

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

581. Band

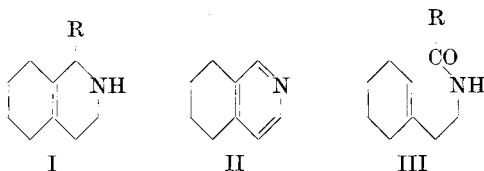
Die Darstellung von Oktahydro-isochinolin-Derivaten durch Ringschluß

Von *Rudolf Grewe, Rolf Hamann, Günter Jacobsen,
Elisabeth Nolte und Kurt Riecke*

(Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel)

(Eingelaufen am 2. April 1953)

Oktahydro-isochinolin-Derivate I haben in neuerer Zeit eine gewisse Bedeutung erlangt, nachdem bekannt ist, daß sie sich in Morphinan-Derivate umwandeln lassen, wenn in 1-Stellung ein Benzylrest steht.



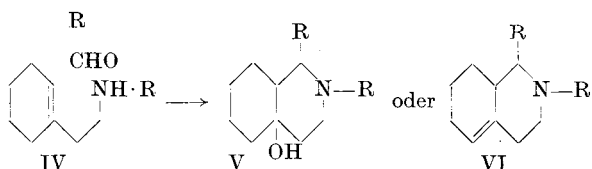
Unsere erste Synthese¹⁾ in dieser Stoffklasse ging aus vom *Bz*-Tetrahydro-isochinolin II, dessen reaktionsfähige 1-Stellung die Anfügung beliebiger Substituenten R gestattet. Anschließend kann die Pyridin-Hälfte des Ringsystems partiell reduziert werden, so daß nur noch die eine Doppelbindung zwischen den beiden Ringen übrigbleibt. Neuerdings haben O. Schnider und J. Hellerbach²⁾

¹⁾ R. Grewe u. A. Mondon, Chem. Ber. **81**, 279 (1948); R. Grewe, A. Mondon u. E. Nolte, Liebigs Ann. Chem. **564**, 161 (1949).

²⁾ Helv. chim. Acta **33**, 1437 (1950); **34**, 2218 (1951). R. Grewe, H. Pohlmann u. M. Schnoor, Chem. Ber. **84**, 527 (1951).

einen einfacheren Weg gefunden, der von substituierten Säureamiden III ausgeht; diese lassen sich durch Wasserabspaltung in Hexahydro-isochinolin-Derivate überführen, die anschließend zu I reduziert werden.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über eine neue Methode, welche direkt die gesuchte Oktahydro-Stufe des Isochinolins liefert. Wir sind vom Cyclohexenyl-äthylamin und seinen Derivaten (IV) ausgegangen und haben diese mit Aldehyden kondensiert.



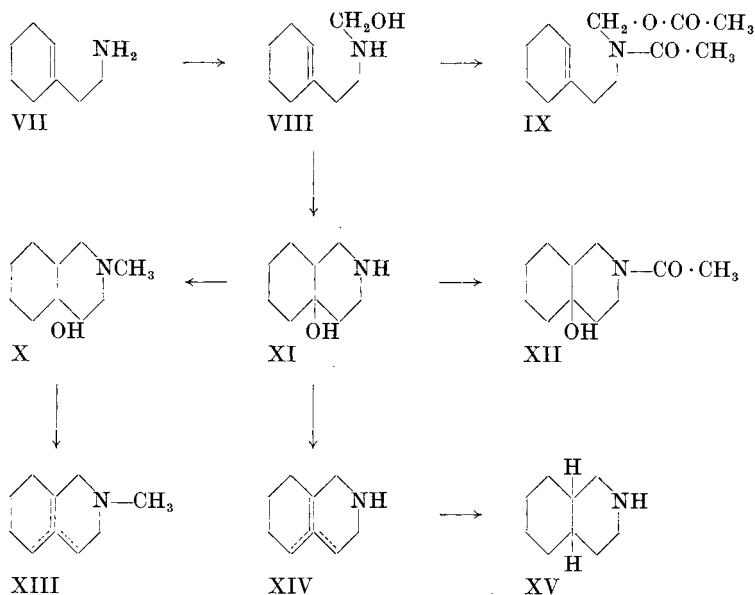
Je nach der Natur der Substituenten R und den Reaktionsbedingungen entstehen Oxybasen vom Typ V oder ungesättigte Basen vom Typ VI. Unsere Versuche wurden mit Formaldehyd, Benzaldehyd und Phenylacetaldehyd durchgeführt und auch auf Ketone ausgedehnt. Schließlich haben wir noch die für die Morphinan-Chemie wichtigen Oxyderivate des Phenylacetaldehyds untersucht. In allen Fällen hat sich der Ringschluß erreichen lassen, teilweise sogar unter ganz milden Reaktionsbedingungen in fast quantitativer Ausbeute. Die zur Anwendung gekommenen Verfahren und ihre Ergebnisse richten sich nach der Natur des verwendeten Aldehyds und werden deshalb in den folgenden Abschnitten einzeln beschrieben.

I. Cyclohexenyl-äthylamin und Formaldehyd

Cyclohexenyl-äthylamin (VII) reagiert mit einer verd. wäßrigen Formaldehydlösung unter starker Wärmeentwicklung. Das Reaktionsprodukt (VIII) ist ein zähflüssiges, farbloses Öl, welches sich beim Erhitzen zersetzt und auch im Hochvakuum nicht destillierbar ist. Es liefert aber eine beständige Diacetylverbindung (IX), welche sich durch Destillation leicht reinigen läßt, bei der Elementaranalyse und der Acetylgruppenbestimmung richtige Werte gibt und unter Verbrauch von 1 Mol Wasserstoff katalytisch hydriert werden kann. Damit ist die für das Zwischenprodukt VIII angegebene Formel hinreichend gestützt.

Die ölige Methylol-Base VIII läßt sich bereits in der Kälte durch Versetzen mit etwas mehr als der zur Neutralisation notwendigen

Menge Salzsäure zu einer Oxybase XI in relativ guter Ausbeute cyclisieren. Der neue Stoff ist kristallin und in Wasser leicht löslich, reagiert stark basisch und wird durch zahlreiche kristalline Salze charakterisiert. Läßt man auf das Cyclisierungsprodukt starke Salz-



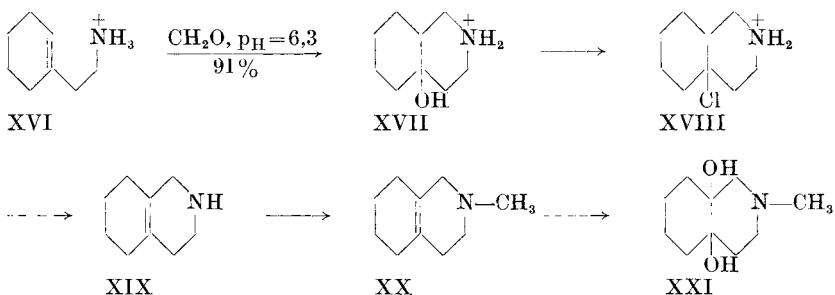
säure längere Zeit in der Kälte einwirken, so entsteht eine höher-schmelzende Verbindung, die dann nicht mehr wasserlöslich ist. Wir haben diesen zweiten Stoff nicht näher untersucht.

Die Konstitution der wasserlöslichen Base XI gibt sich dadurch zu erkennen, daß sie im Gegensatz zum Ausgangsmaterial katalytisch nicht mehr hydrierbar ist; sie muß somit zwei Ringe enthalten. Dieser Befund wird weiterhin dadurch gestützt, daß bei der Acetylierung in alkoholischer Lösung in der Kälte quantitativ ein kristallines Monoacetat (XII) entsteht; das gleiche Monoacetat entsteht auch, wenn man die Base in Pyridinlösung mit Essigsäureanhydrid kocht. Die im Ausgangsmaterial noch leicht nachweisbare Hydroxylgruppe ist also auch unter sehr energischen Bedingungen nicht mehr acetylierbar. Es muß sich also um eine tertiäre, besonders reaktionsträge Hydroxylgruppe handeln, was zur Annahme der Winkelstellung zwischen zwei Ringen berechtigt. Andererseits spalten die Oxybase XI, wie auch das aus ihr darstellbare N-Methyl-derivat X, sehr leicht Wasser ab. Kocht man die zuletzt genannte

tertiäre Base X mit verd. Salzsäure, so entsteht ein Gemisch ungesättigter, öligler Basen (XIII). Vermutlich enthält dieses Gemisch in der Hauptsache einen Stoff mit ditertiärer Doppelbindung, doch ist die Auftrennung des Gemisches und die Gewinnung definierter Verbindungen weder durch fraktionierte Destillation noch durch Kristallisation der Pikrate mit präparativem Nutzen erreichbar. Ganz ähnlich verhält sich auch die sekundäre Oxybase XI, die bei der Wasserabspaltung in mindestens 3 verschiedene Oktahydroisochinoline (XIV) übergeht. Diese können zwar durch Destillation teilweise voneinander getrennt und über ihre Pikrate weiter gereinigt werden, doch gewinnt man hierbei kein klares Bild. Lediglich eine Komponente des Gemisches, die sich durch ein kristallines Hydrochlorid vom Schmp. 150° auszeichnet, darf als einheitlich bezeichnet werden. Erst später ist es gelungen, diese Verbindung auf einem besseren Wege rein darzustellen und zu zeigen, daß in ihr die Doppelbindung eine ditertiäre Lage haben muß.

Der Beweis, daß in den bisher beschriebenen Cyclisierungsprodukten ein Isochinolinring vorliegt, wird durch katalytische Hydrierung der Oktahydroisochinoline XIV mit Platin in saurer Lösung erbracht. Es entsteht dabei das bekannte *cis*-Dekahydroisochinolin (XV), wobei es gleichgültig ist, ob man vom Basen-Gemisch oder von einer der abgeteilten Fraktionen ausgeht. Auch durch katalytische Dehydrierung mit Palladium bei 180° läßt sich der Konstitutionsbeweis führen. Man erhält dabei in etwa 50-proc. Ausbeute das auch auf anderen Wegen darstellbare *Bz*-Tetrahydroisochinolin II.

Die Wasserabspaltung aus den cyclischen Oxybasen ist wegen der unvermeidlichen Bildung von Gemischen präparativ unbefriedigend. Wir haben deshalb nach einer besseren Methode zur Gewinnung eines einheitlichen Oktahydroisochinolins gesucht. Gleichzeitig sollte auch das Verfahren zur Herstellung der cyclischen Ausgangsbasis vereinfacht werden. Beide Aufgaben haben sich auf folgendem Wege lösen lassen:



Man geht aus vom Cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorid XVI, welches in Wasser leicht löslich ist, und läßt dieses in stark verd. Pufferlösung mit der berechneten Menge Formalin reagieren. Der Umsatz ist nach dreitägigem Stehen der Mischung fast quantitativ. Das Reaktionsprodukt (XVII) liefert mit Chlorwasserstoff-Eisessig die Halogenverbindung (XVIII), welche beim Kochen mit alkoholischem Alkali glatt ein einheitliches Oktahydroisochinolin (XIX) liefert. Man kann die letzten beiden Reaktionsstufen präparativ vereinfachen, indem man das Cyclisierungsprodukt XVII nacheinander mit konz. Salzsäure und Alkali erhitzt.

Das so gewonnene Oktahydroisochinolin (XIX) liefert sofort ein einheitliches Hydrochlorid vom Schmp. 150°, welches mit dem oben beschriebenen Hauptprodukt aus dem Oktahydroisochinolin-Gemisch XIV identisch ist. Es liefert bei der Methylierung eine einheitliche tertiäre Base XX, welche durch ihr Jodmethylat charakterisiert werden kann. Die tertiäre Base gibt beim Behandeln mit überschüssiger Peressigsäure, nachfolgender Entfernung des Aminoxyd-Sauerstoffs und Hydrolyse glatt das kristalline *trans*-Glykol XXI, welches weder mit Perjodsäure noch mit Phthalsäureanhydrid reagiert. Andererseits wird das Molekül, wie erwartet³⁾, durch eine konz. Bleitetraacetat-Lösung gespalten. Damit ist erwiesen, daß beide Hydroxylgruppen des Glykols tertiär gebunden sind und daß somit die beschriebenen ungesättigten Basen XIX und XX den 1,2,3,4,5,6,7,8-Oktahydroisochinolin-Ring besitzen.

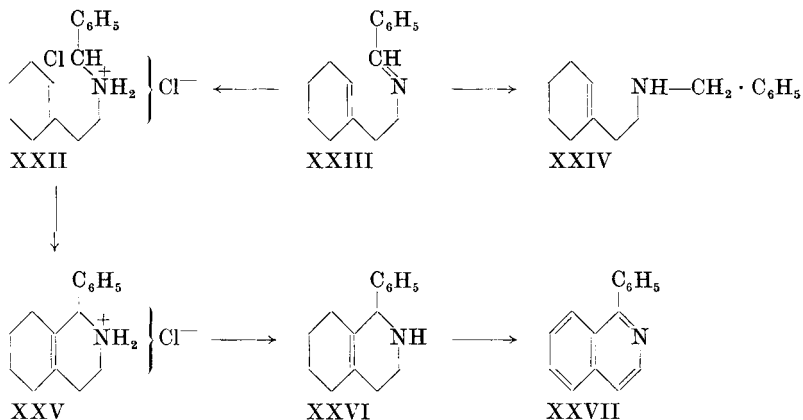
II. Cyclohexenyl-äthylamin und Benzaldehyd

Diese beiden Stoffe verbinden sich rasch und quantitativ zu einer öligen Schiffischen Base (XXIII), die i. V. unzersetzt destilliert werden kann. Die Verbindung läßt sich in ammoniakalischer Lösung mit Palladium-Katalysator partiell hydrieren. Unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff entsteht das N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin XXIV, dessen in Wasser schwerlösliches Hydrochlorid und dessen kristallines saures Oxalat zur Charakterisierung dienen.

