

Diosphenolacetat 4h

Durch Acetylieren von 4i mit Acetanhydrid/Pyridin wird das Acetat 4h nach Krist. aus Petroläther/Äther in Prismen erhalten. Schmp. 197–198° [α]_D²⁰ = +104,5° (c = 1,8, Chloroform); Mol.-Gew. 480 (MS), IR (KBr): 1765, 1685, 1645, 1210/cm; NMR δ : 6,7 (s, 1H, C-1), 5,2 (t, 1H, C-12), 2,18 (Ac) ppm.

Reduktion von 4h mit NaBH₄

50 mg 4h werden in 20 ml Methanol unter Zugabe von überschüssigem NaBH₄ reduziert. Nach dem üblichen Aufarbeiten und SC an Kieselgel, Petroläther/Äther (1,+ 1) kristallisieren aus dem Eluat 42 mg 4c: Ausbeute 84 %.

α -Amyra-1.12-dien-3-on (4k)

Bei der Reinigung von 4h fällt mit Petroläther/Äther (9 + 1) 4k an. Aus Petroläther Nadeln mit Schmp. 169–172°, 43 mg. IR (KBr): 3040 (Schulter), 1665, 1610, 820/cm, Mol.-Gew. 422 (MS); NMR δ : 7,06 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 5,78 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 5,20 (t, 1H, C-12) ppm.

Isomerisierung von 2 α -Acetoxyolean-12-en-3-on-17-säuremethylester zu 3 β -Acetoxyolean-12-en-2-on-17-säuremethylester

750 mg 2h in ca. 20 ml Petroläther/Dichlormethan (1 + 1) gelöst und an 100 g bas. Al₂O₃ (Akt. I) adsorbiert, werden nach einer Reaktionszeit von 3 Std. mit Benzol eluiert. Fraktionen zu 50 ml werden aufgefangen. Anfangs fallen Mischungen von 2h und 2i an. Die Fraktion mit dem größten Anteil an 2i (ca. 60 %) wird durch NMR charakterisiert. NMR δ : 5,62 (q, 1/2 H), 5,3 (t, 1H, C-12), 4,97 (s, 1/2 H, C-3) ppm.

Anschrift: Prof. Dr. C. H. Brieskorn, 87 Würzburg, Am Hubland

[Ph 372]

J. Knabe und F. Renz*)

Synthese von 3,4'-Biisochinolin

2. Mitt.¹⁾

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes
(Eingegangen am 27. Oktober 1973)

Es wird über die Synthese der 3,4'-Biisochinoline 8 und 13 berichtet. 8 erhält man durch stufenweisen Ringschluß aus dem Enamid 2b über die Monoisochinoline 3b und 7b. Die Synthese von 13 verläuft analog. Einige Derivate von 8 und 13 werden beschrieben.

Synthesis of 3,4'-Biisoquinolines, Part 2

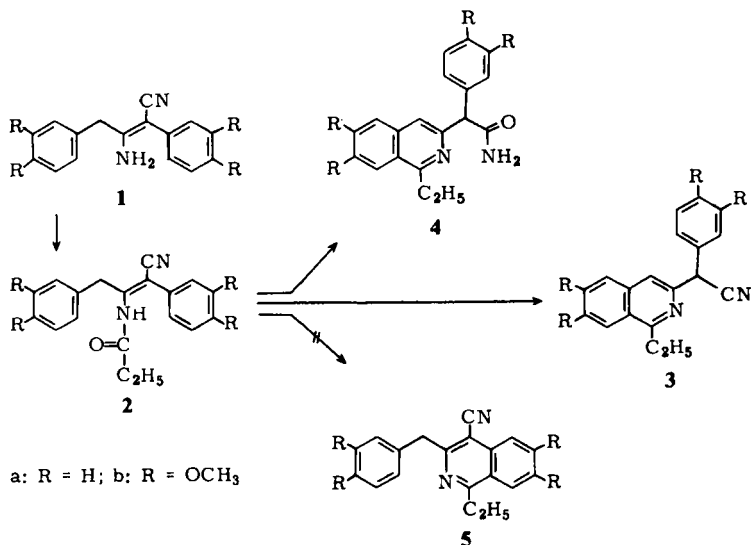
The synthesis of the 3,4'-biisoquinolines 8 and 13 is reported. 8 is obtained by stepwise ring closure from the enamide 2b via the monoisoquinolines 3b and 7b. The synthesis of 13 takes place analogously. From 8 and 13 some derivatives are described.

* Aus der Dissertation F. Renz, Saarbrücken 1973.

1 Als 1. Mitt. gilt: J. Knabe und F. Renz, Arch. Pharmaz. 307, 372 (1974).

Da die beiden in der 1. Mitt.¹⁾ angegebenen Synthesewege nicht zu 3,4'-Biisochinolin führten, wurde das 3-Amino-2,4-diphenylcrotononitril (**1a**) nach Reynolds²⁾ – über das mit Äthylmagnesiumbromid hergestellte Magnesiumsalz – mit Propionsäureanhydrid zum Enamid **2a** acyliert.

