

Synthesen von Heterocyclen, 148. Mitt.:

Zur Chemie der Biisochinolinone*

Von

E. Ziegler, Heidrun Mittelbach und W. Steiger

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 23. Februar 1970)

Brombernsteinsäure reagiert mit Benzalanilin in *DMF*/ POCl_3 zum 2,2'-Diphenyl-4,4'-biisochinolin-3,3'-(2*H*, 2'*H*)-dion (**1 a**). Brombernsteinsäuredichlorid gibt mit dem Anil vorerst ein Addukt, welches beim Erhitzen in Nitrobenzol unter Abgabe von H_2O , HBr und H_2 ebenfalls in **1 a** übergeht. Analog können die Derivate **1 b**—**1 k** hergestellt werden, die in Lösung intensiv fluoreszieren.

Syntheses of Heterocycles, CXLVIII: Concerning the Chemistry of Bi-isoquinolones

Bromosuccinic acid reacts with benzylidene aniline in *DMF*/ POCl_3 yielding 2,2'-diphenyl-4,4'-biisoquinoline-3,3'-(2*H*, 2'*H*)-dione (**1 a**). Bromosuccinyl dichloride and benzylidene aniline give firstly an adduct, which loses H_2O , HBr and H_2 to yield **1 a**, if heated in nitrobenzene. The derivatives **1 b**—**1 k** are obtained in a similar way and show in solution an intensive fluorescence.

Wie bereits berichtet, lassen sich *Schiffsche* Basen mit substit. Cyanacetylchloriden bzw. den entsprechenden Säuren und POCl_3 in *DMF* zu β -Lactamen umsetzen¹. Auch Mono- und Di-halogenessigsäuren bilden mit Azomethinen unter analogen Bedingungen solche Lactame². Schließlich können als Reaktionskomponenten auch α -Halogenpropionsäuren² mit Erfolg eingesetzt werden. Auf Grund dieser Tatsachen schien es interessant, auch das Verhalten von Monohalogen-dicarbonensäuren gegenüber Anilen zu untersuchen.

Bei der Reaktion von z. B. Brombernsteinsäure mit Benzalanilin in *DMF*/ POCl_3 entsteht jedoch kein β -Lactam, sondern — in relativ

* J. R. Geigy AG, Basel, zum Patent angemeldet, CH 3-3253 am 3. Februar 1970.

¹ E. Ziegler und Th. Wimmer, Chem. Ber. **99**, 130 (1966).

² E. Ziegler, Th. Wimmer und Heidrun Mittelbach, Mh. Chem. **99**, 2128 (1968).

geringer Menge — eine in roten Nadeln kristallisierende Verbindung **1 a**, der, wie noch anschließend zu beweisen sein wird, die Struktur eines 2,2'-Diphenyl-4,4'-biisochinolin-3,3'(2*H*, 2'*H*)-dions zukommt. Durch Variation der Anilkomponente können auf die angegebene Art verschiedene Derivate (**1 b**—**1 k**) dargestellt werden (s. Formelschema). Sie zeichnen sich durch relativ hohe Schmelzpunkte, geringe Löslichkeit in den üblichen organischen Lösungsmitteln und intensive Fluoreszenz in *DMF* bzw. Nitrobenzol aus. Ihre Farbe variiert zwischen Orange und Dunkelrot.

Zur Strukturauflklärung sind sowohl **1 a** (Analyse, IR- und Massenspektrum) als auch das leichter lösliche **1 b** (Analyse, UV-, Fluoreszenz- und Massenspektrum, Molekulargewicht) sowie **1 j** (NMR-Spektrum) herangezogen worden.

Die Molekülpeaks der Massenspektren von **1 a** und **1 b** (s. Tab. 1 und 2) sowie die sich aus den Analysen ergebenden Summenformeln lassen darauf schließen, daß diese Verbindungen jeweils aus 2 Mol Anil und 1 Mol Brombernsteinsäure unter formaler Abspaltung von 2 Mol Wasser, 1 Mol HBr und 1 Mol Wasserstoff entstanden sind.

