

Cer(IV)oxidationen von β -Aminoketonen. 7. Mitt.¹⁾Synthese von 4-Benzoylisochinolin und des davon abgeleiteten Lactams²⁾Cerium(IV) Oxidations of β -Aminoketones. Part 7¹⁾; Synthesis of 4-Benzoylisochinoline and of the Corresponding Lactame²⁾

U. Holzgrabe

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstr. 76–78, D-2300 Kiel

Eingegangen am 3. Mai 1988

Im Rahmen der Untersuchungen auf dem Gebiet der Cer(IV)-vermittelten, oxidativen, intramolekularen Cyclisierung von N-Benzyl- β -aminoketonen in schwefelsaurem Medium gelang die Darstellung des 4-Benzoylisochinolins **2** aus 3-(N-Benzylamino)-1-phenyl-1-propanon **1**³⁾ in 40proz. Ausbeute. Dabei ist die exakte Einhaltung einer Reaktionstemp. von 40 °C von Bedeutung, damit das in der ersten Stufe entstehende 4-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin quantitativ zum Isochinolinderivat weiteroxidiert wird. Das nicht umgesetzte β -Aminoketon sowie Spuren des nicht dehydrierten Tetrahydroisochinolins können so abgetrennt werden.

Methiodierung mit Methyljodid in Nitromethan und anschließende Decker-Oxidation⁴⁾ des Isochinolinmethiodids **3** in Kalilauge mit Kaliumhexacyanoferrat(III) führen zu dem für diese Oxidation typischen ungesättigten Lactam mit Oxofunktion an C-1, und zwar dem 4-Benzoyl-2-methyl-1-

oxo-1,2-dihydroisochinolin **4** (Abb.). Vergleich der spektroskopischen Daten dieses Lactams **4** (siehe Exp. Teil) mit denen der bei der Oxidation von 3-(N-p-Nitrobenzyl-N-methylamino)- und 3-(N-p-Chlorbenzyl-N-methylamino)-1-phenylpropan-1-onen entstehenden Lactame⁵⁾ **5** (Abb.), denen eine Struktur mit Oxogruppe an C-3 zugeordnet wurde, legen nahe, daß auch diese Lactam-Derivate eine 4-analoge Struktur besitzen.

Herrn H. P. Cordes vom Forschungsinstitut Borstel sei für die Aufnahme des 360 MHz-¹H-NMR-Spektrums von **4** gedankt.

Experimenteller Teil

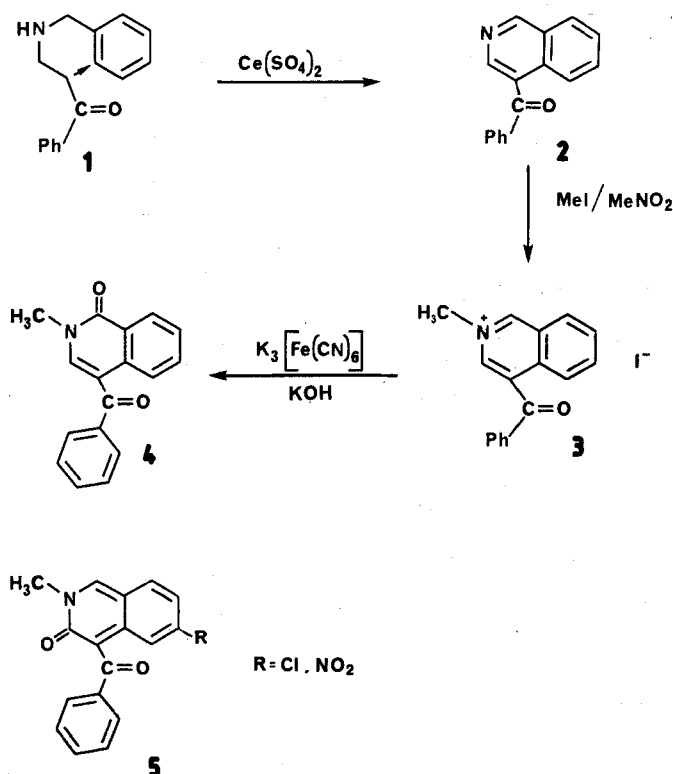
Allg. Angaben: Schmelzpunktsapparatur nach Dr. Tottoli (Büchi), unkorrt. – Elementaranalysen: Mikroanalyt. Labor. I. Beetz, Kronach. – IR: Beckman Acculab 10. – ¹H-NMR: Jeol PMX 60 si (60 MHz), Bruker AM 360 L (360.134 MHz) δ -Werte, TMS als inn. Stand. – Kieselgel: Kieselgel 60 (70–230 mesh ASTM, Merck 7734). – UV: Hewlett-Packard 8450 A.

