

WOLDEMAR SCHNEIDER und BERTOLD MÜLLER

Beiträge zur Chemie der Carbinolamine, III¹⁾

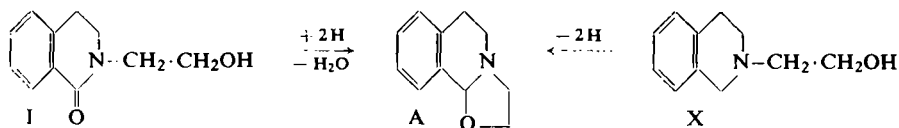
Synthesen und Reaktionsweisen von 2-[β -Hydroxy-äthyl]-isocarbstyrylen

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe
(Eingegangen am 10. März 1960)

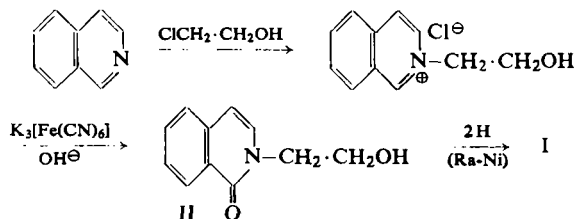
Herrn Professor Dr. Dr. K. W. Merz zum 60. Geburtstag gewidmet

2-[β -Hydroxy-äthyl]-isocarbstyryle werden durch Säure zu „Oxazoliniumsalzen“ cyclisiert, deren reaktives Verhalten durch das elektrophile Zentrum im Oxazolinring bestimmt wird.

In Fortführung der Arbeiten über cyclische Carbinolamine¹⁾ wurde der Einfluß innerer *N,O*-Vollacetalbildung auf Stabilität und Reaktionsweisen von Pseudobasen in der Isochinolinreihe untersucht. Zum *N,O*-Vollacetal bzw. zur „Oxazolidin-Stufe“ des Typs A gelangt man u. a. entweder auf reduktivem oder oxydativem Wege, ausgehend von geeignet substituierten 3,4-Dihydro-isocarbstyrylen (I) bzw. 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolininen (X):



In der vorliegenden Mitteilung wird zunächst über Synthesen von 2-[β -Hydroxy-äthyl]-isocarbstyrylen sowie deren Reaktionsweisen berichtet.

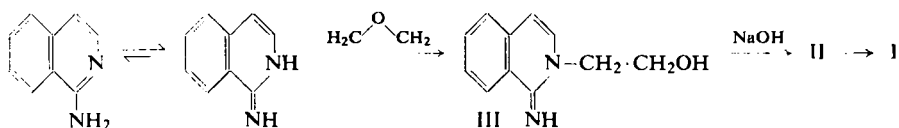


Isochinolin wird mit Äthylenchlorhydrin in 2-[β -Hydroxy-äthyl]-isochinoliniumchlorid übergeführt. Das rohe kristalline Salz kann direkt in alkalischer Lösung mit Kaliumhexacyanoferrat(III) zu 2-[β -Hydroxy-äthyl]-isocarbstyryl (II)²⁾ in 63-proz.

¹⁾ a) I. Mitteil.: W. SCHNEIDER und B. MÜLLER, Liebigs Ann. Chem. **615**, 34 [1958].
b) II. Mitteil.: W. SCHNEIDER und B. MÜLLER, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **291**, 560 [1959].

²⁾ R. L. JULIAN und A. MAGNANI, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3207 [1949].

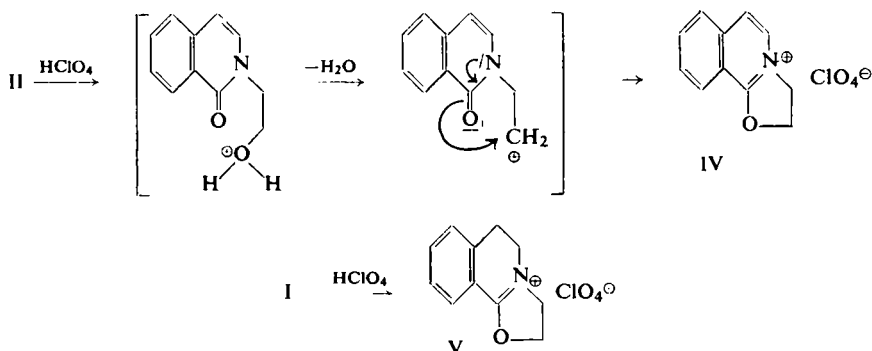
Ausbeute oxydiert werden. Durch Hydrierung mit Raney-Nickel oder Raney-Kobalt als Katalysator bei 80 atü und 100° läßt sich die 3.4-Doppelbindung in II selektiv hydrieren. 2-[β -Hydroxy-äthyl]-3.4-dihydro-isocarbostryl (I) fällt dabei in 92-proz. Ausbeute an.



