

($J = 2,5$ Hz.) und zusätzlich durch die Orthokopplung mit dem H 2 des gleichen Ringes ($J = 9$ Hz.) in etwa 4 gleich intensive Linien aufgespalten. Das Signal des H 2 am gleichen Ring befindet sich zusammen mit den Signalen der aromatischen Protonen am Indandion im Bereich von $\delta = 7,2$ bis $8,2$ ppm. Die Signale der Protonen am aromatischen Amin liegen im Bereich von $6,3$ bis $7,0$ ppm. Das Signal des Protons am Stickstoff wird durch das intensive Singulett der Methoxygruppe verdeckt, wie es auch schon bei den Verbindungen 7 und 11 der Fall war. Ein Austausch mit D_2O ist hier nicht möglich, da die Substanz dann ausfällt.

Anschritt: Prof. Dr. H.J. Roth, 53 Bonn-Endenich, An der Immenburg.

[Ph 466]

E. Lebenstedt[†] und W. Schunack

Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga¹⁾, 5. Mitt.

Imidazo[4,5-h]isochinoline

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
(Eingegangen am 5. August 1974).

Es werden zwei Wege zur Darstellung des neuen Heterotricyclus Imidazo[4,5-h]isochinolin (7a) sowie zwei seiner partiell hydrierten Derivate 6, 7, 8, 9-Tetrahydro-imidazo[4,5-h]isochinolin (7b) und 4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-imidazo-[4,5-h]isochinolin (7c) beschrieben.

Imidazo[4,5-h]isoquinolines

Two ways for the preparation of the new heterotricycle imidazo[4,5-h]isoquinoline (7a) and two of its partially reduced derivatives, 6, 7, 8, 9-tetrahydro-imidazo[4,5-h]isoquinoline (7b) and 4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahydro-imidazo[4,5-h]isoquinoline (7c), are described.

[†] Teilergebnisse der Dissertation *E. Lebenstedt*.

1 4. Mitt.: W. Schunack, Arch. Pharmaz. 307, 517 (1974).

Im Rahmen unserer Untersuchungen über histaminanaloge Substanzen mit ringintegrierter Aminoethyl-Seitenkette erwies sich 4-(3-Piperidyl)-imidazol²⁾ als eine histaminomimetisch wirksame Substanz mit voller intrinsic activity. Um die Histaminseitenkette noch starrer zu fixieren, ist es notwendig, die beiden Heterocyclusen so zu verknüpfen, daß die durch die freie Drehbarkeit des Piperidinrings möglichen Konformationen entfallen.

Daher erschien die Synthese des neuen Heterotricyclus Imidazo[4,5-h]isochinolin (**7a**) sowie seiner Reduktionsprodukte 6,7,8,9-Tetrahydro-imidazo[4,5-h]isochinolin (**7b**) und 4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-imidazo[4,5-h]isochinolin (**7c**) von Interesse.

Die Schlüsselsubstanz **7a** ist über 2 Wege darstellbar. Ausgehend von 7-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**1**), das nach^{3,4)} durch Nitrieren von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin stellungsspezifisch darstellbar ist, wurde 7-Nitro-isochinolin (**2**) durch Aromatisierung mit Jod/Kaliumacetat⁵⁾ erhalten. Der Umweg über **1** ist erforderlich, da die direkte Nitrierung von Isochinolin zu einem Gemisch der isomeren 5- und 8-Nitro-isochinoline führt. **2** ist durch den -M-Effekt der Nitrogruppe in Analogie zu 2-Nitro-naphthalin⁶⁾ und 7-Nitro-chinolin⁷⁾ in 8-Stellung durch Hydroxylamin in alkalischer Lösung nukleophil leicht substituierbar. 8-Amino-7-nitro-isochinolin (**3**) kann entweder mittels Zinn(II)-chlorid/HCl oder durch katalytische Hydrierung mit Palladium 10 % auf Aktivkohle zum o-Diamin reduziert und nach *Phillips-Ladenburg* mit Ameisensäure zu 7-Amino-8-nitro-isochinolin (**6**)

7-Hydroxy-isochinolin (**4**), das nach^{8,9)} durch *Pomeranz-Fritsch*-Synthese aus 3-Hydroxy-benzaldehyd und Aminoacetaldehyddimethylacetal darstellbar ist, wurde durch schonende Nitrierung mit 100 proz. HNO₃ bei -40° in 7-Hydroxy-8-nitro-isochinolin (**5**) überführt. Aus **5** kann 7-Amino-8-nitro-isochinolin (**6**) durch Reaktion mit flüssigem Ammoniak bei 120° in 12 h quantitativ erhalten werden. **6** läßt sich völlig analog **3** zu **7a** cyclisieren.

Die Hydrierung von **7a** mit Rhodium 5 % auf Aktivkohle ergibt unter Normalbedingungen nur **7b**, dessen Benzimidazolsystem erst bei einem Wasserstoffdruck von 50 at. zu **7c** reduziert werden kann.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der Imidazo[4,5-h]isochinoline wird an anderer Stelle berichtet.

