

Mitteilung aus dem Organ. und Pharmaz.-Chem. Institut
der Kgl. Ungar. Franz-Joseph-Universität Szeged (Ungarn)

Über neue Fälle der umkehrbaren Acylwanderung vom Sauerstoff an den Stickstoff Beitrag zur Synthese von 3-Methyl-isochinolin

Von E. Vinkler und V. Bruckner

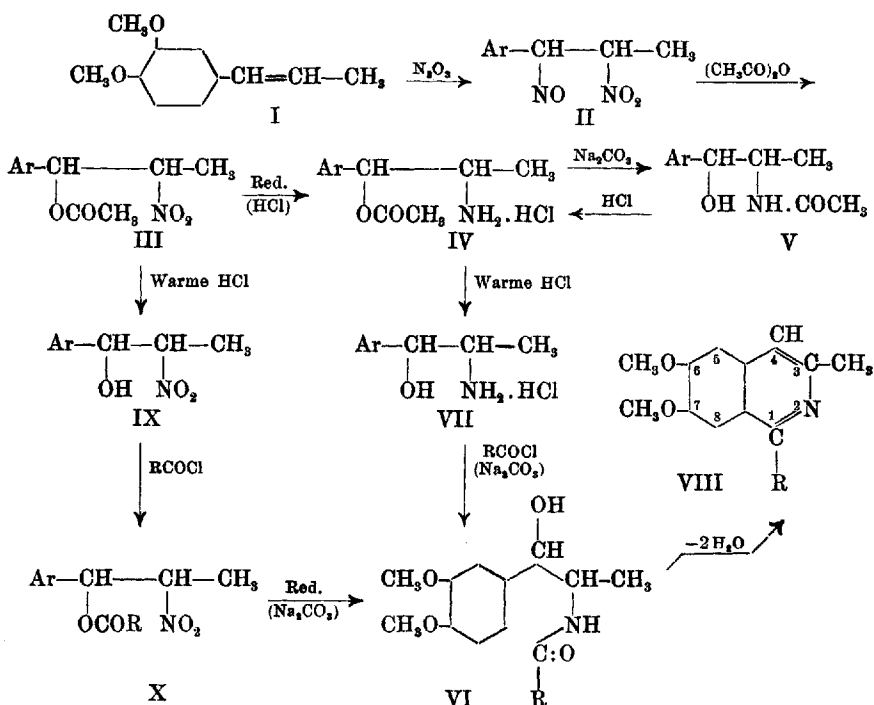
(Eingegangen am 14. Februar 1938)

V. Bruckner und Mitarbeiter¹⁾ berichteten unlängst über eine Synthese von 3-Methyl-isochinolin, die von propenylhaltigen Phenoläthern (Isosafrol, Methyl-isoegenol) ausgeht. So konnten z. B. in folgender Weise aus Methyl-isoegenol (I) spasmolytisch wirkende Isochinolinbasen vom Typ VIII dargestellt werden (vgl. folgende Seite).

Der Vorteil dieser Synthese ist, daß man das schwierig zu behandelnde Aryl-propanol-amin (VII) gar nicht zu isolieren braucht, d. h. es wird in Form seines recht stabilen und sehr gut krystallisierenden N-Acetylderivates (V) gefaßt, das infolge einer spontanen Acetylwanderung vom O zu N fast augenblicklich entsteht, wenn man das O-Acetylderivat (IV) aus seinem Salz in Freiheit setzt. Es liegt hier ein typischer Fall der reversiblen Acetylwanderung vor²⁾, da schon durch Lösen des N-Acetylderivates (V) in verd. kalter Salzsäure die Acetylgruppe wiederum zum Sauerstoff zurückwandert, so daß die Verbindung IV entsteht. Die Acetylgruppe muß demnach recht locker gebunden sein. Sie ließ sich in der Tat schon durch mäßiges Erwärmen mit verd. Mineralsäure abspalten; das so gewonnene

¹⁾ V. Bruckner u. A. Krámli, J. prakt. Chem. 145, 291 (1935);
V. Bruckner u. G. Fodor, Ber. dtsh. chem. Ges. 71 (1938), im
Druck befindlich.

²⁾ V. Bruckner, Liebigs Ann. Chem. 518, 226 (1935).