2a wurde mit POCl₃ und P₂O₅ in absol. Benzol ringgeschlossen, wobei das Isochinolin **3a** und als Nebenprodukt in geringer Menge **4a** entstand.

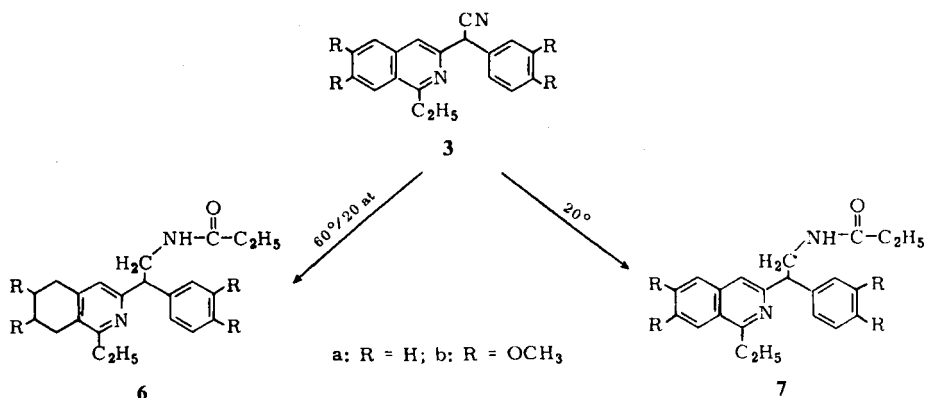


Auch die Bildung von **5a** wäre beim Ringschluß denkbar. Diese Struktur konnte jedoch aufgrund des UV-Spektrums eindeutig ausgeschlossen werden, denn das Ringschlußprodukt gibt ein normales Isochinolinspektrum.

Das NMR-Spektrum zeigt ein Methinproton bei $\delta = 5,44$ ppm und 10 aromatische Protonen. Damit ist Struktur **3a** gesichert.

Das Isochinolin **3a** wurde in Propionsäureanhydrid mit Raney-Nickel und Natriumhydroxid als Kokatalysator hydriert. Dabei entstanden in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen zwei verschiedene Produkte, und zwar bei 60° und 20 at überraschenderweise das Bz-Tetrahydroisochinolin **6a** und bei 20° und Normaldruck das gewünschte Säureamid **7a**.

2 G. A. Reynolds, W. J. Humphlett, F. W. Swamer u. C. R. Hauser, J. org. Chemistry 16, 165 (1951).



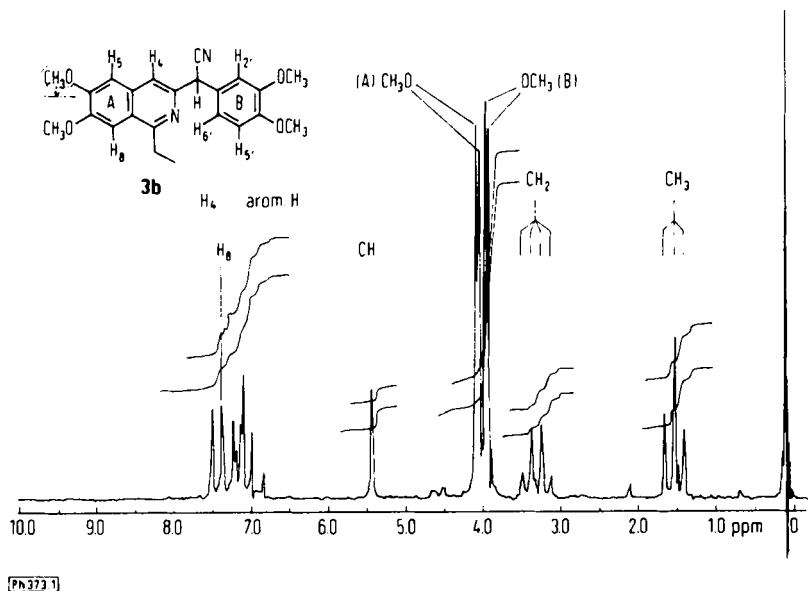
Das UV-Spektrum von **6a** ähnelt dem eines substituierten Pyridins [λ_{max} 268 nm, ($\lg \epsilon$: 3,65); Schulter bei 273 nm (3,63)]. Das NMR-Spektrum zeigt 6 aromatische Protonen, die Ringmethylenprotonen liegen für C₅ und C₈ zwischen δ = 2,76 – 2,40 ppm, für C₆ und C₇ zwischen δ = 1,90 – 1,52 ppm. Die spektroskopischen Daten und die Analyse bestätigen Struktur **6a**. Die ungewöhnliche bevorzugte Hydrierung des Carbozyklus ist mit der Art und der Anzahl der Substituenten des Heterozyklus erklärbar³⁾.

Das Hydrierungsprodukt **7a**, das bei 20° und Normaldruck aus **3a** entsteht, liefert dagegen ein normales Isochinolinspektrum mit Maxima bei 225, 272, 314 und 325 nm. Im NMR-Spektrum findet man 10 aromatische Protonen. Die Versuche, in **7a** den zweiten Isochinolinring zu schließen, verliefen erfolglos.

