

ISOCHINOLINIO-AMIDATE SYNTHESE UND EINIGE REAKTIONEN VON N-ACYL- UND N-SULPHONYL-DERIVATEN

B. ÁGAI und K. LEMPERT

Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften.
Budapest XI, Gellért tér 4

(Received in Germany 19 November 1971; Received in the UK for publication 30 November 1971)

Zusammenfassung— Für die Synthese von N-Acyl- und N-Sulphonyl-amino-isochinolinium-chloriden (**6**) bzw. der entsprechenden dipolaren Basen (**7**) wurden drei Methoden ausgearbeitet: (1) Ringschluss von N-Acyl- bzw. N-Sulphonyl-N'-{2-[β-(2,4-dinitralino)-vinyl]-benzyliden}-hydrazinen (**5β**), (2) Acylierung von N-Amino-isochinoliniumchlorid (**6a**) und (3) Umacylierung des N-(2-Isochinolinio)-äthoxycarbonylamidats (**7i**). IR und NMR Spektren sowie einige Reaktionen der Verbindungen **7** werden diskutiert.

Abstract— Three methods have been developed for the synthesis of N-acyl- and N-sulfonyl-aminoisochinolinium chlorides (**6**) and the corresponding dipolar bases (**7**): (1) ring closures of N-acyl- and N-sulfonyl-N'-{2-[β-(2,4-dinitranilino)vinyl]benzylidene}hydrazines (**5β**), (2) acylation of N-aminoisochinolinium chloride (**6a**) and (3) transacylations of N-(2-isoquinolinio)-ethoxycarbonylamidate (**7i**). IR and NMR spectra as well as some reactions of compounds **7** are discussed.

BEI DER Einwirkung von Phenyl- oder *p*-Tolylhydrazin auf N-(2,4-Dinitrophenyl)-isochinolinium-chlorid (**1**) in siedendem Äthanol erhielten Zincke und Weisspfennig¹ die dunkelfarbigen Hydrazone **5βb** bzw. **5βc**.^{*} Dieselben Produkte werden unter ähnlichen Bedingungen auch aus der Pseudobase **2**,¹ die sich beim Behandeln von **1** mit wässr. Basen erhalten lässt,^{1,3} gebildet. **5βb** wurde auch durch Kochen von **3**,^{1,3} der desmotropen Aminoaldehydform von **2**, mit Phenylhydrazin in Dioxan erhalten.³

Kochen der Verbindungen **5βb** und **5βc** mit äthanol. Salzsäure liefert unter Abspaltung von 2,4-Dinitroanilin N-Anilino- (**6b**), bzw. N-(*p*-Toluidino)-isochinolinium-chlorid (**6c**), anschließende Behandlung mit Alkalien die entsprechenden Isochinolinio-amidate **7b** bzw. **7c**.¹ Neuerdings wurde die Synthese von **6a**, **7g**, **7j** (sowie auch von **7b**) auf dem Wege **1** → **5β** → **6** → **7** von Tamura und Tsujimoto beschrieben.^{4,5,16}

In Fortsetzung unserer Untersuchungen über heterocyclische Ammonioamidate⁶ haben wir die Brauchbarkeit der Zincke-Beke-Tamuraschen Synthese als allgemeine Synthesemethode für N-Isochinolinio-acylamidate untersucht.

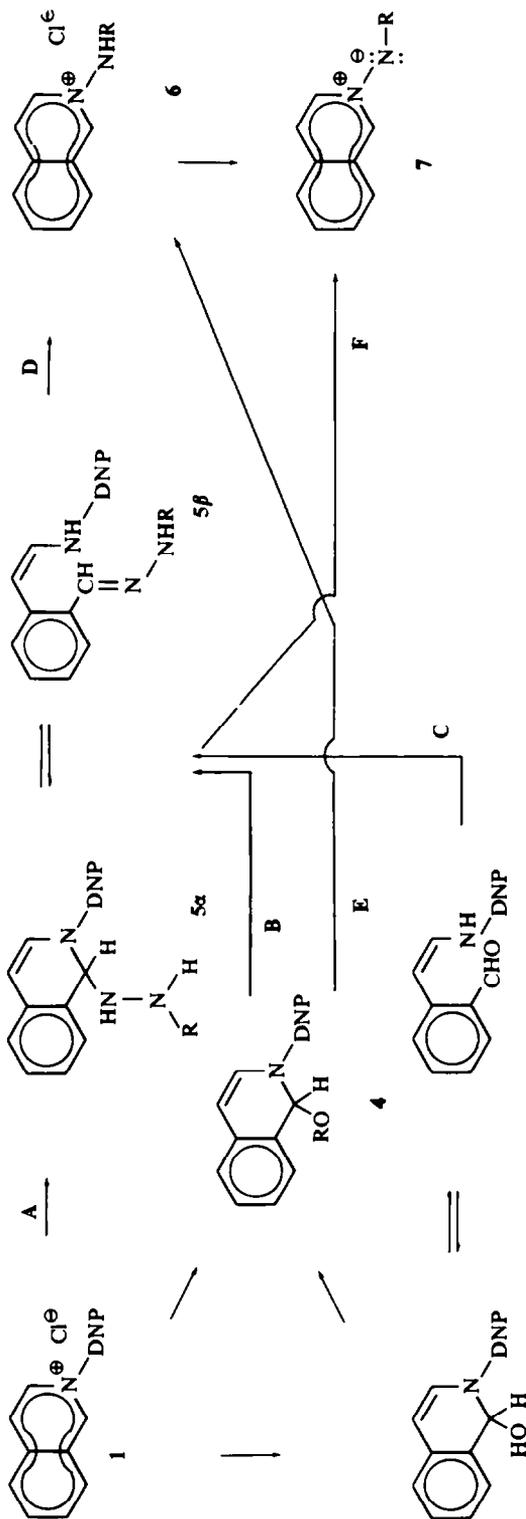
Wir fanden, dass sich **1** in die Verbindungen **5β** nicht nur direkt (Methode A), sondern auch über den leicht zugänglichen¹ Äther **4a** (Methode B) überführen lässt. Der Vorteil dieses "Umweges" besteht darin, dass **4a** bedeutend stabiler und daher leichter zu reinigen und aufzubewahren ist als **1**, so dass man auf diesem Wege die Produkte **5β** in reinerer Form erhält. Einige der Verbindungen **5** wurden auch

* Beim Ausführen dieser Reaktion in Eisessig nimmt sie einen anderen Verlauf.²

TABELLE I. DARSTELLUNG DER TAUTOMEREN VERBINDUNGEN $5\alpha \rightleftharpoons 5\beta$

R	Methode ^a	Reaktionsdauer	Ausb.	Umkrist. aus	Schmp.	Formel (Mol. Gew.)	Ber/Gef.		
							C	H	N
d	A	1 Stde	40%	Nitromethan	227°	C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O ₆ (448.4)	56.25	3.60	18.75
	B	15 Min	85%	Nitromethan	227°				
e	A	15 Min	67%	Äthylacetat/P. äther	168° ^b	C ₁₇ H ₁₄ N ₆ O ₅ (369.3)	55.28	4.09	18.96
	B	15 Min	81%	Pyridin Äthylacetat/P. äther	206–7° ^c 168° ^b				
	C	35 Min	92%	Pyridin	206–8° ^c				
f	B	30 Min	75%	DMF	247°	C ₁₇ H ₁₄ N ₆ O ₆ (398.3)	51.26	3.53	21.10
	B	2 Stdn	83%	Dioxan/H ₂ O	182°				
i	C	35 Min	52%	Dioxan/H ₂ O	183°	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₆ (399.4)	54.13	4.29	17.54
	A	1 Stde	73%	Methanol	182°				
k	B	30 Min	45%	DMF	197°	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ O ₅ (370.3)	51.89	3.81	18.83
	C	30 Min	58%	DMF	197°				
l	B	1 Stde	98%	DMF	232°	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ O ₅ (386.4)	51.63	4.09	18.77
	C	30 Min	75%	DMF	232°				
m	B'	15 Min	91%	DMF	177° (roh)	C ₂₂ H ₂₈ N ₆ O ₅ (462.5)	5.0	21.75	18.17
	C	30 Min	73%	DMF	202° (umkrist)				
o	B	45 Min	52%	DMF	207°	C ₂₂ H ₂₈ N ₆ O ₅ (462.5)	5.0	21.31	17.91
				- ^a	- ^c				

- ^a Als Ausgangsverbindungen wurden in den Synthesen nach Methode A, B und C jeweils **1**, **4** bzw. **3** verwendet.
- ^b Ziegelrote Kristalle.
- ^c Dunkelviolette Kristalle.
- ^d Die Reaktion wurde in DMF an Stelle von Äthanol ausgeführt.
- ^e S. Ber. 8-30, Gef. 8-01%.
- ^f Für die Darstellung von **5m** nach Methode B wurden reinste Ausgangsverbindungen benutzt, und das erhaltene Produkt war bereits ohne Umkristallisation chemisch rein. Die Mikroanalysen wurden an nicht umkristallisiertem Material, Schmp 177°, ausgeführt. Die bei der Umkristallisation eintretende bedeutende Schmp-Änderung (deren Ausmass mit der Dauer des Erhitzens mit dem Lösungsmittel ansteigt) ist eine Folge der Änderung der tautomeren Zusammensetzung des Produktes.
- ^g S. Ber. 6-93, Gef. 7-19%.
- ^h Das Rohprodukt der Reaktion wurde ohne jede Reinigung zu **70** weiter verarbeitet.