Salz des entacetylierten Aryl-propanol-amins (VII) kann man nun gleich in Lösung, also ohne es vorher zu isolieren, mittels verschiedenen Säurechloriden in N-acylierte Produkte (VI) überführen, die dann durch intramolekularen Wasserentzug Isochinoline vom Typ VIII lieferten.

Es ist leicht zu ersehen, daß diese Synthese eine Variierung der Reaktionsreihenfolge zuläßt, wenn die Acylverschiebung unabhängig vom Säureradikal allgemeine Geltung hat, sich also nicht bloß auf die Acetylgruppe beschränkt. Besteht nämlich eine Wanderungsfähigkeit auch für andere Säureradikale, so könnte man gleich das Aryl-nitro-propanolacetat (III) entacetylieren; ließe sich dann das so gewonnene Aryl-nitro-propanol (IX) acylieren, so würden diese Ester (X) durch Reduktion Verbindungen liefern, die im alkalischen Medium — wenn eben die Wanderungstendenz von Säureradikalen allgemeine Geltung hat — in zu Isochinolinen kondensierbare N-acylierte Produkte (VI) übergehen müssen. Daß die ge-

wonnenen Reduktionsprodukte N-Acylverbindungen sind, d. h. tatsächlich eine Acylverschiebung vom O zu N erfolgte, ist einwandfrei eben dann bewiesen, wenn es gelingt, diese Produkte zu Isochinolinen zu kondensieren.

Die Wanderungsfähigkeit der verschiedenen Säureradikale ist somit eine Bedingung einer Vereinfachungsmöglichkeit der Isochinolinsynthese; diese Vereinfachung würde eigentlich nicht darin bestehen, daß man die Entacetylierung in eine frühere Phase der Reaktionsreihenfolge verschiebt, sondern wäre dadurch zu erreichen, daß man die acetylierende Zersetzung des Pseudonitrosits (II \rightarrow III) zu einer acylierenden Zersetzung (II \rightarrow X) verallgemeinert. Ob sich nun auch dieser Schritt experimentell bewältigen läßt, soll vorderhand unbeantwortet bleiben.

Zur Beantwortung der oben aufgeworfenen Fragen wurde das a. a. O.¹⁾ bereits beschriebene, aus dem Aryl-nitro-propanol-acetat (III) durch saure Verseifung leicht und in guter Ausbeute zugängliche α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -nitro-propanol (IX) mit verschiedenen Säurechloriden (Benzoyl-, Anisoyl-, Veratroyl- und Phenylacetyl-chlorid) umgesetzt. Die Acylierungen wurden in Pyridin durchgeführt. Die so gewonnenen Ester (X) des Aryl-nitro-propanols sind tief schmelzende Substanzen, die meist gar nicht zur Krystallisation gebracht werden konnten. Sie konnten aber in rohem Zustand mit Erfolg weiter verarbeitet, d. h. der elektrolytischen Reduktion unterworfen werden. Da im Laufe der Isolierung des Reduktionsproduktes der Katholyt sodaalkalisch gemacht wird, so gelangt man gleich zu den N-Acylderivaten (VI). Es wurden auf diese Weise vier verschiedene Verbindungen (VI; R = Phenyl-, Anisyl-, Veratryl-, Benzyl) dargestellt, die mit den durch Acylierung mit denselben Säurechloriden der Verbindung VII dargestellten Substanzen²⁾ übereinstimmen.

Die Acylwanderung von O zu N ist also auch im Falle anderer Säureradikale erfolgt. Wie beim analogen Acetyl-derivat (V) konnte auch bei diesen Verbindungen (VI) das Säureradikal durch verdünnte, kalte Salzsäure vom N zum O

¹⁾ V. Bruckner u. E. Vinkler, J. prakt. Chem. 142, 286 (1935).

