

758. B. B. Dey und T. R. Govindachari:

Untersuchungen in der Reihe der Isochinoline.

I. Teil.

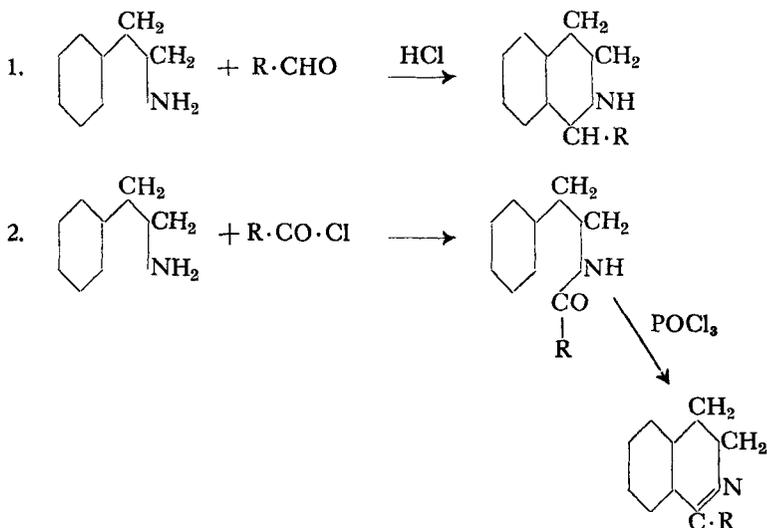
Versuche zur Synthese von Isochinolinderivaten aus substituierten Benzylaminen.

(Aus der Presidency College, Madras*.)

Eingegangen am 16. März 1937.

Der ständig zunehmende medizinische Gebrauch von Isochinolinderivaten und Alkaloiden mit diesem Ringsystem veranlaßte in neuerer Zeit viele Chemiker — wie Robinson, Pym an, Schöpf, Späth u. a. —, sich mit der Synthese dieser Körper zu beschäftigen.

Die Methoden zum Aufbau des Isochinolinringes sind nicht zahlreich. Zwei der bekanntesten Reaktionen, die zur Darstellung von Isochinolinderivaten gebräuchlich sind, beruhen auf der Kondensation von Basen vom Typus des β -Phenyläthylamins entweder mit aliphatischen Aldehyden in Gegenwart von Salzsäure oder mit Säurechloriden und nachfolgender Abspaltung eines Moleküls Wasser aus dem Azylderivat durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid oder mit Phosphorpentoxyd in Benzollösung gemäß folgendem Schema:



Im Verlauf der erstgenannten Reaktion, die von Pictet¹⁾, Decker²⁾ u. a. beschrieben ist, werden Tetrahydroisochinolin-

*) Ins Deutsche übertragen von Dr.-Ing. J. Martinus, Altenburg, Thür.

1) Pictet und Gams, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 43, 2384 (1910).

2) Decker und Becker, Liebigs Ann. Chemie 395, 342 (1913).

derivate erhalten, während die letztere, die von Bischler und Napieralsky³⁾ beschrieben und unter ihrem Namen bekannt ist, zur Bildung von 3,4-Dihydroisochinolin führt, welche dann weiter entweder zu den entsprechenden Isochinolinen oxydiert oder zu Tetrahydroisochinolinabkömmlingen reduziert werden können.

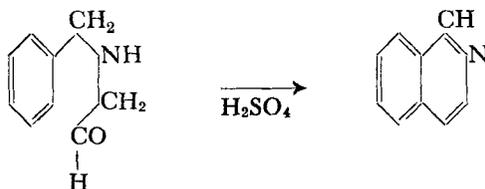
Die übrigen Methoden zur Gewinnung von Isochinolinderivaten — wie z. B.

1. Erhitzen von Homophthalimiden mit Phosphorpentachlorid,
2. Beckmannsche Umlagerung der Oxime von Zimtaldehyd oder Benzylidenazeton,
3. Durchleiten von dampfförmigem Benzylidenäthylamin durch ein rotglühendes Rohr,
4. Erhitzen von Benzylidenaminoazetal mit Schwefelsäure

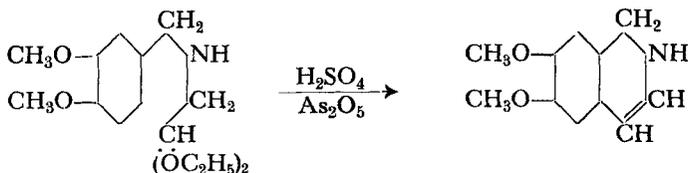
oder andere Verfahren — haben meist nur theoretisches Interesse und sind nicht in größerem Ausmaß gebräuchlich.

Da die Synthesen der natürlichen Alkaloide mit Isochinolinring im allgemeinen nach der Methode von Bischler und Napieralsky ausgeführt werden, ist die Darstellung substituierter β -Phenyläthylamine nach kostspieligen und beschwerlichen Methoden nötig. Aus diesem Grunde schien es wünschenswert, Versuche zur Gewinnung von Isochinolinderivaten durchzuführen, die von den leichter erhältlichen Basen vom Benzylamintypus ihren Ausgang nehmen. Einige Versuche in dieser Richtung verliefen wenig aussichtsreich.