Die Schiffische Base XXIII ist gegenüber verd. Säuren äußerst empfindlich. Selbst Pikrinsäure spaltet sie sofort in die Komponenten. Unter diesen Umständen ist eine Cyclisierung durch Behandlung mit wäßrigen Säuren oder in Pufferlösungen nicht möglich. Um so überraschender ist der Befund, daß die Schiffische Base, mit trockenem Chlorwasserstoff in siedendem Benzol behandelt, glatt ein beständiges Salz bildet, welches ohne weiteres aus Alkohol umkristallisiert werden kann. Das Salz schmilzt bei 200° und spaltet

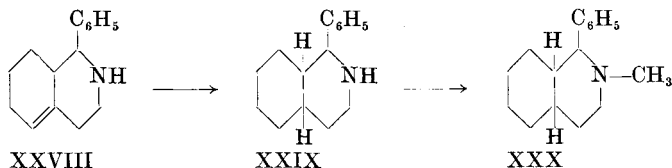
³⁾ R. Crigee, E. Büchner u. W. Walther, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 571 (1940).

dann Chlorwasserstoff ab. Bei der näheren Untersuchung der Reaktion stellt sich heraus, daß die Schiffsche Base XXIII 2 Mol HCl addiert, von denen in der Hitze eines wieder abgespalten wird. Wir erteilen dem Salz die Formel XXII und dem Produkt des thermischen Abbaus die Formel XXV.



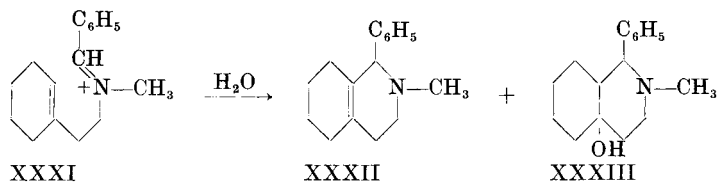
Der Konstitutionsbeweis für das Cyclisierungsprodukt XXV wird durch Überführung in die entsprechende Base XXVI erbracht, die im Rohzustand noch Spuren Chlor enthält, nach Erhitzen mit alkoholischem Alkali aber kristallisiert und dann bei 43° schmilzt. Die Ausbeute an diesem Produkt, bezogen auf Cyclohexenyläthylamin und Benzaldehyd über alle Stufen, beträgt 80% d. Th. Die auf diese Weise leicht darstellbare kristalline Base XXVI läßt sich durch Behandlung mit Palladium-Kohle bei 250° zum bekannten 1-Phenylisochinolin (XXVII) dehydrieren.

Die Cyclisierung des Salzes XXII läßt sich auch durch Kochen mit Dimethylanilin erreichen. Das auf diesem Wege erhaltene basische Reaktionsprodukt ist von dem vorstehenden Cyclisierungsprodukt XXVI verschieden, es wird aber durch Erhitzen mit Salzsäure in letzteres umgelagert. Die hier bestehenden Unterschiede können nur durch eine verschiedene Lage der Doppelbindung erklärt werden; wir erteilen deshalb dem neuen Cyclisierungsprodukt die Formel XXVIII.



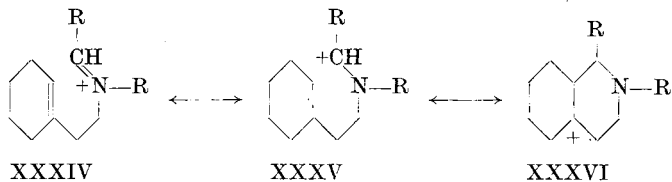
Über die Lage der Doppelbindung geben Hydrierungsversuche Auskunft. Die Base XXVI mit der ditertiären Doppelbindung ist mit Platin in Eisessig nur schwer hydrierbar, in Methanol wird überhaupt kein Wasserstoff aufgenommen. Dagegen läßt sich die isomere Base XXVIII in Eisessig glatt zur Dihydroverbindung XXIX reduzieren. Auch in Methanol ist die Hydrierung, zwar nur langsam, möglich. Das auf diese Weise erhältliche 1-Phenyl-dekahydro-isochinolin (XXIX) ist kristallin; es wird beim Erhitzen mit Formaldehyd und Ameisensäure in die entsprechende N-Methylverbindung XXX übergeführt.

Die beiden bisher beschriebenen Verfahren zur Cyclisierung der Schiff'schen Base sind verhältnismäßig robust. Sie erfordern die Anwendung von Chlorwasserstoff in wasserfreiem Lösungsmittel sowie relativ hohe Temperaturen. Ganz anders verhält sich die quartäre Ammoniumverbindung XXXI, welche man aus der Schiff'schen Base XXIII durch Anlagerung von Jodmethyl oder von Dimethylsulfat leicht erhält.

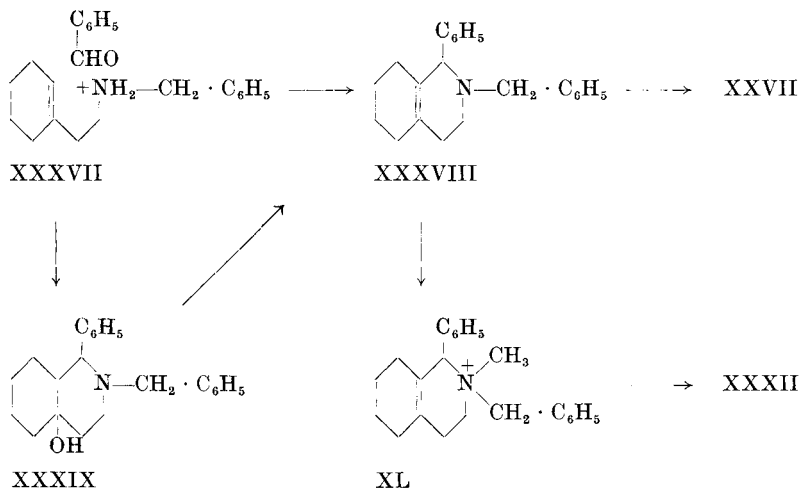


Solche Verbindungen sind im allgemeinen sehr labil; mit Wasser zerfallen sie sofort in Benzaldehyd und sekundäres Amin, eine Eigenschaft, der man sich zur Überführung von primären Aminen in sekundäre bedient. In unserem Falle aber wird, sobald man das quartäre Salz XXXI in Wasser löst, die cyclische Base XXXII gebildet. Dies ist der am leichtesten verlaufende Ringschluß, den wir bisher in der Reihe der Hydroisochinoline aufgefunden haben. Die Konstitution des Reaktionsproduktes ergibt sich aus der Tatsache, daß man das gleiche Produkt erhält, wenn man die oben auf anderem Wege erhaltene sekundäre Base XXVI mit Formaldehyd und Ameisensäure methyliert. Die neue tertiäre Base XXXII ist im Gegensatz zur entsprechenden sekundären Base XXVI mit Platin in Eisessig verhältnismäßig glatt hydrierbar; sie liefert dann das bereits bekannte Dekahydroisochinolin-Derivat XXX, womit eine zweite Querverbindung mit bereits bekannten Stoffen hergestellt ist. Im übrigen tritt bei der Cyclisierung mit Wasser in sehr kleiner Menge eine kristallisierte hochschmelzende Base auf, die in Äther relativ schwer löslich ist und deshalb leicht isoliert werden kann. Auf Grund der Elementaranalyse und in Analogie zu den

Cyclisierungsreaktionen mit Formaldehyd erteilen wir diesem Nebenprodukt vorläufig die Formel XXXIII, die auch der Beobachtung Rechnung trägt, daß derartige Dekahydroisochinoline mit einer tertiären Hydroxylgruppe in 10-Stellung besonders gut kristallisieren.



Der bei der Cyclisierung sich abspielende Reaktionsmechanismus kann durch die obige Formelreihe wiedergegeben werden. Danach ist das Ammonium-Ion XXXIV in wäßriger Lösung mit dem Carbonium-Kation XXXV mesomer. Das Kation stabilisiert sich über die Ringform XXXVI entweder durch anschließende Abspaltung eines Protons oder durch Umsetzung mit Wasser. Das Gleichgewicht kann demnach bei günstigen Substituenten R so sehr auf der rechten Seite liegen, daß die hydrolytische Spaltung der quartären Schiffschen Base in sekundäres Amin und Aldehyd ganz zurücktritt. In bestimmten Fällen läßt sich der Isochinolin-Ringschluß sogar vom sekundären Amin ausgehend erreichen, wie ein Versuch mit dem Hydrochlorid des N-Benzylcyclohexenyl-äthylamins zeigt:



Erhitzt man eine wäßrige Lösung des sekundären Amin-Salzes XXXVII mit Benzaldehyd, so setzt trotz der Schwerlöslichkeit des Benzaldehyds in Wasser eine Reaktion ein, die langsam in Richtung der Cyclisierung fortschreitet. Nach 6-stünd. Reaktionsdauer wird die kristalline Oxybase XXXIX in etwa 25-proc. Ausbeute erhalten. Wir erblicken in dieser Reaktion einen Hinweis darauf, daß die früher durch direkte Vereinigung der Schiffchen Base mit Dimethylsulfat erhaltene quartäre Verbindung XXXI noch in der offenen Form vorliegt und sich erst beim Aufnehmen in Wasser cyclisiert.

Die neue Oxybase XXXIX spaltet beim Erwärmen mit Säuren leicht Wasser ab und geht dabei in die kristalline Verbindung XXXVIII über, welche auch direkt und präparativ ergiebiger aus dem Gemisch von Benzaldehyd und trockenem Hydrochlorid XXXVII durch Erhitzen mit etwas Chlorzink erhalten wird. Gleichzeitig entsteht eine isomere, etwas niedriger schmelzende Verbindung, die etwas leichter in Methanol löslich ist. Die Reinigung des Reaktionsproduktes XXXVIII wird dadurch erschwert. Die Richtigkeit der Formel ergibt sich einmal aus der katalytischen Dehydrierung mit Palladium, welche unter Abspaltung des Benzylrestes vom Stickstoff und Aromatisierung der Ringe zum 1-Phenylisochinolin XXVII führt. Andererseits kann man zunächst das Jodmethylat XL herstellen und dieses trocken erhitzen; dabei wird Benzyljodid abgespalten und das bereits oben auf anderen Wegen gewonnene 1-Phenyl-2-methyl-oktahydroisochinolin XXXII mit ditertiärer Doppelbindung gebildet.

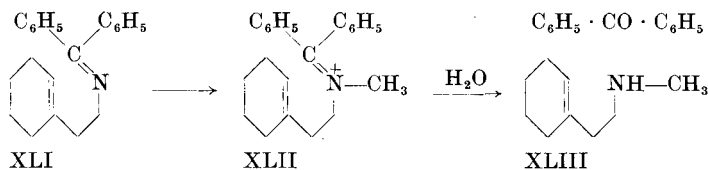
III. Cyclohexenyl-äthylamin und Benzophenon

Es erscheint beinahe überflüssig, nun auch die Reaktionsprodukte des Cyclohexenyl-äthylamins mit Ketonen zu untersuchen, weil die möglicherweise aus ihnen herstellbaren 1,1-disubstituierten Oktahydroisochinolin-Derivate kein praktisches Interesse besitzen. Und doch bringen gerade diese Versuche ein wertvolles Ergebnis.

Primäre Amine und Ketone lassen sich nur bei hoher Temperatur und in Gegenwart spezifischer Katalysatoren miteinander zu Azomethinen vereinigen. In unserem Falle folgt man am besten einem von G. Reddelien⁴⁾ gegebenen Vorbild, indem man als Kondensationsmittel das aus Cyclohexenyl-äthylamin und Chlorzink ohne weiteres erhältliche kristalline Komplexsalz $[\text{Zn}(\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N})_2]\text{Cl}_2$ verwendet. Mit Hilfe dieses Salzes kann man Benzophenon und Cyclohexenyl-äthylamin nahezu quantitativ in das entsprechende Azomethin (XLI) überführen.

⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2476 (1910).

