

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT

93. Jahrg. Nr. 2

S. 289–560

MANUEL LORA-TAMAYO, RAMON MADROÑERO
und GUILLERMO GARCÍA MUÑOZ

Die Anwendung der Nitriliumsalze bei der Synthese heterocycl. Verbindungen, I

Derivate des 3.4-Dihydro-isochinolins

Aus dem Instituto de Química „Alonso Barba“ (C.S.I.C.) Madrid (Spanien)

(Eingegangen am 31. Juli 1959)

Die durch Reaktion von β -Chloräthyl-benzol oder von im Benzolkern methoxylsubstituierten Derivaten mit Nitril-Metallhalogenid-Komplexen entstehenden Nitriliumsalze können durch Erhitzen mit guten Ausbeuten in 3.4-Dihydro-isochinolin-Derivate übergeführt werden. Der Einsatz von methoxylsubstituierten Nitrilen ergibt geringe Ausbeuten.

Unsere Untersuchungen über den Philodien-Charakter der Imidchloride¹⁾ lenkten unsere Aufmerksamkeit auf die Nitriliumsalze (I, X = BF₄, SbCl₆, AlCl₄, usw.), die F. KLAGES und W. GRILL²⁾ durch Umsetzung von *N*-arylsubstituierten Benzimidchloriden und elektrophilen Metallhalogeniden erhalten haben. Die Nitriliumsalze entstehen rasch und mit guter Ausbeute in einem inerten polaren Lösungsmittel (Schwefeldioxyd, Äthylenchlorid, *o*-Dichlorbenzol, usw.); die Methode eignet sich aber infolge der geringen Stabilität der Imidchloride nur für die Synthese bestimmter Nitriliumsalze (R = Aryl, R' = Aryl und gelegentlich Alkyl). Durch die Arbeiten von H. MEERWEIN und Mitarbb.³⁾ ist jedoch eine große Anzahl von Nitriliumsalzen zugänglich geworden; gegenwärtig bestehen nur Beschränkungen bezüglich des Anions X[⊖].

Die Resonanz zwischen den mesomeren Formeln I und II führte MEERWEIN und Mitarbb.⁴⁾ zu einer eleganten Chinazolinsynthese. Wie wir schon in einer kurzen Mitteilung⁵⁾ bekannt gaben, sind die synthetischen Möglichkeiten dieser Verbindungs-

1) R. MADROÑERO, E. F. ALVAREZ und M. LORA-TAMAYO, An. Real Soc. españ. Física Quím., Ser. B 51, 276, 465 [1955]; M. LORA-TAMAYO und R. MADROÑERO, Festschrift Arthur Stoll, Birkhäuser AG., Basel, S. 220; M. LORA-TAMAYO, G. GARCÍA MUÑOZ und R. MADROÑERO, Bull. Soc. chim. France 1958, 1331; M. LORA-TAMAYO, T. LÓPEZ APARICIO und R. MADROÑERO, An. Real Soc. españ. Física Quím., Ser. B 54, 567 [1958].

2) Liebigs Ann. Chem. 594, 21 [1955].

3) H. MEERWEIN, P. LASCH, R. MERSCH und J. SPILLE, Chem. Ber. 89, 209 [1956].

4) H. MEERWEIN, P. LASCH, R. MERSCH und J. NENTWIG, Chem. Ber. 89, 224 [1956].

5) M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und G. GARCÍA MUÑOZ, Chem. and Ind. 1959, 657; vgl. auch M. LORA-TAMAYO und R. MADROÑERO, Rev. Real Acad. Ciencias (Madrid), 53, 527 [1959]. Wir haben bewiesen, daß die dort als 2-Methyl-1.4-dihydro-chinazolin beschriebene Verbindung in Wirklichkeit das 3.4-Dihydro-Isomere ist.