E. Fischer⁴⁾ führte als erster die Synthese von Isochinolinen in der Weise durch, daß er rauchende Schwefelsäure auf Benzylaminoazetaldehyd-Chlorhydrat einwirken ließ; die Ausbeute war nur sehr mäßig:



Später stellten Rügheimer und Schön⁵⁾ ein Dimethoxy-isochinolin aus Dimethoxybenzyl-aminoazetal her, indem sie durch ein Gemisch von konz. Schwefelsäure und Arsensäure den Ringschluß bewirken ließen:



³⁾ Bischler und Napieralsky, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 26, 1903 (1893).

⁴⁾ E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 26, 764 (1893).

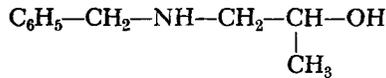
⁵⁾ Rügheimer und Schön, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 2374 (1909).

Im weiteren Verfolg dieser Ergebnisse versuchten Mannich und Kuphal⁶⁾, von Basen des Benzylamintypus ausgehend, verschiedene Synthesen durchzuführen. Sie kondensierten die Amine jeweils mit Äthylenchlorhydrin, Chlorazetal, Mono- und Dichloressigester und erhielten dabei Produkte vom Molekülaufbau: $C_6H_5-CH_2-NH-C-C$. Alle ihre Bemühungen, diese Körper durch Ringschluß in Isochinolinderivate überzuführen, indem sie Phosphorpentoxyd (in Xylol gelöst) oder Schwefelsäure einwirken ließen, blieben hingegen erfolglos; denn es fielen nur harzige Massen an, die nicht weiter zu verarbeiten waren.

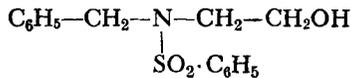
Als Erklärung für dieses Versagen wurde die Annahme gemacht, daß das Fehlen einer Doppelbindung in der Seitenkette dieser Verbindungen vielleicht dafür verantwortlich zu machen sei. In Übereinstimmung mit dieser Annahme ist der Ringschluß von Benzylidenaminoazetal ($C_6H_5-CH=N-CH_2-CH=(OR)_2$) zu einem Isochinolin⁷⁾ möglich wegen der Gegenwart einer doppelten Bindung in der Seitenkette. Bei den Isochinolinsynthesen, die vom Benzylaminoazetaldehyd⁸⁾ und vom Benzylaminoazetal⁹⁾ ausgehen, muß angenommen werden, daß die als ringschlußförderndes Mittel benutzte Schwefelsäure in erster Linie als Oxydans wirkt, dabei eine ungesättigte Bindung erzeugt und damit die Möglichkeit zum Ringschluß schafft.

Eine ähnliche Theorie ist von P. Staub¹⁰⁾ vorgebracht, der den Ringschluß zum Isochinolin mit folgenden Körpern zu erreichen versuchte:

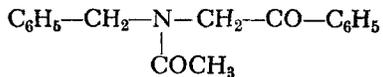
1. Benzylamino-isopropylalkohol:



2. Benzyl- β -oxyäthyl-benzolsulfonamid:



3. Benzyl-phenazyl-azetamid:



indem er Aluminiumchlorid bei 200° bzw. Phosphorpentoxyd in Xylol als Kondensationsmittel benutzte. Alle seine Bemühungen verliefen jedoch erfolglos. Er glaubte, daß zwei Bedingungen erfüllt sein müßten, um bei Körpern vom Typ $C_6H_5-C-N-C-C$ Zyklisierung zu erreichen, nämlich:

⁶⁾ Mannich und Kuphal, Arch. Pharmaz. 210, 539 (1912).

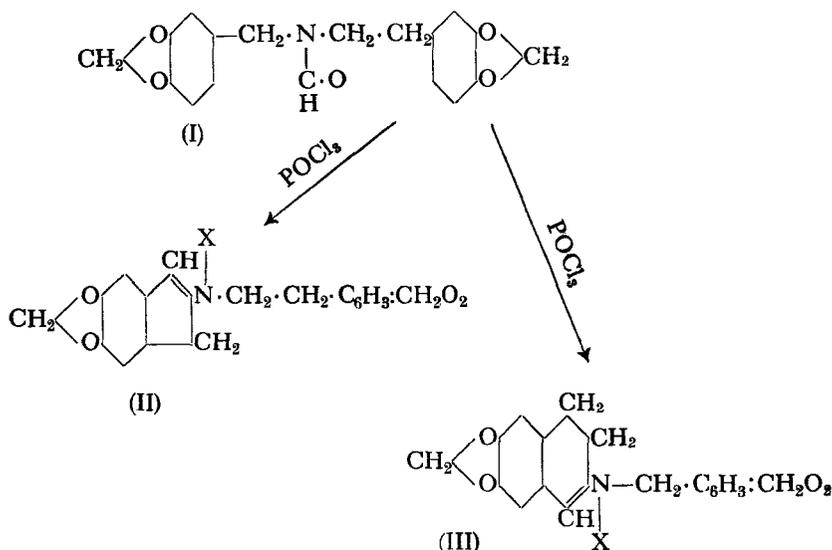
⁷⁾ Pomeranz, Mh. Chem. 15, 299 (1894).

⁸⁾ Fischer, l. c.

⁹⁾ Rügheimer, l. c.

¹⁰⁾ Paul Staub, Helv. chim. Acta 5, 888 (1922).

