

Kondensierte Isochinoline, XI¹⁾

Imidazo[5,1-*a*]isochinoline

Hans Reimlinger*, Jan J. M. Vandewalle, Willy R. F. Lingier und Ernest de Ruiter

Union Carbide European Research Associates, Brüssel^{*)}

Eingegangen am 17. April 1975

Synthesen von Imidazo[5,1-*a*]isochinolinen (14), ausgehend von 1-Isochinolincarbonitril (2), werden beschrieben. Die Darstellung der Stammverbindung oder von Derivaten mit Substituenten in 3-Stellung erfolgt über 1-(Aminomethyl)isochinolin (3), während in 1-Stellung substituierte oder in 1,3-Stellung disubstituierte Derivate über 1-Acylisochinoline (1) bereitet werden. 3-Oxo-2,3-dihydro-Derivate (17) entstehen beim Erhitzen von 1 mit Ammoniumformiat.

Condensed Isoquinolines, XI¹⁾

Imidazo[5,1-*a*]isoquinolines

Syntheses of imidazo[5,1-*a*]isoquinolines (14), starting from 1-isoquinolinecarbonitrile (2), are described. Preparations of the parent compound or of derivatives with substituents in 3-position are carried out *via* 1-(aminomethyl)isoquinoline (3), whereas derivatives with substituents in 1-position or in 1- and 3-positions are prepared *via* 1-acylisoquinolines (1). 3-Oxo-2,3-dihydro derivatives (17) are formed by heating 1 with ammonium formate.

Im Rahmen der Synthesen kondensierter Isochinoline²⁾ beschäftigten wir uns mit der Darstellung der Imidazo[5,1-*a*]isochinoline (14), welche bei Beginn unserer Untersuchungen noch nicht beschrieben waren. Lediglich Derivate des 8,9-Dimethoxy-5,6-dihydroimidazo[5,1-*a*]isochinolins waren bekannt, dargestellt aus den entsprechenden *N*-(3,4-Dimethoxyphenyläthyl)amiden durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid in Toluol^{3,4)} oder durch Reaktion von 1-Acyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinolen mit Ameisensäure/Formamid⁵⁾. Kürzlich berichteten Katz und Popp⁶⁾ über die Synthese des 3-Oxo- und 3-Thioxo-tetrahydroimidazo[5,1-*a*]isochinolins. Ausgehend von 1-(Aminomethyl)isochinolin (3) wurde die erste Synthese der Stammverbindung 14a sowie einiger in 3-Stellung substituierter Derivate beschrieben⁷⁾.

^{*)} Anfrage nach Sonderdrucken bei H. R.: Redaktion „Die Makromolekulare Chemie“, 65 Mainz, Hegelstr. 45.

¹⁾ X. Mitteil.: H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle, R. Merényi und W. R. F. Lingier, Chem. Ber. 108, 3762 (1975), vorstehend.

²⁾ H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle und W. R. F. Lingier, Chem. Ber. 103, 1960 (1970); H. Reimlinger, W. R. F. Lingier, J. J. M. Vandewalle und R. Merényi, ebenda 104, 3965 (1971).

³⁾ R. Child und F. L. Pyman, J. Chem. Soc. 1931, 36.

⁴⁾ I. W. Elliott, J. Org. Chem. 27, 3301 (1962).

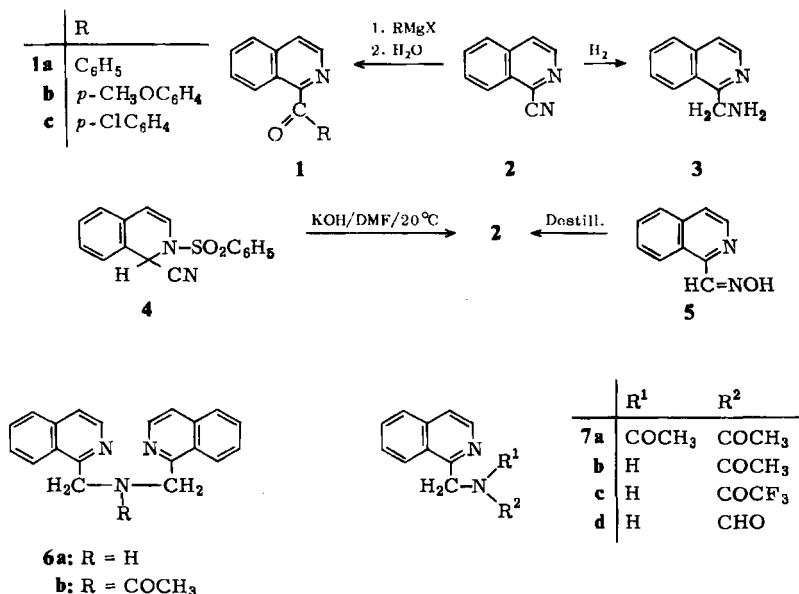
⁵⁾ I. Baxter, L. T. Allan und G. A. Swan, J. Chem. Soc. 1965, 3645.

⁶⁾ E. Katz und D. Popp, J. Heterocycl. Chem. 4, 635 (1967).

⁷⁾ H. Zimmer, D. G. Glasgow, M. McClanahan und T. Novison, Tetrahedron Lett. 1968, 2805.

