

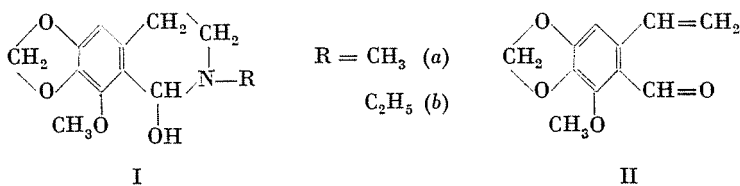
# EINE NEUE ISOCHINOLIN-RINGSCHLUSSREAKTION

D. BEKE, K. HARSÁNYI und D. KORBONITS

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest

(Vorgetragen auf der Jubiläumskonferenz des Vereins Ungarischer Chemiker Budapest, Mai 1958)

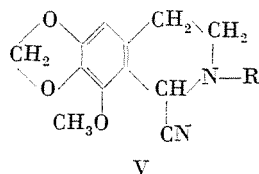
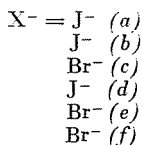
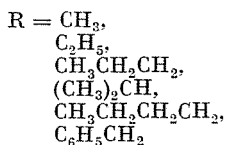
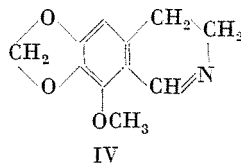
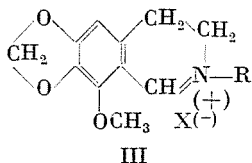
Zwecks Darstellung von Kotarninanalogen die am Stickstoff statt der Methylgruppe andere Substituenten tragen (I) wurde das Verhalten verschiedener *o*-Formylstyrole, in erster Linie das des aus Kotarnin (Ia) mittels erschöpfender Methylierung nach HOFMANN zugänglichen Kotarnons (2-Methoxy-6-vinyl-piperonal, II) [1] gegenüber Ammoniak und verschiedenen



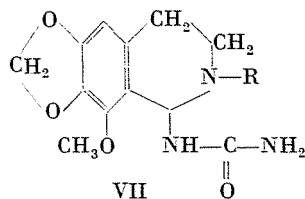
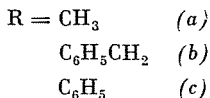
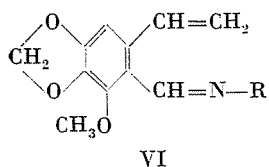
Aminen untersucht. Die *o*-Formylstyrole enthalten zwei additionsfähige Gruppen: eine Formylgruppe, sowie eine Vinylseitenkette, welche durch Vermittlung des aromatischen  $\pi$ -Elektronensystems ein konjugiertes System bilden; diese Verbindungen können daher als Vinyloge des Acroleins angesehen werden. Mit nucleophylen Reagentien ist in erster Linie die Reaktion der Formylgruppe zu erwarten, man darf jedoch den elektrophilen Charakter des  $\beta$ -Kohlenstoffatoms der Vinylseitenkette auch nicht außer acht lassen. Unabhängig davon, welche der beiden Gruppen mit Ammoniak bzw. Aminen zuerst in Reaktion tritt, konnte prinzipiell in beiden Fällen gleicherweise die Bildung von Isochinolin-Verbindungen erwartet werden.

Durch Erhitzen von Kotarnon mit alkoholischem Ammoniak in Gegenwart von ein wenig konzentrierter Kalilauge im Bombenrohr konnte das bei 91–92° C schmelzende Norkotarnin (6,7-Methylenedioxy-8-methoxy-3,4-dihydroisochinolin, IV), welches DECKER und BECKER [2] mittels einer langwierigen Synthese aus Myristicin in Form eines kristallinen erstarrenden Öles erhalten und in Form seines Pikrates, sowie Jodmethylats (Kotarninjodid, IIIa) identifiziert hatten, in einer Ausbeute von 65–68% dargestellt werden [3].

