

### 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 DU<sup>1)</sup><sup>2)</sup>.

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 dés-aéré et saturé d'azote.

### RÉSUMÉ.

La *d,l*- $\alpha$ -irone dont la phényl-4-semicarbazone F. 174,5—175,5°, et que j'ai produite synthétiquement dès 1944 après avoir reconnu en 1943 la structure de l' $\alpha$ -irone d'iris, paraît posséder la structure trans (2,6) tandis que l' $\alpha$ -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  $\beta$ -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  $\gamma$ -irone et les dérivés de même type dans des mélanges avec leurs isomères fournit des indications illusoires.

Jusqu'à maintenant j'ai seul décrit des préparations de *d,l*- $\alpha$ -irone et *d*- $\alpha$ -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*<sup>3)</sup><sup>4)</sup>

von E. Schlittler und Joh. Müller.

(19. III. 48.)

Zur Synthese des Stickstoffrings des Isochinolins sind folgende fünf Typen von Ringschlüssen möglich<sup>5)</sup>:

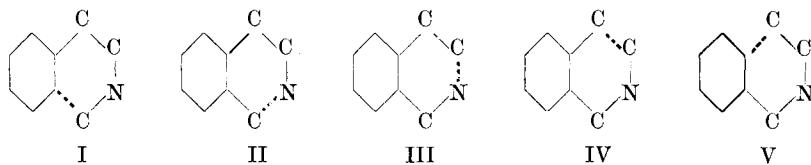
<sup>1)</sup> *Cary, Beckman*, J. Opt. Soc. Am. **31**, 682 (1941); *Weissberger*, Physical methods of organic chemistry **2**, 791, New-York (1946).

<sup>2)</sup> J'ai été assisté dans ces mesures par *P. Ardizio*.

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

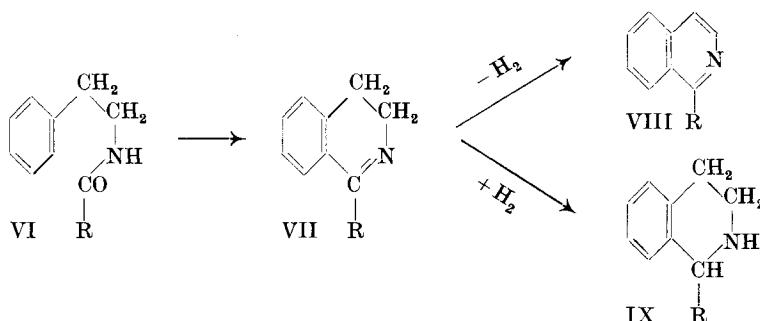
<sup>4)</sup> Weitere Teile der Diss. *Joh. Müller* erscheinen später.

<sup>5)</sup> 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.

Weitauß die wichtigste Isochinolinsynthese ist diejenige von Bischler-Napieralski (Typ I)<sup>1</sup>), 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)<sup>2</sup>) (z. B. zur Synthese des Papaverins<sup>3</sup>)) 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 Isochinolinringschluss 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 Aporphins<sup>4)</sup>, des Apomorphindimethyläthers<sup>5)</sup> und des Isothebainmethyläthers<sup>6)</sup>).

<sup>1)</sup> B. **26**, 1903 (1893).

<sup>2)</sup> E. Späth, F. Berger und W. Kuntara, B. 63, 134 (1930).

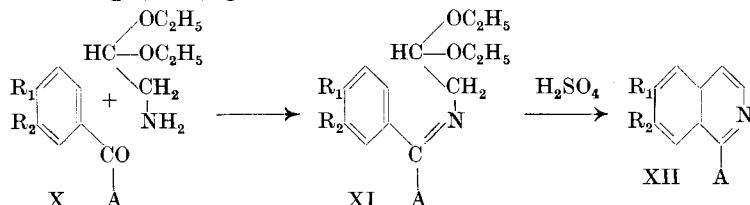
<sup>3)</sup> E. Späth und A. Burger, B. 60, 704 (1927).

<sup>4)</sup> J. Gadamer, M. Oberlin und A. Schoeler, Arch. Pharm. 263, 81 (1925)

<sup>5)</sup> J. M. Gulland, R. D. Haworth, C. J. Virden und R. K. Callow, Soc. 1929, 1666.

<sup>6)</sup> R. K. Callow, J. M. Gulland und R. D. Haworth, Soc. 1929, 1444.

Bei der *Pomeranz*<sup>1)</sup>-*Fritsch*<sup>2)</sup>-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.

