

f) Katalytische Hydrierung von III

(α) Keine Hydrierung in Äthanol.

(β) 310 mg III werden nicht länger als 15 Std. nach (e , β) behandelt. Es werden 90 mg (= 30% d. Th.) der Substanz IV gewonnen.

g) Katalyt. Langzeithydrierung von Rubremetiniumchlorid in Eisessig

1 g Rubremetiniumchlorid werden in 100 ml Eisessig mit 250 mg Platindioxid in Wasserstoffatmosphäre über 150 Std. hydriert und nach (b , β) weiterverarbeitet. Die Ausbeute beträgt nur etwa 1% d. Th. an Substanz IV.

Anschrift: Dr. K.-A. Kovar, 74 Tübingen, Wilhelmstr. 27.

[Ph 797]

H. J. Roth und R. Rohrbach

Bildung von Isochinolonen aus Isochinolinen und Epoxiden

(Eingegangen am 29. September 1969)

Die Umsetzung von Isochinolinen mit 1,2-Epoxiden bei Luftzutritt führt neben amorphen Farbprodukten zu kristallinen N-hydroxyalkylierten Isochinolonen-(1).

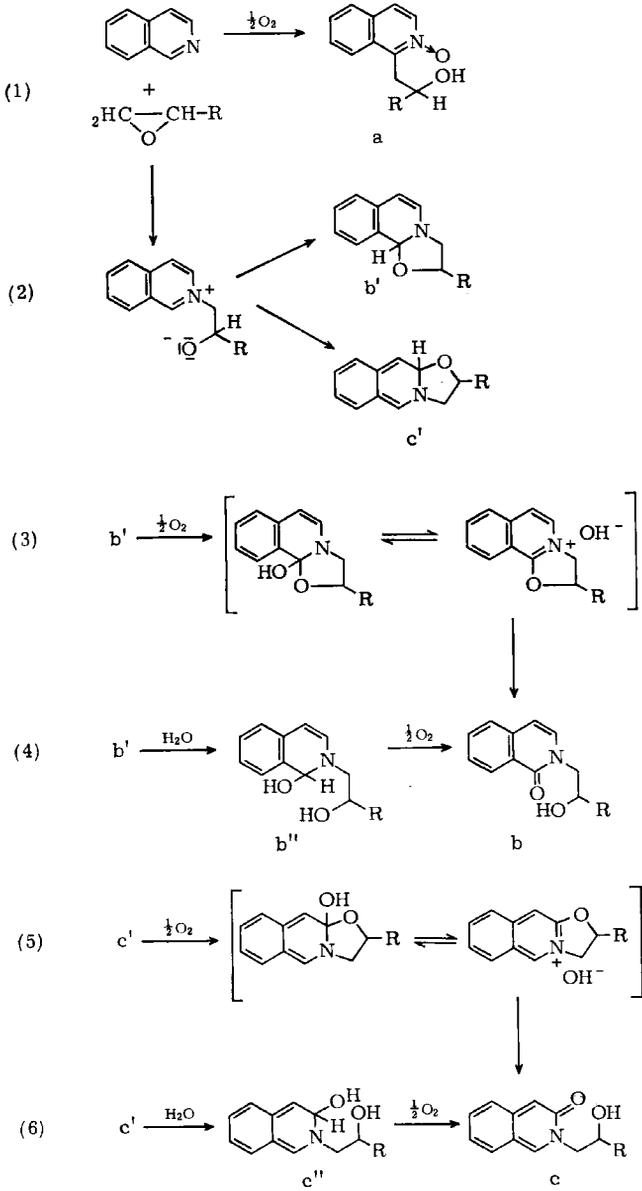
Isoquinolones from Isoquinolines and Epoxides

The reaction between isoquinolines and 1,2-epoxides in presence of air yields amorphous, coloured products and crystalline N-hydroxyalkylated isoquinolones-(1).

