

D. Absorptions dans l'ultra-violet.

Les absorptions ont été déterminées sur des solutions dans l'alcool éthylique à 95%, au moyen d'un spectrophotomètre *Beckman*, type DU¹⁾).

Les spectres des irones sont relativement instables. Il faut travailler rapidement, sur des produits distillés, conservés et manipulés en atmosphère d'azote, avec de l'alcool désaéré et saturé d'azote.

RÉSUMÉ.

La *d,l*- α -irone dont la phényl-4-semicarbazone F. 174,5—175,5⁰, et que j'ai produite synthétiquement dès 1944 après avoir reconnu en 1943 la structure de l' α -irone d'iris, paraît posséder la structure trans (2,6) tandis que l' α -irone d'iris posséderait au moins pour la plus grande part la structure cis (2,6). L'une et l'autre livrent des préparations de β -irone que ne distingue que le pouvoir rotatoire.

Les récents travaux de *Günthard* et *Ruzicka*, relatifs aux spectres d'absorption dans l'infra-rouge de préparations d'irone ou de dérivés d'irones sont critiqués et ne peuvent valablement être opposés, dans leur cadre actuel, aux observations que j'ai faites sur les spectres de diffusion (*Raman*) et aux interprétations que j'en ai tirées.

La méthode par ozonolyse par laquelle *Ruzicka* a voulu déterminer la γ -irone et les dérivés de même type dans des mélanges avec leurs isomères fournit des indications illusoire.

Jusqu'à maintenant j'ai seul décrit des préparations de *d,l*- α -irone et d' α -irone d'iris purifiées par l'intermédiaire d'un dérivé cristallisé défini.

Laboratoires de Recherches de *L. Givaudan & Cie, S.A.*,
Vernier-Genève.

**128. Eine neue Modifikation der Isochinolinsynthese
nach *Pomeranz-Fritsch*³⁾4)**

von **E. Schlittler und Joh. Müller.**

(19. III. 48.)

Zur Synthese des Stickstoffrings des Isochinolins sind folgende fünf Typen von Ringschlüssen möglich⁵⁾:

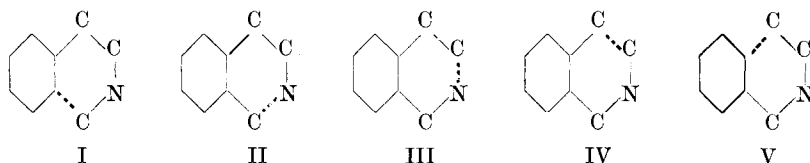
¹⁾ *Cary, Beckman*, J. Opt. Soc. Am. **31**, 682 (1941); *Weissberger*, Physical methods of organic chemistry **2**, 791, New-York (1946).

²⁾ J'ai été assisté dans ces mesures par *P. Ardizio*.

³⁾ Diese Arbeit bildet den I. Teil der Diss. *Joh. Müller*, Basel 1948.

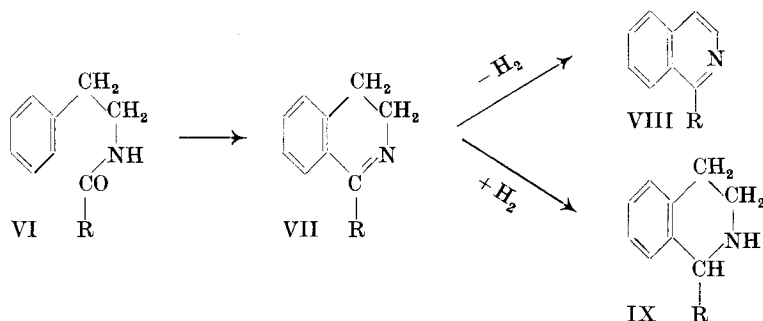
⁴⁾ Weitere Teile der Diss. *Joh. Müller* erscheinen später.

⁵⁾ Zusammenfassende Darstellungen der Isochinolinsynthesen: *C. Hollins*, The Synthesis of Nitrogen Ring Compounds, London 1924. *R. H. Manske*, The Chemistry of Isoquinolines, Chemical Reviews **30**, 145 (1942).



Nur den Typen I, II und V kommt praktische Bedeutung zu.

Weitaus die wichtigste Isochinolinsynthese ist diejenige von *Bischler-Napieralski* (Typ I)¹⁾, bei welcher ein Acyl-(phenyl-äthyl)-amid (VI) unter dem Einfluss wasserentziehender Mittel in ein 3,4-Dihydro-isochinolinderivat (VII) übergeht.



Diese Synthese ist sehr allgemein anwendbar. Zur Gewinnung von Isochinolinen (VIII)²⁾ (z. B. zur Synthese des Papaverins³⁾) muss das nach dieser Methode dargestellte Dihydro-isochinolin noch weiter dehydriert werden, was heute meist auf katalytischem Weg geschieht. Will man dagegen Laudanosin oder Aporphinalkaloide aufbauen, so muss nach dem Isochinolineringschluss der Dihydro- zu einem Tetrahydro-ring (IX) hydriert werden.

