

III. Versuche über Einwirkung von Natriumacetessigester auf *O*-Acetyl-acetessigester.

1. Die aus 13 g Acetessigester und 2.3 g Natriumstaub in absolut-ätherischer Lösung erhaltene Suspension von Natriumacetessigester wurde unter Kühlung mit Eis innerhalb etwa 5 Minuten in 17 g *O*-Diacetessigester eingetragen. Das nach $\frac{1}{4}$ Stunde verarbeitete Gemisch lieferte fast 16 g *O*-Diacetessigester zurück, *C*-Diacetessigester war nicht nachweisbar.

2. Wie 1, nach ca. $1\frac{1}{2}$ -stündigem Stehen verarbeitet. Resultat wie bei 1.

3. Wie 1, nach $\frac{1}{4}$ -stündigem Erwärmen auf dem Wasserbade am Rückflusskühler verarbeitet: ca. 3 g *C*-Diacetessigester, 4.8 g *O*-Acetyl-acetessigester zurückerhalten. (Angewandt: 6.5 g Acetessigester, 1.1 g Natrium-, 8.5 g *O*-Acetyl-acetessigester.)

IV. Einwirkung von Natriumacetessigester auf Acetylchlorid.

Die ätherische Suspension von aus 2.3 g Natrium und 16 g Acetessigester erhaltenem Natriumacetessigester wurde unter Eiskühlung in mit seinem doppeltem Volumen Aether verdünntes Acetylchlorid eingetragen. Nach 20 Minuten langem Stehen unter Eiskühlung verarbeitet: 1.2 g neutrales Öl, ca. 8 g *C*-Diacetessigester.

521. H. Decker und R. Pschorr: Ueber die Einwirkung von Benzylmagnesiumchlorid auf Cyclaminone.

(Eingegangen am 11. August 1904.)

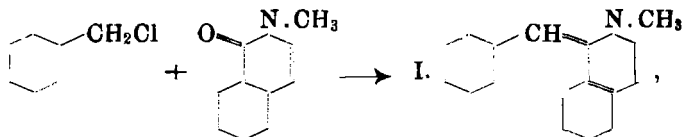
Die Reaction zwischen Phenylmagnesiumbromid und Cyclaminonen führt, wie Bünzly und Decker vor kurzem beim *N*-Methylacridon gezeigt haben, zu tertiären Carbinolen. Dagegen war bei der Einwirkung von Benzylmagnesiumchlorid auf derartige cyclische Ketonbasen zu erwarten, dass der intermediär gebildete tertiäre Alkohol unter Abspaltung von Wasser in eine ungesättigte Benzylidenbase (Phenylmethylen-dihydrocyclamin) übergeht¹⁾. Von besonderem Interesse war diese Reaction in der Isochinolinreihe, da sie einerseits zu Verbindungen der gleichen Körperklasse führen musste, welcher auch die von Decker und Klausner aus Papaverinjodmethylat dargestellten Isopapaverinbasen angehören. Ferner ergab sich aus der Anwendung der Grignard'schen Reaction auf Benzylchlorid und *N*-Methylisochinoline ein Weg, um die von Pschorr²⁾ kürzlich beschriebene Umwandlung des Papaverins in eine vom Phenanthren sich ableitende Isochinolinbase auch auf weitere und einfachere Benzylisochinolinver-

¹⁾ Decker und Hock, Ueber einige Ammoniumverbindungen, diese Berichte 37, 1564 [1904]. Vergl. auch Chemiker-Zeitung 28, 562 [1904].

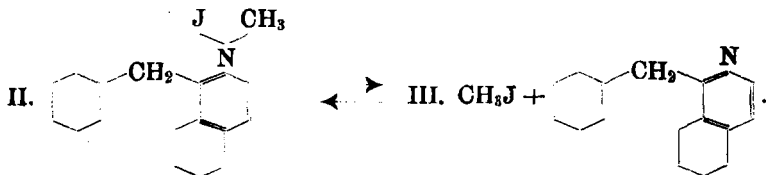
²⁾ R. Pschorr, diese Berichte 37, 1927 [1904].

bindungen übertragen zu können. Und schliesslich war die Möglichkeit gegeben, ausgehend von den Dimethoxy-Derivaten der beiden Componenten, eine Synthese des Papaverins zu erzielen.

