

Cette préparation a été réalisée de la manière la plus satisfaisante en cyclisant le mélange de pseudo-irones au contact de trifluorure de bore. La *dl*, α -irone considérée comme *cis* possède l'odeur de l' α -irone d'iris, ce qui n'est pas le cas des produits de cyclisation obtenus sous l'action de l'acide phosphorique à 85% ou de l'acide sulfurique à 62,5%, qui consistent surtout en isomère *trans*.

Dans de prochains mémoires seront décrits les dédoublements des *cis*- et *trans*-*dl*, α -irones et les isomérisations de γ -irones.

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

151. Beitrag zur Kondensation von Isochinolin-Pseudobasen mit Nitrotoluolen¹⁾²⁾

von Joh. Müller.

(4. V. 48.)

Zum Aufbau des Benzyl-isochinolin-Ringsystems (und damit auch des Aporphinsystems) bestehen theoretisch drei Wege³⁾:

1. Die *Bischler-Napieralski*-Methode, die fast durchwegs anwendbar ist (Versager³⁾⁴⁾).
2. Die *Pomeranz-Fritsch*-Methode, die bis heute aber erst für Alkyl- und PhenylDerivate mit Erfolg angewandt worden ist³⁾, und
3. Die von *Gadamer*⁴⁾ zur Synthese des Aporphins erstmals verwendete Kondensation einer N-Methyl-isochinolin-Pseudobase II mit einem o-Nitrotoluol zu 1-[o-Nitrobenzyl]-N-methyl-1,2-dihydro-isochinolin (III) (*Typ A*).

Sie ist ein Spezialfall einer schon früher bekannten Reaktion, denn die Pseudobasen quarternärer Isochinoliniumbasen I ergeben ganz allgemein mit Verbindungen, die ein aktiviertes Wasserstoffatom besitzen, Derivate, die am Kohlenstoff in 1-Stellung substituiert sind, wie die zahlreichen Kondensationen mit den Alkaloiden Cotarnin und

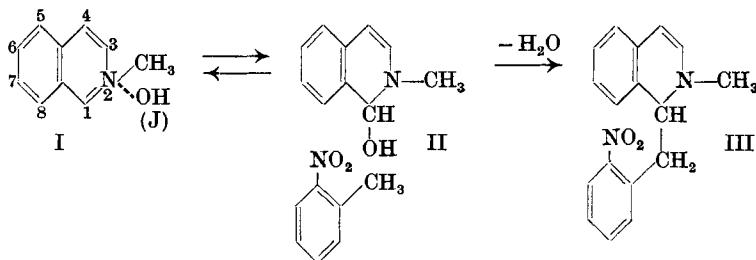
¹⁾ Diese Arbeit bildet den II. Teil der Diss. *Joh. Müller*, Basel 1948.

²⁾ Teil I, *Helv.* **31**, 914 (1948); Teil III, s. nachfolgende Arbeit.

³⁾ Vgl. *Helv.* **31**, 914 (1948) (erste Arbeit).

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

Hydrastinin¹⁾²⁾³⁾⁴⁾, Laudalin¹⁾ und Berberin⁵⁾ zeigen (Tetrahydroisochinolin, Typ B).



In der Tabelle sind die für die nachfolgenden Ausführungen wichtigen Reaktionen zusammengestellt.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, sind die Reaktionsbedingungen recht verschieden. Für die Kondensation von Isochinolin-jodmethylaten, die als Pseudobasen vom Typ A reagieren, ist Natriumalkylat nötig, während beim Typ B die Reaktion auch ohne Kondensationsmittel mehr oder weniger leicht eintritt. Bei den Kondensationsprodukten handelt es sich um gelbe bis rote, gut krystallisierende und in der Nähe von 100° schmelzende Substanzen, die in organischen Lösungsmitteln mäßig bis gut, in Wasser schwer löslich sind. Sie lassen sich in kochendem Eisessig oder in alkoholischer Kalilauge wieder in die Komponenten zerlegen.

