

Gerhard Simchen und Wolfgang Krämer *)

Reaktionen mit Halogenwasserstoffaddukten der Nitrile, II¹⁾

Synthese von 1.3-Dichlor-isochinolinen und Untersuchungen zur Struktur von 3-Chlor-isochinolonen-(1)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

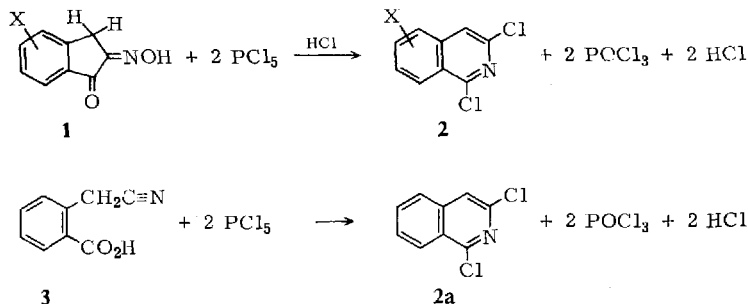
(Eingegangen am 3. April 1969)

Durch Umsetzungen von 2-Oximino-indanonen-(1) (**1**) mit überschüssigem Phosphorpentachlorid in Gegenwart von Chlorwasserstoff erhält man 1.3-Dichlor-isochinoline (**2**). Als Zwischenprodukte sind 2-Cyanmethyl-benzoylchloride und 3-Chlor-isochinolone-(1) (**5**) zu formulieren. 3-Chlor-isochinolone-(1) liegen in Festsubstanz und gelöst in Dimethylsulfoxid in der Lactamform vor, in wäßriger Lösung steht diese mit der Lactimform im Gleichgewicht.

1. Darstellung von 1.3-Dichlor-isochinolinen, 3-Chlor-1-methoxy-isochinolinen und 3-Chlor-2-methyl-isochinolonen-(1)

Für Strukturuntersuchungen an 3-Chlor-isochinolonen-(1) sind als Vergleichs-substanzen 3-Chlor-1-methoxy-isochinoline erforderlich, die durch Umsetzung von Methylat-Ionen mit 1.3-Dichlor-isochinolinen zugänglich sein sollten. Es lag der Gedanke nahe, letztere in Anlehnung an die Synthese von 3-Chlor-isochinolonen-(1)¹⁾ mittels eines „Eintopfverfahrens“ aus 2-Oximino-indanonen-(1) zu gewinnen.

Führt man die Beckmann-Umlagerung von 2-Oximino-indanonen-(1) (**1**) mit Phosphorpentachlorid in Phosphoroxychlorid als Lösungsmittel durch, sättigt anschließend mit Chlorwasserstoff und erwärmt einige Zeit auf 60°, so erhält man intermediär 3-Chlor-isochinolone-(1). Nach weiterer Zugabe molarer Mengen Phosphorpentachlorid und Erwärmen auf etwa 80–100° setzen sich diese zu 1.3-Dichlor-isochinolinen (**2**) in guten Ausbeuten um.



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

1) G. Simchen und W. Krämer, Chem. Ber. 102, 3656 (1969), vorstehend.

Für die Darstellung des 1.3-Dichlor-isochinolins (**2a**)²⁾ wird anstelle von 2-Oximino-indanon-(1) die 2-Cyanmethyl-benzoesäure (**3**) eingesetzt.

Die Struktur der Reaktionsprodukte folgt aus Analysen und der IR-Analogie mit dem bereits auf anderen Wegen dargestellten 1.3-Dichlor-isochinolin^{3,4)}. Zwischen 1470 und 1620/cm treten in der Regel 7 Banden auf, die den C=C- und C=N-Valenzschwingungen des aromatischen Systems zuzuschreiben sind. Oberhalb 1620/cm werden, abgesehen von C-H-Valenzschwingungen, erwartungsgemäß keine Absorptionen beobachtet (Tab. 1).

Tab. 1. Ausbeuten, Schmelzpunkte und IR-Absorptionsbanden ($\nu_{C=C}$, $\nu_{C=N}$) von 1.3-Dichlor-isochinolinen (**2**) in KBr

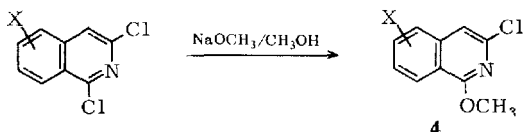
-isochinolin	Ausb. (%)		Schmp.		IR-Banden (cm ⁻¹)		
	roh	rein	roh	rein	($\nu_{C=C}$, $\nu_{C=N}$)		
1.3-Dichlor-3,4 ¹⁾	100	61	115°	120°	1610	1585	1570
					1550	1540	1505
					1480		
1.3-Dichlor-5-methyl-	100	85	110–115°	121°	1615	1585	1560
					1550	1540	
					1470		
1.3-Dichlor-7-methyl-	80	60	112–115°	113–114°	1620	1580	1565
					1550	1540	1505
					1485		
1.3-Dichlor-5-methoxy-	80	54	163–165°	166–167°	1610	1572	1560
					1555	1540	1505
					1470		
1.3-Dichlor-6-methoxy-		57		91–93°	1620	1585	1565
						1545	
					1490		
1.3-Dichlor-7-methoxy-	77	62	156–162°	169–170°	1620	1580	1565
					1550	1540	1505
					1490		
1.3.7-Trichlor-	100	77	155–160°	166–168°	1610	1595	1570
					1550	1530	1510
					1470		
1.3-Dichlor-6.7-dimethoxy-	93	76	195–200°	200–201°	1620	1580	1562
					1555	1540	1510
					1500		
1.3.8-Trichlor-5-methyl-	90	73.5	144–148°	146–148°	1595	1575	1560
					1542	1532	1505
					1460		
1.3.5-Trichlor-8-methyl-	90	70	160–164°	165–166°	1590	1570	
					1550	1540	1505
1.3-Dichlor-5.8-dimethyl-	53	44	127–133°	136–137°	1600	1585	1560
					1550	1540	1505
					1468		
1.3-Dichlor-7-nitro-	100	64	180–190°	176–180°	1620	1580	1570
					1560	1515	
					1470		

3-Chlor-1-methoxy-isochinoline (**4**) erhielten wir aus 1.3-Dichlor-isochinolinen mit methanolischer Natriummethylat-Lösung bei 100°. Das Chloratom in Stellung 3 wird dabei nicht substituiert.

