

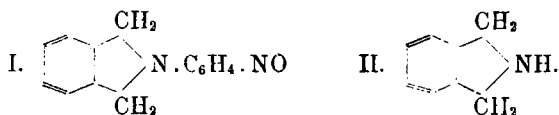
**231. Julius v. Braun und Annemarie Nelken:
Darstellung des Dihydro-isoindols.**

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

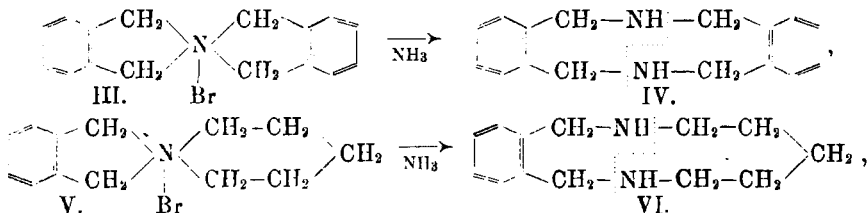
(Eingegangen am 18. April 1922.)

In einer kürzlich erschienenen Mitteilung¹⁾ hat der eine von uns die Schwerzugänglichkeit des Dihydro-isoindols (II.) hervorgehoben; eine bequeme Synthese dieses recht einfachen cyclischen Imins und seine Verwendung als Baustein für zahlreiche Verbindungen, in denen es die Stelle des Piperidins und Pyrrolidins einnehmen könnte, scheint uns namentlich von pharmakologischen Gesichtspunkten aus recht verlockend, und so haben wir uns in letzter Zeit wiederholt bemüht, einen Weg zu finden, der diese Base zu einer unschwer zugänglichen macht.

Wir ahmten meist die Darstellung des Piperazins aus *N,N'*-Diphenyl-piperazin nach, konnten uns aber unserem Ziel nur unvollkommen nähern: wohl läßt sich das *N*-Phenyl-dihydro-isoindol, dessen Darstellung keine Schwierigkeiten bietet, unter den richtigen Bedingungen gut nitrosieren, aber die Spaltung der Nitrosoverbindung (I.) liefert die sekundäre Base (II.) nur in ganz untergeordneter Ausbeute:



Mehr Glück hatten wir, als wir auf die alten Versuche von Scholtz²⁾ über die Einwirkung von Ammoniak auf die quartären Spiranbromide III. und V. zurückgriffen. Scholtz zeigte bekanntlich, daß dabei eine sehr merkwürdige Ringöffnung und neue Ringschließung unter Bildung der 10- resp. 11-gliedrigen Ring-bisimine IV. und VI. stattfindet:



über deren Ausbeute in seinen Veröffentlichungen allerdings nichts angegeben ist. Nachdem in den letzten Jahren die sehr schwierige

¹⁾ B. 55, 1666 [1922].

²⁾ B. 24, 2402 [1891], 31, 1700 [1898].

Bildung vielgliedriger N-haltiger Ringsysteme zutage getreten ist, schien es uns wahrscheinlich, daß die Verbindungen IV. und VI., einmal gebildet, sich bei höherer Temperatur wieder zu weniger gliedrigen Ringgebilden würden spalten lassen, so daß man sie im Sinne der punktierten Linien in Dihydro-isoindol resp. Dihydro-isoindol- und Piperidin-Moleküle würde zerlegen können.

Mit dieser Erwartung stimmten unsere Versuche; ja, es zeigte sich, daß die Verbindungen IV. und VI. gar nicht erst dargestellt zu werden brauchen, sondern daß man das Ziel erreichen kann, wenn man die Bromide III. und V. passend lang und hoch mit Ammoniak erwärmt. Und namentlich das Bromid III. läßt sich erstens so bequem darstellen und zweitens relativ so gut in Dihydro-isoindol umwandeln, daß hier tatsächlich ein Weg vorliegt, der die Base zu einer schnell und bequem zugänglichen Verbindung macht. Das Prinzip selbst der Darstellung — die Depolymerisation eines höhermolekularen stickstoff-haltigen Ringgebildes — ist, soweit wir übersehen können, im Gebiete N-haltiger Stoffe hier zum ersten Mal benutzt worden; wir glauben, daß es noch mancherlei ähnliche Anwendungen zulassen wird.

Beschreibung der Versuche.

Das nach Scholtz¹⁾ aus *o*-Xylylenbromid und Anilin leicht darstellbare *N*-Phenyl-dihydro-isoindol läßt sich mit Natriumnitrit nicht nitrosieren. Man kommt aber gut zum Ziel, wenn man in alkoholisch-salzsaurer Lösung mit Amylnitrit arbeitet. Nach kurzem Stehen scheidet Eiswasser die Nitrosoverbindung in 70% Ausbeute als grünes Pulver ab, das am besten durch Lösen in wenig Chloroform und Ausfällen mit Äther gereinigt wird. Schmp. 286—287°.

0.0866 g Subst.: 9.5 cem N (15°, 762 mm).

