag, was auf einen pseudobasischen Charakter deutet. Das NMR-Signal des Protons an C-1 liegt bei τ 0.62 (D₂O).

¹⁾ XXXV. Mittel.: Cs. Szántay, L. Novak und A. Buzas, Tetrahedron [London] **24**, 4713 (1968).

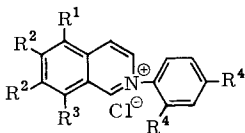
²⁾ M. J. Kabatschnik und A. I. Sizer, J. allg. Chem. (russ.) **7**, 162 (1937), C. A. **31**, 43205 (1937).

³⁾ D. Beke und Cs. Szántay, Liebigs Ann. Chem. **640**, 127 (1967).

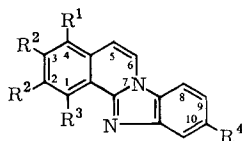
⁴⁾ Cs. Szántay und L. Szabó, Chem. Ber. **98**, 1013 und 1023 (1965).

Nach Oxydation von **1b** mit Cu^{2+} -Ionen wird, vermutlich über das Zwischenprodukt **3a**, ein Derivat erhalten, das sich in jeder Hinsicht als mit dem durch Reduktion von **2a** gewonnenen **2b** als identisch erwies. Vermutlich wird durch die Cu-Ionen die *o*-Amino-Gruppe zu einer Hydroxylamino-Gruppe oxydiert, deren Stickstoffatom nucleophil am C-1 unter Bildung von **3a** angreift aus dem durch Wasserabspaltung **2b** entsteht.

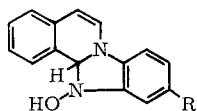
Ein ähnlicher Vorgang läßt sich auch bei der Reaktion zwischen **1a** und dem Arylhydrazin annehmen. Durch das Hydrazin wird die *o*-Nitro-Gruppe selektiv zur Hydroxylamino-Gruppe reduziert, sodann wird, über das Zwischenprodukt **3b**, **2a** erhalten.

**1a-e**

1, 2	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	H	OCH ₃	H	NO ₂
b	H	OCH ₃	H	NH ₂
c	H	H	H	NO ₂
d	Cl	H	H	NO ₂
e	H	H	Cl	NO ₂

**2a-i**

2	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
f	H	H	H	NH ₂
g	H	H	H	H
h	Cl	H	H	NH ₂
i	H	H	Cl	NH ₂



3	R
a	NH ₂
b	NO ₂

Aus den Isochinoliniumsalzen **1c**, **1d** und **1e** werden durch Einwirkung von Phenylhydrazin ebenfalls die entsprechenden Benzimidazo[2.1-a]isoquinoline (**2c**, **2d** und **2e**) erhalten. Die Reaktion läßt sich also verallgemeinern.

Durch Reduktion der Nitroverbindung **2c** mit Zinn(II)-chlorid wird das Amin **2f** und aus diesem durch Diazotieren und Reduzieren mit unterphosphoriger Säure das bereits bekannte Grundsystem **2g**⁵⁾ erhalten, wodurch die Ringstruktur wieder bestätigt wird.

Die katalytische Hydrierung des nicht substituierten Nitro-Derivats **1c** sowie der in den Positionen 5 und 8 einen elektronenanziehenden Substituenten enthaltenden Derivate **1d** und **1e** hört nach der Aufnahme von 5 Moläquvv. Wasserstoff auf, und unmittelbar werden die entsprechenden Derivate **2f**, **2h** und **2i** erhalten, die mit den aus **2c**, **2d** und **2e** mit Zinn(II)-chlorid gewonnenen Amino-Verbindungen identisch sind.

⁵⁾ G. Morgan und J. Stewart, J. chem. Soc. [London] 1939, 1057.

Das von den Verbindungen **1c**, **1d** und **1e** abweichende Verhalten des Salzes **1a** bei der katalytischen Hydrierung läßt sich damit erklären, daß hier der elektrophile Charakter des I-Kohlenstoffs durch die 6-Methoxy-Gruppe herabgesetzt und dadurch der nucleophile Angriff der vorübergehend auftretenden Hydroxylamino-Gruppe erschwert wird, wodurch die Hydrierung rascher vor sich geht als der Ringschluß.