Ein zweiter Weg zu II bzw. I führt, ausgehend vom 1-Amino-isochinolin, welches nach E. OCHIAI und Y. KAWAZOE³⁾ aus Isochinolin mit Natriumamid zugänglich ist, über 2-[β -Hydroxy-äthyl]-1-imino-1.2-dihydro-isochinolin (III). Dabei reagiert 1-Amino-isochinolin in der tautomeren Iminoform mit Äthylenoxyd in methanol. Lösung mit 81-proz. Ausbeute zum Amidin III, welches durch Verseifen mit Alkali in 80-proz. Ausbeute II liefert.

Als dritter Syntheseweg ist die *N*-Alkylierung von 3.4-Dihydro-isocarbostryl, über dessen Synthese bereits berichtet wurde^{1b)}, mit Äthylenchlorhydrin möglich.

Erhitzt man die Isocarbostryle II bzw. I in Äthanol mit 70-proz. Perchlorsäure, so tritt Cyclisierung zu „Oxazoliniumsalzen“ ein, und zwar zu 1-Oxa-7.8-benzo-4.9.5.6.7.8-hexadehydro-indolizidiniumperchlorat (IV) und 1-Oxa-7.8-benzo-4.9.7.8-tetradehydro-indolizidiniumperchlorat (V):

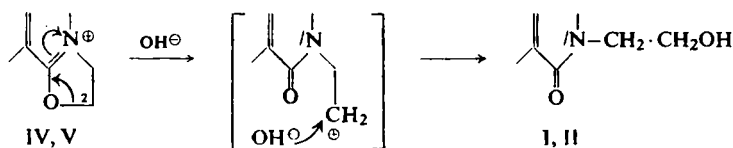


Beide Salze werden in 93- bzw. 96-proz. Ausbeute erhalten. Die Cyclisierung verläuft über die entsprechenden Carboniumionen, welche durch Protonierung der Hydroxylgruppe in der *N*-ständigen Seitenkette unter Abspaltung von Wasser als Zwischenprodukte ausgebildet werden.

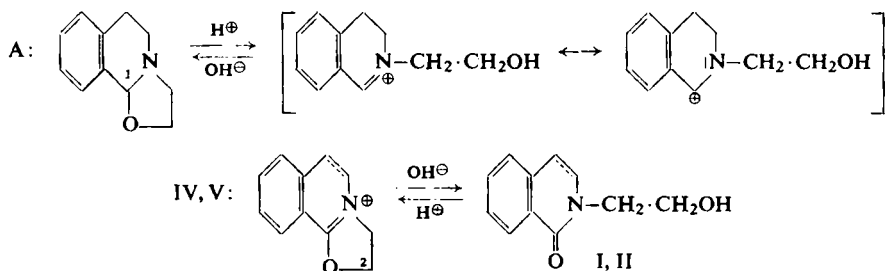
Die Salze IV und V sind insofern interessante Verbindungen, als sie ein grundsätzlich anderes reaktives Verhalten zeigen als die entsprechenden *N,O*-Vollacetale des Typs A. Während letztere sich wie Carbinolamine verhalten, d. h. mesomere Carbenium-Immonium-Ionen ausbilden und damit durch nucleophile Verbindungen am C-1 des Isochinolingerüsts angegriffen werden, worüber in späteren Mitteilungen

³⁾ Pharmac. Bull. [Japan] 5, 606 [1957].

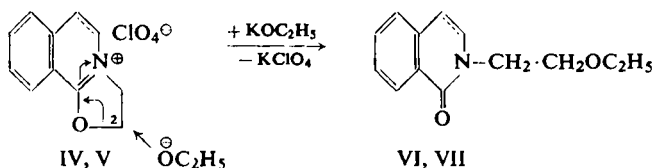
berichtet werden wird, werden die Salze IV und V durch Alkali reversibel zu den Isocarbostyriren I und II gespalten. Eine derartige Spaltung kann nur durch nucleophilen Angriff am C-2 des Oxazolinrings erfolgen:



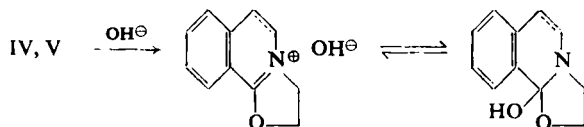
Den prinzipiellen Unterschied zwischen dem *N,O*-Vollacetal A und den Oxazoliniumsalzen IV bzw. V zeigt die folgende Gegenüberstellung:



Daß die „Oxazoliniumsalze“ IV und V nucleophilen Angriff am C-2 erleiden, zeigen die Umsetzungen von IV und V mit Kaliumäthylat, wobei die entsprechenden 2-[[β -Äthoxy-äthyl]-isocarbostyri] VI und VII entstehen:



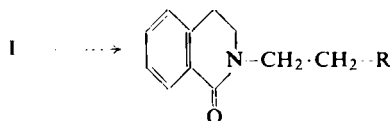
Das reaktive Verhalten der Salze IV und V steht somit in vollem Einklang mit demjenigen ähnlicher Systeme⁴⁾. Damit ist zugleich die Frage nach der Existenzfähigkeit der den Salzen IV und V zugehörigen quartären Basen bzw. Pseudobasen beantwortet, welche aus den aufgezeigten Gründen nicht existenzfähig sind:



Die Hydroxylgruppe in der N-ständigen Seitenkette der Isocarbostyriole zeigt im Gegensatz zu derjenigen der Salze von A normales Verhalten. Sie läßt sich mit Thionylchlorid durch Chlor substituieren oder auch verestern, wobei z. B. aus I 2-[[β -Chlor-

⁴⁾ z. B. S. WINSTEIN und R. BOSCHAN, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4669 [1950]; N. J. LEONARD, K. CONROW und R. R. SAUERS, ebenda **80**, 5185 [1958].

äthyl]-3.4-dihydro-isocarbostyryl (VIII) und 2-[β -(*p*-Nitro-benzoyloxy)-äthyl]-3.4-dihydro-isocarbostyryl (IX) erhalten werden:



VIII: R = Cl

IX: R = O·CO·C₆H₄·NO₂(*p*)

Die Salze IV und V werden durch Natriumborhydrid in wäßrigem Methanol zur Tetrahydroisochinolin-Stufe, d. h. zum bereits bekannten⁵⁾ 2-[β -Hydroxy-äthyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (X) reduziert. In IV wird also neben der >C=N^{\oplus} -Bindung auch die C=C-Bindung in 3.4-Stellung hydriert⁶⁾. X wird auch aus dem Dihydroisocarbostyryl I durch Reduktion mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid oder Natrium in Butanol gewonnen. II hingegen ergab bei Reduktionsversuchen mit NaBH₄ erwartungsgemäß das Ausgangsmaterial zurück.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die finanzielle Unterstützung. B. Müller dankt für ein Stipendium der DR. KARL MERCK-STIFTUNG.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-[β -Hydroxy-äthyl]-isocarbostyryl (II): 130 g frisch dest. *Isochinolin* werden mit 80 g *Äthylenchlorhydrin* zunächst 2 Stdn. auf dem Wasserbad, dann noch 1 Stde. auf 120–130° erhitzt. Zu der Lösung des schwach braun gefärbten Isochinoliniumsalzes in 200 ccm Wasser werden unter guter Kühlung und kräftigem Rühren eine Lösung von 330 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 700 ccm Wasser sowie eine Lösung von 85 g Natriumhydroxyd in 140 ccm Wasser aus zwei Tropftrichtern zugegeben. Die Temperatur des Reaktionsgemisches darf dabei nicht über 10° ansteigen. Durch Zugabe von weiteren 330 g K₃[Fe(CN)₆] unter gleichen Bedingungen und 2stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird die Oxydation vervollständigt. Das rotbraune, körnige Reaktionsprodukt wird nach dem Absaugen in Benzol aufgenommen, von ausfallenden Salzen abgetrennt und nach Abziehen des Lösungsmittels i. Hochvak. destilliert. Sdp._{0.05} 180–183°, Ausb. 120 g (63.5% d. Th.). Aus Methanol farblose Schuppen vom Schmp. 117–117.5°.

C₁₁H₁₁NO₂ (189.2) Ber. C 69.83 H 5.87 N 7.40 Gef. C 69.23 H 6.05 N 7.50

2-[β -Hydroxy-äthyl]-3.4-dihydro-isocarbostyryl (I): 120 g II werden in 500 ccm Methanol mit Raney-Nickel (oder Raney-Kobalt) bei 80 atü und 100° hydriert. Dauer ca. 4 Stdn. Das Hydrierungsprodukt wird aus wenig Benzol, Isopropylalkohol oder viel Äther umkristallisiert. Schmp. 44.5–45°. Ausb. 112 g (92% d. Th.). $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$ 3401/cm (OH); 1639/cm (6-Ring-Lactam).