In der vorliegenden Arbeit wurde zum Zweck einer Aporphin-alkaloidsynthese⁶⁾ versucht, die Pseudobase aus 7-Methoxyisochinolin-jodmethylat mit Nitrotoluolen zu kondensieren, was aber stets zu negativen Resultaten geführt hat. Parallelversuche mit unsubstituiertem Isochinolin-jodmethylat ergaben die entsprechenden Kondensationsprodukte. Folglich muss hier ein bisher noch nicht beachteter Einfluss des Substituenten im Isochinolinteil vorliegen.

Die bei den Versuchen gemachten Beobachtungen und die vergleichende elektronentheoretische Betrachtung der in der Tabelle zusammengestellten Reaktionen ergeben in Anlehnung an die Deu-

¹⁾ Vgl. auch die Literatur zur Tabelle.

²⁾ Kondensationen mit HCN: *M. Freund* und *H. Preuss*, B. **33**, 380 (1900); *H. Dekker*, B. **33**, 2273 (1900); *A. Hantzsch* und *M. Kalb*, B. **32**, 3109 (1899); **33**, 2201 (1900).

³⁾ Kondensationen mit Malonester, Acetophenon etc.: *C. Liebermann*, B. **37**, 2738, 2744 (1904); *E. Hope* und *R. Robinson*, Soc. **103**, 361 (1913); *M. Oberlin*, Arch. Pharm. **265**, 274 (1927).

⁴⁾ Kondensationen mit Meconin, Phtalid und Derivaten: *E. Hope* und *R. Robinson*, Soc. **99**, 1153 (1911); **105**, 2085 (1914); *M. Greenwood* und *R. Robinson*, Soc. **1932**, 1370.

⁵⁾ *G. M. Robinson* und *R. Robinson*, Soc. **111**, 958 (1917).

⁶⁾ Vgl. nachfolgende Arbeit.

Tabelle.

Pseudobasen-komponente	Nitrotoluolkomponente	Reaktions- bedingungen	Verlauf	Lit.
<u>Typ A</u> Isochinolin 	2-Nitrotoluol 6-Nitro-3,4-dimethoxytoluol 2-Nitro-3,4-dimethoxyacetonitril 6-Nitro-3,4-dioxy-methylentoluol 2,4-Dinitrotoluol *2,6-Dinitro-3,4-dimethoxytoluol	In Äthanol mit Na-Äthylat, kurzes Erwärmen auf 50 bis 60° und mehr-tägiges Stehen bei Zimmertemperatur od. analog in Methanol mit Na-Methylat.	gut gut gut gut gut mässig	¹⁾ ²⁾ ³⁾ ⁴⁾ ⁵⁾ neu neu
7-Methoxy-isochinolin 	2-Nitrotoluol 2,4-Dinitrotoluol *2,6-Dinitro-3,4-dimethoxytoluol	wie oben	negativ negativ negativ	neu neu neu
<u>Typ B</u> 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin 	*2-Nitro-3,4-dimethoxytoluol 2-Nitro-3,4-dimethoxyacetonitril	wie oben	negativ gut	³⁾ ³⁾
Laudalin 	*2-Nitro-3,4-dimethoxytoluol 2-Nitro-3,4-dimethoxyacetonitril *2,4-Dinitro-3-methoxytoluol	ohne Kondensationsmittel Na-Methylat erwärmen	negativ gut gut	³⁾ ³⁾ ⁶⁾

* Bedeutet: erschwerte Coplanarität – verminderte Reaktionsfähigkeit.

¹⁾ J. Gadamer, M. Oberlin und A. Schoeler, Arch. Pharm. **263**, 81 (1925).

²⁾ G. M. Robinson und R. Robinson, Soc. **105**, 1456 (1914).