Darstellung der Ausgangsprodukte

1-Isochinolinicarbonitril (**2**) ist die Schlüsselsubstanz zur Darstellung von Imidazo[5,1-*a*]isochinolinen. Es kann entweder zum 1-(Aminomethyl)isochinolin (**3**) hydriert oder durch Grignard-Reaktion in 1-Acylisochinoline (**1**) übergeführt werden⁸⁾. **3** ist Ausgangsprodukt zur Synthese in 3-Stellung substituiertes Derivate von **14a**, während aus **1** 1-substituierte oder 1,3-disubstituierte Derivate resultieren.



2 bereiten wir einfach und im großen Maßstab in fast quantitativer Ausbeute aus dem leicht zugänglichen⁹⁾ 2-Benzolsulfonyl-1,2-dihydro-1-isochinolinicarbonitril (**4**) und Kaliumhydroxid bei Raumtemperatur in Dimethylformamid unter Stickstoff. **2** isolierten wir außerdem zu 9% bei der Bereitung des 1-Isochinolinicarbonyl-oxims (**5**) aus 1-Methylisochinolin¹⁰⁾.

Die Hydrierung von **2** zu **3** ist bereits in der Literatur ohne Angabe experimenteller Details erwähnt⁶⁾. Es galt dabei, die Hydrierung der Bindung zwischen C-3 und C-4, die Eliminierung von HCN und die Bildung sekundärer Amine zu verhindern. Bei Anwendung von 80–100 at Wasserstoff- und 5 at Ammoniak-Druck in Isopropylalkohol mit Raney-Nickel als Katalysator bei 80°C erzielten wir Ausbeuten von ca. 80% reinem 3-Dihydrochlorid. Wir vermuten, daß das Rohprodukt einige Prozent Bis(1-isochinolinylmethyl)amin (**6a**) enthielt, da bei dessen Acetylierung in sied. Eisessig/Acetanhydrid das *N*-Acetyl-Derivat **6b** isoliert wurde, neben dem Diacetyl-Derivat **7a** (infrarote Carbonylbande bei 1705 cm⁻¹) und dem bekannten⁷⁾ 3-Methylimidazo[5,1-*a*]isochinolin (**14e**). Demnach unterlag das *N*-Acetyl-Derivat **7b**⁷⁾ unter diesen Bedingungen bereits der Cyclokondensation zu **14e**. Das Trifluoracetyl-Derivat **7c** entstand aus **3** und Trifluor-

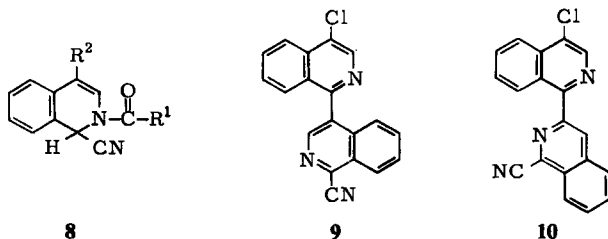
⁸⁾ J. M. Wefer und F. D. Popp, J. Org. Chem. **32**, 1999 (1967).

⁹⁾ J. M. Wefer, A. C. Catala und F. D. Popp, J. Org. Chem. **30**, 3075 (1965).

¹⁰⁾ S. E. Forman, J. Org. Chem. **29**, 3323 (1964).

acetanhydrid mit 30% Ausbeute; das Formyl-Derivat **7d** wurde aus **3** und Ameisensäure zu 45% bereitet.

Zur Synthese von **1**, den Ausgangsprodukten für 1-substituierte Derivate, eignete sich neben der oben beschriebenen Methode auch die Umlagerung von Reissert-Verbindungen **8** ($R^2 = H$) mit Basen¹¹⁾. Die Darstellung des Benzoyl-Derivates wurde erheblich vereinfacht durch Anwendung von Natriumhydrid in Dimethylformamid bei Raumtemperatur¹²⁾.

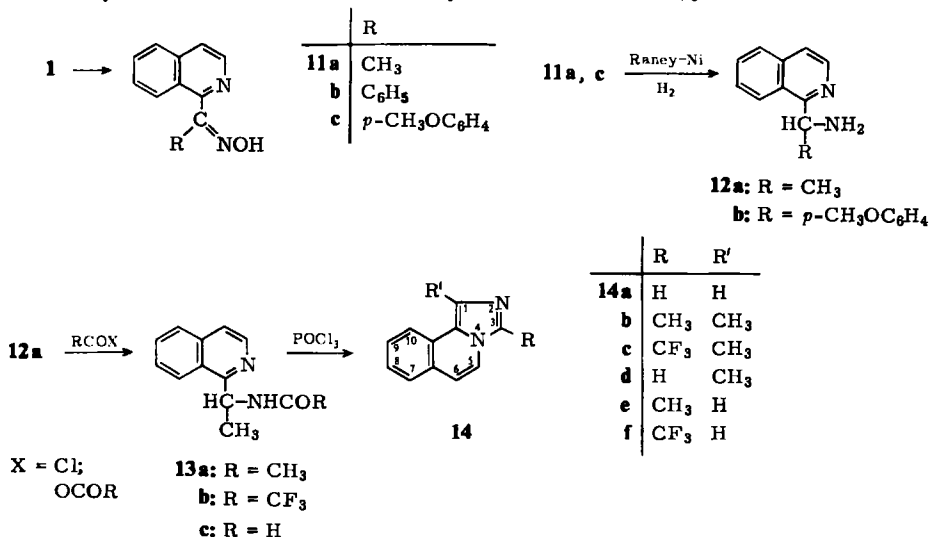


Im Falle von 4-Chlor-2-(4-methoxybenzoyl)-1,2-dihydro-1-isochinolincarbnitril (**8**: $R^1 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$) entstand jedoch ein Diisochinolin-Derivat, dessen spektroskopische Daten keine Unterscheidung zwischen den Strukturen **9** und **10** erlaubten.

