

- [6] J. J. RICHARD & C. V. BANKS, *J. org. Chemistry* **28**, 123 (1963); D. SEYFERTH, D. E. WELCH & J. K. HEEREN, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 1100 (1964).
- [7] G. M. KOSOLAPOFF, *J. chem. Soc.* **1965**, 6638.
- [8] P. T. KEOUGH & M. GRAYSON, *J. org. Chemistry* **27**, 1817 (1962).
- [9] M. I. KABACHNIK, T. Y. MEDVED', Y. M. POLIKARPOV & K. S. YUDINA, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1962**, 1584.
- [10] R. W. TURNER & A. H. SOLOWAY, *J. org. Chemistry* **30**, 4031 (1965).
- [11] M. I. KABACHNIK, T. Y. MEDVED', Y. M. POLIKARPOV & K. S. YUDINA, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk* **1961**, 2029; *Chem. Abstr.* **11609d** (1962).
- [12] M. BAIZER, U.S. Pat. 3249521 (1966); *Chem. Abstr.* **65**, 7217g (1966).
- [13] V. S. TSIVUNIN, G. KAMAI, V. V. KORMACHER & G. S. UKADER, *J. obšč. Chim.* **36**, 1430 (1966); *Chem. Abstr.* **66**, 1075, 11007t (1967).
- [14] P. T. KEOUGH & M. GRAYSON, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 3919 (1960).
- [15] L. MAIER, in *Progress in Inorganic Chemistry*, Vol. **5**, 27 (1963).
- [16] H. SCHINDLBAUER, L. GOLSER & V. HILZENSAUER, *Chem. Ber.* **97**, 1150 (1964); K. A. PETROV, V. A. PARSHINA & A. F. MANNILOV, *J. obšč. Chim.* **35**, 1602 (1965).
- [17] L. MAIER, *Helv.* **47**, 2129 (1964).
- [18] L. D. QUIN & H. G. ANDERSON, *J. org. Chemistry* **29**, 1859 (1964).
- [19] H. SCHINDLBAUER & V. HILZENSAUER, *Mh. Chem.* **96**, 961 (1965).
- [20] F. G. MANN & M. J. PRAGNELL, *Chemistry & Ind.* **1964**, 1386; *J. chem. Soc.* **1965**, 4120.
- [21] K. ISSLEIB & D. W. MÜLLER, *Chem. Ber.* **92**, 3175 (1959).
- [22] G. M. KOSOLAPOFF & A. D. BROWN, *J. chem. Soc. (C)* **1967**, 1789.

49. Über die Synthese von 1,4-Benzoxazepinen und ihre Umlagerung in Isochinoline¹⁾

von K. Schenker

Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazeutika
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Schweiz

(7. II. 68)

Summary. The syntheses of 3-phenyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,4-benzoxazepine (**2**) and 3-phenyl-5-ethoxy-1,4-benzoxazepine (**14**) are described. **2** rearranges under the influence of sodamide into the isoquinoline derivatives **4**, **5** and **6** respectively; **14** is converted quantitatively into 1-ethoxy-3-phenyl-4-hydroxy-isoquinoline (**16**) in boiling methanol, even in the absence of a strong base. Possible reaction mechanisms are discussed.

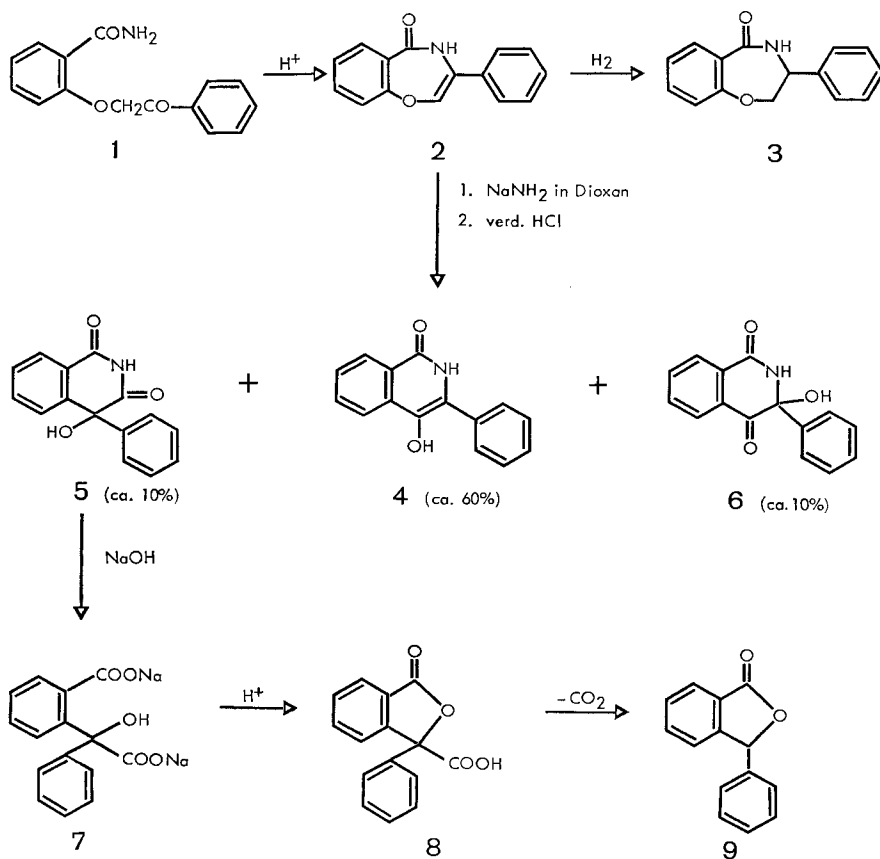
Verbindungen mit dem 1,4-Benzoxazepin-Gerüst sind in der chemischen Literatur erst in den letzten zehn Jahren – und auch dann nur sporadisch – aufgetaucht. Dabei wurde ausschliesslich die Herstellung von 2,3,4,5-Tetrahydro-1,4-benzoxazepinen [1] sowie von 3-Oxo- [2] bzw. 5-Oxo- [3] und schliesslich einer ganzen Reihe von 3,5-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepinen [4] beschrieben, und in einzelnen Fällen wurden auch gewisse pharmakologische Wirkungsqualitäten dieser Verbindungsklasse hervorgehoben. Diese Ausgangslage veranlasste uns, Abkömmlinge des 1,4-Benzoxazepins selbst und seiner 4,5-Dihydrostufe herzustellen. Wir beschreiben hier unsere Synthese und berichten dann über eine interessante Umlagerung der 1,4-Benzoxazepine in Isochinoline.

