

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 002–009 (1984)

3-Phenylisochinoline aus Phthalaldehyd und Phthalimidin

Jürgen Dusemund^{*)**)} und Eckhard Kröger^{***)}

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 15. November 1982

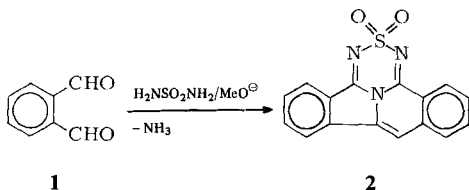
Phthalaldehyd (**1**) reagiert mit Phthalimidin (**3**) über **5** und **6** zu den 3-Phenylisochinolin-Derivaten **7a** und **7b**. Aus dem „Carbinolamin“ **6** lassen sich Acyliminiumsalze **12** darstellen.

3-Phenylisochinolines from Phthalaldehyde and Phthalimidine

Phthalaldehyde (**1**) reacts with phthalimidine (**3**) via **5** and **6** to give the 3-phenylisochinolines **7a** and **7b**. Acyliminium salts **12** are formed from the "carbinolamine" **6**.

Bei der Umsetzung von Phthalaldehyd (**1**) mit Natriumsulfamid, die zum Thiatriazinoindolizin **2** führt^{1,2)}, entweicht Ammoniak aus dem Reaktionsgemisch.

Uns interessierte, ob aus **1** und Ammoniak Zwischenprodukte der Reaktion **1** → **2** entstehen können.

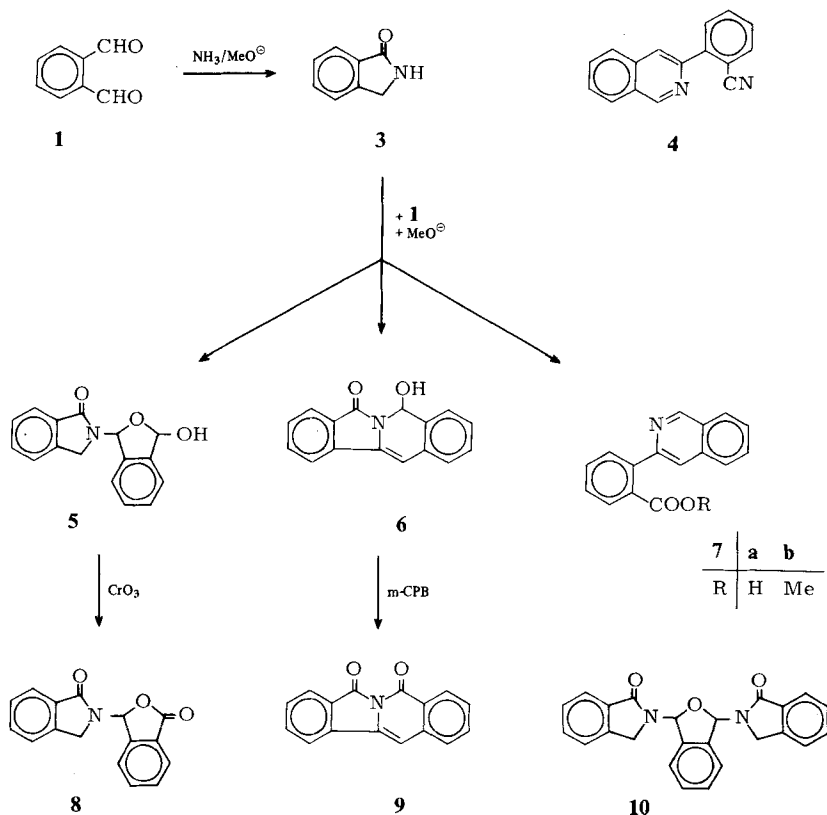


Umsetzungen des Phthalaldehyds (**1**) mit Ammoniak sind bereits beschrieben. Während im wäßrigen Milieu farbige, polymere Produkte³⁻⁵⁾ entstehen, ist die Reaktion in Dimethylsulfoxid steuerbar und führt entweder zum Isochinolin **4** oder Phthalamidin (**3**)⁶⁾.