DNP = 2,4-Dinitrophenyl

5-7

3

- a:** R = H
b: R = Ph
c: R = *p*-MeC₆H₄-
d: R = *p*-O₂NC₆H₄
e: R = Ac
f: R = H₂NCOCO-
g: R = PhCO
h: R = *p*-O₂NC₆H₄CO

4

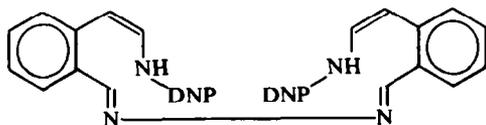
- a:** R = Me
b: R = Et

- i:** R = EtOOC-
j: R = H₂NCO
k: R = PhNHCO-
l: R = H₂NCS-
m: R = PhNHCS
n: R = PhSO₂-
o: R = *p*-MeC₆H₄SO₂-
p: R = -C≡N

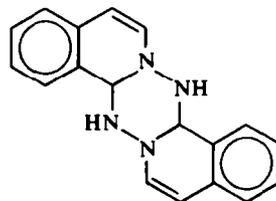
ausgehend von **3** (Methode C) dargestellt. Je nach der Art der benutzten Synthesemethode, der Reaktionsbedingungen und des zur Umkristallisierung verwendeten Lösungsmittels wurden die Produkte als dunkelviolette oder ziegelrote Kristalle, die sich auch in ihren Schmelzpunkten unterscheiden, erhalten. (S. z.B. Tabelle 1, Verbindung e.)

Da die reversible tautomere Umwandlung $2 \rightleftharpoons 3$ mit ähnlichen Farbänderungen verbunden ist,^{1,3} lag die Annahme eines analogen Tautomeriegleichgewichtes $5\alpha \rightleftharpoons 5\beta$ nahe. Die Richtigkeit dieser Annahme konnte UV spektroskopisch erwiesen werden: die UV Spektren* der ziegelroten Formen entsprechen denen von **2**^{3,8} und **4a, b**, die der violetten Formen dem von **3**.^{3,8}

Die äusserst wenig löslichen Verbindungen **5n** und **5o** konnten in analysenreiner Form nicht erhalten werden, daher wurde das rohe **5o** ohne weitere Reinigung zu **7o** verarbeitet (s.w.u.); und an Stelle des gewünschten **5a**^{4,5,16} erhielten wir—wie aus den Analysenresultaten und der Überführbarkeit der zuerstgenannten Komponente des Gemisches in **5m**, **6g** und **7o** zu folgern war—ein Gemisch von **5a** und dem Azin **8**.



8

9^{5,16}

Die Überführung der Verbindungen **5** in **6** kann z.T. nach dem Verfahren von Zincke¹ durch Kochen mit äthanol. Salzsäure erfolgen (Methode D), die Isolierung der Verbindungen **5** ist jedoch nicht unbedingt notwendig: man kann die Verbindungen **6** auch direkt, durch Kochen von **4a** in äthanol. Lösung mit dem entsprechenden Hydrazin- oder Acylhydrazin-hydrochlorid in Gegenwart von freier Salzsäure (Methode E) erhalten (s. Tabelle 2). Bei beiden Verfahren hat man mit zweierlei Komplikationen zu rechnen: (a) mit der tautomeren Reaktionsfähigkeit der (isolierten oder im Reaktionsgemisch gleich weiter umgesetzten) Verbindungen **5**, infolgedessen neben der Abspaltung von Dinitranilin und Bildung von **6** auch Abspaltung von Hydrazin bzw. Acylhydrazin unter Rückbildung von **1** erfolgen kann; (b) mit der Abspaltung der N-Acylgruppe—dies auch wenn man im Gegensatz zur originalen Vorschrift¹ unter wasserfreien Bedingungen arbeitet—, infolgedessen man an Stelle seines gewünschten N-Acylderivates nur **6a** erhält.⁷

So liessen sich zwar **5i**, **5j** und **5l** durch Kochen ihrer mit trockenem Chlorwasserstoff angesäuerten absol. alkoholischen Lösung in **6i**, **6j**, bzw. **6l** überführen, doch erfolgte beim Versuch, **5m** analog in **6m** zu überführen, Abspaltung der Phenylthiocarbamoylgruppe (vgl.⁷), und man erhielt nur **6a** (s. Tabelle 2)‡. Versuche, **5e** in **6e** (oder **6a**) zu

* Messungen von Dr. L. Láng und M. Vörös.

† Die analogen N-Pyridinio-acylamidate lassen sich sauer entacylieren, s. z.B.^{9,10}

‡ **6m** lässt sich jedoch aus **7m** mit Chlorwasserstoff darstellen.

TABELLE 2. DARSTELLUNG DER N-AMINO-ISOCHINOLINUMCHLORIDE 6

R	Methode ^e	Reaktions- dauer	Ausb	Umkrist aus	Schmp	Formel (Mol. Gew.)	Ber/Gef						
							C	H	Cl	N	S		
a	H ^b	D ^c aus 7i	86% 77%	n-Butanol	163°	C ₉ H ₉ ClN ₂ (180.6)			18.32 18.63		14.48 14.82		
e	Ac	aus 7a	79%	Äthanol/Äther	206-7°	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O (222.7)	59.33 58.84	4.98 5.30	15.92 15.38		12.58 12.39		
g	PhCO—	aus 7a	99.5%	^d	237-8°	^d							
i	EtOOC—	D aus 7a	88% 92%	Äthanol Äthanol/Äther	204-5° 200-1°	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (252.7)			14.03 13.98		11.09 11.34		
j	H ₂ NCO—	D E	79% 67%	Methanol	202°	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ O (223.7)			15.85 15.53		18.78 18.76		
l	H ₂ NCS	D	52%	Wasser	148°	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ S (239.6)					17.54 17.26	13.28 13.24	
m	PhNCS—	aus 7m	89%	Äthanol	164°	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ S (315.8)	60.85 60.51	4.47 4.67	11.23		13.31 12.86	10.15 10.29	

^a Ausgangsverbindung für Methode D: das betreffende 5, für Methode E: 4a.

^b Das Chlorid lässt sich in wässr. Äthanol mit AgNO₃ in das Nitrat (67% Ausb) umwandeln, Schmp: 125-7° (Monohydrat), 135° (wasserfrei), Gef. C, 52.16; H, 4.32; N, 20.17. Ber. für C₉H₉N₃O₃ (207.2): C, 52.17; H, 4.38; N, 20.28%.

^c Ausgangsverbindung: das nach Methode B erhaltene rohe 5m (s. Tabelle 1); unter den Bedingungen des Ringschlusses wurde die Phenylthiocarbonyl-Gruppe abgespalten. IR und NMR Spektren des Produktes waren identisch mit den von Professor Y. Tamura für Vergleichszwecke uns zur Verfügung gestellten.

^d Das Salz wurde ohne weitere Reinigung zu 7g verarbeitet.

^e Ausgangsverbindung: rohes 5l.