Sie verglichen auch die Leichtigkeit des Ringschlusses von Verbindungen vom Typus $C_6H_5-C-C-N$ und $C_6H_5-C-N-C-C$, indem sie die Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf den Formamidkomplex (I) untersuchten. Man hätte erwarten sollen, daß sich mit gleicher Leichtigkeit entweder ein fünfgliedriger (II) oder ein sechsgliedriger (III) zweiter Ring gemäß folgendem Schema bilden würde:



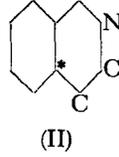
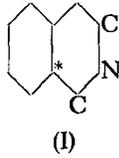
Tatsächlich bildete sich nur der Körper III. Der Verlauf der Ringbildung zeigte damit klar die Schwierigkeit an, mit der es bei einer Verbindung des Typus $C_6H_5-C-N-C-C$ zum Ringschluß kommt. Es ist hierfür wohl bekannt, daß der Aufbau eines Fünfringes mit einem Heteroatom ebenso leicht verläuft wie der eines sechsgliedrigen heterozyklischen Ringes¹³⁾.

Similarly, Clemo und Perkin¹⁴⁾ fanden, daß Anilinsäurederivate durch Kochen mit Phosphoroxychlorid leicht in 4-Keto-tetrahydrochinoline umgelagert werden konnten; ein Versuch, diese Reaktion auf die Darstellung der entsprechenden Keto-tetrahydroisochinoline anzuwenden, indem man von Benzylaminoessigsäurederivaten ausging, schlug fehl. Es scheint daher, daß der Ringschluß zu Isochinolinen verhältnismäßig leicht vor sich geht, wenn Körper mit dem Skelett I vorliegen, daß er aber, wenn über-

¹³⁾ Pyman, J. Chem. Soc. London 1931, 38; Bennet, Heathcoat und Mosses, ebenda 1929, 2567.

¹⁴⁾ Similarly, Clemo und Perkin, J. Chem. Soc. London 127, 2297 (1925).

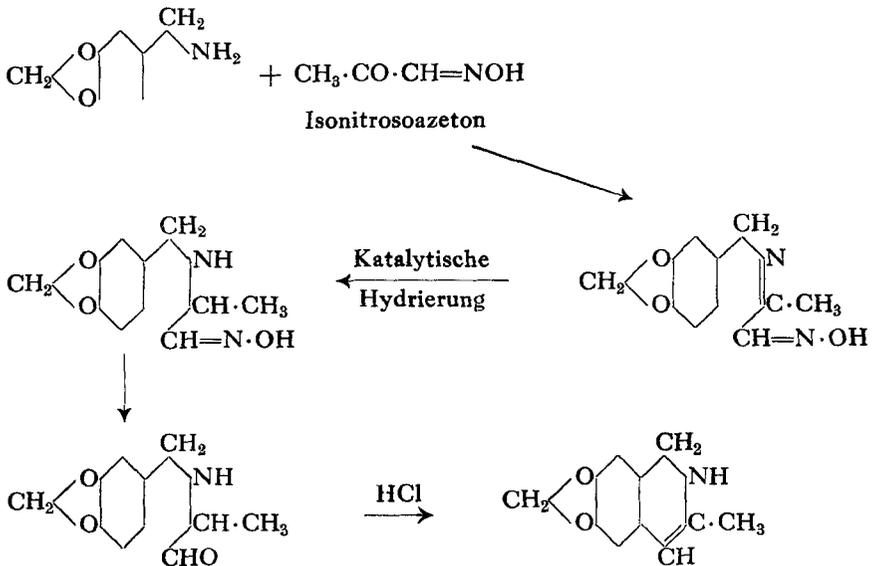
haupt, so nur außerordentlich schwierig verläuft, sobald Benzylaminoabkömmlinge der Kernstruktur II in Frage kommen.



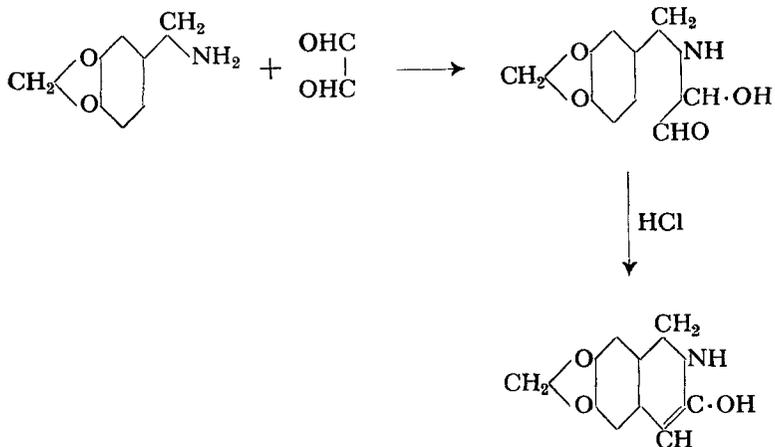
Malan und Robinson (l. c.) nehmen als Erklärung für die beobachteten Abweichungen im Verhalten der beiden Körperklassen elektrische Ursachen an. Sie vermuten, daß bei Molekülen, in denen das Stickstoffatom vom Benzolring durch nur ein C-Atom getrennt ist, der Ringschluß nicht möglich ist wegen der größeren Intensität der elektrischen Ladung des Benzolkernes, verstärkt durch die positive Ladung des Stickstoffatoms (unter den Bedingungen dieser Reaktion wahrscheinlich in Form von Ammonium), im Vergleich zu der Ladung des Benzolkernes in Verbindungen vom Typ $C_6H_5-C-C-N$; diese Ladungsverhältnisse mögen vielleicht die Vereinigung des Kernkohlenstoffs mit dem der positiven CHO-Gruppe unmöglich machen und dadurch den Ringschluß verhindern.

