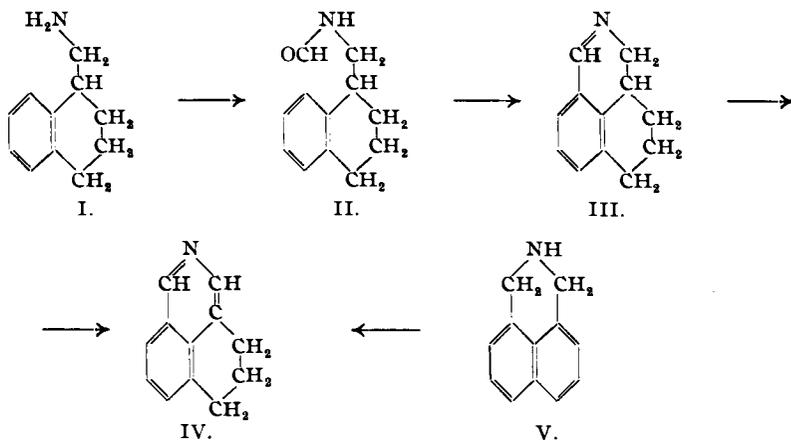


## 82. Ernst Späth und Franz Kittel: Über die Synthese des 4.5-Trimethylen-isochinolins und einiger Abkömmlinge dieser Base.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]  
(Eingegangen am 15. April 1940.)

Vor etwa Jahresfrist hatten wir<sup>1)</sup> mitgeteilt, daß die bei der Elektroreduktion des Naphthalimids auftretende Base (V), die man nach R. Stelzner als [(Naphthalino-1'.9'.8')-3.4.5-(pyridintetrahydrid-1.2.3.6)] bezeichnen kann, beim Erhitzen mit Pd-Mohr bemerkenswerterweise keine Dehydrierung erleidet, sondern unter Wanderung von H-Atomen eine Verbindung von derselben Bruttoformel bildet, die wir als 4.5-Trimethylen-isochinolin (Formel IV) auffaßten. Wir hatten wohl analytische Belege für diese Annahme erbracht, doch schien es uns wichtig, die Konstitution der erhaltenen Base auch auf anderem Wege zu beweisen.

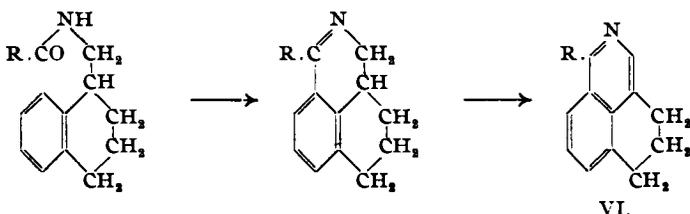
Zu diesem Zwecke wurde die Synthese der Base IV versucht, die wir in der folgenden Weise erreichten: Wir gingen vom 1'-Amino-1-methyl-naphthalin-tetrahydrid-(1.2.3.4) (I) aus, das nach den Angaben von E. Bamberger und W. Lodter<sup>2)</sup> durch Reduktion von  $\alpha$ -Naphthonitril mit Na und Alkohol leicht dargestellt werden kann. Diese Base wurde durch Erhitzen mit Ameisensäure in die Formylverbindung (II) verwandelt und dieser Stoff sodann der Einwirkung von  $P_2O_5$  in siedendem Toluol ausgesetzt. Es erfolgte Ringschluß, indem die Formylgruppe mit dem aromatischen Kern reagierte. Aus dem Reaktionsgemisch konnten bis höchstens 26% der berechneten Menge einer Base isoliert werden, die durch Hochvakuumdestillation und Darstellung des gut krystallisierenden Pikrates gereinigt wurde. Die aus dem Pikrat gewonnene freie Base schmolz bei 32—33°. Entsprechend der durchgeführten Synthese besitzt sie die Konstitution III. Durch Erhitzen mit Pd-Mohr ging sie unter Abspaltung von 2 H-Atomen in eine Verbindung über, die in das charakteristische bei 230—231° schmelzende Pikrat überführt wurde. Die daraus hergestellte freie Base schmolz bei 47—48° und erwies sich identisch mit dem seinerzeit von uns<sup>1)</sup> erhaltenen 4.5-Trimethylen-isochinolin. Die beschriebene Synthese ist ein weiterer Beweis für die angenommene Konstitution (IV) dieser Verbindung.