1-Acylisochinoline können außerdem durch Oxidation der Arylmethylisochinoline mit Natriumdichromat¹³⁾ gewonnen werden.

Synthesen von Imidazo[5,1-a]isochinolinen

Die Darstellung von **14a** bzw. dessen 3-substituierten Derivaten aus **3** bzw. **7** wurde bereits beschrieben⁷⁾. Das noch unbekannte Trifluormethyl-Derivat **14f** bereiteten wir durch Cyclocondensation des Trifluoracetyl-Derivates **7c** mit 36% Ausbeute.



¹¹⁾ V. Boekelheide und J. Weinstock, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 660 (1952).

¹²⁾ F. D. Popp und J. M. Wefer, Chem. Commun. **1966**, 207.

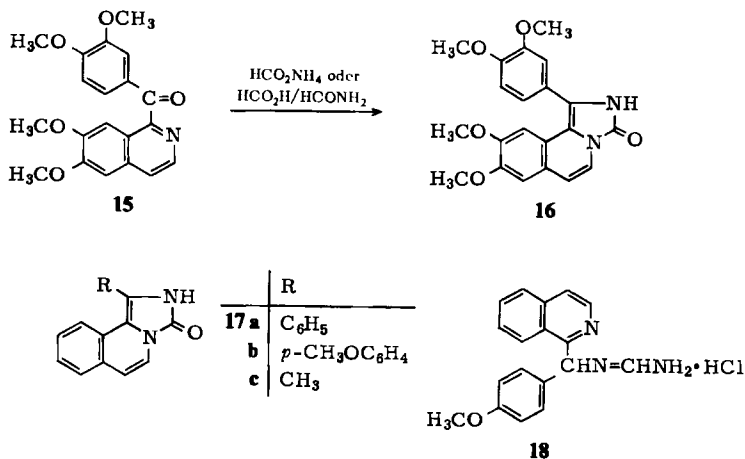
¹³⁾ M. I. Kabachnik und A. I. Zitser, J. Gen. Chem. (U.S.S.R.) **7**, 162 (1937) [C. A. **31**, 4320 (1937)].

Die Imidazo[5,1-*a*]isochinoline **14b–d** wurden aus **1** in 4 Reaktionsschritten dargestellt. Zuerst bereitete man die entsprechenden Ketoxime **11**, von denen **11a** zum Aminoäthyl-Derivat **12a** hydriert wurde. Dieses wurde roh zu **13a–c** acyliert und diese schließlich zu **14b–d** cyclokondensiert.

Die Oxime des 1-Acetyl- (**11a**) und des 1-Benzoylisochinolins (**11b**) sind bereits beschrieben^{11,14}), die Darstellung des *p*-Methoxybenzoyl-Derivates (**11c**) erfolgte analog.

Die Hydrierung von **11a** erfolgte in Äthanol unter 75 at Wasserstoffdruck bei 85°C mit Raney-Nickel als Katalysator. Das entstandene **12a** wurde in Methylenchlorid zu 81% **13a** bzw. 34% **13b** acyliert. **13a** konnte in siedendem Phosphoroxchlorid zu 62% in 1,3-Dimethylimidazo[5,1-*a*]isochinolin (**14b**) übergeführt werden. Entsprechend wurde **13b** in Polyphosphorsäure/Phosphoroxchlorid mit 43% Ausbeute zum 1-Methyl-3-(trifluormethyl)imidazo[5,1-*a*]isochinolin (**14c**) cyclokondensiert. 1-Methylimidazo[5,1-*a*]isochinolin (**14d**) entstand in geringer Ausbeute (ca. 10%) unter denselben Bedingungen aus dem Formylderivat **13c**, das aus **12a** in Ameisensäure/Orthoameisensäuretriäthylester mit 61% Ausbeute bereitet wurde. **7d** wurde in siedendem Phosphoroxchlorid zu 45% in die Stammverbindung **14a**⁷⁾ übergeführt.

Während 1-Benzoyl-3,4-dihydroisochinoline mit Ameisensäure/Formamid zu den entsprechenden 5,6-Dihydroimidazo[5,1-*a*]isochinolininen cyclokondensierten⁵⁾, entstand in einer unübersichtlichen Reaktion unter denselben Bedingungen aus Papaveraldin (**15**) 28% 8,9-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3-dihydroimidazo[5,1-*a*]isochinolin (**16**). Eine Schmelze aus **15** und Ammoniumformiat bei 180°C lieferte **16** mit 35% Ausbeute. Entsprechend wurde aus **1a** das Phenyl-Derivat **17a** zu 26% und aus **1b** das *p*-Methoxyphenyl-Derivat **17b** zu 55% erhalten. Beim Erhöhen der Erhitzungsdauer auf 8 h isolierte man im letzteren Fall 29% **17b** neben *p*-Methoxybenzylamino-Derivat **12b** (30% als Hydrochlorid) und dem Formamidin-Derivat **18** (23%).