C₁₁H₁₃NO₂ (191.2) Ber. N 7.33 Gef. N 7.36

2-[β -Hydroxy-äthyl]-1-imino-1.2-dihydro-isochinolin (III): Zu einer Lösung von 36 g *l*-Amino-isochinolin in 55 ccm absol. Methanol werden unter Kühlung 12 g *Äthylenoxyd* in 45 ccm absol. Methanol gegeben. Das Gemisch wird zwei Tage lang bei 20° gehalten. Die

⁵⁾ J. v. BRAUN, O. BRAUNSDORF und K. RÄTH, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 1666 [1922]; A. SKITA, ebenda **57**, 1977 [1924].

⁶⁾ R. MIRZA, J. chem. Soc. [London] **1957**, 4400.

ausgeschiedene Kristallmasse wird aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 183.5°. Ausb. 38 g (81 % d. Th.). ν_{\max}^{KBr} 3390/cm (OH); 3300/cm (NH); 1639/cm (Amidin).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (188.2) Ber. C 70.19 H 6.43 N 14.88 Gef. C 69.54 H 6.43 N 15.14

Verseifung von III zu II: 5 g III werden mit 25 ccm 20-proz. Natronlauge bis zur Beendigung der Ammoniakentwicklung erhitzt (ca. 16 Stdn.), wobei sich II nach dem Abkühlen kristallin ausscheidet. Aus Benzol oder Methanol Schuppen vom Schmp. 117–117.5°. Ausb. 4.0 g (80 % d. Th.). Misch-Schmp. ohne Depression.

1-Oxa-7.8-benzo-4.9.5.6.7.8-hexadehydro-indolizidiniumperchlorat (IV): 25 g II werden in 150 ccm Äthanol gelöst und nach Zugabe von 19 ccm 70-proz. *Perchlorsäure* 2 Stdn. gekocht. Nach Einengen setzt Kristallisation ein. Aus Wasser oder Äthanol Kristalle vom Schmp. 182–183°. Ausb. 33.2 g (93 % d. Th.). ν_{\max}^{KBr} 1653/cm ($\text{C}=\text{N}$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NOClO}_4$ (271.7) Ber. C 48.99 H 4.06 N 5.10 Gef. C 48.99 H 3.71 N 5.17

1-Oxa-7.8-benzo-4.9.7.8-tetradehydro-indolizidiniumperchlorat (V): Darstellung analog IV. Aus Wasser oder Isopropylalkohol Kristalle vom Schmp. 145–146°. Ausb. 96.5 % d. Th. ν_{\max}^{KBr} 1667/cm ($\text{C}=\text{N}$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NOClO}_4$ (273.7) Ber. C 48.27 H 4.42 Cl 12.95 N 5.12
Gef. C 48.90 H 4.71 Cl 12.63 N 4.95

2-[β -Äthoxy-äthyl]-isocarbostryl (VI): 17.5 g IV werden in einer Lösung aus 2.5 g Kalium und 150 ccm Äthanol 2 Stdn. in Stickstoffatmosphäre unter gutem Rühren gekocht. Nach Abfiltrieren des ausgeschiedenen KClO_4 wird eingedampft, der ölige Rückstand in wasserfreiem Benzol aufgenommen, von unlöslichen Anteilen abfiltriert und schließlich i. Hochvak. destilliert. Farbloses Öl vom Sdp._{0.03} 119–120°. Ausb. 9.5 g (68 % d. Th.). ν_{\max}^{Film} 1653/cm (6-Ring-Lactam), 1114/cm ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3) Ber. C 71.87 H 6.96 Gef. C 71.24 H 6.84

2-[β -Äthoxy-äthyl]-3.4-dihydro-isocarbostryl (VII): Darstellung analog VI. Farbloses Öl vom Sdp._{0.06} 119–121°. Ausb. ca. 70 % d. Th. ν_{\max}^{Film} 1645/cm (6-Ring-Lactam), 1110/cm ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (219.3) Ber. C 71.20 H 7.81 N 6.39 Gef. C 70.41 H 7.70 N 6.54

2-[β -Chlor-äthyl]-3.4-dihydro-isocarbostryl (VIII): Zu 15 g I, gelöst in 50 ccm wasserfreiem Benzol, läßt man unter Kühlung und Schütteln 14 ccm *Thionylchlorid* zutropfen. Nach 2 Tagen werden Lösungsmittel und überschüss. Thionylchlorid abdestilliert. Das in Wasser unlösliche Reaktionsprodukt wird i. Vak. destilliert und aus Äther umkristallisiert. Sdp._{0.05} 130–134°, Schmp. 35.5°. Ausb. 14.2 g (86 % d. Th.). ν_{\max}^{Film} 1645/cm (6-Ring-Lactam).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ (209.7) Ber. C 63.00 H 5.77 Cl 16.91 N 6.68
Gef. C 63.38 H 5.74 Cl 17.15 N 6.98

