

66. Adolf Kaufmann und Radošlav Radošević: Zur Synthese von Isochinolin-Derivaten. I.

(Eingegangen am 22. Januar 1916.)

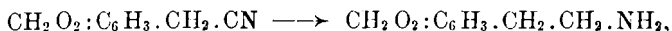
Vor wenigen Jahren ist die bekannte Methode von Bischler und Napieralski¹⁾ zur Darstellung von Isochinolinen erfolgreich von zwei verschiedenen Seiten²⁾ ausgearbeitet und verbessert worden. Synthesen einfacherer Derivate dieser Reihe machen jetzt auch technisch keine Schwierigkeiten mehr — so die Herstellung des Hydrastinins —, und selbst der Aufbau von recht komplizierten Alkaloiden ist im Laboratorium bereits gelungen. Trotzdem dürften die Schwierigkeiten einer allgemeinen Anwendung der Reaktion keineswegs behoben sein.

Namentlich bereitet auch heute noch die Herstellung der Ausgangsprodukte — der Phenyl-äthylamin-Basen — nicht geringe Mühe.

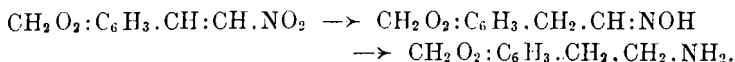
Decker, der dieses Übelstandes auch Erwähnung tut³⁾, gewinnt z. B. das Homopiperonylamin durch Oxydation von Piperonyl-acetamid mittels Hypochlorits nach Graebes Vorschrift und bezeichnet die Ausbeuten von elf verschiedenen Versuchen als mäßig:



Vorher ist dieselbe Substanz zuerst von Semmler⁴⁾ durch Reduktion von Homopiperonylsäurenitril:



und von Rosenmund⁵⁾ durch sukzessive Hydrierung von Piperonyliden-nitro-methan zu Homopiperonal-oxim und Homopiperonylamin dargestellt worden:



Den letzteren Weg benutzten im allgemeinen auch Pictet und seine Schüler zur Bereitung substituierter Phenyl-äthylamin-Basen.

Die vorliegende Arbeit — die schon vor längerer Zeit experimentell abgeschlossen war — bezweckt nun, kurz auf einen übrigens naheliegenden Weg hinzuweisen, der in einfacher Weise zu den bereits

¹⁾ B. 26, 1903 [1893].

²⁾ Decker, B. 42, 2075 [1909]; A. 395, 282 u. ff. [1913]. Pictet, B. 42, 1976 [1909].

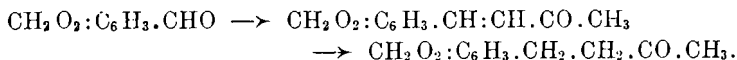
³⁾ A. 395, 283, 291 [1913].

⁴⁾ B. 41, 2752 [1908].

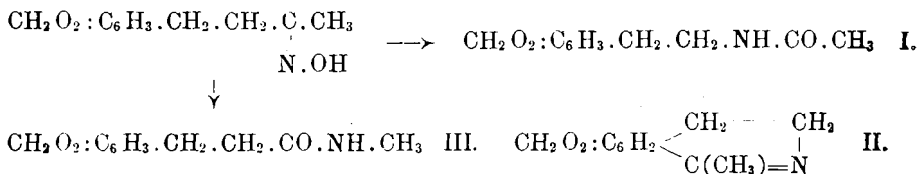
⁵⁾ B. 43, 3412 [1910].

bekannten Basen führt und in speziellen Fällen mit Vorteil begangen werden dürfte.

Aromatische Aldehyde kondensieren sich besonders leicht mit Aceton unter Bildung von ungesättigten Ketonen, und diese können nach modernen Verfahren, namentlich nach Paal-Skita, beinahe quantitativ unter ausschließlicher Aufhebung der der Carbonylgruppe benachbarten Doppelbindung reduziert werden. Piperonal gibt Piperonal-aceton und weiterhin das bis jetzt unbekannte Piperonyl-aceton:



Mit Hydroxylamin reagiert dieses Keton in normaler Weise unter Bildung des Oxims. Nach den Arbeiten von Hantzsch und Werner war vor auszusehen, daß infolge der abstoßenden Wirkung der Methylgruppe hauptsächlich nur syn-Piperonyl-acetoxim sich bilden würde. Tatsächlich haben wir auch nur einen Körper isoliert. Bei der Beckmannschen Umlagerung verhält er sich jedoch nicht einheitlich entsprechend der zuerkannten Struktur, insofern bei der Umlagerung trotz vorsichtigen Einwirkens von Phosphorpentachlorid in der Kälte stets 3 Produkte entstehen. Aus Piperonylacetoxim bildet sich so neben Acetyl-homopiperonylamin (I.) Methyl-norhydrastinin (II.) und geringere Mengen des Piperonylsäure-methylamids (III.).