Unsere Voraussetzungen über den Verlauf der Reaction zwischen Benzylmagnesiumchlorid und Cyclaminonen wurden durch das Experiment bestätigt; so bildet sich z. B. aus diesem Chlorid und *N*-Methylisochinolon das Benzyliden-dihydro-methylisochinolin,



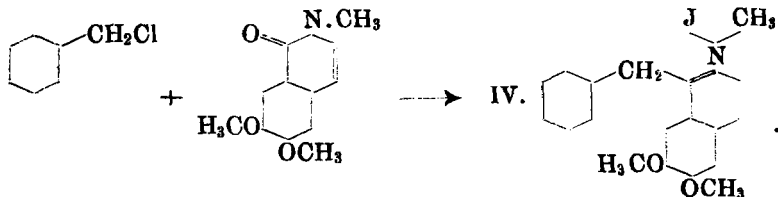
welches mit Jodwasserstoff in das Jodmethylat des Benzyl-isochinolins (II) übergeht. Wird dieses quaternäre Salz über seinen Schmelzpunkt erhitzt, so bildet sich unter Abspaltung von Jodmethyl das 1-Benzyl-isochinolin (III), die Stammsubstanz des Papaverins. Mit Jodmethyl vereinigt sich dasselbe wieder zum ursprünglichen Jodmethylat (II).



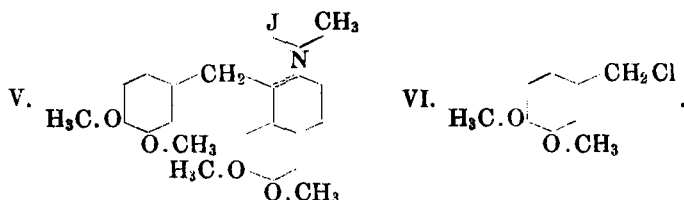
Die Reaction mit Benzylmagnesiumchlorid wurde auch beim *N*-Methyl-acridon, *N*-Methyl-chinolon, sowie beim *N*-Methyl-dimethoxyisochinolon durchgeführt.

Das letztgenannte Dimethoxyisochinolon war bisher von Pschorr bei der Spaltung des Nitropapaverinjodmethylats durch Alkalien beschrieben worden. Wie der Eine von uns in Gemeinschaft mit O. Klausner gefunden hat, entsteht das *N*-Methyl-dimethoxyisochinolon auch durch Oxydation von Methylisopapaverin in alkalischer Lösung beim Durchleiten von Luft.

Die Verarbeitung dieser Verbindung ermöglichte es, bereits zwei Methoxyle in das System des Benzylisochinolins (IV) einzuführen.



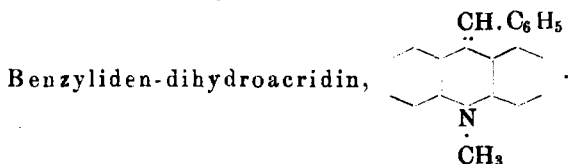
Um zu der auch im Benzolkern dimethoxylierten analogen Verbindung, welche mit dem Jodmethylat des Papaverins (V) identisch sein sollte, zu gelangen, stellten wir das bisher noch unbekannte Veratrylchlorid (VI) dar.



Es zeigte sich jedoch bisher, dass dieses Chlorid wie auch das Bromid unter den normalen Versuchsbedingungen der Grignard'schen Reaction sich nicht mit Magnesium verbindet.

