

Nach Erhitzen im Vakuum auf 180° während 5 Std. enthielt der Komplex immer noch 1 Moleköl Äthanol.

$C_{74}H_{62}Co_2N_{12}O_{12}S_4, C_2H_6O$ Ber. C 56,93 H 4,28 N 10,48% Gef. C 56,66 H 4,14 N 10,49%
Ber. N:C:H = 12:76 :68 Gef. N:C:H = 12:75,6:66

Die Mikroanalysen verdanke ich unserem Mikroanalytischen Laboratorium, Leitung Herr Dr. H. WAGNER, und die Spektren Herrn O. ALT unseres Physikalisch-chemischen Laboratoriums.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. SCHETTY, Helv. 52, 1796 (1969).
 - [2] G. SCHETTY, Helv. 48, 1042 (1965); 50, 1039, 1836, 2212 (1967); 51, 509 (1968).
 - [3] G. SCHETTY, Helv. 45, 1095 (1962); 49, 461 (1966).
 - [4] G. SCHWARZENBACH, Helv. 35, 2344 (1952).
-

182. 3-Phenyl-2-azanaphtochinon¹⁾

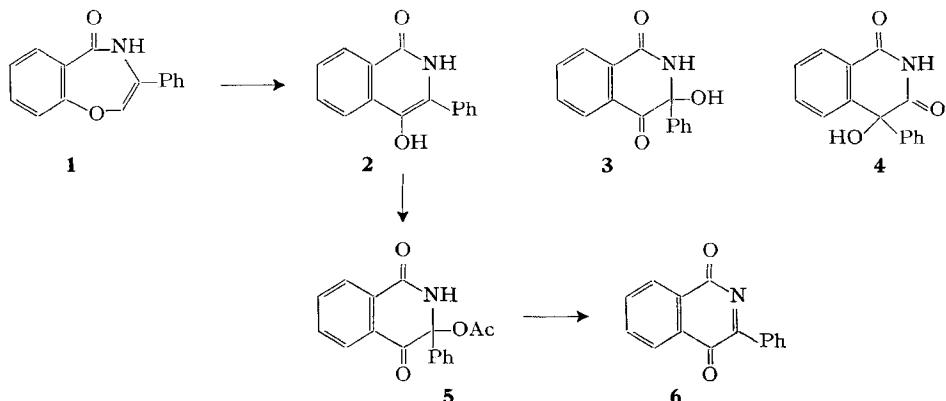
von I. Feiner und K. Schenker

Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazeutika
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Schweiz

(8. VII. 69)

Summary. The synthesis and some addition reactions of 3-phenyl-2-azanaphtoquinone are described.

Im Rahmen unserer Arbeiten über die 1,4-Benzoxazepine [1] stellten wir fest, dass das Benzoxazepinon **1** in Gegenwart von Natriumamid in siedendem Dioxan in die Isochinolinderivate **2**, **3** und **4** umgelagert wird. Da auch unter Ausschluss von Sauerstoff die gleichen Produkte entstehen, nahmen wir an, dass das primäre Umlagerungsprodukt **2** unter dem Einfluss von Natriumamid zum Azanaphtochinon **6** dehydriert wird, das bei der Aufarbeitung mit wässriger Salzsäure in das Hydratationsprodukt **3** und anschliessend durch Acyloinumlagerung in **4** übergeht.

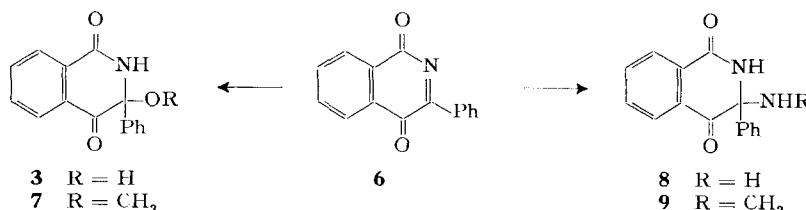


¹⁾ Vorgetragen an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft vom 15. Februar 1969 in Neuchâtel.

Da das Azanaphthochinon **6** unseres Wissens bis jetzt noch nicht beschrieben worden ist, haben wir eine unabhängige Synthese ausgearbeitet, die uns erlaubt, grössere Mengen von **6** leicht herzustellen.