Tabelle 1. Massenspektrum von **1 a**

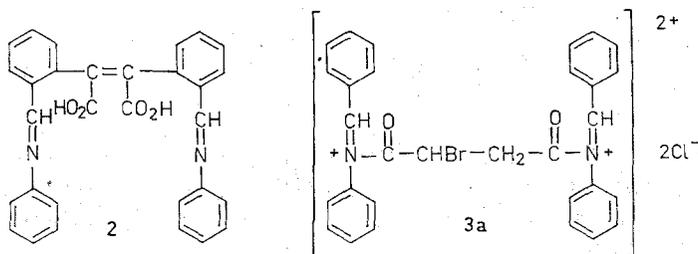
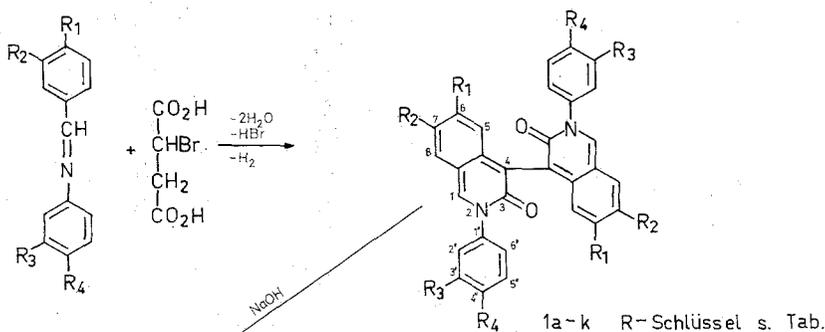
| <i>m/e</i> | % des Basispeaks | <i>m/e</i> | % des Basispeaks |
|------------|------------------|------------|------------------|
| 51 | 12 | 93 | 16 |
| 55 | 18 | 97 | 12 |
| 57 | 43 | 132 | 6 |
| 58 | 32 | 149 | 18 |
| 69 | 15 | 180 | 33 |
| 71 | 25 | 220 | 7 |
| 73 | 100 | 253 | 11 |
| 77 | 52 | 440 | 78 |
| 85 | 19 | 441 | 27 |
| 91 | 15 | 442 | 5 |

Isotopenverteilung (**1a**)

| <i>m/e</i> | % von <i>M</i> |
|---------------------|----------------|
| 440 (<i>M</i>) | 100 |
| 441 (<i>M</i> + 1) | 35,5 |
| 442 (<i>M</i> + 2) | 6,5 |

Die von uns vorgeschlagene Struktur eines Biisochinolons wird auch durch das NMR-Spektrum von **1 j** bestätigt. Dieses zeigt ein sehr weit aufgelöstes Aromatensignal. Erkennbar sind zwei *AB*-Systeme, deren eines den Protonen an C-7 und C-8 zuzuordnen ist. Der *A*-Teil liegt bei 6,6 ppm, der

B-Teil bei 6,9 ppm, die Kopplungskonstante $J = 8$ c/s. Im *A*-Teil ist auch noch eine meta-Kopplung mit dem Proton bei 6,8 ppm zu sehen. Das zweite *AB*-System stellt ein second-order-Spektrum dar, was auf den Einfluß der Carbonylgruppe zurückgeführt werden kann, und entspricht den Protonen an den C-Atomen 2'', 3'', 5'' und 6''. Es treten stark verbreiterte Signale bei 7,2 und 6,7 ppm auf, man findet $J = 2$ c/s. Die große ortho-ständige Kopplung im *B*-Teil geht im Untergrund verloren, im *A*-Teil ist sie durch Banden bei 6,6 und 6,45 ppm lokalisierbar. Das Proton am C-5 weist ein infolge meta-Kopplung verbreitertes Signal bei 6,8 ppm auf, $J = 2$ c/s. Dem Proton in 1-Stellung entspricht ein Singulett bei 6,55 ppm.



| R-Schlüssel: | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ |
|--------------|--------------------------------|------------------|-----------------|----------------|
| 1 a | H | H | H | H |
| 1 b | Cl | H | H | H |
| 1 c | NO ₂ | H | H | H |
| 1 d | OCH ₃ | H | H | H |
| 1 e | H | Cl | H | H |
| 1 f | H | NO ₂ | H | H |
| 1 g | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H |
| 1 h | H | H | Cl | H |
| 1 i | H | H | NO ₂ | H |
| 1 j | Cl | H | H | Cl |
| 1 k | aus β -Naphthaldehydanil | | | |

Auch die IR-, UV- und Fluoreszenzspektren von **1 a** bzw. **1 b** (s. exper. Teil) stehen mit obiger Struktur in Einklang.

