

Die Gegenwart eines Chlor-Atoms in dem Acetylrest erschwert die Aufnahme von zwei weiteren Brom-Atomen lange nicht in dem Maße, wie die Gegenwart von 1 Atom Brom. Denn wenn man beispielsweise Chlor-acetyl-äthylamid, $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, mit PCl_5 umsetzt und dann 2 Atome Brom zufügt, so erhält man ein Öl, das nach der Behandlung mit Wasser unter 14 mm bei $105-120^\circ$ siedet und beim Abkühlen einen ziemlich bedeutenden Teil krystallisiert absondert. Er schmilzt bei $37-42^\circ$ und erhöht nach dem Zerreiben mit wenig eiskaltem Petroläther und scharfem Abpressen auf Ton den Schmelzpunkt auf 46° . Die Verbindung stellt das Chlor-dibrom-acet-äthylamid, $\text{CClBr}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, dar.

0.1964 g Sbst.: 9.1 ccm N (19° , 746 mm). — 0.1054 g Sbst.: 0.1922 g $\text{AgCl} + \text{AgBr}$. $\text{C}_4\text{H}_6\text{ONClBr}_2$. Ber. N 5.01, $\text{AgCl} + \text{AgBr}$ 0.1958. Gef. N 5.32, $\text{AgCl} + \text{AgBr}$ 0.1922.

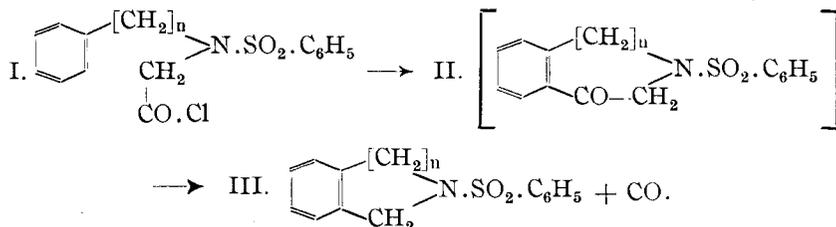
Die leichte Perbromierung des Komplexes $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2$ — entspricht ganz der oben betonten, sehr leichten Bromierung des Komplexes CHCl_2 —, ebenso wie die Schwierigkeit der Einführung von weiterem Brom in CHBr_2 — ein Gegenstück in der etwas größeren Langsamkeit findet, mit der der Komplex $\text{CH}_3 \cdot \text{CHBr}$ — bromiert wird.

13. Julius v. Braun und Karl Wirz: Synthese von Tetrahydro-isochinolin- und *as.*-Homo-tetrahydro-isochinolin-Basen nach der Glycin-Aluminiumchlorid-Methode (II).

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

(Eingegangen am 25. November 1926.)

Vor zwei Jahren machte der eine von uns gemeinsam mit G. Blessing und R. S. Cahn¹⁾ die überraschende Feststellung, daß ein fettaromatisches Säurechlorid I, in dessen aliphatische Kette das chemisch neutrale Glied — $\text{N}(\text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5)$ — hineingeflochten ist, und in welchem $n = 2$ oder 3 ist, bei der Einwirkung von Aluminiumchlorid nicht entsprechend den stickstofffreien fettaromatischen Säurechloriden $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot [\text{CH}_2]_n \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$ unter einfachem HCl -Austritt einen Ringschluß erleidet (II), sondern außerdem noch glatt Kohlenoxyd herauspaltet:



Die Frage, ob diese Abspaltung des Kohlenoxyds das primäre Moment darstellt oder im Augenblick des Ringschlusses mit diesem zugleich erfolgt, ließ sich zunächst nicht entscheiden: wohl hatten Mannich und Kuphal schon vor längerer Zeit²⁾ beobachtet, daß salzsaures Methyl-benzyl-glycylchlorid, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$, in Berührung mit AlCl_3

¹⁾ B. 57, 908 [1924].

²⁾ B. 45, 314 [1912].

auch CO entwickelt, und daß nach der Zersetzung mit Wasser Produkte nachweisbar sind ($C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_3$, CH_2O und $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$), die — wie wir glauben — auf das primäre Vorhandensein der leicht hydrolysierbaren Chlorbase $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot Cl$ schließen lassen; da aber in dem von den beiden Autoren untersuchten Fall die den Komplex $-CO \cdot Cl$ tragende Kette als Mittelglied ein basisches Stickstoff-Atom aufweist, in den von v. Braun, Blessing und Cahn untersuchten Fällen dagegen die neutrale Gruppe $-N(SO_2 \cdot C_6H_5)-$ enthält, so war eine vollständige Analogie nicht gegeben.

