

Gerhard Simchen und Wolfgang Krämer \*)

Reaktionen mit Halogenwasserstoffaddukten der Nitrile, I

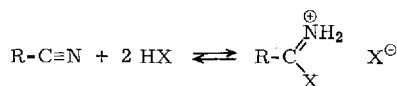
## Eine neue Isochinolinsynthese

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 3. April 1969)

Die intramolekulare Acylierung von Halogenwasserstoffaddukten der 2-Cyanmethyl-benzoylchloride (2) führt zu 3-Halogen-isochinolonen-(1) (3).

Nitrile bilden mit Halogenwasserstoffen thermisch instabile Additionsverbindungen<sup>1-4)</sup>. Nur Addukte aus 1 Mol Nitril und 2 Mol Halogenwasserstoff sind isolierbar; es handelt sich hierbei um salzartige Verbindungen vom Amidhalogenid-Typ<sup>5-7)</sup>.



X = F, Cl, Br, J

Während die elektrophilen Eigenschaften von Nitril-Halogenwasserstoff-Addukten hinreichend bekannt sind<sup>1)</sup>, wurde die unter bestimmten Voraussetzungen bezüglich der Struktur vorhandene Nucleophilie dieser Additionsverbindungen bisher kaum untersucht.

Bei den hauptsächlich von Johnson et al.<sup>8)</sup> beschriebenen Cyclisierungsreaktionen von  $\alpha,\omega$ -Dinitrilen zu Azaheterocyclen ist ebenso wie bei Ringschlußreaktionen von  $\delta$ -Ketonitrilen<sup>9)</sup> bzw. der Dimerisierung<sup>10,11)</sup> oder Trimerisierung<sup>1,10)</sup> von Nitrilen unklar, ob intermediär gebildetes Nitril-Halogenwasserstoff-Addukt als elektrophiler oder nucleophiler Reaktionspartner wirksam wird. Im ersten Fall soll es sich um einen intramolekularen nucleophilen Angriff einer Nitrilgruppe auf eine Amidhalogenid-Funktion handeln<sup>8)</sup>.

Anfängliche Versuche<sup>12)</sup>, *N*-Acyl-imidsäure-halogenide durch Umsetzung von Nitrilen mit Carbonsäurehalogeniden in Gegenwart von Halogenwasserstoff darzustellen,

\*) W. Krämer, Teil der Dissertat., Univ. Stuttgart 1968.

1) E. N. Zilbermann, Russian Chem. Rev. (Uspechi Chimii) **31**, 615 (1962), C. A. **58**, 7797c (1963).

2) G. J. Janz und S. S. Danyluk, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3850 (1959).

3) F. E. Murray und W. G. Schneider, Canad. J. Chem. **33**, 795 (1955).

4) K. Wiechert, H. H. Heilmann und P. Mohr, Z. Chem. **3**, 308 (1963).

5) E. Allenstein und A. Schmidt, Spectrochim. Acta **20**, 1451 (1964).

6) E. Allenstein und P. Quis, Chem. Ber. **97**, 1857 (1964).

7) F. Klages und W. Grill, Liebigs Ann. Chem. **594**, 21 (1955).

8) F. Johnson und R. Madronero, Advances heterocycl. Chem., Bd. 6, S. 95, Academic Press, New York — London 1966.

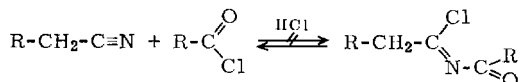
9) E. P. Kohler und B. L. Souther, J. Amer. chem. Soc. **44**, 2903 (1922).

10) C. Grundmann, G. Weisse und S. Seide, Liebigs Ann. Chem. **577**, 77 (1952).

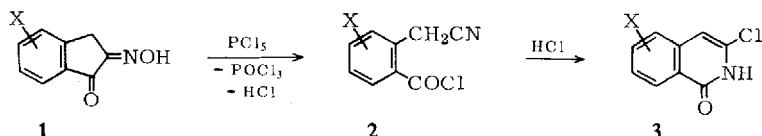
11) A. Ya. Lazaris, E. N. Zilbermann und O. D. Strizhakov, J. allg. Chem. (russ.) **32**, 900 (1962), C. A. **58**, 3310 (1963).

12) G. Simchen, Habilitationsschrift, Univ. Stuttgart 1968.

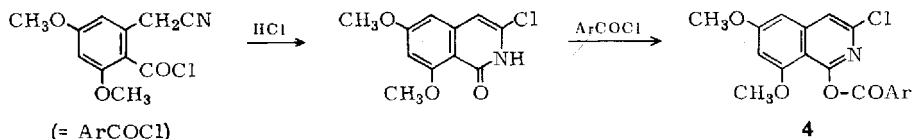
schlugen wegen der geringen Nucleophilie der Nitril-Halogenwasserstoff-Addukte und der thermischen Instabilität der Reaktionsprodukte<sup>13)</sup> fehl.



Stabile Endprodukte wären zu erwarten, falls sich nach einem intramolekularen nucleophilen Angriff des Nitril-Halogenwasserstoff-Adduktes im Halogenwasserstoff-Addukt eines  $\omega$ -Cyan-carbonsäurechlorids auf dessen Säurechloridgruppe unter 1.3-Protonenverschiebung ein heterocyclisches System ausbildete. Tatsächlich erhielten wir beim Einleiten wasserfreien Chlorwasserstoffs in Lösungen von 2-Cyanmethyl-benzoylchloriden (**2**) in Äther, Dioxan oder Dibutyläther nach 2–12stdg. Erwärmen auf 60° 3-Chlor-isochinolone-(1) (**3**) in guten Ausbeuten<sup>14)</sup>. Dabei können die im allgemeinen aus 2-Oximino-indanon-(1) (**1**) und Phosphorpentachlorid erhaltenen 2-Cyanmethyl-benzoylchloride als Rohprodukte eingesetzt werden.