Das Studium dieser Oxim-Umlagerungen erinnert an einige frühere Versuche von Bamberger¹⁾ und Goldschmidt²⁾, welche die interessante Beobachtung gemacht haben, daß Zimtaldoxim beim Behandeln mit wasserentziehenden Mitteln (Phosphorpentoxyd) in kleiner Menge (bis zu 10 %) Isochinolin liefert und schon damals diese Reaktion mit einer intermediären Beckmannschen Umlagerung erklärten.

Auf eine ähnliche Weise hat auch Zelinski³⁾ aus Benzalacetoxim eine Base erhalten, die er allerdings nie näher charakterisiert hat.

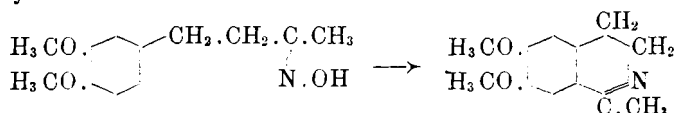
¹⁾ B. 27, 1954 [1894].

²⁾ B. 27, 2795 [1894].

³⁾ B. 20, 923 [1887]. Siehe auch C. Goldschmidt, B. 28, 818 [1895].

Es ist unzweifelhaft, daß der oben erwähnten Bildung des Methylnorhydrastinins aus Piperonylacetoxim diejenige des Acetylhomopiperonylamins resp. des entsprechenden Imidchlorids vorangegangen ist. Es ist deshalb weiter auch nicht verwunderlich, wenn Benzylacetoxim, genau nach der Vorschrift von Pictet und Kay¹⁾ in Toluollösung mit Phosphorpentoxyd behandelt, bis zu 48 % Methylisochinolin gibt, während die genannten Autoren aus Acetylphenyläthylamin nur 33 % gewinnen konnten und die Ausbeuten Zelinskis an der nah verwandten Base aus Benzalacetoxim ganz geringe waren. In unsern Versuchen erzeugt eben die Aufhebung der Doppelbindung ersichtlich ein stabileres, vielfachen sekundären Nebenreaktionen abgeneigteres System.

Quantitativ vollständiger vollzieht sich die Kondensation des Piperonylacetoxims zu Methylnorhydrastinin mit Phosphorpentoxyd als Kondensationsmittel, da durch die Gegenwart der Methylendioxygruppe das in Reaktion tretende Wasserstoffatom beweglicher geworden ist. Als Nebenprodukte treten auch hier Acetylhomopiperonylamin und Piperonylessigsäure-methylamid auf; das erste kann natürlich einer erneuten Kondensation unterworfen werden. Noch bessere Ausbeute an Isochinolin-Derivat liefert 3,4-Dimethoxybenzylacetoxim.



Experimentelles.

(Nach Versuchen von E. Meili und H. Müller.)

Piperonal-aceton.

Wie Haber²⁾ erwähnt, gibt seine Vorschrift zur Darstellung dieses Körpers aus Piperonal und Aceton vermittle wäßriger Natronlauge wechselnde geringe Mengen von Dipiperonal-aceton. Die Bildung dieses Nebenproduktes kann man nun ganz zurückdrängen, wenn man in verdünnterer Lösung arbeitet, als Haber angibt.

100 g Piperonal in 200 ccm Aceton gelöst, werden unter kräftigem Rühren mit 3 l Wasser versetzt und zu dieser Emulsion unter ständigem Rühren etwa 10 ccm 40-prozentige Natronlauge zugegeben. Nach einigen Stunden ist die Umsetzung vollendet, und es hat sich ein dicker Krystallbrei abgeschieden. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute beträgt 115 g.

¹⁾ B. 41, 1973 [1909].

²⁾ B. 24, 618 [1891].