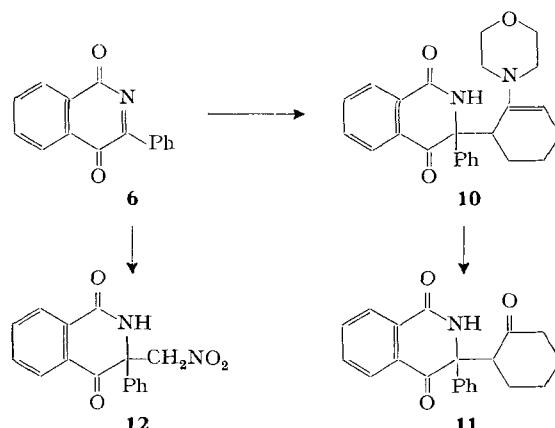
3-Phenyl-4-hydroxy-1,2-dihydro-isochinolin-1-on (**2**) [2] lässt sich mit Quecksilber(II)-acetat in hoher Ausbeute zum Acetoxyderivat **5** oxydieren [1], das auch durch Acetylierung von **3** erhalten werden kann. Beim Erhitzen auf 170–180° im Hochvakuum spaltet **5** Essigsäure ab. Das Pyrolyseprodukt destilliert dabei in die Vorlage und erstarrt zu schönen tiefroten Kristallen von 3-Phenyl-2-azanaphthochinon. Etwas milder ist die Abspaltung von Essigsäure durch Kochen unter Rückfluss in Toluol. Nach Einengen der roten Lösung und Versetzen mit Äther kristallisiert **6** in Form glänzender, rubinroter Nadeln aus. Man kann die Elimination von Essigsäure auch durch Einwirkung äquimolarer Mengen eines tertiären Amins (z.B. Triäthylamin) in inerten Lösungsmitteln schon bei Raumtemperatur bewirken. Diese Methode erweist sich besonders dann als vorteilhaft, wenn man das gebildete Azanaphthochinon nicht rein isolieren, sondern direkt weiter umsetzen will.

Wie erwartet erwies sich das 3-Phenyl-2-azanaphthochinon Nucleophilen gegenüber als besonders reaktiv. Alle Additionen an die C=N-Bindung erfolgen sehr schnell, wobei die Reaktion anhand des Verschwindens der roten Farbe verfolgt werden kann. So ist die Umsetzung mit Alkoholen oder Wasser in wenigen Sekunden beendet, beson-



ders in Gegenwart saurer oder basischer Katalysatoren. Aus diesem Grunde ist es auch nicht leicht, reines **6** zu isolieren, da das feste Azanaphthochinon an feuchter Luft schnell in **3** übergeht.

Ammoniak und primäre Amine werden ebenfalls rasch angelagert. Geht man dabei von **5** aus, so wird durch das im Überschuss eingesetzte Amin zunächst Essigsäure

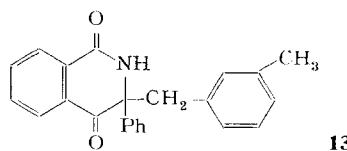


abgespalten. Die vorübergehende Rotfärbung der Reaktionslösung lässt auf das intermediäre Auftreten des Azachinons **6** schliessen.

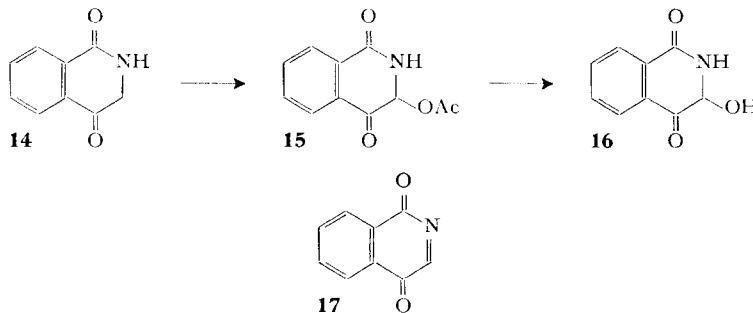
1-Morpholinocyclohexen reagiert mit **6** zu nur einem Produkt **10** (es sind zwei diastereomere Paare möglich), bei dem die Lage der Doppelbindung auf Grund des NMR.-Spektrums eindeutig gesichert ist (Triplet bei 5,33 ppm; $J = 4,5$ cps). Die Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure ergibt das erwartete Keton **11**, dessen relative Konfiguration (wie übrigens auch diejenige von **10**) nicht bekannt ist.

Als weiteres Nucleophil wird auch Nitromethan in Gegenwart von Triäthylamin leicht unter Bildung von **12** addiert.

