

Die Substanz, durch Umlösen aus Wasser gereinigt, schmilzt bei 95°. Sie wurde im Vakuum zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.1849 g Stbst.: 0.4634 g CO₂, 0.0938 g H₂O.

C₉H₉N₂. Ber. C 67.9, H 5.7.

Gef. » 68.3, » 5.7.

Aus heißer, konzentrierter Salzsäure erhält man rote Kryställchen eines bei 280—285° sich zersetzenden Chlorhydrates, das in Eisessiglösung mit der berechneten Menge Phenanthrenchinon erhitzt, alsbald ein gelbes, flockiges Kondensationsprodukt ausfallen läßt. Durch Krystallisation aus Eisessig gewinnt man das Phenanthrochinolin-azin in gelblichen, filzigen Nadeln vom Schmp. 287—288°.

6.8-Dinitro-5-chinolytoluol-*p*-sulfamid.

Beim Eintragen des Sulfamids in 5 Teile Salpetersäure vom spez. Gewicht 1.5 erwärmt sich die Lösung alsbald auf 60°. Diese Temperatur wird eine halbe Stunde innegehalten, dann wird auf Eis gegossen und der krystallinische, gelbe Niederschlag aus 50-prozentigem Alkohol umkrystallisiert.

0.1230 g Stbst.: 0.2220 g CO₂, 0.0401 g H₂O. — 0.1295 g Stbst.: 17.5 ccm N (13°, 715 mm).

C₁₆H₁₂O₆N₄S. Ber. C 49.5, H 3.1, N 14.4.

Gef. » 49.2, » 2.7, » 15.0.

Das Dinitroderivat schmilzt bei 215°.

Universität Genf, Laboratorium für organische Chemie.

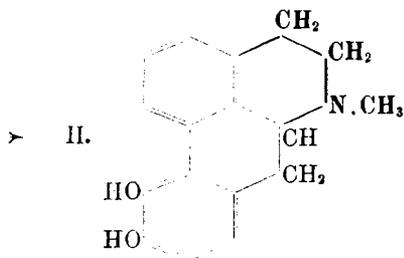
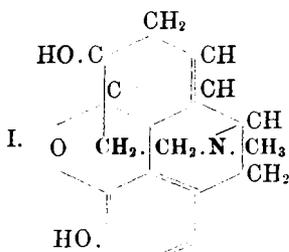
210. Adolf Kaufmann und Nicolaus Dürst:

Zur Synthese von Isochinolin-Derivaten. II¹⁾.

(Beitrag zur Konstitution der Morphin-Alkaloide.)

(Eingegangen am 3. Oktober 1917).

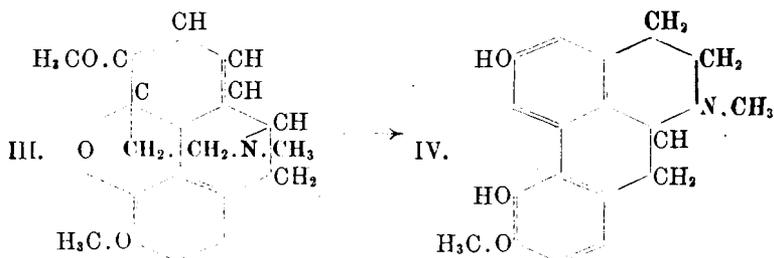
Als der beste Ausdruck für die Konstitution des Morphins (I.) gilt heute die sogenannte Brückenformel Knorrs²⁾. Dem Theobain käme die Formel III zu.



¹⁾ B. 49, 675 [1916].

²⁾ B. 40, 3341 [1907].

Unter dem Einfluß von starken Mineralsäuren, konzentrierter Salzsäure oder Chlorzinklösung entsteht aus Morphin das Apomorphin (II.), aus Thebain das Morphothebain (IV.), Derivate, deren Struktur von Pschorr mit Sicherheit festgestellt worden ist.