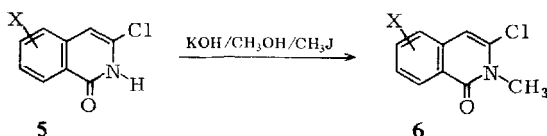
²⁾ G. Simchen, Angew. Chem. **78**, 674 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 366 (1966).

³⁾ S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 2354 (1886).

⁴⁾ M. M. Robison, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5481 (1958).



Die *N*-Methylderivate **6** der 3-Chlor-isochinolinone-(1) (**5**) konnten mit Methyljodid in Gegenwart methanolischer Kalilauge dargestellt werden. Obwohl in den intermediären Isochinolon-Anionen die Nucleophilie des Stickstoffatoms durch den $-I$ -Effekt des benachbarten Chloratoms abgeschwächt sein sollte, wurde Methylierung an der Carbonylgruppe nicht beobachtet.



2. Struktur von 3-Chlor-isochinolinonen-(1) im kristallinen Zustand und gelöst in Dimethylsulfoxid- d_6

Vor kurzem erfuhr die bisher gemeinhin geltende Auffassung, Säureamide und Lactame lägen stets überwiegend in der Oxoforn vor, eine bedeutende Modifizierung⁵⁻¹⁰. Vor allem aus *pK*-Messungen und UV-Spektren cyclisch konjugierter Lactame wurde geschlossen, daß Substituenten mit $-I$ -Effekt in α -Stellung zum Ringstickstoffatom das Gleichgewicht zu Gunsten der Lactimform beeinflussen. Deshalb erschienen uns Strukturuntersuchungen an 3-Chlor-isochinolinonen-(1) (**5**) von Interesse.

Die Struktur der 3-Chlor-isochinolinone-(1) in kristallinem Zustand ergibt sich aus dem Vergleich der in Kaliumbromid aufgenommenen IR-Spektren mit denen der *N*- und *O*-Methylderivate. Für eine Abschätzung des Lactam-Lactim-Gleichgewichts in Dimethylsulfoxid können die ν -Werte der Protonen in 4-Stellung herangezogen werden. In Tab. 2 sind die entsprechenden Daten für einige Beispiele zusammengefaßt. Die Spektren der nicht aufgeführten Isochinolinone-(1) (siehe vorstehende Mitteilung) sind analog.

3-Halogen-isochinolinone-(1) (**5**) und deren *N*-Methylderivate **6** weisen eine starke Carbonylbande um 1650/cm auf. Lägen die Hydroxyformen vor, so sollten die Spektren wie im Falle der 1-Methoxy-3-chlor-isochinoline oder des Jodwasserstoff-Addukts an 3-Jod-isochinolinon-(1)¹¹ in diesem Bereich transparent sein.

Ebenso gleichen die Spektren der 3-Halogen-isochinolinone hinsichtlich Anzahl und Lage der C=C- und C=N-Valenzschwingungen denen der *N*-Methylderivate. Ferner erweist sich das Spektrum des Isochinolinons-(1), für das die Lactamstruktur als

⁵) R. D. Chambers, J. Hutchinson und W. K. R. Musgrave, J. chem. Soc. [London] **1964**, 5634.

⁶) R. E. Banks, J. W. Burgers, W. M. Cheng und R. N. Haszeldine, J. chem. Soc. [London] **1965**, 575.

⁷) A. Roedig und G. Märkl, Liebigs Ann. Chem. **636**, 1 (1960).

⁸) A. R. Katritzky, F. D. Popp und J. D. Rowe, J. chem. Soc. [London] **B 1966**, 562.

⁹) A. R. Katritzky, J. D. Rowe und S. K. Roy, J. chem. Soc. [London] **B 1967**, 758.

¹⁰) G. Simchen, Habilitationsschrift, Univ. Stuttgart 1968.

Tab. 2. IR-Spektren (cm^{-1} , in KBr) und NMR-Spektren (in DMSO-d_6) von 3-Halogen-
 isochinolonen-(1) (5), 3-Chlor-2-methyl-isochinolonen-(1) (6) und 3-Chlor-1-methoxy-
 isochinolinen (4)

Nr.	Substanz	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	4-H (τ) ^{*)}
1	3-Chlor-isochinolon-(1)	2400—3200	1650	1625 1550	1600 1490	3.29 (20°)
2	3-Brom-isochinolon-(1)	2400—3200	1645	1615 1545	1605 1490	3.07 (20°)
3	3-Jod-isochinolon-(1)	2400—3100	1653	1610 1540	1595 1485	2.88 (20°)
4	Isochinolon-(1)	2500—3200	1645	1620 1550	1610 1500	
5	3-Chlor-2-methyl- isochinolon-(1)		1640	1610 1545	1595 1495	3.10 (20°)
6	3-Chlor-1-methoxy- isochinolin			1620 1565	1590 1540	2.48 (20°)
7	3-Chlor-6-methoxy- isochinolon-(1)	2100—3200	1640	1620	1605	3.39 (85°)
8	3-Chlor-6-methoxy-2- methyl-isochinolon-(1)		1650	1615 1560	1600 1485	3.25 (80°)
9	3-Chlor-1,6-dimethoxy- isochinolin			1620 1575	1595 1497	2.70 (80°)
10	3-Chlor-7-methoxy- isochinolon-(1)	2300—3200	1655	1615 1550	1490	3.29 (20°)
11	3-Chlor-7-methoxy-2- methyl-isochinolon-(1)		1653	1610 1553	1603 1495	3.25 (80°)
12	3-Chlor-1,7-dimethoxy- isochinolin			1628 1565 1510	1598 1540 1500	2.62 (80°)
13	3-Chlor-5-methyl- isochinolon-(1)	2200—3200	1635	1620 1550	1595 1490	3.29 (100°)
14	3,8-Dichlor-5-methyl- isochinolon-(1)	2400—3200	1655	1630 1545	1580 1485	3.43 (100°)
15	3,8-Dichlor-2,5-di- methyl-isochinolon-(1)		1655	1615 1545	1595	3.31 (80°)
16	3,8-Dichlor-1-methoxy- 5-methyl-isochinolin			1605 1565	1595 1555 1495	2.62 (100°)
17	3-Chlor-7-nitro- isochinolon-(1)	2100—3200	1675	1630 1565	1610 1490	3.16 (80°)
18	3-Chlor-7-nitro-2- methyl-isochinolon-(1)		1645	1620 1565	1600 1500	3.07 (120°)

*) Die Protonensignale sind nicht aufgespalten.