Eine interessante Reaktion fanden wir beim Versuch, das Acetat **5** in siedendem *m*-Xylol in **6** überzuführen. Die Lösung wurde beim Erhitzen rot, entfärbte sich im Verlaufe mehrerer Stunden und lieferte beim Aufarbeiten das Additionsprodukt **13**. Toluol reagierte unter den gleichen Bedingungen nicht.

**13**

Wir haben auch versucht, auf analogem Wege das unsubstituierte Azanaphtochinon **17** herzustellen. Dazu wurde das Isochinolinderivat **14** [3] mit Blei(IV)-acetat



zur unbeständigen Acetoxyverbindung **15** oxydiert, die mit verdünnter Salzsäure in das entsprechende Hydroxyderivat **16** übergeführt wurde. Aber alle Versuche, durch Abspaltung von Essigsäure aus **15** zum Azanaphtochinon **17** zu gelangen – sei es pyrolytisch oder durch Behandlung mit verschiedenen Basen – blieben erfolglos. Das ist insoweit nicht überraschend, als **17** im Vergleich zum phenylsubstituierten Analogen **6** bedeutend weniger stabil sein sollte.

Experimenteller Teil²⁾

1,4-Dioxo-3-acetoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (5). 30,3 g (0,115 Mol) **3** und 12 g Pyridin werden bei 60° in 600 ml Acetanhydrid gelöst. Nach 1 Std. bei Raumtemperatur wird die Lösung am Rotationsverdampfer bei 70° eingedampft. Den Rückstand nimmt man in Benzol auf

²⁾ Sdp. und Smp. sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren wurden, sofern nicht anders erwähnt, in Methylenechlorid, die UV.-Spektren in Feinsprit und die NMR.-Spektren in CDCl_3 bei 60 Mc und mit Tetramethylsilan als internem Standard und Nullpunkt der ppm-Skala aufgenommen.

und entfernt das Lösungsmittel nochmals im Vakuum. Das so gewonnene Rohprodukt ergibt nach Umkristallisieren aus Methylenechlorid/Hexan 30,4 g (90% d.Th.) farblose Kristalle vom Smp. 169 bis 171°. Aus der Mutterlauge erhält man noch weitere 2,1 g, Smp. 168–170°. IR.-Spektrum: 3420, 1760, 1748 (Schulter), 1714, 1696, 1233 cm⁻¹. UV.-Spektrum: 220 (35200); 297 (1900, Schulter) nm (ε). NMR.-Spektrum: 2,17 (s, 3 H); 7,20–8,05 (m, 9 arom. H, NH).

$C_{17}H_{13}NO_4$ (295,28) Ber. C 69,14 H 4,44 N 4,74% Gef. C 69,00 H 4,51 N 4,62%

3-Phenyl-2-azanaphthochinon (6). – a) Durch Pyrolyse von 5: 2,95 g (0,01 Mol) der Acetoxyverbindung 5 werden in einem CLAISEN-Kolben bei 0,05 Torr auf Smp.-Temperatur (170°) erhitzt. Unter Abspaltung von Essigsäure färbt sich die Schmelze rot. Man destilliert möglichst rasch. Das 3-Phenyl-2-azanaphthochinon geht als blutrote Flüssigkeit in die Vorlage über und erstarrt sofort: 1,86 g (80%), Smp. 109–110°. Pyrolysiert man grössere Mengen des Acetats 5, so sinkt die Ausbeute u. U. bis unter 50%.

b) Durch Erhitzen in Toluol: 5,0 g (17 Mol) 5, gelöst in 200 ml abs. Toluol, werden in einem SOXHLET-Apparatus, dessen Extraktionshülse mit basischem Aluminiumoxid gefüllt ist, während 16 Std. unter Stickstoff rückfliessend gekocht. Die tiefrote Lösung nutsche man über Cellite ab, engt im Vakuum stark ein und versetzt mit etwas Äther. 6 kristallisiert dabei in schönen, roten Nadeln aus: 3,0 g (75%), Smp. 102–104°.

IR.-Spektrum (Nujol): 1690, 1600, 1572, 1260, 1060 cm⁻¹. UV.-Spektrum (CH₂Cl₂): 316 (10200); 500 (200) nm (ε). NMR.-Spektrum (C₆D₆): 6,92–7,33 (m, 5 arom. H); 7,57–7,78 (m, 1 arom. H); 7,83–8,06 (m, 1 arom. H); 8,13–8,35 (m, 2 arom. H).