Um diese Verhältnisse zu klären, formten wir eine der früher untersuchten Verbindungen, und zwar das Derivat des β -Phenyl-äthylamins, so um, daß der Stickstoff wie bei Mannich und Kuphal basische Eigenschaften erhielt: wir gingen von $C_6H_5 \cdot [CH_2]_2 \cdot N(SO_2 \cdot C_6H_5) \cdot CH_2 \cdot CO \cdot Cl$ zum salzsauren β -Phenyläthyl-methyl-glycylchlorid, $C_6H_5 \cdot [CH_2]_2 \cdot N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CO \cdot Cl$, über. Die Einwirkung von Aluminiumchlorid ergab auch hier einen Austritt von Kohlenoxyd, aber statt der Chlorbase $C_6H_5 \cdot [CH_2]_2 \cdot N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot Cl$ bzw. ihrer Hydrolysenprodukte konnten wir recht glatt das *N*-Methyl-tetrahydro-isochinolin, $C_6H_4 \begin{matrix} [CH_2]_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ CH_2 \end{matrix} N \cdot CH_3$ fassen.

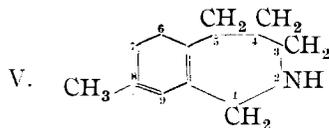
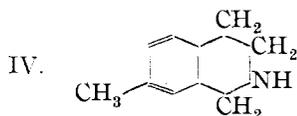
Wie schließen daraus, daß in allen diesen Fällen die Herausspaltung von Kohlenoxyd ohne Rücksicht auf den Charakter des Stickstoff-Gliedes das Primäre darstellt, und daß der Ringschluß sich als sekundäre Erscheinung dann hinzugesellt, wenn n (vergl. Formel I) = 2 oder 3 ist. Es ist sehr merkwürdig, daß er bei $n = 1$ ausbleibt, zumal der Dihydro-isindol-Ring sich auf anderen Wegen (z. B. aus *o*-Xylylenbromid und Ammoniak oder organischen Basen) so überaus leicht bildet, und ebenso merkwürdig, daß er bei $n = 3$ so glatt eintritt, wenn man bedenkt, daß $C_6H_5 \cdot [CH_2]_3 \cdot NH_2$ nach der Pictet-Deckerschen Methode (mit Formaldehyd bzw. Methylal) auch nicht spurenweise das *as.*-Homo-tetrahydro-isochinolin liefert³⁾. Wie bei den carbocyclischen Verbindungen, deren Bildungsmöglichkeiten noch durchaus unklar sind und z. B. neuerdings noch durch Ruzicka eine so unerwartete Ausdehnung erfahren haben, liegt auch bei den heterocyclischen Verbindungen die Sache im Augenblick eben noch so, daß Gesetzmäßigkeiten, die bezüglich ihrer Bildung eine sichere Voraussage gestatten würden, noch kaum vorhanden sind⁴⁾, während sich im Gegensatz hierzu bezüglich der Festigkeit einmal gebildeter Ringgebilde allmählich einfache und klare Regeln herauszuschälen beginnen.

Die Synthese des Tetrahydro- und *as.*-Homo-tetrahydro-isochinolins nach dem neuen Verfahren, das wir als „Glycin-Aluminiumchlorid-Methode“ bezeichnen möchten, erfolgt so glatt und liefert die Endprodukte in so einheitlicher Form, daß wir es nicht unterlassen haben, sie noch auf einige Derivate auszudehnen. Ausgehend vom β -*p*-Tolyl-äthylamin, $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, und γ -*p*-Tolyl-*n*-propylamin, $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, konnten wir das 7-Methyl-tetrahydro-isochinolin (IV) und 8-Methyl-*as.*-homo-

³⁾ J. v. Braun und B. Bartsch, B. **45**, 3389 [1912].

⁴⁾ vergl. hierzu J. v. Braun, B. **58**, 2165 [1925].

tetrahydro-isochinolin (V)⁵⁾, ausgehend vom *p*-Brom-cumol, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{Br}$, über den β -*p*-Isopropylphenyl-äthylalkohol, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$, das zugehörige Bromid, Cyanid und das γ -*p*-Isopropylphenyl-*n*-propylamin, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2$, das 8-Isopropyl-*as*-homo-tetrahydro-isochinolin in ausgezeichneter Weise aufbauen, so daß bei Gegenwart von Kohlenwasserstoff-



Resten der synthetische Wert des neuen Verfahrens keinem Zweifel unterliegt, während der Pictet-Deckersche Ringschluß bei V und dem entspr. Isopropylderivat, wie zu erwarten war, überhaupt nicht, bei IV nur mit sehr geringer Ausbeute erfolgt.

Wenig Erfolg hatten wir hingegen beim Homo-piperonylamin, $\text{CH}_2\text{---}\langle\text{O}\rangle\text{---}\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2$, das umgekehrt mit Formaldehyd bekanntlich außerordentlich glatt das Methylendioxy-tetrahydro-isochinolin liefert: es hat also den Anschein, als würden sich beide Verfahren in der Sechsering-Reihe bis zum gewissen Grade gegenseitig ergänzen, während in der Siebenring-Reihe das Glycin-Aluminiumchlorid-Verfahren einzig und allein zum Ziele führt.