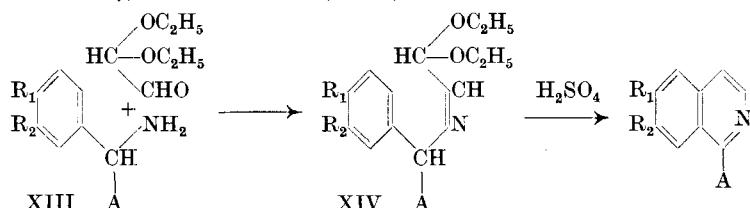


Falls A = H, R<sub>1</sub> = H und R<sub>2</sub> = positiver Substituent (OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>) ist, sind die Ausbeuten dieser Kondensation sehr gut. Schlechte Ausbeuten (weniger als 15%) wurden bis jetzt immer erhalten, wenn A nicht H, sondern eine Alkyl- oder Arylgruppe darstellte, d. 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 Ringschluss 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*<sup>3)</sup> 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 verlangt 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.

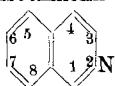


<sup>1)</sup> C. Pomeranz, M. 18, 1 (1897).

<sup>2)</sup> C. Pomeranz, M. 15, 299 (1894).

<sup>2)</sup> P. Fritsch, A. 286, 1 (1895).

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. $H_2SO_4 + POCl_3$ . . . . .	sehr wenig	2)
1-Benzylisochinolin . . . . .	Vorversuche . . . . .	negativ	4)
6-Methylisochinolin . . . . .	heisse konz. $H_2SO_4 + POCl_3$ . . . . .	wenig	2)
8-Methylisochinolin . . . . .	heisse konz. $H_2SO_4 + POCl_3$ . . . . .	18—20%	2)
8-Chlorisochinolin . . . . .	heisse konz. $H_2SO_4 + POCl_3$ . . . . .	sehr wenig	2)
7-Oxyisochinolin . . . . .	{ 76-proz. Schwefelsäure, 0° . . . . .	60—80%	3) 5)
7-Methoxyisochinolin . . . . .	{ 76-proz. Schwefelsäure, 0° . . . . .	60—80%	3) 5)
7-Äthoxyisochinolin . . . . .	{ 76-proz. Schwefelsäure, 0° . . . . .	60—80%	3) 5)
5-Oxyisochinolin . . . . .	neben dem 7-Derivat . . . . .	5%	5)
6,7-Methylendioxy-isochinolin . . . . .	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-benzyloxyisochinolin . . . . . (Pelletinsynthese)	wie oben . . . . .	12%	7)
6,7-Dimethoxyisochinolin . . . . .	aus subst. Benzalacetalamin . . . . . aus subst. Benzylacetalamin in heisser konz. $H_2SO_4 + As_2O_5$	negativ 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*<sup>9)</sup> erhalten werden.

Die *Schiff'schen* Basen wurden durch ein- bis mehrstündigiges Erhitzen der Komponenten auf 100—120°, 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 <sup>1)</sup>
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 kann<sup>2)</sup>:



Der Ringschluss der *Schiff'schen* Basen wurde unter den bei<sup>3)</sup><sup>4)</sup> 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 Literaturausbeuten; 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-stündigtes Kochen der Komponenten in Toluol in einer Ausbeute von 75 %. Nach fünftätigem Stehenlassen in 72-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 Phosphorpentoxid in siedendem Xylo 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.

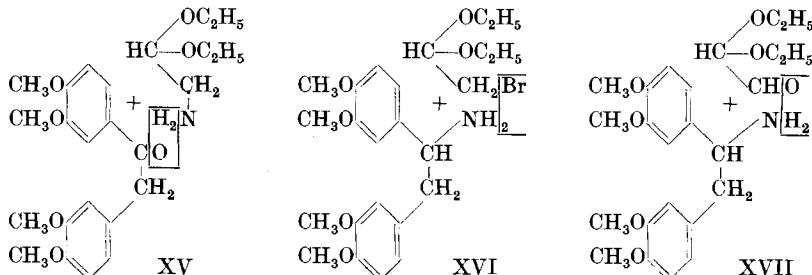
<sup>1)</sup> C. Pomeranz, M. 15, 299 (1894).

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

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

<sup>4)</sup> P. Fritsch, A. 286, 1 (1895).

*Fritsch*<sup>1)</sup> 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 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> war nicht mehr einwandfrei möglich.



*Allen und Buck*<sup>2)</sup> haben versucht, das für den Ringschluss nach der Methode von *Rügheimer und Schön*<sup>3)</sup> 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 Schmieren, die in heißer, konzentrierter Schwefelsäure vollkommen verkohlt.

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 ± 2°.

#### 1. Isochinolin nach der neuen Methode.

1,06 g Benzylamin und 1,4 g Glyoxal-semiacetal<sup>4)</sup> erwärmen sich beim Zusammengeben bis auf 40—50°. Das Gemisch wurde noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, dann in 50 cm<sup>3</sup> Äther aufgenommen und über geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Die

<sup>1)</sup> A. 329, 37 (1903).

