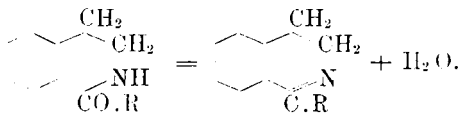


289. Amé Pictet und Francis W. Kay: Über eine synthetische Darstellungsmethode der Isochinolin-Basen.

(Eingegangen am 13. Mai 1909; mitget. in der Sitzung von Hrn. R. Pschorr.)

Die zahlreichen, in den letzten Jahrzehnten ausgeführten Arbeiten über die Konstitution der Opium-Alkaloide haben gezeigt, daß die meisten dieser Körper als Derivate einer und derselben Muttersubstanz, des 1-Benzyl-isochinolins, zu betrachten sind. Durch diesen Befund gewann letztere Base ein besonderes Interesse, und es hat nicht an Versuchen gefehlt, für sie, sowie überhaupt für die in Stellung 1 substituierten Isochinoline, bequeme und ergiebige synthetische Darstellungsmethoden herauszufinden; es sei hier auf die Untersuchungen von Rügheimer, Pomeranz, Fritsch, Decker, Pschorr und anderen hingewiesen. Leider aber konnte bisher keine der diesbezüglichen Bemühungen das gewünschte Resultat in vollkommen befriedigender Weise erreichen, indem die aufgefundenen Verfahren entweder zu umständlich oder einer allgemeinen Erweiterung nicht fähig waren.

Eine Ausnahme dürfte dennoch wohl in dieser Beziehung eine vor 16 Jahren von Bischler und Napieralski¹⁾ angegebene Methode bilden, die leider von ihren Verfassern nur skizziert wurde und doch, unserer Meinung nach, verdient hätte, weiter bearbeitet und erweitert zu werden²⁾. Bischler und Napieralski beobachteten, daß Acetyl- und Benzoyl- ω -phenyläthylamin, wenn sie mit Chlorzink oder Phosphorpentoxyd erhitzt werden, kleine Mengen basischer Produkte liefern, die sich von den ursprünglichen Substanzen durch einen Mindergehalt von 1 Mol. Wasser unterscheiden. Diese Basen hielten die Verfasser für substituierte Isochinoline, ohne jedoch einen Beweis dafür zu erbringen, sondern bloß deshalb, weil, nach ihrer Meinung, die Wasserabspaltung in plausibler Weise sich nur nach folgendem Schema vollziehen kann:



Außerdem waren bei dieser Reaktion die Ausbeuten so klein, daß sie kaum zu einer genauen Charakterisierung der Produkte hinreichten.

¹⁾ Diese Berichte **26**, 1903 [1893].

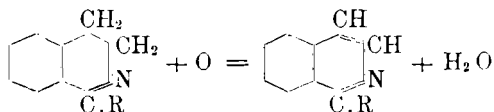
²⁾ Wie wir aus dem letzten Hefte dieser Berichte (S. 1184) ersehen, sprechen ebenfalls Walter Kropp und H. Decker die Absicht aus, die Bischler-Napieralskische Reaktion zur Synthese von Opium-Alkaloiden zu verwenden.

Es schien uns von Interesse, die Versuche von Bischler und Napieralski zu wiederholen, und womöglich in einer doppelten Richtung zu vervollständigen, nämlich in betreff 1. einer Verbesserung der erzielten Ausbeuten und 2. der Konstitutionsbestimmung der entstehenden Basen. Zu diesem Zweck haben wir einige Acylderivate des ω -Phenyläthylamins dargestellt und sie von neuem auf ihr Verhalten gegen wasserentziehende Mittel geprüft. Wir konstatierten zuerst, daß unter den von Bischler und Napieralski innegehaltenen Bedingungen (Erhitzen eines Gemisches des Amids mit Phosphorperoxyd oder Chlorzink auf hohe, über 200° liegende Temperaturen) in der Tat Kondensation eintritt, die aber von einer weiteren Zersetzung des Produktes begleitet wird, so daß die Ausbeute an Basen eine sehr kleine bleibt. Wir fanden weiter, daß dagegen die Reaktion ungemein glatter und ergiebiger vor sich geht, wenn man bei möglichst niedriger Temperatur arbeitet, was leicht durch Anwendung eines Lösungsmittels zu erzielen ist. Als solches erwiesen sich als sehr geeignet die Benzolkohlenwasserstoffe; je nachdem man Benzol, Toluol, Xylol usw. anwendet und die Lösung mit Phosphorperoxyd kocht, hat man es in den Händen, die Reaktion bei einer ganz bestimmten Temperatur sich vollziehen zu lassen, welche für jedes Amid verschieden ist und sich als die günstigste erwies. Zum Beispiel erfolgt die Kondensation des Acetylphenyläthylamins bereits in kochender Toluollösung, die des Phenyl- und Phenacylderivats dagegen erst in Xylollösung. Im allgemeinen wurde in folgender Weise operiert:

1 Teil des Amids wird in ca. 10 Teilen Toluol resp. Xylol, event. unter Erwärmung gelöst und die Lösung in einen Kolben eingetragen, in welchem sich bereits 2 Teile Phosphorperoxyd befinden. Der Kolben wird alsdann mit einem aufsteigenden Kühler verbunden und in einem Schwefelsäure- oder Metallbad zum Kochen erhitzt. Die Reaktion tritt fast sofort ein; das gelöste Amid wird rasch von dem Phosphorperoxyd absorbiert, indem dasselbe sich als eine halbflüssige, gelbe Masse zusammenballt, welche die gebildete Base als Metaphosphat enthält. Nach einer Viertelstunde ist die Reaktion beendet; die noch warme Flüssigkeit wird dekantiert (sie hinterläßt in der Regel beim Verdampfen keinen Rückstand des ursprünglichen Amids), die abgeschiedene Masse mit Wasser behandelt, worin sie sich rasch und vollständig löst, und aus der Lösung die Base durch Zusatz von Natronlauge ausgefällt. Die Ausbeuten an gereinigten Basen sind nach diesem Verfahren zwar nicht quantitativ (es bilden sich immer kompliziertere Nebenprodukte), doch befriedigend, und können bis 75 % der Theorie erreichen.

Was nun die Konstitution der so dargestellten Verbindungen als Dihydroisochinolin-Basen betrifft, so schien sie am besten durch gemäßigte

Oxydation festgestellt werden zu können, indem dabei zum Teil bereits bekannte Isochinolinbasen entstehen sollten. Diese Oxydation bereitete uns aber unerwartete Schwierigkeiten. Die Abspaltung von 2 Wasserstoffatomen im Sinne folgender Gleichung:



ist schwer auszuführen, indem der dihydrierte Pyridinring überraschenderweise eine sehr geringe Neigung zeigt, in den normalen überzugehen. Wir unterlassen es, die vielen Versuche zu beschreiben, die wir angestellt haben, um diese Reaktion glatt zu bewerkstelligen, und führen bloß an, daß das einzige Oxydationsmittel, welches uns zum Ziele führte, Kaliumpermanganat in berechneter Menge und in saurer Lösung ist. Mittels desselben konnten wir aus den phenylierten und benzylierten Hydrobasen das bereits beschriebene 1-Phenyl- und 1-Benzyl-isochinolin erhalten und genau identifizieren. Somit ist die Konstitution der Hydroverbindungen als Dihydroisochinolin-Basen festgestellt, gemäß der Voraussetzung von Bischler und Napieralski.



Benzoyl-phenyläthyl-amin, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, wurde aus Phenyläthylamin und Benzoylchlorid nach Schotten-Baumann bereitet und zeigte die von Bischler und Napieralski bereits beschriebenen Eigenschaften. Mit Phosphorpentoxyd in der oben angegebenen Weise behandelt, lieferte es ein basisches, dickflüssiges Öl, das im Vakuum destilliert wurde. Nach einem kleinen Vorlauf ging die Hauptmenge bei 188° unter einem Druck von 6 mm über. Da aber die Analyse zeigte, daß das Produkt eine kohlenstoffreichere Beimischung enthielt, so wurde die Fraktion nochmals der Destillation unterworfen, und zwar bei gewöhnlichem Druck. Es ging zuerst wieder ein kleiner Vorlauf über, dann folgte bei 320° (718 mm) die reine Hydrobase, welche bald zu einer weißen, krystallinischen Masse erstarrte. Diese wurde aus kochendem Petroleumäther, worin sie ziemlich schwer löslich ist, umkrystallisiert, und schied sich in derben, farblosen Prismen aus. Dieselben schmelzen bei $73\text{--}74^\circ$ (unkorr.); sie lösen sich sehr leicht in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroleumäther. In Wasser ist die Base so gut wie unlöslich.