Die Isochinolinsynthese nach *Pomeranz-Fritsch* (Typ V) kommt der *Bischler-Napieralski*-Synthese hinsichtlich ihrer allgemeinen Verwendungsmöglichkeit nicht gleich, hat aber den Vorteil, dass sie nicht Dihydro-isochinoline, sondern direkt die dehydrierten Körper liefert. Sie ist also vor allem dann vorzuziehen, wenn dehydrierte Körper aufzubauen sind, oder wenn aus irgend einem Grunde die *Bischler-Napieralski*-Synthese nicht verwendbar ist. (Zur Synthese des Aporphins⁴⁾, des Apomorphindimethyläthers⁵⁾ und des Isothebainmethyläthers⁶⁾).

¹⁾ B. **26**, 1903 (1893).

²⁾ E. Späth, F. Berger und W. Kuntara, B. **63**, 134 (1930).

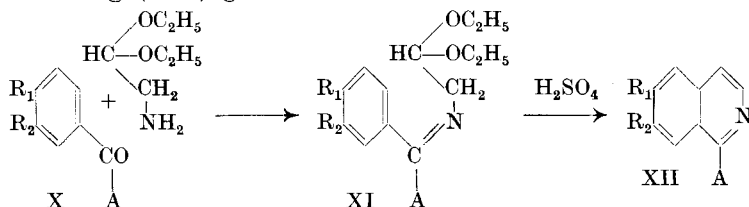
³⁾ E. Späth und A. Burger, B. **60**, 704 (1927).

⁴⁾ J. Gadamer, M. Oberlin und A. Schoeler, Arch. Pharm. **263**, 81 (1925).

⁵⁾ J. M. Gulland, R. D. Haworth, C. J. Virden und R. K. Callow, Soc. **1929**, 1666.

⁶⁾ R. K. Callow, J. M. Gulland und R. D. Haworth, Soc. **1929**, 1444.

Bei der *Pomeranz*¹⁾-*Fritsch*²⁾-Synthese wird ein Arylaldehyd oder ein Arylketon (X) mit Aminoacetaldehyd-diäthylacetal (Aminoacetal) zu einer *Schiff*'schen Base (XI) kondensiert, die dann durch mehr-tägiges Stehen in 72–76-proz. Schwefelsäure bei 0° oder durch kurzes Erhitzen (1–2 Minuten) auf 160° in konzentrierter Schwefelsäure zum Isochinolinring (XII) geschlossen wird.

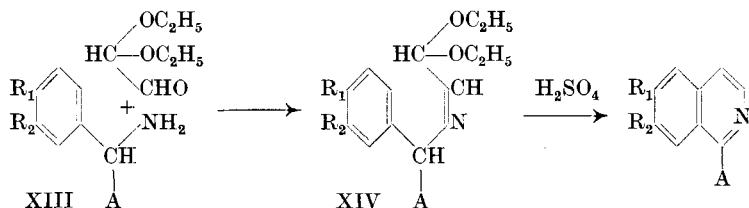


Falls A = H, R₁ = H und R₂ = positiver Substituent (OH, OCH₃, CH₃) ist, sind die Ausbeuten dieser Kondensation sehr gut. Schlechte Ausbeuten (weniger als 15%) wurden bis jetzt immer erhalten, wenn A nicht H, sondern eine Alkyl- oder Arylgruppe darstellte, d. h. wenn Aminoacetal mit einem Keton kondensiert werden musste.

Die bis jetzt nach dieser Methode dargestellten Isochinoline sind in der Tabelle zusammengestellt.

Da zum vornherein kein Grund ersichtlich ist, weshalb der Ringchluss durch einen Substituenten in 1-Stellung des zu bildenden Isochinolinrings erschwert werden sollte, haben wir die Ursache für die schlechte Ausbeute hauptsächlich in der geringen Bildungstendenz der *Schiff*'schen Basen aus Arylketon und Aminoacetal gesucht. Ähnliche Vermutungen hat schon *Pomeranz*³⁾ bei der Synthese des 1-Methylisochinolins ausgesprochen, und wir haben deshalb versucht, zur Darstellung der *Schiff*'schen Basen einen besseren Weg zu finden.

Es ist zu erwarten, dass sich ein primäres Amin mit einem Aldehyd in besserer Ausbeute zu einer *Schiff*'schen Base kondensieren lässt, als ein Aminoacetal mit einem Keton. Die Fixierung der Aminogruppe an der Seitenkette des Benzolrings verlangte eine um ein Glied kürzere Kondensationskomponente, wofür uns das Glyoxal-semidiäthylacetal geeignet erschien. In der Tat lassen sich die substituierten Benzylamine (XIII) mit Glyoxal-semiacetal in guter Ausbeute zu *Schiff*'schen Basen (XIV) kondensieren.

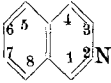


¹⁾ C. Pomeranz, M. 18, 1 (1897).

²⁾ P. Fritsch, A. 286, 1 (1895).

³⁾ C. Pomeranz, M. 15, 299 (1894).

Tabelle.