Die neue Verbindung XLI stellt ein gut destillierbares Öl dar, welches durch verd. Säuren rasch in die Komponenten gespalten wird. Das nach der gleichen Methode herstellbare Azomethin aus Acetophenon und Cyclohexenyl-äthylamin ist etwas beständiger; es kann in kalter verd. Salzsäure gelöst und aus dieser Lösung mit



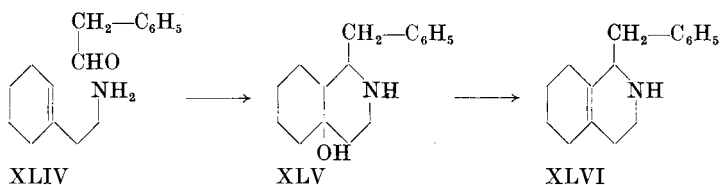
verd. Lauge unverändert wieder abgeschieden werden. Beide Azomethine verbinden sich mit Dimethylsulfat. Für das aus dem Benzophenon-Derivat entstehende quartäre Salz ist die Formel XLII angegeben. Dieses Salz ist nach den bisherigen Methoden nicht cyclisierbar; mit Wasser zerfällt es in Benzophenon und N-Methylcyclohexenyl-äthylamin (XLIII). Die Spaltung wird durch Zusatz von Alkali beschleunigt. Ähnlich verhält sich die entsprechende Verbindung aus Acetophenon, während bei rein aliphatischen Ketonen eine Cyclisierung vorzuherrschen scheint.

Kürzlich haben Schneider und Hellerbach²⁾ das Cyclohexenyl-äthylamin mit Ameisensäure-methylester kondensiert und aus der Formylverbindung durch Reduktion mit Lithium-aluminium-hydrid die gleiche sekundäre Base XLIII erhalten. Präparativ hat unser Verfahren den Vorteil, daß man ohne Isolierung der Zwischenstufen vom Cyclohexenyl-äthylamin in einem Arbeitsgang zum N-Methyl-Derivat kommt; die Ausbeute beträgt 87% d. Th. Der Reddelien-Katalysator und das eingesetzte Keton werden quantitativ zurückgewonnen. Das auf diese Weise nunmehr leicht zugängliche sekundäre Amin hat die später folgenden Versuche entscheidend gefördert.

IV. Cyclohexenyl-äthylamin und Phenylacetaldehyd

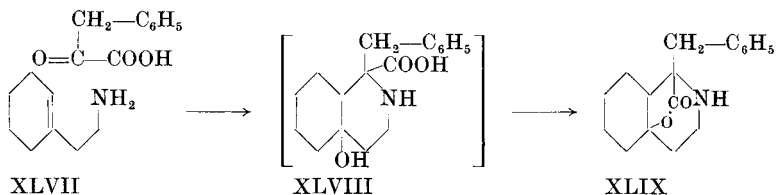
Der Phenylacetaldehyd ist sehr leicht polymerisierbar; in Berührung mit starken Säuren oder Alkalien verwandelt er sich fast augenblicklich in eine zähe Masse. Mit primären organischen Basen vereinigt er sich unter starker Wärmeentwicklung und Abscheidung von Wasser zu einem braunen Reaktionsprodukt von so unerfreulichen Eigenschaften, daß man kaum von einer Schiffischen Base sprechen kann. Auch die Umsetzung mit unserem Cyclohexenyl-äthylamin liefert nur ein dunkles Öl, aus dem sich keine definierten Stoffe isolieren lassen. Versucht man, durch Zugabe von Säuren, durch Verwendung von Pufferlösungen oder durch Quartärisierung

mit Dimethylsulfat eine Cyclisierung zu erreichen, so verharzt das gesamte Material. Damit erweisen sich hier alle Methoden, welche in den vorhergehenden Abschnitten erfolgreich gewesen sind, als unbrauchbar. Wir haben deshalb versucht, durch Lösen der Ausgangsstoffe in Benzol und langsames Eintropfen von Salzsäure zum Ziel zu kommen, in der Hoffnung, daß durch das Arbeiten in zwei nicht mischbaren Phasen eine Verharzung des Phenylacetaldehyds weniger rasch erfolgt. In der Tat wird auf diese Weise ein auswertbarer, wenn auch sehr bescheidener Umsatz erzielt.



Während mehr als 95% des Gemisches aus Cyclohexenyl-äthylamin und Phenylacetaldehyd XLIV verharzen, bildet der Rest ein destillierbares Produkt, aus dem sich die kristalline Oxybase XLV isolieren läßt⁵⁾. Anschließende Wasserabspaltung liefert das 1-Benzyl-oktahydroisochinolin XLVI, welches als „Morphinan-Vorstufe“ in einer unserer früheren Arbeiten¹⁾ bereits beschrieben worden ist. Andererseits läßt sich die Oxybase mit Phosphorsäure in der Hitze auch direkt zum Morphinan cyclisieren. Neben der kristallinen Oxyverbindung XLV enthält das destillierbare Produkt noch eine ölige Base, welche die gleiche Bruttozusammensetzung C₁₆H₂₁N wie die Morphinan-Vorstufe XLVI besitzt, mit ihr aber nicht identisch ist. Wir nehmen an, daß sie sich von der letzteren durch die Stellung der Doppelbindung unterscheidet; wegen der geringen Mengen der zur Verfügung stehenden Substanzen haben wir aber auf eine nähere Charakterisierung verzichten müssen.

In dem Bestreben, das Cyclisierungsverfahren zu verbessern, haben wir an Stelle des freien Phenylacetaldehyds andere verwandte Stoffe mit Cyclohexenyl-äthylamin zu kondensieren versucht. Mit dem Diäthylacetal des Phenylacetaldehyds wird aber kein besseres



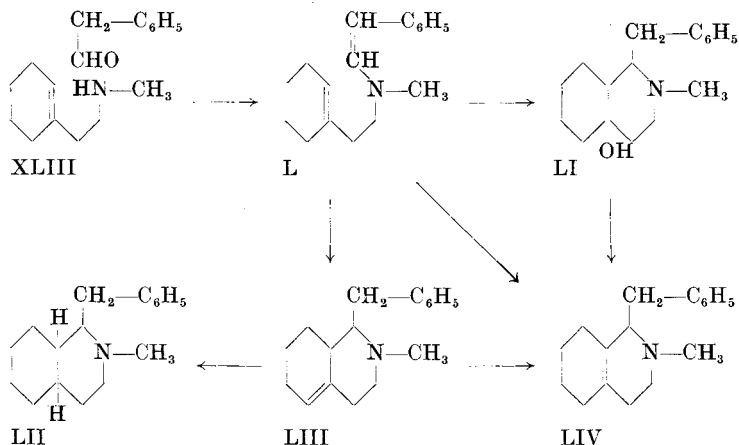
⁵⁾ Diese Verbindung wurde in unserem Institut zuerst dargestellt und richtig formuliert durch G. Rockstroh, Diplomarbeit, Kiel, September 1950.

Ergebnis erzielt. Die Verwendung von Phenylbrenztraubensäure führt dagegen zu unerwünschten Folgeprodukten.

Erwärmt man nämlich das Gemisch XLVII aus Phenylbrenztraubensäure und Cyclohexenyl-äthylamin mit verd. Salzsäure, so entsteht eine kristalline Verbindung von der Zusammensetzung $C_{17}H_{21}O_2N$, der wir die Formel XLIX zuschreiben. Man erhält die gleiche Verbindung, wenn man von der α -Acetamino-zimtsäure ausgeht, die sich unter dem Einfluß der Säure in Phenylbrenztraubensäure umwandelt. Die Entstehung des Lactons dürfte ganz ähnlich wie die vorher beschriebenen Ringschlüsse zu erklären sein, indem sich zunächst die γ -Oxysäure XLVIII bildet, welche sich unter den Bedingungen der Synthese zu XLIX lactonisiert. Das Reaktionsprodukt ist sehr beständig; auch beim Erhitzen auf höhere Temperaturen spaltet es kein CO_2 ab und ist deshalb für eine weitere Verarbeitung ungeeignet.

V. N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin und Phenylacetaldehyd

Im Gegensatz zum Cyclohexenyl-äthylamin reagiert das sekundäre Amin XLIII glatt mit Phenylacetaldehyd. Die Verharzung tritt jetzt weitgehend zurück zugunsten eines in über 75-proc. Ausbeute entstehenden i. V. destillierbaren Öles, dessen Analyse auf die Formel $C_{17}H_{23}N$ stimmt. Der Stoff nimmt bei der katalytischen Hydrierung 2 Mol Wasserstoff auf; die entstehende hydrierte Base wird durch ein in Wasser schwer lösliches, kristallines Hydrochlorid charakterisiert. Andererseits zerfällt das Kondensationsprodukt unter der Einwirkung von verd. Säuren momentan in Ausgangsamin und Aldehydharz. Dieses Verhalten spricht für eine Enamin-Struktur, der die Formel L Rechnung trägt.

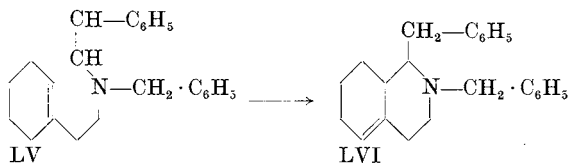


Trotz seiner großen Empfindlichkeit gegenüber verd. Säuren läßt sich der neue Stoff L durch starke Säuren leicht cyclisieren. Je nach den Bedingungen der Reaktion erhält man dabei 3 verschiedene Produkte, teilweise entstehen auch mehrere Stoffe nebeneinander. Die Behandlung mit 50-proc. Schwefelsäure bei Raumtemperatur liefert ein Basengemisch, aus dem die kristalline Oxybase LI bequem in reiner Form gewonnen werden kann. Die überwiegende Menge des Cyclisierungsproduktes bleibt ölig. Sie besteht in der Hauptsache aus der ungesättigten Base LIII, die aber aus dem Gemisch nur schwierig rein zu erhalten ist. Sie wird am besten präparativ aus dem Enamin L durch Behandlung mit sirupöser Phosphorsäure bei Raumtemperatur dargestellt. Diese Cyclisierung verläuft nicht über die Oxybase LI als Zwischenstufe, da die Oxybase unter den gleichen Bedingungen mit sirupöser Phosphorsäure bei Raumtemperatur unverändert bleibt.

Die Konstitution der beiden Cyclisierungsprodukte ergibt sich aus der Beobachtung, daß beide beim Erhitzen mit Salzsäure die gleiche ungesättigte Base LIV liefern, die als N-Methyl-morphinan-„Vorstufe“ bereits früher auf anderem Wege dargestellt und beschrieben worden ist¹⁾. Es ist auch bekannt, daß man die letztere Verbindung katalytisch in saurer Lösung nicht hydrieren kann. Im Gegensatz dazu läßt sich unser isomeres Cyclisierungsprodukt LIII ohne weiteres in eine charakteristische Dihydroverbindung (LII) überführen. Unsere Versuchsreihe wird vervollständigt durch die Cyclisierung des Enamins L mit Schwefelsäure oder Phosphorsäure in der Hitze, wobei direkt die N-Methyl-morphinan-Vorstufe (LIV) erhalten wird.

Die Ausbeuten an den verschiedenen Cyclisierungsprodukten, die man je nach der verwendeten Säure und der gewählten Temperatur erhält, liegen alle durchschnittlich bei 70% d. Th. Hierin zeigen sich die großen Vorteile der N-Methyl-Base gegenüber dem einfachen Cyclohexenyl-äthylamin.

Aber nicht alle N-substituierten Amine dürften sich in dieser Beziehung gleich verhalten. So läßt sich bei dem nachstehend formulierten Ringschluß nur eine Ausbeute von etwa 15% d. Th. erreichen.



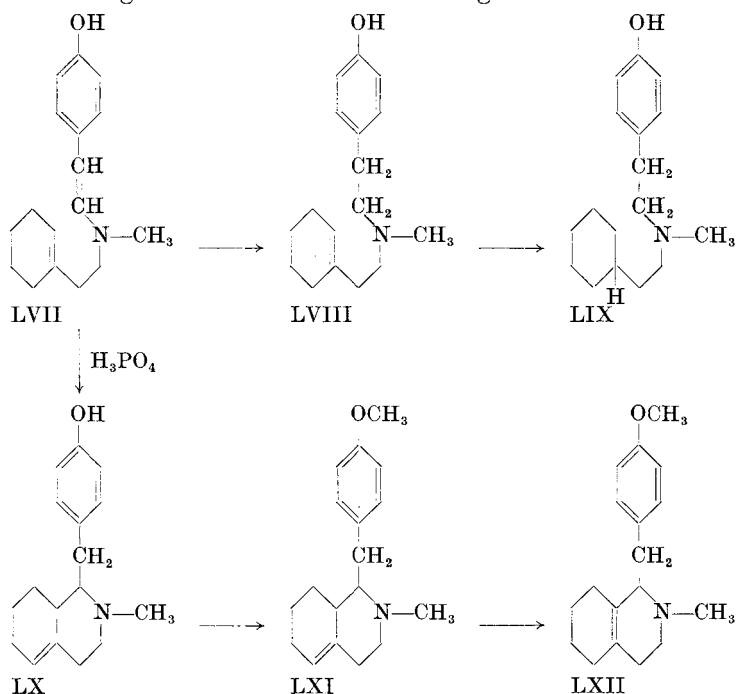
Der Ausgangsstoff LV ist sehr leicht aus N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin XXIV und Phenylacetaldehyd darstellbar. Er ist kristallin und entsteht sofort bei der Vereinigung der Komponenten

in 85-proc. Ausbeute. Seine Enamin-Natur ergibt sich aus seiner Empfindlichkeit gegenüber verd. Säuren sowie aus seiner Überführbarkeit in eine Tetrahydroverbindung, welche ein charakteristisches kristallines Hydrochlorid liefert. Die Cyclisierung mit sirupöser Phosphorsäure bei Raumtemperatur gelingt nur sehr unvollkommen, weil sich der größte Teil des Ausgangsmaterials unter Bildung von Aldehydharzen zersetzt. Das Reaktionsprodukt LVI wird nach häufigem Umkristallisieren des Pikrats einigermassen rein erhalten. Es nimmt bei der katalytischen Hydrierung in saurer Lösung 1 Mol Wasserstoff auf; durch Erhitzen mit verd. Salzsäure wird die Doppelbindung in die ditertiäre Lage verschoben und das aus einer früheren Arbeit¹⁾ bereits bekannte 1,2-Dibenzyl-oktahydro-isochinolin gebildet.

