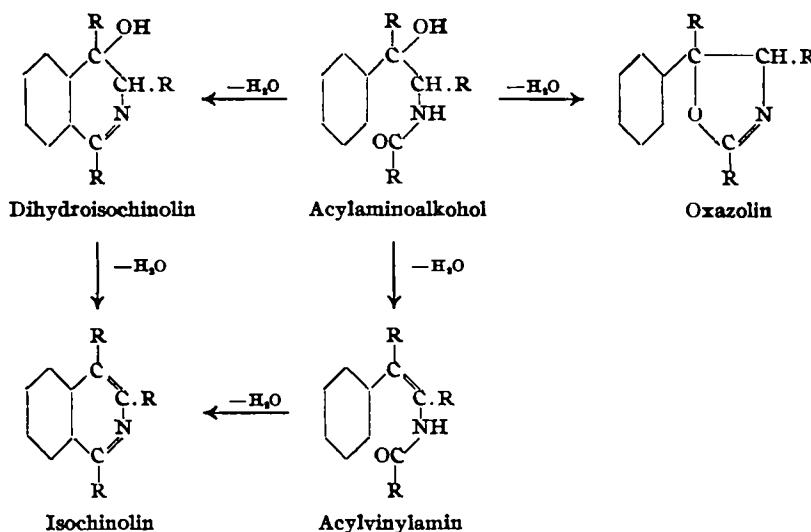


105. Walter Krabbe, Wolf Eisenlohr und Hans-Günter Schöne: Über die Bildung von Oxazolinen und Isochinolinen aus *N*-Acylaminocarbinolen (IV. Mitteil. über Synthese von Isochinolin-Derivaten).

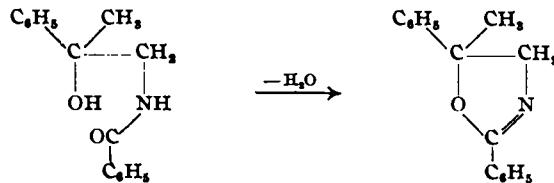
[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Berlin-Charlottenburg.]
(Eingegangen am 4. Mai 1940.)

Wie in der voranstehenden Mitteilung bereits erwähnt wurde, kann bei der Wasserabspaltung aus *N*-Acylaminocarbinolen in gewissen Fällen die Acylvinyamin- und damit auch die Isochinolin-Bildung weitgehend zu Gunsten einer Oxazolin-Bildung zurückgedrängt werden. Die Entstehung von Oxazolin-Derivaten auf diese Weise ist bereits verschiedentlich beobachtet worden¹⁾. Ihre Entstehung ist theoretisch ebenso zu erwarten wie die Bildung entsprechender Isochinoline. Folgendes Schema lässt das erkennen:



Von den hier angegebenen Reaktionsmöglichkeiten für eine intramolekulare Wasserabspaltung ist die Bildung eines Dihydroisochinolins bisher als einzige Ausnahme wohl noch nicht verwirklicht worden.

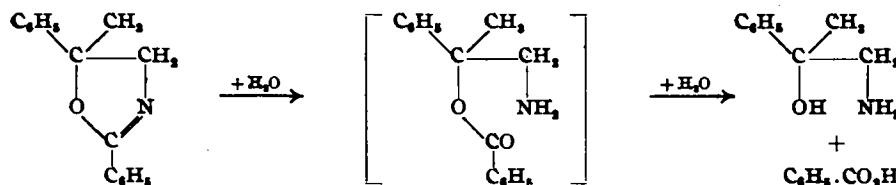
Bei der Synthese von 4-Phenyl-isochinolin-Derivaten ist niemals ein Oxazolin-Ringschluß beobachtet worden. Dagegen erfolgt ein solcher leicht, wenn der Substituent in der 4-Stellung z. B. eine Methylgruppe ist. Als erstes Beispiel dieser Art haben wir das 2,5-Diphenyl-5-methyl- Δ^2 -oxazolin gewonnen nach:



¹⁾ M. Bergmann u. Mitarb., B. **56**, 1280 [1923]; Ztschr. physiol. Chem. **181**, 1 [1923]; F. Bettzieche, Ztschr. physiol. Chem. **146**, 227 [1925]; W. N. Nagai u. S. Kanao, A. **470**, 157 [1929]; H. Wenker, Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 1079 [1935] u. a.