	Ringschlussmethode	Ausbeute	Lit.
Isochinolin 	heisse konzentrierte H_2SO_4	gegen 50%	1)
1-Methylisochinolin.	heisse konz. H_2SO_4	gegen 15%	1)
1-Phenylisochinolin.	heisse konz. $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{POCl}_3$	sehr wenig	2)
1-Benzylisochinolin	Vorversuche	negativ	4)
6-Methylisochinolin.	heisse konz. $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{POCl}_3$	wenig	2)
8-Methylisochinolin.	heisse konz. $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{POCl}_3$	18—20%	2)
8-Chlorisochinolin	heisse konz. $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{POCl}_3$	sehr wenig	2)
7-Oxyisochinolin	} 76-proz. Schwefelsäure, 0°	60—80%	3)
7-Methoxyisochinolin			5)
7-Äthoxyisochinolin			
5-Oxyisochinolin	neben dem 7-Derivat	5%	5)
6,7-Methylendioxyisochinolin	72-proz. H_2SO_4 , mit HCl gesättigt 14 Tage bei 0°	24%	3)
7,8-Dimethoxyisochinolin	wie oben	sehr wenig	6)
6,7-Dimethoxy-8-benzoyloxyisochinolin . (Pellotinsynthese)	wie oben	12%	7)
6,7-Dimethoxyisochinolin .	aus subst. Benzalacetalamin . .	negativ	8)
	aus subst. Benzylacetalamin in heisser konz. $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{As}_2\text{O}_5$	befriedigend	8)

Diese Methode bietet den Vorteil, dass beide Komponenten leicht zugänglich sind; das Amin wird aus dem Keton über das Oxim dargestellt, Glyoxal-semiacetal kann leicht aus Acrolein-diäthylacetal über Glycerinaldehyd-acetal nach der Methode von *H. O. L. Fischer* und *E. Baer*⁹⁾ erhalten werden.

Die *Schiff*'schen Basen wurden durch ein- bis mehrstündiges Erhitzen der Komponenten auf $100\text{—}120^\circ$, Entfernung des gebildeten Wassers und anschliessende Vakuumdestillation gewonnen.

Für die beiden einfachsten Vertreter zeigten sich dabei folgende Siedepunkte:

1) *C. Pomeranz*, M. **14**, 116 (1893); **15**, 299 (1894).

2) *C. Pomeranz*, M. **18**, 1 (1897).

3) *P. Fritsch*, A. **286**, 1 (1895).

4) *P. Fritsch*, A. **329**, 62 (1903).

5) *R. B. Woodward* und *W. E. Doering*, Am. Soc. **66**, 849 (1944); **67**, 860 (1945).

6) *H. W. Perkin* und *R. Robinson*, Soc. **105**, 2382 (1914).

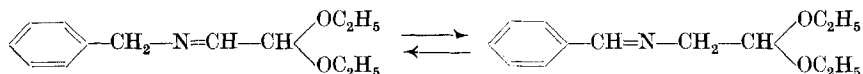
7) *E. Späth* und *F. Becke*, B. **67**, 266 (1934).

8) *L. Rügheimer* und *P. Schön*, B. **42**, 2374 (1909).

9) *Helv.* **18**, 514 (1935).

Benzylamin-glyoxal-acetal 155—156°/16 mm	Benzal-acetalamin 159—160°/20 mm ¹⁾
7-Methoxybenzylamin-glyoxal-acetal 185—186°/18 mm	7-Methoxybenzal-acetalamin 179—180°/14 mm

Daraus geht hervor, dass die entsprechenden Kondensationsprodukte höchstwahrscheinlich identisch sind, und dass man Tautomerie in folgendem Sinne annehmen kann²⁾:



Der Ringschluss der *Schiff*'schen Basen wurde unter den bei³⁾⁴⁾ angegebenen Bedingungen durchgeführt. In beiden Fällen konnte Identität der Produkte mit dem nach der alten Methode dargestellten Vergleichsmaterial festgestellt werden.

Zur Prüfung der Methode wurde die Synthese von Isochinolin, 7-Methoxyisochinolin und 1-Methylisochinolin wiederholt und verglichen. Die beiden ersten Körper entstanden dabei annähernd in Literatúrausbeuten; das 1-Methylderivat erhielten wir aus der entsprechenden *Schiff*'schen Base zu 40% der Theorie. Dadurch schien sich die oben ausgesprochene Ansicht betreffend die schlechten Ausbeuten zu bestätigen.

Als Ergänzung haben wir ausserdem die Synthese des 1-Methyl-7-methoxyisochinolins nach der alten Methode aus Keton und Aminoacetal versucht und dabei eine Ausbeute von 0,1% erhalten. Nach der neuen Methode entstand die *Schiff*'sche Base durch 2 ½-stündiges Kochen der Komponenten in Toluol in einer Ausbeute von 75%. Nach fünftägigem Stehenlassen in 72-proz. H₂SO₄ bei ca. 0° erhielten wir in 50-proz. Ausbeute eine Base, die bei 83—85°/0,04 mm siedet und in ihrem Verhalten die typischen Eigenschaften eines Isochinolinderivates zeigt. Doch die Analyse ergab den Gehalt eines zusätzlichen Mols Wasser, das auch mit Phosphorpentoxyd in siedendem Xylol nicht zu beseitigen war. Der Vergleich der Pikrate der nach den beiden Methoden dargestellten Basen durch Mischprobe ergab Identität. Der Grund der abweichenden Analysenwerte ist zur Zeit noch unklar.