Piperonal-aceton existiert in einer weißen und einer gelben Modifikation¹⁾. Nach obiger Vorschrift bildet sich vorwiegend der weiße Körper. Das Produkt schmilzt bei 107—108°. Bei der Reduktion gehen beide Formen in dasselbe Piperonyl-aceton über.

3.4-Dimethoxy-benzalaceton.

Ein als solcher angesprochener Körper ist bereits von Francesconi und Cusmano²⁾ einerseits durch Kondensation von Methyl-vanillin mit Aceton, anderseits durch Methylieren von Vanillal-aceton dargestellt worden. Dem von diesen Autoren beschriebenen Produkt vom Schmp. 168° dürfte aber wohl eine andere Konstitution zukommen, da es in seinen Eigenschaften von dem unsrigen in glatter Reaktion erhaltenen 3.4-Dimethoxy-benzalaceton erheblich abweicht.

Zur Kondensation des Methyl-vanillins mit Aceton wurde genau dieselbe Vorschrift benutzt, wie oben für das Piperonalaceton beschrieben wurde. Die Derivate dieser Reihe sind in Wasser jedoch leichter löslich als die entsprechenden Piperonal-Abkömmlinge. Es ist gut, wenn die Reaktionsflüssigkeit mit krystallisiertem Dimethoxybenzalaceton geimpft werden kann, da sich das Kondensationsprodukt sonst leicht ölig abscheidet. Die Reaktion ist erst etwa nach 20-stündigem Stehen vollendet. Es wird abgenutscht, mit Wasser ausgewaschen und aus Ligroin oder verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Man erhält so hellgelbe Spieße, die bei 91—92° schmelzen.

0.1058 g Subst.: 0.2712 g CO₂, 0.0672 g H₂O.

C₁₂H₁₄O₃. Ber. C 69.9, H 6.8.

Gef. » 69.9, » 7.1.

Die Ausbeute ist sehr gut, etwa 97% der Theorie.

3.4-Dimethoxy-benzalaceton ist in den gewöhnlichen Lösungsmitteln auch in der Kälte leicht löslich, weniger löslich in Petroläther, Ligroin und Wasser. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich mit dunkelrotbrauner Farbe.

In ganz geringer Menge wurde auch das Produkt von Francesconi und Cusmano einmal erhalten, das in Essigester schwer löslich ist und aus heißem Alkohol in Krystallen vom Schmp. 168° erscheint. Wir halten es für Tetramethoxy-dibenzalaceton, haben aber die Frage nicht weiter verfolgt.

Piperonyl-aceton (Methylendioxy-3.4-phenyl-butanon-γ).

Die Überführung des Piperonalacetons in das Piperonyl-aceton geschah durch Schütteln einer Lösung des ungesättigten Ketons mit

¹⁾ Siehe Haber, ebenda.

²⁾ G. 38, II, 75 [1908].

Wasserstoff unter gewöhnlichem Druck in Gegenwart von kolloidalem Palladium.

Die Reduktion erfolgt dabei unter gewissen Umständen beinahe quantitativ unter ausschließlicher Aufhebung der der Carbonylgruppe benachbarten Doppelbindung. Die Geschwindigkeit der Hydrierung ist abhängig von der Menge des Palladiums und der Substanz, aber auch von der Art und Menge des Lösungsmittels. Zur Übertragung diente bei allen Hydrierungen ca. 1 g Palladiumschwarz, zu dem jeweils noch kleinere Mengen 5—10 ccm einer 1-prozentigen Palladiumchlorürlösung zugefügt wurden. In dem leichter lösenden Essigester verläuft die Reduktion rascher als im Alkohol und in diesem um so rascher, je größer die Verdünnung ist. Die ersten zwei Wasserstoffatome werden bis zu Ende mit beinahe gleichbleibender Geschwindigkeit aufgenommen, der Liter Wasserstoff in etwa 10—12 Minuten, wenn 30 g Piperonalacetone in ca. 300 Essigester gelöst werden. Die Lösung ist nach dieser Absorption farblos. Sie wurde vom Palladium sofort abfiltriert, eingedampft und der Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen. Piperonyl-aceton geht unter 12 mm Druck bei 164—165 ° über als farbloses Öl und erstarrt beim Erkalten sofort krystallinisch. Aus wenig Alkohol umkrystallisiert bildet es perlmutterglänzende Blättchen, aus Äther mächtige Tafeln. Es schmilzt bei 55 ° und besitzt charakteristischen angenehmen Blütengeruch.

