

Aus der roten, bis auf einige Kubikzentimeter eingeengten Chloroform-Lösung kam das Salz auf Äther-Zusatz zunächst auch in Form eines zähen Öles heraus, wurde aber beim Erneuern des Äthers und Stehen über Nacht fest und ließ sich dann pulvern. Über Schwefelsäure im Vakuum getrocknet, wurde es rotbraun.

Die Analysen der von 75° an sinternden und erst bei 110° völlig zusammenschmelzenden Substanz wurden wie beim *p*-Tritolyl-chrom-Anthranilat ausgeführt.

15.850 mg Sbst.: 1.727 mg Cr₂O₃. — 15.595 mg Sbst.: 0.525 ccm N (21°, 753 mm).

C₄₂H₄₁O₄N₂Cr. Ber. Cr 7.54, N 4.06. Gef. Cr 7.46, N 3.80.

Hiernach scheint die Substanz trotz des unscharfen Schmelzpunkts im wesentlichen aus Tetra-*o*-tolyl-chrom-Anthranilat zu bestehen und somit auch in erster Linie Tetra-*o*-tolyl-chromhydroxyd in der wäßrigen Basen-Lösung enthalten zu sein.

Saures Penta-*o*-tolyl-chrom-Anthranilat,
2 (C₇H₇)₅Cr.O₂C.C₆H₄.NH₂.HO₂C.C₆H₄.NH₂.

Der bei der Basen-Präparation im Chloroform verbleibende Anteil wurde nach dem Behandeln mit Silberoxyd ebenfalls auf Anthranilat weiterverarbeitet, dessen Darstellung genau so wie die der entsprechenden *p*-Verbindung (s. S. 906) erfolgte. Es entstand ein gelbes Pulver, das in Chloroform und Methylalkohol löslich, im Äther unlöslich war. Im auf 145° vorgewärmten Bade verfärbte es sich, schmolz aber nicht beim weiteren Erhitzen, obwohl bei Vorwärmung auf 151° sofort Schmelzen unter Aufschäumen eintrat.

16.471 mg Sbst.: 1.748 mg Cr₂O₃. — 16.686 mg Sbst.: 0.406 ccm N (20.5°, 761 mm).

C₉₁H₈₉O₆N₃Cr₂. Ber. Cr 7.31, N 2.95. Gef. Cr 7.26, N 2.78.

182. Julius v. Braun, Georg Blessing und Robert Sidney Cahn: Über einen neuen Weg in die Isochinolin- und deren ringhomologe Reihe.

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

(Eingegangen am 23. April 1924.)

Gelegentlich einer größeren Untersuchung, welche einen genauen Vergleich der Ringbildungstendenz und Ringfestigkeit bei zahlreichen Typen von cyclischen Basen zum Gegenstand hat und über welche erst später eingehend berichtet werden soll, haben wir u. a. auch die intramolekulare Friedel-Craftssche Reaktion bei Stoffen von der allgemeinen Formel Ar.X.Cl untersucht, deren offene Kette X eine wechselnde Länge besitzt und ein zwischen C-Atomen eingebettetes N-Atom enthält. Verbindungen solcher Art sind z. B. die Basen C₆H₅.N(CH₃).CH₂.CH₂.Cl (I), C₆H₅.N(CH₃).CH₂.CH₂.CH₂.Cl (II), CH₂:O₂:C₆H₄.CH₂.N(CH₃).CH₂.CH₂.Cl (III), ferner das *N*-Methyl-*N*-benzyl-glycylchlorid, C₆H₅.CH₂.N(CH₃).CH₂.CO.Cl (IV), die schon früher und zwar mit wechselndem Erfolg auf ihre Fähigkeit, mit Aluminiumchlorid den Ring zu schließen, untersucht worden sind. Während ein solcher Ringschluß sich recht glatt bei I bewerkstelligen ließ¹⁾, blieb er aus bei II²⁾, III³⁾ und IV⁴⁾.

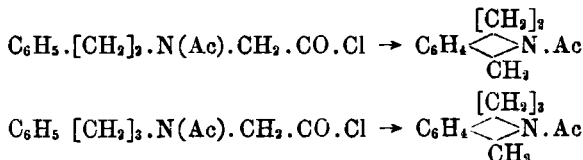
1) J. v. Braun, K. Heider und E. Müller, B. 50, 1637 [1917].