¹⁾ Vorgetragen an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft vom 19. Februar 1966 in Basel.

Kondensiert man Salicylsäureamid in Aceton mit Phenacylchlorid in Gegenwart von Pottasche, so erhält man das erwartete 2-Phenacyl-oxy-benzamid (**1**). Dieses wird mit katalytischen Mengen von *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol am Wasserabscheider gekocht. Dabei erfolgt nahezu quantitativ der Ringschluss zum 3-Phenyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,4-benzoxazepin (**2**). Die spektralen Eigenschaften der Verbindung **2** und ihres Hydrierungsproduktes **3** (vgl. experimenteller Teil) lassen über die Struktur von **2** keine Zweifel aufkommen. Mit verdünnter Säure lässt sich **2** überdies leicht wieder zum Ausgangsketon hydrolysieren.

Eine interessante Umlagerung erleidet **2** bei der Behandlung mit Natriumamid in siedendem Dioxan. Zwar lässt sich die Verbindung unter milden Reaktionsbedingungen (Pottasche/Aceton) mit Alkylhalogeniden am Lactamstickstoff normal alkylieren. Versucht man jedoch in herkömmlicher Weise die Alkylierung mit Natriumamid durchzuführen, so erhält man nicht weniger als *fünf* Produkte, von denen keines mehr das Gerüst des 1,4-Benzoxazepins **2** aufweist. Offensichtlich wird letzteres durch Natriumamid vor der eigentlichen Alkylierung umgelagert. Es lag deshalb nahe, die Zugabe von Alkylhalogenid überhaupt zu unterlassen und die «primären» Umlage-

Formelschema 1



rungsprodukte direkt zu fassen. Wenn man **2** mit etwas mehr als einem Äquivalent Natriumamid 15 Stunden in absolutem Dioxan zum Sieden erhitzt und das abgekühlte Reaktionsgemisch (eine Suspension von leuchtend gelben Natriumsalzen) in eiskalte stark verdünnte Salzsäure giesst, dann können durch fraktionierte Kristallisation und sorgfältiges Aufarbeiten der wässrigen Mutterlauge die drei Umlagerungsprodukte **4**, **5** und **6** isoliert werden. Die Umlagerung des Ausgangsmaterials ist unter den gewählten Reaktionsbedingungen vollständig.

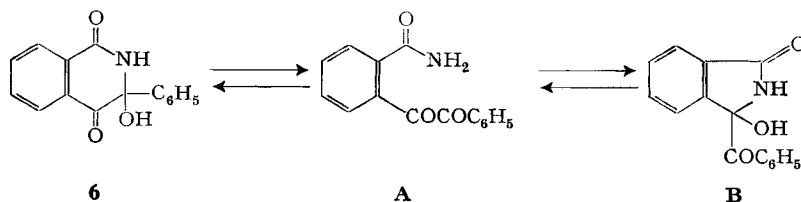
a) Das Hauptumlagerungsprodukt, das sich wegen seiner Schwerlöslichkeit in den üblichen Lösungsmitteln leicht reinigen lässt (Ausbeute ca. 60%), ist das 3-Phenyl-4-hydroxy-1,2-dihydroisochinolin-1-on (**4**), eine Verbindung, die schon vor langer Zeit von ULRICH [5] hergestellt worden ist.

b) Das Umlagerungsprodukt **5**, das sich aus den Kristallisationsmutterlauge von **4** isolieren lässt, erwies sich identisch mit dem von PFEIFFER & JAENSCH [6] beschriebenen 4-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1,3-dion. Auch diese Verbindung löst sich wie **4** leicht in kalter 2N Natronlauge. Während aber **4** sich auch nach längerem Stehenlassen seiner alkalischen Lösung durch Ansäuern regenerieren lässt, wird **5** unter Abspaltung von Ammoniak glatt zum Dinatriumsalz der Hydroxydicarbonsäure **7** hydrolysiert. Behandlung mit Mineralsäuren liefert die Lactonsäure **8**, die beim Schmelzen zum Phenylphtalid **9** decarboxyliert wird.

c) Das dritte Umlagerungsprodukt **6** schliesslich war nicht nur am schwersten rein zu gewinnen; auch die Aufklärung seiner Struktur bot am meisten Schwierigkeiten. Auf Grund einer Reihe chemischer Umwandlungen konnten wir der Verbindung die Struktur eines 1,4-Dioxo-3-phenyl-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins zuweisen.