<sup>2)</sup> Am. Soc. 52, 310 (1930).

<sup>3)</sup> L. *Rügheimer* und P. *Schön*, B. 42, 2374 (1909).

<sup>4)</sup> Helv. 18, 514 (1935).

Vakuumdestillation ergab 1,85 g *Schiff*'sche Base vom Sdp. 155—156°/16 mm. Diese wurde zum Ringschluss in 2 cm<sup>3</sup> konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> von 0° gelöst und langsam in 3 cm<sup>3</sup> 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. Jodmethylat, Smp. 161—163°.

### 2. 7-Methoxyisochinolin nach der neuen Methode.

Die Synthese wurde nach der Vorschrift von *Fritsch*<sup>1)</sup> 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°; Jodmethylat, Smp. 196—198°.

### 3. 1-Methylisochinolin<sup>2)</sup> nach der neuen Methode.

a) *Schiff*'sche Base: 0,48 g α-Phenyläthylamin wurden mit 0,5 g Glyoxalsemiacetal in 5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> von 0° gelöst und in 5 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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 CO<sub>2</sub> und 1,30 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>NS: 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-Methoxyacetophenon<sup>3)</sup> wurde aus m-Methoxybenzonitril<sup>4)</sup> mit Methylmagnesiumjodid erhalten, Aminoacetal<sup>5)</sup> aus Bromacetal<sup>6)</sup> mit flüssigem Ammoniak durch sechsständiges Erhitzen im Dreihäutkaven auf 105° (Ausbeute ca. 40%).

b) *Schiff*'sche Base: 1,30 g m-Methoxyacetophenon und 1,65 g Aminoacetal wurden in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Xylo 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 Xylo 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.

<sup>1)</sup> *P. Fritsch*, A. **286**, 1 (1895).

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

<sup>3)</sup> Vgl. *A. Clemm*, B. **24**, 826 (1891).

<sup>4)</sup> Vgl. *Organic Syntheses* **21**, 79 (1941).

<sup>5)</sup> *J. Böeseken* und *B. B. C. Felix*, B. **62**, 1310 (1929).

<sup>6)</sup> *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  $-10^\circ$  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 eingeengt.

Es ergaben: Fraktion 1: 4 mg Rohbase; Filterrückstand: 60 mg schwarze Schmiede. Fraktion 2: 2,5 mg Rohbase; Filterrückstand: 50 mg schwarze Flocken. Fraktion 3: 58 mg Rohbase; Filterrückstand: 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 Umkristallisieren aus Aceton schmolzen sie bei  $256-258^\circ$ .

### B. Synthese nach der neuen Methode.

#### Darstellung des $\alpha$ -[3-Methoxyphenyl]-äthylamins

a) m-Methoxyacetophenonoxim<sup>1)</sup>: Zu der Lösung von 5 g Hydroxylaminhydrochlorid und 2,5 g Natriumcarbonat in 13 cm<sup>3</sup> Wasser wurden 5 g m-Methoxyacetophenon und so viel Äthanol (ca. 20 cm<sup>3</sup>) 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<sup>3</sup> Äther ausgezogen, dieser mit der Oximphase vereinigt und bis auf ein Gesamtvolumen von 10-15 cm<sup>3</sup> eingeengt. Nach Zugabe von 3 cm<sup>3</sup> 50-proz. Natronlauge und Anreichen kristallisierte das Natriumsalz des Oxims spontan zu einem weissen, dicken Krystallbrei. Dieser wurde abgenutscht und zweimal mit je 10 cm<sup>3</sup> 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°, aus Hexan. Ausbeute: 3,74 g Oxim (= 68% der Theorie).

Zur Analyse wurde die aus Hexan umkristallisierte Substanz bei  $50-60^\circ/0,01$  mm sublimiert und  $1/2$  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<sup>3</sup>  $N_2$  ( $22^\circ$ , 741 mm)

$C_9H_{11}O_2N$  Ber. C 65,43 H 6,71 N 8,48%

Gef. „ 65,25 „ 6,64 „ 8,23%

b)  $\alpha$ -[3-Methoxyphenyl]-äthylamin-hydrochlorid<sup>2)</sup>: 1,87 g Oxim wurden in 20 cm<sup>3</sup> Äthanol und 20 cm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup>) zugegeben und zum Schluss eine Stunde geschüttelt. Nach dem Filtrieren wurde die saure Lösung einmal mit 30 cm<sup>3</sup> Äther ausgezogen, mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und 4-5 mal mit total 200 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat wurde bis auf 10 cm<sup>3</sup> eingeengt 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° oder Nadeln vom Smp. 166-167° 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<sup>3</sup>  $N_2$  ( $24^\circ$ , 733 mm)

2,58 mg Subst. verbr. 1,94 cm<sup>3</sup>  $AgNO_3$  ( $f = 0,250$ )

$C_9H_{14}ONCl$  Ber. C 57,60 H 7,52 N 7,46 Cl 18,89%

Gef. „ 57,31 „ 7,68 „ 7,34 „ 18,79%

<sup>1)</sup> Vgl. A. Klages, B. 36, 3589 (1903).

