

Notiz über eine verbesserte Darstellung von Isocarbostyryl und Carbostyryl

Jan J. M. Vandewalle, Ernest de Ruiter, Hans Reimlinger* und René A. Lenaers

Union Carbide European Research Associates, Brüssel*)

Eingegangen am 17. April 1975

Isocarbostyryl (1(2*H*)-Isochinolon) (**2a**) und Carbostyryl (2(1*H*)-Chinolon) sind wichtige Ausgangsprodukte für Synthesen in der Isochinolin- bzw. Chinolin-Reihe. Im Rahmen unserer Synthesen kondensierter Isochinoline¹⁾ benötigten wir größere Mengen von **2a**, für dessen Darstellung sich die Einstufensynthese von *Tschitschibabin*²⁾ anbot, wonach Isochinolin (**1a**) mit Kaliumhydroxid auf 220°C erhitzt wird.

Weniger bedeutsame Darstellungsmethoden sind die Isomerisierung von Isochinolin-*N*-oxid³⁾, die Diazotierung von 1-Aminoisochinolin und anschließende „Phenolverkochung“ des Diazoniumsalzes⁴⁾, die Reaktion von Isocumarin oder seinem Thioanalogen mit Ammoniak⁵⁾, die Decarboxylierung von Isocarbostyrylcarbonsäuren⁶⁾, die basische Umlagerung von Aminophthalidylmethan⁷⁾ sowie die enzymatische Oxidation von Isochinolin⁸⁾.

Die Tatsache, daß die *Tschitschibabin*-Hydroxylierung außerdem nur einmal⁹⁾ in der Literatur zur Synthese von **2a** beschrieben wurde, wird bei Begegnung der experimentellen Schwierigkeiten verständlich. Die von *Tschitschibabin* angegebenen Ausbeuten (62,3%) sind optimal und werden nur erreicht, wenn absolut trockenes und pulverisiertes Kaliumhydroxid verwendet und mit kleinen Quantitäten gearbeitet wird. Die größte Schwierigkeit tritt jedoch beim Rühren der beiden Phasen während der Reaktion auf. Aufgrund der Inhomogenität des Reaktionsgemisches kann die Reaktion plötzlich und unter heftiger Wasserstoffentwicklung starten. Das Arbeiten mit größeren Mengen ist daher nicht ungefährlich.

*) Anfragen nach Sonderdrucken bei H. R.: Redaktion „Die Makromolekulare Chemie“, D-65 Mainz, Hegelstr. 45.

¹⁾ H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle und W. R. F. Lingier, Chem. Ber. 103, 1960 (1970), und nachfolgende Mitteil.

²⁾ A. E. *Tschitschibabin* und A. I. *Kourssanova*, J. Russ. Phys. Chem. Soc. 62, 1211 (1930) [C. A. 25, 2727 (1931)].

³⁾ A. Albert und J. N. Phillips, J. Chem. Soc. 1956, 1294; E. Ochiai und M. Ikehara, Pharm. Bull. Japan 3, 369, 454 (1955); M. M. Robison und B. L. Robison, J. Org. Chem. 21, 1337 (1956).

⁴⁾ A. E. *Tschitschibabin* und M. P. *Oparina*, J. Russ. Phys. Chem. Soc. 50, 543 (1920) [C. A. 18, 1502 (1924)]; G. W. Ewing und E. A. Steck, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1281 (1946); H. E. Jansen und J. P. Wibaut, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 56, 706 (1937).

⁵⁾ D. J. Dijkman und G. T. Newbold, J. Chem. Soc. 1951, 1213; E. Bamberger und W. Trew, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 198 (1894).

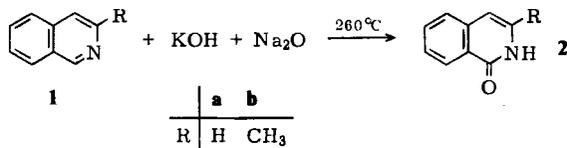
⁶⁾ E. Bamberger und M. Kitschelt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 25, 1138 (1892); J. M. Boyer und L. R. Morgan, J. Amer. Chem. Soc. 83, 919 (1961); W. Dieckmann und W. Meiser, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 3253 (1908).

⁷⁾ J. W. Wilson, E. L. Anderson und G. E. Ulyott, J. Org. Chem. 16, 800 (1951).