0.1185 g Sbst.: 0.2970 g CO₂, 0.0671 g H₂O.

C₁₁H₁₂O₃. Ber. C 68.4, H 6.3.

Gef. » 68.4, » 6.3.

Das Keton ist in den organischen Lösungsmitteln leicht löslich, wenig löslich nur in Petroläther. Mit Wasserdampf ist es kaum flüchtig. Es gibt eine gut krystallisierende Bisulfitverbindung.

Über Nebenprodukte der Reduktion, die zuweilen in geringer Menge entstehen, werden wir in einer besonderen Mitteilung berichten.

Die Darstellung des Piperonyl-acetoxims nach den gebräuchlichen Methoden macht keine Schwierigkeit. Es schmilzt aus Alkohol oder Äther umkrystallisiert bei 98 °. Ein Isomeres wurde nicht gefunden. Die Ausbeute ist ebenfalls nahezu quantitativ.

0.1456 g Sbst.: 0.3410 g CO₂, 0.0845 g H₂O. — 0.1322 g Sbst.: 8.6 ccm N (18 °, 706 mm).

C₁₁H₁₃NO₃. Ber. C 63.7, H 6.3, N 6.8.

Gef. » 63.9, » 6.4, » 7.0.

3.4-Dimethoxy-benzylaceton.

Die Hydrogenierung des Dimethoxy-benzalacetons wird ganz analog derjenigen des Piperonalacetons durchgeführt. Die

Absorption des Wasserstoffs ist sehr energisch und verlangsamt sich unmerklich nach Aufnahme der für die Reduktion zum gesättigten Keton berechneten Menge Gases.

Zur Befreiung von Nebenprodukten wurde das vom Alkohol befreite Öl mit Bisulfitlauge geschüttelt, wobei das Keton-Additionsprodukt beinahe sofort in kompakten Krystallen ausfällt. Die Bisulfitverbindung wurde mit Alkohol und Äther ausgewaschen und dann durch Eintragen in warme Sodalösung das Keton abgeschieden. Dieses wurde mit Äther extrahiert, mit Chlorcalcium getrocknet und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum destilliert. Es geht unter 14 mm Druck bei 181° (unkorr.) über und erstarrt sofort krystallinisch. Aus wenig Alkohol umkrystallisiert bildet es weiche, lange Nadeln, die bei 55° schmelzen.

40.94 mg Sbst.: 103.57 mg CO₂, 29.55 mg H₂O.

C₁₂H₁₆O₃. Ber. C 69.2, H 7.7.

Gef. » 69.0, » 8.0.

Das Keton hat sehr schwachen, aber angenehmen Blütengeruch.

3.4-Dimethoxy-benzylacetoxim

wurde mit 90% Ausbeute durch Erhitzen des Ketons in alkoholischer Lösung mit der berechneten Menge Hydroxylamin-chlorhydrat und Natriumacetat erhalten. Aus Alkohol hübsche weiße Krystalle vom Schmp. 93–94°.

44.17 mg Sbst.: 104.70 mg CO₂, 31.71 mg H₂O. — 0.1289 g Sbst.: 8.1 ccm N (24°, 720 mm).

C₁₂H₁₇O₃N. Ber. C 64.6, H 7.6, N 6.3.

Gef. » 64.7, » 8.0, » 6.7.

Beckmannsche Umlagerung der Benzyl-acetoxime.

Acetyl-homopiperonylamin.

1 Tl. Piperonyl-acetoxim wurde in 10 Tln. thiophenfreiem Benzol gelöst und allmählich im Verlaufe von 2 Stunden mit der gleichen Menge feingepulvertem Phosphorpentachlorid versetzt. Es tritt sofort Reaktion unter Abscheidung von gelbgefärbten, dicken Öltropfen ein, die allmählich fest werden. Nach 3-stündiger Einwirkung wurde mit Eis versetzt und so lange geschüttelt, bis zwei klare Schichten sich gebildet haben.

Die Benzolschicht enthält die Umlagerungsprodukte:

Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt eine kaum gefärbte Masse, die ganz einheitlich in Nadelbüscheln krystallisiert erscheint, aber trotzdem aus einem Gemisch von zwei Körpern besteht. Löst man nämlich alles in viel Äther, so krystallisieren beim

langsamen Verdunsten vorerst lange weiße Nadeln, die nach nochmaliger Reinigung aus Äther konstant bei 134° schmelzen.