Die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt mit steigender Chlorwasserstoff-Konzentration zu. In Äther oder Dioxan werden keine Nebenreaktionen beobachtet. Dient aber Di-n-butyläther als Reaktionsmedium, dessen Lösungsvermögen für Chlorwasserstoff bedeutend geringer ist, so erhält man aus dem reaktionsträgeren 4.6-Dimethoxy-2-cyanmethyl-benzoylchlorid unter Acylierung bereits gebildeten Isochinolons-(1) an der Carbonylgruppe durch überschüssiges Säurechlorid das Produkt **4**.



Verantwortlich für diese Folgereaktion ist vor allem die wegen der geringen Chlorwasserstoff-Konzentration unterbleibende Desaktivierung des Isochinolons infolge Protonierung. Führt man die Umsetzung bei höherer Chlorwasserstoff-Konzentration in Dioxan durch, so wird nicht nur die Cyclisierung beschleunigt, sondern auch das Isochinolon durch Salzbildung desaktiviert.

Die gelegentlich beobachtete spontane Cyclisierung roher Carbonsäurechloride führt zu sehr unreinen Endprodukten, was vermutlich auf analoge Nebenreaktionen zurückgeht.

Bemerkenswert für diese Isochinolinsynthese ist die Tatsache, daß sie im Gegensatz zu den klassischen Synthesen<sup>15)</sup> nahezu unabhängig von der Art und der Stellung der Substituenten im Benzolkern in stets guter Ausbeute zu einheitlichen Reaktionsprodukten führt, wie die Tab. 2 zeigt.

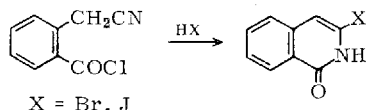
<sup>13)</sup> A. W. Titherley und E. Worrall, J. chem. Soc. [London] **97**, 839 (1910).

<sup>14)</sup> G. Simchen, Angew. Chem. **78**, 674 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 663 (1966); Dtsch. Bundes-Pat.-Anmldg. S104754 IVd/12p v. 11. 7. 1966, Verfahren z. Herstellung halogensubstituierter Heterocyclen.

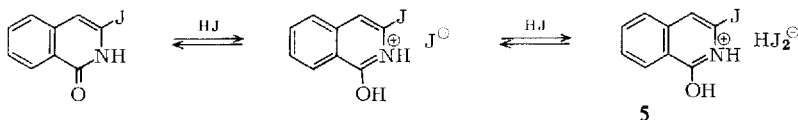
<sup>15)</sup> Vgl. R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Bd. IV, S. 347, John Wiley & Sons Inc., New York 1952.

Die Bildung von 3-Chlor-isochinolonen-(1) ergibt sich aus Analyse und IR-Spektren: Die für 2-Cyanmethyl-benzoylchloride charakteristischen Nitrilbanden zwischen 2245 und 2260/cm sowie die um 1730–1775/cm erscheinenden Carbonsäurechlorid-Banden fehlen in den Spektren der Reaktionsprodukte. An deren Stelle treten, abgesehen von den infolge intermolekularer Wasserstoffbrücken verbreiterten Valenzschwingungs-Absorptionen, eine für Isochinolone charakteristische Carbonylbande bei 1630–1675/cm und 4 Gerüstschwingungen zwischen 1480 und 1630/cm.

Bedeutend schneller als mit Chlorwasserstoff erfolgt die Cyclisierung der Cyanmethyl-benzoylchloride in Gegenwart von Brom- und Jodwasserstoff. Dies ist insbesondere auf die Zunahme von Stabilität und Nucleophilie der als Zwischenprodukte zu formulierenden Nitril-Halogenwasserstoff-Addukte zurückzuführen.



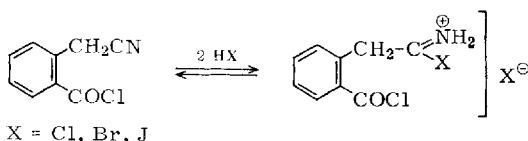
Bei den Ringschlußreaktionen mit Jodwasserstoff resultiert zunächst ein Jodwasserstoffaddukt **5** des 3-Jod-isochinolons-(1), das in Abhängigkeit von Trocknungszeit und Temperatur 1.35–1.8 Mol Jodwasserstoff enthält. Unter diesen Bedingungen stehen Isochinolone-(1) mit ihren Halogenwasserstoffaddukten im Gleichgewicht. Die Stabilität dieser Addukte nimmt erwartungsgemäß in der Reihe zunehmender Polarisierbarkeit der H–X-Bindungen zu. Die Struktur **5** ergibt sich aus dem IR-Spektrum: Es fehlt die im 3-Jod-isochinolon bei 1635/cm auftretende Carbonylbande, im Bereich der C=C- und C=N-Valenzschwingungen gleicht das Spektrum dem des 3-Chlor-1-methoxy-isochinolins<sup>\*)</sup>. Die Protonierung erfolgt somit am Carbonylsauerstoff.



### Zum Ablauf der Cyclisierungsreaktion

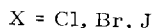
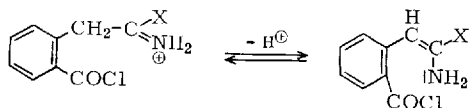
Aus der Beobachtung, daß Halogenwasserstoff für die Cyclisierung erforderlich ist, kann auf die intermediäre Bildung von Nitril-Halogenwasserstoff-Addukten geschlossen werden. In diesen ist die für die Ringschlußreaktion sterisch ungünstige sp-Hybridisierung der Nitrilgruppe aufgehoben.

Da nur 1:2-Addukte aus Nitril und Halogenwasserstoff stabil sind, sehen wir diese als erstes Zwischenprodukt der Isochinolonsynthese an.