$C_{15}H_9NO_2$ (235,23) Ber. C 76,58 H 3,86 N 5,96% Gef. C 76,41 H 3,93 N 6,08%

1,4-Dioxo-3-methoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (7). Zu einer Suspension von 13,8 g (0,047 Mol) 5 in 100 ml Methanol werden 4,8 g (0,047 Mol) Triäthylamin auf einmal unter Röhren zugegeben. Das Ausgangsmaterial geht dabei sofort in Lösung. Man filtriert über Cellite und engt im Vakuum ein. Die beim Abkühlen ausgeschiedenen Kristalle werden abgenutscht und mit Äther gewaschen: 11,0 g (88%), Smp. 152–154°. Aus Methylenechlorid/Hexan umkristallisiert, Smp. 152–154°. IR.-Spektrum: 3420, 1685, 1610, 1585, 1375 cm⁻¹. UV.-Spektrum: 222 (37800) nm (ε). NMR.-Spektrum: 3,49 (s, –OCH₃); 6,95 (s, breit, –CONH–); 7,34–8,68 (m, 9 arom. H).

$C_{16}H_{13}NO_3$ (267,27) Ber. C 71,90 H 4,90 N 5,24% Gef. C 71,79 H 5,00 N 5,15%

Das gleiche Produkt entsteht beim Auflösen von 6 in Methanol.

1,4-Dioxo-3-amino-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (8). In eine Lösung von 1,16 g (4,9 mMol) 6 in 50 ml abs. Benzol wird trockenes Ammoniak eingeleitet, bis die rote Farbe verschwunden ist. Das ausgefallene weisse Pulver wird abgenutscht und nacheinander mit Benzol und Pentan gewaschen: 1,23 g (100%), Smp. 159–163°. Umkristallisiert aus Methylenechlorid/Äther, Smp. 180–183°. Die Substanz sintert bereits ab ca. 170° unter Rotfärbung und Freisetzung von Ammoniak.

$C_{15}H_{22}N_2O_2$ (252,26) Ber. C 71,41 H 4,80 N 11,11% Gef. C 71,64 H 4,97 N 11,08%

Das Hydrochlorid löst sich in Wasser vollständig. In schwach saurer Lösung kristallisieren nach wenigen Minuten feine Nadeln aus. Diese werden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet: Smp. 170–172°. Das Produkt ist identisch mit der *Hydroxyverbindung 3*, Smp. 175–179°, Misch-Smp. 171–175°.

1,4-Dioxo-3-methylamino-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (9). In eine Lösung von 14,8 g (0,05 Mol) 5 in 200 ml Methylenechlorid wird solange Methylamin eingeleitet, bis die zunächst rot gewordene Lösung sich wieder entfärbt. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser trocknet man die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum: 13,3 g (100%) schwach gelbe Kristalle, Smp. 164–166°. IR.-Spektrum: 3400, 1680, 1600, 1580, 1375 cm⁻¹. UV.-Spektrum: 220 (36800); 296 (Schulter, 2200); 350 (500) nm (ε). NMR.-Spektrum: 2,46 (s, 3 H); 2,4–2,7 (m, breit, –NH–); 7,2–8,5 (m, 9 arom. H + –CONH–).

$C_{16}H_{14}N_2O_2$ (266,29) Ber. C 72,16 H 5,30 N 10,52% Gef. C 72,32 H 5,25 N 10,59%

1,4-Dioxo-3-(2-morpholino- A^2 -cyclohexenyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (10). 14,2 g (0,048 Mol) 5 und 8,1 g (0,048 Mol) 1-Morpholinocyclohexen werden in 250 ml Methylenechlorid gelöst und unter Röhren mit 4,9 g (0,048 Mol) Triäthylamin tropfenweise versetzt. Nach 1 Std. Röhren bei Raumtemperatur entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt das zurückgeblie-

bene Öl sofort in 150 ml Aceton auf und lässt die Lösung zur Vervollständigung der Kristallisation über Nacht im Kühlschrank stehen. Die abgeschiedenen Kristalle (12,9 g; 67%; Smp. 172–173°) werden abfiltriert und aus Methylenechlorid/Hexan umkristallisiert: 12,0 g, Smp. 173–174°. Aus den beiden Mutterlaugen erhält man noch 2,4 g etwas weniger reine Kristalle vom Smp. 169–171°. IR.-Spektrum: 3360, 1675, 1645, 1600, 1580, 1380, 1110 cm^{-1} . UV.-Spektrum: 220 (40000); 295 (2600); 350 (1000) nm (ε). NMR.-Spektrum: 1,0–3,3 (m, 14 H); 3,65–4,0 (m, breit, 1 H); 5,35 (t; $J = 4,5$; 1 Vinyl-H) 6,55 (s, breit, –CONH–); 7,0–8,4 (m, 9 arom. H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (402,49) Ber. C 74,60 H 6,51 N 6,96% Gef. C 74,52 H 6,43 N 6,89%