Die Strukturaufklärung von **6** wurde zunächst durch verschiedene Befunde erschwert. Die Verbindungen **5** und **6** (Bruttoformel $C_{15}H_{11}NO_3$) besitzen ein Sauerstoffatom mehr als **2** bzw. **4** (Bruttoformel $C_{15}H_{11}NO_2$). Die naheliegende Vermutung, sie entstünden durch Oxydation mit Luftsauerstoff im Verlaufe der Reaktion, trifft nicht zu. Der rigorose Ausschluss von Sauerstoff hat nämlich keinen Einfluss auf Natur und Mengenverhältnisse der Umlagerungsprodukte. Dagegen liess sich leicht zeigen, dass **5** und **6** Folgeprodukte des «primären» Umlagerungsproduktes **4** sind. Erhitzt man **4** in Dioxan mit Natriumamid 20 Stunden zum Sieden, so kann man im Reaktionsgemisch neben unverändertem **4** (ca. 60%) auch **5** (ca. 10%) und **6** (ca. 20%) nachweisen.

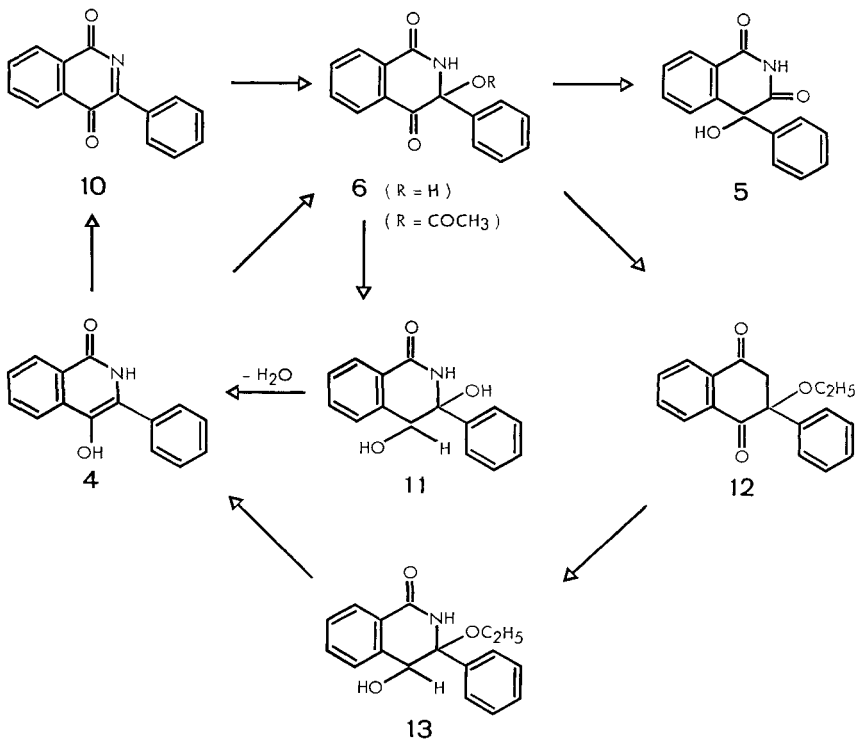
Beim Versuch, die Verbindung **6** durch Sublimation im Hochvakuum zu reinigen, stellten wir fest, dass sie sich bei Temperaturen über 180° glatt in das Isomere **5** umwandelt (siehe Formelschema 2). Es liegt hier offensichtlich eine thermische Acyloin-Umlagerung [7] vor.



Bei der Interpretation der Spektren (IR-, UV-, NMR- und Massenspektren, vgl. exper. Teil) stiessen wir auf weitere Schwierigkeiten. Es zeigte sich nämlich, dass von den drei in Betracht gezogenen, formell leicht ineinander überführbaren isomeren Strukturen **6**, **A** und **B**, nur gerade **A** mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Die Struktur **B** liess sich unseres Erachtens auf Grund der Spektraldaten nicht ohne weiteres eliminieren²⁾.

Wir mussten daher die Struktur von **6** auf chemischem Wege sicherstellen. Zunächst fanden wir einen einfachen und ergiebigen Weg, **6** aus dem «primären» Umlagerungsprodukt **4** zu erhalten. Oxydiert man **4** mit Quecksilber(II)-acetat in Eisessig bei 80°, so erhält man die Acetoxyverbindung **6** (R = COCH₃), die ausserordentlich leicht hydrolysiert wird und sich schon beim Umkristallisieren aus wässrigem Aceton zur gewünschten Verbindung **6** (R = H) verseifen lässt. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

Formelschema 2



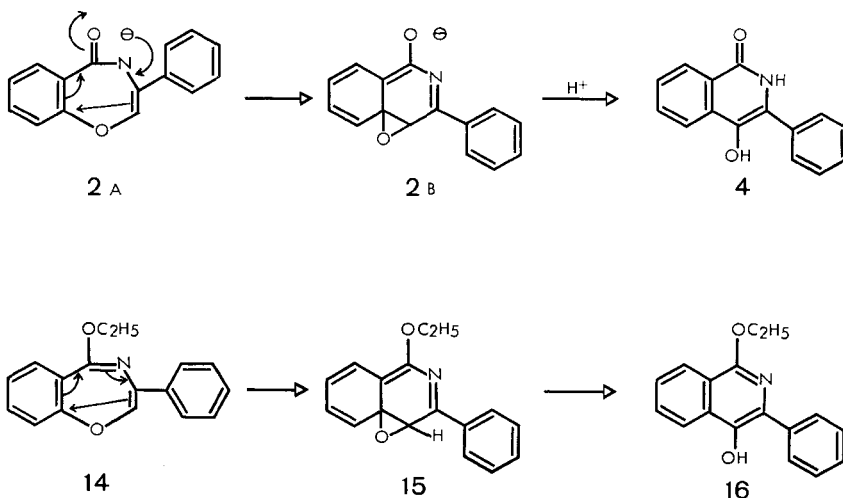
Die Reduktion von **6** (R = H) mit Natriumborhydrid in wässrigem Methanol führt zum Dihydroxylactam **11**, das unter der Einwirkung von verd. Salzsäure direkt **4** liefert. – Lässt man andererseits **6** (R = H) in absolutem Äthanol mit einer

