

Berichtigung. In meiner Arbeit über Stereoisomerie der Diazoverbindungen hat sich ein unliebsames Versehen eingeschlichen; es heisst auf S. 1722 »dass die Antidiazoreihe die säurestabilen, die Syndiazoreihe die alkalistabilen Formen umfasst«. Dies ist, wie übrigens sonst überall ausgesprochen und nur hier leider verwechselt worden ist, dahin zu verbessern »dass die Antidiazoreihe die alkalistabilen, die Syndiazoreihe die säurestabilen Formen umfasst«.

Würzburg, im Juli 1894.

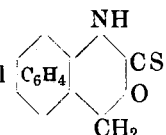
350. C. Paal und O. Commerell: Ueber das Thiocumazon und seine Umwandlung in Thiochinazoline.

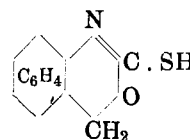
[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 9. Juli.)

Wird *o*-Amidobenzylalkohol mit Schwefelkohlenstoff in alkoholischer Lösung erhitzt, so bildet sich, wie vor einiger Zeit der eine von uns und E. Laudenheimer gezeigt haben¹⁾, eine gut krystallisirende Substanz von der Zusammensetzung C_8H_7NSO , welcher wir auf Grund ihrer Entstehungsweise, die analog derjenigen des Thio-

carbamidophenols²⁾, $C_6H_4 \begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} CS$, aus *o*-Amidophenol und

Schwefelkohlenstoff verläuft, folgende Constitutionsformel 

bezw. die tautomere  zugeschrieben haben. Wir be-

zeichneten diese Substanz wegen ihren nahen Beziehungen zu den Widman'schen Cumazonsäuren³⁾ als Thiocumazon. Das nachfolgend zu beschreibende Verhalten derselben gegen primäre Amine lieferte eine willkommene Bestätigung für die Richtigkeit der von uns aufgestellten Constitutionsformel.

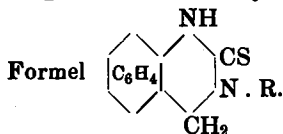
Lässt man auf das Thiocumazon primäre aromatische Basen einwirken, so entstehen gut krystallisirende, schwefelhaltige Substanzen, welche an Stelle des im Thiocumazon vorhandenen Sauerstoffs Stickstoff

¹⁾ Diese Berichte 25, 2978.

²⁾ Dünner, diese Berichte 9, 465.

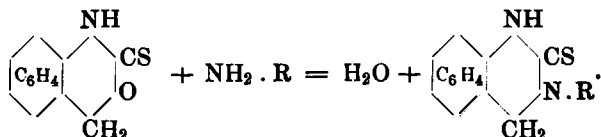
³⁾ Diese Berichte 16, 2576.

enthalten. Diese Körper erwiesen sich identisch mit den vor einiger Zeit von M. Busch¹⁾ aus *o*-amidobenzylirten aromatischen Aminen dargestellten Tetrahydrothiochinazolinen von der allgemeinen



Dass in letzteren wirkliche Chinazolinderivate vorliegen, hat M. Busch dadurch sicher nachgewiesen, dass es ihm gelang, sie durch Reduction in schwefelfreie Tetrahydrochinazoline überzuführen, die mit den von Busch und dem einen von uns auf synthetischem Wege dargestellten²⁾ identificirt werden konnten.

Die Einwirkung primärer Basen auf das Thiocumazon kann demnach durch folgende Gleichung veranschaulicht werden:



Wir haben Anilin und *o*- und *p*-Toluidin auf Thiocumazon einwirken lassen und so das Phenyl- bzw. das *o*- und *p*-Tolyltetrahydrothiochinazolin erhalten. Davon wurden das Phenyl- und *p*-Tolylderivat schon von Busch beschrieben (loc. cit.) Die *o*-Tolylverbindung ist inzwischen im hiesigen Laboratorium von Dr. F. Francis auf Veranlassung Busch's dargestellt worden (Privatmittheilung), so dass wir in der Lage waren, unsere Verbindungen mit den nach der Busch'schen Methode dargestellten direct zu vergleichen und die Identität festzustellen.

Thiocumazon.

Darstellung und Eigenschaften desselben sind schon beschrieben worden (loc. cit.). Die Verbindung wurde nach dem Abdestilliren des überschüssigen Schwefelkohlenstoffs und Alkohols im Wasserdampfstrom durch wiederholtes Umkrystallisiren isolirt. Dieses Verfahren war aber ziemlich verlustreich. Vortheilhafter erweist es sich, wie wir nachträglich gefunden haben, den nach dem Abdestilliren des Schwefelkohlenstoffs erhaltenen Rückstand in Alkohol zu lösen und alkoholisches Kali im Ueberschuss zuzugeben. Das schwer lösliche Kaliumsalz des Thiocumazons (loc. cit.) scheidet sich sogleich rein in glänzenden Blättern aus, wobei die Flüssigkeit zu einem Krystallbrei

¹⁾ Diese Berichte 25, 2853 und »Synthesen von Stickstoffkohlenstoffringen«, Habilit.-Schrift, Erlangen 1893.