2) J. v. Braun und G. Kirschbaum, B. 52, 1716 [1919].

3) A. Kaufmann und N. Dürst, B. 50, 1630 [1917].

4) C. Mannich und R. Kuphal, B. 45, 314 [1912].

Wir gingen bei unseren Versuchen, um den basischen Charakter, und zwar insbesondere den verschiedenen stark basischen Charakter des Stickstoffs bei den Einzelgliedern nach Möglichkeit auszuschalten, statt von am N methylierten von acidylierten Verbindungen aus und fanden u. a., daß, wenn man *N*-β-Phenyläthyl- oder -γ-Phenylpropyl-glycin am Stickstoff benzyliert, oder besser benzolsulfoniert, dann Phosphorpentachlorid und Aluminiumchlorid einwirken läßt, das primär gebildete Säurechlorid mit größter Leichtigkeit Kohlenoxyd und Chlorwasserstoff herauspaltet und so den Ringschluß zum Tetrahydroisochinolin- und *as*-Homo-tetrahydroisochinolin-Derivat zustande kommen läßt:



Auch beim salzsauren Methyl-benzyl-glycinchlorid haben Mannich und Kuphal (l. c.) bei der Aluminiumchlorid-Einwirkung eine Entwicklung von Kohlenoxyd beobachtet, ein Ringschluß trat aber nicht ein, denn die nachfolgende Hydrolyse lieferte — und zwar, wie wir glauben, als Zersetzungsprodukte der sehr unbeständigen Chlorbase $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$ — Methyl-benzyl-amin und Formaldehyd.

Der neue Ringschluß scheint auf den ersten Blick das Tetrahydroisochinolin auf viel kompliziertere Weise zu liefern, als die Pictet-Decker'sche Einwirkung von Formaldehyd resp. Methylal auf β-Phenyl-äthylamin. In Wirklichkeit spielen sich die Umsetzungen sehr einfach und mit so guter Ausbeute ab, daß man reines Tetrahydroisochinolin auf diesem Wege besser und zuverlässiger fassen kann. Dasselbe gilt, um noch ein Beispiel herauszugreifen, auch für das vom β-*m*-Tolyl-äthylamin, $\text{CH}_3(m) \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, sich ableitende Ringprodukt, während in anderen Fällen, wo der Formaldehyd-Ringschluß besonders glatt bewerkstelligt werden kann (z. B. beim 6.7-Methylenedioxy-tetrahydroisochinolin aus Homo-piperonylamin) die neue Methode vielleicht kaum Vorteile bieten dürfte. Das Gebiet, für welches sie aber ganz besonders wertvoll erscheint, ist das des *as*-Homo-tetrahydroisochinolins; denn mit Hilfe von Formaldehyd kann man das γ-Phenyl-propylamin auch nicht spurenweise zum Ringschluß zwingen⁵⁾ und die kürzlich von v. Braun und Zobel⁶⁾ beschriebene Homo-tetrahydroisochinolin-Synthese ist zu umständlich und kostspielig, um zu gestatten, die Ringbase in größerer Menge zu fassen.

Beschreibung der Versuche.

Tetrahydroisochinolin.

Salzsaures *N*-β-Phenyläthyl-glycin, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$, HCl ⁷⁾, liefert, wenn man die wäßrige Lösung mit etwas mehr als 3 Mol. NaOH versetzt, mit 1 Mol. Benzol-sulfochlorid schüttelt, die resultierende fast klare Lösung von einer kleinen Trübung filtriert und ansäuert, in etwa 80% Ausbeute das *N*-Benzolsulfoderivat als ein beim Reiben schnell fest werdendes Öl. Die Verbindung, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{N}(\text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$,

⁵⁾ J. v. Braun und B. Bartsch, B. 45, 3389 [1911].

⁶⁾ B. 56, 690 [1923]. ⁷⁾ vergl. A. 382, 377 [1911].

ist leicht löslich in Alkohol, weniger löslich in Benzol, aus dem sie sich gut umkrystallisieren läßt. Schmp. 122°.