Beschreibung der Versuche.

N-Methyl-tetrahydro-isochinolin⁶⁾.

Das als Ausgangsmaterial für die Synthese dienende β -Phenyläthylmethylamin, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3$, kann entweder nach Johnson und Guest⁷⁾ aus Phenyläthylamin durch Benzolsulfonierung, Methylierung und Verseifung oder etwas einfacher nach v. Braun⁸⁾ aus Phenyläthyl-dimethylamin durch Entmethylierung gewonnen werden. Wenn man es (2 Mol.) in ätherischer Lösung erst in der Kälte, dann unter schwachem Erwärmen auf dem Wasserbade mit Brom-essigester (1 Mol.) umsetzt, mit verd. Säure ausschüttelt, die saure Lösung alkalisch macht und das abgeschiedene Öl fraktioniert, so verflüchtigt sich, nachdem Phenyläthylmethylamin übergegangen ist, unter 12 mm bei 151–155° der Ester $\text{C}_6\text{H}_5\cdot[\text{CH}_2]_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ als farbloses Öl.

0.1240 g Sbst.: 6.8 ccm N (20°, 754 mm). — $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 6.33. Gef. N 6.23.

Sein Chlorhydrat und Pikrat sind ölig; mit Jodmethyl setzt er sich leicht zum festen Jodmethylat um, das nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 160° schmilzt.

Beim Eindampfen mit Salzsäure liefert der Ester das Chlorhydrat des β -Phenyläthylmethylglycins, das nach der Reinigung mit Alkohol-Äther bei 155° schmilzt (Ber. Cl 15.84. Gef. Cl 15.58) und beim Versetzen in alkohol. Lösung mit genau 1 Mol. alkohol. Kali, Abfiltrieren vom KCl

⁵⁾ Bei der Bezifferung des *as*-Homo-tetrahydro-isochinolins folgen wir der heute allgemein üblichen Regel.

⁶⁾ Nach Versuchen von Dr. W. Kaiser.

⁷⁾ Amer. chem. Journ. **42**, 340 [1909]. ⁸⁾ B. **43**, 3209 [1910].

und Eindampfen das sofort reine Glycin $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ vom Schmp. 163^0 ergibt.

0.1442 g Sbst.: 9.5 ccm N (25^0 , 759 mm). — $C_{11}H_{15}O_2N$. Ber. N 7.25. Gef. N 7.37.

Beim Übergießen des Glycins bei 0^0 mit der 10-fachen Menge reinen Acetylchlorids und Durchschütteln erhält man eine milchig getrübe Flüssigkeit, die bei Zusatz von PCl_5 (etwas mehr als 1 Mol.) und weiterem Schütteln unter Eiskühlung bald fast ganz wasserhell wird. Läßt man über Nacht im Eisschrank stehen, so scheidet sich ein Teil des salzsauren Glycylchlorids in Form derber Krystalle ab, die sich so außerordentlich schnell an der Luft zersetzen, daß die Analyse nur einen Näherungswert ergab (Ber. Cl 28.6. Gef. Cl 27.1); der Rest des Salzes wird aus der Lösung durch Zugabe eiskalten Petroläthers in weniger reiner, öliger Form gefällt. Nach dem Abgießen der über der gefällten Masse stehenden Flüssigkeit und mehrmaligem Durchschütteln mit Petroläther, wird Benzol (10-fache Menge des angewandten Glycins) zugegeben und Aluminiumchlorid (1 Mol.) eingetragen. Beim Schütteln in der Kälte verschwindet es sehr bald, und die Flüssigkeit trennt sich in 2 Schichten, eine hellgelbe, obere und eine rotbraune, untere. Stellt man nun, nachdem die Luft durch Kohlensäure verdrängt worden ist, aufs Wasserbad und erwärmt, so beginnt sehr bald die Entwicklung eines Gases, das aus HCl und Kohlenoxyd, das wir über Kalilauge auffangen und leicht diagnostizieren konnten, besteht. Man erwärmt etwa $1\frac{1}{2}$ Stdn. — die untere Schicht färbt sich dabei noch dunkler —, zersetzt mit Eis und Salzsäure, wobei fast alles in Lösung geht, macht alkalisch, treibt Wasserdampf durch, fängt das Übergehende in verd. Salzsäure auf und dampft ein, wobei man mit etwas über 40% Ausbeute salzsaures *N*-Methyl-tetrahydro-isochinolin bekommt, das nach der Reinigung den Schmp. 163^0 zeigte.

0.1352 g Sbst.: 0.3247 g CO_2 , 0.0914 g H_2O .