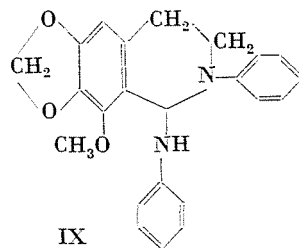
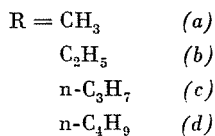
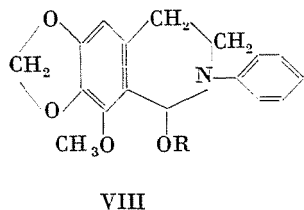
Aus dem Norkotarnin erhielten wir durch Einwirkung von verschiedenen Alkylhalogeniden sowie Benzylbromid die entsprechenden Kotarninanaloga in Form von gut kristallisierenden Salzen (IIIb–f); im Falle der N-Äthylverbindung wurde auch das Aminocarbinol (Ib) isoliert. Die Aminocarbinole mit längeren N-Alkylgruppen sind ölige Produkte; aus diesen, sowie aus dem N-Benzylderivat wurden zwecks weiterer Identifizierung die vorzüglich kristallisierenden Pseudocyanide (V) dargestellt.



Es wurde auch versucht, diese Verbindungen unmittelbar aus dem Kotarnon, durch Erhitzen mit dem entsprechenden Amin in alkalisch-alkoholischer Lösung darzustellen. Durch einige Minuten langes gelindes Erwärmen mit Methylamin und Benzylamin gelang es, die entsprechende SCHIFFSche Base (VIa und b) in kristalliner Form zu gewinnen; mit Äthylamin und tert. Isobutylamin entstand unter gleichen Reaktionsbedingungen keine SCHIFFSche Base. Sowohl die ursprünglichen Reaktionsgemische, als auch die rein dargestellten SCHIFFSchen Basen konnten durch weiteres Erwärmen mit alkoholischer Lauge in geringer Ausbeute in die entsprechenden Isochinolinverbindungen überführt werden, welche letztere in Form ihres Pseudocyanids isoliert und identifiziert wurden. Der Ringschluß erfolgt in bedeutend besserer (über 70%-iger) Ausbeute, wenn man das Erwärmen des Kotarnons und desamins oder aber der SCHIFFSchen Base in alkoholischer Lauge in Gegenwart von Alkalicyanid ausführt. Auf diese Weise gelang es auch, das tert. Isobutylderivat, welches durch Alkylierung des Norkotarnins nicht darstellbar ist (das Norkotarnin spaltet nämlich Halogenwasserstoff aus den tert. Isobutylhalogeniden ab), in Form seines Pseudocyanids zu gewinnen. Man erzielt ebenfalls gute Ausbeuten, wenn man die Reaktion in Gegenwart von Harnstoff ausführt; in diesem Falle entstehen die ebenfalls vorzüglich kristallisierenden, stabilen 1-Ureido-derivate (VII). Sowohl diese, als auch die Pseudocyanide zerfallen bei der Einwirkung von Mineralsäuren unter Bildung der entsprechenden 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalze (IIIa–f).



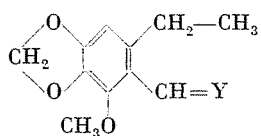
Mit Anilin bildet das Kotarnon in alkalisch-alkoholischer Lösung je nach den Versuchsbedingungen entweder die SCHIFFSche Base (das Kotarnonanil, VIc), oder aber 1-Äthoxy-2-phenyl-nor-hydrokotarnin (VIIIb) [4]. Aus Reaktionsgemischen derselben Zusammensetzung kristallisiert im Eisschrank nach einigen Tagen Kotarnonanil, nach zweistündigem Erhitzen oder Stehenlassen bei Zimmertemperatur nach einem Monat dagegen 1-Äthoxy-2-phenyl-nor-hydrokotarnin. In einigen Fällen ließ sich auch 1-Anilino-2-phenyl-nor-hydrokotarnin (IX) in geringer Menge aus dem Reaktionsgemisch isolieren. Das 1-Äthoxyderivat konnte in guter Ausbeute auch durch Erwärmen von Kotarnonanil in alkoholischer Lauge erhalten werden. Bei Verwendung von Methyl- oder n-propylalkoholischer Lauge statt äthylalkoholischer entstand das 1-Methoxy-, bzw. 1-n-Propoxy-2-phenyl-nor-hydrokotarnin (VIIIa, c); in n-Butanol trat dagegen die Bildung des 1-Anilino-2-phenyl-nor-hydrokotarnins gegenüber der des 1-n-Butoxy-2-phenyl-nor-hydrokotarnins (VIIId) auch dann in den Vordergrund, wenn wir pro Mol Kotarnon nur ein Mol Anilin verwendeten. Auch beim Erwärmen von Kotarnonanil mit alkalischem Butylalkohol entstehen die 1-n-Butoxy- und die 1-Anilino-2-phenyl-nor-hydrokotarnin neben- einander, ein Zeichen dafür, daß das primär entstehende 1-Butoxyderivat auch aus dem Kotarninanil Anilin abspalten vermag.