²⁾ So deutete das Massenspektrum, das bei m/e 105 (C₆H₅CO⁺) einen starken Pik aufweist, zunächst eher auf das Vorliegen von **B** hin. Immerhin lässt sich das Auftreten dieses Piks auch mit der Struktur **6** in Einklang bringen.

katalytischen Menge Toluolsulfonsäure stehen, so bildet sich schon bei Raumtemperatur der Äthyläther **12**, dessen Reduktion mit Natriumborhydrid zum Hydroxyäther **13** führt. Dieser ist thermisch wenig stabil und liefert schon in siedendem Chloroform durch Elimination von Äthanol das ursprüngliche Ketolactam **4** zurück.

Den Mechanismus der Umlagerung **2** → **4** und die Oxydation zu **5** und **6** haben wir nicht untersucht. Hingegen können wir aus der Struktur der Umlagerungsprodukte einen plausiblen Reaktionsablauf herleiten: Das Anion **2A** geht in ähnlicher Weise wie beim valenztautomeren Übergang Oxepin → Benzoloxid [8] *via* **2B** in das Isochinolinderivat **4** über. Da, wie schon eingangs erwähnt, Sauerstoff an der Entstehung der Oxydationsprodukte **5** und **6** offenbar nicht beteiligt ist, nehmen wir an, dass **4** unter dem Einfluss von Natriumamid teilweise zum Aza-naphtochinon **10** dehydriert wird, das allerdings unter den Reaktionsbedingungen Nucleophile an die C = N-Bindung addiert. Beim Aufarbeiten mit Säure erhält man daher das Hydratationsprodukt von **10**, nämlich **6**. Die Acyloin-Umlagerung von **6** zu **4** haben wir bereits erwähnt.

Formelschema 3



Die Behandlung von **2** mit Triäthyloxonium-tetrafluorborat [9] führt zum 3-Phenyl-5-äthoxy-1,4-benzoxazepin (**14**). Diese Verbindung, die in 4,5-Stellung eine echte C = N-Doppelbindung besitzt, lässt sich viel leichter umlagern als das Lactam **2**, dessen 4,5-Bindung nur Partialdoppelbindungscharakter hat. Schon in siedendem Methanol geht **14** innert 10 Stunden – wahrscheinlich über das Oxid **15** – in das Isochinolinderivat **16** über.

Mit dieser Ringverengung verwandte Reaktionen haben vor kurzem VOGEL & GÜNTHER [8] für Oxepin und HOFMANN [10] für Benz[b]oxepin beschrieben.

Den Herren Dr. R. F. ZÜRCHER und Dr. F. STUBER danke ich für die Diskussion einiger NMR-Spektren, Herrn H. SCHNEIDER für seine experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil³⁾

2-Phenacyloxy-benzamid (1). 95,9 g (0,7 Mol) Salicylsäureamid, 124 g (0,8 Mol) Phenacylchlorid, 290 g feingemahlene Pottasche und 2 g Kaliumjodid werden in 1750 ml Aceton unter Rühren 12 Std. zum Sieden erhitzt. Man filtriert in der Wärme von den anorganischen Salzen ab und dampft im Wasserstrahlvakuum ein. Der ölige Rückstand wird in 800 ml Chloroform gelöst und durch mehrfaches Ausschüteln mit eiskalter 1N NaOH vom noch vorhandenen Salicylsäureamid befreit. Die Chloroformlösung wäscht man mit Wasser neutral, trocknet sie über wasserfreiem Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel i. V. ab. Der Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert: 128,2 g (71,7% d.Th.) grünliche Kristalle, Smp. 134–137°. Die Analysenprobe schmilzt nach nochmaligem Umkristallisieren aus Essigester bei 136–137°. IR.-Spektrum: Maxima bei 3380; 3245; 1692; 1656; 1592 cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (255,26) Ber. C 70,58 H 5,13% Gef. C 70,61 H 5,13%

3-Phenyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,4-benzoxazepin (2). 99 g (0,39 Mol) 2-Phenacyloxy-benzamid löst man in 450 ml Toluol bei 70°. Dann fügt man 2,5 g *p*-Toluolsulfonsäure hinzu und erhitzt am Wasserabscheider zu kräftigem Sieden. Nach 4 Std. hat sich die theoretische Menge von Wasser (7 ml) abgeschieden. Man kocht noch weitere 2 Std. unter Rückfluss und lässt die Lösung abkühlen, zuletzt bei 0°. Das Produkt kristallisiert dabei in groben Prismen aus. Man nutsch ab und wäscht gut mit Petroläther/Äther (1:1) nach. Man erhält so 85,0 g (92,5%) fast farbloses **2** vom Smp. 164–166°. Einmalige Umkristallisation einer Probe aus Methanol-Äther gibt farblose Nadeln vom Smp. 166,5°. IR.-Spektrum: 3435; 1661; 1603 cm^{-1} . UV.-Spektrum: λ_{max} 227 nm ($\epsilon = 19500$); 250 nm ($\epsilon = 15000$, Schulter). NMR.-Spektrum: 6,60 (s, Vinyl-H); 6,90–8,05 (m, 9 Phenyl-H); 8,9 (CONH-). Die Verbindung ist in 2N NaOH nicht löslich.