Die Methylverbindung **17c** konnte nicht analog aus 1-Acetylisochinolin dargestellt werden. Sie entstand jedoch beim Erhitzen von Phenylisocyanat und **12a** in siedendem Trichlorbenzol unter Anilin-Abspaltung mit 46% Ausbeute.

¹⁴⁾ J. J. Padbury und H. G. Lindwall, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1268 (1945).

Eigenschaften der Imidazo[5,1-*a*]isochinoline

Auffallend in den NMR-Spektren von **14** sind die recht niedrigen Kopplungskonstanten $J_{5,6}$ (6,8–7 Hz). Der relativ geringe Doppelbindungscharakter im Vergleich mit anderen kondensierten Isochinolinen mag das Verhalten von **14a** gegenüber Kaliumpermanganat sowie bei der Hydrierung erklären. Eine selektive Oxidation der C-5/C-6-Bindung wurde hier nicht beobachtet, sondern als einziges Oxidationsprodukt wurde Phthalimid isoliert. Die Hydrierung unter den bei den übrigen kondensierten Isochinolinen angewandten Bedingungen¹⁵⁾ verlief ebenfalls nicht selektiv. Gemäß NMR-Spektrum entstand ein Gemisch, bestehend aus viel 5,6-Dihydroimidazo[5,1-*a*]isochinolin und wenig eines oder mehrerer Polyhydro-Derivate.

Wie das NMR-Spektrum von **14a** in CD₃OD zeigte, erfolgt weder bei Raumtemperatur noch bei 100°C Deuterium-Austausch. In CD₃ONa/CD₃OD wurden nach 45 h bei Raumtemperatur ausschließlich ca. 20% des 3-H ausgetauscht, und bei 100°C betrug die Halbwertszeit für den Austausch des 5-H ca. 110 min. 1-H wurde unter gleichen Bedingungen selbst in 26 h nicht ausgetauscht.

Experimenteller Teil

(Mitarbeit von F. Billiau und M. Hubert)

Allgemeine Bemerkungen siehe l. c.¹⁾

1-Isochinolincarbnitril (2): Zur Suspension von 280 g (5.00 mol) Kaliumhydroxid (gepulvert) in 2 Liter Dimethylformamid tropfte man unter Stickstoff 239 g (4.20 mol) 2-Benzolsulfonyl-1,2-dihydro-1-isochinolincarbnitril (**4**)⁹⁾ in 750 ml Dimethylformamid, rührte bei Raumtemp. 1 h und ließ 80 h stehen. Danach goß man auf 10 Liter Wasser und filtrierte ab: 592 g, Schmp. 88°C (Lit.¹⁴⁾ 89–89.5°C). Das Filtrat extrahierte man mit Methylenchlorid, dampfte ein, fügte Wasser zu und filtrierte ab: 53 g (zusammen 100%), Schmp. 88°C.

1-Isochinolincarbalddehyd-oxim (5) und 2 aus 1-Methylisochinolin: Wie in l. c.⁹⁾ aus 43.0 g (0.30 mol) 1-Methylisochinolin, 4.6 g Natrium (0.20 mol) in 40 ml flüss. Ammoniak und 10.5 g (0.10 mol) *tert*-Butylnitrit. Nach Hydrolyse und Abdampfen des Solvens extrahierte man den Rückstand mit Äther, dampfte ein und destillierte. 1. Fraktion: 26.0 g 1-Methylisochinolin, Sdp. 55°C/0.3 Torr (Lit.¹¹⁾ Sdp. 230–232°C/760 Torr); 2. Fraktion: 5.0 g **5** und **2**, Sdp. 170–190°C/0.3 Torr. Sie erstarrte bei Raumtemp., wurde mit siedendem Isooctan extrahiert und heiß abfiltriert. Den unlöslichen Teil kristallisierte man aus Acetonitril um: 2.0 g **5** (10%, ber. auf umgesetztes 1-Methylisochinolin), Schmp. 188–189°C.

C₁₀H₈N₂O (172.2) Ber. C 69.75 H 4.68 N 16.27 Gef. C 69.87 H 4.75 N 16.51

Aus dem Isooctan-Filtrat kristallisierten bei Raumtemp. 1.7 g **2** (9%, ber. auf umgesetztes 1-Methylisochinolin), Schmp. 88°C, identifiziert durch IR-Vergleich.

1-(Aminomethyl)isochinolin (3): Auf 20.0 g (0.13 mol) **2** und 4.0 g Raney-Nickel in 200 ml Isopropylalkohol preßte man in einem Autoklaven Ammoniak und schüttelte bis zum konstanten Druck von 5 at. Danach preßte man Wasserstoff bis zum Enddruck von 80–100 at auf, erhitze 2 h auf 80°C unter Schütteln, filtrierte ab, dampfte ein und machte mit verd. Salzsäure schwach sauer. Die Lösung dampfte man ein, wusch den Rückstand mit Äthanol/Benzol/Aceton (1:1:2) und kristallisierte aus Äthanol um: 23.4 g (78%) **3**-Dihydrochlorid, Zers.-P. 200–210°C (Lit.⁷⁾ 187 bis 188°C).