Tab. 1. Umsetzung von β -Chloräthyl-benzol mit verschiedenen Nitrilen in Gegenwart von SnCl_4 zu 3,4-Dihydro-isochinolin (VI)

Angewandte Nitrile	Reakt.-Produkt VI, R =	Ausb. % d. Th.	Aussehen, physikal. Konstanten	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
1. Blausäure	H (Pikrat)	14	Schmp. 175–176° (Lit. ⁶⁾ : 176–177°)	$\text{C}_9\text{H}_9\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (360.3)	Ber. 50.01 Gef. 49.93	3.35 3.39	15.55 15.31
2. Acetonitril	Methyl (Pikrat)	91	Flüssigk., Sdp. _{0.3} 57° $n_D^{17.5}$: 1.5680–1.5690 (aus 4 Frakt.) Schmp. 187–188° (aus Äthanol) (Lit. ⁶⁾ : 186–188.5°)	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$ (145.2) $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (374.3)	Ber. 82.72 Gef. 82.61 Ber. 51.34 Gef. 51.55	7.63 7.74 3.77 4.00	9.64 9.46 14.96 14.74
3. Propionitril	Äthyl (Pikrat)	100	Flüssigk., Sdp. _{0.5} 76–77° $n_D^{16.5}$: 1.5607–1.5585 (aus 4 Frakt.) Schmp. 190° (aus Äthanol) (Lit. ⁷⁾ : 190–192°)	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$ (159.2) $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (388.3)	Ber. 82.99 Gef. 82.81 Ber. 52.58 Gef. 52.80	8.29 8.28 4.15 4.30	8.79 8.81 14.43 14.34
4. Trichlor-acetonitril	Trichlor-methyl	0					
5. Benzonitril	Phenyl (Pikrat)	65	Dickflüssige Flüssigkeit, Sdp. _{0.7} 139–140°, $n_D^{10.5}$: 1.6304 (Lit. ⁸⁾ : Sdp. _{1.2} 146–149.5°) Schmp. 173–175° (aus Äthanol) (Lit. ⁸⁾ : 174–175°)	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}$ (207.3) $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (436.4)	Ber. 86.91 Gef. 87.21 Ber. 57.79 Gef. 57.83	6.32 6.42 3.92 3.91	6.75 7.00 12.83 12.80
6. <i>p</i> -Tolunitril	<i>p</i> -Tolyl (Pikrat)	59	Dickflüssiges Öl Schmp. 125–126° (aus Äthanol)	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (450.4)	Ber. 58.66 Gef. 58.88	4.02 3.96	12.44 12.31

7. <i>o</i> -Nitro-benzonitril	<i>o</i> -Nitro-phenyl (Pikrat)	50	Hellgelbe Krist., Schmp. 83–84° (aus Äthanol/Wasser) (Lit. ⁹⁾ : 84–85°) Schmp. 206–207° (aus Eisessig)	$C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252.3) $C_{15}H_{12}N_2O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (481.4)	Ber. 71.40 4.79 11.10 Gef. 71.14 4.74 11.27 Ber. 52.39 3.14 14.54 Gef. 52.65 2.91 14.14
8. <i>m</i> -Nitro-benzonitril	<i>m</i> -Nitro-phenyl (Pikrat)	48	Schmp. 196–197° (aus Eisessig)	$C_{15}H_{12}N_2O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (481.4)	Ber. 52.39 3.14 14.54 Gef. 52.31 3.39 14.44
9. <i>p</i> -Nitro-benzonitril	<i>p</i> -Nitro-phenyl (Pikrat)	23	Hellgelbe Krist., Schmp. 119–121° (aus Äthanol/Wasser) (Lit. ¹⁰⁾ : 120–121°) Schmp. 172–173° (aus Äthanol/Eisessig)	$C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252.3) $C_{15}H_{12}N_2O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (481.4)	Ber. 71.40 4.79 11.10 Gef. 71.11 4.95 11.01 Ber. 52.39 3.14 14.54 Gef. 52.40 3.27 14.23
10. α -Naphtho-nitril	α -Naphthyl (Pikrat)	26	Schmp. 179–180.5° (aus Äthanol/Eisessig)	$C_{19}H_{15}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (486.5)	Ber. 61.74 3.72 11.51 Gef. 61.90 3.69 11.71
11. β -Naphtho-nitril	β -Naphthyl (Pikrat)	60	Schmp. 163–164° (aus Äthanol)	$C_{19}H_{15}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (486.5)	Ber. 61.74 3.72 11.51 Gef. 61.69 3.76 11.54
12. Phenyl-acetonitril	Benzyl (Pikrat)	55	Dickflüssiges Öl, Sdp. _{0.5} 142° n_D^{20} : 1.6211 (Lit. ⁸⁾ : Sdp. _{1.2} 158–161°; n_D^{20} : 1.6201) Schmp. 176–177° (aus Äthanol) (Lit. ⁹⁾ : 178–179°)	$C_{16}H_{15}N$ (221.3) $C_{16}H_{15}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (450.4)	Ber. 86.83 6.83 6.32 Gef. 86.73 6.49 6.41 Ber. 58.66 4.02 12.44 Gef. 58.80 4.29 12.23

⁶⁾ H. R. SNYDER und F. X. WERBER, J. Amer. chem. Soc. 72, 2962 [1950].