Schliesslich haben wir noch versucht, ob sich unser neuer Weg für eine Papaverinsynthese auswerten lässt. Papaverin wird ja gewöhnlich nach *Bischler-Napieralski* synthetisiert, doch sind aus der Literatur auch zwei vergebliche Versuche, dieses Alkaloid nach der *Pomeranz-Fritsch*-Methode aufzubauen, bekannt.

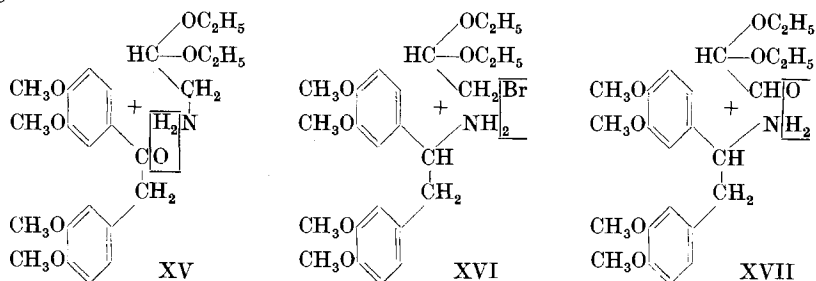
¹⁾ C. Pomeranz, M. 15, 299 (1894).

²⁾ Vgl. Bestimmung der Tautomerie bei *Schiff*'schen Basen: S. K. Hsu, C. K. Ingold und C. L. Wilson, Soc. 1935, 1778.

³⁾ C. Pomeranz, M. 14, 116 (1893); 15, 299 (1894); 18, 1 (1897).

⁴⁾ P. Fritsch, A. 286, 1 (1895).

*Fritsch*¹⁾ selbst hat versucht, die *Schiff'sche* Base nach XV durch Erhitzen von Tetramethoxydesoxybenzoin mit Aminoacetal (in grossem Überschuss) auf 200—210° zu erhalten. Das Produkt war ein braunes, zähflüssiges Öl, das im Vakuum nur unter Zersetzung destilliert werden konnte. Ein Ringschluss in H₂SO₄ war nicht mehr einwandfrei möglich.



Allen und *Buck*²⁾ haben versucht, das für den Ringschluss nach der Methode von *Rügheimer* und *Schön*³⁾ benötigte, substituierte Benzylaminoacetal nach XVI durch Kondensation von Bromacetal mit Tetramethoxydiphenyläthylamin (das auch uns als Ausgangsmaterial diente) zu erhalten. Sie kamen aber nur zu rotbraunen Schmierern, die in heisser, konzentrierter Schwefelsäure vollkommen verkohlten.

Der von *Fritsch* versuchte Weg zum Papaverin schien uns der bessere zu sein. Wir haben vermutet, dass seine Synthese aber hauptsächlich daran gescheitert ist, dass er die Vorstufe des Papaverins, die *Schiff'sche* Base, überhaupt nie rein in Händen hatte.

Wie in den früher beschriebenen, einfacheren Fällen gelangten wir leicht zur *Schiff'schen* Base (Darstellung gemäss XVII), die ein farbloses Öl vom Sdp. 150—160°/0,01 mm (Molekularkolben) bildet. Aus der Reaktion in 75-proz. Schwefelsäure resultierte in ca. 10-proz. Ausbeute eine Base, die farblose, rhombenförmige Krystalle vom Smp. 222—223° bildet (Papaverin 147°). Ihr Pikrat schmilzt bei 233—234°. Sie zeigt gleiche Löslichkeits- und Adsorptionsverhältnisse (an aktivem Aluminiumoxyd) wie Papaverin und stimmt auch mit diesem bezüglich Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt überein. Ob es sich bei dem Produkt um das Isopapaverin handelt, das die Methoxylgruppen in 5,6- statt in 6,7-Stellung des Isochinolinrings enthält, lässt sich noch nicht entscheiden.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

1. Isochinolin nach der neuen Methode.

1,06 g Benzylamin und 1,4 g Glyoxal-semiacetal⁴⁾ erwärmen sich beim Zusammengeben bis auf 40—50°. Das Gemisch wurde noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, dann in 50 cm³ Äther aufgenommen und über geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Die

¹⁾ A. **329**, 37 (1903).

²⁾ Am. Soc. **52**, 310 (1930).

³⁾ L. *Rügheimer* und P. *Schön*, B. **42**, 2374 (1909).

⁴⁾ Helv. **18**, 514 (1935).

Vakuumdestillation ergab 1,85 g *Schiff'sche* Base vom Sdp. 155—156°/16 mm. Diese wurde zum Ringschluss in 2 cm³ konzentrierter H₂SO₄ von 0° gelöst und langsam in 3 cm³ Schwefelsäure von 160° eingetragen. Dann wurde das fast schwarze Gemisch stark alkalisch gemacht, der Wasserdampfdestillation unterworfen, ausgeäthert und das Pikrat ausgefällt (1,2 g, entspricht ca. 45% der Theorie). Salze: Pikrat, Smp. 225—227°, aus Äthanol, gibt keine Depression mit dem Pikrat aus käuflichem reinem Isochinolin. Jodmethylyat, Smp. 161—163°.

2. 7-Methoxyisochinolin nach der neuen Methode.