0.2419 g Sbst.: 9.5 ccm N (25°, 741 mm). — $C_{16}H_{17}O_4$ NS. Ber. N 4.39. Gef. N 4.39.

Den Ringschluß kann man bequem in Nitrobenzol-Lösung bewerkstelligen. Man löst in der 10-fachen Menge Nitrobenzol, setzt 1 Mol. Phosphor-pentachlorid zu, wobei schnelle Umsetzung erfolgt, erwärmt zur Vervollständigung kurze Zeit auf dem Wasserbade, kühlt die klare Flüssigkeit in Eis ab und fügt, ohne das Säurechlorid ($C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(SO_2 \cdot C_6H_5) \cdot CH_2 \cdot CO \cdot Cl$) zu isolieren, die dem Glycin gleiche Gewichtsmenge Aluminiumchlorid zu, wobei sehr bald Erwärmung nebst Entwicklung von Chlorwasserstoff und Kohlenoxyd einsetzt. Man läßt die Hauptreaktion sich bei etwa 15° abspielen, erwärmt zum Schluß bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf dem Wasserbade, setzt Eiswasser zu, treibt das Nitrobenzol mit Wasserdampf ab und bekommt im Rückstand einen festen Körper, der durch wenig Benzolsulfo-phenyläthyl-glycin verunreinigtes Benzolsulfo-tetrahydro-isochinolin darstellt. Man verreibt mit Soda, saugt ab und krystallisiert aus Alkohol um.

0.1579 g Sbst.: 0.3779 g CO_2 , 0.0772 g H_2O . — 0.1511 g Sbst.: 0.1287 g $BaSO_4$.

$C_{15}H_{15}O_2$ NS. Ber. C 65.91, H 5.3, S 11.81. Gef. C 65.50, H 5.5, S 11.71.

Die Verbindung, die bei 154° schmilzt und mit 80% Ausbeute gefaßt werden kann, erweist sich identisch mit dem aus reinem Tetrahydro-isochinolin dargestellten Benzolsulfoderivat und kann leicht durch Erhitzen mit konz. Salzsäure auf 120°, oder auch durch reduktive Abspaltung der Benzolsulfogruppe mit Natrium und Amylalkohol⁸⁾ in Tetrahydro-isochinolin verwandelt werden. Wir haben das letztere außer durch den Siedepunkt, durch verschiedene Derivate (z. B. Chlorhydrat vom Schmp. 195°, Platinsalz vom Schmp. 228—230°, Pikrat vom Schmp. 195°) als vollkommen einheitlich erkennen können.

Die Gesamtausbeute des Tetrahydro-isochinolins läßt sich leicht auf etwa 50% von dem als Ausgangsmaterial dienenden Phenyl-äthylamin bringen, eine Ausbeute, die wir nie auch nur annähernd erreichen konnten, als wir mit Formaldehyd arbeiteten. Die Tendenz zum Ringschluß auf dem neuen Wege ist so groß, daß die Reaktion, auch wenn man sie in Benzol-Lösung sich abspielen läßt, dieselbe Bahn einschlägt und keine greifbaren Mengen des Ketons $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(SO_2 \cdot C_6H_5) \cdot CH_2 \cdot CO \cdot C_6H_5$ liefert; nur ist die Ausbeute an Ringprodukt geringer, als wenn man Nitrobenzol verwendet, während eine entsprechend größere Menge Benzolsulfo-glycin zurückgewonnen wird.

6-Methyl-tetrahydro-isochinolin.

Das β -*m*-Tolyl-äthylamin, $CH_2(m) \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, das man aus dem Nitril, $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CN$, entweder nach Sommer⁹⁾ mit Natrium und Alkohol oder bequemer auf katalytischem Wege¹⁰⁾ gewinnen kann, setzt sich, wenn man es (2 Mol.) in der gleichen Menge Äther mit Brom-essigester (1 Mol.) versetzt, energisch um, so daß zur Vervollständigung der Reaktion nur kurzes Erwärmen nötig ist. Der von dem niedriger siedenden Ausgangs-Amin durch einmalige Destillation leicht abtrennbare

⁸⁾ vergl. bei Howard und Marckwald, B. 32, 2031 [1899], die analoge Spaltung des *p*-Toluolsulfo-trimethylen-imins.