⁷⁾ E. SPÄTH, F. BERGER und W. KUNTARA, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 134 [1930].

⁸⁾ C. I. BRODRICK und W. F. SHORT, J. chem. Soc. [London] 1949, 2587.

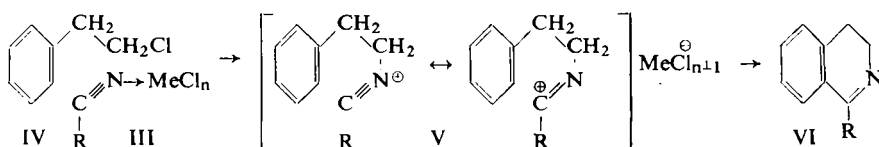
⁹⁾ V. M. RODIONOV und E. V. YAVORSKAYA, J. Gen. Chem. (USSR) 13, 491 [1943]; C.A. 38, 3285 [1944].

¹⁰⁾ V. M. RODIONOV und E. V. YAVORSKAYA, J. Gen. Chem. (USSR) 11, 446 [1941]; C. A. 35, 6592 [1941].

gruppe damit nicht erschöpft. Wir beschreiben im folgenden eine Anwendung zur Synthese von 3.4-Dihydro-isochinolin-Derivaten.



Auf Grund der Anschauungen von MEERWEIN³⁾ sollte die Reaktion zwischen elektrophilen Metallhalogenid-Nitril-Komplexen III und β -Chloräthyl-benzol-Derivaten IV zu Nitriliumsalzen vom Typ V führen, welche durch spontanen Ringschluß 3.4-Dihydro-isochinolin-Derivate VI, ähnlich einer Bischler-Napieralski-Reaktion, liefern könnten.



Trotz der von MEERWEIN und Mitarbb.³⁾ beobachteten geringeren Reaktionsfestigkeit primärer Halogenderivate gegenüber sekundären und tertiären konnten wir zeigen, daß das β -Chloräthyl-benzol und einige seiner ringsubstituierten Derivate mit den Komplexen III leicht reagieren. So erhält man aus β -Chloräthyl-benzol mit dem Acetonitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplex ohne Lösungsmittel bei 100–120° das 1-Methyl-3.4-dihydro-isochinolin in 91-proz. Ausbeute. Dabei ist es nicht nötig, den Komplex zu isolieren; es genügt, wenn man ein äquimolekulares Gemisch von Nitril und Metallhalogenid mit dem β -Chloräthyl-benzol oder eine Lösung des Nitrils in dem β -Chloräthyl-benzol mit dem Metallhalogenid versetzt und anschließend erwärmt. Die mit verschiedenen Nitrilen durchgeführten Reaktionen sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Man ersieht, daß Aceto- und Propionitril hohe Ausbeuten an den entsprechenden 3.4-Dihydro-isochinolin-Derivaten ergeben. Die geringe Ausbeute bei der Blausäure ist nicht überraschend, wenn man sie mit der Bischler-Napieralski-Reaktion¹¹⁾ vergleicht, bei der man aus *N*-Formyl- β -phenyl-äthylamin 3.4-Dihydro-isochinolin nur in knapp 18-proz. Ausbeute erhält. Wie das Beispiel des Trichloracetonitrils zeigt, verhindern basizitätsvermindernde Gruppen die Bildung des Komplexes und damit die des 3.4-Dihydro-isochinolin-Derivates.

Aromatische (Beispiele 5, 6, 10 und 11) und nicht substituierte arylaliphatische Nitrile (Beisp. 12) liefern befriedigende Ausbeuten, die durch eine systematische Untersuchung der Reaktionsbedingungen oder durch Anwendung anderer elektrophiler Metallhalogenide wohl noch verbessert werden könnten. Die geringere Ausbeute beim α -Naphthonitril erklärt sich durch sterische Hinderung, die die Wasserstoffatome der 8-Stellung des 3.4-Dihydro-isochinolin-Kerns und der 8-Stellung des Naphthalinrings verursachen.