³⁾ J. M. Gulland und C. J. Virden, Soc. **1929**, 1791.

⁴⁾ H. Avenarius und R. Pschorr B. **62**, 321 (1929).

⁵⁾ M. Oberlin, Arch. Pharm. **265**, 274 (1927).

⁶⁾ R. Robinson und J. Shinoda, Soc. **1926**, 1990.

Tabelle (Fortsetzung).

Pseudobasen-komponente	Nitrotoluolkomponente	Reaktions- bedingungen	Verlauf	Lit.
Cotarnin 	2-Nitrotoluol 4-Nitrotoluol *2-Nitro-3,4-dimethoxytoluol 2-Nitro-3,4-dimethoxyacetonitril 6-Nitro-3,4-dimethoxytoluol 2,4-Dinitrotoluol 2,6-Dinitrotoluol 2,4,6-Trinitrotoluol	m. Na-Methylat ohne Kond.m. ohne Kondensationsmittel Na-Äthylat Erwärmen ohne Kond.mittel kalt, ohne Kondensationsmittel	→ gut → mässig negativ gut mässig gut gut	1) 1) 2) 2) 3) 1) 1)
Hydrastinin 	2-Nitrotoluol 6-Nitro-3,4-dimethoxytoluol 2,4-Dinitrotoluol	Na-Äthylat Erwärmen ohne Kondensationsmittel	negativ negativ gut	3) 3) 1)
3-Methyl-hydrastinin 	2-Nitrotoluol 2-Nitro-5-methoxytoluol 6-Nitro-3,4-dimethoxytoluol 6-Nitro-3,4-dioxymethyltoluol 6-Nitro-3-methoxy-4-benzyloxytoluol 2,4,6-Trinitrotoluol	mit Na-äthylat in Äthanol, unter kurzem Erhitzen in Methanol ohne Kondensationsmittel	gut mässig gut gut gut gut	4) 4) 4) 4) 4) 4)

* Bedeutet: erschwert Coplanarität – verminderte Reaktionsfähigkeit.

¹⁾ E. Hope und R. Robinson, Soc. **99**, 2114 (1911).

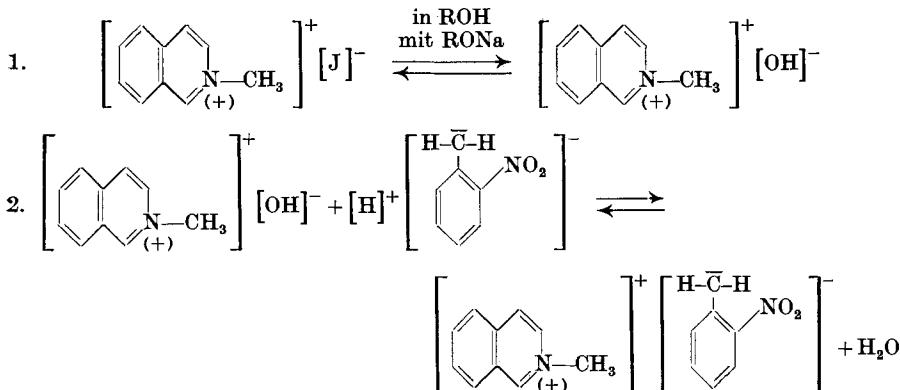
²⁾ J. M. Gulland und C. J. Virden, Soc. **1929**, 1791.

³⁾ G. M. Robinson und R. Robinson, Soc. **105**, 1456 (1914).