<sup>1)</sup> E. Späth, F. Kuffner u. F. Kittel, B. **72**, 1109 [1939].

<sup>2)</sup> B. **20**, 1703 [1887].

Nun wurde versucht, das beschriebene Verfahren auch auf andere Acylverbindungen des 1<sup>1</sup>-Amino-1-methyl-naphthalin-tetrahydrids-(1.2.3.4) anzuwenden, um zu ermitteln, ob diese Methode zur Herstellung von Basen des Typus VI allgemein anwendbar ist. Zur Verwendung gelangten Essigsäure, Propionsäure, Benzoesäure und Phenylelessigsäure, die mit dem Amin I zum entsprechenden Säureamid umgesetzt wurden. Beim nachfolgenden Ring-schluß mit P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> waren die erzielten Ausbeuten an Basen fast durchaus besser als im Falle der Formylverbindung und auch die Dehydrierung erfolgte ohne besondere Schwierigkeit. Es ergibt sich das nachfolgende Reaktionsschema, wobei R die Gruppen CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> oder C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CH<sub>2</sub> bedeutet.



Im Zusammenhang mit dieser Untersuchung ist bemerkenswert, daß in der letzten Zeit die indischen Chemiker B. B. Dey und S. Rajagopalan<sup>3)</sup> Methoden überprüften, um „Isochinoline aus dem Naphthalinring herzustellen“. Diese Arbeit brachte die interessante Feststellung, daß Synthesen von nicht hydrierten Abkömmlingen des Basentypus VI sehr schwer oder nicht durchführbar sind. Doch auch die Darstellung anderer Isochinoline, welche den Naphthalinkern enthalten, scheint nicht glatt zu verlaufen, denn die genannten Autoren schreiben: „Die einzigen Methoden, die bei ernsthafter Betrachtung direkte Synthesen von Isochinolinen aus Naphthalinverbindungen darstellen, sind die von A. Pictet und B. Manevitch<sup>4)</sup> und von J. L. Simonsen und seinen Mitarbeitern<sup>5)</sup>. Aber selbst in den letzteren Fällen konnten die Produkte nicht ganz zur Zufriedenheit charakterisiert werden. Eine systematische Untersuchung der Methoden zur Herstellung von Benzo-isochinolinen und ihrer Eigenschaften scheint daher höchst wünschenswert.“ B. B. Dey und S. Rajagopalan konnten übrigens die Synthese des 1-Methyl-5.6-benzo-isochinolins entsprechend den Angaben von A. Pictet und B. Manevitch nicht erreichen.

### Beschreibung der Versuche.

#### 4.5-Trimethylen-isochinolin.

Das für die Durchführung der im folgenden beschriebenen Synthesen erforderliche 1<sup>1</sup>-Amino-1-methyl-naphthalin-tetrahydrid-(1.2.3.4) wurde im wesentlichen entsprechend den Angaben von E. Bamberger und W. Lodter<sup>2)</sup> durch Reduktion von  $\alpha$ -Naphtho-nitril mit Natrium und Alkohol dargestellt.

<sup>3)</sup> Arch. Pharmaz. **277**, 359 [1939].

<sup>4)</sup> Arch. Sci. physiques natur. **35**, 40 [1913].

<sup>5)</sup> Journ. chem. Soc. London **1926**, 2247.