²⁾ V. Bruckner u. G. Fodor, Ber. dtsh. chem. Ges. 71 (1938), im Druck befindlich.

verdrängt werden. In der Geschwindigkeit dieses Prozesses sind vom Säureradikal abhängig erhebliche Unterschiede zu beobachten. Übergießt man nämlich je 5 ctg des Acylamins mit 10 ccm 2 n-Salzsäure und läßt unter häufigem Umschütteln bei Raumtemperatur stehen, so tritt beim Benzoylderivat binnen 27 Tagen vollständige Lösung ein, während vom Anisoyl- und Veratroylderivat noch erhebliche Mengen ungelöst zurückbleiben, also die Acylverschiebung nur teilweise erfolgte. Dazu sei noch bemerkt, daß die Acetylgruppe mit noch größerer Geschwindigkeit wandert als die Benzoylgruppe. Unterschiede in der Wanderungsgeschwindigkeit der verschiedenen Säureradikale waren eigentlich zu erwarten, da die Größe des Radikals und die Stärke seines negativen Charakters bei diesem Prozeß sicherlich ins Gewicht fallen müssen. — Es sei noch bemerkt, daß die Wanderung der Acylgruppe von O zu N mit erheblich größerer Geschwindigkeit vor sich geht, als die in entgegengesetzter Richtung. Erst dadurch sind eigentlich die Bedingungen der Isochinolinsynthese nach der besprochenen variierten Reaktionsreihenfolge gegeben.

Der letzte Schritt der Synthese und die entsprechenden Isochinoline wurden schon a. a. O.¹⁾ beschrieben. Es wurde im Versuchsteil nur die Darstellung des 1-Benzyl-3-methyl-6,7-dimethoxy-isochinolins (VIII; R = Benzyl-) besprochen, und zwar deshalb, weil das N-phenacetylierte Aryl-propanol-amin (VI; R = Phenylacetyl-) nicht in analysenreinem Zustand gewonnen werden konnte; seine weitere Verarbeitung, die zum erwünschten Isochinolin führte, war somit zur Identifizierung nötig.

Zum Schluß sei noch darauf hingewiesen, daß der oben eingeschlagene neue Weg zur Darstellung von 3-Methylisochinolinen vorderhand praktisch weniger gut gangbar ist als der alte. Seine praktische Anwendbarkeit käme jedoch ganz ernstlich in Frage, wenn es gelänge, die acetylierende Zersetzung der Pseudo-nitrosite zur acylierenden Zersetzung zu verallgemeinern.

Beschreibung der Versuche

α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- α -benzoyloxy- β -nitropropan (X; R = Phenyl-). Eine Lösung von 2,4 g α -(3,4-Di-

¹⁾ Vgl. Anm. 2, S. 19.

methoxy-phenyl)- β -nitro-propanol¹⁾ (IX) in 5 ccm abs. Pyridin wurde portionsweise mit 1,5 g Benzoylchlorid versetzt. Das sich allmählich dunkelgrün färbende Reaktionsgemisch erstarrte zu einer Krystallmasse. Nach 15-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Äther versetzt und dann zuerst mit verd. Schwefelsäure, hierauf mit 10%-iger Sodalösung und schließlich mit Wasser gründlich durchgeschüttelt. Der so gewonnene, fast pyridinfreie, ätherische Auszug wurde nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat bei Unterdruck eingedampft. Der Nitroester blieb dabei in Form eines zähflüssigen Öles zurück, das zur vollständigen Entfernung des anhaftenden Pyridins einige Stunden im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure stehen gelassen wurde. Krystallisierungsversuche schlugen fehl; das Öl erstarrte zwar nach 2-monatlichem Aufbewahren von selbst, doch konnten die so gewonnenen gelben Prismen nicht umgelöst werden.

α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- α -anisoyloxy- β -nitropropan (VI; R = 4-Methoxy-phenyl-). Eine Lösung von 2,4 g Aryl-nitro-propanol (IX) in 5 ccm abs. Pyridin wurde mit einer Schmelze von Anisoylchlorid versetzt, die aus 1,8 g reiner Anissäure mittels Thionylchlorid frisch bereitet wurde. Nach 12-stündigem Stehen war das rote Reaktionsgemisch zu einer Krystallmasse erstarrt. Es wurde mit 25 ccm verd. Schwefelsäure versetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt und der grün gefärbte Chloroform-Auszug der Reihe nach mit verd. Schwefelsäure, 10%-iger Sodalösung und Wasser gründlich ausgewaschen. Nach dem Trocknen mittels wasserfreiem Natriumsulfat wurde bei Unterdruck eingedampft. Es blieben 4,1 g eines olivgrünen, zähflüssigen Öles zurück, das nicht krystallisiert werden konnte.