Phthalimidin (**3**) erhielten wir auch nach Einleiten von Ammoniak in eine Lösung äquimolarer Mengen **1** und Natriummethylat in Methanol. Aufgrund der mäßigen Ausbeute (ca. 50 %) und der Bildung zahlreicher Nebenprodukte kamen Folgereaktionen von **3** mit dem Edukt **1** in Betracht. Wir haben daher **1** und **3** unter analogen Reaktionsbedingungen umgesetzt und vier Produkte isoliert: nach 1 h **5**, nach 2,5 h **6** (53 %), nach 20 h neben **6** (58 %) auch **7a** (10 %), nach 80 h nur noch **7a** und **7b**.

Das ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO) von **5** zeigt Signale für zwei Stereoisomere **A** und **B** im Isomerenverhältnis 7:1. Das Gleichgewicht verschiebt sich nach D₂O-Zugabe zugunsten von **B**. Im Gegensatz zu **A** koppeln bei **B** die Methin-Protonen H-1' und H-3'

^{**} Herrn Prof. Dr. Norbert Kreutzkamp zum 60. Geburtstag herzlichst gewidmet.



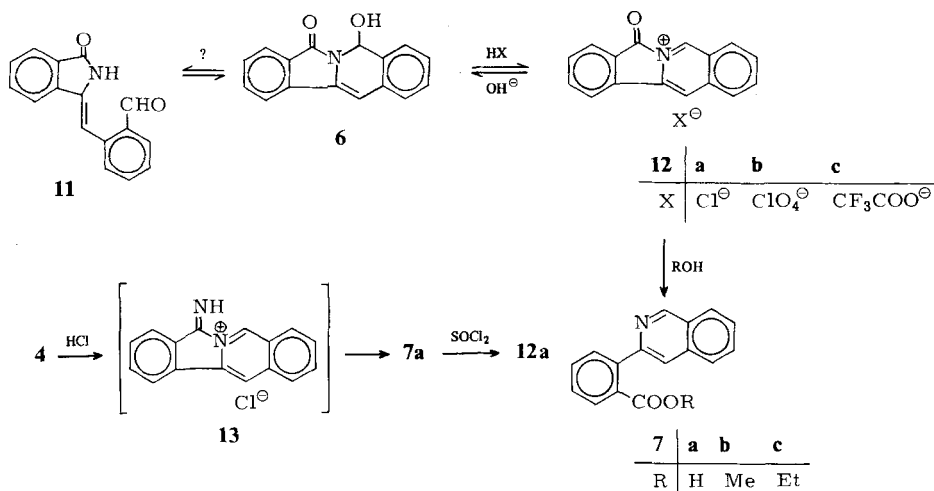
($J_{1,3} = 2 \text{ Hz}$) miteinander. Eine spezifische Zuordnung der NMR-Daten zur *cis*- oder *trans*-Form gelingt bisher nicht. Das Lactol **5** lässt sich in Pyridin mit Chrom(VI)-oxid zum Lacton **8** oxidieren, dessen Struktur durch Vergleich (Schmp. und IR-Spektrum) mit einer authentischen Probe⁷⁾ gesichert ist. Damit ist auch die Konstitution von **5** belegt. Sowohl **5** als auch **1** reagieren mit Phthalimidin (**3**) unter Säurekatalyse zu **10**.

Die tetracyclische Verbindung **6** ist thermisch nicht beständig und wird oberhalb des Schmp. $132\text{--}134^\circ$ in **7a** umgewandelt. Eine Bestätigung der Konstitution von **6** gelingt auf chemischem Wege: Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure in Chloroform führt zum Enimid **9**^{8,9)}.