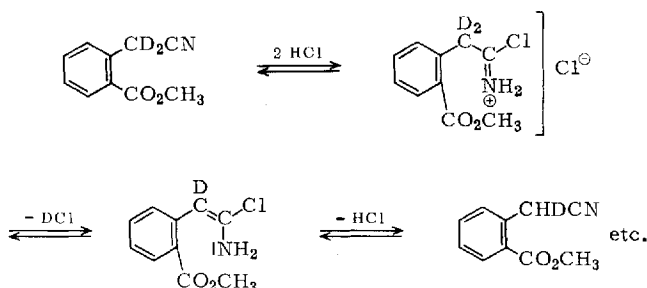


<sup>\*)</sup> Siehe folgende Mittell.: G. Simchen und W. Krämer, Chem. Ber. **102**, 3666 (1969).

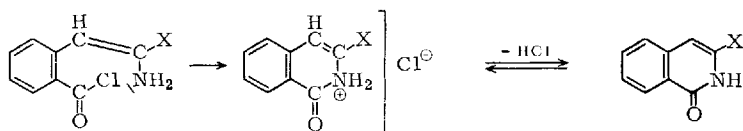
Ein elektrophiler Angriff der Carbonyl- auf die Imoniumgruppe ist wenig wahrscheinlich. Wir nehmen an, daß ein Proton von der nun stark acidifizierten Methylen-Gruppe unter Bildung eines mesomeriestabilisierten  $\alpha$ -Halogen-enamins abgelöst wird.



Es gelang uns, die Existenz von  $\alpha$ -Chlor-enaminen durch D/H-Austausch an 2-[ $^2\text{H}_2$ ]Cyanmethyl-benzoesäure-methylester nachzuweisen. Setzt man diesen mit Chlorwasserstoff in Dioxan 9 Stdn. bei 50° um, so werden 60% des Deuteriums gegen Wasserstoff ausgetauscht:



Die  $\alpha$ -Brom-enamin-Struktur des isolierbaren Adduktes von Bromwasserstoff an Malodinitril<sup>6)</sup> kann ebenfalls als Stütze für die intermediäre Bildung der  $\alpha$ -Halogen-enamine angesehen werden. Somit dürfte der letzte Schritt der Ringschlußreaktion im nucleophilen Angriff des  $\alpha$ -Halogen-enamins auf die Carbonylgruppe bestehen.



Herrn<sup>7)</sup> Prof. Dr. H. Brederick danken wir herzlichst für die Förderung dieser Arbeit. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft gilt unser Dank für eine Sachbeihilfe.

## Beschreibung der Versuche

Im folgenden wird die Darstellung von Ausgangssubstanzen (z. B. von Indanon-(I)) nur beschrieben, falls sie von Literaturangaben abweicht.

### Indanon-(I)

**Allgemeines:** 3-Aryl-propionsäuren (aus Zimtsäuren durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Pd/Aktivkohle in Eisessig) werden in 10–40 Teilen 84proz. Polyphosphorsäure (Fa. E. Merck AG) gelöst und einige Stdn. bei 20–100° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in die 2–2.5fache Menge Eiswasser eingetragen, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, das Indanon mit Essigester ausgeschüttelt und über  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  oder Calciumchlorid getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Sublimation oder Destillation.

*4-Methyl-indanon-(1)*: Aus 17 g *3-o-Tolyl-propionsäure* und 340 g *Polyphosphorsäure* 2 Stdn. bei 100°. Eintragen in 200 g Eis und 460 g Wasser. Reinigung durch Destillation. Ausb. 9.7 g (64%), Sdp.<sub>19</sub> 144°, Schmp. 99–100° (Lit.<sup>16</sup>): 99–100°).

*6-Methyl-indanon-(1)*: Aus 20 g *3-p-Tolyl-propionsäure* und 800 g *Polyphosphorsäure* 1½ Stdn. bei 70°. Eintragen in 1 kg Eis und 1 l Wasser. Nach Sublimation bei 50–55°/10<sup>-3</sup> Torr Ausb. 11.3 g (68%), Schmp. 58–60° (Lit.<sup>17</sup>): 62–63°).

*6-Methoxy-indanon-(1)*: Aus 2.0 g *3-[4-Methoxy-phenyl]-propionsäure* und 80 g *Polyphosphorsäure* 1½ Stdn. bei 70°. Eintragen in 100 g Eis und 100 ccm Wasser, Sublimation bei 80°/10<sup>-2</sup> Torr. Ausb. 0.6 g, Schmp. 102–104° (Lit.<sup>18</sup>): 105–108°).

*6-Chlor-indanon-(1)*: Aus 10 g *3-[4-Chlor-phenyl]-propionsäure* und 400 g *Polyphosphorsäure* 1 Stde. bei 100°. Eintragen in 500 g Eis und 500 g Wasser, Sublimation bei 80°/10<sup>-3</sup> Torr. Ausb. 5.0 g (60%), Schmp. 73–75° (Lit.<sup>19</sup>): 81°).

*5,6-Dimethoxy-indanon-(1)*: Aus 2.0 g *3-[3,4-Dimethoxy-phenyl]-propionsäure* und 20 g *Polyphosphorsäure* 1½ Stdn. bei 20°. Eintragen in 20 g Eis und 30 ccm Wasser. Nach Sublimation bei 85°/10<sup>-3</sup> Torr Ausb. 1.1 g (60%), Schmp. 115–118° (Lit.<sup>20</sup>): 117–119°).