Tabelle 2. Massenspektrum von **1 b**

| <i>m/e</i> | % des Basispeaks | <i>m/e</i> | % des Basispeaks |
|------------|------------------|------------|------------------|
| 55 | 34 | 97 | 15 |
| 57 | 38 | 149 | 10 |
| 61 | 38 | 214 | 36 |
| 69 | 46 | 254 | 9 |
| 71 | 24 | 402 | 4 |
| 73 | 25 | 508 | 100 |
| 77 | 82 | 509 | 38 |
| 79 | 45 | 510 | 68 |
| 81 | 23 | 511 | 24 |
| | | 512 | 14 |

Isotopenverteilung (**1 b**)

| <i>m/e</i> | % von <i>M</i> |
|---------------------|----------------|
| 508 (<i>M</i>) | 100 |
| 509 (<i>M</i> + 1) | 38 |
| 510 (<i>M</i> + 2) | 68 |
| 512 (<i>M</i> + 4) | 14 |

1 a läßt sich am Platinkontakt selbst bei 100 atm und 100° nicht hydrieren. Auch die Oxidation mit KMnO_4 führt nicht zum Ziele. Ebenso greift heiße konz. HCl **1 a** nicht an. Mit CrO_3 /Eisessig entsteht lediglich Benzoesäure.

Durch conc. Alkali in Äthanol wird **1 a** jedoch abgebaut. Nach dem Ansäuern des Filtrates erhält man eine Dicarbonsäure, der nach Analyse, IR- und NMR-Spektrum die Struktur **2** zukommen könnte. Das NMR-Spektrum zeigt ein sehr komplexes Signal von 7,8—7 ppm, wobei insbesondere das scharfe, zwei Protonen beinhaltende Signal bei 7,4 ppm, welches von den beiden $-\text{CH}=-$ -Gruppierungen herrührt, Erwähnung verdient. Die Absorption der Carboxylgruppe findet sich bei 8,2 ppm sehr stark verbreitert.

Bei der Oxidation von **2** mit KMnO_4 erhält man Phthalsäure, wodurch ein gewisser Beweis für die Struktur des Isochinolinringes erbracht ist (IR-Spektrum von **2** s. exper. Teil).

Um den Mechanismus der Bildung von **1 a** möglichst klarzustellen, sind sowohl die Reaktionspartner als auch die Reaktionsbedingungen weitgehend variiert worden.

1. Variation der Säurekomponente

Verfahren A. Ersatz der Brombernsteinsäure durch andere C₄-Dicarbonsäuren:

Bei der Umsetzung von Benzalanilin in *DMF*/POCl₃ bzw. *DMF*/SOCl₂ geben:

a) Maleinsäure, Maleinsäureanhydrid, Fumarsäure, Äpfelsäure bzw. Dibrombernsteinsäure 2—4% d. Th.,

b) Acetylendicarbonsäure 7—8% d. Th. und

c) Monobrombernsteinsäure 9—11% d. Th. an **1 a**.

Verwendet man Nitrobenzol anstatt *DMF*, so sinkt die Ausbeute unter 1% d. Th. ab.

Verfahren B. Ersatz der Dicarbonsäure durch ein Säurechlorid, Umsetzung in Nitrobenzol.

a) Fumarsäurechlorid 9—11% d. Th. und

b) Brombernsteinsäurechlorid 20—22% d. Th. an **1 a**.

