

$C_{23}H_{18}Cl_2N_2O$ (409.3)

Ber.: C 67.49; H 4.43; Cl 17.32; N 6.84.

Gef.: C 67.30; H 4.37; Cl 17.26; N 6.77.

IR (KBr): 3440, 3320, 2188, 1672, 1643, 1604 cm^{-1} NMR (CDCl₃): 2.74m(8), 3.16s(1), 5.41bs(2), 6.05s(1), 7.8bm(6)*3.5-Dibenzyliden-4-oxo-2e.6e-diphenyl-cyclohexan-1.1-dicarbon säuredimethylester (6)*

7.3 g (0.02m) 4-Oxo-2.6-diphenylcyclohexan-1.1-dicarbon säuredimethylester (5) und 6.4 g (0.06m) Benzaldehyd in 150 ml Methanol werden mit 3 ml 10 proz. Natronlauge versetzt und bis zur klaren orangegelben Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird entweder vorsichtig unter kräftigem Rühren auf Eis/verd. Essigsäure gegossen und der Niederschlag abfiltriert, oder man engt nach dem Ansäuern mit Essigsäure im Vak. sehr schonend ein. Der erhaltene Niederschlag wird aus Methanol oder Eisessig umkristallisiert. Schmp. 160 – 62°, Ausbeute ca. 80 % d. Th.

6 läßt sich ebenfalls erhalten, wenn in die Mischung unter guter Kühlung auf 0° und Rühren 40 Min. trockenes HCl eingeleitet wird. Anschließend läßt man 12 Std. bei Raumtemperatur stehen und arbeitet dann auf. Ausbeute ca. 70 % d. Th.

 $C_{36}H_{30}O_5$ (542.6)

Ber.: C 79.69; H 5.57.

Gef.: C 79.91; H 5.78.

IR (KBr): 1754, 1728, 1664, 1608, 1596, 1491, 1452 cm^{-1} *2-Amino-8-benzyliden-3-cyan-6.6-dimethoxycarbonyl-4.5.7-triphenyl-5.6.7.8-tetrahydro-4H-chromen (7)*

Aus 6 und 2 entsprechend 4a Meth. I. Ausbeute 9.6 g, 79 % d. Th. Schmp. 273 – 74° (Eisessig)

 $C_{39}H_{32}N_2O_5$ (608.7)

Ber.: C 76.96; H 5.30; N 4.60.

Gef.: C 76.58; H 5.20; N 4.43.

IR (KBr): 3438, 3326, 2196, 1749, 1728, 1679, 1650, 1610 cm^{-1}

Anschrift: Prof. Dr. H.-H. Otto, 355 Marburg, Marbacher Weg 6

[Ph 335]

J. Knabe und F. Renz

Zur Synthese von 3,4'-Biisochinolin

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes
(Eingegangen am 5. Juli 1973)

Es wird über Versuche zur Synthese von 3,4'-Biisochinolin berichtet, die statt zur gewünschten Verbindungsklasse zu den Isoxazolderivaten 5 und 7 führen.

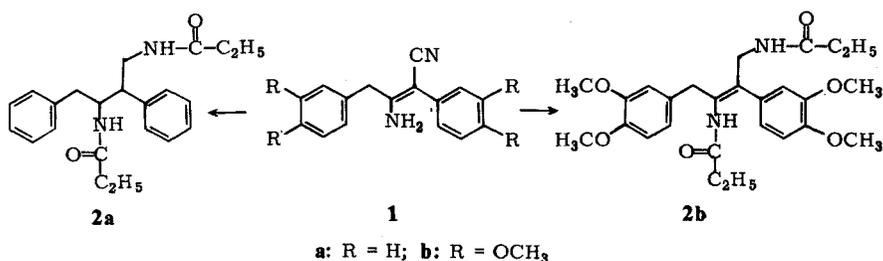
Synthesis of 3,4'-Biisoquinolines

Experiments on the synthesis of 3,4'-biisoquinolines are reported, which lead to the isoxazole derivatives 5 and 7 instead of the desired compounds.

3,4'-Biisochinoline sind bisher kaum bekannt. In der Literatur sind lediglich zwei Vertreter dieser Verbindungsklasse beschrieben¹⁾²⁾³⁾, die sich durch Dimerisierung der entsprechenden 1,2-Dihydroisochinoline in saurer Lösung neben anderen Reaktionsprodukten bilden. Die hier geschilderten Syntheseveruche führten nicht zu 3,4'-Biisochinolinolen, sondern zu Isoxazolderivaten. Ein erfolgreicher Syntheseweg wird in der nächsten Mitt. beschrieben.