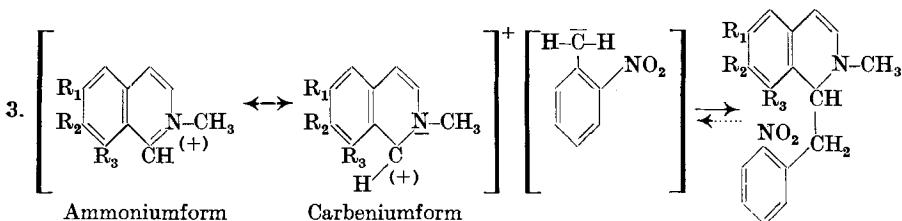
⁴⁾ M. Oberlin, Arch. Pharm. **265**, 274 (1927).

tungsversuche von *Lapworth*¹⁾ und *Robinson*²⁾ folgende Formulierung des Kondensationsmechanismus:

Die Reaktion lässt sich für die Basen vom Typ A in drei Stufen, für diejenigen vom Typ B in zwei Stufen (die erste fällt weg, die Doppelbindung von 3 nach 4 ist dabei hydriert) zerlegen:



Die Komponente mit dem aktivierte Wasserstoff (z. B. Nitrotoluol) soll in kryptoionischer Form reagieren, d. h. „dissoziiert“ in ein (Aralkyl) Anion und ein Proton, wobei ersteres an die Stelle der Hydroxylgruppe tritt, letzteres sich mit dem Hydroxyl zu Wasser verbindet. Das Eintreten dieser Reaktion wird sichtbar als intensive Dunkelrotfärbung der Reaktionslösung. Die Stufen 1 und 2 scheinen weitgehend nach rechts zu verlaufen. Bemerkenswert ist, dass sich die Dunkelrotfärbung beim 7-Methoxy-isochinolin sehr viel schneller (schon nach wenigen Sekunden) einstellt, als beim unsubstituierten Isochinolin (mehrere Minuten).



In Analogie zu der von Eistert³⁾ angegebenen Formulierung der Addition von Chlorwasserstoff an Schiffsche Basen ist nun der Isochinolinteil als mesomeres Kation aufzufassen, das sich in der absolut-alkoholischen Lösung in einem Zwischenzustand zwischen der Am-

¹⁾ Bei *E. Hope* und *R. Robinson*, Soc. **99**, 2117 (1911).

²⁾ l. c. ¹⁾ und ²⁾; *C. M. McLeod* und *G. M. Robinson*, Soc. **119**, 1470 (1921); *G. M. Robinson* und *R. Robinson*, Soc. **123**, 532 (1923).

³⁾ Bernd Eistert, Tautomerie und Mesomerie, Stuttgart 1938, Seiten 137, 138.

monium- und der Carbeniumform befindet. Je nach dem Charakter des C¹ und des N-Atoms wird das Anion näher mit diesem oder jenem in Beziehung treten. Kann das einsame Elektronenpaar der Methylengruppe in die Elektronenlücke des Carbenium-Kohlenstoffs eingelagert werden, so entsteht die feste C—C-Bindung des in 1-Stellung substituierten 1,2-Dihydro-isochinolins (Stufe 3). Nach dem vorliegenden Material scheint der Charakter der Substituenten R₁, R₂, R₃ für diese letzte Stufe sehr wesentlich zu sein.

Es lassen sich die Erscheinungen beim 7-Methoxy-isochinolin durch den induktiven (A-) und den elektromeren (+E-) Effekt¹⁾, den die Methoxylgruppe auf das System ausübt, plausibel machen.



Die Methoxylgruppe erhöht einerseits den polaren Charakter des Stickstoffs (Verstärkung der Ammoniumbase), was einen schnelleren Ablauf der Stufen 1 und 2 (Dunkelrotfärbung) zur Folge hat, sie erhöht anderseits den negativen Charakter des C¹, was die Bildung der C—C-Bindung erschwert.

Das gleiche Bild ergibt sich beim Cotarnin und Hydrastinin, wo die Methoxylgruppe in 8-Stellung die Kondensationsfreudigkeit des ersten sehr stark erhöht. Dieselbe Wirkung ist der Methylgruppe im 3-Methylhydrastinin zuzuschreiben.