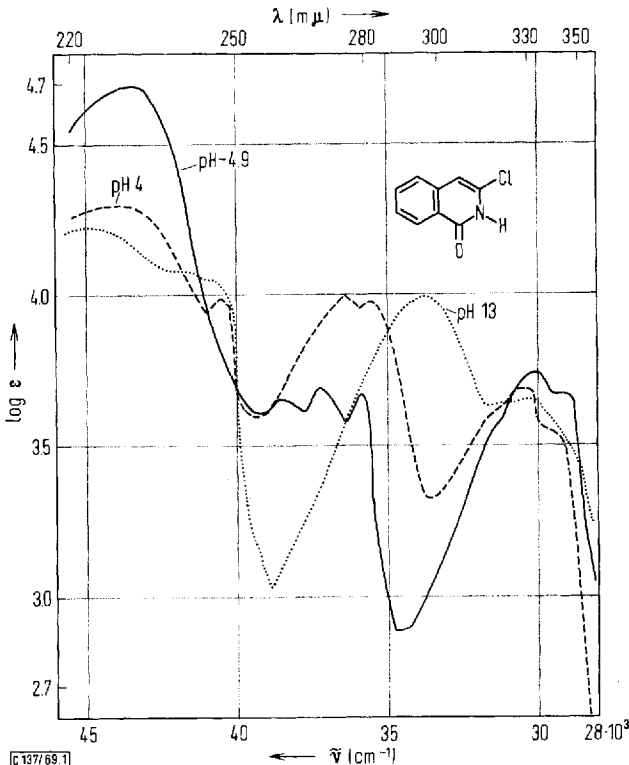
gesichert gelten kann¹¹⁾, denen der 3-Halogen-isochinolone als völlig analog. Somit liegt bei 3-Halogen-isochinolonen-(1) im kristallinen Zustand die Lactamform vor. Die außerordentlich breiten, bis 2100/cm absorbierenden NH-Valenzschwingungen lassen auf sehr starke Wasserstoffbrücken schließen. Der -I-Effekt des Halogenatoms erhöht die Polarität der N—H-Bindung und damit auch die Stabilität der $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ -Wasserstoffbrücken. Die Schwerlöslichkeit dieser Substanzen verhindert eine nähere Untersuchung in dieser Richtung.

¹¹⁾ S. F. Mason, J. chem. Soc. [London] 1957, 4874.

Aus den τ -Werten der Protonen in 4-Stellung bei 3-Chlor-isochinolonen-(1) geht hervor, daß auch in Dimethylsulfoxid die Lactamform überwiegt: Wären die Lactimformen am Gleichgewicht beteiligt, so sollte man τ -Werte beobachten, die zwischen denen der entsprechenden *O*- bzw. *N*-Methylderivate liegen. Tatsächlich aber absorbieren 3-Chlor-isochinolone bei etwas höherer Feldstärke als ihre *N*-Methylderivate. Diese Verschiebung läßt sich vermutlich auf Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Lösungsmittel zurückführen. Der Substituenteneinfluß entspricht den Erwartungen. Eine Methoxygruppe (Nitrogruppe) in Stellung 7 erhöht (vermindert) die Elektronendichte in Stellung 3, gleichartige Substitution in Stellung 6 setzt den $-M$ -Effekt der Carbonylgruppe herab. Beide bewirken somit die beobachtete stärkere (geringere) Abschirmung des Protons in 4-Stellung. Im Vergleich zu 3-Chlor-5-methyl-isochinolon-(1) zeigt das Proton in 3,8-Dichlor-5-methyl-isochinolon-(1) eine erstaunliche Verschiebung nach höherer Feldstärke. Eine durch sterische Hinderung von Chloratom und Carbonylgruppe bedingte nichtebene Anordnung der Lactamgruppierung kommt als mögliche Deutung in Frage.

3. UV-Spektren, pK -Werte und Struktur in wäßriger Lösung

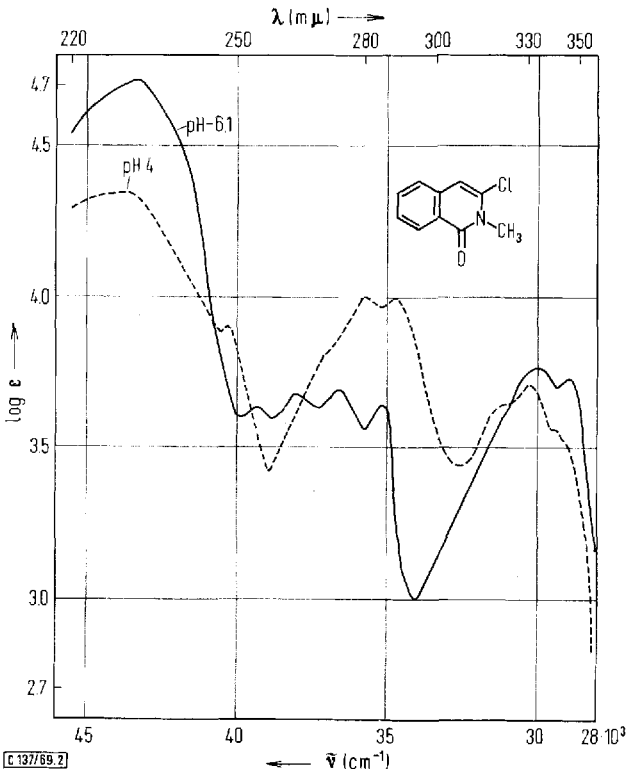
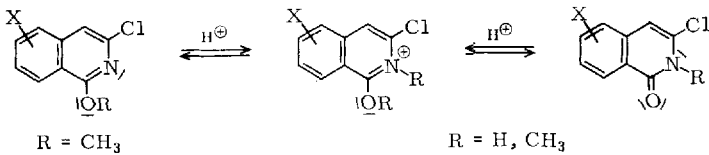
Wegen der Ähnlichkeit der UV-Spektren im Benzolkern substituierter 3-Chlor-isochinolone-(1) werden nur einige Vertreter für diese Untersuchungen herangezogen.