Formylderivat des 1<sup>1</sup>-Amino-1-methyl-naphthalin-tetrahydrids-(1.2.3.4): 3.42 g der Base wurden in einem 3-Kugelrohr mit 2.85 ccm wasserfreier Ameisensäure versetzt und dann 5 Stdn. auf 160° erhitzt. Nach der Entfernung der überschüssigen Ameisensäure bei 12 mm wurde im 1 mm-Vakuum bei 150—190° Luftbadtemperatur destilliert. Das gewonnene viscosa Öl wurde in viel Äther gelöst und diese Lösung mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt, um nicht umgesetzte Base zu entfernen. Der Rückstand der ätherischen Lösung wurde im Hochvakuum destilliert und so die Formylverbindung als farbloses dickes Öl erhalten. Die Ausbeute war recht gut.

5.160 mg Sbst.: 14.395 mg CO<sub>2</sub>, 3.680 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ON. Ber. C 76.14, H 7.99. Gef. C 76.08, H 7.98.

4.5-Trimethylen-3.4-dihydro-isochinolin: 0.49 g der Formylverbindung wurden in 10 ccm wasserfreiem Toluol gelöst und nach dem Hinzufügen von 1 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (in zwei Portionen) 2 Stdn. am Rückflußkühler zum schwachen Sieden im Metallbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig mit Wasser versetzt, sodann 7-proz. Salzsäure hinzugefügt und am Wasserbade erwärmt. Nun wurde die wäbr. Lösung abgetrennt, mit Äther ausgeschüttelt, um indifferente Bestandteile aufzunehmen. Die saure, klar filtrierte Lösung wurde mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und hierauf im Extraktionsapparat mit Äther ausgezogen. Das beim Verdampfen des Äthers verbleibende bräunliche Öl wurde bei 0.01 mm destilliert. Bei 80—120° Luftbadtemperatur ging eine farblose Flüssigkeit über, während im Rückstand ziemlich viel einer dunkelbraunen viscosa Flüssigkeit verblieb. Wir erhitzen bis 180°, um die letzten Reste der Hauptfraktion herauszuholen. Nun wurde nochmals bei 80—100° Luftbadtemperatur übergetrieben. Die Ausbeute an dem erwarteten Dihydroprodukt war 0.113 g, das sind 26% der berechneten Menge. Bei einigen anderen Versuchen war die Ausbeute geringer. Die Reinigung der Base erfolgte über das Pikrat. Die Rohbase wurde in Äther gelöst und mit einer ätherischen Pikrinsäurelösung versetzt. Das gefällte Pikrat wurde aus absol. Methylalkohol umgelöst. Es schmolz im Vakuumröhrchen bei 211—212° unter Zersetzung. Zur Gewinnung der freien Base wurde das Pikrat mit 5-proz. Salzsäure auf dem Wasserbade erwärmt und die Pikrinsäure durch Ausschütteln mit Äther entfernt. Die wäbr. stark alkalisch gemachte Lösung wurde mit Äther im Extraktor ausgezogen und die Base bei 0.01 mm und 80—100° (Luftbad) destilliert. Die Base wurde in ein Röhrchen hineindestilliert, das an beiden Seiten Capillaren besaß, die im Hochvakuum zugeschmolzen wurden. So blieb die Verbindung wasserfrei und wurde auch nicht durch Autoxydation verändert. Beim Abkühlen auf —30° erstarrte die erhaltene Dihydrobase zu einer weißen Krystallmasse, die bei 32—33° schmolz.

4.179 mg Sbst.: 12.846 mg CO<sub>2</sub>, 2.880 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N. Ber. C 84.15, H 7.66. Gef. C 83.84, H 7.71.