2 W. Schunack, Arch. Pharmaz. 306, 934 (1973).

3 A. McCoubrey und D.W. Mathieson, J. chem. Soc. (London) 1951, 2851.

4 E. Ochiai und T. Nakagome, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 6, 497 (1958).

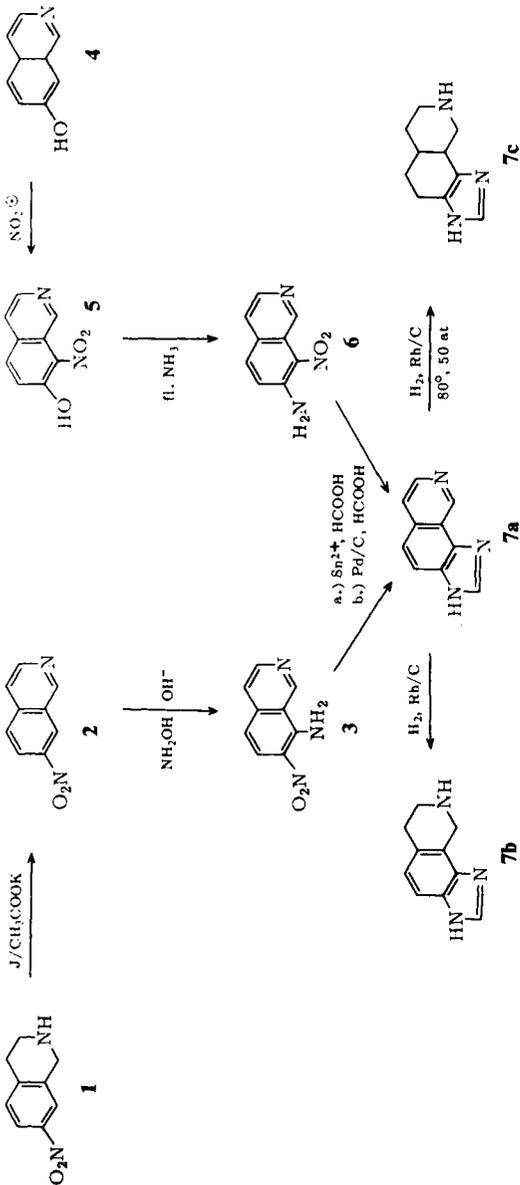
5 M.D. Potter und E.P. Taylor, J. chem. Soc. (London) 1953, 1320.

6 J. Meisenheimer und E. Patzig, Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 2533 (1906).

7 M. Colonna und F. Montanari, Gazz. chim. ital. 81, 744 (1951).

8 P. Fritsch, Liebig's Ann. Chem. 286, 1 (1895).

9 R.B. Woodward und W.E. Doering, J. Amer. chem. Soc. 67, 860 (1945).



Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Fräulein *Edda Sody* möchten wir für sorgfältige experimentelle Mithilfe herzlich danken.

Beschreibung der Versuche

Schmp. (unkorrigiert): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Org.-chem. Institutes der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

8-Amino-7-nitro-isochinolin (3)

10,4 g (0,06 mol) **2**⁵⁾ und 30 g Hydroxylammoniumchlorid wurden in 300 ml heißem 96 proz. Äthanol gelöst und unter kräftigem Rühren erkalten gelassen. In die feine Kristallsuspension ließ man eine Lösung von 30 g Kaliumhydroxid in 150 ml Methanol unter Rühren eintropfen und rührte anschließend 1 h bei 50°. Die Mischung wurde i. Vak. auf ca. 100 ml eingeeengt und mit 200 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Äthanol kristallisiert. Lange, gelbe Nadeln vom Schmp. 264°. Ausb.: 60 % d. Th.

C₉H₇N₃O₂ (189,2). Ber.: C 57,14 H 3,73 N 22,21; Gef.: C 57,26 H 3,69 N 22,20.

7-Hydroxy-8-nitro-isochinolin (5)

14,5 g (0,1 mol) fein gepulvertes **4**⁹⁾ wurden in kleinen Portionen in 50 ml 100 proz. HNO₃ bei -40° eingetragen, wobei jeweils die vollständige Lösung der Substanz abgewartet und ein Ansteigen der Temp. über -20° vermieden wurde. Beim anschließenden Zersetzen mit Eis fiel 5-HNO₃ aus. Absaugen und Kristallisation aus Methanol ergab gelbbraune Nadelbüschel. Schmp. von 5-HNO₃ 142–144° (Zers.). Ausb.: 71 % d. Th.

C₉H₆N₂O₃ · HNO₃ (253,2) Ber.: C 42,70 H 2,79 N 16,60; Gef.: C 42,92 H 2,92 N 16,36.