¹¹⁾ H. DECKER und P. BECKER (Liebigs Ann. Chem. **382**, 369 [1911]) konnten mit P_2O_5 keinen Ringschluß erzielen, obgleich E. SPÄTH, F. BERGER und W. KUNTARA (vgl. l.c.⁷⁾) die Base in 18-proz. Ausbeute erhielten. Später haben H. R. SNYDER und F. X. WERBER (l.c.⁶⁾) einen Ringschluß mit Polyphosphorsäure (31-proz. Ausbeute) beschrieben.

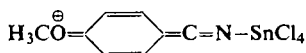
Die Gegenwart der Nitrogruppe in dem aromatischen Ring (Beispiele 7, 8 und 9) bietet eine interessante Besonderheit. Während die niedrige Ausbeute beim *p*-Isomeren infolge der Verminderung der Basizität des Nitrils auf Grund des induktiven Effekts der *p*-Nitrogruppe, analog zum Trichloracetonitril, zu erwarten war, ergibt das *o*-Isomere ähnlich hohe Ausbeuten wie die aromatischen, nicht substituierten Nitrile.

Wegen des Vorkommens in natürlichen Isochinolinderivaten wurde der Einfluß der Methoxylgruppe auf den Reaktionsverlauf untersucht. Einerseits wurden verschiedene methoxylsubstituierte aromatische Nitrile mit β -Chloräthyl-benzol, andererseits nicht substituierte Nitrile mit im Benzolring substituiertem β -Chloräthyl-benzol umgesetzt.

Wie die Beispiele A, 1–3 (Tab. 2), zeigen, erhält man im ersten Fall außerordentlich niedrige Ausbeuten¹²⁾, deren Erklärung auf den ersten Blick schwierig ist, da die Äthergruppen durch ihren Elektronendonator-Charakter die Bildung des Komplexes erleichtern müßten.

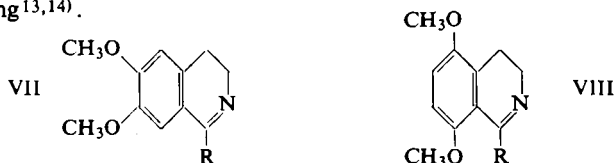
Die Annahme, daß das elektrophile Metallhalogenid eine Entmethylierung des Ausgangsmaterials oder des Isochinolinderivats auslösen könnte, erwies sich als unzutreffend. Denn nach Erhitzen von 3,4-Dimethoxy-benzonitril mit SnCl_4 sowohl ohne Lösungsmittel als auch unter den Bedingungen der normalen Reaktion in *o*-Dichlorbenzol ließ sich das unveränderte Nitril als solches oder in Folgeprodukten wiedergewinnen; ferner konnte nie die Bildung von Phenolen nachgewiesen werden. Ebenso wenig konnte die Anwesenheit phenolischer Derivate des 3,4-Dihydro-isochinolins in der bei der normalen Isolierung der Base erhaltenen alkalischen Lösung festgestellt werden. Derartige Deutungen kommen auch deshalb nicht in Betracht, weil Methoxylgruppen im aromatischen Kern des Halogenderivates dem gleichen Einfluß unterliegen würden; in diesem Fall (Tab. 2, B und C) erhält man aber ausgezeichnete Ausbeuten.

Die Methoxylgruppe erleichtert die Bildung des Nitril-Komplexes; aber nicht dessen Bildung, sondern dessen Reaktivität ist für die Reaktion maßgebend. Die Mesomerie mit



vermindert die elektrophile Aktivität so stark, daß die Attacke auf den aromatischen Kern kaum noch zu erfolgen vermag. Wir versuchen z. Zt., die Frage experimentell zu prüfen.

Die bei Einsatz von im Benzolkern methoxylsubstituiertem β -Chloräthyl-benzol erhaltenen hohen Ausbeuten an den 3,4-Dihydro-isochinolin VII und VIII erklären sich mit der bekannten Aktivierung des Chloratoms im β -Chloräthyl-benzol durch Methoxylierung^{13,14)}.



¹²⁾ Erwähnenswert ist, daß ähnliche Schwierigkeiten bei gleichartigen Ringschlüssen nach der Bischler-Napieralski-Reaktion bekannt sind. So wird die Ausbeute beim Ringschluß des *N*-[*p*-Methoxy-benzoyl]- β -phenyläthylamins mit P_2O_5 bei 110° als „poor“ bezeichnet (Org. Reactions 6, 104 [1951]).