Als wesentlich für die vorliegende Arbeit sei nur hervorgehoben, daß nach der Knorr'schen Anschauung in den Naturalkaloiden keine Isochinolinderivate vorliegen, und diese sich erst nach Sprengung des Siebenringes beim Übergang zum Apomorphin resp. Morphothebain bilden. Unter welcher Form sich dabei die stickstoffhaltige Kette löst, um dann sofort zum neuen Ring zu schließen, ist nicht genau festgestellt worden. Es ist denkbar, daß die Kette intermediär einem der drei folgenden Bilder entspricht:

- 1) $-\text{N}(\text{CH}_2) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$,
- 2) $-\text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$,
- 3) $-\text{N}(\text{CH}_2) \cdot \text{CH} : \text{CH}_2$ ¹⁾.

Es schien uns wünschenswert, vorerst experimentell nachzuprüfen, ob Körper analoger Konstitution unter den für die Apomorphinbildung notwendigen Bedingungen in Isochinolinabkömmlinge überführbar seien. Setzt man dabei vorerst voraus, daß die verschiedene Hydrierungsstufe des Phenanthrenkerns in den beiden Alkaloiden — Morphin und Thebain — wohl ihren Einfluß ausübt auf die Leichtigkeit, mit der sich der Siebenring löst, aber beim Ringschluß zum Isochinolinkörper selbst nicht mehr in Betracht fällt, so kommt man von selbst zum Studium der Benzylamino-Substitutionsprodukte.

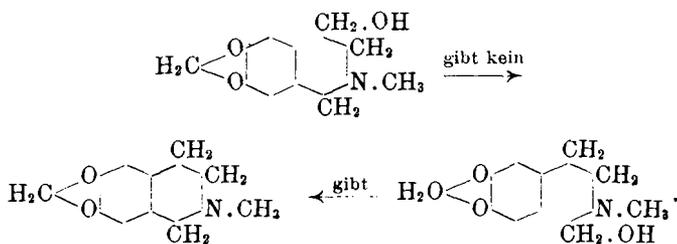
Nun sind diese allerdings schon des öfteren auf ihre Überführbarkeit in Isochinoline untersucht worden, so von E. Fischer²⁾, der aus Benzylamino-acetaldehyd vermittlems rauchender Schwefelsäure unter Wasserabspaltung und gleichzeitiger Oxydation Isochinolin

¹⁾ Siehe dazu auch die Vinylformel von Wieland und Kappelmeier, A. 382, 313 [1911].

²⁾ B. 26, 764 [1893]; s. a. Rügheimer, B. 42, 2375 [1909].

erhielt. Andererseits haben Goldschmiedt und Jahoda¹⁾ durch Erhitzen von Chloräthyl-benzylamin mit Chlorzink oder Vitriolöl kein Tetrahydro-isochinolin gewinnen können.

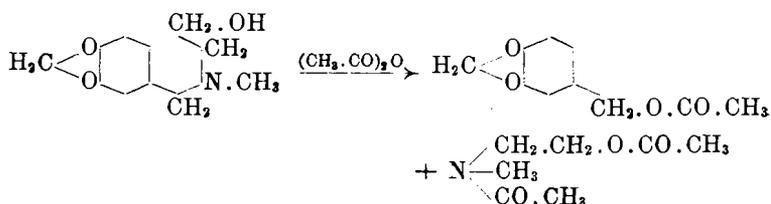
Trotz dieser wenig versprechenden Angabe glaubten wir gerade die Versuche Goldschmiedts wieder aufnehmen zu müssen, jedoch mit dem uns wesentlich erscheinenden Unterschiede, daß anstelle des Benzylamins ein im Benzolkern geeignet substituiertes Derivat zur Reaktion gebracht wurde, da ja bekanntlich Substituenten den gewünschten Ringschluß erleichtern. Als Ausgangsmaterial wählten wir deshalb das Piperonyl-oxäthyl-methylamin, das aus Piperonylmethylamin und Äthylenoxyd dargestellt wurde. Durch Abspaltung von einem Molekül Wasser hofften wir zu dem wertvollen Hydrohydrastinin zu gelangen. Leider wollte die Kondensation weder unter den Bedingungen der Apomorphinbildung noch beim Erhitzen mit Phosphorsäureanhydrid oder Verschmelzen mit wasserfreier Oxalsäure gelingen. Die auflockernde Wirkung der Methylendioxygruppe auf das *para*-ständige Wasserstoffatom, auf welche Decker gelegentlich seiner Hydrohydrastinin-Synthese aus Homopiperonylamin und Formaldehyd besonders aufmerksam machte, kommt hier also gar nicht zur Geltung, und es besteht ein auffallender Unterschied zwischen Methanol- und Äthanolbase, zwei sonst so ähnlich gebauten Körpern:



Der Grund hierzu mag wohl in dem außerordentlich großen Aufspaltungsvermögen der tertiären Benzylaminbasen — unter Bildung von Benzylalkohol und sekundärem Amin — liegen, denen gegenüber die tertiären Phenyläthylaminbasen viel widerstandsfähiger sind, wie dies von Tiffeneau und Führer²⁾ an zahlreichen Beispielen vor kurzem klar dargelegt worden ist. In der Tat spaltet sich auch unser Oxäthyl-methyl-piperonylamin beim Kochen mit Essigsäureanhydrid glatt in Piperonylacetat und [Acetyl-oxäthyl]-methyl-acetamid:

¹⁾ B. 24, Ref. 821.

²⁾ Bl. [4] 15, 162 [1914].



u. a. ein Reaktionsverlauf, der in seinen Resultaten dem Thebain-Abbau Freunds ganz analog ist.

Der Widerstand, den das Oxäthyl-methyl-piperonylamin der Ringschließung zum Hydro-hydrastinin entgegensetzt, möchte zur Schlußfolgerung führen, daß bei der Umwandlung von Morphin in Apomorphin resp. von Thebain in Morphothebain nicht ähnlich gebaute intermediäre Äthanolaminbasen supponiert werden dürfen. Bevor wir uns in diesem Sinne endgültig aussprechen, soll vorerst ein im Kern teilweise hydriertes Benzylamin untersucht werden.

Versuchs-Teil.

(Nach Versuchen von Niclaus Dürst.)

Piperonylen-methylamin, $\text{CH}_2\text{O}_2:\text{C}_6\text{H}_3:\text{CH}:\text{N} \cdot \text{CH}_3$.

Das Produkt ist bereits von Carl Andree¹⁾ kurz beschrieben worden.

Zu seiner Darstellung lösten wir 100 g Piperonal in der Kälte in der berechneten Menge alkoholischer Methylamin-Lösung (60 g 33-proz. Lösung) — noch besser ist wohl ein kleiner Überschuß, da das Piperonylen-methylamin vom Piperonal durch Destillation nicht zu trennen ist — ließen 24 Stdn. stehen, dampften dann den Alkohol ab und destillierten den Rückstand im Vakuum. Piperonylen-methylamin geht ohne Zersetzung bei 128—129° unter 10.5 mm Druck über (F. g. i. D.) (Andree 148° bei 16 mm).

Durch verdünnte Säuren wird der Körper leicht in die ursprünglichen Komponenten gespalten. Aus alkoholischer Lösung kann man dagegen durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure das Chlorhydrat (Schmp. 220°) ausfällen, das in Wasser leicht löslich ist und darin die Hydrolyse erst nach einigem Stehen oder beim Erwärmen erleidet. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich mit gelber Farbe.

Piperonyl-methylamin, $\text{CH}_2\text{O}_2:\text{C}_6\text{H}_3:\text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$.

Das Piperonylen-methylamin ist durch Natrium nach Ladenburg von Andree reduziert worden. Wir können dessen Angaben

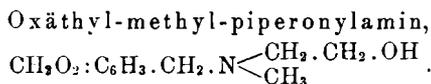
¹⁾ B. 35, 420 [1902].

bestätigen und beifügen, daß bei einem Versuche aus 10 g Ausgangsprodukt 3.3 g an reinem Piperonylamin erhalten wurde. Etwas bessere Ausbeuten erhält man bei der Reduktion mit Aluminiumamalgam in alkoholischer Lösung (ca. 50 %). Am meisten aber empfiehlt sich, das ungesättigte Kondensationsprodukt bei Gegenwart von Löwschem Platinmohr unter gewöhnlichem Druck in Alkohol oder besser noch Ätherlösung zu hydrieren.