Im Rahmen der Untersuchungen über den Mechanismus der Farbreaktion zwischen Pyridinbasen und Epoxiden¹⁾ wurden auch Isochinoline als Pyridinderivate eingesetzt. Sie führen mit Epoxiden erwartungsgemäß zu analogen Farbprodukten. Daneben entstehen bei Luftzutritt auch kristalline, farblose Verbindungen. Setzt man z. B. Isochinolin bzw. 3-Methylisochinolin in äquimolarem Verhältnis mit Phenoxypropenoxid oder Styroloxid um, so beobachtet man neben den entsprechenden roten Farbprodukten die Bildung der kristallinen Substanzen I bis IV.

Die Elementaranalyse spricht für Umsetzungsprodukte aus Isochinolin, Epoxid und einem halben Mol Sauerstoff. Da I bis IV analoge Verbindungen sind, deren Herstellung auf gleiche Weise erfolgt, soll hier der Bildungsmechanismus an der Verbindung I diskutiert werden. Es kommen theoretisch die Reaktionsprodukte a, b und c in Frage, die folgendermaßen entstehen können:

¹⁾ H. J. Roth und R. Rohrbach, Arch. Pharmaz. 303, 563 (1970).



Im Falle Ia wäre der Angriff des Epoxids am C-1 des Isochinolins erfolgt, und die Anwesenheit von Luftsauerstoff hätte zum entsprechenden Aminoxid geföhrt (Gl. 1). Gegen diese Möglichkeit spricht die Unlöslichkeit von I in Mineralsäuren und Alkalihydroxid-Lösungen. Außerdem ist für die Bildung von N-Oxiden ein saures Milieu Voraussetzung, während I in alkalischer Lösung entstanden ist.

In den Fällen Ib und Ic müßte zunächst eine Alkylierung am Stickstoff durch das Epoxid zum entsprechenden Isochinoliniumbetain erfolgen, wobei letzteres entweder mit C-1 oder C-3 des Isochinolins unter Ringschluß zum entsprechenden „Oxazolidinderivat“ b' bzw. c' reagieren könnte (Gl. 2). Der Oxazolidinring kann als Aminal hydrolytisch oder oxidativ geöffnet werden, wobei das durch hydrolytische Öffnung erhaltene Produkt eine nachträgliche Oxidation erfahren kann.

Als Derivat des Isochinolons-(1) kann b entweder durch Oxidation von b' über die entsprechende Pseudobase (Gl. 3) oder durch hydrolytische Ringöffnung von b' über die Carbinolbase b'' und deren nachträgliche Oxidation gebildet werden (Gl. 4). Von c' ausgehend würde man ebenfalls durch oxidative Ringöffnung über die entsprechende Pseudobase zu c — einem Derivat des Isochinolons-(3) — gelangen (Gl. 5) bzw. durch hydrolytische Ringöffnung von c' zu der entsprechenden Carbinolbase c'', die ebenfalls durch nachträgliche Oxidation in das Isocarbostyryl c übergehen könnte (Gl. 6). Auf Grund des Elektronendichtediagramms des Isochinolins, das am C-1 einen größeren Elektronenunterschuß als am C-3 aufweist, sollte ein Ringschluß hauptsächlich zum C-1 hin erfolgen, wodurch der Reaktionsweg, der zu b föhrt, größere Wahrscheinlichkeit erlangt.

Das IR-Spektrum von I (Abb. 4) weist bei 1630 cm^{-1} und 1650 cm^{-1} zwei Banden auf, die einer ungesättigten Lactamgruppierung zuzuordnen sind. Die bei 3300 cm^{-1} auftretende Bande läßt auf eine OH-Gruppe mit einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung schließen. Bestätigt wird diese OH-Gruppe durch Acetylierung von I.

Dem Acetylierungsprodukt V fehlt im IR-Spektrum (Abb. 5) die Absorptionsbande für die OH-Gruppe; stattdessen tritt bei 1730 cm^{-1} eine deutliche Carbonylabsorption auf, die einer O-Acetylgruppe zuzuordnen ist.