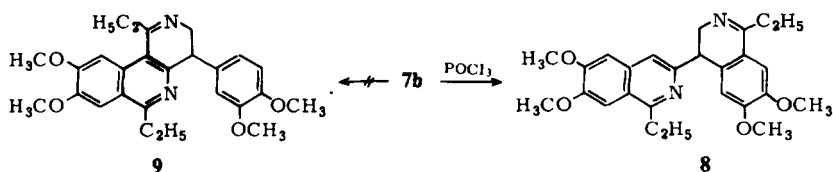
Diese Ringschlußreaktion gelang jedoch bei der entsprechenden methoxylhaltigen Verbindung **7b**. Die Synthese von **7b** wurde analog der von **7a** durchgeführt. Hierzu wurde das Enaminonitril **1b** zu **2b** acyliert und dieses in absol. Benzol mit POCl_3 zu **3b** ringgeschlossen. **3b** konnte auch durch Erhitzen von **1b** in Propionsäureanhydrid, Einengen der Lösung zur Trockne und Ringschluß mit POCl_3 ohne Isolierung des Enamids **2b** in 50 proz. Ausbeute gewonnen werden. UV-, NMR-Spektrum und Analyse bestätigen die Struktur **3b**.

Das Isochinolin **3b** wurde in Propionsäureanhydrid analog **3a**, jedoch bei 50°, hydriert. Unter Acylierung bildete sich aus dem Nitril das Amid **7b**, das direkt in POCl₃ umgesetzt wurde. Dabei entstand in 65 proz. Ausbeute das 3,4'-Biisochinolin **8** vom Schmp. 163 – 165°.

3 E. Ochiai u. M. Ikehara, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 2, 72 (1954).



[Ph 373]

Abb. 1: NMR-Spektrum von **3b** in CDCl_3 , TMS i. Stand.

Die für das Ringschlußprodukt ebenfalls denkbare Struktur **9** konnte aufgrund der spektralen Daten ausgeschlossen werden. Das UV-Spektrum von **8** in 0,1 n HCl zeigt den gleichen Verlauf wie ein Vergleichsspektrum aus äquimolaren Mengen 6, 7-Dimethoxy-1-äthyl-isochinolin und dem entsprechenden 3,4-Dihydroisochinolin. Im NMR-Spektrum lassen sich durch Vergleich mit den Spektren der oben genannten einfachen Isochinolinderivate alle Protonen zuordnen.

Auch das Massenspektrum spricht eindeutig für die Struktur **8**. Die Massen 216, 217, 218 und 219 (Basispeak), die alle etwa dem halben Molekulargewicht entsprechen, werden intensiv angezeigt. Es fehlt dagegen ein Peak um 298, der bei Abspaltung des Dimethoxyphenylrings in **9** zu erwarten wäre.

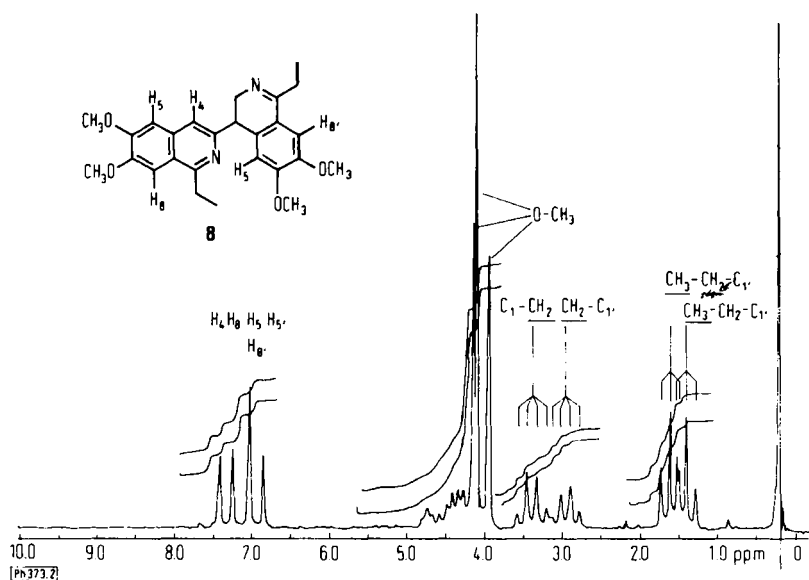
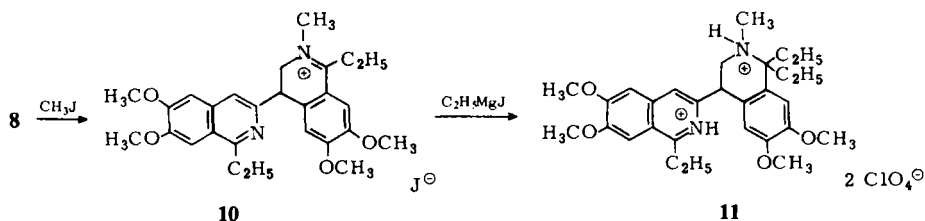