4.5-Trimethylen-isochinolin: 0.113 g der Dihydrobase wurden mit 0.11 g Pd-Mohr 15 Min. auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde durch Destillation im Hochvakuum (90—110° Luftbad und 0.01 mm) vom Katalysator getrennt. Die zunächst als farbloses Öl erhaltene Base wurde durch die Darstellung des Pikrates, das aus Methylalkohol gut krystallisierte, gereinigt. Es schmolz bei 230—231° (Vakuumröhrchen, unter Zers.). Ausbeute an Pikrat

0.114 g. Mischschmelzpunkt mit dem Pikrat der Base, die wir durch Elektroreduktion des Naphthalimids und Behandeln des Reaktionsproduktes mit Pd-Mohr erhalten hatten, lag bei 229—231° unter Zers. im Vakuumröhrchen. Nun wurde aus dem Pikrat, ähnlich wie früher, die freie Base dargestellt und durch Destillation im Hochvakuum (0.01 mm und 95—105° Luftbad) gereinigt. Die im Hochvakuum eingeschmolzene Base erstarrte beim Abkühlen und schmolz dann bei 47—48°. Ausb. 0.047 g.

4.310 mg Sbst.: 13.420 mg CO<sub>2</sub>, 2.650 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N. Ber. C 85.16, H 6.55. Gef. C 84.92, H 6.88.

Mischschmelzpunkt mit dem 4.5-Trimethylen-isochinolin, das wir seinerzeit aus dem Naphthalimid dargestellt hatten und das den gleichen Schmelzpunkt aufwies, lag gleichfalls bei 47—48°. Beide Verbindungen sind demnach identisch.

#### 1-Methyl-4.5-trimethylen-isochinolin.

Acetylderivat des 1<sup>1</sup>-Amino-1-methyl-naphthalin-tetrahydrids-(1.2.3.4): 1.09 g 1<sup>1</sup>-Amino-1-methyl-naphthalin-tetrahydrid-(1.2.3.4) wurden mit 0.4 ccm Eisessig 4 Stdn. im Metallbad auf 160° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde im Hochvakuum destilliert, wobei zwischen 140—160° Luftbadtemperatur eine farblose, stark lichtbrechende, viscose Flüssigkeit überging. Das Reaktionsprodukt krystallisierte allmählich in Form einer strahligen Masse, die bei 68—72° schmolz. Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig Äther und Versetzen mit Petroläther bis zur schwachen Trübung. Schmp. bei 89—90°, Ausbeute sehr gut.

4.439 mg Sbst.: 12.495 mg CO<sub>2</sub>, 3.360 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ON. Ber. C 76.79, H 8.44. Gef. C 76.77, H 8.47.

1-Methyl-4.5-trimethylen-3.4-dihydro-isochinolin: 0.45 g der Acetylverbindung wurden in 10 ccm wasserfreiem Toluol gelöst und nach dem Eintragen von 1 g Phosphorpentoxyd 1 Stde. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim früheren Ringschluß. Die Rohbase wurde bei 0.01 mm und 100—120° Luftbad übergetrieben; sie wog 0.258 g. Durch Umsetzen mit Pikrinsäure in methylalkohol. Lösung wurde das bei 221° (Vakuumröhrchen, unter Zers.) schmelzende Pikrat sogleich rein gewonnen. Ausb. 0.307 g.

5.007 mg Sbst.: 10.105 mg CO<sub>2</sub>, 1.960 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 55.05, H 4.38. Gef. C 55.04, H 4.38.

Das Pikrat wurde mit 3.5-proz. Salzsäure zersetzt und die wäßrige von der Pikrinsäure befreite Lösung auf freie Base verarbeitet. Sie ging bei 0.01 mm und 110—120° (Luftbad) als farblose Flüssigkeit über und wurde zur Aufbewahrung wieder im Hochvakuum eingeschmolzen. Beim Abkühlen erhielten wir keine Krystalle, die Ausbeute war 0.137 g.