Beim Verfahren *B* hat sich gezeigt, daß bei Zutropfen von Brombernsteinsäurechlorid zu der Lösung des Anils in Nitrobenzol ein sehr hygroskopischer Niederschlag gebildet wird, dem die Struktur **3 a** zugeschrieben werden kann. Dieses Addukt gibt bei Zufügen von Wasser HCl ab und spaltet sich in Benzaldehyd und Brombernsteinsäuredianilid. In analoger Weise entsteht auch mit Fumarsäurechlorid ein solches Primärprodukt (**3 b**, s. exper. Teil), das bei der Einwirkung von Wasser in Benzaldehyd und Fumarsäuredianilid zerfällt. Aus **3 a** wie auch aus **3 b** entsteht beim Erhitzen ohne Lösungsmittel bzw. in Nitrobenzol in geringer Ausbeute **1 a**, während der Versuch, diese Reaktion in o-Chlornitrobenzol durchzuführen, kein Ergebnis brachte.

2. Variation der Reaktionsbedingungen

Eine Änderung der Reaktionsbedingungen im Falle des Verfahrens *B* von 4 Stdn./140° auf 24 Stdn./100° bzw. 48 Stdn./90° zeigt keine Auswirkung auf die Menge des Endproduktes.

3. Variation des Lösungsmittels

Eine sehr deutliche Abhängigkeit der Ausbeute ist aber durch die Wahl des Lösungsmittels bei der Umsetzung von Benzalanilin mit Brombernsteinsäurechlorid zu beobachten.

| Lösungsmittel | Ausb. an 1a , % d. Th. |
|------------------------------|----------------------------------|
| Nitromethan | 0 |
| Chlorbenzol | 3,4 |
| Chlorbenzol + O ₂ | 3,4 |
| Xylol/Nitrobenzol (9 : 1) | 2,3 |
| Xylol/Nitrobenzol (1 : 1) | 7,0 |
| Xylol/Nitrobenzol (1 : 4) | 9 |
| Nitrobenzol | 21 |
| o-Dichlorbenzol | 23 |
| o-Chlor-nitrobenzol | 32 |

4. Variation der Anilkomponente

Bei Variation der Substituenten im Benzalanilin kann — bis auf eine Ausnahme — keine signifikante Änderung der Ausbeute festgestellt werden. Ist jedoch mindestens eine der ortho-Stellen im vom Aldehyd stammenden Phenylrest des Anils durch irgendeinen Substituenten besetzt, so findet keine Reaktion in gewünschtem Sinne mit Brombernsteinsäurechlorid statt. (o-Chlor-, o-Methyl- und o-Nitro-benzalanilin, ferner α -Naphthaldehydanil.)

Da die Biisochinolinone in Lösung sehr intensiv fluoreszieren, sind sie auf Grund dieser Erscheinung auf ihre praktische Verwendbarkeit hin untersucht worden. In den Forschungslaboratorien der J. R. Geigy AG, Basel, hat man festgestellt, daß diese Substanzen eine recht hohe Thermostabilität, meistens bis über 300° C besitzen. Sie lösen sich in geschmolzenem Polystyrol, Polymethacrylat, Polyester und Polycarbonat und verleihen diesen Kunststoffen sehr reine grünstichig gelbe bis rote Nuancen, die sich durch eine überraschend hohe Lichtbeständigkeit auszeichnen. Als Pigment, d. h. in nicht gelöstem Zustand, zeigen sie jedoch eher eine mäßige Lichtechtheit.

Herrn Dr. W. Fehlhäber, Universität Bonn, sind wir für die Massenspektren zu Dank verpflichtet. Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG, Basel, durchgeführt, für die wir danken.

Experimenteller Teil

1. Verfahren A

Man versetzt unter Eiskühlung 20 ml *DMF* mit 0,02 Mol SOCl₂ bzw. POCl₃, gibt hierauf 0,02 Mol Anil und 0,01 Mol Dicarbonsäure zu und erhitzt 4 Stdn. auf 140°. Nach Abkühlen wird abgesaugt, mit viel Methanol gewaschen und aus *DMF* umkristallisiert.