[C₁₀H₁₂N₂]₂Cl (231.1) Ber. C 51.97 H 5.24 N 12.13 Gef. C 51.81 H 5.45 N 11.91

¹⁵⁾ H. Reimlinger, J.-M. Gilles, G. Anthoine, J. J. M. Vandewalle, W. R. F. Lingier, E. de Ruiter, R. Merényi und A. Hubert, Chem. Ber. **104**, 3925 (1971).

Acetylierung von 3: Rohes **3** aus 10.0 g (65 mmol) **2** (s. oben; Reaktionsgemisch jedoch nicht angesäuert) in 80 ml Eisessig und 20 ml Acetanhydrid erhitzte man 1 h unter Rückfluß, dampfte ein, fügte zum Rückstand wenig Äthanol und filtrierte ab: 0.90 g (8 %) *N,N*-Bis(1-isochinolylmethyl)acetamid (**6b**), Schmp. 280°C.

$C_{22}H_{19}N_3O$ (341.4) Ber. C 77.39 H 5.61 N 12.31 O 4.69
Gef. C 77.48 H 5.87 N 11.51 O 4.60

Die Äthanol-Lösung dampfte man ein, löste in wenig Toluol und chromatographierte an Silicagel. Mit Isopropylalkohol/Äthylacetat/Cyclohexan (2 : 1 : 2) eluierte man die 1. Fraktion: 3.9 g (25 %) *N*-(1-Isochinolylmethyl)diacetamid (**7a**), Schmp. 122°C (Isooctan).

$C_{14}H_{14}N_2O_2$ (242.3) Ber. C 69.40 H 5.83 N 11.56 Gef. C 69.90 H 6.03 N 11.78

Danach eluierte man mit demselben Solvensgemisch die 2. Fraktion: 1.2 g (10 %) 3-Methylimidazo[5,1-*a*]isochinolin (**14e**), Schmp. 120°C (Toluol/Isooctan 1 : 2) (Lit.⁷⁾ 120–122°C).

2,2,2-Trifluor-*N*-(1-isochinolylmethyl)acetamid (**7c**): Zu 23.1 g (0.10 mol) Dihydrochlorid von **3** und 2.8 ml (0.20 mol) Triäthylamin in 300 ml Methylenchlorid fügte man bei Raumtemp. unter Rühren 27.2 g (0.13 mol) Trifluoacetanhydrid, erhitzte 2 h unter Rückfluß und fügte bei Raumtemp. verd. Natronlauge zu. Man trennte die organ. Phase ab, verdampfte das Solvens, fügte verd. Salzsäure zu, filtrierte, neutralisierte das saure Filtrat, filtrierte ab und kristallisierte aus Hexan um: 7.6 g (30 %), Schmp. 113–115°C. – IR (KBr): 3190, 3350 (NH) und 1725 cm^{-1} (CO).

$C_{12}H_9F_3N_2$ (254.2) Ber. C 56.70 H 3.57 N 11.02 Gef. C 56.48 H 3.56 N 11.20

3-(Trifluormethyl)imidazo[5,1-*a*]isochinolin (**14f**): 2.7 g (11 mmol) **7c** in 15 g Polyphosphorsäure erhitzte man 1 h auf 180°C, fügte bei Raumtemp. Wasser zu und erhitzte 10 min unter Rückfluß. Danach machte man alkalisch, extrahierte mit Methylenchlorid, dampfte das Solvens ein und kristallisierte aus Hexan um: 0.90 g (36 %), Schmp. 127–128°C.

$C_{12}H_7F_3N_2$ (236.2) Ber. C 61.02 H 2.99 N 11.86 Gef. C 61.03 H 2.92 N 11.91

N-(1-Isochinolylmethyl)formamid (**7d**): Zu 8.6 g (54 mmol) rohem **3** fügte man bei 0°C 58 ml (54 mmol) Ameisensäure, erhitzte 2 h unter Rückfluß, dampfte ein und destillierte den Rückstand i. Vak. Sdp. 160–170°C/0.1 Torr. Das Destillat erstarrte bei Raumtemp. und wurde aus Cyclohexan umkristallisiert: 4.5 g (45 %), Schmp. 88°C. – IR (KBr): 3190 und 3350 (NH) und 1680 cm^{-1} (CO).

$C_{11}H_{10}N_2O$ (186.2) Ber. C 70.95 H 5.41 N 15.05 Gef. C 70.66 H 5.30 N 15.13

Imidazo[5,1-*a*]isochinolin (**14a**): 7.4 g (40 mmol) **7d** in 100 ml Phosphoroxychlorid erhitzte man 2 h unter Rückfluß, verdampfte das Solvens i. Vak., wusch den Rückstand mit verd. Natronlauge und kristallisierte aus Cyclohexan um: 3.0 g (45 %), Schmp. 116°C (Lit.⁷⁾ 114–115°C). – NMR (CD_3OD): $\tau = 2.18$ (s; 3-H), 2.4 (m; 10-H), 2.48 (d; 5-H), 2.62 (s; 1-H), 2.8–3.1 (m; 7-, 8- und 9-H), 3.45 (d; 6-H) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 : 3 : 1; $J_{5,6} = 6.8$ Hz.