Einen Beitrag zu dieser Frage bietet die vorliegende Arbeit, die sich mit Versuchen zum Aufbau von Isochinolinen aus Benzylaminen gemäß folgendem Schema befaßt:

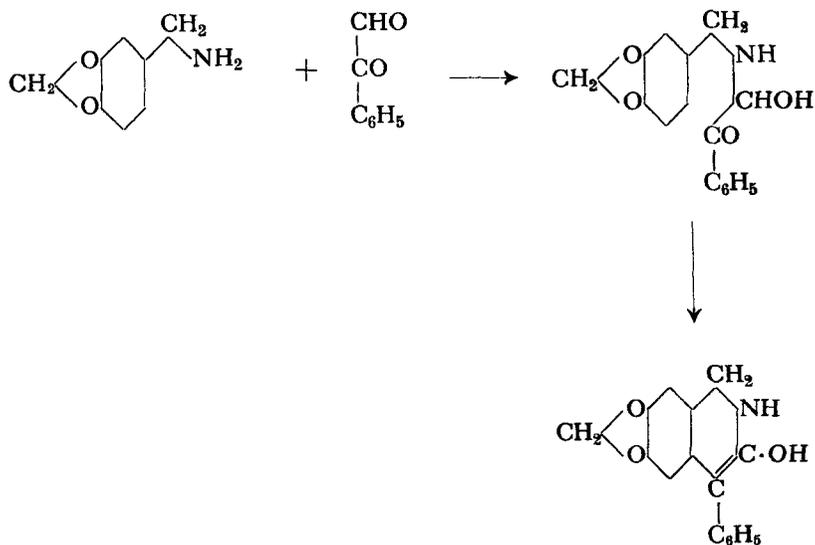
Schema A.



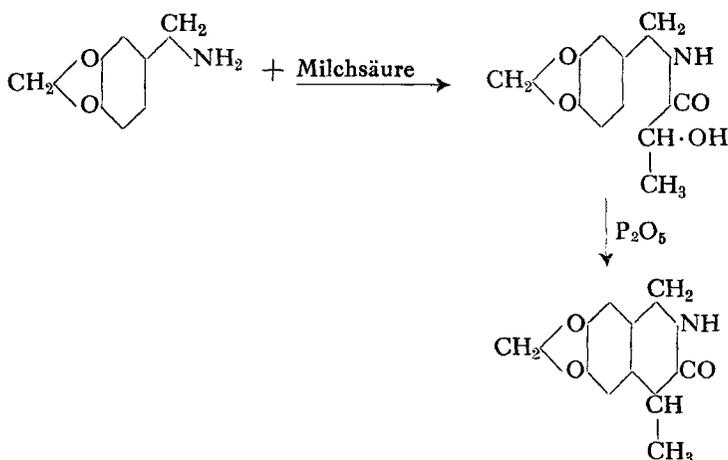
Schema B.



Schema C.



Schema D.



Während gemäß Schema A die Kondensation mit Isonitrosoazeton glatt verlief, und das gewünschte Produkt in ausgezeichneter Ausbeute anfiel, gelang die Reduktion weder mit Natriumamalgam noch mit Natrium und Alkohol noch katalytisch mittels Platin und Wasserstoff; bisweilen zerfiel das erhaltene Produkt dabei in seine Bestandteile.

Nach Schema B wurde die Mischung der Ausgangsstoffe zunächst vorsichtig erwärmt, 24 Stdn. lang stehengelassen, dann mit Phosphoroxychlorid erhitzt. Es fiel ein dickes Öl an, aus dem allmählich beim Aufarbeiten in üblicher Weise nichtbasische Körper isoliert werden konnten.

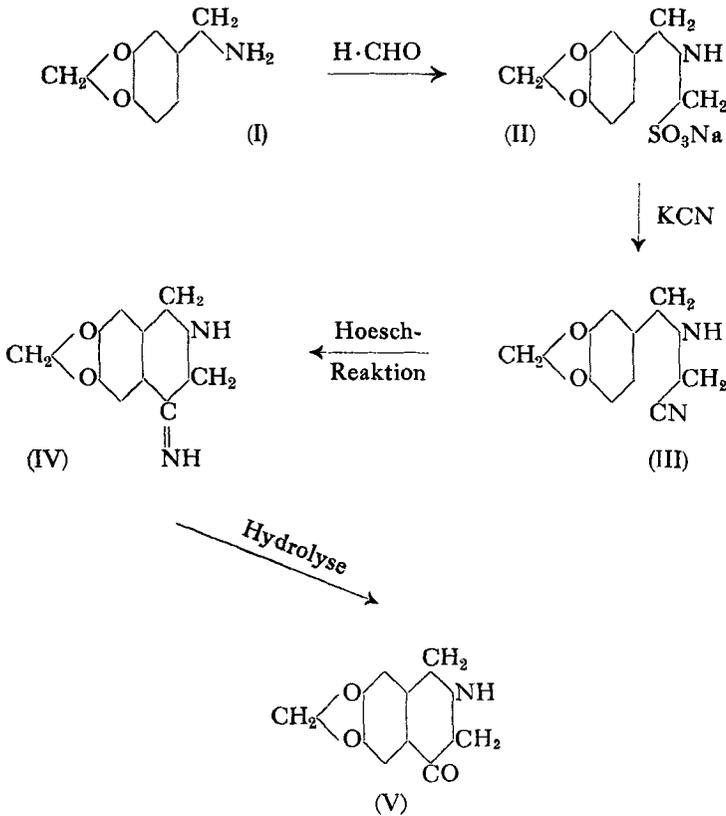
Gemäß Schema C wurde als Kondensationsprodukt des Piperonylamins mit Phenylglyoxal eine kristalline Substanz vom Schmp. 126° gewonnen, doch war die Ausbeute schlecht und alle Versuche, Ringschluß herbeizuführen, verliefen ergebnislos.