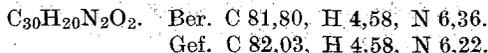
2. Verfahren B

In eine Lösung von 0,02 Mol Anil in Nitrobenzol werden 0,01 Mol Brombernsteinsäurechlorid getropft und 4 Stdn. auf 140° erhitzt. Aufarbeitung wie unter A.

Im Falle R₁ = NO₂ (1 c) ist jedoch streng darauf zu achten, daß die Innentemperatur auf 110—115° gehalten wird, da ansonsten die Ausbeuten stark absinken.

3. 2,2'-Diphenyl-4,4' (2H, 2'H)-bisochinolin-3,3'-dion (1 a)

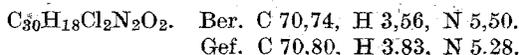
Zu 20 g geschmolzenem o-Chlor-nitrobenzol fügt man 3,6 g Benzalanilin und 2,3 g Brombernsteinsäurechlorid zu und erhitzt 4 Stdn. auf 140°. Nach dem Erkalten wird mit Methanol durchgerieben, abgesaugt und mit viel Methanol gewaschen. Zur vollständigen Reinigung muß bei 0,1 mm/250° sublimiert werden. Ausb. 1,4 g (32% d. Th.), Schmp. 388° (Zers.).



IR-Spektrum: C=O 1680/cm, Aromat 1600, 1590, 1580 und 1560/cm.

4. 6,6'-Dichlor-2,2'-diphenyl-4,4' (2H, 2'H)-bisochinolin-3,3'-dion (1 b)

4,4 g p-Chlorbenzalanilin und 2,3 g Brombernsteinsäuredichlorid, nach Verfahren B. Ausb. 0,9 g (17,5% d. Th.), Schmp. 328—330°.



IR-Spektrum: C=O 1680/cm, Aromat 1610, 1590, 1580 und 1550/cm.

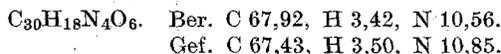
UV-Spektrum: Max. 485 nm, log ϵ 4,30.

Fluoreszenzspektrum: Anregungswellenlänge 365 nm, Max. 550 nm mit 870 relativen Einheiten (verglichen mit Fluoreszenzstandard der Firma C. Zeiss F 53).

Molekulargewicht (osmometrisch, CHBr₃): 540—550 (ber. 508).

5. 6,6'-Dinitro-2,2'-diphenyl-4,4' (2H, 2'H)-bisochinolin-3,3'-dion (1 c)

4,5 g p-Nitrobenzalanilin und 2 g Brombernsteinsäure, nach Verfahren A. Ausb. 0,4 g (10% d. Th.), Schmp. 340°.



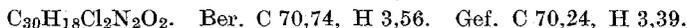
6. 6,6'-Dimethoxy-2,2'-diphenyl-4,4' (2H, 2'H)-bisochinolin-3,3'-dion (1 d)

4,2 g p-Methoxybenzalanilin und 1 g Maleinsäure, nach Verfahren A. Ausb. 0,2 g (4% d. Th.), Schmp. 362°.



7. 7,7'-Dichlor-2,2'-diphenyl-4,4' (2H, 2'H)-bisochinolin-3,3'-dion (1 e)

4,4 g m-Chlorbenzalanilin und 2,3 g Brombernsteinsäuredichlorid, nach Verfahren B. Ausb. 1 g (18% d. Th.), Schmp. 341—344°.



8. 7,7'-Dinitro-2,2'-diphenyl-4,4' (2H, 2'H)-bisochinolin-3,3'-dion (1 f)

4,5 g m-Nitrobenzalamin und 1 g Maleinsäureanhydrid, nach Verfahren A. Ausb. 0,6 g (3% d. Th.), Schmp. 349—353°.

$C_{30}H_{18}N_4O_6$. Ber. N 10,56. Gef. N 10,50.

9. 6,6',7,7'-Tetramethoxy-2,2'-diphenyl-4,4' (2H, 2'H)-bisochinolin-3,3'-dion (1 g)

4,2 g Veratrumaldehydanil und 1 g Maleinsäure, nach Verfahren A. Ausb. 0,08 g (1,3% d. Th.), Schmp. 310°.