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (237,25) Ber. C 75,83 H 4,67 N 5,90% Gef. C 75,99 H 4,82 N 5,90%

3-Phenyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (3). 2,37 g (10 mMol) **2** werden in 20 ml Essigester in Gegenwart von 0,3 g 10-proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur katalytisch hydriert. Innert 20 Min. werden unter leichter Selbsterwärmung 245 ml (10,9 mMol) Wasserstoff aufgenommen. Die Hydrierung geht langsam weiter und wird deshalb unterbrochen. Der Katalysator wird durch Filtration entfernt, das Lösungsmittel abdestilliert: 1,80 g (75%) farblose Kristalle vom Smp. 98–99°. IR.-Spektrum: 3415; 1667/1647 (Dublett); 1605 cm^{-1} . UV.-Spektrum: λ_{max} 294 nm ($\epsilon = 1850$); starke Endabsorption ab 250 nm. NMR.-Spektrum: 4,4 (d, –O–CH₂–); 4,75 (m, –N–CH–); 6,8–8,3 (m, 9 Phenyl-H + NH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (239,26) Ber. C 75,30 H 5,48 N 5,85% Gef. C 75,09 H 5,62 N 5,79%

1-Oxo-3-phenyl-4-hydroxy-1,2-dihydro-isochinolin (4). Zu einer Lösung von 20 g (0,084 Mol) 3-Phenyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,4-benzoxazepin (**2**) in 500 ml abs. Dioxan gibt man portionsweise 3,9 g (0,1 Mol) pulverisiertes Natriumamid und erhitzt dann 15 Std. zum Sieden. Dabei wird das Gemisch unter einer Atmosphäre reinen Stickstoffs kräftig gerührt. Die ursprünglich klare gelbe Lösung trübt sich nach ca. 30 Min. unter Abscheidung eines leuchtend gelben kristallinen Pulvers. Nach 15 Std. liegt ein gelber Kristallbrei vor, der abgekühlt und in ein Gemisch von 250 ml 2N HCl und 1500 ml Wasser eingetragen wird. Dabei kristallisiert ein farbloses Produkt aus. Nach 2 Std. Stehen bei 0° nutsch man ab und wäscht mit viel Wasser. Nach mehrstündigem Trocknen im Vakuum bei 70° erhält man 16,0 g Material, das bei 190° zu sintern beginnt und von 235–250° schmilzt. Umkristallisation aus Dimethylformamid liefert 12,4 g (62%) hellgelbe grobe Prismen vom Smp. 257–263° (Sintern ab 230°). Die Verbindung löst sich in wässrigem Natriumhydrogencarbonat mit gelber Farbe. IR.-Spektrum (Nujolpaste): Breite Bande von 3225–2900; 1630; Dublett bei 1605/1595 cm^{-1} . UV.-Spektrum: λ_{max} 318 nm ($\epsilon = 14700$); 225 nm ($\epsilon = 22500$, Schulter) und starke Endabsorption. Nach Zugabe von einem Tropfen 2N NaOH in die Messzelle: λ_{max} 380 nm ($\epsilon = 11200$) und sehr starke Endabsorption. NMR.-Spektrum (in Dimethylsulfoxid-d₆): 11,0 (m, enolisches OH); 7,35–8,50 (m, 9 Phenyl-H und -CONH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (237,25) Ber. C 75,93 H 4,67 O 13,49% Gef. C 75,85 H 4,80 O 13,58%

³⁾ Sdp. und Smp. sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren wurden, sofern nicht anders erwähnt, in Methylchlorid, die UV.-Spektren in Feinsprit und die Protonenresonanzspektren in CDCl_3 bei 60 MHz und Tetramethylsilan als internem Standard und Nullpunkt der ppm-Skala aufgenommen.

Die Verbindung ist identisch (Smp., Spektren) mit dem von uns nach ULRICH [5] hergestellten 1-Oxo-3-phenyl-4-hydroxy-1,2-dihydro-isochinolin (**4**).

1,3-Dioxo-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**5**). Die Mutterlauge der im vorangegangenen Versuch beschriebenen Umkristallisation aus Dimethylformamid wird i. V. eingedampft und der Rückstand (3,6 g) mit Äther digeriert; 2,0 g (10%) farblose Kristalle, Smp. 190–194° (Sintern ab 180°). Durch Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man dünnschichtchromatographisch reines **5** vom Smp. 193–194°⁴). IR.-Spektrum (in Nujol): 3390; 3175; 3075; 1727/1706/1686 (Triplet); 1600 cm⁻¹. UV.-Spektrum: λ_{max} 245 nm (ε = 8500); 298 nm (ε = 1450). Nach Zugabe von 1 Tropfen 2N NaOH: λ_{max} 267 nm (ε = 7300) und sehr starke Endabsorption. NMR.-Spektrum (in Dimethylsulfoxid-d₆): 11,5 (s, OH); 7,35–8,5 (m, 9 Phenyl-H + CO-NH).

C ₁₅ H ₁₁ NO ₃	Ber.	C 71,14	H 4,37	N 5,53	O 18,95%
(253,25)	Gef.	„ 71,13	„ 4,45	„ 5,48	„ 19,11%

Die Verbindung ist in verd. NaOH in der Kälte gut löslich und lässt sich, falls man nach kurzer Zeit wieder ansäuert, unverändert zurückgewinnen.