Aufgrund der „Carbinolamin“-Struktur kann **6** als Pseudobase¹⁰⁻¹²⁾ betrachtet werden, deren Reaktionsverhalten durch den elektronenziehenden Benzoyl-Substituenten am N-Atom bestimmt wird. Die Frage, ob in neutralem Milieu eine prototrope Umwandlung $\text{6} \rightleftharpoons \text{11}$ erzwungen werden kann, müssen wir offen lassen. Die Auftrennung der durch Erhitzen von **6** in wäßrigem Aceton oder Dioxan erhaltenen Reaktionsgemische gelang bisher nicht.

NMR-spektroskopisch lässt sich in Lösungen von **6** bei Raumtemp. keine Gleichgewichtseinstellung $\text{6} \rightleftharpoons \text{11}$ nachweisen. Das ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) von **6** zeigt auch nach 24 h nur die für die „Carbinolamin“-Struktur charakteristischen Signale: zwei

Dubletts bei 6.77 ($J = 7.2$ Hz, OH, austauschbar) und 6.64 ppm ($J = 7.2$ Hz, H-7, nach Austausch). Das in CF_3COOD erhaltene Spektrum von **6** ist nur vereinbar mit der Struktur eines Acyliminiumsalzes **12c**: ein Singulett bei 9.83 (H-7) und Multipletts im Bereich von 8.6–7.6 ppm. Das UV-Spektrum von **6**, in Methanol gemessen, zeigt zwei Maxima bei 230 und 345 nm, während in konz. Schwefelsäure durch Salzbildung eine bathochrome Verschiebung erfolgt (Maxima bei 270 und 454 nm).



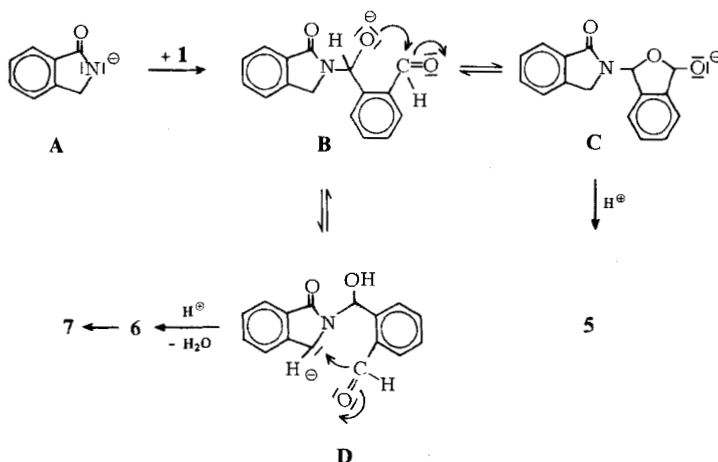
Bei säurekatalysierten Reaktionen¹³⁾ von **6** in Wasser oder Alkoholen ist die vorübergehende Gelbfärbung der Reaktionsansätze ein Indiz für das Auftreten instabiler Zwischenprodukte mit Acyliminium-Struktur. Bedingt durch die hohe Aromatisierungstendenz des Isochinolinium-Kations erfolgt Spaltung der Amidbindung und Bildung von Isochinolin-Derivaten. Aus Lösungen von **6** in Mineralsäuren bzw. Perchlorsäure kristallisierten Salze von **7a** aus. Die Ester **7b** bzw. **7c** wurden nach Einleiten von Chlorwasserstoff in methanolische bzw. ethanolische Lösungen von **6** isoliert.

Beim Zutropfen von Thionylchlorid bzw. 70proz. Perchlorsäure in Tetrahydrofuran-Lösungen von **6** kristallisieren die gelben Acyliminiumsalze **12a** bzw. **12b** aus. Beide zeigen im IR-Spektrum (KBr) eine intensive Carbonylbande bei 1815 bzw. 1805 cm^{-1} ¹⁴⁾. Im Protonenresonanzspektrum (CD_3NO_2) von **12b** sind die bei 10.0 und 8.73 registrierten Singulets den Protonen in 7- bzw. 12-Stellung zuzuordnen.

12a ließ sich mit verdünnter Natronlauge zur Pseudobase **6**, mit Wasser zu **7a** und mit Methanol zu **7b** umsetzen.