0.1594 g Sbst.: 0.5102 g CO₂, 0.0940 g H₂O.

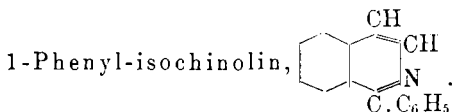
C₁₅H₁₃N. Ber. C 86.96, H 6.28.

Gef. » 87.29, » 6.56.

Das Chlorhydrat des Phenyl-dihydroisochinolin bildet in Wasser schwer lösliche, verfilzte Nadeln, die nach dem Trocknen im Vakuum über Phosphor-pentoxyd bei 222—223° schmelzen.

Aus der Lösung des Chlorhydrats fällt auf Zugabe von wäßriger Pikrinsäure das Pikrat als amorpher Niederschlag aus, der allmählich in den krystallinischen Zustand übergeht. Durch Umkrystallisieren aus wenig heißem Alkohol erhält man große, gelbe Stäbchen, die scharf bei 163° schmelzen.

Das Chlorplatinat wird beim Fällen einer Lösung des Chlorhydrats mit Platinchloridlösung als gelber Niederschlag erhalten. Es löst sich schwer in heißem Wasser, kann aber daraus nach Zusatz von Alkohol und Verjagen desselben durch kurzes Kochen umkrystallisiert werden. Es stellt dann dicke, zugespitzte, orangegelbe Prismen dar, die bei 229—230° unter Zersetzung schmelzen.



Wird das Phenyl-dihydroisochinolin mit der theoretischen Menge Kaliumpermanganat in saurer Lösung oxydiert, so verliert es 2 Atome Wasserstoff unter Bildung von Phenylisochinolin. Man löst 0.5 g der Dihydrobase in überschüssiger, verdünnter Schwefelsäure, erwärmt die Lösung auf dem Wasserbade und gibt allmählich und unter stetigem Schütteln 0.5 g Kaliumpermanganat, in 100 ccm Wasser gelöst, zu. Die Farbe des Permanganats verschwindet ziemlich langsam. Dann wird die Lösung abgekühlt und mit überschüssiger Natronlauge versetzt. Dabei fällt die freie Base gleichzeitig mit Manganhydroxyd aus. Der Niederschlag wird abfiltriert und die Base durch Auslaugen mit warmem Alkohol ausgezogen. Der warme, alkoholische Extrakt wird mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Erkalten krystallisiert die Base in kleinen, verfilzten Nadeln aus. Ausbeute 0.4 g, d. h. 80 % der Theorie. Zur Analyse wurde der Körper nochmals aus wäßrigem Alkohol umkrystallisiert und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Schmp. 93—94°.

0.1192 g Sbst.: 0.3842 g CO₂, 0.0573 g H₂O.

C₁₅H₁₁N. Ber. C 87.80, H 5.37.

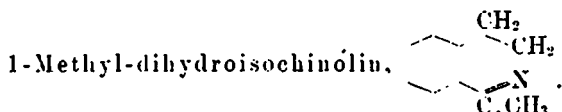
Gef. » 87.90, » 5.38.

Die Eigenschaften der Base stimmen mit denen des von Pomeranz¹⁾ aus Benzophenon und Aminoacetal zuerst dargestellten 1-Phenylisochinolin überein.

¹⁾ Monatsh. für Chem. 18, 5 [1897].

Das Pikrat entsteht als amorpher Niederschlag beim Versetzen einer neutralen Lösung des Chlorhydrats mit wäßriger Pikrinsäure. Aus heißem Wasser, in welchem es schwer löslich ist, umkrystallisiert, bildet es mikroskopische Kryställchen. Durch weiteres Umkrystallisieren aus heißem Alkohol erhält man es in großen citronengelben Schuppen vom Schmp. 164°.