Dieser Ringschluß zum Oxazolin findet statt bei Anwendung von Phosphorpentoxyd wie auch von konz. Schwefelsäure sowie Chloroxalester. Wahrscheinlich wirken alle anderen sauren Kondensationsmittel ebenso. So verwendet z. B. M. Bergmann¹⁾ zur Darstellung des Oxazolins aus einem *N*-Benzoylaminolalkohol mit Erfolg Phosphorpentachlorid und Thionylchlorid. Um trotz der Neigung zur Oxazolin-Bildung auch im vorliegenden Beispiel einen Ringschluß zum entsprechenden Isochinolin, dem 1-Phenyl-4-methyl-isochinolin zu erzwingen, wurde versucht, in 1. Stufe mit basischen Kondensationsmitteln zum Acylvinylamin zu gelangen. Dieses mußte dann in 2. Stufe zwangsläufig das Isochinolin liefern. Es wurde dazu das von uns für die analoge Reaktion mehrfach mit gutem Erfolg benutzte Äthylmagnesiumbromid gewählt. Tatsächlich unterblieb hier die Oxazolin-Bildung vollständig und es entstand ausschließlich Acylvinylamin. Dieses kann dann auf normalem Wege mit Phosphorpentoxyd ins Isochinolin übergeführt werden. Aus diesen Tatsachen läßt sich erkennen, daß einmal dem Substituenten in der 4-Stellung des gebildeten Isochinolins bzw. der 5-Stellung des gebildeten Oxazolins eine dirigierende Wirkung zuzuschreiben ist, und daß ferner saures oder basisches Medium für den Verlauf der Reaktion entscheidend ist.

Zum Zwecke der Identifizierung des oben beschriebenen 2,5-Diphenyl-5-methyl-oxazolins wurde dieses mit verd. Salzsäure gekocht. Als Reaktionsprodukt wurde das Chlorhydrat des Benzoesäureesters erwartet (in Analogie zum Verhalten des 2,5-Diphenyl-4-methyl-oxazolins unter gleichen Bedingungen²⁾). Der Ester konnte jedoch nur in Gestalt seiner Verseifungsprodukte erhalten werden:



Der Aminoalkohol wurde nach beendeter Spaltung benzoiliert und die Identität des erhaltenen Benzaminomethyl-phenyl-methyl-carbinols durch Mischschmelzpunkt nachgewiesen. Wenn auch das Zwischenprodukt dieser Reaktion nicht gefaßt werden konnte, so ergibt sich doch aus der Art der Spaltstücke sowie ihrem Mengenverhältnis ein ausreichender Beweis dafür, daß ein Oxazolin vorgelegen hatte. V. Bruckner und G. v. Fodor³⁾ haben ebenfalls gefunden, daß bei ähnlichen Verbindungen, nämlich den 1-Acyl-2-acetamino-propanolen die Acylreste sehr locker am Sauerstoff haften und leicht abspaltbar sind.

Die oben behandelte Abhängigkeit der Ringbildungstendenz von der Art des Mediums, in dem sich die Reaktion abspielt, hängt offenbar eng zusammen mit der Fähigkeit des Acylrestes, von einem Stickstoffatom zu einem Sauerstoffatom bzw. umgekehrt wandern zu können. Dieses Wande-

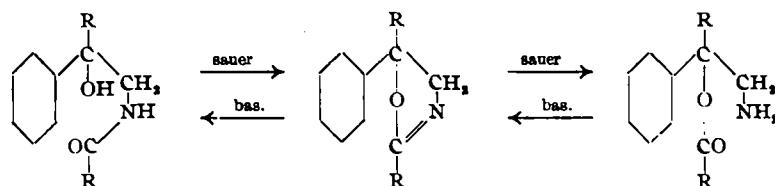
¹⁾ W. N. Nagai u. S. Kanao, A. 470, 157 [1929].

²⁾ B. 71, 541 [1938].

rungsvermögen der Acylgruppe ist in einer ganzen Reihe von Beispielen bereits beobachtet worden⁴⁾. Es tritt oftmals in derartigem Maße in Erscheinung, daß z. B. E. Vinkler und V. Brückner⁵⁾ in der Lage waren, hierauf ein neuartiges Verfahren zur Synthese von bestimmten Isochinolin-Derivaten zu gründen. Die Wanderung vom O zum N erfolgt in alkalischem, die Wanderung in umgekehrter Richtung in saurem Medium. Ist einmal Oxazolin gebildet, so kann von Alkali zur *N*-Acylverbindung, von saurer dagegen zur *O*-Acylverbindung aufgespalten werden.

Das zweite, hier beschriebene Oxazolin ist das 2-Methyl-4,5,5-triphenyl- Δ^2 -oxazolin. Dieser Körper war von uns früher, wie schon erwähnt⁶⁾, dargestellt und zunächst für das isomere Acylvinyldiamin gehalten worden. Er war von Anbeginn unter den übrigen Acylvinyldiaminen aufgefallen durch einen unverständlich niedrigen Schmelzpunkt sowie durch die Tatsache, daß er mit konz. Schwefelsäure im Gegensatz zu allen andern von uns dargestellten Acylvinyldiaminen keine Halochromie zeigte. Beim Kochen dieses Oxazolins mit $n/10$ -Salzsäure tritt Aufspaltung ein zum *N*-Acylaminoalkohol.