Auch das NMR-Spektrum von I, gemessen in Pentadeuteropyridin, liefert wichtige Hinweise. Ihm fehlt ein Signal für das Proton am C-1. Als Dublett erscheint bei $\delta = 6,4$ ein Signal, das in Bezug auf seine Lage und Kopplungskonstante ($J_{4/3} = 7\text{ Hz}$) dem Proton am C-4 zuzuordnen ist. Das Nachbarproton am C-3 sollte mit der gleichen Kopplungskonstante bei niederem Feld erscheinen. Die Zuordnung stößt allerdings auf Schwierigkeiten, da sein Signal einerseits unter den Aromatenprotonen bei $\delta = 7,3$ liegen könnte; letztere sind außerdem durch die Signale des deuterierten Pyridins vermehrt, was durch Vergleich mit dem Lösungsmittelspektrum sichergestellt werden kann. Andererseits könnte das Signal bei $\delta = 8,6$ von dem Proton am C-3 stammen. Gleichzeitig liegt es nahe, auf Grund der durch die benachbarte Carbonylgruppe bedingten chemischen Verschiebung, letzteres dem Proton am C-8 zuzuordnen. Auch die Protonensignale bei $\delta = 4,55$ sind, was Lage und Anzahl betrifft, eindeutig der Propylgruppierung zuzuweisen. Die Einzelzuordnung ist allerdings auch hier recht schwierig und soll deshalb am NMR-Spektrum von V (Abb. 1) vorgenommen werden.

Dieses weist, was die bei I besprochenen Protonensignale angeht, keine Änderung auf, abgesehen von einer geringfügigen chemischen Verschiebung, bedingt durch die Verschie-

denheit der Lösungsmittel. Zusätzlich erscheint das zu erwartende Signal für die Methylenprotonen der Acetylgruppe als Singulett bei $\delta = 2,0$.

Die Aufspaltung der Protonensignale ist hier allerdings wesentlich besser als bei I und gestattet eine genauere Zuordnung. Das Multipllett bei $\delta = 5,55$ und die Protonensignale bei $\delta = 4,6$ und $\delta = 4,2$ sind dem Methin- bzw. den Methylenprotonen der Propylgruppe zuzuordnen.

Ein im Bereich der Aromatenprotonen auftauchendes Dublett bei $\delta = 7,13$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 7$ Hz spricht für das Proton am C-3. Bestätigt wird diese Annahme durch das NMR-Spektrum von III (Abb. 2), dem das Dublett bei $\delta = 7,13$ fehlt, während das Signal bei $\delta = 8,6$ unverändert, was Lage und Aufspaltung anbetrifft, geblieben ist. Letzteres ist somit eindeutig dem Proton am C-8 zuzuordnen und seine Aufspaltung durch eine ortho- und meta-Kopplung sowie eine „long range“-Kopplung mit C-4 begründet. Durch das Fehlen des Nachbarprotons erscheint das Proton am C-4 erwartungsgemäß als Singulett bei $\delta = 6,44$ mit einer ebenfalls geringen Aufspaltung, die einer „long range“-Kopplung mit C-8 zuzuschreiben ist:

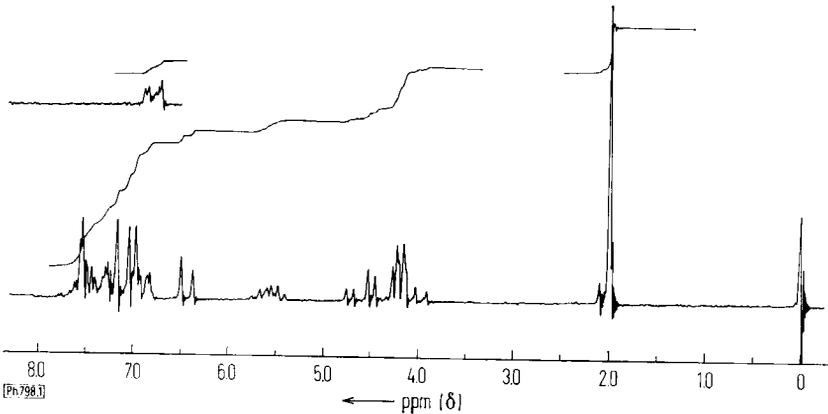


Abb. 1. NMR-Spektrum von V, gemessen in CDCl_3 (sweep offset 100 cps)

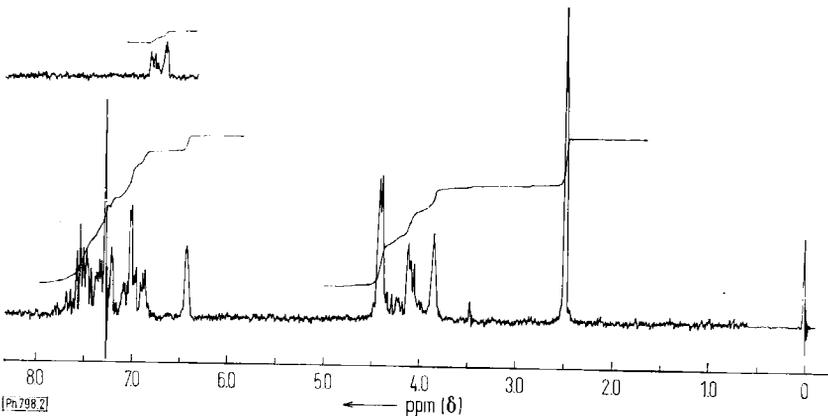


Abb. 2. NMR-Spektrum von III, gemessen in CDCl_3 (sweep offset 100 cps)

Für die Verbindungen II–IV sind auf Grund der Herstellung analoge Konstitutionen zu erwarten. Vergleicht man II mit dem von Möhrle²⁾ beschriebenen N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-isochinolon-(1), so stellt man fest, daß beide Substanzen laut IR-Spektrum (Abb. 3), Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch sind.

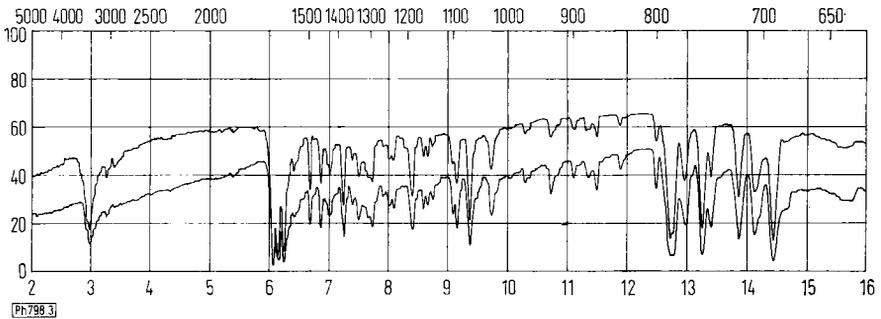
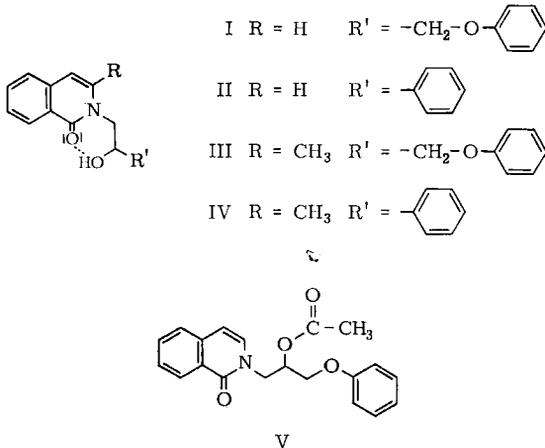


Abb. 3. IR-Spektrum von a) = II; b) = N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-isochinolon-(1)²⁾

Aus allen spektroskopischen und experimentellen Daten ergibt sich, daß es sich bei den Verbindungen I–IV um die entsprechenden N-substituierten Isochinolon-(1)-Derivate handelt.