$C_{10}H_{13}N, HCl$. Ber. C 65.23, H 7.68. Gef. C 65.52, H 7.57.

Die aus dem Salz in Freiheit gesetzte Base (Sdp. 213^0) wurde durch das Pikrat (Schmp. 146^0) und Jodmethylat (Schmp. 189^0) charakterisiert.

7-Methyl-tetrahydro-isochinolin (IV).

Als Ausgangspunkt wurde von uns zuerst das *p*-Xylylbromid, $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot Br$, benutzt, das wir mit Cyankalium in das Nitril $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CN$ und dann durch katalytische Hydrierung in das Amin $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ verwandelten. Die erste Umsetzung geht sehr glatt, vorausgesetzt, daß man sie nicht, wie die bisherigen Vorschriften⁹⁾ lauten, in wäßrig-alkoholischer, sondern — um die umfangreiche Bildung des *p*-Methylbenzyl-äthyläthers zu verhindern — in wäßrig-acetonischer Lösung vornimmt: die Ausbeute erreicht fast 95%. Auch die katalytische Hydrierung des Nitrils dürfte normalerweise mit Nickel unter Druck sich gleich früheren Hydrierungen¹⁰⁾ sehr gut bewerkstelligen lassen, wurde von uns aber leider zu einer Zeit ausgeführt, wo die Arbeitsräume des Instituts durch kleine Mengen von Katalysator-Giften so stark infiziert waren, daß Hydrierungen selbst leicht hydrierbarer Stoffe auf sehr große Schwierigkeiten stießen,

⁹⁾ vergl. B. 18, 1281 [1885] und C. 1907, I 1793.

¹⁰⁾ vergl. v. Braun, Blessing und Zobel, B. 56, 1988 [1923].

so daß wir aus unserem Nitril keine 20% an Reduktionsprodukt fassen konnten.

Wir wählten daher bei einer zweiten Reihe von Versuchen als Ausgangsstoff den β -*p*-Tolyl-äthylalkohol, $\text{CH}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$, der uns zugleich den Zugang zu der im folgenden Abschnitt beschriebenen Verbindungsreihe erschloß. Dieser Alkohol, der aus *p*-Brom-toluol, Magnesium und Äthylen-chlorhydrin nach dem Verfahren von Grignard¹¹⁾ in ausgezeichnete Ausbeute (80%) gewonnen werden kann, wurde mit BrH in das Bromid (Sdp.₁₄ 115°) verwandelt, dieses mit Phthalimid-kalium in die in Alkohol ziemlich schwer lösliche Phthalylverbindung $\text{CH}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CO} \\ \diagdown \text{CO} \end{array} \text{C}_6\text{H}_4$ (Schmp. 113°) übergeführt und diese in der üblichen Weise mit Salzsäure gespalten.

Mit Brom-essigester erhält man aus *p*-Tolyl-äthylamin sehr glatt den Ester $\text{CH}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot[\text{CH}_2]_2\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ als farblose, unter 21 mm bei 176–177° siedende Flüssigkeit:

0.1123 g Sbst.: 0.2902 g CO_2 , 0.0862 g H_2O .

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 70.54, H 8.66. Gef. C 70.47, H 8.64,

aus der durch Eindampfen mit konz. Salzsäure das Chlorhydrat des Glycins $\text{CH}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot[\text{CH}_2]_2\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{H}$ (Schmp. 216°) und durch nachfolgende Benzolsulfonierung die erst ölig ausfallende, bald fest werdende, nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther bei 89° schmelzende Benzolsulfoverbindung $\text{CH}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot[\text{CH}_2]_2\cdot\text{N}(\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5)\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{H}$ (Ber. N 4.20. Gef. N 4.31) gewonnen wurde. Die Umsetzung mit Phosphorpentachlorid und Aluminiumchlorid führt man ganz analog wie bei der Phenyläthylverbindung¹²⁾ in Nitro-benzol durch: nachdem das PCl_5 sich gelöst hat, läßt man das AlCl_3 unter Kühlung einwirken, wobei es der Hauptmenge nach unter Gasentwicklung in Lösung geht, und erwärmt nur zum Schluß kurze Zeit auf 50°. Das durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigte Benzolsulfoderivat des 7-Methyl-tetrahydro-isochinolins (Ausbeute 65%) stellt ein feines Krystallpulver vom Schmp. 154° dar.

0.1740 g Sbst.: 0.1429 g BaSO_4 . — $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NS}$. Ber. S 11.17. Gef. S 11.28.

Es liefert mit Salzsäure bei 130° (3 Stdn.) quantitativ die Ringbase IV, die wie im vorigen Abschnitt zunächst als Chlorhydrat vom Schmp. 216° und gutem Krystallisationsvermögen (Ber. Cl 19.33. Gef. Cl 19.39) isoliert wurde. Das Ring-Imin selbst siedet unter 18 mm bei 125°, riecht schwach basisch und besitzt die Dichte (d_4^{24}) 1.0176.