Der *Ungarischen Akademie der Wissenschaften* sind wir für die Unterstützung unserer Arbeit zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

1) 10-Nitro-2.3-dimethoxy-benzimidazo[2.1-a]isochinolin (**2a**)

a) 1.00 g 6.7-Dimethoxy-2-[2.4-dinitro-phenyl]-isochinoliniumchlorid (**1a**)¹⁾ wurde in 6 ccm Eisessig unter Erwärmung gelöst. Bei Zugabe von 2 ccm Phenylhydrazin begann eine heftige Gasentwicklung. Die nach Abkühlung ausgeschiedenen gelben Kristalle wurden abgesaugt und mit Eisessig, danach mit Methanol gewaschen. Ausb. 0.50 g (60%); Schmp. 326° (aus Dimethylformamid).

$C_{17}H_{13}N_3O_4$ (323.3) Ber. C 63.15 H 4.05 N 13.00 Gef. C 62.86 H 4.00 N 13.08

UV (Äthanol): λ_{\max} 227 m μ (log ϵ 4.17), 262 (4.37), 304 (4.35); λ_{\min} 209 (4.03), 238 (4.12), 277 (4.17).

IR (KBr): 1652 (C=N), 1525, 1345 (NO₂), 1510/cm.

b) Die Umsetzung von Salz **1a** (0.50 g) mit *p*-Brom-phenylhydrazin (2.0 g) lieferte ebenfalls **2a** mit gleicher Ausb.

Aus den Salzen **1c**³⁾, **1d**⁴⁾ und **1e**⁴⁾ wurden nach 1a) die folgenden Produkte erhalten.

10-Nitro-benzimidazo[2.1-a]isochinolin (**2c**): Ausb. 92%. Schmp. 295° (aus Dimethylformamid).

$C_{15}H_9N_3O_2$ (263.3) Ber. C 68.43 H 3.45 N 15.96 Gef. C 68.23 H 3.61 N 16.04

UV (Äthanol): λ_{\max} 211 m μ (log ϵ 4.39), 268 (4.49), 290 (4.46).

IR (KBr): 1652 (C=N), 1601, 1528, 1352/cm (NO₂).

4-Chlor-10-nitro-benzimidazo[2.1-a]isochinolin (**2d**): Ausb. 40%. Schmp. 275–276° (Dioxan).

$C_{15}H_8ClN_3O_2$ (297.7) Ber. C 60.53 H 2.88 N 14.02 Gef. C 60.57 H 3.05 N 14.05

UV (Äthanol): λ_{\max} 212 m μ (log ϵ 4.28), 283 (4.38); λ_{\min} 230 (3.95).

IR (KBr): 1645 (C=N), 1605, 1525, 1355/cm (NO₂).

1-Chlor-10-nitro-benzimidazo[2.1-a]isochinolin (**2e**): Ausb. 62%. Schmp. 233° (Dimethylformamid).

$C_{15}H_8ClN_3O_2$ (297.7) Ber. C 60.53 H 2.88 N 14.02 Gef. C 60.80 H 2.58 N 14.08

UV (Äthanol): λ_{\max} 209 m μ (log ϵ 4.27), 280 (4.35); λ_{\min} 233 (3.98).

IR (KBr): 1652 (C=N), 1603, 1530, 1345/cm (NO₂).

2) 10-Amino-2.3-dimethoxy-benzimidazo[2.1-a]isochinolin (**2b**)

a) Die Lösung von 0.50 g Nitroverbindung **2a** wurde auf dem Wasserbad erhitzt und eine Lösung von 4.5 g $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ in 15 ccm konz. Salzsäure unter Rühren zugetropft. Dann wurde noch 1 Stde. unter Rühren weiter erwärmt. Nach dem Abkühlen saugte man den ausgeschiedenen Niederschlag ab, löste ihn in heißem Wasser, filtrierte den unlöslichen Teil

ab und machte die Lösung mit $2n$ NaOH alkalisch. Die ausgeschiedenen farblosen Kristalle wurden abgesaugt und mit Wasser alkalifrei gewaschen. Ausb. 0.42 g (94%). Schmp. 251° (aus Chloroform/Petroläther oder Methanol/Wasser).