Auf Grund der räumlichen Struktur der Reaktionsprodukte I–IV, die eine Wasserstoffbrückenbindung der OH-Gruppe mit der Carbonylgruppe aufweisen, sollte analog³⁾ ein Ringschluß zum entsprechenden „Oxazolinderivat“ möglich sein.

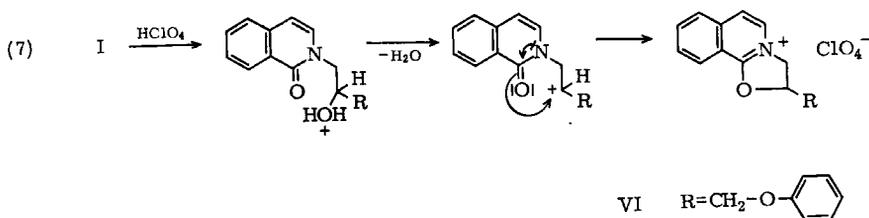
Da die Reaktion zwischen Isochinolin und Phenoxypropenoxid die besten Ausbeuten liefert, soll hier als Modellfall der Ringschluß an I vorgenommen werden.

²⁾ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 299, 715 (1966).

³⁾ W. Schneider und B. Müller, Chem. Ber. 93, 1579 (1960).

Unter mehreren Versuchen führt die Umsetzung in Eisessig in Gegenwart wasserfreier Perchlorsäure in 90proz. Ausbeute zu dem gewünschten Produkt. Nach 2–3-stdg. Kochen erhält man die Verbindung VI. Dem IR-Spektrum von VI (Abb. 6) fehlt die OH-Bande; stattdessen weist es bei 1650 cm^{-1} eine für ein Isochinoliniumkation charakteristische Absorption auf und bei $1080\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$ eine sehr intensive Absorptionsbande, die dem Perchloration laut Vergleich mit anderen Isochinolinsalzen zuzuordnen ist.

Folglich hat eine Cyclisierung stattgefunden, die über die entsprechenden Oxonium- bzw. Carboniumionen verlaufen kann und das 1-Oxa-2-phenoxy-methyl-2,3-dihydro-benzo[g]indoliziniumperchlorat (VI) liefert (Gl. 7):



Läßt man auf VI Alkalihydroxidlösungen einwirken, so erhält man erwartungsgemäß das Ausgangsprodukt I in quantitativer Ausbeute zurück.

Aus den angestellten Beobachtungen geht hervor, daß der hypothetische Bildungsweg der Isochinolone, der über *b'* und infolge nachträglicher Oxidation über die entsprechende Pseudobase zu *b* führt, recht wahrscheinlich ist. Unterstrichen wird diese Vorstellung durch das Ausbleiben der entsprechenden Isocarbostrylderivate beim Arbeiten unter Stickstoff.

Für eine Sachbeihilfe sei dem Fonds der Chemischen Industrie an dieser Stelle gedankt.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden mit dem Kofler-Heiztisch-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben. Die IR-Spektren wurden mit dem Beckman-Spektrometer „IR 5 A“ vermessen, wenn nichts anderes angegeben, in KBr. Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian-Spektrometer „A-60 A“ gemessen*). Als innerer Standard diente Tetramethylsilan. Die Meßtemperatur betrug 35° . Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor *Ilse Beetz*, Kronach/Oberfranken.