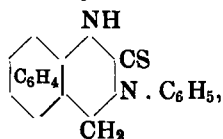
²⁾ Diese Berichte 22, 2683.

gesteht. Das Kaliumsalz wird nach dem Waschen mit Alkohol-Aether in Wasser gelöst und das Thiocumazon durch verdünnte Essigsäure in krystallinischen Flocken gefällt. Die Ausbeute an reiner Substanz beträgt ungefähr 25 pCt. der theoretischen Mengen. Etwas mehr Substanz und in kürzerer Zeit erhält man, wenn die alkoholische Lösung des *o*-Amidobenzylalkohols mit Schwefelkohlenstoff, anstatt sie rückfließend zu kochen, zwei Stunden im zugeschmolzenen Rohr auf ca. 120° erhitzt wird. Aus der Lösung fällt man nach dem Verflüchtigen des Schwefelkohlenstoffs das Thiocumazon als Kaliumsalz. In der ersten Mittheilung wurde angegeben, dass sich das Thiocumazon auch in Mineralsäuren löst. Diese Angabe beruht auf einem Irrthum, denn die Substanz wird aus ihren alkalischen Lösungen durch überschüssige verdünnte Mineralsäuren gefällt.

Reducirt man Thiocumazon in alkoholischer Lösung mit metallischem Natrium, so wird es vollständig in *o*-Toluidin übergeführt, welches durch Siedepunkt, Salze, Benzoylverbindung und Farbenreaction identificirt wurde.

Der Cumazonring zeigt sich somit im Vergleich zu anderen ringförmigen Verbindungen gegen energische Reductionsmittel wenig widerstandsfähig.

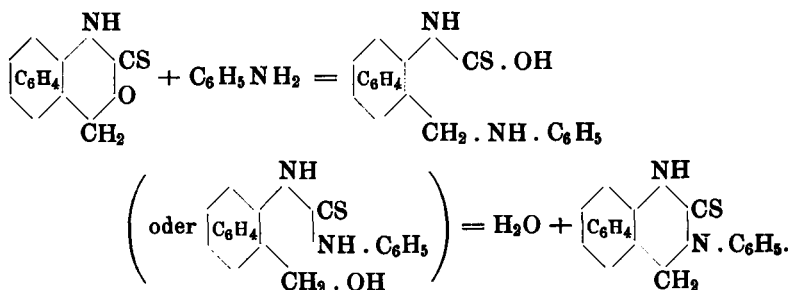
3(*n*)-Phenyltetrahydro-2-thiochinazolin,



wurde durch vierstündiges Kochen von 1 Theil Thiocumazon mit 4 Theilen Anilin erhalten. Das unangegriffene Anilin kann entweder durch Zusatz von verdünnter Essigsäure oder durch Destillation im Wasserdampfstrom vom Reactionsproduct getrennt werden. Dieses wurde durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Essigsäure und Alkohol, in welchem letzterem es auch in der Wärme schwerlöslich ist, in Gestalt prächtiger, glänzender, schwach gelblicher Blätter gewonnen. Der Schmelzpunkt der Substanz, welcher nach der ersten Krystallisation bei 245—246° liegt, erhöht sich nach öfterem Umkrystallisiren aus Essigsäure auf 260°. Durch Oxydation der in heissem Wasser suspendirten Substanz mit Kaliumpermanganat wurde sie in das durch seine Alkalilöslichkeit, seinen hohen Schmelzpunkt und die intensiv blaue Fluorescenz seiner alkalischen Lösungen gekennzeichnete, von M. Busch¹⁾ zuerst dargestellte 3(*n*)-Phenyltetrahydro-2.4-diketochinazolin übergeführt.

¹⁾ Habilitat.-Schrift: »Synthesen von Stickstoffkohlenstoffringen«, S. 83; s. a. Paal und Weil, diese Berichte 27, 44; Stewart, Journ. für prakt. Chem. 48, 318 und Paal, diese Berichte 27, 977.