$C_{11}H_8N_2$ (168.2) Ber. C 78.55 H 4.79 N 16.65 Gef. C 78.40 H 4.82 N 16.63

1-Isochinoly(4-methoxyphenyl)keton (**1b**): Wie in l. c.¹²⁾ aus 29.0 g (0.10 mol) 2-(4-Methoxybenzoyl)-1,2-dihydro-1-isochinolinicarbonitril und 6.0 g (0.1 mol) 40proz. Natriumhydrid (in Schweröl¹⁶⁾) in 150 ml Dimethylformamid. Ausb. 16.0 g (60 %), Schmp. 83–84°C (Hexan). – IR (KBr): 1655 cm^{-1} (CO).

$C_{17}H_{13}NO_2$ (263.3) Ber. C 77.55 H 4.98 N 5.32 Gef. C 77.64 H 4.95 N 5.43

¹⁶⁾ Produkt von Fluka.

4-Chlorphenyl(1-isochinolyl)keton (1c): Wie in l. c.¹²⁾ aus 10.0 g (34 mmol) 2-(4-Chlorbenzoyl)-1,2-dihydro-1-isochinolincarbnitril und 2.0 g (34 mmol) 40proz. Natriumhydrid (in Schweröl¹⁶⁾) in 100 ml Dimethylformamid. Ausb. 4.6 g (51%), Schmp. 100°C (Isooctan). — IR (KBr): 1670 cm⁻¹ (CO).

C₁₆H₁₀ClNO (267.7) Ber. C 71.78 H 3.76 N 5.24 Gef. C 71.78 H 3.79 N 5.54

4-Chlor-2-(4-methoxybenzoyl)-1,2-dihydro-1-isochinolincarbnitril(8, R¹ = p-CH₃OC₆H₄, R² = Cl): Wie in l. c.¹⁷⁾ aus 9.5 g (58 mmol) 4-Chlorisochinolin, 11.6 g (0.18 mol) Kaliumcyanid und 19.8 g (0.11 mol) 4-Methoxybenzoylchlorid in 75 ml Methylenchlorid und 30 ml Wasser. Ausb. 8.5 g (45%) vom Schmp. 152°C (Äthanol/Wasser). — IR (KBr): 1665 cm⁻¹ (CO).

C₁₈H₁₃ClN₂O₂ (324.7) Ber. C 66.58 H 4.03 N 8.63 Gef. C 66.50 H 4.05 N 8.80

Umsetzung von 4-Chlor-2-(4-methoxybenzoyl)-1,2-dihydro-1-isochinolincarbnitril mit Natriumhydrid: Wie **1c**, aus 8.1 g (25 mmol) Reissert-Verbindung und 1.5 g (25 mmol) 40proz. Natriumhydrid (in Schweröl¹⁶⁾). Ausb. 1.8 g (46%) **9** oder **10**, Schmp. 245°C (Acetonitril). — IR (KBr): 2240 cm⁻¹ (CN). — NMR ([D₆]DMSO): τ = 1.18 (s; 3-H?), 1.23 (s; 3'-H?), 1.5–2.3 (m; restliche arom. H) im Verhältnis 1 : 1 : 8.

C₁₉H₁₀ClN₃ (315.7) Ber. C 72.28 H 3.19 N 13.31 Gef. C 72.41 H 3.18 N 13.08

1-(1-Aminoäthyl)isochinolin (12a): 61 g (0.33 mol) **11a** wurden im Autoklaven in 600 ml Äthanol bei 85°C und 75 at Wasserstoff-Druck in Gegenwart von 12 g Raney-Nickel während 12 h hydriert. Man filtrierte ab, verdampfte das Solvens im Filtrat und destillierte den Rückstand: 50 g (89%), Sdp. 89–90°C/0.2 Torr.

C₁₁H₁₂N₂ (172.2) Ber. C 76.71 H 7.02 N 16.27 Gef. C 75.45 H 7.48 N 15.77

N-[1-(1-Isochinolyl)äthyl]acetamid (13a): Zu 4.0 g (23 mmol) **12a** in 100 ml Methylenchlorid tropfte man bei Raumtemp. 1.8 ml (25 mmol) Acetylchlorid und erhitzte danach 2 h unter Rückfluß. Anschließend machte man alkalisch, trennte die organische Phase ab, verdampfte das Solvens und kristallisierte aus Hexan um: 4.0 g (81%), Schmp. 133–134°C. — IR (KBr): 3190 und 3330 und 1635 cm⁻¹.

C₁₃H₁₄N₂O (214.3) Ber. C 72.82 H 6.59 N 13.08 Gef. C 72.92 H 6.78 N 12.69

2,2,2-Trifluor-N-[1-(1-isochinolyl)äthyl]acetamid (13b): Wie vorstehend aus 10.6 g (60 mmol) **12a** und 12.6 g (60 mmol) Trifluoacetanhydrid in 125 ml Methylenchlorid. Ausb. 5.5 g (34%) vom Schmp. 88°C (Pentan). — IR (KBr): 3190 und 3350 (NH) und 1720 cm⁻¹ (CO).