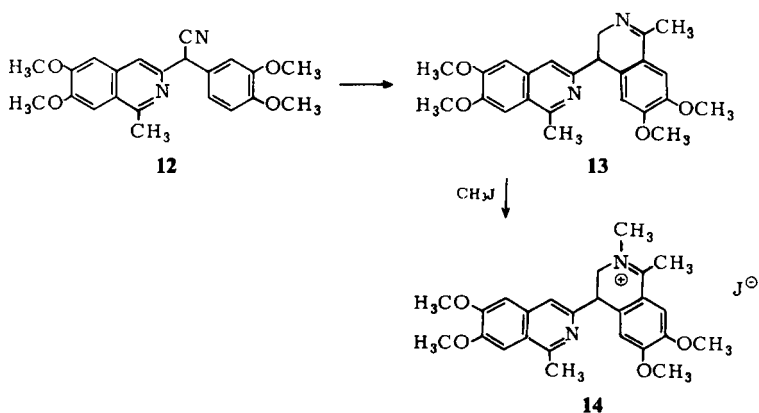
Abb. 2: NMR-Spektrum von **8** in CDCl_3 , TMS i. Stand.

Bei der Methylierung mit Methyljodid in Aceton ergab **8** in fast quantitativer Ausbeute ein Monomethojodid, dem die Struktur **10** zugeordnet wird. Im NMR-Spektrum von **10**-Perchlorat in Trideuteroacetonitril erscheint nur eine N-CH_3 -Gruppe, die bei $\delta = 3,63$ ppm liegt. Die N-CH_3 -Gruppe von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-äthyl-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat liegt bei $\delta = 3,68$ ppm, während die des entsprechenden Isochinoliniumsalses bei $\delta = 4,36$ ppm erscheint.

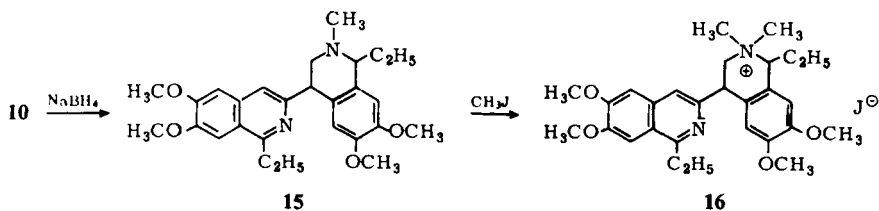


Einen weiteren Beweis für Struktur **10** liefert die Umsetzung mit Äthylmagnesiumjodid. Hierbei wurde eine Verbindung erhalten, die dem UV-Spektrum nach einen Tetrahydroisochinolin- und einen Isochinolinring enthält, so daß ihr Struktur **11** zugeordnet werden muß..

Bei der Methylierung von **8** in anderen Lösungsmitteln und mit andern Methylierungsmitteln, z. B. Trimethyloxoniumtetrafluoroborat⁴⁾ oder Fluorsulfonsäuremethylester⁵⁾ entstand stets das Monomethylierungsprodukt **10**. Die starke Abschirmung des Stickstoffs im Isochinolinring durch die sterisch aufwendigen Substituenten in 1- und 3-Position verhindert offenbar dessen Methylierung. Deshalb wurden die Äthylgruppen in 1,1'-Stellung durch die weniger voluminösen Methylreste ersetzt. Hierzu wurde das Enaminonitril **1b** mit Acetanhydrid zum Enamid acyliert, das in absol. Benzol mit POCl₃ zum Isochinolin **12** ringgeschlossen wurde. In Acetanhydrid ließ sich dieses analog **3b** zum Amid hydrieren, das in POCl₃ das 3,4'-Biisochinolin **13** bildete. **13** ergab bei der Methylierung das Monomethojodid **14**.



Das Immoniumjodid **10** ließ sich mit NaBH₄ glatt zu **15** reduzieren, das mit Methyljodid zum quartären Salz **16** reagierte.



4 H. Meerwein in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl) 6/3, S. 340, Thieme Verlag, Stuttgart 1965.

5 M. G. Ahmed, R. W. Alder, G. H. James, M. L. Sinnott u. M. C. Whiting, Chem. Commun. 1968, 1533.

Das UV-Spektrum von 15-Perchlorat in 0,1 n HCl entspricht dem der 1-geminalen Diäthylverbindung 11. Das NMR-Spektrum von 16 zeigt zwei N-Methylgruppen bei $\delta = 3,62$ ppm und 3,55 ppm, wodurch die Dimethylierung des Stickstoffs im hydrierten Ring bewiesen ist, denn die Methylgruppe am Isochinolinstickstoff wäre bei tieferem Feld zu erwarten.