1. Syntheseveruche durch doppelten Ringschluß

Durch Dimerisierung von Benzylcyanid⁴⁾ bzw. 3,4-Dimethoxybenzylcyanid wurden die Enaminonitrile **1a** und **1b** erhalten. Diese wurden in Propionsäureanhydrid bei 50° und 50 at mit Raney-Nickel und Natriumhydroxid als basischem Kokatalysator nach Gould⁵⁾ hydriert. Dabei entstand aus **1a** in 45proz. Ausbeute das gesättigte Diamid **2a**, während aus **1b** in 35proz. Ausbeute das ungesättigte Diamid **2b** erhalten wurde, dessen Doppelbindung sich auch nachträglich nicht hydrieren ließ.



Bei Ringschlußversuchen nach Bischler-Napieralski mit POCl_3 und P_2O_5 in verschiedenen Lösungsmitteln trat sowohl mit **2a** als auch mit **2b** Zersetzung ein.

2. Syntheseveruche durch stufenweisen Ringschluß

Um die beiden Isochinolinringe nicht in einem Reaktionsschritt, sondern einzeln nacheinander zu schließen, wurden die Aminonitrile **3a** und **3b** benötigt. Sie konnten nicht durch partielle Hydrierung von **1a** und **1b** erhalten werden⁴⁾, deshalb wurden **1a** und **1b** zu den Ketonitrilen **4a** und **4b** hydrolysiert, um über die Oxime zu den Aminen **3a** und **3b** zu gelangen. Die Ketonitrile **4a** und **4b** sind auch durch Claisenkondensation aus Phenyllessigsäureester und Benzylcyanid⁶⁾ bzw. aus den entsprechenden 3,4-

1 J.M. Bobbitt, J. McNew Kiely, K.L. Khanna und R. Ebermann, *J.org.Chemistry* 30, 2247 (1965).

2 D.W. Brown und S.F. Dyke, *Tetrahedron* (London) 22, 2437 (1966).

3 D.W. Brown, S.F. Dyke und M. Sainsbury, *Tetrahedron* (London) 25, 101 (1969).

4 H. Adkins und G.M. Whitman, *J.Amer.chem.Soc.* 64, 150 (1942).

5 F.E. Gould, G.S. Johnson und A.F. Ferris, *J.org.Chemistry* 25, 1658 (1960).

6 S.B. Coan und E.J. Becker in *Org. Syntheses Coll. Vol. 4*, S. 174, J. Wiley Verlag, New York 1963.

Beschreibung der Versuche

1. 3-Amino-2,4-diphenylcrotononitril (1a)

175 g (1,5 Mol) Benzylcyanid wurden unter Rühren zu einer Lösung von 17,4 g (0,75 gAt) Na in 270 ml absol. Äthanol gegeben und 20 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wurden 300 ml Wasser zugesetzt und das sich abscheidende Öl von der wässrigen Phase abgetrennt, die mit Äther extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und destilliert. Ausbeute: 141 g (80,5 % d.Th.). Sdp._{0,5}: 198° (Lit.⁴) Sdp.₁: 203–205°).

C₁₆H₁₄N₂ (234,3) Ber.: C 82,0; H 6,02; N 12,0. Gef.: C 81,6; H 5,85; N 12,2.

2. 3-Amino-2,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-crotononitril (1b)

11,7 g (0,3 gAt) K⁺ wurden in 133 g (1,8 Mol) absol. tert. Butanol¹³ gelöst. In die warme Butylat-lösung wurden 71 g (0,4 Mol) 3,4-Dimethoxybenzylcyanid – gelöst in wenig absol. tert. Butanol – schnell unter starkem Rühren eingegossen. Es wurde 30 Min. rückfließend erhitzt, 180 ml Benzol zugesetzt und nach dem Abkühlen mit 18 g (0,3 Mol) Eisessig neutralisiert. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser gewaschen und dieses mit Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zur Trockne eingengt und der Rückstand in Benzol aufgenommen. 1b kristallisierte aus Benzol oder Methanol. Ausbeute: 61 g (86 % d.Th.). Schmp.: 134–135° (Lit.¹⁴); 132–133°).

C₂₀H₂₂N₂O₄ (354,4) Ber.: C 67,8; H 6,25; N 7,9. Gef.: C 67,8; H 6,29; N 7,6.