Abbild. 1. UV-Spektren von 3-Chlor-isochinolon-(1) als Neutramolekül (pH 4), Kation (pH $-4,9$) und Anion (pH 13) in Wasser/Methanol (9:1) bei 20°

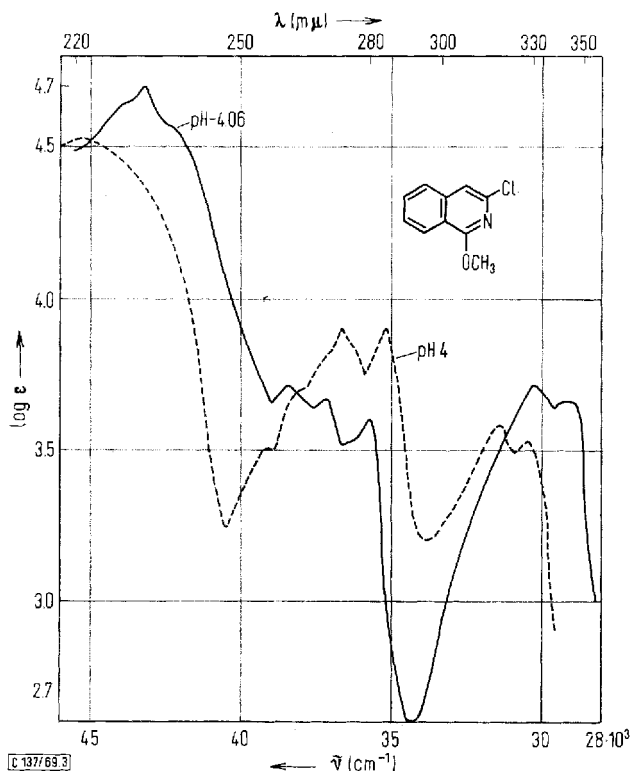
Von 3,8-Dichlor-5-methyl- und 3-Chlor-7-nitro-isochinolon-(1) ließen sich im sauren Medium keine reproduzierbaren pK -Werte bestimmen, vermutlich wegen Solvolyse des 3-ständigen Chloratoms. In den Abbild. 1–3 sowie Tab. 3 sind die bei verschiedenen pH-Werten in Wasser/Methanol (9 : 1) gemessenen UV-Spektren angegeben.

Aus Tab. 3 und den Abbildungen ist zu ersehen, daß die UV-Spektren der Neutralmoleküle von 3-Chlor-isochinolonen-(1) und 3-Chlor-2-methyl-isochinolonen-(1) fast übereinstimmen. Besonders in Extinktion und Lage der kurzwelligen Absorptionsbanden unterscheiden sie sich deutlich von entsprechenden 3-Chlor-1-methoxyisochinolinen. Daraus ist bereits zu schließen, daß auch in wäßriger Lösung die Lactamform im Gleichgewicht überwiegt. Im protonierten Zustand weichen die Spektren von 3-Chlor-isochinolonen-(1), 3-Chlor-2-methyl-isochinolonen-(1) und



Abbild. 2. UV-Spektren von 3-Chlor-2-methyl-isochinolon-(1) als Neutralmolekül (pH 4) und Kation (pH -6.1) in Wasser/Methanol (9 : 1) bei 20°

3-Chlor-1-methoxy-isochinolinen nur unbedeutend voneinander ab, d.h. es werden Kationen von gleicher Struktur gebildet; die Protonierung von **5** erfolgt an der Carbonylgruppe.



Abbild. 3. UV-Spektren von 3-Chlor-1-methoxy-isochinolin als Neutralkmolekül (pH 4) und Kation (pH -4.06) in Wasser/Methanol (9:1) bei 20°

Die Bestimmung der Lactam-Lactim-Gleichgewichtskonstanten (K_t) (Tab. 4) erfolgt nun aus den im sauren Medium gemessenen pK -Werten mittels der Beziehung¹²⁾

$$K_t = \frac{[\text{NH}]}{[\text{OH}]} = \frac{K_{\text{NCH}_3}}{K_{\text{OCH}_3}}$$

Wegen der größeren Schwankungsbreite der pK -Messungen im übersauren Bereich und auch aus anderen Gründen¹³⁾ kommt den K_t -Werten nur Näherungscharakter zu.

Die Gegenüberstellung der basischen und sauren pK -Werte von 3-Chlor-isochinolinonen-(1) bzw. ihrer *O*- und *N*-Methylderivate mit den entsprechenden nicht-chlorierten Isochinolin-Abkömmlingen demonstriert den -I-Effekt des Chloratoms eindrucksvoll. Dieser muß sich auf die Basizität des α -ständigen Ringstickstoffs

¹²⁾ S. F. Mason, J. chem. Soc. [London] 1958, 674.

¹³⁾ A. R. Katritzky und J. M. Lagowski in Advances in Heterocyclic Chemistry, Bd. 1, S. 325, Academic Press, New York—London 1963.

Tab. 3. UV-Spektren von 3-Chlor-isochinolonen-(1) (5), 3-Chlor-2-methyl-isochinolonen-(1) (6) und 3-Chlor-1-methoxy-isochinolinen (4) bei 20° in Wasser/Methanol (9 : 1)