1,4-Dioxo-3-phenyl-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**6**). Extrahiert man das salzsaure wässrige Filtrat, das bei der Isolierung von **4** und **5** anfällt, dreimal mit Chloroform, wäscht die vereinigten Chloroformauszüge mit Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat, so bleiben beim Abdampfen des Lösungsmittels 3,8 g semikristallines Material zurück. Man digeriert mit wenig Essigester und erhält 1,8 g (9%) leicht beige Kristalle vom Smp. 181–183° (Sintern bei 175°). Umkristallisieren aus Chloroform-Essigester gibt grobkörnige Kristalle, Smp. 181–183°, unlöslich in Säure sowie in Lauge. IR.-Spektrum: breite, diffuse Bande von 3335–2940; 1712 (Schulter); 1675; 1603/1585 cm⁻¹ (Dublett). UV.-Spektrum: Allmählich zunehmende Absorption ab 330 nm mit flachem Maximum bei ca. 290 nm (ε = 2000), Schulter bei 243 nm (ε = 12500) und λ_{max} bei 218 nm (ε = 29000). Unverändert bei Zusatz von Alkali. NMR.-Spektrum (100 MHz): 7,1–8,25 (m, 9 Phenyl-H); 6,95 (s, CONH); 4,95 (s, OH).

C ₁₅ H ₁₁ NO ₃	Ber.	C 71,14	H 4,37	N 5,53	O 18,95%	Mol.-Gew.	253,25
(253,25)	Gef.	„ 71,07	„ 4,51	„ 5,66	„ 18,75%	„	253 ⁵)

Behandlung von **5** mit Natronlauge; Hydroxydicarbonsäure **7** und Lactonsäure **8**. Man lässt die gelbliche Lösung von 2,53 g (10 mMol) **5** in 20 ml 2N NaOH 20 Std. bei 25° stehen. Es entweicht langsam Ammoniak und es bildet sich ein grobkristalliner Niederschlag, der abfiltriert und mit Äthanol gewaschen wird. Es liegt das Monohydrat des Natriumsalzes von 2-Carboxybenzilsäure (**7**), Smp. 250° (Zers.), vor.

C ₁₅ H ₁₀ O ₅ Na ₂ · H ₂ O (316,22)	Ber.	Na 13,74%	Gef.	Na 13,51%
--	------	-----------	------	-----------

2,0 g des Natriumsalzes werden in 50 ml Wasser heiss gelöst. Man säuert mit 2N HCl an und extrahiert die freie Säure mit Chloroform: 1,30 g der Lactonsäure **8**, die langsam durchkristallisiert; nach Umlösen aus Essigester-Petroläther Smp. 138–140° (Gasentwicklung). IR.-Spektrum: breite Absorption bei 3450–2220; 1761; 1715 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: 11,1 (s, COOH); 7,15–8,1 (m, 9 Phenyl-H).

C ₁₅ H ₁₀ O ₄ (254,23)	Ber.	C 70,86	H 3,96	O 25,17%	Gef.	C 70,45	H 3,97	O 24,82%
---	------	---------	--------	----------	------	---------	--------	----------

3-Phenylphtalid (**9**). 160 mg der Lactonsäure **8** werden in einem Reagenströhrchen auf 150° bis zum Aufhören der CO₂-Entwicklung erhitzt. Nach dem Abkühlen löst man das Pyrolyseprodukt in Benzol und filtriert die Lösung durch 10 g Aluminiumoxid (Akt. II). Die Benzol-Eluate liefern beim Eindampfen 100 mg reines 3-Phenylphtalid. Beim Umkristallisieren aus Äther-Hexan erhält man 85 mg farblose Kristalle vom Smp. 117°. IR.-Spektrum: starke Bande bei 1767 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: 6,44 (s, Benzyl-H); 7,2–8,2 (m, 9 Phenyl-H).

C ₁₄ H ₁₀ O ₂ (210,22)	Ber.	C 79,98	H 4,79	O 15,22%	Gef.	C 79,88	H 4,84	O 15,16%
---	------	---------	--------	----------	------	---------	--------	----------

Die Verbindung ist identisch mit 3-Phenylphtalid, das nach BEILSTEIN, Bd. 17, S. 361, durch Reduktion von o-Benzoylbenzoesäure mit Zinkpulver hergestellt wurde.

Behandlung von 1-Oxo-3-phenyl-4-hydroxy-1,2-dihydro-isochinolin (**4**) mit Natriumamid in Dioxan. Kocht man 10 g (0,042 Mol) **4** mit 2,0 g Natriumamid in 200 ml abs. Dioxan während

⁴) Nach [6] Smp. 193°.

⁵) Nach RAST.

20 Std. und giesst den Kolbeninhalt nach dem Abkühlen in 800 ml 0,5N HCl, so kristallisieren 6,1 g (61%) des Ausgangsmaterials **4** vom Smp. 256–263° direkt aus. Das Filtrat gibt bei mehrfacher Extraktion mit Chloroform 4,0 g klebriges Produkt, das auf Grund von sorgfältigen dünn-schichtchromatographischen Vergleichsversuchen zu ungefähr 35% aus **5** und zu 60% aus **6** besteht. Daneben sind noch drei weitere Verbindungen in Spuren nachweisbar. Sie wurden nicht isoliert. Digeriert man den Chloroformauszug mit wenig Essigester, so kann man 1,25 g der Verbindung **6** vom Smp. 179–182° isolieren.