Wir sind mit der Fortsetzung dieser Versuche, ihrer weiteren Ausarbeitung und Ausdehnung beschäftigt und werden demnächst über das eigenthümliche Verhalten des Papaverinjodmethyلاتs beim Erhitzen über seinen Schmelzpunkt berichten.

Experimentelles.



Wird das Reactionsproduct von Benzylmagnesiumchlorid und *N*-Methylacridon mit verdünnter Salzsäure aufgenommen, so lässt sich nach Zusatz eines Ueberschusses an Alkali durch Benzol der Lösung eine gelb gefärbte Base entziehen, die nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol oder Lignoïn den Schmp. 141° zeigt. Dieselbe erwies sich durch ihr Verhalten (Mischprobe) mit dem von Decker und Hock¹⁾ aus Benzylacridin erhaltenen, ebenfalls bei 141° schmelzenden *ms*-Benzyliden-methyldihydroacridin identisch. Ebenso stimmen die Eigenschaften des roth gefärbten Jodmethyلاتs und des bei 189° schmelzenden Pikrates mit jenen der gleichen quartären Salze des früher beschriebenen *ms*-Benzylacridins überein.

1-Benzylisochinolin-jodmethylat.

Die gelbgefärbte Reaktionsmasse, welche bei der Einwirkung von Benzylmagnesiumchlorid auf *N*-Methylisochinolon in ätherischer Lö-

¹⁾ Diese Berichte 37, 1564 [1904].

sung entsteht, versetzt man mit Eis, sodann mit verdünnter Schwefelsäure, schüttelt mit Benzol durch und giebt eventuell noch so viel Wasser hinzu, bis nur mehr zwei Schichten vorhanden sind und das etwa ölig ausgeschiedene, schwefelsaure Salz sich gelöst hat. Dann wird die wässrige Schicht mit Thierkohle versetzt, und aus der filtrirten Lösung durch concentrirte, wässrige Jodkaliumlösung das Jodmethylat des Benzylisochinolins als anfangs ölige, beim Reiben mit dem Glasstabe rasch krystallinisch erstarrende, hellgelbe Masse gefällt. Durch Umkrystallisiren aus Wasser, welchem geringe Mengen einer mit schweflicher Säure entfärbten Jodwasserstoffsäure zugesetzt sind, erhält man die Verbindung in schön ausgeprägten, gelben, platten Nadeln, welche bei ca. 230° zu sintern beginnen und unter Zersetzung bei $247-248^{\circ}$ (corr.) schmelzen.

0.1953 g Sbst.: 0.4043 g CO_2 , 0.0796 g H_2O . — 0.1996 g Sbst.: 0.1302 g AgJ.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NJ}$. Ber. C 56.51, H 4.43, J 35.18.

Gef. » 56.45, » 4.41, » 35.24.

Mit concentrirten Alkalien giebt eine Lösung des Jodmethylats in Wasser eine gelbe Färbung und bei grosser Concentration eine Fällung der sauerstofffreien Benzylidenbase, die von Benzol und Aether mit gelber Farbe aufgenommen, mit Wasser aber in die farblose Ammoniumbase verwandelt wird. Die Reactionen sehen denen der Papaverinjodalkylate täuschend ähnlich. Diese Benzylidenbase ist die Muttersubstanz der Isopapaverinbasen.

Wird das Jodmethylat des Benzylisochinolins längere Zeit (am zweckmässigsten im Vacuum) über seinen Schmelzpunkt erhitzt, so spaltet sich Jodmethyl quantitativ ab, wie sich bei Vorlage alkoholischer Silbernitratlösung nachweisen lässt. Der Rückstand geht bei 11 mm Druck als hellgelbes Oel unzersetzt bei $211-213^{\circ}$ (Th. g. i. D.) über und besteht, wie aus der Analyse ersichtlich ist, aus fast reinem Benzylisochinolin.

0.1534 g Sbst.: 0.4890 g CO_2 , 0.0852 g H_2O .

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}$. Ber. C 87.67, H 5.93.

Gef. » 86.93, » 6.17.