$C_{17}H_{15}N_3O_2$ (293.3) Ber. C 69.61 H 5.15 N 14.33 Gef. C 69.65 H 5.37 N 14.24

UV (Äthanol): λ_{\max} 203 m μ (log ϵ 4.20), 263 (4.34), 296 (4.24), 322 (4.10), 336 (4.17), 351 (4.15); λ_{\min} 217 (4.03), 242 (4.27), 280 (4.21), 317 (4.09), 327 (4.08), 345 (4.08).

IR (KBr): 3430, 3360, 3230, 1630 (C=N), 1500/cm.

Das *N-Acetyl-Derivat* wurde durch Erwärmen von **2b** in Eisessig/Acetanhydrid (1:1) hergestellt. Schmp. $295-296^\circ$ (aus Nitromethan oder Chloroform/Äther).

$C_{19}H_{17}N_3O_3$ (335.4) Ber. C 68.05 H 5.11 N 12.53 Gef. C 68.32 H 5.34 N 12.31

IR (KBr): 3400, 1675 (NHCO), 1655 (C=N), 1620/cm.

b) 0.10 g *Isochinoliniumsalz 1b* in 2 ccm Wasser wurden mit 2 ccm *Kupfertetraminsulfat*-Lösung (aus 0.2 g Kupfersulfat) bis zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung schieden sich 60 mg **2b** aus, identisch mit dem nach a) hergestellten Material.

10-Amino-benzimidazo[2.1-a]isochinolin (2f): Aus **2c** nach Verfahren 2a); Ausb. 59%. Schmp. $204-205^\circ$ (aus Nitromethan).

$C_{15}H_{11}N_3$ (233.3) Ber. C 77.23 H 4.75 N 18.02 Gef. C 77.45 H 4.64 N 18.02

UV (Äthanol): λ_{\max} 221 m μ (log ϵ 4.35), 240 (4.33), 262 (4.37), 297 (4.31), 332 (4.03), 346 (4.04); λ_{\min} 205 (4.20), 229 (4.30), 250 (4.26), 265 (4.31), 278 (4.20), 324 (4.03), 336 (4.00).

IR (KBr): 3455, 3382, 3312, 3205, 1630 (C=N), 1616/cm.

3) *Katalytische Hydrierung von Salz 1a zu 6.7-Dimethoxy-2-[2.4-diamino-phenyl]-isochinoliniumchlorid (1b)*: 0.90 g **1a** wurden in 60 ccm mit *Chlorwasserstoff* gesättigtem Methanol über 0.5 g 10proz. *Palladium/Kohle* hydriert (Aufnahme 6 Moläquiv. *Wasserstoff*). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde i. Vak. eingengt und Äther zugegeben. Das ausgeschiedene gelbe Salz **1b**·HCl (0.80 g, 94%) wurde aus Methanol/Äther umgelöst. Schmp. 254° .

$C_{17}H_{19}N_3O_2 \cdot Cl_2$ (368.3) Ber. C 55.29 H 5.44 N 11.38 Gef. C 54.92 H 5.59 N 11.44

UV (Äthanol): λ_{\max} 215 m μ (log ϵ 4.45), 256 (4.52), 306 (4.06); λ_{\min} 234 (4.32), 276 (3.87).

IR (KBr): 1640, 1615/cm.

4) *Katalytische Hydrierung von Salz 1c zu 2f*: 1.5 g **1c** wurden in 20 ccm mit *Chlorwasserstoff* gesättigtem Methanol über 0.5 g 10proz. *Palladium/Kohle* hydriert. Nach Aufnahme von 5 Moläquiv. *Wasserstoff* schieden sich Kristalle aus. Es wurde Wasser zugegeben, der Katalysator abfiltriert und die Lösung zur Trockne gedampft. Ausb. 0.90 g (65%) **2f**·2 HCl. Schmp. $331-332^\circ$ (aus Wasser/Aceton).