*6-Nitro-indanon-(1)*: Aus 12 g *Indanon-(1)* durch Nitrierung bei 0° nach l.c.<sup>21</sup>) Ausb. 11.9 g (74%) Gemisch aus 6- und 4-Nitro-indanon-(1). Trennung durch Schichtchromatographie an Kieselgel (PF 254 Fa. E. Merck AG, Laufmittel Diisopropyläther, Eluens Aceton). Das 6-Nitro-indanon-(1) wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 9 g, Schmp. 69–72° (Lit.<sup>21</sup>): 74°). Das 4-Nitro-indanon-(1) wurde aus Diisopropyläther umkristallisiert. Ausb. 1.5 g (9%), Schmp. 101–102° (Lit.<sup>21</sup>): 77°).

#### *2-Oximino-indanone-(1) (I)*

*Allgemeines*: Zum betreffenden *Indanon-(1)* in Äther oder Tetrahydrofuran wird bei 0° zunächst *Äthylnitrit* gegeben und anschließend unter Rühren 10 m äthanol. *HCl*-Lösung zugetropft. Nach 1–2stdg. Rühren wird filtriert, mit Äther ausgewaschen und umkristallisiert.

*2-Oximino-4-methyl-indanon-(1)*: Aus 1.46 g *4-Methyl-indanon-(1)* in 30 ccm Äther mit 1.10 g *Äthylnitrit* und 0.5 ccm äthanol. *HCl*-Lösung 2 Stdn. bei 20°. Ausb. 1.4 g (80%) mit Zers.-P. 210°; aus Äthanol 1.2 g, Zers.-P. 210–215°.

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> (175.2) Ber. C 68.55 H 5.18 N 7.99 Gef. C 68.64 H 5.16 N 7.91

*2-Oximino-6-methyl-indanon-(1)*: Aus 1.5 g *6-Methyl-indanon-(1)* in 15 ccm Äther mit 1.4 g *Äthylnitrit* und 0.5 ccm äthanol. *HCl*-Lösung 4.5 Stdn. bei 5°. Ausb. 1.5 g mit Zers.-P. 217°, aus Methanol 1.3 g, Zers.-P. 217–225°.

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> (175.2) Ber. C 68.55 H 5.18 N 7.99 Gef. C 68.76 H 5.15 N 8.06

*4-Methoxy-2-oximino-indanon-(1)*: Aus 1.62 g *4-Methoxy-indanon-(1)*<sup>22</sup>) in 30 ccm Tetrahydrofuran mit 1.2 g *Äthylnitrit* und 0.5 ccm äthanol. *HCl*-Lösung 2 Stdn. bei 0°: 1.8 g mit Zers.-P. 233–235°, aus Äthanol 1.54 g (80%), Zers.-P. 233–235°.

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (191.2) Ber. C 62.82 H 4.75 N 7.33 Gef. C 63.11 H 4.20 N 7.11

*5-Methoxy-2-oximino-indanon-(1)*: Aus 1.6 g *5-Methoxy-indanon-(1)*<sup>18</sup>) in 30 ccm Tetrahydrofuran mit 1.10 g *Äthylnitrit* und 0.5 ccm äthanol. *HCl*-Lösung 2 Stdn. bei 20°. Ausb. 1.9 g mit Zers.-P. 210–215°, aus Methanol 1.62 g (85%), Zers.-P. 220–225° (Lit.<sup>23</sup>): 221°, Zers.).

<sup>16</sup>) S. Dev, J. Indian chem. Soc. **32**, 403 (1955), C. A. **50**, 9357g (1956).

<sup>17</sup>) W. S. Johnson und W. E. Shelberg, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1853 (1945).

<sup>18</sup>) A. A. Bone und L. A. Cort, J. chem. Soc. [London] **1962**, 1991.

<sup>19</sup>) W. S. Johnson und H. J. Glenn, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1092 (1949).

<sup>20</sup>) J. Koo, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1891 (1953).

<sup>21</sup>) C. K. Ingold und H. A. Pigott, J. chem. Soc. [London] **123**, 1469 (1923).

<sup>22</sup>) I. D. Loudon und R. K. Razdan, J. chem. Soc. [London] **1954**, 4299.

<sup>23</sup>) S. N. Chakravarti und M. Swaminathan, J. Indian chem. Soc. **11**, 101 (1934).

*6-Methoxy-2-oximino-indanon-(1)*: Aus 3.2 g *6-Methoxy-indanon-(1)*<sup>18)</sup> in 60 ccm Tetrahydrofuran mit 2.4 g *Äthylnitrit* und 0.5 ccm Äthanol. *HCl*-Lösung 2½ Stdn. bei 0°. Ausb. 3.8 g mit Zers.-P. 220°, aus Methanol 3.1 g (81%), Zers.-P. 225° (Lit.<sup>23)</sup>; Schmp. 234°, Zers.).

*6-Chlor-2-oximino-indanon-(1)*: Aus 1.95 g *6-Chlor-indanon-(1)* in 30 ccm Äther mit 1.50 g *Äthylnitrit* und 0.5 ccm Äthanol. *HCl*-Lösung 4 Stdn. bei 0°. 1.9 g mit Zers.-P. 200–225°, aus Methanol 1.82 g (80%), Zers.-P. 225°.

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>2</sub> (195.6) Ber. C 55.26 H 3.03 Cl 18.13 N 7.16

Gef. C 55.56 H 3.14 Cl 18.22 N 6.89

*5,6-Dimethoxy-2-oximino-indanon-(1)*: Aus 2.0 g *5,6-Dimethoxy-indanon-(1)* in 30 ccm Tetrahydrofuran mit 1.5 g *Äthylnitrit* und 0.5 ccm Äthanol. *HCl*-Lösung 2 Stdn. bei 0°. 2.2 g mit Zers.-P. 226–230°; aus 50proz. Äthanol 1.96 g (85%), Zers.-P. 233° (Lit.<sup>24</sup>); 244°, Zers.).