Das Platinsalz löst sich schwer in Wasser, leichter in heißem Alkohol, und krystallisiert aus einem Gemisch der beiden Solvenzien in flachen, gelbroten Prismen, die beim raschen Erhitzen bei 242—243° unter Zersetzung schmelzen.



Diese Base ist bereits von Bischler und Napieralski dargestellt worden. Wir erhielten sie aus Acetyl-phenyläthylamin (3.2 g) und Phosphorpentoxyd (7 g) in kochendem Toluol. Die wäßrige Lösung des gebildeten Phosphats wurde mit Kalilauge übersättigt und die Base durch Destillation mit Wasserdampf übergetrieben. Das wäßrige Destillat wurde mit festem Kali versetzt und ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein farbloses Öl zurück, das sorgfältig fraktioniert wurde. Bei 236° (735 mm) (Bischler und Napieralski 237—242°) ging die Hauptfraktion über. Ausbeute 1 g, d. h. 35 % der Theorie.

0.2660 g Stbst.: 0.8058 g CO₂, 0.1812 g H₂O.

C₁₀H₁₁N. Ber. C 82.76, H 7.59.
Gef. » 82.62, » 7.62.

Das Chlorhydrat des Methyl-dihydroisochinolins bildet, aus einem Gemisch von Alkohol und Äther umkrystallisiert, lange, zerfließliche Nadeln, die gegen 160° schmelzen.

Das Pikrat fällt als krystallinischer Niederschlag beim Zusammenbringen der alkoholischen Lösungen der Base und der Pikrinsäure aus. Es wurde durch einmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt, worin es ziemlich leicht löslich ist. Es bildet kleine, monokline Tafeln, die bei 188—190° schmelzen.

Das Dichromat wird direkt in hübschen, roten Nadeln erhalten, wenn man die neutrale Lösung des Chlorhydrats mit Kaliumdichromatlösung versetzt. Beim Erhitzen zersetzt es sich zwischen 150° und 160°.

Das Platinsalz erhält man als blaßgelben Niederschlag durch Fällen einer Lösung des Chlorhydrats mit Platinchloridlösung. Aus heißem Wasser krystallisiert es in fast farblosen Blättchen, die bei 223° schmelzen.



Phenacetyl-phenyläthylamin, C₆H₅.CH₂.CH₂.NH.CO.
CH₂.C₆H₅, stellten wir dar durch Zusammenschütteln der äquimole-

kularen Mengen Phenyläthylamin und Phenacetylchlorid mit 20-prozentiger Natronlauge bei einer Temperatur unter 0°. Der käsig-e Niederschlag wird abfiltriert, gut mit Wasser ausgewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute fast quantitativ. Zur Reinigung wurde die Substanz in heißem Benzol gelöst und die Lösung mit Petroleum-äther bis zur bleibenden Trübung versetzt. Beim Erkalten scheidet sich die Verbindung in kleinen Blättchen aus, die bei 95° schmelzen.

13 g dieses Körpers wurden in kochender Nylollösung mit 25 g Phosphorpentoxyd behandelt. Das entstandene halb feste Produkt, in Wasser gelöst und mit Kali versetzt, lieferte 9 g (d. i. 75 % der theoretischen Ausbeute) eines schweren Öls von angenehmem Geruch. Es siedet unter gewöhnlichem Druck bei ca. 300° unter partieller Zersetzung und unter 12 mm Druck unzersetzt bei 196—197°. In einem Gemisch von Eis und Kochsalz erstarrt es nicht.

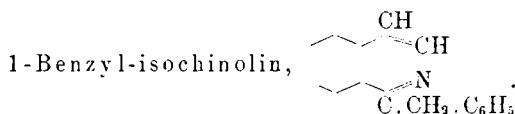
0.1551 g Subst.: 0.4924 g CO₂, 0.0972 g H₂O.

C₁₆H₁₅N. Ber. C 86.88, H 6.79.

Gef. » 86.58, » 6.96.