Nimmt man das Destillat mit Benzol auf und leitet trockne Salzsäure ein, so scheidet sich das Hydrochlorat amorph ab. Aus Alkohol-Aether wird dieses in glänzenden Nadeln erhalten, die bei 100° verwittern und nach dem Trocknen bei dieser Temperatur bei $171-172^{\circ}$ (uncorr.) schmelzen.

Das Pikrat des Benzylisochinolins wird aus einer alkoholischen Lösung des Chlorids mit alkoholischer Pikrinsäure in schimmelartigen Aggregaten gefällt. Es krystallisirt aus heissem Alkohol in compacten Prismen und schmilzt unter Schwärzung bei $184-185^{\circ}$ (corr.).

Das Platinchloriddoppelsalz der Base schmilzt bei 218° (uncorr.) unter Zersetzung.

0.1902 g Sbst.: 0.3206 g CO₂, 0.0608 g H₂O, 0.0440 g Pt.

C₃₂H₂₈N₂Cl₆Pt. Ber. C 45.84, H 3.30, Pt 22.84.

Gef. » 45.97, » 3.49, » 23.13.

Versetzt man die Benzollösung der Base mit Jodmethyl, oder nimmt man den aus Methylsulfat und der Base in Benzollösung erhaltenen Syrup mit wässriger Jodkaliumlösung auf, so wird das gleiche Jodmethylat zurückgebildet, von welchem bei der Spaltung ausgegangen worden war.

0.1045 g Sbst.: 0.2156 g CO₂, 0.0432 g H₂O.

C₁₇H₁₆NJ. Ber. C 56.51, H 4.43.

Gef. » 56.27, » 4.59.

Das 1-Benzylisochinolin ist von Rügheimer¹⁾ auf anderem Wege erhalten worden. In der citirten Abhandlung ist nur der Schmelzpunkt der Verbindung, bei 55.5° liegend, angegeben; weitere Derivate, wie Hydrochlorat oder Jodmethylat, sind dort nicht beschrieben, sodass ein Vergleich in dieser Hinsicht nicht möglich war.

2-Benzylchinolin-jodmethylat.

Die Reactionsmasse, welche man bei längerem Erwärmen von Benzylmagnesiumchlorid in Aether mit einer concentrirten Benzollösung von *N*-Methylchinolon erhält, wird in ähnlicher Weise auf das Jodmethylat verarbeitet, wie es bei der analogen Isochinolinverbindung angegeben wurde. Zur Reinigung empfiehlt es sich, unter Zusatz von schwefliger Säure die Substanz in so viel Wasser zu lösen, dass beim Abkühlen keine feste Abscheidung erfolgt. Nach Zusatz von Thierkohle und Filtriren wird mit concentrirter, wässriger Jodkaliumlösung gefällt und das ausgeschiedene Jodmethylat aus 25 Theilen Alkohol umkrystallisirt.

Dasselbe bildet lange, gelbe Nadeln, welche sich von ca. 220° ab allmählich zersetzen. Mit Alkalien giebt es eine gelbe Benzylidenbase, die aber — im Gegensatz zur isomeren Isochinolinbase — mit Wasser sich nicht in die quartäre Ammoniumbase zurückverwandeln lässt.

0.1300 g Sbst.: 0.2701 g CO₂, 0.0530 g H₂O. — 0.1606 g Sbst.: 0.1052 g AgJ.

C₁₇H₁₆NJ. Ber. C 56.51, H 4.43, J 35.18.

Gef. » 56.65, » 4.52, » 35.36.

Lässt man in ähnlicher Weise Benzylmagnesiumchlorid auf *N*-Methyldimethoxyisochinolon²⁾ einwirken, so entsteht nur eine sehr ge-

¹⁾ Diese Berichte 33, 1719 [1900]; Ann. d. Chem. 326, 264 [1903].