Wir danken dem Verband der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

1. 3-Propionylamino-2,4-diphenyl-crotononitril²⁾ (2a)

2,4 g (0,1 g At) Mg wurden in 100 ml absol. Äther unter Zusatz von 10,9 g (0,1 Mol) Äthylbromid gelöst. 23,4 g (0,1 Mol) 1a – gelöst in absol. Benzol – wurden zugrührt und 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. 26 g (0,2 Mol) Propionsäureanhydrid wurden zugetropft, der Äther durch weitere 50 ml Propionsäureanhydrid ersetzt, das Reaktionsgemisch 3 Std. unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand in Benzol/Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. 2a kristallisierte auf Zusatz von Petroläther. Ausbeute: 12 g (41 % d. Th.). Schmp. 157 – 158°, Nadeln (Benzol/Petroläther) (Lit.²⁾: 152 – 153°. Auch beim Acylieren mit Propionylchlorid wurde 2a in gleicher Ausbeute erhalten.

$C_{19}H_{18}N_2O$ (290,3) Ber.: C 78,6, H 6,25, N 9,7; Gef.: C 78,6, H 6,29, N 9,9.

IR-Daten: ν_{NH} : 3220 cm^{-1} , $\nu_{C\equiv N}$: 2205 cm^{-1} ; $\nu_{Amid\ 1}$: 1675 cm^{-1} ; $\nu_{Amid\ 2}$: 1515 cm^{-1}

UV-Daten: λ_{max} : 284 nm (lg ϵ : 4,18)

NMR-Daten: Ar-CH₂: 4,53 δ s(2); CO-CH₂: 2,08 q (2); CH₃: 0,93 t (3).

2. 1-Äthyl-3-(α -cyano-benzyl)-isochinolin (3a)

29 g (0,1 Mol) 2a wurden in 150 ml absol. Benzol und 50 ml POCl₃ gelöst, mit 20 g P₂O₅ versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach 20 Min. wurden nochmals 20 g P₂O₅ zugefügt und weitere 30 Min. erhitzt. Es wurde zur Trockne eingengt und der Rückstand in Wasser unter Zusatz von wenig Methanol aufgenommen. Die Lösung wurde mit Benzol geschüttelt, mit Natriumhydrogencarbonat alkalisiert und die sich abscheidende Base in Benzol/Chloroform aufgenommen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde eingengt, der Rückstand in Äther gelöst und als Hydrochlorid kristallisiert.

Ausbeute: 23,2 g (75 % d. Th.), Schmp. 195 – 197°, Drusen (Äthanol)

$C_{19}H_{17}ClN_2$ (308,8) Ber.: C 73,9, H 5,55, N 9,1; Gef.: C 73,9, H 5,61, N 8,8.

Die aus 3a-Hydrochlorid freigesetzte Base kristallisierte aus Petroläther, Schmp. 89 – 91°.

$C_{19}H_{16}N_2$ (272,3) Ber.: C 83,8, H 5,92, N 10,3; Gef.: C 83,6, H 5,93, N 10,6.

IR-Daten: $\nu_{C\equiv N}$: 2240 cm^{-1} ; $\nu_{C=N}$: 1625 cm^{-1}

UV-Daten: λ_{max} : 225 nm (lg ϵ : 4,78), 271 nm (3,77), 311 nm (3,54), 322 nm (3,59)

NMR-Daten: CH: 5,44 δ s (1); CH₂: 3,28 q (2); CH₃: 1,41 t (3).

3. 1-Äthyl-3-(α -carboxamido-benzyl)-isochinolin (4a)

Aus dem Äther bei 2. kristallisierte vor dem Einleiten von HCl 4a in Nadeln, Schmp. 170 – 171° (Essigsäureäthylester).

C₁₉H₁₈N₂O (290,3) Ber.: C 78,6, H 6,25, N 9,7; Gef.: C 78,4, H 6,35, N 9,7.

IR-Daten: ν_{NH_2} : 3370 cm⁻¹, 3180 cm⁻¹; $\nu_{\text{Amid 1 + 2}}$: 1650 cm⁻¹

UV-Daten: λ_{max} : 224 nm (1g ϵ : 4,77), 272 nm (3,71), 314 nm (3,51), 325 nm (3,56)

NMR-Daten: CH: 5,11 δ s (1); CH₂: 3,35 q (2); CH₃: 1,45 t (3).

4. 1-Äthyl-3-(α -propionylaminomethylen-benzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (6a)

27,2 g (0,1 Mol) 3a wurden in 300 ml Propionsäureanhydrid gelöst, mit 4,4 g (0,11 Mol) NaOH p. a. und 12 g Raney-Ni versetzt und bei 60° und 20 at 5 Std. hydriert. 6a kristallisierte aus Essigsäureäthylester/Petroläther. Ausbeute: 25,7 g (76 % d. Th.), Schmp. 112 – 114°.

C₂₂H₂₈N₂ (336,5) Ber.: C 78,5, H 8,39, N 8,3; Gef.: C 78,2, H 8,38, N 8,4.

IR-Daten: ν_{NH} : 3280 cm⁻¹, $\nu_{\text{Amid 1}}$: 1645 cm⁻¹, $\nu_{\text{Amid 2}}$: 1570 cm⁻¹; $\nu_{\text{Pyridin}^6)}$: 1240 cm⁻¹, 1050 cm⁻¹

UV-Daten: λ_{max} : 268 nm (1g ϵ : 3,65), Schulter bei 273 nm (3,63)

5. 1-Äthyl-3-(α -propionylaminomethylen-benzyl)-isochinolin (7a)

27,2 g (0,1 Mol) 3a wurden in 200 ml Propionsäureanhydrid gelöst, zu einer vorhydrierten Mischung von 4,4 g (0,11 Mol) NaOH p. a. und 12 g Raney-Ni in 100 ml Propionsäureanhydrid gegeben und bei 20° 2 Std. geschüttelt. 7a kristallisierte aus Essigsäureäthylester. Ausbeute: 28 g (84 % d. Th.), Schmp. 126 – 128°.