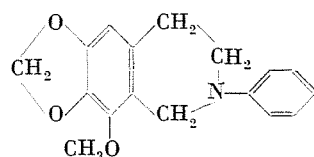
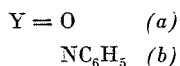
Ähnlich dem Anilin reagieren mit dem Kotarnon auch das p-Toluidin, das p-Anisidin, sowie das p-Chlor- und p-Bromanilin. Das 2,4-Dichloranilin, das p-Aminoacetophenon, sowie der p-Aminobenzoesäureäthylester dagegen reagieren ausschließlich unter Bildung von SCHIFFSchen Basen, welche sich auch beim Erwärmen mit alkoholischem Alkali nicht in Isochinolinderivate umwandeln. Das p-Nitranilin bildet auch keine SCHIFFSche Base mehr.

Um die Frage zu lösen, ob beim aus dem Kotarnon und einem Amin unmittelbar ausgehenden Ringschluß ebenfalls die entsprechende SCHIFFSche

Base als Zwischenprodukt auftritt, untersuchten wir das Verhalten von aus dem Reaktionsgemisch zu verschiedenen Zeitpunkten entnommenen und eingefrorenen Proben bei der katalytischen Hydrierung bzw. ihren Wasserstoffverbrauch. Unmittelbar nach dem Vermischen der Ausgangssubstanzen, sowie nach völligem Ablauf der Reaktion muß 1 Mol Wasserstoff verbraucht werden, da sowohl das Kotarnon, als auch das 1-Äthoxy-2-phenyl-nor-hydrokotarnin unter Bildung von Dihydrokotarnon (Xa), bzw. 2-Phenyl-nor-hydrokotarnin (XI) jeweils ein Mol Wasserstoff addiert [4]. Wenn während der Reaktion intermediär Kotarnonanil, welches 2 Mol Wasserstoff verbraucht [4], gebildet wird, und dieses in meßbarer Menge im Reaktionsgemisch vorhanden ist, müssen die in Zeitpunkten zwischen Anfangs- und Endpunkt der Reaktion aus dem eingefrorenen Reaktionsgemisch entnommenen Proben mehr als 1 Mol Wasserstoff verbrauchen. Unseren Versuchen nach steigt der Wasser-



X



XI

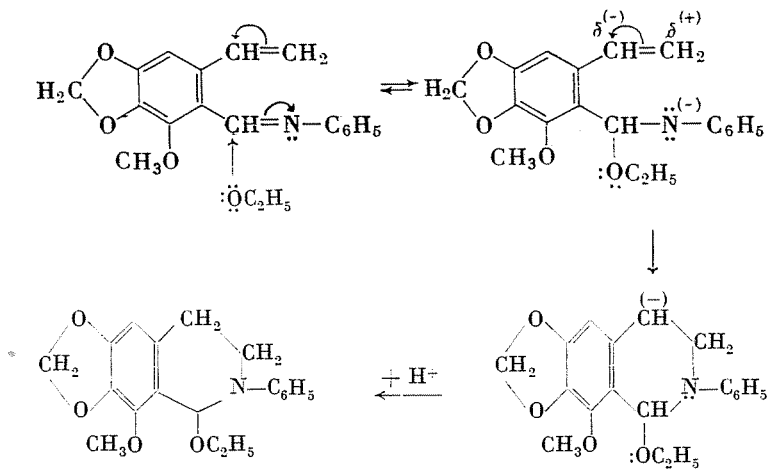
stoffverbrauch des eingefrorenen Reaktionsgemisches niemals über den unmittelbar nach dem Vermischen der Reaktionskomponenten gemessenen Wert von 1 Mol; d.h. daß die Anwesenheit der SCHIFFSchen Base im Reaktionsgemisch nicht nachweisbar ist. Auch bei der präparativen Verarbeitung von zu verschiedenen Zeitpunkten entnommenen und eingefrorenen Proben ließ sich die Anwesenheit der SCHIFFSchen Base nicht nachweisen.