²⁾ Benzylmagnesiumchlorid und *N*-Benzyldimethoxyisochinolon geben ebenfalls ein Condensationsproduct, das alle Reactionen der Isopapaverinbasen zeigt, allein die Ausbeuten sind sehr unbefriedigend. Auch mit Phenylmagnesiumbromid erhält man ein quartäres Salz.

ringe Menge des Condensationsproductes. Bessere Ausbeuten an demselben werden erhalten, wenn man das Keton in einer Lösung in Anisol zugiebt und längere Zeit erwärmt. Das der eben beschriebenen Verbindung entsprechende Jodmethylat des Benzyldimethoxyisochinolins (Formel IV) bildet nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol gelbliche, derbe, in Wasser schwer lösliche Prismen, welche bei 203° sintern, bei 206—207° schmelzen und die Isopapaverinreactionen geben.

0.2069 g Sbst.: 5.7 ccm N (25°, 762 mm).

$C_{19}H_{21}O_2NJ$. Ber. N 3.32. Gef. N 3.08.

Oxydation der Isopapaverinbasen.

N-Methyl-dimethoxy-isochinolon.

Für die Oxydation sind Papaverin-Jodmethylat oder -Bromäthylat wenig geeignet, da die Anwesenheit von Halogen störende Nebenreactionen herbeiführt. Es wurde daher entweder von dem isolirten Methylisopapaverin¹⁾ oder vom Methyl-papaverinium-methylsulfat, ausgegangen. Letztere Verbindung lässt sich in quantitativer Ausbeute aus den beiden Componenten durch zehn Minuten langes Erwärmen auf ca. 110° erhalten. Leitet man im Verlauf von acht Tagen durch die alkalisch gehaltene, wässrige Lösung einen Luftstrom, so scheidet sich ein braunes Oel ab, dessen Menge durch Zusatz von concentrirter Natronlauge sich noch vermehrt. Es wird zunächst mit Benzol aufgenommen und der nach Verdampfen desselben hinterbleibende Rückstand in heisser Salzsäure gelöst. Beim Erkalten scheidet sich das Chlorhydrat des *N*-Methyl-dimethoxy-isochinolins in farblosen Nadeln aus. Die Ausbeute beträgt ca. 60 pCt. der Theorie. Diese Substanz enthält nach dem Trocknen im Vacuum bis zur Gewichtskonstanz zwei Moleküle Krystallwasser, welche erst nach energischem Trocknen bei höherer Temperatur sich entfernen lassen. Dabei tritt gleichzeitig quantitative Abspaltung der Salzsäure ein.

0.1354 g Sbst. (im Vacuum getrocknet): 0.2454 g CO_2 , 0.0780 g H_2O . — 0.3293 g Sbst. (im Vacuum getrocknet): 0.1586 g $AgCl$. — 0.2050 g Sbst. (im Vacuum getrocknet): 10.1 ccm N (18°, 711 mm).

0.2086 g Sbst. (2 Stunden bei 110° getrocknet): Gewichtsverlust 0.0186 g, nach weiteren 4 Stunden 0.0303 g, nach weiterer $\frac{1}{2}$ Stunde auf 140° 0.0513 g, nach weiterer $\frac{1}{2}$ Stunde auf 140° 0.0536 g.

$C_{12}H_{18}O_5NCl(C_{19}H_{13}O_3N + 2H_2O + HCl)$.

Ber. C 49.40, H 6.22, N 4.81, Cl 12.15, HCl + $2H_2O$ 24.90.

Gef. » 49.43, » 6.40, » 5.33, » 11.90, » 25.69.

¹⁾ Diese Berichte 37, 320 [1904].

Die im Vacuum getrocknete Substanz schmilzt je nach der Geschwindigkeit des Erwärmens zwischen 160—175°; sie ist in Wasser oder Alkohol leicht löslich, schwer in concentrirter Salzsäure.