Erfahrungsgemäss erweisen sich Cotarnin, 3-Methylhydrastinin und Isochinolin (Jodmethylat) als sehr gut, 6-Methoxy-tetrahydro-isochinolin, Laudalin und Hydrastinin als gut bis mässig und 7-Methoxy-isochinolin als schlecht kondensierend. Bei letzterem kann nur ein braunschwarzes, amorphes Produkt isoliert werden, das vermutlich durch eine schneller verlaufende Nebenreaktion entsteht.

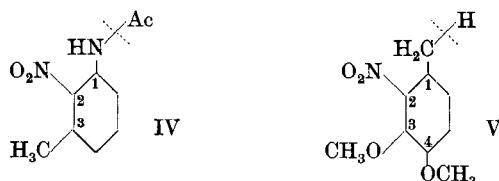
Ein Mass für die Grösse des Substituenten-Effektes ergab die Messung der Basenstärke, 1. der quaternären N-Methyl-isochinolinium-base und 2. ihres 7-Methoxyderivates durch elektrometrische Titration. Dabei wurden aus den p_H-Werten der 50-proz. Neutralisation folgende Basendissoziationskonstanten erhalten:

$$1. \quad K_b = 6,2 \cdot 10^{-3} \quad 2. \quad K_b = 7,1 \cdot 10^{-3}.$$

Beim Studium der Tabelle muss auffallen, dass gewisse Nitrotoluole auch mit normalerweise gut kondensierenden Basen nicht oder wider Erwarten schlecht reagieren. Bei der mit Methyl- oder Methoxygruppen substituierten Nitrotoluolkomponente machen sich sterische Einflüsse bemerkbar. So kondensieren z. B. 2-Nitrotoluol

¹⁾ Nach der englischen Bezeichnung: I-Effekt und R-Effekt.

und 6-Nitro-3,4-dimethoxytoluol gut; im 2-Nitro-3,4-dimethoxytoluol (V) hingegen scheint die Wasserstoffaktivierung so gering zu sein, dass keine Kondensation eintritt (Tabelle). Auch 2,6-Dinitro-3,4-dimethoxytoluol zeigt gegenüber 2,6-Dinitro-toluol vermindernde Reaktionsfähigkeit, ebenso 2,4-Dinitro-3-methoxy-toluol gegenüber 2,4-Dinitro-toluol. Als Ursache für diese Erscheinung wird in der neueren Literatur für eine Reihe analoger Fälle sterische Hinderung der Resonanz¹⁾ angegeben. *Verkade*²⁾ stellt beim Studium der Deacylierung von substituierten Nitroacetaniliden mittels Natriumäthylat unter anderem fest, daß beim 2-Nitro-acetanilid die Geschwindigkeitskonstante der Verseifung auf ungefähr den hundertsten Teil abfällt, wenn in Stellung 3 eine Methylgruppe steht (IV).



Er sieht als Grund für dieses Verhalten die Verdrängung der Nitrogruppe aus der Ebene des Benzolrings durch die räumlich grosse Methylgruppe und damit eine Erschwerung oder Verhinderung der Bildung einer coplanaren Reaktionsform. Auch bei den Nitrotoluolen ist dieser Effekt anzunehmen, da es sich im Prinzip um den gleichen Reaktionsmechanismus, die Abspaltung eines Kations handelt.

Experimenteller Teil.

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

1. Kondensationen mit Isochinolin-jodmethyle.

a) 1-[o-Nitrobenzyl]-N-methyl-1,2-dihydro-isochinolin.

Die von *Gadamer*, *Oberlin* und *Schoeler*³⁾ beschriebene Reaktion wurde wiederholt und bestätigt.

b) 1-[2', 4'-Dinitrobenzyl]-N-methyl-1,2-dihydro-isochinolin.