*5,7-Dimethoxy-2-oximino-indanon-(1)*: Aus 1.86 g *5,7-Dimethoxy-indanon-(1)*<sup>25)</sup> in 30 ccm Tetrahydrofuran mit 1.5 g *Äthylnitrit* und 0.5 ccm Äthanol. *HCl*-Lösung 2 Stdn. bei 0°. Ausb. 2.0 g (93%) mit Zers.-P. 225°; aus 30proz. Äthanol 1.78 g (83%), Zers.-P. 233–235°.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub> (221.3) Ber. C 59.75 H 5.02 N 6.34 Gef. C 59.75 H 5.00 N 6.29

*7-Chlor-2-oximino-4-methyl-indanon-(1)*: Aus 10 g *7-Chlor-4-methyl-indanon-(1)*<sup>26)</sup> in 100 ccm Tetrahydrofuran mit 8 g *Äthylnitrit* und 2.5 ccm Äthanol. *HCl*-Lösung 3 Stdn. bei 10°. 10.6 g (90%), Zers.-P. 218–220°; aus Äthanol 10.1 g, Zers.-P. 240–245° (Lit.<sup>27</sup>); 245–250°).

*4-Chlor-2-oximino-7-methyl-indanon-(1)*: Aus 1.8 g *4-Chlor-7-methyl-indanon-(1)*<sup>26)</sup> in 25 ccm Äther mit 1.35 g *Äthylnitrit* und 0.5 ccm Äthanol. *HCl*-Lösung 4 Stdn. bei 10°. 2.1 g mit Zers.-P. 237–240°; aus Methanol 1.78 g (85%), Zers.-P. 237–240°.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub> (209.6) Ber. C 57.35 H 3.85 N 6.68 Gef. C 57.20 H 3.85 N 6.45

*2-Oximino-4,7-dimethyl-indanon-(1)*: Aus 1.5 g *4,7-Dimethyl-indanon-(1)*<sup>28)</sup> in 20 ccm Äther mit 1.35 g *Äthylnitrit* und 0.5 ccm Äthanol. *HCl*-Lösung 1½ Stdn. bei 0°. 1.5 g mit Zers.-P. 220°, aus Äthanol 1.42 g (80%), Zers.-P. 220–224°.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (189.2) Ber. C 69.85 H 5.86 N 7.40 Gef. C 69.63 H 5.89 N 7.42

*6-Nitro-2-oximino-indanon-(1)*: Aus 3.5 g *6-Nitro-indanon-(1)* in 60 ccm Tetrahydrofuran mit 2.4 g *Äthylnitrit* und 0.6 ccm konz. *Salzsäure* 3 Stdn. bei 0°. 3.4 g mit Zers.-P. 200–225°; aus Äthanol 3.17 g (78%), Zers.-P. 235–240° (Lit.<sup>21</sup>); 240°, Zers.).

*2-Cyanmethyl-benzoylchloride (2)* durch *Beckmann-Umlagerung von 2-Oximino-indanon-(1) (1)*

*Allgemeines*: 10 mMol des *2-Oximino-indanons-(1) (1)* und 11 mMol frisch sublimiertes *Phosphorpentachlorid* werden in 60 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff bei Raumtemp. gerührt, bis nahezu vollständige Lösung eingetreten ist und keine Chlorwasserstoff-Entwicklung mehr erfolgt. Nach Abfiltrieren und Destillieren des Lösungsmittels sowie des gebildeten Phosphoroxychlorids i. Vak. bzw. Hochvak. wird der Schmp. des Rohproduktes bestimmt. Dieses wird bei 10<sup>-3</sup> Torr und 2–3° unter der Schmelztemp. sublimiert. Analysenreine Substanzen erhält man nach etwa 2maliger Sublimation. Reaktionsprodukte mit Schmelzpunkten unterhalb 55° werden durch Umkristallisieren gereinigt. Für weitere Umsetzungen ist diese Reinigung nicht erforderlich (s. Tab. I).

*5-Nitro-2-cyanmethyl-benzoylchlorid*: Aus 0.5 g *6-Nitro-2-oximino-indanon-(1)* in 20 ccm Phosphoroxychlorid und 0.6 g *Phosphorpentachlorid* durch 2stdg. Rühren bei 0° 0.545 g

<sup>24)</sup> W. J. Perkin jr. und R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **105**, 2376 (1914).

<sup>25)</sup> R. Huisgen, G. Seidl und J. Wimmer, Liebigs Ann. Chem. **677**, 21 (1964).

<sup>26)</sup> L. F. Fieser und A. M. Seligmann, J. Amer. chem. Soc. **58**, 2482 (1936).

<sup>27)</sup> M. P. Cava, R. L. Little und D. R. Napier, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2257 (1958).

<sup>28)</sup> R. T. Hart und R. F. Tebbe, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3286 (1950).