Die Synthese wurde nach der Vorschrift von *Fritsch*¹⁾ mit den neuen Komponenten durchgeführt. *Schiff'sche* Base, Sdp. 185—186°/18 mm. Der Ringschluss ergab eine Ausbeute von ca. 70% (Fällung als Pikrat). Salze: Pikrat, Smp. 194—195°; Jodmethylyat, Smp. 196—198°.

3. 1-Methylisochinolin²⁾ nach der neuen Methode.

a) *Schiff'sche* Base: 0,48 g α -Phenyläthylamin wurden mit 0,5 g Glyoxalsemiacetal in 5 cm³ absolutem Toluol unter langsamem Abdestillieren des gebildeten Wassers 1 Stunde und nach Zugabe von weiteren 0,2 g Acetal eine zweite Stunde im Ölbad von 125—135° erhitzt. Dann wurde das vom Lösungsmittel befreite Reaktionsprodukt im Vakuum destilliert, wobei um 160°/15 mm 0,67 g *Schiff'sche* Base als farbloses Öl übergingen.

b) Ringschluss: 0,65 g *Schiff'sche* Base wurden in 3 cm³ konzentrierter H₂SO₄ von 0° gelöst und in 5 cm³ H₂SO₄ von 160° eingetragen. Nach zwei Minuten wurde abgekühlt, alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 0,16 g (ca. 40% der Theorie) 1-Methylisochinolin erhalten. Salze: Pikrat, Smp. 233—234°; Sulfat, Smp. 248—250° (aus Äthanol).

Zur Analyse wurde das Sulfat aus absolutem Methanol (enthaltend wenig H₂SO₄) mit absolutem Äther gefällt, im Hochvakuum bei 100—120° sublimiert und anschliessend noch eine Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,076 mg Subst. gaben 5,66 mg CO₂ und 1,30 mg H₂O

C₁₀H₁₁O₄NS: Ber. C 49,78 H 4,60%

Gef. „ 50,21 „ 4,73%

4. 1-Methyl-7-methoxyisochinolin.

A) Alte Methode nach *Pomeranz-Fritsch*.

a) m-Methoxyacetophenon³⁾ wurde aus m-Methoxybenzonitril⁴⁾ mit Methylmagnesiumjodid erhalten, Aminoacetal⁵⁾ aus Bromacetal⁶⁾ mit flüssigem Ammoniak durch sechsständiges Erhitzen im Drehautoklaven auf 105° (Ausbeute ca. 40%).

b) *Schiff'sche* Base: 1,30 g m-Methoxyacetophenon und 1,65 g Aminoacetal wurden in 5 cm³ absolutem Xylol 2½ Stunden im Ölbad von 160—180° am Rückfluss gekocht, wobei sich die Lösung braunrot färbte. Bei der Aufarbeitung wurde zuerst bei 15 mm und 100° alles Xylol und Aminoacetal entfernt, dann bei 0,05 bis 0,01 mm im Molekulardestillationskolben fraktioniert. Fraktion 1: bis 80°, 230 mg, farbloses, dünnflüssiges Öl, das an der Luft langsam gelb wird. Fraktion 2: 80—110°, 150 mg, gelbes Öl. Fraktion 3: 110—140°, 750 mg, dunkelgelb, zähflüssig. Rückstand: viel dunkelbraune Schmiere, die in der Kälte erstarrt.

Die Fraktion 3 wurde analysiert, ergab jedoch Werte, die von den berechneten sehr viel abwichen.

¹⁾ *P. Fritsch*, A. **286**, 1 (1895).

²⁾ *E. Späth, F. Berger und W. Kuntara*, B. **63**, 134 (1930).

³⁾ Vgl. *A. Clemm*, B. **24**, 826 (1891).

⁴⁾ Vgl. *Organic Syntheses* **21**, 79 (1941).

⁵⁾ *J. Böeseken und B. B. C. Felix*, B. **62**, 1310 (1929).

⁶⁾ *P. Freundler und Ledru*, Bl. [4] **1**, 73 (1907).

c) Ringschluss: Die drei Fraktionen wurden getrennt mit je 20 Teilen 72-proz. H_2SO_4 (gesättigt mit trockenem HCl -Gas) 14 Tage bei -10° gehalten. Zur Aufarbeitung wurde mit Eis-Wasser auf das vierfache Volumen verdünnt, über Nacht stehen gelassen, filtriert, mit Na_2CO_3 neutralisiert, die Base in Äther aufgenommen, mit 2-n. Natronlauge zweimal durchgeschüttelt, zweimal mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und zum Rohbasengemisch eingeeengt.

Es ergaben: Fraktion 1: 4 mg Rohbase; Filtrückstand: 60 mg schwarze Schmiere. Fraktion 2: 2,5 mg Rohbase; Filtrückstand: 50 mg schwarze Flocken. Fraktion 3: 58 mg Rohbase; Filtrückstand: 410 mg schwarze Flocken.

Die Fraktionen wurden vereinigt und mit alkoholischer Pikrinsäure versetzt. Aus der dunkelroten Lösung fielen bald 3,5 mg gelbe Nadelchen des Pikrates aus. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton schmolzen sie bei $256-258^\circ$.