⁸⁾ W. E. Knox und W. I. Grossman, J. Amer. Chem. Soc. 70, 2172 (1948); R. Itah, M. Hamana und Y. Hashimoto, J. Pharm. Soc. Japan 63, 230 (1949).

⁹⁾ R. B. Engl und L. L. Ingraham, J. Org. Chem. 26, 4933 (1961).

Diese Komplikationen wurden durch Arbeiten in homogener Phase beseitigt. Am besten bewährte sich ein äquimolares Gemisch aus Kaliumhydroxid und Natriumoxid¹⁰⁾, das bei ca. 200 bis 210°C schmolz. Bei Verwendung eines äquimolaren Gemisches der beiden Hydroxide war ein Erhitzen auf 400°C vor der Zugabe von **1a** zur Schmelze unbedingt erforderlich, um dieselbe Aktivität zu erzielen. Unter diesen Bedingungen war die Reaktion einfach durchzuführen. An einem Tag konnten bequem 5 kg reines **2a** in ca. quantitativer Ausbeute im Laboratoriums-Maßstab analysenrein dargestellt werden.



Eine Verbesserung der *Tschitschibabin*-Hydroxylierung wurde auch im Falle des 3-Methylisochinolin (**1b**) erzielt, das zu 76% 3-Methylisocarbostyryl (**2b**) lieferte. Aus Chinolin wurde in 70proz. Ausbeute Carbostyryl dargestellt.

Experimenteller Teil

1(2H)-Isochinolon (Isocarbostyryl) (**2a**)

a) Bei Verwendung von Na_2O : In einem stählernen Reaktionsgefäß erhitze man 336 g (5.9 mol) KOH (techn.) und 186 g (3.0 mol) Natriumoxid auf 220–230°C unter vorsichtigem Rühren und fügte dann 582 g (4.5 mol) Isochinolin zu. Die Wasserstoffentwicklung setzte sofort ein und war nach wenigen min beendet. Nach Ende der Reaktion kühlte man auf 200°C ab, fügte vorsichtig Wasser zu und goß die heiße alkalische Lösung auf Eis/Wasser. Danach säuerte man mit konz. Salzsäure an, filtrierte ab, wusch mit Wasser neutral und trocknete. Ausb. 542 g (83%) analysenreines Produkt, Schmp. 208–209°C (Lit.²⁾ 209–210°C).

b) Bei Verwendung von NaOH: 925 g (16 mol) KOH (techn.) und 375 g (9.4 mol) NaOH (techn.) erhitze man in einem 5-Liter-Stahlgefäß 15 min unter Stickstoff auf 475°C, kühlte die Schmelze auf 240°C ab und fügte unter starkem Rühren während 2 h und 35 min langsam 1500 g (11.6 mol) Isochinolin zu. Danach kühlte man langsam auf 200°C ab und gab während 1 h insgesamt 2 Liter Wasser tropfenweise zu, um ein Erstarren zu verhindern, wobei die Temp. auf 80°C fiel. Das Reaktionsgefäß wurde nun geöffnet, der viskose Kolbeninhalt in 10 Liter Wasser gegossen, filtriert, mit 0.5 N HCl und danach mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 1640 g (98%), Schmp. 208–209°C.

3-Methyl-1(2H)-isochinolon (3-Methylisocarbostyryl) (**2b**): Wie oben unter a) beschrieben, wurden aus 858 g (6.0 mol) 3-Methylisochinolin, 456 g (8.0 mol) KOH (techn.) und 248 g (4.0 mol) Natriumoxid 725 g (76%) Produkt vom Schmp. 214°C (Lit.¹¹⁾ 214–215°C erhalten.

2(1H)-Chinolon (Carbostyryl): Wie bei **2a** unter b) beschrieben; aus 1500 g (11.6 mol) Chinolin, 925 g (16 mol) KOH (techn.) und 375 g (9.4 mol) NaOH (techn.) Ausb. 1015 g (70%), Schmp. 193°C (Lit.¹²⁾ 192°C).

¹⁰⁾ Der „normale“ Feuchtigkeitsgehalt von kommerziellem Kaliumhydroxid beträgt ca. 13%, was ca. 0.5 mol Wasser/mol Kaliumhydroxid entspricht.

¹¹⁾ E. J. Moriconi, F. J. Creegan, C. K. Donovan und F. A. Spano, J. Org. Chem. **28**, 2215 (1963).

¹²⁾ M. Henze, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 1566 (1936).