C₁₃H₁₁F₃N₂O (268.2) Ber. C 58.22 H 4.13 N 10.44 Gef. C 58.48 H 4.22 N 10.35

N-[1-(1-Isochinolyl)äthyl]formamid (13c): 7.0 g (41 mmol) **12a** in 20 ml (121 mmol) Orthoameisensäure-triäthylester und 20 ml (0.53 mol) Ameisensäure erhitzte man 2 h unter Rückfluß, dampfte ein und destillierte den Rückstand i. Vak.; Sdp. 148–152°C/0.5 Torr. Das Destillat erstarrte bei Raumtemp. und wurde aus Cyclohexan umkristallisiert: 5.0 g (61%), Schmp. 137°C. — IR (KBr): 1650 cm⁻¹ (CO).

C₁₂H₁₂N₂O (200.2) Ber. C 71.98 H 6.04 N 13.99 Gef. C 71.82 H 6.01 N 14.39

1,3-Dimethylimidazo[5,1-a]isochinolin (14b): 4.6 g (21 mmol) **13a** in 60 ml (0.65 mol) Phosphoroxchlorid erhitzte man 4 h unter Rückfluß, dampfte danach i. Vak. ein, behandelte den Rückstand mit verd. Natronlauge und extrahierte mit Methylenchlorid. Nach Verdampfen des Methylenchlorids kristallisierte man aus Hexan um: 2.6 g (62%), Schmp. 110–111°C. — NMR ([D₆]DMSO): τ = 2.5–3.5 (m; 7-, 8-, 9- und 10-H), 2.94 (d; 5-H), 3.80 (d; 6-H), 7.59 (s; CH₃), 7.68 (s; CH₃) im Verhältnis 4 : 1 : 1 : 3 : 3; J_{5,6} = 7 Hz.

C₁₃H₁₂N₂ (196.2) Ber. C 79.56 H 6.16 N 14.28 Gef. C 79.62 H 6.29 N 14.30

¹⁷⁾ F. D. Popp und W. Blout, Chem. Ind. (London) 1961, 550.

1-Methyl-3-(trifluormethyl)imidazo[5,1-*a*]isochinolin (14c): Wie vorstehend wurden 2.0 g (7.5 mmol) **13b** in 10 g Polyphosphorsäure und 2 ml POCl₃ 1 h auf 100°C und 30 min auf 150°C erhitzt. Ausb. 0.80 g (43%), Schmp. 94°C (Pentan). — NMR ([D₆]DMSO): τ = 2.64 (m; 5- und 10-H), 2.75–3.25 (m; 7-, 8- und 9-H), 3.42 (d; 6-H), 7.52 (s; CH₃) im Verhältnis 2:3:1:3; J_{5,6} = 7 Hz.

C₁₃H₉F₃N₂ (250.2) Ber. C 62.40 H 3.63 N 11.20 Gef. C 62.04 H 3.63 N 11.44

1-Methylimidazo[5,1-*a*]isochinolin (14d): Wie vorstehend aus 2.0 g (10 mmol) **13c** in 10 g Polyphosphorsäure und 2 ml POCl₃. Ausb. 0.18 g (10%) vom Schmp. 93–94°C (Benzol).

C₁₂H₁₀N₂ (182.2) Ber. C 79.09 H 5.53 N 15.38 Gef. C 79.23 H 5.60 N 15.46

1-Isochinoly(4-methoxyphenyl)keton-oxim (11c): Aus 23.3 g (0.10 mol) **1b**, 17.8 g (0.40 mol) Hydroxylamin und 11.2 g (0.20 mol) Kaliumhydroxid in 300 ml Äthanol. Ausb. 22.0 g (79%) vom Schmp. 176°C. — IR (KBr): 3450–2800, 1610 und 1515 cm⁻¹.

C₁₇H₁₄N₂O₂ (278.3) Ber. C 73.36 H 5.07 N 10.07 Gef. C 73.54 H 5.10 N 10.33

8,9-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3-dihydroimidazo[5,1-*a*]isochinolin (16)

a) Aus **Papaveraldin (15)** und **Ameisensäure/Formamid**: 11.0 g (31 mmol) **15** in 36 ml (0.96 mol) Ameisensäure und 180 ml (4.5 mol) Formamid erhitzte man 3 h auf 180°C, fügte bei Raumtemp. Wasser zu und extrahierte mit Chloroform. Nach Abdampfen des Chloroforms kristallisierte man aus Butanol um: 3.1 g (28%), Schmp. 245–247°C. — IR (KBr): 1700 (CO) und 3450 cm⁻¹ (NH).

C₂₁H₂₀N₂O₅ (380.4) Ber. C 66.30 H 5.30 N 7.37 Gef. C 66.31 H 5.59 N 7.32

b) Aus **15** und **Ammoniumformiat**: 12.0 g (34 mmol) **15** und Ammoniumformiat, bereitet aus 8.8 g (0.17 mol) 33proz. Ammoniak und 6.8 ml (0.18 mol) Ameisensäure, erhitzte man 5 h auf 170°C und 3 h auf 180°C. Man wusch bei Raumtemp. mit Wasser, erhitzte 1 h in 100 ml konz. Salzsäure unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. ab und kristallisierte aus Butanol um: 4.5 g (35%); identifiziert durch IR-Vergleich.