4-Benzoyl-isochinolin (**2**)

Zu einer 40 °C warmen Lösung von 4 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ in 80 ml 2N H_2SO_4 gießt man 1 g 3-(N-Benzylamino)-1-phenylpropan-1-on, warm gelöst in 50 ml 3N H_2SO_4 . Man rührt 1.5 d bei 40 °C (Entfärbung!), neutralisiert nach Abkühlen der Lösung mit 3N NaOH, saugt den Cer(III)salzniederschlag ab und extrahiert Niederschlag und Filtrat mehrmals mit CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das so erhaltene Öl, aufgenommen in wenig MeOH, über Kieselgel so getrennt (Cyclohexan/Ethylacetat/MeOH/ NH_3 = 10/4/1/0.2, R_f = 0.6 für **2**). – Ausb. 0.3 g (30 %), Öl. – $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$ (233.3). – IR (NaCl): 1690 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (CDCl_3 , δ (ppm)): 7.15–8.20 (m, 9H, arom.), 8.45 (s, 1H, H-3), 9.15 ppm (s, 1H, H-1).

4-Benzoyl-2methyl-isochinolinium-iodid (**3**)

300 mg (1.3 mmol) **2** werden 2 h in Nitromethan mit einem Überschuß an Methyljodid unter Rückfluß erhitzt, dann wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das erhaltene Öl mit EtOH kristallisiert. – Ausb. 0.45 g (93 %). – Schmp. 232 °C (Zers.). – $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ (375.2). – Ber. C 54.4 H 3.76 N 3.7, Gef. C 54.5 H 3.91 N 4.1. – IR (KBr): 1675 cm^{-1} (C=O). – UV (MeOH) λ max (ϵ): 219 (27 200), 334 nm (3540). – ¹H-NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 4.45 (s, 3H, N- CH_3), 7.30–8.73 (m, 9H, arom.), 8.91 (s, 1H, H-3), 10.22 (s, 1H, H-1).



4-Benzyl-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin (4)

100 mg (0.27 mmol) **3** werden zu einer Lösung von 0.1 g KOH und 260 mg (1.78 mmol) $K_3Fe(CN)_6$ in 10 ml H_2O gegeben, die Suspension wird 16 h bei Raumtemp. gerührt. Die wäßrige Phase wird 4 × mit 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Die Kristallisation erfolgt aus Cyclohexan/Ethylacetat. – Ausb. 50 mg (70 %). – Schmp. 119 °C (Zers.). – $C_{17}H_{13}NO_2$ (263.3). – Ber. C 77.6 H 4.98 N 5.3, Gef. C 77.4 H 5.19 N 5.0. – IR (KBr): 1675; 1648 cm^{-1} (C=O). – UV (MeOH) max (ϵ): 220 (18 800), 239 (15 770), 311 (6860), 322 nm (7100). – 1H -NMR ($CDCl_3$, δ (ppm)): 3.53 (s, 3H, N- CH_3), 7.48–7.81 (m, 8H, aromat.), 8.36 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 8.0 Hz).

Literatur

- 1 Teil 6: U. Holzgrave, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, Ph 535 (1989).
- 2 Teil eines Vortrages, Symposium „Naturstoffe als Leitsubstanzen für neue Arzneistoffe“, Bonn 1988.
- 3 C. Mannich und O. Hieronimus, Chem. Ber. 75, 49 (1942).
- 4 W. Schneider und B. Müller, Chem. Ber. 93, 1579 (1960).
- 5 U. Holzgrave, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 647 (1987).

[KPh 474]