C₂₂H₂₈N₂O (332,4) Ber.: C 79,5, H 7,28, N 8,4; Gef.: C 79,4, H 7,38, N 8,7.

IR-Daten: ν_{NH} : 3285 cm⁻¹; $\nu_{\text{Amid 1}}$: 1645 cm⁻¹; $\nu_{\text{Amid 2}}$: 1550 cm⁻¹

UV-Daten: λ_{max} : 225 nm (1g ϵ : 4,77), 272 nm (3,80), 314 nm (3,59), 325 nm (3,64)

6. 3-Propionylamino-2,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-crotononitril (2b)

35,4 g (0,1 Mol) 1b wurden in absol. Benzol gelöst und analog 1. umgesetzt. 2b kristallisierte aus Benzol. Ausbeute: 23,1 g (56 % d. Th.), Schmp. 146 – 148°.

C₂₃H₂₆N₂O₅ (410,5) Ber.: C 67,3, H 6,39, N 6,8; Gef.: C 67,3, H 6,45, N 6,9.

IR-Daten: ν_{NH} : 3295 cm⁻¹, $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$: 2205 cm⁻¹, $\nu_{\text{Amid 1}}$: 1665 cm⁻¹; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$: 1600 cm⁻¹; $\nu_{\text{Amid 2}}$: 1515 cm⁻¹

UV-Daten: λ_{max} : 232 nm (1g ϵ : 4,34), 288 nm (4,11), 307 nm (4,11)

NMR-Daten: CH₂: 4,44 δ s (2); OCH₃: 3,85 s (12); COCH₂: 2,10 q (2); CH₃: 0,98 t (3).

7. 6,7-Dimethoxy-1-äthyl-3-(α -cyano-3,4-dimethoxybenzyl)-isochinolin (3b)

35,4 g (0,1 Mol) 1b wurden in 400 ml Propionsäureanhydrid 4 Std. unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das entstandene Enamid 2b ohne Isolierung in 100 ml absol.

6 L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution S. 218, Steinkopf Verlag, Darmstadt 1966.

Benzol und 100 ml POCl_3 90 Min. zum Sieden erhitzt. Danach wurde zur Trockne eingengt und analog 2. aufgearbeitet. **3b** wurde als Hydrochlorid aus Benzol/Äther kristallisiert. Ausbeute: 23,6 g (55 % d. Th., bezogen auf **1b**, Schmp. 135 – 137° (Äthanol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (437,9) Ber.: C 63,1, H 5,99, N 6,4; Gef.: C 63,2, H 6,08, N 6,3.

IR-Daten: $\nu_{\text{H}_2\text{O}}$: 3420 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C}=\text{NH}^+}$: 2500 cm^{-1} , 1930 cm^{-1} ;

$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$: 2240 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C}=\text{N}^<}$: 1640 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$: 1610 cm^{-1}

Die Base kristallisierte aus Benzol in Prismen, Schmp. 135 – 137° (Essigsäureäthylester/Cyclohexan 1 : 2).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (392,4) Ber.: C 70,4, H 6,16, N 7,1; Gef.: C 69,7, H 6,15, N 6,9.

IR-Daten: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$: 2240 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C}=\text{NH}}$: 1625 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$: 1600 cm^{-1}

UV-Daten: λ_{max} : 242 nm (lg ϵ : 4,82); 278 nm (3,99); 314 nm (3,46); 327 nm (3,47)

8. 6,7-Dimethoxy-1-äthyl-3-(α -propionylaminomethylen-3,4-dimethoxybenzyl)-isochinolin (7b)

39,2 g (0,1 Mol) **3b** wurden in 300 ml Propionsäureanhydrid gelöst und analog 5. – bei 50° bis zur Aufnahme von 0,2 Mol Wasserstoff – hydriert. Ausbeute: 20,8 g (46 % d. Th.), Schmp. 129 – 131° (Benzol/Petroläther).

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ (452,5) Ber.: C 69,0, H 7,13; Gef.: C 69,1, H 7,15.

IR-Daten: ν_{NH} : 3370 cm^{-1} ; $\nu_{\text{Amid 1}}$: 1660 cm^{-1} ; $\nu_{\text{Amid 2}}$: 1510 cm^{-1}

UV-Daten: λ_{max} : 241 nm (lg ϵ : 4,83), 270 nm (4,02), 316 nm (3,52), 328 nm (3,53)

9. 6,7-Dimethoxy-1-äthyl-3,4'-(6,7-dimethoxy-1-äthyl-3,4-dihydroisochinoly)-isochinolin (8)

39,2 g (0,1 Mol) **3b** wurden nach 8. zum Amid **7b** umgesetzt, das in 160 ml POCl_3 aufgenommen und 40 Min. rückfließend erhitzt wurde. Die Reaktionslösung wurde zur Trockne eingengt und **8** als Hydrochlorid isoliert. Schmp. 170° (Zers.) (Äthanol).