Die Konstitution der Isochinoline **7a–c** konnte durch spektroskopische Untersuchungen gesichert werden. Die UV-Daten (MeOH) von **7a–c** sind gut vergleichbar mit denen des Nitrils **4**. Wider Erwarten sind die Elektronenspektren von **7a** und **4** in 2 N-HCl identisch. Diese Übereinstimmung läßt sich durch die Hydrolyse **4** → **7** belegen. Dabei tritt wiederum eine Gelbfärbung der Lösung auf, die darauf hindeutet, daß die Hydrolyse möglicherweise über das Iminiumsalz **13** verläuft. Eine Recyclisierung **7a** zu **12a** gelingt durch Erhitzen in THF mit Thionylchlorid. Dabei entstand, wie das IR-Spektrum zeigt, ein Gemisch aus **12a** und **7a** · HCl.

Für den Reaktionsverlauf $1 + 3 \rightarrow 5 \rightarrow 6 \rightarrow 7$ wird folgender Mechanismus vorgeschlagen:



Das Phthalimid-Anion **A** addiert sich an eine polarisierte Aldehyd-Gruppe unter Bildung von **B**, das im Gleichgewicht steht mit der cyclischen Form **C** und der tautomeren Form **D**. **D** cyclisiert nach elektrophilem Angriff des Aldehyds am aktivierten C-3-Atom und anschließender Dehydratisierung zu **6**. Die Isochinoline **7a,b** sind Hydrolyseprodukte von **6**.

In Einklang mit dem vorgeschlagenen Mechanismus sind folgende Beobachtungen: Durch methylatkatalysierte Umsetzung von **5** in Methanol entsteht **6**. Aus **6** werden unter gleichen Reaktionsbedingungen **7a** und **b** gebildet.

Inwieweit Reaktionen substituierter Phthalaldehyde mit **3** eine präparative Alternative zu den bisher wenig zufriedenstellenden Verfahren zur Synthese substituierter 3-Aryl-isochinoline bietet¹⁵, soll durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Schmp.: unkor., Linström. *IR*: Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 297; KBr-Preßlinge. *¹H-NMR*: Bruker WP-60 und WM-250; int. Stand. TMS. *¹³C-NMR*: Bruker WM-250; int. Stand. TMS. *MS*: Varian MAT CH7-A; Ionisierungsspannung 70 eV. *UV*: Varian Techtron 635.

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von **1** und **3**

Lösungen von 230 mg (10 mmol) Natrium in 10 ml bzw. 1.32 g (10 mmol) **3**¹⁶ in 20 ml absol. Methanol werden vereinigt und 10 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 1.34 g (10 mmol) **1** in 20 ml absol. Methanol wird unter Rückfluß erhitzt. Ansätze werden zu verschiedenen Reaktionszeiten i. Vak. eingengt und der Rückstand in 40 ml Wasser aufgenommen.

2-(3-Hydroxy-1-isobenzofuranyl)-1H-2,3-dihydro-1-isoindolon (5)

Aus **1** und **3** (20-mmol-Ansatz) nach 1 h: Die wäßrige Suspension wird solange mit 30 ml Ether geschüttelt, bis sich **5** kristallin in beiden Phasen abscheidet. Durch mehrfaches Umkristallisieren (unter Zusatz von Aktivkohle) aus Aceton/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 143–148°. Ausb. 850 mg (18 % d. Th.).

IR: 3270, 1670 cm^{-1} . – MS (150°): m/z = 267 (2 %, M^+), 249 (11), 221 (2), 193 (3), 165 (3), 134 (100). – 250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): Isomer A δ (ppm) = 7.80 (d, 1H, J = 7.3, H-7), 7.70–7.36 (m, 7H, arom.), 7.34 (d, 1H, J = 6.1, OH, austauschbar), 7.06 (s, 1H, H-3'), 6.36 (d, 1H, J = 6.1, H-1'; s nach Austausch), 4.40 und 3.83 (AB, je 1H, J = 17.7, CHH); Isomer B δ (ppm) = 7.80 (d, 1H, J = 7.3, H-7), 7.70–7.36 (m, 7H, arom.), 7.26 (d, 1H, J = 2, H-3'), 7.04 (d, 1H, J ca. 8, OH z. T. überlagert vom H-3' Form A, austauschbar), 6.57 (dd, 1H, J = 8/2, H-1'; d nach Austausch, J = 2), 4.21 und 3.86 (AB, je 1H, J = 17.3, CHH). – $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ (267.3) Ber. C 71.9 H 4.90 N 5.2 Gef. C 71.8 H 4.64 N 5.2.