¹³⁾ G. BADDELEY und G. M. BENNET, J. chem. Soc. [London] 1935, 1819.

¹⁴⁾ Bezüglich der Möglichkeit, Papaverin und ähnliche Verbindungen durch Umsetzung von Methoxyderivaten des β -Chloräthyl-benzols mit geeigneten Nitrilen darzustellen, sei auf für später geplante Veröffentlichungen verwiesen.

Tab. 2. Umsetzung von β -Chloräthyl-benzol mit methoxylsubstituierten Nitrilen (A) und von methoxylsubstituiertem β -Chloräthyl-benzol mit Nitrilen mit Nitrilen (B und C)

Angewandte Nitrile	Reakt.-Produkt	Ausb. % d. Th.	Ausschen, physikal. Konstanten	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	Analysen H	N
A. Versuche mit β-Chloräthyl-benzol							
1. <i>p</i> -Methoxybenzonitril	VI, R = <i>p</i> -Methoxy-phenyl (Pikrat)	8	Schmp. 155–156° (aus Äthanol/Essigsäure)	$C_{16}H_{15}NO \cdot C_6H_5N_3O_7$ (466.4)	Ber. 56.65 Gef. 56.71	3.89 4.05	12.01 12.04
2. <i>p</i> -Methoxyphenyl-acetonitril	VI, R = <i>p</i> -Methoxy-phenyl (Pikrat)	6	Schmp. 173–174.5° (aus Äthanol/Essigsäure)	$C_{17}H_{17}NO \cdot C_6H_5N_3O_7$ (480.4)	Ber. 57.50 Gef. 57.69	4.19 3.94	11.66 11.50
3. 3,4-Dimethoxybenzonitril	VI, R = 3,4-Dimethoxy-phenyl (Pikrat)	10	Schmp. 193° (Zers.) (aus Äthanol)	$C_{17}H_{17}NO_2 \cdot C_6H_5N_3O_7$ (496.4)	Ber. 55.65 Gef. 55.31	4.06 4.23	11.29 11.44
B. Versuche mit α-Chlor-β-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthan							
1. Acetonitril ²⁰⁾	VII, R = Methyl (Pikrat)	58	Farbl. Kristalle, Schmp. 105–106° (aus viel Petroläther) Schmp. 212–213.5° (aus Äthanol) (Lit. 205° (Zers.) ¹⁵⁾ , 210–212°, i. Vak. ¹⁶⁾)	$C_{12}H_{15}NO_2$ (205.3) $C_{12}H_{15}NO_2 \cdot C_6H_5N_3O_7$ (434.4)	Ber. 70.20 Gef. 70.13 Ber. 49.76 Gef. 50.04	7.36 7.21 4.17 4.34	6.82 6.64 12.89 12.72

2. Benzonnitril ²⁰⁾	VII, R = Phenyl	82	Farblose Kristalle, Schmp. 122–123° (aus Äthanol/Wasser) (Lit. ^{17,18)} : 120–121°	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ (267.3)	Ber. 76.38 Gef. 76.20	6.41 6.18	5.24 5.07
3. Phenyl- acetonitril ²⁰⁾	(Pikrat) VII, R = Benzyl (Pikrat)	80	Schmp. 195–196.5° (aus Äthanol/Essigsäure) Schmp. 181–182° (aus Äthanol/Essigsäure)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ ·C ₆ H ₅ N ₃ O ₇ (496.4) C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ ·C ₆ H ₅ N ₃ O ₇ (510.5)	Ber. 55.65 Gef. 55.54 Ber. 56.46 Gef. 56.72	4.06 4.30 4.34 4.24	11.28 11.33 10.97 10.79
C. Versuche mit α-Chlor-β-(2,5-dimethoxy-phenyl)-äthan ¹⁹⁾							
1. Acetonitril	VIII, R = Methyl (Pikrat)	70	Schmp. 184–186° (aus Äthanol)	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ ·C ₆ H ₅ N ₃ O ₇ (434.4)	Ber. 49.76 Gef. 50.00	4.17 3.91	12.89 12.73
2. Benzonnitril	VIII, R = Phenyl (Pikrat)	83	Schmp. 202.5–203° (aus Äthanol)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ ·C ₆ H ₅ N ₃ O ₇ (496.4)	Ber. 55.65 Gef. 55.60	4.06 4.07	11.28 10.94
3. Phenyl- acetonitril ²⁰⁾	VIII, R = Benzyl (Pikrat)	80	Kristalle, Schmp. 43°; Sdp. _{0.3} 175° Schmp. 174–175° (aus Äthanol)	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ (281.4) C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ ·C ₆ H ₅ N ₃ O ₇ (510.5)	Ber. 76.82 Gef. 76.79 Ber. 56.46 Gef. 56.23	6.80 6.83 4.34 4.12	4.98 4.97 10.97 10.90

15) A. KAUFMANN und R. RADOSEVIĆ, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 675 [1916].