Die Base kristallisierte aus Essigsäureäthylester/Cyclohexan (1 : 1). Ausbeute: 27,4 g (63 % d. Th., bezogen auf **3b**), Schmp. 163 – 165°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (434,5) Ber.: C 71,9, H 6,96, N 6,4; Gef.: C 71,5, H 6,97, N 6,1.

UV-Daten: $\lambda_{\text{max}}^{0,1 \text{ n HCl}}$: 256 nm (lg ϵ : 4,85), 309 nm (4,23), 343 nm (4,15)

Molekülion: 434

10. 6,7-Dimethoxy-1-äthyl-3,4'-(6,7-dimethoxy-2-methyl-1-äthyl-3,4-dihydroisochinolinio)-isochinolinjodid (10)

8,7 g (0,02 Mol) **8** wurden in 200 ml Aceton gelöst und mit 20 ml Methyljodid 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Ausbeute: 10,5 g (90 % d. Th.), Schmp. 216 – 218° (Aceton/Nitromethan, 10 : 1).

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{JN}_2\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (585,5) Ber.: C 55,4, H 5,85, N 4,8; Gef.: C 55,4, H 5,82, N 4,4.

IR-Daten: $\nu_{\text{H}_2\text{O}}$: 3420 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C}=\text{N}^<}$: 1630 cm^{-1}

UV-Daten: $\lambda_{\text{max}}^{0,1 \text{ n HCl}}$: 256 nm (lg ϵ : 4,90), 310 nm (4,30), 343 nm (4,22)

10 wurde in Äthanol mit Perchlorsäure zu 10-Diperchlorat umgesetzt. Schmp.: > 278° (Zers.)

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{12}$ (649,5) Ber.: C 49,9, H 5,28, N 4,3; Gef.: C 49,7, H 5,23, N 4,1.

IR-Daten: $\nu_{\text{C}=\text{N}^<}$: 1645 cm^{-1}

11. 6,7-Dimethoxy-1-äthyl-3,4'-(6,7-dimethoxy-2-methyl-1,1-diäthyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinio)-isochinoliniumdiperchlorat (11)

5,9 g (0,01 Mol) **10** wurden zu 0,1 Mol ätherischer Äthylmagnesiumjodidlösung gegeben und 8 Std. rückfließend erhitzt. Danach wurde mit Wasser zersetzt, mit Ammoniak alkalisiert und die Base in Äther/Benzol aufgenommen. **11** kristallisierte aus Äthanol nach Zusatz von Perchlorsäure. Ausbeute: 4,2 g (61 % d. Th.), Schmp. 218 – 220° (Äthanol).

$C_{29}H_{40}Cl_2N_2O_{12} \cdot 1/2 H_2O$ (688,5) Ber.: C 50,6, H 6,00, N 4,1; Gef.: C 50,1, H 5,84, N 3,8.

IR-Daten: ν_{H_2O} : 3440 cm^{-1} ; $\nu_{C=N<+}$: 1650 cm^{-1}

UV-Daten: $\lambda_{max}^{0,1 n HCl}$: 257 nm (1g ϵ : 4,89), 284 nm (3,95), 312 nm (4,00)

12. 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3-(α -cyano-3,4-dimethoxybenzyl)-isochinolin (12)

35,4 g (0,1 Mol) **1b** wurden in 400 ml Essigsäureanhydrid 3 Std. unter Rückfluß erhitzt und analog 7. weiterbehandelt. **12** wurde als Hydrochlorid isoliert, Schmp. > 172° (Zers.) (Äthanol).

Die Base wurde mit Natriumhydrogencarbonat freigesetzt. Ausbeute: 17g (44 % d. Th., bezogen auf **1b**); Schmp.: > 121° (Zers.) (Essigsäureäthylester/Cyclohexan, 1 : 2).

$C_{22}H_{22}N_2O_4$ (378,4) Ber.: C 69,8, H 5,86, N 7,4;

$C_{22}H_{22}N_2O_4 \cdot 1/4 H_2O$ (382,9) Ber.: C 69,0, H 5,92, N 7,3; Gef.: C 69,1, H 5,95, N 7,0.

IR-Daten: ν_{H_2O} : 3420 cm^{-1} ; $\nu_{C\equiv N}$: 2225 cm^{-1}

UV-Daten: λ_{max} : 243 nm (1g ϵ : 4,82), 278 nm (3,98), 314 nm (3,46), 328 nm (3,47)

13. 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3,4'-(6,7-dimethoxy-1-methyl-3,4-dihydroisochinolinyl)-isochinolin (13)

38,2 g (0,1 Mol) **12** wurden analog 8., jedoch in Essigsäureanhydrid ohne Zusatz eines basischen Kokatalysators, zum Amid umgesetzt, das ohne Isolierung nach 9. zu **13** ringgeschlossen wurde. **13**-Hydrochlorid Schmp. 227 – 229°, (Äthanol). Die Base wurde mit Natriumhydrogencarbonat freigesetzt. Ausbeute: 25,2 g (62 % d. Th., bezogen auf **12**), Schmp. 192 – 193° (Cyclohexan/Essigsäureäthylester, 1 : 1).