6,7-Dihydro-7-hydroxy-isoindolo[2,1-b]isochinolin-5-on (6)

A. Aus **1** und **3** nach 2.5 h: Aufarbeitung wie bei **5** beschrieben. Aus Aceton/Petrolether blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 132–134° (Rekristallisation bei 138°), Ausb. 1.1 g (53 % d. Th.).

B. Aus **1** und **3** nach 20 h: Aufarbeitung wie bei **5** beschrieben. Ausb. 1.2 g (58 % d. Th.).

C. Lösungen von 9 mg Natrium in 5 ml absol. Methanol bzw. 100 mg **5** in 20 ml absol. Methanol werden vereinigt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen und 3mal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherfraktionen werden über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 40 mg (37 % d. Th.).

D. 30 mg **12a** werden mit 5 ml 2 N-NaOH versetzt und sofort ausgeethert. Ausb. 10 mg (31 % d. Th.).

IR: 3390, 1685 cm^{-1} . – MS (65°): m/z = 249 (21 %, M^+), 248 (13), 232 (100), 205 (36), 204 (32), 203 (16). – UV (MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 230 (4.5), 277 (3.68), 297 (3.65, sh), 345 (3.89), 375 nm (3.66, sh). – UV (konz. H_2SO_4): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 270 (4.67), 272 (4.67), 280 (4.58, sh), 454 nm (4.08). – 250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 8.04 (d, 1H, J = 7.7, H-4), 7.85–7.35 (m, 7H, arom.), 7.0 (s, 1H, H-12), 6.77 (d, 1H, J = 7.2, OH, austauschbar), 6.64 (d, 1H, J = 7.2, H-7, s nach Austausch). – 250-MHz- ^1H -NMR (D_2SO_4): δ (ppm) = 9.82 (s, 1H, H-7), 8.60 (d, 1H, J = 8.1), 8.51 (s, 1H, H-12), 8.40–8.06 (m, 6H, arom.), 7.88–7.82 (m, 1H, arom.). – $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (249.3) Ber. C 77.1 H 4.45 N 5.6 Gef. C 76.9 H 4.12 N 5.8.

2-(3-Isochinolinyl)-benzoesäure (7a)

A. Aus **1** und **3** nach 80 h: Nach Ausschütteln mit Ether wird die wäßrige Phase auf pH 6 eingestellt und mit Ether ausgeschüttelt. Aus Aceton/Petrolether farblose Nadeln, die sich ab 190° gelb färben und ab 200° zersetzen. Ausb. 640 mg (25 % d. Th.).

B. Lösungen von 10 mg Natrium in 5 ml bzw. 100 mg **6** in 25 ml absol. Methanol werden vereinigt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie bei A beschrieben. Ausb. 35 mg (35 % d. Th.).

C. 100 mg **6** werden in einem Gemisch aus 10 ml 10proz. Natronlauge und 5 ml Methanol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. auf 10 ml wird die alkalische Lösung auf pH 6 eingestellt und ausgeethert. Ausb. 53 mg (53 % d. Th.).

D. 50 mg **6** werden im Ölbad 30 min auf 150° erhitzt. Die erstarrte Masse wird mit wenig Aceton aufgenommen und der farblose Rückstand abgesaugt. Ausb. 21 mg (42 % d. Th.).

E. 100 mg **7b** werden in 15 ml 70proz. Methanol mit einem NaOH-Plättchen 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie unter **C** beschrieben. Ausb. 52 mg (55 % d. Th.).