N-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propyl)-isochinolin-(1) (I)

12,9 g (0,1 Mol) frisch dest. Isochinolin werden mit 15,0 g (0,1 Mol) Phenoxypropenoxid vermischt und bei Raumtemp. stengelassen. Nach 1–2 Tagen beginnt sich unter Gelbfärbung eine kristalline Substanz abzuscheiden. Läßt man die Lösung länger stehen, so färbt sich das zu einem kristallinen Brei erstarrte Gemisch von oben her langsam rot. Bei

*) Herrn Dr. *A. W. Frahm* danken wir für die Vermessung der NMR-Spektren und wertvolle Hilfe bei deren Interpretation.

gelindem Erwärmen auf dem Wasserbad scheidet sich bereits nach 30 Min. aus dem obigen Gemisch I kristallin ab unter gleichzeitiger Rotfärbung der Lösung. Nach 2-3maligem Umkristallisieren aus Methanol mit Kohle erhält man eine weiße, kristalline Substanz. Ausbeute: 6,5 g (22%). Weiße, nadelförmige Kristalle, wenig löslich in Pyridin, DMF, DMSO und Eisessig, schwer löslich in Methanol, unlöslich in Wasser und allen anderen organischen Lösungsmitteln. Schmp. 204° (Methanol), beginnt bei 165° zu sublimieren.

$C_{18}H_{17}NO_3$ (295,3)	Ber.: C 73,20	H 5,80	N 4,74
	Gef.: C 73,29	H 5,80	N 4,66

NMR-Spektrum, gemessen in deuteriertem Pyridin:

$\delta = 4,55$ (Multipllett) Protonen der Propylgruppe	$\delta = 7,3$ (Multipllett) Aromatenprotonen
$\delta = 6,45$ (Dublett) Proton am C-4 J 4/3 = 7 Hz	$\delta = 8,6$ (Dublett) Proton am C-8

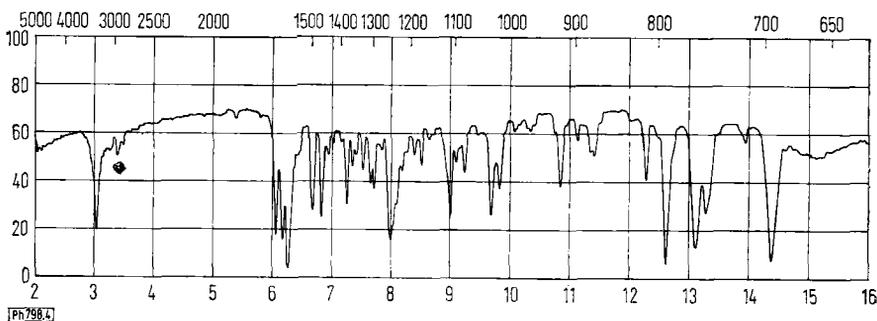


Abb. 4. IR-Spektrum von I

N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-isochinolon-(1) (II)

12,9 g (0,1 Mol) frisch dest. Isochinolin werden mit 12,0 g (0,1 Mol) Styroloxid vermischt und 1-2 Wochen bei Raumtemp. oder im Kühlschrank stehengelassen. Während dieser Zeit färbt sich die Lösung tief rot, und es kristallisiert eine zunächst rot gefärbte Substanz aus. Sie erhält durch 3maliges Umkristallisieren aus Methanol mit Kohle ein farbloses Aussehen. Ausbeute: 3,5 g (13,2%). Weiße, nadelförmige Kristalle, schwer löslich in Methanol Äthanol und Aceton, unlöslich in Wasser und Äther. Schmp. 188° (Methanol); Mischschmp. mit Vergleichssubstanz nach ^{a)}: 187-188°. IR-Spektrum s. Abb. 3.