Aus dem Chlorhydrat wird die freie Base, die Pschorr¹⁾ bereits beschrieben hat, als Oel abgeschieden, das nach Aufnehmen mit Aether oder Benzol und nach Verdampfen dieser Solventien rasch erstarrt. Es schmilzt bei 109—110°, ist in Alkohol oder Benzol leicht löslich, schwerer in Aether oder Petroläther und zerfließt gleich dem Methylisochinolon mit Wasser zu einem hellen Oele. Der Geruch der erwärmten Base erinnert an Perubalsam.

0.1214 g Sbst.: 0.2913 g CO₂, 0.0634 g H₂O. — 0.1888 g Sbst.: 10.0 ccm N (16°, 724 mm).

C₁₇H₁₃NO₃. Ber. C 65.70, H 5.97, N 6.46.

Gef. » 65.43, » 5.80, » 5.88.

Mit Jodwasserstoff entsteht aus der Base ein schwerlösliches, an der Luft rasch sich bräunendes Jodid, das auch aus dem Chlorhydrat mit Jodkalium erhalten werden kann.

Das gelbe krystallinische Pikrat zeigt den Schmp. 136—137° und zerfällt leicht in seine Componenten.

0.1526 g Sbst.: 0.2730 g CO₂, 0.0518 g H₂O. — 0.1030 g Sbst.: 11.4 ccm N (14°, 731 mm).

C₁₈H₁₆N₄O₁₀. Ber. C 48.18, H 3.59, N 12.51.

Gef. » 48.78, » 3.77, » 12.51.

N-Aethyl-dimethoxy-isochinolon.

In gleicher Weise wie bei dem soeben beschriebenen Homologen verläuft die Oxydation des Aethylisopapaverins. Das entstehende salzsaure *N*-Aethyl-dimethoxy-isochinolon enthält ebenfalls 2 Mol. Krystallwasser und schmilzt unter Zersetzung bei 142—150°.

0.1676 g Sbst.: 0.3169 g CO₂, 0.0997 g H₂O. — 0.1843 g Sbst.: 0.0862 g AgCl.

C₁₃H₂₀NO₅Cl. Ber. C 51.04, H 6.59, Cl 11.56.

Gef. » 51.56, » 6.65, » 11.60.

Die freie Base, das *N*-Aethyldimethoxyisochinolon, ist in ihren Eigenschaften der Methylverbindung völlig ähnlich. Sie schmilzt bei 60—62°.

Stickstofffreie Spaltungsproducte.

Sowohl bei der Oxydation des früher von Decker und Klauser beschriebenen Benzylisopapaverins als auch der Methylbase konnte der Veratrylaldehyd (Dimethylprotocatechualdehyd) durch Destillation

¹⁾ Diese Berichte 37, 320 [1904].

mit Wasserdämpfen und Extraction mit Aether isolirt werden. Dieser bei 42—43° schmelzende Körper, der die Ursache des bei der Behandlung von Papaverinumsalzen mit Alkalien auftretenden Geruches sein dürfte, liess sich durch die Mischprobe mit dem synthetisch aus Vanillin gewonnenen Methyläther identificiren.

Ferner tritt als Oxydationsproduct stets Veratrumsäure auf.

0.1186 g Sbst.: 0.2597 g CO₂, 0.0597 g H₂O.

C₉H₁₀O₄. Ber. C 59.34, H 5.33.

Gef. » 59.70, » 5.64.

In den rohen Chinolonen, wie sie von concentrirter Natronlauge ausgeschieden werden, ist noch eine mit Wasserdämpfen nicht flüchtige, in Wasser leicht lösliche Verbindung, deren Gegenwart leicht durch die himbeerrothe Färbung mit concentrirter Schwefelsäure erkannt werden kann, enthalten. Es ist anzunehmen, dass in derselben der unten beschriebene Veratrylalkohol, der die gleiche Färbung zeigt, vorliegt. Derselbe dürfte aus dem primär gebildeten Aldehyd neben der Veratrumsäure bei der andauernden Einwirkung von Alkalien entstanden sein.