16) E. SPÄTH und POLGAR, Mh. Chem. 51, 190 [1929].

17) H. J. HARWOOD und T. B. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 56, 468 [1934].

18) S. SUGAWA, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 55, 224 [1935]; C. A. 29, 5116 [1935].

19) Herr M. STUD hat als Teil seiner Doktorarbeit diese Verbindung dargestellt und die Versuche C, 1–3, mit ihr durchgeführt.

20) Da bei einigen Versuchen die Bildung von Polymeren beobachtet wurde, welche wohl auf einer durch Dehydrohalogenierung verursachten Bildung von Styrolderivaten beruht, wurde in inerten Atmosphäre gearbeitet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von J. PRIETO, unter Leitung von Dr. CALDERÓN in den Laboratorien für Mikroanalyse des Instituto de Química „Alonso Barba“, ausgeführt.

Alle angewandten Nitrile sind Handelspräparate oder wurden nach bekannten Methoden hergestellt. Das β -Chloräthyl-benzol wurde durch Behandlung des entsprechenden Alkohols mit einer Lösung von Zinkchlorid in konz. Salzsäure nach J. F. NORRIS und H. B. TAYLOR²¹⁾ erhalten; Ausb. 80–90% d. Th.; Sdp.₁₃ 86°.

α -Chlor- β -[2.5-dimethoxy-phenyl]-äthan: 37 g (0.2 Mol) β -[2.5-Dimethoxy-phenyl]-äthanol²²⁾ werden mit einer Lösung von 68 g (0.5 Mol) Zinkchlorid in 47 g konz. Salzsäure 2 Stdn. im Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit Wasser verdünnt und das Chlorid in Äther aufgenommen. Die äther. Extrakte werden mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der von Äther befreite Rückstand ergibt durch Fraktionierung 33 g (82% d. Th.) der Substanz. Sdp._{0.2} 84°; n_D^{20} 1.5405.

$C_{10}H_{13}ClO_2$ (200.7) Ber. C 59.84 H 6.52 Cl 17.66 Gef. C 59.96 H 6.28 Cl 17.53

β -[3.4-Dimethoxy-phenyl]-äthanol: Eine Lösung von *n*-Butyl-lithium (aus 5.25 g Lithium und 42.5 g *n*-Butylbromid hergestellt) wird mit 53.5 g 4-Brom-veratrol in 100 ccm wasserfreiem Äther 1 Stde. bei –30° (Außentemperatur) gehalten. Hernach wird Äthylenoxyd im Überschuß zugefügt und mit einer Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt. Der erhaltene Alkohol wird nach der gewohnten Methode isoliert. Ausb. 14 g. Sdp.₂ 150–155°.

$C_{10}H_{14}O_3$ (182.2) Ber. C 65.92 H 7.74 Gef. C 65.73 H 7.64

α -Chlor- β -[3.4-dimethoxy-phenyl]-äthan wird wie das 2.5-Dimethoxy-Derivat erhalten. Ausb. 80% d. Th. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.7} 105–110°; $n_D^{20.5}$ 1.5464.

$C_{10}H_{13}ClO_2$ (200.7) Ber. C 59.84 H 6.52 Cl 17.66 Gef. C 60.11 H 6.56 Cl 17.44

Herstellung von Derivaten des 3.4-Dihydro-isochinolins

a) 0.02 Mol des Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexes werden in 0.02 Mol (in einigen Fällen ist ein Überschuß ratsam) des β -Chloräthyl-benzol-Derivates gelöst und das Gemisch im Ölbad 1–3 Stdn. auf 100–130° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 20-proz. Natronlauge stark alkalisiert und das abgetrennte Öl in Äther aufgenommen. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit 20-proz. Salzsäure gewaschen. Durch Neutralisation der daraus entstehenden sauren Lösung erhält man das 3.4-Dihydro-isochinolin-Derivat, das nach bekannten Methoden gereinigt wird.