Die katalytische Hydrierung von während des Kochens von Kotarnonanil mit alkoholischer Lauge zu verschiedenen Zeitpunkten eingefrorenen Reaktionsgemischen zeigte, daß der Wasserstoffverbrauch von dem anfänglichen Wert von 2 Molen rasch auf 1 Mol herabsinkt, d.h. daß das Kotarnonanil aus dem Reaktionsgemisch schnell verschwindet. Trotzdem erwies sich der bei der präparativen Verarbeitung der zu verschiedenen Zeitpunkten eingefrorenen Reaktionsgemische sich abscheidende kristalline Niederschlag als ein Gemisch von Kotarnonanil und 1-Äthoxy-2-phenyl-nor-hydrokotarnin; aus dem nach 5 minütigem Kochen eingefrorenen Reaktionsgemisch, welches bei der katalytischen Hydrierung nur noch 1 Mol Wasserstoff verbrauchte, schied sich beim Abkühlen ein rund 63% Kotarnonanil enthaltendes kristallines Produkt ab.

Demnach muß sich das Kotarnonanil beim Erwärmen mit alkoholischer Lauge infolge des Angriffs von Äthoxydionen in ein, mit dem Kotarnonanil im Gleichgewicht stehendes labiles Zwischenprodukt umwandeln, welches bei der katalytischen Hydrierung nur 1 Mol Wasserstoff verbraucht und sich

beim Abkühlen infolge einer allmählichen Gleichgewichtsverschiebung wieder in das Kotarnonanil zurückverwandelt, beim Erwärmen dagegen 1-Äthoxy-2-phenyl-nor-hydrokotarnin liefert. Das Äthoxydion greift offenbar nicht an der Vinylgruppe, sondern am Kohlenstoff der Azomethingruppe an, da es im Endprodukt an dieses gebunden ist; dies wird übrigens auch dadurch bewiesen, daß das Dihydrokotarnonanil (Xb) nach Erwärmen mit alkoholischer Lauge ebenfalls keinen Wasserstoff mehr addiert.

Man kann annehmen, daß dasselbe labile Zwischenprodukt — wenn auch nicht unbedingt über die SCHIFFSche Base — auch beim Kochen von Kotarnon und Anilin in alkoholischer Lauge gebildet wird; es folgt, infolge seiner erhöhten Elektronendichte, hernach (oder eventuell auch gleichzeitig) der nucleophyle Angriff des N-Atoms dieses Zwischenproduktes am  $\beta$ -ständigen Kohlenstoffatom der Vinylgruppe, und schließlich bildet sich, während der am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom verlaufenden Aufnahme eines (wahrscheinlich aus dem Lösungsmittel stammenden) Protons das 1-Äthoxy-2-phenyl-nor-hydrokotarnin.



Im Falle von aromatischen Aminen, die in  $p$ -Stellung einen  $-I$  und  $-T$  Effekt ausübenden Substituenten enthalten, kommt es wahrscheinlich deshalb nicht zur Cyclisierung, weil das N-Atom des Zwischenproduktes infolge Anwesenheit eben dieser Substituenten dermaßen an Elektronen verarmt, daß es nicht mehr fähig ist, einen wirksamen Angriff gegen das  $\beta$ -ständige Kohlenstoffatom der Vinylgruppe zu führen. Die Elektronendichte am Stickstoffatom des  $p$ -Nitranilins ist so gering, daß sie nicht einmal zur Bildung der SCHIFFSchen Base ausreicht.

Der Wasserstoffverbrauch der aus dem Kotarnon mit Methylamin erhaltenen SCHIFFSchen Base sinkt nach kurzem Kochen mit alkoholischer

Lauge ebenfalls auf 1 Mol herab, woraus folgt, daß sich infolge des Angriffs des Äthoxydions auch hier das labile Zwischenprodukt leicht bildet; man kann auch annehmen, daß die Elektronendichte am Stickstoff für den Ringschluß genügt. Die schlechte Ausbeute kann offenbar dadurch erklärt werden, daß das entstehende 1-Äthoxy-hydrokotarnin eine sehr empfindliche, instabile Verbindung ist [5]; läßt man die Reaktion in Gegenwart von nucleophylen Reagentien (CN, Harnstoff), welche die Bildung stabiler Derivate (Pseudocyanid, 1-Ureido-hydrokotarnin) ermöglichen, ablaufen, so wird die Ausbeute bedeutend besser.