Oxydation von 4 mit Quecksilber(II)-acetat zu 6. 23,7 g (0,1 Mol) **4** werden mit 31,8 g (0,1 Mol) Quecksilber(II)-acetat in 200 ml wasserfreiem Eisessig unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dieser Zeit hat sich eine klare Lösung gebildet. Das metallisch abgeschiedene Quecksilber wird durch Versetzen mit Aktivkohle und Filtration entfernt. Das klare Filtrat wird im Wasserstrahlvakuum scharf eingedampft. Der Rückstand wird zweimal in Toluol aufgenommen und wieder eingedampft. Man erhält 26,3 g rosarote Kristalle, welche bei 128–142° unter Rotfärbung schmelzen. IR.-Spektrum: praktisch identisch mit dem Spektrum von Verbindung **6**; nur angedeutete Bande bei 1740 cm⁻¹ (O-Acetat). Dünnschichtchromatogramm: Das Rohprodukt enthält mehr als 90% **6**.

Man löst das Rohprodukt in 80 ml heissem Aceton, gibt 2 ml 2N HCl hinzu (wobei sich die ursprünglich burgunderrote Lösung nahezu entfärbt) und dann langsam 60 ml Wasser. Dabei setzt Kristallisation ein. Nach 20-stdg. Stehen bei 10° wird das Produkt abgenutscht und mit Äther gewaschen: 24,2 g (95,7%) farblose Kristalle vom Smp. 181–183°, die mit 2,4-Dioxo-3-hydroxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**6**) identisch sind.

Thermische Umlagerung (Acyloin-Umlagerung) von 6 zu 5. 100 mg **6** werden im Sublimationsrohr bei 180–200°/0,01 Torr langsam destilliert; das Destillat wird nochmals der gleichen Operation unterzogen. Das Endprodukt liefert beim Digerieren mit Essigester 60 mg rcines 1,3-Dioxo-4-hydroxy-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**5**) vom Smp. 191–193°.

1,4-Dioxo-3-äthoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (12). Man löst 2,53 g (10 mMol) **6** in 25 ml absolutem Alkohol. Nach Zugabe von 200 mg Toluolsulfonsäure lässt man 10 Std. bei 20° stehen. Nach dem Eindampfen löst man den Rückstand in 5 ml Chloroform und filtriert durch 50 g Aluminiumoxid (Aktivität II). Das Chloroform-Eluat (100 ml) hinterlässt beim Eindampfen 2,3 g (82%) farblose Kristalle vom Smp. 150–152°. Beim Umkristallisieren aus Essigester erhöht sich der Smp. auf 152–153°. IR.-Spektrum: 3380; 1710 (Schulter); 1680; 1600 cm⁻¹. UV.-Spektrum: Allmählich ansteigende Absorption ab 330 nm mit flachem Maximum bei 298 nm ($\epsilon = 2360$), Schulter bei 250 nm ($\epsilon = 12800$) und Maximum bei 220 nm ($\epsilon = 36200$). Das Spektrum ist demjenigen des Ausgangsmaterials **6** sehr ähnlich. NMR.-Spektrum: 7,25–8,5 (m, 9 Phenyl-H); 7,05 (s, CONH); 3,58 (q) und 1,28 (t) (–CH₂CH₃).

C ₁₇ H ₁₅ NO ₃	Ber.	C 72,58	H 5,37	N 4,98	O 17,06%
(281,30)	Gef.	„ 72,52	„ 5,33	„ 4,94	„ 17,00%

Die Verbindung ist in Äthanol im pH-Bereich 8–9 bei 25° verhältnismässig stabil. Nach 24 Std. können dünn-schichtchromatographisch noch mehr als 50% **12** nachgewiesen werden. Andererseits wird sie durch verd. Salzsäure rasch und quantitativ zu **6** hydrolysiert.

Reduktion von 6 mit NaBH₄ zu 4. Zu einer Lösung von 2,53 g (10 mMol) **6** in 30 ml Methanol gibt man 600 mg (15 mMol) in 3 ml Wasser gelöstes Natriumborhydrid und lässt 1 Std. bei 25° stehen. Dann verdünnt man mit 100 ml Wasser und 10 ml 2N Salzsäure. Es fällt ein farbloser kristalliner Niederschlag aus, der abgenutscht und mit Essigester gut ausgewaschen wird. Man erhält 1,85 g (78%) 1-Oxo-3-phenyl-4-hydroxy-1,2-dihydro-isochinolin (**4**) vom Smp. 255–265° (Sintern ab 230°), das mit dem nach [5] hergestellten Vergleichspräparat identisch ist.

Reduktion von 12 mit NaBH₄ zu 13 und Umwandlung in 4. 1,60 g (5,7 mMol) 1,4-Dioxo-3-äthoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**12**) werden in 30 ml abs. Methanol gelöst und bei 25° mit einer Lösung von 0,40 g (10 mMol) NaBH₄ in 1,5 ml Wasser versetzt. Nach 1 Std. verdünnt man mit 100 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Chloroform. Die vereinigten Auszüge werden mit wenig Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Beim schonenden Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 1,4 g farblores Öl. IR.-Spektrum: 3520; 3310; 1667; 1099; 1057 cm⁻¹. Das Reduktionsprodukt ist dünn-schichtchromatographisch einheitlich. Es handelt sich um 1-Oxo-3-äthoxy-3-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**13**). Wegen ihrer thermischen Labilität wurde die Verbindung nicht analysiert.