Das Pikrat des Benzyl-dihydroisochinolin bildet, aus heißem Alkohol umkrystallisiert, große, gelbe Tafeln, die bei 174—175° schmelzen. Das Salz ist fast unlöslich in kaltem Wasser, ziemlich leicht löslich dagegen in kochendem Alkohol und Benzol.

Das Chlorplatinat stellt nach dem Umkrystallisieren aus wäßrigem Alkohol ein orangegelbes, mikrokristallinisches, aus kleinen Körnchen bestehendes Pulver dar. Es schmilzt beim raschen Erhitzen bei 197° unter Zersetzung und ist schwer löslich in den gewöhnlichen Lösungsmitteln.



Das 1-Benzylisochinolin ist zuerst von Rügheimer¹⁾ durch Erhitzen von Isochinolin mit Benzylalkohol auf 220—240° und später von Decker und Pschorr²⁾ aus Methylisochinolon und Benzylmagnesiumjodid dargestellt worden. Dieselbe Verbindung haben wir erhalten, indem wir 2 Teile Benzyl-dihydroisochinolin in wenig Eisessig lösten, die Lösung auf dem Wasserbade erwärmten und mit einer verdünnten Lösung von 1 Teil Kaliumpermanganat langsam versetzten. Die Entfärbung erfolgt ziemlich rasch. Dann wurde die noch sauer reagierende Flüssigkeit alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert.

¹⁾ Diese Berichte **33**, 1719 [1900]; Ann. d. Chem. **326**, 264 [1902].

²⁾ Diese Berichte **37**, 3396 [1904].

Nach Eindampfen des Äthers blieb ein Öl zurück, das zum größten Teil erstarrte. Die gebildeten Krystalle wurden abgesaugt und aus einem Gemisch von Chloroform und Petroleumäther umkrystallisiert. Sie stellten alsdann wohl ausgebildete, farblose Prismen vom Schmp. 56° dar.

Das Chlorhydrat dieser Base ist in verdünnter Salzsäure wenig, in Alkohol leicht löslich. Aus seiner alkoholischen Lösung scheidet es sich beim langsamen Zusatz von Äther in schönen, langen, farblosen Nadeln aus.

Das Pikrat wird durch Vermischen der warmen, alkoholischen Lösung des Chlorhydrats mit alkoholischer Pikrinsäure gewonnen. Beim Abkühlen krystallisiert das Salz in kleinen, gelben, wohl ausgebildeten Prismen vom Schmp. 182° aus.

Das Platinsalz ist in heißem Wasser sehr schwer löslich und krystallisiert daraus in kleinen, gelbroten Nadeln, die bei 215° schmelzen.

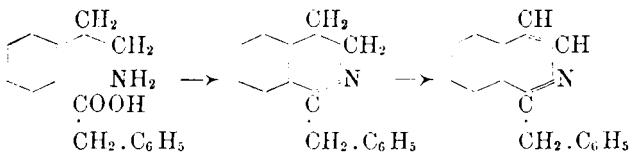
Diese Eigenschaften der Base und ihrer Salze stimmen mit denjenigen, die für das 1-Benzylisochinolin von Rügheimer, sowie von Decker und Pschorr angegeben worden sind, vollkommen überein.

Genf, 11. Mai 1909. Universitätslaboratorium.

290. Amé Pictet und Marie Finkelstein: Synthese des Laudanosins.

(Eingeg. am 15. Mai 1909; mitgeteilt in der Sitzung von Hrn. R. Pschorr.)

Die in der vorstehenden Abhandlung beschriebene Darstellungsmethode von Isochinolinderivaten schien geeignet zu sein, durch passende Erweiterung zur Synthese von Opiumalkaloiden anwendbar zu sein, und wir versuchten zuerst, mittels derselben zum Papaverin zu gelangen. Durch dieselbe Reihe von Reaktionen, die, von Phenyläthylamin und Phenyllessigsäure ausgehend, zum 1-Benzylisochinolin geführt hatte:



durfte man nämlich hoffen, aus 3,4-Dimethoxy-phenyläthylamin (Homoveratrylamin) und 3,4-Dimethoxy-phenyllessigsäure