Wegen der eindeutigen Überlegenheit des N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamins haben wir bei unseren weiteren Versuchen nur noch diese sekundäre Base verwendet.

VI. N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin und Oxy-Derivate des Phenylacetaldehyds

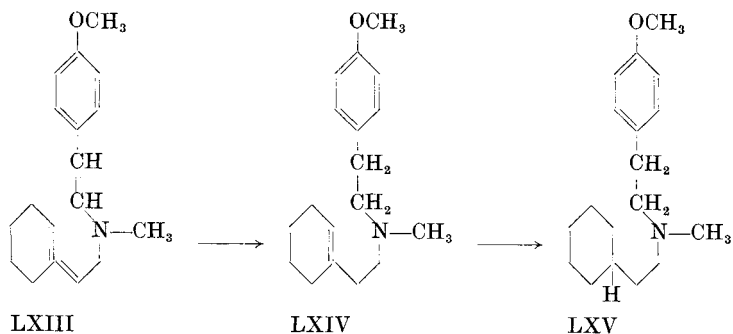
Die mit Hilfe des p-Oxyphenylacetaldehyds gewonnenen Stoffe sind in der folgenden Übersicht zusammengestellt:



Der p-Oxy-phenylacetaldehyd ist noch viel unbeständiger als der Phenylacetaldehyd. Trotzdem gibt er mit N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin in fast 50-proc. Ausbeute das gesuchte Enamin LVII. Dieses ist zwar nicht destillierbar und auch auf andere Weise nicht analysenrein zu erhalten. Praktisch muß man deshalb das Rohprodukt aus Aldehyd und Amin, welches natürlich dem Gewichte nach quantitativ entsteht, direkt weiterverarbeiten. Aus den Folgeprodukten lassen sich dann Rückschlüsse auf die Menge des im Gemisch tatsächlich vorhandenen Enamins ziehen. So liefert die katalytische Hydrierung des Rohproduktes mit Platin in Methanol unter Aufnahme von nicht ganz 1 Mol Wasserstoff in 48-proc. Ausbeute die kristalline Base LVIII. Diese hat nicht mehr die säureempfindliche Enamin-Gruppe und ist deshalb in Eisessig weiter hydrierbar zur gesättigten Base LIX, welche ebenfalls kristallin erhalten wird.

Das Enamin LVII wird durch Säuren leicht gespalten und läßt sich auch nur sehr schlecht cyclisieren. Das Cyclisierungsprodukt LX ist wie die offenen Phenolbasen kristallin, ein glücklicher Umstand, der seine Auffindung nach Chromatographie an Silene-Celite überhaupt erst ermöglicht hat. Der Konstitutionsbeweis wird durch Methylierung mit Diazomethan erbracht. Man erhält auf diese Weise die ölige Methoxybase LXI, welche ein kristallines Pikrat liefert, katalytisch hydrierbar ist und sich durch verd. Salzsäure zum bekannten¹⁾ 1-Anisyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin LXII isomerisieren läßt.

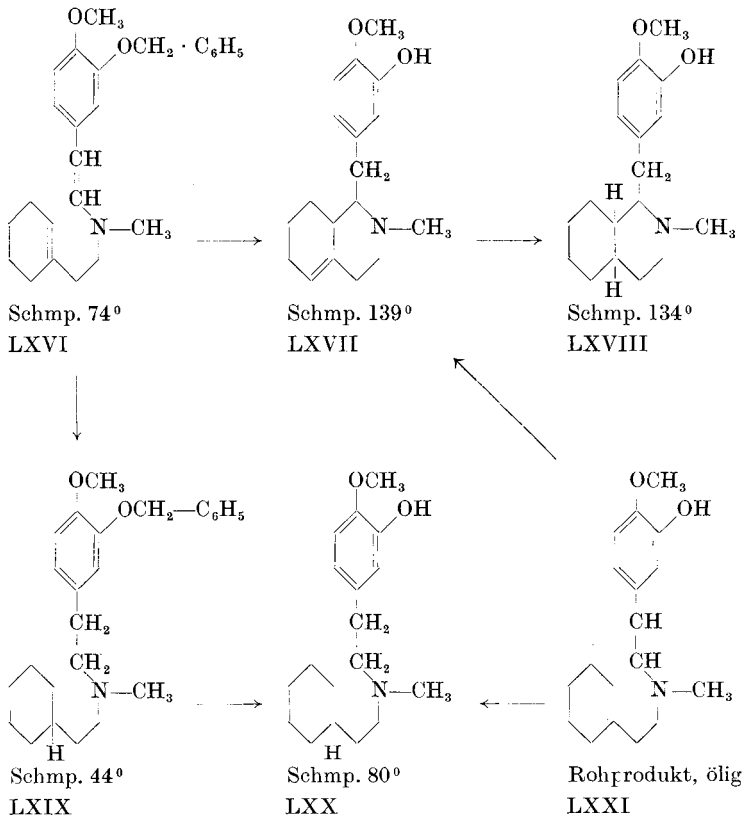
Die beiden letzten Isochinolinderivate lassen sich bequemer darstellen, wenn man vom weniger empfindlichen p-Methoxy-phenylacetaldehyd ausgeht. Dieser Aldehyd vereinigt sich mit N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin zu einem öligen Rohprodukt, dessen Gehalt an Enamin LXIII durch katalytische Hydrierung zu etwa 70% ermittelt wird.



Mit Platin-Katalysator in Methanol entsteht unter Aufnahme von etwa 1 Mol Wasserstoff die ungesättigte tertiäre Base LXIV, welche durch ihr kristallines Pikrat gekennzeichnet wird. Führt man, die Hydrierung mit Platin-Katalysator in Eisessig zu Ende, so entsteht die gesättigte Base LXV, welche ebenfalls ein kristallines Pikrat gibt.

Das neue substituierte Enamin LXIII ist im Gegensatz zum vorherigen phenolischen Enamin LVII leicht cyclisierbar. Mit sirupöser Phosphorsäure bei Raumtemperatur liefert es das schon oben formulierte Isochinolinderivat LXI; beim Erhitzen mit 50-proc. Schwefelsäure erhält man glatt die entsprechende isomere Base LXII.

Die in der nachfolgenden Übersicht zusammengestellten Abkömmlinge des Homoisovanillins und seines Benzyläthers erfordern zu ihrer Herstellung höchste experimentelle Sorgfalt, denn schon



die genannten Ausgangsaldehyde sind äußerst empfindliche und nicht ganz leicht darstellbare Substanzen⁶⁾). Glücklicherweise sind auch hier die meisten Reaktionsprodukte kristallin.

Vereinigt man äquivalente Mengen von Benzyl-homoisovanillin und N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin, in wenig Methanol gelöst, so kristallisiert sofort das reine Enamin LXXVI aus. Die Ausbeute beträgt, bezogen auf den frisch bereiteten Aldehyd, 63% d. Th. Beim Behandeln mit Phosphorsäure bei Raumtemperatur entsteht neben viel Harz das Cyclisierungsprodukt LXXVII, dessen Konstitution durch seine Hydrierbarkeit in saurer Lösung zum Dekahydro-isochinolin LXXVIII bewiesen wird. Bei der Cyclisierung wird somit die schützende Benzylgruppe aus der 3'-Stellung des aromatischen Kernes abgespalten.

Das freie Homoisovanillin gibt mit N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin ein öliges Rohprodukt, dessen Gehalt an Enamin LXXI durch katalytische Hydrierung bestimmt wird. Man erhält in 50-proc. Ausbeute dieselbe Tetrahydroverbindung LXX, die auch aus dem kristallisierten Enamin LXXVI durch aufeinanderfolgende Hydrierung mit Platin zu LXIX und dann mit Palladium zu LXX gewonnen wird. Auch das ölige Rohprodukt LXXI läßt sich durch Behandlung mit Phosphorsäure bei Raumtemperatur cyclisieren; man erhält dabei das schon aus dem Enamin-benzyläther LXXVI direkt gewonnene 1-(3'-Oxy-4'-methoxy-benzyl)-2-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin LXXVII vom Schmp. 139°. Dieser Stoff besitzt als Ausgangsmaterial zur Synthese natürlicher Morphin-Abkömmlinge¹⁾ ein besonderes Interesse. Mit seiner Darstellung ist das Endziel der vorliegenden Untersuchungsreihe erreicht.

Beschreibung der Versuche

I. Versuche mit Formaldehyd

N-Oxymethyl-cyclohexenyl-äthylamin (VIII)

7,5 g Cyclohexenyl-äthylamin (VII) werden unter starkem Rühren mit 8,9 ccm einer 20-proc. Formalinlösung vermischt. Die Reaktion setzt unter starker Erwärmung ein und wird durch kurzes Erhitzen auf dem Dampfbad vervollständigt. Nach dem Erkalten wird in Äther aufgenommen und nach dem Trocknen das Lösungsmittel wieder abdestilliert. Es hinterbleiben 8,1 g eines zähflüssigen, fast farblosen Öles, welches unlöslich in Wasser und leichtlöslich in organischen Lösungsmitteln ist.

⁶⁾ C. Schöpf u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **544**, 30 (1940).

Das Diacetat (IX) wird in der üblichen Weise durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin in 80-proc. Ausbeute dargestellt. Es ist ein farbloses Öl vom Sdp. 97°/0,003 mm.

$C_{13}H_{21}O_3N$ (239,3)	Ber. C 65,69	H 8,85	N 5,85	Acetyl 36,0
	Gef. » 64,91	» 9,12	» 5,87	» 35,2

Bei der katalytischen Hydrierung mit Pt in Äthanol nimmt das Diacetat 1 Mol Wasserstoff auf.

10-Oxy-dekahydro-isochinolin (XI)

15,8 g der vorstehenden Oxy-methyl-Verbindung werden durch kräftiges mechanisches Rühren in 17 ccm Wasser suspendiert und unter starker Kühlung so lange mit etwa 30 ccm 5n-Salzsäure langsam versetzt, bis die Lösung klar geworden ist, ohne daß die Temperatur über 3° ansteigt. Anschließend erwärmt man zur Vervollständigung der Reaktion noch kurze Zeit auf dem Wasserbad, dampft i. V. zur Trockne und kristallisiert das zurückbleibende Hydrochlorid aus Alkohol um. Schmp. 243°. Ausbeute 12,7 g = 65% d. Th.

Zur Gewinnung der freien Base löst man das Hydrochlorid in wenig Wasser, fügt unter Kühlung festes Natriumhydroxyd hinzu, bis sich eine ölige Schicht abscheidet, nimmt diese in Chloroform auf, trocknet über Natriumsulfat, dampft ab und kristallisiert den Rückstand aus Benzol unter Zusatz von wenig Petroläther um. Die Base schmilzt bei 117°, ist sublimierbar und löst sich leicht in Wasser.

$C_9H_{17}ON$ (155,2)	Ber. C 69,63	H 11,04	N 9,02
	Gef. » 69,83	» 11,06	» 8,81

Die gleiche Base wird erhalten, wenn man 6,0 g Cyclohexenyl-äthylaminhydrochlorid und 0,22 g Formaldehyd in 150 ccm m/15-Phosphatpuffer bei 25° etwa 3 Tage stehen läßt. Man dampft i. V. zur Trockne, nimmt in Alkohol auf, fügt eine alkohol. Natriumäthylat-Lösung aus 1,1 g Na hinzu, filtriert und dampft das Filtrat i. V. wiederum zur Trockne. Der Rückstand wird in siedendem Benzol aufgenommen, filtriert, ein wenig eingeengt und mit Petroläther solange versetzt, als gerade eine Trübung bestehen bleibt. Beim Erkalten fällt ein feinkristallines Pulver aus, zu dessen Reinigung ein einmaliges Sublimieren ausreicht. Schmp. 117°, Ausbeute 5,0 g = 87% d. Th. Aus der benzolischen Mutterlauge lassen sich noch weitere 0,3 g = 4% d. Th. gewinnen.

Beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in Pyridin liefert die Substanz nur eine Monoacetylverbindung (XII), Schmp. 110° (aus Benzol + Petroläther).

$C_{11}H_{19}O_2N$ (197,3)	Ber. C 66,97	H 9,71	N 7,10
	Gef. » 67,04	» 9,57	» 7,12

2-Methyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (X)

0,95 g der vorstehenden Base (Schmp. 117°) werden mit 2,5 ccm 85-proc. Ameisensäure und 0,47 ccm 40-proc. Formalin-Lösung mehrere Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit Salzsäure versetzt, abgedampft und die nach Alkali-Zusatz ausgeschiedene Base in Äther aufgenommen und i. V. destilliert: Sdp. 130°/10, $[n]_D^{19} = 1,5073$, Ausbeute 85%. Das Hydrochlorid vom Schmp. 196° (aus Alkohol-Äther) bildet langgestreckte Prismen, die oft zu Büscheln verwachsen sind.