TABELLE 3. DARSTELLUNG DER N-ISOCHINOLINIO-ACYLAMIDATE 7

R	Methode ^a	Reaktionsdauer	Ausb	Umkrist aus	Schmp	Formel (Mol. Gew.)	Ber/Gef				
							C	H	N	S	
f H ₂ NCOCO—	F	1 Stde	86%	Butanol	218°	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂ + 1/2 H ₂ O (224.2)	58.92	4.50	18.74	—	
g PhCO—	aus 6g (wässr. NaOH)	—	100%	Benzol	188 ^{ob}	—	—	—	—	—	
h P-O ₂ NC ₆ H ₄ CO—	aus 7l durch Umacylierung	—	42%	Äthanol	218°	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₃ (293.3)	65.49	3.78	14.33	—	
i —COOEt	aus 6j (1 Mol NaOEt/EtOH)	—	83%	Äthylacetat	132 ^{oc}	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ (216.2)	66.65	5.60	12.96	—	
j —CONH ₂	aus 6j (wässr. Soda)	—	84%	Wasser	175–6 ^{od}	C ₁₀ H ₉ N ₃ O (187.2)	64.16	4.85	22.45	—	
k —CONHPh	aus 9	—	61%	Toluol	168°	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O (263.3)	72.98	5.00	15.96	—	
l —CSNH ₂	F aus 6j (wässr. Soda)	10 Min	75%	Wasser	147–8° 148°	C ₁₀ H ₉ N ₃ S (203.3)	73.02	5.02	15.80	—	
m —CSNHPh	F aus 9	5 Min	75%	Butanol oder Ameisensäure/Äther	164°	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ S (279.4)	68.79	4.99	15.02	—	
n P-MeC ₆ H ₄ SO ₂ —	F aus 7l durch Umacylierung	10 Min	41%	Chlf.-Äther oder viel Äthanol	226° 228–9°	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S (298.4)	68.79	4.69	15.04	—	
o —CN	aus 9	—	75%	Wasser	149°	C ₁₀ H ₇ N ₃ (169.2)	70.98	4.12	24.85	9.39 10.72	
p —CN	aus 7l durch Umacylierung	—	10%	Wasser	147–8°	—	71.34	4.43	24.55	9.62 10.84	

^a Die Ausgangsubstanzen für die Synthesen nach Methode F waren die entsprechenden Verbindungen 5. Für die Reaktionen 6 → 7 sind die Reaktionsbedingungen in Klammern kurz angegeben.

^b Lit⁵ Schmp: 185° (Benzol).

^c Lit¹⁷ Schmp: 129–130°.

^d Lit⁵ Schmn: 174–5° (Äthanol).

überführen, waren erfolglos: je nach der Art des Ausgangsmaterials (violette oder ziegelrote Form, s. Tabelle 1) konnten nur 2,4-Dinitranilin als Produkt der gewünschten Reaktion, bzw. Hydrazin-dihydrochlorid und **4a** als Produkte der rückläufigen Reaktion isoliert werden; und wegen der äusserst geringen Löslichkeit von **5o** in Äthanol konnte in diesem Falle die Umsetzung zu **6o** nicht einmal versucht werden.

Mit grösserem Erfolg liess sich Ameisensäure als Cyclisierungsmittel verwenden (Methode F). Beim Kochen des Oxamoylderivates **5f** mit Ameisensäure erhielten wir direkt **7f**;^{*} die Basizität von **7f** ist offenbar zu gering, um ein stabiles Formiat zu bilden. Analog liessen sich **5l**, **5m** sowie das rohe **5o** mit Ameisensäure in **7l**, **7m**, bzw. **7o** überführen (s. Tabelle 3). Auch im Falle von **5e** und **5k** verlief die Reaktion in der gewünschten Richtung, von den beiden erwarteten Produkten konnte jedoch nur ein Teil des 2,4-Dinitranilins in reiner Form isoliert werden, während die Trennung von **7e** bzw. **7k** vom übrigen Dinitranilin Schwierigkeiten bereitete. Da inzwischen **7e** und **7k** auf einem anderen Wege (s.w.u.) leichter zugänglich wurden, wurde die präparative Auftrennung obiger Gemische nicht weiter untersucht.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von N-(Acylamino)-isochinoliniumchloriden des Typs **6** bot sich in der Acylierung der Aminoverbindung **6a**.[†] So erhielten wir durch Umsetzung von **6a** mit Acetanhydrid, Benzoylchlorid und Chlorameisensäureester **6e**, **6g** bzw. **6i** (s. Tabelle 2). Mit Phenylisothiocyanat reagiert jedoch **6a** nicht, und der Versuch, **6a** mit Kaliumrodanid in **7l** zu überführen, führte nur zum **6a** entsprechenden Rodanid. Umgekehrt lässt sich z.B. **6i** sauer zu **6a** verseifen.

Aus den Hydrochloriden **6** liessen sich die N-(Isochinolinio)-acylamidate **7** durch wässr. oder äthanol. Basen freisetzen (s. Tabelle 3). An Stelle von **7a** wurde jedoch sein Dimeres (**9**^{5,16}) erhalten. **7a** und **9** stehen in Lösung in einem in Richtung des Dimeren stark verschobenen Gleichgewicht,¹² die Gleichgewichtskonzentration von **7a** genügt aber, um die Überführung von **9** mit Salzsäure, Phenylisocyanat, Phenylisothiocyanat und Bromcyan in **6a**,[‡] **7k**, **7m** bzw. **7p** zu ermöglichen. **9** wurde§ auch nach einem modifizierten Gösl-Meuwsenschen Verfahren¹³ (Verwendung der in wässr. Lösung bedeutend stabileren¹⁴ Hydroxylamin-O-sulphonsäure an Stelle ihres Kaliumsalzes; Isolierung der in Wasser schwer löslichen dimeren Base und nicht—wie gewöhnlich—eines Salzes der monomeren Base) durch N-Aminierung von Isochinolin in 60proz. Ausb. dargestellt. (Nach dem ursprünglichen Verfahren lässt sich das Chinolin nur in 18¹⁵–32proz.¹³ Ausb. aminieren.)

Einige N-(2-Isochinolinio)-acylamidate konnten auch ausgehend vom Äthoxycarbonyl-Derivat **7i** durch Umacylierung (vgl.²⁵) erhalten werden. Als Zwischenprodukte dieser Reaktion liessen sich in zwei von den untersuchten drei Fällen die instabilen Diacylderivate des Typs **10** isolieren. Die Struktur der Zwischenprodukte **10a** und **10b** folgt eindeutig aus ihren IR und NMR Spektren. Die Diacylderivate **10** spalten eine der Acylgruppen bereits beim Aufbewahren an der

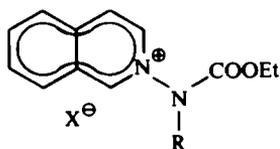
* Mit Essigsäure lässt sich der Ringschluss nicht auslösen, obwohl analoge Ringschlüsse mit Essigsäure beschrieben worden sind.⁷

† Vgl. mit analogen Acylierungen in der Pyridinreihe.^{7,9,11}

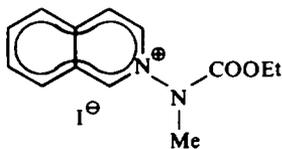
‡ Aus diesem Grunde erhält man bei der Aufnahme des NMR Spektrums von **9** in Salzsäure⁵ oder Trifluoressigsäure das Spektrum des Kations von **6a**, s. Tabelle 5.

§ unter Mitarbeit von P. Lugossy.

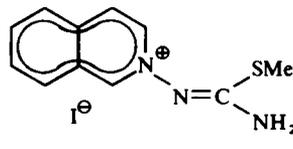
Luft, besonders leicht aber beim Aufkochen mit Methanol oder Äthanol ab. Welche der beiden Acylgruppen hierbei abgespalten wird, hängt von der relativen Festigkeit



10



11



12

a: R = *p*-O₂NC₆H₄CO—; X = Cl

b: R = *p*-MeC₆H₄SO₂—; X = Cl

c: R = —C≡N; X = Br

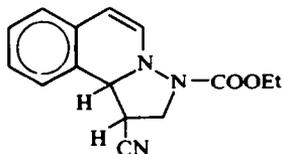
der beiden N-Acyl-Bindungen ab. So liefert **10b** bei der Spaltung ausschliesslich das Tosylderivat **7o**, während die Spaltung von **10a** mit etwa gleicher Wahrscheinlichkeit in die beiden theoretisch möglichen Richtungen verläuft: es lassen sich 42% **7h** und 45% **6i** isolieren. Aus diesem Grunde ist auch die Ausbeute an durch Spaltung von **10c** gewonnenem **7p** gering.