3-Oxo-1-phenyl-2,3-dihydroimidazo[5,1-*a*]isochinolin (17a): Wie vorstehend aus 11.6 g (50 mmol) **1a**, 12.9 g (0.25 mol) 33proz. Ammoniak und 10 ml (0.27 mol) Ameisensäure. Ausb. 3.4 g (26%) vom Schmp. 258–260°C. — IR (KBr): 1690 (CO) und 3450 cm⁻¹ (NH).

C₁₇H₁₂N₂O (260.3) Ber. C 78.44 H 4.65 N 10.76 Gef. C 78.36 H 4.53 N 10.90

Umsetzung von 1b mit Ammoniumformiat: 27 g (0.10 mol) **1b** und Ammoniumformiat, bereitet aus 29.4 ml (0.57 mol) 33proz. Ammoniak und 20 ml (0.53 mol) Ameisensäure, erhitzte man 7 h auf 170–180°C, wusch bei Raumtemp. mit Wasser, rieb mit Methanol an und filtrierte ab. Den unlöslichen Teil kristallisierte man aus Butanol um: 8.5 g (29%) **1-(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-2,3-dihydroimidazo[5,1-*a*]isochinolin (17b)**, Schmp. 273°C. — IR (KBr): 1690 (CO) und 3450 cm⁻¹ (NH). — NMR ([D₆]DMSO): τ = -0.5 (s; NH), 2.9–3.9 (m; sämtliche arom. Protonen, außer 6-H), 4.16 (d; 6-H), 6.47 (s; CH₃) im Verhältnis 1:9:1:3; J_{5,6} = 7.2 Hz.

C₁₈H₁₄N₂O₂ (290.3) Ber. C 74.47 H 4.85 N 9.65 Gef. C 74.37 H 5.14 N 9.60

Die Methanol-Lösung dampfte man ein, fügte verd. Salzsäure zu, filtrierte und kristallisierte aus Äthanol um: 7.7 g (23%) **N-[α-(1-Isochinoly)-4-methoxybenzyl]formamidin-hydrochlorid (18)**, Zers.-P. 230–240°C. — IR (KBr): 3450–2800 und 1663 cm⁻¹.

[C₁₈H₁₈N₃O]Cl (327.8) Ber. C 65.95 H 5.53 N 12.82 Cl 10.82
Gef. C 65.76 H 5.51 N 12.95 Cl 10.72

Das obige Filtrat machte man alkalisch und extrahierte mit Methylenchlorid. Nach Abdampfen des Methylenchlorids fügte man konz. Salzsäure zu, dampfte zur Trockne ein und kristallisierte aus

Acetonitril um: 0.20 g (30%) 1-(α -Amino-4-methoxybenzyl)isochinolin-hydrochlorid (**12b** · HCl), Zers.-P. 210–214°C.

[C₁₇H₁₇N₂O]Cl (300.8) Ber. C 67.88 H 5.69 N 9.32 Gef. C 67.61 H 6.26 N 9.32

1-Methyl-3-oxo-2,3-dihydroimidazo[5,1-a]isochinolin (**17c**): 4.0 g (23 mmol) **12a** und 2.7 g (23 mmol) Phenylisocyanat in 12 ml Trichlorbenzol erhitzte man 2 h unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. ab und kristallisierte aus Benzol um: 2.1 g (46%), Schmp. 268°C. – NMR ([D₆]DMSO): τ = 2.2 (breit; NH), 2.25 (m; 10-H), 2.5–2.8 (m; 5-, 7-, 8- und 9-H), 3.68 (d; 6-H), 7.58 (s; CH₃) im Verhältnis 1 : 1 : 4 : 1 : 3; $J_{5,6}$ = 7.5 Hz.

C₁₂H₁₀N₂O (198.2) Ber. C 72.71 H 5.09 N 14.13 Gef. C 72.33 H 4.91 N 14.11

Oxidation von **14a**: 2.0 g (15 mmol) **14a** wurden wie bei l. c.¹⁵⁾ mit Permanganat in Pyridin oxidiert: 1.5 g (75%) Phthalimid, identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Muster.

Hydrierung von **14a**: Die Hydrierung wurde wie bei l. c.¹⁵⁾ im Autoklaven durchgeführt. Temp. 80°C; Druck 80 at; Dauer 3 h. Aus 0.50 g (2.8 mmol) **14a** in 25 ml Isopropylalkohol mit 0.20 g Katalysator¹⁵⁾ wurden 0.34 g (ca. 66%) Hydrierungsprodukt vom Sdp. 124–128°C/0.1 Torr erhalten, das laut NMR-Spektrum aus 90% 5,6-Dihydroimidazo[5,1-a]isochinolin und 10% eines oder mehrerer Polyhydro-Produkte bestand. – NMR (D₃COD): τ = 2.7 (s; 3-H), 2.8 (m; 10-H), 2.9–3.3 (m; 7-, 8- und 9-H), 5.9 (t; 5-H₂), 6.9 (t; 6-H₂).

C₁₁H₁₀N₂ (170.2) Ber. C 77.62 H 5.92 N 16.46 Gef. C 76.21 H 6.65 N 16.21

[174/75]