1-Methyl-4.5-trimethylen-isochinolin: 0.136 g der Dihydrobase wurden mit 0.05 g Pd-Mohr im Destillationsröhrchen 15 Min. auf 200° erhitzt. Die dehydrierte Rohbase ging bei 90—110° (Luftbad) und 0.01 mm als farblose Flüssigkeit über. Ausb. 0.129 g. Die Reinigung erfolgte über das Pikrat,

das aus Methylalkohol in Nadeln vom Schmp. 203—204° (Vakuumröhrchen, unter Zers.) erhalten wurde. Ausb. 0.26 g.

5.183 mg Sbst.: 10.515 mg CO<sub>2</sub>, 1.930 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 55.32, H 3.91. Gef. C 55.33, H 4.17.

Die aus 0.216 g Pikrat hergestellte freie Base bildete ein farbloses Öl, das bei 0.01 mm und 80—100° (Luftbad) überging und beim Abkühlen auf —30° nicht krystallisierte. Die Ausbeute an reiner Base war 0.0878 g.

2.977 mg Sbst.: 9.277 mg CO<sub>2</sub>, 2.043 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N. Ber. C 85.19, H 7.16. Gef. C 85.00, H 7.68.

### 1-Äthyl-4.5-trimethylen-isochinolin.

Propionylderivat des 1<sup>1</sup>-Amino-1-methyl-naphthalin-tetrahydrids-(1.2.3.4): Zur Darstellung dieser Verbindung wurden 0.816 g Amin mit 0.4 g Propionsäure im Destillationsröhrchen 6 Stdn. auf 160° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie sonst. Dieser Stoff bildete ein farbloses, viscoses Öl, das im Hochvakuum bei 140—150° (Luftbad) destillierte. Ausb. 1.069 g.

4.770 mg Sbst.: 13.505 mg CO<sub>2</sub>, 3.700 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ON. Ber. C 77.36, H 8.82. Gef. C 77.22, H 8.68.

1-Äthyl-4.5-trimethylen-3.4-dihydro-isochinolin: Der Ringschluß der Propionylverbindung erfolgte analog den früheren Versuchen. Aus 0.591 g Ausgangsmaterial wurden 0.3212 g der rohen Dihydroverbindung gewonnen, die bei 0.01 mm bei 110—120° (Luftbad) überging. Das aus Methylalkohol krystallisierende Pikrat schmolz bei 165—166°.

5.241 mg Sbst.: 10.780 mg CO<sub>2</sub>, 2.260 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 56.05, H 4.71. Gef. C 56.10, H 4.83.

Die aus dem Pikrat hergestellte Dihydrobase ging bei 0.01 mm und 100° Luftbadtemperatur als farblose Flüssigkeit über.

1-Äthyl-4.5-trimethylen-isochinolin: Die Darstellung dieser Base erfolgte durch Dehydrierung der Dihydroverbindung mit Pd-Mohr in der schon mehrfach beschriebenen Weise. Die Reinigung wurde über das Pikrat vorgenommen, das nach mehrfachem Umlösen aus Methylalkohol bei 191° (Vakuumröhrchen, unter Zers.) schmolz.

3.852 mg Sbst.: 12.011 mg CO<sub>2</sub>, 2.792 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N. Ber. C 85.22, H 7.67. Gef. C 85.04, H 8.11.

### 1-Phenyl-4.5-trimethylen-isochinolin.

Benzoylderivat des 1<sup>1</sup>-Amino-1-methyl-naphthalin-tetrahydrids-(1.2.3.4): 0.572 g desamins wurden in 15 ccm absol. Äther gelöst und mit einer Lösung von 0.85 g Benzoylchlorid in 10 ccm absol. Äther versetzt und das Ganze energisch geschüttelt. Weiße, kurze Nadeln, die bei 127—128° schmolzen. Durch Umlösen aus Äther wurde der Schmelzpunkt nicht verändert. Ausb. 0.668 g.

5.239 mg Sbst.: 15.655 mg CO<sub>2</sub>, 3.360 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ON. Ber. C 81.46, H 7.22. Gef. C 81.50, H 7.18.