N-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-isochinolon-(1) (III)

14,3 g (0,1 Mol), aus Petroläther umkristallisiertes 3-Methylisochinolin werden in 50 ml Äthanol gelöst und nach Zugabe von 15,0 g (0,1 Mol) Phenoxypropenoxid 2 Std. zum Rückfluß gekocht. Hierbei färbt sich das Gemisch gelblichbraun. Nach 2-3tägigem Stehen bei Raumtemp. kristallisiert eine gelb gefärbte Verbindung aus. Einengen der Mutterlauge ergibt weitere 2,5 g. Durch 3maliges Umkristallisieren aus Methanol mit Kohle erhält man eine farblose Substanz. Gesamtausbeute: 4,6 g (14,8%). Nadelförmige Kristalle, gut löslich in Chloroform und Aceton, weniger löslich in Methanol und Äthanol, schwer löslich in Petroläther, unlöslich in Wasser. Schmp. 162°.

$C_{19}H_{19}NO_3$ (309,4)	Ber.: C 73,76	H 6,19	N 4,53
	Gef.: C 73,56	H 6,00	N 4,45

IR-Spektrum: 1625 und 1650 cm^{-1} (ungesättigte β -Lactam-Gruppe) 3340 cm^{-1} (OH-Gruppe). NMR-Spektrum: s. Abb. 2.

N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-3-methyl-isochinolon-(1) (IV)

14,3 g (0,1 Mol), aus Petroläther umkristallisiertes 3-Methylisochinolin, werden mit 12,0 g (0,1 Mol) Styroloxid vermischt und 2-3 Wochen bei Raumtemp. stehengelassen. Dabei färbt sich das Gemisch allmählich gelbbrot, und es kristallisiert eine zunächst gelblich gefärbte Substanz aus, die durch 2maliges Umkristallisieren aus Methanol mit Kohle ein farbloses Aussehen erhält. Ausbeute: 1,45 g (5,1%). Nadelförmige Kristalle, schwer löslich in Methanol, Äthanol und Aceton, unlöslich in Äther und Wasser. Schmp. 191°.

$C_{18}H_{17}NO_2$ (279,3)	Ber.: C 77,39	H 6,13	N 5,01
	Gef.: C 77,20	H 6,02	N 4,89

IR-Spektrum: 1620 und 1643 cm^{-1} (ungesättigte β -Lactam-Gruppe) 3340 cm^{-1} (OH-Gruppe).

N-(2-Acetyl-3-phenoxy-propyl)-isochinolon-(1) (V)

2,9 g (0,1 Mol) I werden mit überschüssigem Acetanhydrid versetzt und 1 Std. zum Rückfluß erhitzt. Hierbei färbt sich die Lösung allmählich tief braun. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels bleibt ein bräunlich gefärbtes Öl zurück, das nach 1-2 Tagen kristallisiert. Durch 1-2maliges Umkristallisieren aus Aceton/Wasser oder Aceton/Äther mit Kohle erhält man eine fast farblose, kristalline Verbindung. Ausbeute: 3,1 g (91%). Nadelförmige Kristalle mit leichtem Gelbschimmer, gut löslich in Chloroform, und Aceton, mäßig löslich in Äther und Dioxan, unlöslich in Wasser. Schmp. 104° (Aceton/Äther). NMR-Spektrum: s. Abb. 1.

$C_{20}H_{19}NO_4$ (337,4)	Ber.: C 71,20	H 5,68	N 4,15
	Gef.: C 71,21	H 5,68	N 4,55

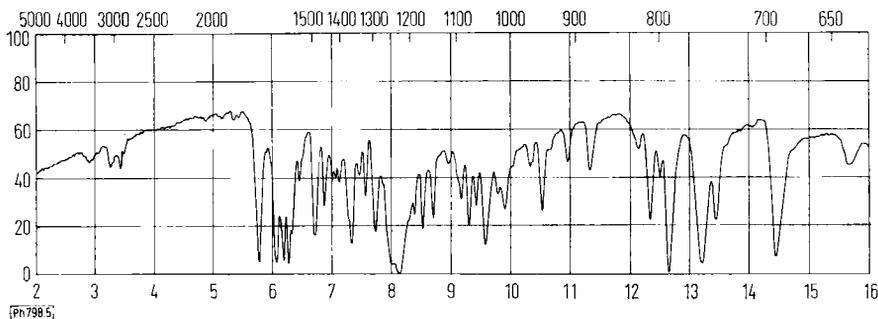


Abb. 5. IR-Spektrum von V

1-Oxa-2-phenoxy-methyl-2,3-dihydro-benzo-(g)-indolizinium-perchlorat (VI)