Die Methylierung von **7i** mit Methyljodid führt zu **11**, die von **7l** zu **12**; dass im letzteren Falle die Methylierung am S-Atom stattgefunden hatte, folgt aus der Methanthiol-Entwicklung bei der sauren Hydrolyse, die tautomere Struktur der Verbindung aus dem IR Spektrum.*

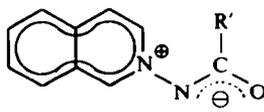
Die dipolare Cycloadditionsreaktion von **7i** und Acrylnitril führt zu **13**.

Während unsere Untersuchungen zum photochemischen Verhalten der Verbindungen **7** noch in Gang waren, erschien eine kurze Mitteilung¹⁷ japanischer Autoren, in der über mit den unsrigen im Wesentlichen identische Ergebnisse berichtet wurde. Durch Bestrahlung von **7j** in wässr. Lösung erhielten wir N-(1-Isochinolyl)-harnstoff, dessen Struktur durch Schmp, UV-Spektrum und Abbau zu (1-Isochinolyl)-amin gesichert ist, und durch Bestrahlung von **7i** in äthanol. Lösung—ebenso wie die japanischen Forscher—N-(1-Isochinolyl)-urethan.

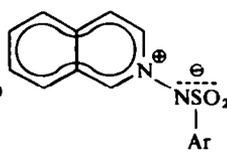
Beim Vergleich der IR Spektren (s. Tabelle 4) fällt die bedeutende bathochrome Verschiebung der Amid-I-Bande beim Übergang von den N-Acylaminoisochinolinium-Salzen **6e–6k** zu den N-(2-Isochinolinio)-acylamidaten **7e–7k** auf (vgl.⁵); ähnliche Verschiebungen wurden in der Pyridin-Reihe von anderen Autoren gefunden.^{11, 18, 19} Der Grund für diese Verschiebung liegt zweifelsohne in der



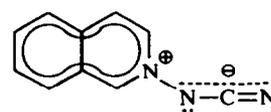
13



14



15



16

* ν_{NH_2} : 3240 und 3120, $\beta\text{-NH}_2$: 1620 cm^{-1} (KBr).

Delokalisierung eines Elektronenpaares (und der negativen Ladung) in den Verbindungen 7, deren Konstitution demnach durch die Formel 14 besser wiedergegeben wird. Analog finden sich die $\nu(\text{SO}_2)$ Banden im IR Spektrum von 7o im Vergleich zu ihrer Lage in "normalen" Sulphonamiden ebenfalls bedeutend bathochrom verschoben,* und die Cyanamid-Bande von 7p liegt, wie auch im Falle von Cyanamidanionen,²¹ bei bedeutend niedrigeren Wellenzahlen als in Cyanamiden.† Die Struktur dieser Verbindungen wird demnach am besten durch die Formeln 15 bzw. 16 wiedergegeben.

TABELLE 4. IR SPEKTREN (KBr) EINIGER N-(ACYLAMINO)-ISOCHINOLINUMCHLORIDE 6 UND N-(2-ISOCHINOLINIO)-ACYLAMIDATE 7

Verbindung	R	Amid-I-Bande	$\nu(\text{N}-\text{C}-\text{O})^\circ$
		6	7
e	Ac—	1710 cm^{-1}	
f	$\text{H}_2\text{NCOCO—}$		1675 ^a und 1590 cm^{-1}
g	Bz—		1545 cm^{-1} ^b
h	$p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO—}$		1560 cm^{-1} ^c
i	EtOOC—	1730 cm^{-1} ^d	1625 cm^{-1}
j	$\text{H}_2\text{NCO—}$	1725 und 1700 cm^{-1}	1560 cm^{-1} ^e
k	PhNHCO—		1610 cm^{-1}
o	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{—}$		$\nu(\text{SO}_2)$: 1285 und 1125 cm^{-1} ^f
p	$\text{—C}\equiv\text{N}$		$\nu(\text{NCN})^\circ$: 2130 cm^{-1} ^g

^a Amid-I-Bande.

^b Lit⁵: 1545 (KBr), 1550 cm^{-1} (CHCl_3).

^c Die Bande fällt mit der $\nu_{as}\text{NO}_2$ Bande zusammen; $\nu_{as}\text{NO}_2$ 1300 cm^{-1} .

^d Amid-I-Bande des N-Methylderivats (11): 1710 cm^{-1} .

^e Lit⁵: 1565 cm^{-1} .

^f Zum Vergleich: N-(1-Pyridinio)-benzolsulphonamidat, $\nu(\text{SO}_2)$ 1285 und 1140 cm^{-1} ; N-(2-Methyl-4,6-diphenyl-1-pyridinio)-benzolsulphonamidat: 1280 und 1135⁶; N-[1-Subst-4-(s-triazolio)]-benzolsulphonamidat²⁰: 1300–1285 und 1150–1140, Hydrohalogenide vorstehender Verbindungen²⁰: 1365 und 1195/1175 cm^{-1} .

^g Vgl. Fussnotef unten.

In den NMR Spektren‡ (s. Tabelle 5) der Verbindungen 6 und 7 erscheint das Signal des stark entschirmten Protons in Stellung 1 stets bei sehr niedrigem Feld (δ 9.5–10.1 ppm für die Verbindungen 6 und δ 9.2–10.0 ppm für die Verbindungen 7). Das Signal des weniger stark entschirmten Protons in Stellung 3 erscheint nicht immer scharf abgetrennt von den Signalen der übrigen aromatischen Protonen, doch lässt es sich als charakteristisches Dublett von Dubletts ($J_{3,4} = 7\text{--}8$, $J_{1,3} \approx 1.5$ Hz) meist sicher identifizieren.

* Analoge Fälle sind aus der s-Triazolin-²⁰ und der Pyridin-Reihe⁶ bekannt.

† Die Cyanamidbande von Aryl- und Aralkylcyanamiden liegt bei 2230–2210 (KBr oder CHCl_3), die der entsprechenden Natriumsalze bei 2100–2080 cm^{-1} (DMSO).²¹

‡ Einen Teil dieser Spektren verdanken wir Herrn Professor Y. Tamura.³

TABELLE 5. NMR SPEKTREN EINIGER ISOCHINOLINIUMCHLORIDE 6, 11 UND 12 UND N-(2-ISOCHINOLINIO)-
 ACYLAMIDATE 7 (δ -WERTE, TMS=O; FÜR MULTIPLIETS CHEMISCHE VERSCHIERUNGEN IN Hz)

Verbindung	R	Lösungsmittel	H-1 ^a	H-3 ^a	H-4 ^a	H-5-H-8	Sonstige Signale
6a	H	D ₂ O	9.5	8.55	8.3	485-470	
		EtOH + cc.HCl ^{b,c}	9.85	8.62	8.45	500-470	
Trifluoacetat ^d		TFA	9.75		515-470		
6b	Ph	D ₂ O	10.05	8.7		520-490	Ph: 470-420
6c	Ac	D ₂ O	9.9	8.7	515-470		Ac: 2.65
6i	-COOEt	D ₂ O	10.05	8.8	8.55	505-475	Et: 4.65 (qu) + 1.4 (tr), J = 7.2 Hz
6j	-CONH ₂	D ₂ O	9.9	8.7		515-470 ^e	
		TFA	9.82	8.64		512-476	
6l	-CSNH ₂	TFA	9.75		520-475		
11		CD ₃ OD	10.6	9.08	8.75	520-475	Et: 4.38 (qu) + 1.33 (t), J = 7 Hz; N-Me: 3.88 δ
12		DMSO-d ₆	10.1		535-460		S-Me: 2.70
7f	-COCONH ₂	D ₂ O	9.35		510-460		
7g	Bz	DMSO-d ₆	10.05	8.6		510-468	Bz: 4.60-4.40
		CDCl ₃ ^b	9.95		510-470		Bz: 4.55-4.30
7h	p-O ₂ NC ₆ H ₄ CO-	DMSO-d ₆	10.0	8.6		510-465	p-NO ₂ C ₆ H ₄ : verschmolzen mit H-4-H-8
7i	-COOEt	CDCl ₃	10.0	8.45		490-458	Et: 4.27 (qu) + 1.37 (tr), J = 7 Hz
7j	-CONH ₂	D ₂ O	9.2	8.3		487-460	
7k	-CONHPh	DMSO-d ₆	10.05	8.5		500-455	Ph: 4.47-4.10
7m	-CSNHPh	DMSO-d ₆	9.5	8.65		500-455	Ph: 4.50-4.20
7o	p-Tosyl	DMSO-d ₆	9.7		517-474		Tosyl: 7.75 und 7.35 (beide d, J = 8 Hz, je 2H); 2.34 (3H)

^a $J_{1,3} = 10-1.8$ Hz, $J_{3,4} = 6.8-7.8$ Hz.