0.1081 g Sbst.: 0.3224 g CO_2 , 0.0874 g H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$. Ber. C 81.57, H 8.91. Gef. C 81.34, H 9.05.

Das Pikrat des 7-Methyl-tetrahydro-isochinolins krystallisiert gut und schmilzt bei 202°, das quartäre Methyljodid zeigt den Schmp. 133° (Ber. J 41.88. Gef. J 41.74), die Benzoylverbindung ist ölig, das *N*-Nitroso-Derivat dagegen fest und verflüssigt sich nach dem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol bei 87°.

0.0953 g Sbst.: 13.4 ccm N (26°, 753 mm). — $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ON}_2$. Ber. N 15.90. Gef. N 16.04.

8-Methyl-*as*-homo-tetrahydro-isochinolin (V).

Zur Darstellung des zum Ringschluß benötigten γ -*p*-Tolyl-*n*-propylamins benutzten wir das im vorhergehenden Abschnitt beschriebene β -*p*-

¹¹⁾ Ann. Chim. Phys. [8] 10, 23 [1907]. ¹²⁾ B. 57, 108 [1924].

Tolyl-äthylbromid, das mit Cyankalium zum Nitril $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ kondensiert und dann der Ladenburgschen Reduktion unterworfen wurde.

Das β -*p*-Tolyl-äthylcyanid, das im Gegensatz zum niederen Homologen auch bei Gegenwart von Alkohol, und zwar mit über 90% Ausbeute, dargestellt werden kann, ist flüssig und siedet unter 15 mm bei 137°.

0.1177 g Sbst.: 0.3562 g CO_2 , 0.0834 g H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$. Ber. C 82.70, H 7.64. Gef. C 82.54, H 7.75.

Das γ -*p*-Tolyl-*n*-propylamin, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{NH}_2$, zeigt unter 23 mm den Sdp. 126°, riecht stark basisch und zieht an der Luft sehr schnell Kohlensäure an. Es wurde in Form seines leicht in Wasser und Alkohol löslichen, aber gut krystallisiert zu erhaltenden Chlorhydrats (Schmp. 225°) analysiert.

0.1121 g Sbst.: 0.2648 g CO_2 , 0.0895 g H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NCl}$. Ber. C 64.65, H 8.69. Gef. C 64.45, H 8.93.

Das Pikrat stellt gelbe Nadeln vom Schmp. 154° dar; die Benzoylverbindung krystallisiert aus verd. Alkohol in farblosen Blättchen vom Schmp. 85°, der Phenylthioharnstoff in Nadeln vom Schmp. 82° (Ber. S 11.28. Gef. S 10.99).

Die Umsetzung desamins mit Brom-essigester führt glatt zum Ester $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, der unter 22 mm bei 191° als farbloses Öl übergeht:

0.1126 g Sbst.: 0.2937 g CO_2 , 0.0925 g H_2O .

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 71.43, H 9.00. Gef. C 71.24, H 9.21,

und beim Eindampfen mit Salzsäure sich in das Chlorhydrat der Aminosäure $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ (Schmp. 211°) verwandelt.

0.0900 g Sbst.: 0.1958 g CO_2 , 0.0614 g H_2O .

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NCl}$. Ber. C 59.10, H 7.45. Gef. C 59.30, H 7.63.

Die Benzolsulfoverbindung der Aminosäure fällt aus der alkalischen Lösung beim Ansäuern erst ölig aus, wird nach einigen Stunden fest und krystallisiert aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther in schönen, farblosen Blättchen vom Schmp. 116°. Die Ausbeute beträgt nahezu 70%, während das Chlorhydrat des Glycins in nahezu theoretischer Ausbeute aus dem γ -*p*-Tolyl-propylamin gewonnen werden kann.

0.1790 g Sbst.: 0.4078 g CO_2 , 0.1012 g H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NS}$. Ber. C 62.20, H 6.10. Gef. C 62.13, H 6.33.

Die Umsetzung mit PCl_5 und AlCl_3 wurde unter denselben Bedingungen wie im vorhergehenden Abschnitt ausgeführt. Die nach dem Abdestillieren des Nitro-benzols mit Wasserdampf zurückbleibende, dunkle, ölige Masse wurde beim Abkühlen schnell fest und lieferte nach dem Zerreiben mit Soda-Lösung und Umkrystallisieren des Ungelösten aus 50-proz. Holzgeist das Benzolsulfoderivat des 8-Methyl-*as.*-homo-tetrahydro-isochinolins mit fast 70% Ausbeute als farblose Krystallmasse vom Schmp. 126°.