Tab. 1. Darstellung von 2-Cyanmethyl-benzoylchloriden 2

Ausgangssubstanz -indanon-(1)	Reaktionsprodukt -2-cyanmethyl-benzoyl- chlorid	Reaktionszeit/ Lösungsmittel	Reinigung	Ausb. (g, %) roh rein	Schmp. (roh) rein	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	Cl	N
2-Oximino-4-methyl-1	3-Methyl-	12 Stdn./n-Hexan	Subl. 55°	1.8 g 1.11 g (57%)	(55–60°) 60–61°	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClNO (193.6)	Ber. 62.04	4.17	18.32	7.24
2-Oximino-6-methyl-	5-Methyl-	1 Stde./n-Hexan	aus n-Hexan	1.4 g 0.87 g (45%)	(40–43°) 43°	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClNO (193.6)	Ber. 62.04	4.17	18.32	7.24
4-Methoxy-2-oximino-	3-Methoxy-	22 Stdn./n-Hexan	Subl. 65°	1.6 g 0.83 g (39%)	(70–82°) 87–88°	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClNO <sub>2</sub> (209.6)	Ber. 57.31	3.84	16.92	6.68
5-Methoxy-2-oximino-	4-Methoxy-	12 Stdn./n-Hexan	Subl. 55°	1.9 g 0.48 g (23%)	(54–56°) 58–59°	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClNO <sub>2</sub> (209.6)	Ber. 57.31	3.84	16.92	6.68
6-Methoxy-2-oximino-	5-Methoxy-	6 Stdn./Tetrachlor- kohlenstoff	aus n-Hexan	rein: 0.94 g (45%)	48–50°	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClNO <sub>2</sub> (209.6)	Ber. 57.31	3.84	16.92	6.68
6-Chlor-2-oximino-	5-Chlor-	6 Stdn./n-Hexan	Subl. 58°	1.05 g (49%) 0.26 g (12%)	(60–65°) 59–61°	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> NO (214.1)	Ber. 50.51	2.36	33.14	6.55
5,6-Dimethoxy- 2-oximino-	4,5-Dimethoxy-	16 Stdn./n-Hexan	Subl. 85°	2.0 g 1.4 g (58%)	(91–94°) 111°	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>3</sub> (239.6)	Ber. 55.12	4.21	14.80	5.85
5,7-Dimethoxy- 2-oximino-	4,6-Dimethoxy-	20 Stdn./Tetrachlor- kohlenstoff	aus Tetrachlor- kohlenstoff	rein: 1.0 g (45%)	67–69°	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>3</sub> (239.6)	Ber. 55.12	4.21	14.80	5.85
7-Chlor-2-oximino- 4-methyl-	6-Chlor-3-methyl-	7 Stdn./n-Hexan	Subl. 80°	1.62 g (72%)	85°	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> NO (228.1)	Ber. 52.66	3.09	31.10	6.14
4-Chlor-2-oximino- 7-methyl-	3-Chlor-6-methyl-	6 Stdn./n-Hexan	aus n-Hexan	rein: 0.46 g (64%)	62–63°	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> NO (228.1)	Ber. 52.66	3.09	31.10	6.14
2-Oximino-4,7-dimethyl-	3,6-Dimethyl-	24 Stdn./n-Hexan	Sub. 55°	2.0 g 1.0 g (48%)	(57–60°) 63–64°	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClNO (207.6)	Ber. 63.64	5.34	17.08	6.75
							Gef. 63.40	5.25	17.31	6.59

(100%) gelbes Öl, das sich nicht weiter reinigen ließ. Zur Charakterisierung wurde es bei Raumtemp. mit 100 ccm absol. *Methanol* versetzt und 1 Stde. stehengelassen. Das *Methanol* wurde i. Vak. abdestilliert und der erhaltene *5-Nitro-2-cyanmethyl-benzoesäure-methylester* zunächst bei  $100^{\circ}/10^{-3}$  Torr sublimiert und danach aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Ausb. 0.47 g (89%), Schmp. 111–113°.

$C_{10}H_8N_2O_4$  (220.2) Ber. C 54.54 H 3.67 N 12.72 Gef. C 54.55 H 3.79 N 12.60

*2-Cyanmethyl-benzoylchlorid*<sup>29)</sup>: In die Lösung von 4.8 g *2-Cyanmethyl-benzoesäure* und 0.5 g absol. Dimethylformamid in 100 ccm absol. Äther wird zwischen –5 und 0° trockenes *Phosgen* geleitet. Die Carbonsäure geht in Lösung, gleichzeitig scheidet sich eine geringe Menge eines dunklen Öls ab. Man läßt noch 1 Stde. bei 0° stehen, dekantiert vom Öl und destilliert den Äther i. Vak. ab. Aus Benzol/Petroläther 4.05 g (75%) mit Schmp. 48–50°.

$C_9H_6ClNO$  (179.7) Ber. C 60.22 H 3.37 Cl 19.75 N 7.80

Gef. C 59.98 H 3.28 Cl 19.75 N 7.63

### *3-Chlor-isochinolone-(1) (3) aus 2-Oximino-indanon-(1) (1)*

*Allgemeines*: 0.01 Mol des *2-Oximino-indanon-(1)* wird, wie vorstehend beschrieben, zum *Säurechlorid* umgesetzt, Lösungsmittel und Phosphoroxychlorid werden i. Vak. abdestilliert, das rohe *Säurechlorid* in 60 ccm Dioxan oder 60 ccm Di-n-butyläther aufgenommen und in diese Lösung bis zur Sättigung trockener *Chlorwasserstoff* eingeleitet. Anschließend erhitzt man 2–12 Stdn. auf 60–70°, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab, wäscht mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser. Die Rohprodukte werden meist aus Äthanol oder *Methanol* umkristallisiert (s. Tab. 2).

*3-Chlor-6.8-dimethoxy-1-[4.6-dimethoxy-2-cyanmethyl-benzoyloxy]-isochinolin (4)*: 1.65 g *5.7-Dimethoxy-2-oximino-indanon-(1)* und 1.65 g *Phosphorpentachlorid* werden in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff wie beschrieben zum *Säurechlorid* umgesetzt. Das Rohprodukt wird in 25 ccm Di-n-butyläther aufgenommen, die Lösung mit trockenem *Chlorwasserstoff* gesättigt, 1 Stde. auf 60° erhitzt und 48 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Abdestillieren des Dibutyläthers i. Vak. wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Ausb. 1.1 g (66%) Rohprodukt, Schmp. 190–220°. Umkristallisiert wird zunächst aus Benzol, dann aus Äthanol und schließlich aus Methyläthylketon. Ausb. 0.65 g (39%), Schmp. 218 bis 219°.