^b Die Autoren danken Prof. Tamura für die Überlassung dieses Spektrums.⁵

^c Eingesetzte Verbindung 9, das durch die Salzsäure in 6a überführt wird.

^d Eingesetzte Verbindung 9, das durch das Lösungsmittel in das 6a entsprechende Trifluoacetat überführt wird.

^e In dem von Prof. Tamura überlassenen Spektrum⁵ lässt sich das Signal von H-4 (δ 8.55) abgelesen von dem von H-5-H-8 (500-475 Hz) erkennen.

^f 7l liefert in TFA das gleiche Spektrum.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1,2-Dihydro-2-(2,4-dinitrophenyl)-1-methoxy-isochinolin (**4a**)

Man versetzte eine Lösung von **1** (24 g; 72 mMol) in warmem Methanol (180 ml) mit Triäthylamin (18 ml; 130 mMol), kochte 5 Min. und saugte die abgeschiedenen Kristalle von **4a** (22 g = 93%) noch heiss ab. Schmp 152–4°, Lit Schmp¹ 149°; NMR (CDCl₃): δ 8.75 (d), 8.49 (dd), 8.07 (d), (je 1H, H-3, H-5 und H-6 der Dinitrophenylgruppe, $J_{3,5} = 2.5$, $J_{3,6} = 0$, $J_{5,6} = 9$ Hz); δ 7.3 (4H, H-5–H-8 des Isochinolinringes); δ 6.25 (1H) und 6.15 (2H), (H-1, H-3 und H-4 des Isochinolinringes); δ 3.08 (3H, OMe).

*Darstellung der tautomeren 1,2-Dihydro-2-(2,4-dinitrophenyl)-1-hydrazino-isochinoline (**5a**) und {2-[β -(2,4-Dinitroanilino)-vinyl]-benzyliden}hydrazine (**5b**) (Vgl. Tabelle 1)*

Beispiel 1 (Methode A): Man kochte eine Lösung von **1** (6.6 g; 22 mMol), *p*-Nitrophenylhydrazin (3.3 g; 22 mMol) und Triäthylamin (5 ml) in Äthanol (150 ml) 1 Stde. unter Rückfluss und saugte die violetten Kristalle von **5d** (3.5 g; 40%) noch heiss ab.

Beispiel 2 (Methode A): Man kochte eine Lösung von **1** (3.3 g; 11 mMol), Acetylhydrazin (1.0 g; 13.6 mMol) und Triäthylamin (2 ml) in Methanol (25 ml) 15 Min unter Rückfluss und erhielt 2.5 g (67%) der ziegelroten Kristalle des rohen **5e**, Schmp 165–6°. Schmp und Farbe des umkristallisierten Produktes werden durch das verwendete Lösungsmittel stark beeinflusst, s.S. 2073 und Tabelle 1.

Beispiel 3 (Methode B, allgemeine Vorschrift): Lösungen von **4a** (3.3 g; 10 mMol) und eines Hydrazins bzw. Hydrazids (12 mMol) in Äthanol (50 ml) werden 15 Min–2 Stdn unter Rückfluss gekocht. Die kristallinen Produkte werden nach dem Erkalten abgesaugt.

Beispiel 4 (Methode C, allgemeine Vorschrift): Man kocht Lösungen von **3** (1.6 g; 5 mMol) und des Hydrazids (6–10 mMol) in trockenem Dioxan (15 ml) etwa $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss, saugt das kristalline Produkt nach dem Erkalten und—wenn nötig—nach Verdünnen mit Äthanol ab und wäscht mit Methanol und Äther. Bei der Darstellung von **5l** empfiehlt es sich, das Rohprodukt zwecks Entfernung des nicht umgesetzten Thiosemicarbazids mit Wasser gründlich auszukochen.

Versuch zur Darstellung von 5a

Man versetzte die Lösung von 72proz. Hydrazinhydrat (7 ml; 0.1 Mol) in Methanol (25 ml) unter dauerndem Schütteln langsam mit der Lösung von **1** (3.3 g; 10 mMol). Es bildete sich sofort ein rotvioletter Niederschlag (3.0 g), der abgesaugt und mit Methanol gründlich ausgewaschen wurde. Schmp: 168–173° (DMF oder Pyridin–Äthanol). Der von Präparat zu Präparat verschiedene Schmp und die Analysenresultate deuteten darauf hin, dass trotz des angewandten grossen Hydrazinüberschusses nicht reines **5a**, sondern sein Gemisch mit **8** erhalten wurde. (Gef: C, 57.20; H, 3.60; N, 18.44. Ber. für **5a** (C₁₅H₁₃N₅O₄, 327.3): C, 55.04; H, 4.00; N, 21.40; Ber. für **8** (C₃₀H₂₂N₈O₈, 622.5; C, 58.55; H, 3.55; N, 18.00%).

Darstellung von 5m aus dem Gemisch von 5a und 8

Eine Lösung obigen Gemisches (1.7 g) in Pyridin (25 ml) wurde mit Phenylisothiocyanat (0.85 g) 5 Min auf 85–90° erwärmt. Nach dem Erkalten versetzte man mit Äthanol (75 ml) und kochte kurz auf. Das Produkt (1.3 g) kristallisierte beim Erkalten und erwies sich als Schmp- und IR-identisch mit authent. **5m**.

Darstellung der N-Acyllamino-isochinolinium-chloride 6 (Methode D, allgemeine Vorschrift; vgl. Tabelle 2)

Man leitet für $\frac{1}{2}$ –2 Stdn einen starken Strom von trockenem Chlorwasserstoff in die kochende Lösung der Verbindungen **5** (10 mMol) in trockenem Äthanol (25–30 ml) und fällt die Produkte nach dem Erkalten durch Versetzen mit 2 Vol. Äther in kristalliner Form. Man saugt ab, wäscht mit Äther und, zwecks möglichst vollständiger Entfernung des 2,4-Dinitranilins, viermal mit je 10 ml Aceton.

Aus dem Phenylthiocarbonyl-Derivat **5m** wurde auf diese Weise das N-Amino-isochinolinium-chlorid **6a** an Stelle von **6m** erhalten.

Kochte man das Gemisch von **5a** und **8** (s.o.) mit Benzoylchlorid in Dioxan und goss die Dioxanlösung vom öligen Bodenkörper ab, kristallisierte aus der Lösung beim Erkalten eine geringe Menge von **6g**; IR-identisch mit durch Acylierung von **6a** (s.w.u.) gewonnenem authent. Material.

Versuche zur Cyclisierung von 5e

(a) Man behandelte aus Pyridin umkristallisiertes, d.h. überwiegend aus der tautomeren Form **β** bestehendes (vgl. S. 2073 und Tabelle 1) **5e** (3.7 g; 10 mMol) mit äthanol. Chlorwasserstoff wie in der allgemeinen Vorschrift (Methode D) angegeben. Die erhaltene klare Lösung wurde im Vak. zur Trockene verdampft und klebrige Rückstand mit 30 ml Wasser verrieben, wobei 1.15 g (63.5%) 2,4-Dinitranilin kristallisierten.

Durch Alkalisieren der wässr. Mutterlauge mit Natronlauge wurde nur eine geringe Menge eines dunklen, schwer filtrierbaren Niederschlages gefällt.

(b) Beim Wiederholen dieses Versuches mit rohem ziegelroten **5e** vom Schmp 165° (das nach S. 2073 in der Hauptsache aus dem α -Tautomeren besteht) wurde bereits in der Wärme ein farbloses kristallinisches Produkt abgeschieden, das mit Hydrazin-Dihydrochlorid (0.45 g; 44%) identifiziert werden konnte.