Die Bildung des Thiochinazolins verläuft nicht quantitativ. Man erhält ungefähr 40 pCt. der theoretischen Menge. Daneben entstehen amorphe Producte, auch das Auftreten von Schwefelwasserstoff macht sich bemerkbar. Die Einwirkung des Anilins auf das Thiocumazon verläuft wahrscheinlich in zwei Phasen. Zuerst tritt Addition von Anilin unter Sprengung des Ringes am Sauerstoffatom ein, worauf sich die Wasserabspaltung unter Schliessung des Chinazolinringes vollzieht:



Das Auftreten eines derartigen labilen Zwischenproducts giebt voraussichtlich Veranlassung zu Nebenreactionen, denen die amorphen Producte, welche sich in nicht unerheblicher Menge finden, ihre Entstehung verdanken.

Analyse: Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$.

Procente: C 70.00, H 5.00, N 11.66, S 13.33.

Gef. » » 70.15, » 5.35, » 11.60, » 13.20.

o-Tolyltetrahydrothiochinazolin, $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$,

wurde wie die vorhergehende Verbindung aus Thiocumazon und *o*-Toluidin dargestellt. Durch Krystallisation aus Essigsäure und Alkohol erhält man es in schönen, bei 206° schmelzenden, glänzenden Blättern. Die Ausbeute beträgt ungefähr die Hälfte der theoretischen Menge.

Analyse: Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$.

Procente: C 70.87, H 5.51.

Gef. » » 70.73, » 5.64.

p-Tolyltetrahydrothiochinazolin, $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$,

wird durch vierstündiges Kochen des Thiocumazons mit 4 Theilen *p*-Toluidin dargestellt. Den Ueberschuss des letzteren entfernt man durch Destillation im Wasserdampfstrom und isolirt aus dem krystallinischen Rückstand die Thioverbindung durch Krystallisation aus Essigsäure und Alkohol. Schöne, schwach gelb gefärbte Blätter, deren Schmelzpunkt sich nach wiederholtem Umkrystallisiren von 235 auf 242° erhöht.

Ausbeute ungefähr 40 pCt. der Theorie.

Analyse: Ber. für $C_{15}H_{14}N_2S$.

Procente: C 70.87, H 5.51, N 12.60.
Gef. » » 70.64, 70.73, » 5.66, 5.64, » 12.35.

351. Paul Ehrlich und Alfred Einhorn: Ueber die physiologische Wirkung der Verbindungen der Cocaïnreihe.

(Eingeg. am 28. Juni; mitgeth. in der Sitzung von Hr. M. Freund.)

Die Untersuchungen von Filehne, Ehrlich und Poulsson ergaben, dass die anästhetische Wirkung, die dem Cocaïn eigen ist, sich nicht auf seine Spaltungsproducte erstreckt. Weder das Benzoyl-ecgonin, noch der Ecgoninmethylester oder das Ecgonin vermögen Anästhesie zu erzeugen, auch sind diese Substanzen viel — etwa 20 Mal — weniger toxisch als das Cocaïn.

Als sich beim Studium des Cocaïns die Thatsachen ergaben, dass sich nicht nur die esterbildende Methylgruppe durch andere Alkoholradicale ersetzen lässt, sondern auch die Benzoylgruppe durch andere Säureradicalen, welche sowohl der aliphatischen als der aromatischen Reihe angehören können, vertreten werden kann, und dass endlich auch die am Stickstoff befindliche Methylgruppe sich nicht nur durch Wasserstoff sondern auch durch andere Alkylgruppen ersetzen lässt, so wurden durch alle diese Beobachtungen die Wege gebahnt, zahlreiche neue Alkaloïde der Cocaïnreihe darzustellen, deren Menge sich durch Auf- findung der rechtsdrehenden Isomeren noch verdoppelte und deren physiologische Erforschung Interesse bieten musste.

Schon MacLagan¹⁾ erwähnt 1857, dass das Alkaloïd aus Erythi- oxylon coca, auf die Zunge gebracht, leichte Betäubung bewirkt. Diese Beobachtung fand aber ebenso wenig Beachtung als die Mittheilung, welche B. v. Anrep²⁾ 22 Jahre später, nämlich 1879 machte, dass das Cocaïn, unter die Haut gespritzt, diese an der Applicationsstelle unempfindlich gegen Nadelstiche macht. Erst als Koller³⁾ sich 1884 mit der physiologischen Erforschung des Cocaïns beschäftigte, fand dasselbe als örtliches Anästheticum Aufnahme in der ärztlichen Praxis.

Bald wurde auch von Knapp⁴⁾ und Zieminski⁵⁾ erkannt, dass das Cocaïn die Accomodationsbreite beschränkt und die Pupille er-

¹⁾ Journ. de Chim. et de Pharm. 29, 102.

²⁾ Arch. f. d. Physiol. 1879, Bd. 21, 38.

³⁾ Wiener med. Wochenschrift 1884, S. 1276.

⁴⁾ The New-York med. Rec. 1884.

⁵⁾ Inaugural-Dissertation, Dorpat 1884.