IR: 2750 (breit), 2420 (breit), 1900 (breit), 1700 cm⁻¹. – MS (100°): m/z = 249 (2 %, M⁺), 232 (7), 205 (100). – UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 219 (4.64), 242 (4.48), 282 (3.98), 325 nm (3.59). 60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 12.6 (m, 1H, COOH, austauschbar), 9.32 (s, 1H, H-1'), 8.24–7.45 (m, 9H, arom.). – C₁₆H₁₁NO₂ (249.3) Ber. C 77.1 H 4.45 N 5.6 Gef. 76.8 H 4.05 N 5.6.

2-(3-Isochinolinyl)-benzoesäure-hydrochlorid (**7a** · HCl)

A. Aus **1** und **3** nach 20 bzw. 80 h: Nach Ausschütteln mit Ether wird die wäßrige Phase abgetrennt und mit 6 N-HCl auf pH 1–2 eingestellt. Nach unmittelbarem Ausschütteln mit Ether kristallisiert **7a** · HCl aus der salzsauren Phase aus. Farblose Nadeln aus Wasser unter Zusatz einiger Tropfen 6 N-HCl, die sich ab 145° gelb färben und bei 198° zersetzen. Ausb. 20 h 200 mg (9 % d. Th.), Ausb. 80 h 1 g (44 % d. Th.).

B. 10 mg **6** werden in 1 ml 6 N-HCl durch Erhitzen gelöst. Die intensiv gelbe Farbe verblaßt schnell und **7a** · HCl kristallisiert in farblosen Nadeln aus. Ausb. 11 mg (90 % d. Th.).

C. Aus **7a** durch Erhitzen in 2 N-HCl.

D. Aus **4** wie bei **B** beschrieben. Ausb. 90 % d. Th.

IR: 3420, 2600 (breit), 2020, 1700 cm⁻¹. – 60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.8 (s, 1H, H-1'), 8.6–7.7 (m, 9H, arom.), 7.0 (breit, COOH, N-H, Mischpeak mit Wasser, austauschbar). – 62.5-MHz-¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 164.9 (s, COOH), 147.1 (d), 145.1 (s), 138.5 (s), 135.9 (d), 134.5 (s), 132.3 (d), 132.1 (d), 131.5 (s), 131.0 (d), 130.6 (d), 130 (d, 2C), 127.6 (d), 126.5 (s), 123.8 (d). – FD-MS: m/z = 249. – UV (2 N-HCl): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 230 (4.69), 276 (3.78), 340 nm (3.76). – C₁₆H₁₂ClNO₂ · H₂O (303.8) Ber. C 63.3 H 4.64 N 4.6 Gef. C 63.3 H 4.36 N 4.5.

2-(3-Isochinolinyl)-benzoesäure-hydrogensulfat (**7a** · H₂SO₄)

Farblose Nadeln, die sich ab 170° kontinuierlich von Gelb nach Rotbraun verfärben und sich ab 297° zersetzen.

IR: 3300–2500, 1720 cm⁻¹. – UV (2 N-H₂SO₄): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 230 (4.73), 275 (3.78), 339 nm (3.83). – 60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.75 (s, 1H, H-1'), 9.6 (breit, COOH, N-H, HSO₄⁻, Mischpeak mit Wasser, austauschbar), 8.45–7.50 (m, 9H, arom.). – C₁₆H₁₃NO₆S (347.3) Ber. C 55.3 H 3.77 N 4.0 Gef. C 55.0 H 3.5 N 4.0.

2-(3-Isochinolinyl)-benzoesäuremethylester (**7b**)

A. Aus **1** und **3** nach 80 h: Nach Ausschütteln der wäßrigen Suspension mit Ether aus der Ether-Phase. Aus Hexan farblose Nadeln vom Schmp. 59–60°. Ausb. 500 mg (17 % d. Th.).