Zu der auf 40—50° erwärmten Lösung von 1,20 g Isochinolin-jodmethyle und 0,73 g 2,4-Dinitrotoluol in 15 cm³ wasserfreiem Methanol wurde unter gutem Rühren eine Lösung von Natriummethylat (0,20 g Na in 5 cm³ Methanol) gegeben und bei 37° stehen gelassen. Nach 4—5 Stunden, beim Animpfen schon nach einer halben Stunde, hatte sich das dunkelrote Kondensationsprodukt in Form von Aggregaten pyramidenförmiger Kristalle abgeschieden. Ausbeute 0,92 g (= 71% der Theorie), Smp. 94,5—96°, aus Methanol).

¹⁾ Eine Übersicht findet sich in: *G. W. Wheland*, The Theory of Resonance and its Application to Organic Chemistry, New York 1944, pp. 92, 136, 272.

²⁾ *P. H. Witjens*, *B. M. Wepster* und *P. E. Verkade*, R. 62, 201, 523 (1943); *B. M. Wepster*, Dissertation, Delft 1946.

³⁾ *J. Gadamer*, *M. Oberlin* und *A. Schoeler*, Arch. Pharm. 263, 81 (1925).

Zur Analyse wurde zwei Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

4,511; 4,490 mg Subst. gaben 10,36; 10,31 mg CO₂ und 1,85; 1,74 mg H₂O
2,413 mg Subst. gaben 265 mm³ N₂ (22°, 741 mm).

C ₁₇ H ₁₅ O ₄ N ₃	Ber. C 62,76	H 4,65	N 12,92%
	Gef. „ 62,52	„ 4,60	„ 12,39%
	„ 62,66	„ 4,34%	

c) 1-[2', 6'-Dinitro-3', 4'-dimethoxybenzyl]-N-methyl-1, 2-dihydro-
isochinolin.

In die auf 60° erwärmte alkoholische Natriummethylatlösung (0,06 g Na in 8 cm³ Äthanol) wurde ein fein pulverisiertes Gemenge von 0,50 g Isochinolin-jodmethylat und 0,45 g 2,6-Dinitro-3,4-dimethoxy-toluol¹⁾ eingetragen und noch 2 bis 3 Minuten unter gutem Schütteln oder Röhren bei dieser Temperatur gehalten, bis sich alles gelöst hatte. Dann wurde das sich langsam dunkelrot färbende Gemisch bei 35° stehengelassen. Nach vier Tagen, beim Animpfen schon nach einigen Stunden, hatten sich dunkelrote Krystalle des Kondensationsproduktes abgeschieden. Ausbeute 0,14 g (= 20% der Theorie). Smp. 131°, als Aggregate von roten, vierseitigen Pyramiden, aus Äthanol.

Zur Analyse wurde 90 Minuten bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

3,451 mg Subst. gaben	7,54 mg CO ₂ und 1,61 mg H ₂ O
2,446 mg Subst. gaben	255 mm ³ N ₂ (25°, 740 mm)
3,75 mg Subst. verbr.	12,00 cm ³ Na ₂ S ₂ O ₃ (f = 0,0517)
C ₁₉ H ₁₉ O ₆ N ₃	Ber. C 59,21 H 4,97 N 10,91 OCH ₃ 16,11%
	Gef. „ 59,64 „ 5,22 „ 11,62 „ 16,58%

In Methanol trat keine Kondensation ein. Natriummethylat scheint zu schwach zu wirken.

2. Kondensationsversuche mit 7-Methoxy-isoquinolin-jodmethylat.

- Mit o-Nitrotoluol.
- Mit 2,4-Dinitro-toluol.
- Mit 2,6-Dinitro-3,4-dimethoxy-toluol.