b) Eine Lösung oder Suspension des Nitrils in dem β -Chloräthyl-benzol-Derivat (in äquimolekularem Verhältnis oder mit einem Überschuß an Halogenderivat) versetzt man mit Zinn(IV)-chlorid, erhitzt das Gemisch nach Beendigung der exothermen Reaktion auf 100 bis 130° und arbeitet auf wie unter a).

c) 0.02 Mol des Nitrils läßt man mit 5.2 g (0.02 Mol) Zinn(IV)-chlorid reagieren, fügt nach Beendigung der exothermen Reaktion 0.02–0.048 Mol des β -Chloräthyl-benzol-Derivates zu und führt den Versuch wie bei den vorhergehenden Fällen weiter.

d) Manchmal ist es von Vorteil, das Reaktionsgemisch über Nacht stehen zu lassen und hernach die Reaktion, wie schon beschrieben, durch Erwärmen zu beenden.

²¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **46**, 753 [1924].

²²⁾ R. A. BARNES, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3004 [1953].

Die erhaltenen Ausbeuten unterscheiden sich bei den einzelnen Methoden nur wenig. Die Daten der hergestellten Verbindungen finden sich in den Tabellen 1 und 2.

Verhalten des 3,4-Dimethoxy-benzonitrils gegenüber SnCl_4

1. *Ohne Lösungsmittel*: Man erhitzt 3.26 g (0.02 Mol) 3,4-Dimethoxy-benzonitril mit 5.2 g (0.02 Mol) SnCl_4 2 Stdn. bei 110° , alkalisiert alsdann mit 20-proz. Natronlauge und nimmt in Äther auf. Durch Verdampfen der getrockneten Ätherextrakte und Umkristallisieren des Rückstandes erhält man 3.1 g 3,4-Dimethoxy-benzonitril vom Schmp. und Misch-Schmp. $66-67^\circ$. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung war kein phenolisches Produkt nachzuweisen.

2. *In o-Dichlorbenzol*: Eine Lösung des Nitrils in 50 ccm o-Dichlorbenzol wird wie oben erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 20-proz. Natronlauge alkalisiert und mit Wasserdampf destilliert. Der Chloroform-Extrakt des Destillates hinterläßt einen farblosen Rückstand, der, aus Wasser umkristallisiert, bei $168-169^\circ$ schmilzt und sich durch den Misch-Schmp. als *Veratramid* erweist. Durch Ansäuern der alkalischen Lösung und nachträgliches Ausäthern erhält man 0.6 g einer farblosen Substanz, die, aus Äthanol umkristallisiert, mit *Veratrumsäure*, Schmp. $183-184^\circ$, identisch ist.

RAJINDRA ANEJA, SUNIL KUMAR MUKERJEE
und THIRUVENKATA RAJENDRA SESHADRI

Synthese von Benzofuran-Derivaten, IV¹⁾

Neue Synthesen von Khellin

Aus dem Departement of Chemistry, University of Delhi, Delhi (Indien)

(Eingegangen am 18. August 1959)

Ein neuer Syntheseweg für Khellin führt, ausgehend von 2-Hydroxy-3,6-dimethoxy-4-allyloxy-acetophenon, über das Tosyloxyketon V, die 4-Hydroxy-5-allyl-Verbindung VI, 2-Tosyloxy-khellinon (VII) und Khellinon. — Die *para*-Oxydation von Nor-dihydrovisnagin (XI) zu Nor-dihydrokhellin (XII) stellt eine neue Methode dar und ermöglicht eine wesentlich bessere Umwandlung von Visnagin in Khellin.

Khellin ist der wichtigste kristalline Inhaltsstoff der Samen von *Ammi Visnaga*, einer Umbelliferen-Art, die an den Küsten des östlichen Mittelmeers beheimatet ist. Neben ihrer früheren Verwendung zur Behandlung von Leucoderm und Muskelkrämpfen hat eine Entdeckung jüngerer Datums diese Verbindung zu einer wichtigen Droge erhoben: sie ist ein wirksames Mittel zur Erweiterung der Herzkranzgefäße. Die Konstitution des Khellins als Furanochromon-Abkömmling I wurde von E. SPÄTH und W. GRUBER²⁾ ermittelt. Obwohl mehrere Synthesen beschrieben worden

¹⁾ Der Beitrag in Tetrahedron 4, 256 [1958] soll als III. Mitteil. betrachtet werden.

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 106 [1938].