Nach Schema D wurde das Amin in gleicher Weise durch Erhitzen von Piperonylamin mit Milchsäure erhalten, doch konnte der Ringschluß nicht herbeigeführt werden. Interessant jedoch war zu beobachten, daß bei dem Amin, das aus Homopiperonylamin und Milchsäure gewonnen wurde, der Ringschluß mit Leichtigkeit vonstatten ging.

Das Versagen dieser schematischen Deutungen für die Wasserabspaltung aus den nach Bischler-Napieralsky dargestellten Derivaten des Piperonylamins führte zu anderen Versuchen der Ringbildung, die die Abspaltung von Wasser überhaupt vermeiden. Zu diesem Zweck wurden Piperonylamino-azetonitril und Veratrylamino-azetonitril nach einer Methode dargestellt, die der von Knoevenagel¹⁵⁾ zur Synthese des Anilin-azetonitrils beschriebenen ähnlich ist (vgl. folgenden Reaktionsverlauf).

¹⁵⁾ Knoevenagel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 4081 (1904).

Mit dem auf diese Weise erhaltenen Nitril III wurde die Reaktion nach Hoesch durchgeführt, um das Iminohydrochlorid des zyklisierten Körpers IV zu erhalten, welches dann durch Hydrolysieren in das Isochinolon V übergeführt werden konnte:



Der auf oben beschriebene Weise dargestellte Körper III konnte in guter Ausbeute erhalten werden, doch verliefen die Versuche der Zyklisierung nach Hoesch ergebnislos.

Das Versagen im Falle der Amine von der Art substituierter Benzylamine stand demnach in scharfem Gegensatz zu der Leichtigkeit, mit der sich der Isochinolinring beim Vorliegen von Aminen vom Typus substituierter β -Phenyläthylamine bildete. Die wirkliche Ursache dieses Verhaltens ist nicht leicht zu deuten; zunächst müssen wir uns damit begnügen zu wissen, daß für diesen Effekt in erster Linie die verschiedenartige Stellung des N-Atoms der diskutierten Moleküle zum Benzolring von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Versuchsteil.

Kondensation von Aminen mit Isonitrosoazeton, Diazetylmonoxim, Glyoxal bezw. Milchsäure.

Das Isonitrosoazeton wurde nach der geringfügig modifizierten Methode von Poncio und Charrier¹⁶⁾ dargestellt:

15 g Azetessigester wurden mit einer Lösung von 7.5 g KOH in 200 ccm Wasser vermischt und 24 Stdn. lang beiseitegestellt. Die Lösung wurde dann mit 9.3 g Natriumnitrit, das zuvor in 30 ccm Wasser gelöst war, versetzt, scharf gekühlt und darauf mit 70 ccm 20%iger Schwefelsäure tropfenweise unter mechanischem Rühren vermengt. Danach wurde das Gemisch mit 20%iger Natronlauge zunächst alkalisch und dann wieder mittels 20%iger Schwefelsäure deutlich sauer gemacht. Die Temperatur wurde bei diesen Operationen stets unter 5° gehalten.

Nun wurde die Lösung mit 300 ccm Äther extrahiert. Die abgetrennte ätherische Lösung wurde mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und durch Destillieren vom Äther befreit. Der Rückstand bildete ein beim Abkühlen erstarrendes Öl vom Schmp. 68°. Die Ausbeute betrug 8 g.

Kondensation von Anilin mit Isonitrosoazeton.

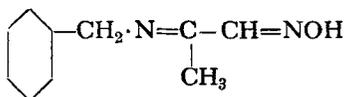
2 g Isonitrosoazeton wurden in 10 ccm Benzol gelöst und 2 g frisch destilliertes Anilin zugesetzt. Die Mischung erwärmte sich und schied beim Umschwenken einen festen, kristallinen Körper aus. Nach einstündigem Stehen wurden die Kristalle abfiltriert und aus 50%igem Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 2 g; der Schmp. lag bei 174°.

Das Produkt erwies sich als identisch mit dem Isonitrosoanilazeton, das nach Knorr¹⁷⁾ durch Einwirken von Salpetersäure auf Phenyl- β -imidobuttersäure dargestellt wurde. Das Isonitrosoanilazeton ist in Natronlauge löslich und fällt beim Einleiten von Kohlendioxyd wieder aus.