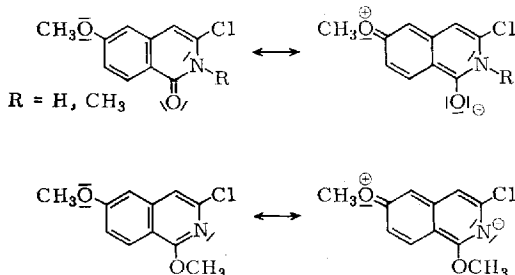
Nr. in Tab. 2	Substanz	λ_{\max} (m μ)				log ϵ_{\max}				pH/H ₀	Molekülart ^{*)}
1	3-Chlor-isochinolon-(1)	228	247	274	282	4.33	3.98	4.00	3.98	4	0
		(319)	328	(340)		(3.63)	3.70	(3.54)			
		230	260	268	279	4.69	3.66	3.70	3.68	-4.9	+
		332	343			3.74	3.69				
5	3-Chlor-2-methyl-isochinolon-(1)	222	(238)	(245)	297	4.23	(4.09)	(4.05)	3.99	13	-
		330				3.65					
		228	248	280	288	4.35	3.90	4.00	4.00	4	0
		(320)	330	(341)		(3.64)	3.71	(3.54)			
6	3-Chlor-1-methoxy-isochinolin	231	254	263	273	4.71	3.63	3.68	3.69	-6.1	+
		284	333	346		3.63	3.76	3.73			
		221	(255)	264	273	4.53	(3.51)	3.75	3.90	4	0
		284	318	328		3.89	3.56	3.51			
7	3-Chlor-6-methoxy-isochinolon-(1)	232	260	269	280	4.71	3.70	3.68	3.62	-4.06	+
		330	343			3.73	3.68				
		249	(258)	279	290	4.71	(4.21)	3.82	3.77	4	0
		316	326			3.54	3.48				
8	3-Chlor-6-methoxy-2-methyl-isochinolon-(1)	(242)	248	~288b		(4.73)	4.84	3.78		-4.9	+
		~320b				3.69					
		241	252	(258)	305	4.47	4.39	(4.37)	3.90	13	-
		~320b	(244)			3.58					
9	3-Chlor-1,6-dimethoxy-isochinolin	284	318	328		4.68	(4.26)	3.80	3.79	4	0
		240	(249)	~270b	~280b	4.66	(4.52)	3.59	3.60	4	0
		(302)	~320h			(3.38)	3.24				
		244	250	289	299	4.74	4.84	3.72	3.71	-2.7	+
10	3-Chlor-7-methoxy-isochinolon-(1)	325				3.64					
		231	(247)	(268)	276	4.49	(3.82)	(3.93)	4.09	4	0
		286	(330)	345	357	4.05	(3.53)	3.65	3.57		
		236	(268)	274	284	4.62	(3.85)	3.91	3.89	-4.9	+
11	3-Chlor-7-methoxy-2-methyl-isochinolon-(1)	350	360			3.62	3.62				
		250b	292	(330)	344	4.04	3.98	(3.52)	3.64	12	-
		356				3.54					
		226	(247)	(271)	281	4.52	(3.93)	(3.93)	4.14	4	0
12	3-Chlor-1,7-dimethoxy-isochinolin	291	(330)	344	359	4.11	(3.58)	3.69	3.57		
		239	(270)	277	287	4.66	(3.87)	3.94	3.90	-6.1	+
		354	365			3.68	3.68				
		223	(240)	(261)	270	4.64	(4.24)	(3.89)	4.07	4	0
		280	334	345		4.10	3.58	3.56			
		240	(270)	275	284	4.70	(3.85)	3.88	3.92	-3.8	+
		354	364			3.67	3.69				

^{*)} 0 = Neutalmolekül, + = Kation, - = Anion, () = Schulter, b = breit.

stärker auswirken als am Carbonylsauerstoff. Demzufolge nehmen die Dissoziationskonstanten der korrespondierenden Säuren von Verbindung Nr. 6 (Tab. 4) um ca. 4 Zehnerpotenzen, die von Nr. 1 und 5 dagegen nur um maximal 2 Zehnerpotenzen im Vergleich zu nichtchlorierten Isochinolin-Derivaten zu. Die abgestufte Wirksamkeit des -I-Effektes führt somit zu einer Angleichung der Basizitäten von Ringstickstoff und Carbonylgruppe, wie es auch in den vergleichsweise geringen pK-Differenzen zwischen Verbindung Nr. 1 bzw. 5 und 6 zum Ausdruck kommt. Entsprechend der Basizitätsabnahme erfolgt bei Nr. 1 eine Erhöhung der Acidität von ähnlicher Größenordnung: Die N-H-Gruppe erreicht die Acidität von OH-Gruppen in Phenolen.

Deutlich erkennbar ist der unterschiedliche Einfluß von Substituenten mit +M-Effekt in Stellung 6 und 7. In Nr. 7 und 8 wird durch die Methoxygruppe die Elektrodendichte an der Carbonylgruppe erhöht, was eine nahezu identische Basizitätssteigerung (~0.3 pK-Einheiten) für beide Verbindungen im Vergleich zu Nr. 1

bzw. 5 zur Folge hat. Wesentlich stärker wirkt sich der Effekt am Ringstickstoff in Nr. 9 aus (Zunahme des basischen pK -Wertes um 0.53 Einheiten im Vergleich zu 6).



Tab. 4. pK -Werte und Lactam-Lactim-Gleichgewichtskonstanten $K_t = \frac{[NH]}{[OH]}$ bei 3-Chlor-isochinolon-(1) in Wasser/Methanol (9:1) bei 20°

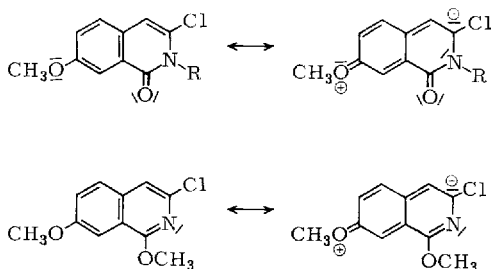
Nr. in Tab. 2		pK	K_t	% OH-Form	$\lambda_{\text{analyt.}}$ (m μ)
1	3-Chlor-isochinolon-(1)	-2.67 ± 0.1 9.13 ± 0.06	100 ± 7	1	280 300
4	Isochinolon-(1)	$-1.2^{14)}$ $12^{15)}$	$7.8 \cdot 10^{12)}$	$1.3 \cdot 10^{-3}$	
5	3-Chlor-2-methyl-isochinolon-(1)	-3.28 ± 0.1			280
	2-Methyl-isochinolon-(1)	$-1.80^{14)}$			
6	3-Chlor-1-methoxy-isochinolin	-1.28 ± 0.07			340
	1-Methoxy-isochinolin	$3.05^{14)}$			
7	3-Chlor-6-methoxy-isochinolon-(1)	-2.31 ± 0.1 9.33 ± 0.06	180 ± 18	0.6	249 250
8	3-Chlor-6-methoxy-2-methyl-isochinolon-(1)	-3.01 ± 0.1			251
9	3-Chlor-1.6-dimethoxy-isochinolin	-0.75 ± 0.06			249
10	3-Chlor-7-methoxy-isochinolon-(1)	-2.58 ± 0.05 9.07 ± 0.05	98 ± 12	1	240 292
11	3-Chlor-7-methoxy-2-methyl-isochinolon-(1)	-3.21 ± 0.13			280
12	3-Chlor-1.7-dimethoxy-isochinolin	-1.22 ± 0.08			240

Aus diesem unterschiedlichen Substituenteneinfluß bei Nr. 7 und 8 bzw. 9 läßt sich wiederum ableiten, daß in Nr. 7 die NH-Form im Gleichgewicht dominiert.