Die äthanol. Mutterlauge wurde im Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Methanol (20 ml) gelöst und mit Triäthylamin (2 ml) versetzt, worauf die roten Kristalle von **4a** (1.2 g; 37%) auskristallisierten.

N-Ureido-isochinolinium-chlorid (**6j**) (Methode E)

Man kocht eine Lösung von **4a** (3.3 g; 10 mMol) und Semicarbazid-HCl (1.1 g; 10 mMol) in Äthanol (50 ml) 4½ Stdn unter Rückfluss und versetzt nach 2 Stdn mit konz. Salzsäure (1.5 ml). Das Produkt (1.1 g; 67%) wird wie beim Arbeiten nach Methode D isoliert, Schmp 202° (Methanol).

Acylierung von N-Amino-isochinoliniumchlorid (**6a**)*

(a) Man kocht ein Gemisch von **6a** (3.6 g; 20 mMol) in Acetanhydrid (20 ml) 20 Min unter Rückfluss, verdampft in Vak. zur Trockene, verreibt den Rückstand mit Aceton (20 ml), saugt die gelben Kristalle (3.6 g; 79%) von **6e** ab und wäscht sie mit Aceton.

(b) Man erhitzt die Lösung von **6a** (1.8 g; 10 mMol) in Benzoylchlorid (6.1 g; 45 mMol) im Ölbad 1.5 Stdn auf 105–110°, verdünnt die erhaltene Suspension nach dem Erkalten mit Äther (25 ml), saugt das Produkt ab, wäscht mit Äther nach, kocht (zwecks vollständiger Entfernung des Benzoylchlorids) mit Äthanol (15 ml) auf, versetzt nach dem Erkalten mit Äther (20 ml) und saugt das kristalline **6g** (2.83 g; 99.5%) ab. Dieses wurde ohne weitere Reinigung zu **7g** verarbeitet, s.w.u.

(c) Man kocht **6a** (0.45 g; 2.5 mMol) mit Chlorameisensäureester (3 ml) 40 Min unter Rückfluss, versetzt die Suspension nach dem Erkalten mit Äther (10 ml), saugt die farblosen Kristalle von **6i** (0.58 g; 92%) ab und wäscht sie mit Äther. Das Produkt ist nach seinem IR Spektrum und dem Mischschmp. identisch mit dem nach Methode D erhaltenen Produkt.

(d) Man liess ein Gemisch von **6a** (0.9 g; 5 mMol), Phenylisothiocyanat (0.8 g; 6 mMol) und Äthanol (5 ml) über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Beim Versetzen der Lösung mit Äther (15 ml) wurde unverändertes **6a** (0.8 g; 88%), Schmp 161–2°, kristallinisch gefällt.

Versuch zur Acylierung von **6a** zu **7l**

Ein fein verriebenes Gemisch von **6a** (0.9 g; 5 mMol) und KSCN (0.5 g; 5 mMol) wurde im Ölbad 15 Min auf 105–110° erhitzt und nach dem Erkalten aus n-Butanol umkristallisiert. Das IR Spektrum (KBr) des Produktes (0.7 g; 69%) vom Schmp 77–78° war, abgesehen vom Auftreten einer sehr intensiven Bande bei 2030 cm⁻¹, völlig identisch mit dem der Ausgangsverbindung, d.h. es hatte sich an Stelle von **6l** nur das N-Amino-isochinolinium-rodanid gebildet.

Saure Hydrolyse des N-(Äthoxycarbonylamino)-isochinoliniumchlorids **6i**

Man kocht die Lösung von **6i** (39.3 g; 0.156 Mol) in 20proz Salzsäure (350 ml) 16 Stdn unter Rückfluss, verdampft im Vak. zur Trockene und kristallisiert aus Butanol um. Ausbeute: 21.6 g (77%) **6a**.

Darstellung der N-(2-Isochinolinio)-acylamidate **7** durch Ringschluss (Methode F)[†]

Beispiel 1. Man kochte eine Lösung von **5f** (4 g; 10 mMol) in 99proz. Ameisensäure 1 Stde unter Rückfluss, verdampft im Vak. zur Trockene und verreibt den Rückstand (zwecks Entfernung des 2,4-Dinitranilins) viermal mit je 20 ml Aceton.

Beispiel 2. Eine Lösung von **5l** (7.2 g; 18.6 mMol) in Ameisensäure (25 ml) wurde 10 Min unter Rückfluss gekocht. Über Nacht kristallisierten im Eisschrank 2.4 g (70%) Dinitranilin aus der Lösung. Das Filtrat wurde im Vak. zur Trockene verdampft, der klebrige Rückstand mit 15 ml Äther und nach Abgiessen des Lösungsmittels mit 15 ml Aceton verrieben, wobei er in ein gelbes kristallines Pulver zerfiel.

Wiederholte man den Versuch mit **5e** und **5k**, kristallisierten im Eisschrank 55 bzw. 33% Dinitranilin, die Löslichkeitsverhältnisse des gebildeten **7e** bzw. **7k** verhinderten jedoch ihre Isolierung in reinem Zustande auf dem angegebenen Weg.

* s. auch Tabelle 2.

† S. auch Tabelle 3.

Beispiel 3. Man kocht die Lösung von **5m** (4.2 g; 9 mMol) in Ameisensäure (25 ml) 5 Min unter Rückfluss, versetzt nach dem Erkalten mit Äther (75 ml), wobei **7m** kristallinisch abgeschieden wird.

Beim Sättigen der Äthanol. (5 ml) Suspension von **7m** (0.7 g; 2.5 mMol) mit trockenem Chlorwasserstoffgas bei 0° bildete sich vorübergehend eine klare Lösung, aus der alsbald die Abscheidung der Kristalle von **6m** (0.7 g; 89%) einsetzte.

Beispiel 4. Man kocht das aus 3.6 mMol **4a** nach Methode B (s. Tabelle 1) in 52proz Ausb erhaltene dunkelviolette **5o** (0.9 g) mit Ameisensäure (3 ml) 10 Min unter Rückfluss, verdampft in Vak. zur Trockene und versetzt den klebrigen Rückstand mit Aceton (5 ml). Aus der erhaltenen Lösung scheiden sich alsbald die farblosen Kristalle von **7o** in 41 bzw 20 proz Ausbeute (berechnet auf **5o** bzw **4a**) ab.

Erhitzte man das Gemisch von **5a** + **8** (s.w.o.) in Dioxanlösung mit *p*-Tosylchlorid, kristallisierte beim Anreiben des beim Verdampfen des Gemisches im Vak. erhaltenen Rückstandes mit Aceton eine geringe Menge von **7o**, IR identisch mit authent. Material.

*Darstellung der N-(2-Isochinolinio)-acylamidate 7 aus den N-Acyldiisochinolinium-chloriden 6**

Beispiel 1. Man versetzt eine wässrige Lösung (35 ml) von rohem **6g** (2 g; 7 mMol) mit 10proz Natronlauge (6 ml), saugt das kristalline Produkt (**7g**) ab und wäscht mit Wasser nach.

Beispiel 2. Man löst Na-Metall (2.3 g; 0.1 Grammatom) und anschliessend **6i** (25.3 g; 0.1 Mol) in Äthanol (150 ml), kocht 10 Min unter Rückfluss, verdampft im Vak. zur Trockene und extrahiert den Rückstand mit kochendem Äthylacetat. Beim Erkalten wird **7i** kristallinisch abgeschieden.

Beispiel 3. Man löst **6j** (22.3 g; 0.1 Mol) in 10proz wässr. Sodalösung (70 ml). Im Eisschrank kristallisiert **7j** aus der Lösung.

Beispiel 4. Man verreibt **6l** bei Raumtemperatur mit 10proz wässr. Sodalösung und saugt das erhaltene kristalline **7l** ab.

8,8a,16,16a-Tetrahydro-diisochinolino[2,1-b;-2',1'-e] [1,2,4,5]-tetrazin (**9**)

(a) Man versetzt die wässr. (35 ml) Lösung von **6a** (5.4 g; 30 mMol) unter dauerndem Schütteln mit 10proz Natronlauge (15 ml) saugt den Niederschlag ab, wäscht zuerst mit Wasser neutral und—zwecks Entfernung einer gelblichen Verunreinigung—zweimal mit je 10 ml kaltem Methanol. 4.1 g (95%) **9**, Schmp und Lit.^{5, 16}-Schmp: 147–8°.