0.1874 g Sbst.: 0.4640 g CO_2 , 0.1024 g H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NS}$. Ber. C 67.72, H 6.35. Gef. C 67.53, H 6.12.

Die Ablösung des Benzolsulforestes mit konz. Salzsäure läßt sich durch 4-stdg. Einwirkung bei 130° recht quantitativ durchführen. Die in der üblichen Weise isolierte neue Ringbase V siedet unter 19 mm bei 137–139°, erstarrt leicht beim Abkühlen in Eis-Kochsalz und schmilzt dann scharf

bei 27⁰. Sie löst sich kaum in Wasser und zeigt nur schwachen Geruch.
 $d_4^{25} = 1.0048$.

0.1468 g Sbst.: 0.4404 g CO₂, 0.1238 g H₂O.

C₁₁H₁₅N. Ber. C 81.92, H 9.38. Gef. C 81.92, H 9.43.

Das Chlorhydrat (Schmp. 223⁰) ist in Wasser und Alkohol leicht löslich. Gut krystallisiert ist die Benzoylverbindung, die aus verd. Alkohol in feinen Blättchen vom Schmp. 101⁰ herankommt (Ber. C 81.46, H 7.23. Gef. C 81.47, H 7.47), und die Nitroverbindung, die bei 91⁰ schmilzt.

0.1299 g Sbst.: 16.8 ccm N (27⁰, 757 mm). — C₁₁H₁₄ON₂. Ber. N 14.74. Gef. N 14.58.

Mit Benzolsulfochlorid wird das alkaliumlösliche Benzolsulfoderivat vom Schmp. 126⁰ zurückgebildet.

8-Isopropyl-*as*-homo-tetrahydro-isochinolin.

Zur Gewinnung des γ -*p*-Isopropylphenyl-*n*-propylamins, (CH₃)₂CH.C₆H₄.CH₂.CH₂.CH₂.NH₂, das dem neuen Ringschluß unterworfen werden sollte, gingen wir — ganz ähnlich wie im vorhergehenden Abschnitt vom *p*-Brom-toluol — vom *p*-Brom-cumol (CH₃)₂CH.C₆H₄.Br aus, das sich aus Cumol durch Bromierung bei Gegenwart von Jod bequem in reiner Form darstellen läßt¹³⁾.

Wenn man es in ätherischer Lösung mit Magnesium umsetzt und dann nach der Methode von Grignard Äthylen-chlorhydrin einwirken läßt — die Reaktion in der zweiten Phase nach fast vollständigem Abdestillieren des Äthers findet sehr energisch statt —, so erhält man bei der üblichen Aufarbeitung den β -*p*-Isopropylphenyl-äthylalkohol, (CH₃)₂CH.C₆H₄.CH₂.CH₂.OH, in 60% Ausbeute als farbloses, leidlich angenehm, aber schwächer als der β -Phenyl-äthylalkohol riechendes Öl, das unter 20 mm bei 147⁰ siedet.

0.1344 g Sbst.: 0.3966 g CO₂, 0.1198 g H₂O.

C₁₁H₁₆O. Ber. C 80.43, H 9.82. Gef. C 80.47, H 9.97.

Das entsprechende Bromid, (CH₃)₂CH.C₆H₄.CH₂.CH₂.Br, siedet etwas tiefer (134—136⁰ unter 20 mm):

0.1713 g Sbst.: 0.1412 g AgBr. — C₁₁H₁₅Br. Ber. Br 35.20. Gef. Br 35.08,

und geht in alkoholisch-wäßriger Lösung mit rund 90% Ausbeute in das Nitril (CH₃)₂CH.C₆H₄.CH₂.CH₂.CN — eine farblose Flüssigkeit vom Sdp. 150⁰ unter 17 mm — über.

0.1020 g Sbst.: 0.3111 g CO₂, 0.0807 g H₂O.

C₁₂H₁₅N. Ber. C 83.17, H 8.73. Gef. C 83.18, H 8.85.

Die Natrium-Alkohol-Reduktion des Nitrils führt mit über 50% Ausbeute zum γ -*p*-Isopropylphenyl-*n*-propylamin, das farblos ist, an der Luft lebhaft Kohlensäure anzieht und unter 20 mm konstant bei 143⁰ siedet.

0.1412 g Sbst.: 0.4196 g CO₂, 0.1350 g H₂O.

C₁₂H₁₉N. Ber. C 81.28, H 10.81. Gef. C 81.05, H 10.70.

Sein Chlorhydrat ist in Alkohol ziemlich löslich und schmilzt bei 196⁰ (Ber. Cl 16.76. Gef. Cl 16.90), das gleichfalls in Alkohol leicht lösliche Pikrat besitzt den Schmp. 122⁰, die Benzoylverbindung krystallisiert ziemlich leicht und scheidet sich aus verd. Alkohol in farblosen Blättchen vom Schmp. 71⁰ ab.