α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- α -veratroyloxy- β -nitropropan (VI; R = 3,4-Dimethoxy-phenyl-). Eine Lösung von 2 g Aryl-nitro-propanol (IX) in 5 ccm abs. Pyridin wurde mit aus 2 g Veratrumsäure mittels Thionylchlorid frisch bereitetem, geschmolzenem Veratroylchlorid versetzt. Das grünliche, mit Krystallen durchsetzte Reaktionsgemisch wurde nach 12-stündigem Stehen mit 25 ccm verd. Schwefelsäure versetzt und mit

¹⁾ Darstellung vgl. Anm. 2, S. 19.

Chloroform ausgezogen. Man wusch den Auszug mit verd. Schwefelsäure, 10%iger Sodalösung und Wasser gründlich durch und trocknete ihn mit wasserfreiem Natriumsulfat. Nach dem Eindampfen bei Unterdruck blieben 3,3 g des Nitroesters in Form eines zähflüssigen, grünen Öles zurück, das nach mehrmonatigem Stehen erstarrte. Es bestand aus radial verwachsenen Nadeln, die jedoch nicht umgelöst werden konnten und deshalb zur Analyse ungeeignet waren.

α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- α -phenacetyloxy- β -nitro-propan (X; R = Benzyl). Eine Lösung von 2,4 g Arylnitro-propanol (IX) in einem Gemisch von 3 ccm abs. Pyridin und 5 ccm Chloroform wurde unter Eiskühlung mit einer auf 0° abgekühlten Lösung von 1,7 g frisch destilliertem Phenylacetylchlorid in 6 ccm Chloroform portionsweise versetzt. Die Reaktion ist ziemlich energisch. Nach 12-stündigem Stehen im Eisschrank wurde das Gemisch mit Chloroform verdünnt und dann mit verd. Schwefelsäure, 10%iger Sodalösung und Wasser durchgeschüttelt. Nach dem Einengen bei Unterdruck der mittels Natriumsulfat getrockneten Lösung blieb ein gelbliches, zähflüssiges Öl zurück, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -benzoylamino-propanol (VI; R = Phenyl). 2,9 g des rohen Arylnitro-propanol-esters (X; R = Phenyl) wurden auf der a. a. O.¹⁾ beschriebenen Weise der elektrolytischen Reduktion unterworfen. Katholyt: 2,9 g Nitrossubstanz + 80 ccm Alkohol + 40 ccm Eisessig + 5 ccm konz. Salzsäure. Anolyt: 20%-ige Schwefelsäure. Kathode: rotierender Bleizylinder, dessen Oberfläche vor Gebrauch mit reinem Elektrolytblei überzogen wurde. Anode: Bleiplatte. Kathodische Stromdichte: 0,07 Amp./qcm. Temperatur: 50—60°. Strommenge: 4,5-fache der theoretisch erforderlichen. — Isolierung des Reduktionsproduktes: Der Katholyt wurde nach Hinzufügen einer gesättigten wäßrigen Lösung von 5 g Natriumacetat bei einer Badtemperatur von höchstens 50° i. V. auf ungefähr 30 ccm eingeengt, der Rückstand mit wenig Wasser verdünnt und mit fester Soda alkalisch gemacht. Es schied sich ein flockig-krystalliner Niederschlag aus. Nach einigem

¹⁾ Vgl. V. Bruckner, Liebigs Ann. Chem. 518, 236 (1935).

Stehen in Eis wurde das Gemisch filtriert. Die mit Wasser gewaschene, bei Raumtemperatur über Calciumchlorid i. V. getrocknete Substanz wog 1,4 g. Sie wurde zuerst aus wäbrigem Methanol unter Anwendung von Tierkohle umgelöst, getrocknet und dann aus Benzol wiederholt umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 136°. Identisch mit einem auf anderem Wege¹⁾ gewonnenen Produkt (Mischprobe-Schmelzpunkt).

4,896 mg Subst.: 12,257 mg CO₂, 2,936 mg H₂O.