Das vorhandene Versuchsmaterial erscheint nicht ausreichend, um die Zusammenhänge zwischen Acyl-Wanderung und Oxazolin-Bildung bzw. Spaltung allgemein klarzulegen. Als sicher kann jedoch wohl angesehen werden, daß für den Verbindungstyp der hier vorliegenden Aminoalkohole folgendes Reaktionsschema weitgehende Gültigkeit hat:



Im Einzelfall entscheiden hierbei Besonderheiten der Konstitution, ob dem Zwischenstadium des Oxazolins die größere Beständigkeit zukommt gegenüber der *O*- bzw. *N*-Acylverbindung und ob eine Aufspaltung des Oxazolinringes in dieser oder jener Richtung leichter erfolgt. Ungeklärt erscheint auch noch die Frage, ob das Oxazolin bei dieser Acyl-Wanderung eine zwangsläufig zu überschreitende Zwischenstufe ist.

Die hier durchgeföhrten und beschriebenen Untersuchungen über Oxazoline haben sich zwangsläufig aus unseren Arbeiten über Acylvinyldamine und Isochinoline ergeben. Wir haben das Gebiet der Oxazoline dabei nur so weit bearbeitet, als es notwendig erschien, um die Entstehung von Acylvinyldamin bzw. Isochinolin einerseits und die Entstehung von Oxazolin andererseits nach Wunsch beeinflussen zu können. Von überragender Bedeutung hierfür

⁴⁾ Z. B.: F. Bettzieche, Ztschr. physiol. Chem. **146**, 227 [1925]; M. Bergmann u. E. Brand, B. **56**, 1280 [1923].

⁵⁾ Journ. prakt. Chem. [N. F.] **151**, 17 [1938].

⁶⁾ s. voranstehende Mitteilung.

ist, wie oben gezeigt wurde, ob die Wasserabspaltung in saurem oder basischem Medium vorgenommen wird.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die Mittel zur Durchführung dieser Untersuchungen zur Verfügung gestellt hat.

Beschreibung der Versuche.

2.5-Diphenyl-5-methyl- Δ^2 -oxazolin.

0.25 g Benzaminomethyl-phenyl-methyl-carbinol werden in 1 ccm konz. Schwefelsäure unter Umrühren gelöst. Die Lösung färbt sich gelborange. Nach $\frac{1}{2}$ -stdg. Stehenlassen wird unter Umrühren in Eiswasser gegossen und durch Zusatz von Pottasche alkalisch gemacht. Der Ätherextrakt dieser Lösung wird nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingedampft. Es bleibt rohes Oxazolin in einer Ausbeute von 0.22 g (95% d. Th.) zurück, das unter der Quarzlampe blaue Fluorescenz zeigt.

Zur Darstellung des Pikrats wird in wenig Methanol aufgenommen und methylalkohol. Pikrinsäurelösung zugegeben, solange Fällung eintritt. Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man 0.2 g Pikrat, das nach 1-maligem Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 145° (Kof.)⁷⁾ zeigt.

4.908, 4.921 mg Sbst.: 10.210, 10.250 mg CO₂, 1.800, 1.840 mg H₂O. — 3.091, 3.129 mg Sbst.: 0.328, 0.329 ccm N (23°, 758 mm), (25°, 758 mm).

C₂₂H₁₈O₈N₄. Ber. C 56.63, H 3.89, N 12.02.

Gef. „, 56.74, 56.81, „, 4.10, 4.18, „, 12.20, 12.01.

Das Chlorhydrat des Oxazolins entsteht durch Zugabe von ätherischer Salzsäure zu dessen ätherischer Lösung. Man erhält farblose Krystalle, die außerst hygroskopisch sind und im UV-Licht violette Fluorescenz zeigen.

Spaltung des Oxazolins mit Säure: 0.25 g rohes Oxazolin werden 1 Stde. mit 2.5 ccm *n*-Salzsäure in 5 ccm Wasser unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten scheiden sich perlmutterglänzende Krystalle ab. Der Ätherextrakt der Säurelösung hinterläßt beim Eindampfen 0.1 g Rückstand, der nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 121° schmilzt. Ein Mischschmelzpunkt mit Benzoësäure ergibt keine Erniedrigung. Ausb. 0.08 g reine Benzoësäure.