(b) Man versetzt die frisch bereitete wässr. (65 ml) Lösung von Hydroxylamin-O-sulphonsäure (11.3 g; 0.1 Mol) bei 0° mit Isochinolin (35 ml, 0.3 Mol), lässt 5 Min bei 0° rühren, erwärmt auf dem Wasserbade in etwa 10 Min auf 70° und lässt 1 Stde bei dieser Temperatur rühren, wobei eine dunkelfarbene klare Lösung erhalten wird. Nach dem Erkalten extrahiert man das überschüssige freie Isochinolin mit Benzol (3 × 60 ml), alkalisiert unter Kühlen mit 40proz Natronlauge (25 ml), saugt das braune Produkt ab, kocht es mit Methanol (50 ml) auf, saugt das cremefarbene Produkt nach dem Erkalten ab und wäscht es mit Methanol (2 × 10 ml). Ausbeute 8.6 g (60%), Schmp: 150°.

(c) Beim Sättigen der methanol. Suspension (50 ml) obiger dimeren Base (8.3 g) mit trockenem Chlorwasserstoff und Versetzen mit Äther (150 ml) nach dem Erkalten wird das kristalline Salz **6a** gefällt. Ausb (nach Umkrist. aus Äthanol-Äther unter Verwendung von Tierkohle): 7.5 g (41%, berechnet auf die Hydroxylamin-O-sulphonsäure), Schmp 161–2°.

*Umsetzung von 8,8a,16,16a-Tetrahydro-diisochinolino[2,1-b;-2',1'-e] [1,2,4,5]tetrazin(9) mit Phenylisocyanat, Phenylisothiocyanat und Bromcyan**

(a) Man versetzt die Lösung von **9** (1.45 g; 5 mMol) in trockenem Pyridin (15 ml) bei 50° mit Phenylisocyanat (1.4 g; 11 mMol), überlässt das Reaktionsgemisch 2 Stdn sich selbst, verdünnt die erhaltene Suspension mit Äther (20 ml) und saugt das Produkt (**7k**) ab.

(b) Man erhält **7m** analog aus **9** (1.0 g; 3.5 mMol), Pyridin (12 ml) und Phenylisothiocyanat (1.3 g; 10 mMol).

(c) Man versetzt die Suspension von **9** (2.9 g; 10 mMol) und K₂CO₃ (2.8 g; 20 mMol) in DMF (40 ml) bei Raumtemperatur unter dauerndem Rühren langsam mit Bromcyan (2.2 g; 21 mMol) und lässt noch weitere 30 Min rühren. Das dunkelfarbene Filtrat des Reaktionsgemisches wird auf dem Wasserbade im Vak. zur Trockene verdampft und der schwarze Rückstand mit 90 ml Wasser ausgekocht. Nach dem Abfiltrieren von den ungelöstem schwarzen teerartigen Produkten kristallisiert beim Erkalten **7p** aus der gelben Lösung.

* S. auch Tabelle 3.

*Umacylierung des N-Isochinolinio-äthoxycarbonylamidats 7i**

(a) Man kocht eine Lösung des Äthoxycarbonylamidats **7i** (0.53 g; 2.5 mMol) in absol. Chloroform (10 ml) mit *p*-Nitrobenzoylchlorid (0.55 g; 3 mMol) 10 Min unter Rückfluss und fällt das Diacylderivat **10a** (1.0 g; 98%) nach dem Erkalten durch Versetzen mit Äther (30 ml). Schmp: 162–3° (Chlf.-Äther). (Gef: C, 57.09; H, 4.03; Cl, 8.99; N, 10.46. Ber. für C₁₉H₁₉ClN₃O₅ (401.8): C, 56.79; H, 4.01; Cl, 8.82; N, 10.46%); IR (KBr): ν (C=O—N—C=O) 1780 und 1730 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): ArH der *p*-Nitrophenylgruppe δ 7.35 ppm, C₂H₅O δ 4.45 ppm (qu) und 1.47 ppm (tr, *J* = 7 Hz).

(b) Man wiederholte obigen Versuch mit der vierfachen Menge der Reagentien, reinigte das erhaltene **10a** durch zweimaliges Aufschlänmen und Dekantieren mit je 25 ml Äther und kochte es anschliessend mit Methanol (18 ml) 10 Min unter Rückfluss. Das gelbe kristalline Produkt (0.9 g = 30% **7h**) wurde abgesaugt und mit eiskaltem Methanol gewaschen.

Der kristalline Trockenrückstand (1.7 g) der Mutterlauge des rohen **7h** erwies sich nach seinem Dünnschichtchromatogramm als ein Gemisch von **7h** und **6i**. 0.5 g dieses Produktes wurden mit 10 ml Wasser verrieben; der unlösliche Rückstand (0.10 g) erwies sich als reines **7h** (IR, Schmp, Mischschmp.). Gesamtausbeute an **7h**: 42%. Andererseits wurden 0.3 g des Gemisches mit 5 ml Chloroform ausgekocht und das Ungelöste (0.2 g **6i**, identifiziert durch IR, Schmp, Mischschmp) heiss abgesaugt. Ausbeute an in Form des Hydrochlorids **6i** wiedergewonnenem **7i**: 45%.

(c) Man kocht eine Lösung von **7i** (0.5 g; 2.3 mMol) und Tosylchlorid (0.5 g; 2.6 mMol) in absol. Chloroform 30 Min unter Rückfluss und isoliert das Produkt (0.5 g = 53% **10b**) wie unter (a) beschrieben. Schmp: 188–190°, Zers.; (Chlf.-Äther). (Gef: S, 7.95. Ber. für C₁₉H₁₉ClN₂O₄S (406.9): S, 7.88%); NMR (CDCl₃): *p*-Tolylgruppe, ArH 450–425 Hz (m), CH₃ δ 2.45 ppm, Äthoxycarbonylgruppe δ 4.40 (qu) und 1.43 ppm (tr, *J* = 7 Hz), Isochinolinogruppe H-1 δ 9.4 ppm, H-3–H-8 530–455 Hz (m).

Die Verbindung ist unbeständig und zersetzt sich langsam auch bei Raumtemperatur.

(d) Man kocht eine Lösung von **7i** (2.16 g; 10 mMol) und Tosylchlorid (1.91 g; 10 mMol) in trockenem Benzol (20 ml) 30 Min unter Rückfluss, saugt das kristalline Produkt (2.9 g; 97% **7o**) heiss ab und wäscht mit Benzol (5 ml) und Äther (zweimal je 5 ml).

(e) Man kocht die Lösung von **7i** (2.16 g; 10 mMol) und Bromcyan (1.2 g; 11 mMol) in absol. Chloroform (20 ml) 1 Stde unter Rückfluss und versetzt nach dem Erkalten mit Äther (80 ml). Das erhaltene gelbe, klebrige Produkt wird mit Wasser (20 ml) aufgeköcht, das Gemisch mit 10proz. Natronlauge (5 ml) versetzt und die Lösung noch heiss von den ungelösten roten gummiartigen Nebenprodukten abfiltriert. Beim Erkalten kristallisiert **7p** aus der Lösung.

2-(N-Äthoxycarbonyl-N-methylamino)-isochinolinium-jodid (11)

Man lässt ein Gemisch von **7i** (1.1 g; 5 mMol), Methyljodid (1.1 g; 8 mMol) und Chloroform (10 ml) über Nacht bei Raumtemperatur stehen, versetzt mit Äther (50 ml) und saugt das gelbe kristalline Produkt (1.45 g; 80%) ab Schmp: 146–147°, Zers.; (Äthanol-Äther) (Gef: C, 43.56; H, 4.10; N, 7.92. Ber. für C₁₃H₁₃IN₂O₂ (358.2): C, 43.59; H, 4.22; N, 7.82%).

2-(2-Methyl-3-isothioureido)-isochinolinium-jodid (12)

Man kocht die methanol (8 ml) Suspension von **7i** (1.2 g; 6 mMol) mit Methyljodid (2.3 g; 18 mMol) 30 Min unter Rückfluss. Es bildet sich vorübergehend eine klare Lösung, aus der sich das Produkt alsbald abzuschleiden beginnt. Nach dem Erkalten versetzt man mit Äther (20 ml) und saugt das gelbe kristalline Produkt (2.05 g; 98%) ab Schmp: 211–212°, Zers. (Gef: I, 35.94; N, 12.00. Ber. für C₁₁H₁₂IN₃S (345.2): I, 36.76; N, 12.17%).