Von den bis jetzt untersuchten o-Formylstyrolen lieferte bei der Einwirkung von Ammoniak oder Aminen außer dem Kotarnon nur das Bromkotarnon (2-Methoxy-5-brom-6-vinyl-piperonal) Isochinolinderivate; das Hydrastal (4,5-Methylenedioxy-2-vinyl-benzaldehyd) [6], sowie der 4,5-Dimethoxy-2-vinyl-benzaldehyd [7] lieferte nur SCHIFFSche Basen, während das erstmalig von uns dargestellte unsubstituierte o-Formylstyrol mit Aminen überhaupt nicht reagierte; es scheint, daß die Alkoxygruppen, besonders die zu der Formylgruppe o-ständige, in Hinsicht auf den Ringschluß eine wichtige Rolle spielen.

Die Bedeutung der untersuchten Reaktion besteht darin, daß es mit ihrer Hilfe ermöglicht wurde, sonst nur sehr umständlich darstellbare Kotarninanaloga aus einer einzigen und leicht zugänglichen Ausgangssubstanz, dem Kotarnon, zu gewinnen.

Wir danken unseren Kollegen Frl. I. BATA und Frau C. SIMON-ORMAI für die Ausführung der Mikroanalysen, dem Diplomanden P. KOLLONITS, dem Chemotechniker G. VADÁSZ und der Laborantin Frl. I. TÓTH für ihre wertvolle Hilfe bei der Ausführung der Versuche, der Ungarischen Akademie der Wissenschaften für die Unterstützung dieser Arbeit und der Chemischen Fabrik »Alkaloida« für das uns zur Verfügung gestellte, für die Versuche notwendige Kotarnin.

### Zusammenfassung

Verfasser untersuchten die Reaktion verschiedener o-Formylstyrole mit Ammoniak und Aminen in alkoholisch-alkalischem Medium. Das Kotarnon (II) bildet mit Ammoniak Norkotarnin (IV), mit aliphatischen und aromatischen Aminen dagegen je nach den Versuchsbedingungen entweder SCHIFFSche Basen (VI) oder Derivate von am Stickstoff alkylierten, aralkylierten, bzw. arylierten Kotarninanalogen, in welchen das Kohlenstoffatom 1 durch eine Alkoxy- (VIII) oder eine Arylamino- (IX) oder bei Hinzugabe von Harnstoff bzw. Alkylcyanid zum Reaktionsgemisch eine Ureido- (VII) bzw. Cyangruppe (V) substituiert ist. Die Isochinolinderivate lassen sich auch aus den, in besonderer Reaktion gewonnenen SCHIFFSchen Basen darstellen. Aromatische Amine mit —I und —T-Substituenten bilden entweder nur SCHIFFSche Basen (z. B. das p-Aminoacetophenon) oder reagieren überhaupt nicht (z. B. das p-Nitranilin).

Außer mit II konnte der Ringschluß von den untersuchten o-Formylstyrolen nur mit dem Bromkotarnon verwirklicht werden, mit dem Hydrastal, sowie dem 4,5-Dimethoxy-o-formylstyrol dagegen nicht.

Es wurde der Reaktionsmechanismus untersucht und diskutiert.

## Literatur

1. BEKE, D.—HARSÁNYI, K.—MARTOS, I.—PONGOR, G.—SZÁNTAY, Cs.: Vegyipari Kutató Intézetek Közleményei IV, 28 (1954).
2. DECKER, H.—BECKER, P.: Ann., 395, 328 (1913).
3. BEKE, D.—HARSÁNYI, K.—KORBONITS, D.: Magy. Kém. Folyóirat 64, 118 (1958).
4. BEKE, D.—HARSÁNYI, K.—KORBONITS, D.: Magy. Kém. Folyóirat 63, 265 (1957).
5. FREUND, M.—BAMBERG, P.: Ber. 35, 1753 (1902).
6. FREUND, M.: Ber. 22, 2332 (1889).
7. GENSLER, W. J.—HEALY, E. M.—ONSHUUS, I.—BLUHM, A. L.: J. Amer. Chem. Soc. 78, 1713 (1956).

Prof. Dr. D. BEKE }  
K. HARSÁNYI } Budapest XI., Gellért tér 4, Ungarn.  
D. KORBONITS }