$C_{10}H_{20}ONCl$ (205,0)	Ber. C 58,38	H 9,80	N 6,81
	Gef. » 58,48	» 10,03	» 6,83

Oktahydro-isochinoline (Gemisch XIV)

9,6 g des Hydrochlorids von XI werden mit 24 ccm 20-proc. Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluß im Stickstoffstrom gekocht. Die Hauptmenge der Säure wird durch Abdampfen i. V. entfernt, worauf man alkalisch macht, in Äther aufnimmt und destilliert. Man erhält 90% d. Th. eines Basengemisches, welches im Wasserstrahlvakuum zwischen 80° und 110° siedet. Das Öl färbt sich an der Luft und im Licht langsam braun, es zieht die Kohlensäure der Luft an und bildet dann ein kristallines Carbonat.

Durch fraktionierte Destillation kann man 3 Fraktionen abtrennen, deren Siedepunkte bei etwa 85°, 95° und 105°/12 liegen. Aus jeder dieser Fraktionen ist ein charakteristisches Pikrat gewinnbar, welches bei 164°, 172° bzw. 165° schmilzt. Paarweise miteinander gemischt, geben die Pikrate eine Depression der Schmelzpunkte. Nur die beiden zuletzt genannten Pikrate werden näher untersucht; die Elementaranalyse ergibt, daß es sich um Oktahydro-isochinolin-Pikrate (XIV) handeln muß.

$C_{15}H_{18}N_4O_7$ (366,3)	Ber. C 49,18	H 4,95	N 15,31
Pikrat Schmp. 172°	Gef. » 49,18	» 4,98	» 15,87
Pikrat Schmp. 165°	» » 49,22	» 5,06	» 15,87

Die zweite Fraktion vom Sdp. 95°/12 wird mit Palladium-Kohle 3 Stunden auf 180° erhitzt. Das in 50-proc. Ausbeute entstehende basische Reaktionsprodukt liefert ein bei 144° schmelzendes Pikrat, das identisch ist mit dem bekannten Pikrat des Bz-Tetrahydro-isochinolins¹⁾ (Mischschmelzpunkt). Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in saurer Lösung nimmt die gleiche Oktahydro-isochinolin-Fraktion 1 Mol Wasserstoff auf. Das Pikrat des Hydrierungsproduktes schmilzt bei 148—150°. *cis*-Dekahydro-isochinolinpikrat²⁾ schmilzt bei 150°.

2-Methyl-oktahydro-isochinoline (Gemisch XIII)

Wird das 2-Methyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin-hydrochlorid vom Schmp. 196° mit 20-proc. Salzsäure behandelt, und wie im vorstehenden Versuch aufgearbeitet, so gewinnt man ein Gemisch ungesättigter Basen (XIII), welches im Bereich von 87° bis 120°/10 siedet. Das Gemisch läßt sich weder durch fraktionierte Destillation noch durch Umkristallisieren des Pikrates in einheitliche Stoffe überführen. Ein Rohpikrat schmilzt bei 183° (aus Alkohol) und gibt Analysenwerte, die auf ein Oktahydro-isochinolin-pikrat stimmen, ohne daß die Beimengung isomerer Stoffe ausgeschlossen ist.

$C_{16}H_{20}N_4O_7$ (380,3)	Ber. C 50,52	H 5,30	N 14,73
	Gef. » 50,52	» 5,45	» 14,79

10-Chlor-dekahydro-isochinolin (XVIII)

1 g 10-Oxy-dekahydro-isochinolin-hydrochlorid (XVII) wird mit 30 ccm Eisessig, der zuvor bei 0° mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt ist, im Einschlußrohr 4 Stunden auf 100° erwärmt. Nach dem Erkalten dampft man i. V. ab, überschichtet den Rückstand mit Chloroform und fügt unter Eiskühlung 2 n-Sodalösung hinzu. Die Chloroformschicht wird getrocknet und abgedampft. Der kristalline Rückstand liefert ein Pikrat vom Schmp. 151° (aus Alkohol). Die Ausbeute beträgt 93% d. Th.

$C_{15}H_{10}ClN_4O_7$ (402,5)	Ber. C 44,73	H 4,75	N 13,91	Cl 8,80
	Gef. » 44,93	» 4,75	» 14,36	» 9,46

²⁾ B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2617 (1948).

1,2,3,4,5,6,7,8-Oktahydro-isochinolin (XIX)

23,1 g Cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorid (XVI) werden mit Formaldehyd bei $p_H = 6,3$ (Phosphatpuffer) wie oben beschrieben zum 10-Oxy-dekahydro-isochinolin-hydrochlorid umgesetzt. Man erhitzt das erhaltene Rohprodukt mit 74 ccm konz. Salzsäure in einem Druckgefäß 2 Stunden auf 100° und arbeitet wie vorstehend beim 10-Chlor-dekahydro-isochinolin beschrieben auf. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms hinterbleibende Rückstand wird mit 70 ccm einer 35-proc. Lösung von Kaliumhydroxyd in Methanol in einer Stickstoff-atmosphäre 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man säuert anschließend mit verd. Säure an, vertreibt das Methanol durch Einengen i. V., entfernt nicht-basische Produkte durch einmaliges Ausäthern, macht wieder alkalisch, extrahiert mit Äther, trocknet die ätherische Schicht und dampft ab. Der ölige Rückstand wird i. V. destilliert. Man erhält 14,2 g (72% d. Th., bz. auf Cyclohexenyl-äthylamin) eines bei $93^\circ/12$ siedenden Öles. Die Substanz ist frei von Isomeren und liefert ein charakteristisches, einheitliches Hydrochlorid vom Schmp. 150° .

$C_9H_{16}ClN$ (173,6)	Ber. C 62,24	H 9,29	N 8,06
	Gef. » 62,41	» 9,45	» 7,95

Auch das entsprechende Pikrat ist sofort rein und schmilzt bei 172° ; es ist identisch mit dem oben beschriebenen Pikrat aus der Mittelfraktion der Oktahydro-isochinoline XVI.

2-Methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XX)

14,2 g der vorstehenden Base werden mit 42 ccm 85-proc. Ameisensäure und 7,8 ccm 40-proc. Formalin langsam auf 100° erwärmt. Nach 8 Stunden wird unter Kühlung mit konz. Salzsäure angesäuert, i. V. abgedampft, mit Alkali versetzt und das ausgeschiedene Öl nach dem Aufnehmen in Äther destilliert. Man erhält 13,7 g einer einheitlichen, leicht beweglichen, farblosen Flüssigkeit vom Sdp. $94^\circ/10$; $[n]_D^{18} = 1,5009$. Die Base färbt sich an der Luft und im Licht langsam rotbraun. Das aus Alkohol sehr gut kristallisierende Pikrat schmilzt bei 187° .

$C_{16}H_{20}O_7N_4$ (380,3)	Ber. C 50,52	H 5,30	N 14,73
	Gef. » 50,58	» 5,40	» 14,75

Dieses Pikrat zeigt mit dem oben aus dem Gemisch XIII erhältlichen Roh-Pikrat vom Schmp. 183° gemischt einen Schmp., der zwischen 183° und 187° liegt.

2-Methyl-9-10-trans-dioxy-dekahydro-isochinolin (XXI)

6,4 g der vorstehenden Base XX werden in 4,2 ccm 2n-Schwefelsäure gelöst und in der Kälte mit 370 ccm einer 0,25n-Lösung von Peressigsäure in Wasser versetzt. Die Mischung bleibt 4 Stunden bei 0° stehen. Man leitet in der Wärme SO_2 ein, bis eine Probe mit angesäuerter Kaliumjodidlösung kein Jod mehr ausscheidet. Man engt dann i. V. auf etwa 100 ccm ein, fügt 30 ccm einer 10-proc. Perchlorsäure hinzu, macht nach einer Stunde alkalisch und nimmt in Chloroform auf. Der nach dem Trocknen und Abdampfen der Chloroformlösung hinterbleibende Rückstand wird aus niedrigsiedendem Petroläther umkristallisiert: flache, farblose Kristalle vom Schmp. 82° , die sich gut in organischen Lösungsmitteln, auch etwas in Wasser, lösen. Ausbeute 6,3 g = 80% d. Th.

$C_{10}H_{19}O_2N$ (185,3)	Ber. C 64,83	H 10,34	N 7,56
	Gef. » 65,47	» 10,40	» 7,53

Der Stoff wird beim Kochen in benzolischer Lösung mit Phthalsäureanhydrid nicht verändert. Er gibt keine Reaktion mit Nesslers Reagenz. Perjodsäure wird nicht verbraucht. Durch eine konz. Lösung von Bleitetraacetat in Eisessig bei 40° wird er jedoch innerhalb 24 Stunden unter Verbrauch von 1 Atom O quantitativ gespalten.

II. Versuche mit Benzaldehyd

N-Benzyliden-cyclohexenyl-äthylamin (XXIII)

12,5 g Cyclohexenyl-äthylamin, 10,6 g Benzaldehyd, in je 25 cem Alkohol gelöst, werden miteinander vereinigt, wobei sich die Mischung anfangs beträchtlich erwärmt. Man läßt 12 Stunden stehen, dampft ab und erhält durch Destillation 20,8 g (97% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp. 102°/0,06. Die Schiffsche Base färbt sich an der Luft langsam braun.

N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin (XXIV)

Die vorstehend beschriebene alkohol. Lösung der Schiffschen Base wird direkt unter Zusatz von Palladium-Kohle und konz. Ammoniaklösung hydriert. Nach etwa 6 Stunden ist die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen. Man arbeitet wie üblich auf und erhält in nahezu quantitativer Ausbeute ein farbloses, zähflüssiges Öl vom Sdp. 130°/0,01. Es wird zweckmäßig über das Hydrochlorid gereinigt, welches man aus der alkohol. Lösung der Base durch Zugabe von Salzsäure direkt kristallin erhält und welches aus 50-proc. Methanol umkristallisiert werden kann: Farblose, schuppige Kristalle vom Schmp. 227°. Durch Zugabe von Alkali wird die Base wieder in Freiheit gesetzt und nochmals i. V. destilliert.

$C_{15}H_{21}N$ (215,2)	Ber. C 83,64	H 9,85	N 6,50
	Gef. » 83,65	» 9,55	» 6,23

Die Base liefert ein kristallines saures Oxalat vom Schmp. 232° (aus verd. Äthanol).

$C_{17}H_{23}O_4N$ (305,2)	Ber. C 66,84	H 7,60	N 4,59
	Gef. » 67,18	» 7,61	» 4,70

Das Pikrat kristallisiert aus Methanol und schmilzt bei 124°.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin (Adams) in Methanol nimmt die Base ein Mol Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt liefert ein kristallines Hydrochlorid vom Schmp. 170° (aus Essigester).

N-(α -Chlorbenzyl)-cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorid (XXII)

In eine siedende Lösung von 12,0 g *N-Benzyliden-cyclohexenyl-äthylamin* XXIII in Benzol wird unter Rühren ein mäßiger Strom trocknen Chlorwasserstoffs eingeleitet. Nach etwa 45 Min. läßt man abkühlen, saugt den entstandenen farblosen Niederschlag ab, wäscht mit niedrigsiedendem Petroläther und trocknet im Exsikkator. Ausbeute 14,2 g = 88% d. Th. Für die weiteren Versuche wird dieses Produkt verwendet.

Zur Analyse wird das Salz aus Alkohol umkristallisiert. Es bildet farblose, kleine Nadeln vom Schmp. 199°. Zur Bestimmung der abspaltbaren Salzsäure wird eine alkohol. Lösung mit 0,1 n-Kalilauge unter Zusatz von Phenolphthalein als Indikator titriert. In der so neutralisierten Lösung wird zur Kontrolle das Chlor-Ion nach Mohr bestimmt.

$C_{15}H_{21}Cl_2N$ (286,2)	Ber. HCl 25,48	Cl 24,77
	Gef. » 25,61	» 25,09

1-Phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXVI)

5,3 g des vorstehenden Salzes werden in einem Ölbad langsam auf 200° erhitzt. Es entweicht reichlich Chlorwasserstoff. Man läßt nach etwa 45 Min. abkühlen, nimmt in 30 ccm Methanol unter Erwärmen auf, fügt 12 ccm einer etwa 20-proc. Lösung von Kaliumhydroxyd in Methanol hinzu und erhitzt 1 Stunde unter Rückfluß. Dann wird mit etwa dem gleichen Volumen Wasser versetzt, mit verd. Salzsäure angesäuert und durch Abdampfen i. V. der größte Teil des Methanols entfernt. Man macht wieder alkalisch, nimmt die ausgeschiedene ölige Base in Äther auf, dampft ab und destilliert. Bei 115°/0,3 (R)⁸⁾ geht sehr langsam ein äußerst zähes, chlorfreies Öl über, welches in der Vorlage allmählich kristallisiert. Die Ausbeute beträgt 3,7 g = 93% d. Th. Die Substanz färbt sich beim Aufbewahren langsam dunkel; sie läßt sich durch Auflösen in niedrigsiedendem Petroläther und Abkühlen über fester Kohlensäure umkristallisieren und schmilzt dann bei 41—43°.