Äthyl-(1-cyan-1,2,3,10b-tetrahydro-pyrazolo[3,2-a]isochinolin-3-carboxylat) (13)

Man kocht ein Gemisch von **7i** (2.16 g; 10 mMol), Acrylnitril (2 ml; cca 40 mMol) und Pyridin (20 ml) 3 Stdn unter Rückfluss, verdampft im Vak. auf dem Wasserbade zur Trockene und verreibt den Rückstand (2.7 g) mit 10 ml Äther bei 0°, wobei das Produkt (1.0 g; 37 mMol) kristallinisch erstarrt Schmp: 120–121°, (Benzin) (Gef: C, 67.19; H, 5.79; N, 15.42. Ber. für C₁₃H₁₅N₂O₂ (269.3): C, 66.90; H, 5.61; N, 15.60%); IR (KBr): ν (C≡N) 2250, ν (C=O) 1700 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): 445–420 Hz (m, 4H; 7-H – 10-H); 6.25 und 5.7 ppm (beide d, *J* = 7.8 Hz, je 1H; 5-H + 6-H); 4.6 ppm (d, *J* = 7.2 Hz, 1H; 10b-H); 4.25 ppm (qu, *J* = 7.2 Hz; OCH₂Me; das Signal ist dem Multiplett eines weiteren Protons überlagert); 222–200 Hz (m, 2H); 1.3 ppm (tr, *J* = 7.2 Hz, 3H; Me).

* S. auch Tabelle 3.

Photolyse von 7i (vgl¹⁷)

Man bestrahlt die äthanol (1000 ml) Lösung von **7i** (2.16 g; 10 mMol) mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe (Philips, Typ HPK-125) durch ein Pyrexfilter bei 14–16° unter Stickstoff bis zum völligen Aufbrauch (DC-Kontrolle; Adsorbens: Kiesegel G, Laufmittel Benzol–Aceton 7:4, oder Essigester, Sichtbarmachung der Flecken durch Joddampf) der Ausgangsverbinding (18 Stdn). Man destilliert das Lösungsmittel auf dem Wasserbade im Vak. ab, nimmt den kristallinen Rückstand in Petroläther auf, saugt ab und kristallisiert aus Äthanol um. Ausbeute 1.8 g (83%) N-(1-Isochinolyl)-urethan, Schmp und Lit-Schmp²²: 138°; UV (EtOH): 214 (4.60); 274 (3.89); 285 (3.78), Sch; 326 (3.70); 342 (3.64); 360 (3.32); UV (EtOH-cc, HCl, 3:1): 226 (4.53); 253 (4.30); 270 (3.76), Sch; 284 (3.53); 324 (3.76), Sch; 334 (3.96); 347 (3.92).

Photolyse von 7j

Man bestrahlt die wässr. (800 ml) Lösung von **7j** (1.9 g; 10 mMol) wie oben (24 Stdn), wobei der N-(1-Isochinolyl)-harnstoff (1.45 g; 78%) kristallin abgeschieden wird. Schmp und Lit-Schmp²³: 194–195° (Äthanol); UV (EtOH): 210 (4.60); 226 (4.36); 271 (3.76), Sch; 281 (3.91); 292 (3.93); 322 (3.75); 332 (3.71); 361 (2.10), Sch; UV (EtOH-cc HCl, 3:1): 224 (4.48); 236 (4.36); 255 (4.24), Sch, 274 (3.77); 284 (3.72); 321 (3.77), Sch; 332 (3.97); 3.47 (3.95).

Hydrolyse. Man kocht eine Suspension des Photoisomeren von **7j** (2.0 g; 11 mMol) in 20proz. Salzsäure (20 ml) 15 Stdn unter Rückfluss. Es entsteht eine klare Lösung, aus der beim Erkalten 1.75 g (90%) (1-Isochinolyl)-ammonium-chlorid-monohydrat, Schmp 232°, Lit-Schmp²⁴: 233°, kristallisieren.

Die entsprechende Base wurde durch Versetzen der warmen wässr (18 ml) Lösung des Salzes (1.35 g) mit 40proz. Natronlauge (2 ml) erhalten, 1.0 g (90%), Schmp und Schmp eines auf bekannter²⁴ Weise dargestellten Präparates 127° (Benzin), Lit-Schmp²⁴: 123°.

Danksagung. Für die IR Spektren danken die Autoren Herrn Dr. P. Sohár und FrI. Zs. Faragó, für die UV Spektren der Herren Dr. L. Láng und M. Vörös, für die NMR Spektren Herrn Dr. P. Sohár und Frau M. Szirányi-Kiss, für die Mikroanalysen Frau Dr. I. Balogh-Batta, FrI. K. Ófalvi, Frau S. Viszt-Simon und Frau Dr. I. Zauer-Csüllög, Herrn Prof. Dr. Y. Tamura sind die Autoren für die Überlassung einiger Spektren sowie einiger Versuchsergebnisse vor ihrer Veröffentlichung zum besonderen Dank verpflichtet.

LITERATUR

- ¹ Th. Zincke und G. Weisspfennig, *Liebigs Ann.* **396**, 103 (1913)
- ² L. Szabó und Cs. Szántay, *Chem. Ber.* **102**, 1529 (1969)
- ³ D. Beke und Cs. Szántay, *Magyar Kem. F. [Ung. Z. Chem.]* **67**, 176 (1961)
- ⁴ Y. Tamura und N. Tsujimoto, *Chem. & Ind.* 926 (1970)
- ⁵ Professor Y. Tamura, Privatmitteilung vom 24. VIII. (1971). Vgl. auch *loc. cit.*¹⁶
- ⁶ M. Lempert-Sréter und K. Lempert, *Acta Chim. Budapest* **65**, 443 (1970)
- ⁷ H. Beyer, K. Levcrenz und H. Schilling, *Angew. Chem.* **73**, 272 (1961)
- ⁸ Dr. L. Szabó, Privatmitteilung
- ⁹ G. L. Buchanan und R. M. Levine, *J. Chem. Soc.* 2248 (1950)
- ¹⁰ R. Appel, H. Heinen und R. Schöllhorn, *Chem. Ber.* **99**, 3118 (1966)
- ¹¹ A. Balasubramanian, J. M. McIntosh und V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **35**, 433 (1970)
- ¹² R. Huisgen, R. Grashey und R. Krischke, *Tetrahedron Letters* 387 (1962)
- ¹³ R. Gösl und A. Meuwesen, *Chem. Ber.* **92**, 2521 (1959)
- ¹⁴ F. Sommer, O. F. Schulz und M. Nassan, *Z. anorg. allgem. Chem.* **147**, 142 (1925)
- ¹⁵ T. Okamoto, M. Hirobe und T. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* **14**, 512 (1966)
- ¹⁶ Y. Tamura, N. Tsujimoto und M. Uchimura, *Ibid.* **19**, 143 (1971)
- ¹⁷ Y. Tamura, N. Tsujimoto, H. Ishibashi und M. Ikeda, *Ibid.* **19**, 1285 (1971)
- ¹⁸ T. Okamoto und M. Hirobe, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi* **26**, 746 (1968); *Chem. Abstr.* **70**, 11420 (1969)
- ¹⁹ T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, I. Ichikawa und K. Hayakawa, *J. Org. Chem.* **35**, 426 (1970)
- ²⁰ H. G. O. Becker und H. J. Timpe, *J. Prakt. Chem.* **312**, 1112 (1970)
- ²¹ K. Lempert und J. Puskás, *Per. Polytechn. Budapest, Ser. Chem. Engng.* **12**, 123 (1968)
- ²² H. Tanida, *Yakugaku Zasshi* **79**, 1063 (1959); *Chem. Abstr.* **54**, 4587 (1960)
- ²³ S. Karihara, T. Hirata und A. Odaka, *Nippon Kagaku Zasshi* **87**, 884 (1966); *Chem. Abstr.* **65**, 16968 (1966)
- ²⁴ A. E. Tschitschibabin und M. P. Oparina, *Journ. Russ. Phys.-Chem. Ges.* **50**, 543 (1918); *Chem. Zbl.* III, 1023 (1923)
- ²⁵ J. Epsztajn, E. Lunt und A. R. Katritzky, *Tetrahedron* **26**, 1665 (1970)