$C_{22}H_{19}ClN_2O_6$  (442.8) Ber. C 59.67 H 4.33 Cl 8.00 N 6.33

Gef. C 59.65 H 4.42 Cl 8.12 N 5.90

*3-Chlor-isochinolone-(1) aus 2-Cyanmethyl-benzoesäure*: 4.95 g *2-Cyanmethyl-benzoesäure* und 6.9 g *Phosphorpentachlorid* werden in 200 ccm absol. Äther 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, Äther und Phosphoroxychlorid i. Vak. abdestilliert, 60 ccm absol. Dioxan zugegeben, die Lösung mit trockenem *Chlorwasserstoff* gesättigt und 12 Stdn. auf 60° erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung 4.4 g (81%) mit Schmp. 185–210°; aus Benzol 4.1 g, Schmp. 210 bis 215° (Lit.<sup>30)</sup>; 218–220°).

*3-Brom-isochinolone-(1)*: In die Lösung von 3.59 g *2-Cyanmethyl-benzoylchlorid* in 100 ccm absol. Äther wird bei 0° etwa 2 Stdn. trockener *Bromwasserstoff* geleitet, wobei das Reaktionsprodukt ausfällt. Der Äther wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Ausb. 4.2 g (94%), Schmp. 220–222°; aus Chloroform Schmp. 224–226°.

$C_9H_6BrNO$  (224.1) Ber. C 48.25 H 2.70 Br 35.68 N 6.25

Gef. C 48.26 H 2.77 Br 35.61 N 6.20

<sup>29)</sup> R. Gompper, E. Kutter und H. Kast, *Angew. Chem.* **79**, 147 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* **6**, 171 (1967).

<sup>30)</sup> S. Gabriel, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **19**, 2354 (1886).



Tab. 2. Darstellung von 3-Chlor-isochinolonen-(1) (3)

Ausgangssubstanz -indanon-(1)	Reaktionsprodukt -isochinolon-(1)	Reaktionszeit, Temp., Lösungsmittel	Reinigung	Ausb. (g, %) roh rein	Schmp. (roh) rein	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H Cl N
2-Oximino-4-methyl- indanon-(1)	3-Chlor-5-methyl-	8 Stdn., 60°, Dioxan	aus Methanol	1.35 g (69%) 1.12 g (58%)	(242–243°) 243.5°	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClNO (193.6)	Ber. 62.04 4.17 18.32 Gef. 61.95 4.21 18.55 6.94
2-Oximino-6-methyl- indanon-(1)	3-Chlor-7-methyl-	2.5 Stdn., 60°, Di-n-butyläther	aus Methanol	1.14 g (59%) 0.91 g (47%)	(222–225°) 223–224°	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClNO (193.6)	Ber. 62.04 4.17 18.32 7.24 Gef. 62.00 4.20 18.16 6.98
4-Methoxy-2-oximino- indanon-(1)	3-Chlor-5-methoxy-	8 Stdn., 60°, Dioxan	aus Äthanol	1.7 g (64%) 1.3 g (64%)	(234–237°) 246–247°	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub> (209.6)	Ber. 57.30 3.84 16.92 6.68 Gef. 57.30 3.92 17.05 6.46
5-Methoxy-2-oximino- indanon-(1)	3-Chlor-6-methoxy-	5 Stdn., 60°, Dioxan	aus Äthanol	1.8 g (64%) 1.3 g (64%)	(225–228°) 228–229°	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub> (209.6)	Ber. 57.30 3.84 16.92 6.68 Gef. 56.97 3.77 16.63 6.45
6-Methoxy-2-oximino- indanon-(1)	3-Chlor-7-methoxy-	12 Stdn., 70°, Dioxan	aus Äthanol	1.91 g (91%) 1.04 g (49%)	(205–218°) 241°	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub> (209.6)	Ber. 57.30 3.84 16.92 6.68 Gef. 57.24 3.99 17.06 6.34
6-Chlor-2-oximino- indanon-(1)	3,7-Dichlor-	12 Stdn., 70°, Dioxan	aus Methyl- äthylketon	1.95 g (91%) 1.46 g (68%)	(212–225°) 253–254°	C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> NO (214.1)	Ber. 50.51 2.36 33.14 6.55 Gef. 50.04 2.37 33.60 6.46
5,6-Dimethoxy-2-oximino- indanon-(1)	3-Chlor-6,7-dimethoxy-	12 Stdn., 20° und 2 Stdn., 60°, Dioxan	aus Äthanol	2.2 g (74%) 1.7 g (74%)	(253–256°) 264–265°	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>3</sub> (239.6)	Ber. 55.12 4.21 14.80 5.85 Gef. 54.94 4.16 14.95 5.85
5,7-Dimethoxy-2-oximino- indanon-(1)	3-Chlor-6,8-dimethoxy-	14 Stdn., 20° und 8 Stdn., 60°, Dioxan	aus Chlorbenzol	1.86 g (77%) 1.2 g (50%)	(197–198°) 201–202°	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>3</sub> (239.6)	Ber. 55.12 4.21 14.80 5.85 Gef. 54.98 4.23 14.63 5.58
7-Chlor-2-oximino- indanon-(1)	3,8-Dichlor-5-methyl-	5 Stdn., 60°, Dioxan	aus Methyl- äthylketon	2.2 g (70%) 1.6 g (70%)	(248–255°) 250–251°	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> NO (228.1)	Ber. 52.66 3.05 31.09 6.14 Gef. 52.35 3.01 31.16 5.87
4-Chlor-2-oximino- 7-methyl- indanon-(1)	3,5-Dichlor-8-methyl-	5 Stdn., 60°, Dioxan	aus Äthanol	2.2 g (70%) 1.6 g (70%)	(263–270°) 281–282°	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> NO (228.1)	Ber. 52.66 3.09 31.09 6.14 Gef. 52.60 3.01 31.16 6.57
2-Oximino-4,7-dimethyl- indanon-(1)	3-Chlor-5,8-dimethyl-	8 Stdn., 60°, Dioxan	aus Chloroform	1.85 g (89%) 1.45 g (70%)	(242–245°) 244–245°	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClNO (207.6)	Ber. 63.64 5.34 17.08 6.75 Gef. 63.53 4.91 17.37 6.36
6-Nitro-2-oximino- indanon-(1)	3-Chlor-7-nitro-	12 Stdn., 60°, Dioxan	Probe aus Dioxan für Analyse	2.24 g (100%)	323–325°	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (224.6)	Ber. 48.13 2.25 15.79 12.47 Gef. 47.92 2.29 15.77 12.31