1,4-Dioxo-3-(2-oxo-cyclohexyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**11**). 9,6 g (0,024 Mol) **10**, gelöst in 150 ml Methylenchlorid, werden mit 30 ml 2N Salzsäure 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Die organische Phase wird abgetrennt, zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleiben 7,6 g (95%) Kristalle vom Smp. 230–233° zurück, die aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert werden: 6,6 g, Smp. 233–234°. Die analysenreine Probe, aus Methylenchlorid/Pentan umkristallisiert, schmilzt bei 234–236°. IR.-Spektrum: 3390, 1708, 1675 cm^{-1} . UV.-Spektrum: 218 (39400); 295 (2400); 350 (600) nm (ε). NMR.-Spektrum: 1,5–2,8 (m, 8 H); 3,9–4,4 (m, –COCH–); 7,1–8,5 (m, 9 arom. H + NH).

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (333,37) Ber. C 75,65 H 5,74 N 4,20% Gef. C 75,73 H 5,80 N 4,21%

1,4-Dioxo-3-nitromethyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**12**). 14,8 g (0,05 Mol) **5** werden in 500 ml Nitromethan gelöst. Unter Röhren tropft man 10,1 g (0,1 Mol) Triäthylamin hinzu, wobei die Lösung zunächst rot, dann allmählich hellgelb wird. Nach dem Eindampfen im Vakuum bleiben 15,3 g gelbes Öl zurück, das aus wenig Benzol kristallisiert wird: 9,5 g (64%), Smp. 153 bis 155°. IR.-Spektrum: 3400, 1685, 1600, 1580, 1565 cm^{-1} . UV.-Spektrum: 218 (44200) nm (ε). NMR.-Spektrum: 5,13 und 5,63 (AB-System, $J_{AB} = 15$ cps; –CH₂NO₂); 7,3–8,4 (m, 9 arom. H); 8,82 (s, breit, –CONH–).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (296,27) Ber. C 64,86 H 4,08 N 9,46% Gef. C 64,86 H 4,20 N 9,40%

1,4-Dioxo-3-(3-methyl-benzyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**13**). 14,75 g (0,05 Mol) **5** werden in 600 ml abs. *m*-Xylol 18 Std. im SOXHLET-Apparat unter Stickstoff rückfließend gekocht. Die Extraktionshülse wird mit basischem Aluminiumoxid gefüllt, um freiwerdende Essigsäure zu binden. Die anfangs rote Lösung ist am Ende fast farblos. Beim Einengen im Vakuum fallen weiße, schwerlösliche Kristalle aus, die abfiltriert und mit Benzol und Äther gewaschen werden: 8,7 g (51%), Smp. 227–229°. Aus Äthanol umkristallisiert: Smp. 229–230°. IR.-Spektrum (Nujol): 3180, 3030, 1690, 1670, 1600, 1580 cm^{-1} . UV.-Spektrum: 216 (46400); 295 (2400); 350 nm (800) nm (ε). NMR.-Spektrum: (SO(CD₃)₂): 2,18 (s, –CH₃); 3,12 und 4,04 (AB-System, $J_{AB} = 13$ cps; –CH₂-Ar); 6,7–8,2 (m, 13 arom. H); 9,18 (s, –CONH–). Massenspektrum: 341 (M); 236 (M – CH₃C₆H₄CH₂).