IR-Daten: ν_{NH_2} : 3420 cm⁻¹; 3330 cm⁻¹; ν_{NH} : 3230 cm⁻¹; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$: 2160 cm⁻¹; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$: 1625 cm⁻¹
UV-Daten: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 287 nm (lg ϵ : 4,25)

3. 1,3-Dipropionylamino-2,4-diphenyl-butan (2a)

23,4 g (0,1 Mol) 1a wurden in 200 ml Propionsäureanhydrid gelöst, mit 4,4 g (0,11 Mol) Natriumhydroxid p.a. und 6 g Raney-Ni*) versetzt und im Autoklaven bei 50° und 50 at 20 Std. hydriert. Der Katalysator und das Lösungsmittel wurden entfernt und der Rückstand in Benzol/Wasser aufgenommen. Die Benzolphase wurde über Natriumsulfat getrocknet, auf Zusatz von Petroläther kristallisierte 2a. Ausbeute: 15,3 g (43 % d.Th.). Schmp.: 207–208° (Benzol/Petroläther).

C₂₂H₂₈N₂O₂ (352,5) Ber.: C 75,0; H 8,01; N 8,0. Gef.: C 74,6; H 7,96; N 7,9.

IR-Daten: ν_{NH} : 3310 cm⁻¹; $\nu_{\text{Amid 1}}$: 1645 cm⁻¹; $\nu_{\text{Amid 2}}$: 1545 cm⁻¹

UV-Daten: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 259 nm (lg ϵ : 2,62); Molekülion: 352

4. 1,3-Dipropionylamino-2,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-buten-(2) (2b)

35,4 g (0,1 Mol) 1b wurden analog 3. – 10 Std. – hydriert. Ausbeute: 16,5 g (35 % d.Th.). Schmp.: 184–186° (Benzol/Petroläther).

C₂₆H₃₄N₂O₆ (470,6) Ber.: C 66,4; H 7,28; N 6,0. Gef.: C 66,3; H 7,31; N 5,9.

13 W.S. Johnson und W.P. Schneider in Org.Syntheses Coll.Vol. 4, S. 132, John Wiley Verlag, New York 1963.

14 T. Richardson, R. Robinson und E. Seijo, J.chem.Soc. (London) 1937, 835.

*) Nickel-Katalysator nach Raney der Firma Schuchardt, München, wässrige Suspension 85–90 % Ni enthaltend (bezogen auf Trockensubstanz). Der Katalysator wurde vor Gebrauch mit absol. Äthanol und Propionsäureanhydrid wasserfrei gewaschen.

IR-Daten: ν_{NH} : 3320 cm^{-1} , 3265 cm^{-1} , $\nu_{\text{Amid 1}}$: 1640 cm^{-1} ; $\nu_{\text{Amid 2}}$: 1515 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=C}}$: 1610 cm^{-1} .

UV-Daten: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 277 nm (lg ϵ : 4,04); Molekülion: 470

5. 2,4-Bis(3,4-dimethoxyphenyl)-acetacetonitril (4b)

a) 7,1 g (0,02 Mol) **1b** wurden in 70 ml Methanol gelöst, mit 70 ml 2 n H_2SO_4 versetzt und 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit Äther extrahiert, dieser i.Vak. entfernt und das zurückbleibende Öl aus Methanol/Wasser kristallisiert. Ausbeute: 5,2 g (73 % d.Th.). Nadeln, Schmp.: 81–83°.

b) In die siedende Lösung von 13,8 g (0,6 gAt) Na in 180 ml absol. Äthanol wurde während einer Std. eine Lösung von 53,1 g (0,3 Mol) 3,4-Dimethoxybenzylcyanid in 83,4 g (0,372 Mol) 3,4-Dimethoxyphenylessigsäureäthylester¹⁵ eingerührt. Danach wurde 5 Std. unter Rückfluß erhitzt, auf Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Der Äther wurde verworfen, die wässrige Phase mit 2 n HCl angesäuert und mit Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolphase wurde nach Waschen mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser zur Trockne eingengt, der Rückstand kristallisierte aus Methanol/Wasser (9 : 1). Ausbeute: 87 g (81 % d.Th.). Schmp. 81–83°. Sdp._{0,18} 240–250°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (355,4) Ber.: C 67,6; H 5,96; N 3,9. Gef.: C 67,4; H 5,99; N 3,7.

IR-Daten: $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$: 2255 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$: 1720 cm^{-1} .

UV-Daten: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 284 nm (lg ϵ : 4,26), Schulter bei 310 nm (4,06).

NMR-Daten: CH: 4,75 ppm s (1) (H/D-Austausch), CH_2 : 3,72 ppm s (2).