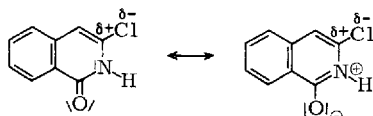
Substituenten mit +M-Effekt in Stellung 7 können nur indirekt (Abschwächung des -I-Effektes des Chloratoms) auf Carbonylgruppe und Ringstickstoffatom Einfluß nehmen, weshalb die Unterschiede in Basizität und Acidität von Nr. 10, 11 und 12 gegenüber 1, 5 und 6 deutlich geringer sind.

¹⁴⁾ A. Albert und J. N. Phillips, J. chem. Soc. [London] 1956, 1294.

¹⁵⁾ A. Albert, Heterocyclic Chemistry, S. 57, University of London, The Athlone Press 1959.



Die K_t -Werte der 3-Chlor-isochinolone-(1) sind um etwa $4-8 \cdot 10^2$ kleiner als der des Isochinolons-(1). Durch die Angleichung der Basizitäten von Ringstickstoffatom und Carbonylgruppe wird die Hydroxyform gegenüber nichtchlorierten Isochinolonen stärker begünstigt. Ein weiterer Grund für die Zunahme der Gleichgewichtskonzentration an Lactimform dürfte in einer Abnahme der Mesomerieenergie der Oxoform bei chlorierten Lactamen zu suchen sein:



Herrn Prof. Dr. H. Bredereck danken wir für die großzügige Förderung dieser Arbeit. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft gilt unser Dank für eine Sachbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

Zur Aufnahme der UV-Spektren diente der selbstregistrierende Spektrograph Cary Mod. 14 PM-50. Die Konzentrationen betragen 10^{-4} – $2.5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l. Nach einer näherungsweise Bestimmung der pK -Werte durch Aufnahme der UV-Spektren bei pH-Werten, die sich um jeweils etwa 1 Einheit voneinander unterschieden, erfolgte die exakte Ermittlung nach der von Albert¹⁶⁾ angegebenen Methode. Hierbei wurden für jeden pK -Wert 9 Messungen durchgeführt bei pH-Werten, die sich um je 0.2 pH-Einheiten voneinander unterschieden. Für den pH-Bereich 4–12 dienten Pufferlösungen niedriger Ionenstärke. Für die Messungen im negativen H_0 -Bereich¹⁷⁾ wurden Gemische aus Schwefelsäure und Wasser/Methanol (9:1) herangezogen.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem Modell 221 der Fa. Perkin-Elmer, die der NMR-Spektren mit dem Gerät A60 der Firma Varian.

1.3-Dichlor-isochinoline (2) aus 2-Oximino-indanonen-(1) (1)

Allgemeines: 10 mMol des 2-Oximino-indanons-(1) in 30–120 ccm frisch dest. Phosphoroxychlorid werden mit 11 mMol Phosphorpentachlorid solange bei 0° gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Nun sättigt man mit trockenem Chlorwasserstoff und erwärmt 2–15 Stdn. auf 60–70°, wobei Cyclisierung eintritt. Danach erwärmt man mit weiteren 11 mMol Phosphorpentachlorid 3–6 Stdn. auf 80–100°, destilliert das Phosphoroxychlorid i. Vak. ab und sublimiert den Rückstand bei 10^{-3} Torr. Die Rohprodukte werden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und umkristallisiert.

¹⁶⁾ A. Albert und E. Serjeant, Ionisation Constants, Methuen, London 1963.

¹⁷⁾ M. A. Paul und F. A. Long, Chem. Reviews **57**, 1 (1957).

1.3-Dichlor-5-methyl-isochinolin: Aus 0.90 g *2-Oximino-4-methyl-indanon-(1)*, 2×1.2 g *Phosphorpentachlorid* in 20 ccm Phosphoroxychlorid nach 2 Stdn. bei 0°, 12 Stdn. bei 60° und 4 Stdn. bei 80°. Sublimation bei 100° gibt 1.1 g mit Schmp. 110–115°; aus Methanol 0.93 g, Schmp. 121°.

$C_{10}H_7Cl_2N$ (212.1) Ber. C 56.63 H 3.33 Cl 33.43 N 6.61
Gef. C 56.91 H 3.49 Cl 33.66 N 6.37

1.3-Dichlor-7-methyl-isochinolin: Aus 0.50 g *2-Oximino-6-methyl-indanon-(1)* und 2×0.6 g *Phosphorpentachlorid* in 15 ccm Phosphoroxychlorid nach 2 Stdn. bei 10°, 4 Stdn. bei 70° und 4 Stdn. bei 90° sowie Sublimation bei 90° Ausb. 0.48 g (80%) mit Schmp. 112–115°. Nach erneutem Sublimieren bei 90° 0.36 g, Schmp. 113–114°.

$C_{10}H_7Cl_2N$ (212.1) Ber. C 56.63 H 3.33 Cl 33.43 N 6.61
Gef. C 56.89 H 3.55 Cl 33.22 N 6.43

1.3-Dichlor-5-methoxy-isochinolin: Aus 0.95 g *4-Methoxy-2-oximino-indanon-(1)* und 2×1.15 g *Phosphorpentachlorid* in 30 ccm Phosphoroxychlorid nach 2 Stdn. bei 0°, 4 Stdn. bei 60° und 5 Stdn. bei 100° sowie Sublimation bei 120° Ausb. 0.9 g, Schmp. 163–165°. Nach nochmaliger Sublimation bei 120° 0.61 g (54%), Schmp. 166–167°.