Aber auch nach dieser Methode ging die Reduktion nicht ganz zu Ende. Die Absorption des Wasserstoffs verlangsamt sich, nachdem $\frac{1}{3}$ der berechneten Menge aufgenommen worden sind, dermaßen, daß die Operation vorteilhaft unterbrochen wird. Das Lösungsmittel wird dann abgedampft, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure aufgeköcht, wobei das nicht reduzierte Kondensationsprodukt in Piperonal und Methylamin gespalten wird. Der Aldehyd wird durch Ausschütteln mit Benzol entfernt und schließlich die saure Lösung mit Alkali übersättigt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Mit gepulvertem Kali getrocknet, destilliert nach dem Abdampfen des Äthers die Base unter 10 mm Druck konstant bei 126.5° (F. g. i. D.). Andree gibt 146° bei 12 mm Druck an¹⁾.

In 60-prozentiger Schwefelsäure löst es sich mit violetter Farbe. Das Chlorhydrat krystallisiert aus Alkohol in festen Spießeln und schmilzt bei 194°.

Das Acetylderivat siedet unter 15 mm Druck bei 208° und bildet eine schwere, farblose Flüssigkeit.



Piperonyl-methylamin verbindet sich leicht mit Äthylenoxyd. Zur Kondensation wurde das Oxyd in der fünffachen Menge Wasser gelöst und der äquivalenten Menge des Amins unter energischem Schütteln allmählich zugefügt. Die Vereinigung erfolgt unter starker Wärmeentwicklung. Sie wird durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbade zu Ende geführt. Das Reaktionsprodukt ist ein schweres, dickflüssiges Öl, das vom Wasser abgetrennt und mit Kali getrocknet wurde. Durch Ausschütteln des Wassers mit Äther erhält man einen weiteren Teil der Substanz. Sie wurde durch Fraktionieren im Vakuum gereinigt. Nach einem sehr geringen Vorlauf, der noch unverändertes Piperonyl-methylamin enthält, destilliert die Hauptmenge, ohne einen wesentlichen Rückstand zu hinterlassen, bei 172—173° unter 10 mm Druck.

¹⁾ B. 35, 421 [1902].

Oxäthyl-methyl-piperonylamin löst sich in 50-prozentiger Schwefelsäure ziemlich schwer und gibt nach kurzem Stehen dieselbe violette Farbreaktion wie Piperonyl-methylamin.

Die Alkoholgruppe wurde durch Kondensation mit Phenylisocyanat nachgewiesen. Das Phenylurethan krystallisiert aus Alkohol in langen, weißen Nadeln.

Weder beim Erhitzen des Amins in Toluollösung mit Phosphor-pentoxyd, noch beim Schmelzen im Vakuum mit wasserfreier Oxalsäure konnte ein Ringschluß unter Bildung von Hydro-hydrastinin konstatiert werden. Mit konzentrierter Salzsäure erhitzt, erhielten wir unter 100° nur das unten beschriebene Chlorid der chlorierten Base, bei einer Temperatur von 120° dagegen wird unter Verseifung der Methylendioxygruppe ein sodalöslicher Körper gebildet, den wir nicht weiter untersucht haben.

Aufspaltung des Oxäthyl-methyl-piperonylamins durch Essigsäureanhydrid.

Der Aminoalkohol wurde während mehrerer Stunden am Rückflußkühler mit 5 Tln. Essigsäureanhydrid gekocht und dann die Flüssigkeit im Vakuum stark konzentriert. Dabei gingen offenbar geringe Mengen der neuen Base über, denn im Destillate konnte Stickstoff nachgewiesen werden; als das Anhydrid jedoch mit Wasser zersetzt und mit Salzsäure eingedampft wurde, hinterblieb nur ein sehr unbedeutender Rückstand. Die Konzentrationslauge der Vakuumdestillation bildet eine braune, ölige Masse, die in wenig Wasser gegossen, nach einiger Zeit schmutziggelbe Krystalle abzuscheiden beginnt. Dessenungeachtet wurde alles während einer Stunde mit alkoholischer Kalilauge zum Sieden erhitzt und mit Dampf solange destilliert, bis die übergelassene Flüssigkeit keine alkalische Reaktion mehr aufwies. Sie wurde dann mit Salzsäure neutralisiert, auf dem Wasserbade eingedampft. Als Trockenrückstand hinterblieb ein sehr leicht wieder zerfließendes Salz, aus dem mit konzentrierter Lauge eine Base mit starkem Geruch, mit Pikrinsäure ein Pikrat ausgefällt wird, das wir, aus Alkohol-Äther umkrystallisiert, in feinen, gelben Nadeln vom Schmp. 148° isolierten. Der Vergleich zeigte, daß die Base mit dem bekannten Äthanol-methylamin-Pikrat identisch ist¹⁾.