*2-[β -(*p*-Nitro-benzoyloxy)-äthyl]-3.4-dihydro-isocarbostryl (IX)*: Aus I mit *p*-Nitro-benzoylchlorid. Schmp. 160° (aus Isopropylalkohol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (340.3) Ber. 63.52 H 4.74 N 8.21 Gef. C 63.26 H 4.58 N 8.30

2-[β -Hydroxy-äthyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (X):

a) *Aus IV*: Zu einer Suspension von 6 g fein gepulvertem Perchlorat IV in 80 ccm Methanol und 30 ccm Wasser läßt man unter Rühren eine Lösung von 1 g NaBH_4 in 30 ccm Methanol langsam zutropfen. Die Reaktion verläuft unter Wärmeentwicklung und Aufschäumen. Nach 2 Stdn. wird nahezu zur Trockne gedampft, in Säure aufgenommen, alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat wird mit äther. Salzsäure das *Hydrochlorid* von X ausgefällt. Schmp. 138° (aus Äthanol). Ausb. 3.6 g (77 % d. Th.).

b) *Aus V*: Analog a). Das Hydrochlorid schmilzt, mit vorstehendem Hydrochlorid gemischt, ohne Depression.

c) *Aus I mit LiAlH₄*: 4 g I werden in 70 ccm absol. Äther gelöst und mit 1 g LiAlH₄ in 30 ccm absol. Äther reduziert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man X als Öl. Das wie unter a) hergestellte Hydrochlorid gibt bei der Mischprobe keine Depression.

d) *Aus I mit Natrium in Butanol*: In eine siedende Lösung von 14.6 g I in 125 ccm Butanol werden rasch 11.5 g Natrium eingetragen. Nach Zusatz von 50 ccm Butanol wird 1½ Stdn. gekocht. Das Lösungsmittel wird mit Wasserdampf übergetrieben und das Destillat nach dem Ansäuern zur Trockne gedampft. Nach Versetzen mit Natronlauge wird ausgeäthert. Der Destillationsrückstand wird nach Alkalisieren mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte hinterlassen nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat X als Öl. Sdp._{0.1} 85–95° (Lit.⁵); Sdp.₁₂ 166–167°. Ausb. 6 g (49% d. Th.). Hydrochlorid Schmp. 136–137°. Mischprobe ohne Depression.

ILSE HAGEDORN, ULRICH EHOLZER und ARTHUR LÜTTRINGHAUS

Beiträge zur Konstitutionsermittlung des Antibiotikums Xanthocillin

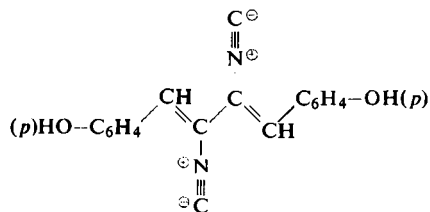
Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 9. April 1960)

Herrn Prof. Dr. Dr. K. W. Merz zum 60. Geburtstag gewidmet

Zur Sicherung der analytisch abgeleiteten Struktur des Antibiotikums Xanthocillin sind Abbauprodukte seines Dimethyläthers — 1.4-Bis-[4-methoxy-phenyl]-butan-dion-(2.3) (I) und 4.5-Bis-[4-methoxy-benzoyl]-imidazol (II) — sowie das als Ausgangssubstanz benötigte 2-Hydroxy-1.4-bis-[4-methoxy-phenyl]-butanon-(3) präparativ hergestellt worden. Als Kondensationsprodukt von 4-Methoxybenzaldehyd und Bernsteinsäure-dinitril ließ sich α,α' -Bis-[4-methoxy-benzyliden]-bernsteinsäure-dinitril (VIa) und daraus durch Entmethylierung das mit Xanthocillin isomere Dihydroxy-dinitril VIb gewinnen, dessen IR-Spektrum mit dem des Xanthocillins bis auf die Absorptionsbanden der Dreifachbindungen übereinstimmt.

Auf Grund analytischer Ergebnisse wurde dem Antibiotikum Xanthocillin die Struktur eines 1.4-Bis-[4-hydroxy-phenyl]-butadien-(1.3)-diisonitrils-(2.3) zugesprochen¹⁾.



¹⁾ I. HAGEDORN und H. TÖNIES, Pharmazie **12**, 567 [1957].