¹³⁾ vergl. Bert, Bull. Soc. chim. France [4] **37**, 1264 [1925].

0.1236 g Sbst.: 0.3662 g CO₂, 0.0942 g H₂O.

C₁₉H₂₃ON. Ber. C 81.08, H 8.24. Gef. C 80.80, H 8.53.

Der mit brom-essigsäurem Äthyl entstehende Ester (CH₃)₂CH.C₆H₄.CH₂.CH₂.CH₂.NH.CH₂.CO₂C₂H₅ siedet zwar ziemlich hoch (205–210° unter 20 mm), läßt sich aber auch in größeren Mengen ohne jede Zersetzung destillieren.

0.1544 g Sbst.: 0.4118 g CO₂, 0.1306 g H₂O.

C₁₆H₂₅O₂N. Ber. C 72.94, H 9.57. Gef. C 72.74, H 9.47.

Die ihm entsprechende Säure, die als Chlorhydrat (Schmp. 210°) beim Eindampfen des Esters mit Salzsäure in der berechneten Menge gefaßt werden kann, liefert beim Benzolsulfonieren in alkalischer Lösung und Ansäuern die Benzolsulfoverbindung (CH₃)₂CH.C₆H₄.CH₂.CH₂.CH₂.N(SO₂.C₆H₅).CH₂.CO₂H als ein nach eintägigem Stehen krystallisierendes Öl, das nach dem Umlösen erst aus verd. Alkohol und dann aus Benzol-Petroläther farblose Blättchen vom Schmp. 101° bildet. Ausbeute über 80% der Theorie.

0.0991 g Sbst.: 0.2310 g CO₂, 0.0582 g H₂O.

C₂₀H₂₅O₄NS. Ber. C 63.95, H 6.63. Gef. C 63.57, H 6.87.

Der Ringschluß mit PCl₅ und AlCl₃ wird unter genau denselben Bedingungen, wie sie vorhin angegeben sind, durchgeführt. Das Benzolsulfo derivat des 8-Isopropyl-*as.*-homo-tetrahydro-isochinolins erstarrt nach dem Abtreiben des Nitro-benzols mit Wasserdampf ziemlich schnell und ist nach einmaligem Umkrystallisieren aus wäßrigem Holzgeist rein. Der Schmelzpunkt liegt bei 92°, die Ausbeute beträgt 70%.

0.0925 g Sbst.: 0.2349 g CO₂, 0.0592 g H₂O.

C₁₉H₂₃O₂NS. Ber. C 69.24, H 7.16. Gef. C 69.24, H 7.04.

Das 8-Isopropyl-*as.*-homo-tetrahydro-isochinolin selber siedet unter 13 mm bei 146° und erstarrt fast momentan beim Abkühlen mit Eis in einer schneeweißen, bei 31° schmelzenden Krystallmasse.

0.1415 g Sbst.: 0.4276 g CO₂, 0.1302 g H₂O.

C₁₃H₁₉N. Ber. C 82.47, H 10.12. Gef. C 82.42, H 10.29.

Das in Wasser und Alkohol leicht lösliche Chlorhydrat schmilzt bei 248° (Ber. Cl 16.08. Gef. Cl 16.07), das in feinen Nadeln krystallisierende Pikrat bei 236°, das quartäre Jodmethylat bei 214° (Ber. S 36.9. Gef. S 36.95).

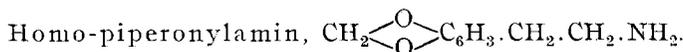
Beim Benzolsulfonieren liefert die Base das alkali-unlösliche Benzolsulfo produkt vom Schmp. 92° zurück, beim Benzoylieren eine feste, bei 83° schmelzende Benzoyl-verbindung.

0.1583 g Sbst.: 0.4764 g CO₂, 0.1121 g H₂O.

C₂₀H₂₃ON. Ber. C 81.86, H 7.91. Gef. C 82.08, H 7.92.

Mit Natriumnitrit in essigsaurer Lösung verwandelt sie sich in ein festes, langsam ausfallendes Nitrosoderivat, das nach dem Umkrystallisieren aus Holzgeist bei 70° schmilzt.

0.1371 g Sbst.: 15.3 ccm N (21°, 751 mm). — C₁₃H₁₉ON₂. Ber. N 12.84. Gef. N 12.80.