$C_{34}H_{28}N_2O_2$. Ber. N 5,03. Gef. N 5,13.

10. 2,2'-Bis-m-chlorphenyl-4,4' (2H, 2'H)-bisochinolin-3,3'-dion (1 h)

4,4 g Benzal-3-chloranilin, 2,3 g Brombernsteinsäuredichlorid, nach Verfahren B. Ausb. 1,1 g (21% d. Th.), Schmp. 341—344°.

$C_{30}H_{18}Cl_2N_2O_2$. Ber. Cl 13,92. Gef. Cl 13,82.

11. 2,2'-Bis-m-nitrophenyl-4,4' (2H, 2'H)-bisochinolin-3,3'-dion (1 i)

3,7 g Benzal-m-nitroanilin und 1 g Maleinsäure, nach Verfahren A. Ausb. 0,2 g (2,3% d. Th.), Schmp. 318°.

$C_{30}H_{18}N_4O_6$. Ber. N 10,56. Gef. N 10,76.

12. 6,6'-Dichlor-2,2'-bis-p-chlorphenyl-4,4' (2H, 2'H)-bisochinolin-3,3'-dion (1 j)

5 g p-Chlorbenzal-p-chloranilin und 1 g Maleinsäure, nach Verfahren A. Ausb. 0,35 g (2,4% d. Th.), Schmp. 355°.

$C_{30}H_{16}Cl_4N_2O_2$. Ber. Cl 24,52. Gef. Cl 24,22.

13. 2,2'-Diphenyl-4,4' (2H, 2'H)-bi-benzo[f,f']isochinolin-3,3'-dion (1 k)

4,6 g β -Naphthaldehydanil und 2,3 g Brombernsteinsäuredichlorid, nach Verfahren B. Ausb. 1,2 g (22% d. Th.), Schmp. 264—266°.

$C_{38}H_{24}N_2O_2$. Ber. C 84,42, H 4,47, N 5,18.
Gef. C 84,22, H 4,36, N 5,16.

14. 2,3-Bis-o-[(phenyliminomethyl)-phenyl]-maleinsäure (2)

Man erhitzt 0,9 g 1 a und 10 g NaOH in 125 ml Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden, entfernt das Lösungsmittel, nimmt mit Wasser auf und filtriert vom Unlöslichen ab. Das Filtrat wird mit HCl angesäuert, der sich dabei bildende Niederschlag abgetrennt und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 0,9 g (9% d. Th.), Schmp. 180—183°.

$C_{30}H_{22}N_2O_4$. Ber. C 75,93, H 4,67, N 5,90.
Gef. C 75,79, N 4,54, N 5,78.

IR-Spektrum: COOH 3200—2400/cm, 1690/cm, C=C 1630, 1620/cm, Aromat 1590, 1580/cm.

15. *Bromsuccinyl-bis-benzylidenanilinium-dichlorid (3 a)*

3,6 g Benzalanilin wird in Benzol gelöst und unter Kühlung 2,3 g Brombernsteinsäuredichlorid zugetropft. Man filtriert den kristallinen, sehr hygroskopischen Niederschlag rasch ab, wäscht mit trockenem Cyclohexan und Äther und bringt zur Analyse. Ausb. etwa quantitativ.

$C_{30}H_{25}BrCl_2N_2O_2$. Ber. Cl 11,80. Gef. Cl 11,30.

16. *Fumaryl-bis-benzylidenium-dichlorid (3 b)*

Vorschrift wie unter 15.

$C_{30}H_{24}Cl_2N_2O_2$. Ber. Cl 13,30. Gef. Cl 13,15.

Die NMR-Spektren wurden auf einem Varian A 60 A, die IR-Spektren auf einem Perkin Elmer 421-Spektralphotometer, die UV- und Fluoreszenzspektren auf BMQ/II der Fa. Zeiss, die Massenspektren auf einem Atlas CH 4 und die Molekulargewichtsbestimmung auf Mechrolab der Fa. Hewlett Packard durchgeführt.

Die chemical shifts sind als δ -Werte, bezogen auf TMS als inneren Standard, angegeben.