B. Synthese nach der neuen Methode.

Darstellung des α -[3-Methoxyphenyl]-äthylamins

a) m-Methoxyacetophenonoxim¹⁾: Zu der Lösung von 5 g Hydroxylaminhydrochlorid und 2,5 g Natriumcarbonat in 13 cm^3 Wasser wurden 5 g m-Methoxyacetophenon und so viel Äthanol (ca. 20 cm^3) gegeben, dass klare Lösung eintrat. Das Gemisch wurde vier Stunden bei $50-60^\circ$ gehalten und über Nacht stehen gelassen. Die Schichten wurden getrennt, die wässrige Schicht einmal mit 50 cm^3 Äther ausgezogen, dieser mit der Oximphase vereinigt und bis auf ein Gesamtvolumen von 10–15 cm^3 eingeeengt. Nach Zugabe von 3 cm^3 50-proz. Natronlauge und Anreiben krystallisierte das Natriumsalz des Oxims spontan zu einem weissen, dicken Krystallbrei. Dieser wurde abgenutscht und zweimal mit je 10 cm^3 eines Äthanol-Äther Gemisches (1 : 10) zur Entfernung eines kleinen Restes von Keton gewaschen. Das Oxim wurde aus dem Natriumsalz durch Lösen in wenig Wasser und Ausäthern der schwach angesäuerten Lösung dargestellt. Es bildet farblose Nadeln, die in Äther leicht, in Hexan schwer löslich sind. Smp. $44-45^\circ$, aus Hexan. Ausbeute: 3,74 g Oxim (= 68% der Theorie).

Zur Analyse wurde die aus Hexan umkrystallisierte Substanz bei $50-60^\circ/0,01$ mm sublimiert und $\frac{1}{2}$ Stunde im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,659 mg Subst. gaben 8,75 mg CO_2 und 2,17 mg H_2O

3,66 mg Subst. gaben 267 mm^3 N_2 (22° , 741 mm)

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 65,43 H 6,71 N 8,48%

Gef. „ 65,25 „ 6,64 „ 8,23%

b) α -[3-Methoxyphenyl]-äthylamin-hydrochlorid²⁾: 1,87 g Oxim wurden in 20 cm^3 Äthanol und 20 cm^3 Essigsäure gelöst und mit 150 g (in Portionen zu 5–10 g) 3-proz. Natriumamalgam reduziert. Dabei wurde von Zeit zu Zeit etwas Wasser (total 30 cm^3) zugegeben und zum Schluss eine Stunde geschüttelt. Nach dem Filtrieren wurde die saure Lösung einmal mit 30 cm^3 Äther ausgezogen, mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und 4–5mal mit total 200 cm^3 Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat wurde bis auf 10 cm^3 eingeeengt und kurz Salzsäure-Gas eingeleitet.

Die Krystallisation des Hydrochlorids wurde vervollständigt durch Zugabe von wenig Äther. Das Hydrochlorid bildet farblose Blättchen vom Smp. $157-158^\circ$ oder Nadeln vom Smp. $166-167^\circ$ aus Äthanol-(HCl)-Äther. Ausbeute 1,42 g (= 69% der Theorie).

Zur Analyse wurde $3\frac{1}{2}$ Stunden bei 0,01 mm und 20° getrocknet.

3,600 mg Subst. gaben 7,56 mg CO_2 und 2,47 mg H_2O

2,01 mg Subst. gaben 133 mm^3 N_2 (24° , 733 mm)

2,58 mg Subst. verbr. 1,94 cm^3 AgNO_3 ($f = 0,250$)

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ONCl}$ Ber. C 57,60 H 7,52 N 7,46 Cl 18,89%

Gef. „ 57,31 „ 7,68 „ 7,34 „ 18,79%

¹⁾ Vgl. A. Klages, B. 36, 3589 (1903).

²⁾ Vgl. K. W. Rosenmund, B. 43, 311 (1910).

c) *Schiff'sche Base*: 1,70 g α -[3-Methoxyphenyl]-äthylamin (farbloses Öl, aus 2,11 g Hydrochlorid) und 2,0 g Glyoxalsemiacetal in 5 cm³ absolutem Toluol (mit einem Tropfen Piperidin als Katalysator) wurden 1½ Stunden im Ölbad von 135–145° am Rückfluss erhitzt, darauf nochmals 0,4 g Acetal zugegeben und eine weitere Stunde erhitzt. Dabei wurde ein Luftkühler verwendet, der das Toluol kondensierte, das Wasser aber langsam abdestillieren liess. An der Menge des gebildeten Wassers liess sich der Verlauf der Reaktion leicht kontrollieren. Zum Schluss wurde das Toluol mit dem letzten Rest des Wassers unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Reaktionsgemisch hatte sich schwach rötlich gefärbt. Zur Aufarbeitung wurden zuerst bei 100° und 15 mm alle tiefer siedenden Anteile entfernt und dann im Hochvakuum destilliert. Sdp. 102–103°/0,04 mm, farbloses Öl. Ausbeute 2,24 g (= 75% der Theorie).