0.1415 g Sbst.: 22.3 ccm N₂ (28°, 764.4 mm).

C₉H₁₀N₂O. Ber.: N 17.29. Gef.: N 17.33.

Kondensation von Benzylamin mit Isonitrosoazeton.



2 g Benzylamin in 5 ccm Benzol und 2 g Isonitrosoazeton in 5 ccm Benzol wurden gemischt und die Mischung einige Minuten erwärmt. Beim Abkühlen schieden sich schöne, rhombische Nadeln aus. Sie wurden abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 2 g; Schmp. 131°.

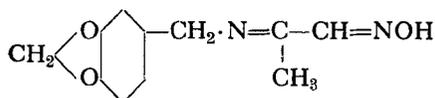
0.1090 g Sbst.: 15.95 ccm N₂ (32°, 757 mm).

C₁₀H₁₂ON₂. Ber.: N 15.90. Gef.: N 15.95.

¹⁶⁾ Poncio und Charrier, Gazz. chim. ital. 37, II, 145 (1907).

¹⁷⁾ Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 1637 (1884).

Kondensation von Piperonylamin mit Isonitrosoazeton.



Zur Gewinnung von dem Piperonylamin wurde zunächst Piperonyloxim hergestellt.

Piperonyloxim. 10 g Piperonal wurden in der nötigen Menge Alkohol gelöst und mit 5 g Hydroxylamin-hydrochlorid, das in der gerade hinreichenden Menge Wasser gelöst war, versetzt. Dann wurden 2.5 g NaOH in 5 ccm Wasser und so viel Alkohol hinzugefügt, daß eine klare Lösung entstand. Die Mischung wurde 3 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Darauf wurde die Lösung in 200 ccm Wasser gegossen und das ausfallende Oxim abfiltriert. Ausbeute: 9 g. Beim Eindampfen des Filtrates wurde nochmals 1 g Oxim erhalten. Schmp. 117°.

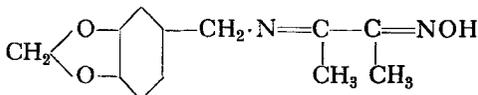
Aus diesem Oxim wurde durch Reduktion nach der Methode von Mannich und Kuphal¹⁸⁾ das Piperonylamin gewonnen.

2 g Piperonylamin wurden in 5 ccm getrockn. Benzol gelöst und mit einer Lösung von 2 g Isonitrosoazeton in 5 ccm Benzol zusammengegeben. Die Mischung wurde 15 Min. erwärmt und für einige Stunden beiseitegestellt. Es schied sich eine kristalline Substanz aus; diese wurde abfiltriert und aus verd. Alkohol umkristallisiert. Sie bildete flache Nadeln vom Schmp. 128°. Die Ausbeute betrug 2 g.

0.1019 g Sbst.: 11.8 ccm N₂ (31°, 758 mm).

C₁₁H₁₂O₃N₂. Ber.: N 12.72. Gef.: N 12.7.

Kondensation von Piperonylamin mit Diazetylmonoxim.



1 g Piperonylamin in 5 ccm Alkohol und 1 g Diazetylmonoxim in 5 ccm Alkohol wurden gemischt und ein Kriställchen Kaliumkarbonat zugegeben. Die Lösung wurde eine Stunde am Rückflußkühler erhitzt und über Nacht stehengelassen. Beim Versetzen mit Wasser schied sich allmählich eine kristalline Substanz aus. Sie wurde abfiltriert und aus verd. Alkohol umkristallisiert. Sie bildete farblose Plättchen vom Schmp. 105°. Die Ausbeute betrug 0.6 g.

0.1488 g Sbst.: 15.9 ccm N₂ (31°, 758 mm).

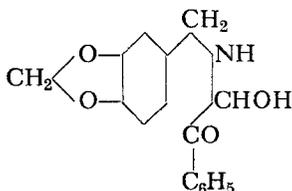
C₁₂H₁₄O₃N₂. Ber.: N 11.9. Gef.: N 11.7.

¹⁸⁾ Mannich und Kuphal, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 45, 318 (1912).
Archiv und Berichte 1937

Kondensation von Piperonylamin mit Glyoxal.

1 g Piperonylamin wurde sorgfältig mit 0.35 g Glyoxal gemischt, wobei letzteres unter Erhitzen in Lösung ging und sich allmählich eine gummiartige Masse bildete. Nach Zusatz von verd. Salzsäure wurde die unlösliche, nichtbasische, gummiartige Masse mit Benzol ausgezogen, der benzolische Extrakt getrocknet und destilliert. Der gummiförmige Rückstand wurde mit 5 ccm Phosphoroxychlorid versetzt und eine Stunde am Wasserbad erhitzt. Beim Eingießen in Wasser schied sich ein nichtbasisches Harz aus, welches nicht gereinigt werden konnte. Mit gleichem Erfolg verlief ein Erhitzen mit Phosphorpentoxyd in Xylol an Stelle von Phosphoroxychlorid. Aus der sauren Lösung konnte das Piperonylamin durch Ätherextraktion der zuvor alkalisch gemachten Lösung nur spurenweise wiedergewonnen werden.

Kondensation von Piperonylamin mit Phenylglyoxal.