Das Pikrat kristallisiert aus verd. Alkohol und schmilzt sehr unscharf, indem es bereits bei 95° sintert und erst bei 130° eine klare Schmelze liefert.

$C_{21}H_{22}O_7N_4$ (442,4)	Ber. C 57,01	H 5,01	N 12,66
	Gef. » 56,90	» 4,81	» 12,60

Wird die Base mit Palladium-Kohle im Ölbad etwa 5 Stunden auf 250° erhitzt, so erhält man nach dem Destillieren in 30-proc. Ausbeute das 1-Phenylisochinolin (XXVII) vom Schmp. 93° (aus Petroläther). Das Pikrat schmilzt bei 164°. Die Identität wird durch Mischproben mit authentischem Material bewiesen.

1-Phenyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin (XXVIII)

4,0 g N-(α -Chlorbenzyl)-cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorid werden mit 20 ccm Dimethylanilin 30 Min. zum Sieden erhitzt. Man zerlegt mit verd. Natronlauge und Äther und gewinnt das Reaktionsprodukt aus der äther. Schicht durch Destillation. Sdp. 120°/0,03 (R), Ausbeute 2,1 g = 70% d. Th. Die ölige Substanz färbt sich an der Luft langsam gelb. Sie liefert ein charakteristisches Hydrochlorid, welches aus Essigester umkristallisiert bei 225° (Zers.) schmilzt.

$C_{15}H_{20}ClN$ (249,8)	Ber. C 72,12	H 8,07	N 5,61
	Gef. » 72,12	» 8,02	» 5,10

Die ölige Base wird durch Erhitzen mit 20-proc. Salzsäure (4 Stunden) in das 1-Phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin umgelagert (Ausbeute 67% d. Th.).

1-Phenyl-dekahydro-isochinolin (XXIX)

0,71 g der vorstehenden Base nehmen bei der katalytischen Hydrierung mit 0,2 g Platin (Adams) in 30 ccm Eisessig innerhalb 15 Min. 85 ccm Wasserstoff (= 1 Mol) auf. Das Reaktionsprodukt (Sdp. 105°/0,02 (R); 0,65 g = 91% d. Th.) läßt sich durch Lösen in Petroläther und starkes Abkühlen unter Verlusten

⁸⁾ Im folgenden bedeutet der Zusatz (R), daß der Stoff aus einer kleinen Retorte destilliert wurde. Bei kleinen Substanzmengen und hohen Siedepunkten läßt sich auf diese Weise eine scharfe Fraktionierung im Hochvakuum durchführen. Zur Beheizung der Retorte verwendet man einen passend geschnittenen, 2-teiligen Metallblock, der das Retorten-Kölbchen völlig umschließt und dessen Temperatur genau eingestellt werden kann. Die Siedepunkte beziehen sich dann auf die charakteristische Badtemperatur, bei welcher der Stoff übergeht.

umkristallisieren und schmilzt dann bei 47—49°. Das Pikrat schmilzt u. Zers. bei 195° (aus Alkohol).

$C_{21}H_{24}O_7N_4$ (444,4)	Ber. C 56,75	H 5,44	N 12,61
	Gef. » 57,22	» 5,54	» 12,42

1-Phenyl-2-methyl-dekahydro-isochinolin (XXX)

0,4 g der vorstehenden Base werden mit je 2 ccm 85-proc. Ameisensäure und 40-proc. Formalin 10 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das basische Reaktionsprodukt wird in der üblichen Weise isoliert. Sdp. 125°/0,006 (R). Es liefert ein kristallines Pikrat vom Schmp. 202° (aus Methanol).

$C_{22}H_{26}O_7N_4$ (458,2)	Ber. N 12,22	Gef. N 12,11
------------------------------	--------------	--------------

Das gleiche Produkt wird erhalten, wenn man die nachstehend beschriebene Base mit Pt (Adams) in Eisessig hydriert.

1-Phenyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXXII)

19,0 g N-Benzyliden-cyclohexenyl-äthylamin (XXIII) und 13,5 g Dimethylsulfat werden in 40 ccm Benzol gelöst und 45 Min. zum Sieden erhitzt. Die dunkel gefärbte Lösung wird anschließend mit 60 ccm 2-n-Salzsäure durchgeschüttelt. Man klärt die wäßrige salzsaure Schicht durch einmaliges Ausziehen mit Äther, macht alkalisch und nimmt das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Beim Abdampfen des Äthers scheidet sich in kleiner Menge (0,4 g) ein kristallines Nebenprodukt ab. Nach dem Filtrieren wird der Äther völlig entfernt und der Rückstand destilliert. Man erhält 10,6 g = 52% d. Th. eines farblosen Öls vom Sdp. 100°/0,1, welches sich an der Luft langsam gelb färbt.

$C_{16}H_{21}N$ (227,3)	Ber. C 84,53	H 9,31	N 6,16
	Gef. » 84,25	» 9,33	» 6,43

Das Pikrat schmilzt bei 164° (aus Alkohol).

Der gleiche Stoff wird in 82-proc. Ausbeute erhalten, wenn man das 1-Phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXVI) in der üblichen Weise mit Ameisensäure und Formalin methyliert.

1-Phenyl-2-methyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (XXXIII)

Das im vorstehenden Versuch erwähnte kristalline Nebenprodukt (0,4 g = 3% d. Th.) wird aus Benzol umkristallisiert. Es bildet seidenweiche, verfilzte Nadelchen vom Schmp. 202°, unlöslich in Wasser, löslich in verd. Salzsäure.

$C_{16}H_{23}ON$ (245,4)	Ber. C 78,32	H 9,45	N 5,71
	Gef. » 77,89	» 9,26	» 6,59

1-Phenyl-2-benzyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (XXXIX)

Eine Lösung von 5,0 g N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorid (XXXVII) (Schmp. 227°) in 100 ccm Wasser wird mit 7,0 g Benzaldehyd 6 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man als basischen Anteil ein dickes Öl, welches nach mehreren Tagen teilweise kristallisiert. Man reibt mit wenig Äther durch, filtriert ab und kristallisiert aus Essigester um. Schmp. 143°, Ausbeute 1,5 g.

$C_{22}H_{27}ON$ (321,0)	Ber. C 82,19	H 8,47	N 4,39
	Gef. » 81,92	» 8,52	» 4,54

Das Pikrat schmilzt bei 166° (aus Alkohol), das Hydrochlorid bei 223° (aus Aceton).

1-Phenyl-2-benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXXVIII)

a) 0,3 g der vorstehenden Oxybase werden mit 10 ccm 20-proc. Salzsäure 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Man macht nach dem Abkühlen alkalisch, äthert aus und kristallisiert den nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibenden Rückstand aus Methanol um. Schmp. 88°, Ausbeute 0,12 g.

b) Eine Mischung aus 20 g N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorid (XXXVII), 28 g Benzaldehyd und 0,5 g Chlorzink (wasserfrei) wird 3 Stunden auf 150° erhitzt. Die braune Schmelze wird nach dem Erkalten in 200 ccm 2n-Salzsäure gelöst, zur Entfernung neutraler Bestandteile mit Äther ausgeschüttelt und das auf Zusatz von Natronlauge sich abscheidende Öl in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit Bisulfittlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit wenig Alkohol. Man erhält so 17,9 g eines Rohproduktes vom Schmp. 74° (74% d. Th.), welches durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol gereinigt werden kann und dann bei 88° schmilzt. Beträchtliche Substanzmengen bleiben dabei in der Mutterlauge; wenn man diese aufarbeitet, so erhält man bei 80° schmelzende, z. T. isomere Produkte, die sich durch Erhitzen mit Salzsäure umlagern lassen und dann ebenfalls bei 88° schmelzen.

Die nach den beiden Verfahren erhaltenen Basen vom Schmp. 88° bilden feine weiße Nadeln, welche miteinander gemischt keine Depression des Schmelzpunktes zeigen.

$C_{22}H_{25}N$ (303,2)	Ber. C 87,07	H 8,31	N 4,62
	Gef. » 86,67	» 8,39	» 4,77

Das Pikrat schmilzt bei 178° (aus Alkohol).

Die Base nimmt bei der katalytischen Hydrierung mit Platin (Adams) in Methanol 1 Mol Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt schmilzt bei 119° (aus Alkohol); es wird ferner durch das bei 186° schmelzende Pikrat (aus Alkohol) charakterisiert.

Wenn man die Base mit Palladium-Kohle 3 Stunden auf 220° erhitzt, so entsteht in etwa 50-proc. Ausbeute 1-Phenyl-isochinolin vom Schmp. 91° (Pikrat 164°), welches keine Schmelzpunktsdepression mit einem authentischen Material zeigt.

1-Phenyl-2-benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin-jodmethylat (XL)

a) 2,0 g der vorstehenden Base werden in etwa 7 ccm Methyljodid gelöst. Nach etwa 4 Stunden beginnt die Abscheidung von Kristallen. Man läßt 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen, saugt ab, wäscht mit Alkohol nach und kristallisiert aus Methanol um. Ausbeute 2,6 g = 88% d. Th.

b) 2,0 g 1-Phenyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXXII) werden mit 1,8 g Benzyljodid versetzt. Unter starker Erwärmung bildet sich sofort ein dicker brauner Kristallbrei, der aus Methanol umkristallisiert wird. Ausbeute 1,7 g.

Die Substanz schmilzt bei 196°.

$C_{23}H_{28}NJ$ (445,1)	Ber. N 3,14	Gef. N 3,14
--------------------------	-------------	-------------

Beim Erhitzen i. V. auf etwa 250° wird Benzyljodid abgespalten. Gleichzeitig destilliert ein Öl über, welches das bei 164° schmelzende Pikrat des unter b) genannten Ausgangsmaterials liefert.

III. Versuche mit Benzophenon

Amin-Zink-Komplex

Eine Lösung von 4,2 g Zinkchlorid (0,03 Mol) in 15 ccm Wasser wird mit einer Lösung von 7,5 g Cyclohexenyl-äthylamin (0,06 Mol) in 15 ccm Aceton versetzt, worauf sich das Gemisch stark erwärmt. Man läßt 12 Stunden stehen, saugt das ausgeschiedene Komplexsalz ab, wäscht mit Wasser und einmal mit Aceton und trocknet im Exsikkator. Ausbeute 10,2 g.

Das Salz ist in der Hitze etwas löslich in Methanol, Äthanol und Chloroform, schwer löslich in Wasser, Essigester und Aceton. Aus Xylol läßt es sich gut umkristallisieren und bildet dann glänzende Blättchen vom Schmp. 192—194°.

Schiffsche Base aus Benzophenon und Cyclohexenyl-äthylamin (XLI)

Ein Gemisch aus 12,5 g Cyclohexenyl-äthylamin, 18,2 g Benzophenon, 1,2 g des vorstehenden Amin-Zink-Komplexes und 60 ccm Xylol wird in einem Zweihalskolben, versehen mit Rührer und Wasserabscheider, zum Sieden erhitzt (Ölbad). Nach etwa 4 Stunden hat sich die berechnete Menge Wasser (1,8 ccm) abgeschieden. Nach dem Abkühlen kristallisiert das eingesetzte Zink-Salz quantitativ wieder aus. Man filtriert, dampft das Lösungsmittel i. V. ab und destilliert den Rückstand i. V. der Ölpumpe. Sdp. 152°/0,07, Ausbeute 27,3 g = 94% d. Th.

Die zähflüssige Schiffsche Base färbt sich an der Luft langsam braun. Sie löst sich in kalter verd. Salzsäure und kann aus dieser Lösung, wenn man alsbald alkalisch macht, unverändert wieder ausgeschieden werden.

In gleicher Weise läßt sich Cyclohexenyl-äthylamin mit Acetophenon kondensieren. Das Reaktionsprodukt siedet bei 122°/0,1. Es wird durch kalte verd. Salzsäure sehr rasch gespalten.

N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin (XLIII)

50 g Cyclohexenyl-äthylamin, 73 g Benzophenon und 4 g Amin-Zink-Komplex werden wie vorstehend in 150 ccm sied. Xylol umgesetzt. Man entfernt das nach dem Abkühlen wieder auskristallisierende Zinksalz, versetzt mit 60 g Dimethylsulfat und erhitzt 1 Stunde auf dem Dampfbad. Dabei scheidet sich das quartäre Salz völlig ab. Anschließend wird mit 240 ccm 2n-Salzsäure kräftig und anhaltend durchgeschüttelt, die Xylolschicht entfernt und die wäßrige Schicht ohne Rücksicht auf eine darin enthaltene Trübung alkalisch gemacht. Nach einiger Zeit säuert man wieder an und äthert aus. Aus der ätherischen Schicht, sowie aus der zuvor abgetrennten Xylolschicht, gewinnt man das eingesetzte Benzophenon fast quantitativ zurück. Schließlich wird die salzsaure wäßrige Schicht wieder alkalisch gemacht und die sich abscheidende Base durch Aufnehmen in Äther isoliert. Leichtbewegliches, wasserklares Öl. Sdp. 82°/12. Ausbeute 48 g = 86% d. Th.

$C_9H_{17}N$ (139,2)

Ber. N 10,06

Gef. N 10,12

Das Pikrat schmilzt bei 140—141° und ist identisch mit einem nach Schneider und Hellerbach²⁾ hergestellten Präparat.