$C_{10}H_7Cl_2NO$ (228.1) Ber. C 52.66 H 3.09 Cl 31.09 N 6.14
Gef. C 52.61 H 3.03 Cl 30.79 N 5.93

1.3-Dichlor-6-methoxy-isochinolin: Aus 1.9 g *5-Methoxy-2-oximino-indanon-(1)* und 2×2.3 g *Phosphorpentachlorid* in 30 ccm Phosphoroxychlorid nach 3 Stdn. bei 0°, 12 Stdn. bei 60° und 4 Stdn. bei 80° sowie Sublimation bei 80°. Aus Methanol 1.30 g (57%), Schmp. 91–93°.

$C_{10}H_7Cl_2NO$ (228.1) Ber. C 52.66 H 3.09 Cl 31.09 N 6.14
Gef. C 52.46 H 3.21 Cl 31.16 N 5.88

1.3-Dichlor-7-methoxy-isochinolin: Aus 0.95 g *6-Methoxy-2-oximino-indanon-(1)* und 2×1.15 g *Phosphorpentachlorid* in 30 ccm Phosphoroxychlorid nach 2 Stdn. bei 0°, 12 Stdn. bei 60° und 6 Stdn. bei 80°. Sublimation bei 100° liefert 0.87 g (77%) mit Schmp. 156–162°; aus Cyclohexan 0.7 g, Schmp. 169–170°.

$C_{10}H_7Cl_2NO$ (228.1) Ber. C 52.66 H 3.09 Cl 31.09 N 6.14
Gef. C 52.40 H 3.25 Cl 31.18 N 6.08

1.3.7-Trichlor-isochinolin: Aus 1.0 g *6-Chlor-2-oximino-indanon-(1)* und 2×1.2 g *Phosphorpentachlorid* in 30 ccm Phosphoroxychlorid nach 2 Stdn. bei 0°, 12 Stdn. bei 60° und 4 Stdn. bei 80° sowie Sublimation bei 100°. Ausb. 1.2 g, Schmp. 155–160°; aus Methanol 0.92 g (77%), Schmp. 166–168°.

$C_9H_4Cl_3N$ (232.5) Ber. C 46.49 H 1.73 Cl 45.75 N 6.03
Gef. C 46.45 H 1.79 Cl 45.52 N 5.77

1.3-Dichlor-6.7-dimethoxy-isochinolin: Aus 1.1 g *5.6-Dimethoxy-2-oximino-indanon-(1)* und 2×1.1 g *Phosphorpentachlorid* in 25 ccm Phosphoroxychlorid nach 3 Stdn. bei 0°, 12 Stdn. bei 60° und 5 Stdn. bei 100°. Sublimation bei 130° liefert 1.24 g (93%), Schmp. 195–200°; nach nochmaliger Sublimation bei 130° 1 g, Schmp. 200–201°.

$C_{11}H_9Cl_2NO_2$ (258.1) Ber. C 51.19 H 3.52 Cl 27.48 N 5.43
Gef. C 51.20 H 3.31 Cl 27.22 N 5.22

1.3.8-Trichlor-5-methyl-isochinolin: Aus 1.0 g *7-Chlor-2-oximino-4-methyl-indanon-(1)* und 2×1.1 g *Phosphorpentachlorid* in 20 ccm Phosphoroxychlorid nach 2 Stdn. bei 20°, 15 Stdn.

bei 60° und 4 Stdn. bei 100°. Sublimation bei 100° ergibt 1.5 g, Schmp. 144–148°; weitere Sublimation bei 90° 0.88 g (73%), Schmp. 146–148°.

$C_{10}H_6Cl_3N$ (246.5) Ber. C 48.72 H 2.45 Cl 43.16 N 5.68
Gef. C 49.09 H 2.47 Cl 43.02 N 5.48

1.3.5-Trichlor-8-methyl-isochinolin: Aus 0.50 g *4-Chlor-2-oximino-7-methyl-indanon-(1)* und 2×0.55 g *Phosphorpentachlorid* in 30 ccm Phosphoroxychlorid nach $1/2$ Stde. bei 0°, $1 1/2$ Stdn. bei 20°, 4 Stdn. bei 60° und 4 Stdn. bei 100°. Sublimation bei 100°, Ausb. 0.53 g (90%) mit Schmp. 160–164°; aus Diisopropyläther 0.41 g (70%), Schmp. 165–166°.

$C_{10}H_6Cl_3N$ (246.5) Ber. C 48.72 H 2.45 Cl 43.16 N 5.68
Gef. C 48.91 H 2.46 Cl 42.92 N 5.44

1.3-Dichlor-5.8-dimethyl-isochinolin: Aus 0.90 g *2-Oximino-4.7-dimethyl-indanon-(1)* und 2×1.2 g *Phosphorpentachlorid* in 30 ccm Phosphoroxychlorid nach $1/2$ Stde. bei 0°, 12 Stdn. bei 20°, 2 Stdn. bei 60° und 3 Stdn. bei 90°. Sublimation bei 80°, Ausb. 0.57 g (53%), Schmp. 127–133°; aus Äthanol 0.47 g, Schmp. 136–137°.

$C_{11}H_9Cl_2N$ (226.1) Ber. C 58.43 H 4.01 Cl 31.37 N 6.20
Gef. C 58.59 H 4.05 Cl 31.16 N 6.02

1.3-Dichlor-7-nitro-isochinolin: Aus 1.03 g *6-Nitro-2-oximino-indanon-(1)* und 2×1.15 g *Phosphorpentachlorid* in 30 ccm Phosphoroxychlorid nach 2 Stdn. bei 0°, 12 Stdn. bei 60° und 6 Stdn. bei 80°. Sublimation bei 100°, Ausb. 1.2 g mit Schmp. 180–190°; aus Cyclohexan 0.78 g (64%), Schmp. 176–180°.

$C_9H_4Cl_2N_2O_2$ (243.1) Ber. C 44.47 H 1.66 Cl 29.17 N 11.53
Gef. C 44.56 H 1.94 Cl 29.46 N 11.42

1.3-Dichlor-isochinolin (2a): 4.0 g *2-Cyanmethyl-benzoesäure* und 10.4 g *Phosphorpentachlorid* werden in 20 ccm Phosphoroxychlorid 4 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und anschließend 5 Stdn. auf 90° erhitzt. Das Phosphoroxychlorid wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet. 4.9 g vom Schmp. 115°; aus Äthanol 3.0 g (61%), Schmp. 120° (Lit.³): 122–123°.