B. Ansatz wie bei **7a** unter **B** beschrieben. Aus der Ether-Phase 18 mg (17 % d. Th.).

C. Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Lösung von 100 mg **6** in 15 ml absol. Methanol. Sobald die Lösung farblos ist, wird i. Vak. eingengt, der Rückstand in Wasser suspendiert und nach Zusatz einiger Tropfen verd. Natronlauge ausgeethert. Ausb. 50 mg (48 % d. Th.).

D. 50 mg **12a** werden in 5 ml absol. Methanol gelöst. Aufarbeitung wie bei **C** beschrieben. Ausb. 30 mg (75 % d. Th.).

IR: 1720 cm⁻¹. – MS (70°): m/z = 263 (20 %, M⁺), 248 (14), 232 (100), 204 (22). – UV (MeOH): $\lambda_{\max}$

(log ϵ) = 220 (4.65), 283 (3.96), 324 nm (3.56). – 60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 9.26 (s, 1H, H-1'), 8.1–7.4 (m, 9H, arom.), 3.65 (s, 3H, OCH_3). – $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (263.3) Ber. C 77.6 H 4.98 N 5.3 Gef. C 77.4 H 4.61 N 5.1.

2-(3-Isochinolinyl)-benzoesäureethylester (7c)

A. Aus **6** in absol. Ethanol/HCl wie bei **7b** unter **C** beschrieben. Ausb. 47 mg (42 % d. Th.).

B. Analog **7b** Vorschrift **D**. Ausb. 27 mg (65 % d. Th.). Aus Pentan farblose Nadeln vom Schmp. 46–48°.

IR: 1720 cm^{-1} . – MS (35°): m/z = 277 (20 %, M^+), 248 (11), 232 (100), 205 (26), 204 (18). – UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 220 (4.61), 282 (3.90), 325 nm (3.52). – 60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 9.28 (s, 1H, H-1'), 8.1–7.3 (m, 9H, arom.), 4.15 (q, 2H, J = 7, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.00 (t, 3H, J = 7, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$). – $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (277.3) Ber. C 78.0 H 5.45 N 5.1 Gef. C 77.7 H 5.16 N 5.0.

2-(1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranyl)-1H-2,3-dihydro-1-isoindolon (8)

Eine Lösung von 50 mg **5** und 50 mg CrO_3 in 10 ml Pyridin wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird auf Eis gegossen und der Niederschlag abgesaugt. Aus Essigsäure unter Zusatz von Aktivkohle farblose Kristalle vom Schmp. 139–141° (Lit.⁷⁾: 141–141.5°). Ausb. 21 mg (42 % d. Th.).

Isoindolo[2,1-b]isochinolin-5,7-dion (9)

Eine Lösung von 100 mg **6** und 83 mg m-Chlorperbenzoesäure in 40 ml Chloroform wird 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Die Suspension wird mit 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und i. Vak. eingengt. Aus Acetanhydrid gelbe Nadeln vom Schmp. 285° (Zers.). (Lit.⁹⁾: 285°, Zers.).

1,3-Bis-(1H-2,3-dihydro-1-oxo-2-isoindolyl)-1,3-dihydroisobenzofuran (10)

A. 100 mg **5** und 60 mg **3** werden mit einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure in 40 ml Toluol 2.5 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand mit wenig Aceton und 0.5proz. Natronlauge gewaschen. Aus Essigester/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 275–278° (Zers.). Ausb. 59 mg (41 % d. Th.).

B. Aus 660 mg (5 mmol) **3** und 335 mg (2.5 mmol) **1** in 70 ml Toluol wie unter A. beschrieben. Ausb. 510 mg (57 % d. Th.).

IR: 1690 cm^{-1} . – MS (200°): m/z = 382 (7 %, M^+), 250 (94 %), 249 (100), 221 (24), 193 (23), 165 (12). – 60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.95–7.85 (m, 2H, H-7', H-7''), 7.60–7.35 (m, 12H, 10H arom. sowie H-1 und H-3), 4.37 und 3.90 (AB, je 2H, J = 16.5, CHH). – $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (382.4) Ber. C 75.4 H 4.74 N 7.3 Gef. C 75.0 H 4.41 N 7.2.