Darstellung von Phenylglyoxal. 11.5 g Isonitroso-azetophenon¹⁹⁾ wurden mit einer Lösung von 12 g reinem Natriumbisulfid in 20 ccm Wasser versetzt, die Lösung einige Minuten erwärmt und dann mit 5 ccm Essigsäure und 200 ccm absol. Alkohol versetzt. Es fielen schöne, weiße Nadeln der Natriumbisulfidverbindung des Isonitroso-azetophenons aus. Die Ausbeute betrug 12 g.

Die Natriumbisulfidverbindung wurde darauf mit 120 ccm 30%iger Schwefelsäure gekocht. Die gesamte Masse ging in Lösung; diese wurde nach 20 Min. eisgekühlt, wobei sich das Hydrat des Phenylglyoxals in kristalliner Form ausschied. Die Ausbeute betrug 50%; Schmp. 73°.

2 g Piperonylamin in 5 ccm absol. Alkohol wurden mit einer Lösung von 2 g Phenylglyoxalhydrat in 5 ccm absol. Alkohol versetzt. Die Lösung färbte sich allmählich rot. Die nach zweitägigem Stehen ausgeschiedenen Kristalle wurden auf dem Filter gesammelt und aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute: 0.3 g, Schmp. 121°. Das in üblicher Weise aufgearbeitete Filtrat lieferte weitere 0.3 g der Base und über 1 g einer harzartigen Masse, die nicht weiter gereinigt werden konnte. Unter anderen Bedingungen — z. B. Kochen der alkoholischen Lösung desamins mit Phenylglyoxal — nahm die Menge des harzartigen Anteiles noch zu.

0.01151 g Sbst.: 0.00520 g H₂O, 0.02859 g CO₂.

C₁₆H₁₅O₄N. Ber.: C 67.36. H 5.26.
Gef.: C 67.82. H 5.04.

¹⁹⁾ Claisen und Manasse, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 2196 (1887).

Die Kondensation von Piperonylamin mit Methylglyoxal gab in gleicher Weise eine gummiartige Masse. Sie wurde durch Aufnehmen in Benzol und aufeinanderfolgendes Waschen der Benzollösung mit verd. Salzsäure, Natriumkarbonatlösung und Wasser gereinigt; der Benzolauszug wurde dann sorgfältig getrocknet. Das Versetzen dieser Lösung mit Phosphoroxychlorid in Toluol oder mit Phosphor-pentoxyd in Xylol gab indessen nur schmierige, nichtbasiische Produkte.

Kondensation von Piperonylamin mit Milchsäure.

Beim Mischen molekularer Mengen von Piperonylamin und Milchsäure erhitze sich die Masse. Die Mischung wurde eine Stunde lang am Wasserbad erwärmt, abgekühlt, mit Benzol aufgenommen, nacheinander mit verd. Salzsäure und Sodalösung gewaschen und dann sorgfältig über Kaliumkarbonat getrocknet. Darauf wurde das Benzol abdestilliert und der ölige Rückstand mit Phosphoroxychlorid in Toluol versetzt und eine Stunde lang im schwachen Sieden gehalten. Während des Erhitzens schied sich allmählich eine schmierige Masse aus. Nach einer Stunde wurde Petroläther zugefügt und die Toluol-Petroläther-Schicht abgezogen. Die zurückgebliebene schmierige Masse erwies sich als unlöslich in verd. Salzsäure und konnte nicht gereinigt werden.

Kondensation von Piperonylamin mit Azetylmilchsäure.

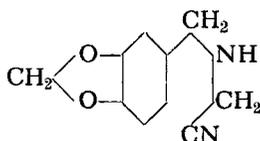
Die Azetylmilchsäure wurde durch allmählichen Zusatz von 15 g Azetylchlorid zu frisch destillierter, reiner, getrockneter Milchsäure (10 g) dargestellt. Nach Beendigung der Salzsäureentwicklung (1 Std.) wurde die Mischung fraktioniert destilliert. Die Azetylmilchsäure ging unter einem Druck von 10 mm bei 127° über.

1 g Piperonylamin und 0.9 g Azetylmilchsäure wurden 4 Stdn. lang auf 180° erhitzt. Das dabei gebildete Öl wurde in Äther aufgenommen und nacheinander mit verd. Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen. Die ätherische Lösung wurde sorgsam mit Kalziumchlorid getrocknet und der Äther abdestilliert. Das hinterbliebene dickflüssige Öl wurde mit einer Lösung von 5 ccm Phosphoroxychlorid in 20 ccm Toluol eine Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wurde Petroläther zugegeben und die Toluol-Petroläther-Schicht abgetrennt. Die beim Abdestillieren des Lösungsmittels verbliebene schmierige Masse war unlöslich in Wasser, in verd. Säuren und Alkali. Nichtbasiische Produkte konnten aus ihr isoliert werden.

Der Versuch wurde mit einer Lösung von Phosphor-pentoxyd in Xylol als Zyklisierungsmittel wiederholt; das Ergebnis war das gleiche wie oben.

Hoeschsche Reaktion substituierter Benzyl- amino-azetonitrile.

3,4-Methylenedioxybenzyl-amino-azetonitril.



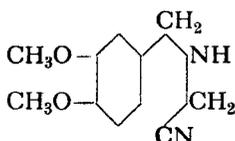
2 g Piperonylamin wurden mit einer Mischung von 1.5 ccm Formaldehyd und 3.5 ccm frisch dargestellter, gesättigter Natriumbisulfidlösung versetzt und 10 Min. auf dem Wasserbade erwärmt; alsdann war eine klare Lösung entstanden. Beim Abkühlen fiel das Natriumsalz aus.