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (341,39) Ber. C 80,91 H 5,61 N 4,10% Gef. C 81,19 H 5,79 N 4,31%

1,4-Dioxo-3-acetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**15**). Zu einer Suspension von 8,05 g (0,05 Mol) **14** [3] in 300 ml über basischem Aluminiumoxid gereinigtem Chloroform wird eine Lösung von 40 g Blei(IV)-acetat in 150 ml Chloroform bei Raumtemperatur unter Röhren getropft. Nach beendeter Zugabe röhrt man noch 15 Min., setzt dann 50 ml Wasser und 10 g Cellite zu und röhrt noch weitere 5 Min. Die braune Suspension wird darauf über Cellite abgenutscht und der Rückstand in der Nutsche mit viel Chloroform ausgewaschen. Die organische Phase des Filtrats wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt, und das Produkt wird durch Zugabe von Hexan zur Kristallisation gebracht: 9,2 g (84%) fast weiße, an der Luft rosa werdende Kristalle, die sich ab 100° ohne scharfen Smp. zersetzen. IR.-Spektrum: 3400, 1750, 1690, 1220 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (100 Mc): 2,05 (s, –COCH₃); 6,05 + 6,09 (s, 1H³); 7,1–7,4 (breit, –CONH–); 7,6–8,4 (m, 4 arom. H).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4$ (219,19) Ber. C 60,27 H 4,14 N 6,39% Gef. C 60,36 H 4,00 N 6,49%

1,4-Dioxo-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**16**). Eine Lösung von 2,4 g (11 mMol) **15** in 80 ml Aceton und 30 ml Wasser wird mit wenig 2N Salzsäure auf ca. pH 2 eingestellt und mit Wasser bis zur schwachen Trübung versetzt. Nach 16 Std. im Kühlschrank wird die Lösung über

³⁾ Die Intensitäten der zwei Pike stehen im Verhältnis 1:2.

Cellite abgenutscht und das klare Filtrat im Vakuum eingeengt. Das Produkt fällt als gelbliches Pulver aus. Dieses wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 80°/80 Torr getrocknet: 1,3 g (67%) rosa Pulver, zersetzt sich ab 130°. Aus Aceton/Pentan umkristallisiert, Smp. 153–156°, Zersetzung ab 130°. IR.-Spektrum (Nujol): breite, diffuse Bande in der OH-Region, 1715, 1700, 1660 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (SO(CD₃)₂): 4,9–5,2 (m, –CH₂); breites, flaches Signal zentriert bei 7,0 (–OH); 7,75–8,3 (m, 4 arom. H); 9,0–9,3 (m, –CONH–).

C₉H₇NO₃ (177,15) Ber. C 61,01 H 3,98 N 7,91% Gef. C 61,14 H 3,98 N 7,78%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. SCHENKER, *Helv.* 51, 413 (1968).
 [2] A. ULRICH, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 37, 1685 (1904).
 [3] S. GABRIEL & J. COLMAN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 33, 984 (1900); 35, 2421 (1902).

183. Zusammensetzung der Neutrallipide und deren Fettsäuren aus Walhirnen. IV. Hirne von Delphinen (*Delphinus delphis*)

von Karl Bernhard, Peter Lesch und Sylvia Neuhaus-Meier

Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Basel

(10. VII. 69)

Summary. The total lipids from different regions of 6 dolphin brains were extracted and separated into individual fractions. The highest concentration of cerebrosides was found in the cerebral myelin and in the pons, the highest amount of lecithines in the cerebral cortex. After saponification of all fractions, the fatty acid composition was analysed by gas chromatography. The brain regions showed significant differences in relation to their origin.

In comparison to the human brain, the brain of the dolphin contains more lipids due to the higher concentration of glycerophosphatides, whereas the contents of sphingolipids are identical in both species.

Unsere lipidchemischen Untersuchungen von Walhirnen [1] liessen erkennen, dass Barten- und Zahnwale mehr Glycerinphosphatide, aber weniger Sphingolipide als menschliche Hirne aufweisen [2]. Das Hirn der Finnwale enthält weniger Cerebroside als das der Grindwale. Auch hinsichtlich der Fettsäure-Zusammensetzung einzelner Fraktionen ergaben sich Unterschiede. Cerebroside und Sphingomyeline aus Walhirnen enthalten mehr gesättigte Fettsäuren mittlerer Kettenlänge, solche aus menschlichen Hirnen mehr langkettige Fettsäuren.

Tabelle 1. *Gesamt-trockensubstanz und Reinlipide in % des Frischgewichtes, Mittelwerte und Standardabweichungen von 6 Delphin-Hirnen*

	Gesamt-trockensubstanz		Reinlipide	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s
Grosshirnrinde	22,1	2,4	5,8	2,2
Grosshirnmark	36,4	1,7	18,3	3,1
Zwischenhirn	31,8	1,2	12,4	1,9
Kleinhirn	26,5	1,7	9,6	1,7
Pons	33,6	1,5	17,3	1,7