33.8 mg Sbst.: 78.6 mg CO₂, 19.3 mg H₂O. — 51.89 mg Sbst.: 3.3 ccm N (16°, 709 mm).

C₁₁H₁₃O₃N. Ber. C 63.7, H 6.3, N 6.8.

Gef. » 63.4, » 6.3, » 6.9.

Die Substanz erwies sich als Methylamid der Piperonylessigsäure, denn beim Erhitzen mit Natronlauge unter Druck auf 100° zerfiel sie glatt in Methylamin und die erwähnte Säure vom Schmp. 84°¹⁾.

Bei fortgesetztem Verdunsten der Ätherlösung scheiden sich dann endlich weiße, verzweigte Krystalle ab, die aus Petroläther umkrystallisiert, bei 101° schmelzen.

0.1326 g Sbst.: 0.3105 g CO₂, 0.0756 g H₂O. — 0.1319 g Sbst.: 8.1 ccm N (15°, 714 mm).

C₁₁H₁₃O₃N. Ber. C 63.7, H 6.3, N 6.8.

Gef. » 63.9, » 6.3, » 6.8.

Der Körper ist also isomer mit dem eben beschriebenen Methylamid der Piperonylessigsäure. Durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure im Rohr spaltet er sich in Essigsäure und Homopiperonylamin, wodurch seine Struktur als Acetylderivat der letztgenannten Base eindeutig nachgewiesen ist.

Die Trennung der beiden Körper kann auch so ausgeführt werden, daß man einen derselben vorerst durch Verseifung in seine Komponenten spaltet. Es wurde nämlich beobachtet, daß bei 100° unter Druck das Piperonylessigsäure-methylamid durch verdünnte, ca. 10-proz. Salzsäure kaum angegriffen wird, während sich das isomere Acetylhomopiperonylamin bereits in Amin und Essigsäure zerlegt. Umgekehrt erhält man beim Erhitzen mit 10-prozentiger Natronlauge auf dieselbe Temperatur leicht die Piperonylessigsäure neben dem unveränderten Acetylhomopiperonylamin.

Die wäßrige Schicht enthält ein Kondensationsprodukt. Sie fluoresciert beim Verdünnen intensiv blau und zeigt schon dadurch den Gehalt an Isochinolin an. Sie wurde alkalisch gemacht, mit Äther ausgeschüttelt und dieser Lösung die Base durch verdünnte Salzsäure entzogen. Aus der eingeeengten Lauge krystallisieren beim Erkalten die wohlausgebildeten Spieße des Methyl-norhydrastinchlorhydrates, das weiter unten ausführlicher beschrieben ist.

Die Ausbeute an den drei genannten Produkten beträgt an Piperonylessigsäure-methylamid ca. 20%, an Acetylhomopiperonylamin

¹⁾ B. 13, 758 [1880].

ca. 45% und an Methylnorhydrastinin ca. 15% des Ausgangsmaterials. Sie variiert jedoch in Bezug auf die beiden letzteren Derivate je nach der Dauer der Einwirkung der Phosphorchloride insofern, als sich die Menge der Isochinolinbase auf Kosten des Acetylamins vergrößert; so hat sie sich z. B. nach 48-stündigem Stehen etwa verdoppelt.

Die Umlagerung des Piperonylacetoxims mit anderen bekannten Agenzien, wie Thionylchlorid, konzentrierte Salzsäure usw., verläuft nicht wesentlich anders, gibt aber viel eher zur Bildung von unlöslichen harzigen Produkten Veranlassung. Durch die blaue Fluorescenz tut sich in allen Fällen das Entstehen der Isochinolinbase kund.

6.7-Methylenedioxy-1-methyl-3.4-dihydro-isochinolin.
(Methyl-norhydrastinin).

10 g des Piperonyl-acetoxims wurden in 100 ccm Toluol gelöst, dann auf 20 g Phosphorpentoxyd gegossen und unter beständigem Schütteln zum Sieden erhitzt. Nach einer halben Stunde wird noch einmal etwa 10 g Anhydrid zugefügt und eine Stunde im Sieden erhalten. Das Pentoxyd ballt sich hierbei allmählich zusammen und färbt sich schwach gelbbraun. Nach dem Erkalten wird das Toluol abgegossen, der Bodensatz vorsichtig mit Eiswasser angerührt, bis alles in Lösung gegangen ist und dann diese nochmals mit Toluol ausgeschüttelt. Beim Übersättigen der Lauge mit Alkali bildet sich nun ein weißer, allmählich erstarrender Niederschlag, der mit Äther erschöpfend extrahiert wurde. Die Ätherlösung wird mit festem Kali getrocknet und hinterläßt nach dem Abdunsten das Methyl-norhydrastinin beinahe rein in verzweigten langen Nadeln. Sie lassen sich aus Ligroin umkrystallisieren und sind dann vollständig weiß. Das Produkt schmilzt bei 92°.