6. 5-Amino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-isoxazol (5b)

10,6 g (0,03 Mol) **4b** wurden in 200 ml 70proz. Äthanol gelöst mit 3,1 g (0,045 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 10,2 g (0,075 Mol) Natriumacetat · 3 H_2O versetzt und 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Beim Verdünnen mit Wasser kristallisierte **5b** in Prismen. Ausbeute: 9,6 g (86 % d.Th.). Schmp. 127–129° (Äthanol)

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (370,4) Ber.: C 64,8; H 5,99; N 7,6. Gef.: C 64,8; H 6,00; N 7,4.

IR-Daten: ν_{NH_2} : 3430 cm^{-1} , 3330 cm^{-1} ; ν_{Isoxazol} : 1640 cm^{-1} , 1510 cm^{-1} , 1460 cm^{-1} , 1400 cm^{-1} .

UV-Daten: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 258 nm (lg ϵ : 4,18).

7. 2,4-Diphenylacetessigsäureamid (6)

In eine Lösung von 23,5 g (0,1 Mol) **4a** in 50 ml Ameisensäure wurde während 10 Std. bei 60–70° unter Rühren HCl-Gas eingeleitet¹⁰. Danach wurde i.Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Ausbeute: 21 g (83 % d.Th.). Schmp.: 165–167° (Lit.¹⁶): 165–166°).

8. 4-Phenyl-3-benzyl-isoxazol-5-on (7)

7,6 g (0,03 Mol) **6** wurden in 300 ml 70proz. Äthanol gelöst und analog 6. umgesetzt. Ausbeute: 6,4 g (85 % d.Th.). Schmp.: 105–106°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (251,3) Ber.: C 76,5; H 5,21; N 5,6. Gef.: C 76,6; H 5,30; N 5,6.

15 J. Fulton, J.chem.Soc. (London) 1933, 1463.

16 K.D. Berlin, R. Ranganathan und H. Haberlein, J.Heterocycl.Chem. 5, 813 (1968).

IR-Daten¹¹⁾¹²⁾: $\nu_{\text{C=O}}$: 1680 cm^{-1} , Schulter bei 1695 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=C}}$: 1610 cm^{-1} .

UV-Daten: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 275 nm (lg ϵ : 4,12).

NMR-Daten: NH: 11,25 ppm s (1) (H/D-Austausch); arom.H: 7,30 s (5), 7,13 s (5); CH₂: 3,90 s (2).

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop (unkorr.).

IR-Spektren: Beckman Spektrophotometer IR 20 A in KBr.

UV-Spektren: Zeiss Spektralphotometer PMQ II und Zeiss Spektralphotometer DMR 21.

NMR-Spektren: Hitachi-Perkin-Elmer R 24; δ in ppm, CDCl₃, TMS inn. Standard.

Massenspektren: Varian Massenspektrometer Mat 311.

Wir danken dem Verband der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Untersuchungen.

Anschrift: Prof.Dr. J. Knabe, 66 Saarbrücken, Im Stadtwald

[Ph 337]

L. Borka und M. Kuhnert-Brandstätter

Zur Polymorphie des Benzocainpikrats

Aus dem Statens farmakopelaboratorium Oslo und dem Institut für Pharmakognosie der Universität Innsbruck
(Eingegangen am 5. Juli 1973)

Da bezüglich des Schmelzpunktes des Benzocainpikrats Diskrepanzen aufgetreten sind – es existiert eine metastabile Modifikation mit Schmp. 129° und eine stabile mit Schmp. 162° – wurde das Zweistoffsystem Benzocain : Pikrinsäure untersucht. Dabei zeigte sich, daß das äquimolare Pikrat vier polymorphe Formen besitzt und daß außerdem ein dimorphes inhomogen schmelzendes Pikrat der Zusammensetzung 2 Mol Benzocain : 1 Mol Pikrinsäure gebildet wird. Bei der Kristallisation aus wäßrigen Lösungsmitteln entsteht meistens das Hydrat, das beim Trocknen zu Mod. II oder I umgewandelt wird. Zur Untersuchung der vier Modifikationen und des Hydrats wurden auch die IR-Spektren herangezogen.

On the Polymorphism of Benzocaine Picrate

The two-component system benzocaine : picric acid has been studied in order to elucidate some discrepancies concerning the melting points of benzocaine picrate. Two modifications are described in the literature, a metastable one with mp. 129° and a stable one with mp. 162°. It was shown that the equimolar picrate yields four polymorphic forms, moreover a dimorphic, inhomogeneously melting picrate with the composition of 2 mole benzocaine : 1 mole picric acid. Crystallization in aqueous medium yields often a hydrate which changes into mod. II or I on drying. Also the IR spectra have been consulted in studying the four modifications and the hydrate.