Ber. N 12.50. Gef. N 12.80.

Beim Kochen sowohl mit Natronlauge, als auch mit Natriumbisulfit-Lösung läßt sich eine nur geringe Spaltung erzielen: sie beträgt 7% im ersten, etwa 10% im zweiten Fall, d. h. 3.5—5% der Theorie, bezogen auf das Xylylenbromid. Das gebildete Dihydro-isoindol erwies sich in beiden Fällen als rein; größere Mengen können aber auf diesem Wege nur mit sehr erheblichen Kosten und viel Zeitaufwand dargestellt werden.

N-Xylylen-piperidiniumbromid (V.) läßt sich gut nach der von Scholtz¹⁾ dafür angegebenen Vorschrift darstellen und

¹⁾ B. 31. 411 [1898].

die Ausbeute auf fast 90% der Theorie bringen; dagegen ist die von Scholtz für das Dixyleniumbromid (III.) gegebene Vorschrift¹⁾ — 6-stündiges Erhitzen im Rohr von *o*-Xylylenbromid mit der 10-fachen Menge konz. Ammoniak auf 120° — unnötig umständlich, da die Komponenten schon unter viel gelinderen Bedingungen glatt mit einander reagieren.

Am besten löst man das Bromid in möglichst wenig Chloroform, setzt 25-proz. wäßriges Ammoniak (etwa die dreifache Gewichtsmenge des Bromids) zu, stellt, ohne Rücksicht auf die anfängliche Wärmeentwicklung, auf das Wasserbad und erwärmt, indem man das Chloroform am absteigenden Kühler abdestillieren läßt. Man setzt dann heißes Wasser zu, bis der abgeschiedene Krystallbrei in Lösung gegangen ist, filtriert von kleinen Mengen unverbrauchten (in der Hitze öligen) Dibromids ab, dampft stark ein (z. B. bei Anwendung von 50 g Xylylenbromid auf 75 ccm), läßt erkalten und saugt scharf ab. Man erhält so das quartäre Bromid (III.) in einer Ausbeute von 95% der Theorie und sofort analysenrein.

0.0982 g Sbst.: 0.0610 g Ag Br.

$C_{16}H_{16}NBr$. Ber. Br 26.45. Gef. Br 26.44.

Über das *N,N'*-Pentamethylen-*o*-xylylendiamin (VI.) gibt Scholtz²⁾ nur an, daß es — ohne Angabe der Ausbeute — gebildet wird, wenn das Bromid V. mit konz. Ammoniak im Rohr 10 Stdn. auf 200° erhitzt wird, und eine unter 20 mm bei 180—182° siedende Flüssigkeit darstellt, und über das Bisxylylenimin (IV.), daß es aus dem Bromid III. durch 8-stündiges Erhitzen mit konz. Ammoniak auf 170° erhalten wird, unter 12 mm bei 130—135° siedet und bei 79—80° schmilzt.

Wir haben eine längere Reihe von Versuchen über die optimalen Bildungsbedingungen von IV. und VI. angestellt und fanden dabei Folgendes. Wohl wird das *N,N'*-Pentamethylen-*o*-xylylendiamin (A), dessen Siedepunkt wir unter 12 mm bei 155—160° fanden, bei 200° gebildet, aber seine Menge ist (bei Anwendung von 2 Tln. wäßrigen Ammoniaks auf 1 Tl. Bromid) nur eine geringe und beträgt kaum 20%. Nachdem die Base überdestilliert ist, hinterbleibt ein dicköliges Rückstand (B), der erst über 200° sich zu verflüchtigen beginnt und unter Zersetzungs-Erscheinungen als gelbbraun gefärbtes Öl, immer noch einen kleinen Rückstand hinterlassend, bis gegen 270° übergeht: seine Menge ist etwas geringer als die von A. Geht man mit der Temperatur

¹⁾ B. 24, 2102 [1891].

²⁾ B. 31, 1700 [1893].

des Erhitzens auf 175° herunter, so sinkt die absolute Menge von A und B bei gleichbleibendem relativen Verhältnis der beiden, und sie nimmt noch mehr ab, wenn man auf 150° heruntersteigt. A konnten wir durch Analyse und die von Scholtz schon beschriebene Nitrosoverbindung als Pentamethylen-*o*-xylylendiamin charakterisieren, B stellt offenbar ein kompliziertes Umwandlungsprodukt oder wahrscheinlicher ein Gemenge von Umwandlungsprodukten dar.