$C_{24}H_{26}N_2O_4$ (406,5) Ber.: C 70,9, H 6,45, N 6,9; Gef.: C 70,5, H 6,41, N 6,3.

UV-Daten: $\lambda_{max}^{0,1 n HCl}$: 255 nm (1g ϵ : 4,84), 308 nm (4,22), 341 nm (4,13)

14. 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3,4'-(6,7-dimethoxy-1,2-dimethyl-3,4-dihydroisochinolinio)-isochinoliniumdiperchlorat (14-Perchlorat)

8,1 g (0,02 Mol) **13** wurden analog 10. 45 Min. mit Methyljodid rückfließend erhitzt. **14** wurde aus Aceton und wenig Nitromethan umkristallisiert. Schmp. > 165° (Zers.). Aus Äthanol kristallisierte auf Zusatz von Perchlorsäure **14**-Perchlorat. Ausbeute: 10,6 g (83 % d. Th.), Schmp. 186 – 188°.

$C_{25}H_{30}Cl_2N_2O_{12} \cdot H_2O$ (639,4) Ber.: C 46,9, H 5,05, N 4,4; Gef.: C 46,6, H 5,07, N 4,2.

IR-Daten: ν_{H_2O} : 3450 cm^{-1} ; $\nu_{C=N<+}$: 1645 cm^{-1}

UV-Daten: $\lambda_{max}^{0,1 n HCl}$: 256 nm (1g ϵ : 4,88), 309 nm (4,29), 343 nm (4,21)

15. 6,7-Dimethoxy-1-äthyl-3,4'-(6,7-dimethoxy-2-methyl-1-äthyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinio)-isochinolinperchlorat (15-Perchlorat)

11,7 g (0,02 Mol) **10** wurden in 200 ml 70 proz. Äthanol gelöst und unter Rühren mit NaBH_4 versetzt. Nach 30 Min. wurde i. Vak. eingengt und die Base in Benzol geschüttelt. (15)-Perchlorat kristallisierte aus Äthanol. Ausbeute: 9,8 g (87 % d. Th.), Schmp. 233 – 235°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_8 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (560,0) Ber.: C 57,9, H 6,48, N 5,0; Gef.: C 58,2, 58,2; H 6,41, 6,46; N 4,6, 4,3.

IR-Daten: $\nu_{\text{H}_2\text{O}}$: 3480 cm^{-1}

16. 6,7-Dimethoxy-1-äthyl-3,4'-(6,7-dimethoxy-2,2-dimethyl-1-äthyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinio)-isochinolin-jodid (16)

9,2 g (0,02 Mol) **15** wurden analog **10**. umgesetzt und **16** aus Aceton und wenig Nitromethan umkristallisiert. Ausbeute: 10,0 g (83 % d. Th.), Schmp. 247 – 248°.

$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{JN}_2\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (601,5) Ber.: C 55,9, H 6,37; Gef.: C 55,8, H 6,35.

Nach Kristallisation aus Äthanol schmilzt **16** bei 220 – 222°

$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{JN}_2\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (601,5) Ber.: C 55,9, H 6,37, N 4,7; Gef.: C 55,7, H 6,26, N 4,4.

IR-Daten: $\nu_{\text{H}_2\text{O}}$: 3455 cm^{-1}

UV-Daten: $\lambda_{\text{max}}^{0,1 \text{ nHCl}}$: 229 nm (lg ϵ : 4,50); 258 nm (4,87); 288 nm (3,89); 311 nm (3,93).

Schmp. Kofler-Heiztischmikroskop (unkorr.).

IR-Spektren: Beckman-Spektrophotometer IR 20 A in KBr

UV-Spektren: Zeiss Spektralphotometer PMQ II und Zeiss Spektralphotometer DMR 21 in Methanol.

NMR-Spektren: Hitachi-Perkin-Elmer Spektrophotometer R 24; δ in ppm, CDCl_3 , TMS inn. Stand.

Massenspektren: Varian Massenspektrometer Mat 311.

Anschrift: Prof. Dr. J. Knabe, 66 Saarbrücken, Im Stadtwald

[Ph 373]

H. Oelschläger, M. Ewert und G. Götze

C-Mannich-Basen des 5-Hydroxybenzotriazols*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

(Eingegangen am 3. November 1973)

5-Hydroxybenzotriazol läßt sich mit einigen aliphatischen und cyclischen sek. Aminen in Ausbeuten zwischen 45 und 80 % d.Th. zu 4-Aminomethyl-5-hydroxy-1H-benzotriazolen umsetzen. Überwiegend sind diese C-Mannichbasen relativ stabil.

* Herrn Prof. Dr. K. Krebs, Darmstadt, in freundschaftlicher Verbundenheit anlässlich seines 65. Geburtstages gewidmet.