1-Phenyl-4.5-trimethylen-3.4-dihydro-isochinolin: 0.647 g der Benzoylverbindung, 1.8 g  $P_2O_5$ , 20 ccm wasserfreies Toluol,  $1\frac{1}{2}$  Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Die Rohbase, die in einer Menge von 0.0742 g vorlag, ging bei 0.01 mm und 120—130° (Luftbad) über und bildete eine Flüssigkeit, die allmählich krystallisierte. Die Reinigung erfolgte über das Pikrat, das bei 190—191° unter Zers. schmolz.

5.269 mg Stbst.: 11.710 mg  $CO_2$ , 2.050 mg  $H_2O$ .

$C_{24}H_{20}O_7N_4$ . Ber. C 60.48, H 4.23. Gef. C 60.61, H 4.35.

Die aus dem Pikrat erhaltene Dihydroverbindung wurde im Hochvakuum destilliert und erstarrte allmählich zu einer bei 93—94° schmelzenden Krystallmasse.

1-Phenyl-4.5-trimethylen-isochinolin: 0.0529 g Dihydrobase, 0.03 g Pd-Mohr, 15 Min. auf 200°. Bei 0.01 mm und 150—160° (Luftbad) übergehende Flüssigkeit, die beim Abkühlen auf —30° nicht erstarrte. Das Pikrat krystallisierte aus Methylalkohol und schmolz bei 179—180° (Vakuümörhrchen, unter Zers.). Die aus dem Pikrat hergestellte freie Base bildete eine farblose Flüssigkeit, die bei 130—150° (Luftbad) und 0.01 mm übergang und beim Abkühlen auf —30° nicht krystallisierte.

4.922 mg Stbst.: 15.860 mg  $CO_2$ , 2.885 mg  $H_2O$ .

$C_{18}H_{15}N$ . Ber. C 88.12, H 6.17. Gef. C 87.87, H 6.56.

#### 1-Benzyl-4.5-trimethylen-isochinolin.

Phenacetylderivat des 1<sup>1</sup>-Amino-1-methyl-naphthalin-tetrahydrids-(1.2.3.4). 0.822 g Amin wurden mit 0.768 g Phenylessigsäure 4 Stdn. auf 160° erhitzt. Bei der Aufarbeitung wurden 1.492 g des Phenacetylderivates als farbloses Öl erhalten, das bei 170—190° (Luftbad) und 0.01 mm übergang. Aus Äther-Petroläther Krystalle, die bei 83—84° schmolzen.

5.054 mg Stbst.: 15.170 mg  $CO_2$ , 3.430 mg  $H_2O$ .

$C_{18}H_{21}ON$ . Ber. C 81.67, H 7.58. Gef. C 81.86, H 7.59.

Ringschluß: 1.333 g des Phenacetylderivates in 20 ccm Toluol, 2 g  $P_2O_5$ , 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Dihydrobase ging bei 0.01 mm und 140—150° (Luftbad) als farblose, beim Abkühlen viskose Flüssigkeit über. Ausb. 0.6035 g. Das Pikrat war eine ölige Verbindung, die wir unter den von uns gewählten Bedingungen nicht zum Krystallisieren bringen konnten. Daher haben wir von der näheren Untersuchung dieses Stoffes abgesehen und ihn sogleich dehydriert. 0.6035 g der rohen Dihydroverbindung wurden mit 0.2 g Pd-Mohr 30 Min. im Metallbade auf 200° erhitzt. Nun wurde im Hochvakuum übergetrieben und das erhaltene ölige Produkt in das Pikrat verwandelt. Dieses krystallisierte aus Methylalkohol in gelben Krystallen vom Schmp. 194—196° (Vakuümörhrchen, unter Zers.).

5.286 mg Stbst.: 11.925 mg  $CO_2$ , 2.020 mg  $H_2O$ .

$C_{25}H_{20}O_7N_4$ . Ber. C 61.45, H 4.13. Gef. C 61.53, H 4.28.