3-Chlor-1-methoxy-isochinoline (4)

Allgemeines: Die *1.3-Dichlor-isochinoline* werden mit überschüss. *Natriummethylat* in Methanol 2 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erhitzt, das Methanol i. Vak. abdestilliert, das Rohprodukt mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen.

3-Chlor-1-methoxy-isochinolin: Aus 1.0 g *1.3-Dichlor-isochinolin* und 0.2 g *Natrium* in 10 ccm *Methanol*. Ausb. 0.58 g (60%) Rohprodukt, Schmp. 64–71°. Nach Sublimation bei $100^{\circ}/10^{-3}$ Torr Ausb. 0.50 g (51%), Schmp. 72–73° (Lit.³): 73–74°.

3-Chlor-1.6-dimethoxy-isochinolin: Aus 1.0 g *1.3-Dichlor-6-methoxy-isochinolin* und 0.3 g *Natrium* in 15 ccm *Methanol*. Ausb. 0.90 g (95%) Rohprodukt, Schmp. 124°. Nach Schichtchromatographie an Kieselgel (PF 254 der Fa. Merck AG, Laufmittel Diisopropyläther, Eluens Aceton) wird bei $100^{\circ}/10^{-3}$ Torr sublimiert: 0.20 g (21%), Schmp. 126–128°.

$C_{11}H_{10}ClNO_2$ (223.7) Ber. C 59.06 H 4.50 Cl 15.85 N 6.26
Gef. C 58.77 H 4.65 Cl 15.98 N 5.97

3-Chlor-1.7-dimethoxy-isochinolin: Aus 0.60 g *1.3-Dichlor-7-methoxy-isochinolin* und 0.18 g *Natrium* in 10 ccm *Methanol*. Ausb. 0.59 g (100%) Rohprodukt, Schmp. 84–87°. Nach Schichtchromatographie wie oben und Umkristallisieren aus Methanol 0.35 g (59%), Schmp. 88–89°.

$C_{11}H_{10}ClNO_2$ (223.7) Ber. C 59.06 H 4.50 Cl 15.85 N 6.26
Gef. C 59.06 H 4.84 Cl 15.84 N 6.32

3,8-Dichlor-1-methoxy-5-methyl-isochinolin: Aus 0.60 g *1,3,8-Trichlor-5-methyl-isochinolin* und 0.26 g *Natrium* in 10 ccm *Methanol* 0.59 g (100%) mit Schmp. 130—132°; aus *Methanol* 0.5 g, Schmp. 133°.

$C_{11}H_9Cl_2NO$ (242.1) Ber. C 54.57 H 3.75 Cl 29.29 N 5.79
Gef. C 54.31 H 3.90 Cl 29.16 N 5.61

3-Chlor-2-methyl-isochinolone-(1) (6)

Allgemeines: *3-Chlor-isochinolone-(1)* werden in *Methanol* mit überschüss. *Kaliumhydroxid* und *Methyljodid* 2 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Das *Methanol* wird i. Vak. abdestilliert und das Rohprodukt mit *Natriumhydrogencarbonatlösung* und *Wasser* gewaschen.

3-Chlor-2-methyl-isochinolon-(1): Aus 0.30 g *3-Chlor-isochinolon-(1)*, 0.3 g *Kaliumhydroxid* und 1.3 g *Methyljodid* in 7 ccm *Methanol*. Sublimation bei 80°/10⁻² Torr, Ausb. 0.41 g (55%), Schmp. 108—109° (Lit.³); 111—112°.

3-Chlor-6-methoxy-2-methyl-isochinolon-(1): Aus 0.60 g *3-Chlor-6-methoxy-isochinolon-(1)*, 0.2 g *Kaliumhydroxid* und 1 g *Methyljodid* in 10 ccm *Methanol*. Ausb. 0.64 g (100%) mit Schmp. 134—137°. Nach Schichtchromatographie an *Kieselgel* (PF 254 der Fa. Merck AG) mit *Diisopropyläther* als Laufmittel und *Aceton* als Eluens wird bei 90°/10⁻² Torr sublimiert: 0.31 g, Schmp. 136—137°.

$C_{11}H_{10}ClNO_2$ (223.6) Ber. C 59.06 H 4.50 Cl 15.85 N 6.26
Gef. C 58.77 H 4.58 Cl 15.63 N 6.07

3-Chlor-7-methoxy-2-methyl-isochinolon-(1): Aus 0.50 g *3-Chlor-7-methoxy-isochinolon-(1)*, 0.2 g *Kaliumhydroxid* und 1 g *Methyljodid* in 10 ccm *Methanol*. Ausb. 0.53 g mit Schmp. 149—152°. Das, wie zuvor beschrieben, durch Schichtchromatographie gereinigte Produkt wird aus *Methanol* umkristallisiert: 0.35 g (66%), Schmp. 152—153°.

$C_{11}H_{10}ClNO_2$ (223.6) Ber. C 59.06 H 4.50 Cl 15.85 N 6.26
Gef. C 58.82 H 4.79 Cl 15.91 N 6.11

3,8-Dichlor-2,5-dimethyl-isochinolon-(1): Aus 0.60 g *3,8-Dichlor-5-methyl-isochinolon-(1)*, 0.2 g *Kaliumhydroxid* und 1 g *Methyljodid* in 10 ccm *Methanol* 0.42 g (66%) Rohprodukt, Schmp. 150—160°; aus *Benzol* 0.32 g, Schmp. 166—167°.

$C_{11}H_9Cl_2NO$ (242.1) Ber. C 54.57 H 3.75 Cl 29.29 N 5.79
Gef. C 54.65 H 3.79 Cl 29.40 N 5.51

3-Chlor-7-nitro-2-methyl-isochinolon-(1): Aus 0.50 g *3-Chlor-7-nitro-isochinolon-(1)*, 0.2 g *Kaliumhydroxid* und 1 g *Methyljodid* in 10 ccm *Methanol* 0.48 g (90%) Rohprodukt, Schmp. 212—230°. Nach Reinigung durch 2malige Sublimation bei 140°/10⁻³ Torr 0.30 g, Schmp. 230—231°.

$C_{10}H_7ClN_2O_3$ (238.6) Ber. C 50.35 H 2.95 Cl 14.86 N 11.74
Gef. C 50.33 H 3.06 Cl 15.10 N 11.97