Die Reaktionen wurden nach den oben für die betreffenden Nitrotoluolkomponenten angegebenen Methoden ausgeführt. Zum Teil entstanden überhaupt keine festen Produkte, z. T. krystallisierte nach einigen Tagen das betreffende Nitrotoluol aus, z. T. entstand ein braunschwarzer, amorpher, glasig glänzender Körper, der auf dem Spatel über die Flamme gehalten nicht schmolz, sondern unter Aufflammen verbrannte. Wurde die dunkelrote Reaktionslösung eingeengt, in Benzol aufgenommen, mit Wasser wiederholt durchgeschüttelt, getrocknet und durch eine Säule von aktivem Aluminiumoxyd fliessen gelassen, so wurde das Nitrotoluolderivat grösstenteils eluiert unter Zurücklassung eines braunen Körpers auf der Säule. Im wässrigen Extrakt konnte quaternäre Base festgestellt werden.

Auch mit andern Kondensationsmitteln — vom Natriummethylat bis zum Kaliumamylat — liess sich die erwünschte Reaktion nicht herbeiführen.

3. Elektrometrische Titration der quaternären Basen.

Die Messungen wurden mit dem Pehavi-Gerät mit Antimon-gegen Kalomelelektrode durchgeführt. Eichungen mit Standartacetat und Boratpuffern erfolgten vor und nach der Messung. Es wurde eine frisch hergestellte 0,11-n. Lösung der Basen mit 0,1-n. Salzsäure titriert. Für den Punkt der 50-proz. Neutralisation ergaben sich folgende Werte (bei 21°):

N-Methyl-isoquinoliniumbase	7-Methoxy-derivat
P _{OH} ^{21°} 50% = p _B = 2,21	2,15
K _b = 6,2 (± 0,2) · 10 ⁻³	7,1 (± 0,2) · 10 ⁻³

¹⁾ M. Oberlin, Arch. Pharm. 263, 659 (1925).

Herrn Professor Dr. *H. Erlenmeyer* danke ich für die Überlassung der Apparatur zur Messung der Basendissoziationskonstanten.

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

Zusammenfassung.

Es wurden eine Reihe von Isochinolinpseudobasen mit o-Nitrotoluolderivaten kondensiert und dabei festgestellt, dass die Beschaffenheit beider Komponenten einen bestimmenden Einfluss auf die Ausbeuten an Reaktionsprodukt ausübt. Es wird eine Erklärung dafür gegeben, dass unter Umständen die Kondensation überhaupt nicht eintritt.

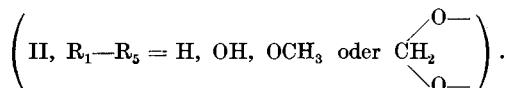
Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

152. Über die Konstitution des Isothebains^{1,2)}

von E. Schlittler und Joh. Müller.

(4. V. 48.)

Der in unsren Gärten angepflanzte, wild jedoch hierzuland nicht vorkommende Papaver orientale L. enthält als Hauptalkaloid Isothebain³⁾, ein Aporphinalkaloid. Aporphinalkaloide sind dihydrierte Phenanthrenderivate (II, Ring A, C, B), in welche noch ein Tetrahydropyridinring (Ring D) eingebaut ist. Man kennt heute etwa 20 bis 25 solcher Aporphinbasen, die sich durch die Verschiedenheit der Substituenten R₁–R₅ unterscheiden



In der Natur entstehen Aporphinalkaloide wahrscheinlich durch H₂-Entzug aus papaverinähnlichen Basen (I)⁴⁾. Synthetisch sind entweder solche Aporphinbasen selbst oder deren Methyläther nach der *Pschorr*'schen Phenanthrensynthese durch Diazotieren der Aminogruppe im Tetrahydroisochinolinderivat III erhalten worden.

¹⁾ Diese Arbeit bildet den III. Teil der Diss. *Joh. Müller*, Basel 1948.

²⁾ Teil I, *Helv.* **31**, 914 (1948); Teil II, s. vorgehende Arbeit.

³⁾ *J. Gadamer und W. Klee, Arch. Pharm.* **252**, 211 (1914).

⁴⁾ *R. Robinson, Soc.* **111**, 876 (1917).