5-Oxo-isoindolo[2,1-b]isochinolinium-chlorid (12a)

Zu einer Lösung von 100 mg **6** in 15 ml absol. THF werden 5 Tropfen Thionylchlorid gegeben und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Der gelbe Niederschlag wird mit absol. THF gewaschen. Schmelzverhalten: Zusammenballung und Verfärbung ab 125°, Zers. ab 210°, Ausb. 75 mg (70 % d. Th.). IR: 1840 (schwach), 1815 (stark), 1785 (schwach), 1630 cm^{-1} .

5-Oxo-isoindolo[2,1-b]isochinolinium-perchlorat (12b)

Aus 100 mg **6** und 0.5 ml 70proz. Perchlorsäure in 10 ml absol. THF. Gelber Niederschlag, der nach 5 min abgesaugt und mit absol. THF gewaschen wird. Schmelzverhalten: Verfärbung ab 100°,

Zusammenballung ab 270°, Zers. ab 300°, Ausb. 30 mg (23 % d. Th.). IR: 1835 (schwach), 1805 (stark), 1780 (schwach), 1630 cm⁻¹. – 60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.85 (s, 1H, H-7), 8.6–7.3 (m, 9H). – C₁₆H₁₀ClNO₅ (331.7) Ber. C 57.9 H 3.04 N 4.2 Gef. C 57.5 H 2.65 N 4.0.

Literatur

*** Teil der geplanten Dissertation E. Kröger.

- 1 J. Dusemund, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 435 (1977).
- 2 J. Dusemund und E. Kröger, in Vorbereitung.
- 3 L. Thiele und E. Winter, Justus Liebigs Ann. Chem. 311, 360 (1900).
- 4 L. Seekles, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 43, 93 (1924); C.A. 18, 2145 (1924).
- 5 D.R. Norton und C.K. Mann, Anal. Chem. 26, 1180 (1954).
- 6 T. Do Minh, A.L. Johnson, J.E. Jones und P.P. Senise, Jr., J. Org. Chem. 42, 4217 (1977).
- 7 C.A. Panetta und A.L. Miller, J. Org. Chem. 43, 2113 (1978).
- 8 J. Ephraim, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 24, 2820 (1891).
- 9 J. Dusemund, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 846 (1977).
- 10 D. Beke, Adv. Heterocycl. Chem. 1, 167 (1963).
- 11 V. Simanek und V. Preininger, Heterocycles 6, 475 (1977).
- 12 J.W. Bunting, Adv. Heterocycl. Chem. 25, 1 (1979).
- 13 Über Reaktionen mit N-Nucleophilen wird gesondert berichtet.
- 14 B.J. Huckings und M.D. Johnson, J. Chem. Soc. 1964, 5371 finden für ein 2-Carbamoylisochinoliniumsalz eine Carbonylbande bei 1795 cm⁻¹.
- 15 S.F. Dyke, Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 2. Ed., Vol. IV, Part F, S. 388, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam-Oxford-New York 1976.
- 16 C. Graebe, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 2598 (1884).

[Ph 693]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 009–014 (1984)

Isohistamine

Armin Buschauer**, Kurt Wegner und Walter Schunack*

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz 1
Eingegangen am 18. November 1982

Es werden zwei Wege zur Synthese von Isohistamin (2-(2-Aminoethyl)-imidazol) und 4-mono- sowie 4,5-disubstituierten Derivaten, ausgehend von 3-Chlorpropionimidsäuremethylester bzw. 3-Phthalimidopropionaldehyd, beschrieben und deren histaminartige Aktivität bestimmt.

Isohistamines

Two methods for the synthesis of isohistamine [2-(2-aminoethyl)imidazole] as well as its 4-mono- and 4,5-disubstituted derivatives are described. Starting materials are methyl 3-chloropropionimide or 3-(phthalimido)propionaldehyde. The histamine-like activities of the isohistamines were determined.