IV. Versuche mit Phenylacetaldehyd

1-Benzyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (XLV)

Äquivalente Mengen Cyclohexenyl-äthylamin (28 g) und Phenylacetaldehyd (27 g), in Benzol gelöst, reagieren sofort unter Erwärmung und Wasserabspaltung miteinander, was sich durch die Trübung der benzol. Lösung zu erkennen gibt.

Trocknet man die Lösung mit Natriumsulfat und dampft ab, so kann man den öligen Rückstand aus einer Retorte destillieren. Sdp. 150°/0,03. Das gelb gefärbte Öl ist sehr säureempfindlich; es ist nicht gelungen, aus diesem Öl eine definierte Verbindung zu isolieren. Es wird deshalb auf die Reinigung der Schiffschens Base verzichtet und sogleich die trübe benzolische Lösung ohne Rücksicht auf das ausgeschiedene Wasser langsam 3 Stunden unter mechanischer Rührung in 150 ccm einer Mischung aus 2 Teilen konz. Salzsäure und 1 Teil Wasser in der Kälte eingetroppt. Man läßt noch einige Stunden unter Rühren reagieren, trennt dann die salzsaure Schicht ab, versetzt diese solange mit Alkali, bis sie nur noch schwach sauer reagiert, befreit sie von den ausgeschiedenen Aldehydharzen durch Filtration, macht alkalisch, nimmt in Äther auf und destilliert zunächst den Äther, dann i. V. das nicht umgesetzte Ausgangsamin ab, welches auf diese Weise zu etwa 30% zurückgewonnen wird. Der dunkelbraune zähe Rückstand wird warm in Methanol gelöst und mit verd. Salzsäure auf dem Dampfbad bis zum Verjagen des Methanols behandelt, wobei sich wieder Aldehydharze abscheiden. Man verdünnt mit Wasser, filtriert, macht das Filtrat alkalisch, nimmt in Äther auf und destilliert. Bei 0,03 mm (R) geht zwischen 80° und 100° ein farbloses Öl über, dem bei etwa 110° ein kristallines Produkt folgt. Durch nochmalige Destillation werden ölige Fraktion (0,5 g) und kristalline Fraktion (0,8 g) möglichst sauber voneinander getrennt.

Die kristalline Fraktion gibt ein hellgelbes, in schönen Nadeln kristallisierendes Pikrat vom Schmp. 153° (aus 60-proc. Methanol).

$C_{22}H_{26}O_8N_4$ (474,5)	Ber. C 55,69	H 5,52	N 11,81
	Gef. » 55,71	» 5,20	» 12,22

Durch Zerlegung des Pikrates erhält man die freie Oxybase, welche nach dem Umkristallisieren aus Petroläther und Sublimation im Hochvakuum bei 142° scharf schmilzt.

$C_{16}H_{23}ON$ (245,4)	Ber. C 78,32	H 9,45	N 5,71
	Gef. » 78,54	» 9,09	» 5,68

Die Base liefert beim Erhitzen mit konz. Salzsäure unter Rückfluß 1-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin, welches als gut kristallisierendes Pikrat vom Schmp. 151° (aus 80-proc. Alkohol) identifiziert und mit einem authentischen Präparat¹⁾ verglichen wird. Wird die Base mit sirupöser Phosphorsäure 7 Stunden auf 150° erhitzt, so entsteht Morphinan, dessen Pikrat vom Schmp. 206° mit einer Vergleichsprobe²⁾ keine Depression gibt.

Der oben erwähnte ölige Vorlauf (0,5 g) gibt ein bei 187° schmelzendes, orangegelbes Pikrat (aus Alkohol).

$C_{22}H_{24}O_7N_4$ (456,4)	Ber. C 57,89	H 5,30	N 12,28
	Gef. » 57,84	» 5,19	» 12,56

Dieses Nebenprodukt hat somit die gleiche Zusammensetzung wie das 1-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XLVI), und unterscheidet sich wahrscheinlich von der letzteren Verbindung durch die Lage der Doppelbindung.

1-Benzyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin-1-carbonsäure-lacton (XLIX)

Eine Lösung von 1,25 g Cyclohexenyl-äthylamin in 30 ccm n-Salzsäure wird mit 2,05 g α -Acetaminosäure versetzt und etwa 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aus der zunächst klaren Lösung scheiden sich während des Erhitzens harzige Massen ab. Beim Abkühlen kristallisiert eine kleine Menge Phenylbrenztraubensäure aus. Man filtriert und treibt die in der Lösung enthaltene Base mehrmals zwischen Äther und wäßriger Säure hin und her, um die beigemengten

Harze möglichst weitgehend zu entfernen. Schließlich wird i. V. destilliert. Nachdem zunächst bei 14 mm das nicht umgesetzte Ausgangsamin entfernt worden ist, siedet das Reaktionsprodukt bei 135°/0,04 (R). Es wird in der Vorlage fest und bildet nach dem Umkristallisieren aus Petroläther schöne, teilweise sternförmig gruppierte Nadeln vom Schmp. 96°. Die Ausbeute beträgt 0,24 g = 9% d. Th.

$C_{17}H_{21}NO_2$ (271,4)	Ber. C 75,24	H 7,80	N 5,16
	Gef. » 75,28	» 7,83	» 5,03

Das Pikrat schmilzt bei 218—220° u. Zers. (aus Alkohol).

Mit Formaldehyd und Ameisensäure erhält man die N-Methylverbindung vom Schmp. 86° (aus Petroläther). Das zugehörige Pikrat schmilzt u. Zers. bei 220—222° (aus Alkohol).

V. N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin und Phenylacetaldehyd

Vereinigung zum Enamin (L)

Eine Lösung von 12 g N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin in 30 ccm Äther wird mit 8 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) versetzt und sodann unter Eiskühlung eine Lösung von 12 g Phenylacetaldehyd in 30 ccm Äther zugefügt. Nach dem Stehen über Nacht wird abfiltriert und destilliert. Als Hauptfraktion erhält man 15 g (63% d. Th.) eines farblosen, ziemlich dünnflüssigen Öles vom Sdp. 145°/0,14. Das Enamin ist unter Luftabschluß gut haltbar.

$C_{17}H_{23}N$ (241,4)	Ber. C 84,59	H 9,61	N 5,80
	Gef. » 84,06	» 9,90	» 5,90

N-Methyl-N-(β-phenyl-äthyl)-cyclohexyl-äthylamin

0,57 g des vorstehenden Enamins nehmen bei der katalytischen Hydrierung in Methanol mit Pt (Adams) 108 ccm Wasserstoff auf (ber. 114 ccm). Das Reaktionsprodukt siedet bei 125°/0,07 (R). Mit überschüssiger 2n-Salzsäure versetzt liefert es ein kristallines Hydrochlorid vom Schmp. 208°. Dieses kann aus viel Essigester umkristallisiert werden, wobei sich der Schmp. nicht ändert.

$C_{17}H_{28}ClN$ (281,9)	Ber. C 72,44	H 10,01	N 4,97
	Gef. » 72,58	» 9,98	» 4,89

1-Benzyl-2-methyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (LI)

Eine Lösung von 3,34 g des Enamins L in 33 ccm 50-proc. Schwefelsäure bleibt 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Dann wird mit 150 ccm Wasser verdünnt, 1 Stunde zum Sieden erhitzt, zur Entfernung der Harze mit Äther geschüttelt und das basische Reaktionsprodukt aus der wäßrigen Schicht durch Zugabe von Alkali und Extrahieren mit Äther gewonnen. Schmp. 104° (aus Petroläther). Ausbeute 1,10 g = 31% d. Th.

$C_{17}H_{25}ON$ (259,4)	Ber. C 78,71	H 9,72	N 5,40
	Gef. » 78,85	» 9,77	» 5,49

Das Pikrat schmilzt bei 139° (aus Alkohol).

Die Petroläther-Mutterlaugen enthalten ein öliges Basengemisch, welches durch Destillation nicht getrennt werden kann. Die katalytische Hydrierung in Eisessig mit Pt (Adams) zeigt, daß das Gemisch in der Hauptsache (63%) das nachstehende Oktahydro-isochinolin-Derivat enthält.

1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydró-isochinolin (LIII)

4,0 g Enamin (L) bleiben in 40 ccm 87-proc. Phosphorsäure gelöst 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Es scheiden sich keine harzigen Produkte ab. Man verdünnt mit Wasser, entfernt die sich nun ausscheidenden geringen Harzmengen durch Schütteln mit Äther, macht die wäßrige Schicht alkalisch, äthert aus und reinigt die Base durch fraktionierte Destillation. Sdp. 125°/0,01 (R); Ausbeute 2,6 g = 65% d. Th. Das Pikrat schmilzt bei 152° (aus Alkohol).

$C_{23}H_{26}O_7N_4$ (470,5)	Ber. C 58,71	H 5,57	N 11,91
	Gef. » 58,76	» 5,63	» 11,93

1-Benzyl-2-methyl-dekahydro-isochinolin (LII)

1,00 g der vorstehenden Base werden in 30 ccm Eisessig mit 0,15 g Platin (Adams) katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 89 ccm Wasserstoff (ber. 104 ccm) wird das basische Reaktionsprodukt in der üblichen Weise isoliert. Farbloses Öl vom Sdp. 125°/0,01 (R). Ausbeute 0,81 g. Das Pikrat schmilzt bei 166°.

$C_{23}H_{28}O_7N_4$ (472,5)	Ber. C 58,46	H 5,97	N 11,86
	Gef. » 58,77	» 6,21	» 12,01

1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (LIV)

a) 2,00 g Enamin (L) werden mit 20 ccm 50-proc. H_2SO_4 8 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Dabei trübt sich die Lösung durch Ausscheidung einer kleinen Menge Aldehydharz. Man verdünnt mit Wasser, entfernt die Trübung durch Schütteln mit Äther, macht die wäßrige Schicht alkalisch, nimmt in Äther auf und destilliert. Im Vorlauf wird das aus der Rückspaltung des Enamins herrührende N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin gewonnen. Die Hauptfraktion bildet ein farbloses Öl vom Sdp. 120°/0,01 (R). Ausbeute 1,46 g = 73% d. Th. Das Pikrat schmilzt bei 134° (aus Alkohol) und wird mit einem authentischen Präparat vom Schmp. 134° verglichen. Keine Depression des Schmelzpunktes.

b) Die gleiche Verbindung wird in 70-proc. Ausbeute erhalten, wenn man 2 g Enamin (L) mit 20 ccm einer 87-proc. Phosphorsäure 8 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Man arbeitet wie vorstehend beschrieben auf.

c) 0,45 g 1-Benzyl-2-methyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin (LI) werden mit 10 ccm konz. Salzsäure 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man macht alkalisch, äthert aus und destilliert. Sdp. 120°/0,03. Ausbeute 0,32 g = 76% d. Th. Das Pikrat schmilzt bei 134° (Mischschmp.).

d) 0,65 g 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin (LIII) werden in 20 ccm 2n-Salzsäure gelöst und nach Zufügung von 5 ccm konz. Salzsäure 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man macht alkalisch und äthert aus. Dabei bleibt ein amorphes Nebenprodukt ungelöst. Der Äther-Extrakt wird abgedampft, der Rückstand destilliert und dann in das Pikrat vom Schmp. 134° verwandelt. Ausbeute 60% d. Th.

N-Benzyl-N-(β-phenyl-vinyl)-cyclohexenyl-äthylamin (LV)

Eine Lösung von 17,4 g N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin in 50 ccm Äther wird mit 5,0 g trockenem Kaliumcarbonat versetzt und eine Lösung von 12,9 g Phenylacetaldehyd in 30 ccm Äther langsam eingetropfelt. Anschließend erhitzt man noch etwa 1 Stunde zum Sieden, filtriert, dampft ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um. Schmp. 62°, Ausbeute 21,9 g = 85% d. Th.

$C_{23}H_{27}N$ (317,2)	Ber. C 87,01	H 8,57	N 4,41
	Gef. » 86,93	» 8,77	» 4,39

Die Substanz zersetzt sich langsam beim Aufbewahren. Sie nimmt beim Hydrieren in Methanol mit Platin 2 Mol Wasserstoff auf; das Hydrierungsprodukt liefert ein charakteristisches Hydrochlorid vom Schmp. 120° (aus Essigester).

$C_{23}H_{32}NCl$ (357,8) Ber. N 3,91 Gef. N 3,83

1,2-Dibenzyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin (LVI)

Eine Lösung von 15,0 g des vorstehenden Enamins in 70 g 78-proc. Phosphorsäure wird 3 Tage sich selbst überlassen. Bereits nach wenigen Stunden tritt der Geruch nach Phenylacetaldehyd auf, und es scheiden sich harzige Produkte ab. Man verdünnt mit Wasser, entfernt die Harze durch Schütteln mit Äther, macht die wäßrige Schicht alkalisch, nimmt die ausgeschiedenen Basen in Äther auf und destilliert. Bei 120°/0,03 (R) gehen 2,0 g N-Benzyl-cyclohexenyl-äthylamin über, welche durch Rückspaltung aus dem Enamin entstanden sind. Bei 175°/0,03 (R) folgt ein zähes Öl, dessen Pikrat nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 174° schmilzt.