d) *Ringschluss*: 2,24 g *Schiff'sche Base* wurden bei –10° in 40 cm³ 72-proz. H₂SO₄ (in welche während 3 Minuten trockenes HCl-Gas eingeleitet worden war) eingetragen, 2 Tage bei –10°, 3 Tage bei 0° und ½ Tag bei 20° stehen gelassen. Die Lösung färbte sich dabei braunrot. Sie wurde darauf mit Eis-Wasser auf 160 cm³ verdünnt und über Nacht stehen gelassen. Dabei krystallisierten 0,80 g schwach bräunliche, lange Nadeln des Sulfates aus. Das Filtrat wurde normal aufgearbeitet (vgl. Methode A) und die Rohbase mit alkoholischer Pikrinsäure gefällt; 515 mg kryst. Pikrat. Ausbeute an Base (berechnet aus den Salzen) 0,73 g (= 50% der Theorie). Die aus den Salzen freigemachte Base siedet bei 83–85°/0,04 mm. Sie bildet ein farbloses Öl, das bei 0° erstarrt. Beim Erwärmen (auf dem *Kofler*-Block) zerfliessen die Krystalle bei 19–21°, bei 25° wachsen aus der Schmelze lange Nadeln, die bei 37–38° schmelzen. Die durch Umkrystallisieren aus Petroläther gewonnenen, derben Nadeln schmelzen bei 32–34°.

Salze: Pikrat, Smp. 256–258°, gibt bei der Mischprobe mit dem nach der Methode A erhaltenen Pikrat keine Depression (gelbe Nadelchen aus Aceton). Sulfat: farblose Nadeln Smp. 260–262°, Plättchen 266–268° (Zers.) (aus Äthanol (H₂SO₄)/Äther). Hydrochlorid: farblose Plättchen, Smp. 260–262° (aus Äthanol (HCl)/Äther). Jodmethylat: schwach gelbstichige Nadeln, Smp. 283–284° (Zers.) (aus Äthanol).

Zur Analyse wurde die durch Hochvakuumdestillation gereinigte Base mit der fünffachen Menge Phosphorpentoxyd in absolutem Xylol während 20 Minuten gekocht, nochmals destilliert und unter Wasserausschluss aus methanolischer Salzsäure mit Äther das Hydrochlorid gefällt. Dieses wurde im Hochvakuum bei 100–130° sublimiert und anschliessend während 1½ Stunden getrocknet (Smp. 252–254°).

4,452 mg Subst. gaben 9,46 mg CO₂ und 2,46 mg H₂O

2,65 mg Subst. gaben 148 mm³ N₂ (22°, 749 mm)

5,04 mg Subst. verbr. 3,15 cm³ AgNO₃ (f = 0,250)

C₁₁H₁₂ONCl Ber. C 63,01 H 5,78 N 6,68 Cl 16,91%

C₁₁H₁₄O₂NCl Ber. „ 58,02 „ 6,20 „ 6,15 „ 15,57%

Gef. „ 57,98 „ 6,18 „ 6,37 „ 15,63%

5. Versuch zur Synthese des Papaverins.

a) Tetramethoxydiphenyläthylamin wurde nach der Methode von *Allen* und *Buck*¹⁾ aus Veratrumaldehyd über Veratroin, Veratril, Desoxyveratroin und dessen Oxim dargestellt.

b) *Schiff'sche Base* (nach XVII): 1,38 g Amin und 0,7 g + 0,3 g (nach einer Stunde) Glyoxalsemiacetal wurden in der üblichen Weise (vgl. 4) kondensiert und aufgearbeitet. Bei der Hochvakuumdestillation im Molekularkolben erhielt man 1,57 g (= ca. 80% der Theorie) schwach gelblich gefärbten Sirup vom Sdp. 160–180°/0,01 mm. Dieser ging bei der zweiten Destillation fast quantitativ bei 150–160°/0,01 mm als farbloses Öl über.

¹⁾ Am. Soc. 52, 310 (1930).

Zur Analyse wurde im Hochvakuum destilliert.

4,238; 3,240 mg Subst. gaben 10,32; 7,88 mg CO₂ und 2,64; 2,09 mg H₂O
 8,217 mg Subst. gaben 241 mm³ N₂ (20°, 720 mm)
 4,112 mg Subst. verbr. 13,17 cm³ Na₂S₂O₃

C ₂₄ H ₃₃ O ₆ N	Ber. C	66,80	H	7,70	N	3,25	6 OCH ₃	46,19%
	Gef. „	66,45	„	6,97	„	3,24	„	42,33%
	„ „	66,19	„	7,20%				

(Die Diäthylacetalfunktion wurde für 2 OCH₃ berechnet.)

c) Ringschluss:

Methode I: 1,27 g *Schiff'sche* Base wurden in 20 cm³ 75-proz. H₂SO₄ (mit HCl) 2 Tage bei –10° und 2 Tage bei 15° stehen gelassen, dann mit Eis-Wasser auf 100 cm³ verdünnt und in der üblichen Weise (vgl. 4) aufgearbeitet. Aus 0,28 g braunem Rohbasengemisch konnte durch Chromatographie 0,07 g krystallisierte Base vom Smp. 218—221° erhalten werden (nähere Beschreibung bei Methode II).