Man löst **13** in 25 ml Chloroform und erwärmt 10 Std. unter Rückfluss auf dem Wasserbad. Dabei kristallisieren allmählich fahlgelbe Nadelchen aus, die abgenutscht und mit Äther gewaschen werden: 1,14 g (97%), Smp. 257–263° (Sintern ab 230°). Die Substanz ist auf Grund von Smp., Misch-Smp., IR.-Spektrum und dünnschichtchromatographischem Verhalten identisch mit 1-Oxo-3-phenyl-4-hydroxy-1,2-dihydro-isochinolin (**4**).

3-Phenyl-5-äthoxy-1,4-benzoxazepin (**14**). Zu einer Lösung von 15 g (0,079 Mol) Triäthylxonium-fluoborat in 100 ml Methylenchlorid gibt man 13,0 g (0,05 Mol) festes 3-Phenyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,4-benzoxazepin (**2**) und erhitzt dann 1½ Std. unter Rückfluss. Die klare Lösung wird auf 0° abgekühlt und nacheinander mit 100 ml verd. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die Methylenchloridlösung wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Der Rückstand, 14,2 g eines grünlichen Öls, wird in 40 ml Benzol gelöst und drei Tage bei 20° stehengelassen. Dabei kristallisieren 4,3 g Ausgangsmaterial aus, welches durch Filtration entfernt wird. Das Filtrat chromatographiert man an 100 g Aluminiumoxid (Akt. II). Elution mit Benzol-Petroläther (1:1) liefert 8,4 g (58%) Iminoäther **14**. Eine Probe davon destilliert im Kugelrohr bei ca. 170°/0,02 Torr als hellgelbes Öl. IR.-Spektrum: 1645; 1605; 1202; 1126; 1087 cm⁻¹. UV.-Spektrum: λ_{max} 320 nm (ε = 1600); 237 nm (ε = 19900). NMR.-Spektrum: 6,8–7,75 (m, 9 Phenyl-H); 6,62 (s, Vinyl-H); 4,47 (q) und 1,43 (t) (OCH₂CH₃).

C₁₇H₁₅NO₂ (265,30) Ber. C 76,96 H 5,70% Gef. C 76,75 H 5,64%

Thermische Umwandlung von **14** in 1-Äthoxy-3-phenyl-4-hydroxy-isochinolin (**16**). a) Bei 120° im Bombenrohr: 9,9 g (37,4 mMol) 3-Phenyl-5-äthoxy-1,4-benzoxazepin (**14**) werden in 45 ml absolutem Methanol gelöst und im Bombenrohr 12 Std. auf 120° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung i. V. eingedampft. Der Rückstand ist kristallin, Smp. 88–91°, und dünnschichtchromatographisch einheitlich. Umkristallisation einer Probe aus Benzol-Petroläther liefert **16** als beige gefärbte Schuppen vom Smp. 91°. Die Verbindung ist in verd. NaOH und verd. HCl löslich. IR.-Spektrum: 3560; 1630; 1582 cm⁻¹. UV.-Spektrum: λ_{max} 258 nm (ε = 20800); 320 nm (ε = 12800). Das NMR.-Spektrum weist nur breite unstrukturierte Signale bei 1,5; 5,3 und von 7,2 bis 8,4 auf, wie sie für ein Keto-Enol-Gleichgewicht unter geeigneten Platzwechselfrequenzen charakteristisch sind.

C₁₇H₁₅NO₂ (265,30) Ber. 76,96 H 5,70 N 5,28% Gef. C 77,03 H 5,71 N 5,29%

b) In siedendem Methanol: Eine am Sieden gehaltene 3-proz. methanolische Lösung von **14** wird stündlich dünnschichtchromatographisch auf ihre Zusammensetzung untersucht. Nach 10 Std. ist die Umlagerung **14** → **16** praktisch quantitativ.

c) Versuch bei Zimmertemperatur: Lässt man 3-proz. Lösungen von **14** in Benzol, Chloroform, Methanol oder Dimethylformamid bei 20° stehen, so lässt sich selbst nach mehreren Tagen kein Umlagerungsprodukt **16** nachweisen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. SCHENKER & J. DRUEY, *Helv.* **46**, 1696 (1963); B. BELLEAU, U. S. Pat. 2807628 (1957); L. M. MARSON, *Il Farmaco*, Ed. sci. **14**, 159 (1959).
- [2] M. E. DERIEG & L. H. STERNBACH, *J. heterocyclic Chemistry* **3**, 237 (1966).
- [3] D. HUCKLE, I. M. LOCKHART & M. WRIGHT, *J. chem. Soc.* **1965**, 1137.
- [4] H. SCHÄFER, Deutsche Patente 1085879 (1960) und 1129487 (1960); P. GALIMBERTI, V. GEROSA & M. MELANDRI, *Il Farmaco*, Ed. sci. **14**, 96 (1959); J. GILBERT & H. GAULT, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* **254**, 884 (1962); *Bull. Soc. chim. France* **1962**, 1180; G. M. CARMINATI, P. GALIMBERTI & M. MELANDRI, *Boll. chim. farmaceut* **102** (8), 522 (1963).
- [5] A. ULRICH, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **37**, 1685 (1904).
- [6] P. PFEIFFER & E. JAENSCH, *J. prakt. Chem.* [2] **159**, 241 (1941).
- [7] D. B. SHARP & E. L. MILLER, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 5643 (1952).
- [8] E. VOGEL & H. GÜNTHER, *Angew. Chem.* **79**, 429 (1967).
- [9] H. MEERWEIN, W. FLORIAN, N. SCHÖN & G. STOPP, *Liebigs Ann. Chem.* **641**, 1 (1961).
- [10] H. HOFMANN, *Angew. Chem.* **77**, 864 (1965).