$C_{15}H_{13}N_3 \cdot Cl_2$ (306.2) Ber. C 58.83 H 4.27 N 13.73 Gef. C 58.48 H 4.40 N 13.44

UV (Äthanol): λ_{\max} 222 m μ (log ϵ 4.25), 240 (4.23), 260 (4.24), 267 (4.23), 297 (4.21), 331 (4.00), 346 (3.96); λ_{\min} 229 (4.20), 250 (4.17), 264 (4.22), 278 (4.12), 323 (3.97), 339 (3.96).

IR (KBr): 1640/cm (C=N).

Die aus dem Salz freigesetzte Base **2f** war in jeder Hinsicht mit dem nach 2a) hergestellten Material identisch.

Wie oben beschrieben wurden die folgenden Basen aus den Salzen **1d** und **1e** hergestellt.

4-Chlor-10-amino-benzimidazo[2.1-a]isochinolin (2h): Ausb. 80%. Schmp. 196° (aus Nitromethan).

$C_{15}H_{10}ClN_3$ (267.7) Ber. C 67.29 H 3.76 N 15.70 Gef. C 67.13 H 3.57 N 15.70

UV (Äthanol): λ_{\max} 222 m μ (log ϵ 4.24), 240 (4.22), 268 (4.23), 276 (4.22), 303 (4.24); λ_{\min} 234 (4.22), 254 (4.16), 273 (4.21), 283 (4.15).

IR (KBr): 3415, 3320, 3205, 1621/cm (C=N).

l-Chlor-10-amino-benzimidazo[2.1-*a*]isochinolin (**2i**): Ausb. 72%. Schmp. 212–213° (aus Nitromethan).

C₁₅H₁₀ClN₃ (267.7) Ber. C 67.29 H 3.76 N 15.70 Gef. C 67.56 H 3.79 N 15.80

UV (Äthanol): λ_{\max} 199 m μ (log ϵ 4.22), 222 (4.27), 268 (4.25), 276 (4.26), 302 (4.27), 352 (3.90); λ_{\min} 205 (4.19), 252 (4.13), 271 (4.24), 284 (4.15), 345 (3.90).

IR (KBr): 3410, 3315, 3215, 1621/cm (C=N).

5) Benzimidazo[2.1-*a*]isochinolin (**2g**): 1.5 g (6.4 mMol) Amin **2f** wurden in 16 ccm 20proz. Salzsäure suspendiert und während einer halben Stde. 0.44 g (6.4 mMol) Natriumnitrit in 3 ccm Wasser bei –10° zugegeben. Man rührte 10 Min. weiter und gab 6 ccm eisgekühlte H₃PO₂ zu, wobei heftige Gasentwicklung auftrat. Das Gemisch wurde nach 24 Stdn. im Kühlschrank und 5 Stdn. bei Raumtemp. filtriert und mit 10proz. Natriumhydroxid-Lösung bis pH 8 alkalisiert. Das Material wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und durch Wiederauflösen in Säure und Fällung mit Lauge gereinigt. Ausb. 0.86 g (61%). Aus Aceton/Wasser 0.60 g (45%) farblose Kristalle vom Schmp. 128–129° (Lit.⁵⁾: 129°).

C₁₅H₁₀N₂ (218.0) Ber. C 82.54 H 4.62 N 12.84 Gef. C 82.81 H 4.98 N 12.97

UV (Äthanol): λ_{\max} 221 m μ (log ϵ 4.39), 232 (4.40), 248 (4.16), 258 (4.30), 269 (4.34), 279 (4.59), 316 (3.95), 331 (3.84), 348 (3.72); λ_{\min} 222 (4.38), 245 (4.16), 250 (4.15), 260 (4.29), 272 (4.44), 295 (3.86), 328 (3.87), 344 (3.54).

IR (KBr): 1638 (C=N), 1605/cm.

[482/68]