Die salzaure Lösung wird nach Schotten-Baumann mit Benzoylchlorid und Kalilauge acyliert. Nach Absaugen und Trocknen des Reaktionsprodukts werden 0.20 g Benzaminoalkohol erhalten. Umkristallisieren aus wenig Aceton und aus wenig Methanol ergibt ein Präparat vom Schmp. 108°, das sich auf Grund eines Mischschmelzpunktes als identisch mit dem Benzamino-phenyl-methyl-carbinol erweist.

1-Phenyl-4-methyl-isochinolin⁸⁾.

Man verröhrt in einem 20 ccm-Rundkolben 0.2 g *N*-Benzoyl-[β -phenyl- β -methyl-vinyl]-amin mit 4 ccm trocknem Toluol und gibt dazu 2 g Phosphor-

⁷⁾ Die mit „Kof.“ bezeichneten Schmelzpunkte sind mit dem elektrischen Mikro-Heiztisch nach Kofler u. Hilbeck bestimmt.

⁸⁾ Die gleiche Substanz soll nach Dtsch. Reichs-Pat. 674400 von J. D. Riedel-E. de Haen A.-G., C. 1989 II. 230, durch Dehydrierung eines entsprechenden Dihydro-isochinolins dargestellt worden sein. Als Schmelzpunkt des Pikrats der Base wird dort 161° (gegenüber dem von uns bei 201° gefundenen) angegeben.

pentoxyd. Man setzt ein Chlorcalcium-Rohr auf den Rückflußkühler und erhitzt im Paraffinbad bis zum Sieden. Das Pentoxyd färbt sich rasch rot. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wird das Erhitzen unterbrochen. Nach Zugabe von weiteren 2 g Pentoxyd und 1 ccm Toluol wird noch $\frac{1}{2}$ Stde. zum Sieden erhitzt. Mehrfaches gründliches Verrühren des Reaktionsgemisches während der gesamten Versuchsdauer ist unerlässlich. Nach dem Erkalten wird die Toluollösung abgesaugt und der Rückstand mehrmals mit trocknem Benzol nachgewaschen. Man überschichtet dann den Rückstand mit Äther und gibt unter Eiskühlung vorsichtig Sodalösung hinzu. Zum Schluß wird mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und nach Abtrennen der Ätherschicht einige weitere Male mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Ätzkali getrocknet. Beim Eindampfen hinterbleiben 0.17 g eines gelbroten Öles.

Die Überführung der Isochinolinbase in das Pikrat erfolgt durch Zugabe einer Lösung von 0.2 g Pikrinsäure in Benzol zur benzolischen Lösung der Base. Bei langsamen Zugeben von Petroläther wird das Pikrat zur Ausscheidung gebracht. Nach 1-maligem Umkristallisieren aus Dioxan erhält man 0.12 g Isochinolinpikrat. Das reine Pikrat schmilzt unter teilweisem Sublimieren scharf bei 201° (Kof.).

3.970 mg Sbst.: 8.530 mg CO_2 , 1.310 mg H_2O . — 3.630, 4.195 mg Sbst.: 0.4165, 0.4925 ccm N (26°, 714 mm), (27°, 709 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}$. Ber. C 58.91, H 3.60, N 12.50. Gef. C 58.60, H 3.69, N 12.30, 12.46.

2-Methyl-4.5.5-triphenyl- Δ^2 -oxazolin.

Die Darstellung dieser Substanz aus Acetamino-triphenyl-äthylalkohol mittels Pentoxyds ist bereits früher von uns beschrieben worden⁹⁾. Einfacher ist der Körper darstellbar, indem man Acetaminomethyl-triphenyl-carbinol in konz. Schwefelsäure löst und kurze Zeit danach in Wasser gießt.

Spaltung des Oxazolins: Das Oxazolin wird durch wäßrige sowie durch methylalkohol. *n*-Kalilauge bei 1-stdg. Kochen nicht verändert. Wird es 4 Stdn. in wäßriger Suspension zum Sieden erhitzt, so tritt eine teilweise Verseifung ein. Als Verseifungsprodukt wird *N*-Acetylaminomethyl-triphenyl-carbinol erhalten, das durch einen Mischschmelzpunkt identifiziert wird. Eine quantitative Spaltung des Oxazolins kann nur in saurer Lösung erzielt werden. Erhitzt man 0.2 g Oxazolin mit 10 ccm *n*/₂₀-Salzsäure unter Rückfluß 50 Min. zum Sieden, so entsteht beim Abkühlen ein Niederschlag, der nach dem Absaugen, Nachwaschen mit Wasser und Trocknen 0.19 g wiegt. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol zeigt er den Schmp. 248°. Mischschmelzpunkt mit dem *N*-Acylaminoalkohol ergibt auch hier keine Erniedrigung.

⁹⁾ B. 71, 71 [1938]; dort „*N*-Acetyl-[α . β . β -triphenyl-vinyl]-amin“ benannt.