Der mit Wasserdampf nicht flüchtige Teil des Reaktionsproduktes wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther extrahiert. Aus diesem mit Natriumsulfat getrockneten Lösungsmittel schied sich beim Verdunsten ein hellgelbes Öl ab, das bald in farblose Krystalle

¹⁾ Knorr und Mathes, B. 31, 1069 [1898].

bei 221° unter Zersetzung schmilzt, in Äther unlöslich, in Wasser und Alkohol leicht löslich ist.

0.1360 g Subst.: 7.2 ccm N (21°, 757 mm).

$C_{27}H_{28}O_4N_2Cl_2$. Ber. N 6.2. Gef. N 6.0.

Pikrinsäure gibt ein in Alkohol und Benzol schwer lösliches Pikrat vom Schmp. 212°.

Universität Genf, Laboratorium für organische Chemie.

**211. J. v. Braun, K. Heider und E. Müller:
Bromalkylierte aromatische Amine. (I. Mitteilung.)**

{Aus dem Chem. Institut der Universität und Techn. Hochschule Warschau.]

(Eingegangen am 4. Oktober 1917.)

Verbindungen basischer Art, in welchen ein chlor-, brom- oder jodhaltiger Alkylrest an den Stickstoff angegliedert ist, sind bis jetzt nur in dem Gebiete der aliphatischen Amine bekannt. Sie zeichnen sich, einerlei, ob es sich um primäre, sekundäre oder tertiäre Basen handelt, durch einen labilen Bau aus und fallen leicht der intra- oder extramolekularen Alkylierung anheim; das gilt insbesondere für die primären Basen, die zuerst vom β -Chlor- (resp. Brom-)äthylamin, $Cl.(CH_2)_2.NH_2$, an aufwärts bis zum ϵ -Chloramylamin, $Cl.(CH_2)_5.NH_2$, von Gabriel und seinen Schülern erhalten worden sind ¹⁾, und deren Reihe der eine von uns bis zum zwölften Glied verlängerte ²⁾; in etwas geringerem Maße gilt das für die tertiären Basen, wie z. B. $(CH_3)_3N.(CH_2)_2.Cl$, $C_5H_{10} > N.(CH_2)_3.Br$, deren Kenntnis wir besonders den Untersuchungen von Gabriel, Marckwald, Knorr und ihren Schülern ³⁾ verdanken: namentlich die chlorhaltigen unter ihnen sind so weit beständig, daß sie sich unzersetzt überdestillieren und einige Zeit in der Kälte aufbewahren lassen. Für Umsetzungen synthetischer Art scheinen aber auch sie zu labil gebaut zu sein, wenigstens haben sie nach dieser Richtung noch keine Anwendung gefunden; es mag sein, daß ihre nicht ganz leichte Darstellung daran mit die Schuld trägt.

Daß der Übergang des aliphatischen Stickstoffs in aromatischen Stickstoff die Beständigkeit dieser Klasse von Verbindungen wesent-

¹⁾ B. 21, 567, 2673 [1888]; 24, 3232 [1891]; 25, 421 [1892].

²⁾ J. v. Braun und Mitarbeiter, B. 38, 2340 [1905]; 39, 4110 [1906]; 44, 1464 [1911]; 45, 1970 [1912]; 46, 228 [1913].

³⁾ B. 29, 2389 [1896]; 34, 3541 [1901]; 37, 3507 [1904]; 39, 1420 [1906].