C₁₈H₂₁O₄N Ber. C 68,53 H 6,72 Gef. C 68,28 H 6,71

α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -anisoylamino-prop-
anol (VI; R = 4-Methoxy-phenyl-). Eine aus 2,5 g des öligen Nitro-propanol-esters (IX; R = 4-Methoxyl-phenyl-) und aus einem Gemisch von 120 ccm Alkohol, 40 ccm Eisessig und 5 ccm konz. Salzsäure bereitete Lösung wurde in oben angegebener Weise der elektrolytischen Reduktion unterworfen und der Katholyt wie oben aufgearbeitet. Beim Versetzen mit Soda der eingengten und nachher mit Wasser verd. Lösung schied sich das Reduktionsprodukt in Form eines Öles aus, das nach einigem Stehen erstarrte. Es wurde aus Methanol umgelöst. Farblose Nadeln vom Schmp. 137°. Die Substanz war identisch mit der auf anderem Wege¹⁾ gewonnenen Verbindung (Mischprobe-Schmelzpunkt).

4,444 mg Subst.: 10,777 mg CO₂, 2,73 mg H₂O.

C₁₉H₂₃O₅N Ber. C 66,05 H 6,72 Gef. C 66,14 H 6,87

α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -veratroylamino-prop-
anol (VI; R = 3,4-Dimethoxy-phenyl-). 3 g des rohen, öligen Aryl-nitro-propanol-esters (IX; R = 3,4-Dimethoxy-phenyl-) wurden in einem Gemisch von 100 ccm Alkohol, 30 ccm Eisessig und 5 ccm konz. Salzsäure gelöst und — wie oben angegeben wurde — der elektrolytischen Reduktion unterworfen. Macht man im Laufe der üblichen Verarbeitung den Katholyt sodaalkalisch, so scheidet sich das Reduktionsprodukt in flockigen Krystallen aus. Sie wurden nach dem Trocknen aus Benzol umgelöst. Farblose, feine Nadeln vom Schmp. 155—156°. Identisch mit der auf anderem Wege dargestellten¹⁾ Substanz (Mischprobe-Schmelzpunkt).

¹⁾ Vgl. Anm. 2, S. 19.

5,350 mg Subst.: 12,45 mg CO₂, 3,11 mg H₂O.

C₂₀H₂₅O₅N Ber. C 63,97 H 6,72 Gef. C 63,37 H 6,50

α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -phenylacetylaminopropanol (VI; R = Benzyl). 4 g des rohen, öligen Nitropropanol-esters (IX; R = Benzyl) wurden in einem Gemisch von 100 ccm Alkohol, 30 ccm Eisessig und 4 ccm konz. Salzsäure gelöst und — wie oben angegeben wurde — der elektrolytischen Reduktion unterworfen. Nach dem Alkalischemachen des eingeeengten Katholyts wurde das ausgeschiedene ölige Reduktionsprodukt in Chloroform aufgenommen. Der Auszug wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und bei Unterdruck eingedampft. Es blieb ein Öl zurück, das nicht krystallisiert werden konnte. Die Identifizierung der Substanz erfolgte durch die aus ihr durch Wasserentziehung gewonnenen Isochinolinbase.

1-Benzyl-3-methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (VIII; R = Benzyl-) 1 g rohes, öliges α -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- β -phenylacetylaminopropanol (VI; R = Benzyl-) wurde in 10 ccm mittels PCl₅ gereinigtem Xylol gelöst, die Lösung mit 1 ccm Phosphoroxchlorid versetzt und im Glycerinbad 10 Minuten bei Siedetemperatur (gelindes Sieden!) gehalten. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde dann mit wenig Wasser und nachher mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt, die vereinigten salzsauren Auszüge mit Tierkohle geklärt und unter Eiskühlung mit starker Natronlauge alkalisch gemacht. Die freie Base schied sich als flockiger Niederschlag aus. Sie wurde abgeschleudert, im Zentrifugenglas noch 2-mal umgefällt und zum Schluß aus wäßrigem Methanol — unter Anwendung von Tierkohle — wiederholt umgelöst. Es resultierten lange, seidenglänzende, krystallwasserhaltige Nadeln, die ihr Krystallwasser nach 3-stündigem Trocknen i. V. bei 65° vollständig verloren. Schmelzpunkt 104°. Eine Mischprobe mit einem auf anderem Weg¹⁾ gewonnenen Präparat ergab keine Schmelzpunktdepression.

Für die Ausführung der Mikroanalysen sei auch an dieser Stelle Frl. Dr. M. Kovács Oskolás herzlichst gedankt.

¹⁾ Vgl. Anm. 2, S. 19.