14,75 g (0,05 Mol) I werden in 150 ml Eisessig gelöst und mit 20 ml wasserfreier Perchlorsäure-Eisessiglösung (18proz) versetzt. Dieses Gemisch wird 3 Std. zum Rückfluß gekocht. Bei Raumtemp. kristallisiert nach 1-2 Tagen eine tief braun gefärbte, kristalline Substanz aus. Durch 2-3maliges Umkristallisieren aus absol. Methanol erhält sie eine gelbe Farbe. Die weitere Reinigung über eine Säule mit neutralem Aluminiumoxid liefert eine farblose, kristalline Substanz. Ausbeute: 16,9 g (89%). Prismatische Kristalle, schwer löslich in Methanol, Äthanol und Wasser, unlöslich in Äther und Chloroform. Schmp.: 163-165°.

$C_{18}H_{16}NO_2ClO_4$ (377,8)	Ber.: C 57,35	H 4,28	N 3,71
	Gef.: C 57,42	H 4,44	N 3,87

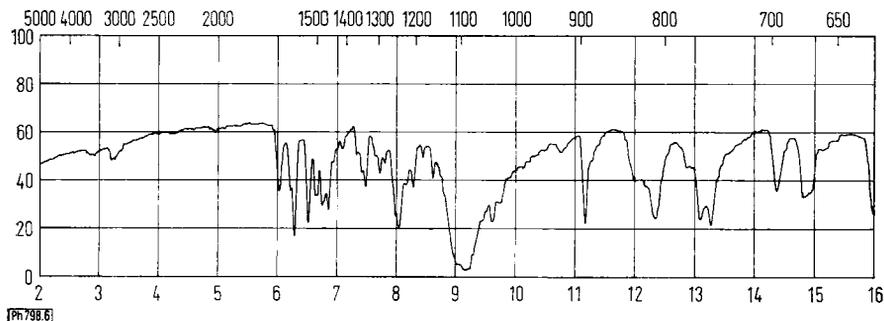


Abb. 6. IR-Spektrum von VI

Anschrift: Prof. Dr. H.-J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26

[Ph 798]

M. Gábor, J. Sallay und T. Széll

Die antibakterielle Wirkung einiger neuer Benzyliden-Flavanone und -Acetophenone

Aus dem Pharmakodynamischen Institut der Medizinischen Universität und Institut
für Angewandte Chemie der Attila-József-Universität Szeged (Ungarn)

(Eingegangen am 30. September 1969)

Es wurde die bakteriostatische Wirkung von Benzyliden-Flavanonen, Chalkon- und Acetophenon-Derivaten an einigen Mikroorganismen getestet. Verantwortlich für die antibakterielle Wirkung der Chalkone ist die Acetophenonkomponente, es kann aber gleichzeitig auch eine geringe Wirkung der Benzylidengruppe in Erscheinung treten.

The Antibacterial Effect of Some New Benzylidene Flavanones and Acetophenones

The bacteriostatic effect of benzylidene flavanone, chalcone and acetophenone derivatives on some microorganisms was tested. For the antibacterial effect of the chalcones the acetophenone component is responsible; at the same time a minimal effect of the benzylidene group can be observed.

Bei der Untersuchung der antibakteriellen Wirkung von Nitrohydroxy-Chalkonen konnten wir bereits früher nachweisen, daß es hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen chemischer Struktur und bakteriostatischer Wirksamkeit am günstigsten ist, wenn die Hydroxylgruppe im Ketonanteil 4'-Stellung hat, während das Chalkon-