Etwas günstiger bezüglich der Bildung des cyclischen Bisimins liegen die Verhältnisse beim Bromid III. Wenn man es — nach der Scholtzschen Vorschrift — mit der doppelten Gewichtsmenge 25-proz. Ammoniaks 8 Stdn. auf 170° erwärmt und das gebildete ätherlösliche Öl fraktioniert, so geht unter 14 mm das Bisimin (A') bei 225—230⁰¹⁾ in einer 50% der Theorie betragenden Ausbeute über, es hinterbleibt eine etwas geringere Menge einer dickkölgigen Substanz (B'), die sich nicht ohne Zersetzung destillieren läßt und wohl wie B Produkte einer komplizierteren Umwandlung darstellt. Geht man mit der Temperatur des Erhitzens auf 150—160° herab, so sinken wie beim *N*-*o*-Xylylen-piperidiniumbromid die Mengen von A' und B', ohne daß andere Produkte der Reaktion auftreten: hier wie dort bleibt relativ mehr vom quartären Bromid unangegriffen.

A', welches beim Abkühlen sehr schnell und vollständig erstarrt, erwies sich mit dem Scholtzschen Bis-*o*-xylylenimin identisch. Zu seiner Charakteristik eignet sich, da die Nitroso-, die Acetyl- und die Benzoylverbindung wenig krystallisationsfreudig sind, die *p*-Nitro-benzoylverbindung, die sich schwer in Alkohol löst, daraus gut krystallisiert und bei 167° schmilzt.

0.1389 g Sbst.: 9.6 ccm N (17°, 749 mm).

C₃₀H₂₁N₄O₆. Ber. N 10.45. Gef. N 10.31.

Erwärmt man reines *N,N'*-Pentamethylen-*o*-xylylendiamin oder Di-*o*-xylylenimin — am besten bei Gegenwart von Wasser — im Rohr auf höhere Temperaturen und fraktioniert die in üblicher Weise isolierten Produkte der Reaktion, so erhält man in beiden Fällen neben unangegriffenem Ausgangsmaterial und höher siedenden Produkten, die mit B und B' identisch zu sein scheinen, einen niedriger siedenden Vorlauf, den wir bei Dixylylenimin als Dihydro-isoindol, bei Xylylen-pentamethylen-diamin als Gemisch von Dihydro-isoindol und Piperidin diagnostizieren konnten; beide Basen sind, dank den ver-

¹⁾ Die Scholtzsche Angabe 130—135° stellt zweifellos einen Druckfehler dar.

schiedenen Siedepunkten, leicht von einander zu trennen, kleine Mengen von Piperidin lassen sich sehr bequem durch die bei 92° schmelzende Benzolsulfoverbindung, kleine Mengen Dihydro-isoindol durch die sehr charakteristische Benzoylverbindung vom Schmp. 100° erkennen.

Durch passende Variation der Zeitdauer und Höhe des Erhitzens wird es vermutlich bei beiden Bisiminen möglich sein, die für den Zerfall des Moleküls günstigsten Bedingungen herauszufinden. Wir haben einstweilen nur festgestellt, daß die Spaltung stets eintritt, wenn man eine oberhalb von 200° liegende Temperatur wählt, im übrigen aber diese zeitraubenden Versuche nicht allzu sehr ausgedehnt, nachdem sich, wie bis zum gewissen Grade zu erwarten war, herausstellte, daß man das Ziel auch ohne Isolierung der Bisimine IV. und VI. erreichen kann. Auch hier war es nötig, eine Reihe von Versuchen unter wechselnden Bedingungen auszuführen. Wir fanden, indem wir Mengenverhältnisse, Zeitdauer und Temperatur variierten, daß es beim Xylylenpiperidiniumbromid am günstigsten ist, die $1\frac{1}{2}$ -fache Menge 25-proz. Ammoniaks anzuwenden und 24 Stdn. auf 200° zu erwärmen. Fraktioniert man das Reaktionsprodukt, so geht erst Piperidin weg, unter 14 mm folgt dann bei 90° in einer Ausbeute von 30% der Theorie das Dihydro-isoindol, und es bleibt im Destillierkolben nur der vorhin erwähnte Stoff B zurück, während das Bis-imin VI. gar nicht auftritt.

Beim Di-*o*-xylylen-ammoniumbromid (III.) konnten wir noch günstigere Arbeitsverhältnisse ermitteln. Erhitzt man es mit der doppelten Menge 25-proz. Ammoniaks 3—4 Stdn. auf 250° , so bekommt man beim Fraktionieren im Vakuum (14 mm) bei 90° 25% der Theorie an Dihydro-isoindol, dann um 230° 22% der Theorie an Bis-imin IV., während ein mit B' offenbar identischer Stoff im Destillierkolben zurückbleibt. Man kann so mit wenig Mühe aus 100 g *o*-Xylylenbromid, welche 54 g Dixylylen-ammoniumbromid liefern, 10 g Dihydro-isoindol und 9 g von seinem cyclischen Dimeren fassen.

Das Dihydro-isoindol, das wir noch zur Sicherheit gelegentlich analysiert haben, ergab z. B.:

0.0989 g Sbst.: 0.2912 g CO_2 , 0.0688 g H_2O ,
 $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}$. Ber. C 80.62, H 7.61,
 Gef. » 80.32, » 7.80,

war also als ganz rein anzusehen. Es wird von nun ab zweifellos häufiger als bisher für synthetische Versuche herangezogen werden können.