⁹⁾ B. 33, 1073 [1900].

¹⁰⁾ vergl. die genauen Angaben über die katalytische Reduktion des Benzylcyanids, B. 56, 1988 [1923].

Ester, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, siedet unter 11 mm bei $165-167^\circ$ (ber. N 6.33; gef. N 6.32) und geht beim Eindampfen mit konz. Salzsäure in das leicht in Wasser und Alkohol lösliche Chlorhydrat des *N*- β -*m*-Tolyläthyl-glycins, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$, HCl, über, das nicht besonders gut krystallisiert und bei $212-214^\circ$ schmilzt.

0.1410 g Sbst.: 0.0880 g AgCl. — $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NCl}$. Ber. Cl 15.44. Gef. Cl 15.14.

Auch die Benzolsulfoverbindung $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$, die wie beim methyl-freien Körper mit 80% Ausbeute gefaßt werden kann, ist nicht besonders krystallisationsfreudig und kann am besten durch Lösen in wenig heißem Benzol, Zusatz von Petroläther und langsames Erkalten rein erhalten werden. Sie krystallisiert in farblosen Büscheln vom Schmp. $105-106^\circ$.

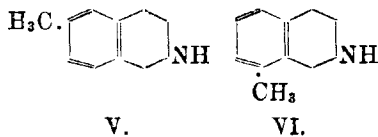
0.0904 g Sbst.: 3.1 ccm N (24° , 760 mm). — $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{NS}$. Ber. N 4.20. Gef. N 3.94.

Bei der Umsetzung mit Phosphorpentachlorid und Aluminiumchlorid ist es wichtig, nicht zu lange zu erwärmen. Nachdem sich das AlCl_3 in der Kälte in der Nitrobenzol-Flüssigkeit gelöst hat, was beispielsweise bei Anwendung von 20 g Material nach wenigen Minuten schon der Fall ist, genügt es, die Wasserbadwärme 30 Min. einwirken zu lassen; bei der Weiterverarbeitung erhält man nach der Wasserdampf-Destillation eine etwas klebrige Masse, die aber beim Zerreiben mit Soda schnell fest, feinpulvrig und farblos wird; bei zu langem Erwärmen bleibt das Produkt dagegen dunkel und klebrig und läßt sich kaum in reine Form bringen. Das Umsetzungsprodukt, dessen Ausbeute etwa 65% beträgt, schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol ähnlich wie die Ausgangs-Benzolsulfoverbindung bei 102° (Mischprobe jedoch bei $75-80^\circ$) und besitzt die Zusammensetzung eines methylierten Benzolsulfo-tetrahydro-isochinolins..

0.1380 g Sbst.: 0.3398 g CO_2 , 0.0776 g H_2O .

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NS}$. Ber. C 66.86, H 5.97. Gef. C 66.58, H 6.29.

Es geht durch Verseifung in Methyl-tetrahydro-isochinolin selber über, für welches von vornherein die zwei Formeln einer 6- und einer 8-Methylverbindung in Betracht kommen: Allen Analogien zufolge halten wir den zu VI führenden Ringschluß für ganz unwahrscheinlich und möchten daher unsere Base, die sich als völlig einheitlich erweist, als 6-Methyl-tetrahydro-isochinolin (V) ansprechen.



Sie siedet unter 11 mm bei 110° , unter 758 mm bei $255-256^\circ$, besitzt die Dichte (d_4^{25}) 1.0235 und ähnelt im Geruch und im Verhalten an der Luft dem Tetrahydro-isochinolin.

0.1496 g Sbst.: 0.4470 g CO_2 , 0.1232 g H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$. Ber. C 81.58, H 8.90. Gef. C 81.52, H 9.22.

Das Chlorhydrat krystallisiert aus Alkohol in zu Büscheln vereinigten Nadeln vom Schmp. $195-197^\circ$, das Pikrat schmilzt bei 205° .

Die Nitroverbindung ist fest und läßt sich aus Alkohol gut umkrystallisieren (Schmp. 98°).

0.1263 g Sbst.: 17.7 ccm N (24° , 765 mm). — $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ON}_2$. Ber. N 15.90. Gef. N 16.21.