Ein namentlich für die Darstellung größerer Mengen bequemerer Weg war bisher nicht bekannt¹⁴⁾, ließ sich aber durch die Beobachtung erschließen,

¹⁴⁾ vergl. die Zusammenstellung der älteren Darstellungsmethoden bei Decker, A. **395**, 288 [1913].

daß 1. die schon von Vavon¹⁵⁾ beim Piperonal mit kleinen Mengen mit Hilfe von Pt durchgeführte Reduktion zum Piperonylalkohol, $\text{CH}_2\text{O}_2\text{:C}_6\text{H}_3\text{.CH}_2\text{.OH}$, sich mit Nickel bei höherer Temperatur auch mit sehr großen Mengen äußerst bequem durchführen läßt, und daß 2. die Umsetzung des Piperonylchlorids, $\text{CH}_2\text{O}_2\text{:C}_6\text{H}_3\text{.CH}_2\text{.Cl}$, mit KCN in Gegenwart von Aceton ebenso glatt, wie die von *p*-Xylylbromid (vergl. S. 105) verläuft.

Wird Piperonal, das man am besten mit dem gleichen Volumen Dekalin verdünnt, im Rühr-Autoklaven in Gegenwart von Nickel hydriert, so findet bereits bei 120—130° eine so rapide Wasserstoff-Aufnahme statt, daß man 300 g in nicht ganz einer Stunde reduzieren kann. Wenn man den Autoklaven-Inhalt mit Äther verdünnt, vom Nickel filtriert und fraktioniert, so geht unter 16 mm bei 157° in theoretischer Ausbeute der wasserhelle, in der Vorlage sofort erstarrende, scharf bei 54° schmelzende und analysenreine Piperonylalkohol über.

Das aus dem Alkohol und HCl-Gas nach Tiffeneau¹⁶⁾ dargestellte Piperonylchlorid läßt sich mit KCN in Gegenwart von wäßrigem Aceton bei 100° unter energischem Rühren außerordentlich glatt zum Piperonylcyanid, $\text{CH}_2\text{O}_2\text{:C}_6\text{H}_3\text{.CH}_2\text{.CN}$, umsetzen, das nach einmaligem Überdestillieren (Sdp.₃₀ 180°) restlos zu einer Krystallmasse vom richtigen Schmp. 42° erstarrt und uns mit Natrium und Alkohol mit 60% Ausbeute das Homo-piperonylamin lieferte.

Bei der Darstellung des Esters $\text{CH}_2\text{O}_2\text{:C}_6\text{H}_3\text{.CH}_2\text{.CH}_2\text{.NH.CH}_2\text{.CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ zeigte sich, daß er so ungemein leicht verseift wird, daß nach der Umsetzung des Homo-piperonylamins mit Brom-essigester (erst in der Kälte, dann durch 1-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbade in Äther-Lösung) und Ausschütteln mit verd. HCl fast das ganze Reaktionsprodukt als Chlorhydrat des Glycins $\text{CH}_2\text{O}_2\text{:C}_6\text{H}_3\text{.CH}_2\text{.CH}_2\text{.NH.CH}_2\text{.CO}_2\text{H}$ in Lösung geht. Nach dem Konzentrieren läßt es sich mit konz. HCl in fast der berechneten Menge in schönen Blättchen vom Schmp. 241° ausfällen.

0.1878 g Sbst.: 0.3506 g CO_2 , 0.0962 g H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{NCl}$. Ber. C 50.90, H 5.44. Gef. C 51.09, H 5.75.

In alkalischer Lösung liefert es mit Benzolsulfochlorid die gut aus Benzol-Petroläther krystallisierende Benzolsulfoverbindung $\text{CH}_2\text{O}_2\text{:C}_6\text{H}_3\text{.CH}_2\text{.CH}_2\text{.N(SO}_2\text{.C}_6\text{H}_5\text{).CH}_2\text{.CO}_2\text{H}$ vom Schmp. 131°.

0.1642 g Sbst.: 0.3366 g CO_2 , 0.0730 g H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{NS}$. Ber. C 56.18, H 4.72. Gef. C 55.92, H 4.97.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, verläuft hier die Einwirkung von PCl_5 und AlCl_3 außerordentlich wenig glatt. In der Kälte löst sich PCl_5 — wir wandten auch hier Nitro-benzol als Lösungsmittel an — kaum auf, auf dem Wasserbade geht es in Lösung, aber die Flüssigkeit färbt sich bald tiefrot. Setzt man dann Aluminiumchlorid zu, so tritt kaum eine Gasentwicklung, wohl aber Dunkel- und schließlich tiefe Schwarzfärbung der Flüssigkeit ein, und bei der weiteren Verarbeitung konnte auch bei mannigfaltiger Variation der Temperatur und Reaktionsdauer jedesmal nur eine schwarze, halb feste Masse gewonnen werden, aus der ein einheitliches Produkt des Ringschlusses nicht zu isolieren war.

Wir werden gelegentlich den Einfluß auch anderer Äthergruppen auf den Verlauf der Reaktion festzustellen versuchen.

¹⁵⁾ Compt.rend. Acad. Sciences 154, 359 [1912]. ¹⁶⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 9, 928 [1912].