Methode II: 0,84 g *Schiff'sche* Base wurden in 5 cm³ 75-proz. H₂SO₄ über Nacht bei –10° stehen gelassen und dann durch kurzes Eintauchen des Kochglases in warmes Wasser die letzten, an der Wand haftenden Reste gelöst. Darauf liess man die Lösung langsam in 10 cm³ konzentrierte H₂SO₄ von 80—90° einfließen und kühlte nach einer Minute ab. Die erkaltete Lösung wurde langsam in 100 cm³ kaltes Wasser eingetragen. Dieses erwärmte sich dabei auf 50°, wurde anschliessend noch eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gehalten und über Nacht stehen gelassen. Durch eine Glasfilternutsche wurde von dem braunen, flockigen Niederschlag abgetrennt und darauf die alkalisch gemachte Lösung mit total 200 cm³ Benzol ausgeschüttelt, die Benzollösung zweimal mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingengt.

Eine Probechromatographie mit reinem Papaverin hatte gezeigt, dass diese Base durch Benzol und Benzol-Chloroform (10 : 1)-Gemisch vollständig eluiert wurde.

In gleicher Weise wurde die Rohbase an 8 g Aluminiumoxyd adsorbiert. Die Elution mit total 330 cm³ Benzol (11 Fraktionen) ergab 65 mg Base vom Smp. 220—222°. Aus den Mutterlaugen dieser Fraktionen, aus zwei weiteren, gelb gefärbten Benzolfractionen und einer Benzol-Chloroform (10 : 1)-Fraktion konnte noch eine kleine Menge des Pikrates der Base gewonnen werden.

Die Base lässt sich aus Äthanol oder Benzol (mit wenig Petroläther) umkrystallisieren. Infolge der langsamen Krystallbildung ist die Reinigung jedoch mit ziemlichen Verlusten verbunden. Die farblosen, rhombenförmigen Krystalle, die oft in Rosetten angeordnet sind, gehen bei 202° in fadenförmige Nadeln über, die bei 222—223° schmelzen.

Mit äthanolischer Pikrinsäure erhält man das Pikrat in feinen, gelben Nadelchen, die oberhalb 210° in lange Fäden übergehen und bei 233—234° schmelzen. Das Salz ist auch in heissem Äthanol ziemlich schwer löslich.

Zur Analyse wurde die Base aus Benzol umkrystallisiert und 3 Stunden bei 50—60° im Hochvakuum getrocknet.

2,782 mg Subst. gaben 7,25 mg CO ₂ und 1,54 mg H ₂ O	
C ₂₀ H ₂₁ O ₄ N	Ber. C 70,78 H 6,24%
	Gef. „ 71,11 „ 6,22%

Zusammenfassung

Es wurde eine neue Modifikation der Isochinolinsynthese von *Pomeranz-Fritsch* ausgearbeitet, bei welcher ein leicht zugängliches Amin mit Glyoxal-semiacetal zu einer *Schiff'schen* Base kondensiert und diese dann wie üblich in ein Isochinolinderivat übergeführt wird.

Die neue Methode gibt bei einfachen Isochinolinderivaten gute Ausbeuten, jedoch misslang es, nach dieser Methode Papaverin darzustellen.

Die Analysen wurden zum grössten Teil im mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AG. ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

129. Beitrag zum Problem der Decarboxylierung

4. Mitteilung¹⁾

von H. Schenkel und M. Schenkel-Rudin.

(17. III. 48.)

I. Decarboxylierung der Thiazolcarbonsäuren.

Die Decarboxylierung (Dec.) der Thiazolcarbonsäuren erfolgt wie bei den Pyridincarbonensäuren rascher in alkalischem Medium als in saurem. Die Leichtigkeit der CO₂-Abspaltung nimmt ab in der Reihenfolge: Thiazol-2-carbonsäure, Thiazol-4,5-dicarbonensäure, Thiazol-5-carbonsäure, Thiazol-4-carbonsäure.

Die Thiazol-2-carbonsäure dec. in Chinolin schon bei Zimmertemperatur merkbar, während sie in konz. H₂SO₄ erst bei 180° mit vergleichbarer Geschwindigkeit CO₂ abgibt.

Von der Thiazol-4-carbonsäure ist bekannt, dass sie sich bei höherer Temperatur vollständig zersetzt, ohne erst zu dec. Wir können dies für eine Temperatur von 202° in Naphtochinolin als Lösungsmittel bestätigen. Dagegen findet bei 184° in Chinolin nur Dec. statt, was aus dem Gewichtsverlust zu ersehen ist.

Die Thiazol-5-carbonsäure zerfällt in basischem Medium schon messbar bei 160°, während sie in konz. H₂SO₄ auch bei 230° nicht verändert wird.

Die Thiazol-4,5-dicarbonensäure dec. etwas rascher als die Thiazol-5-carbonsäure, und zwar wird wie Erlenmeyer und Morel²⁾ gefunden haben, von der Carboxylgruppe in 5-Stellung CO₂ abgespalten, ganz entsprechend der leichten Dec. der Thiazol-5-carbonsäure.

1. Thiazol-2-carbonsäure in Chinolin.

t°	1/T × 10 ⁶	k	log (k × 10 ⁴)	Molarität
23	3376	0,00016	0,204	5,28
62,1	2982	0,0084	1,924	5,26
74,1	2879	0,0253	2,403	5,30
91,9	2739	0,0595	2,775	5,34

¹⁾ 3. Mitt., Helv. **31**, 514 (1948).

²⁾ H. Erlenmeyer und Ch. J. Morel, Helv. **25**, 1073 (1942).