*3-Jod-isochinolon-(1)*: In die Lösung von 2.34 g *2-Cyanmethyl-benzoylchlorid* in 75 ccm absol. Äther leitet man bei 0° 20 Min. trockenen *Jodwasserstoff*, wobei sich ein Niederschlag bildet. Nach Abdestillieren des Äthers i. Vak. nimmt man in Methanol auf, neutralisiert mit wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung, destilliert das Methanol i. Vak. ab, filtriert und kristallisiert aus Toluol um: 2.48 g (70%), Schmp. 234–237°.

$C_9H_6JNO$  (271.1) Ber. C 39.88 H 2.24 J 46.82 N 5.17  
Gef. C 40.22 H 2.21 J 46.40 N 5.17

*Jodwasserstoffaddukt 5 des 3-Jod-isochinolons-(1)*: In die Lösung von 2.34 g *2-Cyanmethyl-benzoylchlorid* in 75 ccm absol. Äther wird trockener *Jodwasserstoff* geleitet, das ausgefallene Produkt abfiltriert und mit absol. Äther gewaschen: 7.2 g mit Zers.-P. 180°. Die Substanz zeigt erheblichen Jodwasserstoff-Dampfdruck. Nach verschiedenen Zeiten wurden Proben der Substanz in 1*n* NaOH aufgenommen und mit 1*n* HCl zurücktitriert; 1.35–1.8 Mol Jodwasserstoff/Mol 3-Jod-isochinolon sind gebunden. Eine Probe *3-Jod-isochinolon* in Methanol wurde mit methanol. *HJ*-Lösung versetzt und das Methanol i. Vak. abdestilliert. Zurück bleibt das *Hydrojodid* vom Zers.-P. 180° (Mischprobe).

#### Umsetzung von *2-Cyanmethyl-benzoylchlorid*

a) *Mit doppelt molarer Menge Chlorwasserstoff*: 1.796 g (10 mMol) *2-Cyanmethyl-benzoylchlorid* in 100 ccm einer 0.2*n* Lösung von *Chlorwasserstoff* in absol. Dioxan werden bei 30 ± 0.1° (Thermostat) 24 Stdn. gerührt. Der Lösung wird 1 ccm entnommen, zu 20 ccm Methanol pipettiert, das Methanol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand im Meßkolben mit Methanol auf 100 ccm aufgefüllt. Nicht umgesetztes Säurechlorid wird hierbei zum Methyl-ester umgesetzt, während *3-Chlor-isochinolon-(1)* unverändert bleibt. Die Ausb. des *Isochinolons* wird mittels dessen langwelligen Maximums bei 337 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.67) bestimmt zu 34.3%.

b) *In Abwesenheit von Chlorwasserstoff*: 1.796 g (10 mMol) *2-Cyanmethyl-benzoylchlorid* werden in 100 ccm absol. Dioxan 30 Stdn. bei 30° gerührt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt, wie unter a) beschrieben. Das UV-Spektrum zeigte nur die Absorptionsmaxima des *2-Cyanmethyl-benzoesäure-methylesters*.

*2-Cyanmethyl-benzoesäure-methylester*: 0.18 g *2-Cyanmethyl-benzoylchlorid* werden in 20 ccm absol. *Methanol* 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen, das *Methanol* i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus *n*-Hexan umkristallisiert. Ausb. 0.14 g (80%), Schmp. 46°

UV (*Methanol*):  $\lambda_{\max}$  228 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.00), 272 (3.05).

$C_{10}H_9NO_2$  (175.2) Ber. C 68.55 H 5.17 N 7.99 Gef. C 68.43 H 5.09 N 8.15

*2-[<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]Cyanmethyl-benzoesäure-methylester*: 3.5 g *2-Cyanmethyl-benzoesäure-methylester* und 0.115 g *Natrium* in 10 ccm *Monodeuteromethanol* werden 6 Stdn. auf 50° erwärmt und anschließend 12 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Das *Deuteromethanol* wird abdestilliert, der Rückstand mit 4 ccm schwerem Wasser versetzt, mit absol. Äther ausgeschüttelt, die äther. Phase über  $CaCl_2$  getrocknet und der Äther abdestilliert. Der zurückbleibende Ester wird destilliert. Ausb. 2.8 g (79%), Sdp.<sub>0.1</sub> 118–120°, Schmp. 46°. Aus der Integralstufenhöhe des Methylensignals im NMR-Spektrum ( $\tau$  5.80) ergibt sich ein Deuterierungsgrad von 80%.

*D|H-Austauschreaktion an 2-[<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]Cyanmethyl-benzoesäure-methylester*: Eine mit trockenem *Chlorwasserstoff* gesättigte Lösung von 2.1 g des deuterierten Esters in 20 ccm absol. Dioxan wird 9 Stdn. auf 50° erhitzt, dann das Dioxan i. Vak. abdestilliert und der zurückbleibende Ester bei 0.1 Torr im Kugelrohr destilliert. Ausb. 1.5 g (72%), Schmp. 46°. Deuteriumgehalt 20% (NMR-Spektrum).

[136/69]