<sup>2)</sup> Vgl. K. W. Rosenmund, B. 43, 311 (1910).

c) *Schiff'sche Base*: 1,70 g  $\alpha$ -[3-Methoxyphenyl]-äthylamin (farbloses Öl, aus 2,11 g Hydrochlorid) und 2,0 g Glyoxalsemiacetal in 5 cm<sup>3</sup> 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 verminderter 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 cm<sup>3</sup> 72-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (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 cm<sup>3</sup> 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 (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)/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 Phosphorpanoxyd in absolutem Xylool 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 CO <sub>2</sub>	und	2,46 mg H <sub>2</sub> O
2,65 mg Subst.	gaben	148 mm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(22°, 749 mm)	
5,04 mg Subst.	verbr.	3,15 cm <sup>3</sup> AgNO <sub>3</sub>	(f = 0,250)	
C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ONCl	Ber.	C 63,01	H 5,78	N 6,68 Cl 16,91%
C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> NCl	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*<sup>1)</sup> 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.

<sup>1)</sup> Am. Soc. 52, 310 (1930).

Zur Analyse wurde im Hochvakuum destilliert.

4,238; 3,240 mg Subst. gaben 10,32; 7,88 mg CO<sub>2</sub> und 2,64; 2,09 mg H<sub>2</sub>O  
8,217 mg Subst. gaben 241 mm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 720 mm)  
4,112 mg Subst. verbr. 13,17 cm<sup>3</sup> Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

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

(Die Diäthylacetalfunktion wurde für 2 OCH<sub>3</sub> berechnet.)

c) Ringschluss:

Methode I: 1,27 g Schiff'sche Base wurden in 20 cm<sup>3</sup> 75-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (mit HCl) 2 Tage bei -10° und 2 Tage bei 15° stehen gelassen, dann mit Eis-Wasser auf 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 75-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 cm<sup>3</sup> konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> von 80—90° einfließen und kühlte nach einer Minute ab. Die erkaltete Lösung wurde langsam in 100 cm<sup>3</sup> kaltes Wasser eingetragen. Dieses erwärmt 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 cm<sup>3</sup> Benzol ausgeschüttelt, die Benzollösung zweimal mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingeengt.

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 cm<sup>3</sup> Benzol (11 Fraktionen) ergab 65 mg Base vom Smp. 220—222°. Aus den Mutterlaugen dieser Fraktionen, aus zwei weiteren, gelb gefärbten Benzolfraktionen 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 <sub>2</sub> und 1,54 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> 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. Mitteilung<sup>1)</sup>

von H. Schenkel und M. Schenkel-Rudin.

(17. III. 48.)

### I. Decarboxylierung der Thiazolcarbonsäuren.

Die Decarboxylierung (Dec.) der Thiazolcarbonsäuren erfolgt wie bei den Pyridincarbonsäuren rascher in alkalischem Medium als in saurem. Die Leichtigkeit der CO<sub>2</sub>-Abspaltung nimmt ab in der Reihenfolge: Thiazol-2-carbonsäure, Thiazol-4,5-dicarbonsäure, Thiazol-5-carbonsäure, Thiazol-4-carbonsäure.

Die Thiazol-2-carbonsäure dec. in Chinolin schon bei Zimmertemperatur merkbar, während sie in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> erst bei 180° mit vergleichbarer Geschwindigkeit CO<sub>2</sub> 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. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auch bei 230° nicht verändert wird.

Die Thiazol-4,5-dicarbonsäure dec. etwas rascher als die Thiazol-5-carbonsäure, und zwar wird wie *Erlenmeyer* und *Morel*<sup>2)</sup> gefunden haben, von der Carboxylgruppe in 5-Stellung CO<sub>2</sub> abgespalten, ganz entsprechend der leichten Dec. der Thiazol-5-carbonsäure.

#### 1. Thiazol-2-carbonsäure in Chinolin.

t°	1/T × 10 <sup>6</sup>	k	log (k × 10 <sup>4</sup> )	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

<sup>1)</sup> 3. Mitt., *Helv.* **31**, 514 (1948).

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