Die gleiche, oxydative Spaltung der Isopapaveriniumbasen lässt sich mit Erfolg auch mittels Ferricyankalium oder Permanganat erzielen. Es gelingt allgemein, auf diese Weise aus den höheren homologen Isopapaverinbasen *N*-alkylirte Dimethoxyisochinolone zu gewinnen.

Darstellung von Veratrylchlorid.

(Mitbearbeitet von O. Koch und H. Einbeck.)

Vanillin lässt sich leicht durch zwölfstündiges Kochen mit Jodmethyl und Methylalkohol oder vermittelst Dimethylsulfat in der Kälte in guten Ausbeuten in den Veratrylaldehyd überführen.

Veratrylalkohol, C₆H₃(CH₂(OH)OCH₃)₂, 1:3:4.

Nach der Vorschrift von Cannizzaro für die Darstellung des Anisalkohols lässt sich der Veratrylalkohol in fast quantitativer Ausbeute gewinnen. Man erwärmt den Veratrylaldehyd (Vanillinmethyläther, Dimethylprotocatechualdehyd) mit sehr concentrirter, alkoholischer Natronlauge eine Stunde auf dem Wasserbade, verdünnt mit dem zehnfachen Volumen Wasser, neutralisirt, entfernt die sich ausscheidende Veratrumsäure, macht schwach alkalisch und äthert wiederholt aus. Das nach Verdampfen des Aethers hinterbleibende, dickflüssige, fast geruchlose Oel geht bei 296—297° unter 732 mm, bei 172—173° unter 14 mm Druck unzersetzt über.

0.1517 g Sbst. (bei 732 mm dest.): 0.3571 g CO₂, 0.0982 g H₂O. —
 0.1472 g Sbst. (bei 14 mm dest.): 0.3464 g CO₂, 0.0909 g H₂O.

C₉H₁₂O₃. Ber. C 64.28, H 7.14.
 Gef. » 64.20, 64.18, » 7.19, 6.86.

Von Wasser oder Alkohol wird der Veratrylalkohol leicht aufgenommen; mit concentrirter Schwefelsäure giebt er eine himbeerrothe Färbung, die auf Zusatz von Wasser wieder verschwindet.

Veratrylchlorid, C₆H₃(CH₂Cl)(OCH₃)₂ [1:3:4] (Formel VI).

Die Darstellung des Chlorids, die auch durch Behandeln mit Phosphorchloriden und Phosphoroxychlorid gelingt, vollzieht sich am glattesten beim Einleiten gasförmiger Salzsäure in die Benzollösung des Alkohols. Nach vollendeter Reaction wird mit Chlorealcium getrocknet und mit Ligroin verdünnt. Beim Durchleiten eines getrockneten Luftstromes scheiden sich farblose Nadeln ab, die nach mehrfachem Umkrystallisiren aus Ligroin bei 50–51° schmelzen.

0.2435 g Sbst.: 0.1867 g AgCl.

C₉H₁₀O₃Cl. Ber. Cl 19.06. Gef. Cl 18.96.

In ähnlicher Weise lässt sich aus dem Alkohol mit Bromwasserstoffsäure das entsprechende Bromid erhalten.

Das Chlorid und das Bromid gehen mit Wasser schon in der Kälte wieder in den Alkohol über und liefern mit concentrirter Schwefelsäure die gleiche Farbenreaction wie dieser.

Nach unseren bisherigen Versuchen scheinen diese Halogenderivate mit Magnesium unter den normalen Bedingungen nicht zu reagiren. Mit der Fortsetzung der Versuche, sowie mit Studien über die Einwirkung von Alkyl- und Aryl-Magnesiumhalogenverbindungen auf die Cyclaminone und mit der Untersuchung der dabei entstehenden Basen sind wir beschäftigt.

Vorliegende Untersuchungen wurden unabhängig von einander im chem. Universitätslaboratorium zu Genf und im I. chem. Institut der Universität Berlin ausgeführt.