Das bei der erschöpfenden Methylierung entstehende quartäre Methyljodid fällt mit Alkali dickölig aus, wird aber beim Aufnehmen in Chloroform und Ausfällen mit Äther fest und schmilzt nach nochmaligem Umlösen aus Alkohol-Äther bei $144-145^\circ$.

0.1714 g Sbst.: 0.1327 g AgJ. — $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NJ}$. Ber. J 41.87. Gef. J 41.85.

Die Einwirkung von Methylal auf *m*-Tolyl-äthylamin, die wir ganz nach der für Phenyl-äthylamin von Pictet und Spengler¹¹⁾ angegebenen Vorschrift, allerdings nur mit einer kleinen Substanzmenge ausführten, gab uns ein nach der quantitativen Richtung sehr wenig befriedigendes Resultat.

as-Homo-tetrahydro-isochinolin.

Der aus γ -Phenyl-propylamin¹²⁾ (2 Mol.) und Brom-essigsäure-äthylester (1 Mol.) unter den im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Bedingungen darstellbare *N*-Phenylpropyl-glycinester, $C_6H_5 \cdot [CH_2]_3 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2 \cdot C_2H_5$, siedet unter 11 mm bei 167—170° (ber. N 6.33; gef. N 6.48) und liefert beim Eindampfen mit Salzsäure das in Alkohol leicht lösliche, sich bei 201° zersetzende Chlorhydrat des Phenylpropyl-glycins, $C_6H_5 \cdot [CH_2]_3 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H \cdot HCl$.

0.1755 g Sbst.: 0.1075 g Ag Cl. — $C_{11}H_{16}O_2NCl$. Ber. Cl 15.44. Gef. Cl 15.15.

Das Benzolsulfoderivat konnten wir nicht in kristallisierter Form fassen, wohl aber gelingt dies bei der *p*-Toluolsulfoverbindung, die zuerst auch ölig ausfällt, beim Reiben aber restlos erstarrt. Sie schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther bei 98—100° und kann mit einer Ausbeute bis zu 60% gefaßt werden.

0.1980 g Sbst.: 7.3 ccm N (23°, 766 mm). — $C_{18}H_{21}O_4NS$. Ber. N 4.03. Gef. N 4.29.

Der Ringschluß zum Toluolsulfo-homo-tetrahydro-isochinolin gelingt mit recht guter Ausbeute (65%), wenn man, wie beim *m*-Tolyl-äthylamin-Derivat, nach der Umsetzung mit Phosphorpentachlorid und nachdem das Aluminiumchlorid in der Kälte eingewirkt hat und in Lösung gegangen ist, nur noch kurze Zeit (15—20 Min.) erwärmt und im übrigen wie früher beschrieben verfährt. Das feste cyclische Toluolsulfonylderivat läßt sich aus mit wenig Wasser versetztem Alkohol gut umkristallisieren und schmilzt bei 135°.

0.1376 g Sbst.: 0.3400 g CO_2 , 0.0807 g H_2O .

$C_{17}H_{19}O_2NS$. Ber. C 67.73, H 6.36. Gef. C 67.41, H 6.56.

Es erweist sich identisch mit einem über das *o*- γ -Chlorpropyl-benzylamin, $Cl \cdot [CH_2]_3 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, nach dem früheren Verfahren (l.c.) dargestellten Präparat und geht beim Verseifen in *as*-Homo-tetrahydro-isochinolin über. — Die Bildung der siebengliedrigen Ringbase auf dem neuen Wege ist wichtig nicht nur in präparativer Beziehung, insofern das Homo-tetrahydro-isochinolin nebst seinen Derivaten jetzt erst für ein eingehenderes Studium zugänglich werden wird, sondern sie hat auch ein mehr theoretisches Interesse, weil der vom früheren ganz unabhängige Aufbau die seinerzeit gemachte, aber noch nicht scharf bewiesene Annahme einer siebengliedrigen Ringstruktur mit der unverzweigten Kette —C.C.C.N.C— sehr wesentlich stützt.

¹¹⁾ B. 44, 2030 [1911].

¹²⁾ Darstellung vergl. B. 56, 1988 [1923].