Dieser Lösung wurden 2 g Kaliumcyanid, das in einer gerade hinreichenden Menge Wasser gelöst war, hinzugefügt und die Mischung während 30 Min. auf 50° gehalten. Es schied sich ein Öl aus, das mit Benzol ausgeschüttelt wurde. Die über entwässertem Kaliumkarbonat getrocknete Benzollösung hinterließ beim Abdestillieren des Lösungsmittels 1.2 g eines öligen Produktes, welches das Piperonylamino-azetonitril darstellte. Der Körper lieferte ein nur wenig lösliches Hydrochlorid, das aus gereinigtem Alkohol umkristallisiert wurde. Es bildete rhombische Nadeln vom Schmp. 185°.

0.0853 g Sbst.: 0.0538 g AgCl. — 0.1146 g Sbst.: 13.0 ccm N₂ (31°, 762.5 mm).

Gef.: N 12.50. Cl 15.65.

3,4-Dimethoxybenzyl-amino-azetonitril.



2 g 3,4-Dimethoxybenzylamin wurden mit einer Mischung von 1.4 ccm Formaldehyd und 3.5 ccm frisch dargestellter, gesättigter Natriumbisulfidlösung versetzt und 10 Min. auf dem Wasserbade erwärmt, bis eine klare Lösung entstanden war. Beim Abkühlen schied sich das Natriumsalz der Sulfonsäure aus.

2 g Kaliumcyanid, gelöst in der gerade hinreichenden Menge Wasser, wurden zugesetzt und die Mischung 30 Min. auf 50° erwärmt. Das ausgeschiedene Öl wurde mit Benzol aufgenommen und diese Lösung über entwässertem Pottasche getrocknet. Nach Abdestillieren des Benzols hinterblieb ein Öl, das beim Abkühlen erstarrte. Die Substanz fiel beim Kristallisieren aus Benzin in Form von büschligen Nadeln vom Schmp. 64° an; Ausbeute 1.3 g.

0.1089 g Sbst.: 13.5 ccm N₂ (31°, 765.4 mm).

C₁₁H₁₄O₂N₂. Ber.: N 13.59. Gef.: N 13.72.

Dieses Veratrylamino-azetonitril bildete ein schwerlösliches Hydrochlorid vom Schmp. 188°.

0.1347 g Sbst.: (4 Stdn. bei 100° getrockn.): 0.0792 g AgCl.
 $C_{11}H_{14}O_2N_2 \cdot HCl$. Ber.: Cl 14.63. Gef.: Cl 14.54.

Versuche der Ringschließung beim Piperonyl- amino-azetonitril.

1 g des Nitrils wurde in 20 ccm absol. Äther gelöst und 1 g frisch geschmolzenes, wasserfreies Zinkchlorid zugegeben. In die eisgekühlte Mischung wurde getrockn. Salzsäuregas 30 Min. lang eingeleitet und die Mischung dann über Nacht verschlossen stehengelassen.

Die mit 20 ccm Wasser versetzte Mischung wurde einige Zeit in einem Scheidetrichter geschüttelt. Dabei bildete sich eine schmierige Masse, die weder in der ätherischen noch in der unteren sauren Flüssigkeitsschicht in Lösung ging. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, 30 Min. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt, abgekühlt und alkalisch gemacht. Die Mischung gab beim Extrahieren mit Benzol und nach Verdampfen dieses Lösungsmittels 0.3 g eines Öles, das an Hand des Schmelzpunktes und Mischschmelzpunktes des Hydrochlorides als Piperonylamino-azetonitril identifiziert werden konnte. Weitere Körper konnten nicht isoliert werden.

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Es wurden verschiedene Versuche zur Synthese von Isochinolin-derivaten aus substituierten Benzylaminen durch Kondensation mit Glyoxal, Phenylglyoxal, Isonitrosoazeton, Milchsäure, Azetylmilchsäure usw. und aus substituierten Benzylamino-azetonitrilen mittels der Reaktion nach H o e s c h durchgeführt.

Die Versuche haben nicht die gewünschten Ergebnisse gehabt, obgleich der Isochinolinring aus substituierten Phenyläthylaminen leicht gebildet wird.

Der Unterschied zwischen diesen beiden Versuchsreihen scheint von dem Unterschied in der Stellung des Stickstoffatoms zum Benzolring herzurühren. Die Ursache des Versagens in obigen Fällen kann daher dieser Tatsache zugeschrieben werden.

758a. B. B. Dey und T. K. Srinivasan:

Untersuchungen in der Reihe der Isochinoline.

II. Teil.

Isochinoline aus Opianylmethylamin.

(Aus der Presidency College, Madras*.)

Eingegangen am 16. März 1937.

Versuche von Decker, Kropp, Becker und anderen zu Synthesen in der Isochinolinreihe zeigen, daß in den durch Methoxyl- oder Methylendioxygruppen substituierten β -Phenyläthylaminen — wie dem Homoveratrylamin oder Homopiperonylamin — das in para-

*) Ins Deutsche übertragen von Dr.-Ing. J. Martinius, Altenburg, Thür.