$C_{29}H_{30}O_7N_4$ (546,2) Ber. C 63,72 H 5,53 N 10,25
Gef. » 62,43 » 5,72 » 10,18

Die Base läßt sich durch Kochen mit 20-proc. Salzsäure in der üblichen Weise umlagern. Man erhält das bekannte¹⁾ 1,2-Dibenzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin, dessen Pikrat bei 159° schmilzt (Mischschmp.). Andererseits läßt sich die Base in Eisessig-Lösung mit Platin unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff hydrieren. Das Pikrat des so gewonnenen 1,2-Dibenzyl-dekahydro-isochinolins schmilzt bei 162°.

VI. Versuche mit Oxyderivaten des Phenylacetaldehyds

Enamin LVII aus p-Oxy-phenylacetaldehyd

Eine Lösung von 1,30 g frisch dest. p-Oxy-phenylacetaldehyd in 20 ccm Äther wird mit 1,30 g N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin versetzt. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt das Enamin ölig zurück. Es zersetzt sich beim Versuch, es zu destillieren. Mit Pikrinsäure wird das Pikrat des Ausgangsamins erhalten; gleichzeitig tritt der charakteristische Geruch des freien Aldehyds auf.

Katalytische Hydrierung. 2,50 g des vorstehenden rohen Enamins nehmen in Methanol bei Gegenwart von Platin 230 ccm Wasserstoff auf (ber. 250 ccm). Das Reaktionsprodukt wird i. V. destilliert. Bei etwa 95°/0,02 (R) geht das N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin (0,55 g) über, welches aus dem im rohen Enamin noch vorhandenen Ausgangsamin durch Absättigung der Doppelbindung entstanden ist und durch das bei 170° schmelzende Hydrochlorid (aus Essigester) charakterisiert wird. Bei etwa 185°/0,02 (R) folgen 1,35 g einer sehr zähflüssigen Substanz, die aus Essigester-Ligroin kristallisiert werden und dann bei 87° schmelzen.

$C_{17}H_{25}ON$ (259,4) Ber. C 78,71 H 9,72 N 5,40
Gef. » 78,43 » 9,99 » 5,43

Das Hydrochlorid schmilzt bei 130° (aus Aceton). Bei der katalytischen Hydrierung in Eisessig mit Platin nimmt die Base ein weiteres Mol Wasserstoff auf. Das Reaktionsprodukt schmilzt bei 104° (aus Essigester-Petroläther).

1-(p-Oxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin (LX)

20,4 g rohes Enamin (LVII) werden in 100 ccm konz. Phosphorsäure gelöst und 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dabei scheiden sich an der Kolbenwand dunkel gefärbte Harze ab. Man verdünnt mit reichlich viel Wasser,

klärt die Lösung durch Ausschütteln mit Äther, macht alkalisch und isoliert die entstandene Base durch Extraktion mit Äther. Bei der Destillation erhält man neben einer niedrigsiedenden Fraktion, die aus N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin (6,2 g) besteht, eine bei 190—200°/0,06 (R) übergehende, zähflüssige Substanz, die nach Adsorption an Silene EF-Celite 535 (5:1) und Elution mit Petroläther-Benzol (1:1) kristallisiert. Man kristallisiert aus Essigester um. Schmp. 155°, Ausbeute 0,6 g = 3% d. Th.

$C_{17}H_{23}NO$ (257,4)	Ber. C 79,33	H 9,01	N 5,44
	Gef. » 79,80	» 9,01	» 5,19

Enamin LXIII aus p-Methoxy-phenylacetaldehyd

18,4 g p-Methoxy-phenylacetaldehyd-Bisulfitverbindung werden mit etwa 10 ccm Wasser befeuchtet und mit einer äther. Lösung von 8,5 g N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin überschichtet. Unter Eiskühlung und mechan. Rühren wird eine Lösung von 20,0 g Pottasche in 40 ccm Wasser innerhalb einer Stunde zugetropft. Unter weiterem Rühren läßt man auf Raumtemperatur kommen, fügt 100 ccm Wasser bis zur vollständigen Auflösung hinzu, trennt die äther. Schicht ab, wäscht mit Wasser und dampft ab. Es hinterbleiben 16,0 g (96% d. Th.) eines rot gefärbten Öls, welches auf Grund der nachstehenden Hydrierungsversuche etwa 70% Reinprodukt enthält. Das Rohprodukt ist nur schwierig zu reinigen, weil es sich bei der Destillation zersetzt. Man kann aber unter Verlusten eine bei 182°/0,02 (R) siedende, ziemlich reine Fraktion erhalten.

$C_{18}H_{25}ON$ (271,2)	Ber. C 79,85	H 9,29	N 5,16
	Gef. » 79,21	» 9,31	» 4,96

Bei der Weiterverarbeitung wurde stets das Rohprodukt verwendet.

Katalytische Hydrierung. 2,0 g des vorstehenden Rohproduktes werden in 50 ccm Methanol mit 0,3 g 5-proc. Palladiumkohle hydriert. Nachdem ungefähr 0,9 Mol Wasserstoff aufgenommen sind, bleibt die Hydrierung stehen. Man dampft ab, destilliert bei etwa 180°/0,03 (R) und stellt aus dem öligen Destillat (1,4 g = 69% d. Th.) ein kristallines Hydrochlorid vom Schmp. 171° (aus Aceton) her.

$C_{18}H_{28}ONCl$ (309,7)	Ber. N 4,52	Gef. N 4,49
----------------------------	-------------	-------------

Wenn man bei der vorstehenden Hydrierung nach erfolgter Wasserstoffaufnahme das Lösungsmittel durch Eisessig ersetzt und mit Platin weiter hydriert, so wird nochmal ein Mol Wasserstoff aufgenommen. Man erhält dann in 71-proc. Ausbeute ein farbloses Öl vom Sdp. 160°/0,02 (R), dessen Hydrochlorid bei 189° (aus Aceton) schmilzt. Eine Mischung mit dem vorstehenden Hydrochlorid vom Schmp. 171° beginnt bereits bei 148° zu schmelzen.

1-Anisyl-2-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin (LXI)

2,80 g des Enamins LXIII (Rohprodukt) werden in 20 g 87-proc. Phosphorsäure 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man verdünnt mit Wasser, schüttelt mit Äther, macht die wäßrige Schicht alkalisch, nimmt die ausgeschiedene Base in Äther auf und destilliert. Sdp. 178°/0,03 (R), Ausbeute 1,60 g = 57% d. Th. Das Pikrat schmilzt bei 149° (aus Alkohol).

$C_{24}H_{28}O_8N_4$ (500,0)	Ber. C 57,69	H 5,64	N 11,20
	Gef. » 57,80	» 5,71	» 11,63

Der gleiche Stoff wird erhalten, wenn man die Phenolbase LX in äther. Lösung mit Diazomethan behandelt.

1-Anisyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (LXII)

3,0 g des Enamins LXIII (Rohprodukt) werden mit 30 ccm 50-proc. Schwefelsäure 8 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Man arbeitet das Cyclisierungsprodukt wie bereits im vorstehenden Versuch beschrieben auf. Sdp. 181°/0,04 (R). Ausbeute 2,11 g = 70% d. Th. Das Pikrat schmilzt bei 172° (aus viel Methanol).

$C_{24}H_{28}O_8N_4$ (500,0)	Ber. C 57,69	H 5,64	N 11,20
	Gef. » 57,82	» 5,66	» 11,16

Der gleiche Stoff wird auch beim Cyclisieren mit sirupöser Phosphorsäure auf dem Dampfbad erhalten. Die Ausbeute ist aber geringer (44% d. Th.). Ferner gewinnt man ihn durch Umlagerung aus dem Oktahydro-isochinolin-Derivat LXI mit 20-proc. Salzsäure in etwa 60-proc. Ausbeute. Das in jedem Falle bei 172° schmelzende Pikrat gibt mit einer authentischen Substanz¹⁾ (Schmp. 173°) keine Schmelzpunktsdepression.

Enamin LXVI aus Benzyl-homoisovanillin

0,44 g analysenreiner Aldehyd (Schmp. 40°) werden in 3 ccm Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 0,24 g N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin versetzt. Nach wenigen Minuten kristallisiert das Enamin vom Schmp. 74° aus. Es ist sofort rein, denn beim Umkristallisieren aus Methanol wird der Schmp. nicht geändert. Die Ausbeute beträgt 0,41 g = 63% d. Th.

$C_{25}H_{31}O_2N$ (377,5)	Ber. C 79,53	H 8,28	N 3,71
	Gef. » 79,40	» 8,06	» 3,70

Man kann das gleiche Enamin auch aus der Bisulfitverbindung des Benzyl-homoisovanillins erhalten, wenn man der beim Phenylacetaldehyd gegebenen Vorschrift folgt. Die Ausbeute beträgt dann 77% d. Th. (Rohprodukt).

Katalytische Hydrierung. 0,57 g des vorstehenden reinen Enamins (LXVI) nehmen in abs. Alkohol mit Platin fast 2 Mol Wasserstoff auf. Aus dem Reaktionsprodukt wird ein einheitliches Pikrat vom Schmp. 134° (aus Methanol) in 83-proc. Ausbeute gewonnen.

$C_{31}H_{38}O_9N_4$ (610,7)	Ber. C 60,97	H 6,27	N 9,18
	Gef. » 61,13	» 6,11	» 9,38

Durch Behandlung des Pikrats mit Lithiumhydroxyd-Lösung und Ausschütteln mit Äther gewinnt man quantitativ die freie Base LXIX vom Schmp. 44° (aus verd. Alkohol).

$C_{25}H_{35}O_2N$ (381,5)	Ber. C 78,68	H 9,25	N 3,67
	Gef. » 78,75	» 9,41	» 3,73

Wenn man das reine Enamin in Methanol mit Palladium-Oxydul hydriert, so erhält man nach Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff ein bei etwa 150°/0,06 destillierendes Öl, welches beim Anreiben erstarrt und aus wäBr. Methanol umkristallisiert wird. Schmp. 80°.

$C_{18}H_{29}O_2N$ (291,4)	Ber. C 74,18	H 10,03	N 4,81
	Gef. » 74,38	» 9,97	» 4,85

Enamin LXXI aus Homoisovanillin

Zunächst wird eine Lösung des Homoisovanillins hergestellt, indem man 0,31 g reines Benzyl-homoisovanillin mit Palladium (Oxydul) hydriert. Die so erhaltene methanolische Lösung wird mit 0,17 g N-Methyl-cyclohexenyl-äthyl-

amin versetzt und i. V. zur Trockne gedampft. Der Rückstand besteht etwa zur Hälfte aus dem gesuchten Enamin, doch kann er, da er nicht kristallisiert und sich beim Destillieren zersetzt, nicht weiter gereinigt werden.

Katalytische Hydrierung. Das vorstehende rohe Enamin wird in methanolischer Lösung unter Zusatz von Platin hydriert, wobei 55 ccm Wasserstoff aufgenommen werden. Für eine reine Substanz mit 2 Doppelbindungen würden sich 60 ccm Wasserstoff errechnen. Das Reaktionsprodukt wird i. V. destilliert und die bei etwa 150°/0,06 (R) übergehende Fraktion aus wäbr. Methanol umkristallisiert. Man erhält 0,16 g = 50% d. Th. vom Schmp. 80°. Die Substanz ist identisch mit dem in der Benzyl-homoisovanillin-Reihe gewonnenen Hydrierungsprodukt LXX (Mischschmp.).

1-(3'-Oxy-4'-methoxy-benzyl)-2-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahydro-isochinolin
(LXVII)

a) 2,0 g des kristallisierten Enamins LXVI werden in 20 ccm konz. Phosphorsäure eingetragen. Nach 3-täg. Stehen wird mit viel Wasser verdünnt, zur Entfernung der Aldehydharze mit Äther durchgeschüttelt und die wäßrige Schicht mit Ammoniaklösung solange versetzt, bis sie nur noch schwach sauer reagiert. Die sich dabei abscheidenden Nebenprodukte werden durch Ausschütteln mit Chloroform entfernt. Schließlich macht man mit mehr Ammoniaklösung deutlich alkalisch, isoliert die ausgeschiedenen Basen durch Ausäthern und fraktioniert i. V. Bei etwa 135°/0,06 (R) destilliert ein langsam kristallisierendes Öl über, welches durch Umkristallisieren aus wäbr. Alkohol gereinigt wird. Schmp. 139°, Ausbeute 10% d. Th.

b) Man überführt 0,91 g reines Benzyl-homoisovanillin (Schmp. 40°), wie bereits beschrieben, in das ölige Enamin LXXI, löst dieses in 15 ccm kalter, sirupöser Phosphorsäure, läßt 3 Tage stehen, verdünnt mit Wasser und arbeitet wie unter a) angegeben auf. Das teilweise kristallisierende Rohprodukt (170 mg) schmilzt nach dem Umkristallisieren bei 139° und gibt keine Depression mit der nach a) gewonnenen Substanz.

$C_{18}H_{25}O_2N$ (287,4)	Ber. C 75,22	H 8,77	N 4,87
	Gef. » 75,09	» 8,48	» 5,13

Die Substanz nimmt beim Hydrieren in Eisessig mit Platin rasch 1 Mol Wasserstoff auf. Das Reaktionsprodukt schmilzt bei 134° (aus wäbr. Methanol).

$C_{18}H_{27}O_2N$ (289,4)	Ber. C 74,70	H 9,40
	Gef. » 74,73	» 9,38