

IMIDAZO[5,1-a]ISOCHINOLINE

Hans Zimmer, D. G. Glasgow, M. McClanahan und T. Novinson

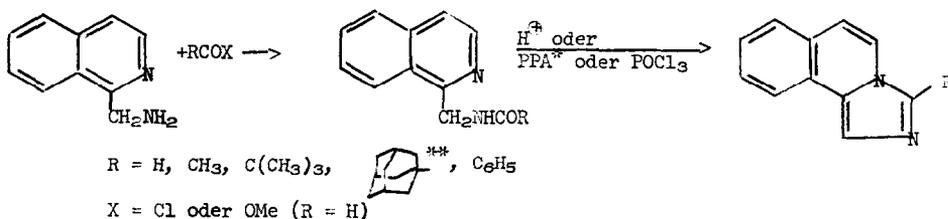
Department of Chemistry, University of Cincinnati,

Cincinnati, Ohio, 45221, USA

(Received in Germany 4 March 1968; received in UK for publication 14 March 1968)

Obwohl das Ringsystem des Imidazo[5,1-a]isochinolins schon seit langem in Form von partiell hydrierten Derivaten bekannt ist (1,2) und auch neuerdings wieder bearbeitet wird (3), ist die Grundverbindung dieses Systems anscheinend bisher nicht beschrieben worden.

Zweck dieser Mitteilung ist über die Synthese des Imidazo[5,1-a]isochinolins und einige seiner in 3-Stellung substituierte Analoge zu berichten. Diese Verbindungen sind leicht und in guten Ausbeuten nach folgendem Reaktionsschema zugänglich:

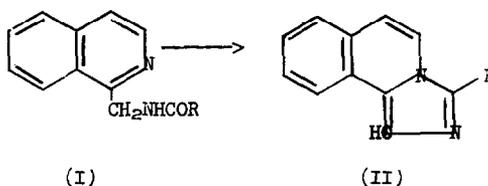


Das als Ausgangsmaterial benötigte 1-Aminomethyl-Isochinolin ist durch katalytische Hydrierung (5% Pd auf Aktivkohle) in nahezu quantitativer Ausbeute aus 1-Cyanoisochinolin erhältlich. Es wurde, da die freie Base sehr luftempfindlich ist, als Dihydrochlorid charakterisiert (Schmp. 187-188°, Zers.). Durch Acylierung desamins mit Säurechloriden wurden die erforderlichen Säureamide hergestellt. Ringschluss zum Imidazo[5,1-a]isochinolin wurde unter Erwärmung mit PPA, POCl<sub>3</sub> in Toluol oder Erhitzen in Essigsäureanhydrid und wenig H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> erzielt. Über Ausbeuten und analytische Daten, sowie einige Konstanten gibt Tabelle 1 Auskunft. Die Verbindungen wurden weiter durch ihre IR-Spektren (keine C=O Banden, keine NH-Banden) und NMR-Spektren charakterisiert und ihre Strukturen sicher gestellt. Über weitere Einzelheiten, sowie über ähnliche neue Heterozyklen wird in Kürze berichtet werden.

\*Polyphosphorsäure

\*\*Adamantyl

TABELLE 1



Verb. Typ	R	Brutto Formel	Schmp.	Analysen		
				C ber gef.	H ber gef.	N ber gef.
II <sup>a)</sup>	H	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	114-115°	78.55 79.38	4.79 5.15	16.16 15.78
I	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	130-131°	71.98 71.76	6.04 5.91	13.79 15.38
II	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub>	120-122°	79.09 78.98	5.53 5.59	15.38 15.29
II <sup>a)</sup>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	110-111°	80.32 80.83	7.19 7.09	12.49 11.95
I		C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	153-154°	78.11 77.86	7.55 7.51	8.74 8.36
II		C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	162-163°	83.40 83.27	7.33 7.59	9.26 9.21
I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	130-131°	77.84 78.75	5.38 5.51	10.68 10.98
II	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	175°	83.58 83.38	4.95 4.46	11.47 11.38

a) Diese Verbindungen wurden erhalten, ohne dass die zugehörigen Amide (Typ-I Verbindungen) gereinigt wurden.

b) Diese Verbindung rief bei verschiedenen Personen heftige allergische Hautreaktionen hervor!

#### Beschreibung der Versuche

1-Acylaminomethylisochinoline: Eine wässrige Lösung von 6 g (0.026 Mol) 1-Aminomethylisochinolin-Dihydrochlorid wird mit einer Lösung des entsprechenden Säurechlorids (0.026 Mol) gemischt und eine Aufschwemmung von 6.2 g Na-Bicarbonat in 60 ml Eiswasser unter heftigem Rühren hinzugegeben. Nach etwa 30 Minuten wird die Chlf.-Lösung abgehoben, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeuten betragen 85 - 90% der Theorie (Einzelheiten s. Tabelle).

3-Alkyl(aryl)imidazo[5,1-a]isochinoline: Etwa 3 g (0.01 Mol) des entsprechenden 1-Acylaminomethylisochinolins werden unter Ausschluss von Feuchtigkeit mit 8 g POCl<sub>3</sub> in ca. 50 ml. Toluol für 10 - 12 Stunden am Rückfluss erhitzt. Danach wird die nunmehr braunschwarze, viskose Lösung in eine Eis - konz. Ammoniak Mischung gegossen. Nach Hinzufügen von mehr Toluol wird die organische Schicht abgetrennt, getrocknet und abdestilliert. Es hinterbleiben die gewünschten Verbindungen, die aus Cyclohexan umkristallisiert oder chromatographisch gereinigt werden können. Die Ausbeuten betragen etwa 85 - 90% der Theorie (Einzelheiten s. Tabelle).

Literatur-Verzeichnis

- 1) R. Child und F. L. Pyman, J. Chem. Soc. 1931, 36.
- 2) H. V. Bidder und H. Rupe, Helv. Chem. Acta 22, 1268 (1939).
- 3) L. E. Katz und F. D. Popp, J. Heterocycl. Chem. 4, 635 (1967).