7-Amino-8-nitro-isochinolin (6)

12,7 g (0,05 mol) 5-HNO₃ wurden mit 10 g Ammoniumchlorid innig vermischt, schnell in ca. 100 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und im Rührautoklaven 12 h bei 120° erhitzt (80 at). Nach Verdampfen des Ammoniaks wurde der Rückstand mit wenig 5 proz. Natronlauge digeriert, abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Lange, orangefarbene Nadeln vom Schmp. 250–251° (Äthanol) (¹⁰) 246–247°. Ausb.: 96 % d. Th.

C₉H₇N₃O₂ (189,2) Ber.: C 57,14 H 3,73 N 22,21; Gef.: C 56,98 H 3,96 N 22,23.

Imidazo[4,5-h]isochinolin (7a)

a) 5,7 g (0,03 mol) **3** oder **6** wurden in 60 ml siedender Ameisensäure gelöst und mit einer Lösung von 25 g Zinn(II)-chlorid · 2H₂O in 50 ml konz. HCl versetzt. Nach 3stdg. Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad wurde die Mischung unter guter Kühlung mit HCl-Gas gesättigt. Den kristallinen Niederschlag entzinnte man mit H₂S in heißem Wasser. **7a** wurde anschließend mit Natriumcarbonat gefällt und aus Benzol kristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 221°. Ausb.: 67 % d. Th.

C₁₀H₇N₃ (169,2) Ber.: C 70,99 H 4,17 N 24,84; Gef.: C 71,16 H 4,19 N 24,78.

b) 5,7 g (0,03 mol) **3** oder **6** wurden in 75 ml 2 N HCl mit 1,5 g Palladium 10 % auf Aktivkohle unter Normalbedingungen hydriert und das i. Vak. eingeeengte Filtrat 1 h mit 15 ml Ameisensäure erhitzt. Nach Entfernung der überschüssigen Ameisensäure i. Vak. wurde der

10 R.H.F. Manske und M. Kulka, Canad. J. Research 27B, 161 (1949).

Rückstand aus Methanol/Äther kristallisiert. Schmp. von **7a** · 2HCl 298–301° (Zers.). Ausb.: 90 % d. Th. Die auf diesem Weg erhaltene Substanz erwies sich in allen Kriterien mit der nach a) dargestellten identisch.

6,7,8,9-Tetrahydro-imidazo[4,5-h]isochinolin (7b)

1,7 g **7a** oder 2,4 g **7a** · 2HCl (0,01 mol) wurden in 20 ml 2 N HCl mit 1 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle unter Normalbedingungen hydriert. Das i. Vak. zur Trockne eingeeengte Filtrat wurde aus Methanol/Äther kristallisiert. Schmp. von **7b** · 2HCl Zers. oberhalb 300°. Ausb.: 85 % d. Th., Schmp. von **7b** · 2 Pikrinsäure 260–261° (H₂O)

C₁₀H₁₁N₃ · 2C₆H₃N₃O₇ (631,4) Ber.: C 41,85 H 2,71 N 19,96; Gef.: C 41,80 H 2,73 N 20,20.

4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-imidazo[4,5-h]isochinolin (7c)

1,7 g **7a** oder 2,4 g **7a** · 2HCl (0,01 mol) wurden in 20 ml 2 N HCl mit 1,5 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle 48 h bei 80° und 50 at hydriert. Das i. Vak. zur Trockne eingeeengte Filtrat wurde aus Äthanol/Äther kristallisiert. Schmp. von **7c** · 2HCl 286–291° (Zers.). Ausb.: 80 % d. Th. Schmp. von **7c** · 2 Pikrinsäure 228–230° (H₂O).

C₁₀H₁₅N₃ · 2C₆H₃N₃O₇ (635,5) Ber.: C 41,58 H 3,33 N 19,84; Gef.: C 41,67 H 3,10 N 19,58.

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, 65 Mainz, Saarstr. 21

[Ph 467]

P. Dziuron und W. Schunack

Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga, 7. Mitt.¹⁾

Pyridyl- und Piperidyl-histamine

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
(Eingegangen am 30. August 1974).

Es wurden die drei isomeren 2-substituierten Piperidyl-(7) und Pyridyl-histamine (6) aus den entsprechenden 2-substituierten 4-Hydroxymethyl-imidazolen (8) oder 4-(2-Hydroxy-äthyl)-imidazolen (3) auf 2 verschiedenen Wegen dargestellt und auf ihre histaminartige Wirksamkeit untersucht.

Pyridyl- and Piperidyl-histamines

The three 2-substituted histamine isomers of piperidyl-(7) as well as pyridyl-histamines (6) were synthesized from the corresponding 2-substituted 4-hydroxymethyl-imidazoles (8) or 4-(2-hydroxyethyl)-imidazoles (3) by two different ways and tested for their histamine-like activity.

¹ 6. Mitt.: E. Lebenstedt und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 307, 894 (1974).