0.1211 g Sbst.: 0.3093 g CO₂, 0.0663 g H₂O. — 0.1222 g Sbst.: 8.2 ccm N (17°, 715 mm).

C₁₁H₁₁O₂N. Ber. C 69.8, H 5.8, N 7.4.

.Gef. » 69.7, » 6.1, » 7.4.

Methylnorhydrastinin ist bereits von H. Decker nach den Angaben des D. R.-P. Nr. 235358 kurz beschrieben worden. Ein Schmelzpunkt für die Base selbst wird jedoch nicht angegeben. Mit Säuren gibt das Derivat leicht farblose Lösungen, die namentlich in großer Verdünnung eine intensiv blaue Fluorescenz aufweisen. Von den Salzen ist charakteristisch das Chlorhydrat, welches aus absolutem Alkohol in dicken Prismen anschießt. Es schmilzt bei 242°.

32.11 mg Sbst.: 1.9 ccm N (18.5°, 697 mm).

C₁₁H₁₁O₂N, HCl. Ber. N 6.2. Gef. N 6.2.

Das Perchlorat ist in kaltem Wasser schwer löslich und kristallisiert in langen breiten Nadeln. Auch das Sulfat scheidet sich aus konzentrierten Lösungen gut kristallisiert ab.

Das Methyl-norhydrastinin ist jedoch nicht das einzige Produkt der Einwirkung des Phosphorpentoxyds auf Piperonylacetoxim. In der Toluol-Mutterlauge finden sich zwei weitere Körper, nämlich Acetylhomopiperonylamin und Piperonylessigsäure-methylamid, die in oben beschriebener Weise von einander getrennt werden können.

6.7-Dimethoxy-1-methyl-3.4-dihydro-isochinolin.

Die Kondensation des Dimethoxy-benzylacetoxims zum Isochinolinderivat wurde genau wie diejenige der entsprechenden Methylendioxyverbindung ausgeführt. Sie verläuft hier wesentlich leichter. Die Toluollösung gibt nach dem Abgießen von dem Phosphate beinahe gar keinen Rückstand. Das Phosphat selbst geht in Wasser glatt in Lösung und scheidet auf Zusatz von Alkali den Isochinolinkörper bei guter Kühlung krystallinisch ab. Er wurde mit Äther extrahiert, die Lösung mit Kali getrocknet und stark konzentriert. Die Base scheidet sich bald in hübschen Krystallen ab. Aus Ligroin kristallisiert sie in weißen Nadeln, die bei 108° schmelzen.

0.1887 g Sbst.: 0.4840 g CO₂, 0.1250 g H₂O. — 0.1318 g Sbst.: 8.5 ccm N (24°, 713 mm).

C₁₂H₁₅O₂N. Ber. C 70.2, H 7.3, N 6.8.

Gef. » 70.4, » 7.4, » 6.8.

Das Chlorhydrat ist auch in absolutem Alkohol leicht löslich. Es schmilzt bei 200°. Die Salze auch dieser Isochinolinbase zeigen in alkoholischer und wäßriger Lösung eine starke blaue Fluorescenz. Das Pikrat erscheint aus Alkohol in glänzenden gelben Nadeln, die bei 205° verkohlen.

Universität Genf, Laboratorium für organische Chemie.

67. Walter Friedmann: Einwirkung von Schwefel auf Inden, Hydrinden und Cyclopentadien. II.

(Eingegangen am 10. Januar 1916.)

Wie bekannt, absorbiert Inden Luftsauerstoff und polymerisiert¹⁾ sich beim Stehen. Für die beschriebene Reaktion zwischen Inden und Schwefel ist es deshalb erforderlich, frisch destilliertes Inden zu verwenden, um nicht stark verharzte Produkte zu erhalten, aus denen

¹⁾ Krämer und Spilker, B. 33, 2257, 2261 [1900].